

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

Este exemplar corresponde a redação final da Tese
defendida por Cecília Maria Alves De Oliveira e
aprovado pela Comissão Julgadora.
08/07/87 Albert James Kascheres

"REATIVIDADE DE 2H-AZIRINAS-FUNCIONALIZADAS
COM HIDRAZINAS"

CECÍLIA MARIA ALVES DE OLIVEIRA

Tese de Mestrado

Orientador: ALBERT JAMES KASCHERES

1987

UNICAMP

BIBLIOTECA CENTRAL

Aos meus pais e irmãos

AGRADECIMENTOS

- Ao Prof.Dr. Albert James Kascheres pela orientação;
- À Universidade Federal do Piauí e a CAPES pelo apoio financeiro o qual permitiu-me realizar este trabalho;
- À Diretoria do Instituto de Química da UNICAMP, pela facilidade concedidas durante a realização deste trabalho;
- À Profa.Dra. Concetta Kascheres, ao Prof. Marcos Nogueira Eberlin e ao Cidão pelos espectros de massa;
- À Célia, Márcia, Carmen e Mitsue pelos espectros de infravermelho;
- Aos funcionários do Instituto de Química da Unicamp pela colaboração;
- Aos colegas do grupo de pesquisa;
- Aos Profs. da Universidade Federal do Piauí: Arimatéia, Graça, Afonso, Júnior e Rita pela amizade;
- Aos amigos Adley, Dena, Carminha, Lúcia, Nádia, Maria Helena, Suzana, Regina, Willian, Paulo, Lindinha, Rogério, Mara, Tania, Celinha, Marquinho e Jaça pela amizade e pela agradável convivência.
- Em particular, aos amigos Cleuza, Reinaldo, Hugo, Mari, Herrera, Fernando e Cida pelo incentivo e pela convivência amiga;
- À Rose e a Eliene pelos trabalhos de datilografia.

LISTA DAS PRINCIPAIS ABREVIACÕES EMPREGADAS

Me	Metil
DMSO	Dimetilsulfóxido
Bz	Benzil
DBU	1,3-diazobiciclo [5,4,0] undeceno-5
DABCO	Trietilenodiamina
IV	Infra-vermelho
Pir	Piridina
EM	Espectro de Massa
f	Absorção de Intensidade Fraca
F	Absorção de Intensidade Forte
pf	Ponto de Fusão
m	Sinal Múltiplo em Espectro de Ressonância ou Absorção de Intensidade Média no Espectro de Infravermelho
m/e	Razão massa/carga
ppm	Parte por milhão
s	Sinal simples
d	Sinal duplo
t	Sinal triplo
δ	Deslocamento químico em parte por milhão
v	Estiramento no espectro de infra-vermelho
RMP	ressonância Magnética Nuclear Protnica
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear Carbono-13
dd	Sinal Duplo Duplamente Desdobrado

RESUMO

As azirinas são intermediários sintéticos importantes na química de heterocíclicos.

No presente trabalho, reações de 3-fenil-2-formil-2H-azirina(41) e 3-fenil-2-formil-2-metil-2H-azirina(42) que possuem um grupo aldeído na posição 2 do anel, são investigadas. A reação de (41) com hidrazina leva a 4-amino-3-fenil-pirazol(57) e a reação de (42), que possui um substituinte metila adicional na posição 2 do anel, com o mesmo nucleófilo leva a 1,4-dihidro 3-fenil-5-metil-1,2,4-triazina (72) ou 1,2-dihidro 3-fenil-5-metil-1,2,4-triazina(72').

Por outro lado, é sabido que 3-fenil-2-formil-2H-azirina(41) em reação com vários reagentes de Wittig fornece azirinas vinil substituídas. Com base neste fato, foi preparado (E) 3-fenil-2H-azirina-2-acrilato de metila(44) e (E) 3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato de metila(45) a partir da reação do composto(41) e (42) com carbometoximetilenotrifenilfosforano(56).

O composto (44) em reação com hidrazina leva ao biciclo 1,3a,4,5,6,6a hexahidro-3-fenil-pirrólo [3, 2 c] pirazol-5-ona(77) e com fenilhidrazina obtém-se o 1,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1,3-difenil-pirrólo [3, 2 c] pirazol-5-ona(79). O composto(45) em reação com hidrazina fornece o biciclo 1,3a,4,5,6,6a-hexahidro-3-fenil-3a-metil-pirrólo[3,2c] pirazol-5-ona(82).

Os sistemas (44) e (45) mostram comportamento semelhante frente ao mesmo nucleófilo, independente do substituinte metila na posição 2 do anel presente no composto(45).

SUMMARY

Azirines are useful synthetic intermediates in heterocyclic chemistry. In the present work, reactions of 3-phenyl-2-formyl-2H-azirine(41) and 3-phenyl-2-formyl-2-methyl-2H-azirine(42) possessing an aldehyde group at C2 of the ring are investigated. Reaction of (41) with hydrazine led to 4-amino-3-phenyl-pyrazole(57) and reaction of (42) which has an additional methyl group at C2, with the same nucleophile led to 1,4-dihydro-3-phenyl-5-methyl-1,2,4-triazine(72) or 1,2-dihydro-3-phenyl-5-methyl-1,2,4-triazine(72').

On the other hand, it is known that 3-phenyl 2-formyl - 2H-azirine(41) when reacted with a number of Wittig reagents, affords vinyl substituted azirines. With this fact in mind were synthesized (E)-3-phenyl-2H-azirine-2-methyl-acrylate(44) and (E)-3-phenyl-2-methyl-2H-azirine-2-methyl-acrylate(45), from the reaction of (41) and (42) with carbomethoxymethylene triphenyl phosphorane(56). Compound(44) reacted with hydrazine to form bicyclo 1,3a,4,5,6,6a-hexahydro - 3-phenyl-pyrrolo [3, 2 c] pyrazole-5-one(77) and with phenylhydrazine to form 1,3a,4,5,6,6a-hexahydro-1,3-diphenyl-pyrrolo [3, 2 c] pyrazole-5-one(79).

Compound(45) and hydrazine afforded the bicyclo 1,3a,4,5,6,6a-hexahydro-3-phenyl-3a-methyl-pyrrolo [3, 2 c] pyrazole-5-one (82). Systems(44) and (45) showed similar behavior toward the same nucleophile regardless of the methyl substituted at C2 in (45).

ÍNDICE

Página

1.0 - INTRODUÇÃO

1.1 - As Azirinas	01
1.1.1 - Aspectos Gerais	01
1.1.2 - Reatividades de Azirinas	03
1.2 - Azirinas Funcionalizadas	06
1.3 - Objetivos	11

2.0 - DISCUSSÃO SOBRE A PREPARAÇÃO DOS REAGENTES 13

3.0 - DISCUSSÃO E CONCLUSÃO 17

3.1 - Reação entre 3-fenil-2-formil - 2H-azi rina (41) com hidrazina	17
3.2 - Reações de Caracterização	22
3.2.1 - Reação de (57) com benzaldeído ...	22
3.2.2 - Reação de (57) com acetilacetona .	24
3.2.3 - Reação de (57) com anidrido acé- tico	29
3.2.4 - Refluxo em Metanol do diacetami- do formado (67)	33
3.3 - Reação entre 3-fenil-2-formil-2-metil-2H -azirina (42) com hidrazina	35
3.4 - Reações de (E) 3-fenil-2H-azirina-2-acri lato de metila (44) e (E)-3-fenil-2-metil 2H-azirina-2-acrilato de metila (45) com hidrazina e fenil hidrazina	40
3.4.1 - Reação de (E)-3-fenil-2H-azirina 2-acrilato de metila (44) com hi drazina	41

3.4.2 - Reação de (E)-3-fenil-2H-azirina 2-acrilato de metila (44) com fe nilhidrazina	47
3.4.3 - Reação entre (E)-3-fenil-2-metil 2H-azirina-2-acrilato de metila (45) com hidrazina	52
3.5 - Metilação dos Sistemas pirrolo[3,2c]-pi razol-5-ona	57
3.5.1 - Metilação do 1,3a,4,5,6,6a-hexa hidro-1,3-difenil-pirrolo-[3,2c]- pirazol-5-ona(79)	58
3.5.2 - Metilação do 1,3a,4,5,6a-hexahi- dro-3-fenil-3a-metil - pirrolo- [3,2c]-pirazol-5-ona (82)	60
3.6 - Estereoquímica dos Sistemas pirrolo [3,2c] pirazol-5-ona	67
3.7 - Conclusão	72
4.0 - PARTE EXPERIMENTAL	74
4.1 - Síntese de 3-fenil-2-formil-2H-azirina (41)	74
4.1.1 - Síntese do cinamaldeído dimetil acetal (47)	74
4.1.2 - Síntese de 1-azido-1-fenil-2- <u>io</u> do-3,3-dimetoxi-propano (48)	74
4.1.3 - Síntese de 1-azido-1-fenil-3,3- dimetoxi-propano (49)	75
4.1.4 - Síntese de 3-fenil-2(dimetoxime til)-2H-azirina (50)	76

4.1.5 - Síntese de 3-fenil-2-formil- 2H-azirina (41)	76
4.2 - Síntese de 3-fenil-2-formil-2-metil- 2H-azirina (42)	77
4.2.1 - Síntese de 2-metil-cinamaldeído- dimetil-acetal (52)	77
4.2.2 - Síntese de 1-azido -fenil- 2-iodo-2-metil-3,3-dimetoxi-pro pano (53)	77
4.2.3 - Síntese de 1-azido-1-fenil-2-me til-3-3-dimetoxi-propeno (54)	78
4.2.4 - Síntese de 3-fenil-2-metil-2(di metoximetil)-2H-azirina (55)	79
4.2.5 - Síntese de 3-fenil-2-formil-2-me til-2H-azirina (42)	79
4.3 - Síntese do carboximetilenotrifenilfosfo rano (56)	80
4.3.1 - Síntese de bromoacetato de metila .	80
4.3.2 - Síntese de brometo de carboximeti la trifenilfosfonio	80
4.3.3 - Síntese do carboximetilenotrife- nilfosforano (56)	81
4.4 - Síntese de (E) 3-fenil-2H-azirina-2-acri- lato de metila (44)	81
4.5 - Síntese de (E) 3-fenil-2-metil-2H-azirina- 2-acrilato de metila (45)	82
4.6 - Reação de 3-fenil-2-formil-2H-azirina (41) com hidrazina	82

4.7 - Reação de 4-amino-3-fenil-pirazol (57) com benzaldeído	83
4.8 - Reação de 4-amino-3-fenil-pirazol (57) com acetilacetona	84
4.9 - Reação de 4-amino-3-fenil-pirazol (57) com anidrido acético	84
4.10 - Refluxo em Metanol do diacetamido pira <u>z</u> zol (67)	85
4.11 - Reação de (E) 3-fenil-2H-azirina-2-acri <u>l</u> lato de metila (44) com hidrazina	85
4.12 - Reação de (E) 3-fenil-2H-azirina-2-acri <u>l</u> lato de metila (44) com fenilhidrazina ..	86
4.13 - Reação de (E) 3-fenil-2-metil-2H-aziri <u>l</u> na-2-acrilato de metila (45) com hidra <u>z</u> zina	87
4.14 - Metilação de 1,3a,4,5,6,6a-hexahidro 3,5 -difenil-pirrolo-[3,2c]-pirazol- 5-ona (79)	88
4.15 - Metilação de 1,3a,4,5,6,6a-hexahidro- 3-fenil-3a-metil-pirrolo-[3,2c]-pira- zol-5-ona (82)	89
4.16 - Reação de 3-fenil-2-formil-2-metil-2H- azirina com hidrazina	90
BIBLIOGRAFIA	91

ÍNDICE DE TABELAS

	Página
Tabela I	39
Tabela II	63
Tabela III	65

ÍNDICE DE ESPECTROS

Espectro nº 1 de RMP	Composto 41	94
Espectro nº 2 de RMP	Composto 52	95
Espectro nº 3 de RMP	Composto 53	96
Espectro nº 4 de RMP	Composto 54	97
Espectro nº 5 de RMP	Composto 55	98
Espectro nº 6 de IV	Composto 42	99
Espectro nº 6 de RMP	Composto 42	100
Espectro nº 7 de RMP	Composto 44	101
Espectro nº 8 de RMP	Composto 45	102
Espectro nº 9 de RMP	Composto 57	103
Espectro nº 9 de IV	Composto 57	104
Espectro nº 10 de IV	Composto 60	105
Espectro nº 10 de RMP.....	Composto 60	106
Espectro nº 11 de IV	Composto 66	107
Espectro nº 11 de RMP.....	Composto 66	108
Espectro nº 12 de IV	Composto 67	109
Espectro nº 12 de RMP.....	Composto 67	110
Espectro nº 13 de IV	Composto 68	111
Espectro nº 13 de RMP.....	Composto 68	112
Espectro nº 14 de IV	Composto 77	113
Espectro nº 14 de RMP.....	Composto 77	114

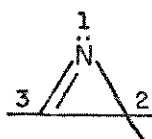
Espectro nº 14 de RMN ¹³ C.....	Composto 77	115
Espectro nº 15 de IV	Composto 79	116
Espectro nº 15 de RMP.....	Composto 79	117
Espectro nº 15 de RMN ¹³ C.....	Composto 79	118
Espectro nº 16 de IV	Composto 82	119
Espectro nº 16 de RMP.....	Composto 82	120
Espectro nº 16 de RMN ¹³ C.....	Composto 82	121
Espectro nº 17 de IV	Composto 84	122
Espectro nº 17 de RMP.....	Composto 84	123
Espectro nº 17 de RMN ¹³ C.....	Composto 84	124
Espectro nº 18 de IV	Composto 87	125
Espectro nº 18 de RMP.....	Composto 87	126
Espectro nº 18 de RMN ¹³ C.....	Composto 87	127
Espectro nº 19 de IV	Composto 72	128
Espectro nº 19 de RMP.....	Composto 72	129

1 - INTRODUÇÃO

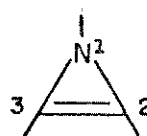
1.1 - AS AZIRINAS

1.1.1 - ASPECTOS GERAIS

Azirina é o termo usado para descrever heterocíclicos de 3 membros contendo um átomo de nitrogênio e uma dupla ligação. Estes heterocíclicos são identificados por duas estruturas isoméricas (1 e 2).



2H - azirina
(1 azirina)
1

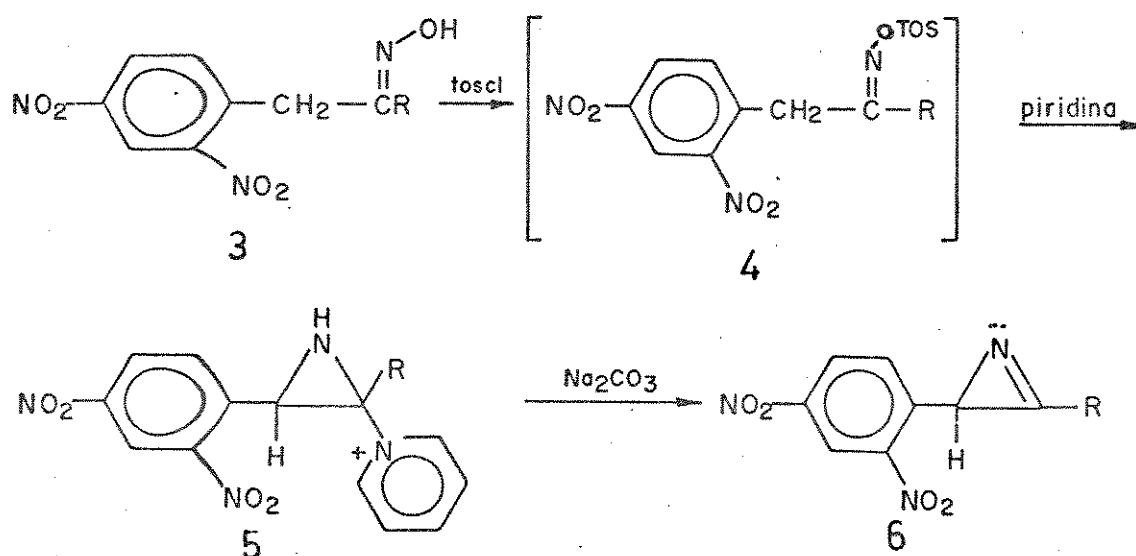


1H azirina
(2 azirina)
2

Igualmente a todos os anéis de 3 membros, as azirinas possuem uma característica que lhes identifica: uma compressão nos ângulos das ligações e um encurtamento das mesmas, que reflete uma grande tensão no anel. Devido a esta condição de anel tensionado, estes heterociclos possuem maior reatividade se comparados aos seus análogos de cadeia aberta.

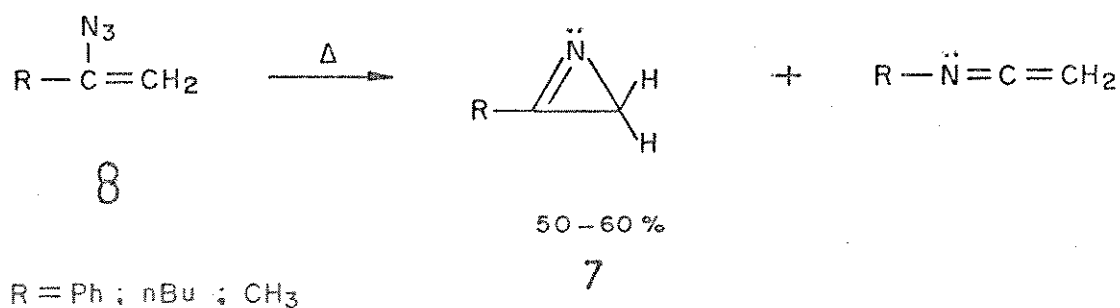
A química das azirinas tem história recente. A primeira síntese conhecida destes compostos foi desenvolvida por Neber e colaboradores em 1932^{1,2} quando estudavam reações de oxima p-toluenossulfonato em presença de base para obter aminocetonas. Depois de preparado, o p-toluenossulfonato, derivado da oxima(3), na presença de base(piridina), convertia-se no intermediário p-toluenossulfonato

(4) e depois em aziridina(5) que em seguida ao ser tratada com Na_2CO_3 passava a 2H-azirina(6).

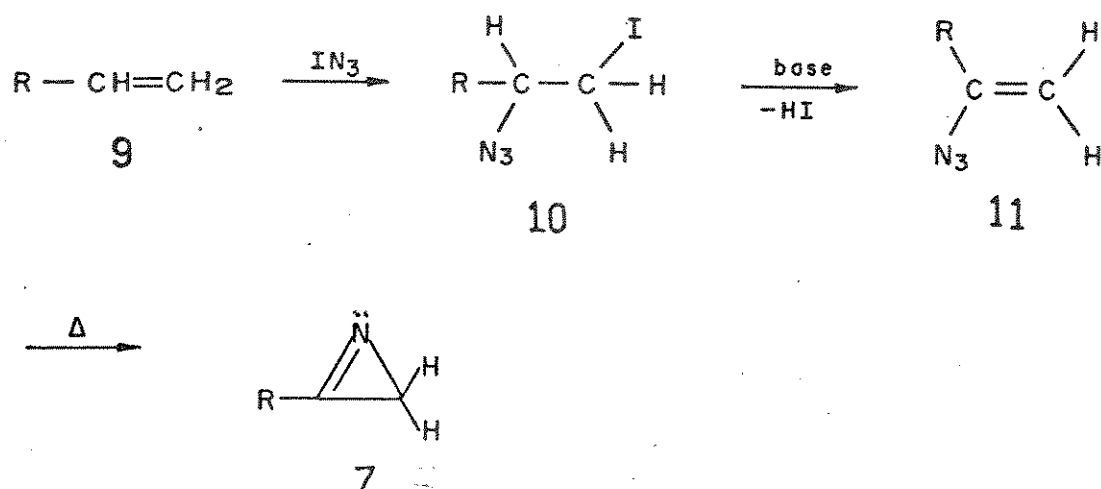


Tendo em vista a grande instabilidade e grande reatividade de da 2H-azirina(6) sintetizada, tiveram início investigações acerca da síntese de tais heterocíclicos, levando a um aperfeiçoamento do método de Neber^{3,4} e a tentativa de síntese de novos heterocíclicos.

Smolinsky desenvolveu a primeira síntese mais geral da preparação de 2H-azirinas(7), através da pirólise de vinil azidas^{5,6}(8)



Mais tarde, A. Hassner, S.A. Levy e F.W. Fowler, mostraram que o azoteto de iodo adicionado a compostos olefínicos (9)^{7,8} levavam a iodoazidas (10) que sofriam eliminação de HI para dar vinilazida (11). A pirólise de vinilazida resultava em 2H-azirinas (12).



1.1.2 - REATIVIDADE DE AZIRINAS

Como foi mencionado, a grande tensão do anel confere grande reatividade às azirinas. Estes compostos tem servido de reagente em síntese orgânica e são comprovadamente precursores de novos e já conhecidos heterocíclicos.

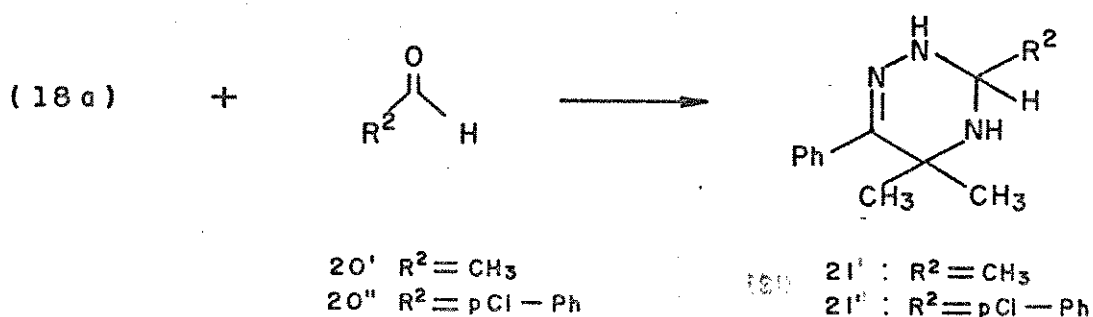
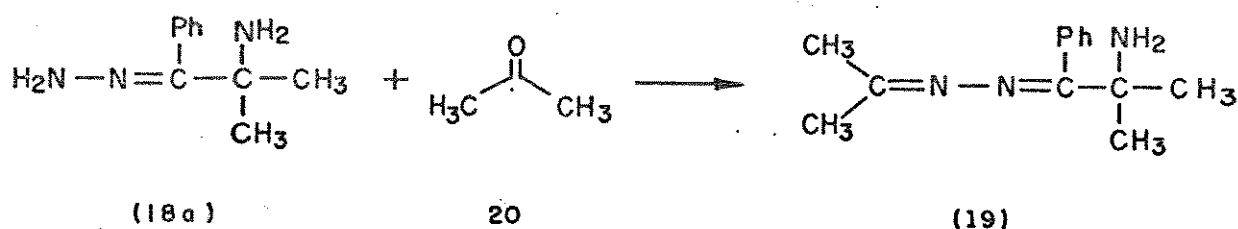
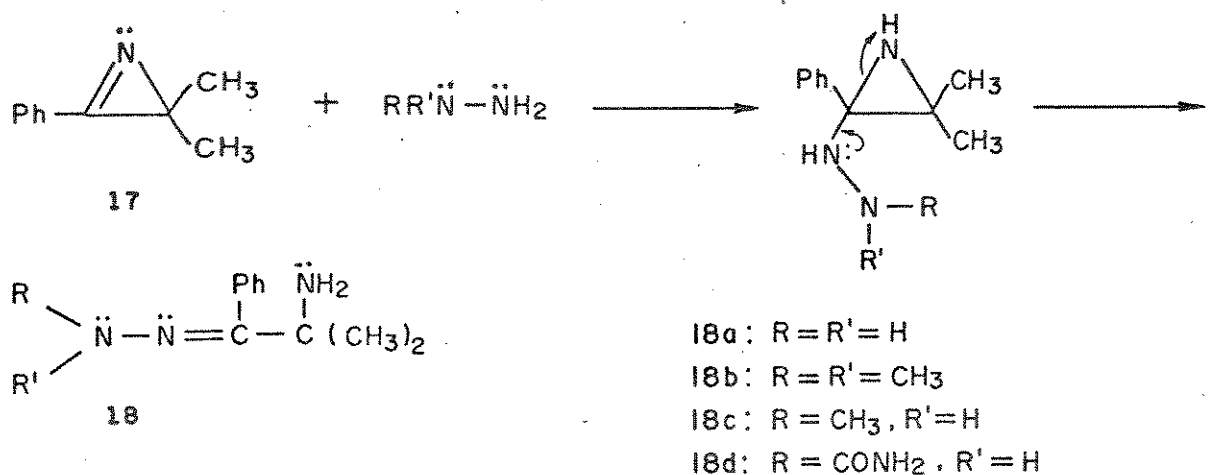
A maior parte dos trabalhos sobre azirinas concentra-se em cicloadições térmica⁹ e fotoquímica¹⁰, entretanto, as azirinas são compostos extremamente versáteis e possuem reatividade comprovada tanto frente a sistemas nucleofílicos¹¹ quanto eletrofílicos¹².

Interessa-nos, particularmente, ressaltar a reatividade e o comportamento de azirinas frente a reagentes nucleofílicos nitrogenados como aminas e hidrazinas.

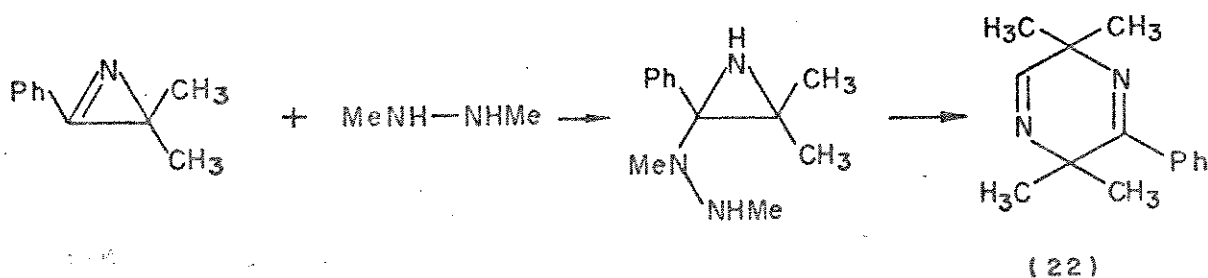
Smolinsky e Feuer¹³ estudaram o comportamento de anilina e vários derivados frente a 2H-azirinas (13).

O centro eletrofílico destes compostos, a ligação (C=N)

São conhecidas também reações de hidrazina e derivados com 3-fenil 2-dimetil 2H-azirina (17)¹⁵ onde se observa abertura do anel de três membros como os compostos 18a-d. O composto 18a reage com sistemas carbonilados (20), (20') e (20'') levando ao composto de cadeia aberta (19) e heterocíclicos como 1,2,4-triazina (21) e (21').



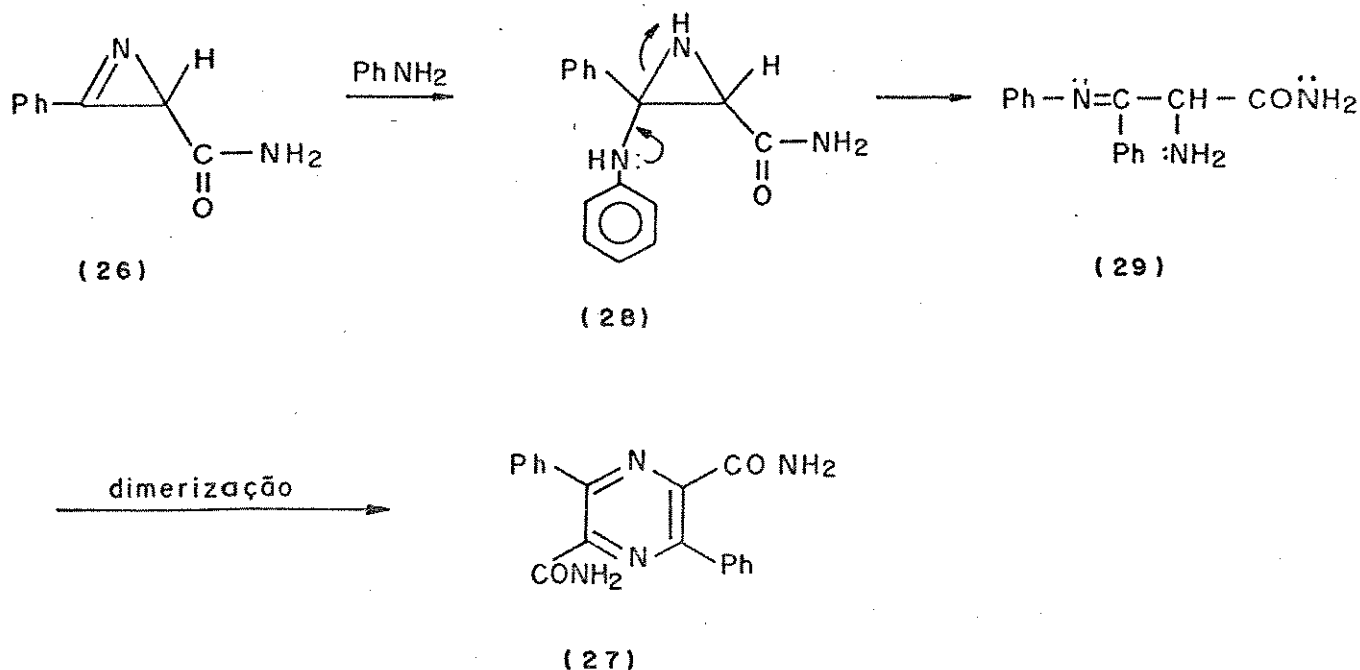
O composto (17) reage também com 1,2 dimetil hidrazina levando a pirazina (22).



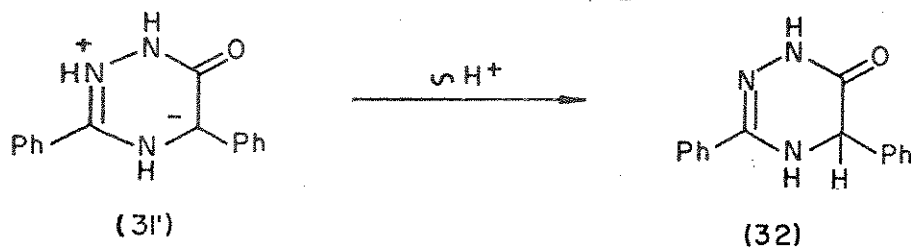
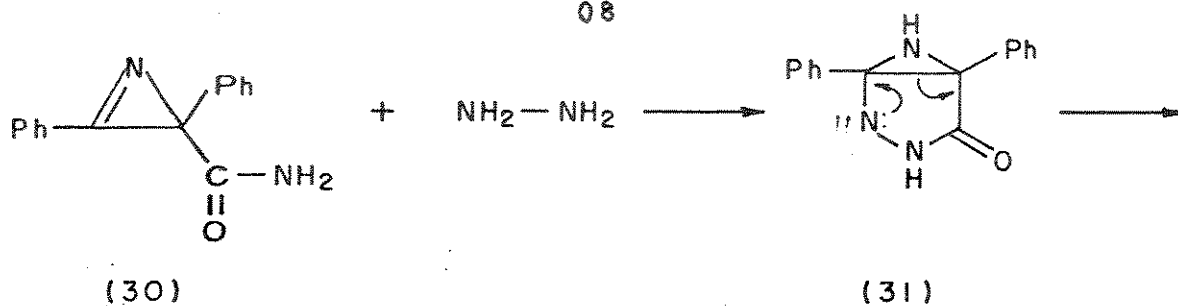
Interessa-nos detalhar o comportamento das azirinas funcionalizadas frente a nucleófilos tipo hidrazina e derivados.

Tarozenon Nishiwaki e colaboradores^{19,20} estudaram o comportamento de azirinas funcionalizadas, onde grupos carbonila são introduzidos na posição 2 do anel, frente a nitrogenados tipo arilamina e hidrazina.

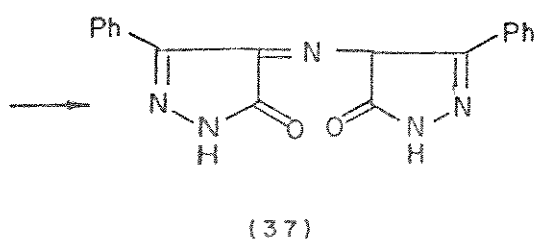
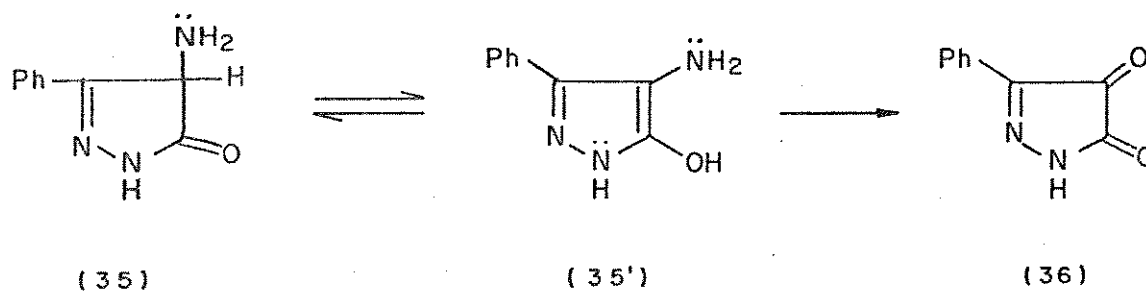
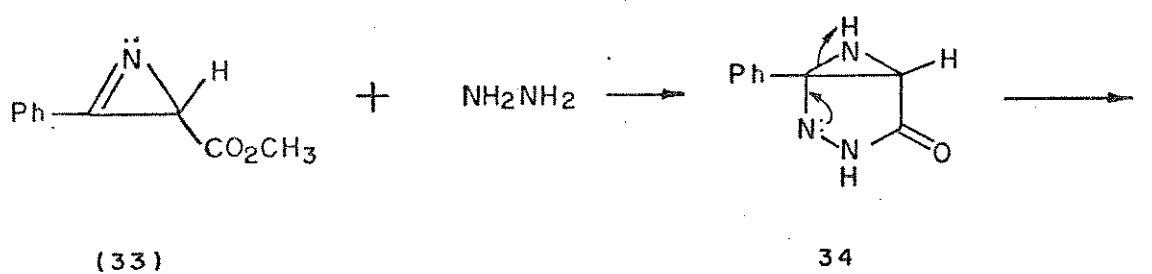
Primeiramente foram efetuados estudos onde se observa a reação de 3-aryl 2H-azirina 2-carboxamida(26) em presença de anilina¹⁹. Observou-se a formação de compostos tipo pirazina(27). O mecanismo sugerido para a formação do anel de 6 membros envolve um ataque preferencial na ligação C=N do anel azirina. Ocorre, então, a formação da aziridina(28), seguido de abertura deste anel(29) e subsequente dimerização.



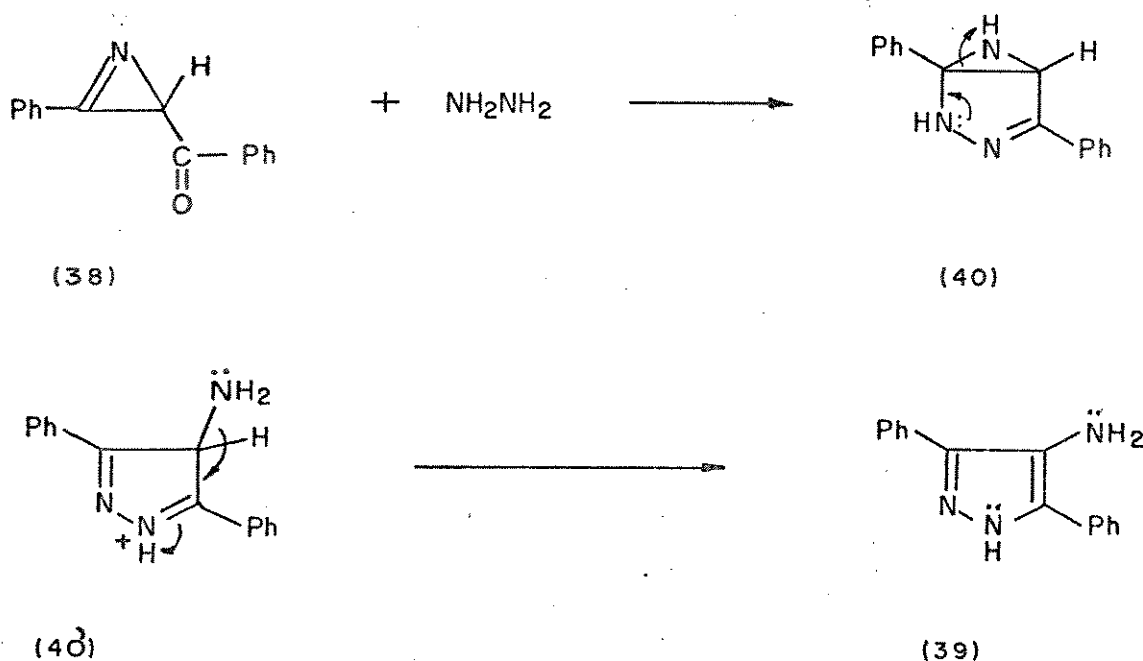
Na reação seguinte, 2,3 diaril 2H-azirina 2-carboxamida (30)²⁰ com hidrazina, observou-se a formação de 1,2,4-triazina-6-ona(32).



Já na reação de 3-p-clorofenil 2H-azirina 2-carbonilato de metila (33), que não possui substituinte adicional na posição 2 do anel, foi isolado o dímero (37).



Ilustrando ainda mais o comportamento desses sistemas, podemos citar a reação do 2-fenil 3-benzoil 2H-azirina(38) com hidrazina, observada por Singh ¹⁶, a qual leva a obtenção de 4-amino 3,5-difenil pirazol(39). O mecanismo para tal reação, proposto por Nishiwaki e colaboradores²⁰, sugere a formação de um intermediário (40) idêntico aos já mencionados (31 a 34).



Observa-se nos 3 casos, a formação de intermediários análogos(31, 34, 40) e diferentes clivagens no anel da aziridina. A quebra na ligação C-C leva a triazinona(32) e a quebra na ligação C-N leva tanto ao dímero(37) quanto ao pirazol(39). A princípio, estas clivagens que resultam na expansão do anel, são explicadas com base na tensão do anel aziridina e na maior estabilidade dos compostos resultantes. Porém é de nosso interesse explicar também a preferência da formação de anel de 5 em detrimento ao anel de 6 membros, já que nada foi mencionado sobre o assunto nos artigos que abordavam a preparação dos compostos citados.

No caso da formação da triazinona(31) temos um grupamento fenila na posição 2 do anel azirina de partida(30). A clivagem se dá na ligação C-C levando a um anel de seis membros não aromático.

Na formação do dímero(37) vemos que a azirina de partida não possui substituinte adicional na posição 2 do anel. Neste caso a clivagem se dá na ligação C-N, levando a um anel de 5 membros(35). Pode-se imaginar um anel aromático(35') como forma tautomérica do composto(35), porém devido a instabilidade do 4 amino pirazolinona(35) na presença do ar, temos a formação da pirazolin 4,5-diona(36) e em seguida a formação do dímero(37).

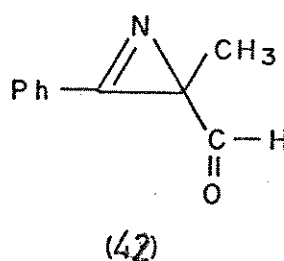
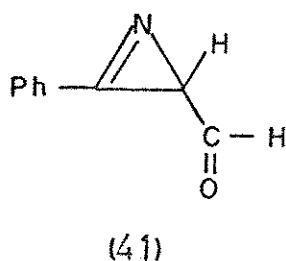
Igualmente, na formação do 4-amino-3,5-difenil pirazol (39) vemos que a azirina(38) de partida não possui substituinte adicional na posição 2 do anel. A clivagem no intermediário(40) se dá na ligação C-N, levando a estrutura(40') e subsequente rearranjo do hidrogênio para formação do anel aromático(39). Parece evidente que a quebra da ligação C-N ocorre quando há possibilidade de formação do anel aromático, e isto só se torna possível quando não temos substituinte adicional na posição 2 do anel azirina de partida, pois é o rearranjo deste hidrogênio, que agora se encontra na posição 4 da estrutura (40'), o responsável pela aromatização do sistema.

1.3 - OBJETIVOS

De maneira geral, as azirinas têm comportamento eletrofílico quando em presença de compostos nitrogenados como aminas e hidrazinas.

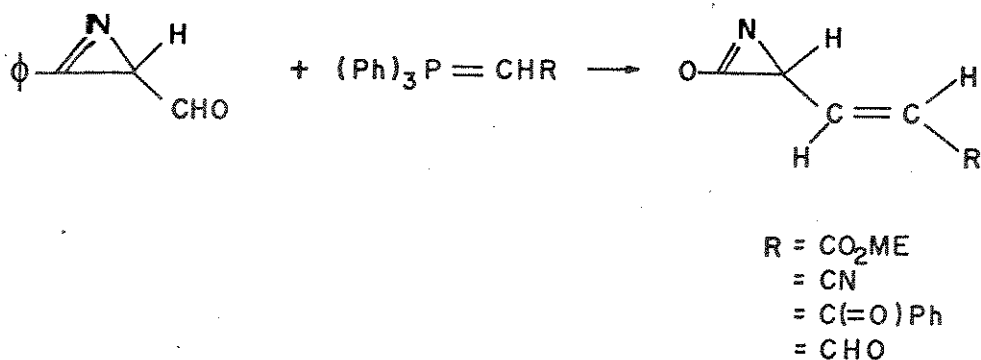
Sabe-se também que azirinas funcionalizadas com grupo carbonila (amida, éster, benzoi) na posição-2 do anel, levam a formação de heterociclicos tipo pirazina, triazina e pirazol, quando em reação com hidrazina e derivados. (19)

Pretende-se investigar a reatividade de sistemas como a 3-fenil-2-formil-2H-azirina(41) e 3-fenil-2-formil-2-metil-2H-azirina(42) que, ao contrário dos sistemas já estudados, apresentam um grupo aldeído na posição-2 do anel.

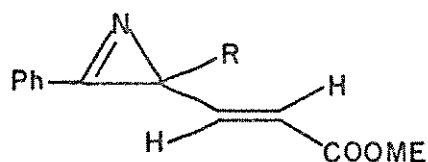


Objetiva-se a síntese de novos heterociclicos e a observação do comportamento de tais sistemas, tanto mecanisticamente como quanto a sua reatividade frente aos mesmos nucleófilos já utilizados, ou seja, a hidrazina e a fenil hidrazina.

Sabe-se que a formil azirina(41) reage com vários reagentes de Wittig(42) para dar 2-vinil 2H-azirina(43)¹⁸



Tendo em vista as condições e reagentes disponíveis em nosso laboratório para a preparação de tais sistemas, optou-se pela síntese de (E) 3-fenil-2H-azirina-2-acrilato de metila(44) e (E) 3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato de metila(45).



