

INSTITUTO DE QUÍMICA

REATIVIDADE DE 2H-AZIRINAS COM COMPOSTOS
DO GRUPO DO NÍQUEL, EM SOLVENTES
APRÓTICOS E PRÓTICOS

PEDRO FARIA DOS SANTOS FILHO

TESE DE DOUTORAMENTO

Orientador: Prof. Dr. Ulf Friedrich Schuchardt

CAMPINAS

1981

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

Sempre souberam aconselhar sem influenciar, opinar sem proibir, dar sem receber; nas horas menos fáceis souberam encontrar a forma adequada de apoiar e incentivar. Adaptaram-se às novas situações, mudaram seus costumes e, muitas vezes, deixaram de fazer o que lhes convinha, apenas para ajudar-me.

A estes, a quem chamo de meu pai e minha mãe, e a quem devo o que sou e o que faço, dedico, sincera e humildemente, este trabalho.

AGRADECIMENTOS

- À Direção do Instituto de Química da UNICAMP, pelas facilidades concedidas na realização deste trabalho.
- À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelas bolsas de Iniciação Científica e Mestrado(I) concedidas.
- À Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP), pelos auxílios concedidos através do Instituto de Química.
- Ao Projeto das Nações Unidas (PNUD), pelo auxílio de viagem concedido.
- Ao Prof.Dr. Marco-Aurelio De Paoli, pela cooperação e pelos reagentes e materiais de laboratório.
- Ao Prof.Dr. José Augusto Rosário Rodrigues e ao Prof.Dr. Albert James Kascheres, pelas valiosas discussões.
- Ao Dr. Paul Binger, pela acolhida e pelas facilidades concedidas no Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim-Ruhr, Alemanha Ocidental.
- Ao Markus Jörg (FRAN6) e à Célia, pela valiosa ajuda no labora-tório.
- À Valda, pela datilografia.
- Em especial, ao Prof.Dr. Ulf Friedrich Schuchardt (HOMÃO), pela amizade e orientação durante a realização deste trabalho.

ÍNDICE

	Página
RESUMO	viii
SUMMARY	x
SÍMBOLOS E ABREVIACÕES	xii
 CAPÍTULO I - SÍNTESE DE 2H-AZIRINAS	
1. Introdução	1
2. Desenvolvimento Histórico	3
3. Resultados Obtidos	17
4. Parte Experimental	
4a. Aparelhagem Utilizada	22
4b. Procedimento Experimental	23
Síntese da 3,3'-p-fenileno-bis(2H-azirina), <u>36</u>	23
Síntese da 2-fenil-3-estiril-2H-azirina, <u>16z</u>	25
Síntese da 2,3-difenil-2H-azirina, <u>6i</u>	26
Síntese da 3-fenil-2H-azirina, <u>6a</u>	27
Síntese da 2(dimetoximetil)-3-fenil-2H-azirina, <u>6j</u> .	28
Síntese da 2-formil-3-fenil-2H-azirina, <u>6k</u>	28
Síntese da 2(formil-N-fenilimino)-3-fenil-2H-aziri- na, <u>6l</u>	28
Síntese da 2-estiril-3-fenil-2H-azirina, <u>6m</u>	28
Síntese da 2-metil-3-fenil-2H-azirina, <u>6d</u>	28
Bibliografia	29
 CAPÍTULO II - SÍNTESE DE PIRRÓIS A PARTIR DE 2H-AZIRINAS E CETONAS ATIVADAS, NA PRESENÇA DE COMPOSTOS DE METAIS DE TRANSIÇÃO	
1. Desenvolvimento Histórico da Síntese de Pirróis	31
1a. Síntese de pirróis a partir de reações envolvendo 2H-azirinas	59
2. Resultados Obtidos	74
3. Parte Experimental	
3a. Aparelhagem Utilizada	87
3b. Procedimento Geral da Síntese de Pirróis	87
Bibliografia	93

CAPÍTULO III - REATIVIDADE DE 2H-AZIRINAS COM COMPOSTOS DE
METAIS DE TRANSIÇÃO, EM SOLVENTES APRÓTICOS

1. Desenvolvimento Histórico	98
2. Resultados Obtidos	
2a. Complexos com o anel da 2H-azirina fechado	119
Espectroscopia na região do infravermelho	123
Espectro de ressonância magnética de próton	124
2b. Complexos com o anel da 2H-azirina aberto	127
3. Parte Experimental	
3a. Aparelhagem Utilizada	136
3b. Procedimento Experimental	136
Síntese dos complexos dicloreto de paládio- <u>trans</u> - bis(2H-azirina). Procedimento Geral	136
Obtenção do dicloreto de bis(1,4 -difetil-3-cloro- -1,5-diazapentadienilpaládio), <u>249</u>	141
Obtenção dos complexos azaalílicos de paládio-diclo reto de bis(2-fetil-3-cloro-1-azaalilpaládio), <u>251</u> .	142
Dicloreto de bis(2-estiril-3-fetil-3-cloro-1-azaalil paládio), <u>252</u>	143
Bibliografia	145

CAPÍTULO IV - REATIVIDADE DE 2H-AZIRINAS, LIVRES OU COORDE
NADAS A METAIS DE TRANSIÇÃO, EM SOLVENTES PRO
TÔNICOS

1. Desenvolvimento Histórico	147
2. Resultados Obtidos	155
3. Parte Experimental	
3a. Aparelhagem Utilizada	168
3b. Procedimento Experimental	168
Síntese da 2,5-difenilpirazina, <u>188a</u>	168
Síntese dos derivados deuterados da 2,5-difenilpira zina	168
Síntese de 2,3-dimetoxicarbonil-5,8-difenil-1,4-dia zabicciclo[2,2,1]octa-2,5-dieno, <u>281</u>	169
Síntese de dicloreto de paládio- <u>trans</u> -bis(2-fetil- 2-metoxiaziridina), <u>282</u>	170
Síntese de dicloreto de paládio- <u>trans</u> -bis(1-fetil- -1,1-dimetoxi-2-aminoetano), <u>283</u>	171

Isolamento de 1-fenil-1,1-dimetoxi-2-aminoetano , <u>277</u>	172
Síntese da poli(2,5-p-fenilenopirazina), <u>284</u>	173
Síntese de poli[dicloreto de paládio- <u>trans</u> -p-fenile nobis(1,1-dimetoxi-2-aminoetano)], <u>285</u>	173
Síntese do dicloreto de paládio- <u>trans</u> -bis(1,1,3,3 - -tetrametoxi-1-fenil-2-aminopropano), <u>286</u>	174
Isolamento do 1,1,3,3-tetrametoxi-1-fenil-2-amino- propano, <u>287</u>	174
Reação de 2(dimetoximetil)-3-fenil-2H-azirina, <u>6q</u> , com metanol	175
Síntese de 1,3-difenilpirazol, <u>192l</u>	176
Bibliografia	177

APÊNDICE A - ESPECTROS

Figura 1- IV de diazoteto de p-divinilbenzeno, <u>35</u>	178
Figura 2- ¹ H-RMN de diazoteto de p-divinilbenzeno, <u>35</u>	179
Figura 3- IV de 3,3'-p-fenileno-bis(2H-azirina), <u>36</u>	179
Figura 4- ¹ H-RMN de 3,3'-p-fenileno-bis(2H-azirina), <u>36</u> ..	180
Figura 5- IV do pirrol <u>171g</u>	180
Figura 6- ¹ H-RMN do pirrol <u>171g</u>	181
Figura 7- IR do pirrol <u>171h</u>	181
Figura 8- IR do pirrol <u>171o</u>	182
Figura 9- ¹ H-RMN do pirrol <u>171o</u>	183
Figura 10- Espectro de massa do pirrol <u>171h</u>	183
Figura 11- IR do pirrol <u>171p</u>	184
Figura 12- ¹ H-RMN do pirrol <u>171p</u>	185
Figura 13- ¹ H-RMN do pirrol <u>171q</u>	185
Figura 14- IR do pirrol <u>171q</u>	186
Figura 15- IR do dicloreto de paládio- <u>trans</u> -bis(3-fenil-2H -azirina), <u>243o</u>	187
Figura 16- ¹ H-RMN de dicloreto de paládio- <u>trans</u> -bis(3-fe- nil-2H-azirina), <u>243o</u>	188
Figura 17- IR do dicloreto de paládio- <u>trans</u> -3,3'-p-fenile no-bis(2H-azirina), <u>243p</u>	188
Figura 18- IR do dicloreto de paládio- <u>trans</u> -bis[2(dimetoxi metil)-3-fenil-2H-azirina], <u>243q</u>	189
Figura 19- ¹ H-RMN de dicloreto de paládio- <u>trans</u> -bis[2(dime toximetil)-3-fenil-2H-azirina], <u>243q</u>	190

Figura 20-	^1H -RMN de dicloreto de paládio- <u>trans</u> -bis(2-formil-3-fenil-2H-azirina), <u>243r</u>	190
Figura 21-	IR do dicloreto de paládio- <u>trans</u> -bis(2-formil-3-fenil-2H-azirina), <u>243r</u>	191
Figura 22-	IR do dicloreto de paládio- <u>trans</u> -bis(2-fenil-3-estiril-2H-azirina), <u>243t</u>	192
Figura 23-	^1H -RMN de acetato de bis(2,2-dimetil-3-dimetilamino-2H-azirinapaládio), <u>243v</u>	192
Figura 24-	IR do acetato de bis(2,2-dimetil-3-dimetilamino-2H-azirinapaládio), <u>243v</u>	193
Figura 25-	IR do dicloreto de bis(1,4-difenil-3-cloro-1,5-diazapentadienilpaládio), <u>249</u>	194
Figura 26-	IR de dicloreto de bis(2-fenil-3-cloro-1-azaalilpaládio), <u>251</u>	195
Figura 27-	IR do dicloreto de bis(2-estiril-3-fenil-3-cloro-1-azaalilpaládio), <u>252</u>	196
Figura 28-	^1H -RMN de 2,5-difenilpirazina- d_2 , <u>188a</u>	196
Figura 29-	IR do 2,3-dimetoxicarbonil-5,8-difenil-1,4-diazabicyclo[2,2,1]octa-2,5-dieno, <u>281</u>	197
Figura 30-	^1H -RMN (100 MHz) do 2,3-dimetoxicarbonil-5,8-difenil-1,4-diazabicyclo[2,2,1]octa-2,5-dieno, <u>281</u>	198
Figura 31-	^1H -RMN (100 MHz) de dicloreto de paládio- <u>trans</u> -bis(2,2-dimetoxi-2-fenil-1-etilamina), <u>283</u> ...	198
Figura 32-	IR do dicloreto de paládio- <u>trans</u> -bis(2,2-dimetoxi-2-fenil-1-etilamina), <u>283</u>	199
Figura 33-	^1H -RMN de dicloreto de paládio- <u>trans</u> -bis(1,1,3,3-tetrametoxi-3-fenil-2-aminopropano), <u>286</u>	200
Figura 34-	IR de 1,1,3,3-tetrametoxi-3-fenil-2-aminopropano, <u>287</u>	200
Figura 35-	IR de dicloreto de paládio- <u>trans</u> -bis(1,1,3,3-tetrametoxi-3-fenil-2-aminopropano), <u>286</u>	201
Figura 36-	^1H -RMN de 1,1,3,3-tetrametoxi-3-fenil-2-aminopropano, <u>287</u>	202
APÊNDICE B - TABELA DE COMPOSTOS DESCRITOS		203

RESUMO

Através da termólise de azotetos de vinila, sintetizamos as 3-fenil-2H-azirinas 6j-m e a 2-fenil-3-estiril-2H-azirina, 16z, todas apresentando grupos funcionais fora do anel de três membros; sintetizamos também a 3,3'-p-fenileno-bis(2H-azirina) , 36, que ainda não encontra-se descrita na literatura.

Desenvolvemos um novo método de sintetizar pirróis reagindo-se 2H-azirinas e cetonas ativadas, na presença de compostos de níquel(II) ou paládio(II); obtivemos os pirróis 171a-t com excelentes rendimentos, à temperatura ambiente. Baseados nos dados experimentais, propusemos ainda um mecanismo para essa reação.

Preparamos os complexos dicloreto de paládio-trans-bis(2H-azirina), 243o-v; o complexo 243s é estável no estado sólido mas quando dissolvido em clorofórmio ou benzeno, à temperatura ambiente, sofre abertura no sistema anelar da 2H-azirina na ligação simples carbono-nitrogênio formando, em três horas, o complexo 1,5-diazapentadienílico 249. Os compostos 243o,t são igualmente estáveis no estado sólido, à temperatura ambiente mas, dissolvendo-se os mesmos em um solvente aprótico e agitando-se a solução por vários dias, ocorre a abertura do sistema anelar da 2H-azirina na ligação simples carbono-nitrogênio, formando os complexos 251 e 252, respectivamente. Estes são os primeiros exemplos em que 2H-azirinas, inicialmente coordenadas ao metal de transição, apenas e tão somente sofreram abertura no seu sistema anelar e o ligante orgânico ainda permaneceu coordenado ao metal.

Estudamos a formação da 2,5-difenilpirazina, 188a, a partir da 3-fenil-2H-azirina, 6a, em metanol e metanol- d_4 ; isolamos as dihidropirazinas intermediárias 189a e 191a e intercepta-

mos o isômero destas, 280, com acetilenodimetildicarboxilato, na presença de cobalto(II), formando o diazabicciclooctadieno 281. Observamos a abertura do sistema anelar desta mesma azirina complexada ao paládio 243o, em metanol e metanol- d_4 , e isolamos o complexo diamínico 283 cuja estrutura foi determinada pela análise de raio X; através da reação deste complexo com trifenilfosfina, obtivemos o 1,1-dimetoxi-1-fenil-2-aminoetano, 277. Da mesma maneira, utilizando-se a 3,3'-p-fenileno-bis(2H-azirina), 36, isolamos a primeira pirazina polimérica 284, além do complexo diamínico polimérico 285. Estudamos também a abertura do sistema anelar da 2H-azirina 6q livre e no complexo 243q, em metanol, e isolamos o complexo diamínico 286, bem como o 1,1,3,3-tetrametoxi-2-amino-propano, 287.

SUMMARY

The 3-phenyl-2H-azirines 6j-m and the 2-phenyl-3-styryl-2H-azirine, 16z, all with functional groups bonded to the three-membered ring, were synthesized by the thermolysis of the corresponding vinylazides. We also synthesized the 3,3'-p-phenylene-bis(2H-azirine), 36, which is not described in the literature.

A new method to synthesize pyrroles from 2H-azirines and activated ketones in the presence of nickel(II) or palladium(II) compounds was developed. We obtained the pyrroles 171a-t at room temperature in excellent yields. Based on the experimental data we have proposed a mechanism for this reaction.

The trans-dichlorobis(2H-azirine)palladium(II) complexes 243o-v were prepared. The complex 243s is stable as a solid but suffers opening of the 2H-azirine ring at the carbon-nitrogen single bond in chloroform or benzene solution, at room temperature. In three hours it is completely converted into the 1,5-diazapentadienyl complex 249. The complexes 243o and 243t, which are stable in the solid state at room temperature, also open at the carbon-nitrogen single bond while being stirred in an aprotic solvent at room temperature for several days. The complexes 251 and 252, respectively, are formed. These are the first examples where 2H-azirines, coordinated to a transition metal compound, suffer ring-opening and the organic ligand stays attached to the metal.

The formation of 2,5-diphenylpyrazine, 188a, from 3-phenyl-2H-azirine, 6a, was studied in methanol and methanol-d₄ and a mechanism proposed. We isolated the intermediate

dihydropyrazines 189a and 191a and captured the third isomer 280 with dimethyl acetylenedicarboxylate in the presence of a cobalt (II) compound. The diazabicyclooctadiene 281 is formed in this reaction. We also studied the ring-opening of the same azirine, complexed to palladium dichloride, in methanol and methanol-d₄. We isolated the diamine complex 283, whose X-ray structure was determined. On reaction of this complex with triphenylphosphine we obtained 1,1-dimethoxy-1-phenyl-2-aminoethane, 277. In the same way we obtained the first polymeric pyrazine 284 and the polymeric diamine complex 285 from 3,3'-p-phenylene-bis(2H-azirine), 36. We also studied the ring-opening of the 2H-azirine 6g in methanol, as well as its palladium dichloride complex 243g. The diamine complex 286, as well as the 1,1,3,3-tetramethoxy-2-aminopropane, 287, was isolated.

Símbolos e Abreviações

Ac	= acetato
acac	= acetilacetato
d	= dublete
d ₆ -DMSO	= dimetilsulfóxido hexadeuterado
Et	= etila
¹ H-RMN	= ressonância magnética nuclear de próton
i-Pr	= isopropila
IV	= espectro de absorção na região do infravermelho
J	= constante de acoplamento
m	= multiplete
M ⁺	= íon molecular
m/e	= razão massa/carga
Me	= metila
P.F.	= ponto de fusão
Ph	= fenila
ppm	= parte por milhão
q	= quadruplete
s	= singlete
t	= triplete
t-Bu	= tert-butila
THF	= tetrahydrofurano
Tos	= tosila
Δ	= reação térmica
δ	= deslocamento químico em partes por milhão
ν	= estiramento no espectro de absorção na região do <u>infra</u> vermelho

CAPÍTULO I

SÍNTESE DE 2H-AZIRINAS

1. Introdução

Azirina é o termo utilizado para designar os heterociclos nitrogenados de três membros, que contêm uma ligação dupla. Estes heterociclos podem, a princípio, existir sob duas formas isoméricas, A e B, denominadas 2H-azirina, A, e 1H-azirina, B.



Apesar das várias tentativas e de interpretações errôneas de resultados experimentais⁽¹⁾, até o presente momento não se conseguiu isolar a 1H-azirina, tendo a mesma sido considerada apenas como intermediário em certas reações. Atribui-se a não existência da 1H-azirina ao fato de que a mesma apresenta um sistema cíclico conjugado, que contém quatro elétrons π ; desta maneira, a deslocalização eletrônica resulta em um sistema π desestabilizado em relação ao análogo de cadeia aberta. Segundo a definição dada por Breslow⁽²⁾, podemos dizer que a 1H-azirina é um sistema antiarômático, em que a deslocalização eletrônica aumenta consideravelmente a sua energia.

Por outro lado, as 2H-azirinas são bem conhecidas e, algumas delas, dependendo dos substituintes, são estáveis à temperatura ambiente, podendo até mesmo serem armazenadas na presença de oxigênio. Assim como outros compostos heterocíclicos de três membros, as 2H-azirinas apresentam o anel tensionado, com uma energia tensional de cerca de 170 kJ/mol⁽³⁾; nestes compostos, as

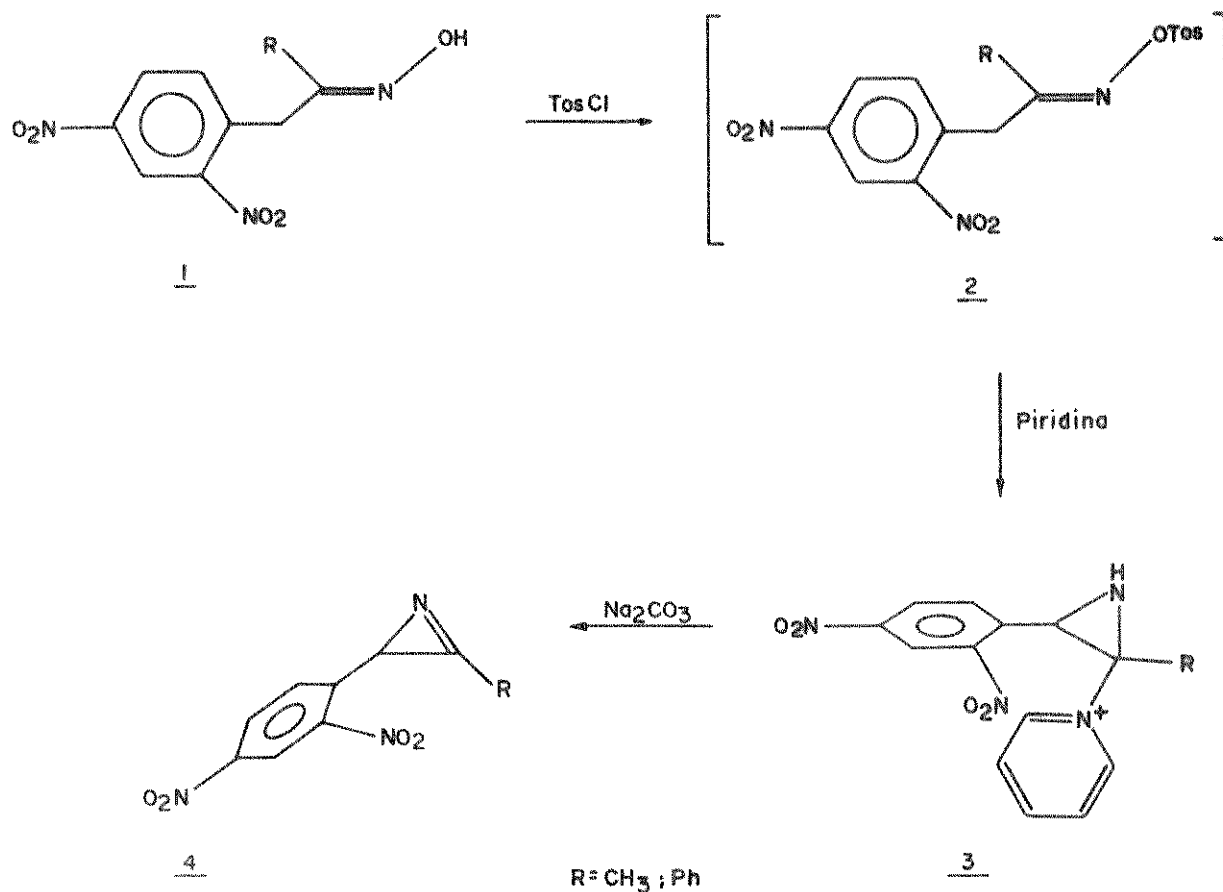
ligações são mais curtas e os ângulos destas são menores que os normais. A presença de uma ligação dupla nestes heterociclos aumenta a tensão a tal ponto que a densidade eletrônica entre dois átomos encontra-se localizada fora da linha de conexão direta entre os mesmos, dando assim um certo caráter π às ligações anelares.

As 2H-azirinas são intensamente utilizadas em química orgânica como reagentes de partida na síntese de heterociclos, tanto os já conhecidos, como os novos correntemente sintetizados⁽⁴⁾. Embora a maioria das reações procedam, formalmente, via cicloadição, algumas delas fornecem produtos de cadeia aberta. São conhecidos exemplos em que as reações de cicloadição procedem via clivagem, tanto das ligações C-N ou C-C, como da ligação C=N.

2. Desenvolvimento Histórico

A primeira 2H-azirina descrita na literatura foi sintetizada por Neber e colaboradores⁽⁵⁾ em 1932, talvez de uma forma acidental, quando tentavam preparar derivados p-toluenosulfonatos de oximas 1, utilizando piridina como base. Nestas reações, observaram que a piridina era uma base suficientemente forte para converter os intermediários formados, 2, em aziridinas, 3, que poderiam então ser convertidas em 2H-azirinas, 4, segundo o esquema 1.

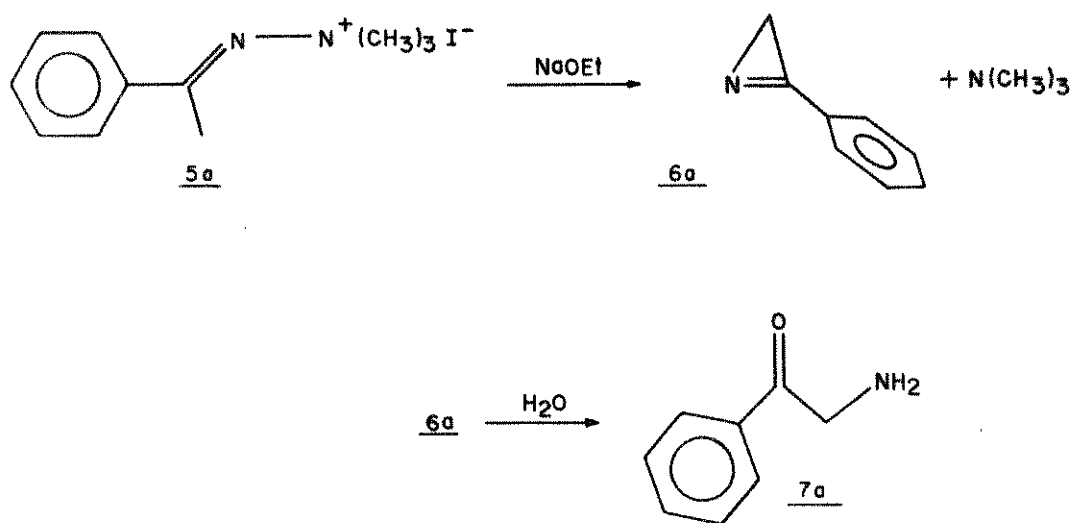
ESQUEMA I



Posteriormente, em 1953, Cram e Hatch⁽⁶⁾ realizaram um trabalho em que se propuseram a reinvestigar se a azirina era realmente formada nessa reação; o resultado final foi a confirmação daquilo que foi estabelecido por Neber.

Smith e Most⁽⁷⁾, em 1957, observaram que hidrazonas quaternárias que apresentam átomos de hidrogênio na posição α à ligação dupla C=N, 5a, quando tratadas com álcool, em meio alcalino, sob condições essencialmente anidras, sofrem um rearranjo semelhante ao observado por Neber, já descrito no esquema 1. Assim, a partir da acetofenona dimetilhidrazona metiodeto, 5a, obtiveram trimetilamina e fenacilamina, 7a, como descrito no esquema 2. Nesta reação os autores não isolaram a azirina 6a.

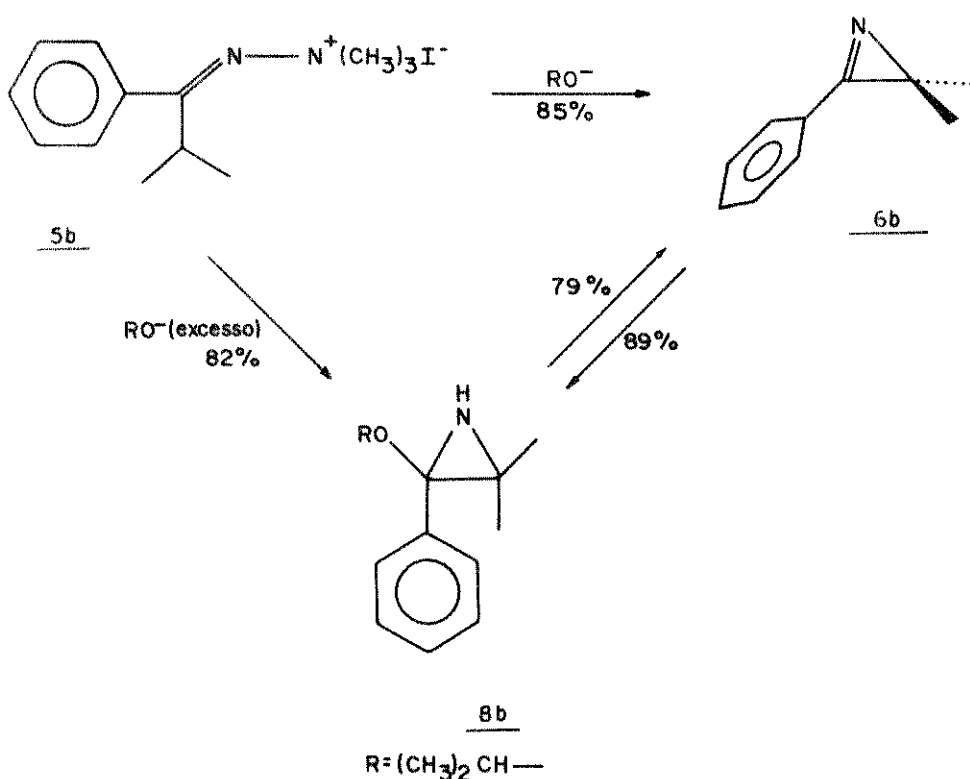
ESQUEMA 2



Parcell⁽⁸⁾ conseguiu sintetizar a 2,2-dimetil-3-fenil-2H-azirina, 6b, através da reação entre isobutirofenona dimetilhidrazona, 5b, e isopropóxido de sódio, em isopropanol (esquema 3). Nesta reação ocorre, inicialmente, a formação da azirina 6b, seguindo-se a adição reversível do álcool, catalizada pela base, for

mando a 2,2-dimetil-3-fenil-3-isopropoxiaziridina, 8b. Utilizando -se menos que um equivalente de base, à temperatura ambiente, 6b pode ser obtida com rendimento de 85%. Por outro lado, quando a reação é feita em excesso de base, obtém-se 8b com rendimento de 82%.

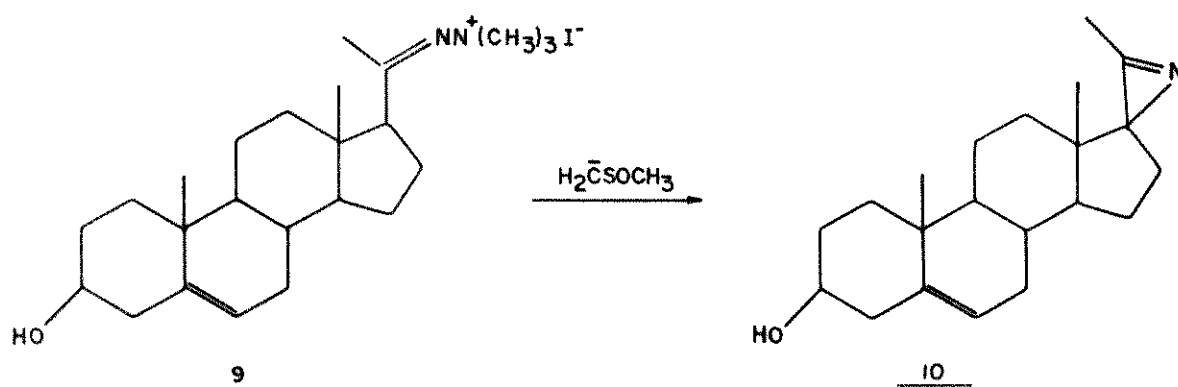
ESQUEMA 3



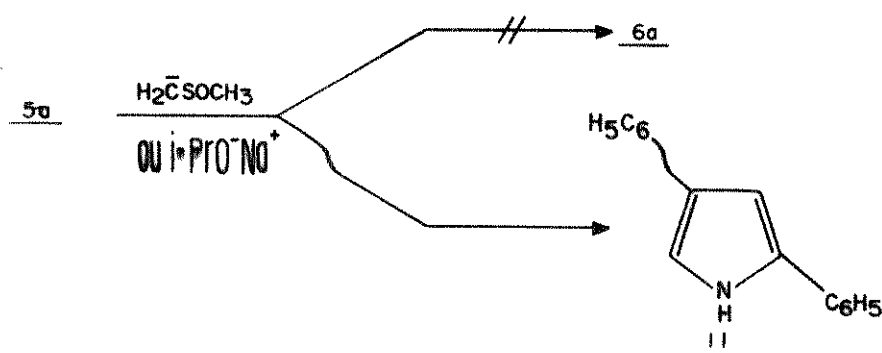
Morrow e colaboradores ⁽⁹⁾ sintetizaram a espiroaziridina 10, com um rendimento de 67% (esquema 4), através da reação de 9 com dimetilsulfinilcarbanion.

Mais tarde, em 1968, Sato ⁽¹⁰⁾, a partir da observação de que na reação entre 5a e dimetilsulfinilcarbanion ocorria a formação do 2,4-difenilpirrol, 11, ao invés da 3-fenil-2H-azirina, 6a, (esquema 5), resolveu examinar a relação entre a formação da azirina e a estrutura da cetona ou as propriedades da base utilizada. Observou então que este método de preparar 2H-azirinas é

ESQUEMA 4



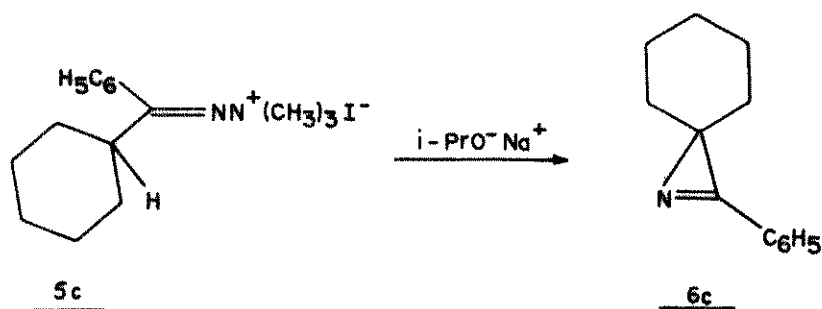
ESQUEMA 5



afetado pela reatividade do átomo de hidrogênio na posição α à ligação dupla carbono-nitrogênio, pela estabilidade do produto formado e pelas propriedades da base e do solvente utilizado. Assim, quando o átomo de carbono na posição α for terciário, a reação ocorre com bons rendimentos; por exemplo, quando 5c é tratado com isopropóxido de sódio, a espiroazirina 6c é formada com rendimento de 80% (esquema 6).

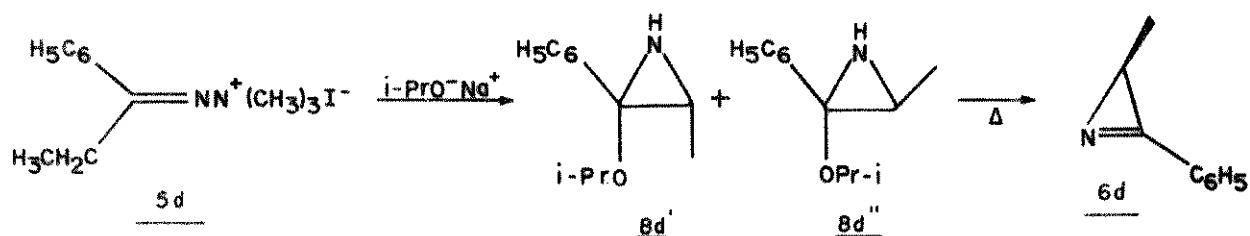
Quando o átomo de carbono na posição α for secundário, como em 5d, e utilizar-se isopropóxido de sódio como base, forma-se uma mistura de alcóxiaziridinas, 8d' e 8d'', que submetidas a

ESQUEMA 6



a aquecimento eliminam isopropanol, formando a 2H-azirina 6d (esquema 7). Finalmente, quando o átomo de carbono na posição α à ligação dupla C=N for primário, formam-se produtos completamente diferentes.

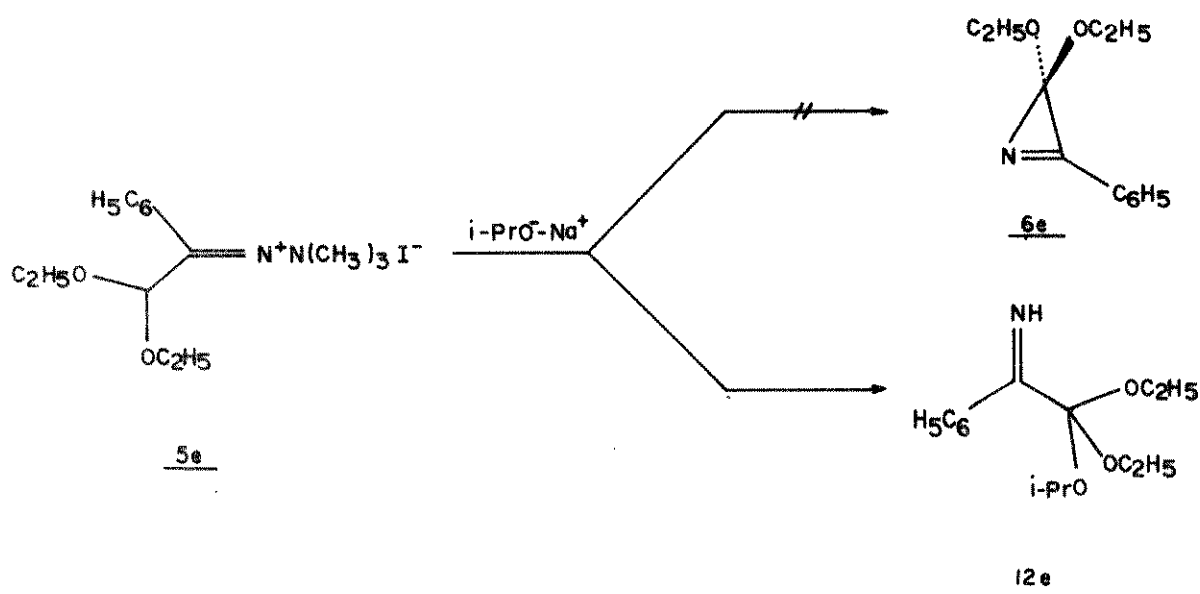
ESQUEMA 7



Verifica-se assim que este método de preparar 2H-azirinas é limitado pela estrutura dos reagentes de partida, sendo que se obtém melhores rendimentos quando o carbono α à ligação dupla carbono-nitrogênio for terciário. Entretanto, mesmo que este carbono seja terciário, isso não garante que a 2H-azirina correspondente possa ser obtida; por exemplo, tratando-se 5e com isopropóxido de sódio, a 2H-azirina 6e não é formada, mas sim o α -iminooéster 12e (esquema 8) (11).

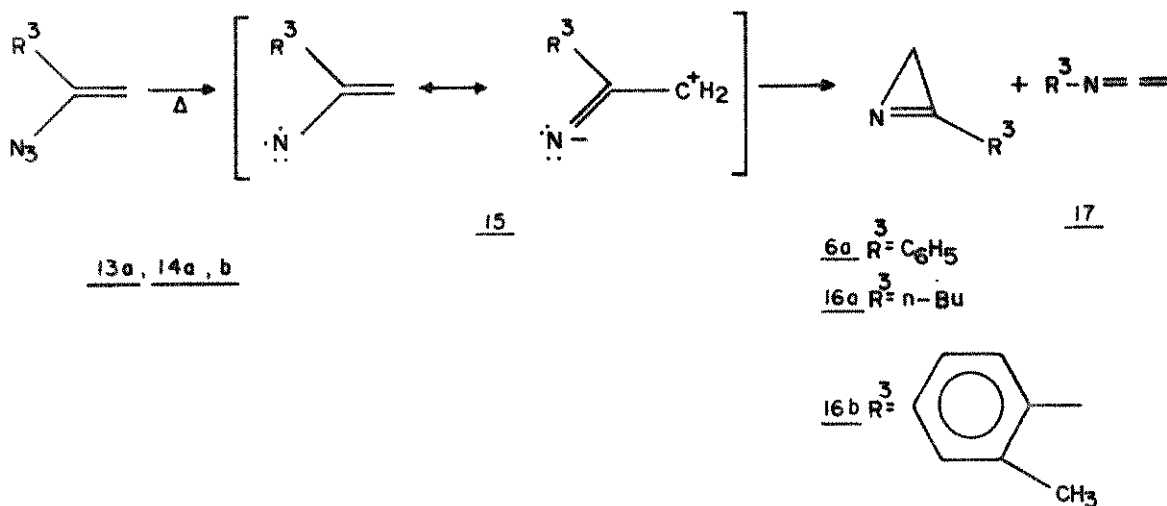
O primeiro método geral de sintetizar 2H-azirinas foi

ESQUEMA 8



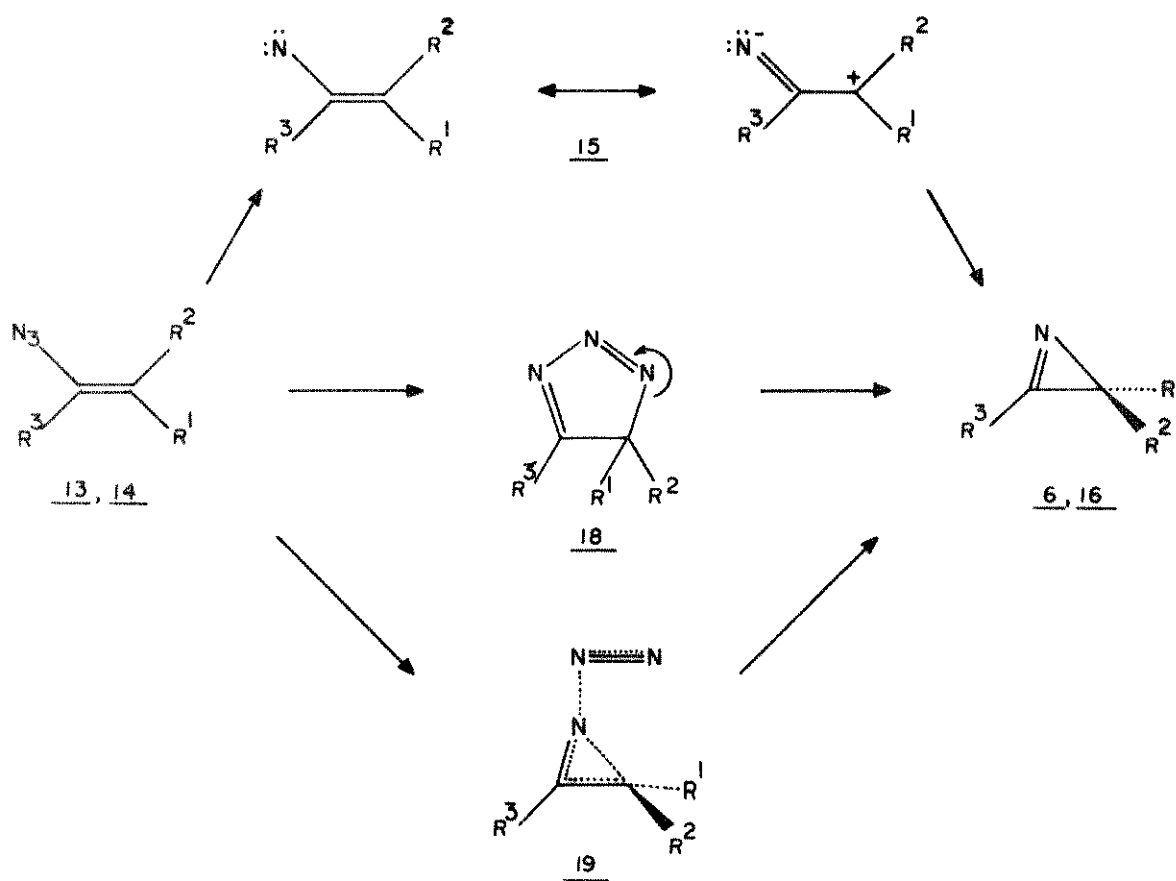
descrito por Smolinsky⁽¹²⁾, em 1961. Segundo este, a pirólise de azotetos de vinila, 13a, 14a,b, leva à formação do vinilnitreno 15 que, finalmente, cicliza para formar a 2H-azirina correspondente (esquema 9), com rendimento de 50-60%. Nesta reação ocorre ainda a formação de pequenas quantidades (5-6%) de ceteniminas 17.

ESQUEMA 9



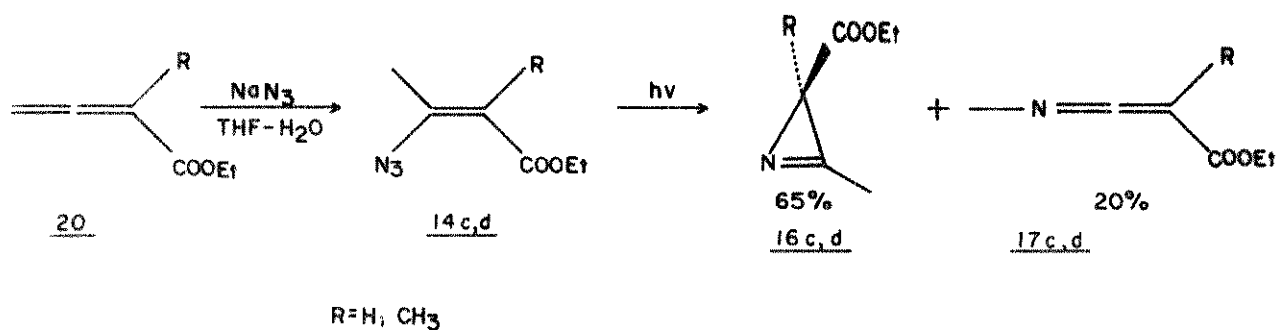
A irradiação de azotetos de vinila, 13, 14, também leva à formação de 2H-azirinas e, em certos casos, constitui-se no método mais adequado, uma vez que pode ser efetuada a baixas temperaturas, evitando assim a polimerização da 2H-azirina que, eventualmente pode ocorrer durante a pirólise⁽¹³⁾. O mecanismo envolvido na decomposição térmica do azoteto de vinila, que leva à formação da 2H-azirina correspondente, deve ocorrer segundo um dos três intermediários mostrados no esquema 10; quer dizer, o azoteto pode ou perder nitrogênio para formar o vinil nitreno 15 que então cicliza, ou formar o triazol 18 que então perde nitrogênio, ou ainda, perder nitrogênio com simultânea ciclização, 19. Contudo não existe até o presente momento nenhum fato conclusivo que favoreça uma das alternativas.

ESQUEMA 10



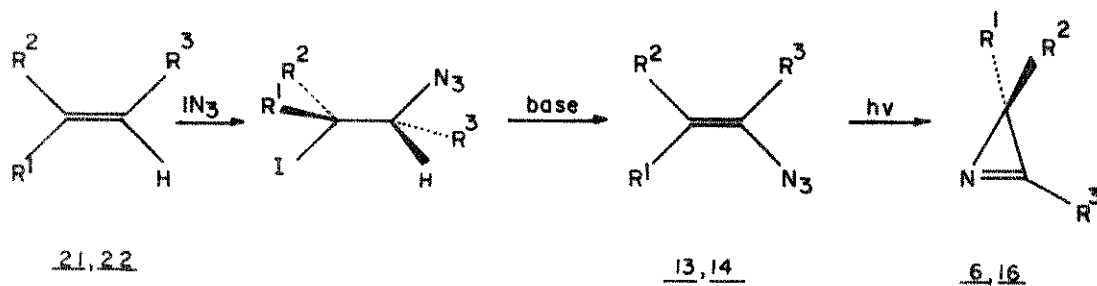
Harvey e Ratts ⁽¹⁴⁾, em 1966, sintetizaram duas 2H-azirinas a partir de ésteres do ácido alenocarbônico 20; estes ésteres são, inicialmente, convertidos nos β -azotetocrotonatos 14c,d, que, através de fotólise em benzeno, são convertidos nas 2H-azirinas correspondentes 16c,d (esquema 11). Estas azirinas são estáveis à temperatura ambiente, sob atmosfera de nitrogênio. Nestas reações formam-se ainda as ceteniminas 17c,d.

ESQUEMA 11



Hassner e Fowler ⁽¹⁵⁾, em 1967, desenvolveram um método geral de preparar azotetos de vinila a partir de olefinas, 21,22 e através da irradiação destes, sintetizaram várias 2H-azirinas, 6, 16, com bons rendimentos; posteriormente, estenderam este método sintetizando uma série de 2H-azirinas, como mostrado no esquema 12 ⁽¹³⁾.

ESQUEMA 12



	R ¹	R ²	R ³	Rendimento (%)
6a	H	H	C ₆ H ₅	94
6d	CH ₃	H	C ₆ H ₅	94
6f	COOCH ₃	H	C ₆ H ₅	45
16a	H	H	n-butil	81
16e	H	H	C ₆ H ₅ CH ₂	quantitativo
16f	H	H	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	93
16g	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	55
16h	H	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ -		quantitativo
16i	H	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH=CH-		93

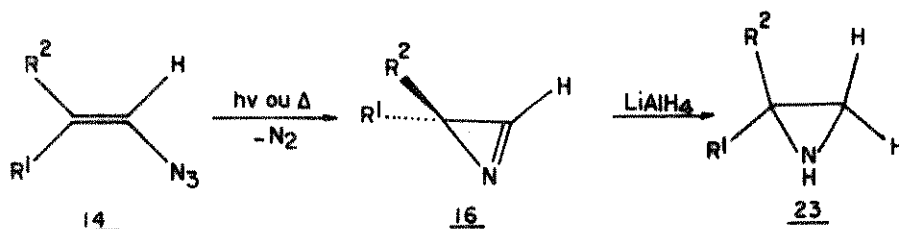
A decomposição fotoquímica dos azotetos de vinila internos*, 13, constitui-se em um excelente método de preparação de 2H-azirinas substituídas na posição 3, 6, 16. Entretanto, a principal limitação deste método é a disponibilidade e, em certos casos, estabilidade do azoteto de vinila necessário no passo final.

A decomposição térmica ou fotoquímica de azotetos de vinila terminais, 14, também pode levar à formação de 2H-azirinas, como mostrado por Taniguchi e colaboradores⁽¹⁷⁾ (esquema 13). Entretanto, as 2H-azirinas não substituídas na posição 3, 16, que se formam nestas reações, são muito instáveis se comparadas àque-

* Este termo foi proposto por G.Smolinsky⁽¹⁶⁾. O azoteto de vinila interno é aquele em que o grupo azoteto encontra-se ligado a um átomo de carbono que não apresenta hidrogênio como substituinte. Azoteto de vinila terminal é aquele em que o grupo azoteto encontra-se ligado a um átomo de carbono que apresenta um hidrogênio como substituinte.

las substituídas nessa posição, decompondo-se rapidamente à temperatura ambiente.

ESQUEMA 13



	R ¹	R ²
j	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂
k	H	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂
l	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂
m	CH ₃ CH ₂	C ₆ H ₅
n	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
o	H	C ₆ H ₅

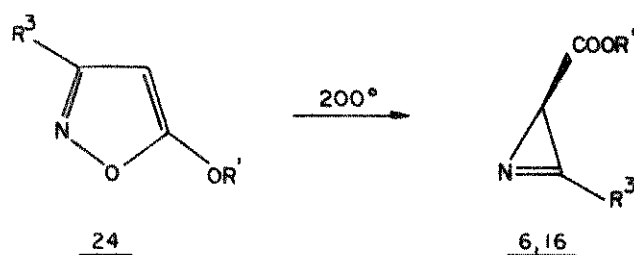
A formação de 16 foi observada através dos espectros de ¹H-RMN e IV, tomados imediatamente após a fotólise e também, através da redução destas com LiAlH₄; ao final, os espectros dos produtos da redução, 23, foram comparados com aqueles das mesmas aziridinas, sintetizadas por outros métodos.

As 2H-azirinas podem, geralmente, ser sintetizadas a partir de azotetos de vinila terminais, bem como de azotetos de vinila internos. Porém, as 2H-azirinas 16 j, k, o que apresentam um átomo de hidrogênio na posição 3 são muito instáveis, especialmente com relação ao ar, o que as torna difíceis de serem isola-

das e mesmo armazenadas. Dentre as 2H-azirinas não substituídas na posição 3, aquelas que são dissubstituídas com grupos alquilo ou arilo na posição 2, 16l, 16m, 16n, são mais estáveis. As 2-alquil-2H-azirinas 16j e 16k são tão instáveis que decompõe-se, exotermicamente, quando expostas ao ar⁽¹⁷⁾. Outras 2H-azirinas, que apresentam grupos substituintes na posição 3 não conjugados com a ligação dupla carbono-nitrogênio, são relativamente estáveis e, mesmo sob atmosfera de argônio, a aproximadamente 10°C, polimerizam-se completamente em poucos dias; é o caso, por exemplo, da 3-benzil-2H-azirina, 16e⁽¹³⁾.

Entre outros métodos de menor aplicabilidade, e que também levam à formação de 2H-azirinas, pode-se citar a pirólise de 5-alcoxiisooxazóis, 24, efetuada a 200°C (esquema 14)⁽¹⁸⁾. Entretanto, este método apresenta como inconveniente a, muitas vezes difícil, obtenção do isooxazol inicial⁽¹⁹⁾, além do fato de que o método exige temperaturas elevadas que, fatalmente, levam à polimerização ou ao rearranjo das 2H-azirinas 6, 16.

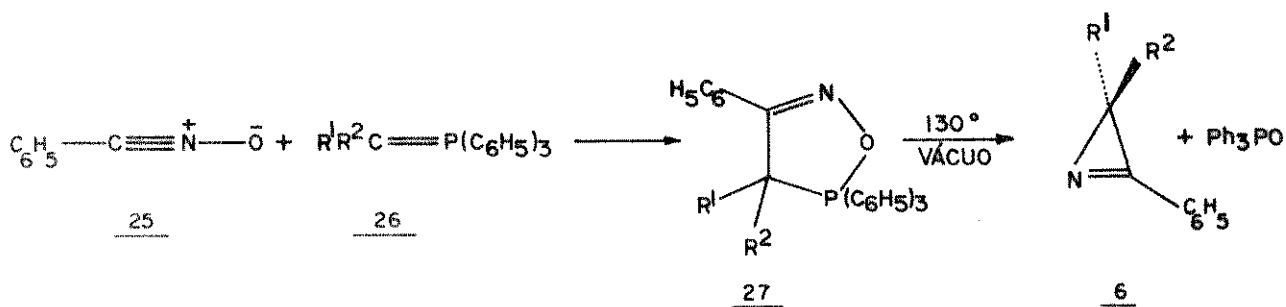
ESQUEMA 14



	R ¹	R ³	Rendimento (%)
6f	CH ₃	C ₆ H ₅	60-66
6g	CH ₃ CH ₂	C ₆ H ₅	68-72
6h	n-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	56
16p	CH ₃	p-C ₆ H ₄ CH ₃	50
16q	CH ₃	p-C ₆ H ₄ Cl	61
16r	CH ₃	p-C ₆ H ₄ OCH ₃	33
16s	CH ₃	p-C ₆ H ₄ NO	18

As 2H-azirinas 6a,b podem também ser obtidas através da pirólise de oxaazafosfóis 27, que são formados na reação entre óxidos de nitrila 25 e alquilideno trifenilfosforanos 26 (esquema 15)⁽²⁰⁾. O principal inconveniente deste método é que 27 é obtido com rendimentos de no máximo 66%.

ESQUEMA 15

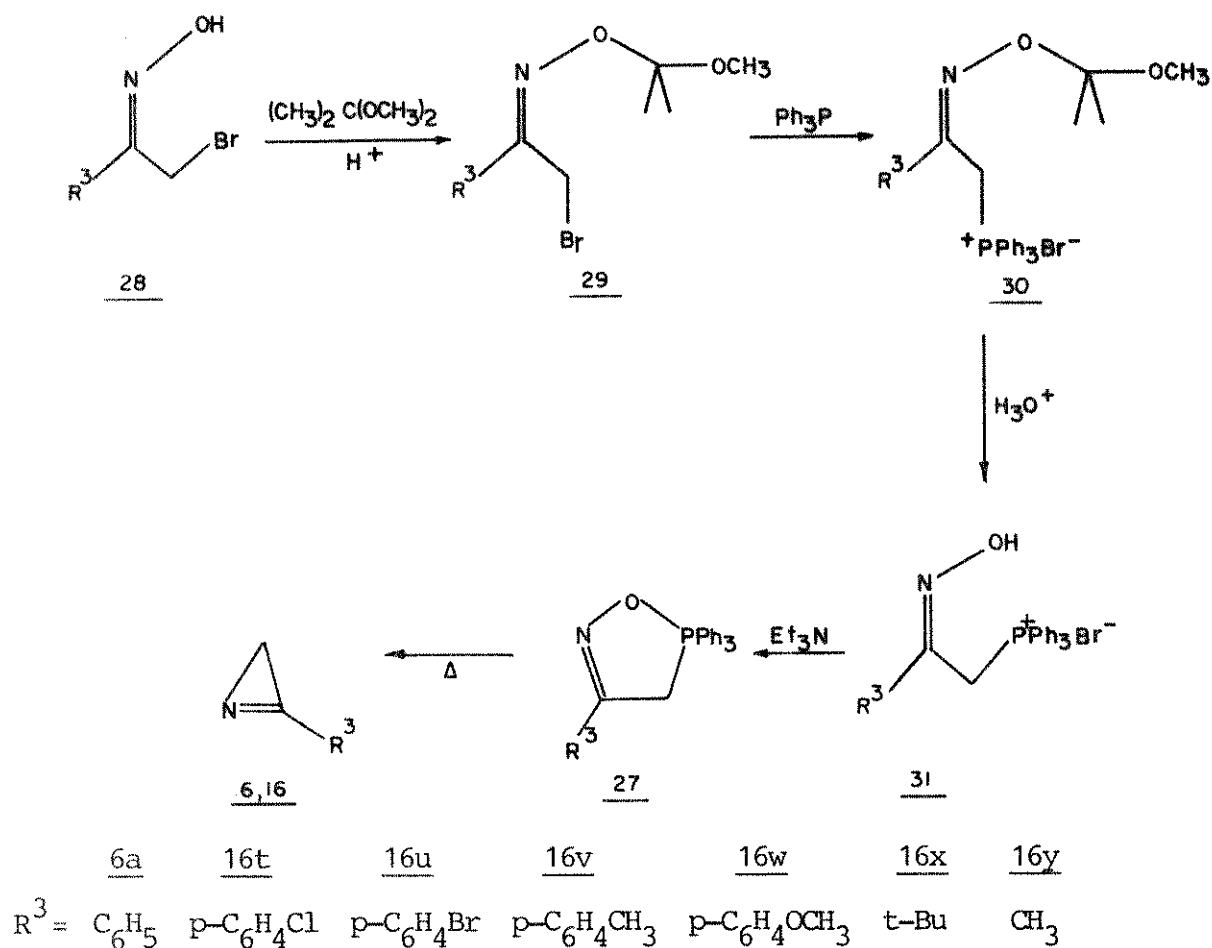


	R ¹	R ²	Rendimento de <u>6</u> (%)
a	H	H	38
b	CH ₃	CH ₃	quantitativo

Recentemente, Hassner e Alexanian⁽²¹⁾ desenvolveram um método bastante simples e de grande aplicação, principalmente na

síntese de 2H-azirinas de baixo peso molecular; neste método, utiliza-se como composto de partida as α -bromocetoximas 28, que podem, facilmente, ser protegidas sob a forma de cetais 29, (esquema 16). Estes compostos, por meio de uma reação de substituição S_N2 através da trifetilfosfina, são convertidos nos sais 30 que podem ser facilmente desprotegidos para formar as cetoximas 31; 31 cicliza, na presença de trietilamina, para formar os oxazofosfóis 27 que são, finalmente, termolizados para as 2H-azirinas correspondentes, 6, 16, da mesma maneira que no método descrito por Wulff e Kunstmann⁽²⁰⁾.

ESQUEMA 16



Segundo este método, toda a sequência de reações, des-

de 28 até 27, pode ser efetuada no mesmo balão, não havendo necessidade de se isolar os compostos intermediários. Este procedimento foi utilizado na síntese das azirinas 16x e 16y, conseguindo-se rendimentos de 57 e 63%, respectivamente⁽²¹⁾; ressalte-se que através do azoteto de vinila correspondente, não é possível sintetizar estas azirinas.

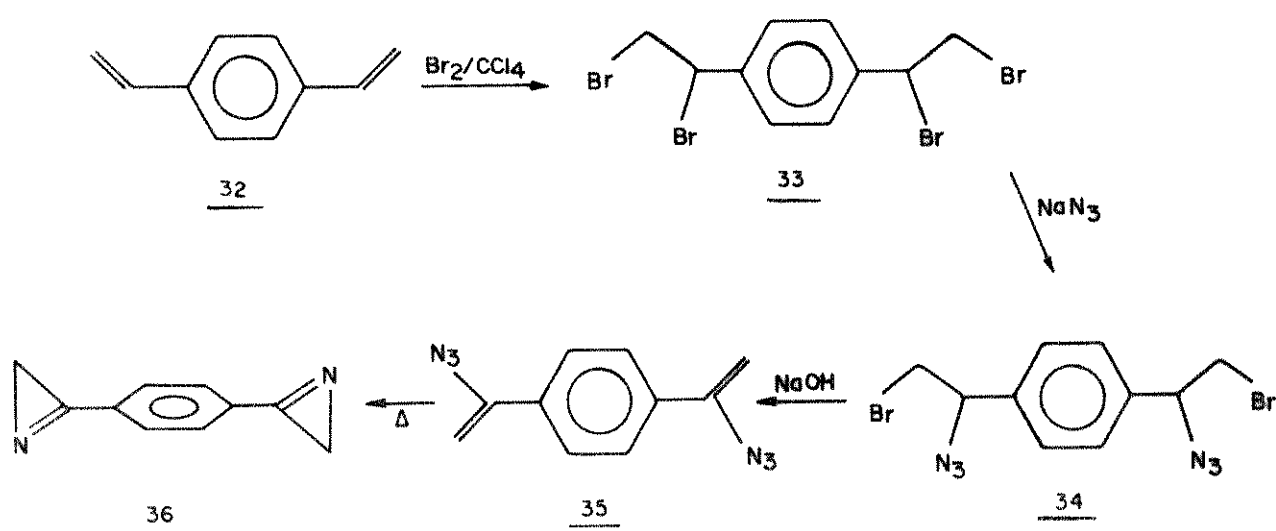
Verifica-se assim que, até o presente momento, existem vários métodos de preparar-se 2H-azirinas, alguns de maior e outros de menor aplicabilidade, dependendo da azirina desejada. Assim sendo, de acordo com a estabilidade, tanto do produto desejado como da de seus precursores, e com a disponibilidade de reagentes e aparelhagem, pode-se selecionar o melhor método dentre os apresentados, tal que se adapte melhor às condições do experim^{en}tador.

3. Resultados Obtidos

Dentre os vários métodos de sintetizar 2H-azirinas expostos anteriormente, o que melhor se adaptou aos nossos propósitos, ou seja, o de sintetizar 2H-azirinas que apresentam outros grupos funcionais fora do heterociclo, foi a termólise de azotetos de vinila. Este método forneceu bons rendimentos e o processo total requereu apenas reagentes relativamente simples, baratos e fáceis de serem obtidos, além de fato de requerer uma aparelhagem disponível em qualquer laboratório.

Utilizando este método sintetizamos a 3,3'-p-fenileno-bis(2H-azirina), 36, através da bromação do p-divinilbenzeno, 32, formando o produto tetrabromado 33; o tratamento deste com azoteto de sódio leva à formação do bromoazoteto 34, que pode então ser convertido no diazoteto de p-divinilbenzeno, 35, através da eliminação de HBr. A termólise de 35, em tolueno, produz 36 com rendimento de 57% em relação a 32 (esquema 17).

ESQUEMA 17

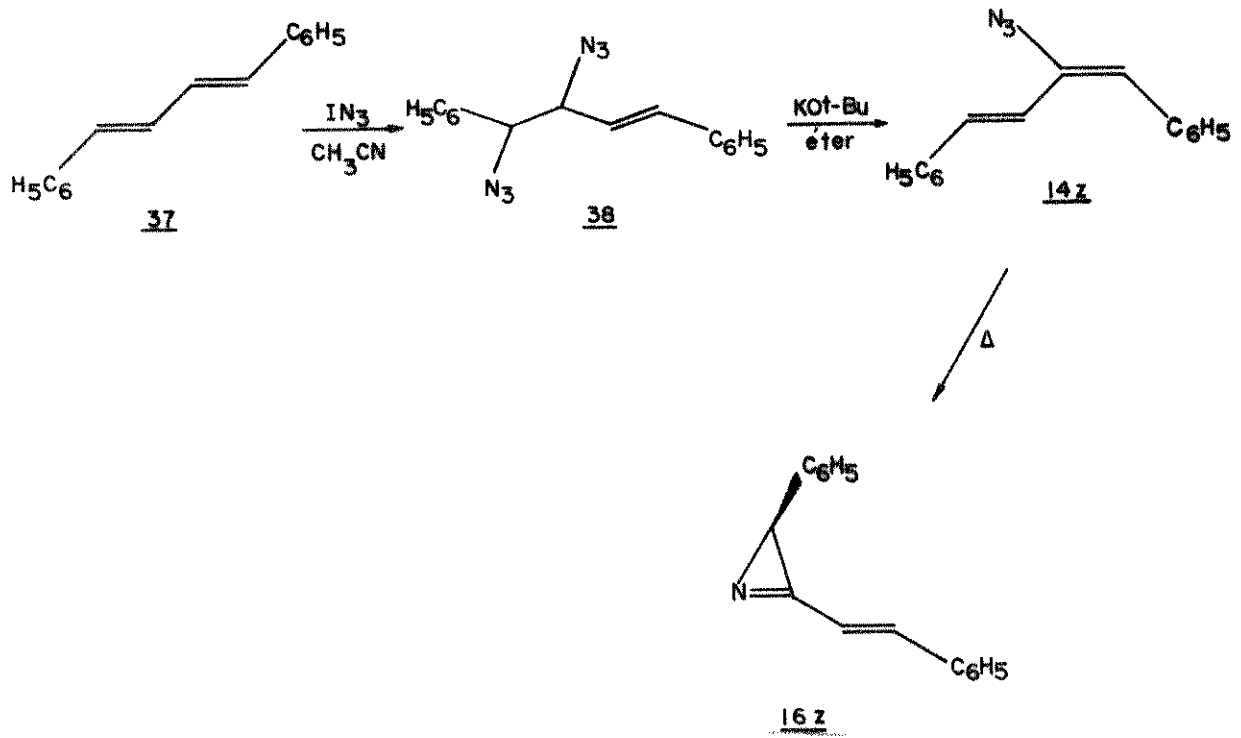


Esta 2H-azirina, 36, é um composto novo, ainda não descrito na literatura; apresenta relativa estabilidade à temperatura ambiente e pode ser armazenada na presença de ar sem que ocorra decomposição. Ela é uma das poucas azirinas sólidas sintetizadas até o presente e apresenta no seu espectro na região do infravermelho a frequência de vibração da ligação C=N em 1740 cm^{-1} , que é característica das 2H-azirinas substituídas na posição 3, e uma banda em 850 cm^{-1} referente à fenila p-dissubstituída. No espectro de ressonância magnética de próton observamos que os prótons aromáticos são todos equivalentes, enquanto que os prótons na posição 2 do sistema anelar da azirina encontram-se mais desprotegidos que na 3-fenil-2H-azirina, 6a; seus espectros de ^1H -RMN e IV são mostrados das figuras 4 e 3, respectivamente. Observamos ainda que essa azirina não apresenta um odor tão desagradável tal qual a maioria das azirinas.

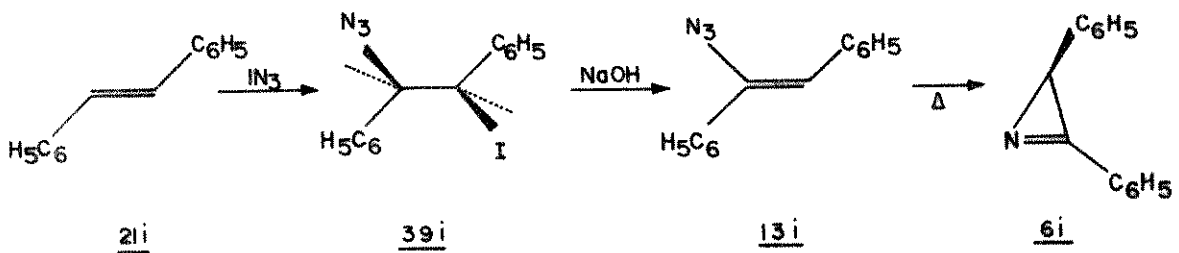
A 2-fenil-3-estiril-2H-azirina, 16z, foi sintetizada através da adição de azoteto de iodo ao 1,4-difenilbutadieno, 37, formando 38 que, por meio da eliminação de HN_3 forma o β -azoteto-1,4-difenilbutadieno, 14z. 16z é formada, finalmente, através da termólise de 14z, em tolueno (esquema 18). A preparação desta azirina já encontra-se publicada⁽²²⁾, muito embora sem a parte experimental.

Na síntese da 2,3-difenil-2H-azirina, 6i, a partir de trans-1,2-difeniletano, 21i, encontramos que a eliminação de HI de 39i para formar 13i pode ser efetuada utilizando-se hidróxido de sódio e seguindo-se o mesmo procedimento observado na síntese de 16z (esquema 19). 6i encontra-se descrita na literatura⁽²³⁾ como sendo obtida através da eliminação de HI de 39i efetuada com t-butóxido de potássio, seguida da termólise de 13i.

ESQUEMA 18



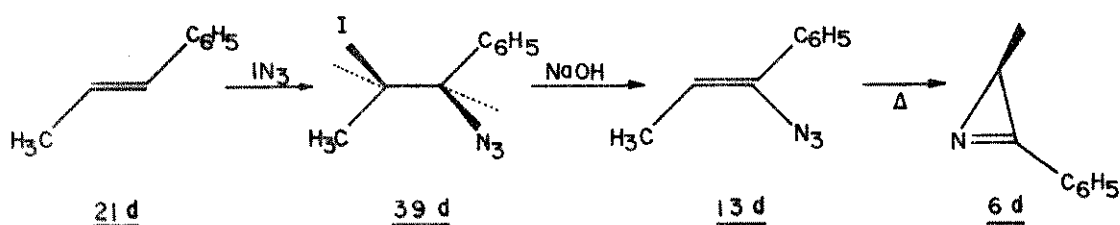
ESQUEMA 19



A 2-metil-3-fenil-2H-azirina, **6d**, foi sintetizada segundo um procedimento semelhante àquele descrito na síntese de **6i**; através da adição de IN_3 ao β -metilestireno, **21d**, obtivemos o iodoazoteto **39d** e, novamente, observamos que a eliminação de HI pode ser efetuada com hidróxido de sódio formando o α -azoteto- β -metilestireno, **13d**. A eliminação de nitrogênio foi efetuada termicamente, obtendo-se **6d** com rendimento de 82% (esquema 20). Esta

azirina encontra-se descrita na literatura⁽¹³⁾ como sendo obtida através da eliminação de HI de 39d efetuada com t-butóxido de potássio e posterior ciclização fotoquímica de 13d, obtendo-se 6d com rendimento de 92%.

ESQUEMA 20

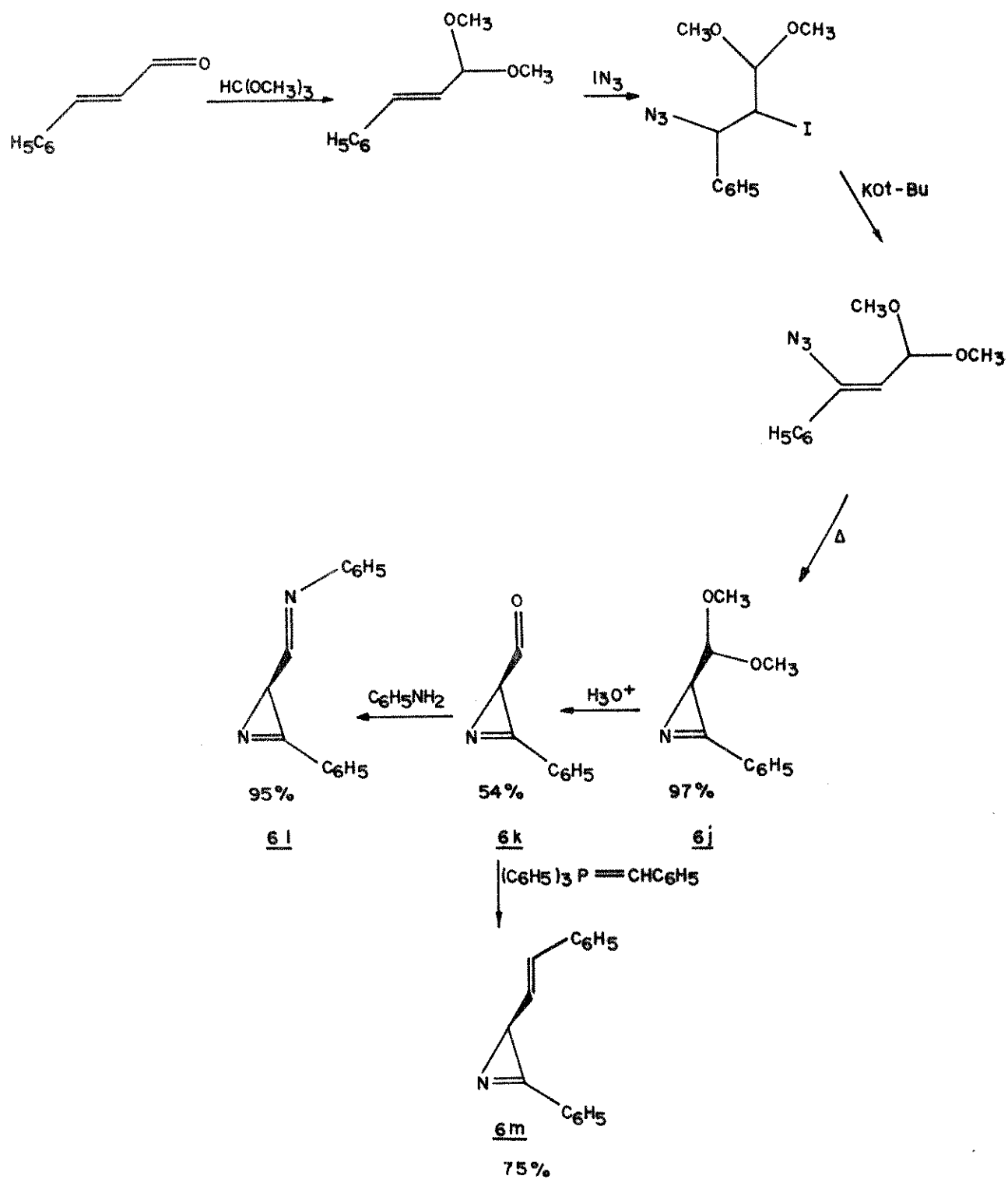


As azirinas 2(dimetoximetil)-3-fenil-2H-azirina, 6j, 2-formil-3-fenil-2H-azirina, 6k, 2(formil-N-fenilimino)-3-fenil-2H-azirina, 6l, e 2-estiril-3-fenil-2H-azirina, 6m, foram sintetizadas segundo o procedimento descrito por Padwa e colaboradores⁽²⁴⁾ (esquema 21).