44 ; R = H
 45 ; R = CH₃

Transformando a carbonila do aldeído em dois novos centros eletrofílicos, a posição β carbonila e a carbonila do éster, pretende-se estudar também o comportamento dos sistemas frente aos mesmos nitrogenados já descritos.

2 - DISCUSSÃO SOBRE A PREPARAÇÃO DOS REAGENTES

Dentro da proposta de trabalho com azirinas funcionalizadas, concentrou-se a atenção na síntese de 3-fenil-2-formil-2H-azirina(41) e 3-fenil-2-formil-2-metil-2H-azirina(42) (Esquema I).

A síntese de 2-formil-3-fenil-2H-azirina(41) já foi descrita por Padwa e colaboradores¹⁸. O reagente inicial para a síntese do composto(41) é o cinamaldeído(46) e a primeira etapa da reação compreende a proteção da carbonila do aldeído a fim de que a mesma não sofra reação nas etapas posteriores. Esta proteção é feita com ortoformiato de trimetila, resultando no cinamaldeído dimetil-acetal(47)²¹ que sofre reações de adição para dar 1-azido 3,3-dimetoxi-2-iodo-1-fenil-propano(48) seguido de desidrohalogenação levando a 1-azido-3,3-dimetoxi-1-fenil-1-propeno(49). A termólise de(49) resulta na 3-fenil-2-(dimetoximetil)azirina (50) que hidrolisa para dar a azirina(41).

Seguiu-se a reação de acordo com o relato de Padwa e colaboradores, com exceção da etapa que compreende a desidrohalogenação. Nesta etapa não usou-se o terc-butóxido como é descrito na literatura, optou-se pelo uso do DBU (1,3-diazobiciclo [5.4.0] undeceno-5). Esta escolha evitou o trabalho em condições anidras exigidas quando se faz uso de bases como terc-butóxido. Além disso, testou-se a reatividade de uma base que é de grande interesse em síntese orgânica.

O rendimento obtido com o uso do DBU na etapa de eliminação do HI (composto 49 - Esquema I, foi obtido em 85% de rendimento) é um pouco mais baixo que o obtido por Padwa com o uso do terc-butóxido (composto 49 foi obtido em 95% de rendimento), porém o uso de uma base de mais fácil manuseio como o DBU compensa esta pequena perda no rendimento.

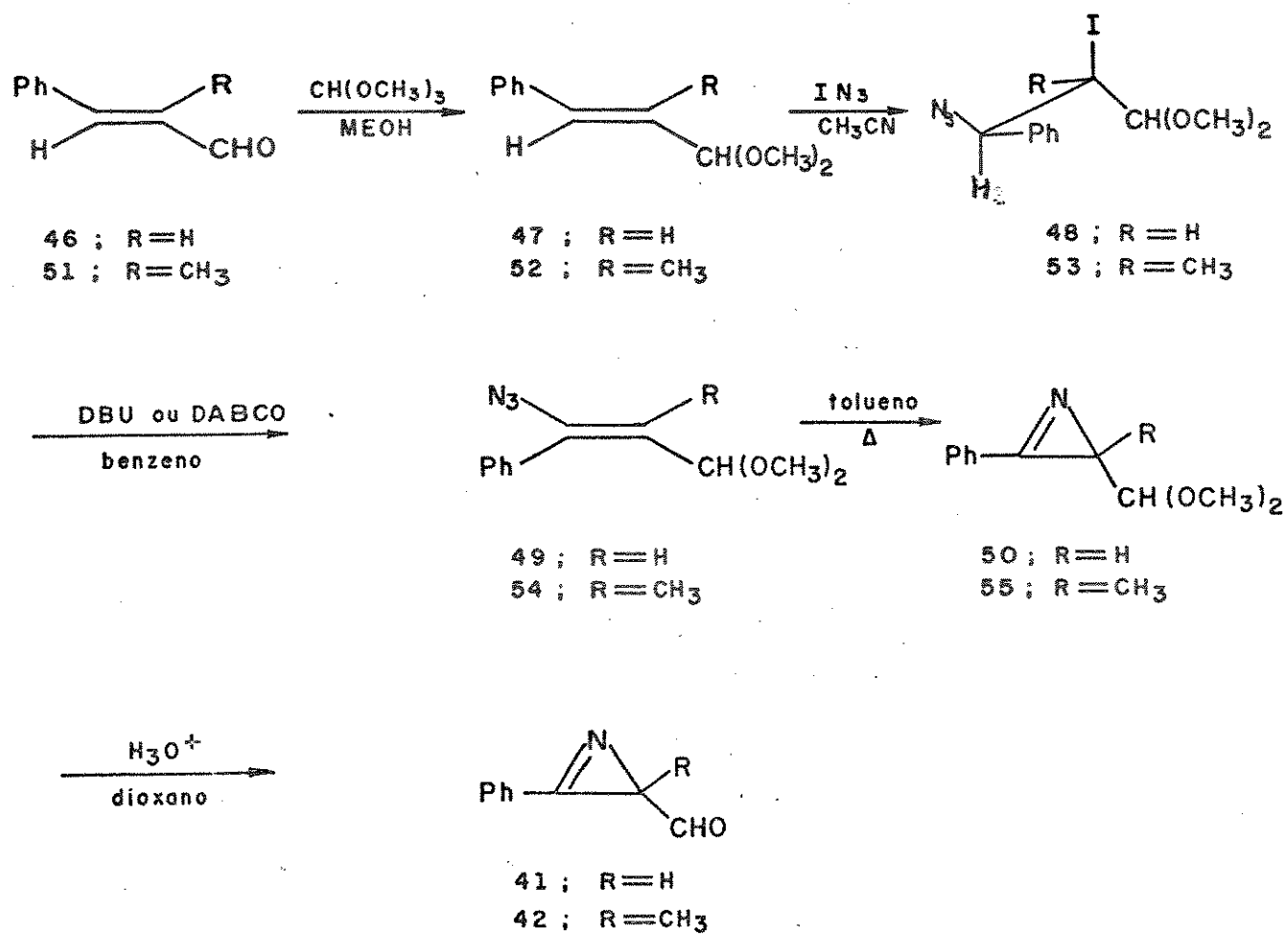
Outra modificação introduzida foi o uso da coluna de florisil para purificação do composto(41) ao invés da sublimação como é descrita na síntese original. Neste caso o rendimento obtido em nosso laboratório com o uso da coluna de florisil foi mais alto do que o obtido pelo método de sublimação relatado na literatura.

Para sintetizar a 3-fenil-2-formil-2-metil-2H-azirina (42), cuja síntese não se encontra descrita na literatura, pois se trata de um composto inédito, procedeu-se de maneira análoga à síntese descrita para o composto(41). O reagente de partida para a preparação do composto(42) é o α -metil cinamaldeído(51).

Nesta síntese foi testada outra base de interesse na síntese orgânica, o DABCO (triетенodiamina), com o qual obteve-se resultados semelhantes aos já verificados com o uso do DBU.

Alguns problemas com a etapa de adição do IN_3 foram registrados nas duas sínteses, por fim conclui-se que o uso do solvente impuro (CH_3CN) levava ao produto da adição juntamente com uma série de impurezas que resultava em baixo rendimento do composto esperado. A mudança de solvente, passou-se a usar acetonitrila Merck, resultou na obtenção dos compostos(48 e 53) puros e consequente aumento no rendimento das azirinas(41 e 42).

ESQUEMA I

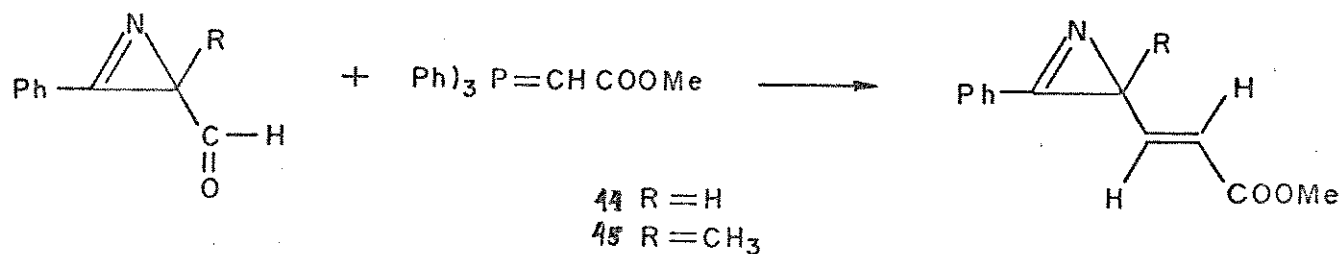


Interessados também no trabalho com azirinas vinil substitu₂das, sintetizou-se a (E) 3-fenil 2H-azirina 2-acrilato de metila(44) e (E) 3-fenil 2-metil 2H-azirina 2-acrilato de metila (45) (Esquema II).

A síntese do composto(44) foi descrita por Padwa e colaboradores¹⁸. O composto(44) forma-se a partir da reação do composto(41) com carboximetileno trifenil fosforano(56)²² em benzeno, com aquecimento de 50^o-60^oC sob atmosfera inerte de nitrogênio por 12 horas. Na síntese de tal composto realizada em nosso laboratório, introduziu-se algumas modificações e ao invés do aquecimento em atmosfera inerte de nitrogênio, optou-se por deixar a reação à temperatura ambiente por 12 horas, obtendo-se assim, rendimento tão satisfatório quanto o obtido na síntese original.

O composto(45) é inédito e na síntese do mesmo utilizou-se o procedimento já descrito para a preparação do composto (44).

Esquema II



3 - DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

3.1 - REAÇÃO ENTRE 3-FENIL-2-FORMIL-2H-AZIRINA(41) COM HIDRAZINA

Como foi visto anteriormente, compostos que possuem substituinte carbonila na posição dois do anel azirina, têm-se mostrado importantes em rotas sintéticas de novos heterocíclicos quando reagem com hidrazina e fenil hidrazina. Os trabalhos realizados com tais sistemas têm-se concentrado no estudo das azirinas que possuem grupo carbonila conjugado, tais como o grupo amida, grupo benzoil e o grupo éster.^{16,19,20}

Dando continuidade ao estudo desta classe de compostos, preparou-se a 3-fenil-2-formil-2H-azirina(41) que possui um grupo carbonila mais reativo que os já estudados até aqui, o grupo aldeído. Pretende-se reagir o composto(41) com hidrazina objetivando não só a síntese de novos heterocíclicos, mas também investigar o comportamento mecanístico do sistema, observando as possíveis diferenças ou semelhanças com os sistemas análogos já estudados.

A reação entre 3-fenil-2-formil-2H-azirina(41) com hidrazina 95% em benzeno foi deixada à temperatura ambiente por 5 horas e depois deste tempo obteve-se um sólido amarelo de ponto de fusão 143°-145°C.

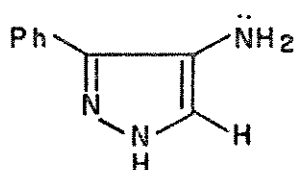
O espectro de IV(KBr) do composto obtido apresentou banda de absorção média em 3360 cm^{-1} , que deve corresponder a ligação N-H; outras bandas mais intensas aparecem em 1600 e 1615 cm^{-1} que podem ser atribuídas à presença de anel aromático no sistema.

O espectro de RMP(CD_3OD) apresentou multiplete em

87,30-7,90. Não há como utilizar a integração para esclarecer sobre a quantidade de prótons, pois não há outros sinais para estabelecer comparações. Julga-se que, juntamente com a H_2O existente no solvente CD_3OD , exista um sinal que poderia ser atribuído a prótons sobre nitrogênio. Esta conclusão é feita com base na comparação do espectro do composto com o espectro do solvente puro.

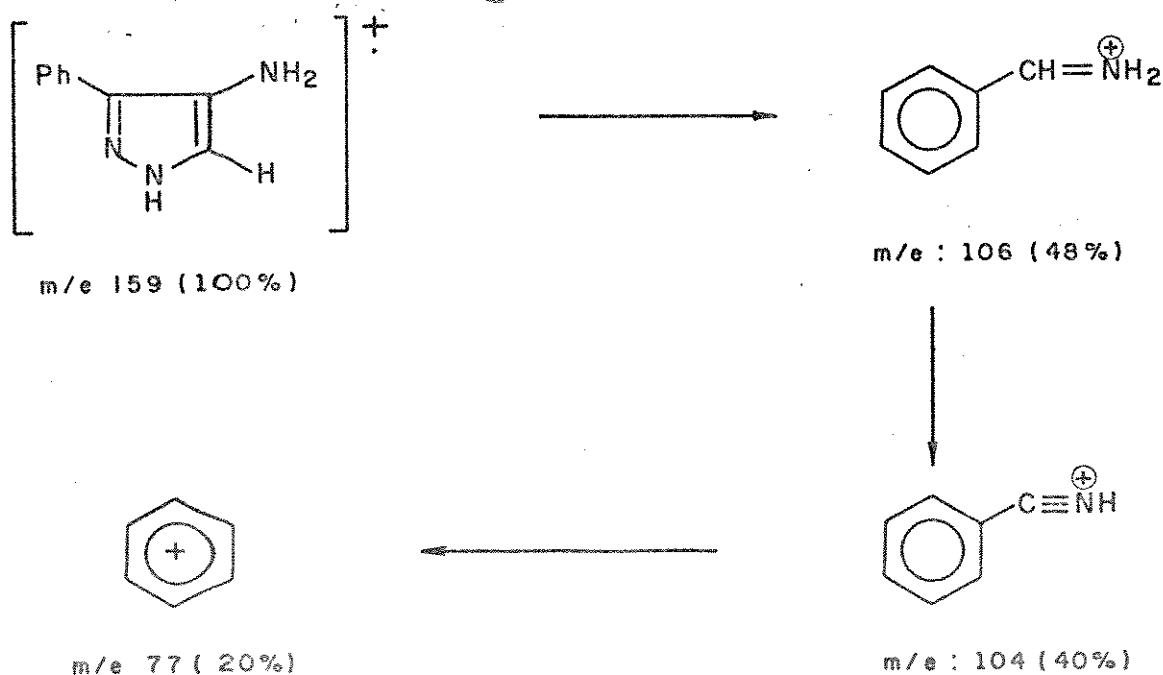
O espectro de massa apresenta íon molecular a m/e : 159 (M^+ 100%) e está consistente com a fórmula $C_9H_9N_3$, que é equivalente a incorporação da hidrazina com perda de H_2O .

Pelos dados espectrais obtidos, baseados nas reações de caracterização que seguem esta discussão e nos sistemas análogos já estudados na literatura, identificou-se o composto como o 4-amino-3-fenil pirazol(57) formado em 100% de rendimento.



(57).

A partir desta estrutura podemos propor que os principais fragmentos no espectro de massa são:

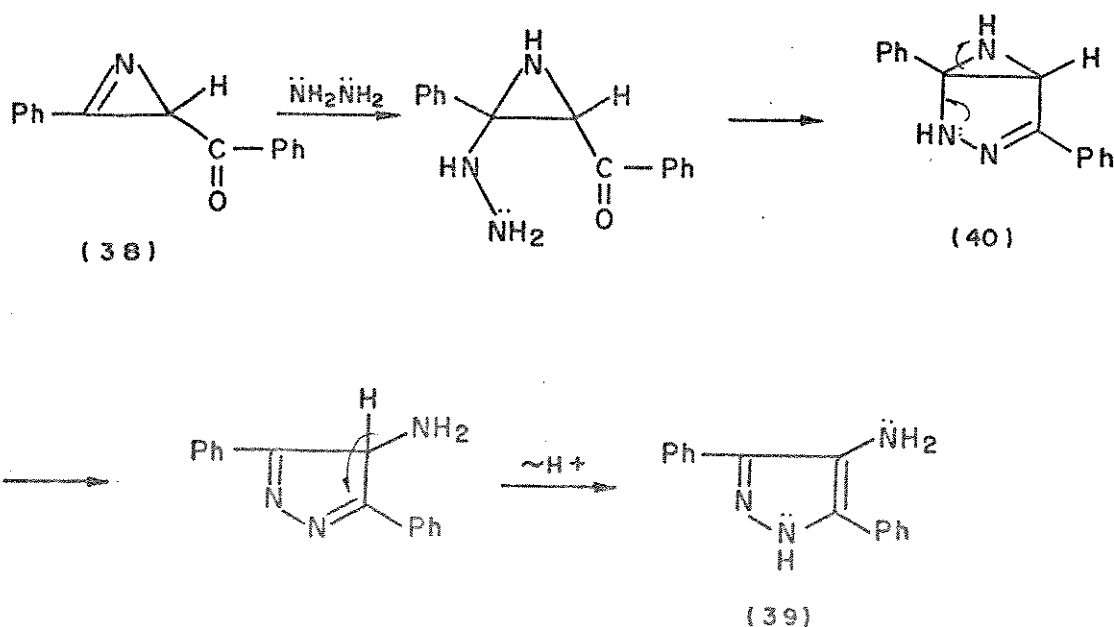


Acredita-se que a reação entre 3-fenil-2-formil-2H-azirina(41) com hidrazina ocorra, em princípio, através de um ataque nucleofílico da hidrazina em um dos dois centros eletrofílicos do composto (41): a ligação C=N do anel ou a carbonila do aldeído. Qualquer que seja o caminho seguido tem-se formação do mesmo produto.

No estudo sobre azirinas funcionalizadas realizado por Nishiwaki e colaboradores^{19,20}, são analisadas várias azirinas que possuem grupos carbonila conjugados na posição-2 do anel.

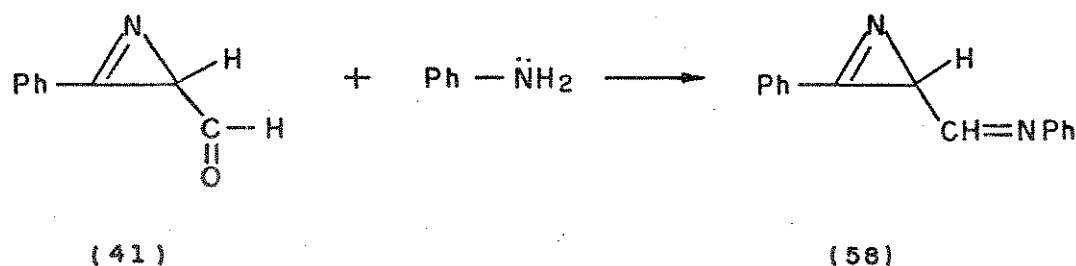
No trabalho inicial²⁰, com 2,3-diaril-2H-azirina-2-carbóxamida (30) em reação com anilina, esses autores propõem um mecanismo onde o centro eletrofílico em que se dá inicialmente o ataque da hidrazina é a ligação C=N do anel, ou seja, é sugerido que a ligação C=N do anel é um centro mais eletrofílico que a carbonila da amida.

Já em trabalho subsequente¹⁹, onde os mesmos autores investigam reações de outras azirinas que contêm diferentes grupos carbonila conjugados, tem-se a reação entre 3-fenil-2-benzoil-2H-azirina (38) e hidrazina para a qual é proposta uma rota mecanística, mas não é sugerido o centro eletrofílico inicialmente atacado. No entanto, levando-se em conta que nesta reação tem-se também uma carbonila conjugada como no composto(30), pode-se sugerir que, novamente, o ataque nucleofílico inicial dá-se na ligação C=N do anel.



No nosso estudo, onde usou-se a 3-fenil-2-formil-2H-azirina(41), tem-se um grupo carbonila mais reativo que os já estudados até aqui, o grupo aldeído.

Padwa e Smolanoff¹⁸, em trabalho realizado com o composto(41) e anilina, isolaram a base de Schiff correspondente(58), mostrando que, neste caso, o ataque inicial da anilina ocorre na carbonila do aldeído.

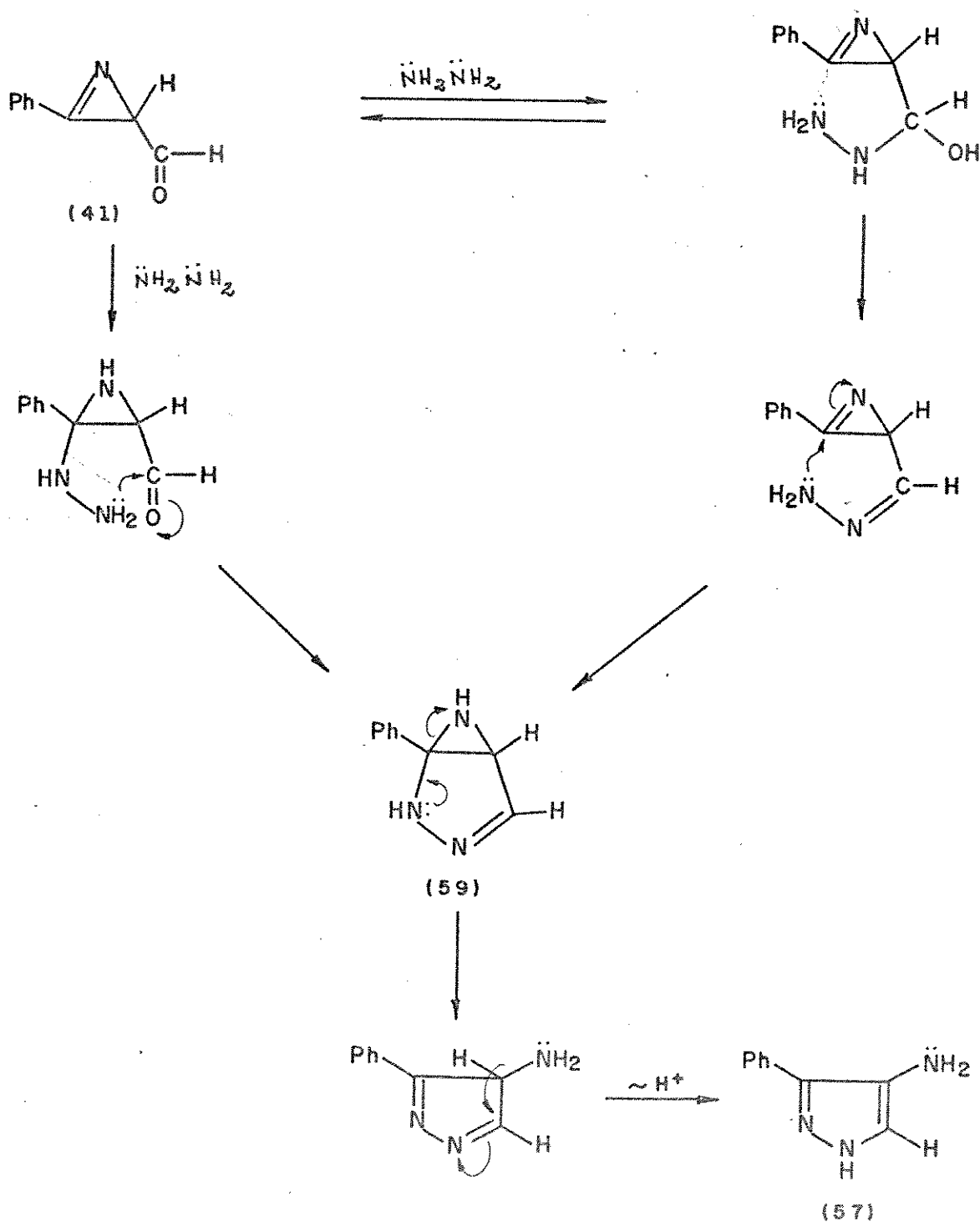


Com base neste trabalho, pode-se supor que na reação do composto(41) com hidrazina(Esquema III) o primeiro ataque nucleofílico se dá também na carbonila do aldeído e não na ligação C=N, porém seria difícil excluir completamente esta última possibilidade, devido ao fato de que qualquer que seja o caminho seguido pela reação tem-se o mesmo produto final. Com base nesta observação deve-se levar em consideração a reversibilidade na formação do intermediário(41'). O ataque da hidrazina pode ocorrer inicialmente na carbonila do aldeído, supondo-se que este seja o caminho cinético da reação; contudo se se considerar esta etapa reversível, tem-se novamente a formação da azirina(41) de partida e depois disso um ataque da hidrazina na C=N do anel, chegando-se ao produto também por este caminho.

Depois do primeiro ataque nucleofílico da hidrazina, forma-se um intermediário biciclo(59) semelhante aos já mostrados (31; 34; 40) para sistemas análogos. A partir da formação do intermediário(59) tem-se a possibilidade de abertura do anel aziridina com quebra na ligação C-C ou C-N, levando à formação de

anel de seis ou de cinco membros, respectivamente. O que acontece no entanto, é a quebra da ligação C-N com consequente formação do 4-amino-3-fenil-pirazol(57). A força diretora para a quebra da ligação C-N é a formação do anel aromático(57) e isto ocorre porque o composto(41) possui um hidrogênio na posição dois do anel, pois é a perda deste hidrogênio que viabiliza a aromatização do sistema.

ESQUEMA III



3.2 - REAÇÕES DE CARACTERIZAÇÃO

Para comprovar a estrutura proposta e sintetizar novos derivados foram feitas algumas reações com o 4-amino-3-fenil-pirazol(57) que são descritas a seguir.

3.2.1 - REAÇÃO DE (57) COM BENZALDEÍDO

É sabido que aminas primárias reagem com aldeídos ou cetonas dando iminas N-substituídas. Com esta reação pode-se comprovar a existência do grupo amino livre na estrutura(57) sugerida.

Quantidades equimolares do composto(57) com benzaldeído em etanol foi refluxada por 30 min²³. Obteve-se por evaporação do solvente um sólido incolor, que foi recristalizado de metanol/éter etílico (pf: 175^o-179^oC).

Dentre as absorções apresentadas no infravermelho(KBr) destaca-se uma banda em 1650 cm⁻¹ atribuída a ligação C=N da imina formada. Pode-se comparar este valor com valores encontrados na literatura²⁴ para compostos como benzilidenimina N-metil que apresenta banda de absorção em 1650 cm⁻¹ para a ligação C=N, e o benzilidenimina N-fenil, cuja banda de absorção da ligação C=N é 1630 cm⁻¹. Aparece outra banda em 1520 cm⁻¹ provavelmente referente a ligação C=C do anel aromático.

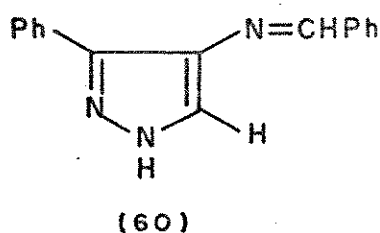
O espectro de RMP(CD₃OD) apresentou os seguintes sinais (Tabela I):

- Um multiplete em δ 7.2-8.2, cuja integração equivale a 11 prótons que podem corresponder aos prótons fenílicos(10H) e a um próton vinílico do anel pirazol.

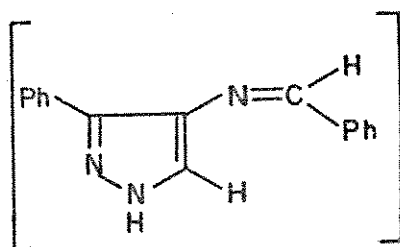
- Um singlete em $\delta 8,60$, cuja integração equivale a 1 próton que corresponde ao hidrogênio do grupo benzilideno formado. Este valor também pode ser comparado com os valores encontrados para a benzilidenimina N-metil e a benzilidenimina N-fenil, que apresentam valores em $\delta 8,11$ e $\delta 8,40$ respectivamente, para o hidrogênio do grupo imina²⁵.

O espectro de massa apresentou íon molecular m/e 247 que está consistente com a fórmula molecular $C_{16}H_{13}N_3$. Evidencia-se um aumento na massa, tomando como base o composto (57) sugerido, que equivale a formação da base de Schiff esperada.

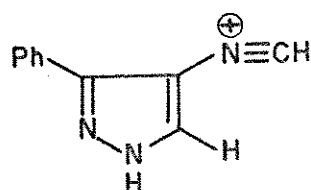
Estes dados equivalem ao 3-fenil 4-N-benzilideno pirazol (60) formado em 87.0 % de rendimento



São os seguintes os principais fragmentos do espectro de massa:



m/e : 247 (100 %)



m/e : 170 (90 %)



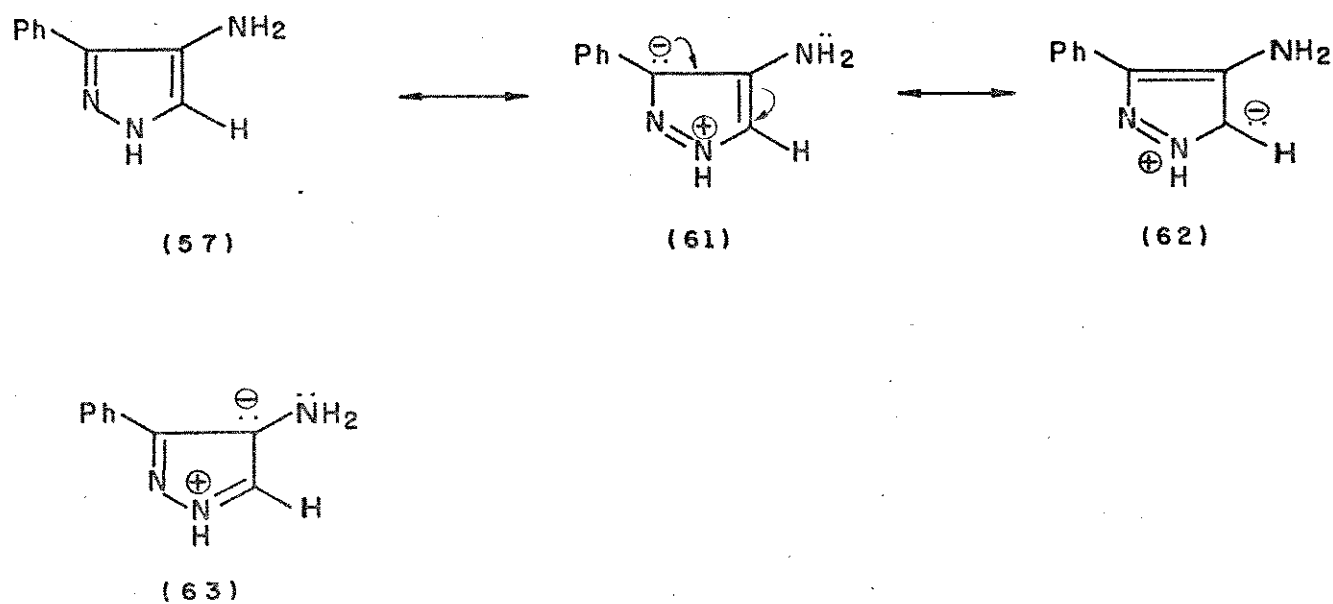
m/e : 104 (31,2 %)



m/e : 77 (44 %)

3.2.2 - REAÇÃO DE (57) COM ACETILACETONA

Sabe-se que aminas primárias e secundárias reagem com 1,3-dicetonas para formar enaminonas. Considerando-se as posições nucleofílicas do anel pirazol(57), que são mostradas através das formas de ressonância abaixo, e que este composto é o único exemplo de 4-amino pirazol que não possui substituinte na posição 5 do anel, objetiva-se - através de uma reação de (57) com acetilacetona - introduzir um grupamento enaminona na posição 4 do anel e tentar uma posterior ciclização através dos centros eletrofílicos da enaminona e dos centros nucleofílicos do anel pirazol. Supõe-se que a posição 5 do anel (Estrutura 62), por ser um centro menos impedido, é potencialmente o mais nucleofílico e o mais suscetível de ocorrer reação.

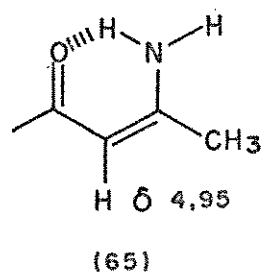
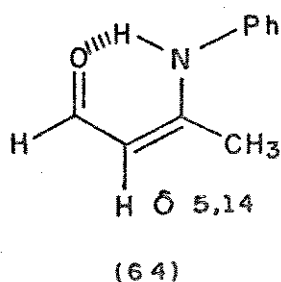


Quantidades do composto (57) com acetilcetona foram deixados a temperatura ambiente por 2 horas e no final deste tempo observou-se a formação de um sólido amarelo que foi recristalizado de cloreto de metileno/hexano (pf: 178° - 180° C) em 100% de rendimento.

O espectro de IV(KBr) apresentou banda de absorção em 1620 cm^{-1} que pode ser atribuída a carbonila conjugada e bandas em 1530 cm^{-1} e 1400 cm^{-1} que seriam consistentes com as ligações do anel aromático.

Os sinais que apresenta o espectro de RMP(CDCl_3) são os seguintes (Tabela I):

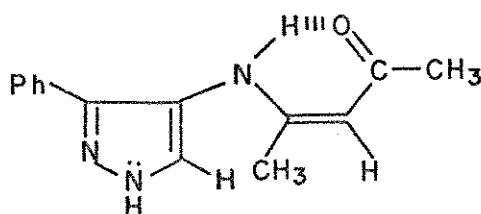
- Um singlete em $\delta 1,7$, referente a 3 prótons, que pelo deslocamento pode ser atribuído a um grupo metila sobre a dupla ligação ($\text{C}=\text{C}$) do substituinte enaminona formado ($\text{Me}-\text{C}=\text{C}$: $1,6\text{ ppm}^{26}$).
- Um singlete em $\delta 2,0$, referente a 3 prótons, que pode ser atribuído a um grupo metila ligado a carbonila ($\text{Me}-(\text{C}=\text{O})\text{R}$: $2,1\text{ ppm}^{26}$).
- Um singlete em $\delta 5,2$, referente a 1 próton, que pode ser identificado como o hidrogênio olefínico do grupamento enaminona formado. Pode-se comparar o deslocamento para este próton com valores encontrados na literatura²⁷ para compostos análogos mostrados abaixo.



- Um multiplete em $\delta 7,2-7,7$, referente a 6 prótons que correspondem aos prótons fenílicos e a um próton sobre dupla do anel pirazol.
- Um singlete largo em $\delta 9,0$, referente a 2 prótons sobre nitrogênio. Um dos prótons seria o próton sobre nitrogênio na posição 1 do anel pirazol (Prótons desta natureza aparecem numa faixa de $\delta 8,0 - 14,0^{28}$). Outro próton que aparece também em $\delta 9,0$ pode ser atribuído ao próton sobre nitrogênio do sistema enaminona. (Prótons desta natureza, que fazem ponte de hidrogênio em uma conformação cis-s-cis apresentam deslocamento numa faixa $\delta 9,0 - 14,0^{29}$).

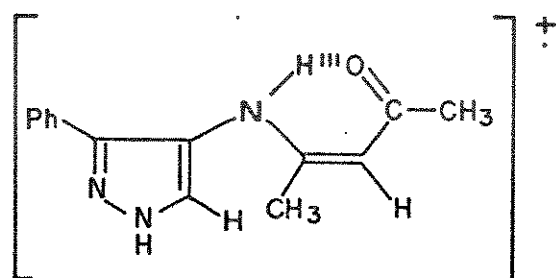
O espectro de massa apresentou íon molecular m/e: 241, consistente com a fórmula molecular $C_{14}H_{15}N_3O$.

Pelos dados espectrais obtidos, pode-se propor a formação da enaminona (66) como derivado 4-amino-3-fenil-pirazol(57).

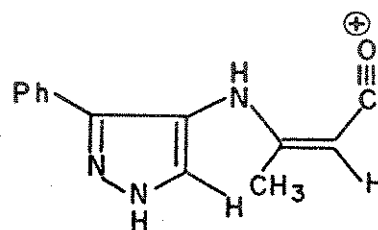
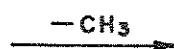


(66)

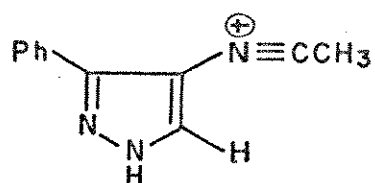
São os seguintes os principais fragmentos no espectro de massa:



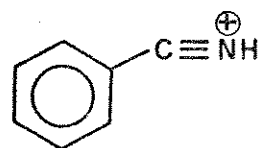
$m/e : 241 (100\%)$



$m/e : 226 (75\%)$



$m/e : 182 (12,5\%)$



$m/e : 104 (25\%)$

TENTATIVA DE CICLIZAÇÃO DA ENAMINONA (66)

Como já foi mencionado, com a formação do composto (66) intenciona-se uma reação intramolecular que nos leve a formação de um composto com dois anéis condensados.

A primeira tentativa de ciclização foi feita com aquecimento do composto (66) em acetonitrila. Tomou-se 100 mg do composto, dissolveu-se em 7 ml de CH_3CN e refluxou-se por 12 horas. No final deste tempo, evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, obtendo-se um sólido escuro. Com a recristalização deste sólido, 79 mg do reagente foram recuperadas.

Uma nova tentativa foi feita usando-se, desta vez, ácido p-toluenosulfônico como catalisador da reação. Utilizou-se o mesmo solvente - acetonitrila - e deixou-se em refluxo por 12 hs. Obteve-se um óleo escuro de onde não foi possível a identificação de nenhum produto nem recuperação do reagente.

Não foram tentadas outras formas de ciclização para o sistema, como mudança nas condições térmicas e uso de outros catalisadores ácidos tais como, BF_3 , AlCl_3 , que deixassem a carbonila mais eletrofílica.

Catalisadores básicos também podem ser utilizados para retirar os prótons sobre o nitrogênio exo ao anel e sobre o nitrogênio na posição 1 do anel, ativando assim as posições nucleofílicas do sistema.

3.2.3 - REAÇÃO ENTRE (57) E ANIDRIDO ACÉTICO

As aminas primárias e secundárias reagem com anidrido para dar amidas. Baseados neste fato, efetuou-se a reação de acilação do pirazol(57) com anidrido acético. Pode-se avaliar, com esta reação, tanto a presença de $-NH_2$ livre como do anel pirazol formado, caso se dê a reação de acilação nos nitrogênios do anel.

1 mmol do composto (57) foi dissolvido numa quantidade mínima de piridina e adicionou-se 2 mmoles de anidrido acético deixando-se por 3 horas à temperatura ambiente. Obteve-se um sólido branco que foi recristalizado de CH_2Cl_2 /hexano (pf: $173^{\circ}-174^{\circ}C$).

O espectro de massa apresentou íon molecular m/e: 243 (50%) referente a fórmula molecular $C_{13}H_{13}N_3O$ que equivale a incorporação de dois grupos acetil na estrutura do 4-amino 3-fenil pirazol(57).

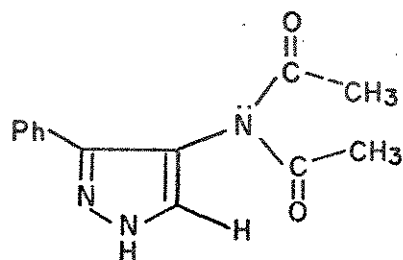
O espectro de IV(KBr) obtido, apresentou bandas de absorção em 3240 cm^{-1} correspondente a vibração de deformação axial da ligação N-H. Duas bandas intensas aparecem em 1740 cm^{-1} e 1660 cm^{-1} que correspondem as duas carbonilas resultantes da dupla acilação do pirazol(57).

No espectro de RMP($CDCl_3$) foram identificados os seguintes sinais (Tabela I):

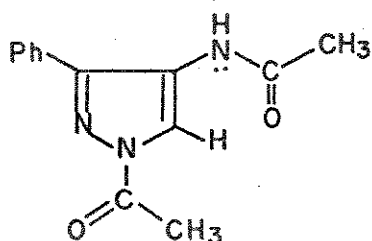
- Um singlete em $\delta 2,10$ equivalente a 3 prótons que pode ser atribuído a metila de um dos grupos acetamido formado.
- Um singlete em $\delta 2,65$ equivalente a 3 prótons que pode ser atribuído a metila do outro grupo acetamido formado.
- Um multiplete em $\delta 7,60$, referente a 6 prótons atribuídos ao grupo fenila e ao próton sobre o nitrogênio.
- Um singlete em $\delta 8,8$, referente a 1 próton que pode ser atribuído

buído ao hidrogênio sobre dupla do anel pirazol, deslocado em relação ao composto (57) de partida (δ 7,0-7,8) devido aos grupos acetamido formados.

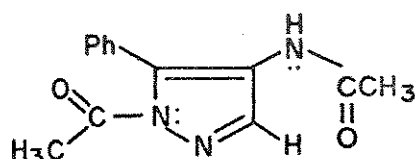
Com os dados espectrais mostrados acima, pode-se sugerir 3 possíveis estruturas para o derivado diacetamido formado.



(67)



(67')



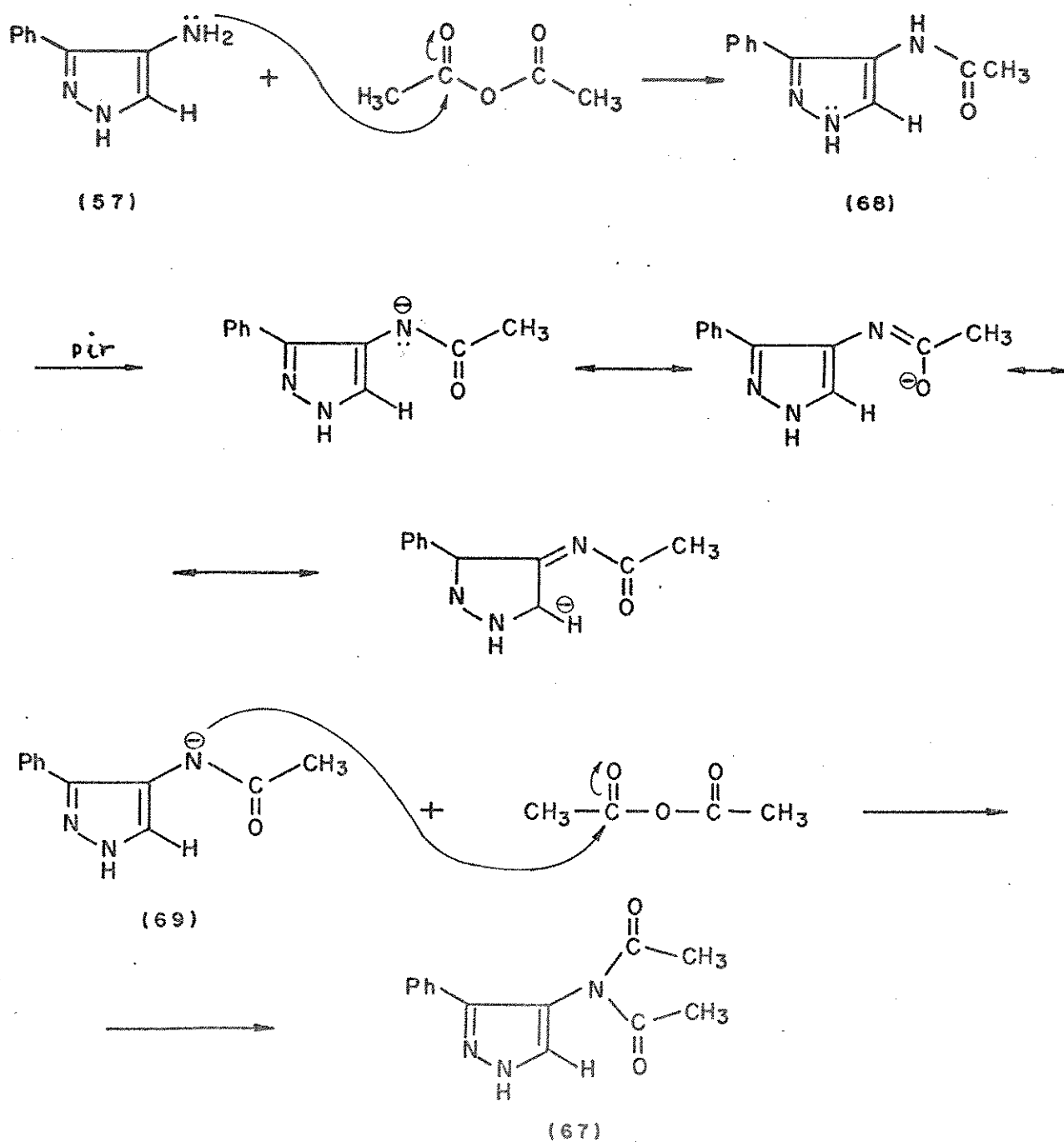
(67'')

Para analisar a possibilidade de formação de um ou de outro produto é necessário acrescentar que esta reação foi feita, inicialmente, com quantidades equimolares do composto (57), e anidrido acético em presença de piridina. Observou-se a formação do composto diacetilado e recuperação de metade do reagente. Portanto, nessas condições, não há isolamento de um composto monoacetilado. Supõe-se, então, que o derivado monoacetilado que se forma inicialmente, torna-se mais reativo que o pirazol de partida (57).

Depois de obtido este resultado, a reação foi efetuada com 1 mmol de pirazol (57) para 2 mmoles de anidrido acético e observou-se somente formação do diacetilado em 100% de rendimento.

Com base no fato de que o derivado monoacetilado que primeiro se forma é mais reativo que o pirazol de partida e na hipótese de que o primeiro grupo acetil entra no grupamento $-NH_2$, pode-se supor que a formação do grupo acetamido exo ao anel, torna o próton remanescente do grupo NH_2 suficientemente ácido que poderia ser retirado pela piridina. A acidez deste próton seria explicada pela estabilização da base que se forma quando sai

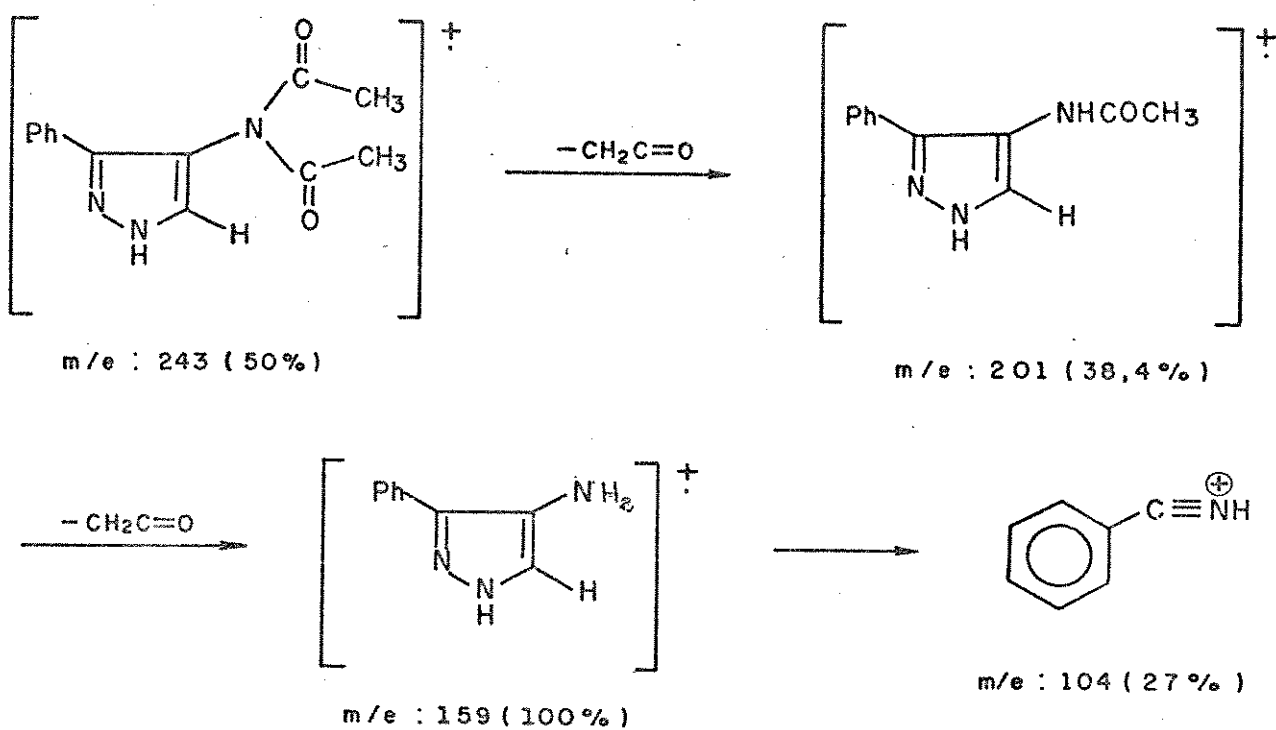
o próton (estrutura 69). Esta estabilização se deve tanto a conjugação do ânion formado com o anel pirazol como com o grupo acetil introduzido. Com a formação do ânion, têm-se agora um centro mais nucleofílico do que a amida (68) de origem. Através deste centro dá-se a segunda reação com o anidrido acético levando ao diacetilado (67).



Identificou-se o composto (67), onde o diacetilado se forma sobre o mesmo nitrogênio, como sendo uma imida. As imidas são normalmente caracterizadas pelas bandas de absorção das carbonilas no IV que aparecem em $(1740-1660\text{ cm}^{-1})^{30}$.

O diacetilado sintetizado a partir do pirazol (57) apresentou bandas de combinação para as carbonilas em $1740 - 1660\text{ cm}^{-1}$ sendo este fato uma boa evidência para a formação do composto (67).

Os principais fragmentos no espectro de massa são:



3.2.4 - REFLUXO EM METANOL DO DIACETAMIDO FORMADO (67)

Depois de obtido o diacetamido na reação anterior, optou-se pelo refluxo em metanol a fim de eliminar um dos grupos acetil e esclarecer melhor sobre a estrutura do diacetamido formado.

Tomou-se 70 mg do diacetamido pirazol dissolvidos em 5 ml de metanol e deixou-se em refluxo durante 12 horas. No final deste tempo evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e obteve-se um sólido que foi recristalizado de metanol / éter etílico (pf: 141° - 143° C) .

O espectro de massa apresentou íon molecular em m/e: 201 e está consistente com a fórmula $C_{11}H_{11}N_3O$. Pelo espectro de massa podemos deduzir que houve perda de um dos grupos acetil no composto diacetamido de partida.

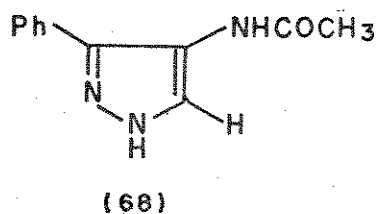
O espectro de IV(KBr) do composto obtido apresentou banda de absorção em 1665 cm^{-1} que pode ser atribuída a carbonila de grupo acetamida. Bandas de absorção de amidas secundárias apareceu numa faixa de $(1640 - 1680\text{ cm}^{-1})^{31}$.

O espectro de RMP(CD_3OD) apresentou os seguintes sinais (Tabela I):

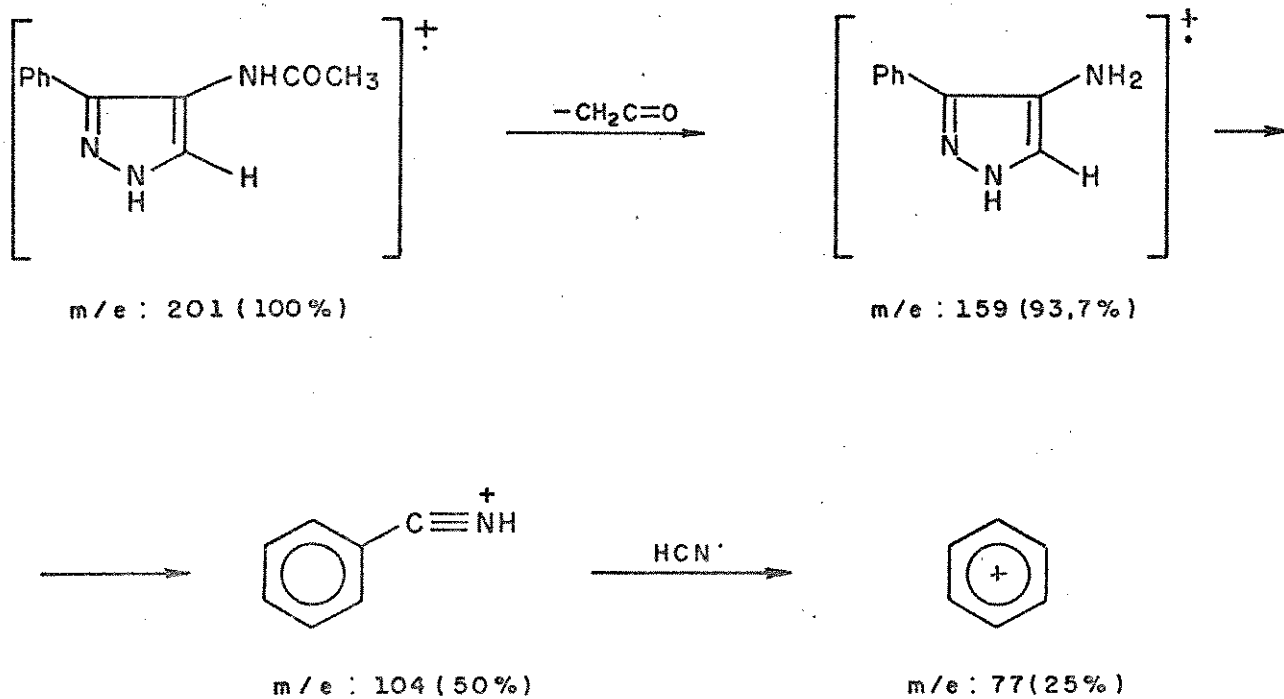
- Um singlete em $\delta\ 2,10$, referente a 3 prótons que pode ser atribuído a metila do grupo acetil.
- Um multiplete em $\delta\ 7,50$ equivalente a 5 prótons que corresponde ao grupo fenila.
- Um singlete em $\delta\ 7,80$, referente a 1 próton que pode ser atribuído ao próton sobre dupla do anel pirazol.

Julga-se que juntamente com o sinal referente a H_2O do solvente CD_3OD , exista um sinal que poderia ser atribuído ao próton sobre nitrogênio. Esta dedução é feita com base na comparação do espectro do composto com o espectro do solvente puro.

Pelos dados espectrais obtidos, pode-se deduzir que houve perda de um dos grupos acetil do diacetamido de partida e sugerir a formação quantitativa do monoacetamido (68).



A partir desta estrutura propõe-se que os principais fragmentos no espectro de massa são:



3.3 - REAÇÃO ENTRE 3-FENIL-2-FORMIL-2-METIL-2H-AZIRINA (42) COM HIDRAZINA

Continuando o trabalho sobre azirinas funcionalizadas, intenciona-se também estudar o comportamento da 3-fenil-2-formil-2-metil-2H-azirina(42) em reação com hidrazina. Tem-se no composto(42) o mesmo grupo funcional que o composto (41) já discutido, o grupo aldeído, porém em acréscimo introduziu-se uma metila na posição 2 do anel.

Várias investigações já foram feitas com azirinas funcionalizadas que possuem substituinte na posição-2 do anel¹⁹, além da função carbonila. Como já foi mencionado, quando se tem um substituinte adicional na posição-2 há, preferencialmente, formação de anel de seis membros e não de cinco, como é verificado quando se tem azirinas funcionalizadas sem estes substituintes. Com o composto (42) pretende-se dar continuidade ao estudo destes sistemas, visando não só a síntese de novos heterocíclicos como também ampliar o conhecimento sobre o comportamento mecanístico dos mesmos.

A primeira reação entre o composto (42) e hidrazina 95% foi feita em benzeno. O resultado foi uma mistura da qual não foi possível a identificação de nenhum produto nem recuperação de reagentes. Optou-se por outro solvente, CCl_4 .

Tomou-se 1 mmol do composto (42) dissolvido em 10 ml de CCl_4 e adicionou-se 0,13 ml (2 mmoles) de hidrazina 95%. Deixou-se a mistura reacional por 6 horas à temperatura ambiente e obteve-se 76 mg de um sólido incolor que decompõe na faixa de $30^\circ\text{--}40^\circ\text{C}$.

O espectro de IV(KBr) do sólido obtido apresenta bandas em 3310 cm^{-1} que pode ser atribuída à ligação N-H. Bandas de

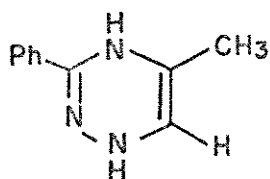
fraca intensidade apareceu em $1600-1500\text{ cm}^{-1}$ referente as ligações C-C do anel aromático.

No espectro de RMP(CD_3OD) foram identificados os seguintes sinais (Tabela I):

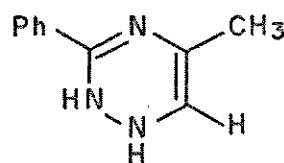
- Um singlete em $\delta 1,75$, referente a uma metila sobre dupla ligação ($^*\text{CH}_3-(\text{C}=\text{C})$ em $1,6\text{ ppm}^{26}$).
- Um singlete $\delta 5,0$ que pode ser atribuído a um próton sobre dupla adjacente a um heteroátomo como o nitrogênio. ($\text{N}-\text{CH}^*=\text{C}$ em $5,5\text{ ppm}^{32}$).
- Um multiplete $\delta 7,6-8,1$, referente a 6 prótons que pode ser atribuído ao grupo fenila e a um próton sobre nitrogênio. Este sinal aparece separado em dois multipletes próximos um ao outro que pode sugerir sistema ($\text{O}-(\text{C}=\text{N}-)$).

Não foi possível obter nenhuma informação do espectro de massa do sólido obtido devido a baixa intensidade dos picos. Não foi obtido espectro à temperaturas mais altas.

Com os dados espectrais disponíveis e baseados nos sistemas análogos já estudados na literatura¹⁹, pode-se propor a formação do 1,4-dihidro-3-fenil-5-metil-1,2,4-triazina (72) ou 1,2-dihidro-3-fenil-5-metil-1,2,4-triazina (72') em 44% de rendimento.



(72)



(72')

A reação entre 3-fenil-2-formil-2-metil-2H-azirina(42) com hidrazina ocorre através de um ataque da hidrazina em um dos dois centros eletrofílicos do composto (42): a ligação C=N do anel ou a carbonila do aldeído.

O composto (42) possui o mesmo grupo funcional que o composto(41). Como já foi discutido, acredita-se que o primeiro ataque nucleofílico da hidrazina ocorra na carbonila do grupo aldeído, porém, não se pode excluir a possibilidade de um primeiro ataque nucleofílico na C=N do anel, já que ambos caminhos levam ao mesmo produto (Esquema IV). Pode-se, aqui também, levar em consideração a reversibilidade na formação do intermediário(42'). O ataque da hidrazina pode ocorrer inicialmente na carbonila do aldeído, supondo-se que este seja o caminho cinético da reação, porém, considerando-se esta etapa reversível, tem-se novamente a formação da azirina(42) de partida e depois disso, um ataque da hidrazina na C=N do anel, chegando-se ao produto também por este caminho.

Após o primeiro ataque nucleofílico, forma-se um intermediário biciclo(73) semelhante ao já mostrado (59 - Esquema III) com subsequente quebra na ligação C-C levando a formação de triazina (72 ou 72'). A quebra da ligação C-C pode ser explicada tenso em vista que o carbânium que se forma com a quebra desta ligação é estabilizado pelo sistema sp^2 vizinho, ou seja, pela ligação C=N adjacente ao ânion(73').

Porém, existe a possibilidade de que a ligação que se quebra preferencialmente em todos os casos já analisados é a ligação C-N. Baseados neste fato, pode-se supor que se a quebra na ligação C-N não leva o anel de 5 membros aromático(74), a reação torna-se reversível no sentido de formação do biciclo intermediário(73). A partir daí, dá-se então a quebra na ligação C-C levando ao anel de 6 membros.

ESQUEMA IV

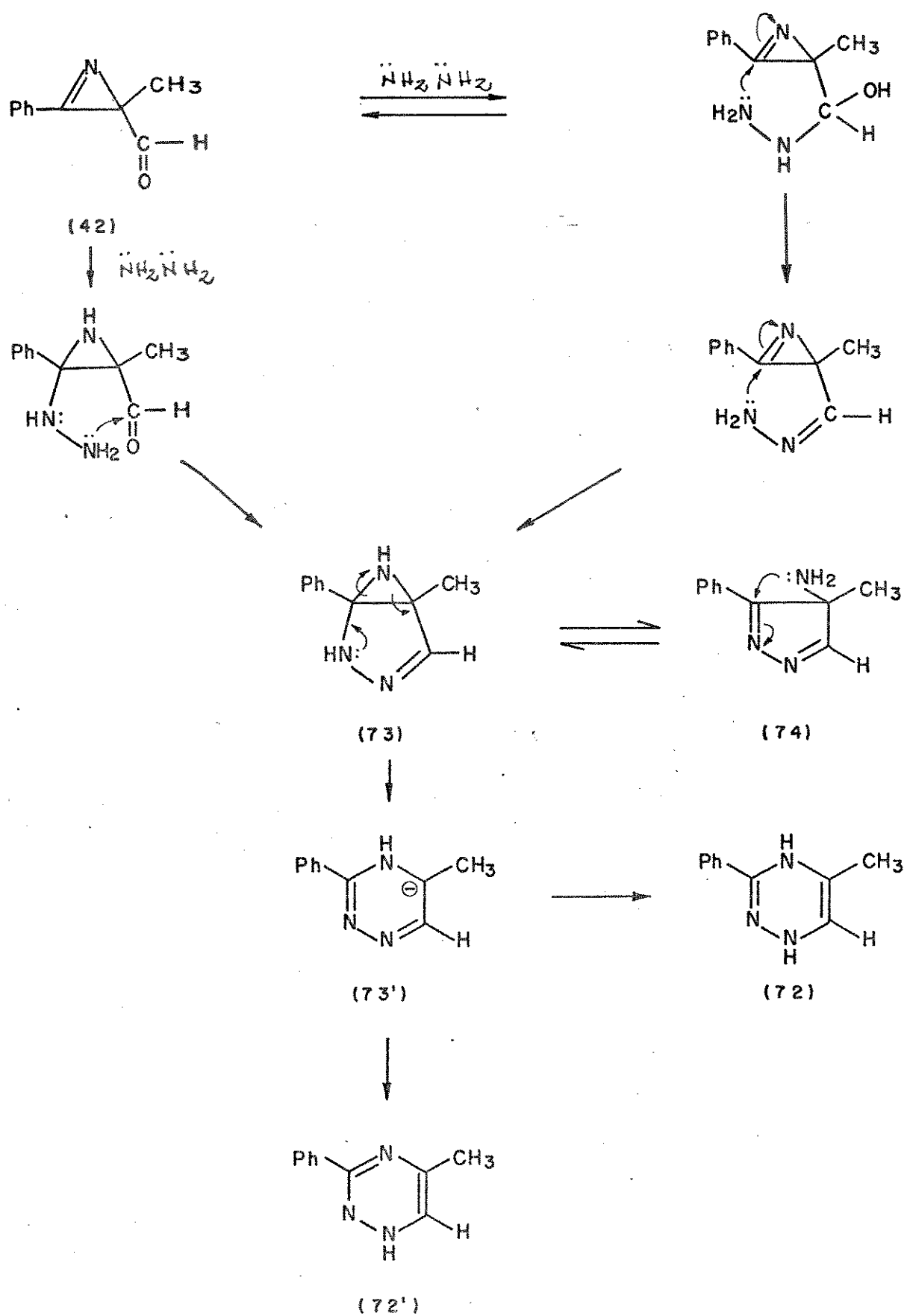
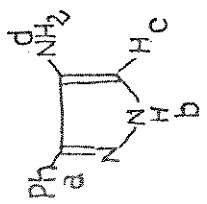
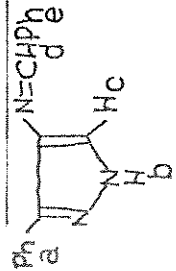
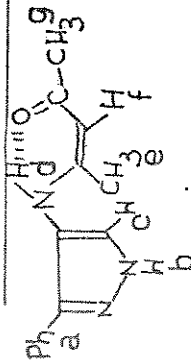
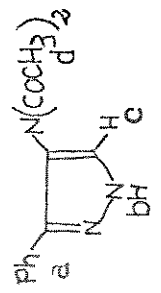
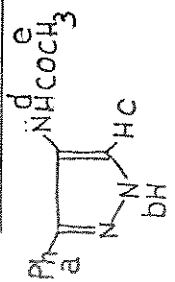
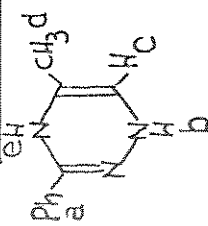


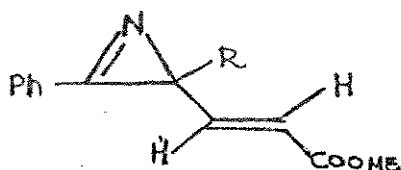
Tabela I

Composto	IV (cm ⁻¹)	RMP - Deslocamento Químico (δ)							Solvente
		a	b	c	d	e	f	g	
	3360 (N-H)	7,30-7,90 (m)	7,30-7,90 (m)	7,30-7,90 (m)	7,30-7,90 (m)	7,20-8,20	7,20-8,20	2,80	CD ₃ OD
	1650 (C=N)	7,20-8,20 (m)	7,20-8,20 (m)	7,20-8,20 (m)	8,60 (s)	7,20-8,20 (m)	7,20-8,20 (m)	2,80	CD ₃ OD
	1620 (C=O)	7,20-7,70 (m)	9,00 (s, largo)	7,20-7,70 (m)	9,00 (s, largo)	1,80 (s)	5,20 (s)	2,80	CDCl ₃
	3240 (N-H) 1740 (C=O) 1660 (C=O)	7,20 (m)	7,20 (m)	8,8 (s)	2,10 (s) e 2,65 (s)	7,20-7,70 (m)	9,00 (s, largo)	2,80	CDCl ₃
	3200 (N-H) 1665 (C=O)	7,50 (m)	-	7,80 (s)	4,79 (s, largo)	7,20-7,70 (m)	9,00 (s, largo)	2,80	CD ₃ OD
	3310 (N-H)	7,60-8,10 (m)	7,60-8,10 (m)	5,00 (s)	1,75 (s)	7,60-8,10 (m)	7,60-8,10 (m)	2,80	CDCl ₃

3.4 - REAÇÕES DE (E)-3-FENIL-2H-AZIRINA-2-ACRILATO DE METILA (44)
E (E)-3-FENIL-2-METIL-2H-AZIRINA-2-ACRILATO DE METILA (45)
COM HIDRAZINA E FENIL HIDRAZINA

Pretende-se estudar o comportamento de azirinas vinil substituídas frente a nitrogenados tipo hidrazina e fenil hidrazina.

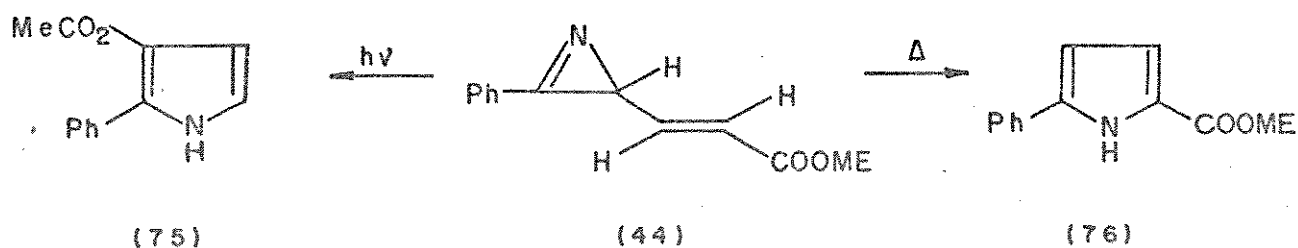
Para tal, foram preparados (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato de metila (44) e (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato de metila (45).



44; R = H

45; R = CH₃

Nenhum estudo sobre o comportamento dessas azirinas frente a hidrazina e similares é conhecido. Sabe-se somente que o composto (44) em condições térmicas¹⁹ e fotoquímicas¹⁹ leva a 2-fenil-3-carbomethoxypyrrole (75) e 2-fenil-5-carbomethoxypyrrole (76).



Comparando estas azirinas vinil substituídas (44 e 45) com as azirinas funcionalizadas que já foram estudadas, vê-se que o novo grupo funcional introduzido, além de possuir uma maior cadeia carbônica, possui também um maior número de centros eletrofílicos (a $C=N$ do anel, a posição β -carbonila e a carbonila do éster) suscetíveis a ataques nucleofílicos da hidrazina e fenil hidrazina. Com este aumento de centros reativos ampliam-se as possibilidades de reação do sistema e síntese de novos heterocíclicos.

Com o composto (45) é intenção também estudar o efeito do grupo metila e as alterações causadas por este substituinte adicional na posição 2 do anel, já que em estudos efetuados com outras azirinas funcionalizadas a presença de um substituinte adicional nesta posição conduz a mudanças relevantes no comportamento do sistema.

3.4.1 - REAÇÃO DE (E)-3-FENIL-2H-AZIRINA-2-ACRILATO DE METILA (44) COM HIDRAZINA

A reação entre (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato de metila (15) com hidrazina foi inicialmente efetuada em CCl_4 e deixada a temperatura ambiente por 12 horas. Desta reação foi obtida uma mistura de onde não foi possível separar nenhum produto identificável. Na segunda tentativa, optou-se pela reação em benzeno e obteve-se 6 mg de um sólido que apresentou ponto de fusão $237^{\circ}-240^{\circ}C$ e uma banda de absorção no IV(KBr) em 1690 cm^{-1} .

Devido ao rendimento negligenciável do produto resultante da reação em benzeno, tentou-se um solvente mais polar, o metanol, e nas mesmas condições usadas nas tentativas anteriores, obteve-se 86 mg de um sólido de ponto de fusão $235^{\circ}-238^{\circ}C$ cujo IV (KBr) é idêntico ao do composto obtido na reação com benzeno.

O espectro de IV(KBr) obtido apresentou bandas de absorção em 3280 cm^{-1} correspondente a vibração de deformação axial da liga

ção N-H. Outra banda aparece em 1690 cm^{-1} e pode ser atribuída a banda de carbonila em anel lactama³³.

O espectro de RMN¹³C (DMSO) do sólido apresentou os sinais descritos abaixo. Estes sinais foram atribuídos por comparações feitas com grupos ou compostos semelhantes encontrados na literatura (Tabela III):

- Um singlete δ 176,0 referente a um carbono quaternário. Este deslocamento mostra-se bastante coerente com o deslocamento típico de carbonila de lactama e amidas ($165\text{--}180\text{ ppm}^{34}$).
- Um singlete δ 148,1 referente a um carbono quaternário. Este sinal pode ser atribuído ao carbono de um grupo imino ligado a grupo fenila³⁵.
- Os sinais δ 132,0 ; 128,6 ; 128,2 ; 125,7 podem ser atribuídos aos carbonos do anel aromático.
- Um dublete δ 61,3 referente a um grupo CH. Pelo deslocamento o grupo CH pode estar adjacente a heteroátomo com o nitrogênio ($40\text{--}70\text{ ppm}^{36}$).
- Um dublete δ 59,3 referente a um grupo CH. Pelo deslocamento podemos supor um grupo CH nas mesmas condições do citado acima.
- Um sinal no espectro desacoplado aparece δ 38,4, porém nada podemos dizer quanto a multiplicidade, pois o sinal no espectro acoplado está encoberto pelos sinais do DMSO.

O espectro de RMP foi obtido usando-se como solvente o CF_3COOH e os seguintes sinais foram identificados (Tabela II).

- Um sinal largo, mal resolvido, em δ 8,8 equivalente a 1 próton que, a princípio, pode ser atribuído a um próton sobre nitrogênio de um sistema lactama (δ 5,0 - 10,0³⁷).
- Um multiplete δ 7,4 - 8,0 cuja integração equivale a 6 prótons, cinco dos quais atribuídos ao grupo fenila.
- Um dublete em δ 6,1 ($J = 8,0\text{ Hz}$). Este sinal pode ser atribuído a um grupo CH próximo de nitrogênio, como já foi observado no RMN¹³C. Pelo dublete deduz-se que o mesmo esteja adjacente a outro grupo CH.
- Um dublete em δ 3,42 equivalente a 2 prótons ($J = 6,0\text{ Hz}$) que po

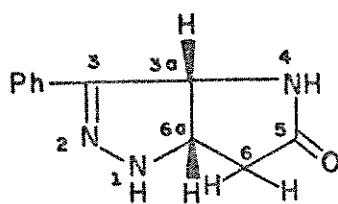
de ser atribuído a um grupo CH_2 . Pelo dublete deduz-se que o mesmo esteja adjacente a um grupo CH.

- Um multiplete em δ 5,40 cuja integração equivale a um proton e pode ser atribuído a outro grupo CH como já foi mencionado no RMN^{13}C . Pela multiplicidade podemos supor que o mesmo esteja entre o grupo CH_2 e CH.

O espectro de massa apresentou íon molecular em m/e: 201 (100%) e está consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ que é equivalente a incorporação da hidrazina e perda de metanol.

Pelos dados espectrais obtidos e baseados nas reações de caracterização que seguem esta discussão, podemos sugerir a formação do 1,3a,4,5,6,6a-hexahidro-3-fenil-pirrolo[3,2c]-pirazol-5-ona (77) em 43% de rendimento. O bicyclo (77) é inédito e não há registro de nenhum sistema idêntico na literatura.

Comparando as constantes de acoplamento do composto (77) com compostos semelhantes encontrados na literatura³⁸ e baseando-se na estereoquímica do sistema (veja discussão detalhada no item 3.6) pode-se sugerir que o hidrogênio da junção dos anéis pirrolo-pirazol do bicyclo(77) estão cis um ao outro.



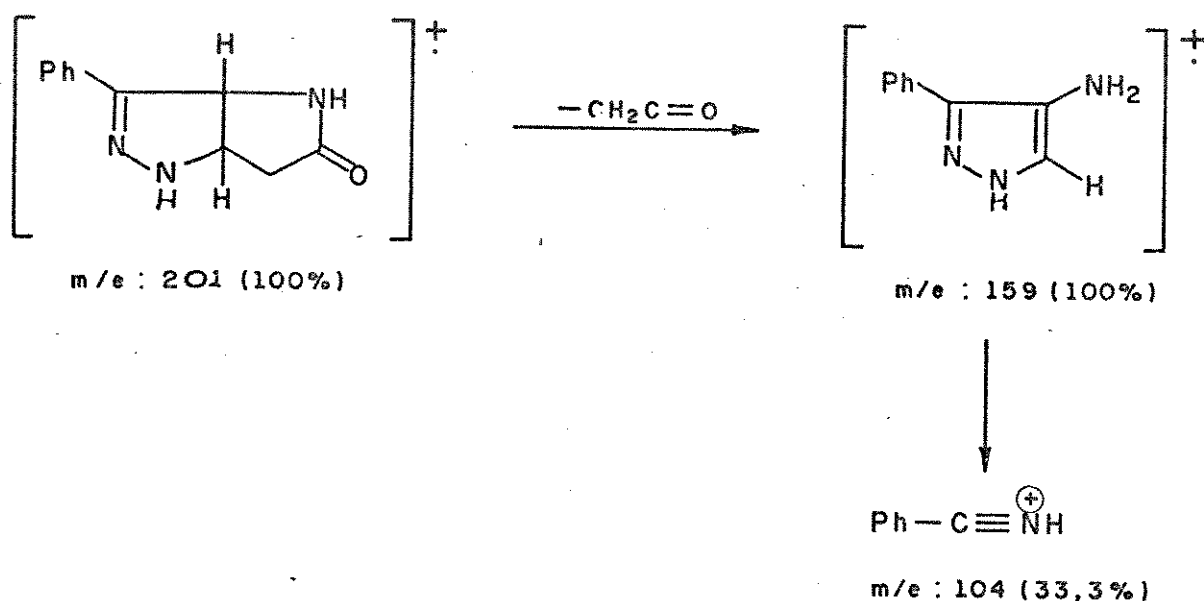
(77)

Deve-se esclarecer que os deslocamentos químicos para os prótons atribuídos ao sistema não estão coerente com os dados da literatura, porém deve-se acrescentar que o solvente em que foi ob

tido o espectro (CF_3COOH) pode ser responsável por esta defasagem em relação aos valores esperados.

- deslocamento químico característico para o próton (3a) aparece entre (3,8 - 4,8) ³⁹.
- deslocamento químico para o próton (6a) aparece entre (3,0-3,7) ⁴⁰.
- deslocamento químico para prótons metilênicos do carbono (6) α carbonila de lactama aparecem entre 2,0 - 2,5 ppm ⁴¹.

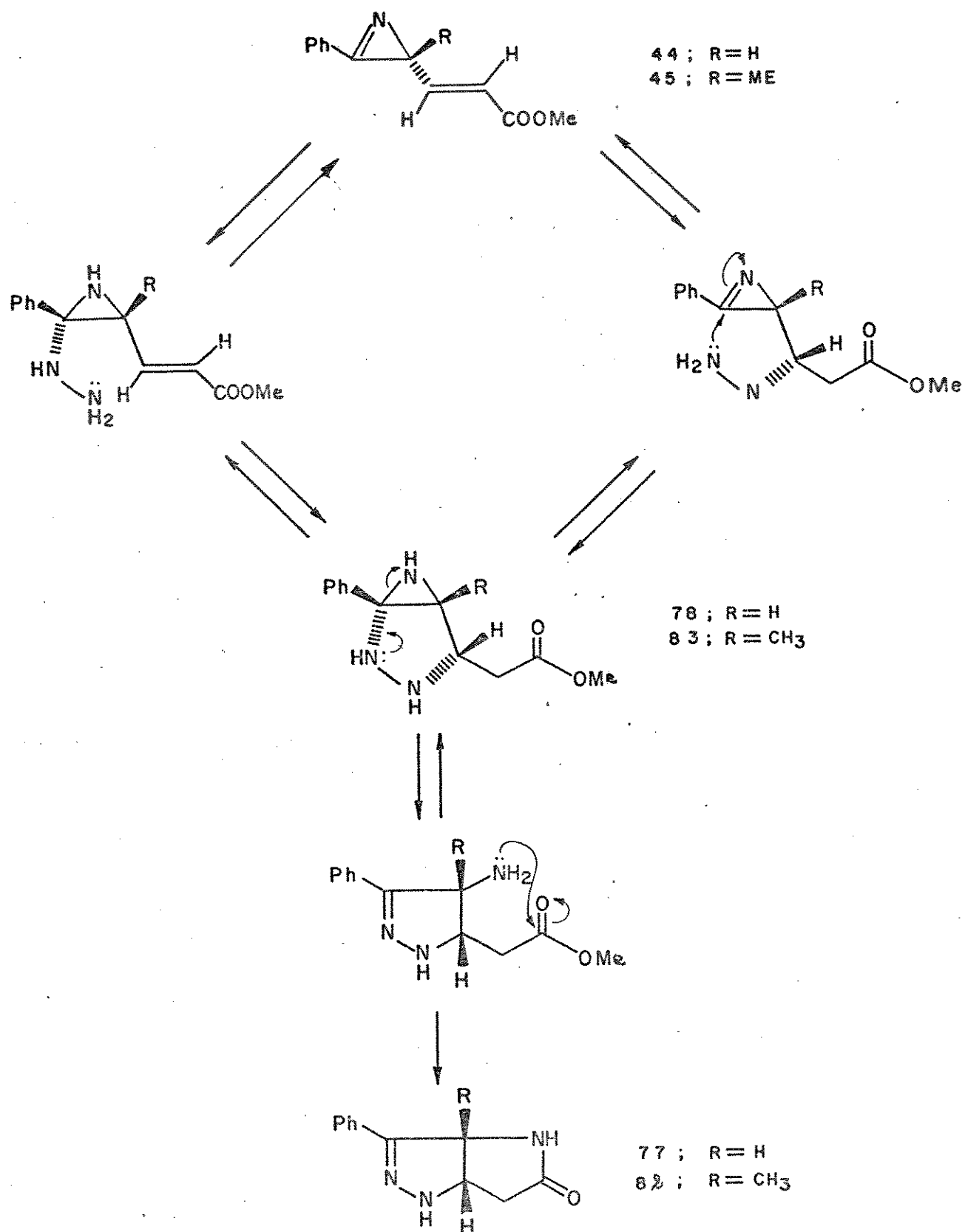
Os principais fragmentos no espectro de massa são:



A reação entre (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato de metila(44) e hidrazina, ocorre inicialmente por um ataque nucleofílico por parte de um dos nitrogênios da hidrazina na ligação $\text{C}=\text{N}$ do anel ou na posição β -carbonila através de uma reação de Michael. Não se pode afirmar em qual dos dois centros se dá o ataque inicial, pois

tem-se uma hidrazina simétrica e ambos os caminhos levam ao mesmo produto. Depois do primeiro ataque em um dos dois centros eletrofílicos, há formação de um intermediário biciclo(78) análogo aos já discutidos anteriormente (59-esquema III; 73-esquema IV). Depois da formação deste intermediário abre-se o anel aziridina com quebra na ligação C-N e posteriormente dá-se uma reação intramolecular entre o grupo NH_2 formado com abertura do anel e o grupamento éster, levando ao biciclo 77 (esquema V).

ESQUEMA V



3.4.2 - REAÇÃO DE (E)-3-FENIL-2H-AZIRINA-2-ACRILATO DE
METILA(44) E FENIL HIDRAZINA

Na reação anterior observou-se a formação do biciclo (77) a partir da reação entre (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato de metila (44) e hidrazina. Para a formação do sistema (77) foi proposto num mecanismo onde o primeiro ataque nucleofílico da hidrazina(sistema simétrico) poderia ocorrer em um dos dois centros eletrofílicos do compostos(44), a ligação C=N do anel ou a posição β carbonila. Verifica-se que qualquer um dos dois caminhos seguidos leva ao mesmo produto (veja esquema V).

Na tentativa de distinguir entre os centros eletrofílicos, esclarecer melhor o mecanismo da reação e visando a síntese de um novo sistema, optou-se por reagir o composto (44) e fenil hidrazina. Usando-se uma hidrazina não simétrica, supondo-se que a reação ocorra e leve a um sistema semelhante ao biciclo (77), espera-se que a posição da fenila no novo biciclo ajude a elucidar o mecanismo de reação para tais sistemas.

Tendo em vista que a reação anterior foi efetuada em três solventes distintos e que melhores rendimentos foram obtidos com metaanol, a reação entre (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato de metila(45) e fenil hidrazina foi feita em metanol e deixada à temperatura ambiente por 20 horas. No final deste tempo evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e obteve-se 105 mg de um sólido amarelo de ponto de fusão 253° - 255° C.

O espectro de IV(KBr) apresentou bandas de absorção em 3200 cm^{-1} correspondente a vibração de deformação axial da ligação N-H. Outra banda intensa aparece em 1700 cm^{-1} e pode ser atribuída a carbonila de anel lactama.

O espectro de RMN¹³C (DMSO) do sólido obtido apresentou os sinais descritos abaixo. Estes sinais foram atribuídos por comparações feitas com o biciclo (77) já descrito, pois os dois compostos

apresentam deslocamentos químicos semelhantes e mesma multiplicidade para os carbonos (Tabela III):

- Um singlete em δ 174,9 que pode ser atribuído a um carbono da carbonila de lactama.
- Um singlete em δ 147,7 que pode ser atribuído a um carbono do grupo imino ligado a grupo fenila.
- Um singlete em δ 143,0 cujo deslocamento é coerente com os dados da literatura para carbono de anel aromático sobre nitrogênio⁴².
- Os sinais em δ 128,7; 126; 120,3; 179,6; 113,0 são atribuídos a carbono de grupo fenila.
- Um dublete em δ 61,7 referente a um grupo CH. Como já foi descrito para o biciclo (77), este grupo CH está adjacente a nitrogênio e a uma dupla ligação.
- Um dublete em δ 59,7 referente a outro grupo CH. Como já foi descrito para o biciclo (77), este grupo está adjacente a átomo de nitrogênio.
- Um sinal no espectro desacoplado aparece em δ 37,6, porém nada podemos dizer quanto a multiplicidade, pois o sinal está incoberto pelos sinais do DMSO. Baseados na estrutura (77), pode-se deduzir que este sinal é referente ao grupo por CH_2 (veja discussão sobre derivado a seguir).

O espectro de RMP foi obtido usando-se como solvente o DMSO e os seguintes sinais foram identificados (Tabela II).

- Um sinal largo, mal resolvido, em δ 8,9 equivalente a 1 próton que desaparece em presença de D_2O e pode ser atribuído a um próton sobre o nitrogênio do anel lactama.
- Um multiplete em δ 6,8-8,0 cuja integração equivale a 10 prótons que podem ser atribuídos a dois grupos fenila.
- Um dublete em δ 5,4 cuja integração equivale a 1 próton ($J = 10\text{Hz}$) e pode corresponder a um grupo CH como já se observou no RMN^{13}C . Pelo dublete deduz-se que o mesmo esteja adjacente a outro grupo CH.

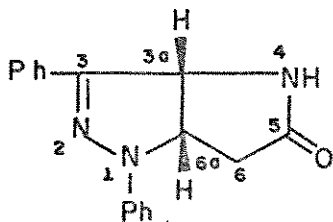
- Um sinal em δ 2,7 que não se evidencia bem devido a sobreposição de sinais referentes ao DMSO. Tendo em vista a semelhança dos dados em questão com os dados obtidos para o biciclo(77) podemos supor que este sinal é referente ao grupamento CH_2 α a carbonila.

- Um multiplete em δ 4,8 cuja integração equivale a 1 próton e pode ser atribuído a outro grupo CH como já foi mencionado no RMN^{13}C . Pela multiplicidade podemos supor que o mesmo esteja entre o grupo CH_2 e CH.

O espectro de EM do composto apresentou íon molecular em 277(100%) que evidencia a incorporação da fenil hidrazina com perda de metanol.