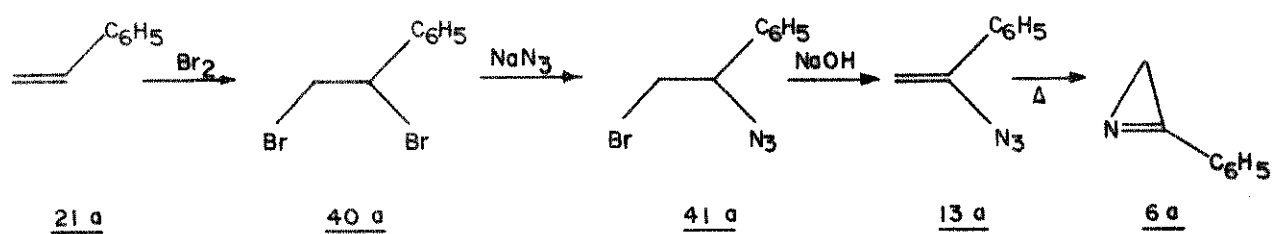
Sintetizamos a 3-fenil-2H-azirina, 6a, com rendimento de 74%, segundo o procedimento descrito por Hortmann e colaboradores⁽²⁵⁾ (esquema 22). Esta é a 2H-azirina mais fácil de ser sintetizada, uma vez que são utilizados apenas reagentes baratos e fáceis de serem obtidos, além de requerer uma aparelhagem bastante simples. O processo total, ou seja, bromação do estireno, 21a, formação do bromoazoteto 41a, eliminação de HBr, purificação de 13a, ciclização e destilação, pode ser feito facilmente em quatro dias.

Finalmente, utilizamos também a 2,2-dimetil-3-dimetilamino-2H-azirina, 42a, que nos foi doada pelo Prof.Dr.H.Schaumann, do Instituto de Química da Universidade de Hamburg, Alemanha Ocidental, e a 2,2-dimetil-3-fenil-2H-azirina, 6b, que nos foi doada pelo Prof.Dr.A.J.Kascheres do Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, Brasil.

ESQUEMA 21



ESQUEMA 22



4. Parte Experimental

4a. Aparelhagem Utilizada

Os pontos de fusão foram determinados sobre uma placa de aquecimento instalada em um microscópio modelo Thermopan (C.R. Optische Werke A.G.), utilizando-se um aparelho Mettler FP5 acoplado com FP52, e não foram corrigidos.

Os espectros de ressonância magnética de próton foram medidos nos seguintes espectrômetros: Varian T-60, EM-360, WP 80 FT e XL 100, utilizando-se tetrametilsilano como padrão interno.

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram medidos nos seguintes espectrofotômetros: Perkin Elmer modelo 180 e modelo 337; Beckman modelo IR 33, utilizando-se um filme de poliestireno como referência.

Os espectros de massa foram obtidos utilizando-se um espectrômetro Finnigan modelo 1015 S/L, de baixa resolução.

As análises elementares foram realizadas por Dornis u. Kolbe, Mikroanalytisches Laboratorium, Mülheim-Ruhr, Alemanha Ocidental, e pelo Centro de Pesquisas da Rhodia, Paulínia, São Paulo, Brasil.

4b. Procedimento Experimental

Síntese da 3,3'-p-fenileno-bis(2H-azirina), 36.

Em um balão de três bocas, adaptado com agitador mecânico, introduziu-se 800 ml de tetracloreto de carbono e 130 g (1 mol) de p-divinilbenzeno, 32, e manteve-se a solução sob constante agitação; através de um funil de adição, adicionou-se uma solução de 320 g (2 moles) de bromo em 400 ml de tetracloreto de carbono, por um período de 5,5 horas. Terminada a adição, deixou-se a mistura sob agitação por um período adicional de uma hora. Através de um evaporador rotativo, concentrou-se a solução e filtrou-se em placa porosa P4; lavou-se o produto com pequena quantidade de éter etílico e obteve-se ao final o produto tetrabromado 33 sob a forma de cristais de coloração branca, com rendimento quantitativo.

Dissolveu-se 33 em 1,5 l de dimetilsulfóxido e resfriou-se a solução a 14°C; manteve-se a mistura sob atmosfera de nitrogênio e adicionou-se, lentamente, 196 g (3 moles) de azoteto de sódio, mantendo-se sempre a mistura sob agitação mecânica. Obteve-se uma "slurry" de coloração alaranjada que foi agitada por 13 horas à temperatura ambiente, até completar a reação.

Resfriou-se a mistura reacional a 12°C e adicionou-se uma solução de 80 g (2 moles) de hidróxido de sódio em 80 ml de água, lentamente, durante uma hora; no decorrer da adição observou-se que a "slurry" tornava-se amarela. Agitou-se essa "slurry" à temperatura ambiente durante 24 horas e, ao final, observou-se que a coloração tornava-se avermelhada.

Adicionou-se a "slurry" a uma solução de 80 g de bicarbonato de sódio em 4 l de água e extraiu-se o diazoteto de p-divinilbenzeno, 35, com cloreto de metileno; lavou-se o extrato três

vezes com água e em seguida filtrou-se o mesmo em algodão pré-umidificado com cloreto de metileno; obteve-se ao final uma solução límpida, de coloração avermelhada. Evaporou-se o cloreto de metileno em um evaporador rotativo e obteve-se ao final um sólido cristalino de coloração amarela escura; lavou-se com éter etílico e filtrou-se em placa porosa F4 obtendo-se o produto sob a forma de cristais de coloração branca. Através dos dados espectrais (^1H -RMN e IV) e análise elementar, observou-se que o produto isolado trata-se do diazoteto de p-divinilbenzeno, 35, (127 g, 60%) ; P.F. 103-104°C; IV(KBr) 2100 e 850 cm^{-1} (Figura 1); ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,50 (s,4), 5,50 (d,2,J=5 Hz) e 5,00 ppm (d,2,J=5 Hz) (Figura 2); análise elementar calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_6$: C,56,60; H,3,77; N,39,62%. Encontrado: C,56,54; H,3,71; N,39,60%.

Dissolveu-se 21,2 g (0,10 mol) de 35 em 1,7 l de tolueno, adicionou-se pequena quantidade de hidroquinona e refluxou-se a mistura durante duas horas, até cessar a evolução de nitrogênio. Sem deixar que a solução resfriasse, iniciou-se a evaporação do tolueno em um evaporador rotativo; obteve-se ao final um sólido de coloração avermelhada; lavou-se este sólido sucessivas vezes com éter etílico e observou-se que a cada lavada a solução sobrenadante apresentava coloração amarela; obteve-se, ao final, um sólido cristalino amarelo claro, que foi seco a vácuo (10,8 g, 68%).

Através dos dados espectrais (^1H -RMN, IV e massa) e análise elementar, observou-se que o produto isolado tratava-se da 3,3'-p-fenileno-bis(2H-azirina), 36. P.F. 111-112°C; IV(KBr) 1740, 1600 e 850 cm^{-1} (Figura 3); ^1H -RMN(CDCl_3) δ : 8,04 (s,4) e 1,85 ppm (s,4) (Figura 4); espectro de massa (m/e) 156 (M^+); análise elementar calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2$: C,76,90; H,5,16; N,17,94%. Encontrado: C,76,84; H,5,20; N,18,02%.

Síntese da 2-fenil-3-estiril-2H-azirina, 16z.

Em um balão de três bocas, adaptado com agitador mecânico e mantido em um banho de gelo-metanol (-20°C) introduziu-se 200 ml de acetonitrila e 32,5g (0,5 mol) de azoteto de sódio; agitou-se por cinco minutos e adicionou-se, lentamente, durante uma hora, uma solução de 36,6 g (0,226 mol) de monocloreto de iodo em 80 ml de acetonitrila. Agitou-se a mistura por um período adicional de quinze minutos e adicionou-se, à mesma temperatura, 41,2 g (0,20 mol) de 1,4-difenilbutadieno, 37, e deixou-se a mistura reacional atingir, lentamente, a temperatura ambiente. Manteve-se a agitação por mais vinte horas e obteve-se uma "slurry" de coloração avermelhada; colocou-se a mesma em 500 ml de água e extraiu-se com 500 ml de éter etílico, em três porções; combinou-se os extratos e lavou-se com 300 ml de tiosulfato de sódio 5% em água. Obteve-se a fase etérea com uma coloração ligeiramente amarela; lavou-se com 1,5 l de água, em quatro porções, e secou-se com sulfato de magnésio. Filtrou-se em papel de filtro e removeu-se o éter a vácuo, à temperatura ambiente, obtendo-se o diazoteto 38 com uma coloração ligeiramente alaranjada (34 g, 60%) P.F. $66-67^{\circ}\text{C}$.

Dissolveu-se 29 g (0,10 mol) de 38 em 300 ml de éter etílico anidro e resfriou-se a mistura em um banho de gelo; adicionou-se 13,5 g (20 mol% em excesso) de t-butóxido de potássio e observou-se que se formava uma "slurry" de coloração marron; agitou-se a mistura reacional, mecanicamente, durante 24 horas, à baixa temperatura ($\approx 0^{\circ}\text{C}$) e ao final lavou-se com 1,2 l de água em cinco porções (a separação das fases pode ser melhor percebida com auxílio de lâmpadas infravermelho); obteve-se a fase etérea com coloração avermelhada. Secou-se a mesma com sulfato de magnésio, filtrou-se em papel de filtro e removeu-se o éter a vácuo, à tempera

tura ambiente; obteve-se ao final um óleo muito denso de coloração avermelhada, que solidificou-se na lavagem com pentano. Dissolveu-se este óleo em 200 ml de clorofórmio e passou-se através de uma coluna de alumina neutra, utilizando-se quantidade adicional de clorofórmio para eluir; obteve-se ao final uma solução amarela bem clara; evaporou-se o clorofórmio em um evaporador rotativo e dissolveu-se o azoteto insaturado 14z em 1l de tolueno; refluxou-se até cessar a evolução de nitrogênio (cerca de 1,5 h) e evaporou-se o tolueno em um evaporador rotativo, obtendo-se ao final um óleo de coloração avermelhada. Diluiu-se este óleo com 15 ml de clorofórmio e precipitou-se o produto com pentano; filtrou-se em placa porosa P4 e lavou-se o produto sucessivas vezes com pentano, obtendo-se a 2-fenil-3-estiril-2H-azirina, 16z, sob a forma de um sólido de coloração amarela (13 g, 60%). P.F. 67-68°C; IV (CCl₄) 1732, 1615 e 1605 cm⁻¹; ¹H-RMN(CDCl₃) δ: 7,2-7,5 (m, 10), 6,75 (d, 1, J=2,0 Hz); 6,58 (d, 1, J=2,0 Hz) 3 3,15 ppm (s, 1); análise elementar calculada para C₁₆H₁₃N: C, 87,64; H, 5,98; N, 6,39%. Encontrado: C, 87,59; H, 5,90; N, 6,45%.

Síntese da 2,3-difenil-2H-azirina, 6i.

Em um balão de três bocas, adaptado com agitador mecânico e mantido em um banho de gelo-metanol (-20°C), introduziu-se 100 ml de acetonitrila e 16,2 g (0,25 mol) de azoteto de sódio; agitou-se por cinco minutos e adicionou-se, lentamente, durante uma hora, uma solução de 18,3 g (0,11 mol) de monocloreto de iodo em 40 ml de acetonitrila. Agitou-se a mistura reacional por um período adicional de quinze minutos e adicionou-se 18,0 g (0,10 mol) de trans-1,2-difeniletano, 21i, e deixou-se que a mistura reacional atingisse a temperatura ambiente; manteve-se a agitação por

mais vinte horas. Tratou-se a mistura com 200 ml de tiosulfato de sódio 5% em água e obteve-se um sólido de coloração amarela que foi filtrado e seco ao ar. Este composto tratava-se do trans-1-azoteto-2-iodo-1,2-difeniletano, 39i (33,5 g, 96%).

Dissolveu-se 17,5 g (0,05 mol) de 39i em 100 ml de dimetilsulfóxido e agitou-se a mistura por cinco minutos; adicionou-se, lentamente, uma solução de 2,0 g (0,05 mol) de hidróxido de sódio em 2,0 ml de água, evitando-se que a temperatura da mistura ultrapassasse 20°C e manteve-se a agitação por mais duas horas. Tratou-se a mistura com 200 ml de uma solução aquosa de bicarbonato de sódio 2% e extraiu-se com diclorometano; combinou-se os extratos, lavou-se com água, filtrou-se através de algodão pré-umidificado em diclorometano e evaporou-se o solvente, obtendo-se uma mistura de 2,3-difenil-2H-azirina, 6i, e do azoteto insaturado 13i. Dissolveu-se essa mistura em 300 ml de hexano e refluxou-se durante trinta minutos; concentrou-se a solução até um volume de aproximadamente 50 ml e deixou-se a mesma no interior de um "freezer" a -20°C durante quinze horas, obtendo-se ao final um sólido cristalino de coloração amarela. A solução foi filtrada e o produto cristalino isolado 6i foi seco a vácuo (7,2 g, 75%) P.F. 60-61°C.

Síntese da 3-fenil-2H-azirina, 6a .

Na síntese de 6a utilizou-se o procedimento descrito por Hortmann e colaboradores⁽²⁵⁾; obteve-se o produto com rendimento de 74% (lit. 63%). P.E. 36-38°C (~ 1,5 mmHg); IV(filme) 1740 cm⁻¹; ¹H-RMN(CDCl₃) δ: 7,73 (m,2); 7,41 (m,3); 1,61 ppm (s,2).

Síntese da 2(dimetoximetil)-3-fenil-2H-azirina, 6j, 2-formil-3-fenil-2H-azirina, 6k , 2(formil-N-fenilimi-

no)-3-fenil-2H-azirina, 6l e 2-estiril-3-fenil-2H-azirina, 6m.

Na síntese de 6j, 6k, 6l e 6m utilizou-se o procedimento descrito por Padwa e colaboradores⁽²⁴⁾.

6j: rendimento: 97%; IR (filme) 1745 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN (CDCl}_3)$ δ : 8,01 (m,2); 7,65 (m,3); 4,45 (d,1,J=3,0 Hz); 3,53 (s,3); 3,41 (s,3) e 2,42 ppm (d,1,J=3,0 Hz).

6k: rendimento: 54%; P.F. $44-46^\circ\text{C}$ (lit. $45-47^\circ\text{C}$); IR (KBr) 1766 e 1689 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN (CDCl}_3)$ δ : 9,09 (d,1,J=7,0 Hz); 8,01 (m,2); 7,75 (m,3) e 2,90 ppm (d,1,J=7,0 Hz).

6l: rendimento: 95%; IR (filme) 1745 e 1633 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN (CDCl}_3)$ δ : 8,75-7,57 (m,11) e 3,50 (d,1,J=8,0 Hz).

6m: obteve-se uma mistura dos isômeros Z e E, com rendimento de 75%.

Síntese da 2-metil-3-fenil-2H-azirina, 6d.

Na síntese de 6d utilizou-se um procedimento semelhante ao descrito para a síntese de 6i; obteve-se o produto com rendimento de 82% (lit.⁽¹³⁾ 94%). IR(filme) 1740 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN (CCl}_4)$ δ : 8,0-7,0 (m,5); 2,26 (q,1,J=5,0 Hz) e 1,33 ppm (d,3,J=5,0 Hz).

BIBLIOGRAFIA

1. Anderson, D.J., Gilchirist, T.L. e Rees, C.W., *J.C.S.Chem. Comm.*, 1969, 147.
2. Breslow, R., *Angew.Chem., Int.Ed.Engl.*, 7, 1968, 565.
3. Acheson, R.M., "*An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds*", John Wiley & Sons ed., New York, 1976, p. 6.
4. Anderson, D.J. e Hassner, *Synthesis*, 1975, 483; Fowler, F.W., "*Advances in Heterocyclic Chemistry*", Academic Press ed. New York, Vol. 13, 1971, p. 45.
5. Neber, P.W. e Burgard, A., *Ann.* 493, 1932, 281.
6. Cram, D.J. e Hatch, M.J., *J.Am.Chem.Soc.* 75, 1953, 33.
7. Smith, P.A.S. e Most, E.E., *J.Org.Chem.* 22, 1957, 358.
8. Parcell, R.F., *Chem.Ind.(London)*, 1963, 1396.
9. Morrow, D.F. e Butter, M.E., *J.Heterocycl.Chem.* 1, 1964, 53;
Morrow, D.F., Butter, M.E. e Huang, E.C.Y., *J.Org.Chem.* 30, 1965, 579.
10. Sato, S., *Bull.Chem.Soc.(Japan)* 41, 1968, 1440.
11. Henery-Logan, K.R. e Fridinger, T.L., *J.Am.Chem.Soc.* 89, 1967, 5724.
12. Smolinsky, G., *J.Am.Chem.Soc.* 83, 1961, 4483; *J.Org.Chem.* 27, 1962, 3557.
13. Hassner, A. e Fowler, F.W., *J.Am.Chem.Soc.* 90, 1968, 2869.
14. Harvey, G.R. e Ratts, K.W., *J.Am.Chem.Soc.* 31, 1966, 3907.
15. Hassner, A. e Fowler, F.W., *Tetrahedron Lett.*, 1967, 1545.
16. Smolinsky, G. e Pryde, C.A., *J.Org.Chem.* 33, 1968, 2411.
17. Isomura, K., Kobayashi, S. e Taniguchi, H., *Tetrahedron Lett.*, 1968, 3499; Isomura, K., Okada, M. e Taniguchi, H.,

- Tetrahedron Lett.*, 1969, 4073.
18. Nishiwaki, T., *Tetrahedron Lett.*, 1969, 2049; Nishiwaki, T., Kitamura, T. e Nakano, A., *Tetrahedron Lett.*, 1970, 453.
19. Boulton, A.J. e Katritzky, A.R., *Tetrahedron* 12, 1961, 41; Katritzky, A.R., Oksne, A. e Boulton, A.J., *Tetrahedron* 18, 1962, 777; Nishiwaki, T., *J.Chem.Soc. (c)*, 1969, 245.
20. Bestmann, H.J. e Kunstmann, R., *Angew.Chem., Int.Ed.Engl.*, 5, 1966, 1039; Huisgen, R. e Wulff, J., *Tetrahedron Lett.*, 1967, 917.
21. Hassner, A. e Alexanian, V., *J.Org.Chem.* 44, 1979, 3861.
22. Hassner, A. e Keogh, J., *Tetrahedron Lett.*, 1975, 1575.
23. Fowler, F.W., Hassner, A. e Levy, L.A., *J.Am.Chem.Soc.* 89, 1967, 2077.
24. Padwa, A., Smolanoff, J. e Tremper, A., *J.Am.Chem.Soc.* 97, 1975, 4682.
25. Hortmann, A.G., Robertson, D.A. e Gillard, B.K., *J.Org.Chem.* 37, 1972, 322.

CAPÍTULO II

"SÍNTESE DE PIRRÓIS A PARTIR DE 2H-AZIRINAS E CETONAS
ATIVADAS, NA PRESENÇA DE COMPOSTOS DE METAIS DE TRANSIÇÃO"

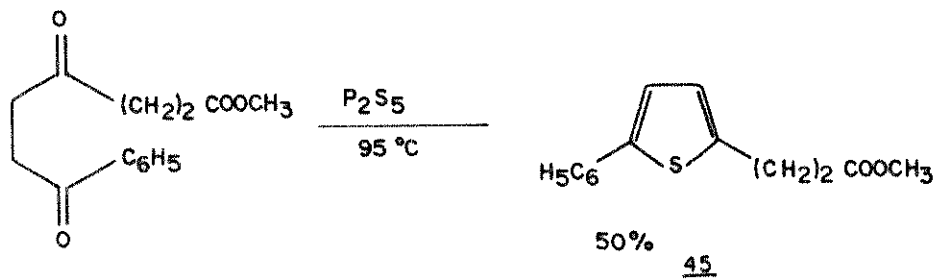
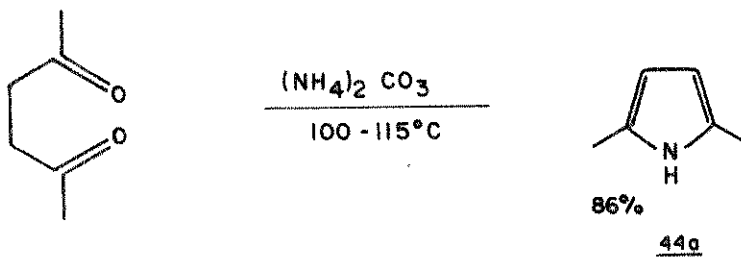
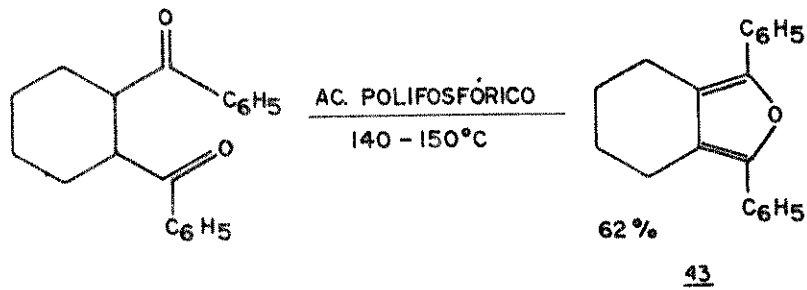
1. Desenvolvimento Histórico da Síntese de Pirróis

O procedimento geral de preparação de um ciclo heteroaromático de cinco membros é conhecido como síntese de Paal-Knorr⁽¹⁾ e é feito através do aquecimento de um composto 1,4-dicarbonílico enolizável em presença de um agente desidradante, ou amônia, ou amina primária, ou ainda, um sulfeto inorgânico. Segundo esse procedimento pode-se obter furanos 43⁽²⁾, pirróis 44a⁽³⁾ e tiofenos 45⁽⁴⁾, com bons rendimentos (esquema 1). Devido à disponibilidade e grande variedade de compostos dicarbonílicos enolizáveis, esta reação é de grande utilidade na síntese destes heterociclos. Utilizando-se uma amina primária obtém-se pirróis N-substituídos 46a, enquanto que utilizando-se diaminas primárias pode-se obter bispirróis 46b, como mostrado no esquema 2⁽⁵⁾.

Pirróis que apresentam ainda um grupo -OH ou -SH na cadeia lateral ligada ao nitrogênio podem ser obtidos através da ciclização clássica de Paal-Knorr utilizando-se, além do composto dicarbonílico, um aminoálcool, aminofenol ou tiofenol⁽⁶⁾. Buu-Hoi e colaboradores⁽⁷⁾ sintetizaram vários pirróis 2,5-dissubstituídos, 44c, que apresentam um substituinte aromático ou heterocíclico na posição 1, a partir da condensação de 2,5-dicetonas, com aminas primárias, aromáticas ou heterocíclicas, como exemplificado no esquema 3. A maioria destes pirróis é de grande interesse farmacológico devido à sua atividade antiespasmódica.

Hantzsch⁽⁸⁾ e Feist e Benary⁽⁹⁾ observaram que a reação de uma α -halogenocetona 47b, ou aldeído, com um β -cetoéster

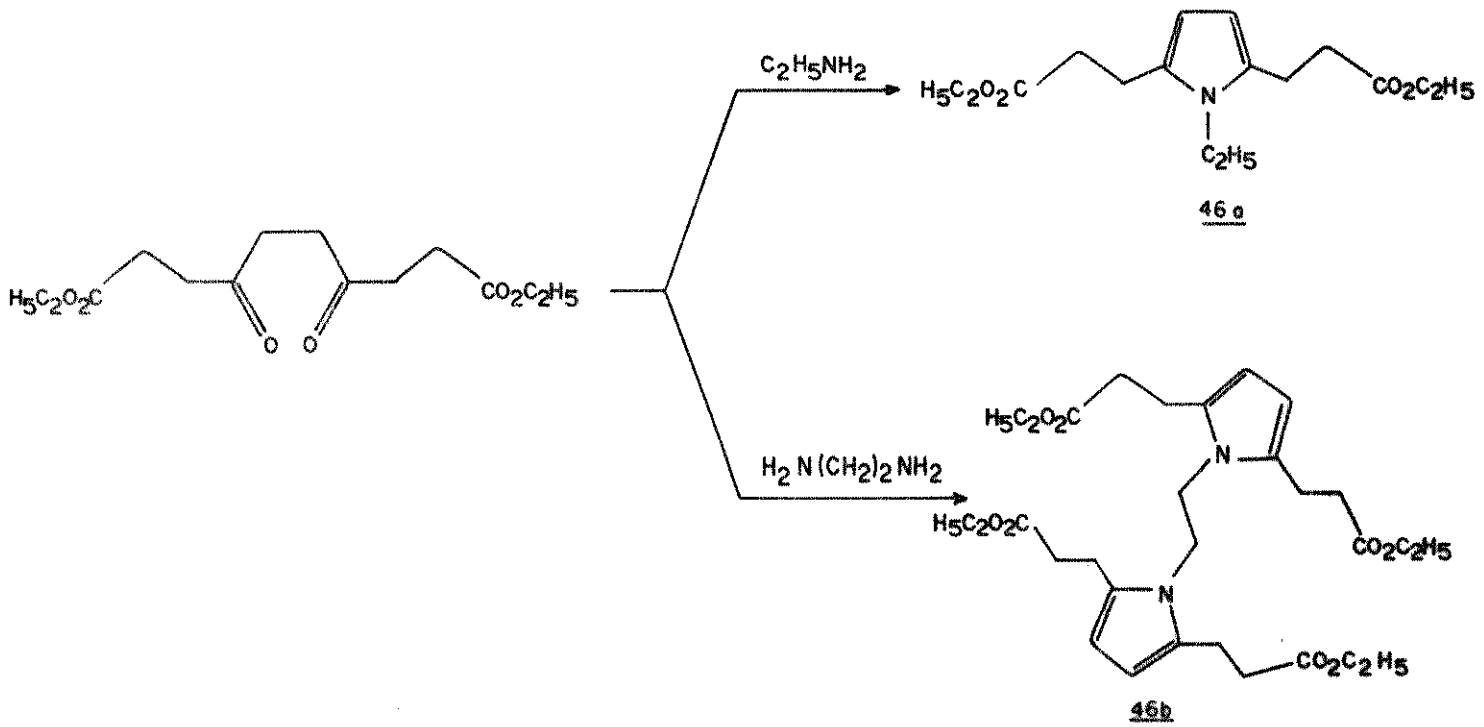
ESQUEMA I



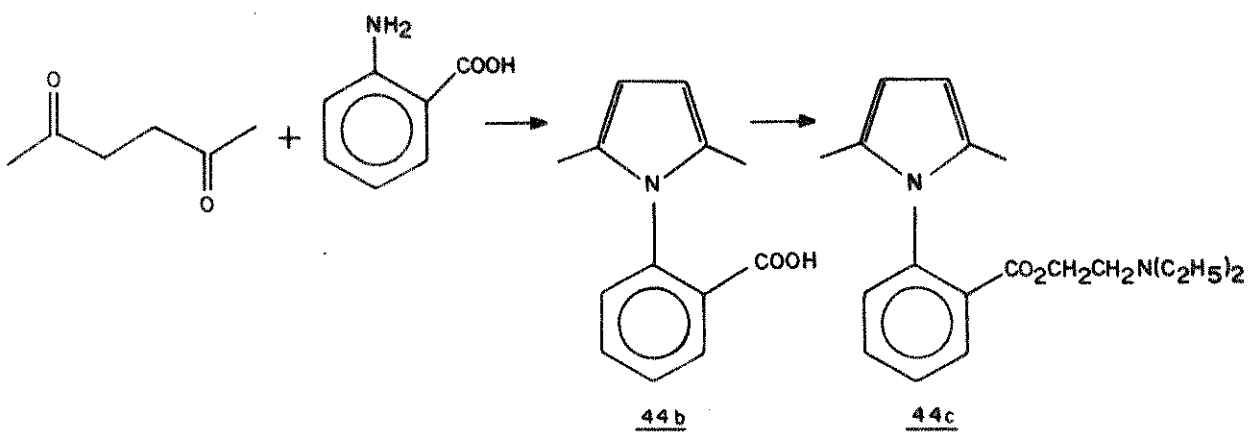
47a, na presença de bases tais como hidróxido de sódio ou piridina, leva à formação de furanos. Por outro lado, quando utiliza-se uma base nitrogenada tal como amônia ou uma amina primária, ocorre, inicialmente, a formação do β -aminoacrilato, 48, produto de condensação da amina com 47a, seguindo-se então a reação com 47b, onde ocorre a formação do pirrol 44d, como mostrado no esquema 4.

Em 1886, Knorr⁽¹⁰⁾ sintetizou uma série de pirróis 44 através de reações entre 1,4-dicetonas 49 e aminas tais como amônia, aminas primárias e hidroxilaminas (esquema 5). Mais tarde, em

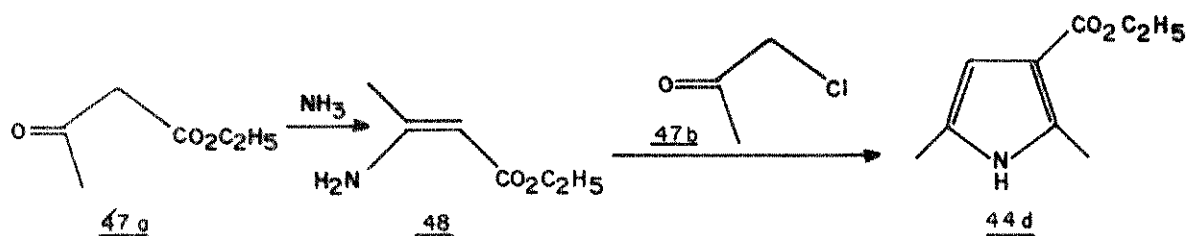
ESQUEMA 2



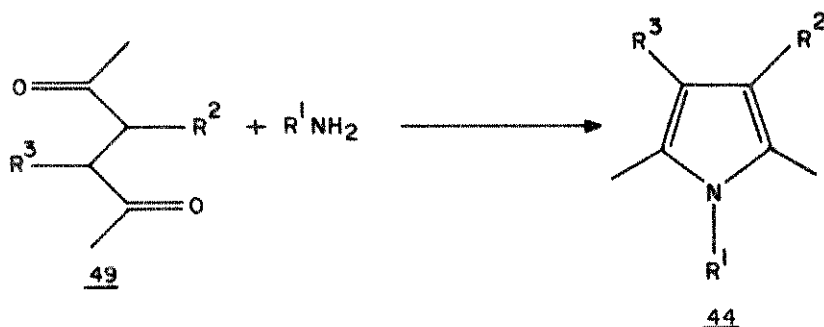
ESQUEMA 3



ESQUEMA 4



ESQUEMA 5

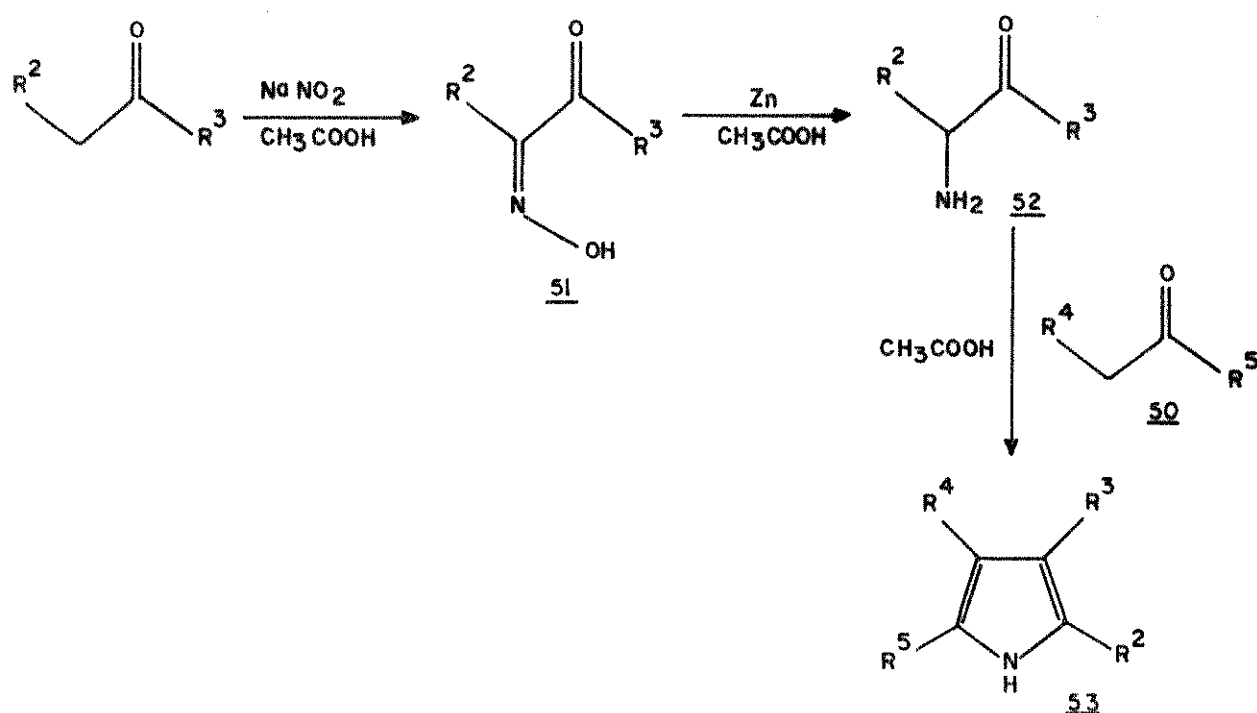


<u>44</u>	R^1	R^2	R^3
e.	OH	$CO_2C_2H_5$	$CO_2C_2H_5$
f.	OH	COOH	H
g.	OH	$CO_2C_2H_5$	H
h.	OH	H	H
i.	CH_3	$CO_2C_2H_5$	$CO_2C_2H_5$
j.	CH_3	COOH	COOH
k.	CH_3	H	H
l.	C_6H_5	$CO_2C_2H_5$	$CO_2C_2H_5$
m.	C_6H_5	H	H

1902, Knorr e Lange⁽¹¹⁾ descreveram um método geral e amplamente aplicável na síntese de pirróis; através da condensação de uma α -

-aminocetona 52, com uma β -dicetona ou β -cetoéster 50, na presença de ácido acético, obtém-se pirróis 53 com bons rendimentos (esquema 6). Na aplicação deste método, 52 é preparada através da nitroação de cetonas, formando a oxima correspondente 51 que é então reduzida com zinco, em ácido acético. A principal limitação deste método é que 52 é muito propensa a dimerizar-se para formar

ESQUEMA 6

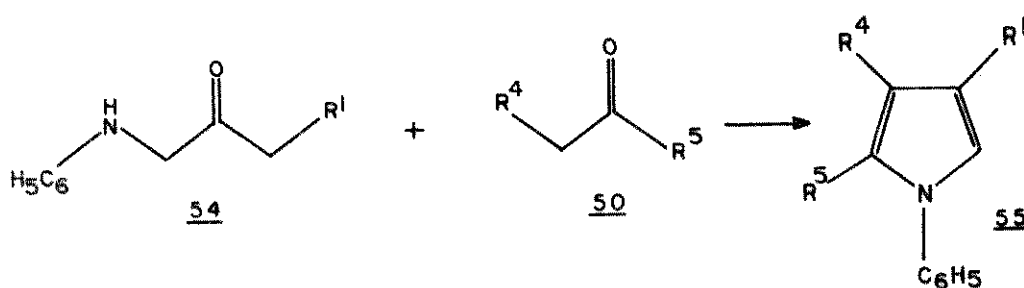


<u>53</u>	R^2	R^3	R^4	R^5
a.	H	C_6H_5	$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	CH_3
b.	H	C_6H_5	COCH_3	CH_3
c.	H	C_6H_5	COC_6H_5	CH_3
d.	H	C_6H_5	CO_2CH_3	$\text{CH}_2\text{COOCH}_3$
e.	C_6H_5	C_6H_5	$\text{COCHCHC}_6\text{H}_5$	CH_3
f.	C_6H_5	C_6H_5	COCH_3	CH_3
g.	C_6H_5	C_6H_5	$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	CH_3
h.	H	CH_3	$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	CH_3
i.	H	CH_3	COCH_3	CH_3

dihidropirazinas; quer dizer, se 50 não for suficientemente reativo para condensar a uma velocidade apreciável, a α -aminoacetona é consumida no processo de dimerização, não ocorrendo então a formação do pirróis correspondente.

Almström⁽¹²⁾, em 1915, observou que na reação entre anilinas substituídas 54 e β -dicetonas 50, obtém-se N-fenilpirróis 55 com rendimentos de até 80% (esquema 7). Entretanto, esse método foi aplicado na síntese de apenas poucos pirróis.

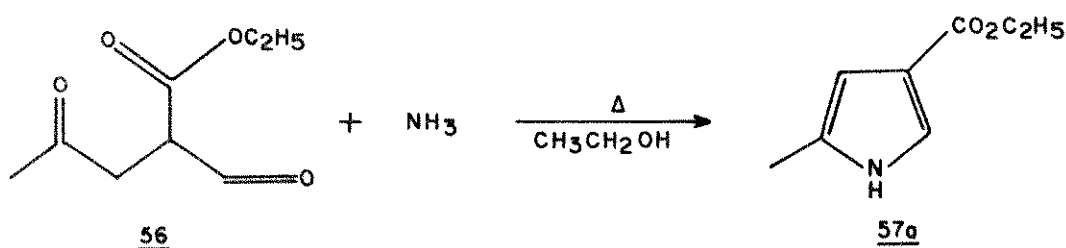
ESQUEMA 7



<u>55</u>	R ¹	R ⁴	R ⁵	Rendimento (%)
a.	C ₆ H ₅	COC ₆ H ₅	CH ₃	40
b.	C ₆ H ₄ -p-CH ₃	COC ₆ H ₅	CH ₃	15
c.	C ₆ H ₅	COCH ₃	CH ₃	80
d.	C ₆ H ₄ -p-CH ₃	COCH ₃	CH ₃	24

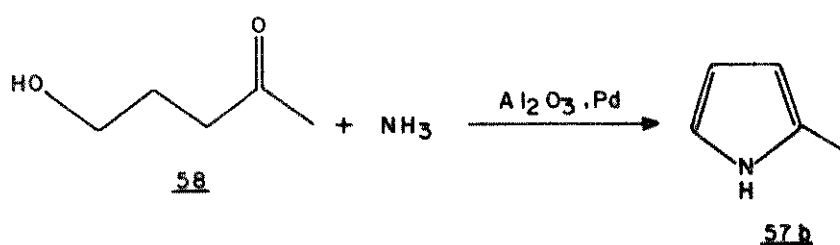
Nos anos subsequentes, sintetizou-se um grande número de pirróis, variando-se os substituintes dos reagentes de partida e introduzindo-se adaptações a esses métodos anteriormente descritos; por exemplo, na condensação de Paal-Knorr⁽¹⁾, pode-se utilizar aminas aromáticas e heterocíclicas⁽¹³⁾, ou ainda, hidrazinas, onde obtém-se pirróis N-aminosubstituídos⁽¹⁴⁾. Outros compostos carbonílicos, tais como γ -cetoaldeídos 56, fornecem pirróis não substituídos no carbono 5, 57a⁽¹⁵⁾ (esquema 8).

ESQUEMA 8



Terent'ev e colaboradores⁽¹⁶⁾ mostraram que não é necessário que se utilize um composto dicarbonílico como reagente de partida; um álcool monocarbonílico pode ser desidratado e desidrogenado sobre alumina, na presença de paládio, a 450°C e, na presença de amônia, formar o pirrol correspondente. Assim, na reação entre 1-hidroxipentano-4-ona, 58, e amônia, sobre alumina, na presença de paládio, obtém-se o 2-metilpirrol 57b, com rendimento de 20% (esquema 9).

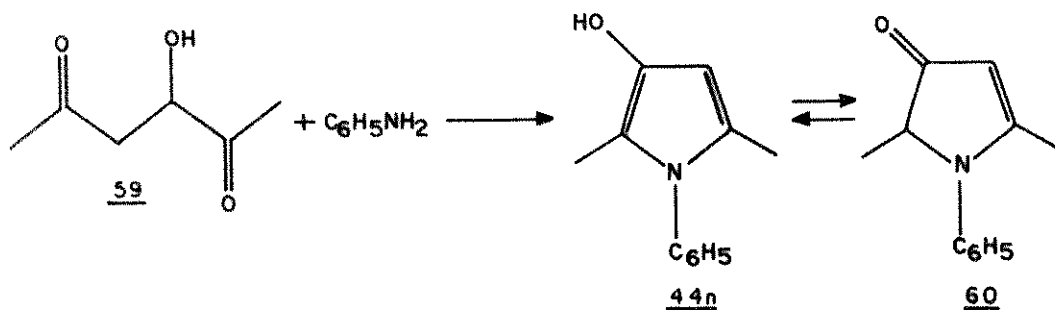
ESQUEMA 9



O tratamento de 2,5-dicetohexan-3-ol, 59, com anilina, fornece o 1-fenil-2,5-dimetil-3-hidroxipirrol, 44n, que existe principalmente na forma de oxopirrolina 60⁽¹⁷⁾ (esquema 10).

Fegley e colaboradores⁽¹⁸⁾, em 1957, desenvolveram um método segundo o qual pode-se preparar pirróis N-substituídos 63 a partir de aminas primárias e 1,4-dimetilamino-1,3-butadieno, 61, em presença de quantidades catalíticas de ácido (esquema 11). Es-

ESQUEMA 10



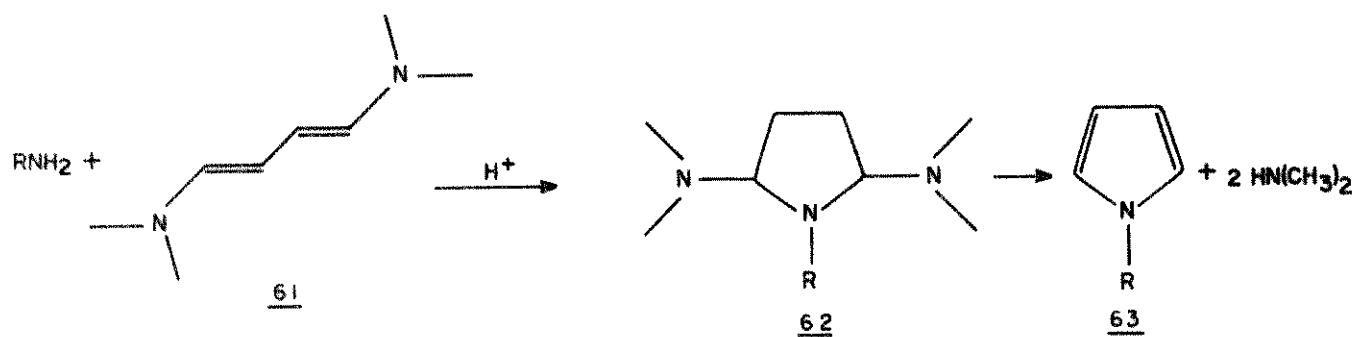
te método funciona muito bem para aminas primárias; a presença de grupos funcionais tais como -OH, -NH₂, H₂C=CHCH₂-, -H₂C-CHO, ou ainda, ramificações no átomo de carbono ligado ao grupo amínico não interferem na formação do pirrol. Neste processo deve ocorrer a formação inicial do produto cíclico de adição 62 que, através de aquecimento, elimina dimetilamina e forma os pirróis 63.

Um outro método interessante de sintetizar pirróis é através da reação de epóxidos de vinilacetileno 64 com aminas ⁽¹⁹⁾; segundo esse método pode-se sintetizar, inclusive, dipirróis e vinilpirróis 65a (esquema 12).

Pode-se também obter pirróis 1,2,5-trissubstituídos, 67a, a partir de γ -halogenocetonas α,β -insaturadas, 66, e aminas primárias, como descrito por Schulte e colaboradores ⁽²⁰⁾ (esquema 13). Da mesma maneira, o 1,2,3,4-tetrabromobutano, 68, na reação com aminas primárias, forma pirróis N-substituídos 63m, como exemplificado no esquema 14 ⁽²¹⁾.

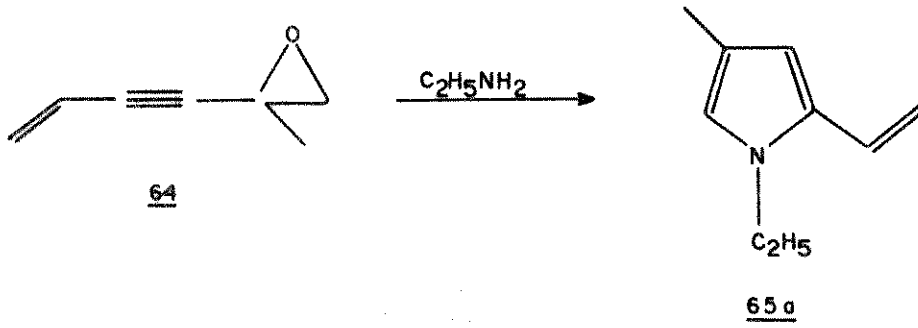
Em 1961, Middleton ⁽²²⁾ sintetizou uma nova classe de aminopirróis pentassubstituídos, 69a e 69b, a partir da reação entre tetracianoetano e hidrazinas; 69a e 69b reagem com cetonas ou aldeídos formando os respectivos derivados alquilidênicos, 70a-e (esquema 15).

ESQUEMA II

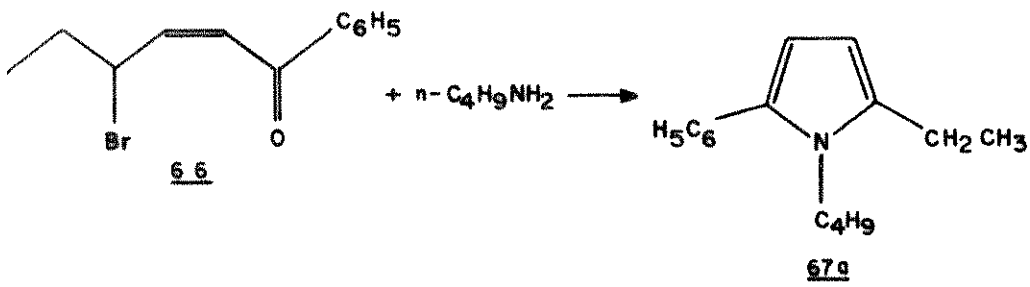


	R	Rendimiento (%)
a.	CH_3	46
b.	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	64
c.	$(\text{CH}_3)_3\text{C}$	16
d.	$(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	66
e.	$(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2$	67
f.	$n\text{-C}_{18}\text{H}_{37}$	47
g.	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2$	67
h.	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$	30
i.	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_6$	17
j.	HOCH_2CH_2	38
k.	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHOCH}_2\text{CH}_2$	57
l.	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$	48
m.	C_6H_5	5
n.	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	42

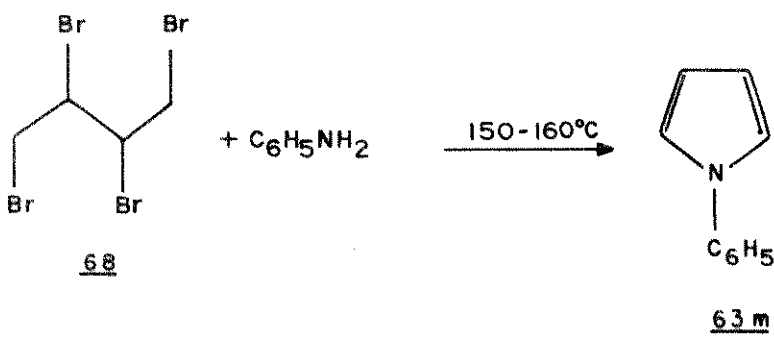
ESQUEMA 12



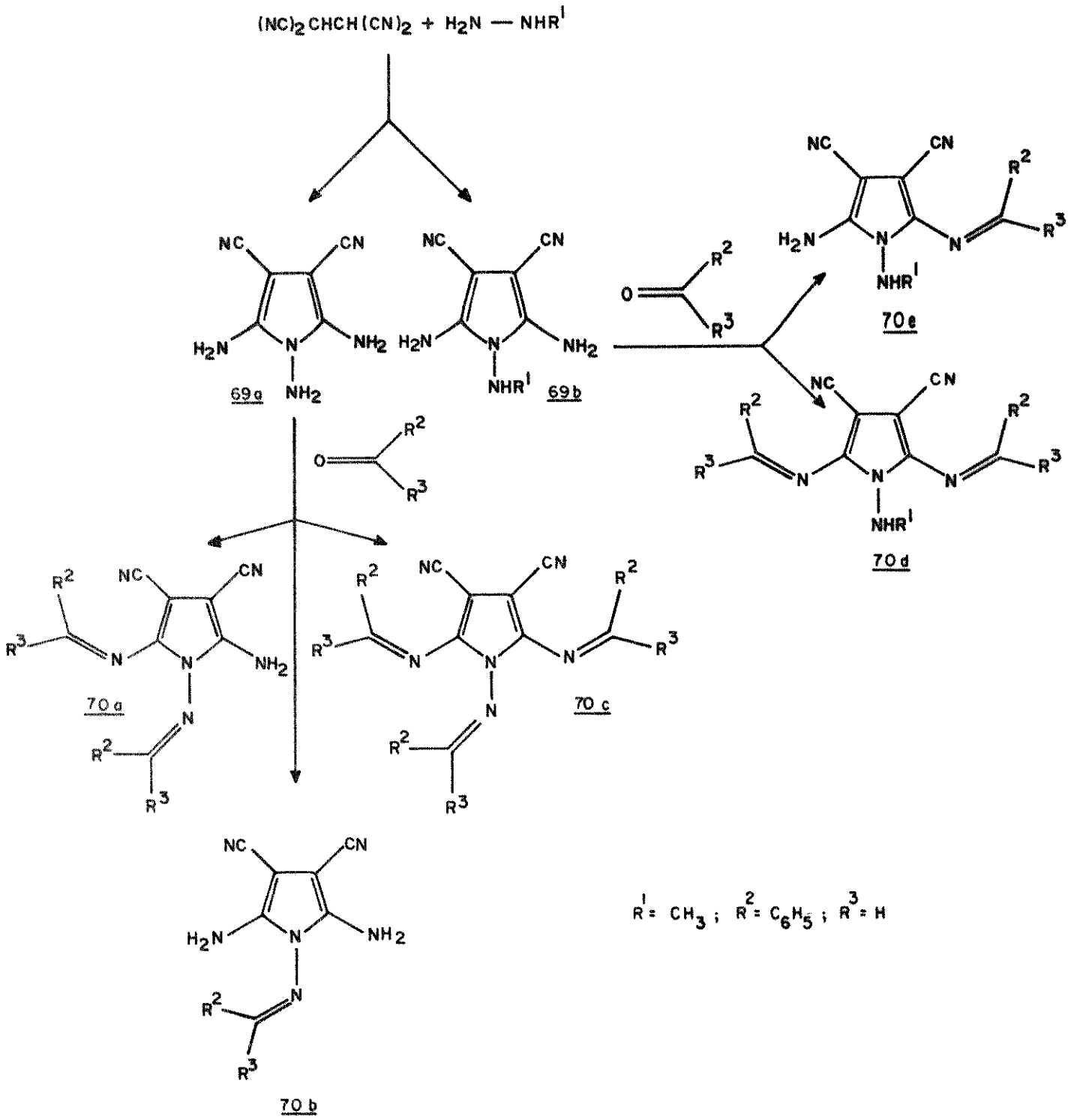
ESQUEMA 13



ESQUEMA 14

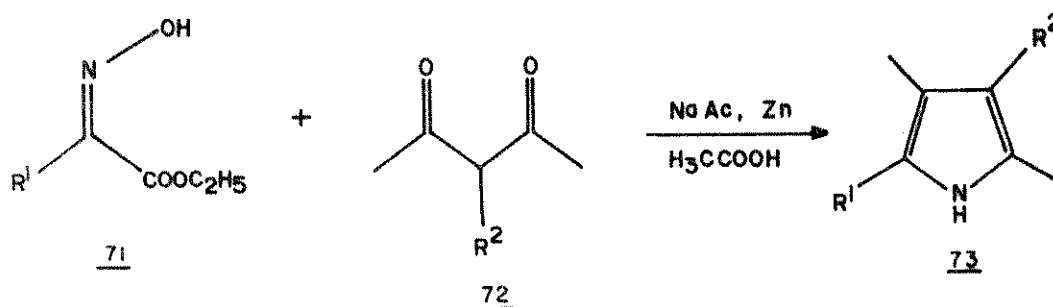


ESQUEMA 15



Kleinspehn⁽²³⁾, em 1955, desenvolveu um método segundo o qual é possível sintetizar pirróis substituídos na posição 2 com grupos ésteres ou nitrila, 73, (esquema 16); a partir da reação entre dietil oximinomalonato, 71a ou etil oximinocianoacetato, 71d, e β -dicetonas, 72, em ácido acético, na presença de acetato de sódio e zinco, os pirróis 73 são obtidos com bons rendimentos.

ESQUEMA 16

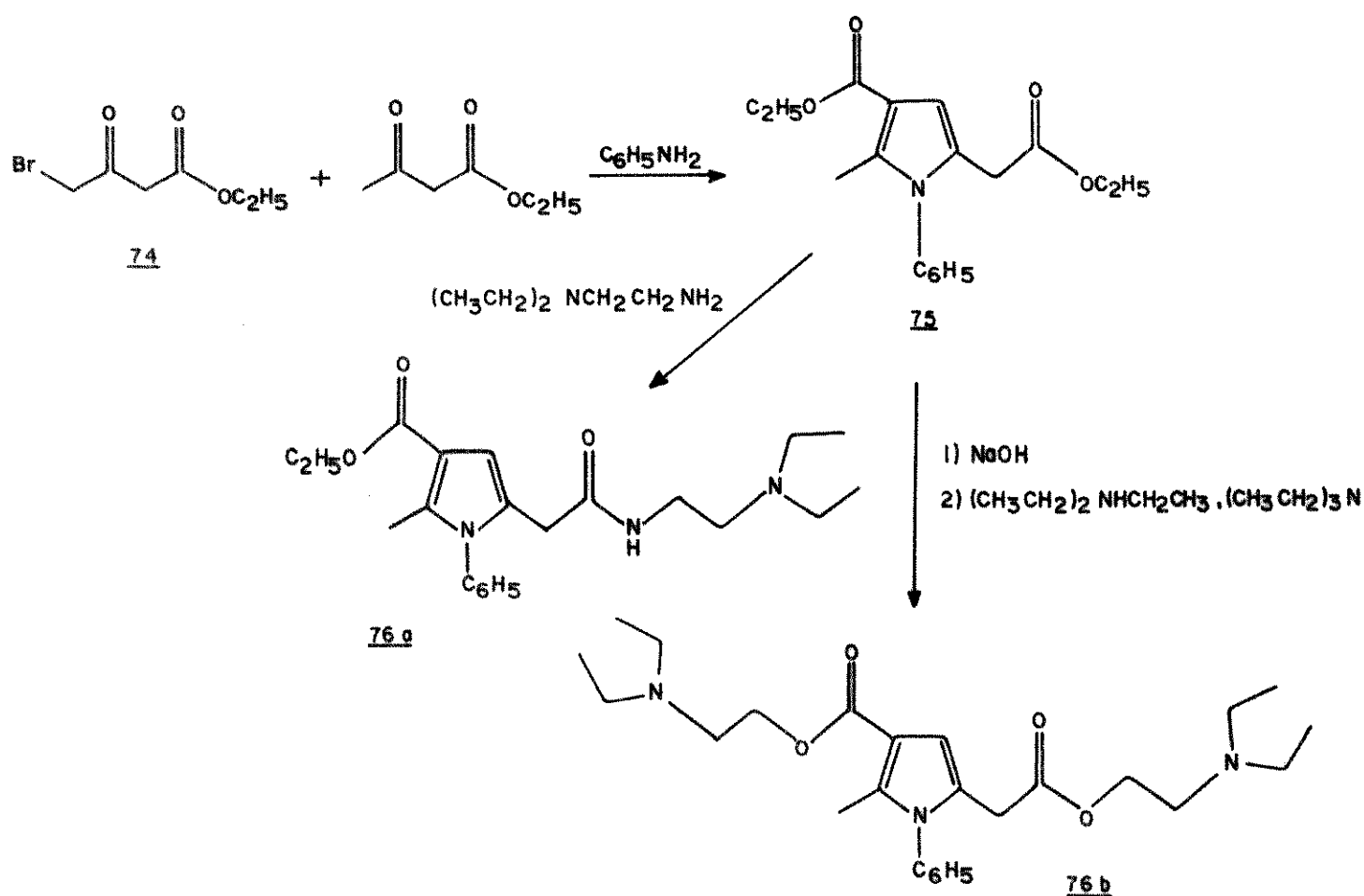


	R ¹	R ²	Rendimento (%)
a.	COOC ₂ H ₅	H	60
b.	COOC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₃	65
c.	COOC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ COOH	59
d.	NC	H	35
e.	NC	CH ₂ CH ₃	45

Na reação entre o γ -bromoacetoacetato de etila, 74, e acetoacetato de etila, em presença de anilina, forma-se o 1-fenil-2-metil-3-carbetoxipirrol-5-acetato de etila, 75, com bons rendimentos (esquema 17)⁽²⁴⁾. Este composto é de interesse farmacológico uma vez que, a partir dele pode-se obter os derivados 76a e 76b, que têm atividade anestésica e antiespasmódica.

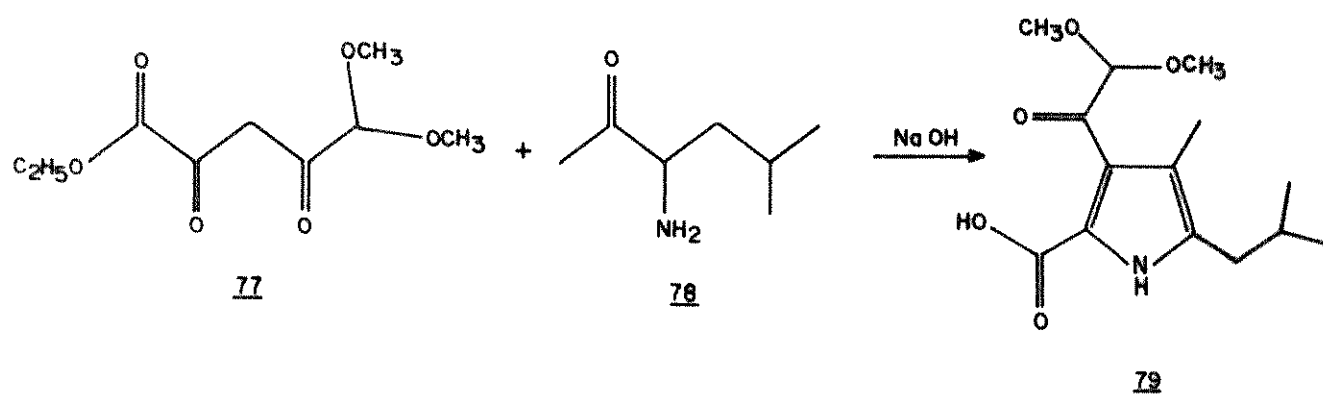
Tratando-se α,γ -dicetoésteres 77 com α -aminocetonas 78,

ESQUEMA 17



na presença de hidróxido de sódio, obtêm-se pirróis substituídos **79** com bons rendimentos, como exemplificado no esquema 18⁽²⁵⁾.

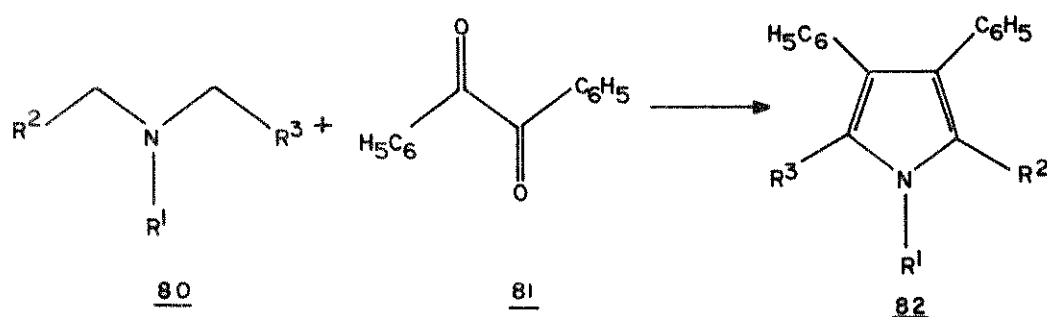
ESQUEMA 18



Treibs e colaboradores⁽²⁶⁾ observaram que na síntese de pirróis através do método clássico de Knorr⁽¹¹⁾, a redução da oxima 51 para formar α -aminocetonas 52 pode ser efetuada utilizando-se ditionato de sódio; este procedimento apresenta a vantagem de que a reação pode ser feita em solução aquosa e ainda, os pirróis são obtidos com bons rendimentos.

As N-alkilo-, N-arilo-, ou N-aciloaminas com grupos éster ou nitrilo ativando as posições α e α' , 80, podem ser condensadas com benzil, 81, na presença de t-butóxido de potássio, para formar 1-alkilo-, arilo-, ou acilo-3,4-difenilpirróis, 82, com grupos substituintes nas posições 2 e 5 que apresentam efeito mesomérico -M, com rendimentos de 60-80% (esquema 19)⁽²⁷⁾.

ESQUEMA 19



	R ¹	R ²	R ³
a.	C ₆ H ₄ -p-Cl	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃
b.	CH ₃	CN	CN
c.	CH ₃	CN	CONH ₂
d.	C ₆ H ₄ -p-CH ₃	CN	H
e.	COCH ₃	CO ₂ H	CO ₂ H
f.	COC ₆ H ₅	CN	CONH ₂
g.	C ₆ H ₄ -p-N(CH ₃) ₂	CN	CONH ₂

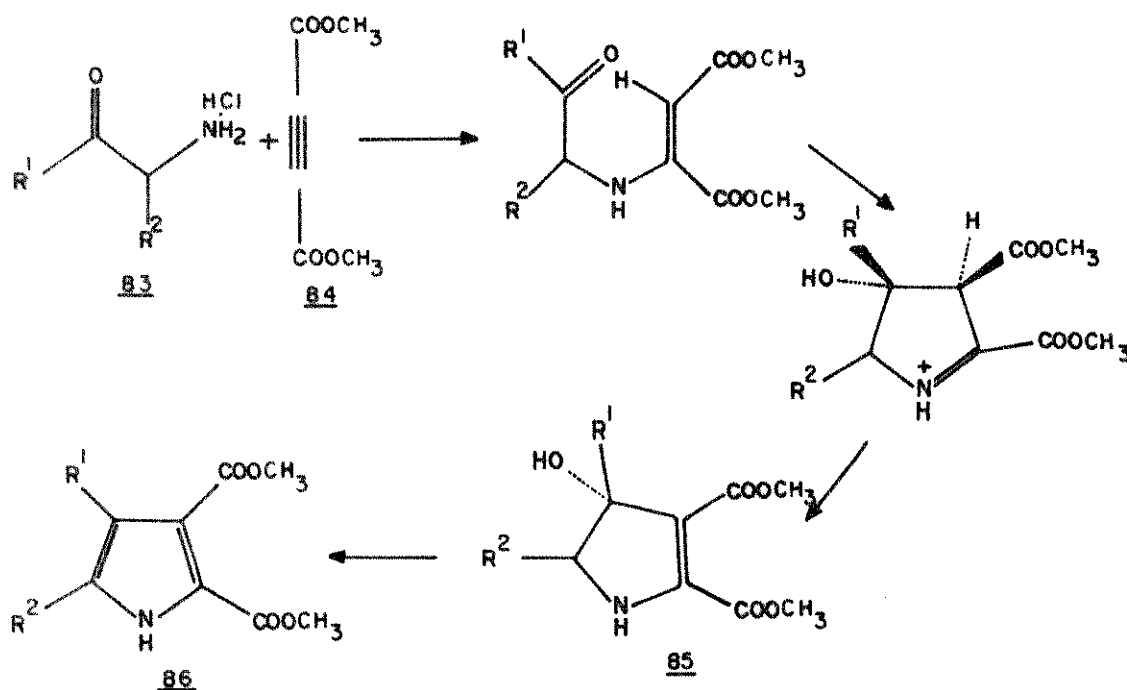
As α -aminocetonas 83 também reagem com ésteres acetile

nodicarboxilatos 84 para formar pirróis 86 (esquema 20) ⁽²⁸⁾; esta reação deve ser efetuada em presença de uma base relativamente fraca para evitar que 83 dimerize, formando dihidropirazinas. Efetuando-se a reação em presença de base tem-se a α -aminocetona, predominantemente na forma de sal e apenas uma concentração muito baixa da amina livre, suficiente para evitar a dimerização e adequada para a adição ao éster presente no meio reacional. Por exemplo, refluxando-se quantidades equimolares de α -aminopropiofenona hidrocloreto, 83a, acetileno dimetildicarboxilato, 84, e acetato de sódio, em metanol, após dez minutos observa-se a precipitação do cloreto de sódio; filtrando-se e evaporando-se o solvente obtém-se o dihidropirrol 85a com bons rendimentos; este composto pode, em presença de traços de ácido, ser convertido no pirrol correspondente 86a. Este método é bastante conveniente uma vez que os pirróis formados apresentam grupos ésteres nas posições 2 e 3; estes substituintes podem ser removidos, seletivamente, através do deslocamento por outros grupos substituintes.

Schulte e colaboradores ⁽²⁹⁾, em 1965, desenvolveram um método de preparar pirróis 1,2-, 2,5- ou 1,2,5-substituídos, 88, com bons rendimentos, através da reação entre butadiinos 87 e amônia, aminas alifáticas primárias ou aminas aromáticas primárias, como mostrado no esquema 21. Esta reação é efetuada a 140-160°C, em presença de quantidades catalíticas de cloreto de cobre(I). Um procedimento semelhante a esse foi utilizado pelos mesmos autores para sintetizar o 1-p-toluilpirrol, 90, a partir da reação entre 1-metoxi-1-buten-3-in, 89 e p-toluilamina, a 150°C, em presença de cloreto de cobre(I) (esquema 22). Nesta mesma reação forma-se também a quinolina 91.

A reação de sais quaternários de isooxazolas não subs-

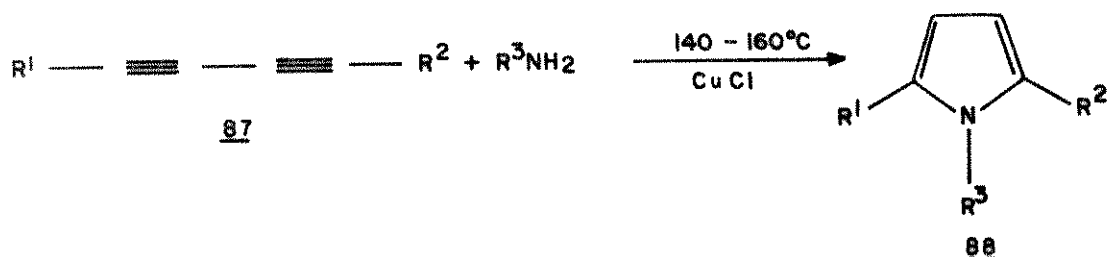
ESQUEMA 20



	R ¹	R ²	Rendimento (%)
a.	C ₆ H ₅	CH ₃	80
b.	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	44
c.	CH ₃	CH ₃	20

tituídas na posição 3, 92, com iodeto de benzilmagnésio, fornece derivados da 4-isooxazolína, 93, além do produto derivado da abertura do anel, 94 (esquema 23). Refluxando-se uma solução de 93, em xileno, por 2,5 horas, obtém-se os pirróis correspondentes, 95, com bons rendimentos⁽³⁰⁾. Na verdade, este processo não constitui um método geral de sintetizar pirróis, ele apenas ilustra um novo método de sintetizar 4-isooxazolinas e uma de suas características que é a de se rearranjar, termicamente, formando pirróis.