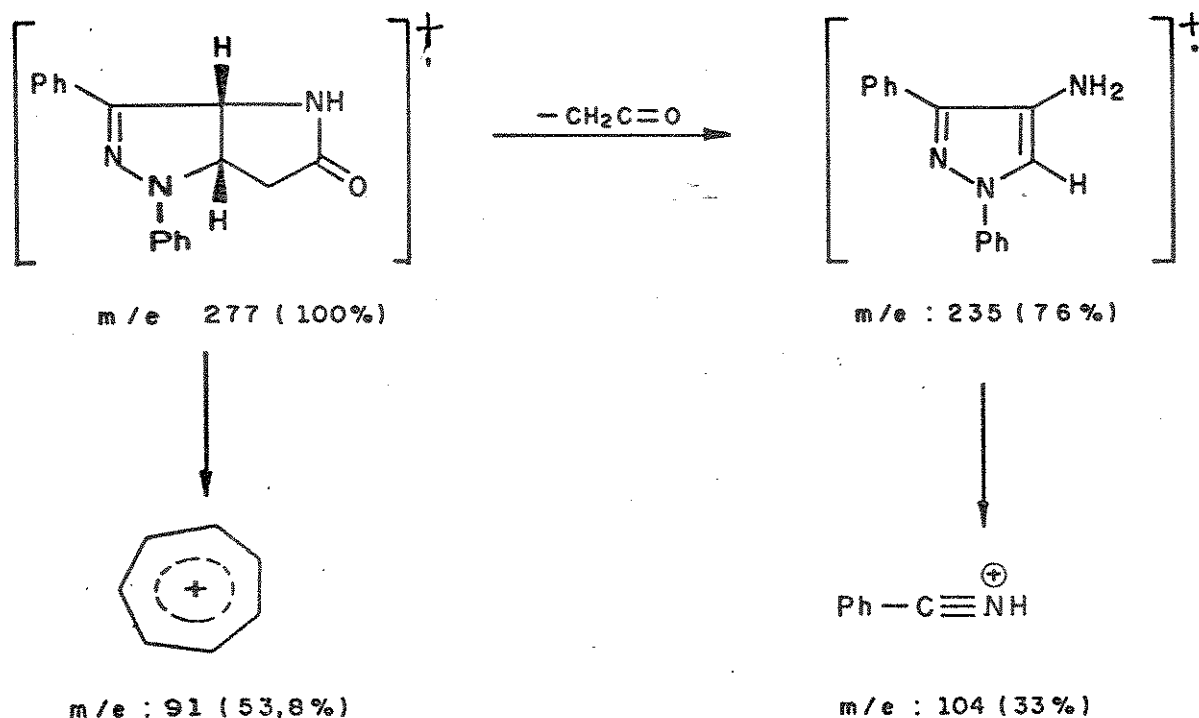
Os dados obtidos em questão, mostram uma relação direta com os dados obtidos para o biciclo (77). Os dados de RMN^{13}C , nos dois compostos, apresentam mesma multiplicidade e semelhantes deslocamentos químicos. Os dados de RMP apresentam mesma multiplicidade, diferindo apenas nos deslocamentos químicos, este fato, como já foi explicado, se deve aos diferentes solventes em que foram obtidos os espectros. O íon molecular m/e: 277(100%) é equivalente ao aumento de um grupamento fenila em relação ao biciclo(77).

Com estas evidências podemos propor a formação do 1,3a,4,5,6,6a-hexahidro-2,3-difenil-pirrolo[3,2c]-pirazol-5-ona (79) em 38% de rendimento. Baseados também nas constantes de acoplamento e na estereoquímica do sistema, pode-se sugerir que os hidrogênios da junção dos anéis estejam cis um ao outro.



(79)

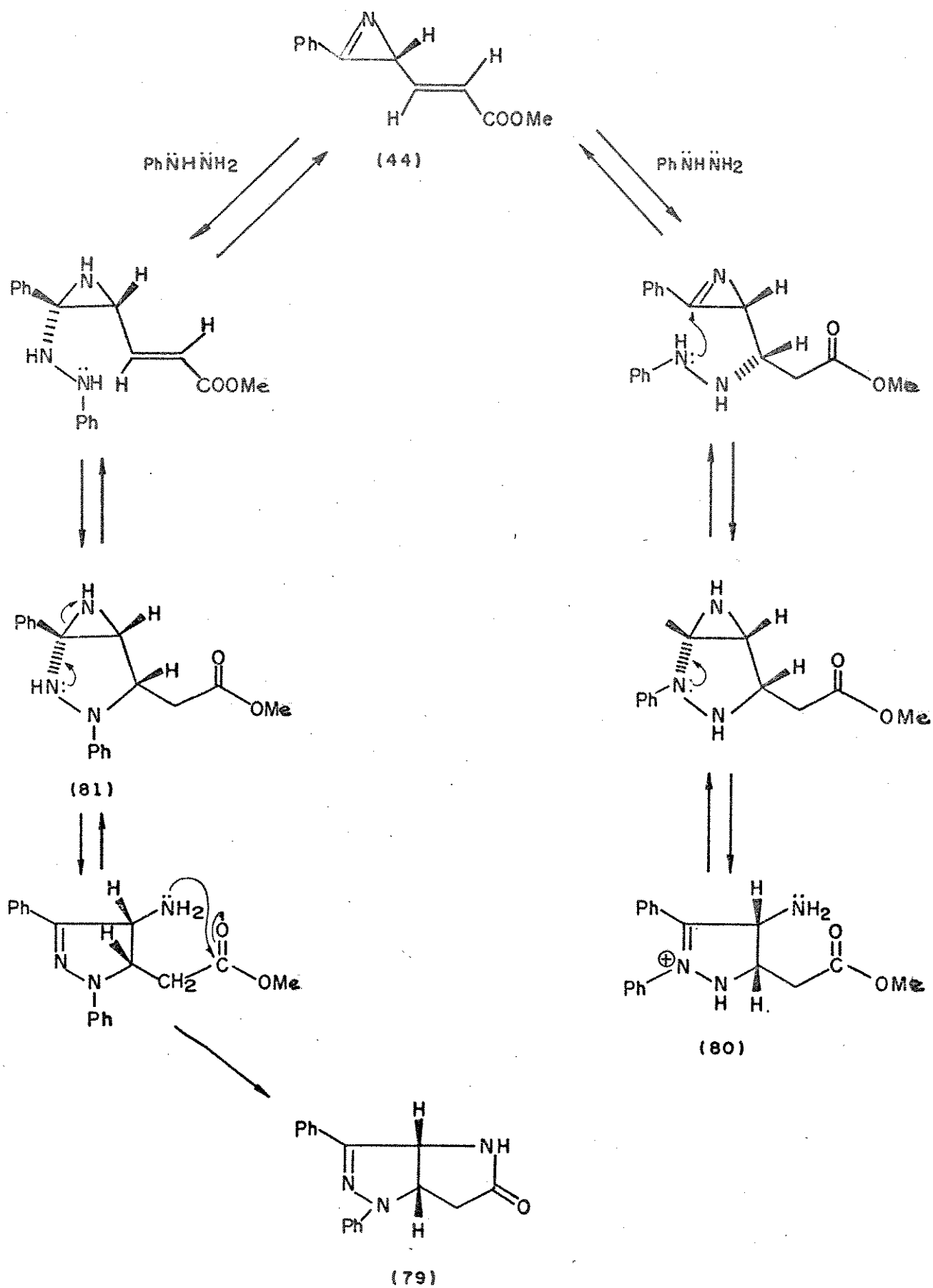
Os principais fragmentos no espectro de massa são os seguintes:



Neste caso tem-se a reação de (E)-3-fenil-2H-azirina - 2-acrilato de metila (44) com uma hidrazina não simétrica, a fenil hidrazina. A análise da estrutura do produto formado pode permitir conclusões sobre o mecanismo da reação. A presença da fenila sobre o nitrogênio na posição (1) do biciclo formado, mostra que este se forma a partir do ataque inicial do grupo $-\text{NH}_2$ da fenil hidrazina na ligação $\text{C}=\text{N}$ do anel azirina. Contudo, não se pode afirmar que a $\text{C}=\text{N}$ do anel seja o centro mais eletrofílico do sistema; é possível que o ataque inicial da fenil hidrazina se dê na posição β carbonila, porém se este caminho não leva a um produto estável (80 - Esquema VI) a reação torna-se reversível no sentido de formação do biciclo(79).

Posterior ao ataque inicial da fenil hidrazina na $\text{C}=\text{N}$ do anel azirina, têm-se a formação do intermediário biciclo(81), análogo aos já mostrados anteriormente (78 - Esquema V), em seguida têm-se ruptura na ligação $\text{C}-\text{N}$ e consequente reação intramolecular (Esquema VI).

ESQUEMA VI



3.4.3 - REAÇÃO ENTRE (E)-3-FENIL-2-METIL-2H-AZIRINA-2-ACRILATO DE METILA (45) COM HIDRAZINA

Pretende-se com a (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato de metila (45), onde introduziu-se um substituinte adicional (metila) na posição 2 do anel azirina, verificar o efeito do substituinte no comportamento dessas azirinas vinil substituídas frente ao mesmo nucleófilo já utilizado nas reações anteriores, a hidrazina.

Tendo em vista os resultados obtidos nas reações anteriores, optou-se inicialmente pela reação no solvente mais polar utilizado, o metanol.

Quantidades de (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato de metila (45) e hidrazina foram deixados à temperatura ambiente por 20 horas e no final deste tempo evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e obteve-se 70 mg de um sólido amarelo de ponto de fusão 220° a 223°C .

O espectro de IV(KBr) do sólido obtido, apresentou banda de absorção em 3300cm^{-1} correspondente a vibração de deformação axial da ligação N-H. Outra banda intensa aparece em 1680cm^{-1} e pode ser atribuída a carbonila de lactama.

O espectro de RMN ^{13}C (DMSO) do sólido obtido apresentou os sinais descritos abaixo. Estes sinais foram atribuídos por comparações feitas com os dois biciclos (77, 79) já descritos e com compostos semelhantes, encontrados na literatura (Tabela III):

- Um singlete em $\delta 175,3$ referente a um carbono quaternário e pode ser atribuído à carbonila da lactama.

- Um singlete em $\delta 150,6$ referente a outro carbono quaternário e pode ser atribuído ao carbono do grupo imino ligado a grupo fenila.

- Sinais em $\delta 131,8$; $128,8$; $128,4$; $126,2$ podem ser atribuídos aos carbonos do anel aromático.

- Singlete em $\delta 70,3$ referente a outro carbono quaternário. Pelo deslocamento e por comparação com os dois biciclos já descritos (77 e 79)

podemos atribuir este sinal a um carbono próximo de nitrogênio e dupla ligação.

- Dublete em $\delta 66,9$ referente a um grupo CH. Também por comparação com os bicícl^{os} já descritos, podemos supor que o mesmo esteja adjacente a um átomo de nitrogênio.

- Um sinal no espectro desacoplado aparece em $\delta 37,9$ porém nada podemos dizer quanto a sua multiplicidade, pois o sinal no espectro acoplado está incoberto pelos sinais do DMSO. Com base na semelhança de dados com os bicícl^{os} (77 e 79) podemos supor que este sinal é referente ao grupo CH₂ α a carbonila (veja discussão sobre derivados a seguir).

- Um quarteto em $\delta 23,9$ referente a uma metila, ligada a um carbono quartenário (sp³).

O espectro de RMP (CF₃COOH) apresentou os seguintes sinais (Tabela II):

- Um singlete largo em $\delta 8,9$ equivalente a um próton que pode ser atribuído ao próton sobre o nitrogênio do anel lactama.

- Um singlete $\delta 7,0-7,8$ equivalente a 5 prótons atribuídos ao anel aromático.

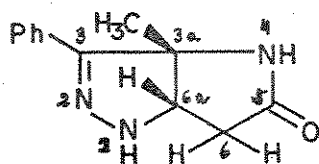
- Um triplete em $\delta 5,9$ cuja integração equivale a 1 próton. Este sinal pode ser atribuído ao grupo CH como já foi observado no RMN¹³C. Pelo triplete deduz-se que o mesmo esteja adjacente a um grupo CH₂.

- Um dublete em $\delta 3,42$ equivalente a 2 prótons ($J = 6,0$ Hz) que pode ser atribuído a um grupo CH₂. Pelo dublete deduz-se que o mesmo esteja adjacente a um grupo CH.

- Um singlete em $\delta 2,0$ equivalente a 3 prótons que podem ser atribuídos a uma metila ligada a um carbono quaternário (sp³), como já foi observado no RMN¹³C.

O espectro de EM do composto apresentou íon molecular em m/e: 215(93,3%)e, igualmente aos bicícl^{os} (77 e 79), evidencia-se a incorporação da hidrazina com perda de metanol.

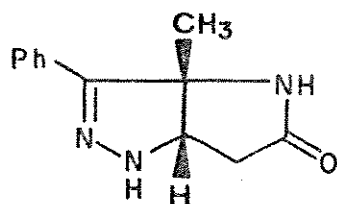
Com a evidência dos dados espectrais e em comparação com os bicícl^{os} já descritos (77 e 79), acredita-se que estamos diante de uma espécie análoga onde um grupo metila foi introduzido no sistema na posição referente a junção dos dois anéis. Podemos propor a formação do 1,3a,4,5,6,6a-hexahidro-3-fenil-3a-metil-pirrólo-[3,2c]-pirazol-5-ona(82) em 32% de rendimento.



(82)

Aqui também, os deslocamentos químicos para os sinais no RMP estão alterados devido o uso do CF_3COOH para obtenção do espectro (veja comentários para o bicícl^o (77)).

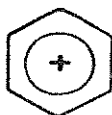
Os principais fragmentos do espectro de massa são os seguintes:



m/e : 215 (93,3%)



m/e : 118 (50%)

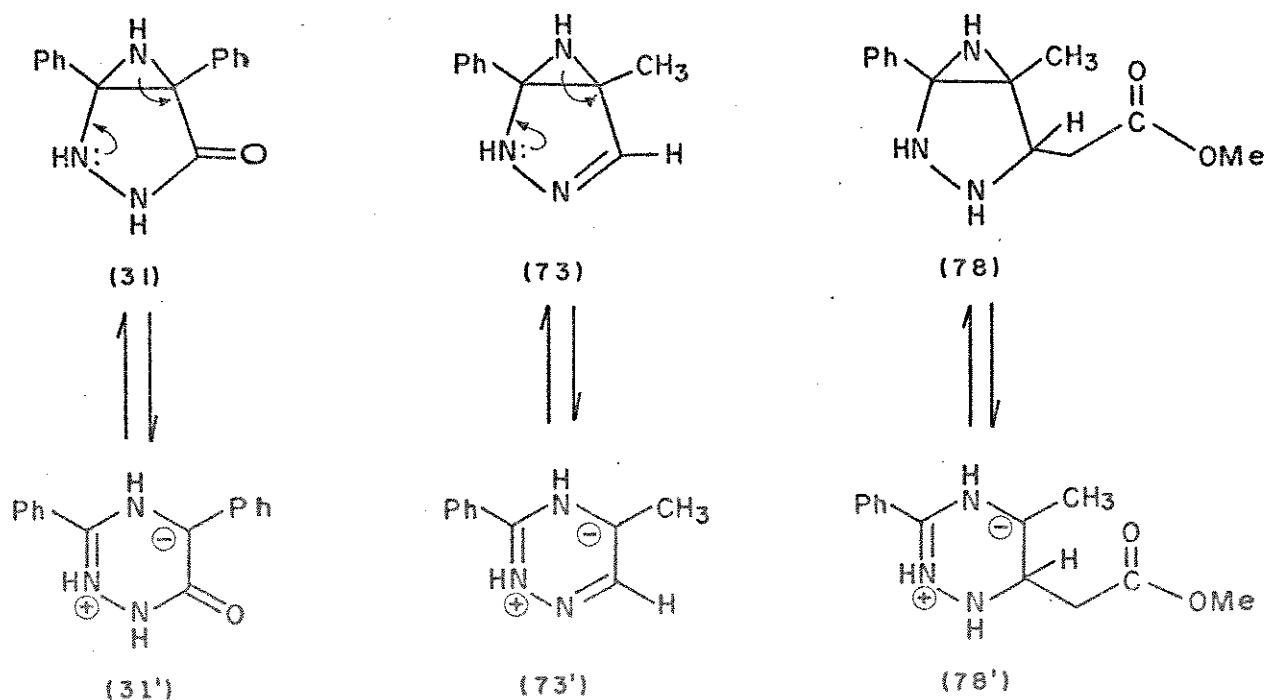


m/e : 77

A formação do biciclo (82) ocorre a partir de um ataque inicial da hidrazina em um dos dois centros eletrofílicos do (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato de metila (45) - a C=N do a nel ou a posição β carbonila- seguindo o mesmo mecanismo já discutido para o biciclo 77 (veja esquema V; pag. 46).

Já foram investigadas azirinas funcionalizadas que possuem substituintes adicional na posição 2 do anel, como é o caso da reação entre 2,3-diaril-2H-azirina-2-carboxiamida e hidrazina com formação de 1,2,4-triazina-6-ona(32) (veja Introdução, pag. 07), observa-se que nestes casos há ruptura na ligação C-C levando a um anel de 6 membros.

O composto (45) possui grupo metila na posição 2 do a nel e poder-se-ia esperar comportamento semelhante aos já analizados, ou seja, formação de um anel de seis membros. No entanto, o que se observa (veja esquema V, pag. 46) é abertura da aziridina (83) levando o anel de 5 membros e subsequente formação do composto(82). Para observar melhor este fato pode-se comparar dois sistemas já discutidos com este em questão. Analizando então, os três intermediários biciclos (31,73,78) que levam a formação do composto (30), composto(72) e composto (77).



Vê-se que nos dois primeiros casos quando se dá a ruptura da ligação C-C, o íon carbânium gerado é estabilizado por sistemas sp^2 vizinhos, como é mostrado nas estruturas (31' e 73'). No caso da estrutura (78') a carga gerada não sofre nenhum efeito de ressonância, pois não possui nenhum carbono sp^2 adjacente ao ânion formado. Este fato pode explicar a preferência pela quebra da ligação C-N que leva a formação do composto (82).

Por outro lado existe a possibilidade de que, para todos os casos de abertura do anel aziridina nos bicícl^{os} intermediários a ruptura se dê preferencialmente na ligação C-N. Esta abertura resulta em um anel de 5 membros e na liberação de um grupo amino que é interceptado pelo grupo éster, eliminando assim a reversibilidade do processo. Como resultado da reação intramolecular temos o bicícl^o (82).

3.5 - METILAÇÃO DOS SISTEMAS PIRROLO-[3,2 c]-PIRAZOL-5-ONA

Na tentativa de síntese de novos derivados que nos ajudasse a esclarecer melhor as estruturas sugeridas, foram efetuadas reações de N-metilação usando como reagentes $\text{CH}_3\text{I}/\text{KOH}^{43}$ com os bicíclcos (77; 79; 82). A expectativa era de que fossem introduzidas metilas tanto no nitrogênio do anel pirazol como no nitrogênio de lactama.

A insolubilidade dos bicíclcos (77; 79; 82) nos forçou ao uso dos solventes CF_3COOH , DMSO para obtenção dos espectros de RMP e RMN^{13}C , isto acarretou problemas na visualização de alguns sinais no RMN^{13}C que apareciam incobertos pelos sinais do DMSO e deslocamento acentuado para campo baixo de alguns prótons no espectro de RMP devido ao efeito do solvente CF_3COOH . A tentativa de obtenção dos derivados foi também com o objetivo de que estes compostos metilados tivessem melhor solubilidade em outros solventes e nos ajudassem a visuabilizar os sinais incobertos no RMN^{13}C e comparar os deslocamentos químicos do espectro de RMP com valores tabelados que se encontram descritos na literatura.

Efetuuou-se a reação de metilação com os três bicíclcos obtidos ((77; 79; 82). A metilação do 1,3a,4,5,6,6a-hexahidro-3-fenil pirrolo-[3,2 c]-pirazol-5-ona(77) levou à mistura complexa sem condições de separação de nenhum produto identificável. Com os dois outros bicíclcos (79; 82) observou-se metilação nas posições esperadas. As reações são discutidas a seguir.

3.5.1 - METILAÇÃO DO 1,3a,4,5,6,6a-HEXAHIDRO-1,3-DIFENIL-PIRROLO-[3,2 c]-PIRAZOL-5-ONA (79)

100 mg do composto (79) em presença de KOH e CH_3I dissolvidos em DMSO foram deixados a temperatura ambiente por 1/2 hora sob agitação. Adicionou-se H_2O à mistura extraíndo-se em seguida com CH_2Cl_2 . Obteve-se 53 mg de um sólido amarelo de ponto de fusão $202^\circ\text{--}204^\circ\text{C}$.

O espectro de IV(KBr) do sólido obtido, apresentou bandas de absorção bem semelhantes ao biciclo de partida ($1700\text{--}1600\text{--}1400\text{ cm}^{-1}$), diferindo apenas no fato de não apresentar bandas de absorção de N-H acima de 3000 cm^{-1} .

O espectro de RMP(CDCl_3) apresentou os sinais com deslocamentos e multiplicidade semelhantes ao do biciclo de partida(79). Os sinais são descritos abaixo (Tabela II):

- Um multiplete em $\delta 6,8\text{--}8,0$, referente a 10 prótons atribuídos aos grupos fenila.
- Um dublete em $\delta 5,3$, referente a 1 próton ($5=10\text{ Hz}$) atribuído ao grupo CH(carbono 3a).
- Um multiplete em $\delta 4,6$, referente a 1 próton atribuído a um grupo CH(carbono 6a).
- Um multiplete em $\delta 2,6$ (1 singlete sobreposto a um dublete), referente a 5 prótons que pelo deslocamento pode ser atribuído a metila introduzida no sistema ($-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\overset{*}{\text{NCH}_3}$ em $2,7^{44}$) e ao dublete do grupo CH_2 α a carbonila(carbono 6). O dublete no espectro do biciclo de partida(79) aparece sobreposto pelos sinais do DMSO.

O espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) apresentou os seguintes sinais descritos abaixo (Tabela III):

- Singlete em $\delta 173,0$, referente a carbonila do anel lactama (carbono 5).
- Sinais em $\delta 128,8$; $128,6$; $128,1$; $125,5$; $120,2$; $113,0$ podem ser atribuídos aos carbonos dos anéis aromáticos.

- Dublete em $\delta 66,7$, referente a um grupo CH (carbono 3a).
- Dublete em $\delta 58,0$, referente a um grupo CH (carbono 6a).
- Triplete em $\delta 35,8$, referente a um grupo CH_2 (carbono 6).

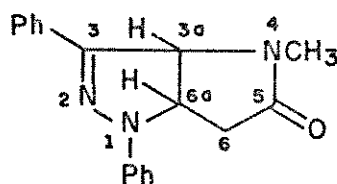
Este sinal esclarece a presença do grupo CH_2 no composto (7.) de partida, pois no espectro deste composto o sinal do grupo CH_2 (37,0) encontrava-se incoiberto pelos sinais do DMSO.

- Quarteto em $\delta 29,3$, referente a um grupo CH_3 .

Pelo deslocamento químico deduz-se que a metila está sobre nitrogênio próximo a carbonila (metilas sobre nitrogênio de lactamas a parecem em torno de 30 ppm⁴⁵).

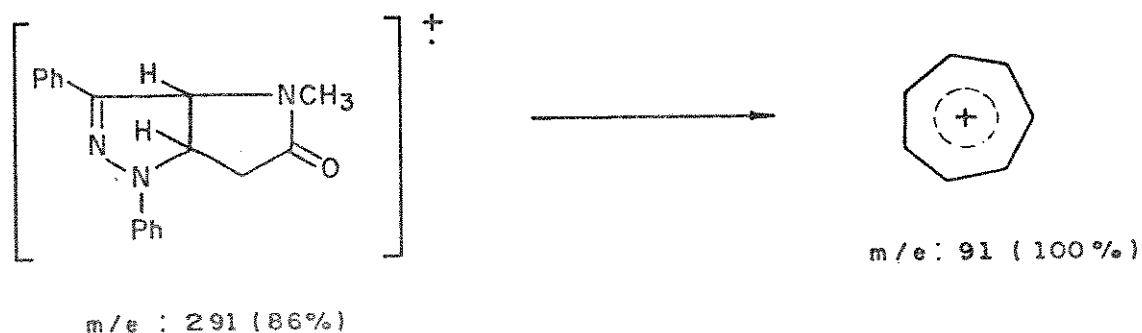
O EM apresentou íon molecular em m/e: 291 (86%) e é equivalente a introdução de uma metila no sistema.

Os dados espectrais são prova da N-metilação do biciclo(79): A estrutura do 1,3a,4,5,6,6a-hexahidro - 1,3-difenil-4-metil-pirrólo-[3,2 c]-pirazol-5-ona(84) é mostrada abaixo:



(84)

Os principais fragmentos no espectro de massa são:



3.5.2 - METILAÇÃO DO 1,3a,4,5,6,6a-HEXAHIDRO-3-FENIL
3a-METIL-PIRROLO - [3,2 c] - PIRAZOL-5-ONA(82)

90 mg do composto (82) em presença de KOH e CH_3I dissolvidos em DMSO foram deixados a temperatura ambiente por 1/2 hora sob agitação. Adicionou-se água destilada a mistura e extraiu-se em seguida com CH_2Cl_2 . Obteve-se 40 mg de um óleo amarelo referente ao produto da metilação e algumas impurezas.

O espectro de IV(filme) obtido apresentou bandas de absorção em 1680 cm^{-1} evidenciando a existência da carbonila do biciclo de partida. Nenhuma banda de absorção foi registrada acima de 3000 cm^{-1} .

Os espectros de RMP(CDCl_3) do líquido obtido apresentou os seguintes sinais (Tabela II):

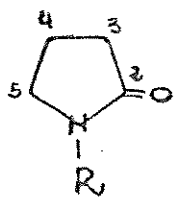
- Um singlete em $\delta 1,7$, referente a 3 prótons que pelo deslocamento químico pode ser atribuído a metila do composto(82) de partida que se encontra na função dos anéis (carbono 3a). No biciclo(82) de partida este sinal aparece em $\delta 2,0$, porém temos que considerar o efeito do solvente (CF_3COOH) que altera o valor real dos deslocamentos químicos.
- Um múltiplete em $\delta 2,6$, referente a 5 prótons que pelo deslocamento pode ser atribuído a metila sobre nitrogênio do anel lactama e ao dublete do grupo CH_2 α a carbonila (carbono 6). O valor para o grupo CH_2 no biciclo (82) de partida aparece em $\delta 3,42$ e está bastante alterado devido o efeito do solvente (CF_3COOH) em que foi obtido o espectro.
- Um singlete em $\delta 3,0$, referente a uma metila.

Pelo deslocamento químico, podemos deduzir que a metila se encontra sobre o nitrogênio do anel pirazol⁴⁶.

- Um triplete em $\delta 3,4$, referente a um próton que pode ser atribuído ao grupo CH(carbono 6a). No espectro do biciclo(82) de partida este triplete aparece em $\delta 4,9$. Esperar-se-ia igual deslocamento para o próton do carbono 6a nos dois compostos, porém temos que levar em conta o efeito do solvente (CF_3COOH) em que foi obtido o espectro do biciclo(82) que acarreta mudanças no deslocamento químico, fazendo com que os sinais apareçam deslocados para campo mais baixo em relação ao valor real.
- Um multiplete em $\delta 7,25-7,80$ referente a 5 prótons que pode ser atribuído ao grupo fenila.

O espectro de RMN¹³C (CDCl_3) para o óleo obtido apresentou os seguintes sinais descritos abaixo (Tabela III):

- Singlete em $\delta 171,6$ que pode ser atribuído a carbonila do anel lactama (carbono 5). Há uma modificação deste valor em relação ao valor que se observa para o biciclo(82), porém esta modificação pode ser explicada pela introdução da metila no nitrogênio do anel lactama⁴⁵.



	R	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	R
85;	H	179,4	30,6	21,3	42,7	
86;	CH ₃	174,3	30,8	18,2	49,4	29,3

- Dublete em $\delta 72,6$ referente ao grupo CH(C-6a). Há também uma modificação deste valor em relação ao valor que se observou para o biciclo(82) referente ao mesmo carbono 6a(66,9). Isto pode ser explicado pela introdução da metila no nitrogênio da posição 1 do biciclo de partida(82) (veja exemplo da lactama acima).

- Triplete em $\delta 34,01$, referente ao grupo CH_2 (carbono 6) da carbonila. Este sinal esclarece a presença do grupo CH_2 no composto (82) de partida. No espectro do composto (82) este sinal (37,9) estava incoberto pelos sinais do DMSO.
- Quarteto em $\delta 40,1$, referente a uma metila que pelo deslocamento está sobre o nitrogênio do anel pirazol. (metilas desta natureza mostram deslocamento em torno de 39 ppm⁴⁷)
- Quarteto em $\delta 26,4$, referente a metila sobre nitrogênio do anel lactama (veja exemplo anel lactama (86) acima).
- Quarteto em $\delta 20,9$, referente a metila da biciclo (82) de partida que se encontra sobre o carbono (3a).

O EM apresentou íon molecular m/e: 243 e é equivalente a introdução de duas metilas no biciclo (82).

Os dados espectrais são prova da dupla metilação do composto (82). A estrutura do 1,3a,4,5,6,6a-hexahidro-3-fenil-1,3a,4-metil-pirrolo[3,2 c]-pirazol-5-ona (87) é mostrada abaixo:

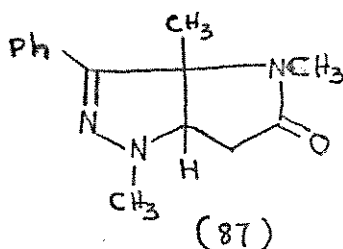
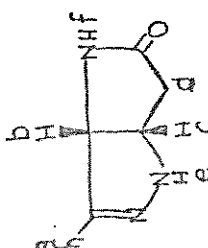
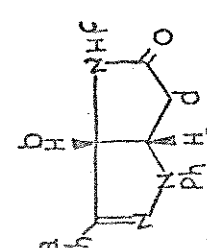
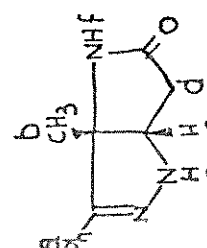


Tabela II

Composto	IV (cm ⁻¹)	RMP - Deslocamento Químico (δ) J (Hz)							Solvente
		a	b	c	d	e	f	g	
	3280 (N-H)								
	1690 (C=O)	7,4-8,0 (m)	6,10 (d)	5,40 (m)	3,42 (d)	7,4-8,0 (m)	8,80 (largo)		CF ₃ COOH
			$J_{b,c}=8,0\text{Hz}$		$J_{d,c}=6,0\text{Hz}$				
	1700 (C=O)	6,8-8,0 (m)	5,40 (d)	4,80 (m)	3,00 (d)	6,80-8,00 (m)	8,80 (largo)		DMSO
			$J_{b,c}=10\text{Hz}$						
	3300 (N-H)								
	1680 (C=O)	7,50-8,00 (m)	2,00 (s)	4,90 (t)	3,40 (d)	7,50-8,00 (m)	8,90 (largo)		CF ₃ COOH
					$J_{d,c}=6,0\text{Hz}$				

Continuação Tabela II

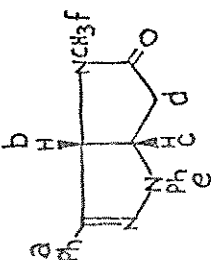
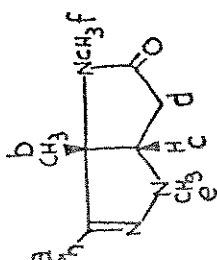
Composto	IV (cm ⁻¹)	RMP - Deslocamento Químico (δ) J(Hz)						Solvente
		a	b	c	d	e	f	
	1700 (C=O)	6.80-8.00 (m)	5.30 (d)	4.60 (m)	2.80 (m)	6.80-8.00 (m)	2.80 (m)	CDCl ₃
$J_{b,c} = 10 \text{ Hz}$								
	1680 (C=O)	7.25-7.80 (m)	1.70 (s)	3.40 (t)	2.60 (m)	2.60 (m)	3.00 (s)	CDCl ₃

Tabela III
RMN¹³C - Deslocamento Químico (δ)

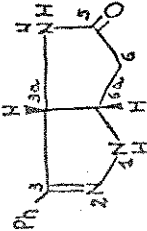
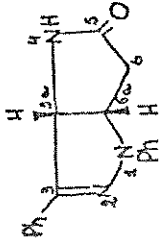
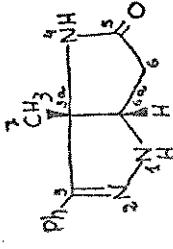
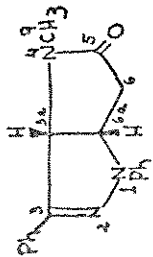
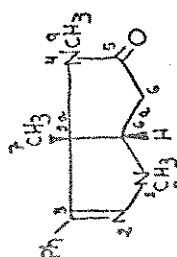
Composto	C ₃	C _{3a}	C ₅	C ₆	C _{6a}	(anel aromático)	C ₇	Solvente
	148,01	59,8 ou 61,3	176,0	38,0	61,3 ou 59,8	(132,0; 128,6; 128,2; 125,7)	-	DMSO
	143,0	61,7 ou 59,7	174,9	37,6	59,7 ou 61,7	(129,3; 128,7; 126,0; 119,6; 113,0)	-	DMSO
	150,6	70,9	175,3	37,9	66,9	(131,8; 128,8; 128,4; 126,2)	23,9	DMSO

Tabela III - Cont.

RMN¹³C - Deslocamento Químico (δ)

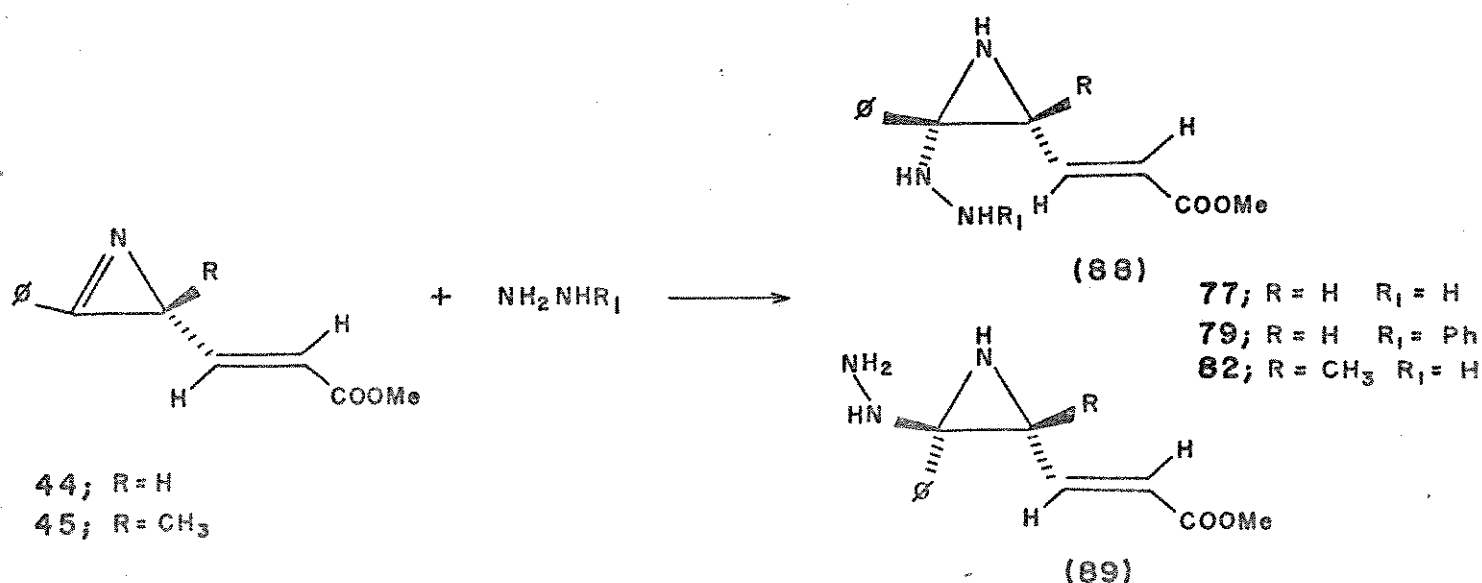
Composto	C ₃	C _{3a}	C ₅	C ₆	C _{6a}	anel	aromático	C ₇	C ₈	C ₉	Solvente
	-	66,7	173	35,8		129,1;128,8;128,4; 128,1;125,5;120,2; 113,0				29,29	CDCl ₃
	-	72,6	171,6	34,01	-	128,8;128,0;126,7; 126,0		20,9	40,1	26,5	CDCl ₃

3.6 - ESTEREOQUÍMICA DOS SISTEMAS PIRROLO [3,2 c] PIRAZOL- -5-ONA

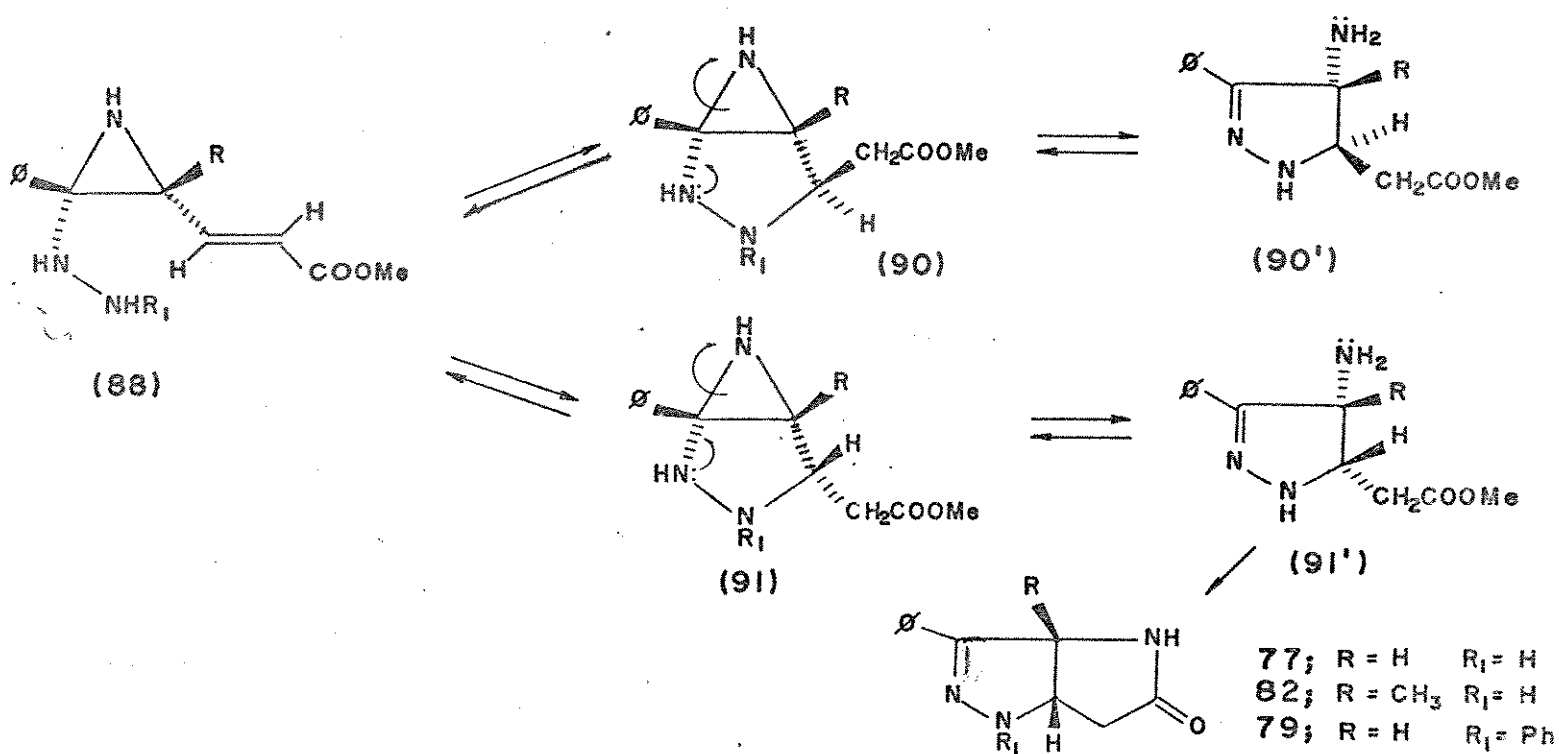
Nos biciclos (77; 79; 82) analisados até agora, tem-se a possibilidade de que, na junção dos dois anéis de 5 membros os hidrogênios estejam cis ou trans um ao outro.

Para analisar a formação de tais sistemas do ponto de vista estereoquímico, é necessário acompanhar o mecanismo de formação dos compostos, considerando os possíveis impedimentos estéricos que mostrem qual dos dois sistemas (cis ou trans) se forma preferencialmente.

Podemos supor um primeiro ataque da hidrazina na ligação (C=N) do anel azirina. Se o ataque se dá do lado oposto do grupo acrilato, não há possibilidade de um segundo ataque nucleofílico, pois os dois grupos hidrazina e acrilato estão trans um ao outro, impedidos de reagirem entre si (Estrutura 89). Uma segunda reação só é possível quando os dois grupos estão do mesmo lado (Estrutura 88).



Pela estrutura (88) pode-se observar que um segundo ataque da hidrazina deve ocorrer nas duas faces diastereotópicas do grupo acrilato. Quando o ataque se dá em uma das faces temos formação do biciclo intermediário (90) com o grupo R e o hidrogênio trans um ao outro. Quando o ataque se dá pela outra face temos a formação do biciclo intermediário (91) com o grupo R e o hidrogênio cis um ao outro.



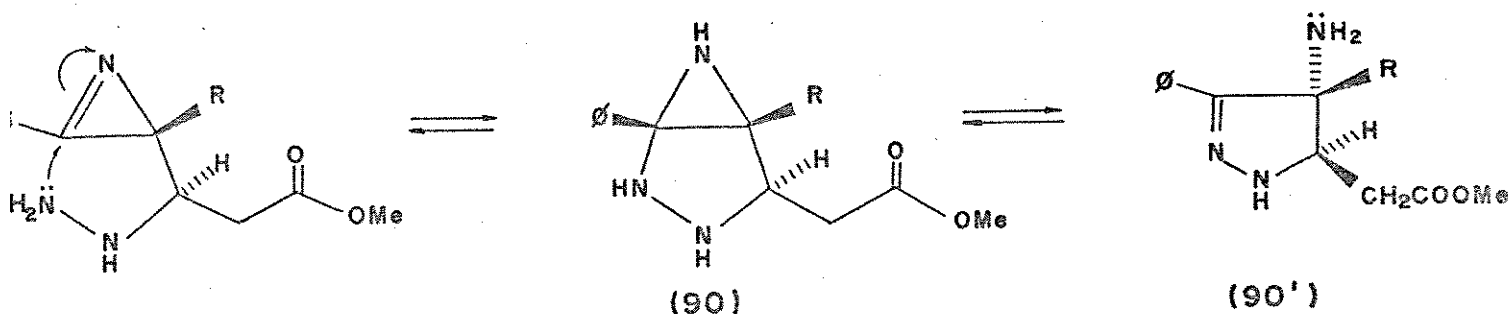
Na etapa seguinte de reação, observa-se abertura do anel das aziridinas 90 e 91 levando aos intermediários 90' e 91' respectivamente. Em seguida deve ocorrer uma reação intramolecular entre o grupo amino, formado com abertura do anel, e o grupo éster levando à formação do produto. Observa-se, no entanto, pela montagem do modelo estrutural, que quando o grupo NH_2 e CH_2COOME , estão trans um ao outro (Estrutura 90') esta reação intramolecular é dificultada por fatores estéricos já que os dois grupos estão em direções opostas impedidos de reagirem entre si. Com isto, somente o interme

diário 91', onde os grupos NH_2 e CH_2COOME estão cis leva a um produto final, tal que os grupos R e H também estejam cis um ao outro.

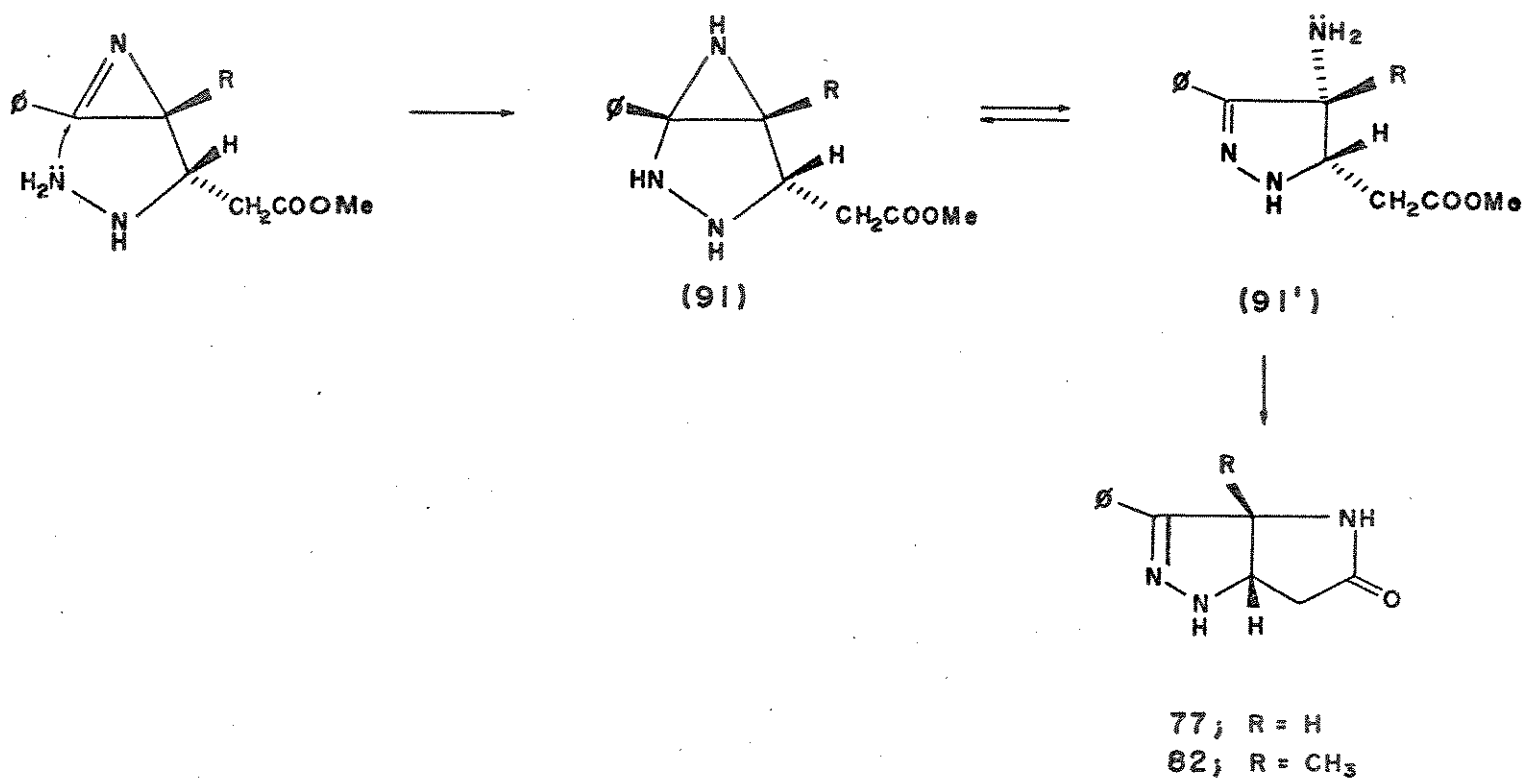
Considerando-se ainda que todas as etapas são reversíveis, com exceção da etapa que leva ao produto, supõe-se que se forma o intermediário 90', mas como este não leva a produto, a reação torna-se reversível no sentido de formação do intermediário 90' e consequente formação do sistema termodinamicamente mais estável, ou seja, o produto cujos grupos R e H estão cis um ao outro (77 e 82).

Por outro lado, se a reação se dá inicialmente na posição β -carbonila, temos também duas possibilidades a considerar:

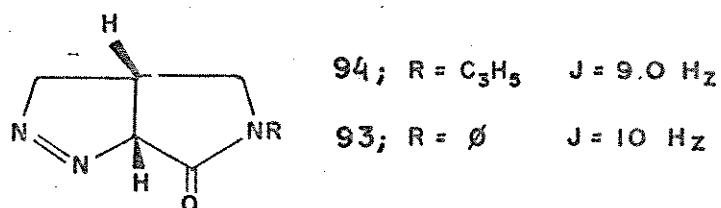
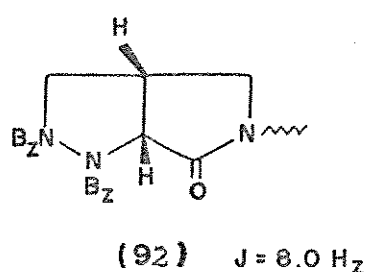
1 - Ataque da hidrazina em um dos lados do grupo acrilato tal que haja formação de um intermediário idêntico ao (90) onde os grupos R e H estão trans um ao outro, não havendo possibilidade de formação de produto.



2 - Ataque da hidrazina por outro lado do grupo acrilato tal que haja formação de um intermediário idêntico ao (91) onde os grupos R e H estão cis um ao outro. Neste caso temos a formação do produto final.



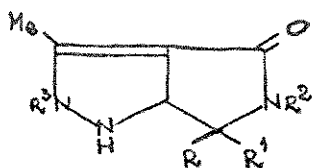
Para fundamentar o fato de que o produto com configuração relativa cis forma-se preferencialmente, foram encontrados na literatura sistemas semelhantes ³⁸ e para tais sistemas é sugerido que os grupos estejam cis. As constantes de acoplamento, nestes casos, variam de 8,0 a 10 Hz.



Os sistemas (77) (79) e (82) obtidos apresentam constantes de acoplamento entre 8,0 e 10 Hz e este fato pode-nos ajudar a confirmar que realmente os grupos R e H nos biciclos (77 ;

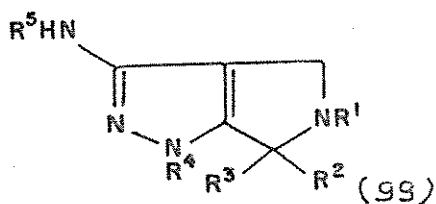
79; 82) estão cis um ao outro.

Os biciclos sintetizados em nosso laboratório são inéditos. Sistemas semelhantes encontrados na literatura⁴⁸ mostram atividade biológica atuando como antiflogísticos (antiinflamatórios) em animais.



	95	96	97	98
R =	Me	Me	Bu	H
R ¹ =	H	H	H	H
R ² =	H	H	H	H
R ³ =	Me	CH ₂ CH ₂ OH	Ph	H

Também outros sistemas pirrolo [3, 4 c] pirazol exibem atividade biológica⁴⁹ atuando como depressores do sistema nervoso central.



R ¹ =	alconoil, Bz
R ² R ³ =	H, alquil
R ⁴ R ⁵ =	alquil, aril

3.7 - CONCLUSÃO

Tendo em vista os resultados obtidos, verifica-se que as reações entre 3-fenil-2-formil-2H-azirina(41) e 3-fenil-2-formil-2-metil-2H-azirina(42) com hidrazina mostram ser um caminho sintético conveniente para a síntese de heterocíclicos nitrogenados do tipo pirazol e triazina, respectivamente.

No nosso trabalho introduzimos uma nova função carbonila, função aldeído, mais eletrofílica que os sistemas estudados preliminarmente²⁰ frente a hidrazina, o qual apresentam sistemas carbonílicos conjugados. Em reação com o mesmo nucleófilo os compostos (41) e (42) apresentam comportamento semelhante aos já descritos, ou seja, formação de um intermediário bicíclico com abertura do anel aziridina na ligação C-N ou C-C em função da presença ou não de substituinte na posição 2 do anel.

As reações de (E) 3-fenil-2H-azirina-2-acrilato de metila(44) e (E) 3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato de metila com hidrazina e fenil hidrazina mostram comportamento análogo entre si levando a formação de bicíclis do tipo pirrolo-pirazol.

Esses compostos apresentam como intermediários sintéticos um sistema biciclo idêntico aos observados para as reações entre os compostos (41) e (42) com hidrazina, porém aqui não se observa formação de um anel de seis membros em função da presença do substituinte adicional na posição 2 do anel, há ruptura preferencial da ligação C-N levando a formação dos bicíclis (77) (79) e (82).

A síntese pioneira de tais sistemas que podem apresentar importante atividade biológica e o caminho sintético relativamente simples pelo qual foram obtidos, mostram a importância das azirinas funcionalizadas. O comportamento eletrofílico frente a nitrogenados

do tipo hidrazina abre caminho para o conhecimento da química des
tes anéis de 3 membros e para a tentativa de síntese de novos hetere
rocíclicos a partir da reação destes compostos estudados aqui com
outros nucleófilos.

4 - PARTE EXPERIMENTAL4.1 - SÍNTESE DE 3-FENIL-2-FORMIL-2H-AZIRINA (41)¹⁸4.1.1 - SÍNTESE DE CINAMALDEÍDO -DIMETIL-ACETAL (47)²¹

À solução de 24,00 g (0,08 moles; 24,16 ml) de cinamaldeído⁽⁴⁶⁾(Merck) dissolvidos em 92,00 ml de metanol são adicionados 24,80 g (0,23 moles; 24,06 ml) de ortoformiato de trimetila e 0,20g de nitrato de amônio que funciona como catalizador. A mistura reacional é colocada em refluxo por 30 min, depois deixa-se esfriar à temperatura ambiente e adiciona-se, então, 0,54 g de bicarbonato de sódio deixando-se em agitação por 15 min. Em seguida dilui-se com 70 ml de éter etílico, filtra-se e destila-se a vácuo.

1ª fração destilada (1g): pto de ebulição 110°/5 mmHg

2ª fração destilada (26,39 g): pto de ebulição 120°/6 mmHg

Obtêm-se 27,39 g de um óleo amarelo correspondente ao cinamaldeído dimetil acetal(47) em 84,6% de rendimento.

RMP(CCL₄): δ3,20 (6 H,s); δ4,85 (1 H,d,J = 3,0 Hz); δ6,0 (1 H,d, J = 3,0 e 16,0 Hz); δ6,45 (1 H,d,J = 16 Hz); δ7,20 (5H,m)

4.1.2 - SÍNTESE DE 1-AZIDO-1-FENIL-2-iodo-3,3-DIMETOXI PROPANO (48)

Uma solução de 16,40g (0,25 mol) de azoteto de sódio (NaN₃) dissolvidos em 200 ml de CH₃CN é colocada em banho de gelo e sal com temperatura mantida a - 10°C e com agitação vigorosa. A esta solução adiciona-se lentamente 12,73 ml (0,25 moles; 40,5 g) de monocloreto de iodo(ICl) e deixa-se em continua agitação por 30 minutos.

Em seguida, adiciona-se 40,7 g (0,23 moles) de cinamaldeído dimetil acetal (47) dissolvidos em 20 ml de acetonitrila, deixando-se reagir por 12 horas a temperatura ambiente. À mistura obtida adiciona-se 250 ml de água destilada e extrai-se com éter etílico; a fase orgânica é lavada sucessivamente com 200 ml de uma solução aquosa de tiosulfato de sódio 5% e com 500 ml de água destilada. Seca-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro (Mg_2SO_4), filtra-se e evapora-se sob pressão reduzida.

Obtêm-se 73 g de um óleo avermelhado que corresponde a 86,9% de rendimento de 1-azido-1-fenil-2-iodo-3,3-dimetoxi-propano (48).

IV(filme): 2100 cm^{-1} (νN_3)

RMP(CCl_4): $\delta 3,30$ (3 H, s); $\delta 3,40$ (3H, s); $\delta 3,9$ (1H, d, $J = 4,0$ Hz); $\delta 4,4$ (1H, dd, $J = 8,0$ e 40 Hz); $\delta 4,7$ (1H, d, $J = 8,0$ Hz); $7,52$ (5H, s)

4.1.3 - SÍNTESE DE 1-AZIDO-1-FENIL-3,3-DIMETOXI - PROPE- NO (49).

Em balão volumétrico de 100 ml adiciona-se 14 g (0,0403 moles) de 1-azido-1-fenil-2-iodo-3,3-dimetoxi-propano(48), 70 ml de benzeno e 6,22 ml de DBU (1,3-diazobiciclo[5,4,0] undeceno-5). Deixa-se a mistura reacional a temperatura ambiente por 24 horas. Filtra-se o precipitado, toma-se a fase líquida e evapora-se o solvente sob pressão reduzida.

Obtêm-se 7,34 g de óleo amarelo que corresponde a 82,7% de rendimento de 1-azido-1-fenil-3,3-dimetoxi - propeno (49)

RMP(CCl_4): $\delta 3,36$ (6H, s); $\delta 4,82$ (1H, d, $J = 8,0$ Hz); $\delta 5,64$ (1H, d, $J = 8,0$ Hz); $\delta 7,6$ (5H, s)

4.1.4 - SÍNTESE DE 3-FENIL-2(DIMETOXIMETIL)-2H-AZIRINA

(50)

Uma solução de 8,4 g (0,038 moles) de 1-azido-1-fenil 3,3-dimetoxi-propeno(49) dissolvidos em 92 ml de clorofórmio é aquecida em refluxo por 12 hs. No final deste tempo evapora-se o solvente sob pressão reduzida e o óleo residual é destilado a vácuo (114°C/2 mmHg).

Obtêm-se 6,0 g de um óleo incolor correspondente a 59% de rendimento de 3-fenil-2(dimetoximetil)-2H-azirina (50).

RMP(CCl₄): δ2,40(1 H, d, J = 3,0 Hz); δ3,40(3H, s); δ3,50 (3 H, s);
δ4,48 (1 H, d, J = 3,0 Hz); δ8,2-7,6 (5 H, m)

4.1.5 - SÍNTESE DE 3-FENIL-2-FORMIL-2H-AZIRINA (41)

Em balão de 250 ml coloca-se 6,0 g de 3-fenil-2(dimetoximetil)-2H-azirina (50), 80 ml de dioxano e 110 ml de ácido acético 20%. Coloca-se a mistura sob aquecimento a 85°C durante 30 min, em seguida resfria-se em banho de água e gelo e extrai-se com cloreto de metileno. A fase orgânica é sucessivamente lavada com água e duas vezes com bicarbonato de sódio 5%; depois coloca-se para secar com sulfato de magnésio anidro e evapora-se o solvente à pressão reduzida. São obtidos 5,92 g de um óleo amarelo claro que corresponde a 3-fenil-2-formil-2H-azirina (41) e algumas impurezas. Purifica-se, então, o produto usando-se coluna de separação: para as 5,92 g usa-se 50,0 g de florisil. O solvente de eluição é hexano.

Obtêm-se 3 g (63% de rendimento) de um óleo incolor correspondente a 3-fenil-2-formil-2H-azirina (41) que cristaliza com resfriamento.

pf (41): 45°-47° (literatura)¹⁸

Espectro 1 - RMP(CCl_4): δ 2,9 (1H, d, J = 70 Hz); δ 7,68-8,16 (5H, m);
 δ 9,20 (1H, d, J = 7,0 Hz)

4.2 - SÍNTESE DE 3-FENIL-2-FORMIL-2-METIL-2H-AZIRINA (42)

4.2.1 - SÍNTESE DE 2-METIL-CINAMALDEÍDO-DIMETIL ACETAL (52)

Em balão volumétrico de 100 ml adiciona-se 10,0g (0,068 moles, 9,55 ml) de 2-metil cinamaldeído (51) (Aldrich), 33 ml de metanol, 8,84 g (0,078 moles; 8,25 ml) de ortoformato de trimetila e 0,072 g de nitrato de amônio que funciona como catalisador. Deixa-se a mistura em refluxo por 45 min, resfria-se à temperatura ambiente e em seguida trata-se com 0,2 g de bicarbonato de sódio agitando-se por 15 min. Depois dilui-se com 70 ml de éter etílico, filtra-se e evapora-se o solvente sob pressão reduzida.

Obtêm-se 12 g de um óleo amarelo correspondente a 91,25% de rendimento de 2-metil-cinamaldeído-dimetil-acetal (52).

Espectro 2 - RMP(CCl_4): δ 2,80 (3H, s); δ 3,25 (6 H, s); δ 4,60 (1 H, s);
 δ 6,55 (1 H, s); δ 7,20 (5 H, s)

4.2.2 - SÍNTESE DE 1-AZIDO - 1-FENIL-2-iodo-2-METIL-3,3-DIMETOXI-PROPANO (53)

Uma solução de 4,10 g (0,63 moles) de azoteto de sódio (NaN_3) dissolvidos em 50,0 ml de CH_3CN é colocada em banho de gelo e sal com temperatura mantida a -10°C e com constante agitação. Adiciona-se cuidadosamente a essa solução 3,19 ml (0,063 moles; 10,16 g) de monoclóreto de iodo (ICl) e deixa-se em agitação por 30 min. Em seguida adiciona-se 12 g (0,063 moles) de 2-metil cinamal-

deído dimetil acetal (52) dissolvidos em 10 ml de acetonitrila e deixa-se reagir por 12 horas à temperatura ambiente. A mistura reacional é então diluída com 199 ml de água destilada e extraída com éter etílico. A fase orgânica é lavada sucessivamente com tiosulfato de sódio 5% e com 200 ml de água destilada. Seca-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtra-se e evapora-se o solvente sob pressão reduzida.

Obtêm-se 13,0 g de um sólido amarelo correspondente a 61,2% de rendimento de 1-azido-1-fenil-2-iodo-2-metil-3,3-dimetoxi-propano (53).

pf: 88°-90°C

IV(filme): 2 199 cm^{-1} (ν N_3)

EM: 351(M^+ 6,6%), 198(28,8%), 132(46,6%); 102(100%); 91(33,3%)

Espectro 3 - RMP(CCl_4): δ 2,99(3H, s); δ 3,50(3H, s); δ 3,60(3H, s);

δ 3,70(1H, s); δ 4,40(1H, s); δ 7,20-7,60(5H, m)

4.2.3 - SÍNTESE DE 1-AZIDO-1-FENIL-2-METIL-3,3-DIMETOXI PROPENO (54)

13 g (0,38 moles) de 1-azido-1-fenil 2-iodo-2-metil-3,3-dimetoxi-propano (53) são colocadas num balão volumétrico de 100 ml e dissolvidos com 70 ml de benzeno. Adiciona-se, então, 6,12 g (0,055 moles) de DABCO (trietilenodiamina) e deixa-se a mistura reacional à temperatura ambiente por 24 horas. Filtra-se o precipitado, toma-se a fase líquida e evapora-se o solvente sob pressão reduzida.

Obtêm-se 7,64 g de um óleo alaranjado que corresponde a 88,88% de 1-azido 1-fenil-2-metil-3,3-dimetoxi-propeno (54).

IV(filme): 2 100 cm^{-1} (ν N_3)

Espectro 4 - RMP(CCl_4): δ 1,90(3H, s); δ 3,10(6H, s); δ 4,25(1H, s);

δ 7,30(5H, s)

4.2.4 - SÍNTESE DE 3-FENIL-2-METIL-2(DIMETOXIMETIL)-2H-AZIRINA (55)

Uma solução de 7,64 g (0,033 moles) de 1-azido-1-fenil-2-metil-3,3-dimetoxi propeno (54) dissolvidos em 90 ml de clorofórmio é aquecida em refluxo por 12 hs. Evapora-se o solvente sob pressão reduzida e o óleo residual é destilado a vácuo (96° - 98° C/ 1.0 mmHg).

Obtêm-se 4,5 g de um óleo amarelo correspondente a 66,52% de rendimento de 3-fenil-2-metil-2(dimetoximetil)-2H-azirina (55).

Espectro 5-RMP(CCl_4): δ 1,25(3H, s); δ 3,25(3H, s); δ 3,49(3H, s);
 δ 4,20(1H, s); δ 7,20-8,00(5H, m)

4.2.5 - SÍNTESE DE 3-FENIL-2-FORMIL-2-METIL-2H-AZIRINA (42)

À solução de 4,50 g (0,022 moles) de 3-fenil-2-metil-2(dimetoximetil)-2H-azirina (55) dissolvidos em 60 ml de dioxano, adiciona-se 77,6 ml de ácido acético 20%. Coloca-se a mistura em refluxo durante 45 min, em seguida resfria-se em banho de gelo e água e extrai-se com cloreto de metileno. A fase orgânica é lavada sucessivamente com água e duas vezes com solução de bicarbonato de sódio 5%, depois coloca-se para secar com sulfato de magnésio e evapora-se o solvente sob pressão reduzida.

Obtêm-se 2,5 g de um líquido amarelo que corresponde a 71,4% de rendimento de 3-fenil-2-formil-2-metil-2H-azirina(42).

Espectro 6 - IV(filme): 1700 cm^{-1} (C=O); 1760 cm^{-1} (C=N)

Espectro 6 - RMP(CCl_4): δ 1,40(3H, s); δ 7,40-8,00(5H, m); δ 8,60(1H, s)

4.3 - SÍNTESE DO CARBOXIMETILENO TRIFENILFOSFORANO (56)²²

4.3.1 - SÍNTESE DO BROMOACETATO DE METILA⁵⁰

Em balão volumétrico de 250 ml adiciona-se 5,3 g (0,038 moles) de ácido bromoacético, 100 ml de metanol (Merck) e 0,30 ml de ácido sulfúrico concentrado. A mistura é colocada em refluxo durante 7,0 h, resfriada e neutralizada com bicarbonato de sódio, controlando-se o pH. Filtra-se e destila-se, em sistema simples de destilação, o excesso de metanol. Dilui-se óleo residual com 50,0 ml de éter etílico, filtra-se, seca-se com sulfato de magnésio e destila-se novamente.

Obtêm-se 6g de um óleo incolor que corresponde a 90,9 % de rendimento de bromoacetato de metila.

RMP(CCl₄): δ 3,80 (3 H, s); δ 3,85 (2 H, s)

Obs.: pela integração dos prótons no RMP não é possível dizer qual sinal corresponde a 3 ou a 2 prótons. Esta conclusão é tirada tendo em vista a intensidade dos picos.

4.3.2 - SÍNTESE DO BROMETO DE CARBOXIMETILA TRIFENILFOSFONIO

Em um erlenmeyer de 250 ml, com agitação, coloca-se 10,9 g (0,042 moles) de trifenilfosfina e 50 ml de benzeno. Adiciona-se gota a gota 6,0 g de bromoacetato de metila, tão lentamente quanto possível, para que a temperatura da mistura não ultrapasse 40°C. O sólido começa a precipitar quando metade do éster é adicionado. Filtra-se o sólido a vácuo, lavando-se com benzeno. De

pois de seco, obtêm-se 14,74 g de um sólido incolor que corresponde a 88,8% de rendimento do brometo de carboximetila trifenilfosfônio.

pf: 159°-161° (lit. 163°C⁽²²⁾)

4.3.3 - SÍNTESE DE CARBOXIMETILENO TRIFENILFOSFORANO (56)

Dissolve-se 5 g (0,0120 moles) de brometo de carboximetila trifenilfosfônio em 120 ml de H₂O destilada. Adiciona-se a esta solução 3 gotas de fenolftaleína e, gota a gota, acrescenta-se uma solução de NaOH 0,1 g/ml. A base é adicionada até a mistura reacional tornar-se levemente cor-de-rosa. O precipitado da reação é filtrado e dissolvido em benzeno, depois a água residual é decantada, seca-se a fase orgânica com sulfato de magnésio, filtra-se e precipita-se com hexano.

Obtêm-se 2,42 g de um sólido incolor que corresponde a 62,05% de rendimento do carboximetileno trifenilfosforano(56).

pf: 164°-166°C (lit. 163°C⁽²²⁾)

4.4 - SÍNTESE DE (E) 3-FENIL-2H-AZIRINA-2-ACRILATO DE METILA

(44)¹⁸

Em balão volumétrico de 50 ml dissolve-se 304 mg (2,1 mmol) de 3-fenil-2-formil-2H-azirina(41) em 30 ml de benzeno. Em seguida adiciona-se 700 mg (2,1 mmol) de carboximetileno trifenilfosforano(56) e deixa-se por 12 hs à temperatura ambiente. Depois disso evapora-se o solvente e tritura-se o óleo remanescente com hexano. Um sólido amarelo referente ao óxido Trifenilfosfina precipita e é filtrado. A solução de hexano é então concentrada sob

pressão reduzida.

Obtêm-se 390 mg de um óleo amarelo referente a 92,42% de rendimento de (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato de metila(44)

Espectro 7 - RMP(CCl_4): δ 2,80 (1H, d, J = 8,0 Hz); δ 3,65 (3H, s); δ 5,95 (1H, d, J = 16Hz); δ 6,65 (1H, dd, J = 16,0 Hz e 8,0 Hz); δ 7,4-8,0 (5H, m)

4.5 - SÍNTESE DE (E)-3-FENIL-2-METIL-2H-AZIRINA-2-ACRILATO DE METILA (45)

Em balão de 500 ml dissolve-se 318 g (2 mmol) de 3-fenil-2-formil-2-metil-2H-azirina (42) em 30 ml de benzeno. Em seguida a adiciona-se 691 mg (2 mmoles) de carboximetileno trifenilfosforano (56) e deixa-se por 12 horas à temperatura ambiente. O solvente é então evaporado e tritura-se o óleo remanescente com hexano. Um sólido a marelo referente ao óxido de trifenilfosfina precipita e é filtrado. A solução de hexano é então concentrada sob pressão reduzi-da.

Obtêm-se 224 mg de um óleo amarelo referente a 52,09% de (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato de metila (45).

Espectro 8 - RMP(CCl_4): δ 1,6 (3H, s); δ 3,65 (3H, s); δ 5,80 (1H, d, J = 16 Hz); δ 6,70 (1H, d, J = 16 Hz); δ 7,60-8,00 (5H, m)

4.6 - REAÇÃO DE 3-FENIL-2-FORMIL-2H-AZIRINA(41) COM HIDRAZINA

Uma solução de 217 mg (1,5 mmol) de 3-fenil-2-formil-2H-azirina(41), dissolvido em 10 ml de benzeno, é resfriada em banho de água e gelo. Em seguida adiciona-se 0,095 ml (3 mmol; 96,15 mg).

de hidrazina 95% e deixa-se a temperatura ambiente por 5 horas.

A evaporação do solvente à pressão reduzida fornece 250 mg de um sólido que é recristalizado de diclorometano/hexano. Depois da recristalização obtêm-se 230 mg de um sólido amarelo claro que corresponde a 96,43% de rendimento de 4-amino-3-fenil-pirazol (57).

pf: 143°-145°C

Espectro 9 - RMP(CD₃OD): δ7,30-7,90(m)

EM: m/e: 159(M⁺100%), 106(48%); 104(40%); 77(20%)

Espectro 9 - IV(KBr): 3360(m); 1600(m); 1620(f); 1455(m); 1100(f);
950(F); 780(F)

4.7 - REAÇÃO DE 4-AMINO-3-FENIL-PIRAZOL(57) COM BENZALDEÍDO²³

A uma solução de 100 mg (0,63 mmol) de 4-amino-3-fenil-pirazol(57) dissolvidos em 7,0 ml de etanol, adiciona-se 0,064 ml (0,63 mmol, 66,78 mg) de benzaldeído e deixa-se em refluxo por 1/2 hora. Evapora-se o solvente à pressão reduzida e obtêm-se 160 mg de um sólido marrom que é recristalizado de metanol/éter etílico.

A recristalização fornece 135 mg de um sólido incolor que corresponde a 87,0 % de rendimento de 3-fenil-4-N-benzilideno pirazol(60).

pf: 175°-179°C

Espectro 10 - IV(KBr): 1650(m); 1520(m); 1480(m); 1100(m); 950(F);
700(F)

Espectro 10 - RMP(CD₃OD): δ7,2-8,2(m, 11 H); δ8,60(s, 1 H)

EM: m/e: 247(M⁺100%); 217(6,25%); 170(90%), 142(3%); 104(31,2%);
90(28%); 77(34%)

4.8 - REAÇÃO DE 4-AMINO 3-FENIL PIRAZOL(57) COM ACETILACETONA

Em balão volumétrico de 5 ml, coloca-se 0,3 ml (283,2 mg; 2,84 mmol) de acetilacetona (Merck). Adiciona-se, aos poucos, 150 mg (0,947 mmol) de 4-amino 3-fenil pirazol(57). Deixa-se por duas horas à temperatura ambiente e no final deste tempo observa-se a formação de uma mistura de sólido e óleo amarelados cujo peso equivale a 430 mg. Da recristalização de cloreto de metileno/hexano obtêm-se um sólido amarelo claro correspondente a 100% de rendimento de 3-fenil 4-(4-amino 3-pent-2-ona) pirazol(66).

pf: 178° -180°C

Espectro 11 - IV(KBr): 1620(F); 1520(F); 1400(F), 1259(m); 1080(m); 700(m)

Espectro 11 - RMP(CDCI₃): δ1,80(s, 3 H); δ2,08(3 H, s); δ5,20(1 H, s); δ7,20-7,70(6 H, m); δ8,90(1 H, largo)

EM: m/e: 241(M⁺100%); 226(75%); 182(12,5%), 104(25%); 85(31%); 77(19%)

4.9 - REAÇÃO DE 4-AMINO 3-FENIL PIRAZOL(57) COM ANIDRIDO ACÉTICO

A uma solução de 75 mg (0,472 mmol) de 4-amino 3-fenil pirazol(57) dissolvido em 0,5 ml de piridina, adiciona-se cuidadosamente (0,944 mmoles; 96,25 mg) de anidrido acético. Deixa-se a mistura reacional a temperatura ambiente por 3 horas e depois deste tempo joga-se a mesma sobre 5ml de água destilada. Observa-se a formação de um sólido incolor que é filtrado, dissolvido em diclorometano e seco com sulfato de magnésio. Filtra-se novamente e o solvente é então evaporado sob pressão reduzida, fornecendo um sólido incolor que foi recristalizado de CH₂Cl₂/hexano. Obtêm-se 70 mg correspondente a 93,3% de rendimento do diacetilamido pirazol(67).

pf: 173°-174°C

Espectro 12 - RMP(CDCI₃): δ2,10(s, 3 H); δ2,65(s, 3H); δ7,60(m, 6 H);
δ8,80(s, 1 H)

Espectro 12 - IV(KBr): 3240(m); 1740(F); 1660(F); 1600(m); 1350(m);
1210(F); 980(m)

ME: m/e: 243(M⁺50%); 201(38,4%); 159(100%); 104(27%); 77(11,5%)

4.10 - REFLUXO EM METANOL DO DIACETILAMIDO PIRAZOL(67)

Uma solução de 79 mg do diacetilamido pirazol(67) dissolvida em 5 ml de metanol é deixada em refluxo durante 12 horas. No final deste tempo evapora-se o solvente sob pressão reduzida e recristaliza-se o sólido resultante com metanol/éter etílico.

Obtêm-se 57 mg de um sólido incolor que corresponde a 100% de rendimento do acetilamido pirazol(68).

pf: 141°-143°C

Espectro 13 - RMP(CD₃OD): δ2,10(s, 3 H); δ4,79(1 H, largo); δ7,50 (m, 5 H); δ7,80(s, 1 H)

Espectro 13 - IV(KBr): 1665(f); 1440(m); 1300(m); 950(F)

ME: m/e: 210(M⁺100%); 159(93,7%); 104(50%); 77(25%)

4.11 - REAÇÃO DE (E)-3-FENIL-2H-AZIRINA-2-ACRILATO DE METILA(44) COM HIDRAZINA

A uma solução de 201 mg (1 mmol) de (E)-3-fenil-2H-azirina 2-acrilato de metila(44) dissolvidos em 10 ml de metanol (Merck) são adicionados 0,07 ml(2,2 mmoles) de hidrazina 95%. Deixa-se a mistura reacional a temperatura ambiente por 15 horas e no final deste tempo evapora-se o solvente sob pressão reduzida. A evaporação do solvente

fornece 200 mg de um óleo esverdeado que é lavado sucessivas vezes com éter etílico e por fim metanol. Obtêm-se, então 86 mg de um sólido incolor que corresponde a 43% de rendimento do 1,3a,4,5,6,6a-hexahidro-3-fenil-pirrolol[3,2c]-pirazol-5-ona(77).

pf: 235°-238°C

Espectro 14 - IV(KBr): 3280(m); 1690(F); 1370(f); 1270(f); 1090(F);
940(f)

Espectro 14 - RMP(CF₃COOH): δ3,42(d, 2 H, J = 6,0 Hz); δ5,40(m, 1 H);
δ6,1(d, 1 H, J= 8,0 Hz); δ7,40-8,0 (m, 6 H);
δ8,60(largo, 1 H)

Espectro 14 - RMN¹³C(DMSO): 176,0(C=O); 148(C=N); 132,0; 128,6;
128,2; 125,7 (anel aromático); 61,3(CH);
59,7(CH); 38,04(CH₂).

ME: m/e: 201(M⁺100%); 159(10%); 119(27%); 194(53,3%)

4.12 - REAÇÃO DE (E)-3-FENIL-2H-AZIRINA-2-ACRILATO DE METILA(44) COM FENILHIDRAZINA

A uma solução de 201 mg (1 mmol) de (E)-3-fenil-2H-azirina 2-acrilato de metila(44) dissolvidos em 10 ml de metanol (Merck) são dissolvidos 0,22 ml (2 mmoles) de fenil hidrazina. Deixa-se a mistura reacional a temperatura ambiente por 20 h e no final desse tempo evapora-se o solvente sob pressão reduzida. A evaporação do solvente fornece 320 mg de um óleo amarelo que é lavado com éter e por fim com metanol. Obtêm-se, então, 106, 0 mg de um sólido incolor que corresponde a 38% de rendimento do 1,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1,3-difenil-pirrolol[3,2 c]-pirazol-5-ona(79).

pf: 253°-255°C

Espectro 15 - IV(KBr): 3200(f); 1700(F); 1600(m); 1500(m); 1390(m);
1120(f)

87

Espectro 15 - RMP(DMSO): δ 4,80(m, 1H); δ 5,40(d, J = 10 Hz); δ 6,8-8,0 (m, 10H); δ 8,90(s, largo, desaparece com D₂O)

ME: m/e: 277 (100%); 2357 (7,6%); 194 (40%); 104 (30,7%), 91 (53,8%); 77 (23%)

Espectro 15 - RMN¹³C(DMSO): 174,9 (C=O); 147,7 (N-C); 143,0 (C=N); 219,3; 128,7; 126,0; 119,6; 113,0 (grupo fenila); 61,7 (CH); 59,7 (CH); 37,6 (CH₂).

Análise Elementar calculada para C₁₇H₁₅N₃O

	%C	%H	%N
Calc.:	76,6	5,5	15,2
Obs.:	76,7	5,6	15,8

4.13 - REAÇÃO DE (E)-3-FENIL-2-METIL-2H-AZIRINA-2-ACRILATO DE METILA(45) COM HIDRAZINA

A uma solução de 215 mg (1 mmol) de (E)-3-fenil-2-metil 2H-azirina-2-acrilato de metila(45) dissolvidos em 10 ml de metanol (Merck), são adicionados 0,07 ml (2,2 mmoles) de hidrazina 95%. Deixa-se a mistura reacional a temperatura ambiente por 20 h e no final deste tempo evapora-se o solvente sob pressão reduzida. A evaporação do solvente fornece 270 mg de um óleo amarelo que é lavado sucessivas vezes com éter etílico e por fim com metanol. Obtem-se, então, 70 mg de um sólido amarelo que corresponde a 32% de rendimento de 1,3a,4,5,6,6a-hexahidro-3-fenil-3a-metil-pirrólo [3,2 c]-pirazol-5-ona(82).

pf: 220°-223°C

Espectro 16 - IV(KBr): 3300(m); 1680(F); 1200(m); 1450(f); 770(F)

Espectro RMP(CF₃COOH): δ 2,00(s, 3 H); δ 3,40(d, 2H, J = 6 Hz); δ 4,90 (t, 1 H); δ 7,50(m, 5 H); δ 8,90(s, largo, 1 H)

Espectro 16 - RMN¹³C(DMSO): 175,3(C=O); 150,6(C=N); 131,8; 128,8;
128,4; 126,2(fenila); 70,3(CH); 66,9
(CH); 37,9(CH₂); 23,9(CH₃)

ME: m/e: 215 (M⁺100%); 117(50%); 102(33,3%); 82(87,5%).

4.14 - METILAÇÃO DE 1,3a,4,5,6,6a-HEXAHIDRO-3,5-DIFENIL-PIRROLO-[3,2 c]-PIRAZOL-5-ONA(79)

A uma solução de 100 mg (0,36 mmoles) de 1,3a,4,5,6,6a, hexahidro-3,5-difenil-pirrolo[3,2 c]-pirazol-5-ona(79) dissolvidos em 2 ml de dimetilsulfóxido, são adicionados 40,3 mg (0,72 mmoles) de KOH pulverizado. Deixa-se a solução sob agitação e depois de 10 min adiciona-se 0,11 ml de iodeto de metila(1,8 mmoles) deixando-se em contínua agitação à temperatura ambiente por 1/2 hora. Depois deste tempo, adiciona-se 10 ml de H₂O destilada à solução e extrai-se três vezes com 10 ml de cloreto de metileno. Recolhe-se a fase orgânica e lava-se mais 4 vezes com H₂O destilada para garantir completa eliminação de DMSO. Seca-se com sulfato de magnésio(Mg₂SO₄), evapora-se o solvente sob pressão reduzida e obtêm-se 70 mg de um sólido que é recristalizado de CH₂Cl₂/hexano. A re cristalização fornece 53 mg de um sólido amarelo que corresponde a 51% de rendimento do 1,3a,4,5,6,6a-hexahidro-3,5-difenil-4-metil-pirrolo[3, 2 c]-pirazol-5-ona(84).

pf: 202°-204°C

Espectro 17 - IV(KBr): 1700(f); 1600(m); 1500(m); 1400(m); 1050(f);
700(f)

Espectro 17 - RMP(CDCl₃): δ2,70(m, 5 H); δ4,60(m, 1 H); δ5,3(d, 1 H,
J = 10 Hz); δ6,80-8,00(m, 10 H)

ME: m/e: 291 (M⁺8,6%); 232(5,3%); 194(32%); 158(7,5%); 91(100%);
77(17,2%)

Espectro 17 - $\text{RMN}^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$: 173(C=O); 129,1(M=C); 128,8(C=N);
 128,6; 128,4; 128,1; 125,5; 120,2;
 113,0(fenilas); 66,7(CH); 58,0(CH);
 35,8(CH_2); 29,29(CH_3)

4.15 - METILAÇÃO DE 1,3a,4,5,6,6a-HEXAHIDRO-3-FENIL-3a-METIL-PIRROLO[3,2 c]-PIRAZOL-5-ONA(82).

A uma solução de 90 mg (0,42 mmoles) de 1,3a,4,5,6,6a hexahidro 3-fenil-3a-metil-pirrolo[3, 2 c]-pirazol-5-ona(82) dissolvidos em 2 ml de dimetilsulfóxido são adicionados 47,04 mg (0,84 mmoles) de hidróxido de potássio pulverizado. A solução é deixada sob agitação por 10 min e em seguida adiciona-se 0,13 ml (2,1 mmoles) de iodeto de metila e deixa-se sob agitação por mais 1/2 hora. Adiciona-se, então, 10 ml de H_2O destilada à solução e extrai-se três vezes com 10 ml de cloreto de metileno. Recolhe-se a fase orgânica e lava-se 3 vezes com H_2O destilada para garantir completa eliminação de DMSO. Seca-se com sulfato de magnésio, filtra-se, evapora-se o solvente sob pressão reduzida e obtêm-se 40 mg de um óleo amarelo que corresponde principalmente a 1,3a,4,5,6,6a-hexahidro-3-fenil-1,3a,4-trimetil-pirrolo[3, 2 c]-pirazol-5-ona (87) e pequenas impurezas não identificáveis.

Espectro 18 - $\text{RMP}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,7(s, 3 H); δ 2,6(m, 5 H); δ 3,0(s, 3 H);
 δ 3,4(t, 1 H); δ 7,25-7,8(m, 5 H)

Espectro 18 - $^*\text{RMN}^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$: 171,6(C=O); 72,6(CH); 40,1(CH_3);
 34,01(CH_2); 26,45(CH_3); 20,9(CH_3)

*Difícil atribuir valores aos outros carbonos devido as impurezas e a baixa intensidade dos picos.

Espectro 18 - IV(filme): 1680(F); 1370(f); 1170(m); 1130(m)

ME: m/e: 243(M^+ 100%); 149(34,6%); 139(30,8%); 132(34,6%); 112(26%)

4.16 - REAÇÃO DE 3-FENIL-2-FORMIL-2H-AZIRINA (42) COM HIDRAZINA

Uma solução do 159,0 mg (1 mmol) de 3-fenil-2-formil-2-me-
til-2H-azirina(42) dissolvido em 10 mg de CCl_4 é resfriada em ba-
nho de água e gelo. Em seguida adiciona-se 0,095 ml (3 mmoles; 96,15
mg) de hidrazina 95% e deixa-se a temperatura ambiente por 5 horas.

A evaporação do solvente à pressão reduzida fornece 150
mg de um sólido/óleo que é recristalizado de metanol/eter etílico.
Depois da recristalização obtêm-se 70 mg de um sólido incolor que
corresponde a 44% de rendimento do composto (72 ou 72').

Espectro 19 - RMP(CD_3OD): δ 1,75(s, 3H); δ 5,0(s, 1H); δ 7,60-8,10
(m, 6H).