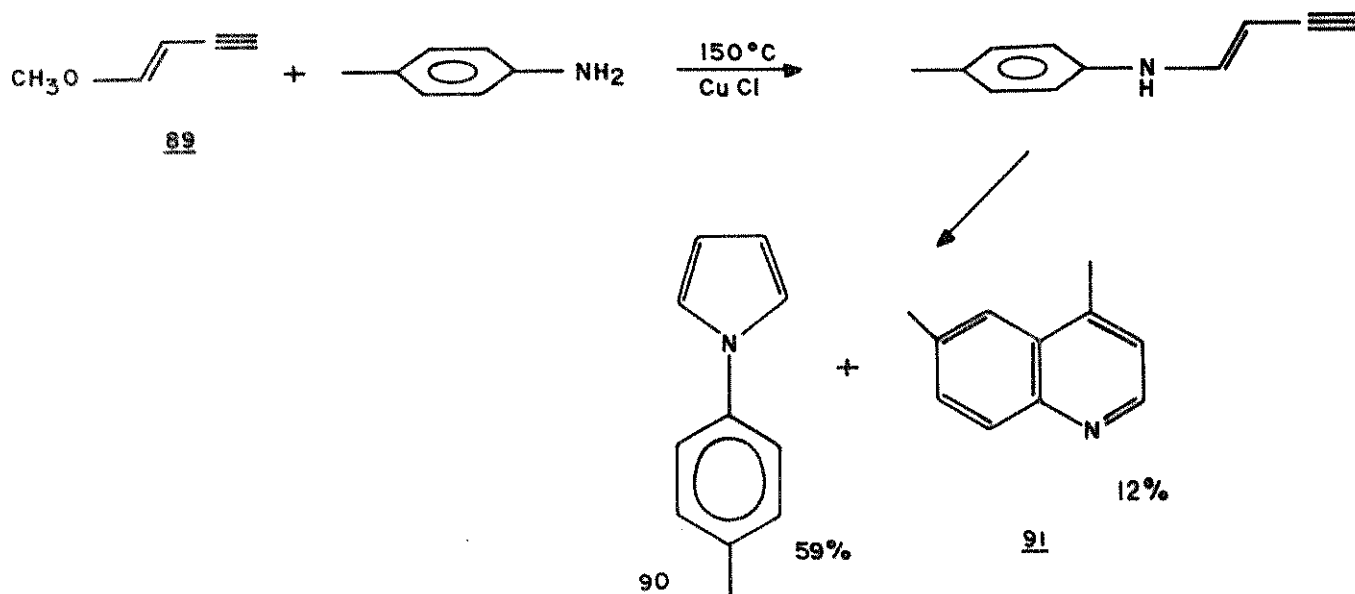
ESQUEMA 21



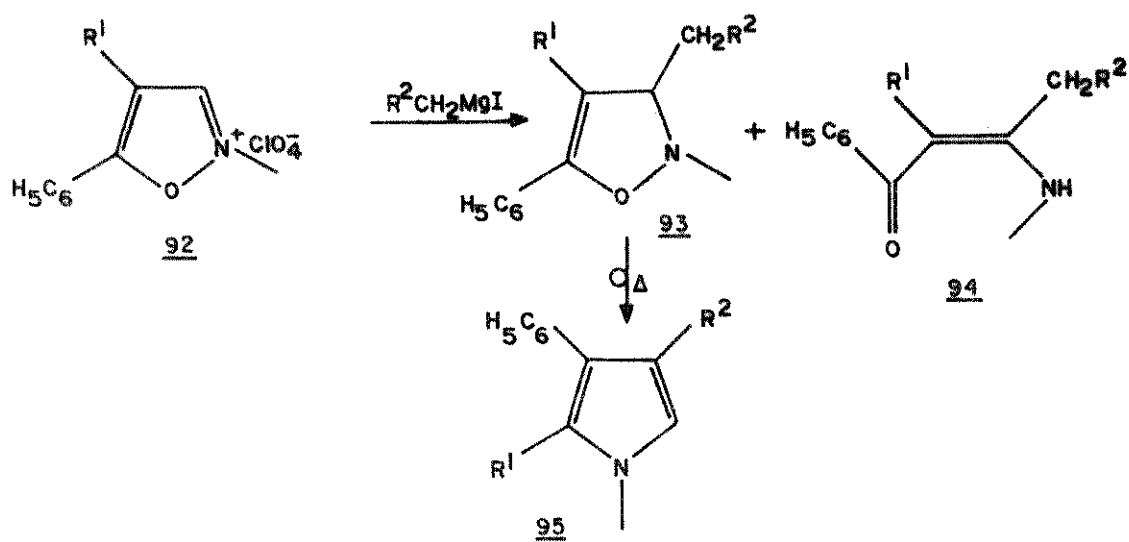
	R ¹	R ²	R ³	Rendimento (%)
a.	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	73
b.	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	77
c.	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	72
d.	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₄ H ₉	76
e.	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	71
f.	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ -p-Cl	85
g.	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ -p-OH	75
h.	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	87
i.	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	36
j.	H	H	H	40

As p-tosil-acetoisonitrilas 96 reagem com cetonas, cianetos e ésteres α, β -insaturados 97, em meio básico, para formar os pirróis 98 (esquema 24) ⁽³¹⁾. Este é um método bastante simples que permite obter 3-acilpirróis 98, sem substituintes nas posições 1 e 2, os quais seriam muito difíceis de serem sintetizados por outras vias ⁽³²⁾. Contudo, este método não pode ser aplicado na síntese de 3-formilpirróis ($\text{R}^3 = \text{CHO}$) uma vez que o ânion de 96, que se for

ESQUEMA 22



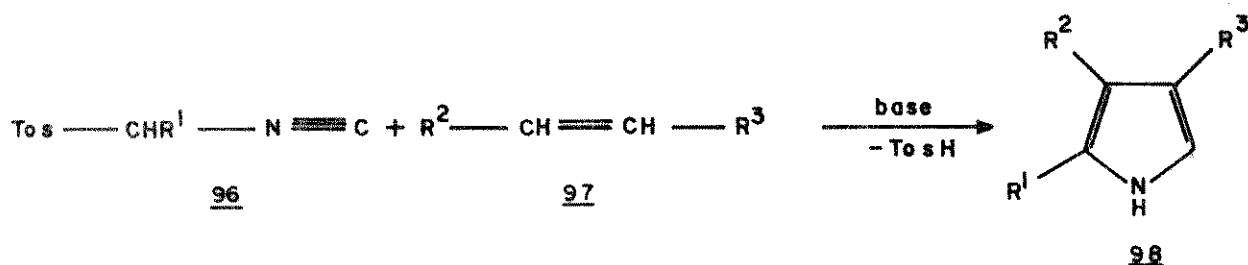
ESQUEMA 23



	R^1	R^2	Rendimiento (%)
a.	CH_3	C_6H_5	60
b.	H	C_6H_5	59
c.	H	$\text{C}_6\text{H}_4-\text{p}-\text{CH}_3$	67
d.	H	$\text{C}_6\text{H}_4-\text{p}-\text{Cl}$	74

ma no decorrer da reação, atacaria o carbono carbonílico, ao invés de atacar o carbono insaturado de 97, como observado por van Leusen e colaboradores⁽³³⁾.

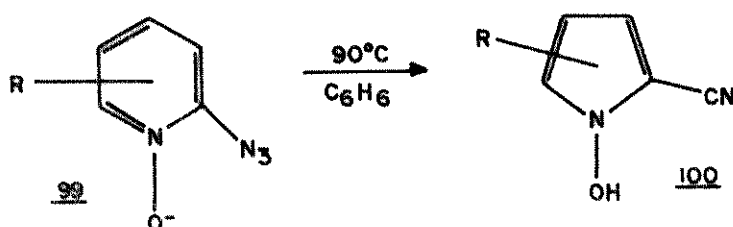
ESQUEMA 24



	R ¹	R ²	R ³	Rendimento (%)
a.	H	C ₆ H ₅	COCH ₃	70
b.	H	CH ₃	COCH ₃	45
c.	H	H	COCH ₃	15
d.	H	C ₆ H ₅	COC ₆ H ₅	70
e.	H	C ₆ H ₅	COOCH ₃	70
f.	H	CH ₃	COOCH ₃	64
g.	H	C ₆ H ₅	CN	35
h.	H	CH ₃	CN	50
i.	H	H	CN	10
j.	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	COOCH ₃	23

Abramovitch e Cue⁽³⁴⁾ observaram que na decomposição - térmica de 2-azotetopiridinas-1-óxido, 99, formam-se 2-ciano-1-hidroxipirróis, 100, com bons rendimentos (esquema 25). Uma vez que a temperatura em que ocorre a termólise de 99 é mais baixa que aquela em que, normalmente, os azotetos se decompõem (cerca de 120°C), acredita-se que este processo não ocorra através de um intermediário nitreno mas sim, que a eliminação de nitrogênio e a abertura do anel ocorram segundo um passo concertado.

ESQUEMA 25



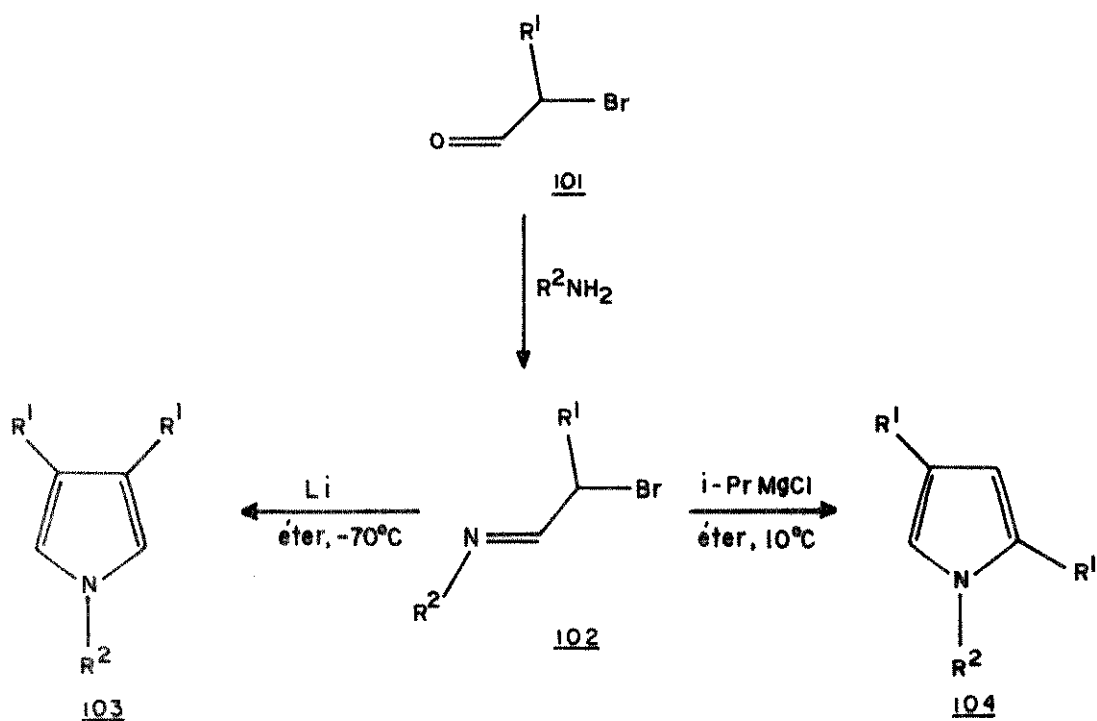
		a.	b.	c.	d.	e.
<u>99</u>	R.	H	4-CH ₃	5-CH ₃	6-CH ₃	5-Cl
<u>100</u>	R.	H	3-CH ₃	4-CH ₃	5-CH ₃	4-Cl

As α -bromoiminas 102, formadas a partir da reação entre α -bromoaldeído 101 e aminas primárias, podem ser convertidas, a baixas temperaturas, nos pirróis 103 e 104 através da reação com lítio e cloreto de isopropilmagnésio, respectivamente (esquema 26), como descrito por Duhamel e colaboradores⁽³⁵⁾. Observa-se assim que através deste método pode-se preparar, facilmente, pirróis 1, 3,4-, 103, e 1,2,4-trissubstituídos, 104. Pode-se ainda obter os respectivos pirróis 3,4- e 2,4-dissubstituídos através da reação de 103 e 104 com sódio, em amônia líquida.

Um dos poucos métodos fotoquímicos de preparar pirróis envolve a irradiação de piridazinas N-óxido, 105, na presença de aminas primárias, à temperatura ambiente, onde obtêm-se os pirróis 106 com rendimentos de 3-15% (esquema 27)⁽³⁶⁾. Uma vez que os rendimentos observados são muito baixos, a utilização deste método é pouco viável quando se deseja utilizar o produto da reação para outros fins.

A 2,4,5,7-tetrafenil-1,3-oxazepina, 107, sofre rearranjo térmico para formar o 2,4,5-trifenil-3-benzoilpirrol, 108a, com

ESQUEMA 26

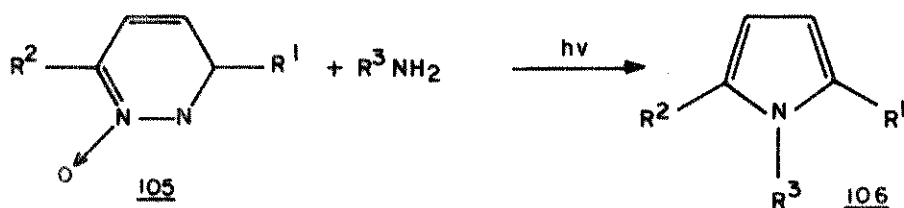


	R ¹	R ²	Rend. (%)		R ¹	R ²	Rend. (%)
<u>175</u> a.	CH ₃ CH ₂	t-Bu	32	<u>176</u> a.	CH ₃ CH ₂	t-Bu	46
b.	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	28	b.	n-Pr	CH ₃ CH ₂	51
c.	CH ₃ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	20	c.	n-Pr	i-Pr	58
				d.	n-Pr	C ₆ H ₅ CH ₂	36
				e.	n-Pr	H	

rendimento de 96%⁽³⁷⁾. Por outro lado, na hidrólise ácida de 107 obtém-se uma mistura dos pirróis 108a-c e da γ -dicetona 109 (esquema 28). Apesar de produzir 108a com bom rendimento, este método não pode ser aplicado na síntese de outros pirróis uma vez que as 1,3-oxazepinas necessárias são estáveis somente quando substituídas com grupos fenila⁽³⁸⁾ ou ciano⁽³⁹⁾.

Koch e Schäfer⁽⁴⁰⁾ sintetizaram vários pirróis através da eletrólise, em metanol, de olefinas vicinais dissustituídas,

ESQUEMA 27

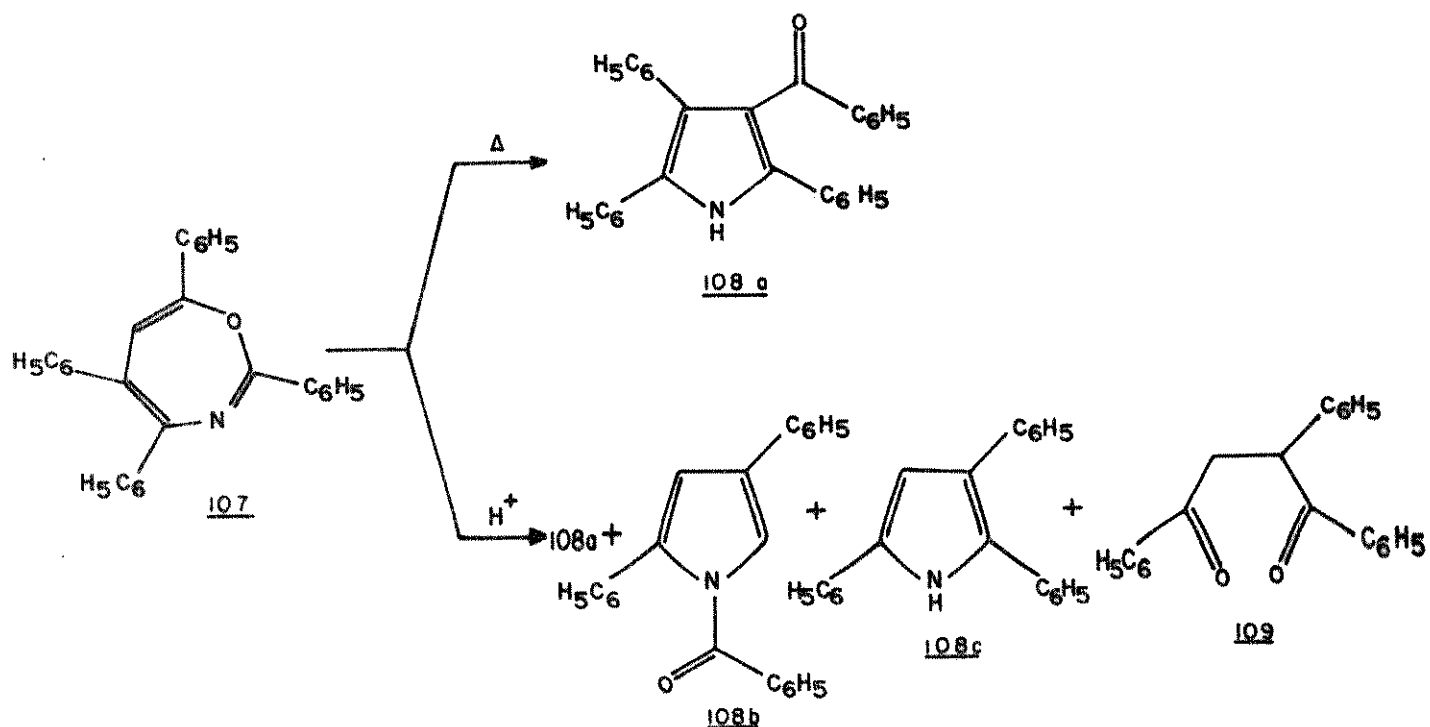


	R ¹	R ²	R ³	Rendimento (%)
a.	H	H	n-C ₄ H ₉	8-9
b.	H	H	C ₆ H ₁₁	12
c.	H	H	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	13
d.	H	H	C ₆ H ₅	7
e.	H	CH ₃	n-C ₄ H ₉	9-10
f.	H	CH ₃	C ₆ H ₁₁	11
g.	H	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	13-15
h.	H	CH ₃	C ₆ H ₅	7-8
i.	H	CH ₃	n-C ₄ H ₉	6
j.	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₁₁	3-4
l.	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	7
m.	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	4

110, que apresentam um grupo doador NHR¹ e um grupo retirador de elétrons R² (esquema 29). A formação de pirróis substituídos simetricamente, 113, indica que deve ocorrer uma dimerização de 111 através de radical, que leva à formação de 112; os pirróis 113 são, finalmente, formados através da ciclização e eliminação da amina.

Na reação entre cis-but-2-eno-1,4-diol, 114, e aminas primárias, em presença de quantidades catalíticas de paládio metálico, obtém-se pirróis N-substituídos, 63, com bons rendimentos (41) (esquema 30). Este método é, de certo modo, mais vantajoso

ESQUEMA 28

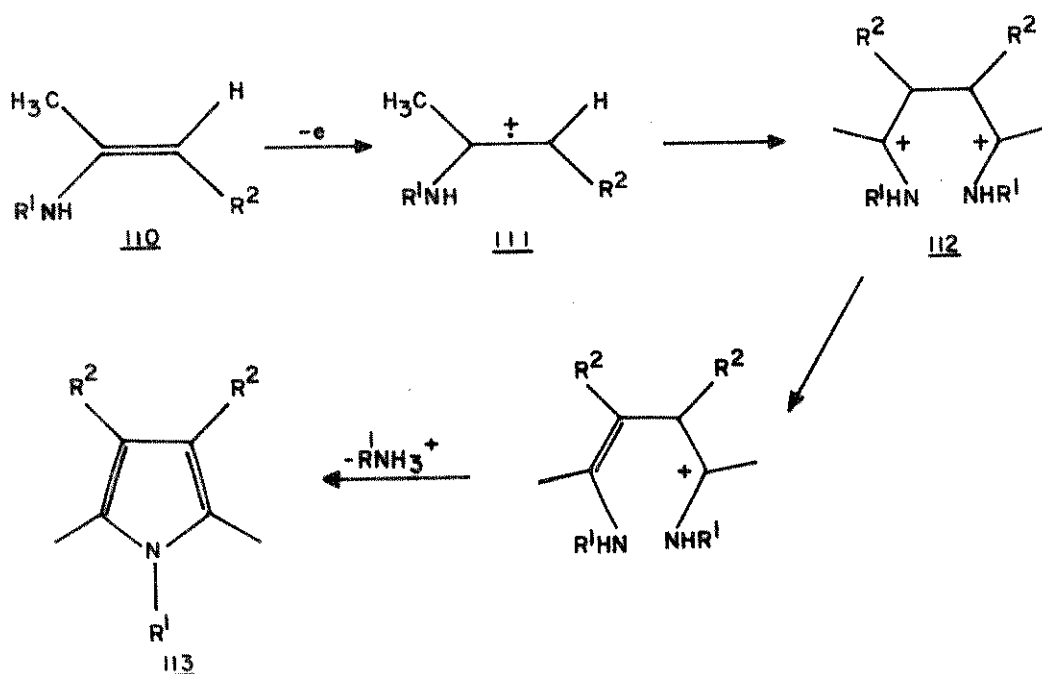


que aqueles que requerem as γ -dicetonas ou seus derivados, haja visto que estas são, normalmente, difíceis de serem obtidas e ainda, os rendimentos nem sempre são satisfatórios.

A condensação de cetonas ou aldeídos que possuem um grupo metileno ativado, 115, com monohidrazonas derivadas do glicoxal 116, produz o correspondente derivado de hidrazonoetilideno, 117, que pode ser reduzido para pirróis, 118, pirrolinas, 119, ou pirrolidinas, 120⁽⁴²⁾ (esquema 31). Através da hidrogenação catalítica de 117 obtém-se 119 com rendimento de 81% quando o tempo de reação é de apenas três horas; se o tempo de reação for de 48 horas, obtém-se 120 com rendimentos de 87%. 119 pode ser convertida em 118 através da desidrogenação catalítica, com rendimento de 93%. Contrariamente, na conversão direta de 117 em 118, utilizando-se ditionito de sódio, os rendimentos observados são da ordem de 21-48%.

Algumas hidrazonoetilideno 117, na reação com borohidre

ESQUEMA 29

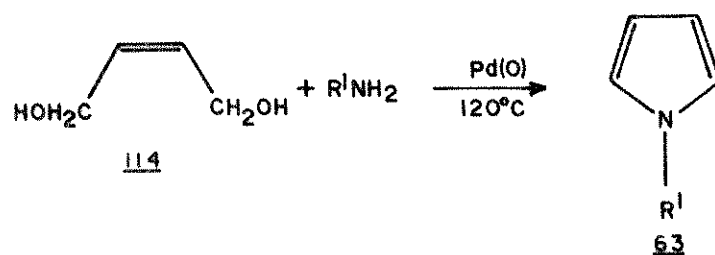


	R ¹	R ²	Rendimento (%)
a.	H	COOCH ₃	34
b.	CH ₃	COOCH ₃	36
c.	H	COCH ₃	16
d.	CH ₂ C ₆ H ₅	COOCH ₃	45
e.	C ₆ H ₅	COOCH ₃	12

to de sódio, produzem os álcoois correspondentes 121, que podem ser convertidos em N-aminopirróis 122 pela ação de ácidos ou por aquecimento⁽⁴²⁾. 122, através da hidrogenação catalítica com Raney-Níquel, forma o pirrol correspondente 118, com rendimento de 91-93% (esquema 32). Este método de sintetizar pirróis é muito vantajoso, uma vez que os três passos envolvidos ocorrem com bons rendimentos.

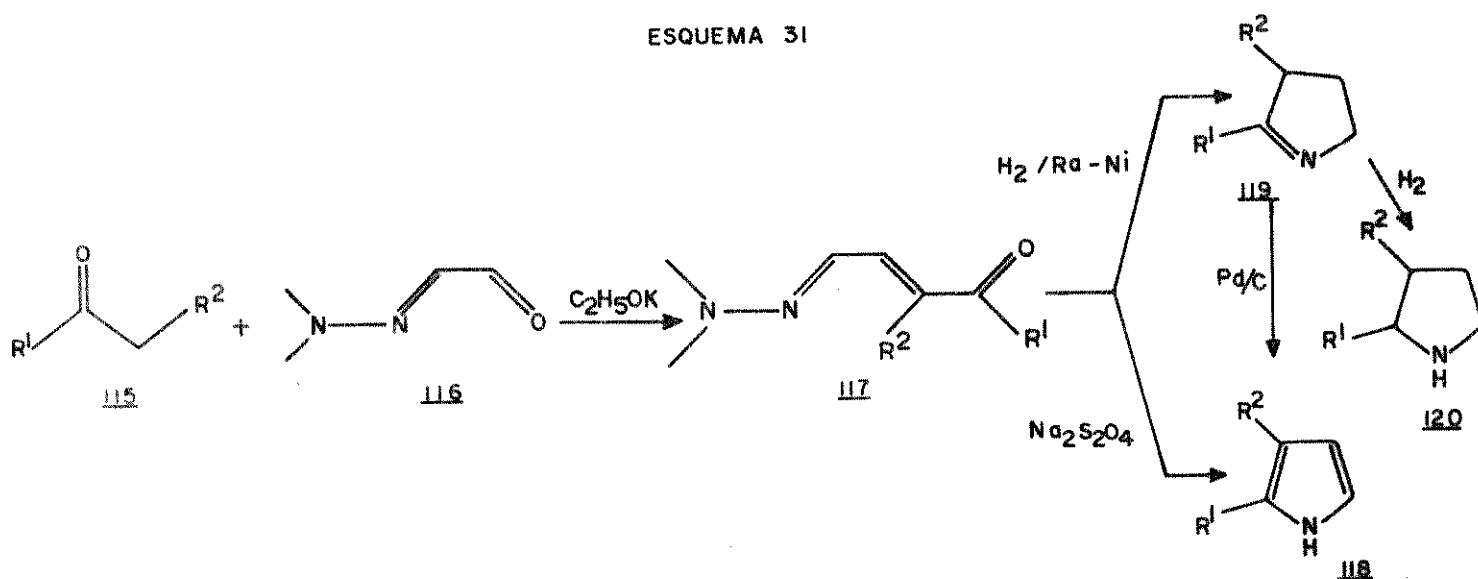
Recentemente, Trost e Keinan⁽⁴³⁾ observaram que o tratamento de α -dicetonas 123, com brometo de vinilmagnésio leva a

ESQUEMA 30



	R ¹	Rendimento (%)
j.	CH ₂ CH ₂ OH	87
m.	C ₆ H ₅	46
o.	C ₆ H ₁₁	89
p.	n-C ₆ H ₁₃	93

ESQUEMA 31

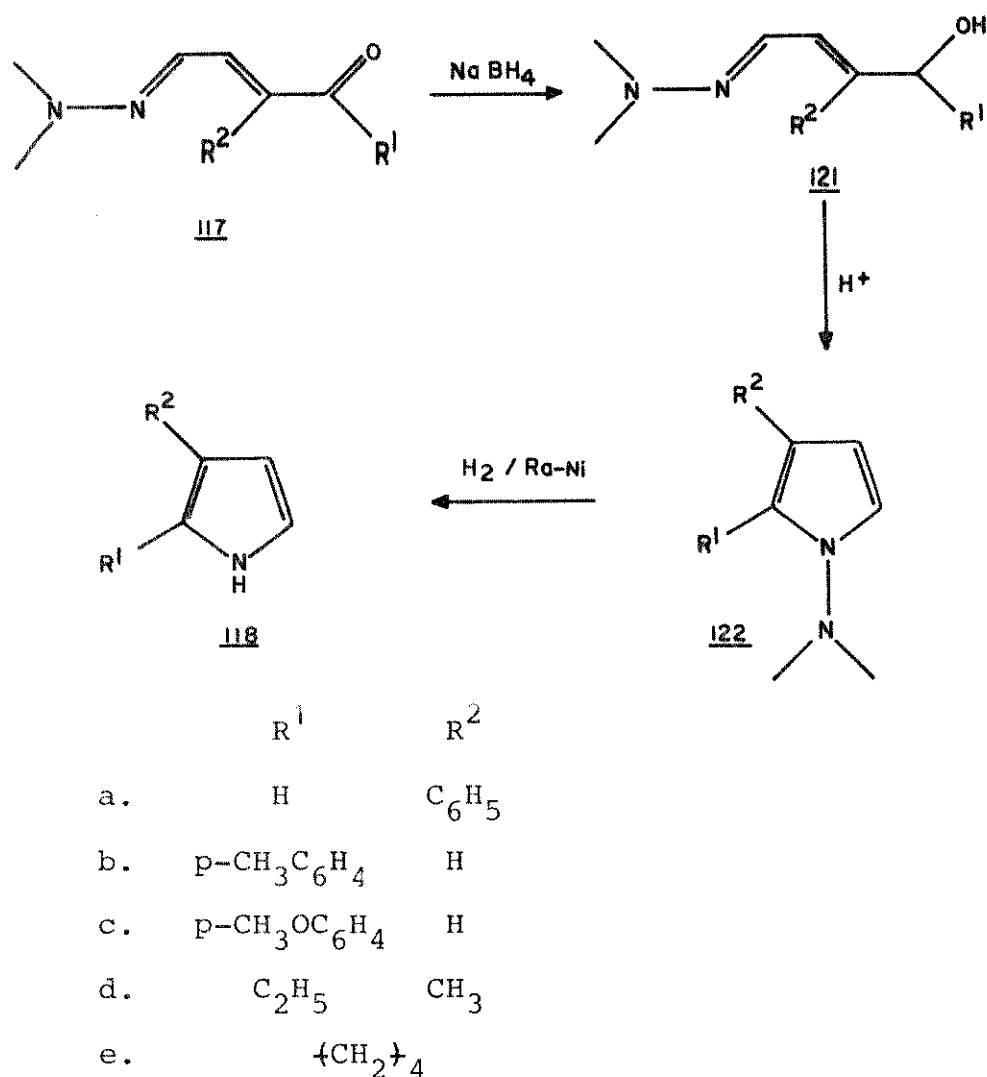


	R ¹	R ²
a.	H	C ₆ H ₅
b.	p-CH ₃ C ₆ H ₄	H
c.	p-CH ₃ OC ₆ H ₄	H
d.	C ₆ H ₅	OCH ₃

formação do produto de monoadição 124 que pode ser acetilado para

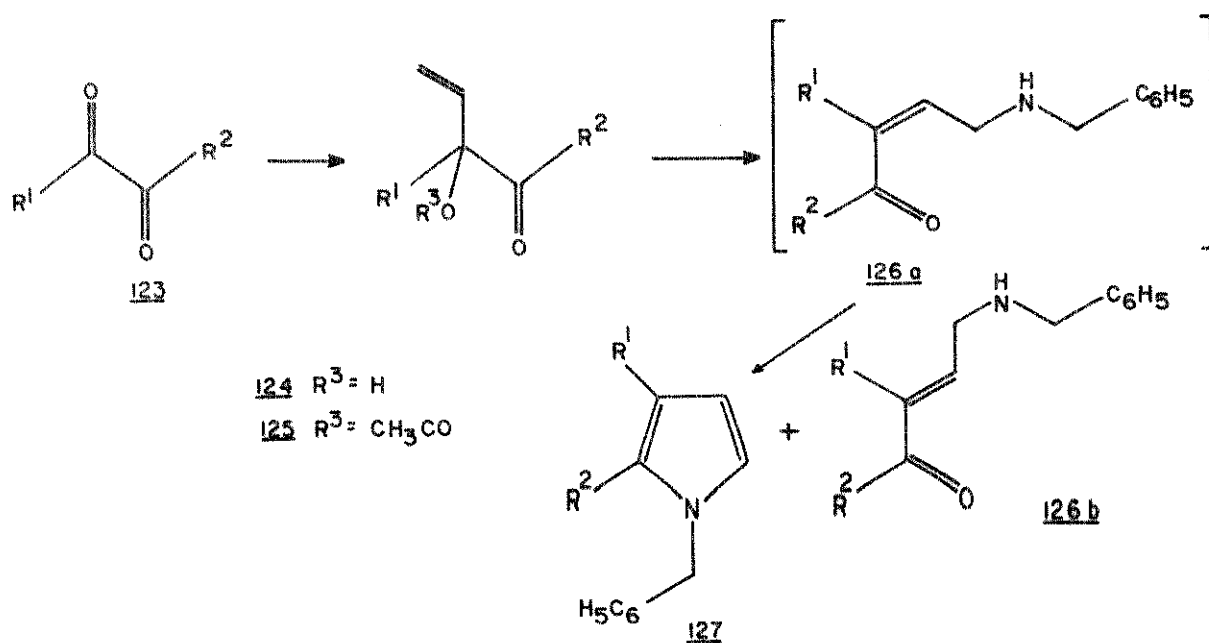
formar 125; 125 reage com benzilamina, na presença de quantidades catalíticas de paládio tetrakis(trifenilfosfina), formando os isômeros 126a e 126b. 126a não pode ser isolado, uma vez que cicliza para formar 127 (esquema 33), sendo que obtêm-se melhores rendimentos quando a reação é efetuada sob refluxo em tolueno. A prin-

ESQUEMA 32



cipal desvantagem deste método é que os pirróis 127 não são obtidos de forma pura, sendo sempre necessário que se faça cromatografia e, em alguns casos, sublimação dos produtos, para obtê-los de forma pura.

ESQUEMA 33



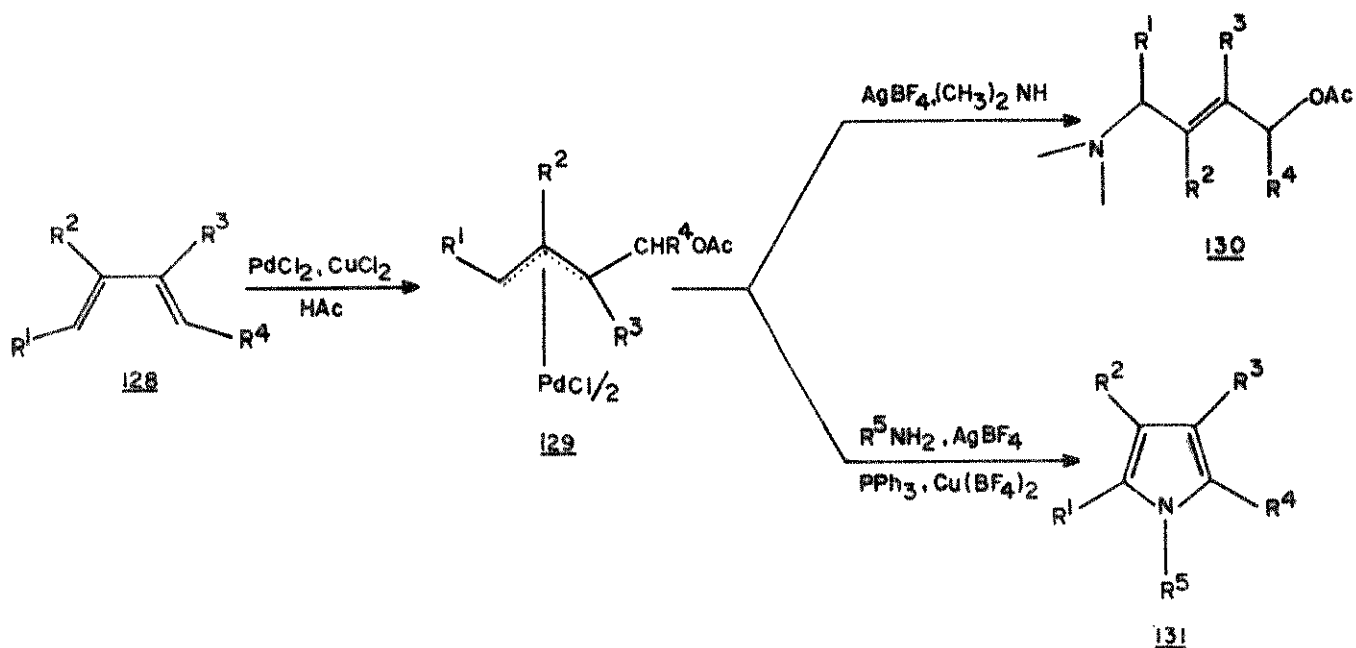
	R^1	R^2	Rendimento (%)
a.	CH_3	CH_3	60
b.	C_6H_5	C_6H_5	47
c.		$(CH_2)_4$	58
d.	C_6H_5	H	65*
e.	H	C_6H_5	9*

* obtidos na mesma reação

Os dienos-1,3,128, reagem com aminas, em presença de quantidades catalíticas de paládio (II), formando 1-acetoxi-4-amino-2-alcenos, 130⁽⁴⁴⁾; quando utiliza-se uma amina primária 130 sofre uma ciclização catalizada por paládio para formar os pirróis 131 (esquema 34). Assim, na reação de 128 com dicloreto de paládio e acetato de cobre, em ácido acético, forma-se, inicialmente, o complexo π -alílico 129; o tratamento deste com aminas primárias, em presença de $AgBF_4$, Ph_3P e $Cu(II)$ fornece os pirróis

131. Uma vez que este método é limitado apenas pela disponibilidade de dos dienos-1,3, 128, e, diante do recente desenvolvimento na

ESQUEMA 34



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Rendimento (%)
a.	H	H	H	H	C ₆ H ₅ CH ₂	54
b.	H	CH ₃	H	H	C ₆ H ₅ CH ₂	20
c.	H	CH ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅ CH ₂	14
d.	CH ₃	H	H	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	22
e.	CH ₃	H	H	H	C ₆ H ₅ CH ₂	24

síntese destes compostos ⁽⁴⁵⁾, este método parece ser bastante conveniente para sintetizar pirróis; infelizmente, os autores não o aplicaram utilizando outros grupos funcionais substituintes no dieno. Acreditamos que este método deva ser limitado apenas a dienos-1,3 que apresentam substituintes não volumosos, haja visto que a formação de 129 deva ser inibida por estes; essa idéia pode ser confirmada observando-se a queda no rendimento de 131 resul-

tante da introdução de grupos metila no dieno.

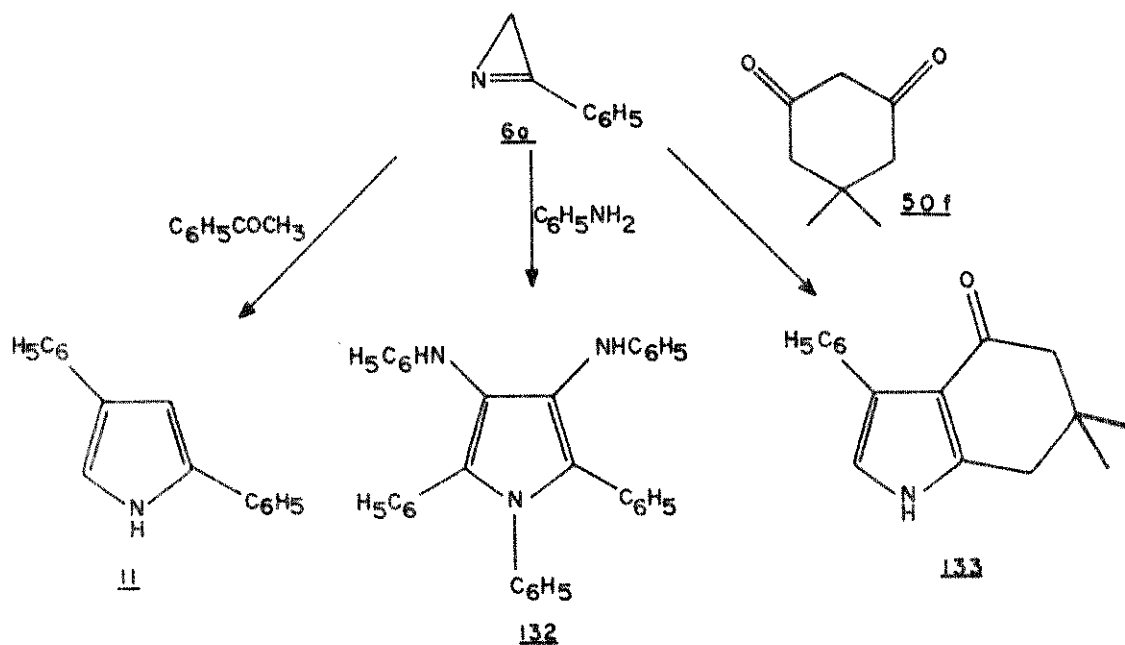
1a. Síntese de Pirróis a Partir de Reações Envolvendo 2H-Azirinas

As 2H-azirinas constituem-se em reagentes extremamente utilizados como compostos de partida na síntese de um grande número de compostos heterocíclicos, tanto os já conhecidos como os novos correntemente sintetizados. Embora a maioria das reações procedam, formalmente, via cicloadição, algumas delas fornecem produtos de cadeia aberta. São conhecidos exemplos em que as reações de cicloadição procedem via clivagem, tanto das ligações C-N ou C-C, como da ligação C=N⁽⁴⁶⁾.

Nos últimos anos, após o desenvolvimento de métodos gerais de síntese destes heterociclos, como mostrado no capítulo anterior, intensificou-se muito a química das 2H-azirinas⁽⁴⁷⁾. Existem muitas reações envolvendo estes heterociclos, nas quais ocorre a formação de pirróis; porém, nenhuma delas constitui-se num método geral de preparação destes compostos. Por exemplo, a 3-fenil-2H-azirina, 6a, reage com acetofenona, em presença de dimetil sulfinilcarbanion, formando o 2,4-difenilpirrol, 11⁽⁴⁸⁾; esta mesma azirina, quando tratada com anilina e subsequente hidrólise ácida, forma o 3,4-dianilino-1,2,5-trifenilpirrol, 132, porém, em pequena quantidade⁽⁴⁹⁾. 6a reage também com dimedona, 50f, em xileno a 145°C, formando o indol correspondente, 133, com rendimento de 42%⁽⁵⁰⁾ (esquema 35).

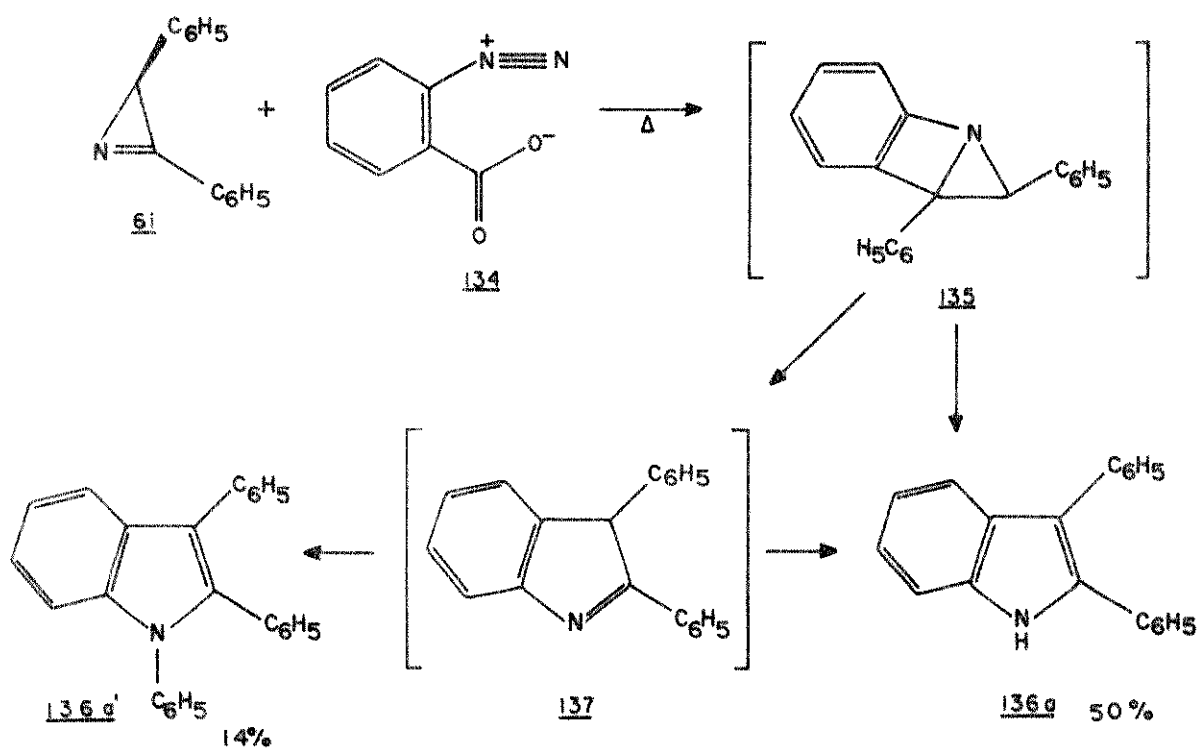
A 2,3-difenil-2H-azirina, 6i, reage com benzino, obtido termicamente a partir do benzenodiazonium-2-carboxilato, 134, formando uma mistura de 2,3-difenilindol, 136a, e 1,2,3-trifenilindol, 136a⁽⁵¹⁾. Esta reação deve ocorrer segundo a formação inicial do intermediário 135 que se rearranja para formar 136a e 137;

ESQUEMA 35



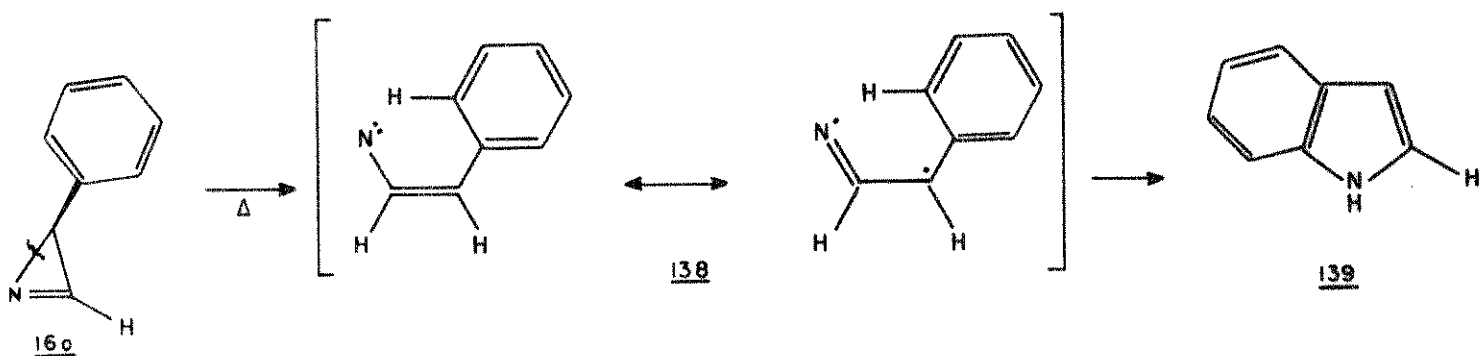
este último pode então formar o indol **136a'**, como mostrado no esquema 36.

ESQUEMA 36



A partir de 1968, o rearranjo térmico de 2H-azirinas tem sido muito estudado e, em muitos destes, pode-se obter compostos heterocíclicos que variam de acordo com os substituintes da azirina. Taniguchi e colaboradores⁽⁵²⁾ observaram que a 2H-azirina 16o, que apresenta um grupo fenila na posição 2, sofre rearranjo térmico para formar o correspondente indol 139; esta reação deve ocorrer segundo a ruptura da ligação simples carbono-nitrogênio, que leva à formação do intermediário vinilnitreno 138; neste intermediário ocorre, finalmente, uma inserção do nitrogênio na ligação carbono-hidrogênio do grupo fenila formando o indol correspondente, como mostrado no esquema 37.

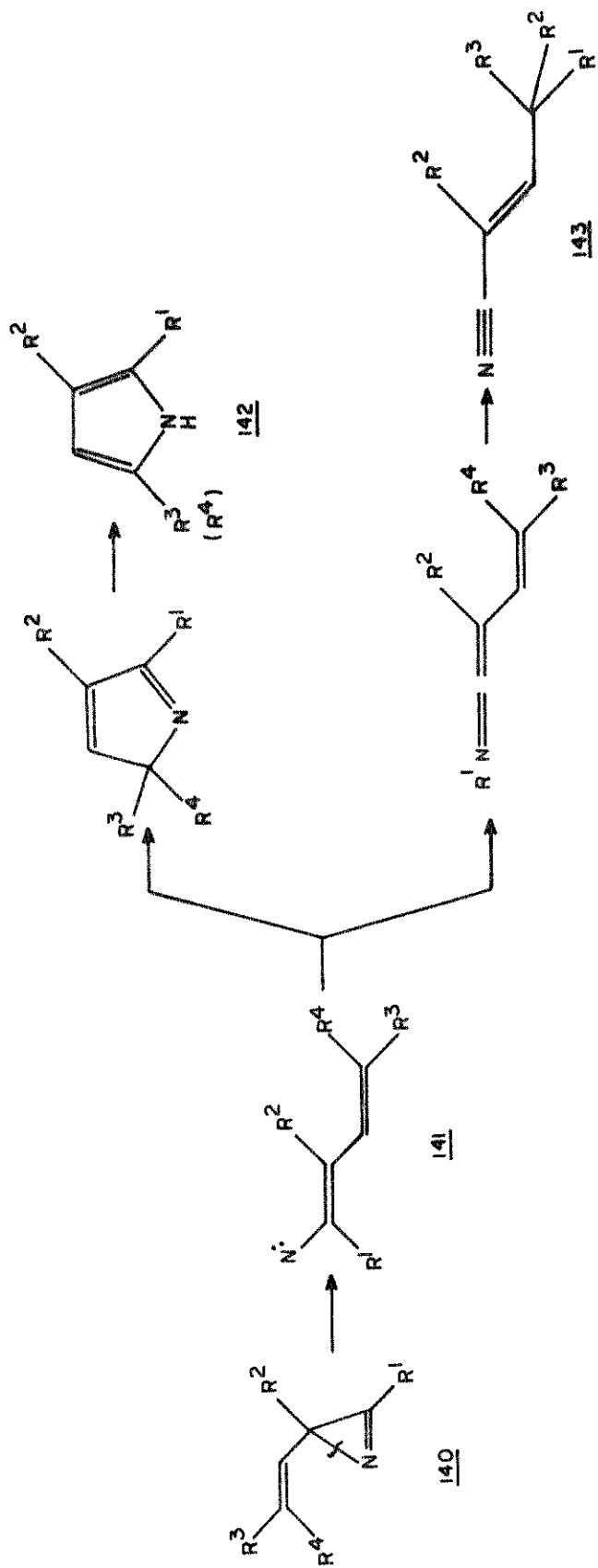
ESQUEMA 37



Posteriormente, em 1972, Taniguchi e colaboradores⁽⁵³⁾ estudaram o rearranjo térmico de 2-vinil-2H-azirinas 140 e novamente observaram que a formação dos produtos 142 e 143 podia ser explicada pela ruptura da ligação simples carbono-nitrogênio, formando o intermediário vinilnitreno 141, como mostrado no esquema 38.

Padwa e colaboradores⁽⁵⁴⁾ também estudaram o rearranjo térmico intramolecular de 2H-azirinas que apresentam insaturação na cadeia lateral; observaram que a 2-(2-metilacrilato)-3-fenil--

ESQUEMA 38



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
a.	H	H	C ₆ H ₅	H
b.	H	C ₆ H ₅	H	CH ₃
c.	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
d.	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅

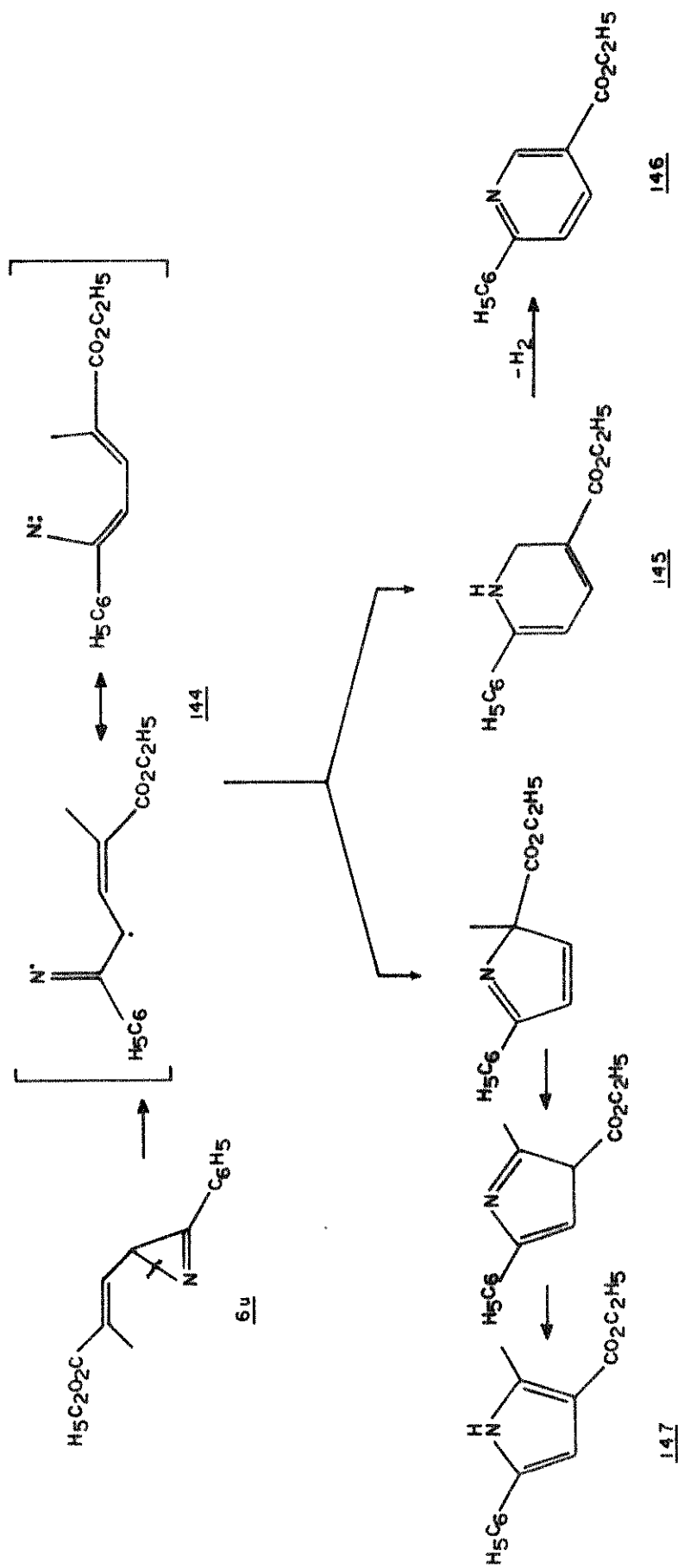
-2H-azirina, 6u, quando refluxada em xileno, durante dez horas, forma uma mistura de 2-metil-3-carbetoxi-5-fenilpirrol, 147, e 2-fenil-5-carbetoxipiridina, 146 (esquema 39). Novamente, este processo pode ser interpretado em termos da ruptura inicial da ligação simples carbono-nitrogênio, formando o intermediário vinilnitreno 144 que, finalmente, rearranja-se para formar o pirrol correspondente, 147. Por outro lado, a formação de 146 pode ser interpretada como ocorrendo através de uma inserção do nitrogênio na ligação carbono-hidrogênio do grupo metila de 144 seguindo-se então a oxidação da dihidropiridina 145 para formar, finalmente, a piridina 146.

A 2H-azirina 6o, obtida a partir da reação entre 2-formil-3-fenil-2H-azirina, 6k, e o trifenilfosforano, quando aquecida, sofre ruptura na ligação simples carbono-nitrogênio formando um intermediário vinilnitreno que, finalmente, cicliza para formar o pirrol 148⁽⁵⁴⁾ (esquema 40).

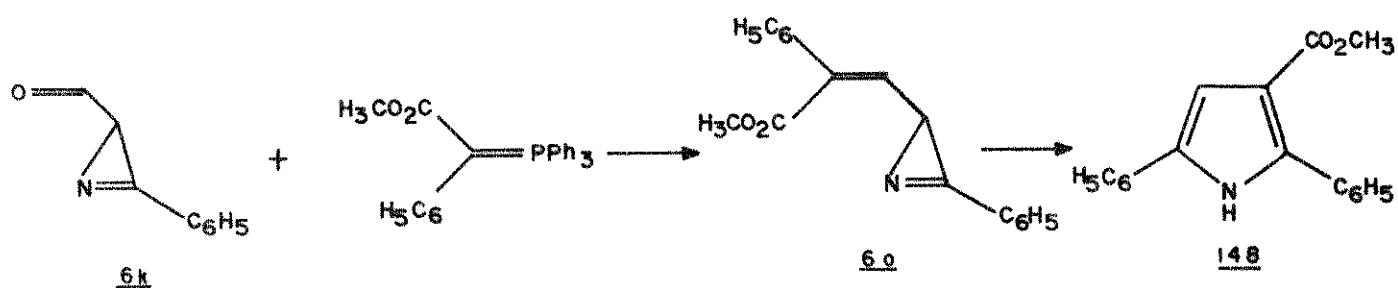
Padwa e colaboradores estudaram também o rearranjo térmico das 2-vinil-3-fenil-2H-azirinas 6p-t e afirmaram que a 2-(4-carbometoxibuta-1,3-dienil)-3-fenil-2H-azirina, 6t, sob refluxo, em benzeno, durante duas horas, forma a azepina 149⁽⁵⁴⁾. Posteriormente, Taniguchi e colaboradores⁽⁵⁵⁾, estudando o rearranjo térmico de 6p-t observaram que, na realidade, não se formam as azepinas propostas por Padwa, mas sim, formam-se os vinilpirróis 150, como mostrado no esquema 41.

A presença de outros grupos funcionais conjugados com o grupo vinila de 6u-x não afeta o curso do rearranjo térmico destas azirinas, ocorrendo sempre a formação dos pirróis correspondentes 150, como mostrado por Padwa e colaboradores⁽⁵⁶⁾ (esquema 42).

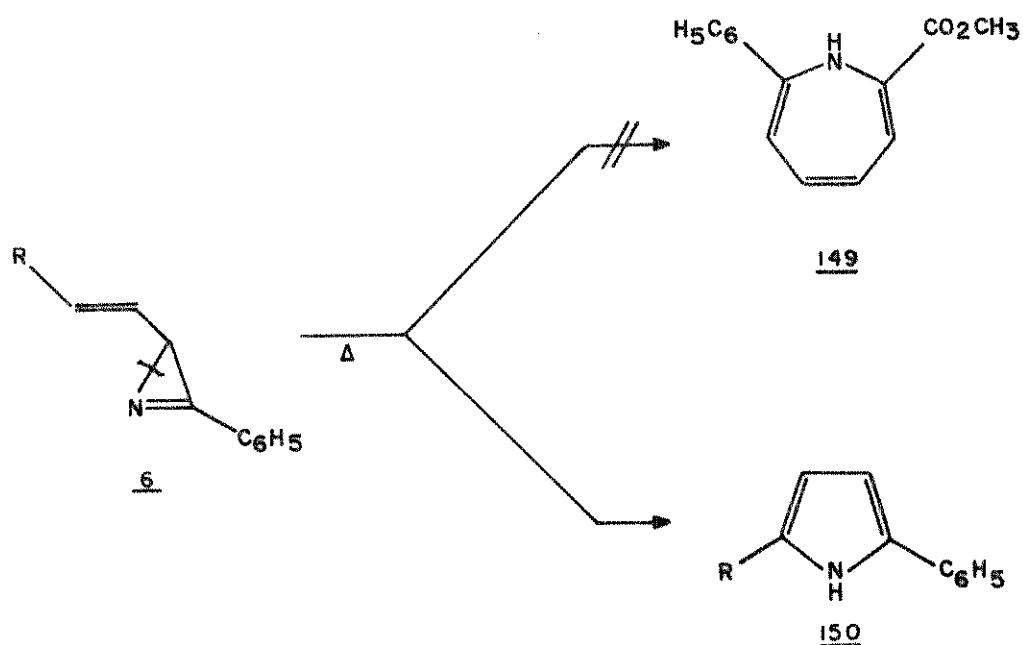
ESQUEMA 39



ESQUEMA 40



ESQUEMA 41



p.

q.

r.

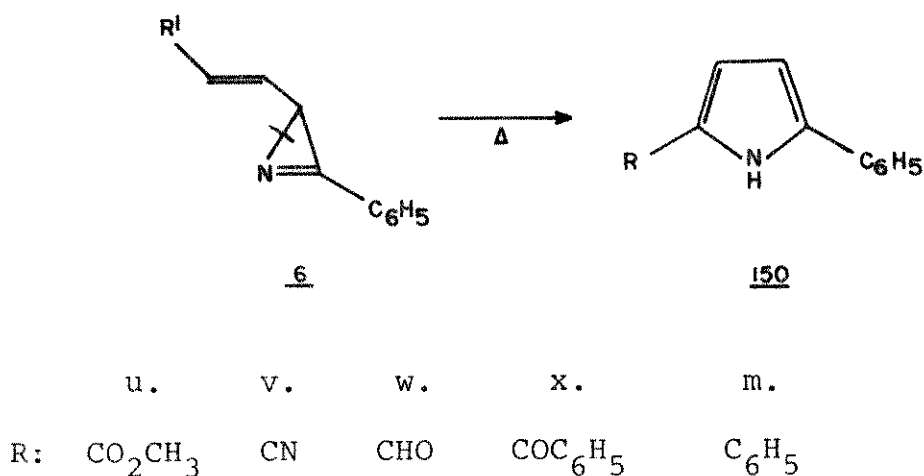
s.

t.

R: $\text{H}_2\text{CC}(\text{CH}_3)-$ $\text{H}_3\text{CCHCH}-$ $\text{H}_3\text{CCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ $\text{H}_3\text{CCH}_2\text{CH}_2-$ $\text{H}_3\text{COOCCHCH}-$

Existem várias reações fotoquímicas envolvendo 2H-azirinas e outros substratos orgânicos, que também levam à formação de pirróis; contudo, essas reações nem sempre apresentam bons rendimentos e os produtos, muitas vezes, são difíceis de serem isolados⁽⁵⁷⁾. A fotoquímica de 2H-azirinas tem sido intensamente estu-

ESQUEMA 42

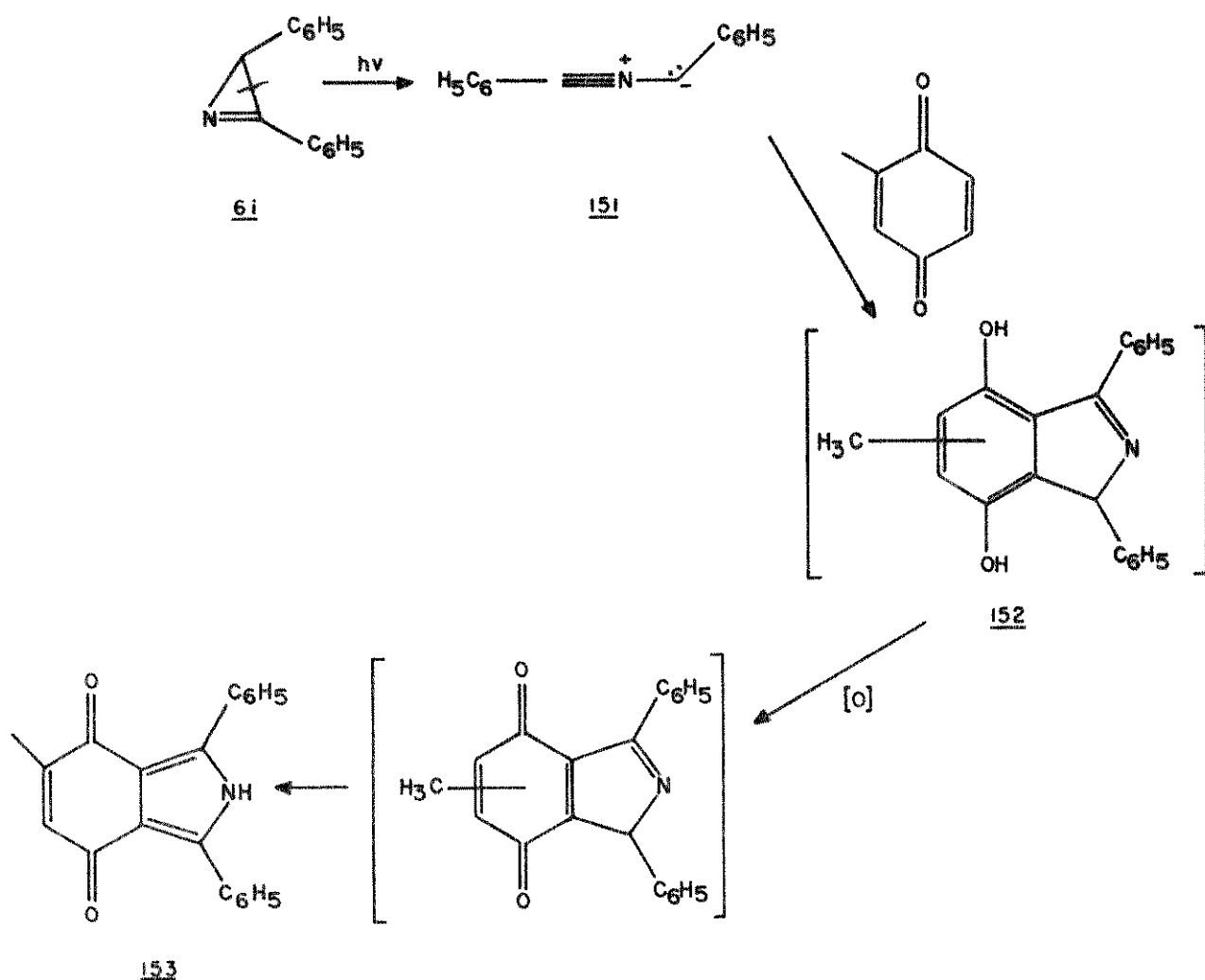


dada por vários grupos; Padwa⁽⁵⁸⁾ e Schmid⁽⁵⁹⁾ mostraram que as 2H-azirinas, através de excitação eletrônica, sofrem abertura, irreversível, na ligação carbono-carbono do seu sistema cíclico, para formar os intermediários nitrilo ilídeos; estes intermediários podem ser interceptados com uma variedade de outros substratos, formando compostos heterocíclicos de cinco membros.

Schmid e colaboradores⁽⁶⁰⁾ observaram que a 2,3-difenil-2H-azirina, 6i, quando irradiada com luz de comprimento de onda 290-350 nm, em presença de 2-metil-1,4-benzoquinona forma o 5-metil-1,3-difenil-2H-isoindol-4,7-diona, 153. Nesta reação ocorre, inicialmente, a formação do intermediário benzonitrila-benzilídeo 151, resultante da ruptura da ligação carbono-carbono da azirina; 151 faz então uma cicloadição à ligação dupla carbono-carbono da benzoquinona formando 152 que, em presença de oxigênio, é convertido no isoindol 153 (esquema 43). Esta reação pode ser estendida para outras quinonas.

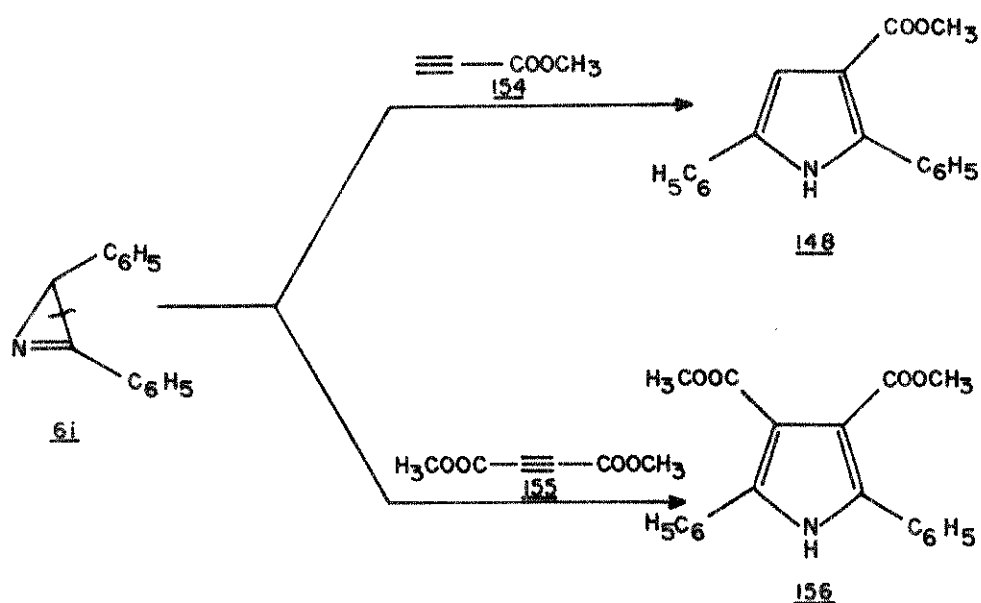
6i reage, fotoquimicamente, com acetilenos ativados

ESQUEMA 43



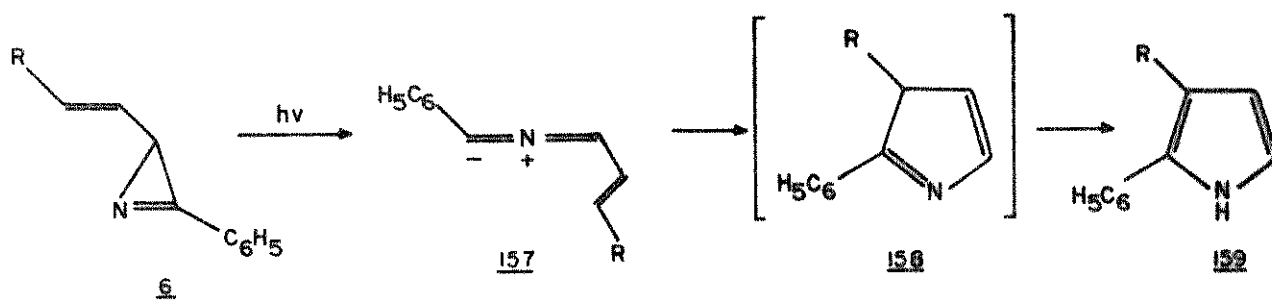
tais como acetileno metilcarboxilato 154 ou acetileno dimetildicarboxilato, 155, para formar os pirróis 148 e 156, respectivamente, com bons rendimentos ⁽⁶¹⁾ (esquema 44). Novamente, essa reação pode ser interpretada como ocorrendo através de uma excitação eletrônica da azirina, que então sofre ruptura na ligação carbono-carbono, formando um intermediário nitrilo ilídeo que, finalmente, reage com o acetileno ativado formando os pirróis correspondentes.

ESQUEMA 44



Padwa e colaboradores⁽⁵⁶⁾ estudaram o rearranjo fotoquímico intramolecular de 2H-azirinas que apresentam, na posição 2, um grupo vinílico substituído; observaram que a fotólise de 6m-u, em benzeno, durante 1,5 h, fornece os pirróis 2,3-dissubstituídos 159, com bons rendimentos (esquema 45).

ESQUEMA 45



	m.	v.	w.	x.	u.
R:	C ₆ H ₅	CN	CHO	COC ₆ H ₅	COOCH ₃

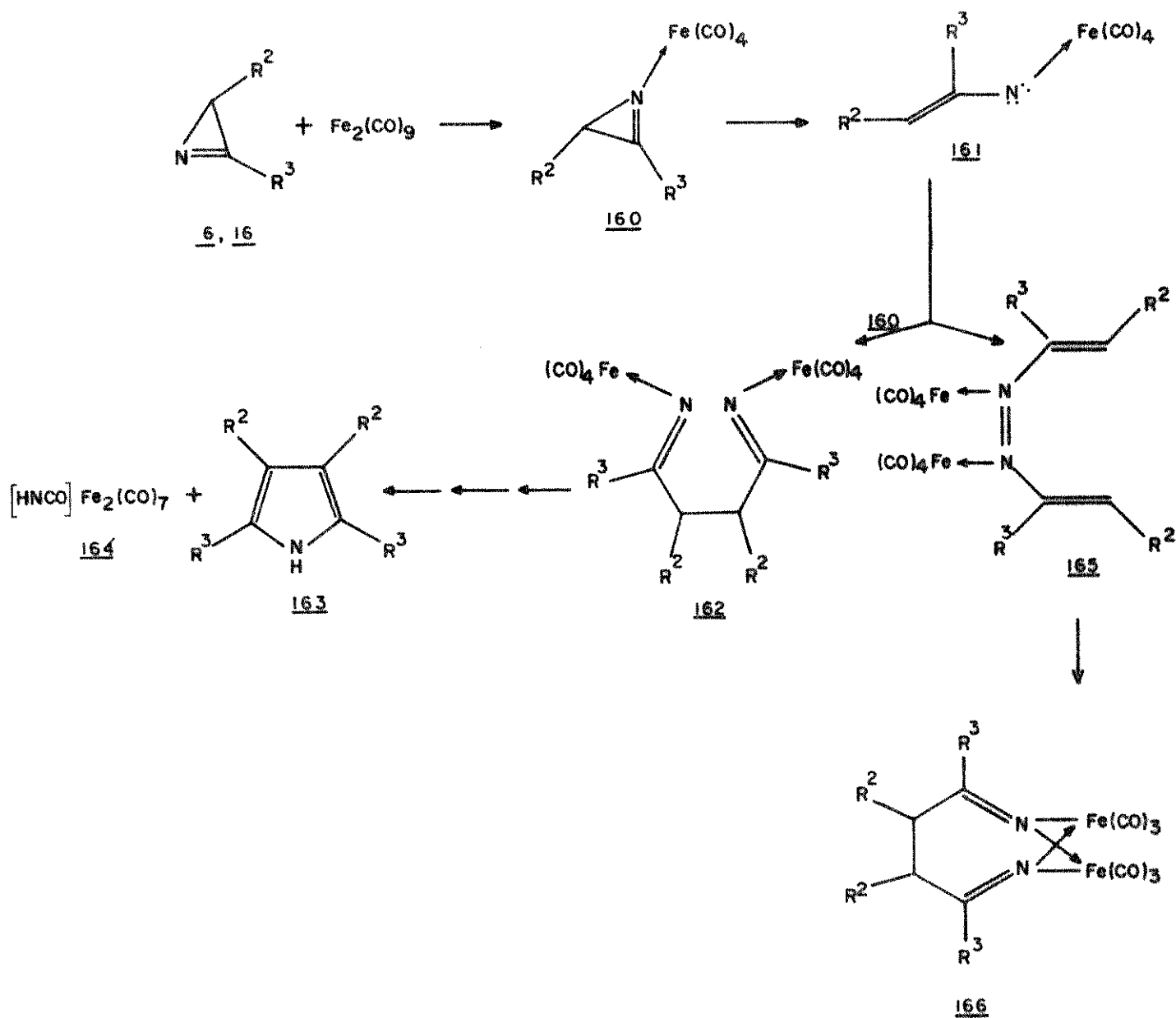
A formação destes pirróis 2,3-dissubstituídos deve ser interpretada em termos da formação inicial do intermediário nitrilo ilídeo 157 que cicliza formando 158; finalmente, através de um deslocamento 1,3-sigmatrópico do hidrogênio, formam-se os pirróis 159.