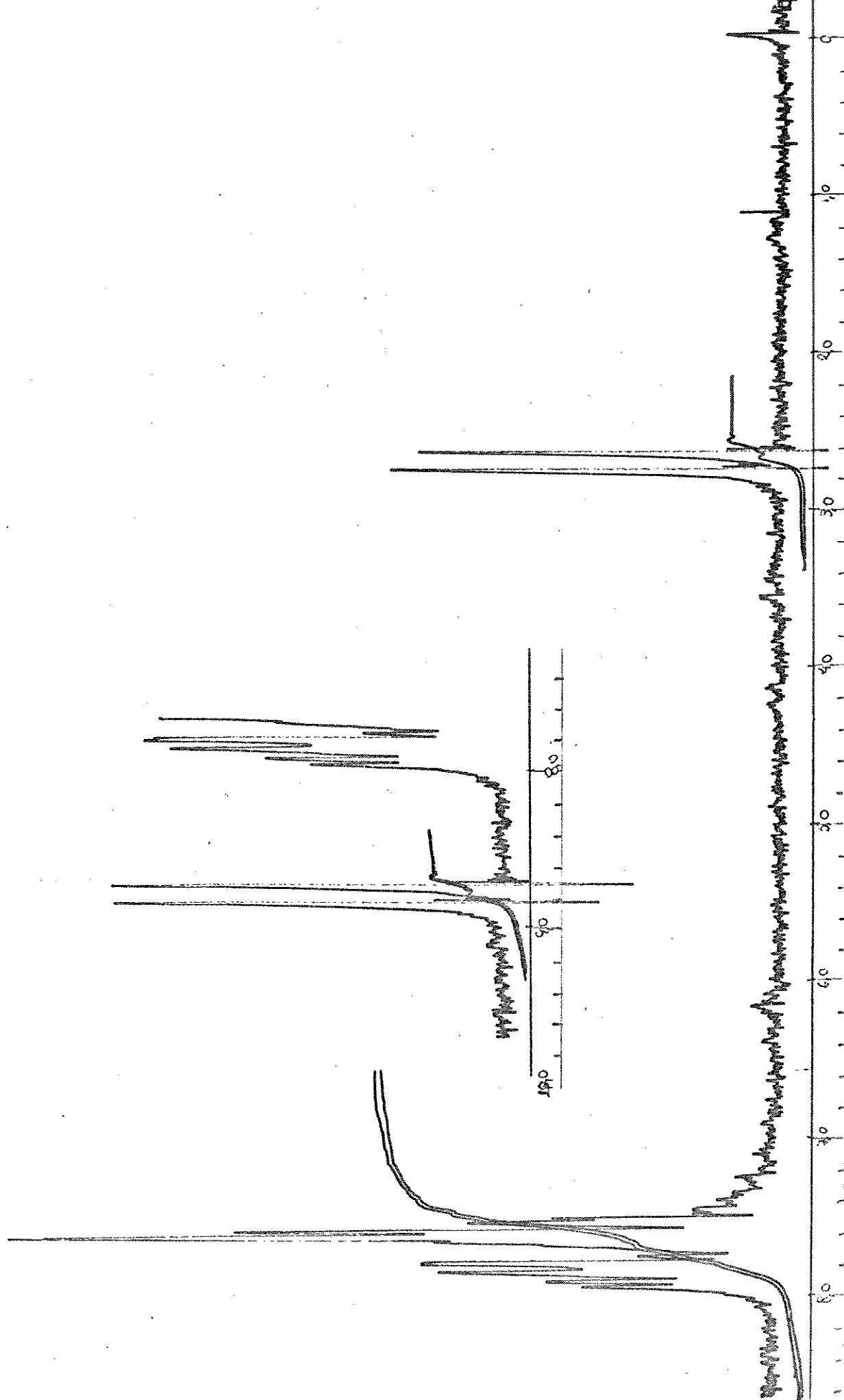
Espectro 19 - IV(KBr) - 3310(F); 1600(m); 1500(m); 1450(m); 1100(F)

BIBLIOGRAFIA

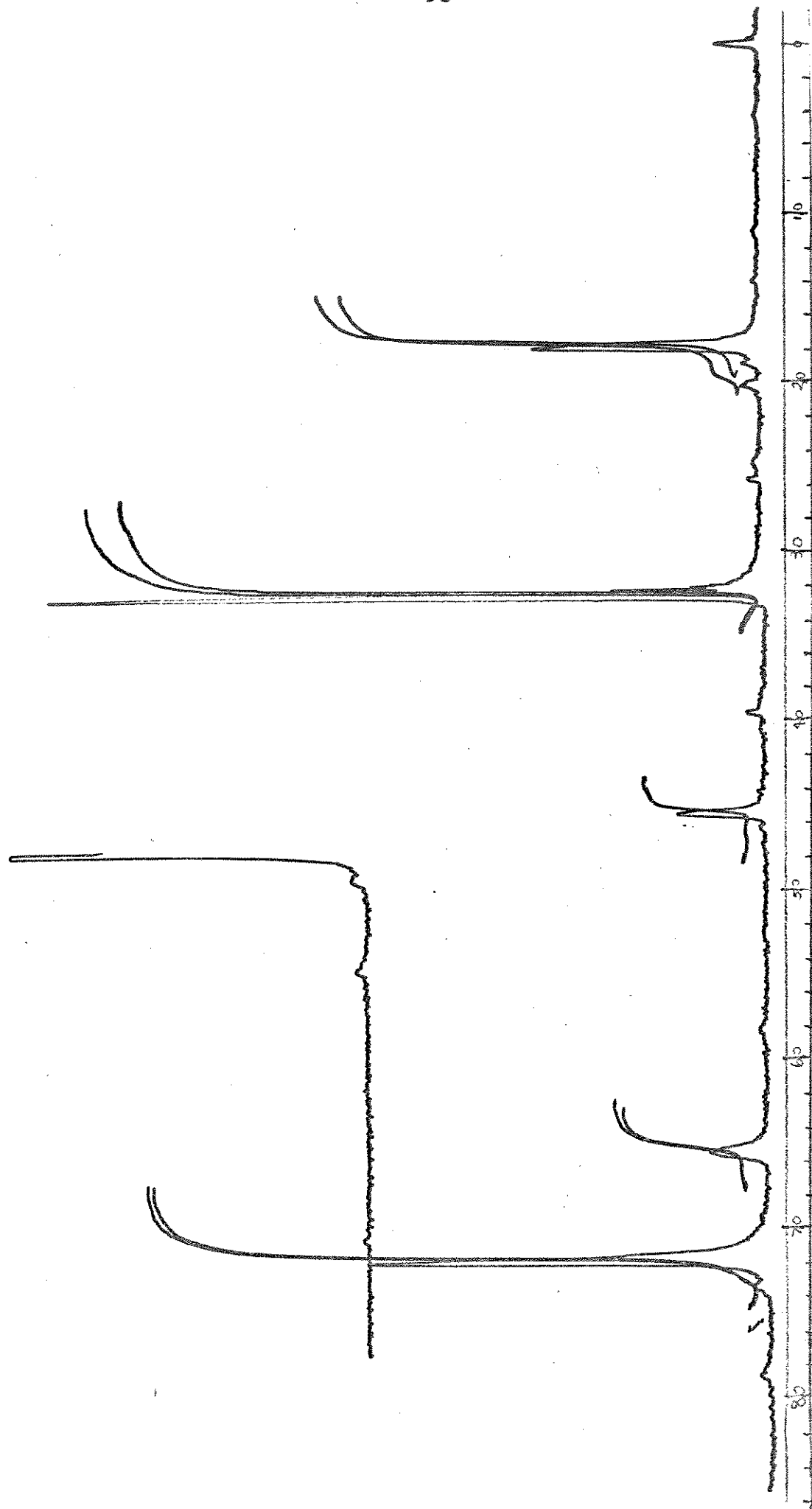
- 1 - P.W. Neber e A. Burgard, Ann. 493, 281 (1932).
- 2 - P.W. Neber e G. Huh, Ann. 515, 283 (1935).
- 3 - D.J. Cram e M.J. Hatch, J. Amer. Chem. Soc. 75, 33, (1953).
- 4 - R.F. Parcell, Chem. Ind. (London) 1396 (1963).
- 5 - G. Smolinsky, J. Org. Chem. 27, 3557 (1962).
- 6 - G. Smolinsky, J. Amer. Chem. Soc. 83, 4483 (1961).
- 7 - A. Hassner e L.A. Levy, J. Amer. Chem. Soc. 87, 4203 (1965).
- 8 - F.W. Fowler, A. Hassner e L.A. Levy, J. Amer. Chem. Soc. 89, 2077 (1967).
- 9 - D.J. Anderson e A. Hassner, Syntesis 91, 483 (1975).
- 10 - A. Padwa, D. Deau e T. Oine, J. Amer. Chem. Soc. 97, 2822, (1975).
- 11 - A.G. Hortmann e D.A. Robertson, J. Amer. Chem. Soc. 94, 2758 (1972).
- 12 - A. Hassner, A.S. Muller e M.J. Haddadin, Tetrahedron Letters 14, 1353 (1972).
- 13.- G. Smolinsky e B. Feuer, J. Org. Chem. 31, 1423 (1966).
- 14 - N.J. Leonard e B. Zwanenburg, J. Amer. Chem. Soc. 89, 4456, (1967).
- 15 - A.V. Eremeev, R.S. El'kinson e E'. E'. Liepin'sh, Chem. Heter. Comp. 14, 278-282 (1978).
- 16 - B. Singh e E.F. Ullman, J. Amer. Chem. Soc. 89, 6911 (1967).
- 17 - D.W. Kurtz e H. Shechter, Chem. Commun. 689 (1966).
- 18 - A. Padwa, J.S. Smolanoff e A. Tremper, J. Amer. Chem. Soc. 16, 4682 (1973).
- 19 - T. Nishiwaki e T. Saito, J. Chem. Soc. (C) 2648 (1971).
- 20 - T. Nishiwaki, T. Saito, S. Onomura e K. Kondo, J. Chem. Soc. (C) 2645 (1971).

- 21 - J. Klein e E.D. Bergmann, J. Amer. Chem. Soc. 79, 3452 (1957).
- 22 - O. Isler, H. Critmann, M. Montavan, R. Ruegg, G. Ryser e P. Zeller, Helv. Chim. Acta 40, 1242 (1957).
- 23 - P.A.S. Smith e H. Douchis, J. Org. Chem. 38, 2959 (1973).
- 24 - Sadtler Standart Spectra, Sadtler Research Laboratories Inc., USA (1972).spectro(IV): 16916 e 339.
- 25 - Ref. 24; Spectro(RMP): 8855 e 1208.
- 26 - R. Silverstein, G. Clayton Bassler e T.C. Morrill- Identificação espectométrica de compostos orgânicos - 3ª edição Ed. Guanabara dois, 1979. pág. 186
- 27 - G. Duguay, C. Metayer e H. Quinion, Bull. Soc. Chim. Fr, 2507 (1974).
- 28 - E. Pretsch, J. Seidl, W. Simon e T. Cherc; "Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds", Springer - Verlag Berlin, 1983. pág. B 20
- 29 - a) N.M.D. Brawn e D.C. Nonhebel, Tetrahedron, 24, 5655 (1968).
b) C. Kashima, H. Aoyama, Y. Yamamoto e T. Nishio, J. Chem. Soc. Perkin II, 665 (1975).
- 30 - Ref. 28; pág. I 145
- 31 - Ref. 26; pág. 92
- 32 - Ref. 28; pág. H 85
- 33 - Ref. 28; pág. I 150
- 34 - Ref. 28; pág. C 170
- 35 - a) F. Toda, T. Oshima, Y. Ishida, X. Takehira, K. Saito e K. Tanaka, "Handbook de RMN¹³C" Sankyo Publishing Inc., 1981, Vol. II, pág. 146(composto 1005).
b) Ref. 35a; pág. 239(compostos 1614).
- 36 - Ref 28; pág. B 5.
- 37 - Ref. 28; pág. B 235.
- 38 - H. Sturn, K.H. Ongania, J.J. Daly e W. Klotzer, Chem. Ber. 114(1) 190-200 (1981).

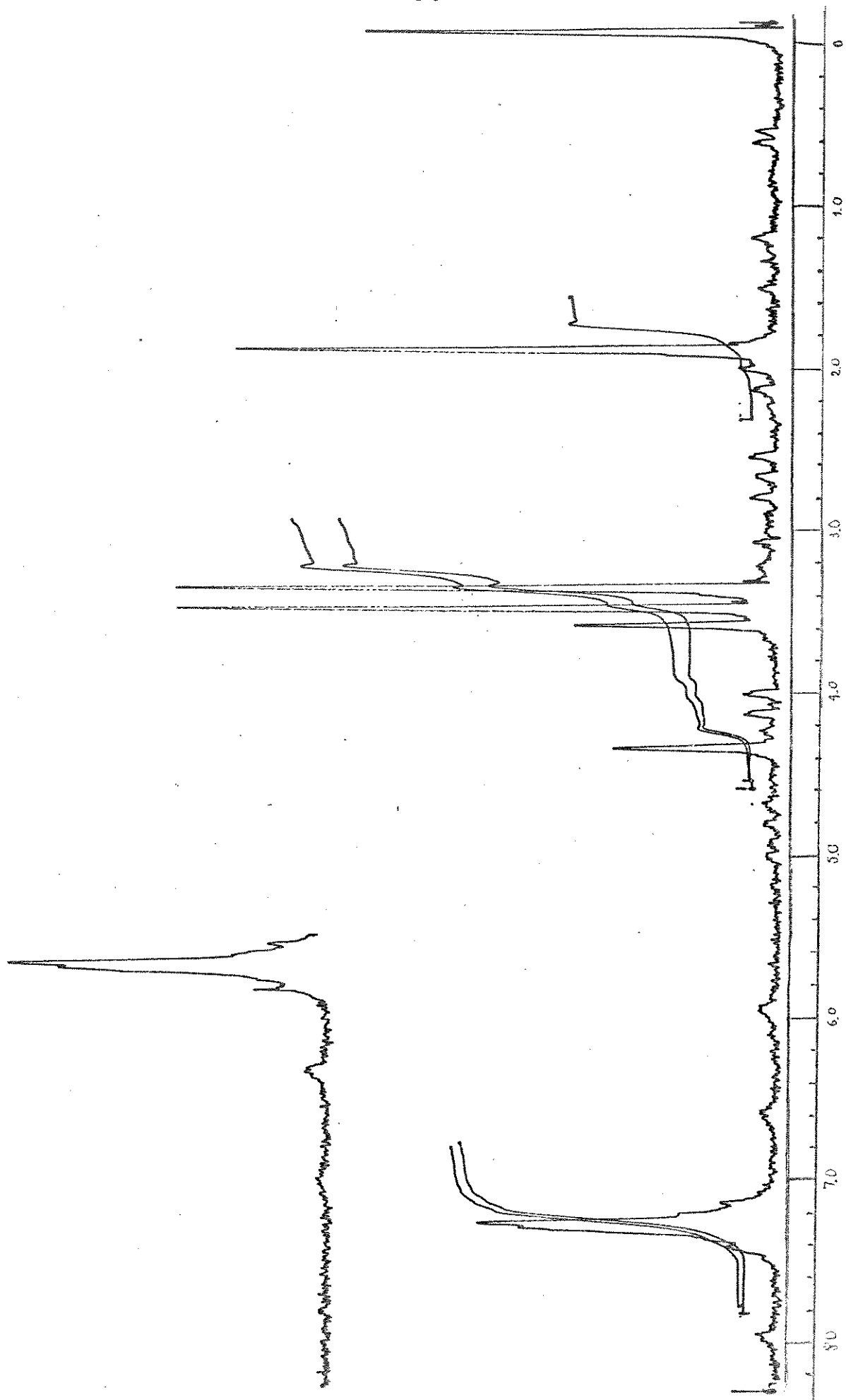
- 39 - Ref. 28; pág. H 150.
- 40 - Ref. 28; pág. B 155
- 41 - Ref. 28; pág. H 5
- 42 - G.E. Hawes e E.W. Randall, J. Chem. Soc. Perkin II, 1024 (1977).
- 43 - C. Kascheres, A. Kascheres e P.S.H. Pilli, J. Org. Chem. 45(26) 5340-3 (1980).
- 44 - D.H. Williams e I. Fleming, "Spectroscopic Methods in Organic Chemistry", McGraw-Hill Publishing Company Limited, London, 1966, pág. 127.
- 45 - R.E. Bankes, M.G. Barlow, T.J. Noakes e M.M. Salah, J. Chem. Soc. Perkin I, 1746 (1977).
- 46 - Ref. 28; pág. B 155.
- 47 - a) R.N. Buther e T.M. McEvoy, Can. J. Chem. 55, 1564(1977).
b) M.T. Chenon, R.P. Pazica, J.C. Smilh, R.J. Pugmire, D.M. Grant e L.B. Townsend, J. Amer. Chem. Soc. 98, 4736, (1976).
- 48 - A. Aepli, H.U. Dalnaker e J. Druery, Pharm. Acta Helv. 38(7-8) 616-22 (1963).
- 49 - S. Gadekar, M. Johnson, B. Dean e E. Cohen, US 3 .526 .633(1974).
- 50 - a) S. Toole; J.Chem. Soc. 59, 647(1948).
b) R.P., Mariella e P.E. Belcher, J. Amer. Chem. Soc. 74, 4049 (1952).



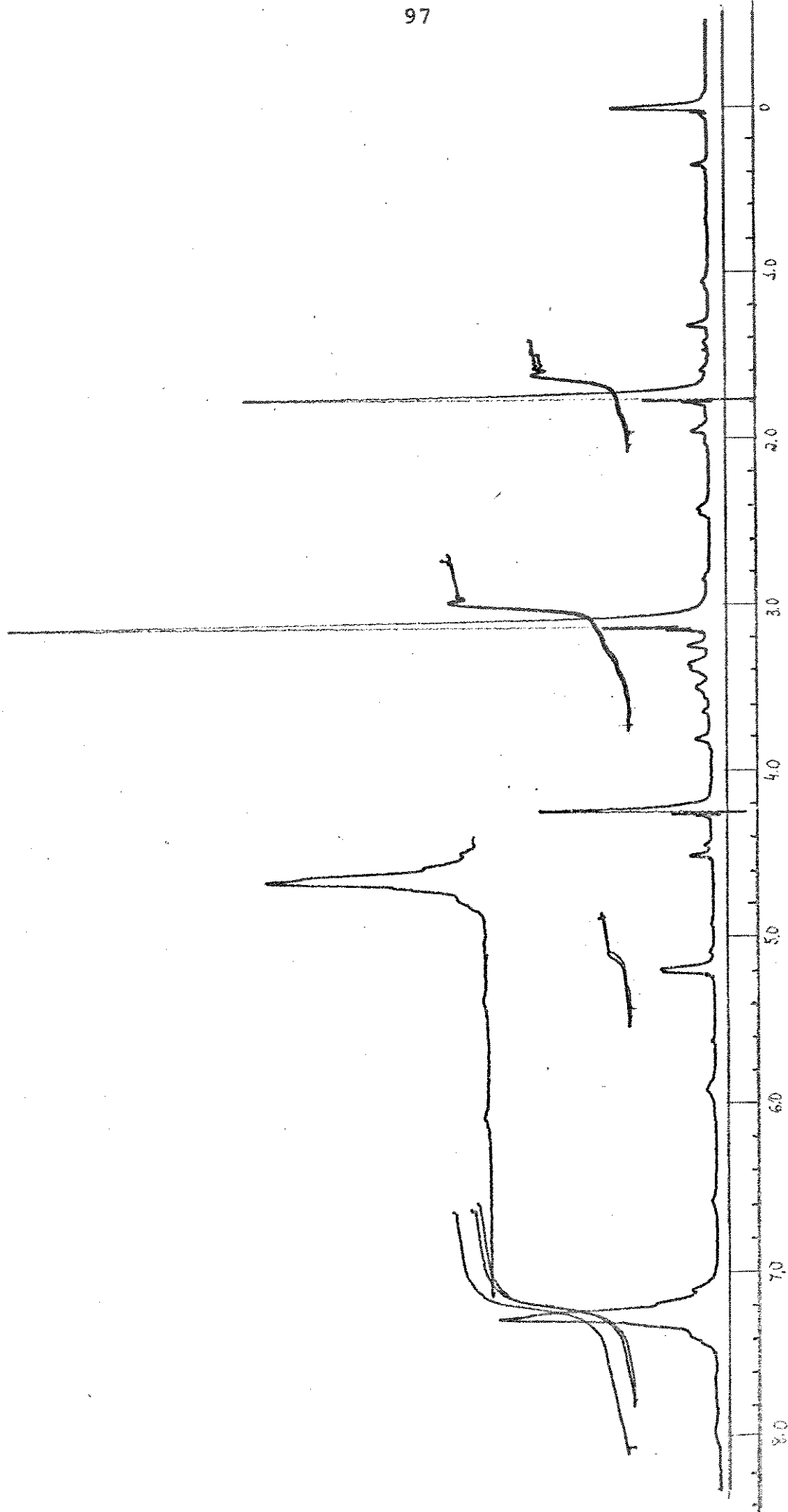
Espectro nº 1 - RMP(CCl_4) de 3-fenil-2-formil-2H-azirina (41)



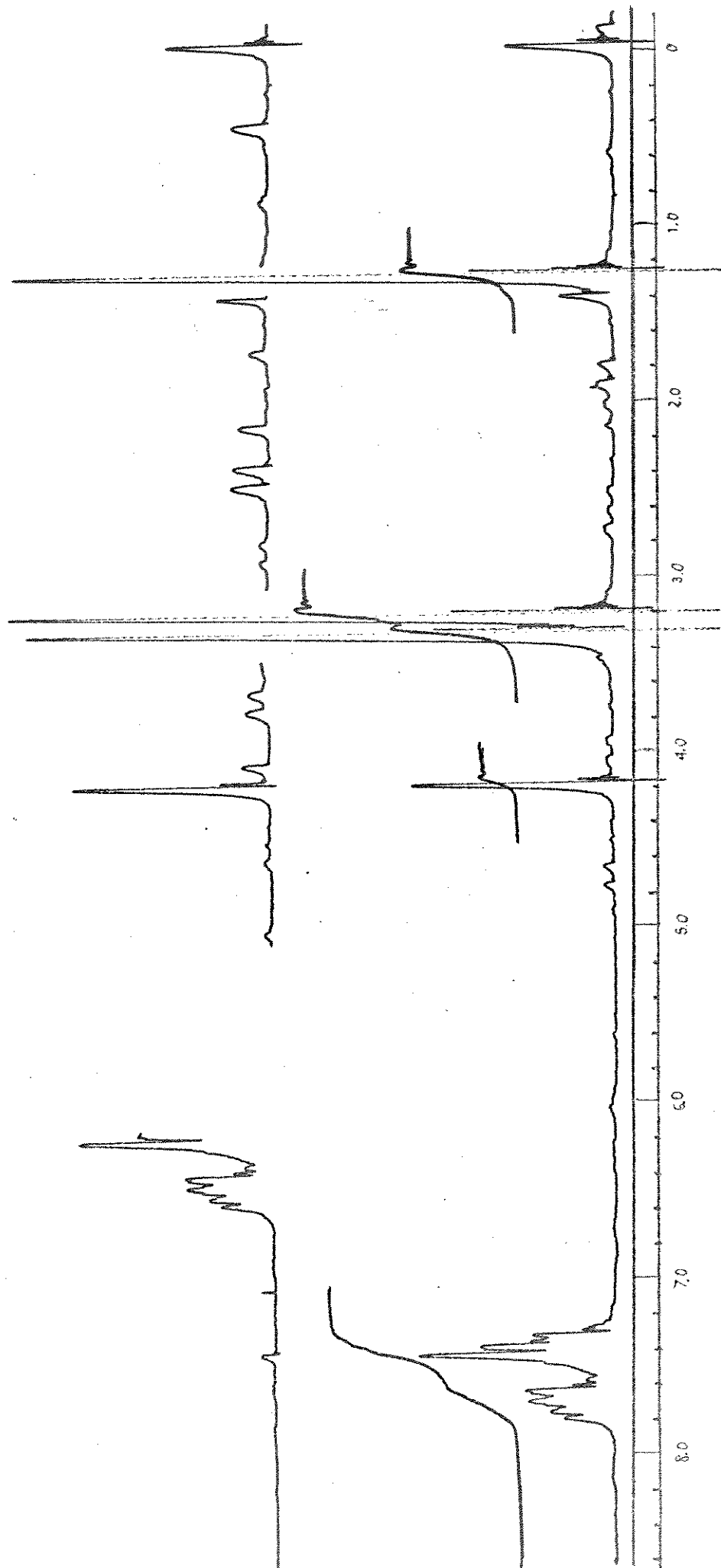
Espectro nº 2 - RMP (CCl₄) de 2-metil-cinamaldeído-dimetil-acetal (52)



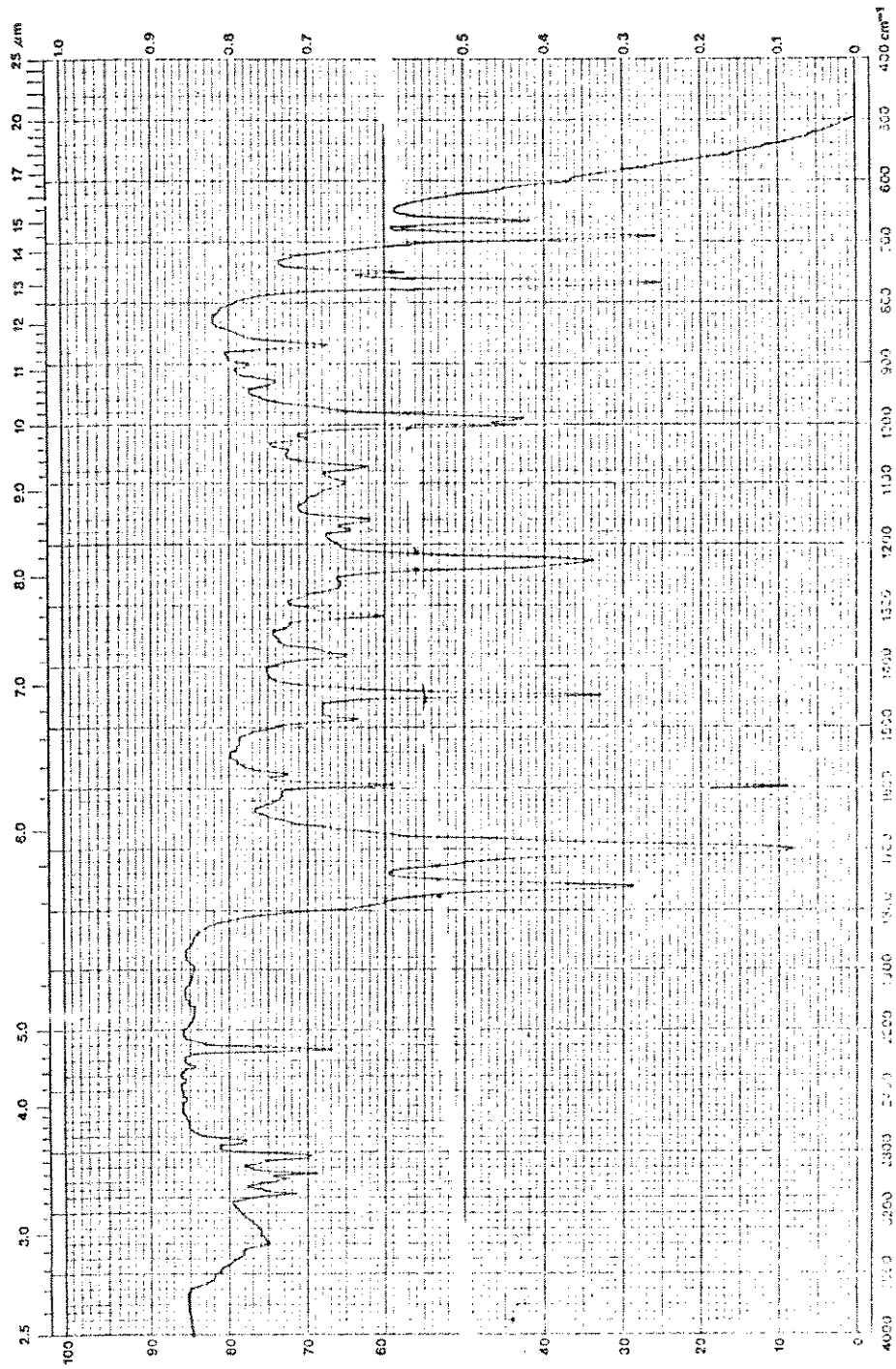
Espectro nº 3 - RMP(CCl_4) de 1-azido-1-fenil-2-iodo-3,3-dimetoxi-propano (53)



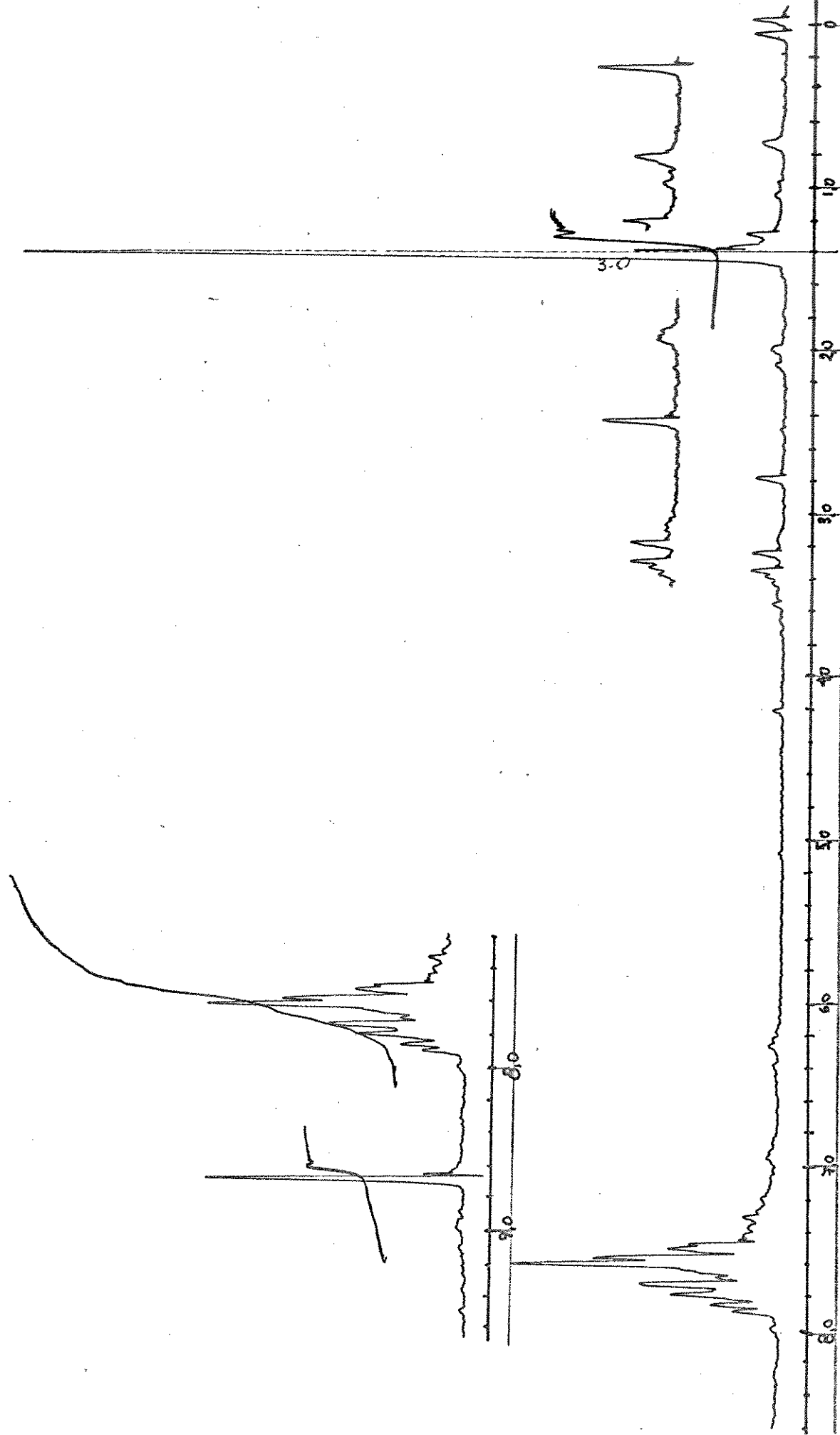
Espectro nº 4 - RMP (CCl₄) de 1-azido-1-fenil-2-metil-3,3-dimetoxipropano (54).



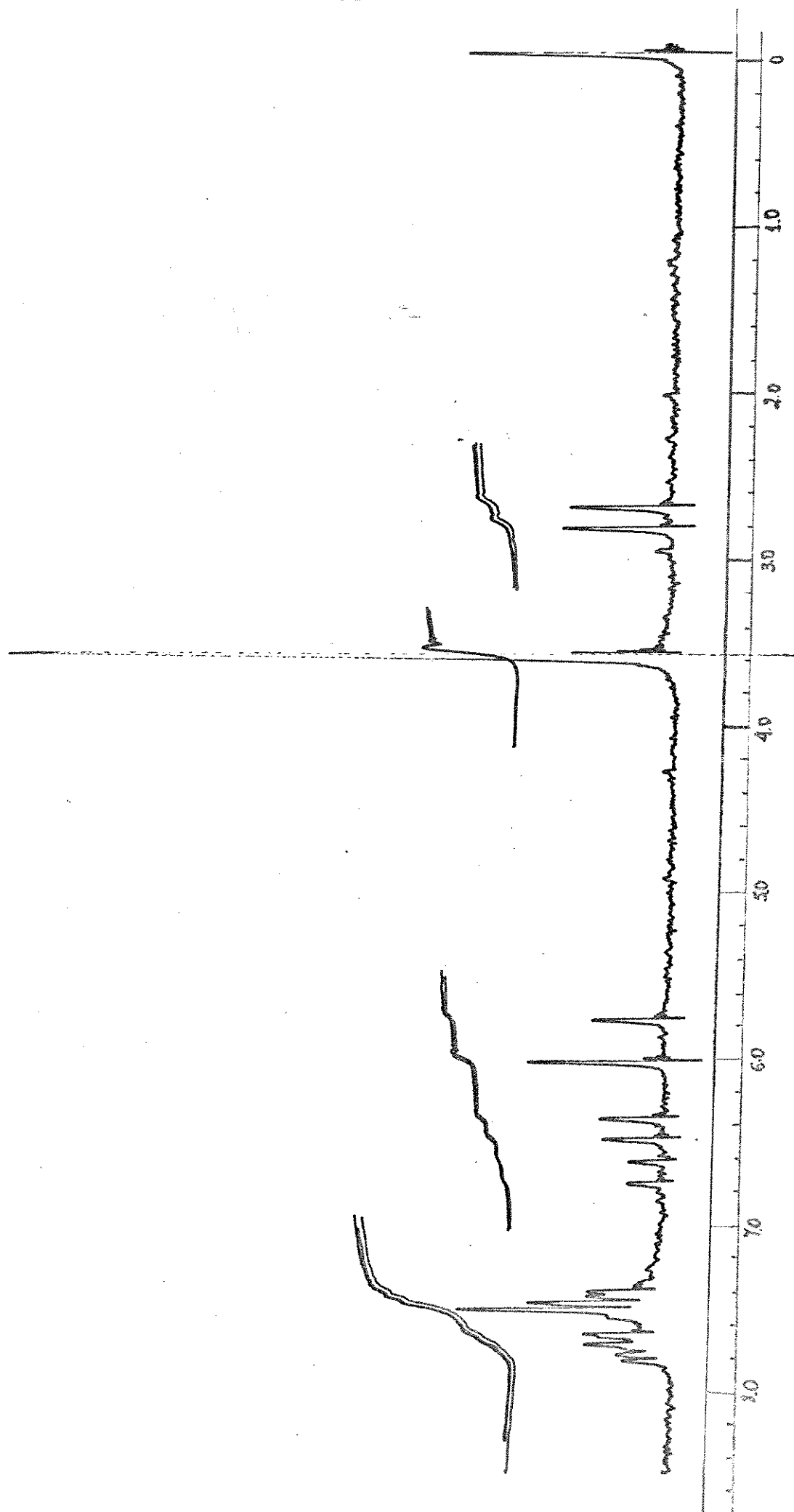
Espectro nº 5 - RMP(CCl₄) de 3-fenil-2-metil-2(dimetoximetil)azirina (55).



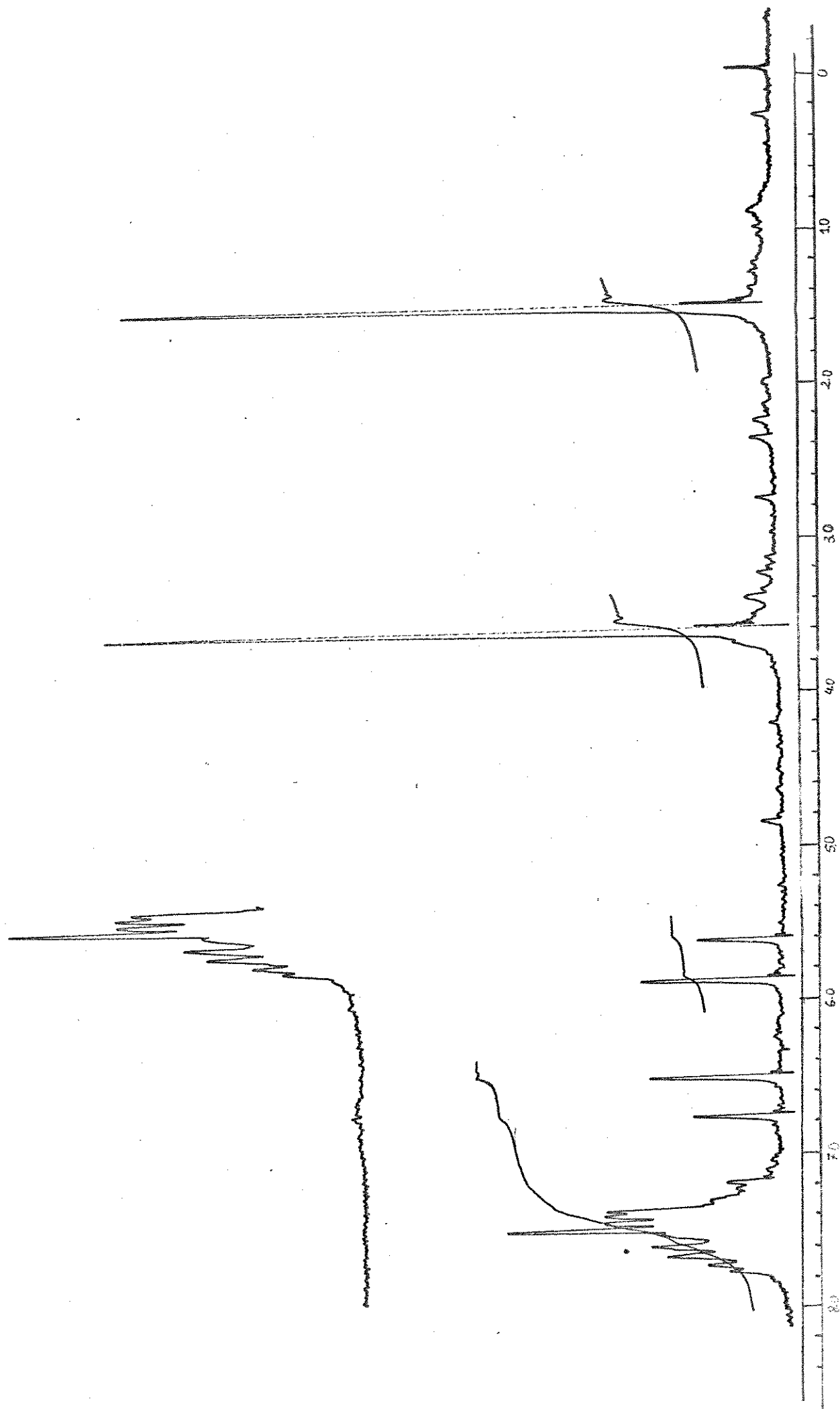
Espectr nº 6 - IV(filme) de 3-fenil-2-formil-2-metil-2H-azirina (42)



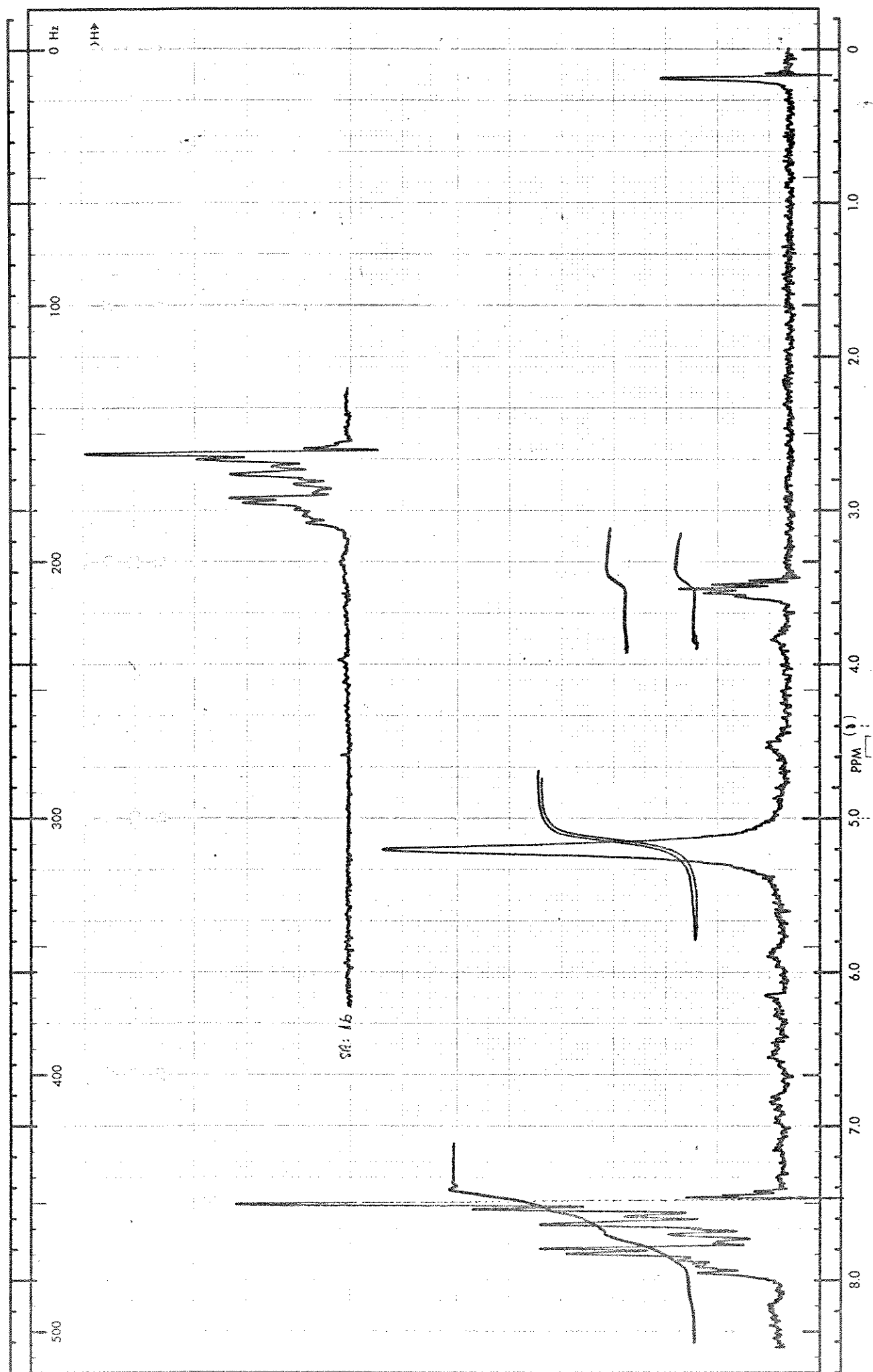
Espectro nº 6 - RMP(CCl₄) de 3-fenil-2-formil-2-metil-2H-azirina (42)

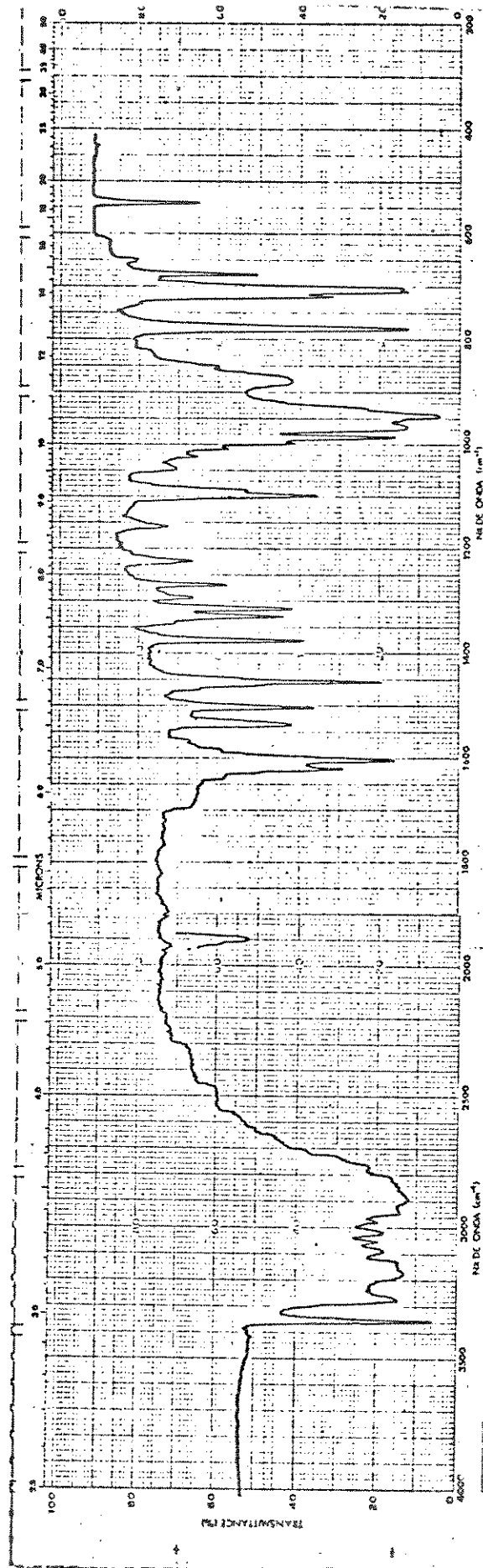


Espectro nº 7 - RMP(CCl₄) de (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato de metila(44)

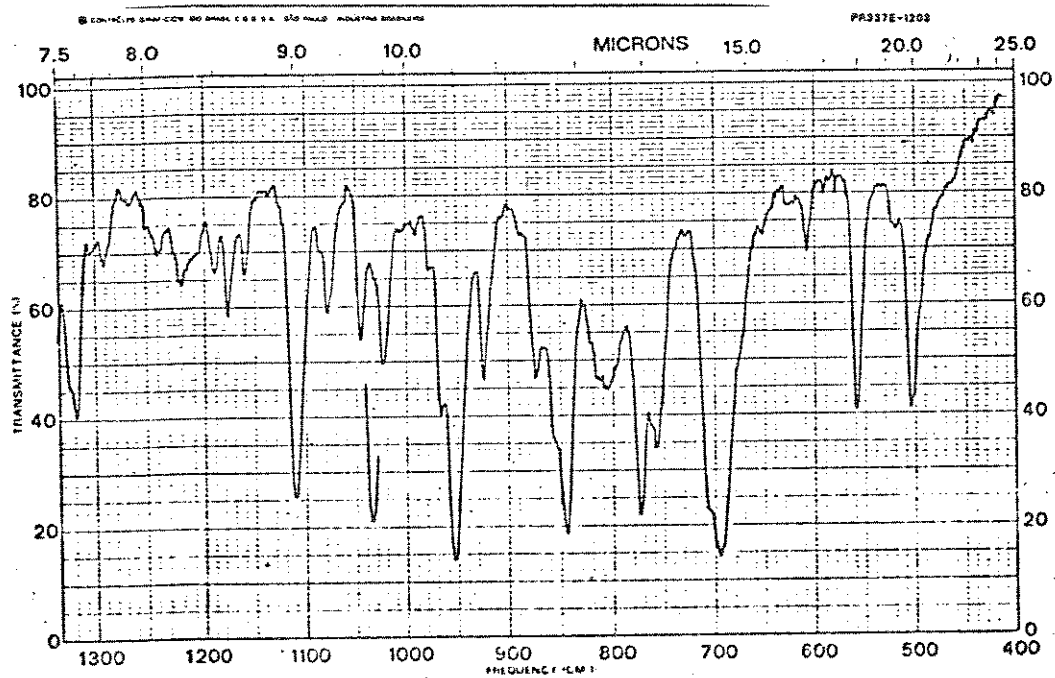
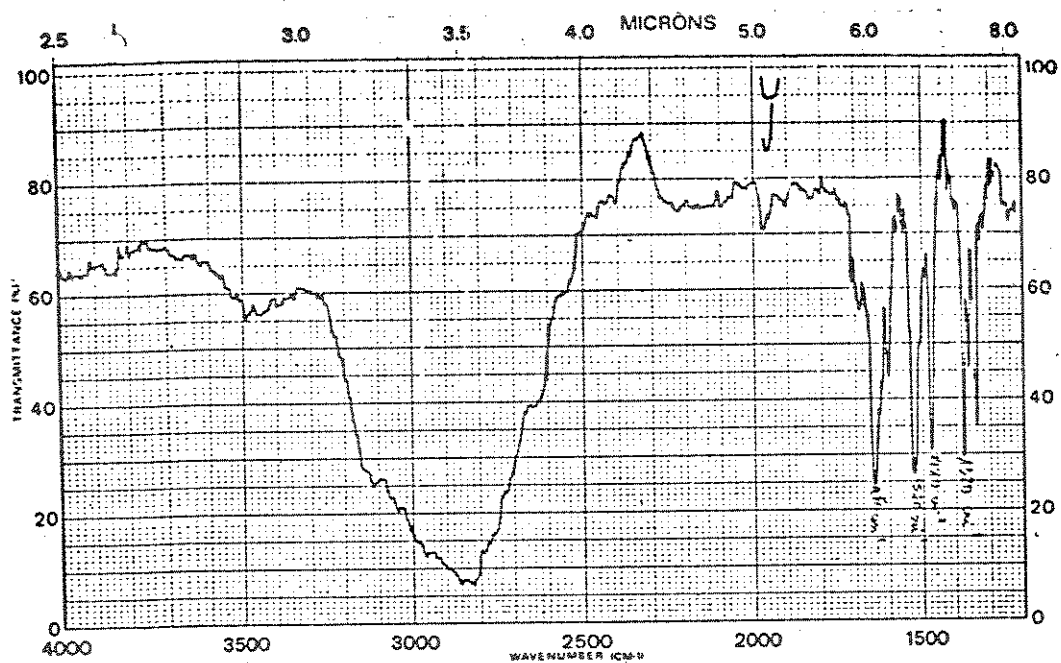


Espectro nº 8 - RMP (CCl₄) (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato de metila(45)

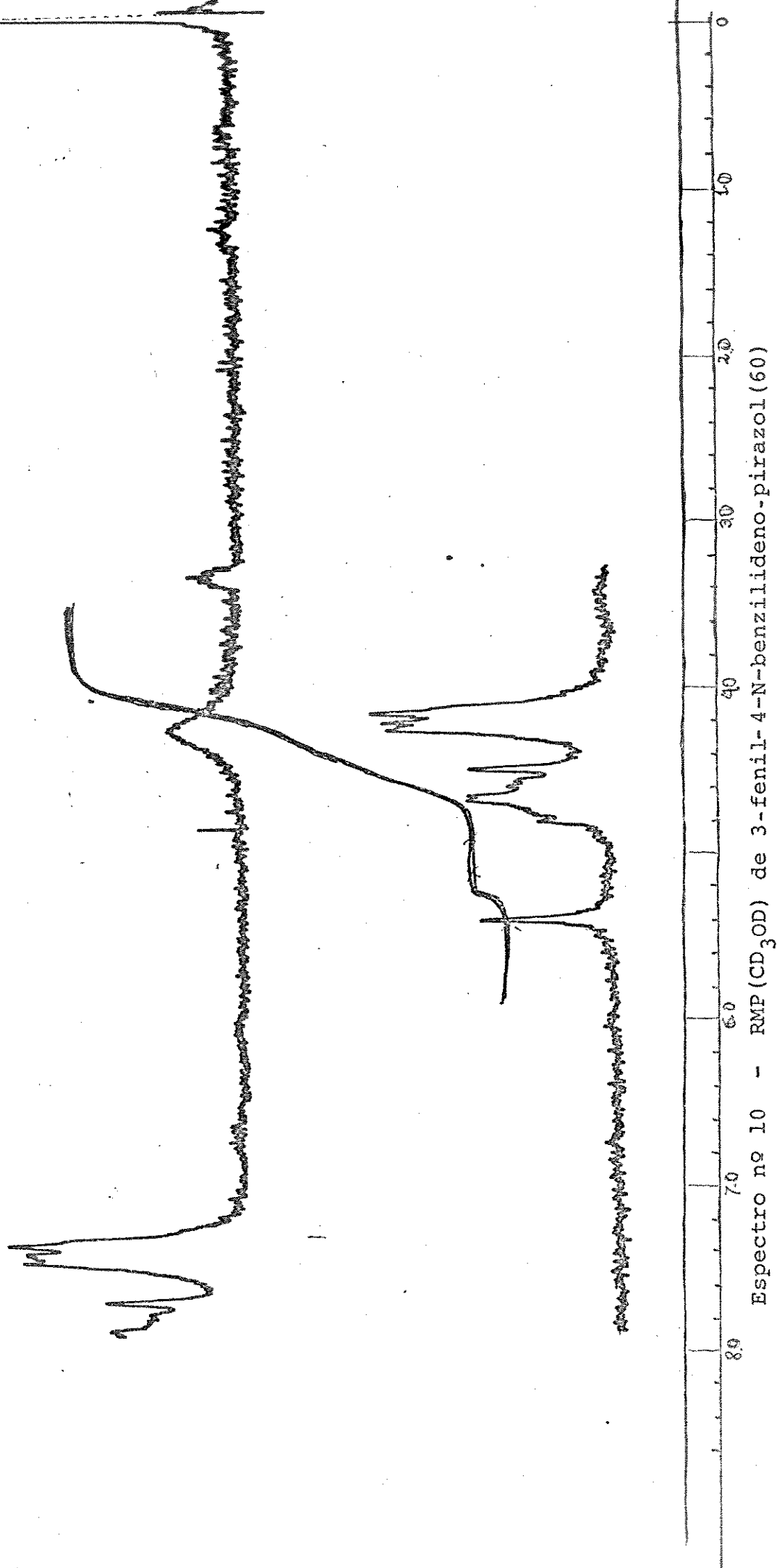
Espectro nº 9 - RMP(CD₃OD) de 4-amino-3-fenil-pirazol (57)

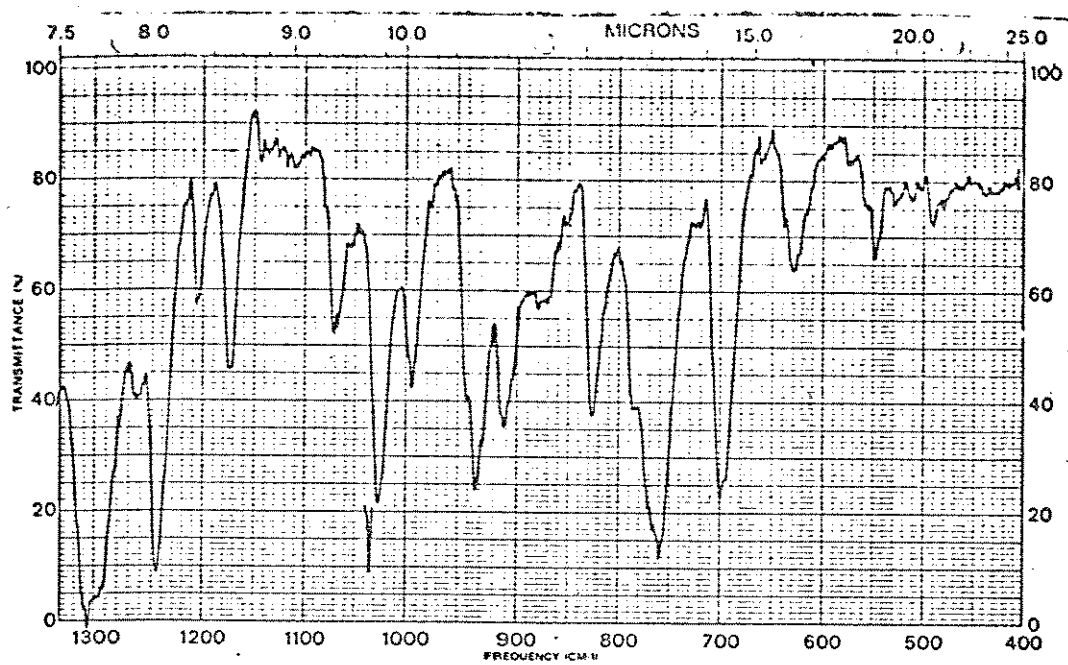
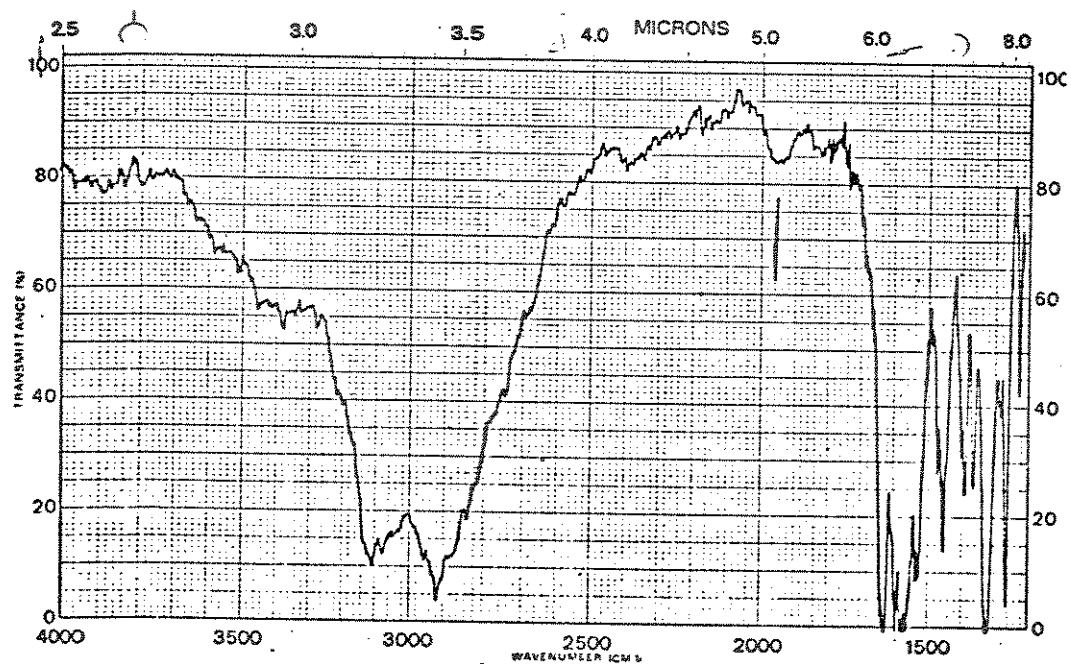


Espectro nº 9 - IV(KBr) de 4-amino-3-fenil-pirazol(57)

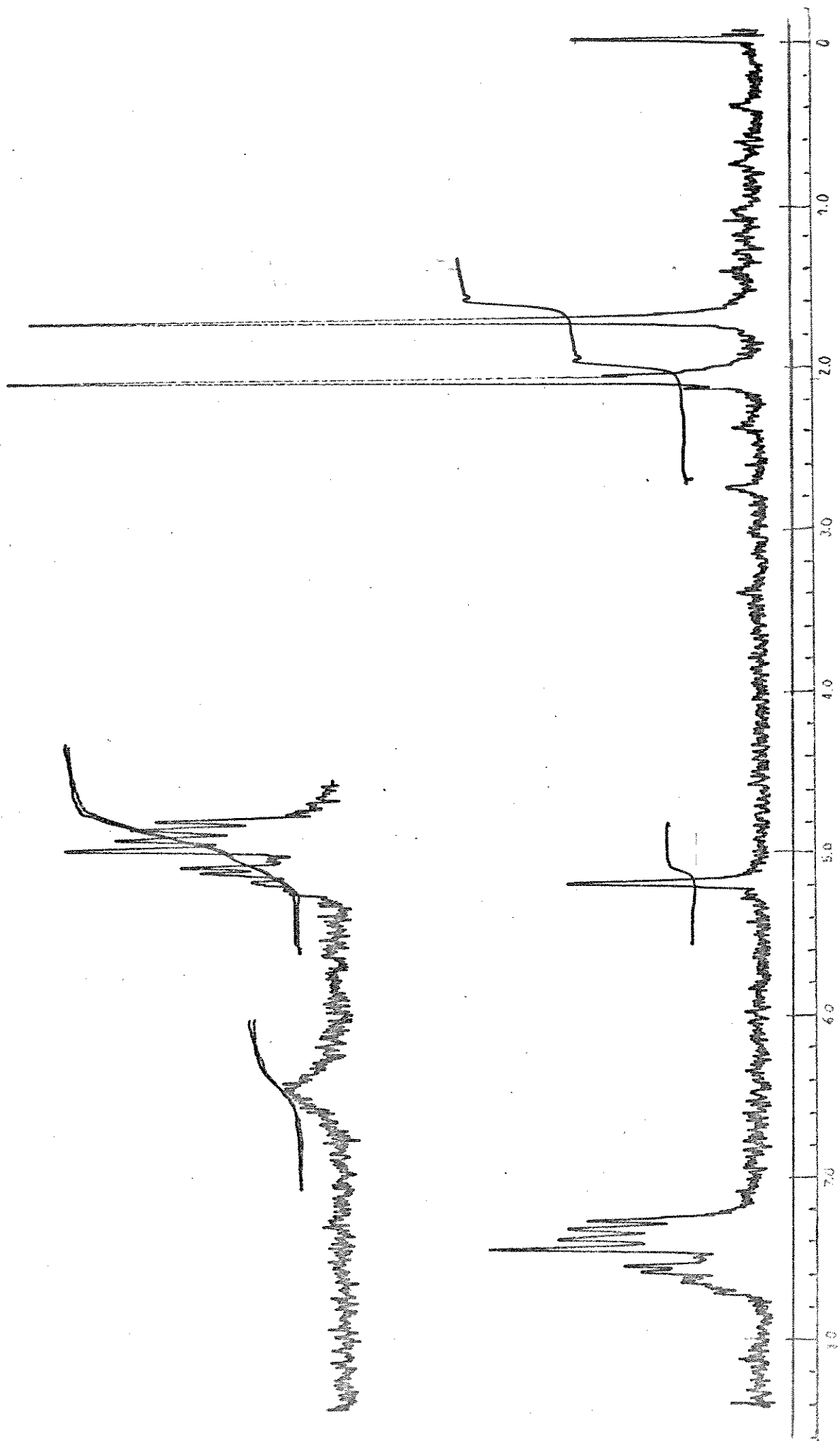


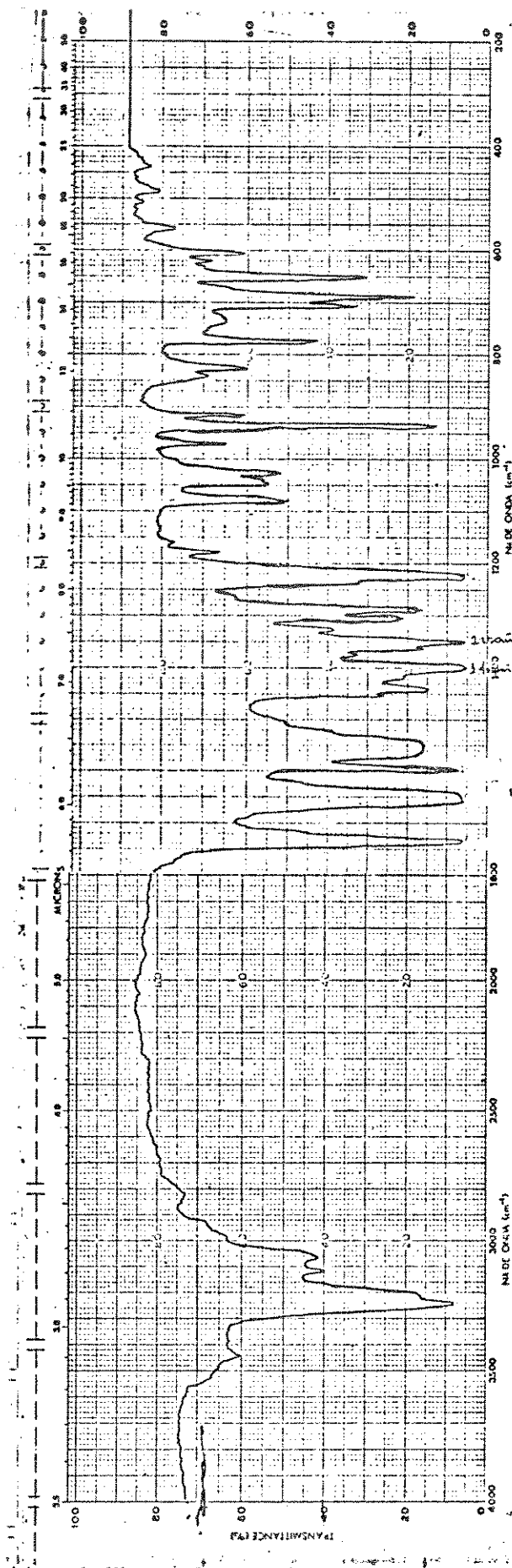
Espectro nº 10 de IV(KBr) do 3-fenil-4-N-benzilideno-pirazol(60)



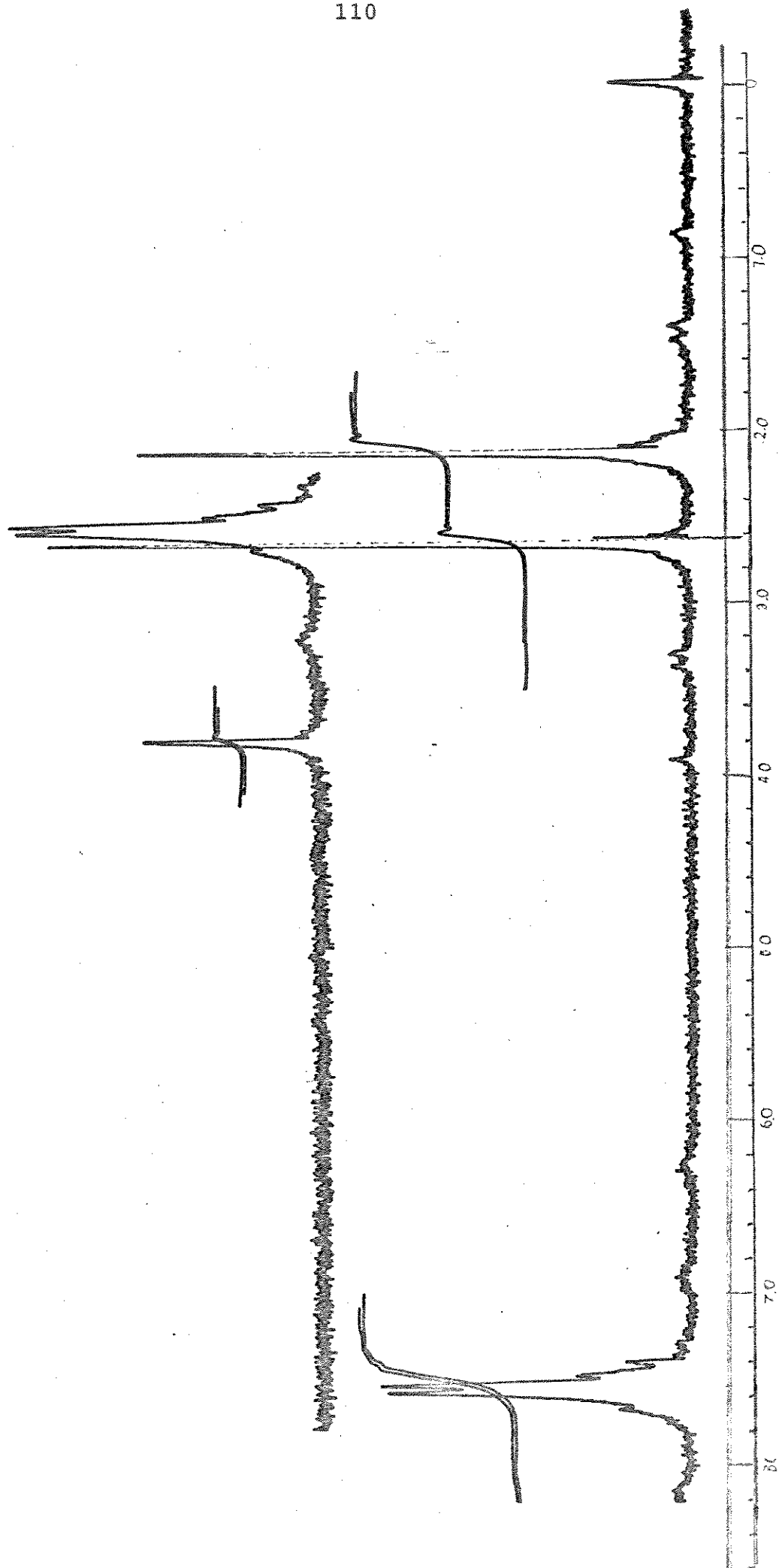


Espectro nº 11 de IV(KBr) de 3-fenil-4-(4-amino-3-pent-2-ona)-pirazol(66)

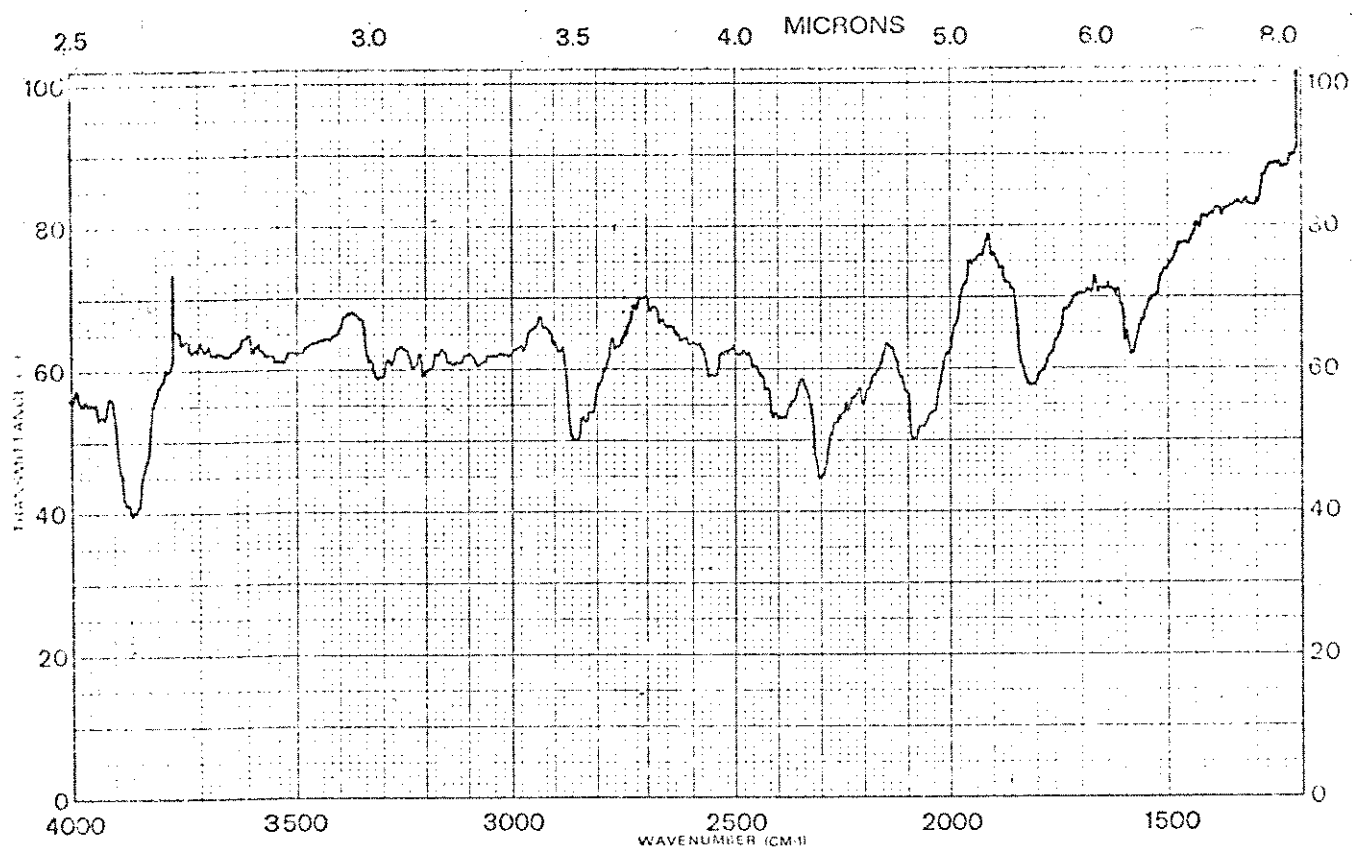
Espectro nº 11 - RMP(CDCl₃) de 3-fenil-4-(4-amino-3-pent-2-ona)-pirazol (66)



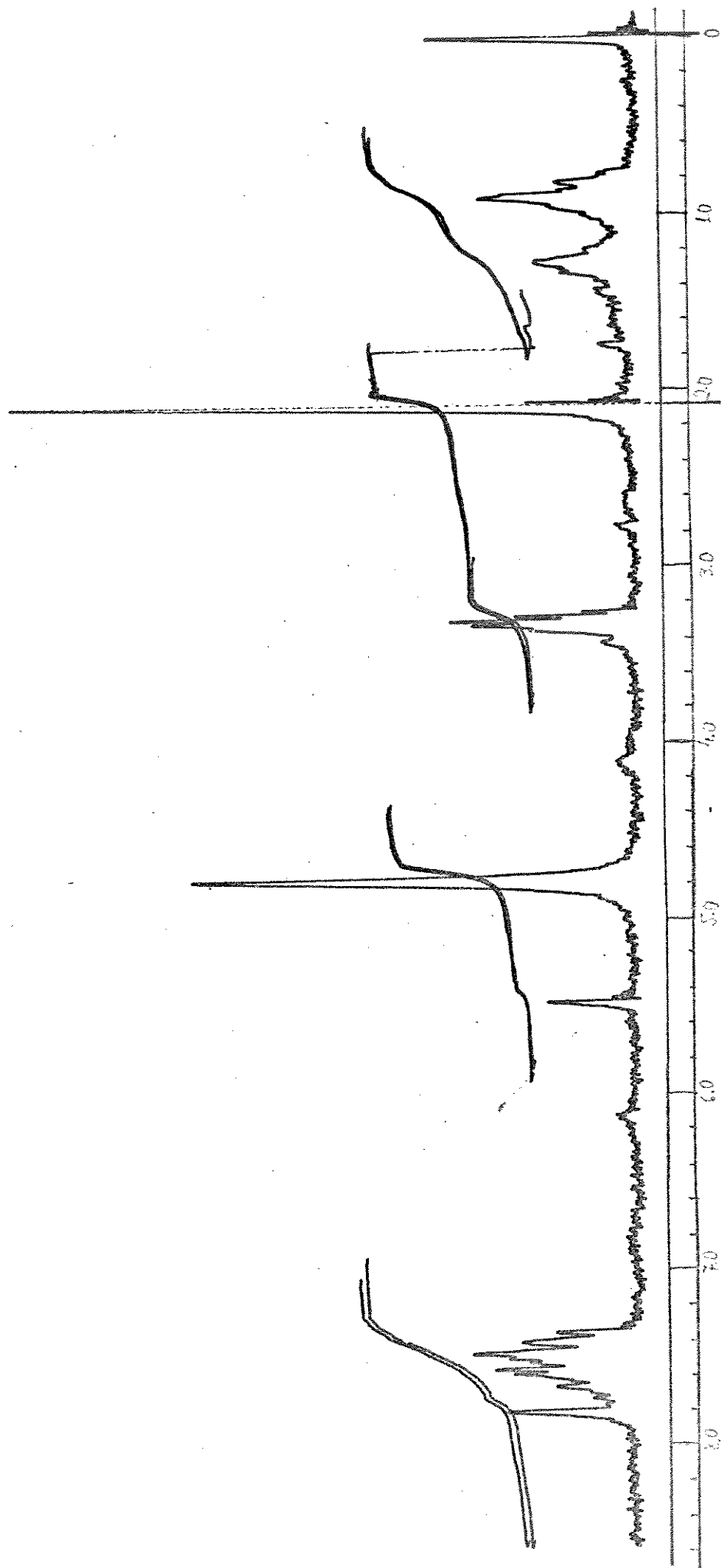
Espectro nº 12 - IV(KBr) do diacetilamido pirazol (67)



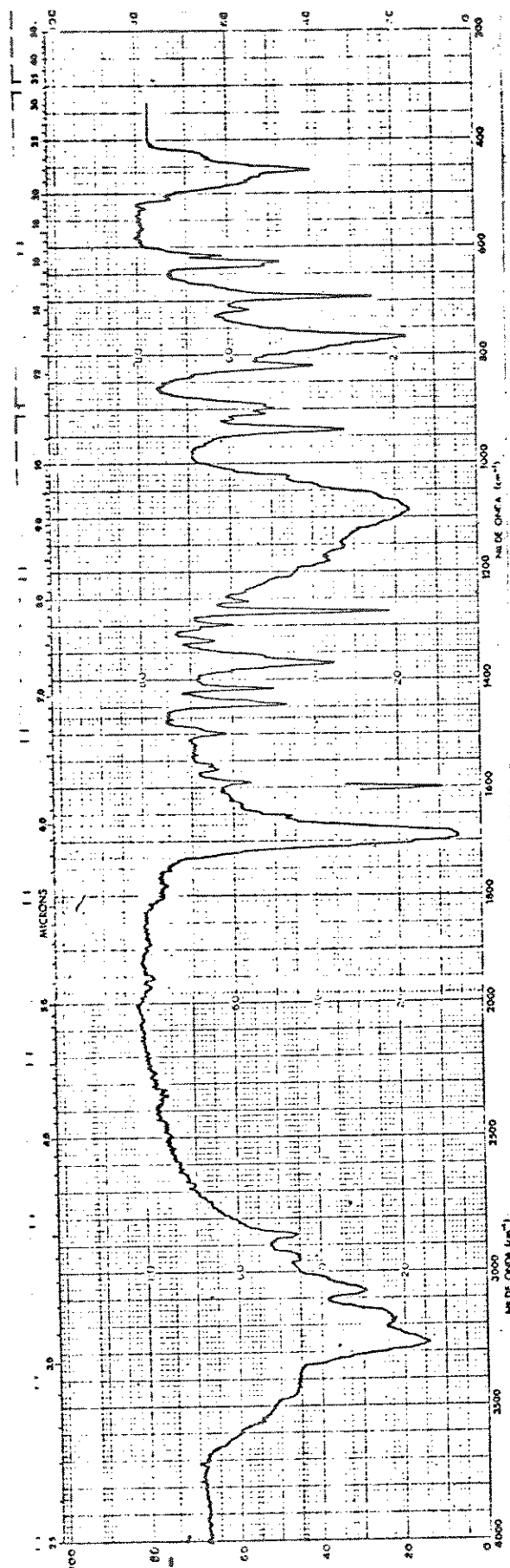
Espectro nº 12 - RMP(CDCl_3) do diacetilamido pirazol (67)



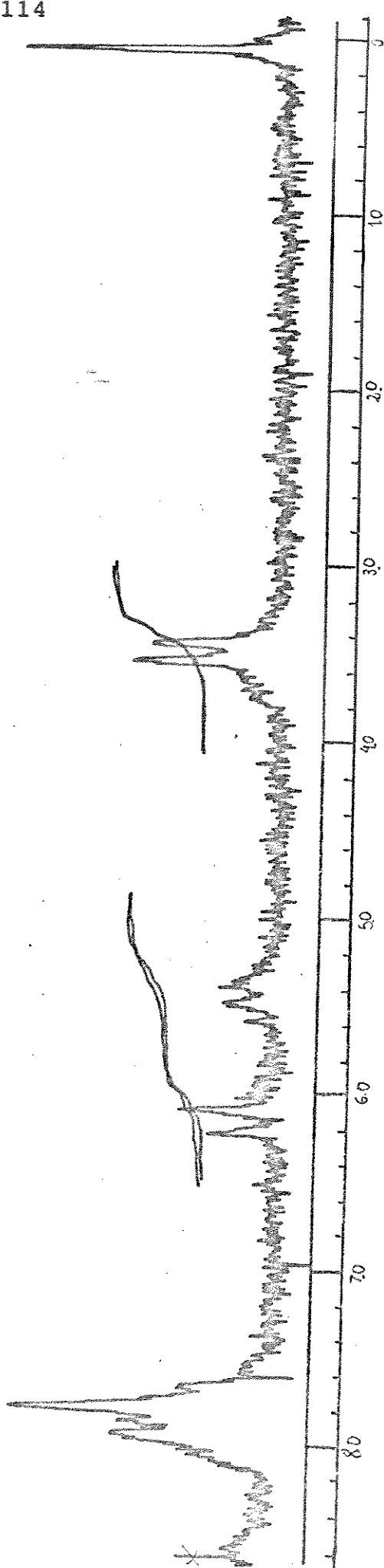
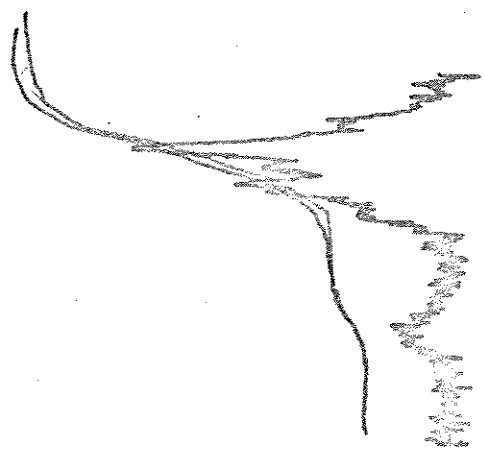
Espectro nº 13 - IV(KBr) do acetilamido pirazol(68)



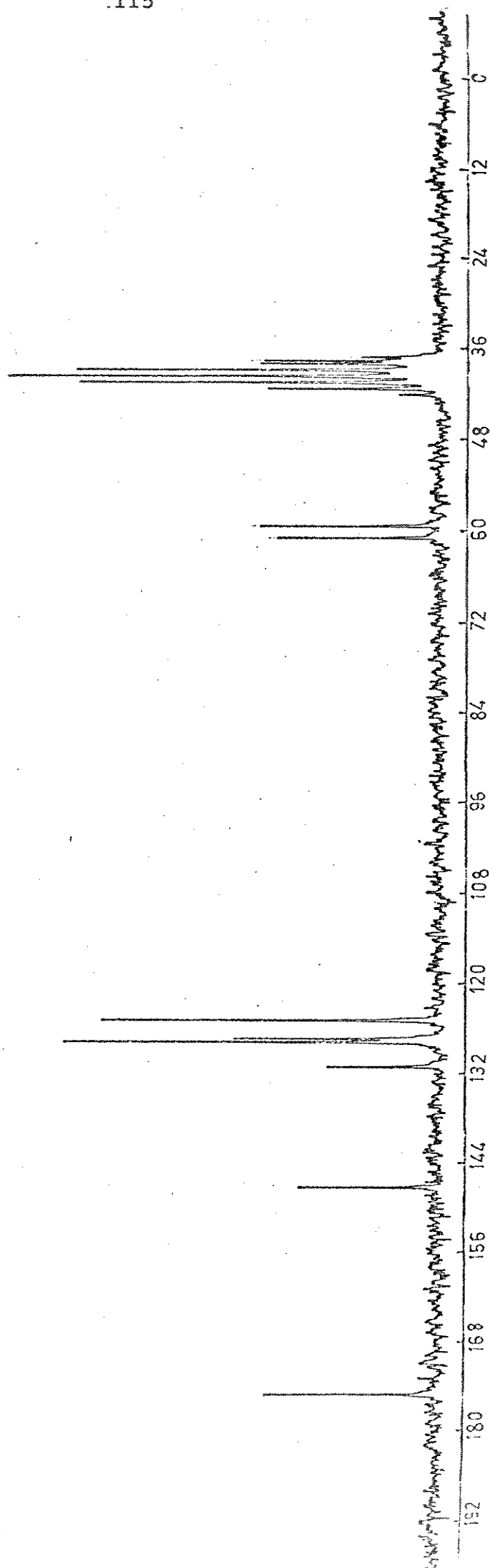
Espectro nº 13 - RMP(CD_3OD) do acetilamido pirazol (68)



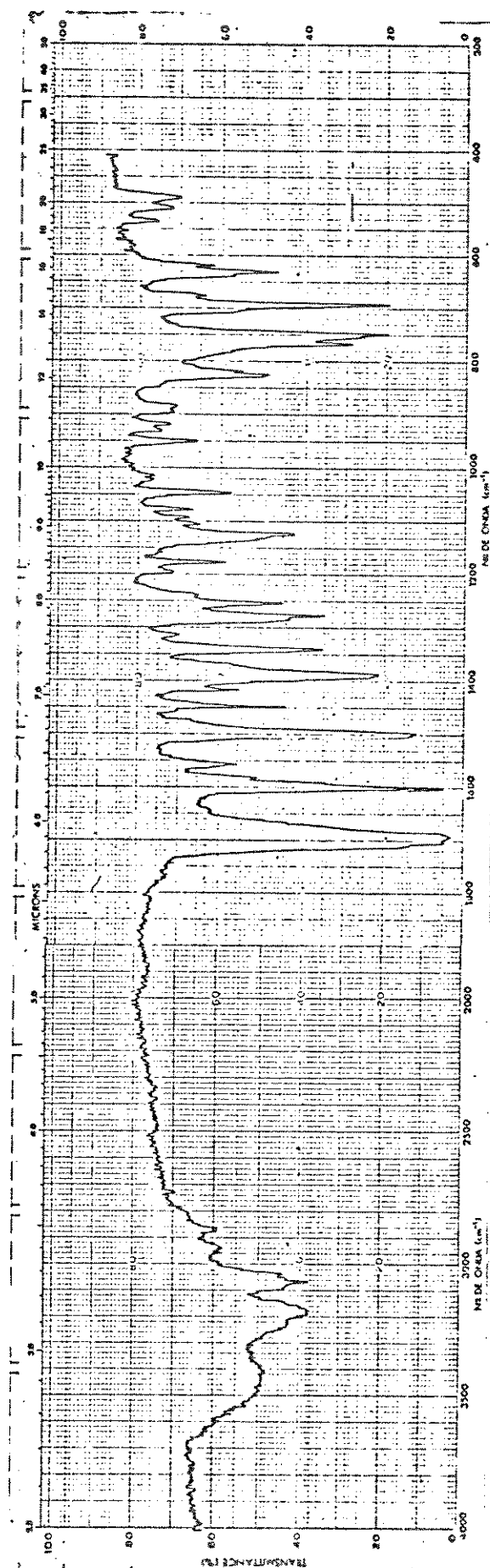
Espectro nº 14 - IV(KBr) de 1,3a,4,5,6,6a-hexahidro-3-fenil-pirazol-[3,2c]-pirazol-5-ona (77)



Espectro nº 14 - RMP(CF₃COOH) de 1,3a,4,5,6,6a-hexahidro-3-fenil-pirrololo[3,2c]-pirazol-5-ona (77)



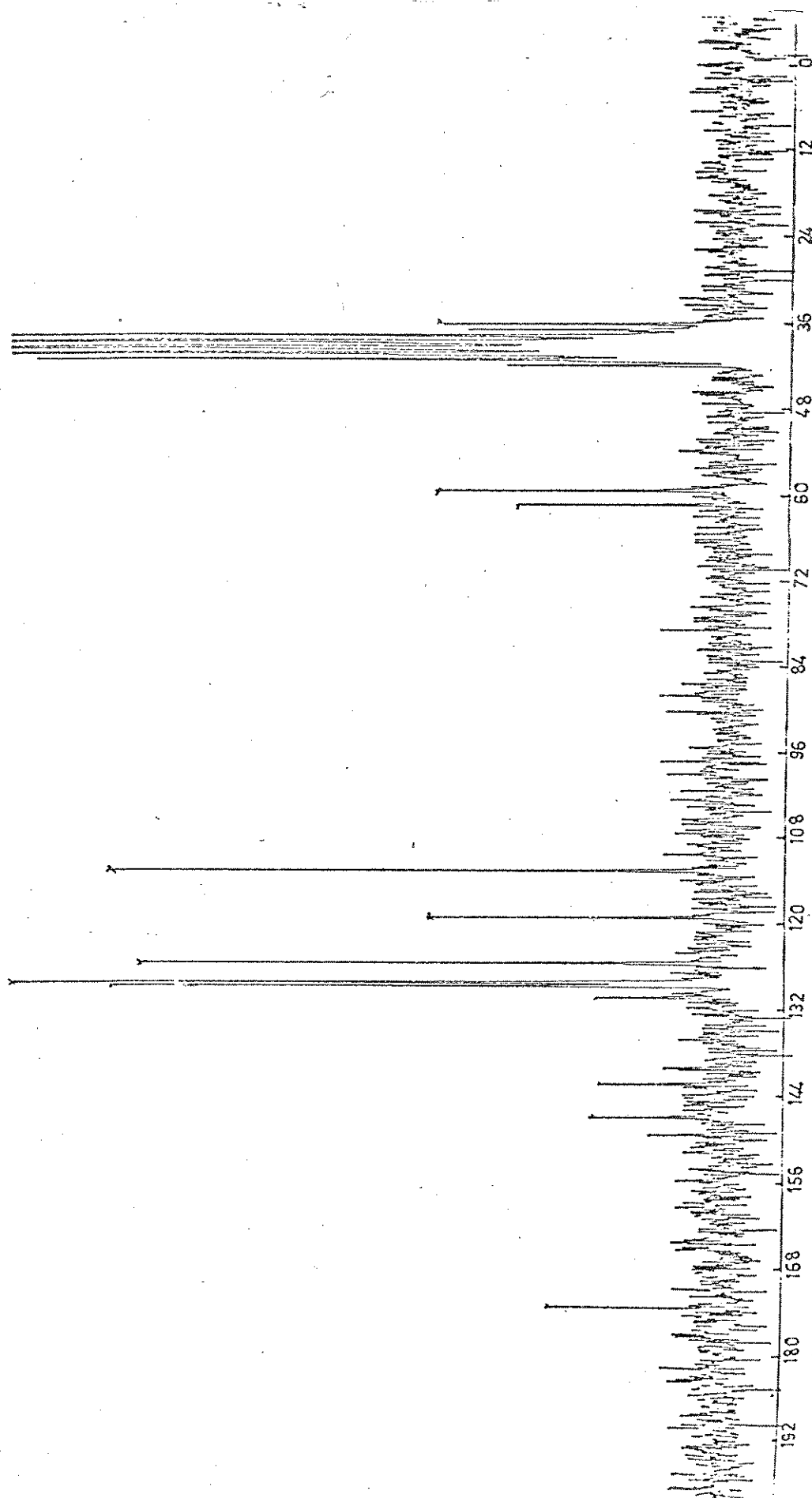
Espectro nº 14 - RMN^{13}C (DMSO) de 1,3a,4,5,6,6a-hexahidro-3-fenil-pirrol-3-one (77).