A partir de 1975 começou-se a utilizar metais de transição para induzir ou catalizar reações envolvendo 2H-azirinas. Existem várias reações envolvendo estes heterociclos e complexos de metais de transição, que levam à formação de pirróis; porém, os rendimentos nem sempre são satisfatórios.

Em 1976, Alper e Prickett⁽⁶²⁾ observaram que as 3-arilo-2H-azirinas 6,16 reagem com diferroeneacarbonilo, em benzeno, a 50°C, por três horas, formando os pirróis 163 (esquema 46), além de complexos organometálicos de ferro. Nesta reação ocorre, inicialmente, a coordenação da azirina ao ferro formando o complexo 160, no qual ocorre a ruptura da ligação simples carbono-nitrogênio formando o intermediário 161, que apresenta o nitreno coordenado ao ferro. Se o substituinte R² for hidrogênio, a adição de 161 ao complexo 160 será favorecida, formando assim o intermediário 162, a partir do qual se forma o pirrol 163 e o complexo 164; por outro lado, se R² for um grupo doador de elétrons ocorrerá, na verdade, a dimerização de 161 formando o intermediário 165 que elimina duas moléculas de CO e forma, finalmente, o complexo 166⁽⁶³⁾.

No mesmo ano, Alper e Prickett⁽⁶⁴⁾ reagiram 3-aril-2H-azirinas 6,16 com dicobaltooctacarbonilo, Co₂(CO)₈, em benzeno, à temperatura ambiente, por 24 horas, e obtiveram os 2-(2-arilvinil)-indóis 167 com bons rendimentos (esquema 47). Estes mesmos produtos podem também ser obtidos utilizando-se o dímero de cloro dicarbonilo ródio(I), [Rh(CO)₂Cl]₂, ao invés de Co₂(CO)₈, porém,

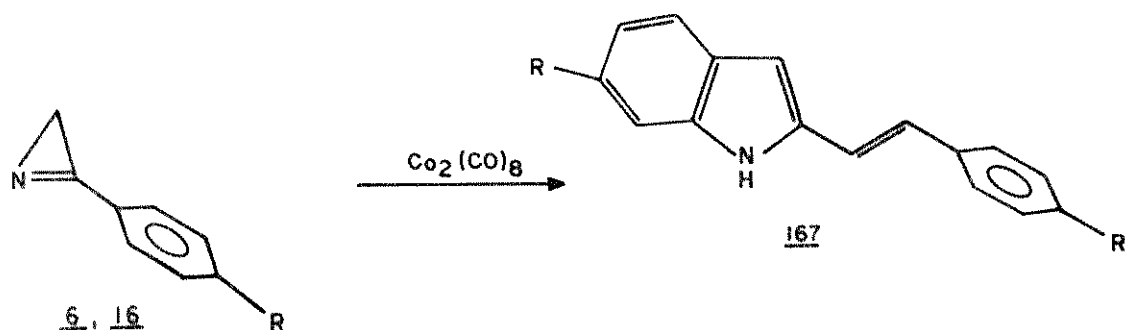
ESQUEMA 46



	R^2	R^3	Rendimento de <u>163</u> (%)
a.	H	C_6H_5	12,8
d.	CH_3	C_6H_5	5,2
u.	H	$p\text{-BrC}_6\text{H}_4$	16,5
v.	H	$p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	19,7

os rendimentos observados são inferiores⁽⁶⁵⁾.

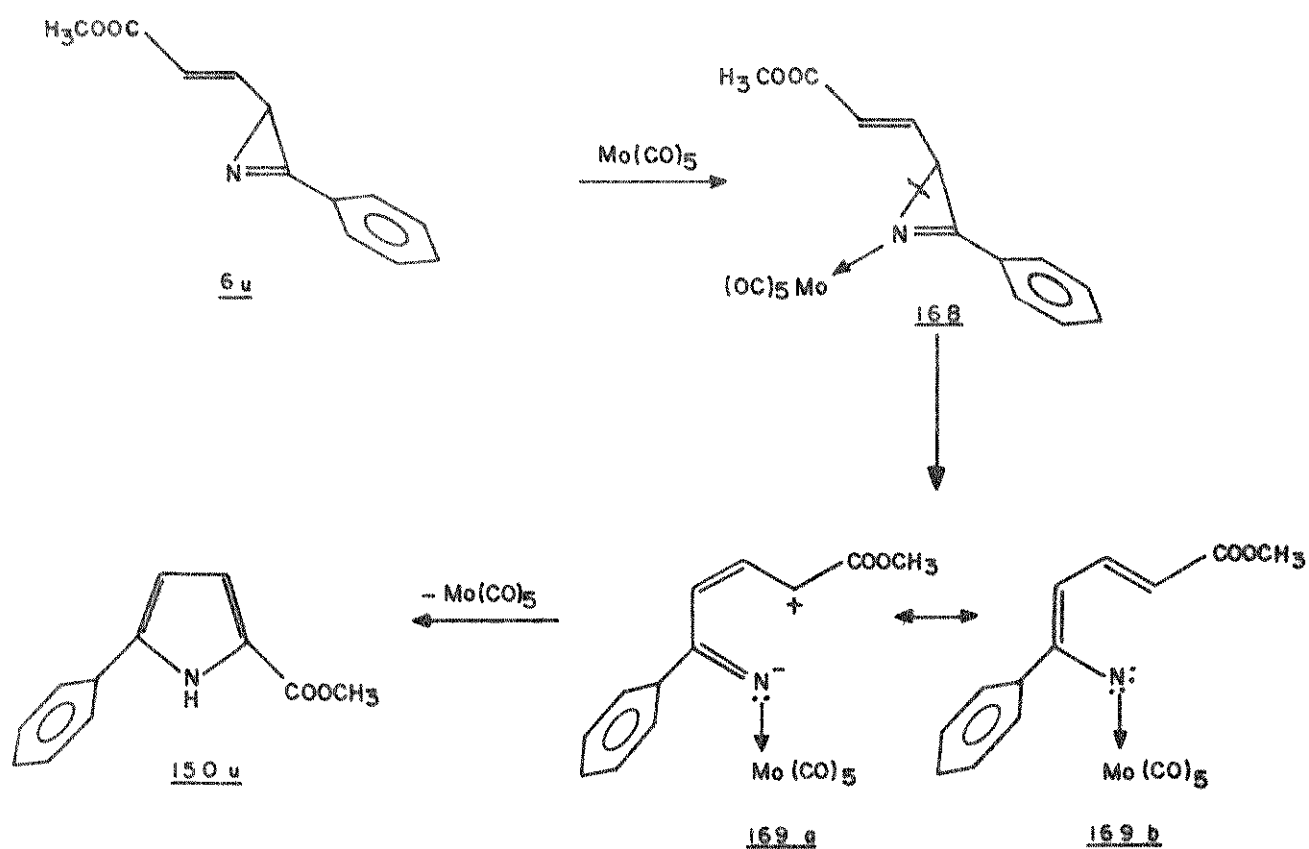
ESQUEMA 47



	R	Rendimento (%)
a.	H	77
b.	OCH ₃	90
u.	Br	52
v.	CH ₃	95

Molibdeniohexacarbonilo, $\text{Mo}(\text{CO})_6$, é um reagente bastante conveniente para sintetizar pirazinas, pirazolas, isooxazolas e pirróis, a partir de 2H-azirinas substituídas na posição 2, uma vez que as reações ocorrem com bons rendimentos, à temperatura ambiente⁽⁶⁶⁾. A reação de $\text{Mo}(\text{CO})_6$ com 3-fenil-2H-azirinas que apresentam substituintes capazes de participar em reações de cicloadição intramolecular pode levar à formação de pirróis; por exemplo, no tratamento de 3-fenil-2H-azirina-2-acrilato, 6u, com $\text{Mo}(\text{CO})_6$, à temperatura ambiente, forma-se o 2-fenil-5-carbetoxipirrol, 150u, com rendimento de 91% (esquema 48). Nesta reação, o molibdênio coordena-se inicialmente à azirina formando o complexo 168, no qual ocorre a ruptura da ligação simples carbono-nitrogênio formando o

ESQUEMA 48

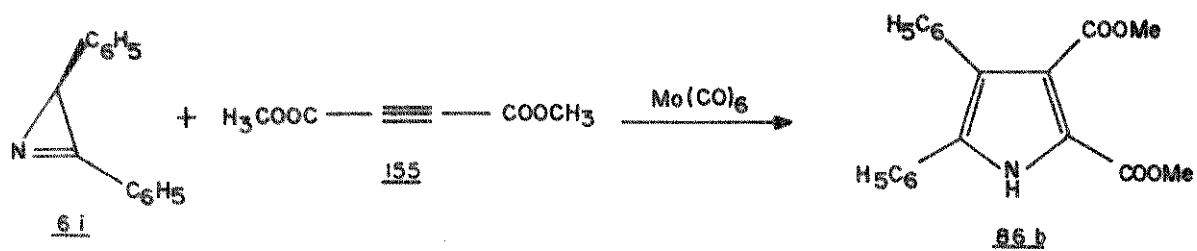


intermediário **169**. A ciclização de **169**, com eliminação de Mo(CO)₅ fornece, finalmente, o pirrol **150u**.

O complexo molibdeniohexacarbonilo pode induzir também a reação de 2H-azirinas com outros substratos orgânicos para formar pirróis, muito embora com baixos rendimentos. Na reação entre 2,3-difenil-2H-azirina, **6i**, e acetileno dimetildicarboxilato, **155**, em presença de Mo(CO)₆, obtém-se o pirrol **86b** com rendimento de 20%⁽⁶⁷⁾ (esquema 49).

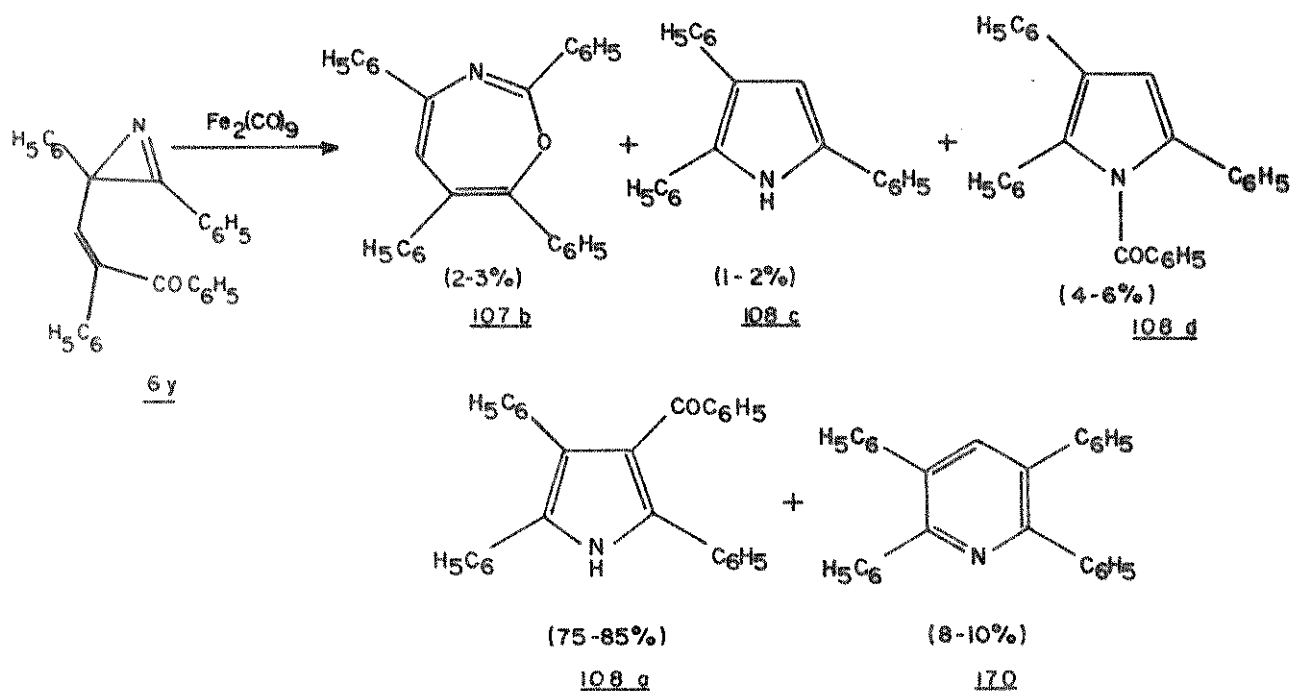
Bellamy⁽⁶⁸⁾ observou que no tratamento da 2-vinil-2H-azirina **6y** com Fe₂(CO)₉, em benzeno, formam-se os pirróis **108a,c,d** mostrados no esquema 50. Assume-se que deva ocorrer, aqui também,

ESQUEMA 49



a ruptura da ligação simples carbono-nitrogênio formando um intermediário nitreno coordenado ao metal, como nos exemplos anteriores. Nesta reação forma-se também, além de 107b, a piridina 170.

ESQUEMA 50

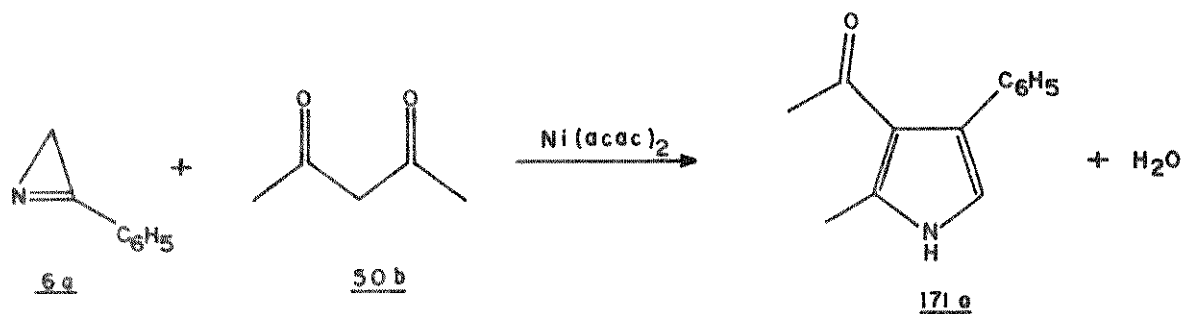


2. Resultados Obtidos

Estudamos as reações de ciclocondensação envolvendo 2H-azirinas e cetonas com diferentes grupos substituintes, em processos catalíticos, tentando sempre encontrar cetonas com grupos substituintes na posição β , que possuem acentuada capacidade de ativar o grupo $-\text{CH}_2$ das mesmas; isso é devido ao fato de que se a cetona não for suficientemente reativa para condensar a uma velocidade apreciável, há então a possibilidade de ocorrerem reações paralelas indesejáveis, tal como a oligomerização da azirina. Na verdade, pretendíamos estudar reações de condensação envolvendo 2H-azirinas e cetonas ativadas, catalizadas por metais de transição, na tentativa de desenvolvermos um método bastante simples e de grande aplicabilidade para sintetizar pirróis, com bons rendimentos, a partir de reagentes baratos e disponíveis em qualquer laboratório de pesquisa.

Iniciamos o nosso trabalho reagindo 3-fenil-2H-azirina 6a, e acetilacetona 50b, em acetona, na presença de quantidades catalíticas de acetilacetato de níquel, $\text{Ni}(\text{acac})_2$, (1 mol %); observamos que essa reação é exotérmica e, após um período de indução de 10-15 minutos, ocorre em cerca de 15 minutos. Para completar a reação, agitamos a solução por mais duas horas e observamos, no decorrer deste tempo, a precipitação parcial do produto; adicionamos água ao meio reacional e assim precipitamos, quantitativamente, o produto da reação, que foi isolado sob a forma de cristais que possuem um ponto de fusão de 156°C e massa molecular 199 gramas/mol. Através dos dados espectroscópicos, identificamos o produto da reação como sendo o 2-metil-3-acetil-4-fenilpirrol, 171a (esquema 51). Este pirrol encontra-se descrito na literatura (12).

ESQUEMA 51



como sendo obtido através da reação entre aminoacetofenona e acetilacetona, a $100^{\circ}C$, com rendimento de 33,7%. Verificamos ainda que a reação entre 6a e 50b também é catalizada por acetilacetona to de cobalto e por dicloreto de paládio-trans-bis(1-fenil-1,1-dimetoxi-2-aminoetano), utilizando-se benzeno ou acetona como solvente, obtendo-se 171a, quantitativamente, à temperatura ambiente. Esta mesma reação pode ser efetuada termicamente, a $145^{\circ}C$, na ausência de metal de transição, com um rendimento de apenas 23%.

Para comprovarmos se essa reação é realmente catalizada por metais de transição, fizemos a mesma em presença de um ácido de Bronsted, $HClO_4$, e em outras ocasiões, em presença de um ácido de Lewis, $BF_3 \cdot OEt_2$, ou uma base, NaH ; observamos que estes compostos apenas oligomerizaram a 3-fenil-2H-azirina. Observamos também que a formação de 171a independe da natureza do solvente utilizado; o pirrol foi obtido, igualmente, com rendimento quantitativo, à temperatura ambiente, utilizando-se metanol, etanol, ciclohexano, benzeno, clorofórmio, cloreto de metileno ou tetracloreto de carbono como solvente.

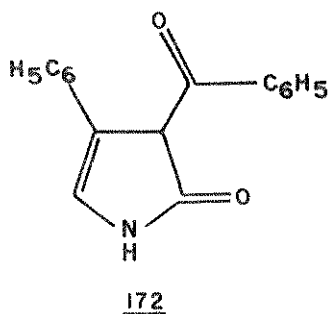
Estendemos este método fazendo-se reagir outras azirinas e outras cetonas para observarmos a generalidade desta reação e até que ponto a mesma depende dos substituintes, tanto da aziri

na 6,16 como da cetona 50⁽⁶⁹⁾ (esquema 52). Fizemos a reação de 6a com dimedona, 50f, em presença de $\text{Ni}(\text{acac})_2$, à temperatura ambiente, e obtivemos o pirrol 171b com rendimento quantitativo; este composto encontra-se descrito na literatura, como sendo obtido em uma reação efetuada termicamente, a 145°C , sendo o rendimento observado de 42%⁽⁵⁰⁾ (esquema 35).

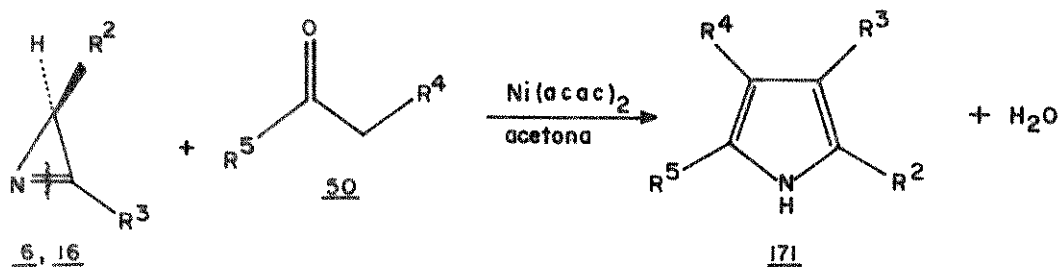
Na reação entre 6a e acetoacetato de etila, 50a, na presença de quantidades catalíticas de $\text{Ni}(\text{acac})_2$, verificamos que a condensação ocorre apenas em pequena proporção; o produto forma-se à temperatura ambiente porém, com um rendimento de apenas 15-20% sendo que o restante da azirina oligomeriza-se. Esta mesma reação efetuada a 70°C permite obter o pirrol 171c com rendimento de 50%, que é o mesmo resultado que se obtém termicamente, a 145°C , na ausência de metal de transição.

A benzoilacetona, 50c, reage com 6a, em presença de $\text{Ni}(\text{acac})_2$, à temperatura ambiente, formando uma mistura dos isômeros 171d; o isômero obtido com rendimento de 20% pode ser isolado de forma pura através do método clássico de Knorr e Lange⁽¹¹⁾ (esquema 6).

A 2H-azirina 6a reage também com benzoilacetato de etila, 50g, à temperatura ambiente, em presença de $\text{Ni}(\text{acac})_2$, formando o pirrol 171e com rendimento de 50%. Este produto pode ser obtido efetuando-se a reação a 145°C , na ausência de metal de transição, porém, com rendimento de 34%. Por outro lado, se a reação entre 6a e 50g é efetuada em presença de uma base, forma-se a pirrolina 172, como descrito por Sato e colaboradores⁽⁷⁰⁾.



ESQUEMA 52



<u>171</u>	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	P.F. (°C)	Rendimento (%)
a.	H	C ₆ H ₅	COCH ₃	CH ₃	156 ^a	quant.
b.	H	C ₆ H ₅	-COCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -		245 ^b	quant.
c.	H	C ₆ H ₅	COCH ₂ H ₅	CH ₃	104 ^c	50
d. {	H	C ₆ H ₅	COC ₆ H ₅	CH ₃	* ^d	20
	H	C ₆ H ₅	COCH ₃	C ₆ H ₅	*	80
e.	H	C ₆ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	106	50
f.	H	C ₆ H ₅	CN	C ₆ H ₅	280	quant.
g.	H	**	COCH ₃	CH ₃	>300	quant.
h.	H	**	-COCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -		>250	quant.
i.	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	COCH ₃	CH ₃	135 ^e	quant.
j.	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-COCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -		300	quant.
l.	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CN	C ₆ H ₅	222	quant.
m.	CH ₃	C ₆ H ₅	COCH ₃	CH ₃	133	quant.
n.	CH ₃	C ₆ H ₅	-COCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -		287	quant.
o.	CH(OCH ₃) ₂	C ₆ H ₅	COCH ₃	CH ₃	155	quant.
p.	CH(OCH ₃) ₂	C ₆ H ₅	-COCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -		168	85 ^f
q.	CHO	C ₆ H ₅	COCH ₃	CH ₃	150-160	quant.
r.	CHNC ₆ H ₅	C ₆ H ₅	COCH ₃	CH ₃	***	
s.	C ₆ H ₅	CHCHC ₆ H ₅	COCH ₃	CH ₃	130	quant.
t.	CHCHC ₆ H ₅	C ₆ H ₅	COCH ₃	CH ₃		quant.

^aLit. 151°C; ^bLit. 247°C; ^cLit. 105°C; ^dLit. 231°C; ^eO ponto de fusão não encontra-se descrito na literatura⁽¹¹⁾.

^fEmbora os dados da espectroscopia de massa, infravermelho e análise elementar concordem com a estrutura do pirrol correspondente, não conseguimos interpretar o espectro de ressonância magnética de próton do produto obtido.

* mistura de isômeros

** observe-se as estruturas 171g e 171h

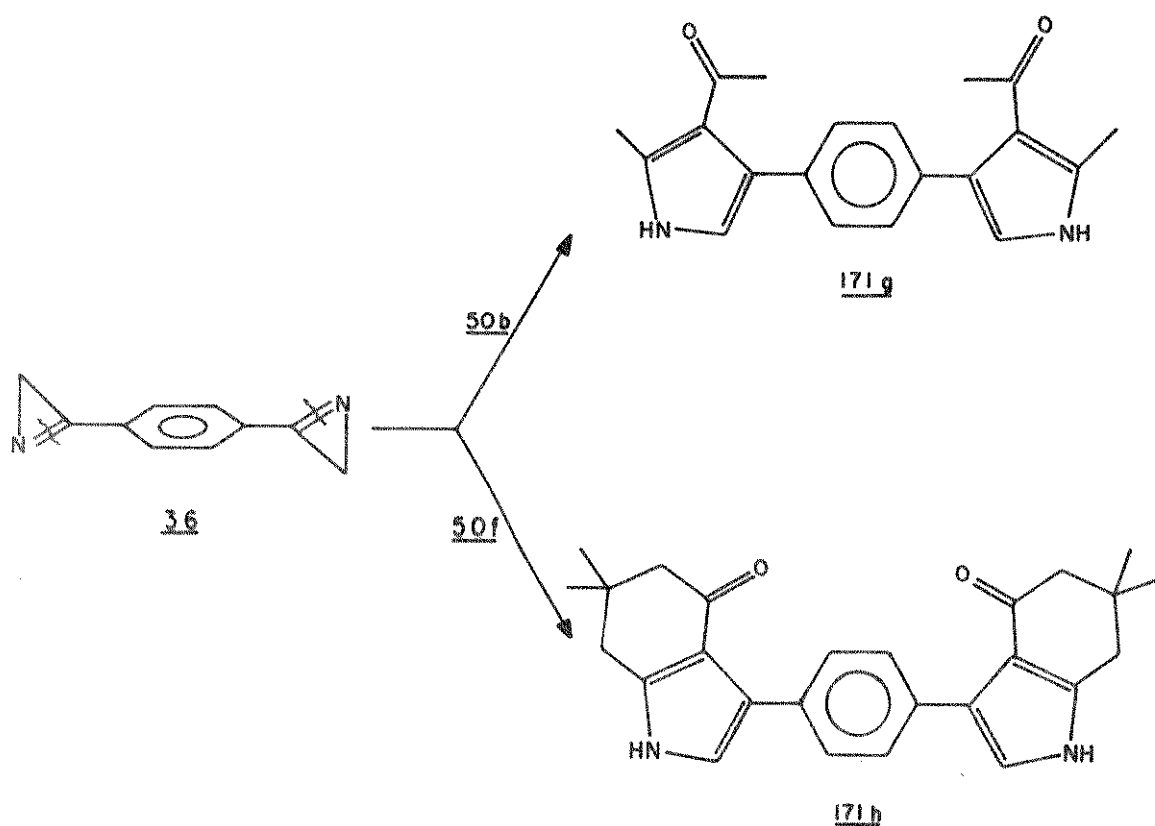
*** este produto não foi isolado de forma pura

Na reação entre 6a e benzoilacetonitrila, 50h, em presença de quantidades catalíticas de $\text{Ni}(\text{acac})_2$, observamos a formação do pirrol 171f com rendimento quantitativo, à temperatura ambiente. Essa reação mostra que a cetona utilizada neste processo de formação de pirróis não precisa, necessariamente, ser uma dicetona.

A 3,3'-p-fenileno-di-2H-azirina, 36, reage de maneira semelhante à 3-fenil-2H-azirina, 6a, na reação com cetonas ativadas, em presença de acetilacetato de níquel. Assim, nas reações com 50b e 50f observamos a formação dos pirróis 171g e 171h, respectivamente, com rendimento quantitativo (esquema 53).

Verificamos que a 2,3-difenil-2H-azirina, 6i, reage com 50b, em presença de $\text{Ni}(\text{acac})_2$, à temperatura ambiente, formando o pirrol 171i, que pode ser precipitado, quantitativamente, com água. A estrutura deste composto foi comprovada sintetizando-se o mesmo através do método clássico descrito por Knorr e Lange⁽¹¹⁾, ou seja, reagimos 50b e isonitrosodesoxibenzoina, 51f, utilizando

ESQUEMA 53



-se zinco pulverizado como agente redutor, em ácido acético 75% (esquema 6), e comparamos ao final os dados físicos dos produtos.

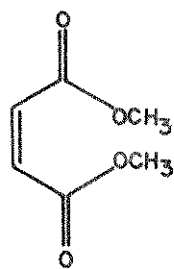
6i reage também com dimedona, 50f, e benzoilacetonitrila, 50h, à temperatura ambiente, em presença de quantidades catalíticas de $\text{Ni}(\text{acac})_2$, formando os pirróis 171j e 171l, respectivamente, com rendimento quantitativo. Da mesma forma, obtivemos os pirróis 171m e 171n a partir da reação entre a 2-metil-3-fenil-2H-azirina, 6d e as cetonas 50b e 50f, respectivamente.

Observamos que este método de preparar pirróis pode ser igualmente aplicado utilizando-se 2H-azirinas que apresentam outros grupos funcionais fora do anel, 6j-m, obtendo-se, no final, os pirróis com bons rendimentos; quer dizer, a presença dos grupos metoxila, 6j, carbonila, 6k, ou mesmo insaturações, 6m e 16z, fora do anel da 2H-azirina não inibem a formação dos pirróis cor-

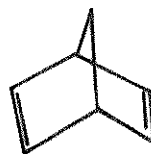
respondentes.

Considerando-se estes resultados, concluimos que a presença de metal de transição é essencial para que a reação ocorra à temperatura ambiente, uma vez que, na ausência deste, são necessárias temperaturas de 145°C , que são prejudiciais ao método, provocando a oligomerização da azirina. À primeira vista, podemos imaginar que o mecanismo segundo o qual essa reação ocorre deve envolver a abertura do sistema anelar da 2H-azirina, na esfera de coordenação do metal, seguindo-se então a reação com a cetona ativada, não coordenada ao metal (mecanismo 1). Segundo esse mecanismo, a 2H-azirina coordena-se inicialmente ao metal, 174, seguindo-se a migração de um próton da posição 2 da mesma para o átomo de nitrogênio; isto provoca a posterior abertura do sistema anelar da azirina formando o íon carbônio 175 que então faz um ataque eletrofílico à cetona na forma enólica, 176, formando o intermediário 177. Os passos finais seriam a ciclização e a eliminação de uma molécula de água, com a formação do pirrol 171.

Se esse mecanismo fosse realmente operante, uma vez formado o íon carbônio 175, este seria capaz de atacar qualquer centro nucleofílico presente no meio reacional. Baseados nisso, tentamos reagir 6a com olefinas ativadas e/ou tensionadas tais como dimetilmaleato, 179, e biciclo[2,2,1]hepta-2,5-dieno, 180, respectivamente, em presença de $\text{Ni}(\text{acac})_2$, e não observamos qualquer reação; tentamos também reagir 6a com monóxido de carbono

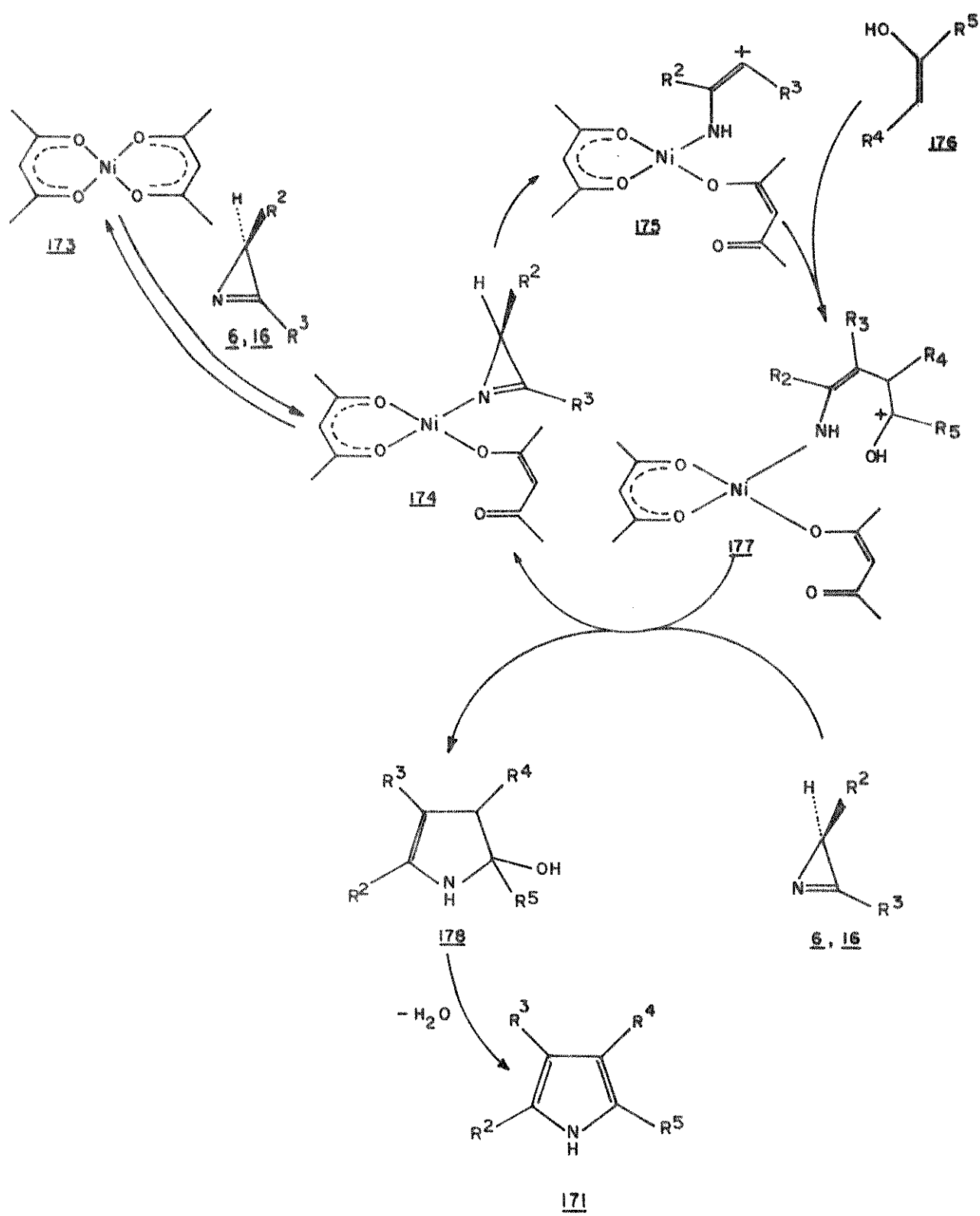


179



180

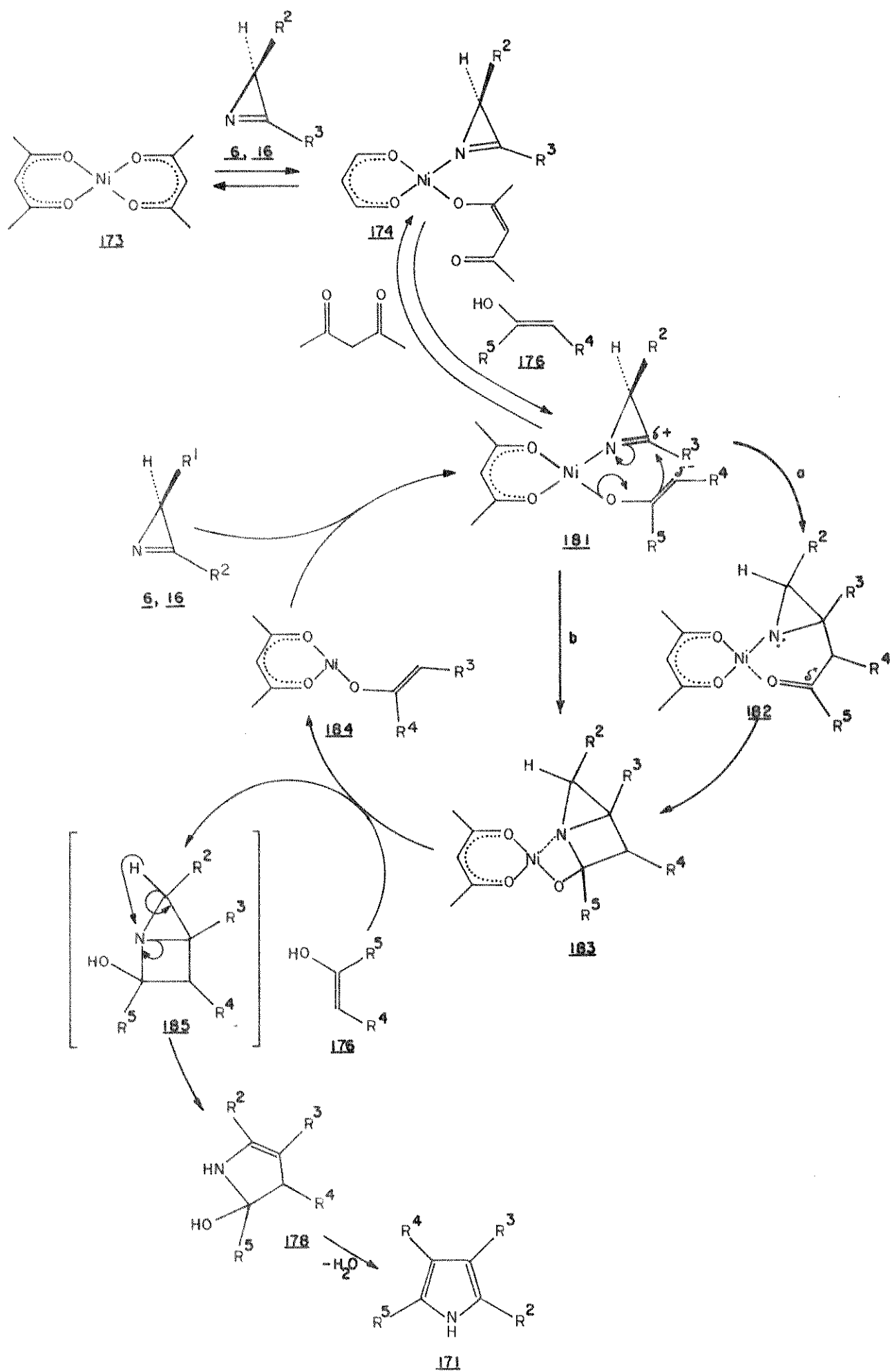
MECANISMO 1



sob pressão e novamente não observamos qualquer reação. Por outro lado, um mecanismo deste tipo, que envolve a formação de íons car**bon**ônio tais como 175 e 177, deveria depender do solvente utilizado, ou seja, seria favorecido por solventes polares que ajudariam a estabilizar os mesmos; contrariamente, observamos que quando a reação é feita em ciclohexano, os pirróis formam-se quantitativamente e até mais rapidamente que em clorofórmio. Baseados nestas considerações acreditamos que este mecanismo seja pouco provável para esta reação e que a formação de espécies tais como 175 e 177 não deve ocorrer neste processo.

Acreditamos que nesta reação, tanto a 2H-azirina como a cetona devam coordenar-se ao níquel, sendo ativadas, simultaneamente, e orientadas na posição adequada para que a reação possa ocorrer (mecanismo 2).

O acetilacetato de níquel, 173, em solução, está em equilíbrio com a forma em que um dos grupos acetilacetato encontra-se ligado ao metal por meio de apenas um dos oxigênios; apesar de o equilíbrio entre as formas monodentada-bidentada estar deslocado para esta última, deve existir em solução uma pequena quantidade da forma monodentada, suficiente para permitir a troca de um acetilacetato por uma molécula de 2H-azirina, para formar 174. A posterior substituição de um outro acetilacetato por uma molécula da cetona reagente leva à formação de 181; neste composto temos que, através da coordenação da azirina ao metal, o carbono na posição 3 desta torna-se relativamente deficiente de elétrons, ao passo que, se o grupo R⁴ da cetona apresentar um efeito mesomérico -M o enolato apresentará elevada densidade eletrônica na posição α . Quer dizer, em 181 observamos nitidamente o efeito "template" do metal, coordenando-se aos reagentes, ativando-os e



colocando-os em posição adequada para reagir; isso explica a formação de 182 e/ou 183. Este efeito do metal é muito importante, ha ja visto que, ativando somente a azirina através de um ácido de Lewis, ou simplesmente formando o enolato, não ocorre a formação do pirrol. Ressalte-se que no caso de utilizar-se uma dicetona diferentemente substituída, como no caso de 50c, a formação preferencial de um particular isômero depende, provavelmente, de fatores estéricos que dificultam a formação de 182 e/ou 183; isso significa que a melhor situação é aquela em que R^4 é um substituinte não volumoso e que apresenta um efeito mesomérico -M. Por outro lado, em 182, uma vez que o grupo carbonílico encontra-se coordenado ao metal, isso torna o carbono relativamente deficiente de elétrons, o que facilita a formação da ligação nitrogênio-carbono resultando em 183. Neste intermediário ocorre então uma substituição que resulta na formação de 184, que reinicia o ciclo catalítico, além do 1-azabicyclo[2,1,0]pentano, 185, que é bastante tensionado; em 185 ocorre uma migração do próton para o nitrogênio com a concomitante ruptura da ligação carbono-nitrogênio, que resulta na formação da pirrolina 178, que facilmente elimina uma molécula de água formando, finalmente, o pirrol 171.

Nesta reação há a possibilidade de que o intermediário 183 seja formado, diretamente, a partir de 181 (passo b), em um processo concertado envolvendo uma cicloadição $2\pi + 2\pi$, promovida por metal de transição. Acreditamos que ambos os passos, a e b, sejam possíveis no mecanismo de formação dos pirróis 171, uma vez que não temos até o presente, nenhum fato conclusivo que favoreça a um dos passos.

A reação entre 2H-azirinas e dimedona 50f, em presença de $Ni(acac)_2$, mostra que não é necessário que ambos os grupos car

bonílicos da dicetona coordenem-se ao metal, haja visto que em 50f, como estes encontram-se muito distantes um do outro, é impossível que ambos coordenem-se ao mesmo átomo de níquel. Por outro lado, o intermediário 185 é bastante importante neste processo, uma vez que ele restringe o mesmo apenas a azirinas que apresentam pelo menos um átomo de hidrogênio na posição 2; assim, quando reagimos a 2,2-dimetil-3-fenil-2H-azirina 6b, com 50b, não observamos a formação do pirrol correspondente, pois nesse caso é impossível a formação de 178. Observamos ainda que a cloroacetona não é suficientemente reativa para condensar a uma velocidade apreciável com 6a; esta cetona não encontra-se suficientemente enolizada para formar 181 e possibilitar o processo de ciclização, que resultaria em 183. Finalmente, verificamos que a reação entre 6a ou 6i e 50b pode ocorrer termicamente, a 145°C, na ausência de metal de transição; entretanto, esse procedimento é extremamente prejudicial, uma vez que fornece rendimentos de no máximo 50%, sendo que o restante da azirina oligomeriza-se.

Observamos assim que na reação entre 2H-azirinas que apresentam pelo menos um átomo de hidrogênio na posição 2 e cetonas ativadas, à temperatura ambiente, em presença de acetilacetato de níquel, ocorre a abertura do sistema anelar da azirina na ligação dupla carbono-nitrogênio, passando, provavelmente, por um intermediário derivado de aziridina, 182, com a formação final do pirrol correspondente. Esta reação pode, eventualmente, ser estendida para outras 2H-azirinas e outras cetonas ativadas; no entanto, cremos que o número de pirróis que sintetizamos segundo esse método serve para comprovar a eficiência do mesmo.

A catálise homogênea do acetilacetato de níquel constituiu-se em um excelente método de sintetizar pirróis com rendi-

mento quantitativo, à temperatura ambiente, sendo limitado apenas pelo número de 2H-azirinas, suficientemente estáveis, conhecidas e pela ativação da cetona. Acreditamos que este método é muito mais vantajoso que todos os outros expostos anteriormente, uma vez que utiliza apenas reagentes baratos e disponíveis em qualquer laboratório, além do fato de requerer apenas uma aparelhagem bastante simples e não necessitar de técnicas sofisticadas de purificação dos produtos, haja visto que os mesmos podem ser precipitados com água e são obtidos com pureza analítica, sob a forma cristalina.

3. Parte Experimental

3a. Aparelhagem Utilizada

A aparelhagem utilizada é a mesma já descrita anteriormente no item 4a do Capítulo I.

3b. Procedimento Geral da Síntese de Pirróis

Em um balão de 100ml, introduzimos 20ml de acetona, 10 mmol da 2H-azirina 6,16 e 10 mmol da cetona 50 e agitamos a mistura, magneticamente, durante 10 minutos; em seguida, adicionamos 15-20mg de acetilacetato de níquel e mantivemos a agitação por mais três horas, à temperatura ambiente. Adicionamos água ao meio reacional e observamos a precipitação quantitativa dos pirróis 171; filtramos em placa porosa D3, recristalizamos com acetona/água, secamos a vácuo e obtivemos, ao final, os pirróis 171 com pureza analítica.

171a: Infravermelho (KBr) 3284, 1614 e 1590 cm^{-1} ; ressonância magnética de próton (CDCl_3) δ : 8,93 (s,1), 7,35 (m,5), 6,56 (d,1, $J=2,0$ Hz), 2,53 (s,3) e 2,07 ppm (s,3); espectro de massa (m/e) 199 (M^+).

171b: Infravermelho (KBr) 3220, 1633 e 1607 cm^{-1} ; ressonância magnética de próton (d_6 -DMSO) δ : 11,42 (s,1), 7,8-7,1 (m,5), 6,95 (d,1), 2,72 (s,2), 2,28 (s,2) e 1,07 ppm (s,6); espectro de massa (m/e) 239 (M^+).

171c: Este produto foi cromatografado em alumina neutra, utilizando-se uma mistura acetona/éter de petróleo 1:1 como eluen-

- te. Infravermelho (Nujol) 3320, 1675 e 1618 cm^{-1} ; ressonância magnética de próton (CCl_4) δ : 9,37 (s,1), 7,15 (m,5), 6,25 (d,1), 4,07 (q,2, $J=7,4$ Hz), 2,32 (s,3) e 1,07 ppm (t,3, $J=7,4$ Hz); espectro de massa (m/e) 229 (M^+).
- 171d: Infravermelho (KBr) 3215, 1650 e 1614 cm^{-1} ; ressonância magnética de próton (CDCl_3) δ : 8,72 (s,1), 7,6-7,4 (m,10), 6,80 (d, 0,8, $J=2,0$ Hz), 6,70 (d, 0,2, $J=2,0$ Hz), 2,37 (s, 0,6) e 2,12 ppm (s, 2,4); espectro de massa (m/e) 261 (M^+).
- 171e: Este produto foi cromatografado em alumina neutra, utilizando-se uma mistura acetona/éter de petróleo 1:1 como eluente. Infravermelho (Nujol) 3280, 1680 e 1605 cm^{-1} ; ressonância magnética de próton (CCl_4) δ : 9,75 (s,1), 7,23 (m,10), 6,42 (d,1, $J=2,1$ Hz), 3,90 (q,2, $J=7,0$ Hz) e 0,90 ppm (t,3, $J=7,0$ Hz); espectro de massa (m/e) 291 (M^+); análise elementar calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: C,78,35; H,5,84; N,4,81%. Encontrado: C,78,32; H,5,82; N,4,80%.
- 171f: Infravermelho (KBr) 3202, 2211 e 1601 cm^{-1} ; ressonância magnética de próton (d_6 -DMSO) δ : 11,30 (s,1), 8,0-7,2 (m,10) e 6,73 ppm (d,1); espectro de massa (m/e) 244 (M^+); análise elementar calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2$: C,83,60; H,4,92; N,11,47%. encontrado: C,83,59; H,4,92; N,11,46%.
- 171g: Infravermelho (KBr) 3250, 1620, 1525 e 840 cm^{-1} (Figura 5); ressonância magnética de próton (d_6 -DMSO) δ : 11,20 (s,2), 7,20 (s,4), 6,60 (d,2, $J=2,0$ Hz), 2,35 (s,6) e 1,90 ppm (s, 6) (Figura 6); espectro de massa (m/e) 320 (M^+); análise e-

lementar calculada para $C_{20}H_{20}N_2O_2$: C,74,98; H,6,29; N,8,74%. Encontrado: C,74,94; H,6,19; N,8,69%.

171h: Este composto é insolúvel em solventes orgânicos ordinários. Infravermelho (KBr) 3260, 1635, 1535 e 840 cm^{-1} (Figura 7); espectro de massa (m/e) 400 (M^+) (Figura 10); análise elemental calculada para $C_{26}H_{28}N_2O_2$: C, 77,97; H,7,05; N,6,99%. Encontrado: C,77,17; H,6,98; N,6,89%.

171i: Infravermelho (KBr) 3170, 1649 e 1619 cm^{-1} ; ressonância magnética de próton ($CDCl_3$) δ : 9,01 (s,1), 7,33 (m,5), 7,15 (m,5), 2,58 (s,3) e 1,90 ppm (s,3); espectro de massa (m/e) 275 (M^+).

171j: Infravermelho (KBr) 3090, 1627 e 1595 cm^{-1} ; ressonância magnética de próton (d_6 -DMSO) δ : 11,56 (s,1), 7,19 (m,10), 2,73 (s,2), 2,24 (s,2) e 1,07 ppm (s,6); espectro de massa (m/e) 315 (M^+); análise elemental calculada para $C_{22}H_{21}NO$: C,83,81; H, 6,67; N,4,44%. Encontrado: C,83,79; H,6,64; N,4,40%.

171l: Infravermelho (KBr) 3239, 2208 e 1639 cm^{-1} ; ressonância magnética de próton (d_6 -DMSO) δ : 11,47 (s,1) e 8,0-6,7 ppm (m,15); espectro de massa (m/e) 320 (M^+); análise elemental calculada para $C_{23}H_{16}N_2$: C,86,25; H,5,00; N,8,75%. Encontrado: C,86,23; H,4,98; N,8,73%.

171m: Infravermelho (KBr) 3206, 1634 e 1598 cm^{-1} ; ressonância magnética de próton ($CDCl_3$) δ : 8,94 (s,1), 7,28 (m,5), 2,50 (s,3); 2,07 (s,3) e 1,89 ppm (s,3); espectro de massa (m/e) 213 (M^+); a-

nálise elementar calculada para $C_{14}H_{15}NO$: C, 78,87; H, 7,04 ; N, 6,57%. Encontrado: C, 78,84; H, 7,01; N, 6,54%.

171n: Infravermelho (KBr) 3202, 1635 e 1603 cm^{-1} ; ressonância magnética de próton (d_6 -DMSO) δ : 11,37 (s,1), 7,38 (m,5), 2,68 (s,2), 2,24 (s,2), 2,17 (s,3) e 1,07 ppm (s,6); espectro de massa (m/e) 253 (M^+); análise elementar calculada para $C_{17}H_{19}NO$: C, 80,63; H, 7,51; N, 5,53%. Encontrado: C, 80,60; H, 7,49; N, 5,50%.

171o: Infravermelho (Nujol) 3200, 1633 e 1605 cm^{-1} (Figura 8); ressonância magnética de próton ($CDCl_3$) δ : 8,86 (s,1), 7,50 (s,5), 5,15 (s,1), 3,30 (s,6), 2,56 (s,3) e 1,93 ppm (s,3) (Figura 9); espectro de massa (m/e) 241 (M^+); análise elementar calculada para $C_{16}H_{19}NO$: C, 79,66; H, 7,88; N, 5,81%. Encontrado: C, 79,65; H, 7,86; N, 5,78%.

171p: O resultado da análise elementar indica que essa reação ocorre na proporção estequiométrica de 1:1, com a eliminação de uma molécula de água; porém, o espectro de ressonância magnética de próton apresenta-se um tanto confuso; encontramos os sinais referentes a todos os prótons porém, é difícil atribuir uma estrutura que concorde com estes. Infravermelho (KBr) 3160 e 1630 cm^{-1} (Figura 11); ressonância magnética de próton ($CDCl_3$) δ : 9,48 (s,1), 7,50 (m,5), 5,25 (s,1), 3,35 (s,3), 2,80 (s,1), 2,71 (s,1), 2,45 (s,1), 2,39 (s,1), 1,80 (s,3) e 1,16 ppm (s,6) (Figura 12); espectro de massa (m/e) 315 (M^+); análise elementar calculada para $C_{19}H_{23}NO_3$: C, 72,82; H, 7,40; N, 4,47%. Encontrado: C, 72,72 ;

H,7,35; N,4,50%.

171q: Infravermelho (Nujol) 3234, 1634 e 1600 cm^{-1} (Figura 14); ressonância magnética de próton (CDCl_3) δ : 8,15 (s,1), 7,58 (s,5), 2,71 (s,3) e 1,96 ppm (s,3) (Figura 13); espectro de massa (m/e) 227 (M^+); análise elementar calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: C, 74,01; H,5,72; N,6,17%. Encontrado: C,73,99; H,5,71; N,6,14%.

171r: Este composto não foi isolado de forma pura; na tentativa de cromatografá-lo em alumina neutra, o mesmo decompôs-se; a cromatografia foi então feita em sílica. Infravermelho (KBr) 3260, 1633, 1600 e 1583 cm^{-1} ; ressonância magnética de próton (CCl_4) δ : 9,18 (s,1), 7,45-7,35 (m,10), 6,48 (s,1), 2,49 (s,3) e 1,96 ppm (s,3).

171s: Este composto pode ser recristalizado a partir de clorofórmio/pentano. Infravermelho (CCl_4) 3300, 1640 e 1595 cm^{-1} ; ressonância magnética de próton (d_6 -DMSO) δ : 7,2-7,6 (m,10), 6,5 (s,1), 6,2 (s,1), 2,4 (s,3) e 2,3 ppm (s,3) espectro de massa (m/e) 301 (M^+); análise elementar calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}$: C,83,69; H,6,35; N,4,65%. Encontrado: C,83,70; H,6,33; N,4,75%.

171t: Adicionamos pentano, ao invés de água, ao meio reacional e obtivemos um precipitado; este precipitado foi dissolvido em clorofórmio e através da adição de éter de petróleo conseguimos precipitar somente o acetilacetato de níquel. Filtramos a solução resultante, evaporamos o solvente e obtive

mos o pirrol sob a forma de um sólido de coloração amarela bem clara. Infravermelho (filme) 3220, 1620 e 1600 cm^{-1} ; ressonância magnética de próton (CDCl_3) δ : 7,59 (m,12), 2,68 (s,3) e 1,96 (s,3); espectro de massa (m/e) 317 (M^+); análise elementar calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: C,79,49; H,5,99; N,4,42%. Encontrado: C,79,46; H,5,95; N,4,40%.

BIBLIOGRAFIA

1. Paal, C., *Chem. Ber.* 17, 1884, 2757; Knorr, L., *Chem. Ber.* 17, 1884, 2863.
2. Nowlin, G., *J. Am. Chem. Soc.* 72, 1950, 5754.
3. Young, D.M. e Allen, C.F.H., *Org. Syn.*, Coll. Vol. 2, 1943, 219.
4. Robinson, R. e Todd, W.M., *J. Chem. Soc.*, 1939, 1743.
5. Buu-Hoi, Ng. Ph., *J. Chem. Soc.*, 1949, 2882; Hai, P.V., Buu-Hoi, Ng. Ph. e Xuong, Ng. D., *J. Org. Chem.* 23, 1958, 39.
6. Buu-Hoi, Ng. Ph., Xuong, Ng. D. e Gazave, J.M., *J. Org. Chem.* 20, 1955, 639.
7. Rips, R., Derappe, Ch. e Buu-Hoi, Ng. Ph., *J. Org. Chem.* 25, 1960, 390.
8. Hantzsch, A., *Chem. Ber.* 23, 1890, 1474.
9. Feist, F., *Chem. Ber.* 35, 1902, 1545; Benary, E., *Chem. Ber.* 44, 1911, 493.
10. Knorr, L., *Lieb. Ann. Chem.* 236, 1886, 290.
11. Knorr, L. e Lange, H., *Chem. Ber.* 35, 1902, 2998.
12. Almström, G.K., *Lieb. Ann. Chem.* 409, 1915, 291.
13. Rips, R. e Buu-Hoi, Ng. Ph., *J. Org. Chem.* 24, 1959, 372.
14. Timoshevskaya, N.M., *Chem. Abstr.* 46, 1952, 11178a; *Zhur. Obshchei Khim.*, (*J. Gen. Chem.*) 22, 1952, 175.
15. Jones, R.G., *J. Am. Chem. Soc.* 77, 1955, 4069.
16. Terent'ev, A.P., Volodina, M.A., Podlesova, N.L. e Golubeva, N.E., *Chem. Abstr.* 52, 1958, 3767e; *Doklady Akad. Nauk. S.S.S.R.* 114, 1957, 1036.
17. Davoll, J., *J. Chem. Soc.*, 1953, 3902.
18. Fegley, M.F., Bortnick, N.M. e McKeeven, C.H., *J. Am. Chem. Soc.* 79, 1957, 4144.

19. Perveev, F.Ya. e Kuznetsova, E.M., *Chem. Abstr.* 53, 1959, 3190e;
Zhur. Obshchei Khim. 28, 1958, 2360; Perveev, F.Ya. e
Martinson, E., *Zhur. Obshchei Khim.* 29, 1959, 2922.
20. Schulte, K.E. e Zinnert, F., *Chem. Abstr.* 50, 1956, 12024h;
Arch. Pharm. 228, 1955, 60.
21. Treibs, A. e Hitzler, O., *Chem. Ber.* 90, 1957, 787.
22. Middleton, W.J., *Chem. Abstr.* 55, 1961, 8874c; U.S. pat. 2,961,
447.
23. Kleinspehn, G.G., *J. Am. Chem. Soc.* 77, 1955, 1546.
24. Morelli, G. e Stein, M.L., *J. Med. Pharm. Chem.* 2, 1960, 79.
25. Alexander, E.R. e Baldwin, S., *J. Am. Chem. Soc.* 73, 1951, 356;
Miyazaki, M., Mizuno, C. e Umio, S., *Chem. Abstr.* 55, 1961,
1653i; Japan pat. 3786, ('60).
26. Treibs, A., Schmidt, R. e Zinsmeister, R., *Chem. Ber.* 90, 1957,
79.
27. Dimroth, K. e Pintschovius, U., *Ann.* 639, 1961, 109.
28. Hendrickson, J.B. e Rees, R.J., *J. Am. Chem. Soc.* 83, 1961, 1250;
Hendrickson, J.B., Rees, R. e Templeton, J.F., *J. Am. Chem.
Soc.* 86, 1964, 107.
29. Schulte, K.E., Reisch, J. e Walker, H., *Chem. Ber.* 98, 1965, 98.
30. Adachi, I., Harada, K. e Kanō, H., *Tetrahedron Lett.*, 1969, 4875.
31. van Leusen, A.M., Siderius, H., Hoogenboom, B.E. e van Leusen, D.,
Tetrahedron Lett., 1972, 5337.
32. Khan, M.K.A., Morgan, K.J. e Morrey, D.P., *Tetrahedron* 22, 1966,
2095.
33. van Leusen, A.M., Hoogenboom, B.E. e Siderius, H., *Tetrahedron
Lett.*, 1972, 2369.
34. Abramovitch, R.A. e Cue Jr., B.W., *J. Org. Chem.* 38, 1973, 173.
35. Duhamel, P., Duhamel, L. e Valnot, J.-Y., *Tetrahedron Lett.*, 1973,
1339.

36. Tsuchiya, T., Arai, H. e Igeta, H., *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 21, 1973, 1516.
37. Pederson, C.L. e Buchardt, O., *Acta Chem. Scand.* 27, 1973, 271.
38. Kumler, P.L. e Buchardt, O., *J.C.S. Chem. Comm.*, 1968, 1321;
Buchardt, O., Pederson, C.L. e Harrit, N.J., *J. Org. Chem.* 37, 1972, 3592.
39. Ishikawa, M., Kaneko, C., Yokoe, I. e Yamada, S., *Tetrahedron* 25, 1969, 295.
40. Koch, D. e Schäfer, H., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 12, 1973, 245.
41. Murahashi, S.-I., Shimamura, T. e Moritani, I., *J.C.S. Chem. Comm.*, 1974, 931.
42. Severin, T. e Poehlmann, H., *Chem. Ber.* 110, 1977, 491.
43. Trost, B.M. e Keinan, E., *J. Org. Chem.* 45, 1980, 2741.
44. Bäckvall, J.-E. e Nyström, J.-E., *J.C.S. Chem. Comm.*, 1981, 59.
45. Larock, R.C. e Riefling, B., *J. Org. Chem.* 43, 1978, 1468;
Cambell Jr., J.B. e Brown, H.C., *J. Org. Chem.* 45, 1980, 549; Trost, B.M. e Fortunak, J.M., *J. Am. Chem. Soc.* 102, 1980, 2841; Shimizu, I., Yamada, T. e Tsuji, J., *Tetrahedron Lett.*, 1980, 3199 e referências citadas.
46. Anderson, D.J. e Hassner, A., *Synthesis*, 1975, 483.
47. Nair, V. e Kim, K.H., *Heterocycles* 7, 1977, 353.
48. Sato, S., Kato, H. e Ohta, M., *Bull. Chem. Soc. (Japan)* 40, 1967, 2936.
49. Smolinsky, G. e Feuer, B., *J. Org. Chem.* 31, 1966, 1423.
50. Narasimham, N.S., Heimgartner, H., Hansen, H.J. e Schmid, H., *Helv. Chem. Acta* 56, 1973, 1351.
51. Nair, V. e Kim, K.H., *J. Org. Chem.* 40, 1975, 3784.
52. Isomura, K., Kobayashi, S. e Taniguchi, H., *Tetrahedron Lett.*, 1968, 3499.

53. Isomura, K., Okada, M. e Taniguchi, H., *Chem. Lett.*, 1972, 629.
54. Padwa, A., Smolanoff, J. e Tremper, A., *J. Org. Chem.* 41, 1976, 543.
55. Isomura, K., Tanaka, T. e Taniguchi, H., *Chem. Lett.*, 1977, 397.
56. Padwa, A., Smolanoff, J. e Tremper, A., *J. Am. Chem. Soc.* 97, 1975, 4682.
57. Gilgen, P., Heimgartner, H. e Schmid, H., *Heterocycles* 6, 1977, 143.
58. Padwa, A. e Wetmore Jr., S., *J. Am. Chem. Soc.* 96, 1974, 2414;
Padwa, A. e Smolanoff, J., *J. Am. Chem. Soc.* 93, 1971, 549;
Padwa, A. e Smolanoff, J., *J. C. S. Chem. Comm.* 1973, 342.
59. Geizendanner, H., Marky, M., Jackson, B. J., Hansen, H.-J. e Schmid, H., *Helv. Chim. Acta* 55, 1972, 545; Jackson, B. J., Hansen, H.-J. e Schmid, H., *Helv. Chim. Acta* 55, 1972, 119; Gakis, N., Marky, M. e Schmid, H., *Helv. Chim. Acta* 55, 1972, 748; Jackson, B., Gakis, N., Marky, M., Hansen, H.-J., von Philipsborn, W. e Schmid, H., *Helv. Chim. Acta* 55, 1972, 916; Sieber, W., Gilgen, P., Chaloupka, S., Hansen, H.-J. e Schmid, H., *Helv. Chim. Acta* 56, 1973, 1679.
60. Gilgen, P., Jackson, B., Hansen, H.-J., Heimgartner, H. e Schmid, H., *Helv. Chim. Acta* 57, 1974, 2634.
61. Padwa, A., Dharan, M., Smolanoff, J. e Wetmore Jr., S. I., *Pure and Appl. Chem.* 33, 1973, 269.
62. Alper, H. e Prickett, J. E., *J. C. S. Chem. Comm.*, 1976, 191.
63. Alper, H. e Prickett, J. E., *Inorg. Chem.* 16, 1977, 67.
64. Alper, H. e Prickett, J. E., *Tetrahedron Lett.* 1976, 2589.
65. Alper, H. e Prickett, J. E., *J. C. S. Chem. Comm.*, 1976, 483.
66. Alper, H., Prickett, J. E. e Wollowitz, S., *J. Am. Chem. Soc.* 99, 1976, 4330.

67. Inada,A., Heimgartner,H. e Schmid,H., *Tetrahedron Lett.*,
1979, 2983.
68. Bellamy,F., *J.C.S.Chem.Comm.*, 1978, 998.
69. Faria dos Santos Filho,P. e Schuchardt,U., *Angew.Chem.,Int.*
Ed.Engl., 16, 1977, 647.
70. Sato,S., Kato,H.e Ohta,M., *Bull.Chem.Soc.(Japan)* 40, 1967,
2936.

CAPÍTULO III
REATIVIDADE DE 2H-AZIRINAS COM COMPOSTOS DE
METAIS DE TRANSIÇÃO, EM SOLVENTES APRÓTICOS

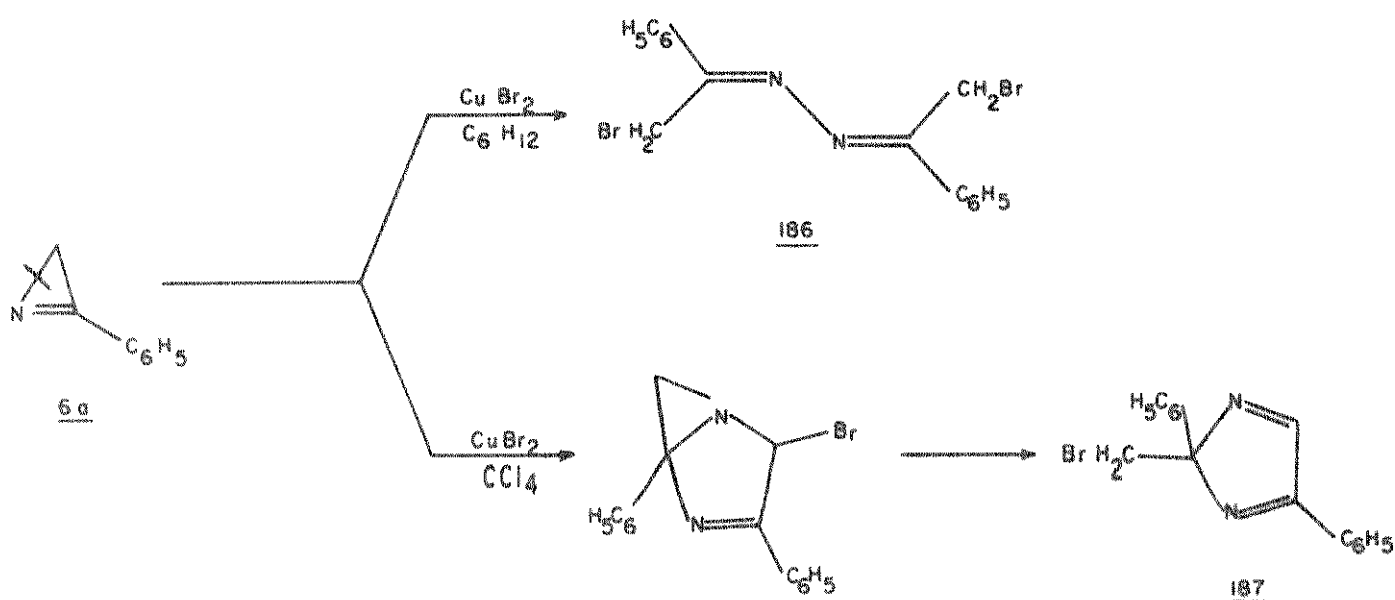
1. Desenvolvimento Histórico

A partir da descoberta de métodos gerais de síntese de 2H-azirinas, passou-se a estudar intensamente a reatividade destes heterociclos com uma variedade de substratos orgânicos⁽¹⁾. Entretanto, foi somente no início de 1975 que começou-se a utilizar compostos de metais de transição para induzir ou catalizar reações envolvendo 2H-azirinas; até essa época, não se conhecia praticamente nada à respeito da reatividade destes heterociclos com compostos de metais de transição.

Taniguchi e colaboradores⁽²⁾ observaram que a 3-fenil-2H-azirina, 6a, reage, à temperatura ambiente, com brometo de cobre, formando dois tipos de dímeros bromados, 186 e 187, de acordo com o solvente utilizado (esquema 1). Os autores não estudaram o mecanismo envolvido nessa reação porém, pode-se observar que a abertura do sistema anelar de 6a ocorre na ligação simples carbono-nitrogênio.

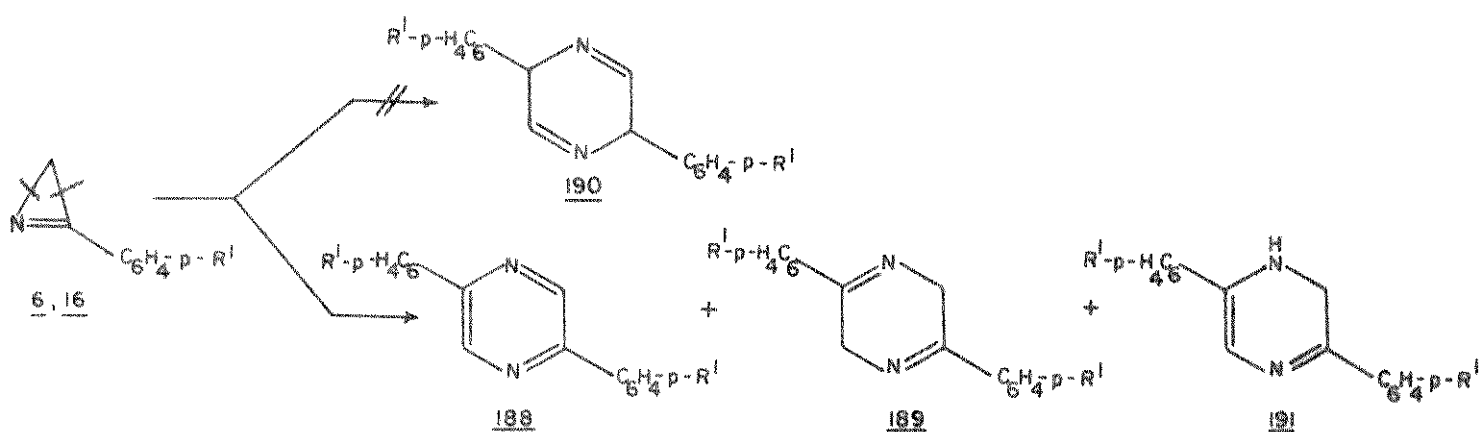
Nessa mesma época, Alper e Wollowitz⁽³⁾ iniciaram um estudo da reatividade de 3-aryl-2H-azirinas 6, 16 com molibdenio-hexacarbonilo, $\text{Mo}(\text{CO})_6$, em quantidades estequiométricas; nestas reações imaginaram, inicialmente, que as 2H-azirinas eram dimerizadas, à temperatura ambiente, sob atmosfera de nitrogênio, em tetrahidrofurano, formando 2,5-diarilopirazinas, 188, 2,5-diarilo-3,6-dihidropirazinas, 189, e 3,6-diarilo-3,6-dihidropirazinas, 190, (esquema 2). Por outro lado, utilizando-se cromo- ou tungsteniohexacarbonilo, a invés de $\text{Mo}(\text{CO})_6$, observaram a formação apenas de

ESQUEMA 1



188 e 189. Nestas reações, os autores acreditavam que a 2H-azirina deveria sofrer ruptura na ligação simples carbono-carbono, através da formação inicial de um complexo π entre o metalcarbonilo e o heterociclo.

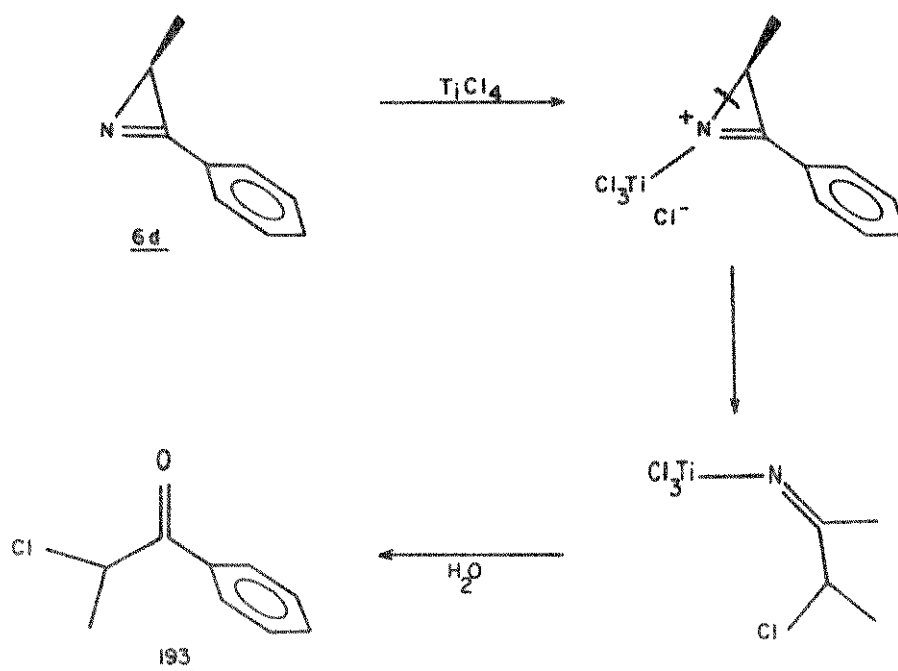
ESQUEMA 2



	a.	v.	w.
R^1	H	CH_3	OCH_3

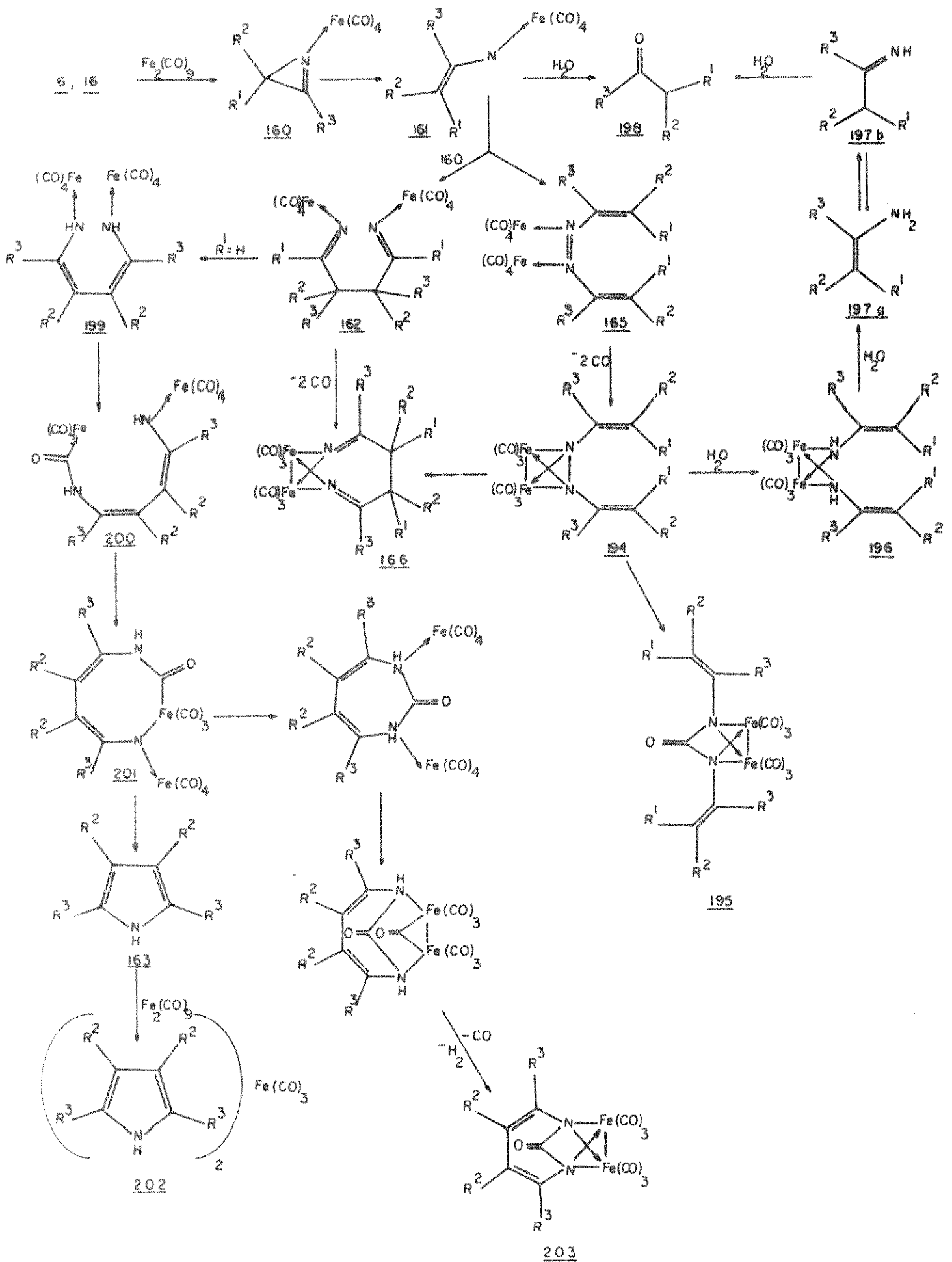
Posteriormente, em 1977, Alper e colaboradores⁽⁴⁾ resolveram reinvestigar o comportamento das 2H-azirinas na presença de $M(CO)_6$ ($M = Cr, Mo, W$) na tentativa de elucidar a verdadeira posição em que ocorre a ruptura do sistema anelar deste heterociclo. A primeira observação importante que fizeram foi que, na reação mostrada no esquema 2, não ocorre a formação de 190, mas sim de 191, além de 188 e 189. Entretanto, apenas essa observação não era suficiente para que pudessem fazer uma afirmação definitiva à respeito do ponto em que ocorre a ruptura do anel da azirina. Passaram então a utilizar 2H-azirinas que apresentassem substituintes na posição 2, tais que fossem capazes de participar de reações de cicloadição intramolecular; desta maneira, de acordo com a natureza dos produtos formados, elucidariam de forma definitiva, qual a ligação que é quebrada no processo de abertura do sistema anelar da azirina. Observaram então que a 2-formil-3-fenil-2H-azirina, 6k, reage com $Mo(CO)_6$, em tetrahidrofurano, à temperatura ambiente, formando 3-fenilisoxazola, 192k, com rendimento de 81% (esquema 3); da mesma maneira, a partir das 2H-azirinas 6l obtiveram as 1-arilo-3-fenilpirazolas 192l e, a partir da 3-fenil-2H-azirina-2-acrilato, 6u, obtiveram o 2-fenil-5-carbometoxipirrol, 150u, com rendimento de 91%. Analisando os produtos formados, Alper e colaboradores obtiveram uma evidência definitiva de que a abertura do sistema anelar de 6k,u,l ocorre na ligação simples carbono-nitrogênio, segundo o esquema 3, ao contrário do que haviam concluído no trabalho anterior⁽³⁾. Este resultado foi também confirmado através da reação de 2-metil-3-fenil-2H-azirina, 6d, com tetracloreto de titânio, à $-78^{\circ}C$, onde obtiveram a α -cloropropiofenona, 193, (esquema 4); novamente, esse resultado pode ser interpretado em termos da ruptura da ligação simples carbono-ni-

ESQUEMA 4



tuíntes da azirina têm um efeito marcante na proporção dos produtos formados. O mecanismo proposto pelos autores (esquema 5) baseia-se na formação inicial de um complexo azirina-ferrotetracarbonilo, 160, no qual o ferro liga-se à azirina através do par de elétrons livre do nitrogênio; em seguida, deve ocorrer a ruptura da ligação carbono-nitrogênio, formando o complexo nitreno intermediário 161. Este intermediário pode então converter-se no complexo diimínico 166 através da dimerização, que leva à formação de 165, com subsequente perda de duas carbonilas e rearranjo de 194. Por outro lado, 161 pode também reagir com o complexo 160 para formar 162 que perde duas carbonilas e forma, igualmente, o complexo 166. Os compostos 163, 202 e 203 devem ser obtidos a partir do complexo intermediário 201, formado através da tautomerização de 162 para 199; em seguida, deve ocorrer uma inserção de CO na ligação ferro-nitrogênio de 199, levando à formação de 200 que en

ESQUEMA 5



	a.	b.	d.	u.	v.
R ¹	H	CH ₃	H	H	H
R ²	H	CH ₃	CH ₃	H	H
R ³	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ -p-Br	C ₆ H ₄ -p-CH ₃

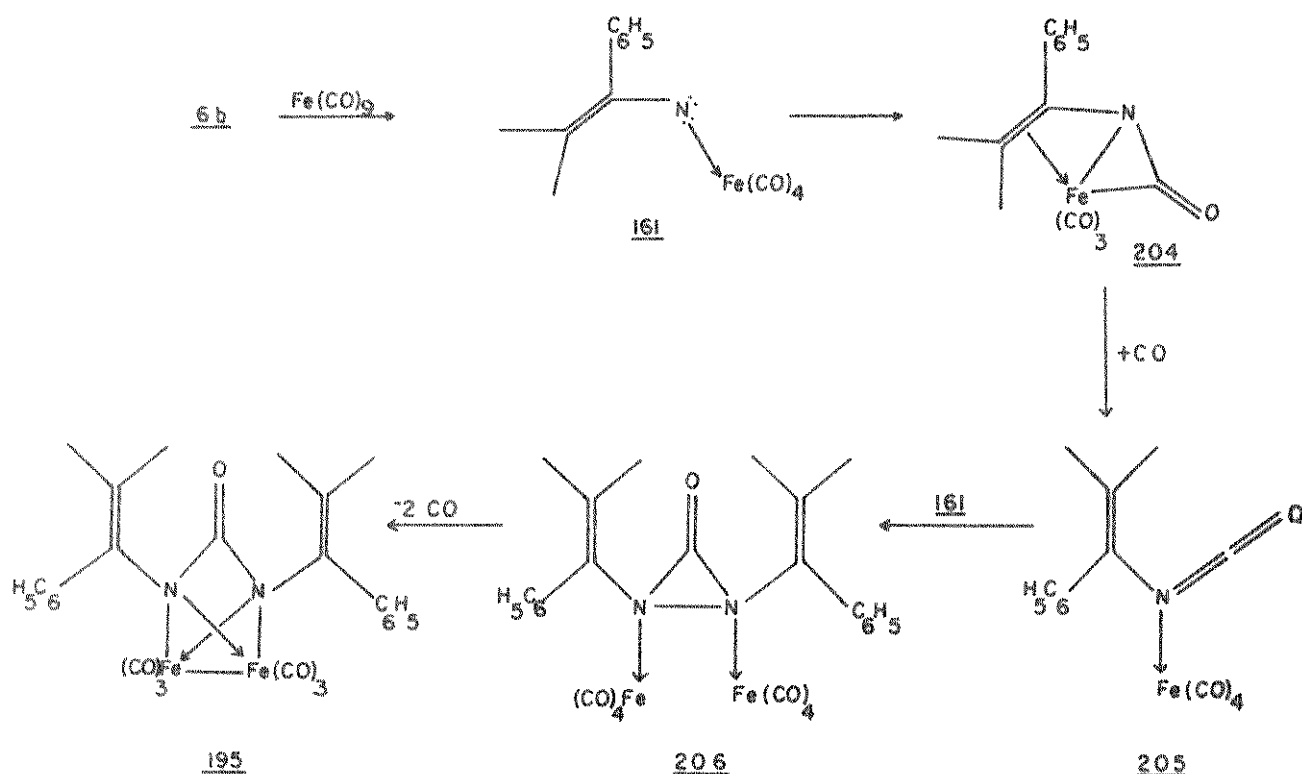
tão cicliza para formar 201; este pode então eliminar (HNCO)Fe₂(CO)₇ e formar o pirrol 163 que, na presença de mais Fe₂(CO)₉, forma o complexo 202. A cetona 198 deve ser obtida através da clivagem da ligação nitrogênio-nitrogênio de 194 formando 196 que, por meio da eliminação do ligante amínico 197a e subsequente hidrólise da enamina 197b, forma a cetona 198. A inserção de CO na ligação nitrogênio-nitrogênio de 194 produz o complexo de uréia diferrohexa carbonílico 195; Alper e Prickett observaram que, a partir de 2H-azirinas que apresentam um ou dois grupos alquilo na posição 2, obtêm-se, quase que exclusivamente, este complexo 195 e a cetona 198. Por outro lado, 2H-azirinas que não apresentam grupos alquilo na posição 2 produzem o pirrol 163 e o complexo 166 como produtos principais.

Baseados nestes resultados, os autores afirmaram que grupos alquilo que liberam elétrons promovem a dimerização de 161 formando 165, que é o precursor de 195 e 198, predominando então a formação destes compostos. Por outro lado, quando utiliza-se 2H-azirinas não substituídas na posição 2, o ataque de 161 sobre 160 será favorecido, levando assim à formação de 166 e 163⁽⁵⁾.

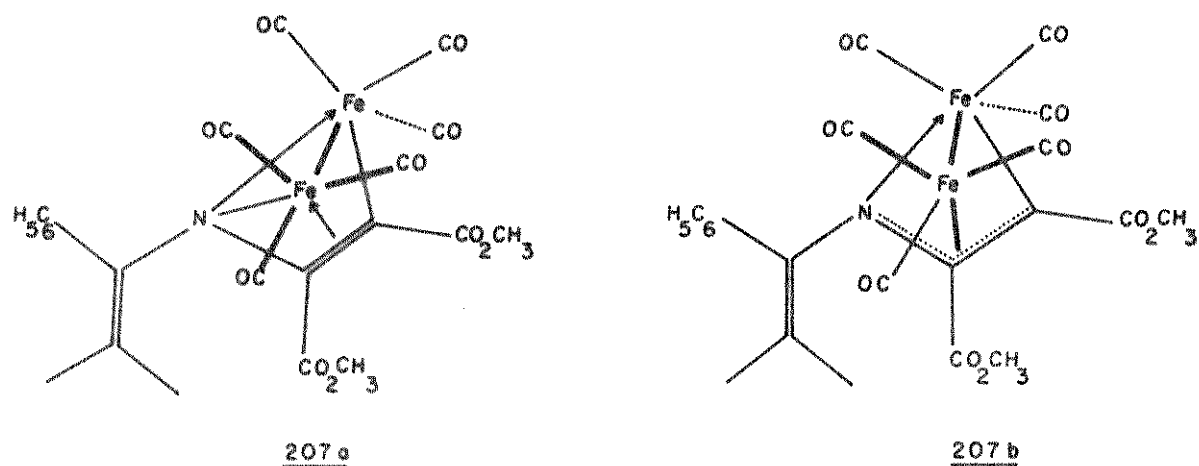
Heimgartner e colaboradores⁽⁶⁾, em 1978, também observaram a formação de 195 na reação de 6b com Fe₂(CO)₉, em benzeno. É importante notar que os autores propuseram em mecanismo diferente daquele proposto por Alper e colaboradores⁽⁵⁾; o primeiro pas-

so continua sendo a formação do complexo nitreno 161, que sofre então uma inserção de CO na ligação ferro-nitrogênio. O intermediário formado 204 reage com CO para formar o complexo derivado de isocianato 205 que então reage com 161. O passo final seria a decarbonilação de 206, que resulta na formação de 195b (esquema 6). Infelizmente, até o presente momento, não há nenhum dado conclusivo que favoreça a um destes mecanismos, quer dizer, os mesmos são, apenas e tão somente, especulativos.

ESQUEMA 6

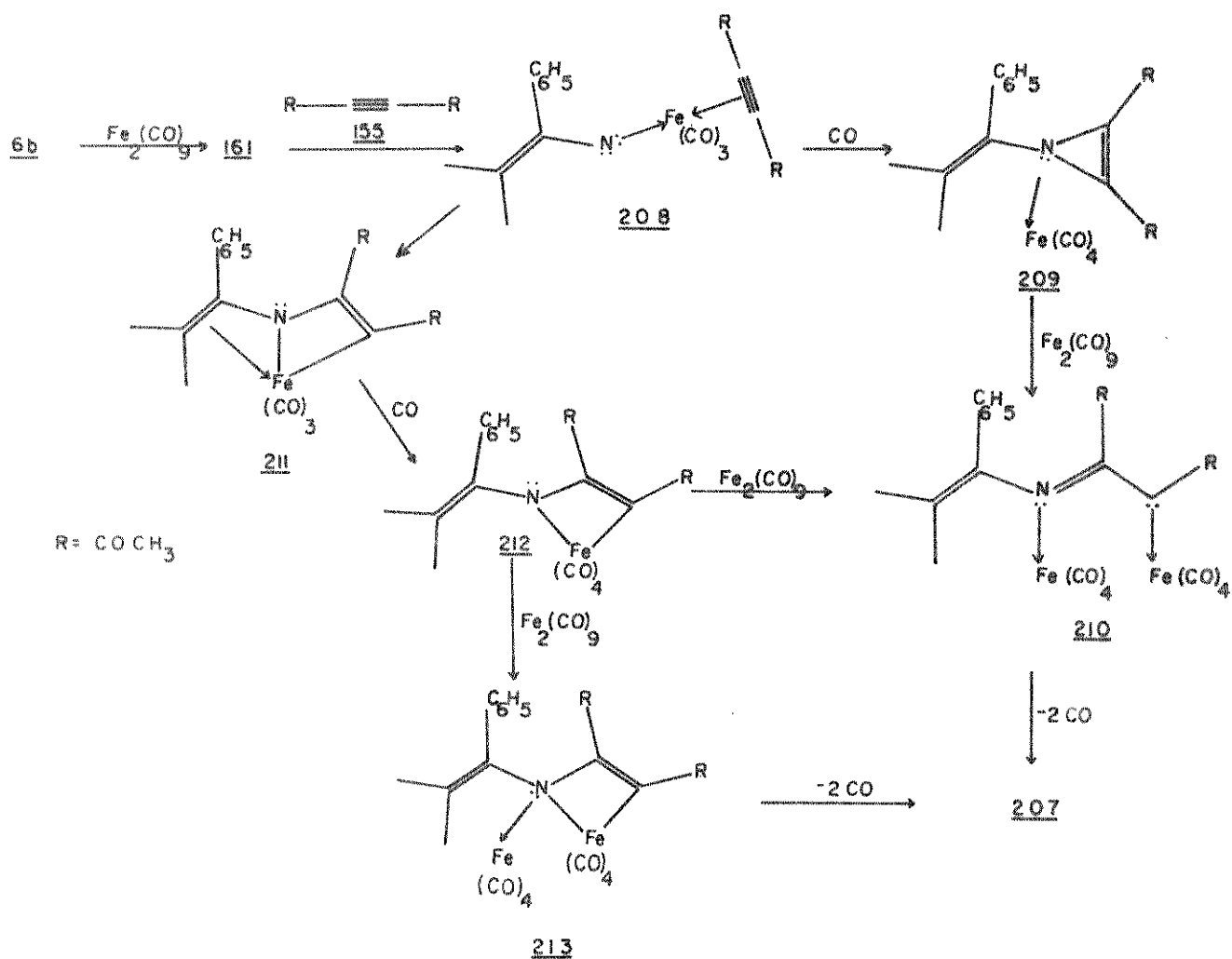


6b reage também com compostos acetilênicos 155 e $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ na proporção 6b: $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$:155 de 1:1,2:2,3, formando o complexo 207, além de pequena quantidade (12%) de 195⁽⁶⁾. A estrutura de 207 foi estabelecida através de raio X e observou-se que esta pode ser representada por 207a e 207b sendo que esta última apresenta um sistema azaalílico coordenado simultaneamente a am-



bos os átomos de ferro. O mecanismo proposto por Heimgartner e colaboradores para a formação de 207 é mostrado no esquema 7. Nova-

ESQUEMA 7

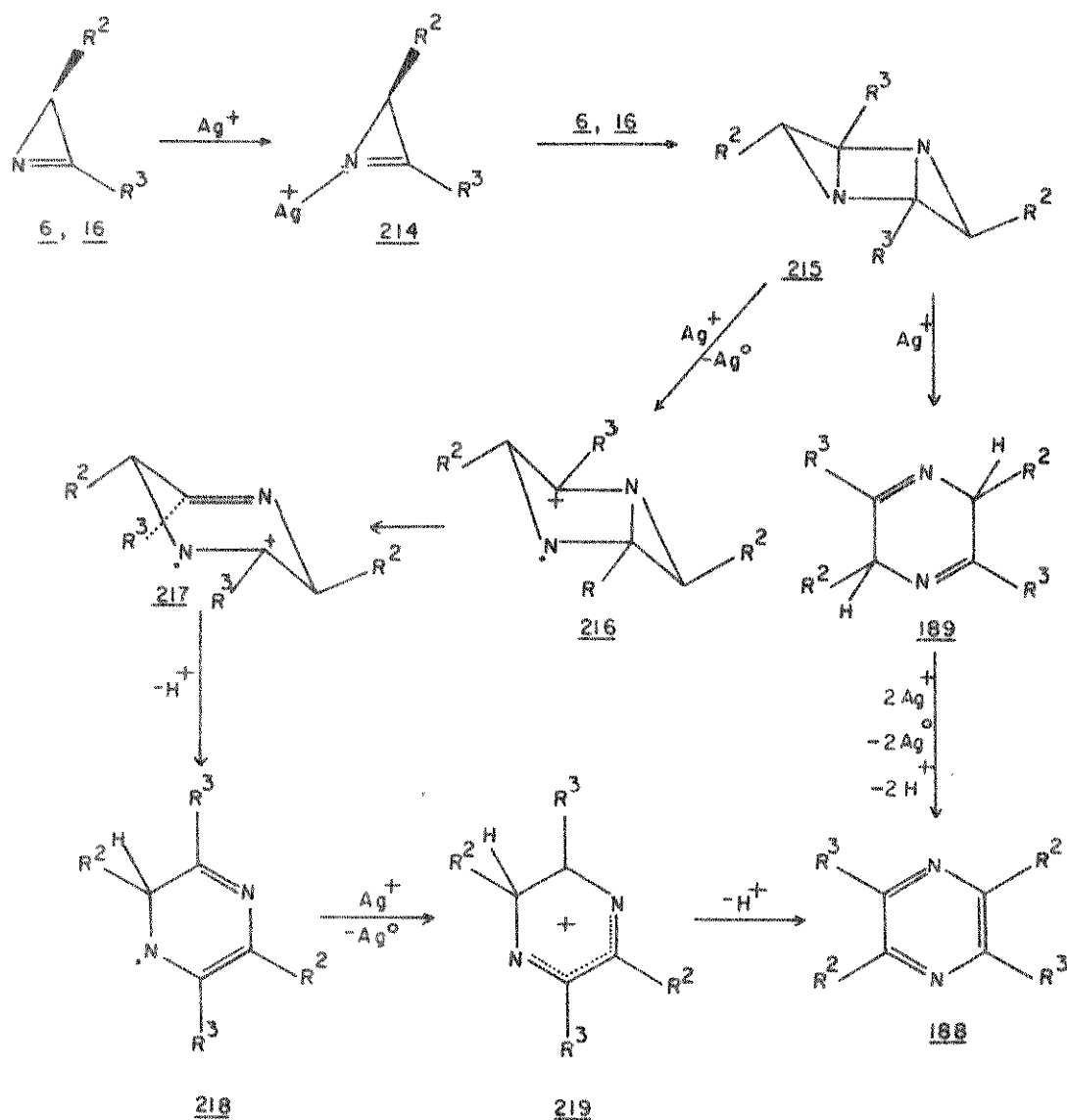


mente, postula-se a formação inicial do intermediário nitreno 161; agora porém, este intermediário reage com o outro substrato presente no meio reacional formando 208 que pode, ou reagir com CO para formar 209, ou rearranjar formando 211. No caso de se formar 209, este reage com $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ formando 210 que elimina CO e resulta no complexo 207. Por outro lado, uma vez formado 211 este pode reagir com CO formando 212; finalmente, a eliminação de CO de 213 resulta, igualmente, no complexo 207.

Alper e Prickett, ainda em 1976, estudaram a reatividade de 2H-azirinas com compostos de ródio⁽⁷⁾, cobalto⁽⁸⁾ e prata⁽⁹⁾; observaram que as 2-aril-2H-azirinas reagem com $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ em benzeno, à temperatura ambiente, formando os indóis 167. Estes indóis podem ser obtidos com melhores rendimentos utilizando-se $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ ao invés de $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ ⁽⁸⁾. Por outro lado, 2-aril-2H-azirinas reagem com perclorato de prata, à temperatura ambiente, formando 2,5-diarilpirazinas 188⁽⁹⁾ (esquema 8). Um possível mecanismo para essa reação envolve a complexação inicial da azirina à prata(I) formando 214; em seguida, deve ocorrer uma cicloadição envolvendo 214 e a azirina, que resulta na formação do diazatriciclohexano 215. A clivagem do anel de 215 pode ocorrer de forma concertada resultando em 189 que, através de desidrogenação, forma 188. Por outro lado, a clivagem de 215 pode ocorrer segundo um processo não concertado formando, inicialmente, 216 que isomeriza para 217; a eliminação de um próton de 217 resulta em 218 que sofre uma segunda transferência de elétron formando 219 que, finalmente, perde um próton e forma a pirazina 188.

A (Z)-2-fenil-3-(2,3-difenil-2H-azirina-2-il)acrilofenona, 6y, em presença de $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$, em benzeno, sofre ruptura na

ESQUEMA 8

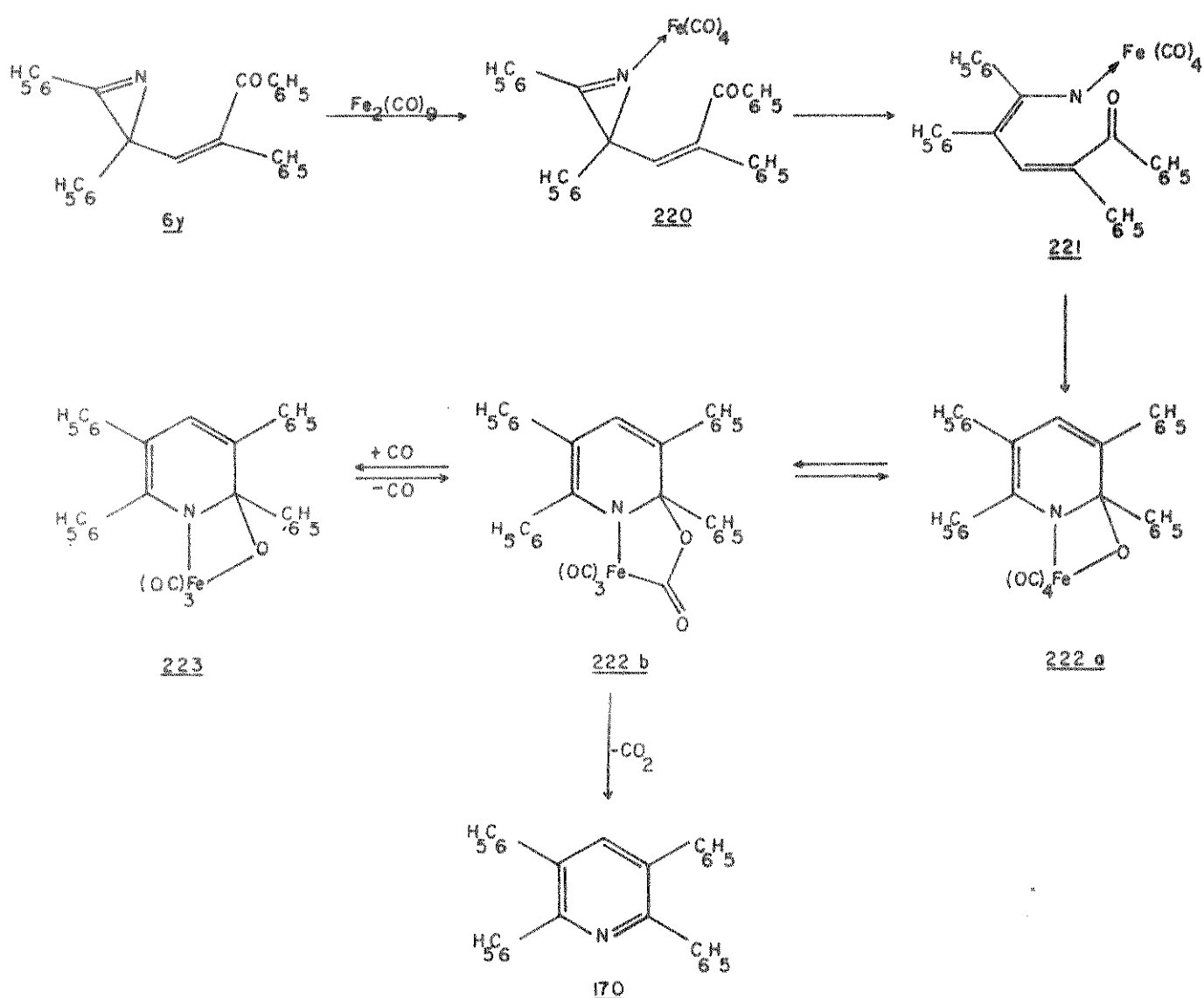


	R ²	R ³	Rendimento (%)
a.	H	C ₆ H ₅	33
d.	CH ₃	C ₆ H ₅	30
u.	H	C ₆ H ₄ -p-Br	12
v.	H	C ₆ H ₄ -p-CH ₃	35
w.	H	C ₆ H ₄ -p-OCH ₃	16

ligação carbono-nitrogênio formando uma mistura de 107b, 108c, 108d, 108a e 170⁽¹⁰⁾. A formação de 170 é, de certo modo, surpreen

dente, uma vez que envolve a perda de um átomo de oxigênio (esquema 9). O mecanismo proposto para explicar a formação deste produto baseia-se na formação inicial do complexo 220 que sofre ruptu-

ESQUEMA 9



ra na ligação carbono-nitrogênio da azirina formando 221; a cicli-
zação e migração de CO levam à formação de 222 que, finalmente, e-
limina CO_2 e 2,3,5,6-tetrafenilpiridina, 170.

O tratamento de 2-arilazirinas com o dímero de ciclo-
pentadieniloferrodicarbonilo, 224, na proporção estequiométrica de
2:1, sob atmosfera inerte, em benzeno, à temperatura ambiente, re

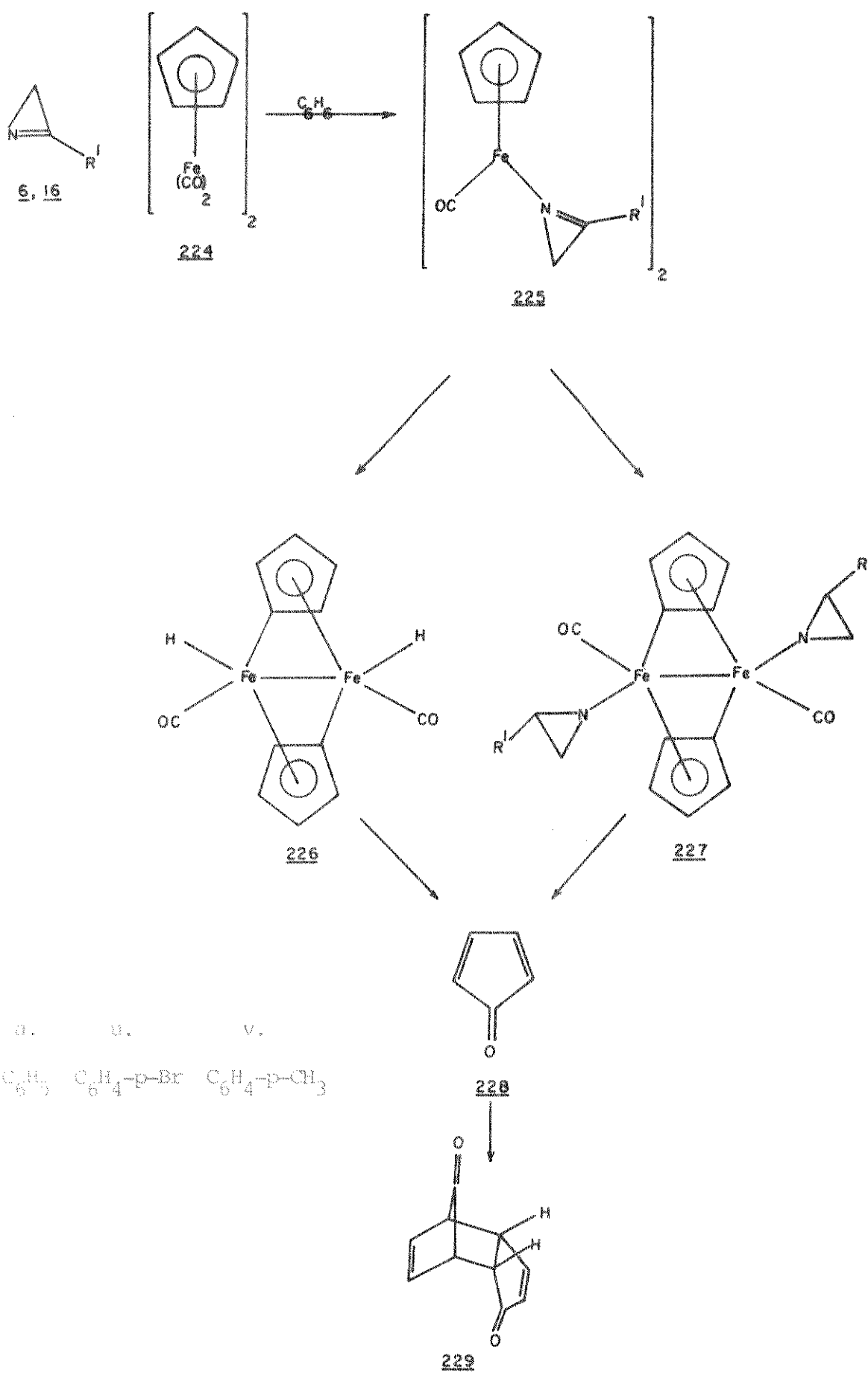
sulta na formação de 229, além das pirazinas 188⁽¹¹⁾. A obtenção de 229 pode ser explicada através da formação inicial do intermediário 225 (esquema 10), no qual a azirina substitui um dos CO ligados ao metal; em seguida deve ocorrer uma transferência de hidrogênio do ciclopentadienilo para a azirina, com a concomitante metalação, formando 227 em que cada átomo de ferro encontra-se ligado a um dos anéis ciclopentadienilo através de uma ligação π e ao outro através de uma ligação σ . Em 227 deve ocorrer uma clivagem oxidativa que resulta na formação de 228 que, facilmente, dimeriza para formar 229. É possível também que a eliminação de azirina de 225 ocorra simultaneamente com a metalação, resultando na formação de 226, a partir do qual 228 é formado.

Alper e Sakakibara⁽¹²⁾ efetuaram a carbonilação de 2-arilazirinas em presença de $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$; observaram que reagindo-se 6, 16 com $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$, sob atmosfera de CO (1 atm), à temperatura ambiente, obtêm-se isocianatos de vinila 232 com bons rendimentos (esquema 11). 232 pode ser isolado e caracterizado como tal ou, mais convenientemente, sob a forma de carbamatos 235 ou uréias 236.

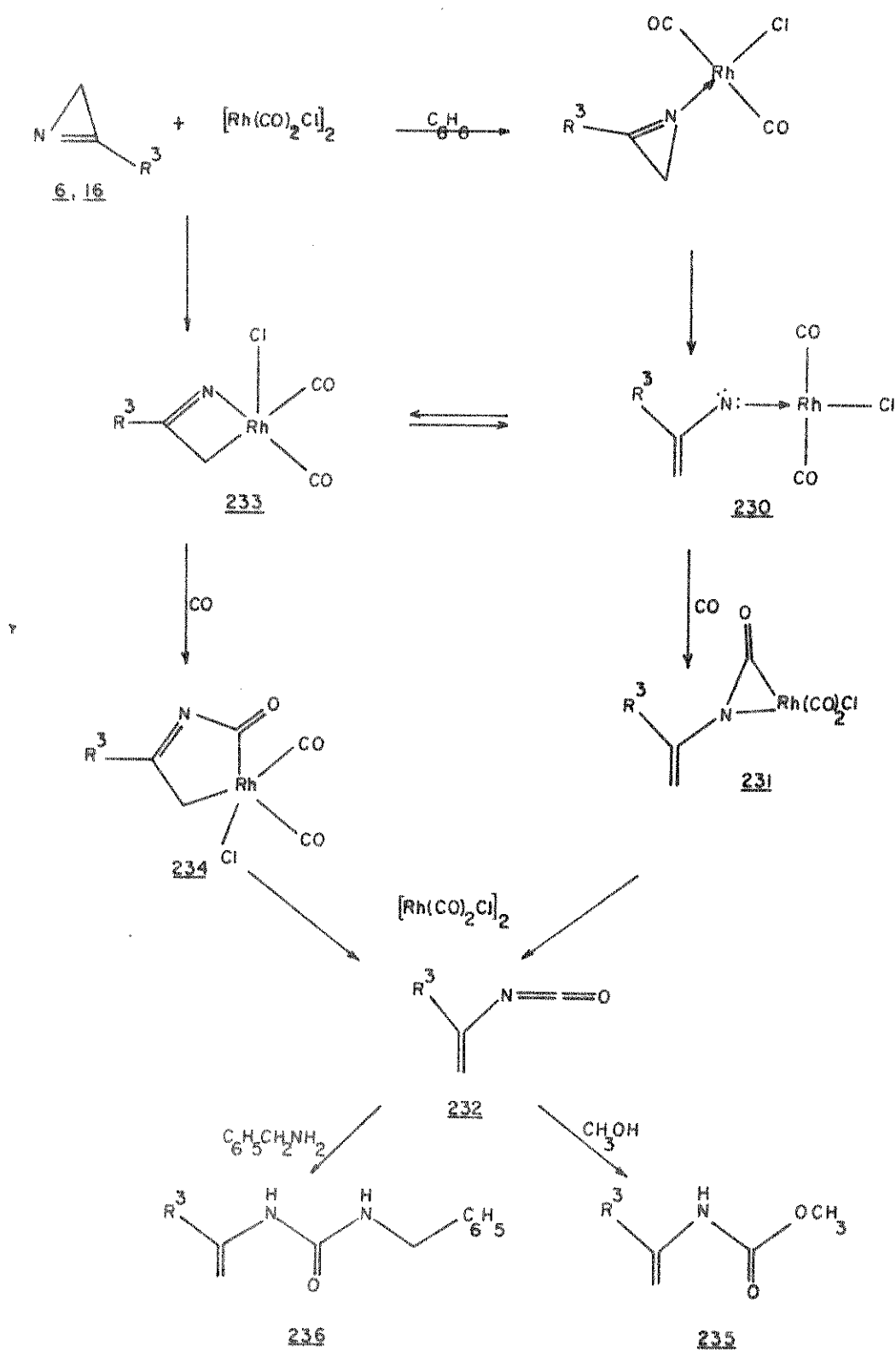
O mecanismo proposto para obtenção de 232 envolve a formação do intermediário vinilnitreno 230, no qual ocorre a inserção de CO resultando em 231; a eliminação do ligante orgânico leva, finalmente, à formação de 232. Por outro lado, é também possível que ocorra, inicialmente, uma adição oxidativa de 6, 16 no complexo de ródio resultando na formação do metalaciclo 233 que, através da inserção de CO na ligação ródio-nitrogênio e posterior eliminação do ligante nitrogenado de 234 forma os isocianatos 232⁽¹²⁾.

Recentemente, Alper e Pereira⁽¹³⁾ observaram que o com

ESQUEMA 10



ESQUEMA II



a.

u.

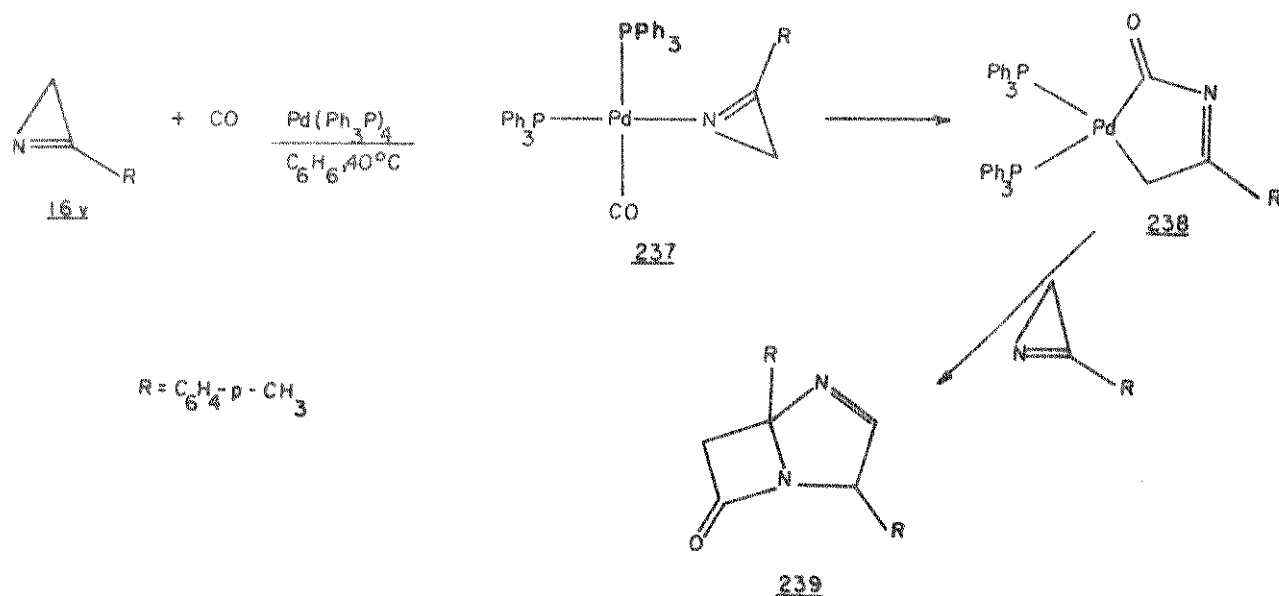
v.

w.

R^3 : C_6H_5 $\text{C}_6\text{H}_4\text{-p-Br}$ $\text{C}_6\text{H}_4\text{-p-CH}_3$ $\text{C}_6\text{H}_4\text{-p-OCH}_3$

plexo paládio tetrakis(trifenilfosfina) catalisa a carbonilação da 2H-azirina 16v obtendo-se a β -lactama bicíclica 239 (esquema 12). A estrutura de 239 foi estabelecida através de dados espec-

ESQUEMA 12

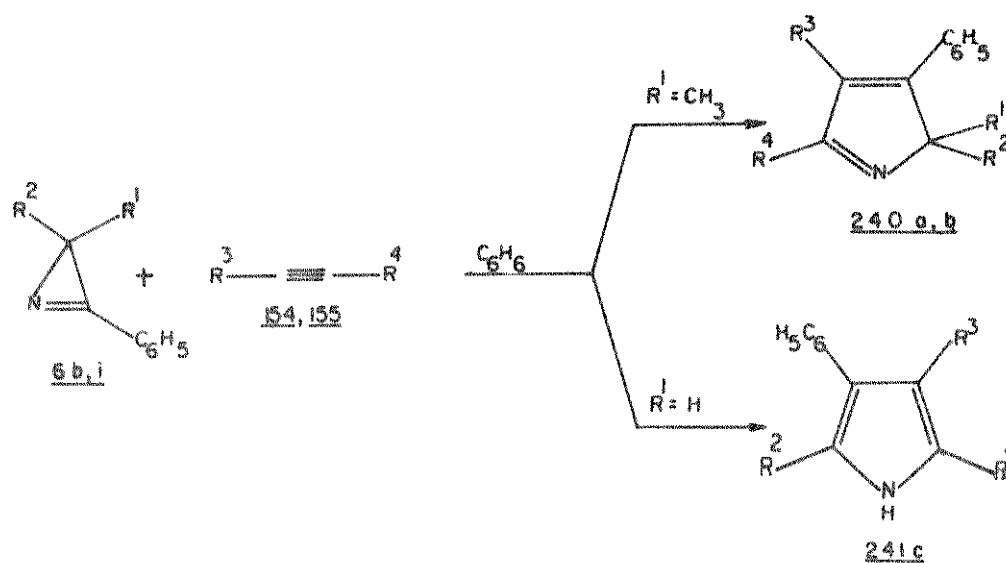


trais e análise de raio X. O mecanismo proposto para essa reação envolve a coordenação inicial da azirina e do CO ao metal formando 237; em seguida, deve ocorrer uma inserção de CO na ligação paládio-nitrogênio com a concomitante abertura do sistema anelar da azirina na ligação simples carbono-nitrogênio formando 238. 238 reage então com outra molécula de azirina para formar, finalmente, a β -lactama bicíclica 239.

Heimgartner e colaboradores⁽¹⁴⁾ observaram que as 3-fenil-2H-azirinas 6b,i reagem com ésteres acetilênicos 154, 155, na presença de molibdeniohexacarbonilo, formando 2H-pirróis 240a,b ou 1H-pirrol 241c com rendimentos de 5-28% (esquema 13). Nestas reações ocorre a ruptura do sistema anelar da 2H-azirina na ligação dupla carbono-nitrogênio; infelizmente, os autores não investiga-

ram o mecanismo envolvido na formação destes pirróis.

ESQUEMA 13



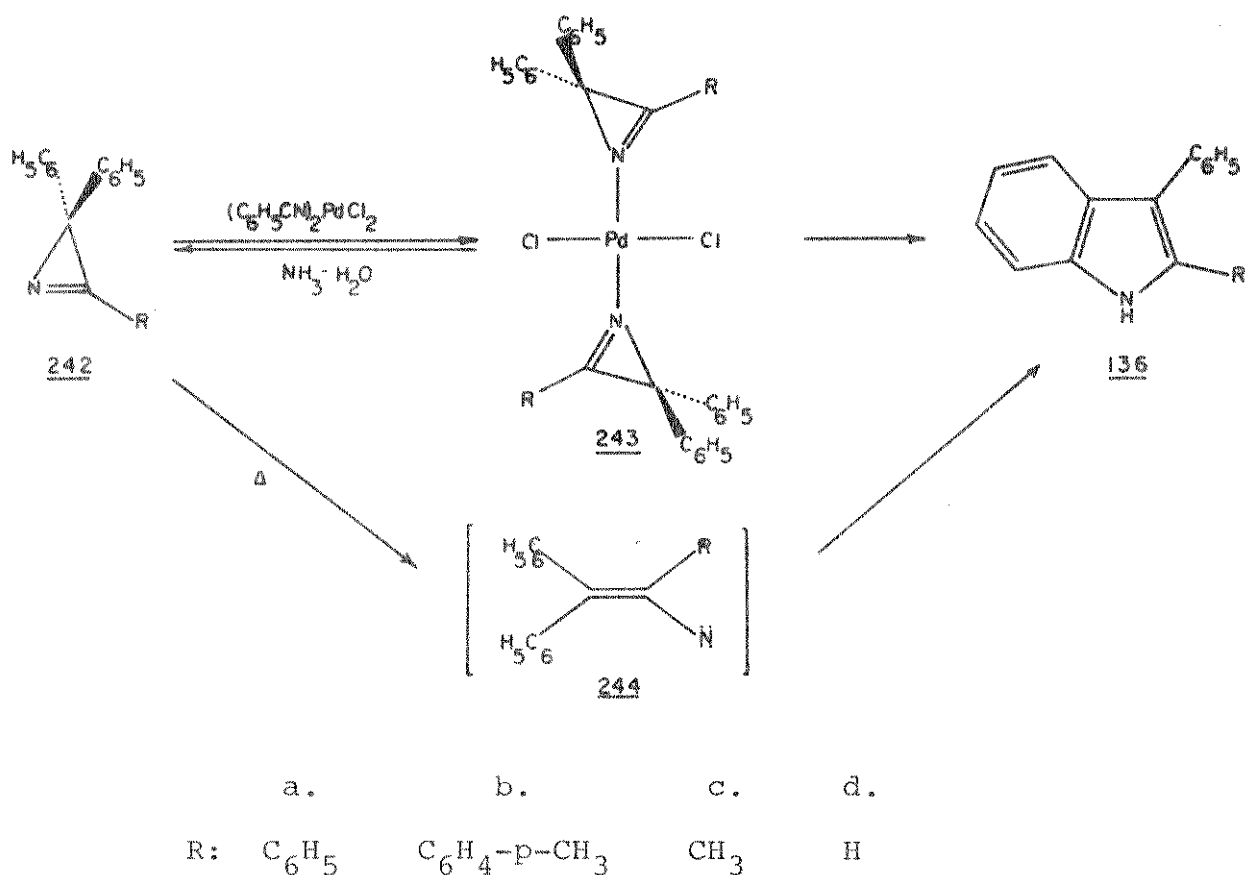
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Rendimento (%)
a.	CH ₃	CH ₃	COOCH ₃	COOCH ₃	28
b.	CH ₃	CH ₃	COOCH ₃	H	5
c.	H	C ₆ H ₅	COOCH ₃	COOCH ₃	20

Como pode-se observar, até 1977, nas reações envolvendo 2H-azirinas e complexos de cromo, molibdênio, tungstênio, ferro, cobalto, níquel e cobre, não se havia conseguido isolar complexos em que a azirina se coordenasse ao metal de transição e mantivesse o seu sistema anelar fechado; as tentativas nesse sentido resultaram sempre na formação de compostos orgânicos ou organometálicos contendo fragmentos de 2H-azirina.

Em 1977, nosso grupo de pesquisa⁽¹⁵⁾ e o grupo de Taniguchi⁽¹⁶⁾ isolaram complexos de 2H-azirinas com dicloreto de paládio, para os quais sugeríamos uma estrutura em que a azirina ainda permanecia com seu sistema anelar fechado. Taniguchi e colaboradores encontraram que (C₆H₅CN)₂PdCl₂ é um excelente catalisador

para conversão de 2H-azirinas 242 em indóis 136, em benzeno, a 30°C (esquema 14). Nas reações com as azirinas 242a,b os autores conseguiram isolar os complexos organometálicos 243a,b em que acreditavam que a azirina estivesse coordenada ao metal mantendo o seu sistema anelar ainda fechado. Esta idéia foi confirmada tratando-se 243a,b com uma solução aquosa de amônia, onde conseguiram recuperar as azirinas 242a,b; por outro lado, a agitação de uma suspensão de 243a,b em benzeno, à temperatura ambiente, leva à formação quantitativa dos indóis correspondentes. Os indóis 136a-d podem ser obtidos na ausência de metal de transição, fazem

ESQUEMA 14

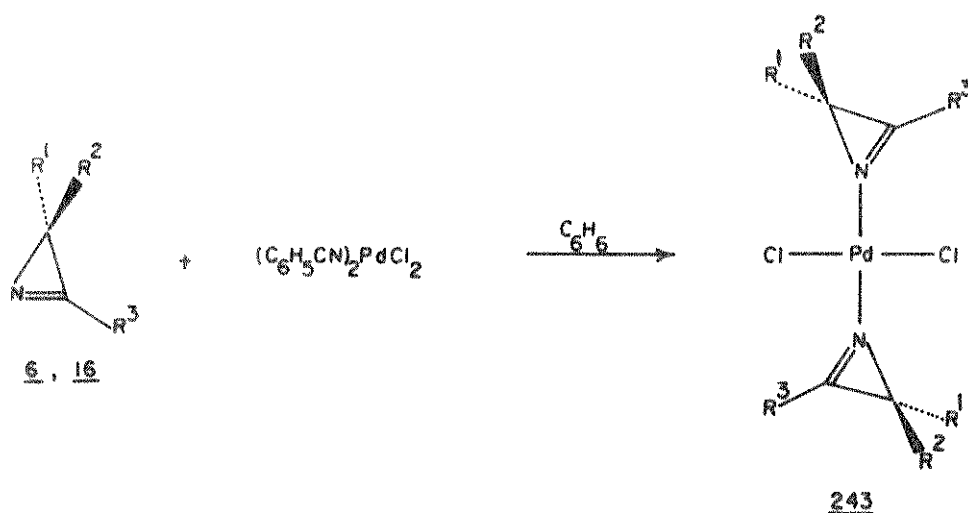


do-se a reação a temperaturas elevadas; isso indica que a abertura do anel na ligação simples carbono-nitrogênio é acelerada pela

formação do complexo de paládio(II) uma vez que a reação térmica procede através da ruptura desta ligação⁽¹⁷⁾.

Em 1978, Hassner e colaboradores⁽¹⁸⁾ observaram que as 2H-azirinas podem comportar-se como típicas bases de Schiff; 6,16 reagem com $(C_6H_5CN)_2PdCl_2$, na proporção estequiométrica de 2:1, em benzeno, à temperatura ambiente, formando os complexos 243e-m com bons rendimentos (esquema 15). Estes complexos são estáveis à temperatura ambiente, podendo ser armazenados na presença de umida

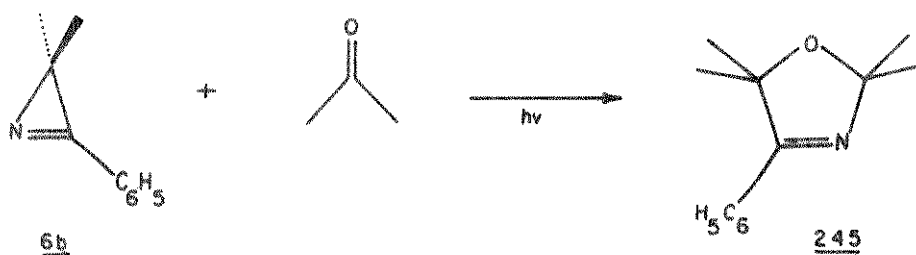
ESQUEMA 15



<u>243</u>	R ¹	R ²	R ³	Rendimento (%)
e.	H	H	C ₆ H ₄ -p-CH ₃	91
f.	H	H	C ₆ H ₄ -p-OCH ₃	87
g.	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	89
h.	H	CH ₃	C ₆ H ₅	89
i.	H	CO ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	95
j.	H	CH(OCH ₃) ₂	C ₆ H ₅	68
k.	H	CH ₂ OH	C ₆ H ₅	54
l.	H	CH ₃	CH ₃	64
m.	CH ₃	CH ₃	(CH ₃) ₂ N	44
n.	CH ₃	CH ₃	(CH ₃ CH ₂) ₂ N	80 ⁽¹⁹⁾

de e oxigênio. Ainda, a coordenação da azirina ao paládio parece mudar a sua susceptibilidade à fotólise, uma vez que o complexo 243g pode ser recuperado com 87% de rendimento após 14 horas de irradiação; ressalte-se que, sob essas condições, a azirina livre 6b é convertida na oxazola 245 (esquema 16) após 3,5 horas, com

ESQUEMA 16



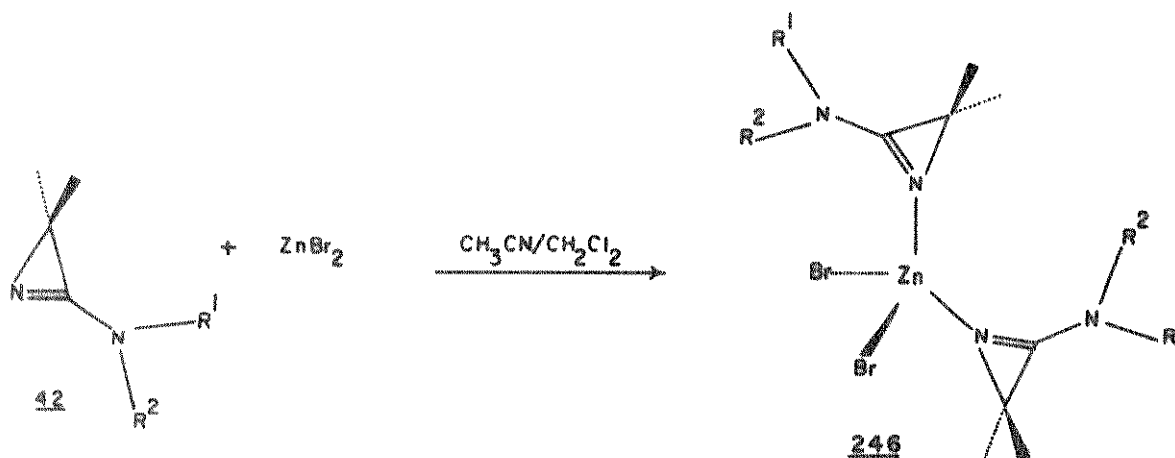
rendimento de 98%⁽²⁰⁾. Por outro lado, o tratamento de 243 com tri fenilfosfina permite recuperar as 2H-azirinas com bons rendimentos; desta maneira, a complexação com paládio(II) é uma maneira simples e eficaz de proteger 2H-azirinas que, de outro modo, se decomporiam rapidamente.

Os complexos análogos de platina(II) podem ser obtidos refluxando-se $(C_6H_5CN)_2PtCl_2$ com excesso da 2H-azirina, em diclorometano; entretanto, o rendimento é bem menor que aquele observado na formação do complexo correspondente com paládio(II)⁽¹⁸⁾. Por exemplo, para a azirina 6b obtém-se o complexo de paládio com rendimento de 89%, enquanto que o correspondente complexo de platina é obtido com rendimento de 52%; além disso, os complexos de platina são menos estáveis e difíceis de serem purificados.

Heimgartner e colaboradores⁽²¹⁾ observaram que as 3-amino-2H-azirinas 42a,b reagem com brometo de zinco formando os complexos 246a,b nos quais o anel da azirina é preservado (esquema 17). Os autores não obtiveram a estrutura de raio X de 246 mas

acreditam que esta deva ser considerada como sendo tetraédrica, por analogia a complexos halogenados de zinco com ligantes tais como 1,10-fenantrolina, metilamina, piridina ou imidazola, cujas estruturas já são conhecidas.

ESQUEMA 17



	R^1	R^2	Rendimento (%)
a.	CH_3	CH_3	90
b.	CH_3	C_6H_5	

2. Resultados Obtidos

2a. Complexos com o Anel da 2H-azirina Fechado

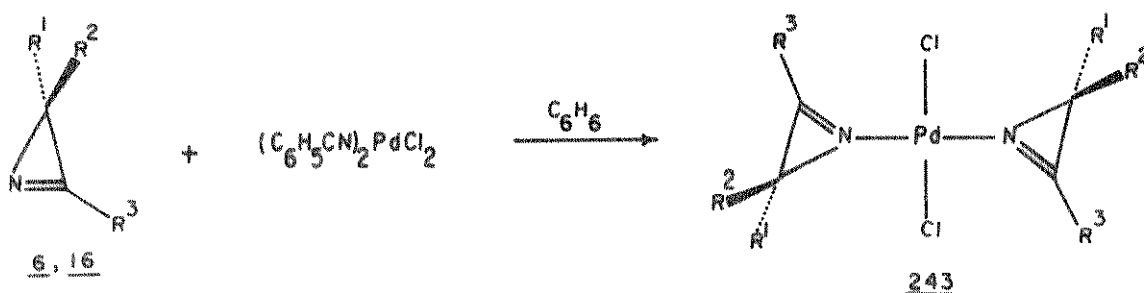
Após estudar a reatividade de 2H-azirinas com cetonas ativadas, na presença de acetilacetato de níquel, passamos a observar a reatividade deste heterocilcos com compostos de paládio(II). Reagimos 6a com $(C_6H_5CN)_2PdCl_2$, na proporção estequiométrica de 2:1, em benzeno, à temperatura ambiente e observamos que nesta reação formava-se, quantitativamente, um composto cristalino de coloração amarela⁽¹⁵⁾. Enquanto tentávamos identificar esse produto, Hassner e colaboradores⁽¹⁸⁾ mostraram, através da estrutura de raio X, que na reação entre 16v e $(C_6H_5CN)_2PdCl_2$ forma-se o complexo 243e. Baseados nisso identificamos o nosso produto como sendo o complexo dicloreto de paládio-trans-bis(3-fenil-2H-azirina), 243o (esquema 18); este complexo é estável à temperatura ambiente, podendo ser armazenado por longo tempo na presença de oxigênio, sem que ocorra qualquer decomposição. 243o apresenta no espectro na região do infravermelho uma banda muito forte em 1770 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=N; a posição desta banda encontra-se deslocada para região de frequências mais altas em relação à 2H-azirina livre, em que o estiramento C=N aparece em 1740 cm^{-1} . Segundo Hassner e colaboradores⁽¹⁸⁾ esse deslocamento pode ser atribuído a um aumento no caráter s do átomo de nitrogênio, após a coordenação ao metal.

Observamos no espectro de ressonância magnética de próton de 243o que os sinais referentes aos prótons na posição orto do anel aromático, bem como aos prótons na posição 2 da azirina são deslocados para campo mais baixo (Tabela 2); quer dizer, através da coordenação ao metal, ocorre um efeito de desproteção e

letrônica em todo o sistema anelar da azirina.

Reagimos 36 com $(C_6H_5CN)_2PdCl_2$ na proporção estequiométrica de 1:1, em benzeno, à temperatura ambiente, e observamos a formação quantitativa de um sólido de coloração amarela. Os resultados da análise elementar indicaram que houve a formação de um

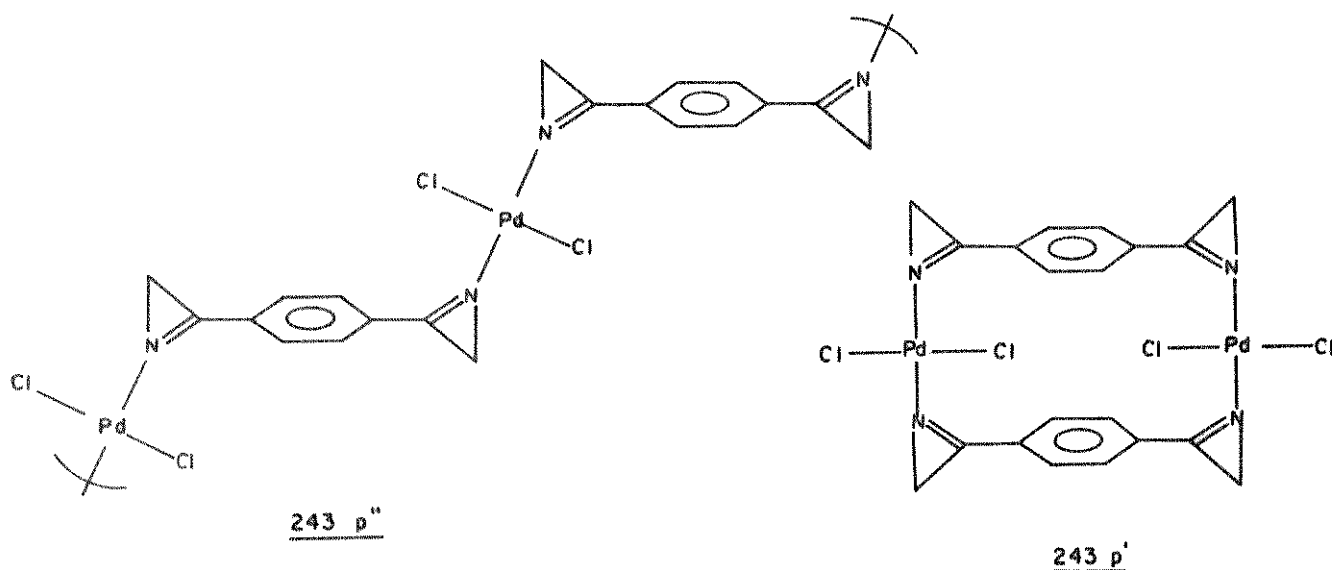
ESQUEMA 18



<u>243</u>	R ¹	R ²	R ³
o.	H	H	C ₆ H ₅
p.	H	H	*
q.	H	CH(OCH ₃) ₂	C ₆ H ₅
r.	H	CHO	C ₆ H ₅
s.	H	CHN(C ₆ H ₅)	C ₆ H ₅
t.	H	C ₆ H ₅	CHCHC ₆ H ₅
u.	H	CHCHC ₆ H ₅	C ₆ H ₅

* observe-se as estruturas 243p' e 243p''

complexo que apresenta a proporção azirina: PdCl₂ de 1:1; o espectro na região do infravermelho apresenta o estiramento C=N em 1770cm⁻¹. Baseados nestes dados, acreditamos que as estruturas 243p' e 243p'' sejam possíveis para este composto. Infelizmente, este composto é completamente insolúvel nos solventes orgânicos ordinários, o que impede a determinação do seu peso molecular mé-



dio, que seria o meio mais adequado para decidir-se por uma das duas estruturas. Sintetizamos então o complexo correspondente de 36 com acetato de paládio e, novamente, observamos a insolubilidade do mesmo em solventes orgânicos ordinários. Entretanto, acreditamos que a estrutura polimérica 243p'' seja mais provável, uma vez que a mesma apresenta estereoquímica *trans* ao redor do paládio, quer dizer, as duas ligações C=N apresentam-se da mesma maneira que na estrutura estabelecida através de raio X para o complexo 243e (18).

Estudamos também a reatividade de 2H-azirinas com outros grupos funcionais nas posição 2 e 3, 6j-m e 16z, em reações com $(C_6H_5CN)_2PdCl_2$, na tentativa de observamos a influência destes grupos funcionais na formação dos respectivos complexos. Os dados espectrais dos produtos obtidos são mostrados nas Tabelas 1 e 2.

Apesar das 2H-azirinas 6j-m e 16z apresentarem grupos funcionais que poderiam, a princípio, coordenar-se ao átomo de paládio, os complexos obtidos apresentam o heterociclo coordenado ao metal através do par de elétrons livre do nitrogênio do anel.

A 2H-azirina 6k, que poderia comportar-se como ligante bidentado coordenando-se ao paládio através dos átomos de nitrogênio e oxigênio, funciona, na verdade, como ligante monodentado, coordenando-se através do par de elétrons livre do nitrogênio. No complexo formado, 243r, o deslocamento do estiramento C=O para regiões de frequências mais altas é maior que aquele observado para o estiramento C=N (Tabela 1). Isto pode ser explicado considerando-se que, em decorrência da coordenação ao metal, ocorre um efeito de desproteção eletrônica ao longo do sistema anelar da azirina, sendo que esse efeito também é transmitido para átomos mais afastados do centro de coordenação; desta maneira, haveria um deslocamento dos elétrons do átomo de oxigênio carbonílico no sentido do anel, fortalecendo a ligação dupla carbono-oxigênio e deslocando-a para região de frequências mais altas.

O efeito de desproteção eletrônica no sistema anelar da azirina, resultante da complexação com o metal, pode ser facilmente observado analisando-se o espectro de ressonância magnética de próton de 243r (Tabela 2) onde verifica-se o deslocamento dos prótons $H_{(1)}-H_{(4)}$ para região de campo mais baixo.

Na reação entre 6l e $(C_6H_5CN)_2PdCl_2$, o complexo correspondente 243s pode ser isolado a $-10^{\circ}C$; através desta reação observamos que o átomo de nitrogênio do anel é mais básico e/ou menos impedido estericamente que o átomo de nitrogênio fora do anel. Após a complexação através do átomo de nitrogênio do anel, verificamos que o deslocamento do estiramento C=N do substituinte é de apenas 9 cm^{-1} para a região de frequências mais altas. Esse pequeno deslocamento é devido ao fato de que neste substituinte, a densidade eletrônica encontra-se deslocalizada devido à presença do anel aromático em conjugação com a ligação C=N, o que faz com

Tabela 1. Espectroscopia na Região do Infravermelho [cm^{-1}] *

	2H-azirina livre (6,16) ^a	Complexo (243) ^b	Deslocamento Observado
o. $\nu_{\text{C=N}}$	1740	1770	30
p. $\nu_{\text{C=N}}$	1740 ^b	1770	30
q. $\nu_{\text{C=N}}$	1745	1780	35
r. $\nu_{\text{C=N}}$	1766 ^b	1788	22
	$\nu_{\text{C=O}}$	1722	33
s. $\nu_{\text{C=N}}$	1745	1772	27
	$\nu_{\text{C=N}}$	1642	9
t. $\nu_{\text{C=N}}$	1732	1755	23
	$\nu_{\text{C=C}}$	1600	15
u. $\nu_{\text{C=N}}$	1770	1790	20
	$\nu_{\text{C=C}}$	1740	20
v. $\nu_{\text{C=N}}$	1771	1809 ^c	38

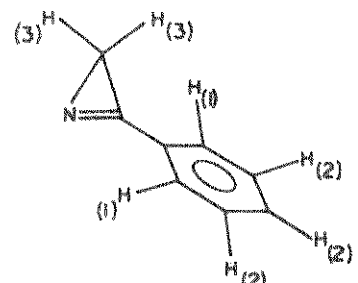
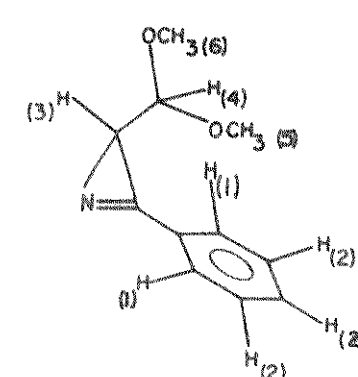
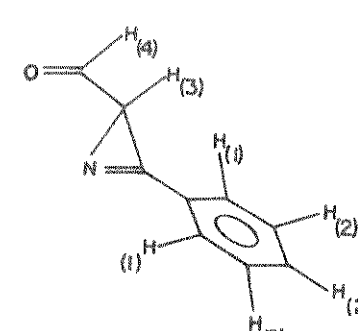
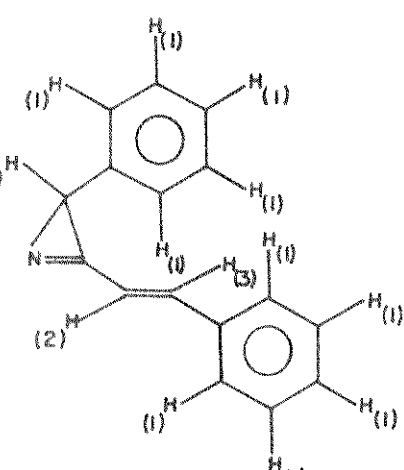
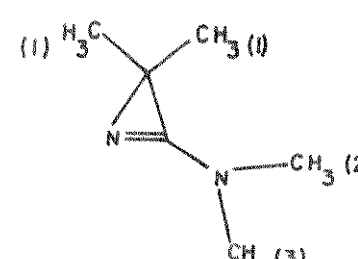
^aFilme; ^bKBr; ^cO composto de paládio utilizado na obtenção deste complexo foi o acetato de paládio.

* as letras o-v referem-se apenas aos complexos.

que o acréscimo da densidade eletrônica na região entre estes átomos, após a complexação, seja pequeno, o que explica o deslocamento de apenas 9 cm^{-1} para região de frequências mais altas. Infelizmente, não temos o espectro de ressonância magnética de próton deste complexo, haja visto que o mesmo, em solução, sofre rearranjo.

Tabela 2. Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (δ)

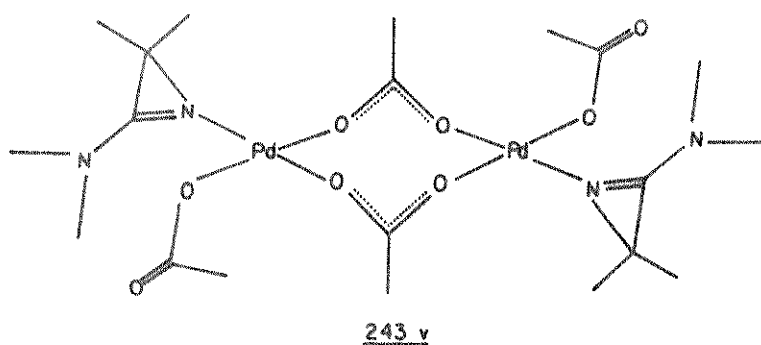
2H-azirina livre(6,16) Complexo(24,3) Deslocamento

o.		H ₍₁₎	7,73	8,36	0,63
		H ₍₂₎	7,41	7,68	0,27
		H ₍₃₎	1,61	2,23	0,62
q.		H ₍₁₎	8,01	8,50	0,56
		H ₍₂₎	7,65	7,70	0,10
		H ₍₃₎	2,42 (d, J=3,0 Hz)	2,80 (d, J=1,5 Hz)	0,38
		H ₍₄₎	4,45 (d, J=3,0 Hz)	4,88 (d, J=1,5 Hz)	0,43
		H ₍₅₎	3,41	3,53	0,12
		H ₍₆₎	3,53	3,64	0,11
r.		H ₍₁₎	8,01	8,44	0,43
		H ₍₂₎	7,75	7,88	0,13
		H ₍₃₎	2,90 (d, J=7,0 Hz)	3,20 (d, J=6,8 Hz)	0,30
		H ₍₄₎	9,09 (d, J=7,0 Hz)	9,36 (d, J=6,8 Hz)	0,27
t.		H ₍₁₎	7,2-7,5	6,8-7,8	
		H ₍₂₎	6,58 (d, J=2,0 Hz)	6,8-7,8	
		H ₍₃₎	6,75 (d, J=2,0 Hz)	6,8-7,8	
		H ₍₄₎	3,15	3,38	0,23
v.		H ₍₁₎	1,36	1,36	0,00
		H ₍₂₎	3,06	3,10	0,04
		H ₍₃₎	3,06	3,20	0,16

Na reação entre $(C_6H_5CN)_2PdCl_2$ e 16z observamos que o paládio coordena-se, preferencialmente, ao átomo de nitrogênio da azirina; o mesmo resultado foi obtido quando reagimos o isômero desta azirina, ou seja, 6m. Verificamos assim que o par de elétrons livre do átomo de nitrogênio do anel encontra-se mais disponível que os elétrons da dupla ligação fora do anel, para coordenar-se ao átomo de paládio. O estiramento C=C é deslocado de $15-20\text{ cm}^{-1}$ para região de frequências mais altas, como resultado do deslocamento de elétrons no sentido do anel, fortalecendo a ligação dupla carbono-carbono. Novamente, no espectro de ressonância magnética de próton de 243t, observamos o deslocamento dos sinais referentes aos prótons $H_{(1)}-H_{(4)}$ para região de campo mais baixo, como resultado da desproteção eletrônica que se faz sentir, não só no sistema anelar da azirina, mas também em átomos mais afastados do centro de coordenação. Infelizmente, não temos o espectro de ressonância magnética de próton de 243u, uma vez que, em solução, este complexo sofre rearranjo.