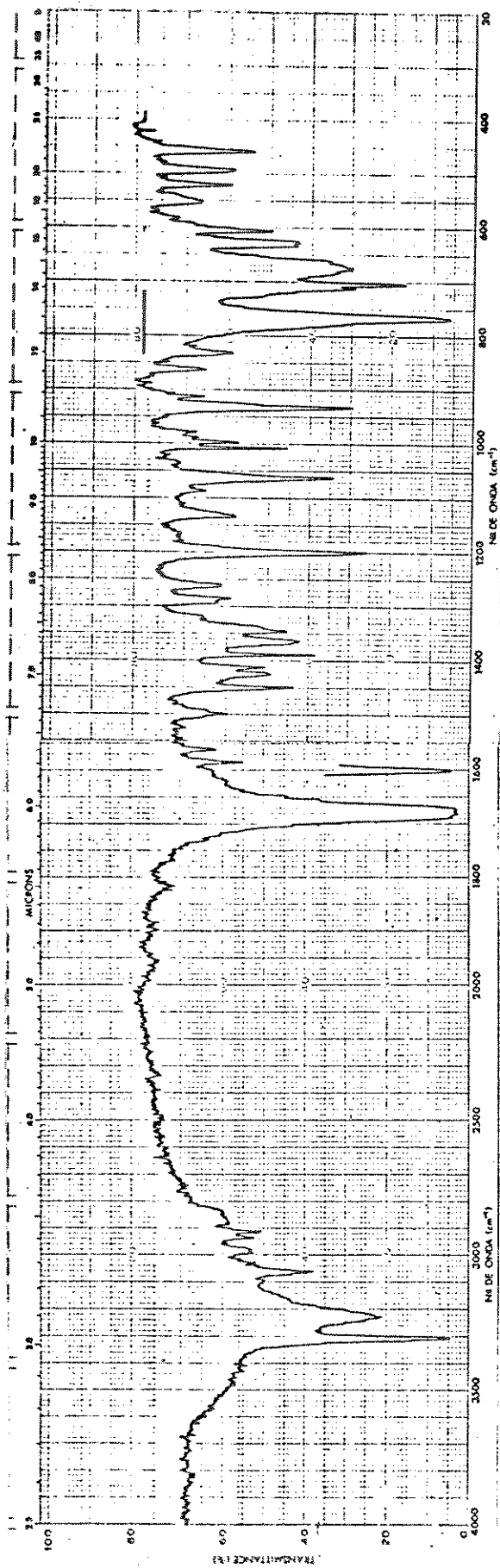
Espectro nº 15-IV(KBr) de 1,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1,3-difenil-pirrol-3,2c]-pirazol-5-ona(79)



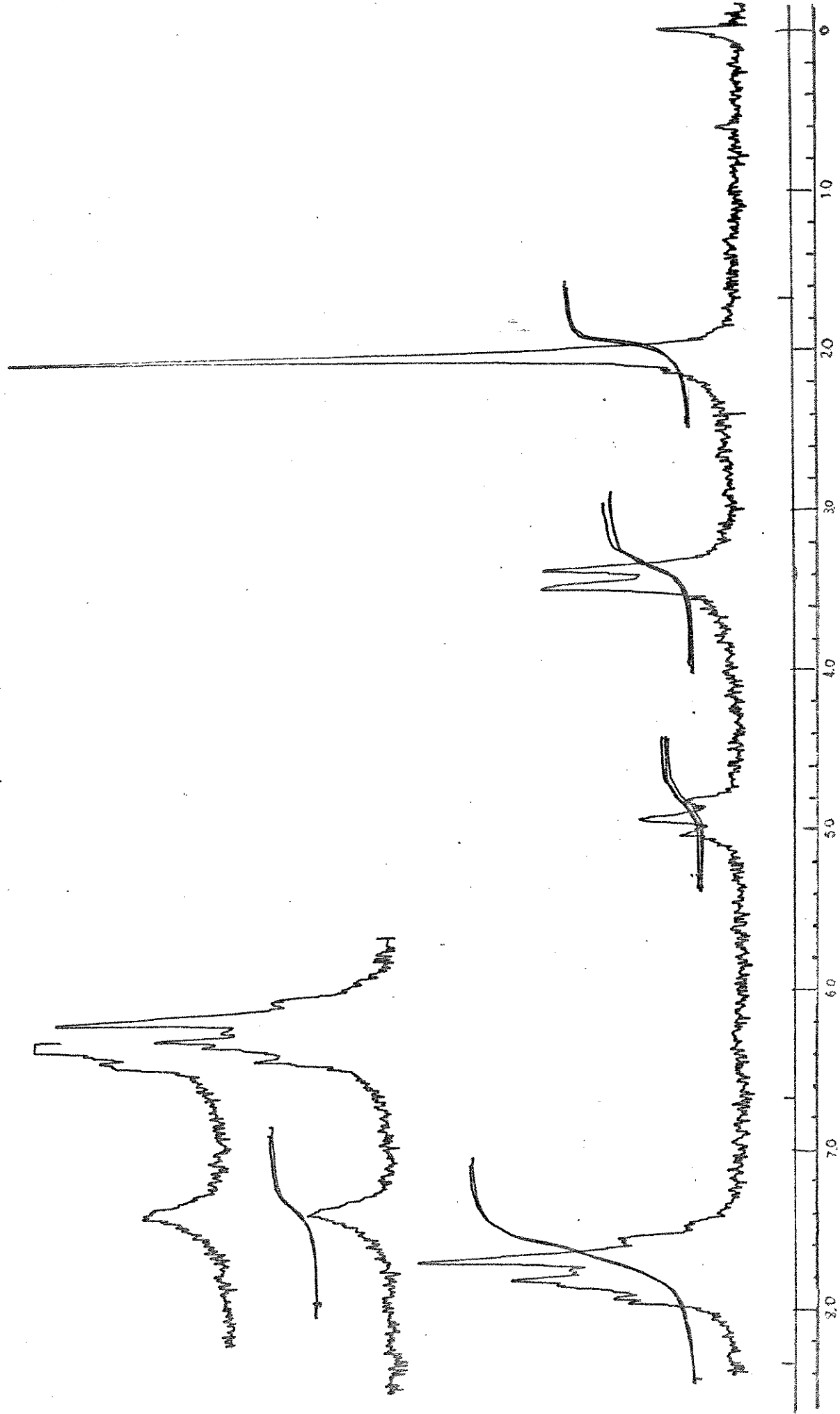
Espectro nº 15 - RMP(DMSO) de 1,3a,4,5,6a-hexahidro-1,3-difenilpirrolo-[3,2c]-pirazol-5-ona (79)



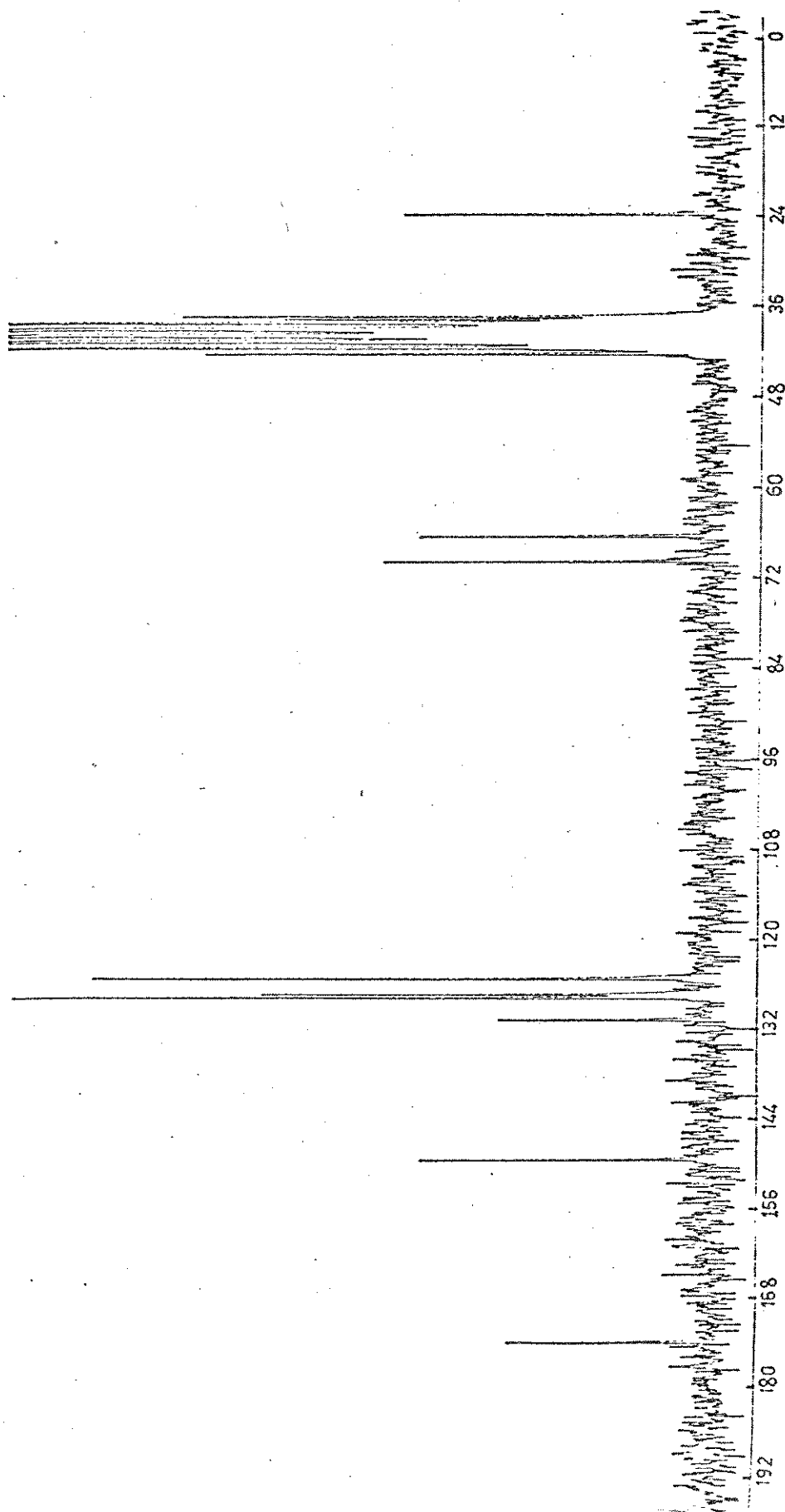
Espectro nº 15 de RMN ^{13}C (DMSO) de 1,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1,3-difenil-pirrol-3,2c-pirazol-5-ona (79)



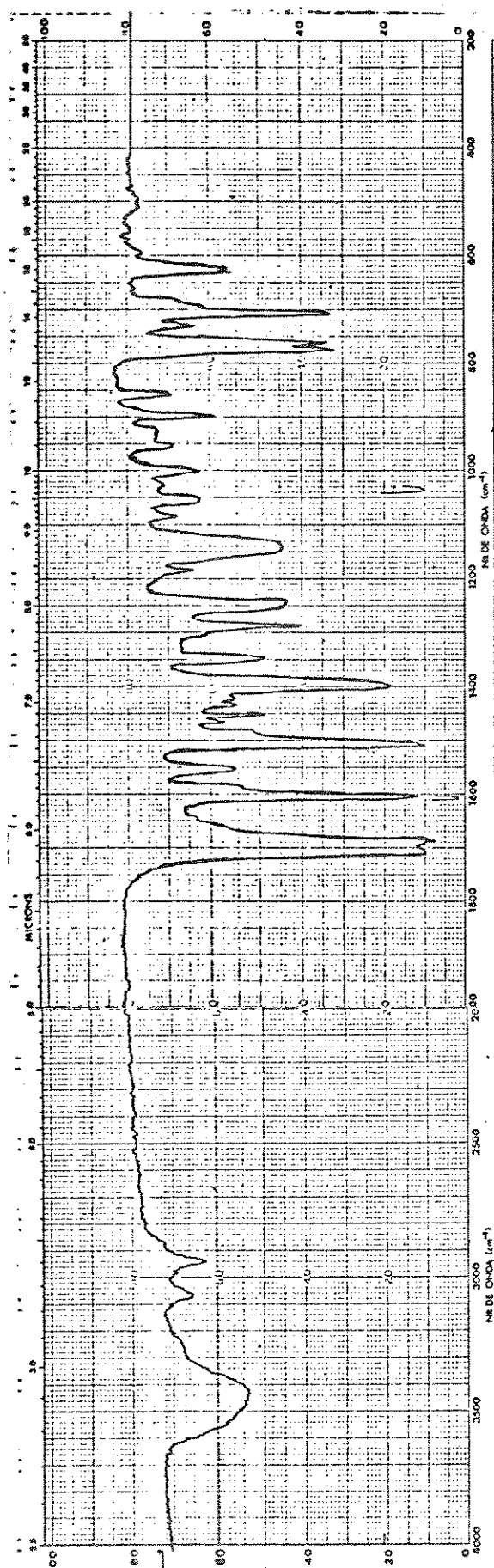
Espectro nº 16 - IV(KBr) de 1,3a,4,5,6,6a-hexahidro-3-fenil-3a-metil-pirrol-3,2c]-pirazol-5-ona (82)



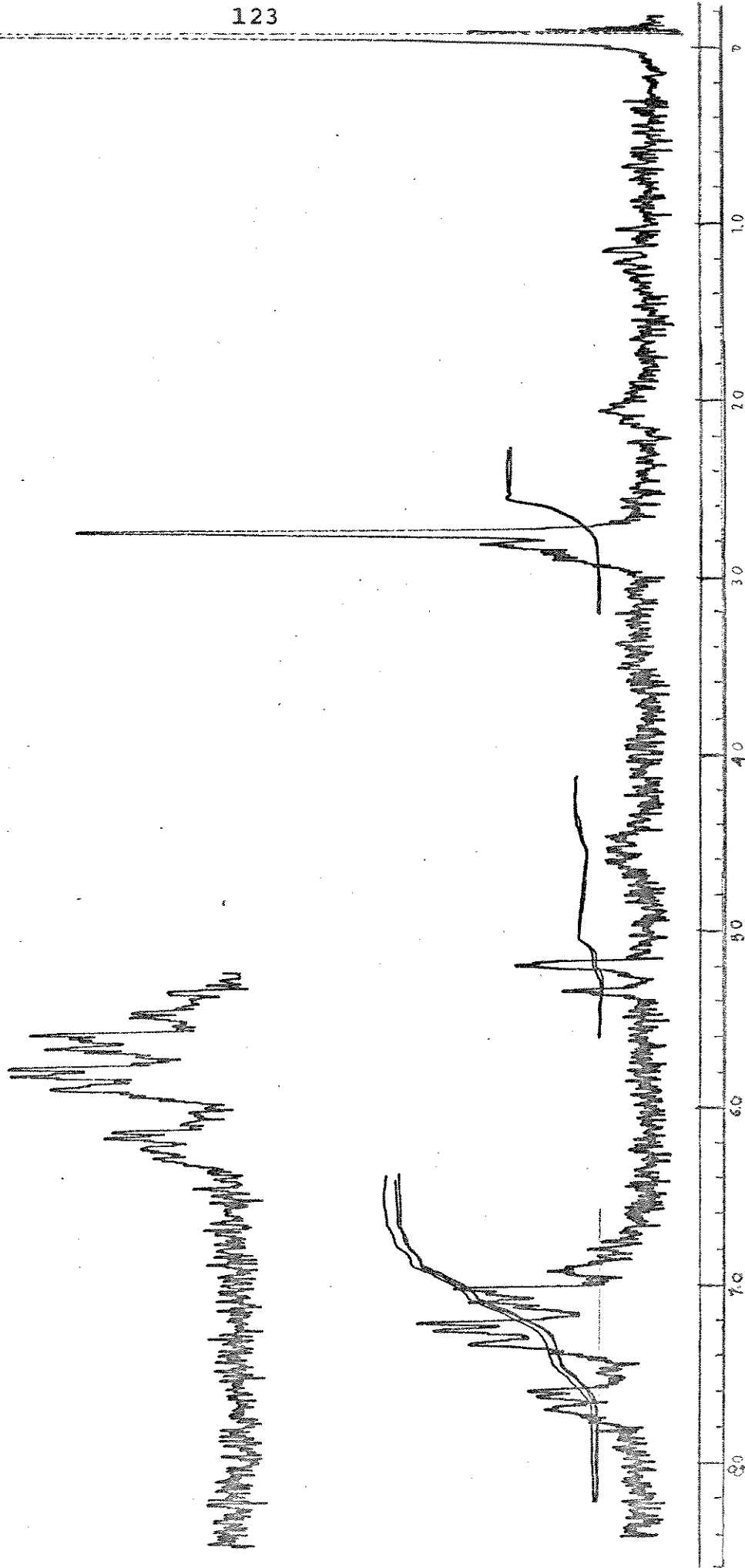
Espectro nº 16 - RMP(CF₃COOH) de 1,3a,4,5,6,6a-hexahidro-3-fenil - 3a-metil-pirrolo[3,2c]-pirazol-5-ona (82)



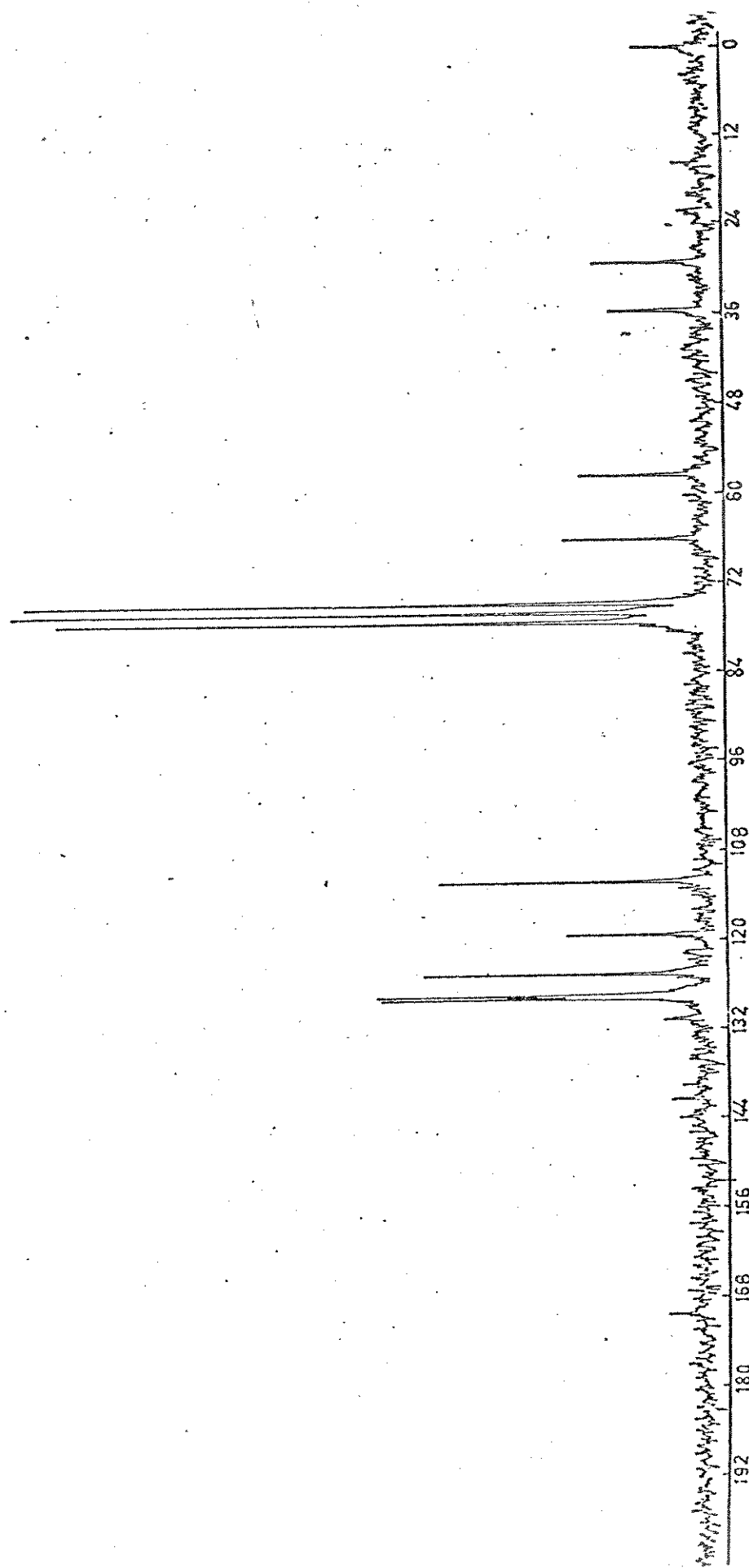
Espectro nº 16 - RMN^{13}C (DMSO) de 1,3a,4,5,6,6a-hexahidro-3-fenil-3a-metil-pirrol-3,2c-pirazol-5-ona (82)



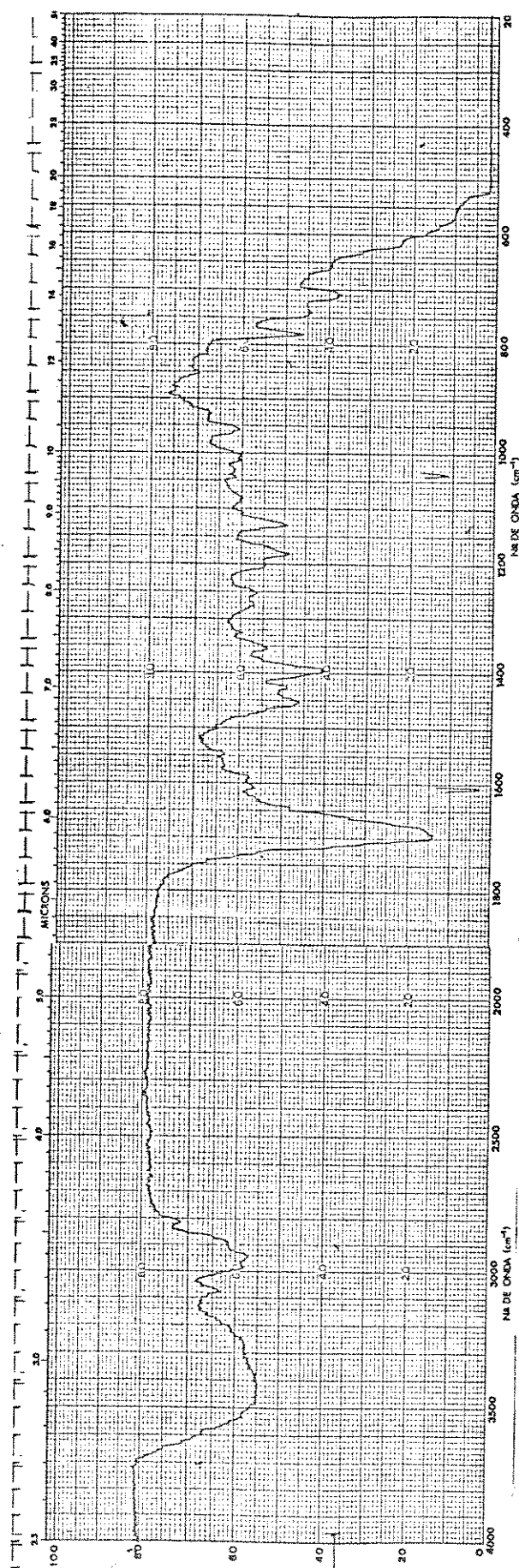
Espectro nº 17 - IV(KBr) de 1,3a,4,5,6,6a,hexahidro-3,5-difenil-4-metil-pirrol-3,2c-pirazol-5-ona (84)



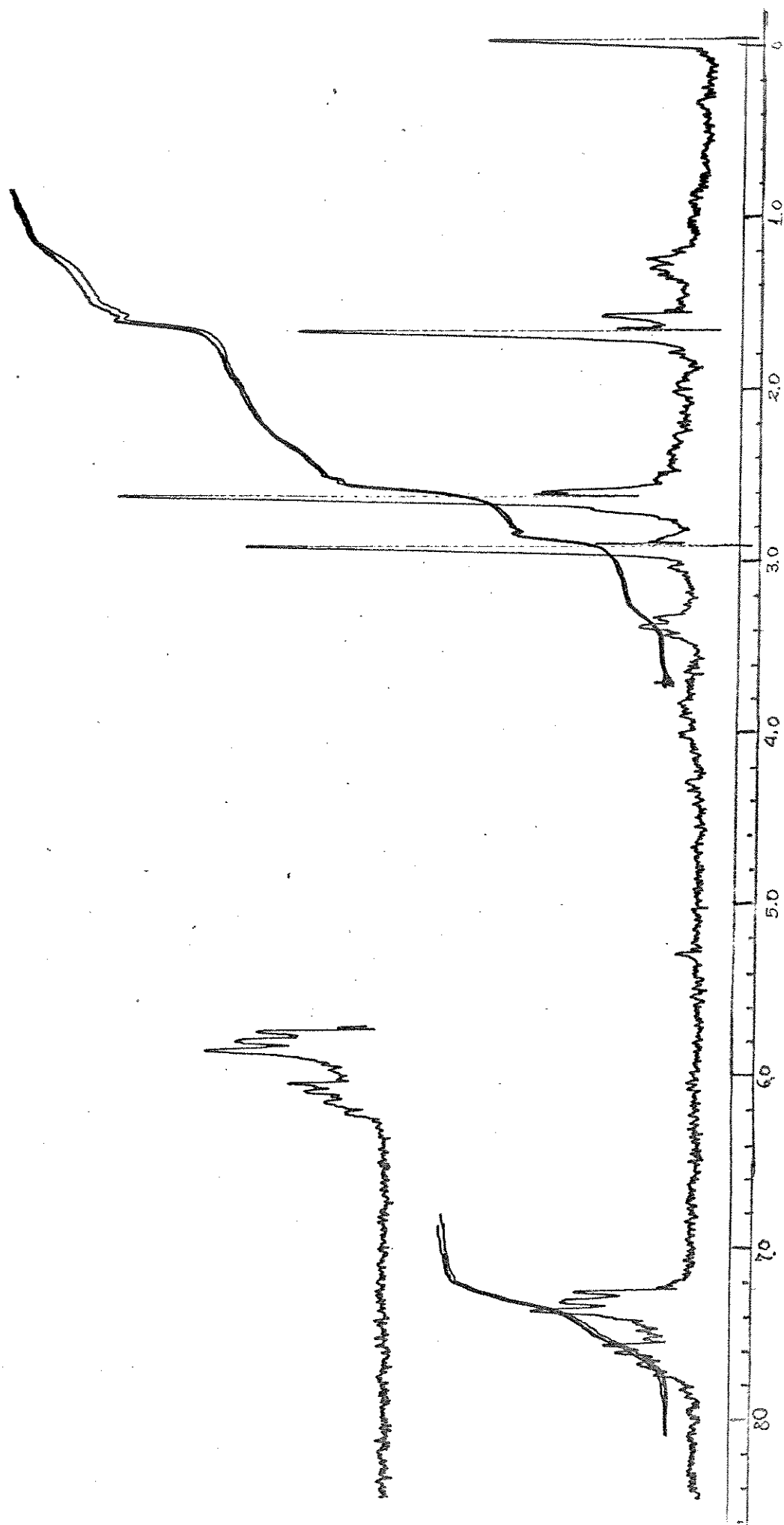
Espectro nº 17 - RMP (CDCl₃) de 1,3a,4,5,6,6a-hexahidro-3,5-difenil-4-metil-pirrol-3,2c-pirazol-5-ona (84)



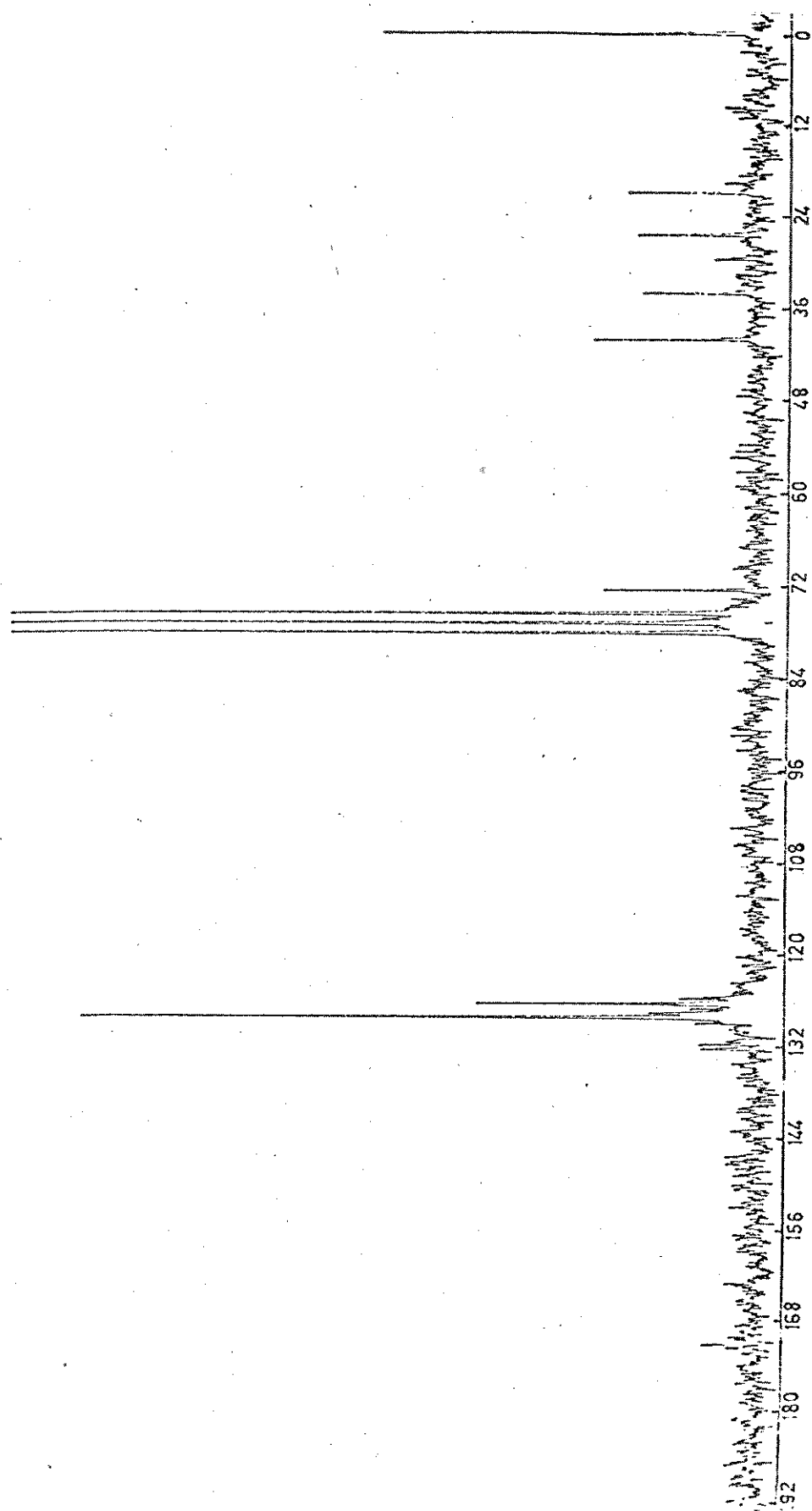
Espectro nº 17 - RMN^{13}C (CDCl_3) de 1,3a,4,5,6,6a-hexahidro-3,5-difenil-4-metil-pirrol-3,2c-pirazol-5-ona (84)



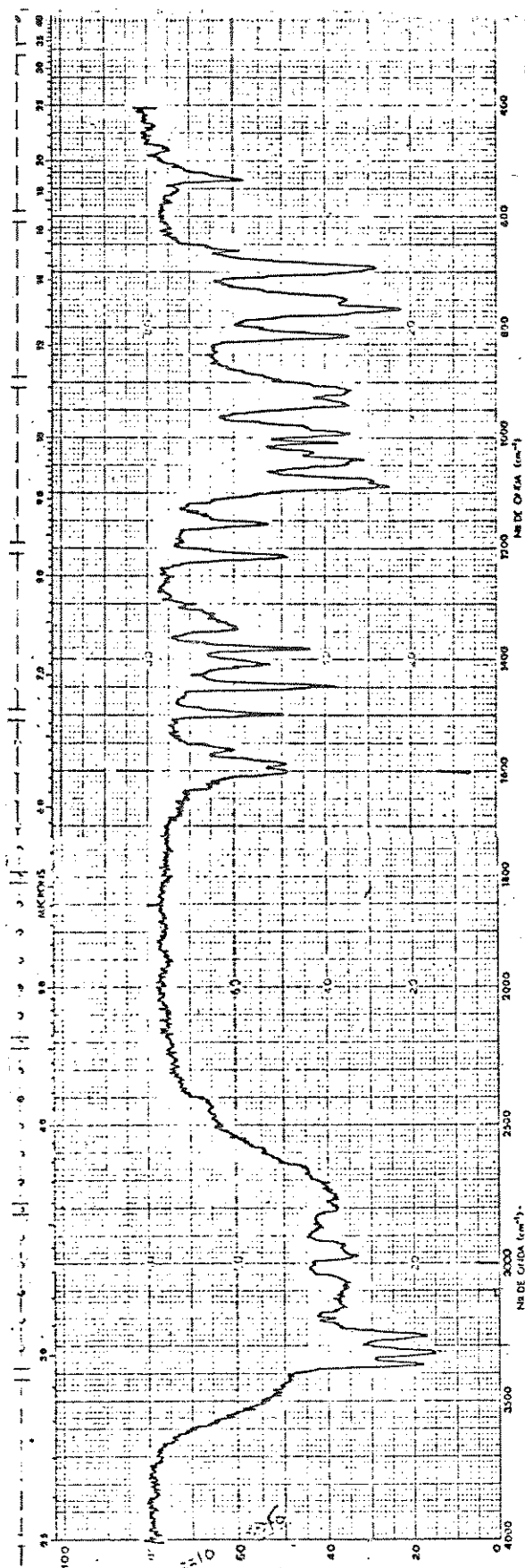
Espectro nº 18 - IV(filme) de 1,3a,4,5,6,6a-hexahidro-3-fenil-1,3a,4-trimetil-pirrolo-[3, 2c]-pirazol-5-ona(37)



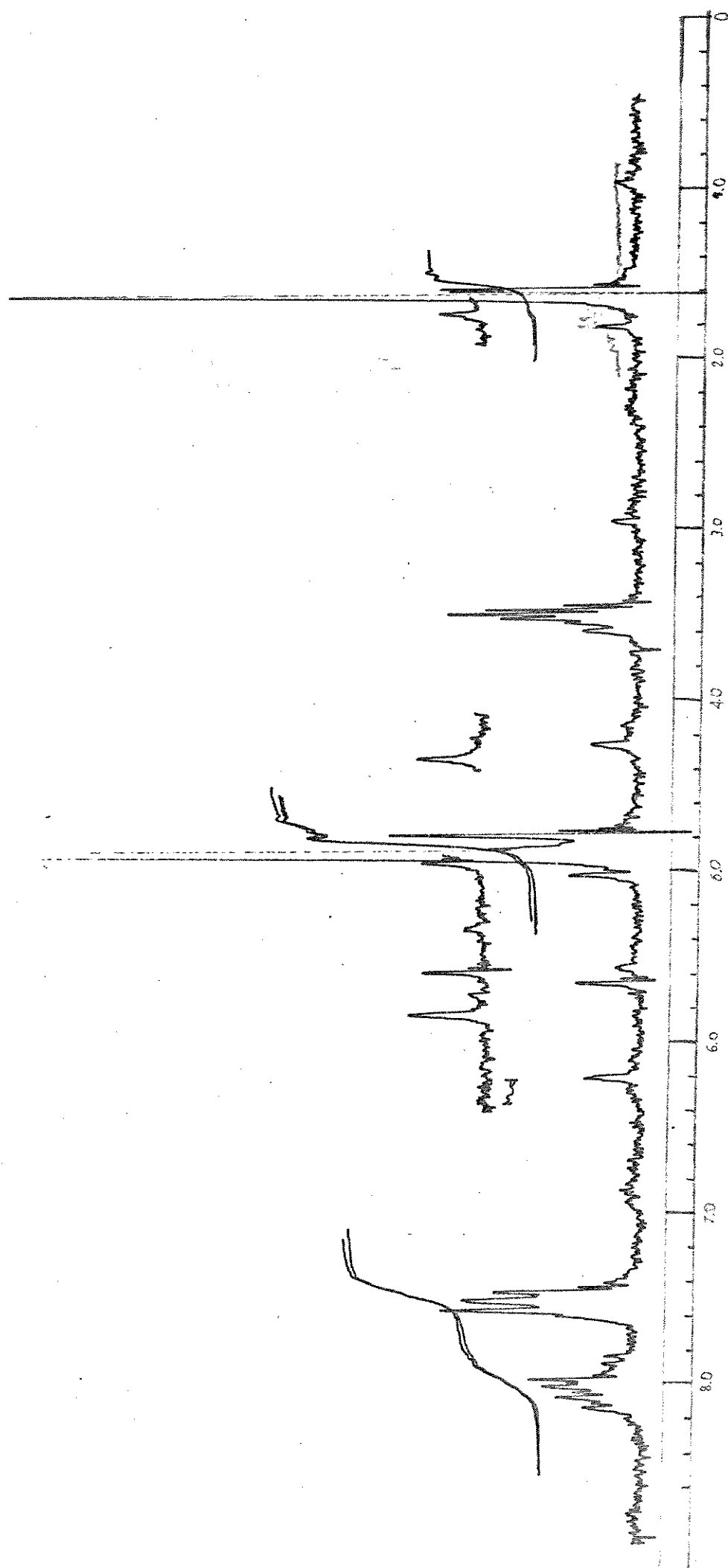
Espectro nº 18 - RMP (CDCl₃) de 1,3a,4,5,6,6a-hexahidro-3-fenil-1,3a,4-trimetil-pirrol-3,2c-pirazol-5-ona (87)



Espectro nº 18 - $\text{RMN}^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$ de 1,3a,4,5,6,6a-hexahidro-3-fenil-1,3a,4-trimetil-pirrololo[3,2c]-pirazol-5-ona (87)



Espectro nº 19 de IV(KBr) de 1,2-dihidro-3-fenil-5-metil-1,2,4-triazina ou 1,4-dihidro-3-fenil-5-metil-1,2,4-triazina (72)



Espectro nº 19 de RMP (CD₃OD) de 1,2-dihidro-3-fenil-5-metil-1,2,4-triazina ou 1,4-dihidro-3-fenil-5-metil-1,2,4-triazina (72)