Finalmente, observamos que o átomo de nitrogênio do anel é ainda mais reativo que um átomo de nitrogênio terciário ligado ao carbono da ligação C=N do heterociclo. Hassner e colaboradores⁽¹⁸⁾ sintetizaram o complexo 243m com rendimento de 44% e propuseram para este uma estrutura semelhante àquela observada para 243e, para o qual obtiveram a estrutura de raio X. Por outro lado, observamos que reagindo-se 42a com acetato de paládio, $Pd(acetat)_2$, ao invés de $(C_6H_5CN)_2PdCl_2$ forma-se, com rendimento de 92%, o complexo 243v que apresenta a proporção estequiométrica $Pd(acetat)_2:42a$ de 1:1. No espectro de ressonância magnética de próton deste complexo observamos que os grupos metila dos acetatos substituintes não são equivalentes, ao contrário do que se ob

serva no espectro do $\text{Pd}(\text{acetat})_2$. Baseados nestes resultados acreditamos que o complexo 243v deva apresentar uma estrutura em que um dos grupos acetato funciona como ponte enquanto que o outro seja terminal; isso explicaria a existência de dois grupos metila distintos no espectro de ressonância magnética de próton. Através da formação deste complexo observamos que o átomo de nitrogênio



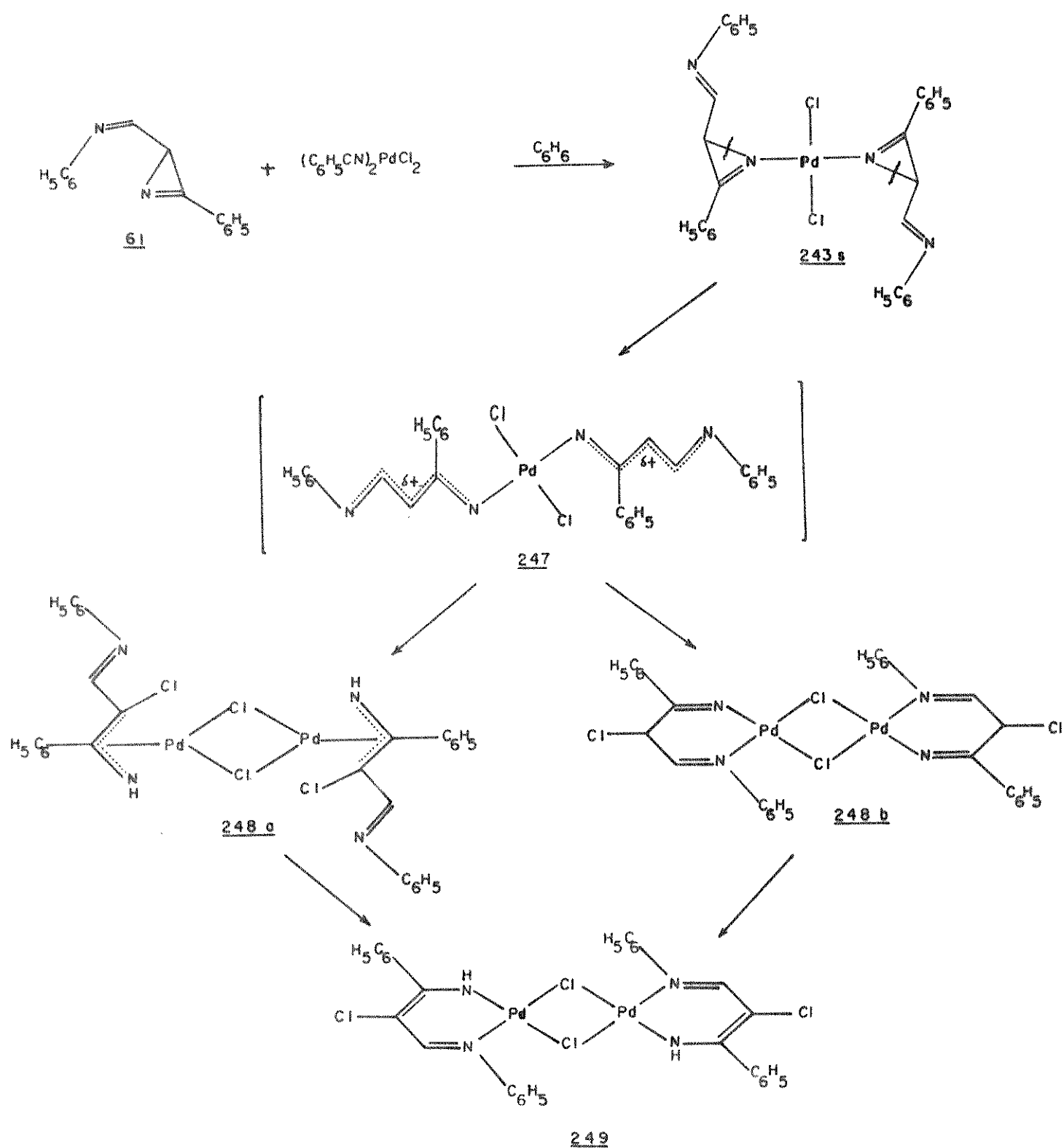
do anel da 2H-azirina encontra-se mais disponível para coordenar-se ao metal, que o átomo de nitrogênio amínico.

Verificamos assim que a coordenação do sistema anelar da 2H-azirina ao paládio, que torna quaternário o átomo de nitrogênio do anel, produz um efeito de desproteção eletrônica ao longo do anel, o que provoca um deslocamento dos elétrons dos grupos substituintes no sentido do anel, fortalecendo duplas ligações vi nílicas nas quais o átomo menos eletronegativo encontra-se ligado ao anel.

2b. Complexos com o Anel da 2H-Azirina Aberto

Após o isolamento dos primeiros complexos dicloreto de paládio-trans-bis(2H-azirina) pensou-se, inicialmente, que estes compostos apresentavam elevada estabilidade térmica e fotoquímica (18). Contudo, observamos que certos complexos deste tipo não são tão estáveis em solução como se pensava, uma vez que sofrem rearranjo para formar, finalmente, novos compostos organometálicos. Verificamos que na reação entre 61 e $(C_6H_5CN)_2PdCl_2$, em benzeno, não foi possível isolar, à temperatura ambiente, o complexo correspondente em que a azirina apresenta o anel fechado; repetimos então esta mesma reação à temperatura de $-10^{\circ}C$, em tolueno, e observamos que, a essa temperatura, foi possível isolar o complexo 243s com rendimento de 90%. Por outro lado, observamos que quando este complexo é dissolvido em clorofórmio ou benzeno, à temperatura ambiente, ocorre a abertura do sistema anelar da azirina na ligação simples carbono-nitrogênio, permanecendo ainda o ligante orgânico coordenado ao metal. Este novo complexo apresenta no espectro na região do infravermelho a frequência de vibração referente à ligação N-H e duas bandas referentes à ligações Pd-N; observamos ainda que no espectro de ressonância magnética nuclear, o sinal referente ao próton na posição 2 da 2H-azirina desaparecera completamente. Baseados nos dados de infravermelho, ressonância magnética nuclear e análise elementar, acreditamos que neste processo deva se formar, finalmente, o complexo 249, segundo o mecanismo sugerido no esquema 19. Neste mecanismo podemos observar que a formação do intermediário 247 deve ser bastante facilitada, uma vez que o grupo fenilimino na posição 2 da azirina permite que carga positiva parcial se encontre bastante deslocalizada, ajudando desta maneira a estabilizar este intermediário. Em seguida, deve ocorrer

ESQUEMA 19

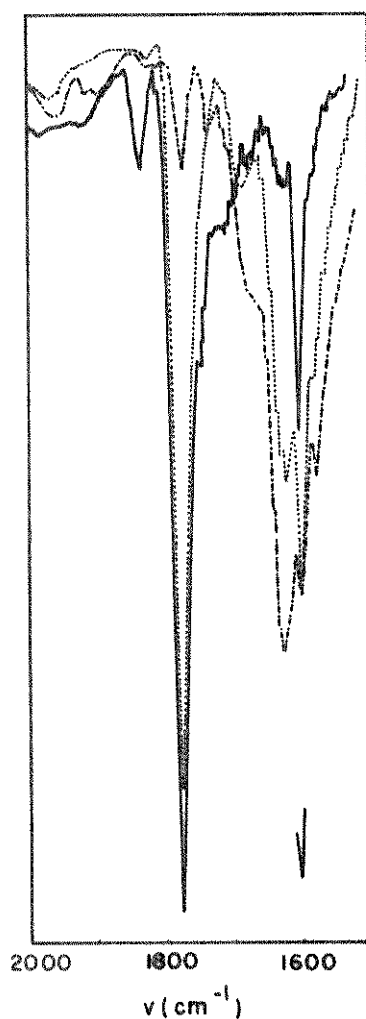


a migração de um dos átomos de cloro do metal para o ligante orgânico, ao mesmo tempo em que o átomo de hidrogênio da posição 2 da azirina é transferido para o átomo de nitrogênio. Isso resulta na

formação do complexo azaalílico 248 que deve rearranjar-se para formar, finalmente, o complexo 249 que apresenta um sistema cíclico conjugado de seis membros. Apesar dos dados espectroscópicos estarem de acordo com uma estrutura deste tipo, não podemos garantir que esta seja realmente a estrutura do complexo, haja visto que não temos a análise de raio X do mesmo.

O complexo 243o, sob agitação em benzeno, à temperatura ambiente, sofre lenta e gradativa abertura no sistema anelar da azirina, sendo necessário um total de oito dias para que o processo se complete. Essa abertura foi acompanhada através dos espectros de ressonância magnética de próton e infravermelho, tomadas dia-a-dia no decorrer da reação. Observamos que no espectro na região do infravermelho, à medida que a banda referente ao estiramento C=N, em 1770 cm^{-1} , ia diminuindo de intensidade, uma nova banda em 1625 cm^{-1} ia surgindo (Figura A), além das bandas referentes às ligações N-H e C-Cl em 3200 e 698 cm^{-1} , respectivamente. No espectro de ressonância magnética de próton observamos que a proporção entre os prótons da azirina, inicialmente de 5:2, passou a ser de 5:1:1. Baseados nos dados espectrais e nos resultados da análise elementar, acreditamos que neste processo deva se formar o complexo 251, segundo o mecanismo sugerido no esquema 20. No espectro de ressonância magnética nuclear de 251 o hidrogênio alifático aparece em 2,15ppm, ou seja, deslocado de 1ppm para região de campo mais alto em comparação com o observado para complexos π -alílicos simétricos⁽²²⁾; isto pode ser facilmente explicado considerando-se a contribuição da estrutura mesomérica 251b. O ligante alílico assimétrico deve coordenar-se assimetricamente ao paládio e, uma vez que a ligação sigma paládio-carbono é mais estável que a ligação paládio-nitrogênio⁽²³⁾, espera-se que 251b

FIGURA A

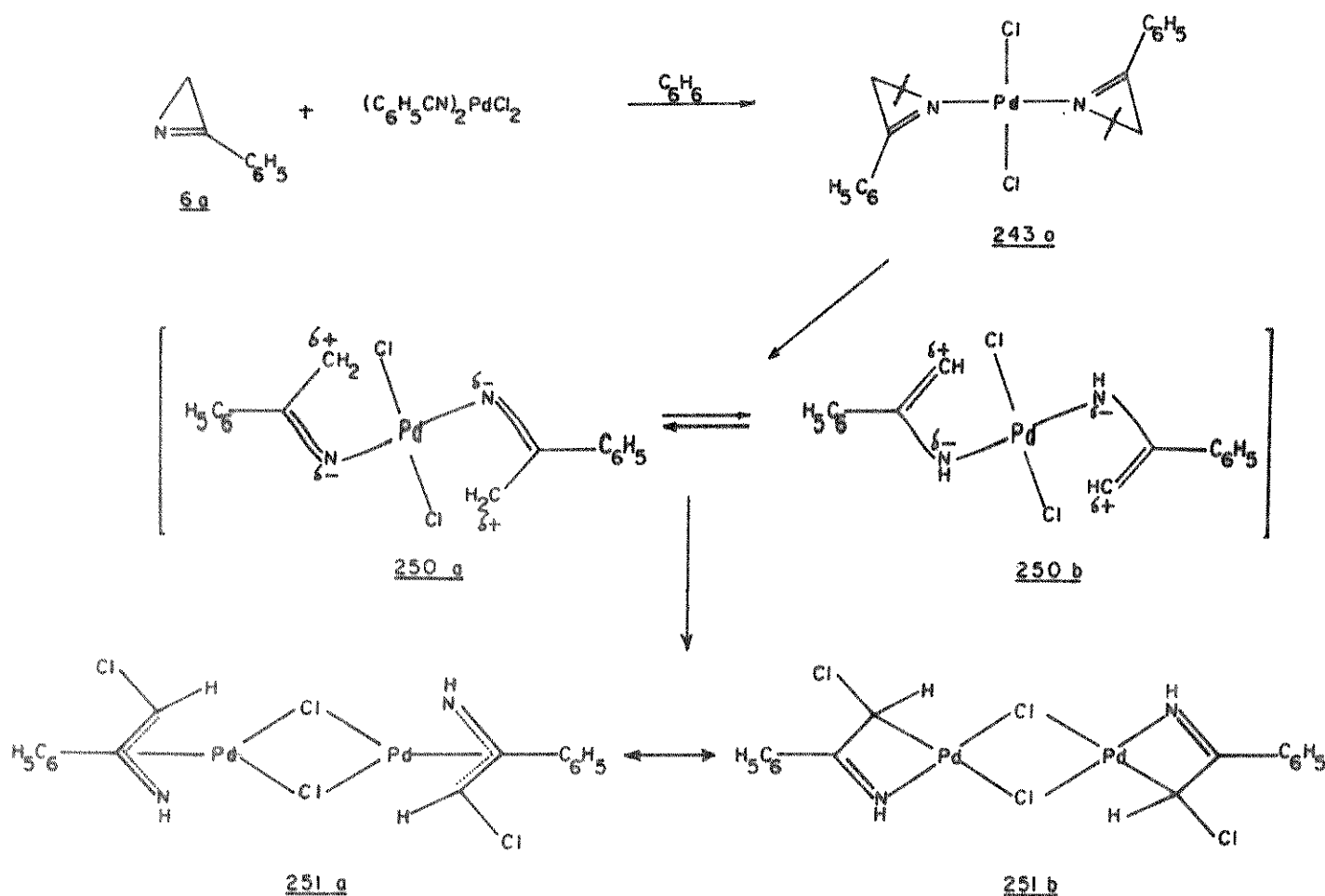


— início da agitação
 3 dias de agitação
 ·-·- 7 dias de agitação

realmente participe na estrutura do complexo; assim, ficando o átomo de carbono mais saturado, o sinal referente ao próton ligado a este deverá aparecer em campo mais alto, como verificado. Em concordância, o estiramento da ligação C=N aparece na mesma região que o observado nos complexos diimínicos de níquel(II) descritos por Krumholz⁽²⁴⁾.

Os dados espectroscópicos deste complexo de paládio mostram que conseguimos estabilizar um composto orgânico instável,

ESQUEMA 20



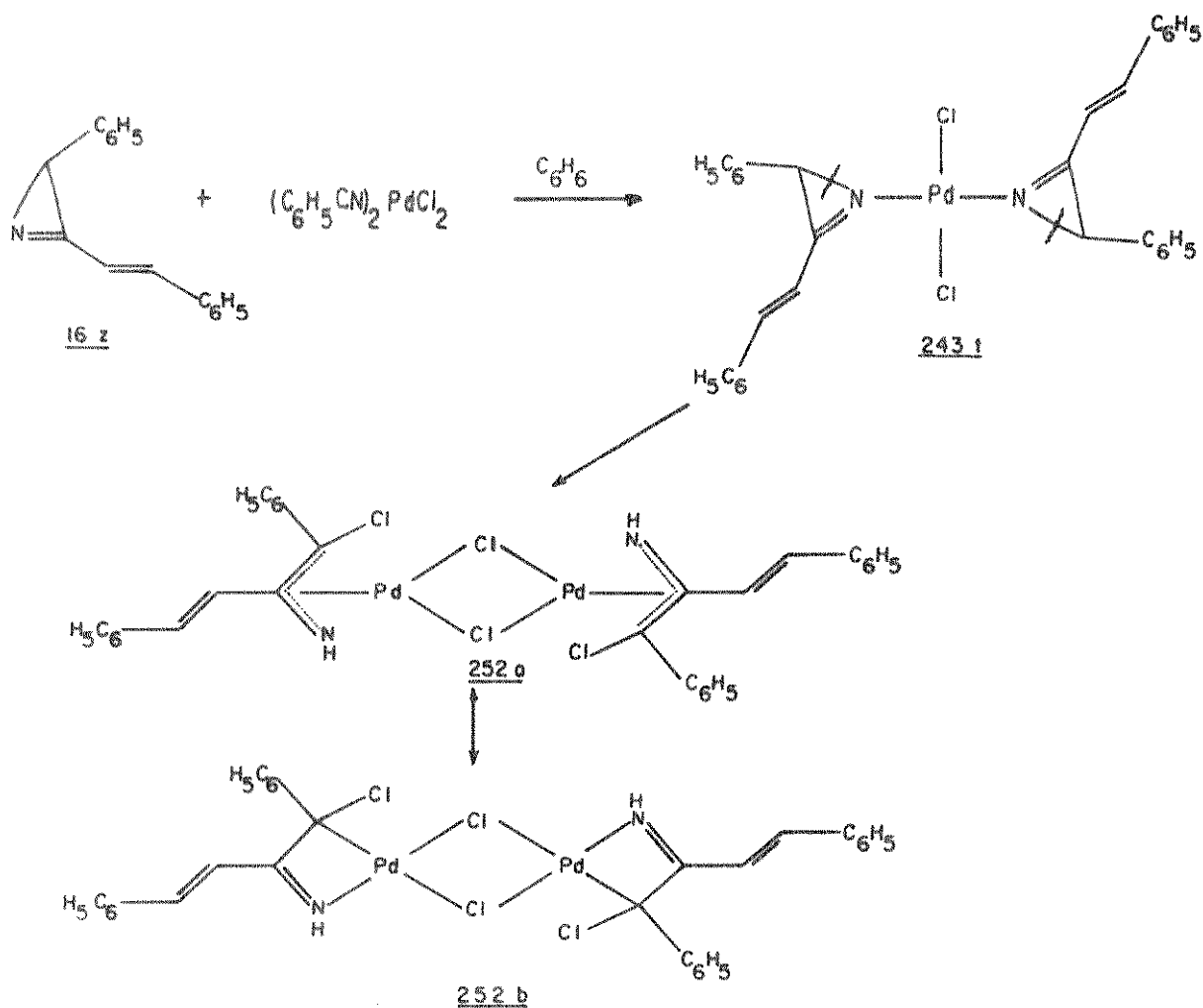
através da coordenação ao metal de transição. Este é o primeiro complexo azaalílico de paládio isolado até o presente momento; entretanto, para comprovarmos definitivamente a estrutura deste complexo seria necessário obtermos o mesmo sob a forma cristalina para, em seguida, fazermos uma análise de raio X do mesmo. Infelizmente, todas as tentativas de cristalizar esse complexo não foram bem sucedidas e assim, não nos foi possível obter a análise de raio X do mesmo; todavia, os dados espectrais concordam com a estrutura proposta.

Os complexos π -alílicos de cloreto de paládio não são muito reativos⁽²³⁾; a mesma constatação foi feita com o complexo

251 haja visto que não observamos reação entre este complexo e olefinas ativadas e/ou tensionadas tais como 179 e 180.

Verificamos que o complexo 243t também sofre abertura no sistema anelar da azirina na ligação simples carbono-nitrogênio resultando na formação do complexo azaalílico 252 (esquema 21). A

ESQUEMA 21



estrutura deste composto também foi confirmada com base nos dados espectroscópicos de infravermelho e ressonância magnética de próton, bem como na análise elementar.

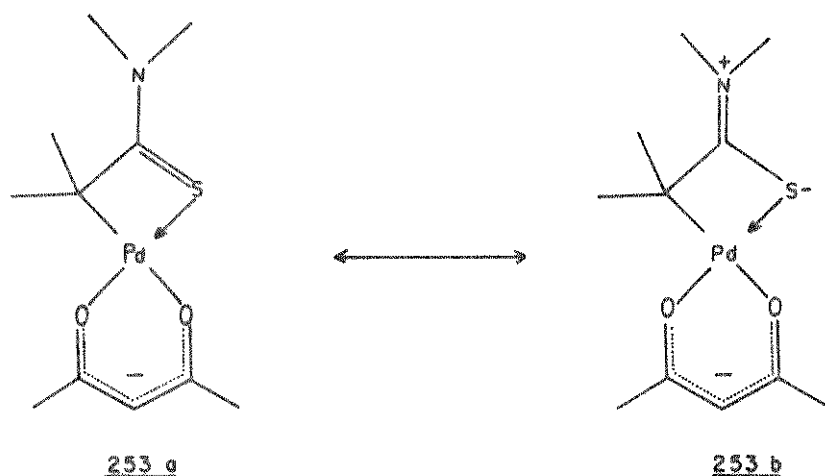
Os compostos 249, 251 e 252 são os primeiros complexos isolados e caracterizados em que a 2H-azirina, apenas e tão somente, sofreu abertura no seu sistema anelar e o composto orgânico

resultante ainda permaneceu ligado ao metal. Esta constatação está de acordo com a proposição inicial de Taniguchi e colaboradores⁽¹⁶⁾ de que no processo catalítico de formação dos indóis 136 a partir das 2H-azirinas 242 forma-se, inicialmente, um complexo do tipo $(2H\text{-azirina})_2PdCl_2$ e que neste complexo ocorre, posteriormente, a abertura do sistema anelar da azirina na ligação simples carbono-nitrogênio. Acreditamos que o fato destes autores não terem observado a formação dos complexos azaalílicos correspondentes possa ser atribuído a não existência de hidrogênio na posição 2 das azirinas que utilizaram; assim sendo, a migração para o átomo de nitrogênio torna-se praticamente impossível, haja visto que a migração de grupos fenila é muito difícil. Por outro lado, o fato dos autores terem isolado os indóis 136 mostra que após a ruptura da ligação simples carbono-nitrogênio, o átomo de nitrogênio fica tão reativo a ponto de inserir-se na ligação carbono-hidrogênio do anel aromático.

O complexo 243g sob agitação em benzeno, à temperatura ambiente, durante dez dias, não sofre qualquer alteração; isso pode ser justificado considerando-se o efeito indutivo -I do grupo $-CH(OCH_3)_2$, que tornaria o intermediário resultante da ruptura da ligação simples carbono-nitrogênio muito instável. Assim, acreditamos que o isolamento de complexos azaalílicos só seja possível quando utiliza-se 2H-azirinas que apresentem pelo menos um átomo de hidrogênio na posição 2, além de grupos substituintes tais que não dificultem a formação do intermediário.

A estrutura proposta para estes complexos azaalílicos de paládio está de acordo não só com os dados espectrais, mas também, com a estrutura determinada através de raio X para o complexo de paládio 253, que apresenta um ligante tiaalílico⁽²⁵⁾. Neste

complexo observou-se que o paládio apresenta coordenação quadrado planar e que o ligante tialílico encontra-se ligado ao paládio a través de uma ligação sigma paládio-carbono e uma ligação dativa do enxofre para o metal. Isso concorda plenamente com a nossa a-



firmação de que as formas canônicas realmente participam na estrutura dos complexos, bem como com a observação de que o próton alifático de 251 encontra-se deslocado para a região de campo mais alto, com relação a ligantes π -alílicos simétricos; a ligação sigma paládio-carbono torna o átomo de carbono mais saturado e justifica o fato de o hidrogênio alifático ligado a este aparecer em campo mais alto.

Na realidade, o isolamento destes complexos azaalílicos nos ajudam a entender um pouco mais da química de 2H-azirinas e da influência de metais de transição na reatividade destes heterociclos. Observe-se que o uso de metais de transição em solventes apróticos, para induzir a abertura do sistema anelar de 2H-azirinas, fornece o mesmo tipo de resultado, ou seja, a abertura na ligação simples carbono-nitrogênio, que o processo térmico, sendo porém que as condições utilizadas são bem mais amenas. Vale a pena ressaltar que o uso de metais de transição permite isolar os

intermediários envolvidos nessas reações, resultado esse que pode vir a ser utilizado no futuro para planejar melhor as sínteses envolvendo estes heterociclos. Esta afirmação será evidenciada no próximo capítulo, onde utilizamos metais de transição para elucidar o mecanismo envolvido em reações de 2H-azirinas em solventes protônicos.

3. Parte Experimental

3a. Aparelhagem Utilizada

A aparelhagem utilizada é a mesma já descrita anteriormente no item 4a do capítulo 1.

3b. Procedimento Experimental

Síntese de Dicloreto de Paladiobis(benzonitrila) (26)

Introduziu-se 25 ml de benzonitrila e 1 g de dicloreto de paládio em um balão e aqueceu-se a mistura a 100°C até que todo dicloreto de paládio estivesse dissolvido (cerca de 30 minutos); obteve-se uma solução que apresentava coloração vermelha bem intensa, a qual foi filtrada, ainda quente, em placa porosa D4 para eliminar-se o resíduo escuro que permaneceu no fundo do balão. À solução filtrada adicionou-se, lentamente, éter de petróleo até que o produto precipitasse, obtendo-se ao final o dicloreto de paladiobis(benzonitrila) sob a forma de cristais de coloração amarela, depositados no fundo do balão. Filtrou-se os cristais em placa porosa D3, lavou-se com éter de petróleo e secou-se a vácuo. O ponto de fusão do produto obtido é de 121-123°C e o rendimento observado foi de 92%.

Síntese dos Complexos Dicloreto de Paládio-trans-bis(2H-azirina)

Procedimento Geral

Introduziu-se 20 ml de benzeno e 0,766 g (2mmol) de dicloreto de paladiobis(benzonitrila) em um balão e manteve-se a mistura sob agitação durante cerca de 5 minutos; adicionou-se a esta, uma solução de 4 mmol da 2H-azirina em 10 ml de benzeno e

manteve-se a agitação por mais três horas, à temperatura ambiente. Precipitou-se o produto com 50 ml de éter de petróleo, filtrou-se em placa porosa D3 e lavou-se com quantidade adicional de éter de petróleo. Dissolveu-se o produto em quantidade mínima de clorofórmio, resfriou-se a solução a 0°C e adicionou-se éter de petróleo até que o produto começasse a precipitar; manteve-se a mistura no interior de um "freezer" a -5°C por 24 horas e filtrou-se o produto em placa porosa D3, utilizando-se quantidade adicional de éter de petróleo para lavar o mesmo.

243o: Este produto foi isolado sob a forma de cristais de coloração amarela, com rendimento quantitativo; ele decompõe-se a 140°C e é solúvel em clorofórmio e cloreto de metileno. O complexo é estável, no estado sólido, podendo ser armazenado à temperatura ambiente, na presença de oxigênio, sem sofrer decomposição. Infravermelho (KBr) 1770 cm⁻¹ (Figura 15); ressonância magnética de próton (CDCl₃) δ: 8,36 (m,2), 7,68 (m,3) e 2,23 ppm (s,2) (Figura 16); análise elementar calculada para C₁₆H₁₄N₂PdCl₂: C,46,71; H,3,40; N,6,81; Pd,25,79%. Encontrado: C,46,70; H,3,40; N,6,79; Pd,25,75%.

243p: Este produto é completamente insolúvel nos solventes orgânicos ordinários e desta forma não foi possível recristalizá-lo; o complexo foi obtido sob a forma de um precipitado finamente pulverizado, de coloração amarela, com rendimento quantitativo. O complexo é estável à temperatura ambiente, podendo ser armazenado na presença de oxigênio, sem sofrer decomposição; por outro lado, ele decompõe-se termicamente, no estado sólido, a 130°C, sem fundir-se. Infravermelho (KBr)

1770 cm^{-1} (Figura 17); análise elementar calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{PdCl}_2$: C, 36,02; H, 2,42; N, 8,40; Pd, 31,90%. Encontrado: C, 36,06; H, 2,49; N, 8,50; Pd, 31,81%.

243g: Este complexo foi isolado com rendimento de 85% e apresenta-se sob a forma de cristais de coloração amarela; ele funde a 149°C (27) e é solúvel em clorofórmio. O complexo é estável no estado sólido e não sofre decomposição quando armazenado em presença de oxigênio; ele é igualmente estável em benzeno, podendo ser recuperado, quantitativamente, após quinze dias de agitação à temperatura ambiente. Infravermelho (KBr) 1780 cm^{-1} (Figura 18); ressonância magnética de próton (CDCl_3) δ : 8,50 (m, 2), 7,70 (m, 3), 4,88 (d, 1, $J=1,5 \text{ Hz}$), 3,64 (s, 3), 3,53 (s, 3) e 2,80 ppm (d, 1, $J=1,5 \text{ Hz}$) (Figura 19); análise elementar calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{PdCl}_2$: C, 47,23; H, 4,65; N, 5,00; Pd, 18,96%. Encontrado: C, 47,21; H, 4,64; N, 4,98; Pd, 18,90%.

243r: Este complexo foi isolado sob a forma de um precipitado finamente pulverizado, de coloração amarela, com rendimento de 82%; ele é estável à temperatura ambiente e pode ser armazenado na presença de oxigênio sem sofrer decomposição. Por outro lado, a 126°C , no estado sólido, o complexo sofre decomposição porém, sem fundir-se. O complexo é solúvel em clorofórmio. Infravermelho (KBr) 1788 e 1722 cm^{-1} (Figura 21); ressonância magnética de próton (CDCl_3) δ : 9,36 (d, 1, $J=6,8 \text{ Hz}$), 8,44 (m, 2), 7,88 (m, 3) e 3,20 (d, 1, $J=6,8 \text{ Hz}$) (Figura 20); análise elementar calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{PdCl}_2$: C, 46,25; H, 3,00; N, 6,00; Pd, 22,70%. Encontrado: C, 46,21; H, 2,97; N, 5,95;

Pd, 22,64%.

243s: O solvente utilizado na obtenção deste complexo foi o tolueno e a temperatura da reação foi de -10°C ; o complexo foi obtido com rendimento de 90% e apresenta-se sob a forma de um precipitado de coloração amarela que é estável a -5°C , sob atmosfera de argônio, podendo ser armazenado sob estas condições por vários meses. Ele é solúvel em benzeno e clorofórmio porém, rearranja-se em poucos minutos formando 249 quantitativamente; assim sendo, não conseguimos obter o espectro de ressonância magnética de próton deste complexo. Infravermelho (KBr) 1772 e 1642 cm^{-1} ; análise elementar calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{PdCl}_2$: C, 58,34; H, 3,89; N, 9,07; Pd, 17,18%. Encontrado: C, 58,28; H, 3,80; N, 8,95; Pd, 17,25%.

243t: Este complexo foi isolado sob a forma de um sólido finamente pulverizado, de coloração amarela, com rendimento de 80%; ele é estável à temperatura ambiente, podendo ser armazenado na presença de oxigênio sem sofrer decomposição. Por outro lado, o complexo decompõe-se, termicamente, no estado sólido, a 135°C , sem fundir-se. O complexo é solúvel em clorofórmio. Infravermelho (KBr) 1755 e 1600 cm^{-1} (Figura 22); ressonância magnética nuclear (CDCl_3) δ : 7,8-6,8 (m, 12) e 3,38 ppm (s, 1); análise elementar calculada para $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{PdCl}_2$: C, 62,41; H, 4,26; N, 4,55; Pd, 17,28%. Encontrado: C, 61,81; H, 4,20; N, 4,40; Pd, 17,25%.

243u: Na síntese deste complexo, após trinta minutos de reação, observou-se a precipitação de dicloreto de paládio; filtrou-se

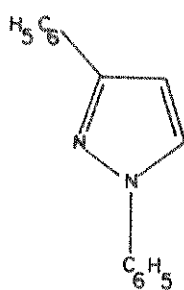
então a solução em placa porosa D4 e precipitou-se o produto com pentano. Obteve-se um sólido de coloração amarela escura e uma solução avermelhada, na qual observou-se a presença de benzonitrila livre; o precipitado foi seco e verificou-se que o mesmo, à temperatura ambiente, tornava-se oleoso; adicionou-se pentano a este óleo e obteve-se pequena quantidade do sólido de coloração amarela, o qual foi isolado a baixa temperatura e mantido no interior de um "freezer". O espectro deste produto, na região do infravermelho, mostrou que a azirina coordenou-se ao metal através do par de elétrons livre do nitrogênio. Entretanto, quando dissolveu-se este produto em clorofórmio observou-se a decomposição do mesmo, com a precipitação de dicloreto de paládio; assim sendo, não conseguimos obter o espectro de ressonância magnética de próton deste complexo. O rendimento observado foi de 40%. Infravermelho (KBr) 1790 e 1740 cm^{-1} ; análise elementar calculada para $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{PdCl}_2$: C, 62,41; H, 4,26; N, 4,55; Pd, 17,28%. Encontrado: C, 61,30; H, 4,18; N, 4,30; Pd, 17,70%.

243v: O solvente utilizado na obtenção deste composto foi a acetona e a proporção estequiométrica azirina: $\text{Pd}(\text{acetat})_2$ foi de 1:1. Após três horas de reação, evaporou-se o solvente em um evaporador rotativo e adicionou-se 10ml de clorofórmio; à solução resultante adicionou-se 25ml de éter de petróleo gelado e observou-se a precipitação do produto, que foi filtrado em placa porosa D4 e seco a vácuo. Obteve-se o complexo sob a forma de cristais de coloração amarela, com rendimento de 92%. O complexo é estável a -5°C , sob atmosfera de argônio; por outro lado, à temperatura ambiente e na presen

ça de oxigênio, ele decompõe-se totalmente num período de 6 dias. O complexo é solúvel em clorofórmio e acetona. Infravermelho (KBr) 1809 cm^{-1} (Figura 24); ressonância magnética de próton (CDCl_3) δ : 3,20 (s,3), 3,10 (s,3) e 1,36 ppm (s,6) (Figura 23); análise elementar calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_8\text{Pd}_2$: C,35,71; H,5,36; N,8,33; Pd,31,54%. Encontrado: C,35,70; H,5,36; N,8,31; Pd,31,52%.

Obtenção do Dicloreto de Bis(1,4-Difenil-3-Cloro-1,5-Diazapentadienilpaládio), 249

Dissolveu-se 0,617g (1 mmol) de 243s em 15ml de benzeno, à temperatura ambiente, e manteve-se a solução sob agitação durante três horas; adicionou-se em seguida 20ml de éter de petróleo e observou-se o aparecimento de um precipitado. Filtrou-se em placa porosa D4 e obteve-se o complexo sob a forma de um sólido de coloração amarela, sendo que a solução filtrada apresentava coloração avermelhada; evaporou-se o solvente dessa solução em um evaporador rotativo e obteve-se ao final um óleo semi-sólido no qual, através dos espectros de ressonância magnética de próton e infravermelho, observamos a presença da 1,4-difenilpirazola 1921; este é o mesmo produto que se obtém através do refluxo de 61 em xileno, durante quinze horas⁽²⁸⁾. Por outro lado, dissolveu-se o



1921

complexo isolado inicialmente em 10ml de clorofórmio e precipitou

-se com pentano; novamente, obteve-se o mesmo sob a forma de um sólido finamente pulverizado, de coloração amarela. Em outra ocasião, dissolveu-se o composto em quantidade mínima de clorofórmio e manteve-se a solução no interior de um "freezer", a -5°C , durante três meses e ainda assim, não conseguiu-se cristalizar o complexo. Este produto é estável à temperatura ambiente e pode ser armazenado na presença de oxigênio sem sofrer decomposição; ele apresenta um ponto de fusão acima de 250°C . O complexo foi obtido com rendimento quantitativo. Infravermelho (KBr): $\nu_{\text{N-H}}$ 3200; $\nu_{\text{C=N}}$ 1640; $\nu_{\text{C=C}}$ 1580; $\nu_{\text{C-N}}$ 1280; $\nu_{\text{C-Cl}}$ 680; $\nu_{\text{Pd-N}}$ 565 e 520; $\nu_{\text{Pd-Cl}}$ 320 e 315cm^{-1} (Figura 25); ressonância magnética de próton (CDCl_3) δ : 7,26 (m,11) e 1,76 ppm (s,1); análise elementar calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{Pd}_2\text{Cl}_4$: C,45,45; H,3,03; N,7,07; Pd,26,76%. Encontrado: C,47,70; H,3,63; N,8,04; Pd,22,99%.

Obtenção dos Complexos Azaalílicos de Paládio

Dicloreto de Bis(2-Fenil-3-Cloro-1-Azaalilpaládio), 251

Introduziu-se em um balão, 0,411g (1 mmol) de 243o e 20ml de benzeno e manteve-se a suspensão sob constante agitação, à temperatura ambiente. A cada 24 horas de agitação, colhia-se uma amostra do meio reacional, evaporava-se o solvente e observava-se o espectro da amostra na região do infravermelho; verificou-se que, com o passar do tempo, a banda referente ao estiramento C=N, em 1770cm^{-1} , ia diminuindo de intensidade, enquanto que uma nova banda em 1625cm^{-1} ia surgindo. Após oito dias de reação observou-se que a banda em 1770cm^{-1} desaparecera completamente. Evaporou-se o solvente e obteve-se um sólido finamente pulverizado, de co

loração amarela; dissolveu-se este sólido em clorofórmio e precipitou-se com éter de petróleo obtendo-se o produto, novamente, sob a forma de um sólido finamente pulverizado. Em outra ocasião, dissolveu-se o composto em quantidade mínima de clorofórmio e manteve-se a solução no interior de um "freezer", a -5°C , durante três meses e, mesmo assim, não conseguiu-se cristalizar o complexo. Este produto é estável à temperatura ambiente e pode ser armazenado na presença de oxigênio sem sofrer decomposição; ele apresenta um ponto de fusão acima de 250°C e foi obtido com rendimento de 90%. Infravermelho (KBr): $\nu_{\text{N-H}}$ 3200; $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 1625; $\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$ 1580; $\nu_{\text{C-Cl}}$ 698 ; $\nu_{\text{Pd-N}}$ 562 cm^{-1} (Figura 26); ressonância magnética de próton (CDCl_3) δ : 7,45 (m,5), 2,15 (s,1) e 1,88 ppm (s,1); análise elementar calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Pd}_2\text{Cl}_4$: C,36,24; H,2,26; N,4,53; Pd,34,30%. Encontrado: C,35,60; H,2,10; N,4,45; Pd,33,20%. Nesta reação observou-se também a formação de 2,5-difenilpirazina.

Dicloreto de Bis(2-Estiril-3-Fenil-3-Cloro-1-Azaalilpaládio), 252

Introduziu-se em um balão, 20ml de benzeno e 0,615g (1 mmol) de 243t e manteve-se a solução sob agitação durante quatro dias, à temperatura ambiente; precipitou-se o produto com pentano e filtrou-se em placa porosa D3. Dissolveu-se o produto em clorofórmio, precipitou-se novamente com pentano e secou-se o mesmo a vácuo. Este complexo é estável à temperatura ambiente e na presença de oxigênio; por outro lado, ele decompõe-se, termicamente, no estado sólido, a 140°C , sem fundir-se. O rendimento observado foi de 85%. Infravermelho (KBr): $\nu_{\text{N-H}}$ 3250; $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 1640; $\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$ 1580; $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1620 e 1600; $\nu_{\text{C-Cl}}$ 690 e $\nu_{\text{Pd-N}}$ 490 cm^{-1} (Figura 27); ressonância magnética de próton (CDCl_3) δ : 7,36 ppm (m,12); análise

elementar calculada para $C_{32}H_{26}N_2Pd_2Cl_4$: C, 48,60; H, 3,29; N, 3,54 ;
Pd, 26,83%. Encontrado: C, 49,61; H, 3,38; N, 3,80; Pd, 25,70%.

BIBLIOGRAFIA

1. Fowler, F.W., "Advances in Heterocyclic Chemistry", Academic Press ed., New York, Vol. 13, 1971, p.45; Anderson, D.J. e Hassner, A., *Synthesis*, 1975, 483; Nair, V. e Kim, K.H., *Heterocycles* 7, 1977, 353; Gilson, P., Heimgartner, H. e Schmid, H., *Heterocycles* 6, 1977, 143.
2. Hayashi, K., Isomura, K. e Taniguchi, H., *Chem. Lett.*, 1975, 1011.
3. Alper, H. e Wollowitz, S., *J. Am. Chem. Soc.* 97, 1975, 3541.
4. Alper, H., Prickett, J.E. e Wollowitz, S., *J. Am. Chem. Soc.* 99, 1977, 4330.
5. Alper, H. e Prickett, J.E., *J. C. S. Chem. Comm.*, 1976, 191; *Inorg. Chem.* 16, 1977, 67.
6. Nakamura, Y., Backmann, K., Heimgartner, H. e Schmid, H., *Helv. Chim. Acta* 61, 1978, 589.
7. Alper, H. e Prickett, J.E., *J. C. S. Chem. Comm.*, 1976, 483.
8. Alper, H. e Prickett, J.E., *Tetrahedron Lett.*, 1976, 2589.
9. Alper, H. e Prickett, J.E., *J. C. S. Chem. Comm.*, 1976, 983.
10. Bellamy, F., *J. C. S. Chem. Comm.*, 1978, 998.
11. Alper, H. e Sakakibara, T., *Can. J. Chem.* 57, 1979, 1541.
12. Sakakibara, T. e Alper, H., *J. C. S. Chem. Comm.*, 1979, 458.
13. Alper, H. e Pereira, C.P., *Proceedings*, 10^a International Conference on Organometallic Chemistry, Toronto, Canada, 1981, p. 116.
14. Inada, A., Heimgartner, H. e Schmid, H., *Tetrahedron Lett.*, 1979, 2983.
15. Faria dos Santos Filho, P., *Bolsa de Iniciação Científica da FAPESP*, proc.76/0738, Relatório 4, 1977.
16. Isomura, K., Uto, K. e Taniguchi, H., *J. C. S. Chem. Comm.*, 1977, 664.

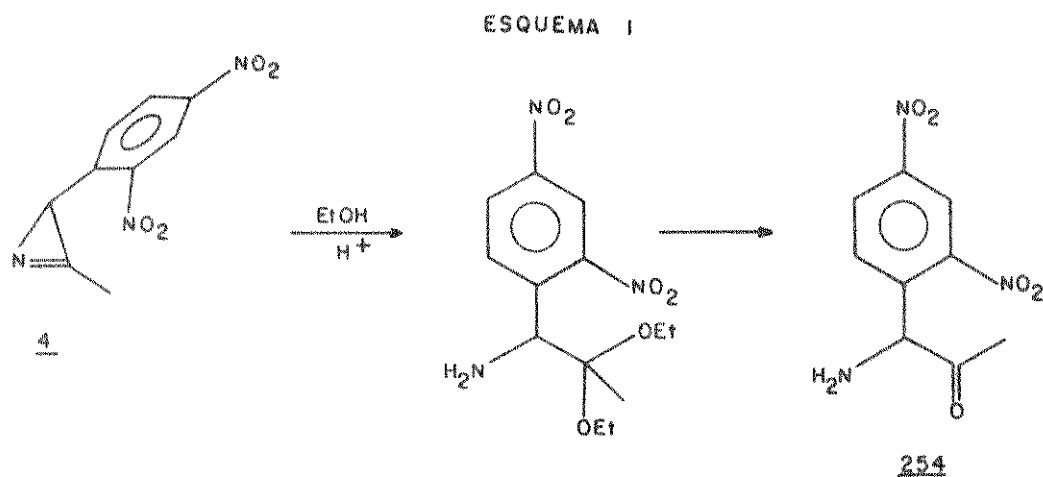
17. Isomura, K., Kobayashi, S. e Taniguchi, H., *Tetrahedron Lett.*, 1968, 3499; Isomura, K., Okada, M. e Taniguchi, H., *Tetrahedron Lett.*, 1969, 4073; Isomura, K., Tanaka, T. e Taniguchi, H., *Chem. Lett.*, 1977, 401.
18. Hassner, A., Bunnell, C.A. e Haltiwanger, K., *J. Org. Chem.* 43, 1978, 57.
19. Zelada, L.A.O.G., *Tese de Mestrado*, Instituto de Química - UNICAMP, 1981, p. 66.
20. Claus, P., Gilgen, P., Hansen, H.-J., Heimgartner, H., Jackson, B. e Schmid, H., *Helv. Chim. Acta* 57, 1974, 2173.
21. Dietliken, K., Schmid, U., Mukherjee, G. e Heimgartner, H., *Chimia* 32, 1978, 164.
22. Lupin, M.S., Powell, J. e Shaw, B.L., *J. Chem. Soc. A*, 1966, 1687.
23. Maitlis, P.M., *"The Organic Chemistry of Palladium"*, Academic Press ed., New York, Vol. I, 1971.
24. Krumholz, P., *Structure and Bonding* 9, 1971, 139.
25. Miki, K., Tanaka, N. e Kasai, N., *J. Organometal. Chem.* 208, 1981, 407.
26. Hartley, T.R., *Organometal. Chem. Reviews A* 6, 1970, 129.
27. Hassner e colaboradores⁽¹⁸⁾ não conseguiram obter esse complexo sob a forma cristalina e observaram um ponto de fusão na faixa 147-150°C.
28. Padwa, A., Smolanoff, J. e Tremper, A., *J. Am. Chem. Soc.* 97, 1975, 4682.

CAPÍTULO IV

REATIVIDADE DE 2H-AZIRINAS, LIVRES OU COORDENADASA METAIS DE TRANSIÇÃO, EM SOLVENTES PROTÔNICOS

1. Desenvolvimento Histórico

Em 1932, quando Neber e Burgard⁽¹⁾ propuseram que as 2H-azirinas eram os intermediários envolvidos na síntese de α -aminoacetonas a partir de tosilatos de oximas, eles afirmaram que na etanólise de 2-(2',4'-dinitrofenil)-3-metil-2H-azirina, 4, em meio ácido, ocorre a formação da 1-amino-1-(2',4'-dinitrofenil)propanona, 254, com rendimento quantitativo (esquema 1). Esta é a primeira reação descrita na literatura envolvendo 2H-azirinas e solventes protônicos.

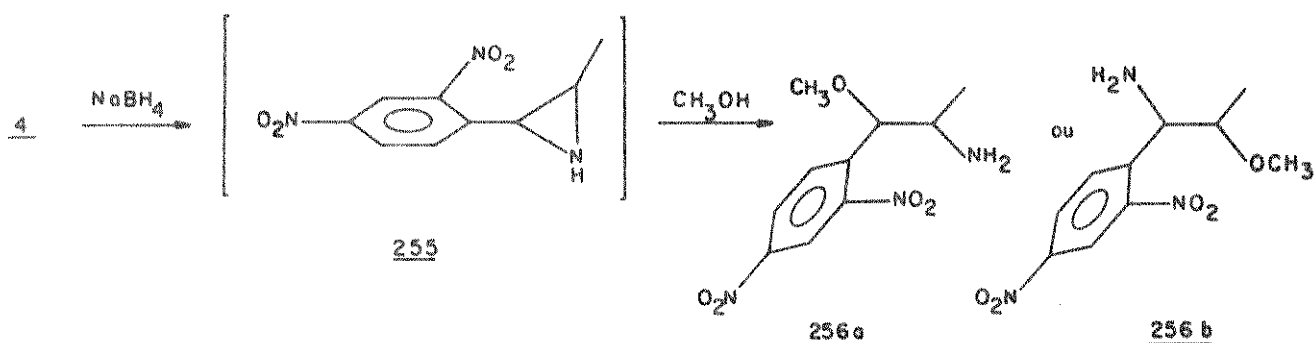


A partir da confirmação de Cram e Hatch⁽²⁾ de que as 2H-azirinas eram, realmente, os intermediários envolvidos no rearranjo de Neber⁽¹⁾, estes heterociclos passaram a ser intensamente utilizados na síntese de uma grande variedade de compostos orgânicos. A maioria destas reações é efetuada em solventes apróticos, sendo que as poucas reações efetuadas em solventes protônicos são, quase que sempre, apenas para confirmar a identidade de 2H-aziri-

nas que são instáveis e/ou difíceis de serem isoladas.

Em 1953, Cram e Hatch⁽²⁾ observaram que a reação de 4 com borohidreto de sódio, em metanol, produzia um composto cristalino em que o anel da azirina fora aberto, e que acreditavam tratar-se de 256a ou 256b (esquema 2). Os autores propuseram que o produto isolado deva se formar a partir do intermediário 255; entretanto, os mesmos não se preocuparam em estudar mais detalhadamente, qual o mecanismo envolvido ou o produto formado nessa reação.

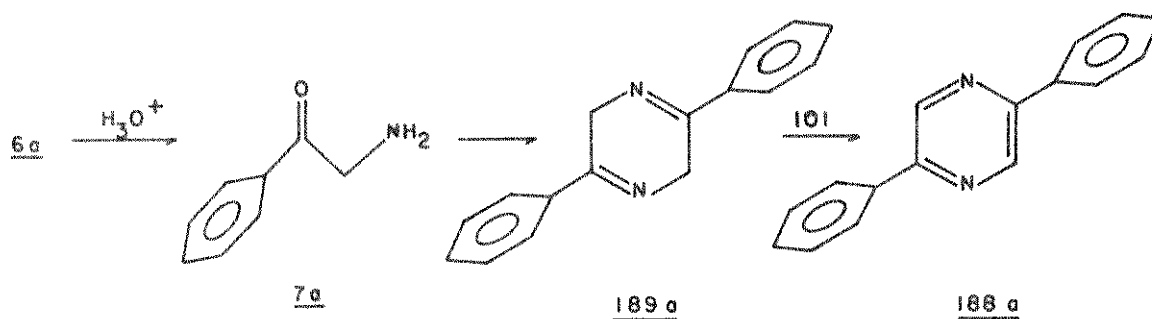
ESQUEMA 2



O tratamento de 6a com uma solução etanólica de ácido clorídrico fornece a 2,5-difenilpirazina, 188a, com rendimento de 30%⁽³⁾. O mecanismo proposto para formação deste produto envolve a hidrólise inicial de 6a formando a amina 7a que sofre autocondensação e oxidação da dihidropirazina 189a (esquema 3). Infelizmente, o autor não isolou nenhum dos intermediários envolvidos nesse processo.

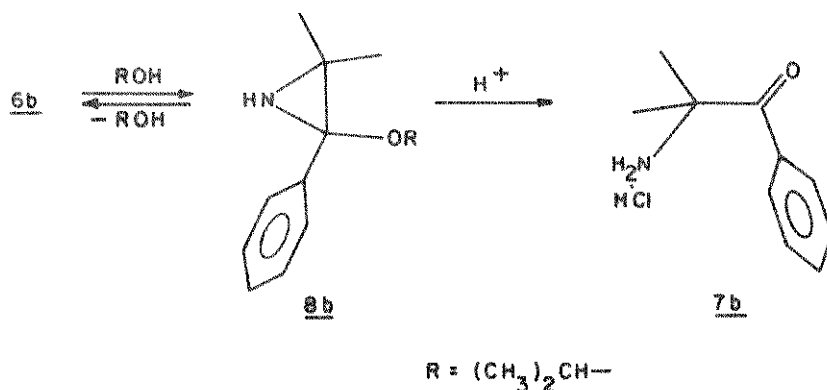
Parcell⁽⁴⁾, em 1963, quando estudava o rearranjo de Neber⁽¹⁾, observou que 6b sofre adição reversível de álcool isopropílico, catalisada por base, formando a aziridina 8b que pode ser hidrolisada, em meio ácido, para formar a α -aminocetona 7b

ESQUEMA 3



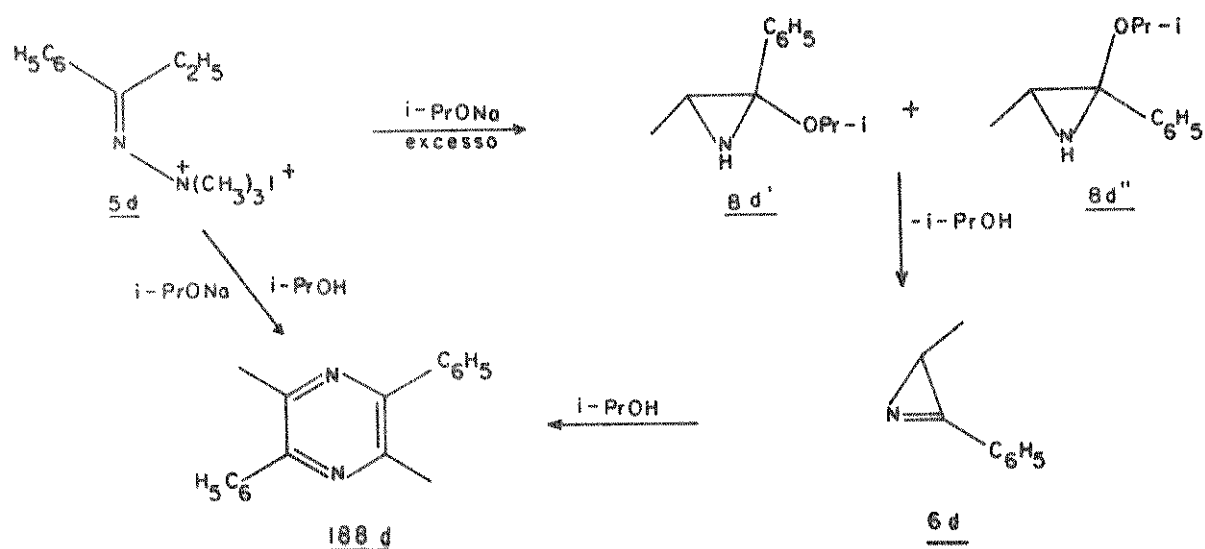
(esquema 4). Os produtos 8b e 7b foram isolados com 89 e 92% de rendimento, respectivamente.

ESQUEMA 4



Sato⁽⁵⁾, em 1963, estudando o rearranjo de hidrazonas quaternárias observou que quando a propiofenona dimetilhidrazona metiodeto, 5d, é tratada com isopropóxido de sódio, em isopropanol, obtém-se a 2,5-difenil-3,6-dimetilpirazina, 188d, com rendimento de 33% (esquema 5). O autor propôs inicialmente que o mecanismo envolvido na formação de 188d deve envolver a formação inicial da azirina 6d que então é dimerizada para 188d. Para comprovar essa proposição, Sato efetuou a mesma reação, em presença de excesso de isopropóxido de sódio, e conseguiu isolar a 3-fenil-3-isopropoxi-2-metilaziridina, 8d, que é derivada da adição de iso

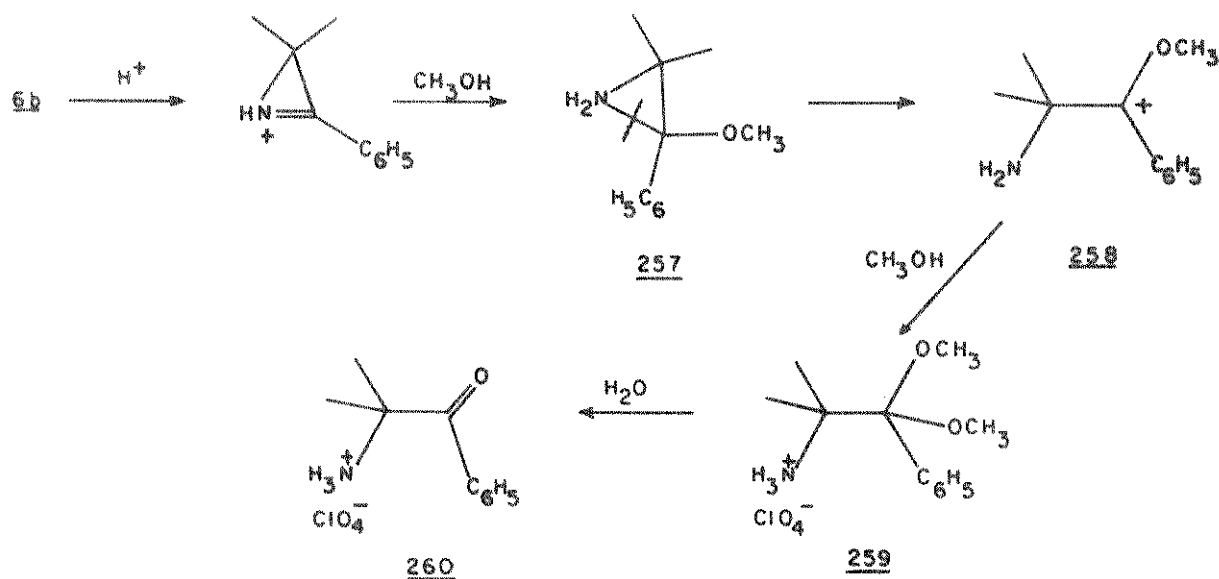
ESQUEMA 5



propanol à azirina. Assim, ficou comprovado que a formação de 188d a partir de 5d ocorre através da dimerização da azirina intermediária.

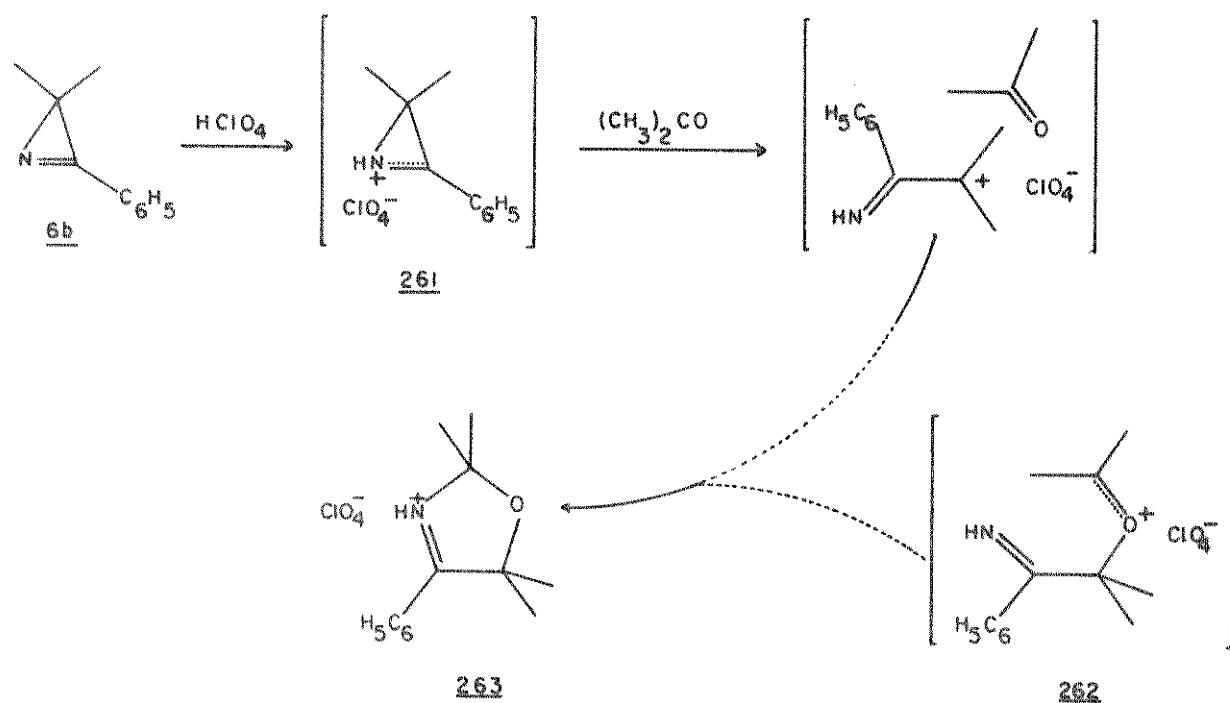
Leonard e Zwanenburg⁽⁶⁾ estudaram a metanólise de 6b, catalisada por ácido perclórico, e observaram que nesta reação ocorre a formação do dimetilcetal 259, com rendimento de 99% (esquema 6); este composto pode ser então hidrolisado para o perclo-

ESQUEMA 6



rato de α -aminoisobutirofenona 260. Os autores acreditam que o mecanismo envolvido nessa reação deve envolver a protonação de 6b, seguindo-se o ataque nucleofílico do metanol à ligação dupla carbono-nitrogênio; em seguida, deve ocorrer a clivagem da ligação carbono-nitrogênio de 257 formando o íon carbônio 258 que reage com uma segunda molécula de metanol, formando o cetal 259. Por outro lado, quando 6b é dissolvida em grande excesso de acetona e tratada com uma solução aquosa de ácido perclórico 70%, obtêm-se o perclorato de 4-fenil-2,2,5,5-tetrametil-3-oxazolinium, 263 (esquema 7). Os autores acreditam que a formação deste produto pode

ESQUEMA 7

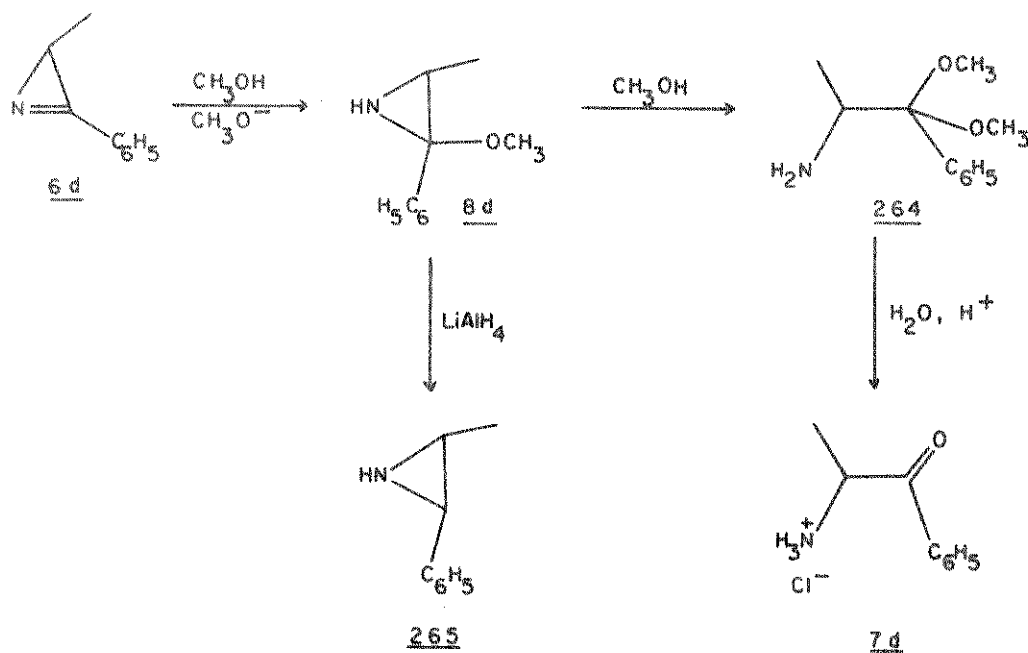


ser explicada através da ruptura da ligação simples carbono-nitrogênio de 6b, com a formação do íon carbonio-oxônio 262, resultante da combinação do íon carbonio inicialmente formado, com a acetona; o passo final seria a ciclização, que resulta na formação de 263. Os intermediários 261 e 262 não foram isolados. A diferença

entre a reação de 6b e ácido perclórico com acetona e com metanol reside, segundo os autores, no fato de que o metanol apresenta uma maior nucleofilicidade que a acetona e também, devido a maior estabilização do intermediário formado através da adição inicial à posição 3 da azirina.

Hassner e Fowler⁽⁷⁾, em 1968, também estudaram a reatividade de 2H-azirinas com metanol; observaram que 6d reage com metanol durante 15 minutos, em presença de metóxido de sódio, à temperatura ambiente, para formar a 2-metil-3-fenil-3-metoxi-2H-aziridina, 8d (esquema 8). Se o tempo de reação for de 14 horas, à

ESQUEMA 8

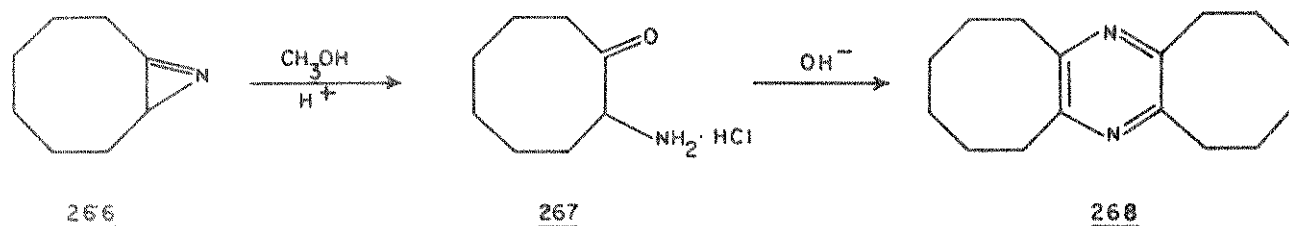


temperatura ambiente, ou se a mistura reacional for refluxada, obtém-se o 1,1-dimetoxi-1-fenil-2-aminopropano, 264, que pode ser hidrolisado em meio ácido, formando o hidrocloreto de α -aminopropiofenona, 7d; por outro lado, 8d pode ser reduzida em presença de LiAlH_4 para formar a 2-metil-3-fenilaziridina, 265.

A 2H-azirina 266, quando refluxada em metanol, em pre-

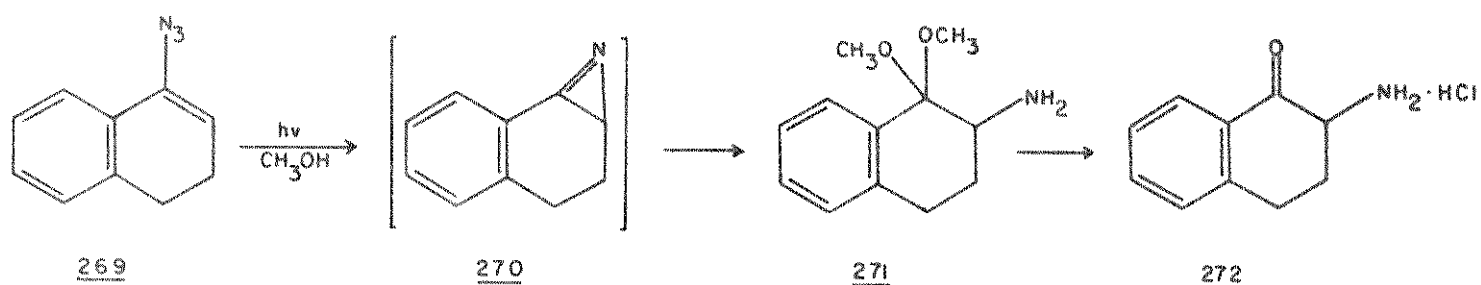
sença de ácido clorídrico 10%, forma a α -aminocetona 267 que, tratada com hidróxido de potássio, dimeriza para formar a pirazina 268 (esquema 9) ⁽⁷⁾. Da mesma forma, a azirina intermediária 270,

ESQUEMA 9



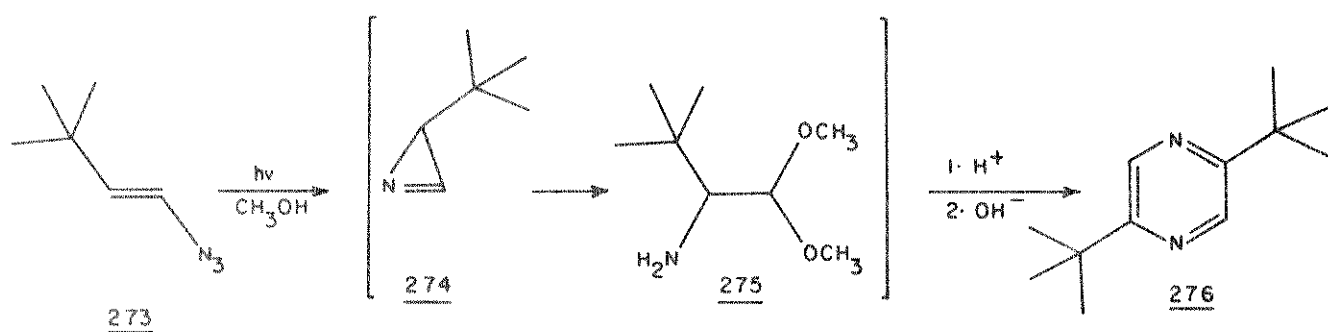
resultante da fotólise de 269 em metanol, forma o cetal 271 que pode ser hidrolisado em meio ácido, formando a α -aminocetona 272 (esquema 10). Neste mesmo trabalho, os autores isolaram ainda a

ESQUEMA 10



2,5-di-*t*-butilpirazina, 276, a partir da irradiação do azoteto de vinila 273, em metanol (esquema 11); provavelmente, essa reação ocorre através da formação da azirina intermediária 274, que sofre metanólise para formar o cetal intermediário 275. O tratamento deste com ácido clorídrico e posterior neutralização, leva à formação de 276.

ESQUEMA II

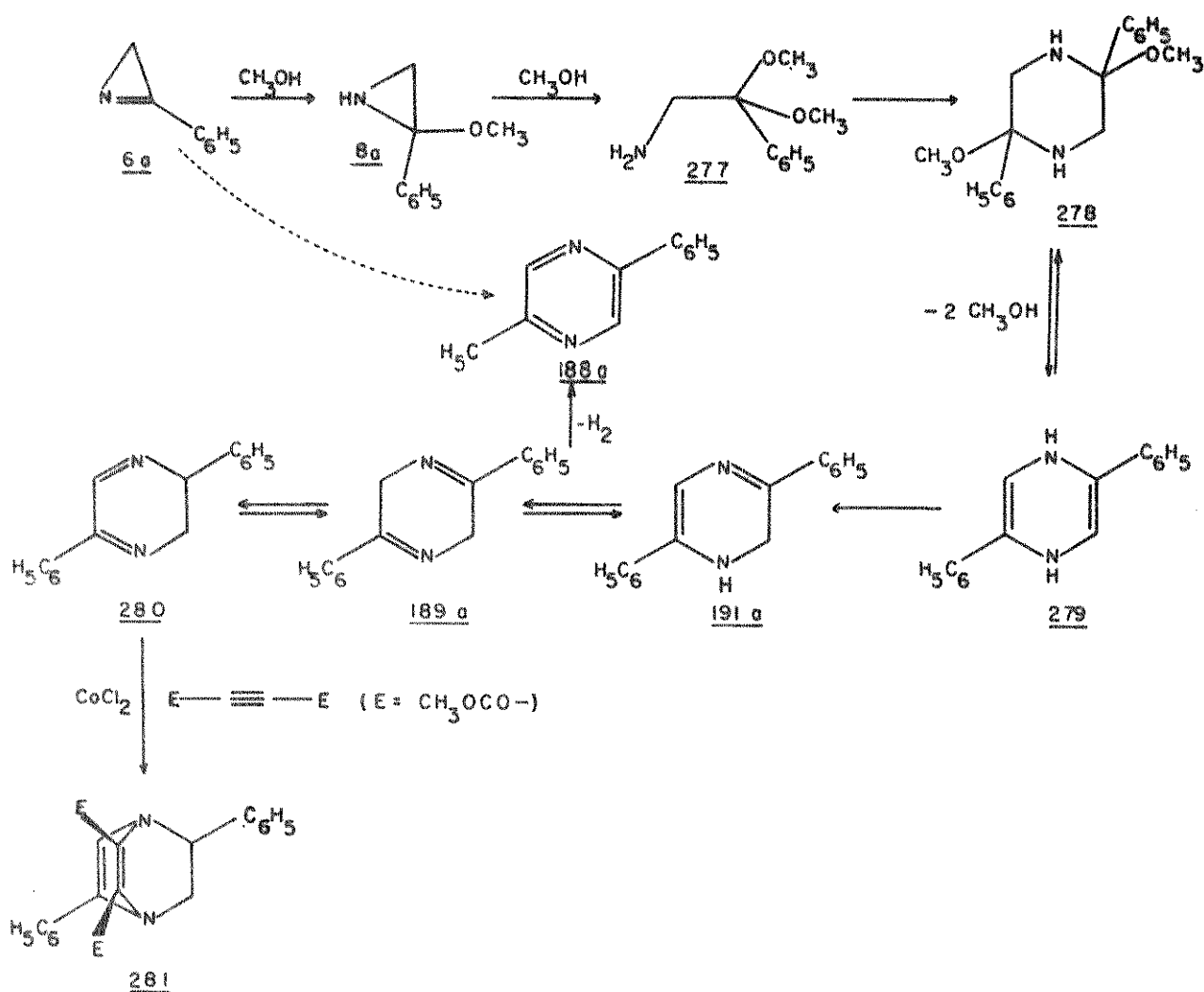


2. Resultados Obtidos

Iniciamos o nosso estudo da reatividade de 2H-azirinas em solventes protônicos, reagindo 6a com metanol em excesso, à temperatura ambiente; observamos que após 48 horas de reação, a azirina fora convertida, quantitativamente, na 2,5-difenilpirazina 188a. Sob estas condições, não foi possível isolar-se nenhum dos intermediários envolvidos nessa reação. Na tentativa de estudarmos melhor a influência do solvente, repetimos a reação entre 6a e metanol em excesso, utilizando-se agora metanol- d_4 ; observamos que, novamente, se formara a 2,5-difenilpirazina, só que agora, com um grau de deuteração de 60% nas posições 3 e 6. Verificamos ainda que o solvente, inicialmente CD_3OD , apresentava no final uma relativa quantidade de CD_3OH . Reagimos então, na proporção estequiométrica de 1:1, 6a e metanol- d_4 , à temperatura ambiente, e observamos a formação lenta e gradativa de um produto cristalino que não se tratava de 188a. Baseados nos dados espectrais e na literatura⁽⁸⁾, acreditamos que este produto deva constituir-se de uma mistura de 2,5-difenil-1,6-dihidropirazina, 191a, e 2,5-difenil-3,6-dihidropirazina, 189a. No espectro de massa observamos que a maior parte do produto apresentava massa molecular 236, que corresponde à dihidropirazina- d_2 . Verificamos também que aquecendo-se esta mistura a $40^\circ C$, em metanol, ocorre a formação quantitativa de 188a. Estas observações nos levaram a crer que a conversão de 6a em 188a deve ocorrer, sob estas condições, segundo o mecanismo 1.

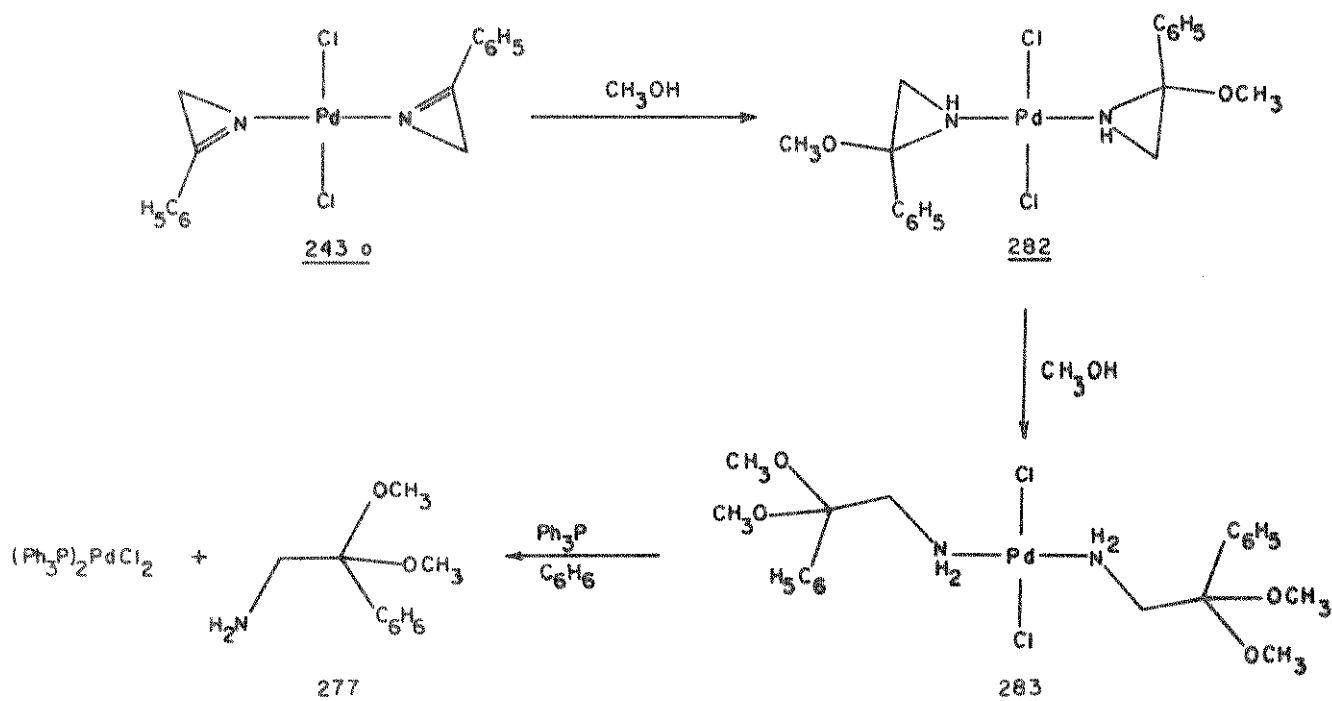
Na tentativa de isolarmos os intermediários envolvidos nesse processo, estudamos a abertura do sistema anelar de 6a quando esta já se encontrava coordenada ao paládio. Observamos que o complexo 243o, sob agitação à temperatura ambiente, em metanol, so

MECANISMO I



fre lenta e gradativa abertura no sistema anelar da azirina. Nesta reação forma-se, inicialmente, o complexo 282, através da adição de uma molécula de metanol à ligação dupla carbono-nitrogênio de cada uma das azirinas coordenadas ao metal (esquema 12); este complexo foi identificado através dos espectros de ressonância magnética de próton, infravermelho e análise elementar. Verificamos assim que, através da coordenação ao metal de transição, foi possível isolar, analisar e confirmar a identidade do intermediário 8a no mecanismo 1.

ESQUEMA 12



Observamos que, prolongada a reação no solvente prótonico, o complexo 282 continua a reagir para, finalmente, formar um complexo diamínico de paládio(II), 283, através da adição de mais um molécula de metanol a cada um dos ligantes orgânicos. A estrutura de 283 foi confirmada através de raio X (Figura A), dos espectros de ressonância magnética de próton e infravermelho e da análise elementar. Esta é a primeira reação envolvendo o anel da azirina, inicialmente coordenado ao paládio, com outro substrato, em que se obtém um composto organometálico, com rendimento quantitativo. O complexo 283 é estável na presença de oxigênio e apresenta uma estrutura quadrado planar, com os ângulos N-Pd-Cl de aproximadamente 90° . É interessante notar que a ligação paládio-nitrogênio apresenta praticamente o mesmo comprimento, tanto no complexo diamínico 283, como no complexo 243o⁽⁹⁾, em que a azirina

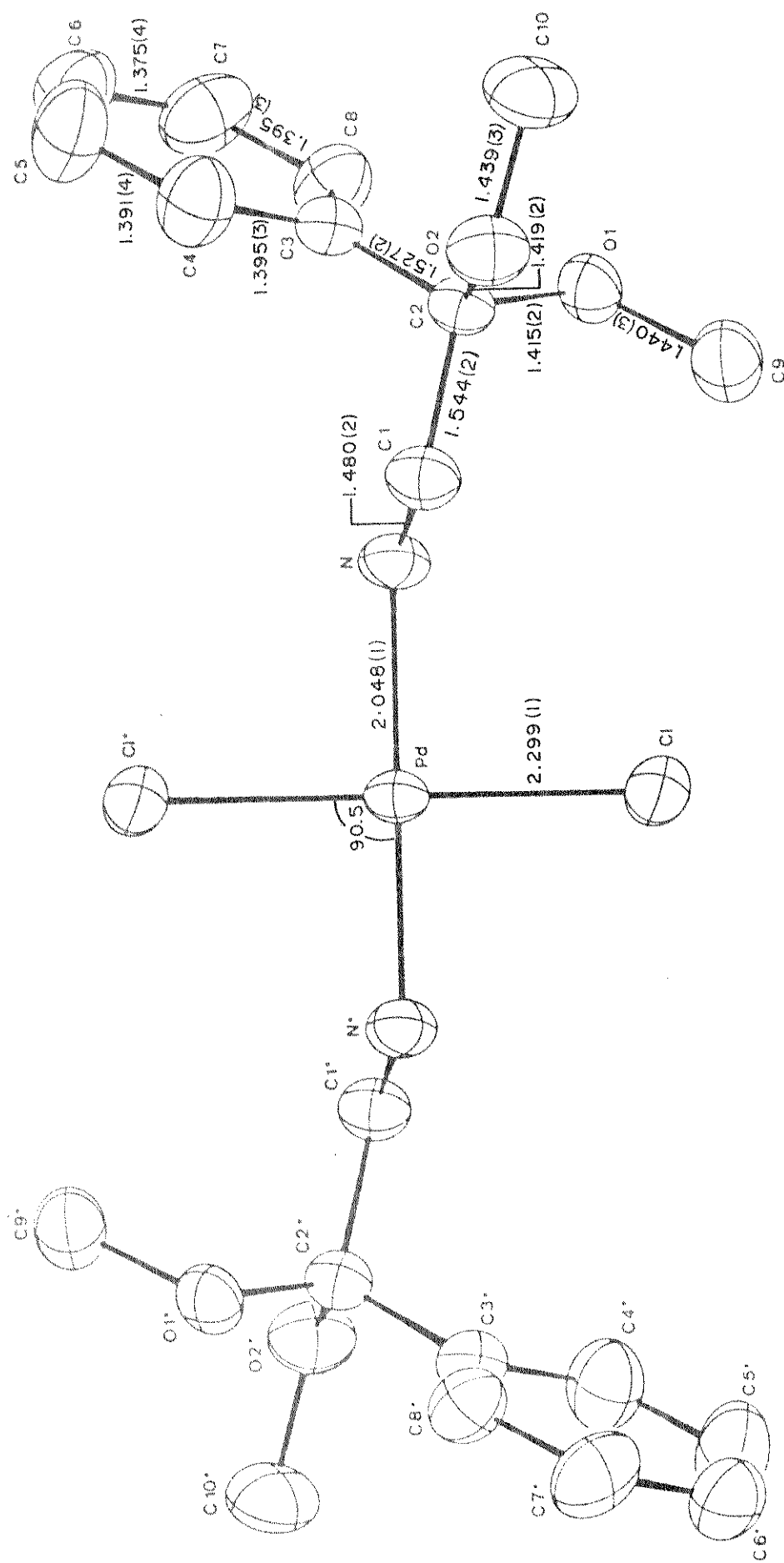


Figura A- Estrutura de raio X do complexo dicloreto de paládio-trans-bis(1-fenil-1,1-dimetoxi-2-aminoetano), 283.

apresenta o anel fechado; isso mostra que a abertura do sistema a nelar da azirina, com a concomitante formação do ligante amínico, não muda a interação do metal com o nitrogênio. Comparando-se ainda o comprimento da ligação paládio-nitrogênio nos dois complexos, podemos dizer que essa ligação é puramente dativa, não havendo qualquer contribuição de retrodoação do metal para os orbitais π antiligantes da azirina; se isso ocorresse, a ligação paládio-nitrogênio em 243o deveria ser mais curta que em 283 onde, simplesmente, não pode ocorrer retrodoação. Além disso, se houvesse interação π entre o paládio e o nitrogênio, a ligação dupla carbono-nitrogênio da azirina deveria tornar-se mais fraca, ou seja, deveria aparecer na região de frequências mais baixas, que é o oposto do que observamos.

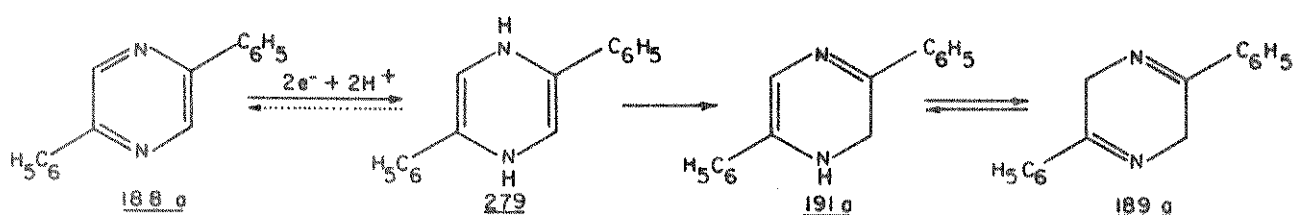
Por outro lado, quando a abertura do sistema anelar da azirina no complexo 243o é efetuada em metanol- d_4 , o tempo de reação é triplicado; isso mostra que o próton do solvente protônico exerce um papel fundamental na cinética desta reação. No espectro do produto obtido, na região do infravermelho, observamos a frequência de vibração da ligação nitrogênio-deutério em 2350 - 2450 cm^{-1} .

O ligante amínico 277 pode ser deslocado, quantitativamente, do complexo 283, através da reação deste com trifenilfosfina, em benzeno, à temperatura ambiente; 277 não encontra-se descrita na literatura até o presente momento. Desta maneira, foi possível mostrar que a amina 277 é, realmente, formada na reação entre 6a e metanol.

Através da condensação de duas moléculas de 277 e eliminação de duas moléculas de metanol, deve formar-se o intermediário 278 que pode então eliminar mais duas moléculas de metanol e

formar 279. Entretanto, esse passo deve ocorrer segundo um equilíbrio, onde ocorre então a possibilidade do deutério do solvente ser incorporado ao composto; como a eliminação de deutério é mais difícil que a do próton, o produto deuterado deve predominar e isso explica o fato de termos isolado 188a com um grau de deuteriação de 60%. O composto 279, segundo a definição dada por Breslow (10), deve ter um caráter antiaromático, ou seja, a deslocalização eletrônica deve desestabilizá-lo, haja visto que o mesmo representa um sistema cíclico conjugado com oito elétrons π . Entretanto, baseados em interpretações errôneas, vários autores (11) já afirmaram terem isolado 1,4-dihidropirazinas com outros substituintes; na verdade, os compostos isolados por estes autores tratavam-se das correspondentes 1,2-dihidropirazinas (8,12). Assim sendo, acreditamos que o composto 279, uma vez formado, deve rearranjar-se para formar uma mistura de 189a e 191a; estes compostos já encontram-se descritos na literatura (8), como sendo obtidos através da redução eletroquímica de 188a (esquema 13). Neste trabalho, os au

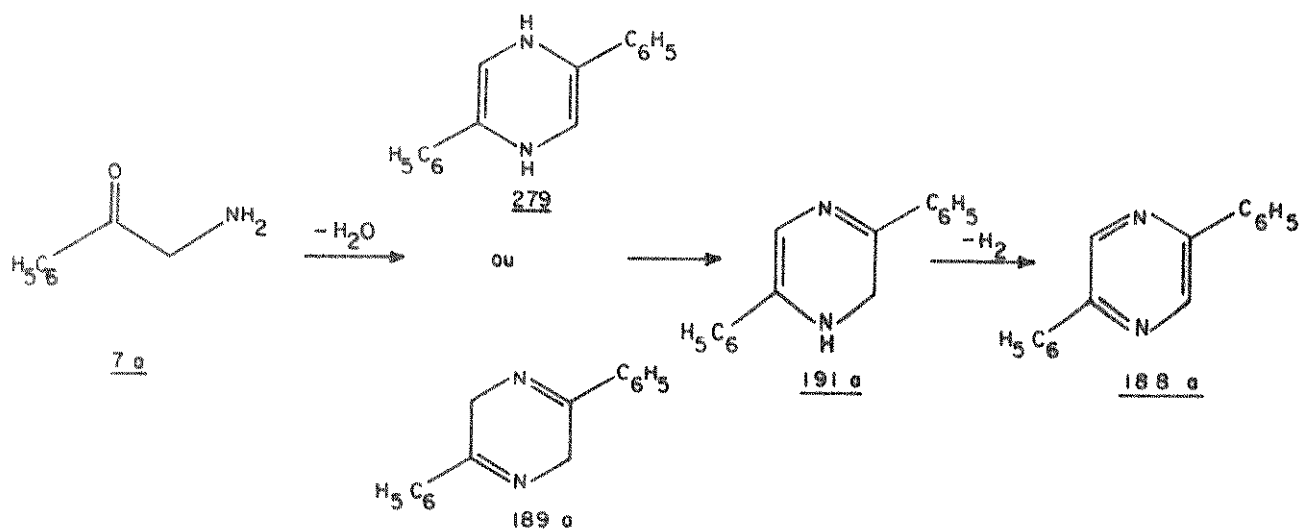
ESQUEMA 13



tores afirmaram que 191a pode ser obtido de forma pura mas que, em solução, deve existir um equilíbrio entre 191a e 189a. Observe-se ainda que a hidrogenação catalítica de pirazinas di-, tri- e tetra-substituídas, também leva à formação das correspondentes 1,2-dihidropirazinas, como verificado por Williams e colaboradores (12).

Em 1958, Nomine e colaboradores⁽¹³⁾ descreveram a preparação de 188a a partir da condensação de 2-aminoacetofenona, 7a, em amônia (esquema 14). Segundo esses autores, através deste pro-

ESQUEMA 14



cedimento obtêm-se 191a que pode ser oxidada na presença de oxigênio para formar 188a. Mais tarde, em 1974, Pinson e colaboradores⁽⁸⁾ repetiram esse procedimento e observaram, novamente, que obtêm-se uma mistura de 191a e 189a.

Todos os resultados mostrados até aqui concordam com a nossa proposição de que, na formação de 188a a partir de 6a, os isômeros da dihidropirazina, 191a e 189a, realmente sejam formados durante o processo.

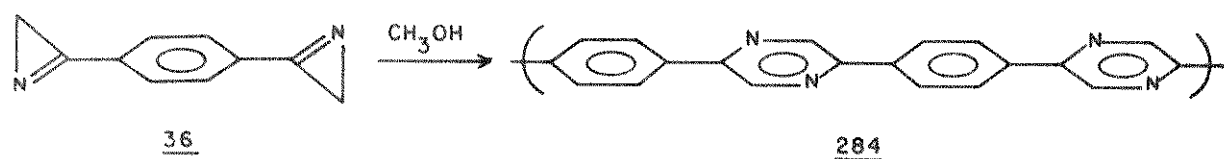
Fizemos a reação de 6a com acetilenodimetildicarboxilato, 155, em metanol, na tentativa de observarmos uma possível reação entre o acetileno e a azirina ou um dos intermediários envolvidos no mecanismo 1; observamos que, à temperatura ambiente ou sob refluxo, ocorre apenas e tão somente a formação de 188a, sendo que o acetileno permanece inalterado. Por outro lado, na reação de 6a com 155, em etanol, sob refluxo, na presença de quanti-

dades catalíticas de dicloreto de cobalto, observamos a formação do 2,3-dimetoxicarbonil-5,8-difenil-1,4-diazabicyclo[2,2,1]octa-2,5-dieno, 281; a presença do dicloreto de cobalto é essencial nesta reação, haja visto que na ausência deste ou na presença de dicloreto de paladiobis(benzonitrila), a mesma não ocorre. Esta é a primeira reação de cicloadição $4\pi + 2\pi$ envolvendo um 1,4-diazabutadieno, catalisada por dicloreto de cobalto⁽¹⁴⁾. Desta maneira, podemos afirmar que o composto 280, muito embora em concentração muito baixa, encontra-se em equilíbrio com 189a e 191a na mistura isolada na reação de 6a com metanol. Acreditamos que todos esses dados e observações sejam suficientes para comprovar a veracidade do mecanismo proposto para formação de 188a a partir de 6a, em metanol.

Observamos assim que, na ausência de metal de transição, não é possível isolar-se os intermediários 8a e 277, bem como provar a existência de 280; por outro lado, observamos que através da coordenação ao paládio(II), foi possível estabilizar os intermediários 8a e 277 e até mesmo, isolar este último de forma pura, em solvente aprótico. Ressalte-se que até o presente momento, não se havia conseguido isolar este composto a partir de 6a e ainda, não existe na literatura nenhum artigo que trate de reações envolvendo complexos de azirinas em solventes protônicos.

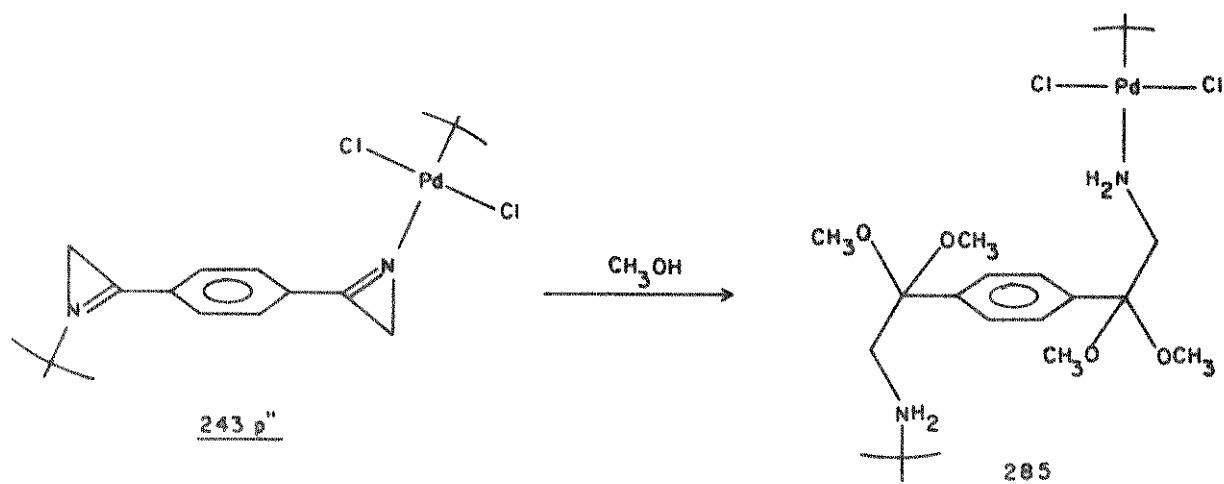
A 3,3'-p-fenileno-bis(2H-azirina), 36, reage com metanol, à temperatura ambiente, formando a pirazina polimérica 284, com rendimento quantitativo (esquema 15); esta é a primeira pirazina polimérica descrita até o presente. Este produto deve se formar segundo um mecanismo semelhante àquele mostrado na formação de 188a (mecanismo 1), haja visto que, na reação do complexo polimérico 243p'' com metanol, à temperatura ambiente, conseguimos iso-

ESQUEMA 15



lar o complexo 285; este complexo resulta da adição de duas moléculas de metanol a cada ligação dupla carbono-nitrogênio dos heterociclos ligados ao metal no complexo 243p'' (esquema 16). Desta

ESQUEMA 16

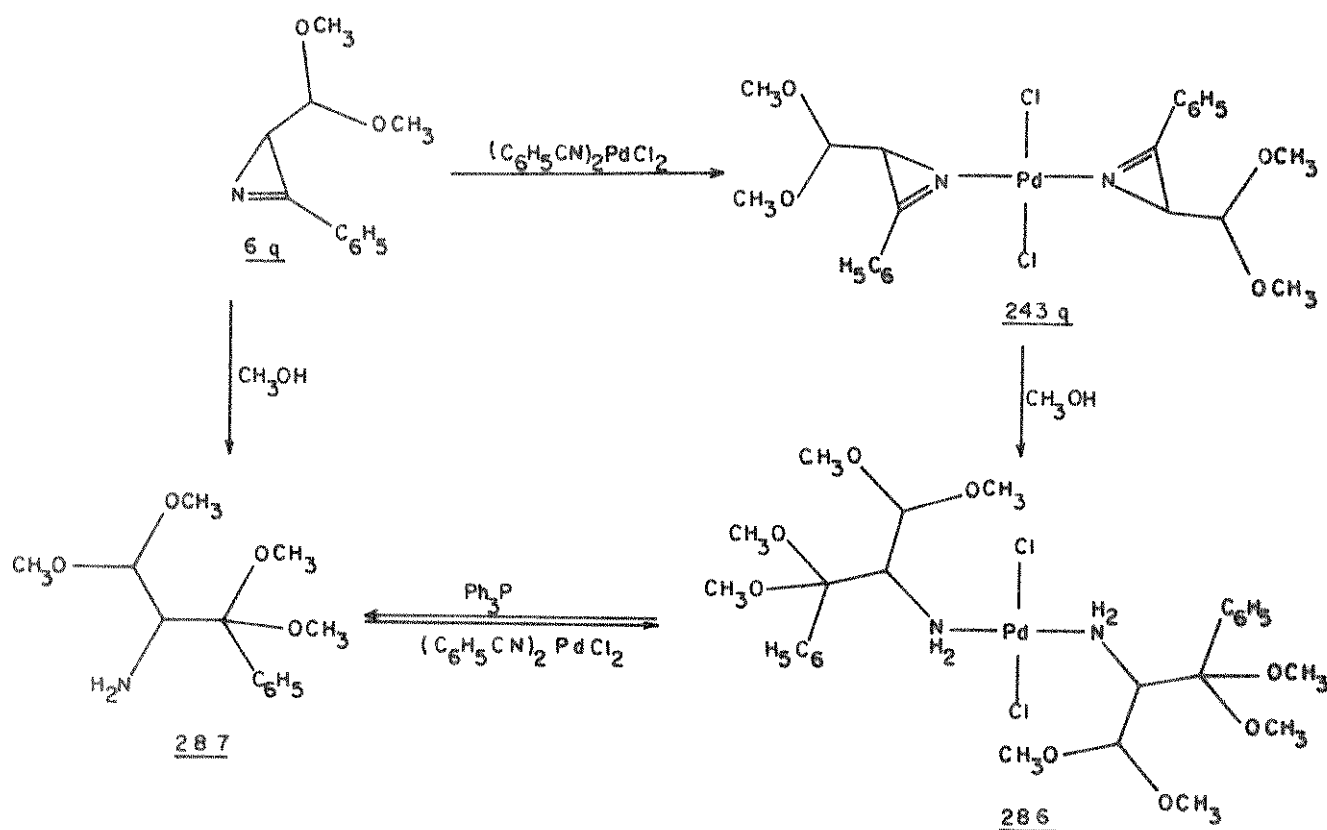


maneira, apesar de não termos isolado nenhum intermediário envolvido na formação de 284, é muito provável que essa reação ocorra segundo os mesmos passos descritos no mecanismo 1.

Em seguida, estudamos a reatividade da 2-(dimetoximetil)-3-fenil-2H-azirina, 6q, livre e coordenada ao dicloreto de paládio, com metanol; observamos que o complexo 243q, após seis dias de agitação em metanol, à temperatura ambiente, não sofrera qualquer alteração. Refluxamos então a mistura reacional durante três horas e observamos no final a formação de um produto cristalino, de coloração amarela. Baseados no espectro na região do infraver-

melho verificamos que a azirina sofrera abertura do seu sistema a nelar na ligação dupla carbono-nitrogênio, podendo-se observar tam bém as bandas características do grupo NH_2 coordenado ao metal de transição (15), bem como as bandas referentes aos grupos metoxila incorporados ao ligante orgânico. De acordo com espectros de ressonância magnética de próton e infravermelho e com a análise elemental, identificamos o produto formado como sendo o complexo dia mínico 286 (esquema 17), resultante da incorporação de duas moléculas de metanol a cada um dos ligantes orgânicos de 243q. O complexo 286 é estável à temperatura ambiente e pode ser armazenado em presença de oxigênio por vários meses, sem sofrer qualquer decomposição.

ESQUEMA 17



O complexo 286 reage com trifenilfosfina, na proporção estequiométrica de 1:2, em benzeno, à temperatura ambiente, for-

mando dicloreto de paladiobis(trifenilfosfina) e o 1,1,3,3-tetrametoxi-1-fenil-2-aminopropano, 287, com pureza analítica. 287 ainda não encontra-se descrita na literatura.

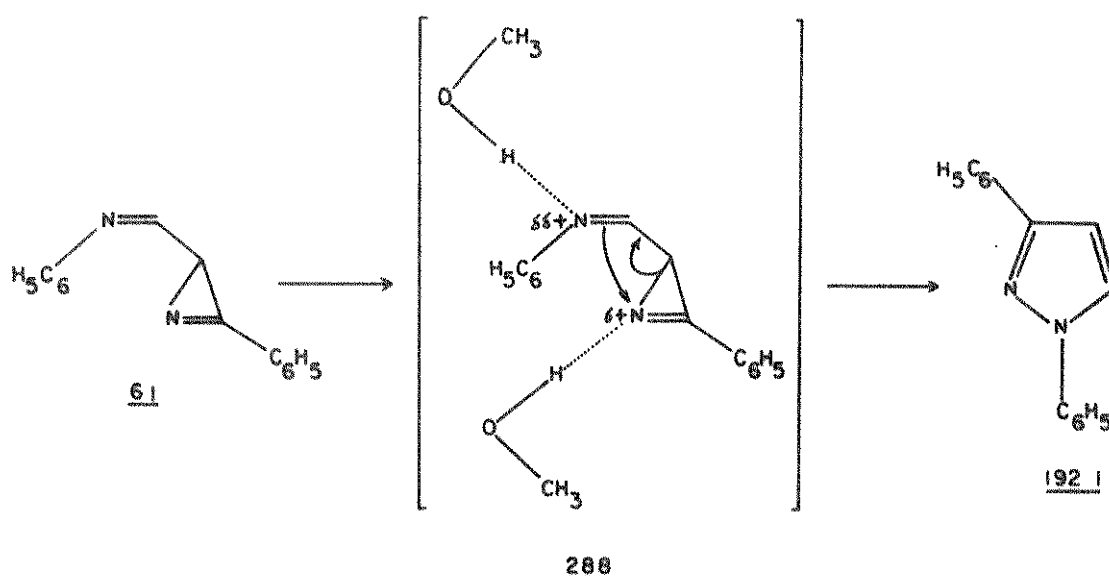
Na reação de 6q com metanol em excesso, sob refluxo, observamos a formação de um óleo de coloração amarela; através do espectro de ressonância magnética de próton, verificamos que este óleo trata-se da amina 287, obtida de forma impura; a tentativa de purificar este óleo através de cromatografia não foi bem sucedida. Reagimos então este óleo impuro com dicloreto de paladiobis(benzonitrila) e obtivemos uma mistura de complexos organometálicos, entre os quais o complexo 286, já obtido anteriormente (esquema 17).

Observamos assim que a abertura do sistema anelar de 6q, em metanol, quando o heterociclo já encontra-se coordenado ao paládio, é um processo mais seletivo, em que o produto pode ser isolado com rendimento quantitativo e pureza analítica. Já a abertura do anel de 6q, em metanol, quando esta se encontra na forma livre, é um processo menos seletivo e que fornece o produto impuro e difícil de ser purificado.

A 2H-azirina 61 sob agitação em metanol, à temperatura ambiente, sofre rearranjo formando o produto 1921 com rendimento de 70% (esquema 18); como podemos observar, nesse rearranjo a azirina sofreu abertura no seu sistema anelar na ligação simples carbono-nitrogênio, ao contrário do que foi observado nas reações anteriores, onde a abertura ocorria na ligação dupla carbono-nitrogênio e o metanol era incorporado ao heterociclo. Acreditamos que nesse rearranjo, o papel do solvente protônico seja de apenas associar-se aos nitrogênios, através de pontes de hidrogênio 288, aumentando assim a reatividade dos mesmos e facilitando o rearranjo.

Observe-se que, na ausência do solvente protônico, são necessárias temperaturas de 150°C e um tempo de reação de quinze horas para que o rearranjo ocorra⁽¹⁶⁾. Ressalte-se ainda que a associação com o nitrogênio do anel deve ser mais efetiva que com o nitrogênio fenilimínico, uma vez que o nitrogênio do anel encontra-se mais disponível para associar-se com grupos eletrofílicos, como mostrado no Capítulo III.

ESQUEMA 18



Observe-se que 1921 é formado como subproduto na obtenção do complexo 249; o fato de que a reação na esfera de coordenação do metal ocorre mais rapidamente, é resultado da maior ativação provocada pelo metal que coordena-se à azirina. Por outro lado, o metanol, apenas associando-se ao nitrogênio através de pontes de hidrogênio, deve provocar uma menor ativação no nitrogênio anelar, fazendo com que a reação ocorra mais lentamente. Finalmente, quando utiliza-se solventes apróticos, não há possibilidade de ocorrer ativação no nitrogênio e isso justifica o fato de serem necessárias temperaturas de 150°C para que o rearranjo ocorra.

Para finalizar, podemos afirmar que, comparando-se o comportamento das 2H-azirinas, livres e coordenadas ao paládio, na reação com solventes protônicos, estas apresentam uma maior reatividade e melhor seletividade quando encontram-se coordenadas ao metal; sob estas condições, as reações ocorrem rapidamente, não sendo observada a formação de produtos secundários.

3. Parte Experimental

3a. Aparelhagem Utilizada

A aparelhagem utilizada é a mesma já descrita no item 4a do Capítulo I.

3b. Procedimento Experimental

Síntese da 2,5-Difenilpirazina, 188a

Introduziu-se em um balão, 15ml de metanol e 1,2 ml (10 mmol) de 3-fenil-2H-azirina e manteve-se a mistura sob agitação magnética, à temperatura ambiente; no decorrer da agitação observou-se a formação de uma grande quantidade de um sólido cristalino de coloração amarela e após 48 horas de reação, toda a azirina já tinha sido consumida. Filtrou-se em placa porosa P3, lavou-se com éter de petróleo e secou-se o produto a vácuo, obtendo-se ao final a 2,5-difenilpirazina sob a forma de cristais de coloração amarela clara, com rendimento quantitativo. P.F. 196°C ; infravermelho (KBr): 1460, 1345, 758, 690 e 585 cm⁻¹; ressonância magnética de próton (CDCl₃) δ: 7,85 (m,10); 9,06 ppm (s,2); espectro de massa (m/e); 232 (M⁺); análise elementar calculada para C₁₆H₁₂N₂: C,82,75; H,5,17; N,12,07%. Encontrado: C,82,74; H,5,17 ; N,12,05%.

Síntese dos Derivados Deuterados da 2,5-Difenilpirazina, 189a,191a

Introduziu-se em um tubo de ensaio de 0,7cm de diâmetro, 0,6ml de 3-fenil-2H-azirina e 6ml de metanol-d₄; agitou-se, manualmente, por alguns minutos e manteve-se a mistura em repouso

durante quatro dias, à temperatura ambiente. No decorrer deste tempo observou-se a formação lenta e gradativa de cristais de coloração amarela clara; filtrou-se em placa porosa P3, lavou-se com éter de petróleo e secou-se o produto a vácuo. Através do espectro de ressonância magnética de próton (Figura 28) observamos que o produto isolado trata-se da 2,5-difenilpirazina, obtida com um grau de deuteração de 60%. Repetimos então este mesmo procedimento, reagindo-se agora azirina e metanol- d_4 , na proporção estequiométrica de 1:1. Observamos, novamente, a formação quantitativa de um sólido cristalino de coloração amarela clara que, segundo o espectro de ressonância magnética de próton, constitui-se de uma mistura de 2,5-difenil-1,6-dihidropirazina, 191a, 2,5-difenil-3,6-dihidropirazina, 189a, e uma pequena quantidade de 2,5-difenilpirazina. Ressonância magnética de próton ($CDCl_3$): 7,90 (m); 7,50 (m); 7,00 (s); 4,80 (s); 4,20 (m) e 2,26 ppm (arredondado).

Dissolvendo-se este sólido cristalino em 10ml de metanol e aquecendo-se a solução a $30^{\circ}C$, durante trinta minutos, observamos a formação quantitativa da 2,5-difenilpirazina.

Síntese de 2,3 -Dimetoxicarbonil-5,8-Difenil-1,4-Diaza
biciclo[2,2,1]Octa-2,5-Dieno, 281

Introduziu-se em um balão 30ml de etanol, 1,2ml (10 mmol) de 3-fenil-2H-azirina e 1,9ml (20 mmol) de acetilenodimetil dicarboxilato e agitou-se a mistura durante cinco minutos; adicionou-se, em seguida, 1,2g (5 mmol) de dicloreto de cobaltohexahidratado e refluxou-se a mistura durante seis horas. Resfriou-se à temperatura ambiente e filtrou-se em placa porosa P3, obtendo-se um sólido de coloração amarela escura; dissolveu-se este sólido em clorofórmio e cromatografou-se em alumina neutra. Eluiu-se, i-

nicialmente, com 20ml de etanol e observou-se que este arrastara pequena quantidade de impurezas paramagnéticas que haviam sido re_utid_{as}. Eluiu-se em seguida com 30ml de clorofórmio e observou-se que a solução eluída apresentava-se incolor; juntou-se as frações eluídas com clorofórmio, evaporou-se o solvente e obteve-se assim o cooligômero da azirina com o acetileno 155, sob a forma de um sólido de coloração branca. O rendimento observado foi de 60% (1,12g). Ponto de fusão: 152-153°C; infravermelho (KBr) 1740 e 1727 cm^{-1} (Figura 29); ressonância magnética de próton (CDCl_3) δ : 9,04 (s,1), 8,2-8,0 (m,2), 7,8-7,6 (m,2), 7,4-7,6 (m,6), 4,77 (dd,1), 3,66 (s,3), 3,61 (s,3), 3,22 (s,1) e 3,14 ppm (s,1) (Figura 30); análise elementar calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$: C,70,21; H,5,32; N, 7,44%. Encontrado: C,70,23; H,5,30; N, 7,46%.

Síntese de Dicloreto de Paládio-Trans-Bis(2-Fenil-2-Metoxiaziridina), 282

Preparou-se uma suspensão de 0,82g (2 mmol) de 243o em 20ml de metanol e agitou-se a mesma a 40°C; observou-se que após trinta minutos, todo o complexo havia se dissolvido e a solução apresentava uma coloração avermelhada. Através do espectro na região do infravermelho, verificou-se que a banda em 1770 cm^{-1} referente à ligação dupla carbono-nitrogênio do composto de partida, havia desaparecido completamente. Evaporou-se então o metanol, dissolveu-se o sólido resultante em 15ml de clorofórmio e precipitou-se o produto com éter de petróleo; obteve-se um sólido não cristalino, de coloração amarela, que foi dissolvido novamente em 15 ml de clorofórmio; adicionou-se 8ml de éter de petróleo e manteve-se a mistura no interior de um "freezer" a -5°C durante cerca de 24 horas. Obteve-se ao final o dicloreto de paládio-trans-bis(2-fenil-2-metoxiaziridina) sob a forma de um sólido finamente pulverizado, de coloração amarela clara, com rendimento de 80%. O produto obtido apresenta um ponto de fusão de 163°C; infraverme-

melho (KBr): 3185, 1620, 1235, 1065 e 1030 cm^{-1} ; ressonância magnética de próton (CDCl_3) δ : 7,43 (m,10), 3,30 (s,6), 3,05 (s,4) e 2,2 ppm (s,2); análise elementar calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{PdCl}_2$: C, 45,47; H,4,63; N,5,89; Pd,22,31%. Encontrado: C,45,43; H,4,62; N,5,84; Pd,22,25%.

Esta mesma reação pode ser efetuada à temperatura ambiente, sendo necessárias cerca de 60 horas para que a mesma ocorra completamente.

Síntese de Dicloreto de Paládio-Trans-Bis(1-Fenil-1,1-Dimetoxi-2-Aminoetano), 283

Adicionou-se 0,950g (2 mmol) de dicloreto de paládio-trans-bis(2-fenil-2-metoxiaziridina) a 20ml de metanol e manteve-se a mistura sob refluxo durante três horas. Evaporou-se o metanol, dissolveu-se o sólido resultante em 15ml de clorofórmio e precipitou-se o produto com éter de petróleo; obteve-se um sólido finamente pulverizado, de coloração amarela, que apresenta no espectro na região do infravermelho as bandas características do grupo NH_2 coordenado. Adicionou-se a este sólido, quantidade de clorofórmio suficiente apenas para dissolver o composto e manteve-se a solução em repouso, à temperatura ambiente, durante três meses; observou-se, no decorrer deste tempo, a formação de cristais em forma de agulha que cresciam no corpo da solução. Filtrou-se em placa porosa D4, lavou-se com éter de petróleo e secou-se a vácuo. Obteve-se o produto cristalino com rendimento de 95%. Ponto de fusão: 181-182°C; infravermelho (KBr) 3300, 3210, 3130, 1580, 1276 e 1050 cm^{-1} (Figura 32); ressonância magnética de próton (CDCl_3) δ : 7,36 (s,10), 3,15 (s,12), 3,04 (s,4) e 1,6 ppm (s,4) (Figura 31); espectro de mas-

sa (m/e) 149 [pico base, $(M-CH_3OH)^+$]; análise elementar calculada para $C_{20}H_{30}N_2O_4PdCl_2$: C, 44,60; H, 5,57; N, 5,20%. Encontrado: C, 44,52; H, 5,56; N, 5,15%.

Esta mesma reação pode ser efetuada à temperatura ambiente, sendo necessários quatro dias para que a mesma ocorra completamente; por outro lado, quando utiliza-se metanol- d_4 , o tempo necessário para que a reação ocorra completamente se estende para doze dias.

Isolamento de 1-Fenil-1,1-Dimetoxi-2-Aminoetano, 277

Dissolveu-se 1,07g (2 mmol) de dicloreto de paládio-trans-bis(1-fenil-1,1-dimetoxi-2-aminoetano) em 20ml de benzeno seco; adicionou-se em seguida, sob atmosfera de argônio, 1,04g (4 mmol) de trifenilfosfina e manteve-se a mistura sob agitação durante quatro horas, observando-se no decorrer da reação a formação de um sólido de coloração amarela. Adicionou-se 15ml de éter de petróleo e filtrou-se em placa porosa D4, isolando-se assim o dicloreto de paládio bis(trifenilfosfina) sob a forma de um sólido de coloração amarela. Evaporou-se o solvente da solução filtrada em um evaporador rotativo e obteve-se ao final o 1-fenil-1,1-dimetoxi-2-aminoetano sob a forma de um óleo de coloração amarela-clara, que foi, finalmente, seco a vácuo. O rendimento observado foi quantitativo. Infravermelho (filme): 3360, 1610, 1130 e 1070 cm^{-1} ; ressonância magnética nuclear ($CDCl_3$) δ : 7,4 (s,5), 3,20 (s,6), 3,05 (s,2) e 1,36 ppm (s,2). Análise elementar calculada para $C_{10}H_{15}NO_2$: C, 66,30; H, 8,28; N, 7,73%. Encontrado: C, 66,28; H, 8,27; N, 7,70%.

Síntese da Poli(2,5-p-Fenilenopirazina), 284

Dissolveu-se 0,312g (2 mmol) de 3,3'-p-fenileno-bis(2H-azirina) em 20ml de metanol e agitou-se a mistura durante 48 horas, à temperatura ambiente, observando-se no decorrer deste tempo a formação de um sólido de coloração amarela. Adicionou-se 20 ml de éter de petróleo e filtrou-se em placa porosa P4; lavou-se o produto com quantidade adicional de éter de petróleo e secou-se o mesmo a vácuo. Obteve-se a poli(2,5-p-fenilenopirazina) sob a forma de um sólido finamente pulverizado, de coloração amarela, que apresenta um ponto de fusão acima de 250°C. Este composto é insolúvel nos solventes orgânicos ordinários. Infravermelho (KBr): 1595, 1460 e 835 cm^{-1} ; espectro de massa (m/e) 310 (pico base); análise elementar calculada para $(\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2)_n$: C, 77,91; H, 3,92; N, 18,92%. Encontrado: C, 77,93; H, 4,40; N, 18,30%.

Síntese de Poli[Dicloreto de Paládio-Trans-p-Fenileno-bis(1,1-Dimetoxi-2-Aminoetano)], 285

Adicionou-se 1,0g de 243p' em 20ml de metanol e manteve-se a suspensão sob agitação, à temperatura ambiente, durante três dias. Colheu-se uma pequena alíquota do meio reacional, evaporou-se o metanol e mediu-se o espectro da mesma na região do infravermelho; verificou-se que a banda referente à ligação dupla carbono-nitrogênio havia desaparecido completamente. Filtrou-se então o produto da reação em placa porosa D4, lavou-se com pentano e secou-se o mesmo a vácuo. O produto isolado é completamente insolúvel nos solventes orgânicos ordinários e decompõe-se a 125°C sem, entretanto, fundir-se. Infravermelho (KBr) 3290, 3220, 1610, 1560, 1130, 1060 e 840 cm^{-1} . Análise elementar calculada para $(\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{PdCl}_2)_n$: C, 36,52; H, 5,20; N, 6,08; Pd, 23,04%. Encontrado:

C,36,40; H,5,09; N,5,95; Pd,22,83%.

Síntese do Dicloreto de Paládio-Trans-bis(1,1,3,3-Tetrametoxi-1-Fenil-2-Aminopropano), 286

Adicionou-se 1,11g (2 mmol) de dicloreto de paládio-trans-bis[2(dimetoximetil)-3-fenil-2H-azirina], 243g, a 20ml de metanol seco e refluxou-se a mistura durante três horas. Evaporou-se o metanol em um evaporador rotativo, dissolveu-se o sólido resultante em 15ml de clorofórmio e precipitou-se o produto com pentano. Obteve-se assim o dicloreto de paládio-trans-bis(1,1,3,3-tetrametoxi-1-fenil-2-aminopropano) sob a forma de cristais de coloração amarela, com rendimento quantitativo. Este composto apresenta um ponto de fusão de 114°C. Infravermelho (KBr) 3300,3230,1570, 1240 e 1050 cm^{-1} (Figura 35); ressonância magnética de próton (CDCl_3) δ : 7,28 (s,10), 4,41 (s,2), 3,73 (s,6), 3,50 (s,6), 3,33 (s,6), 3,18 (s,8) e 2,50 ppm (s,4) (Figura 33); análise elementar calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_8\text{PdCl}_2$: C, 45,39; H,6,15; N,4,07; Pd,15,47%. Encontrado: C,45,50; H,6,30 ; N,4,05; Pd, 15,40%.

Isolamento do 1,1,3,3-Tetrametoxi-1-Fenil-2-Aminopropano, 287

Dissolveu-se 1,37g (2 mmol) de dicloreto de paládio-trans-bis(1,1,3,3-tetrametoxi-1-fenil-2-aminopropano), 286, em 20ml de benzeno seco; em seguida, adicionou-se, sob atmosfera de argônio, 1,04g (4 mmol) de trifenilfosfina e manteve-se a mistura sob agitação durante quatro horas, observando-se no decorrer da reação a formação de um sólido de coloração amarela. Adicionou-se 15ml de pentano e filtrou-se em placa porosa D4, isolando-se assim o dicloreto de paládiodis(trifenilfosfina) sob a forma de um

sólido de coloração amarela. Evaporou-se o solvente da solução filtrada em um evaporador rotativo e obteve-se ao final o 1,1,3,3-tetrametoxi-1-fenil-2-aminopropano sob a forma de um óleo límpido, de coloração amarela-clara, que foi, finalmente, seco a vácuo. O rendimento observado foi quantitativo. Infravermelho (filme) 3405, 1585, 1070 e 1100 cm^{-1} (Figura 34); ressonância magnética de próton (CDCl_3) δ : 7,36 (s,5), 4,21 (d,1,J=3,0 Hz), 3,43 (d,1,J=3,0 Hz), 3,34 (s,3), 3,23 (s,6), 3,10 (s,3) e 1,33 ppm (s,2) (Figura 36); análise elementar calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: C,61,17; H,8,23; N,5,49%. Encontrado: C,61,09; H,8,20; N,5,40%.

Reação de 2(Dimetoximetil)-3-Fenil-2H-Azirina, 6g, com Metanol

Adicionou-se 1,9g (10 mmol) de 3-fenil-2(dimetoximetil)-2H-azirina a 20ml de metanol seco e refluxou-se a mistura durante três dias; evaporou-se o metanol em um evaporador rotativo e obteve-se um óleo de coloração amarela-clara. Através do espectro de ressonância magnética de próton observou-se que este óleo constituía-se de uma mistura em que um dos produtos era o 1,1,3,3-tetrametoxi-1-fenil-2-aminopropano. Diluiu-se parte deste óleo com éter de petróleo e cromatografou-se em alumina neutra, utilizando-se quantidade adicional de éter de petróleo como eluente; obteve-se no final uma mistura de produtos ainda mais complexa que a inicial.

Diluiu-se, em benzeno, o restante do óleo obtido inicialmente e reagiu-se com dicloreto de paládio bis(benzonitrila) durante três horas, à temperatura ambiente; precipitou-se o produto com pentano, filtrou-se em placa porosa D3 e secou-se a vácuo, obtendo-se no final um sólido finamente pulverizado, de coloração a

marela. No espectro de ressonância magnética de próton, em clorofórmio deuterado, observou-se que o produto isolado tratava-se de uma mistura de compostos, podendo-se observar, claramente, os sinais referentes ao complexo dicloreto de paládio-trans-bis(1,1,3,3-tetrametoxi-1-fenil-2-aminopropano), além de outros sinais.

Cromatografou-se esta mistura em alumina neutra, utilizando-se uma mistura clorofórmio/benzeno (30:70) como eluente mas, infelizmente, não conseguiu-se purificar o complexo.

Síntese de 1,3-Difenilpirazol, 1921

Adicionou-se 0,44g (2 mmol) de 2(formil-N-fenilimino)-3-fenil-2H-azirina a 20ml de metanol e agitou-se a solução à temperatura ambiente. A cada 60 minutos, colhia-se um alíquota do meio reacional, evaporava-se o metanol e observava-se o espectro da mesma, na região do infravermelho. Após 24 horas observou-se que a banda referente à ligação dupla carbono-nitrogênio do anel da azirina havia desaparecido completamente. Evaporou-se o metanol e dissolveu-se o resíduo sólido em 10ml de clorofórmio; adicionou-se 15ml de éter de petróleo gelado e observou-se a precipitação de um sólido de coloração amarela. Filtrou-se em placa porosa D4, lavou-se com éter de petróleo e secou-se a vácuo, obtendo-se assim o 1,3-difenilpirazol sob a forma de um sólido de coloração amarela bem clara. O rendimento observado foi de 70%. O produto obtido apresenta um ponto de fusão de 83-84°C (lit. 84-85°C⁽¹⁶⁾), infravermelho (KBr) 1590 e 1520 cm⁻¹.

BIBLIOGRAFIA

1. Neber, P.W. e Burgard, A., *Ann.Chem.* 493, 1932, 281.
2. Cram, D.J. e Hatch, M.J., *J.Am.Chem.Soc.* 75, 1953, 33.
3. Smolinsky, G., *J.Org.Chem.* 27, 1962, 3557.
4. Parcell, R.F., *Chem.Ind.(London)*, 1963, 1396.
5. Sato, S., *Bull.Chem.Soc.(Japan)* 41, 1963, 1440.
6. Leonard, N.J. e Zwanenburg, B., *J.Am.Chem.Soc.* 89, 1967, 4456.
7. Hassner, A. e Fowler, F.W., *J.Am.Chem.Soc.* 90, 1968, 2869.
8. Armand, J., Chekir, K. e Pinson, J., *Can.J.Chem.* 52, 1974, 3971.
9. Hassner, A., Bunnell, C.A. e Haltiwanger, K., *J.Org.Chem.* 43, 1978, 57.
10. Breslow, R., *Angew.Chem., Int.Ed.Engl.*, 7, 1968, 565.
11. Mager, X.I. e Berends, W., *Recl.Trav.Chim., Pays-Bas* 76, 1957, 28; 79, 1960, 282; Chen, S.-J. e Fowler, F.W., *J.Org.Chem.* 36, 1971, 4025.
12. Williams, J.R., Cossey, J.J. e Adler, M., *J.Org.Chem.* 37, 1972, 2963.
13. Nomine, G., Penasse, L. e Delaroff, V., *Ann.Pharm.Fr.* 16, 1958, 436; Nomine, G., Mathieu, J., Jequier, R. e Bellet, P., *Ann.Pharm.Fr.* 16, 1958, 125.
14. Schuchardt, U., Faria dos Santos Filho, P. e Mazalla Jr, W., *First IUPAC-Symposium OC-OS, Abstracts of Posters 11, Fort Collins, 1981.*
15. Onoue, H. e Moritani, I., *J.Organometal.Chem.* 43, 1972, 431.
16. Padwa, A., Smolanoff, J. e Tremper, A., *J.Am.Chem.Soc.* 97, 1975, 4682.

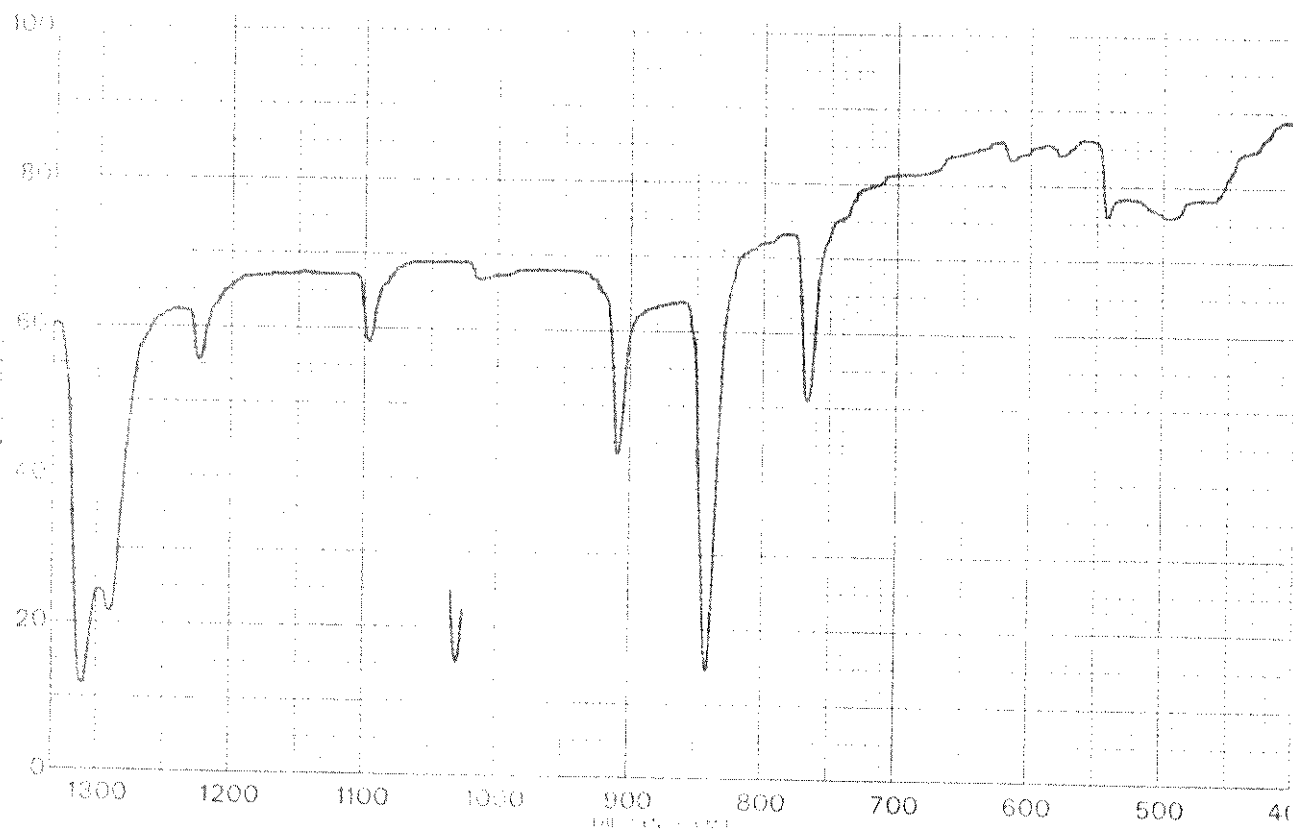
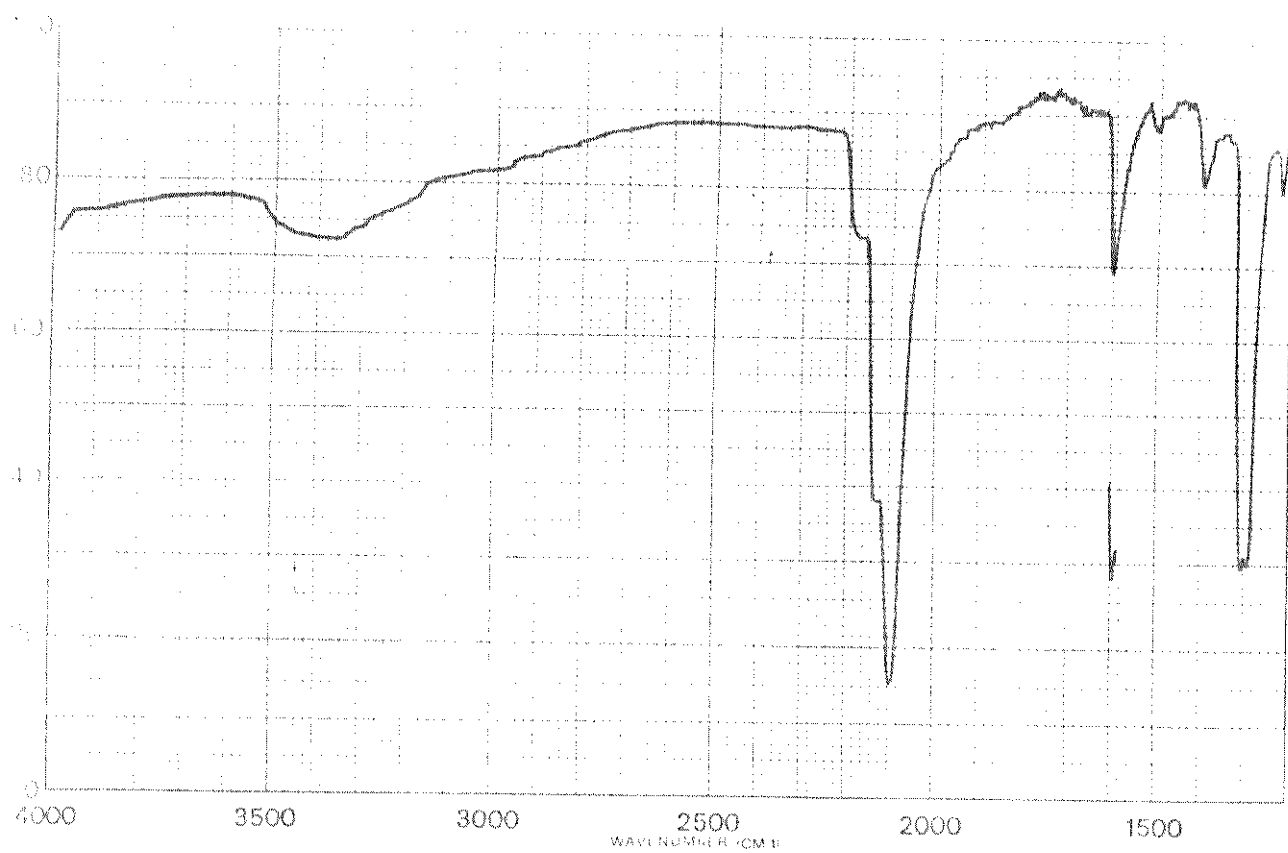


Figura 1- IV de diazoteto de p-divinilbenzeno, 35.

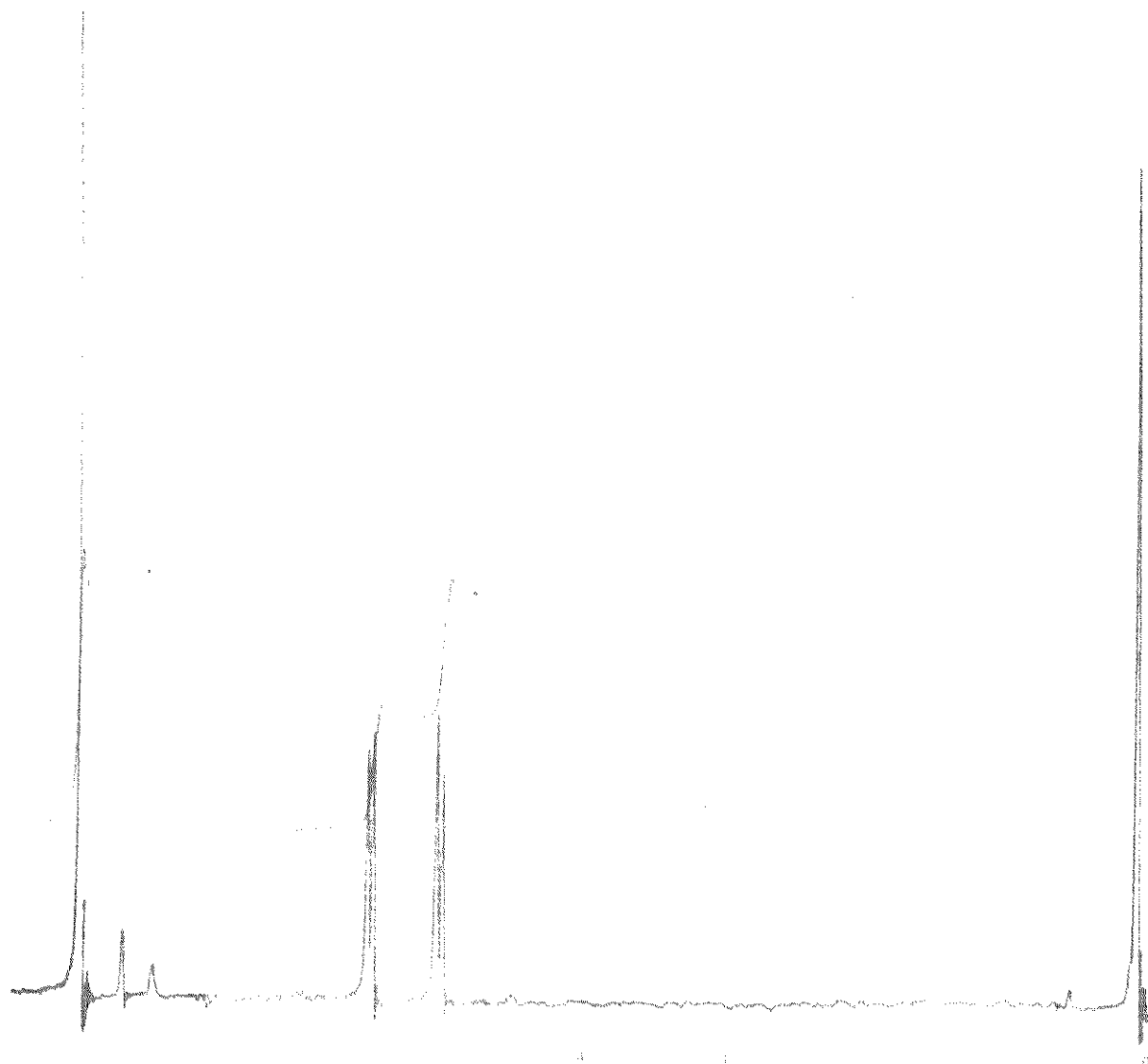


Figura 2- ^1H -RMN de diazoteto de p-divinilbenzeno, 35.

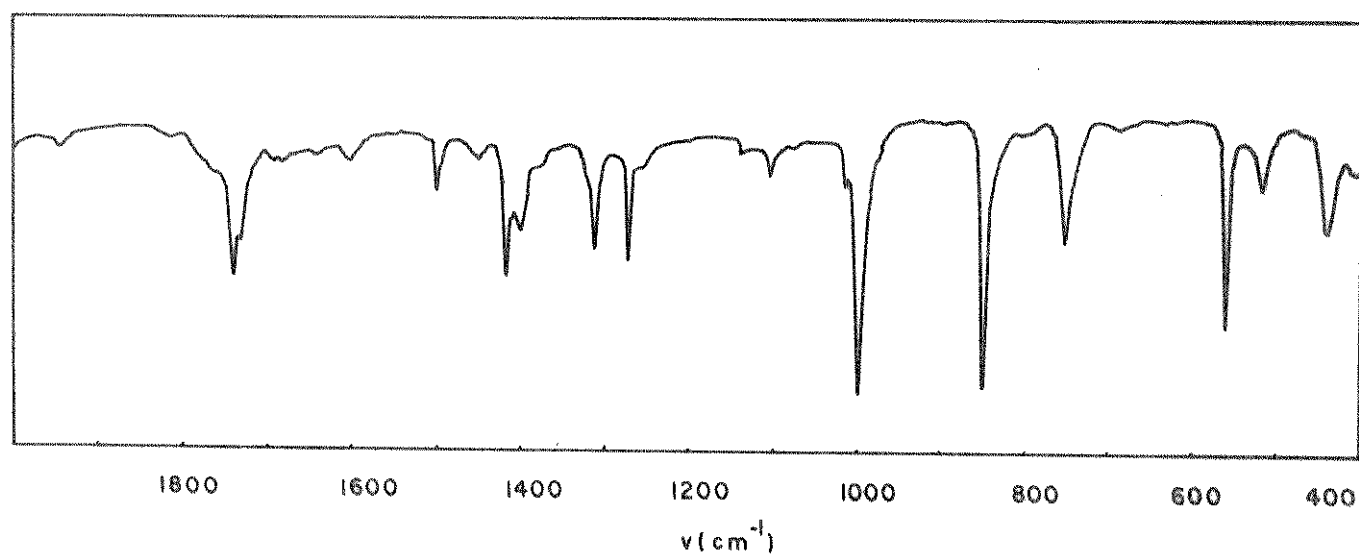


Figura 3- IV de 3,3'-p-fenileno-bis(2H-azirina), 36.

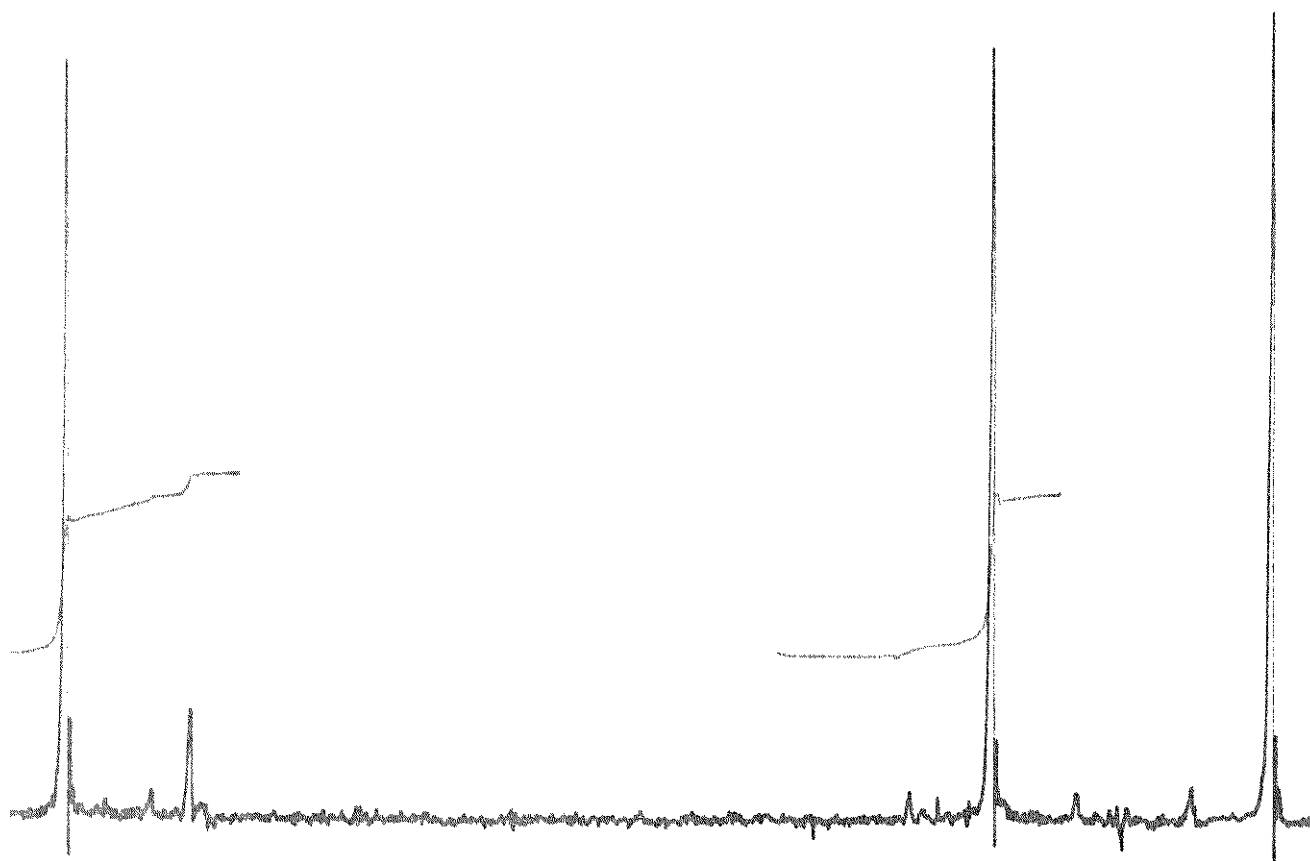


Figura 4- $^1\text{H-NMR}$ de 3,3'-p-fenileno-bis(2H-azirina), 36.

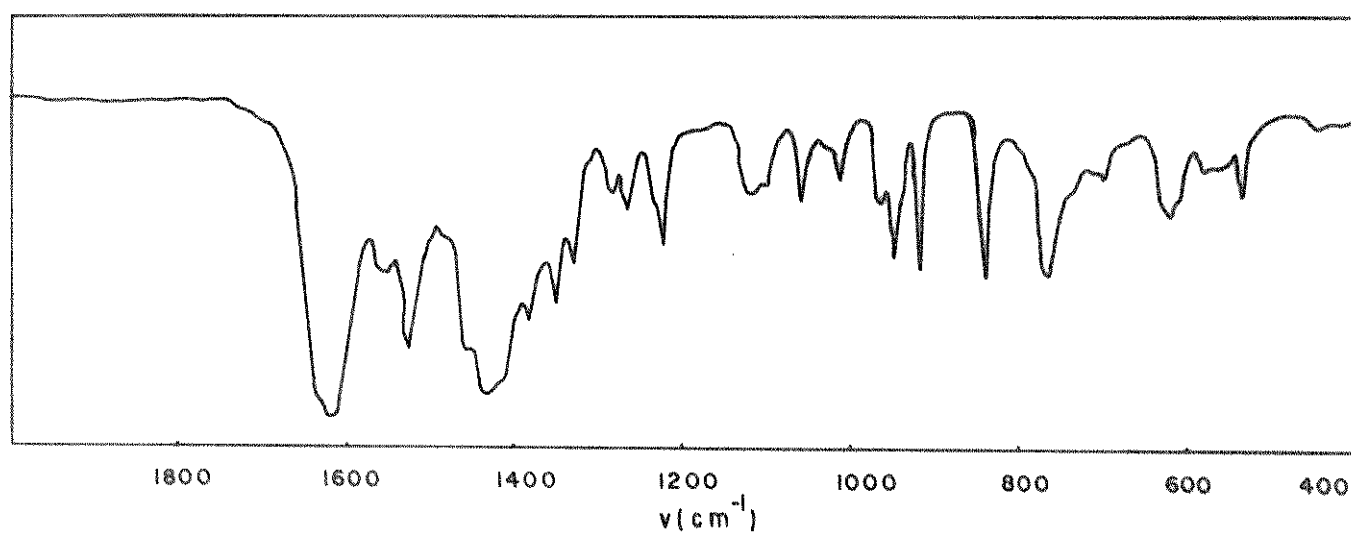


Figura 5- IV do pirrol 171g.

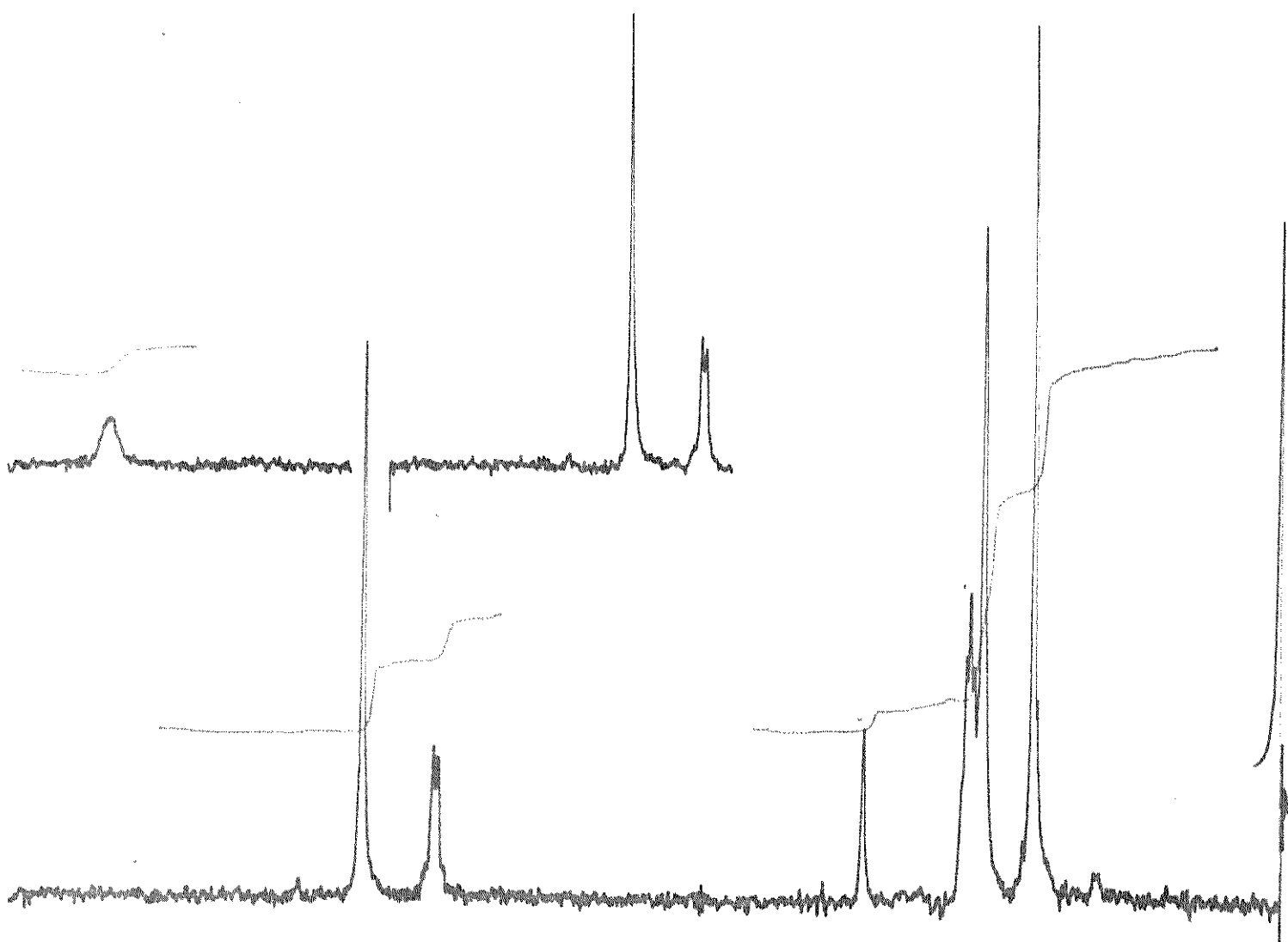


Figura 6- $^1\text{H-RMN}$ do pirrol 171g.

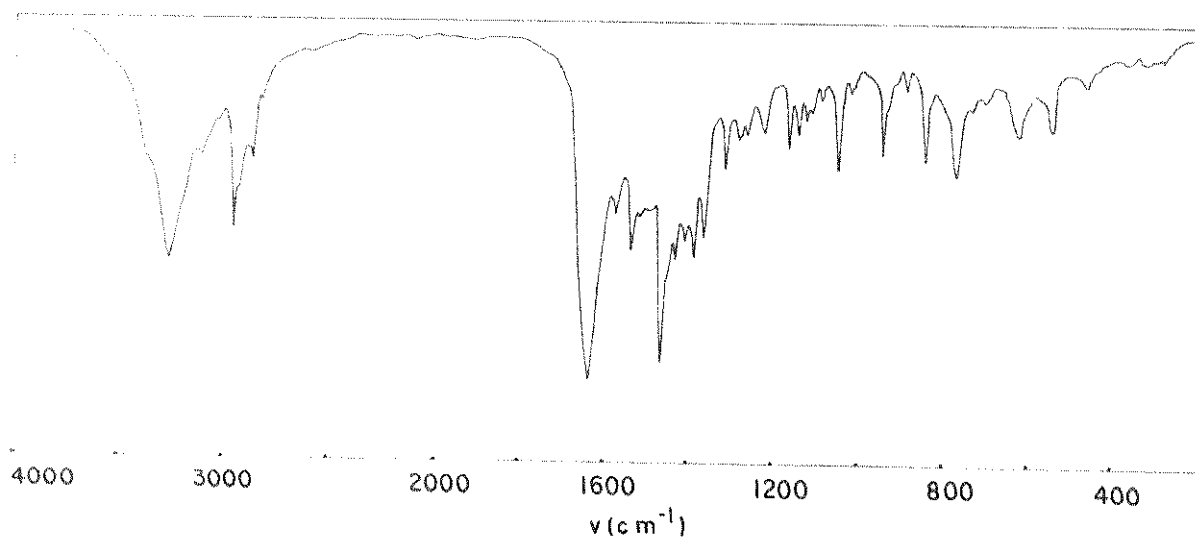


Figura 7- IR do pirrol 171h.

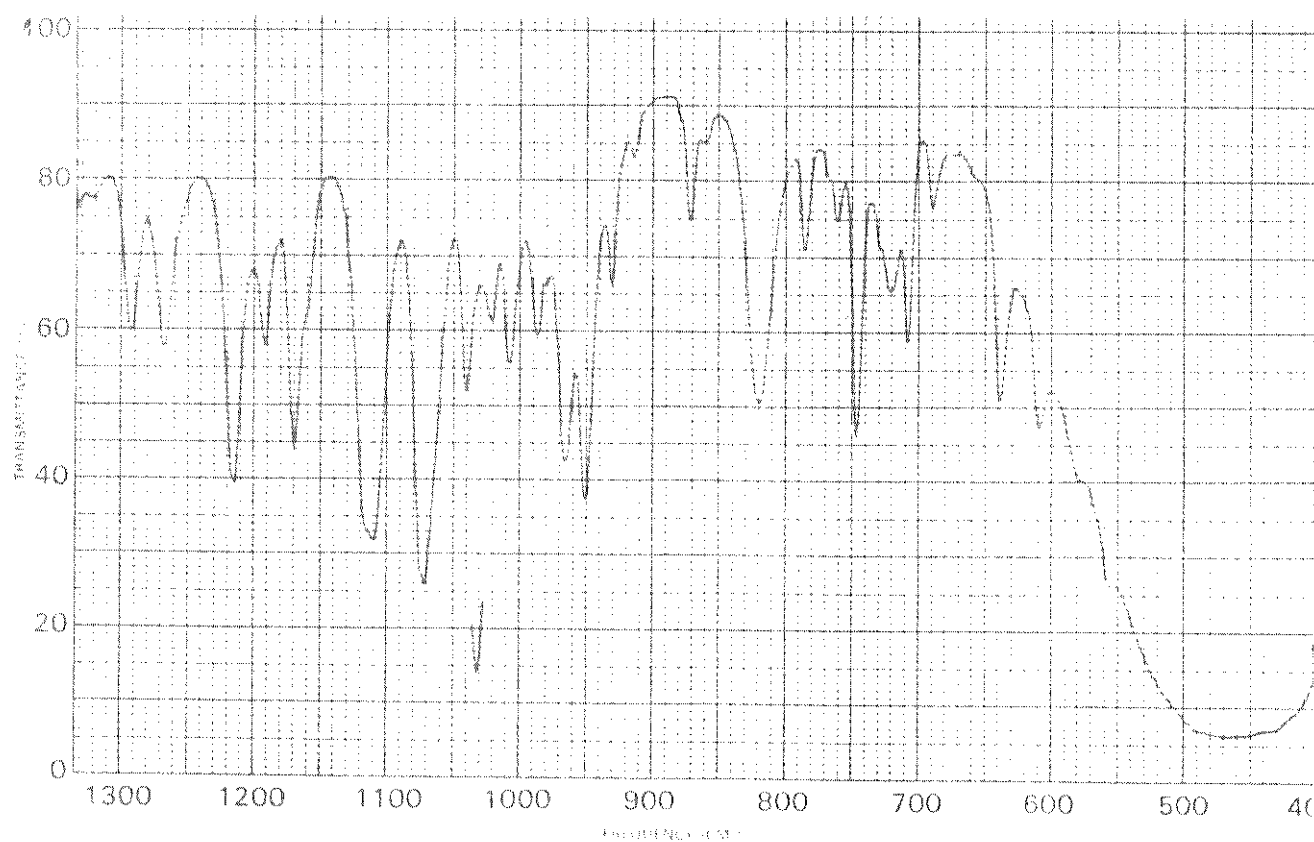
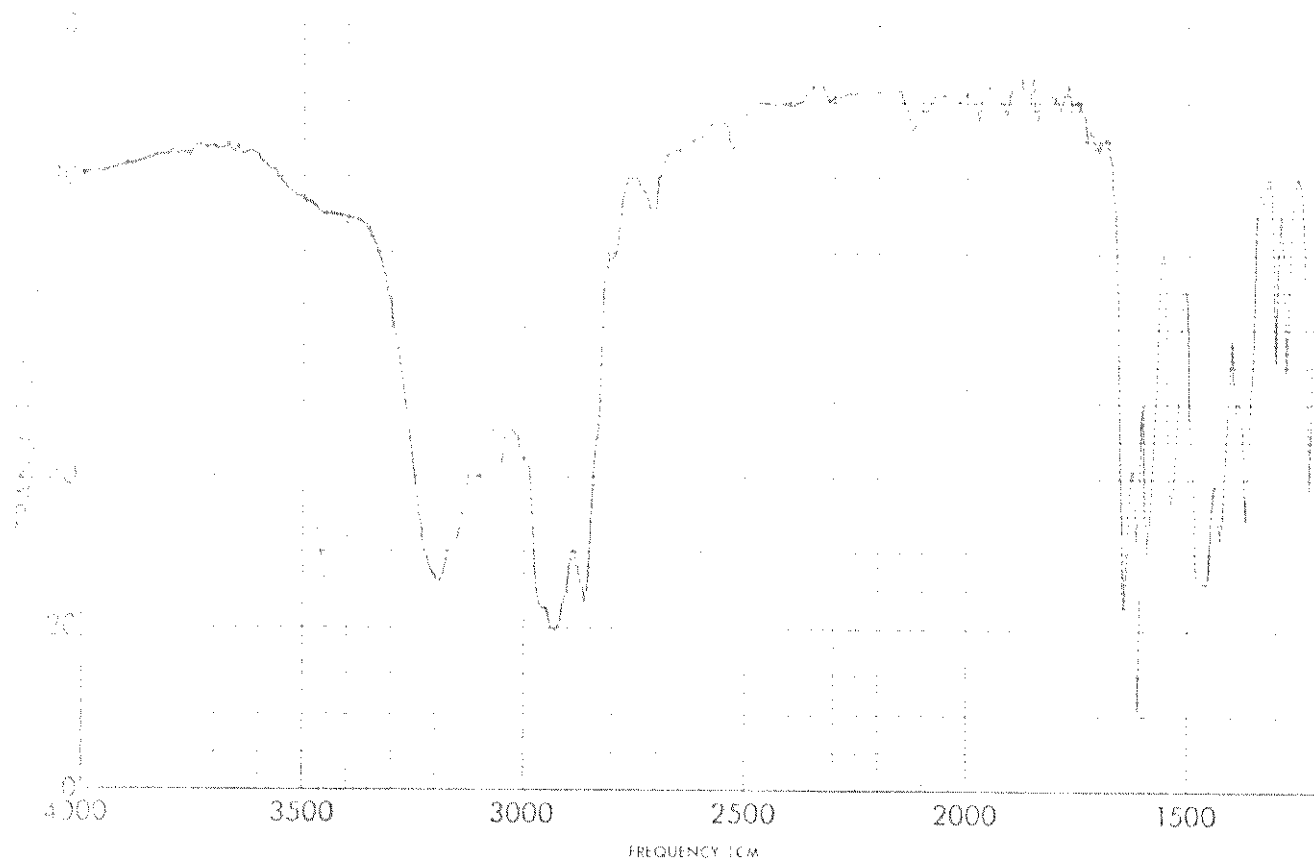


Figura 8- IR do pirrol 171o.

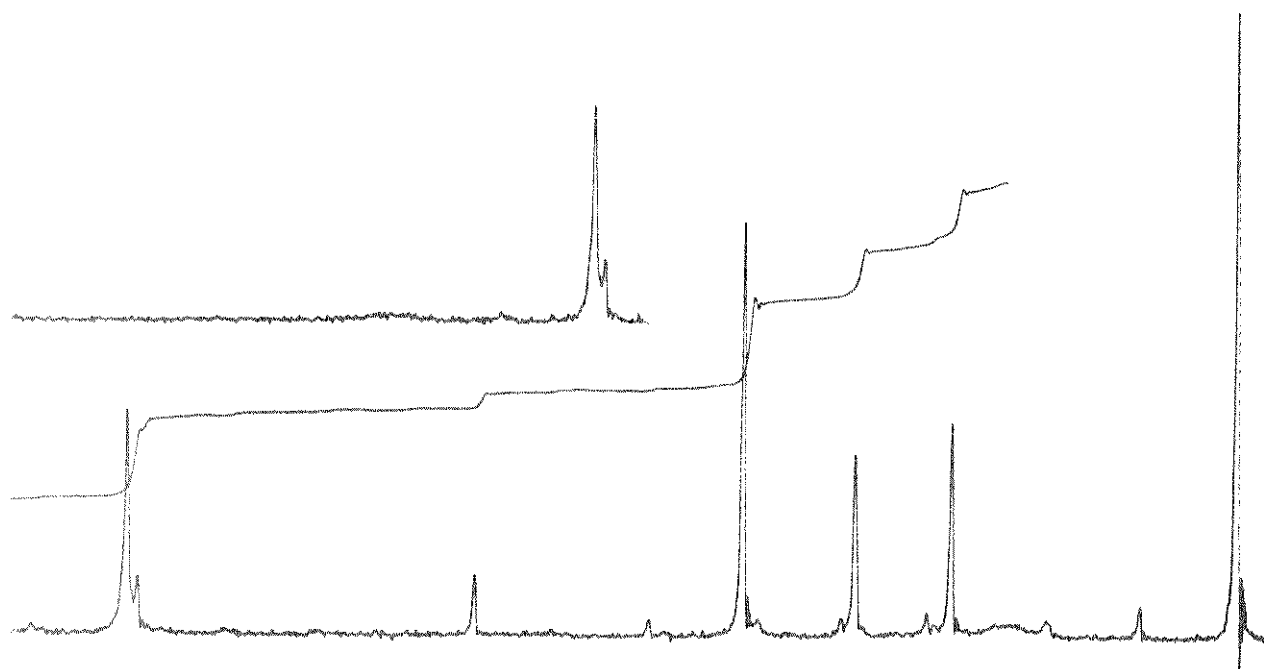


Figura 9- $^1\text{H-NMR}$ do pirrol 171o.

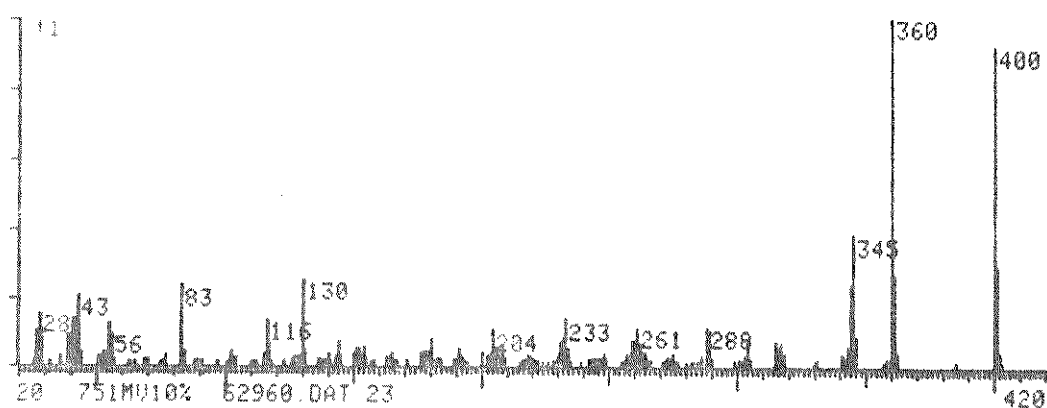


Figura 10- Espectro de massa do pirrol 171h.

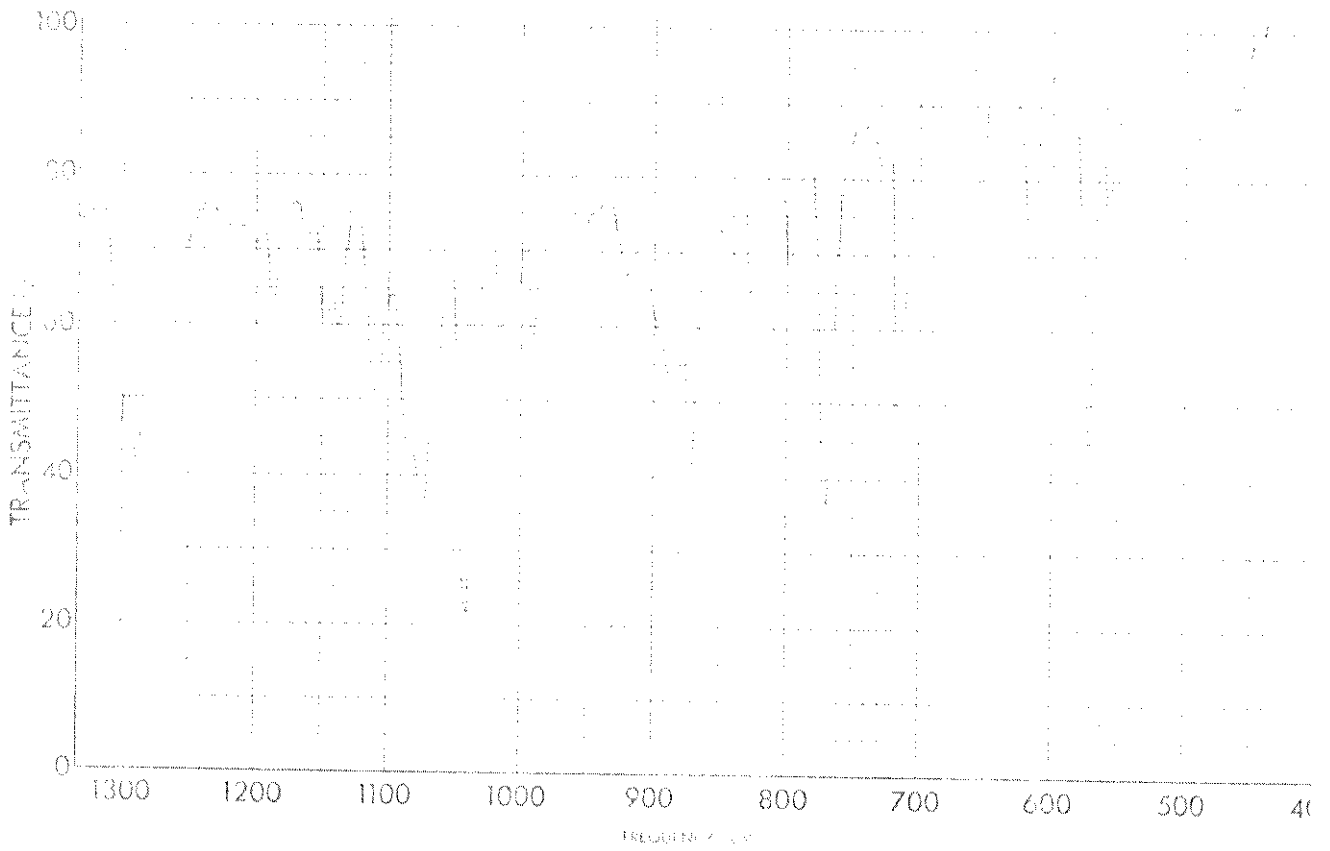
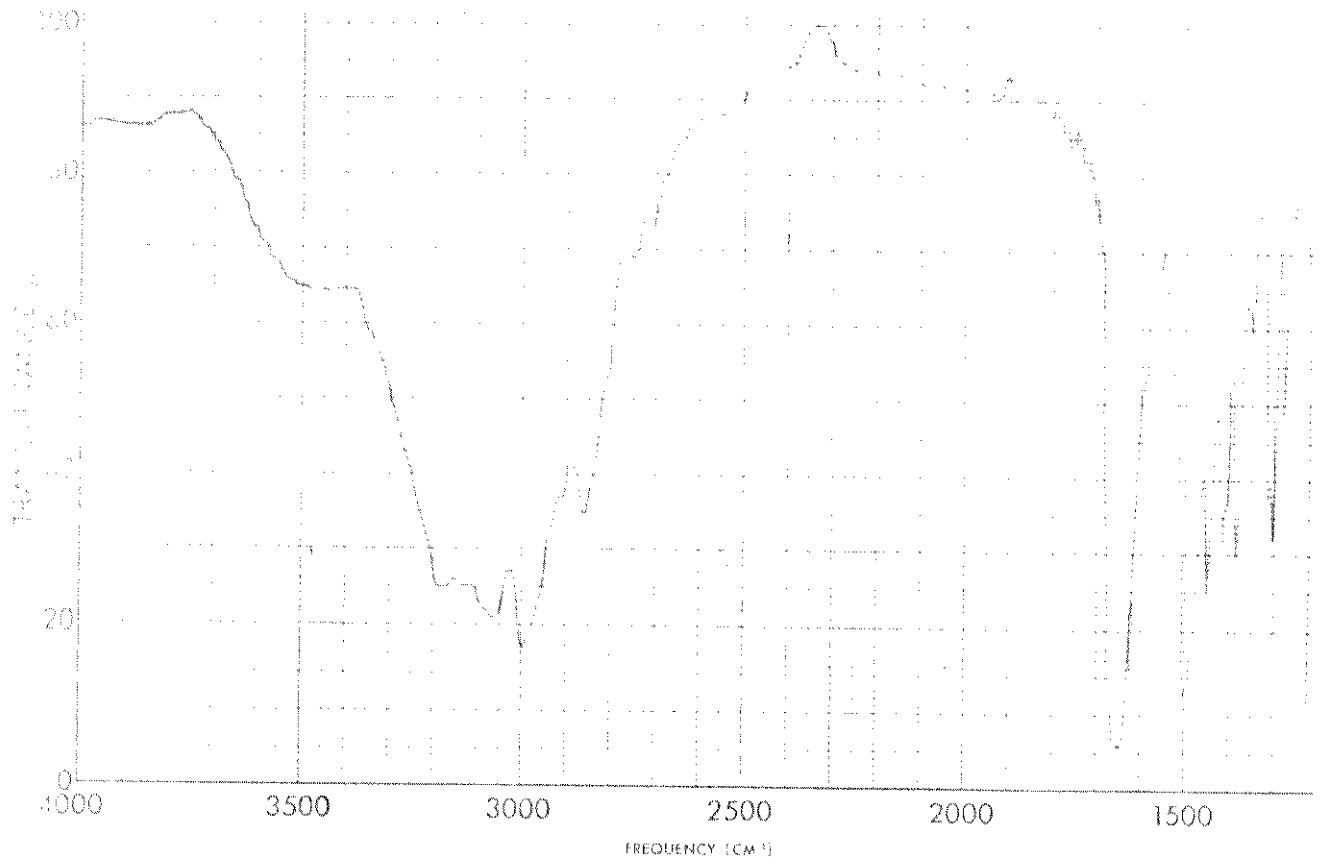


Figura 11- IR do pirrol 171p.

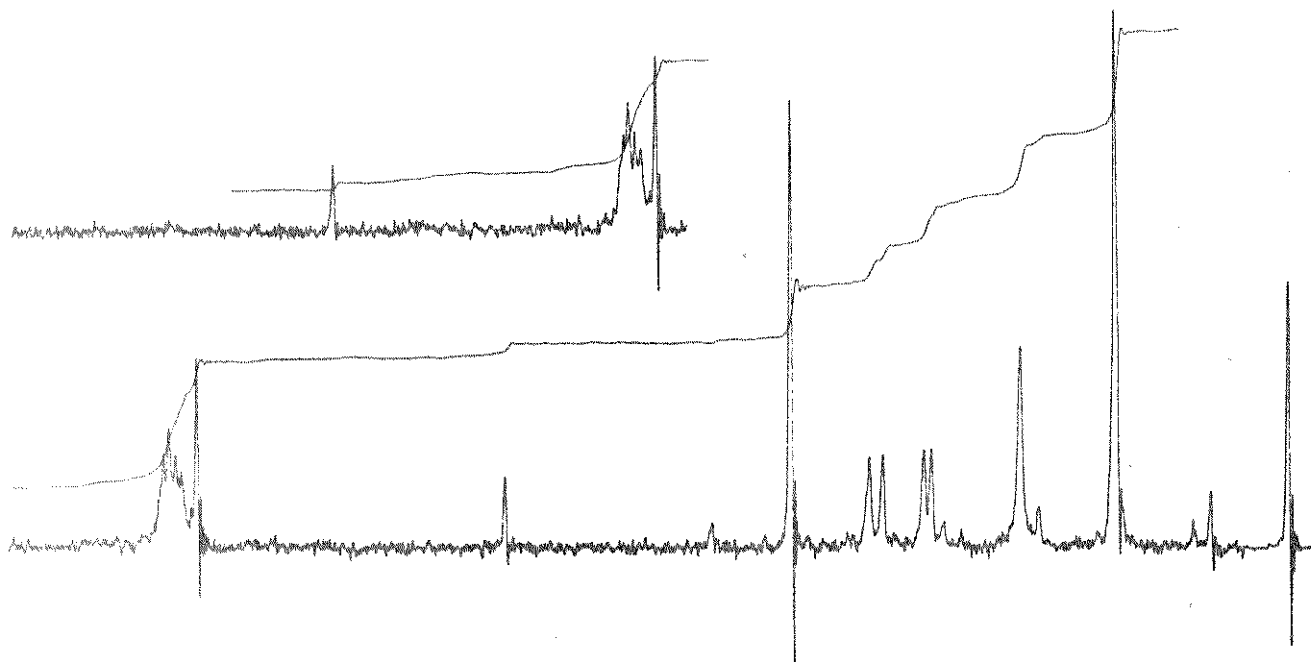


Figura 12- $^1\text{H-NMR}$ do pirrol 171p.

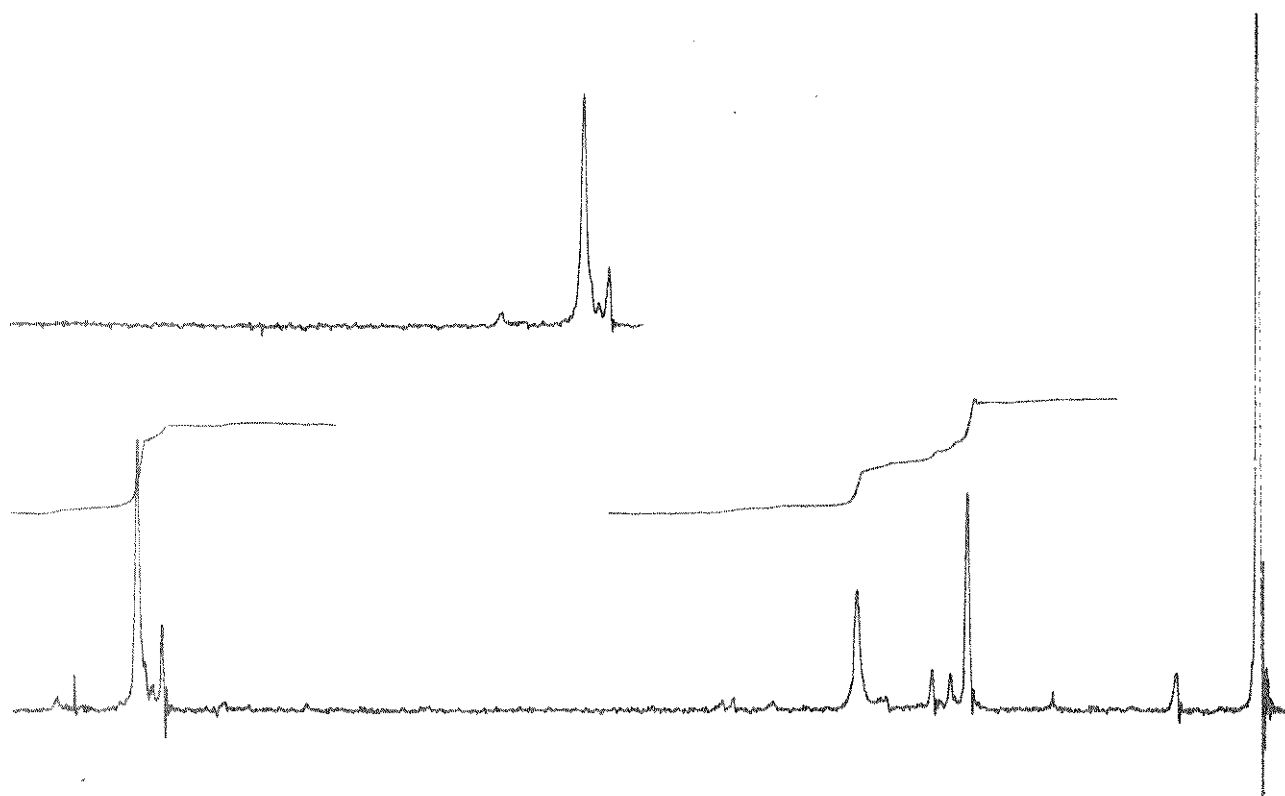


Figura 13- $^1\text{H-NMR}$ do pirrol 171q.

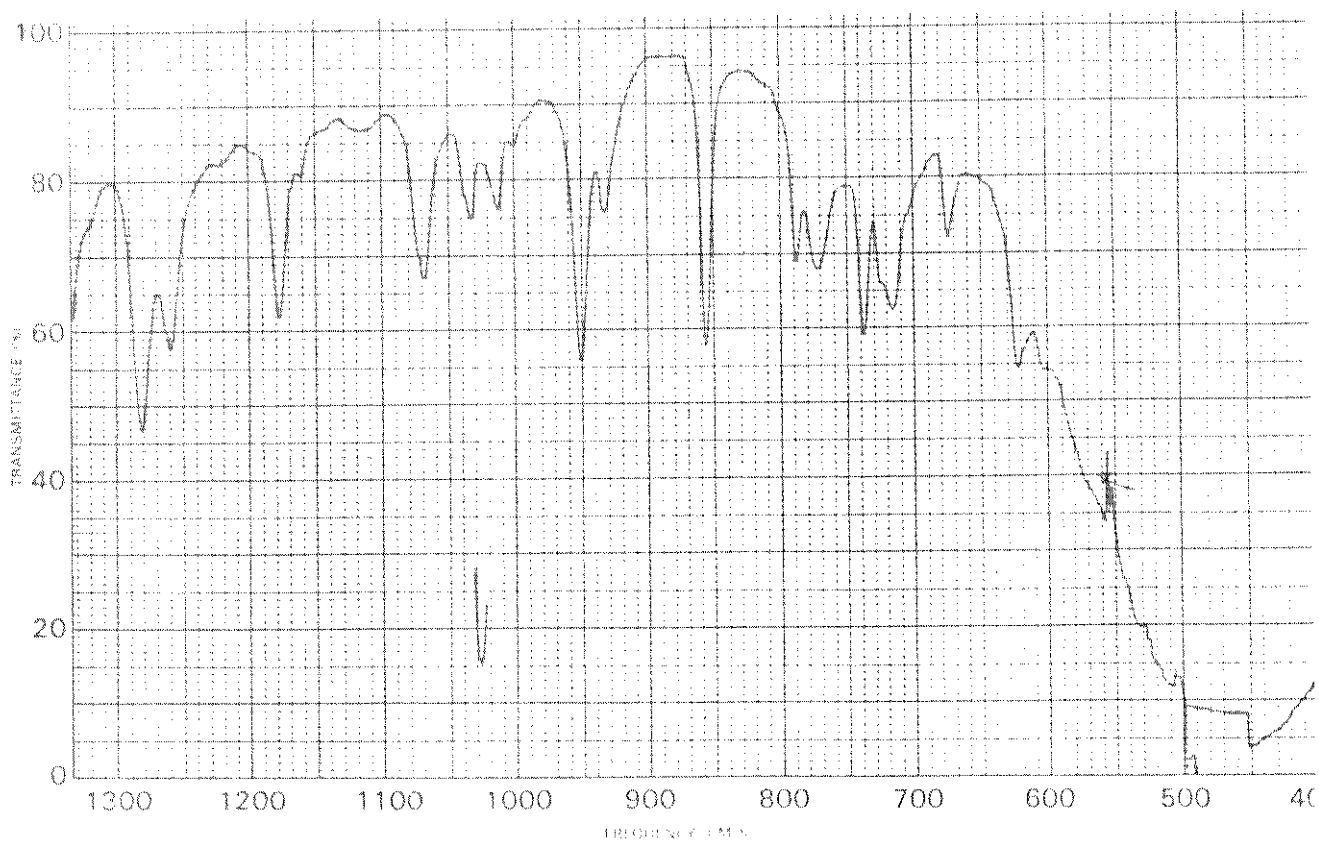
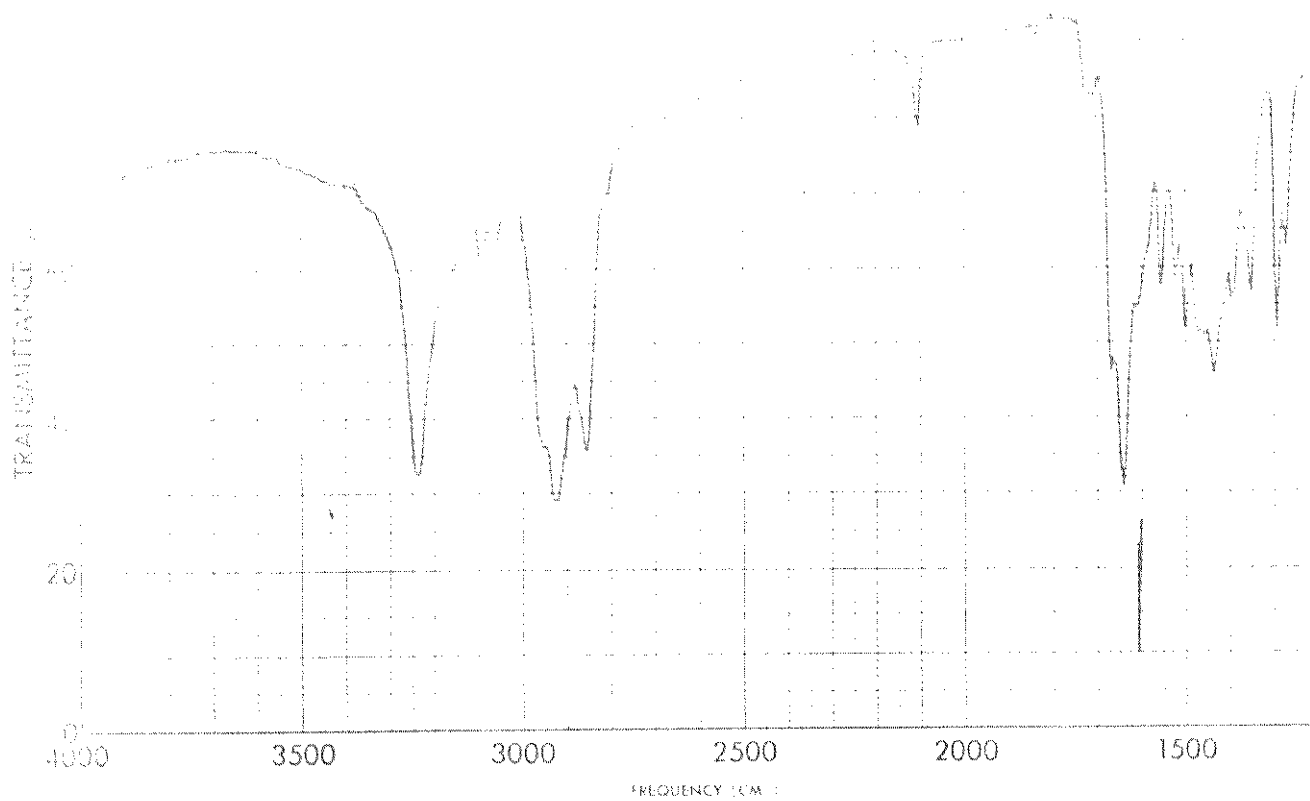


Figura 14- IR do pirrol 171g.

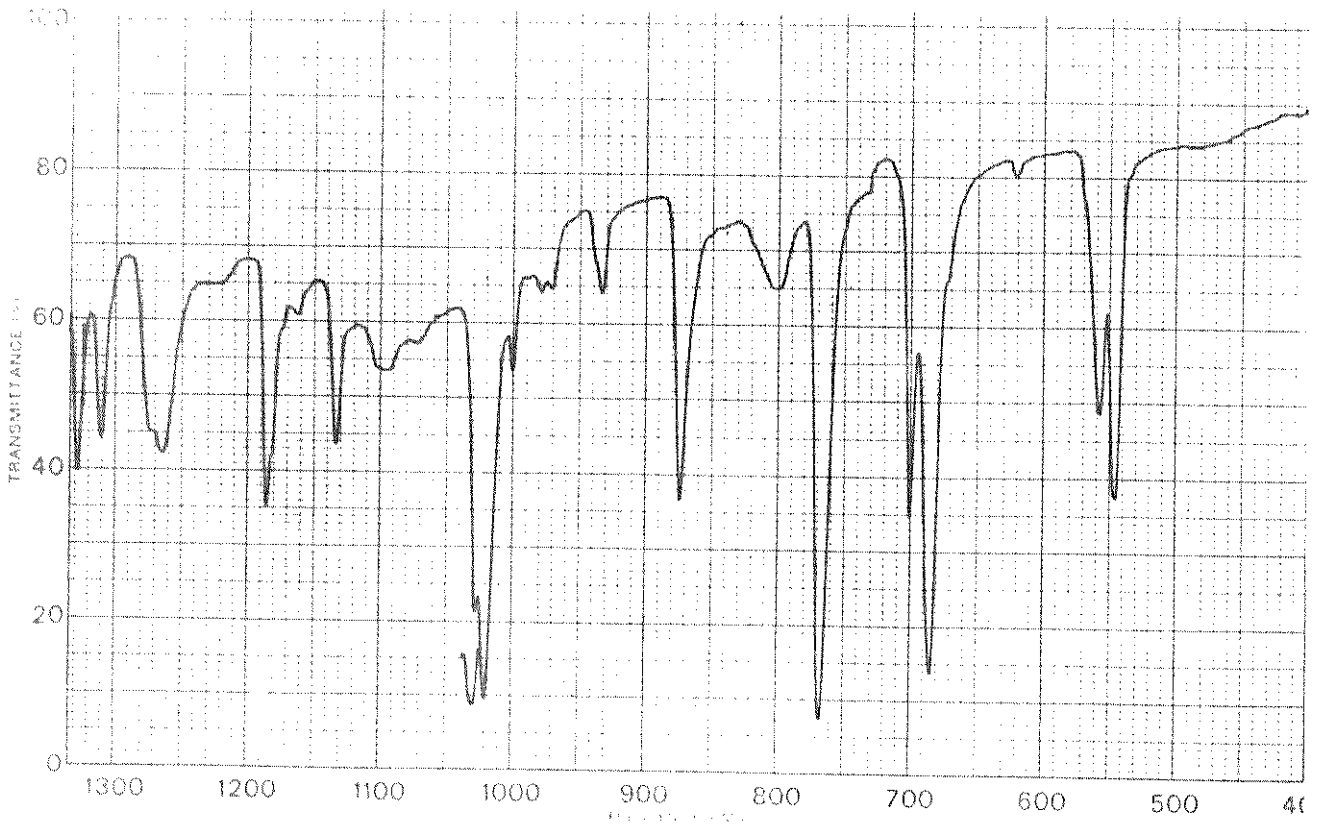
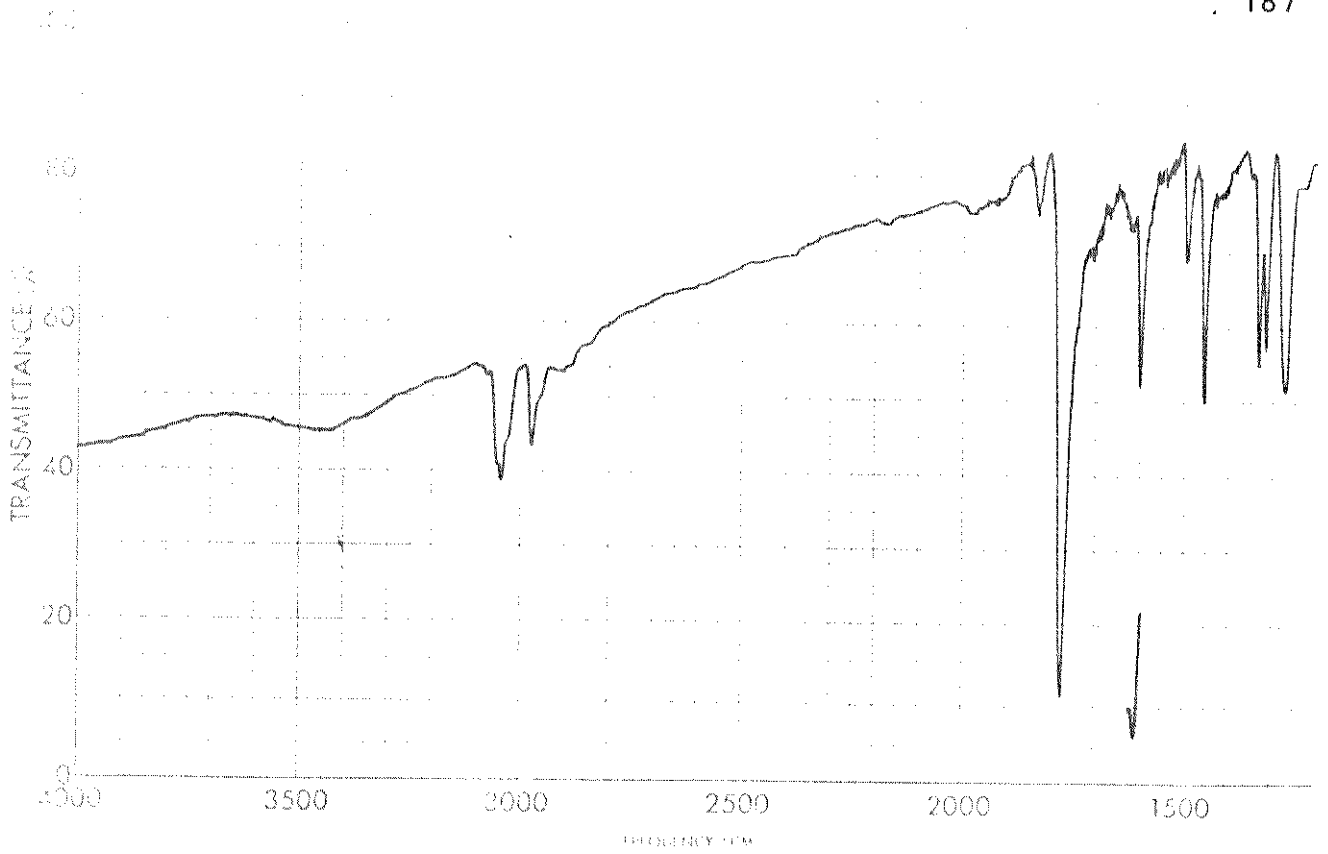


Figura 15-IR de dicloreto de paládio-trans-bis(3-fenil-2H-azirina), 243o.

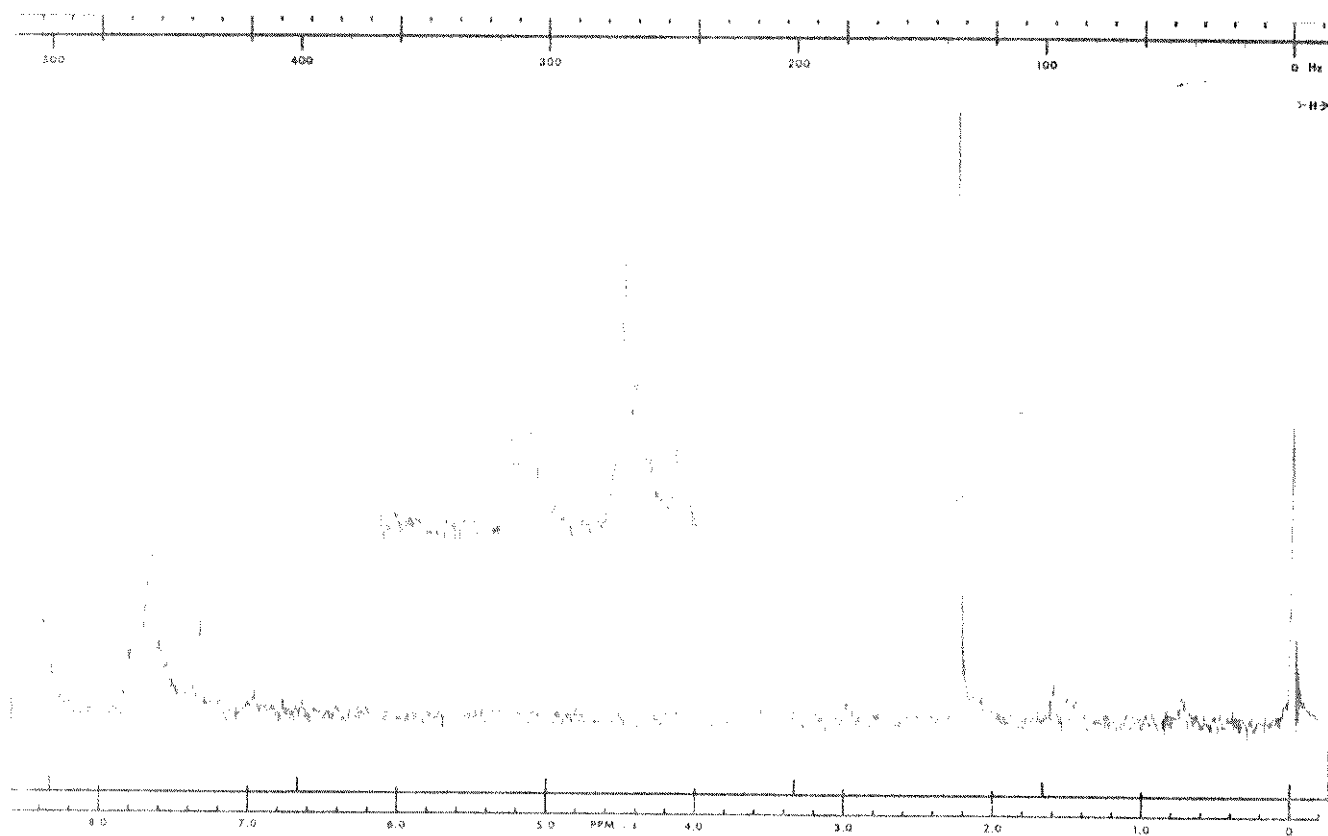


Figura 16- ^1H -RMN de dicloreto de paládio-trans-bis(3-fenil-2H-azirina), 243o.

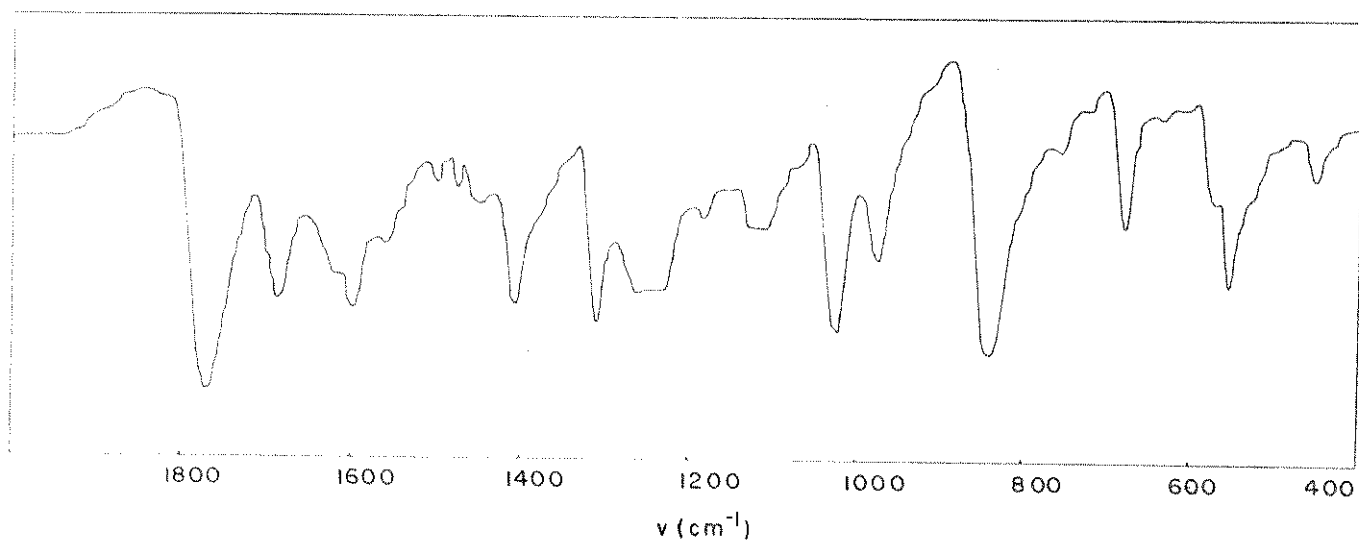


Figura 17-IR de dicloreto de paládio-trans-3,3'-p-fenileno-bis(2H-azirina), 243p.

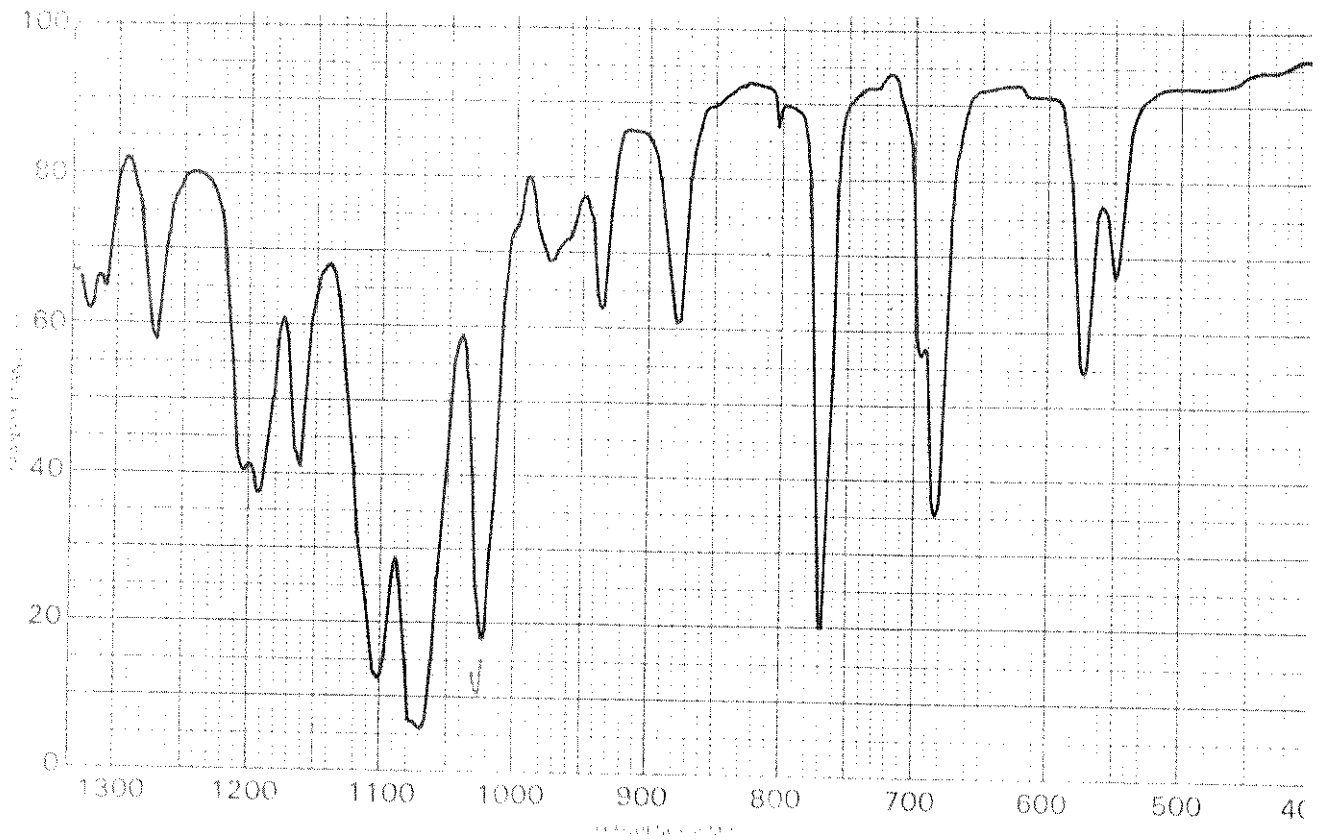
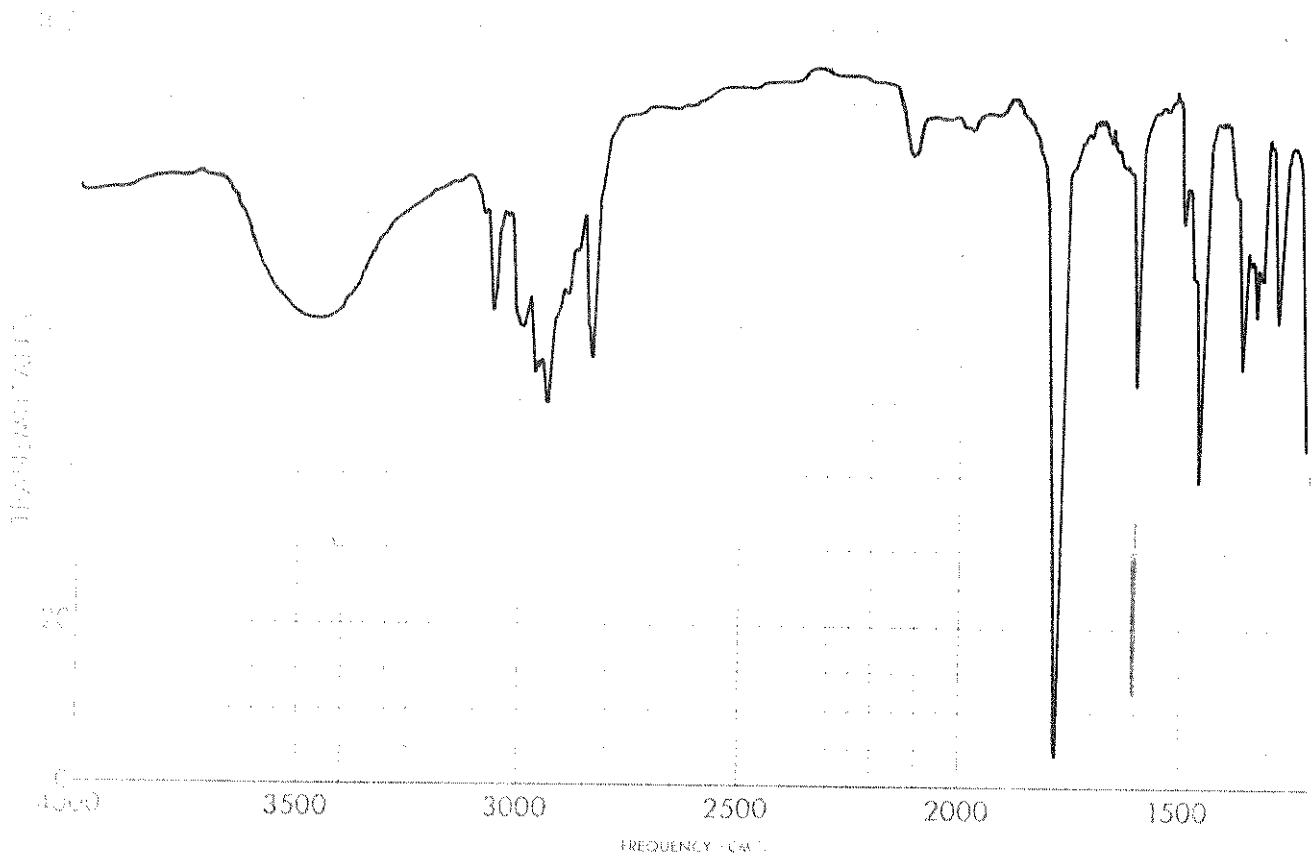


Figura 18- IR do dicloreto de paládio-trans-bis[2(dimetoximetil)-3-fenil-2H-azirina], 243q.

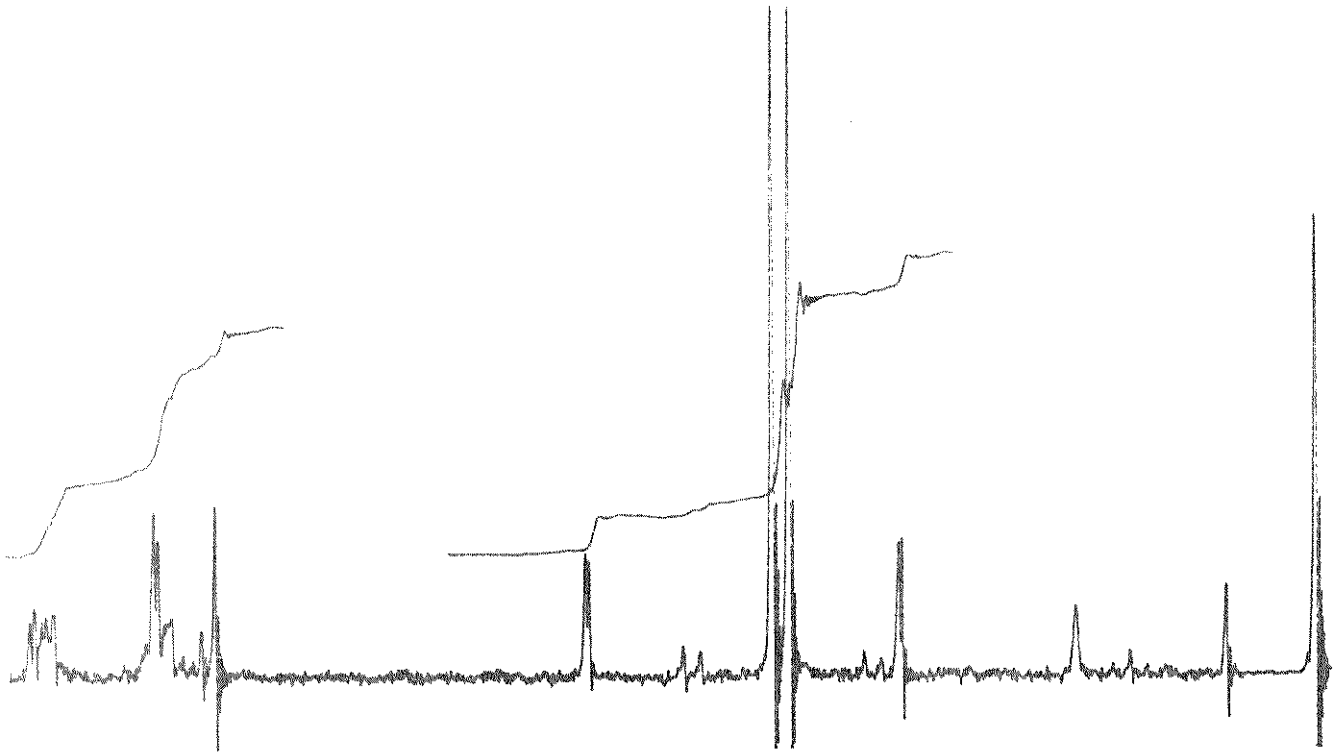


Figura 19- ¹H-RMN de dicloreto de paládio-trans-bis[2(dimetoximetil)-3-fenil-2H-azirina], 243g.

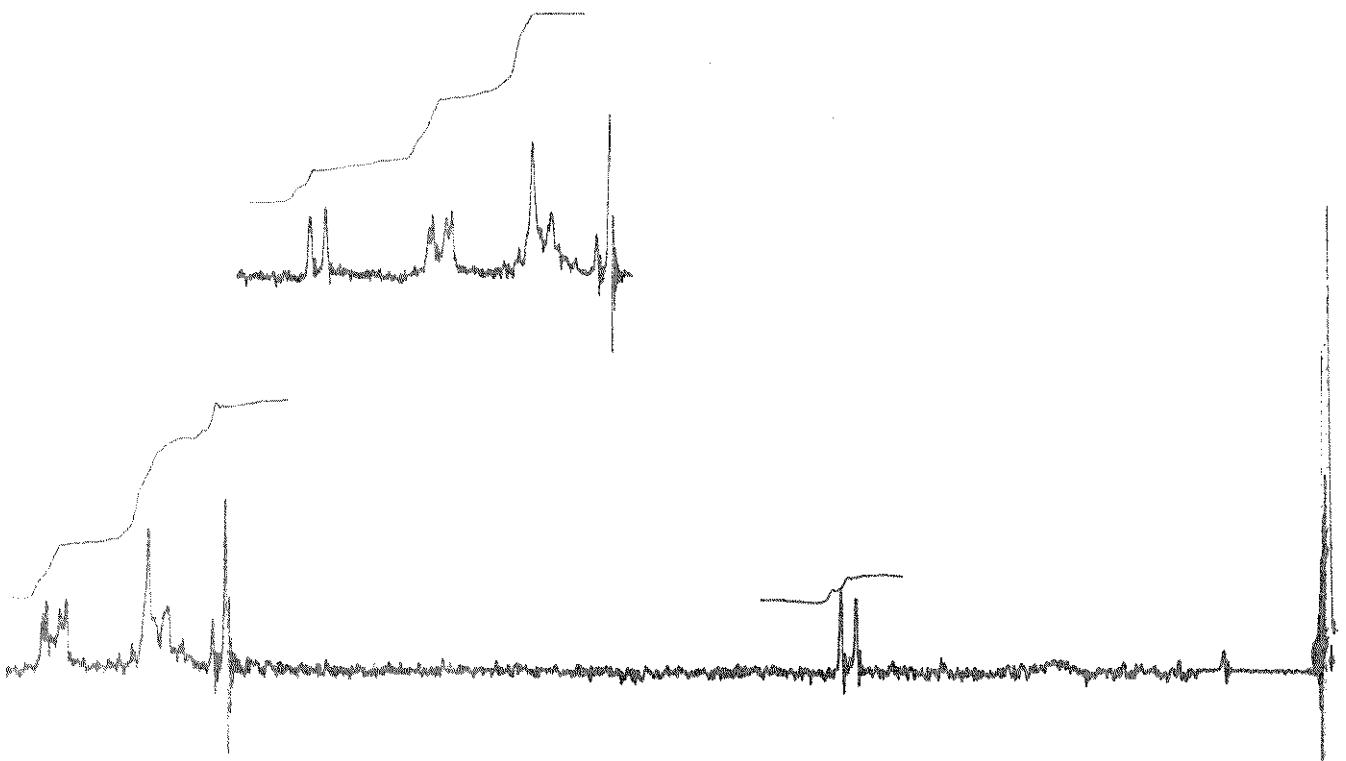


Figura 20- ¹H-RMN de dicloreto de paládio-trans-bis(2-formil-3-fenil-2H-azirina), 243r.

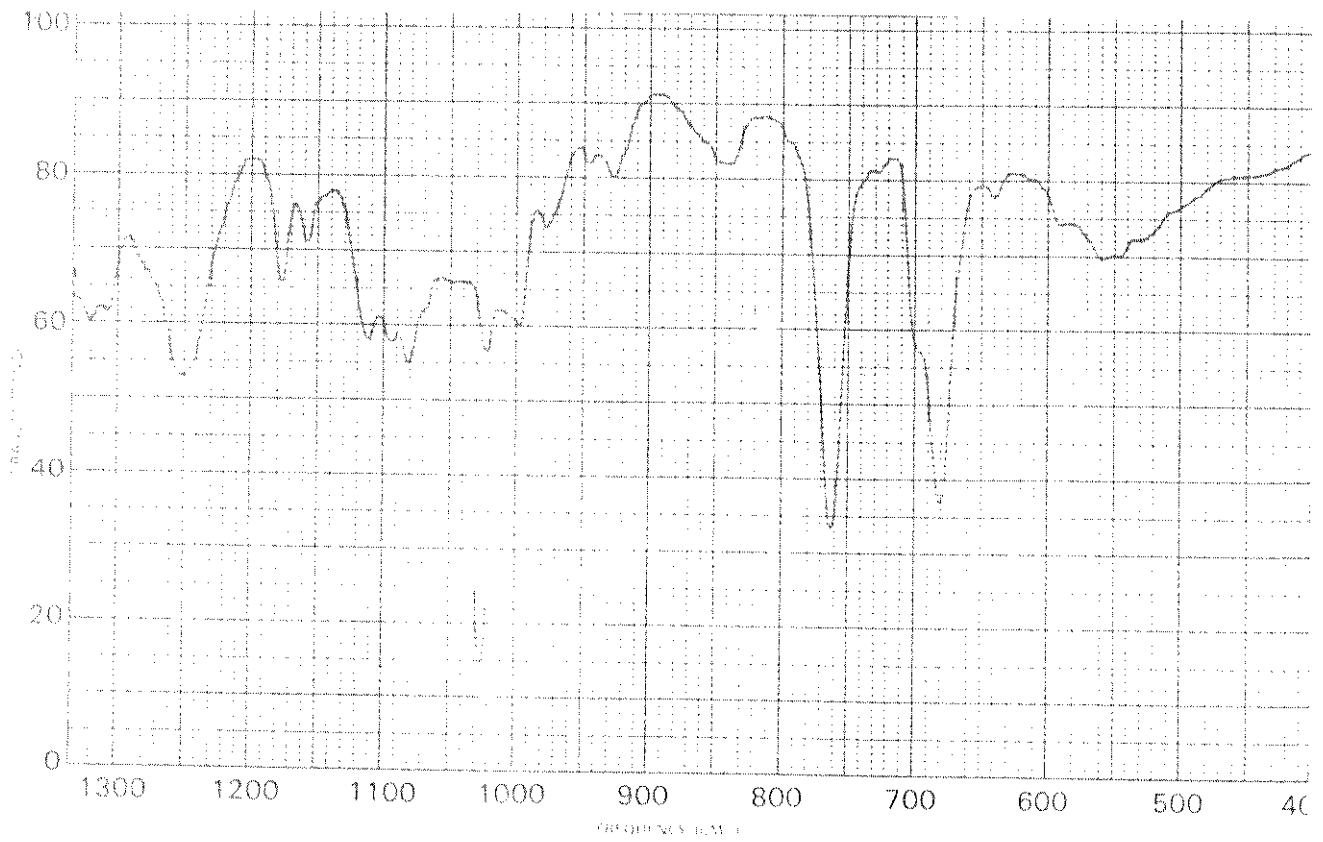
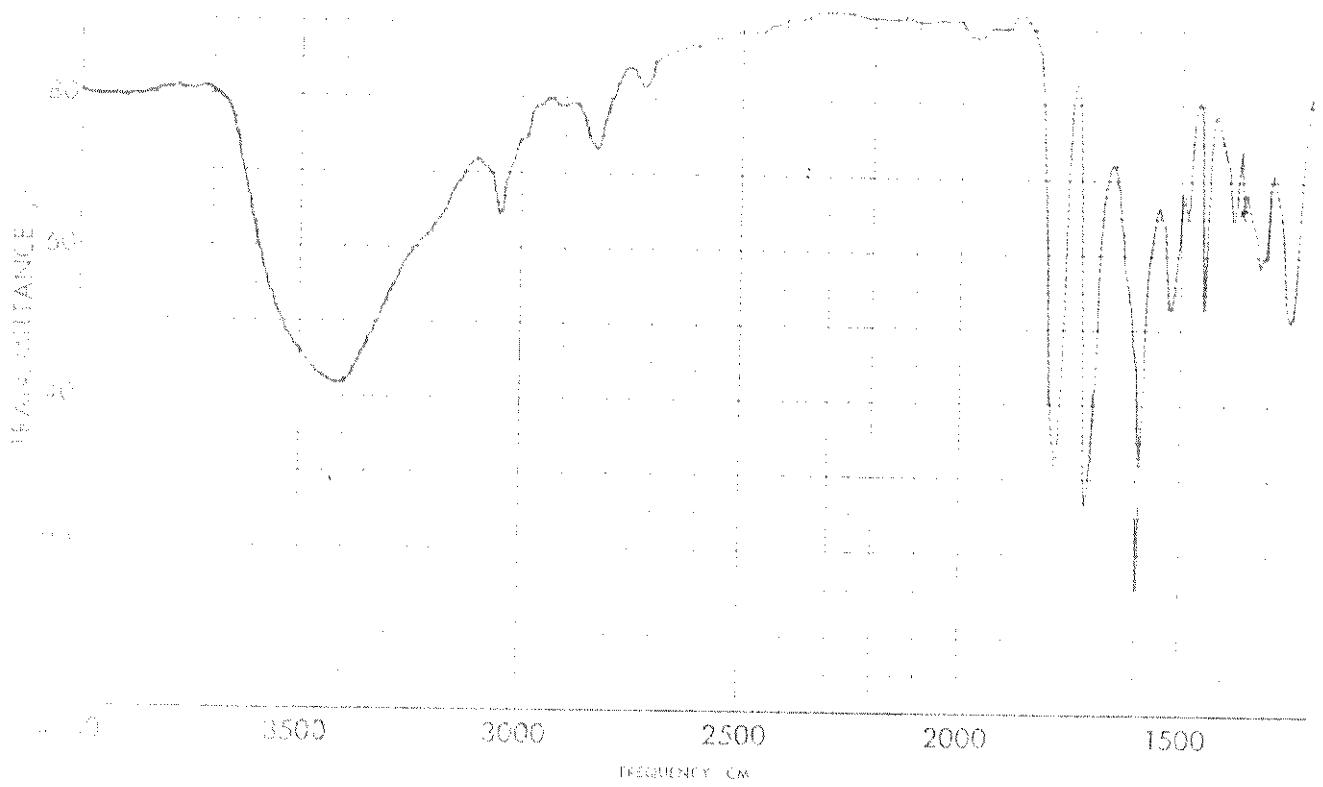


Figura 21- IR do dicloreto de paládio-trans-bis(2-formil-3-fenil-2H-azirina),
243r.

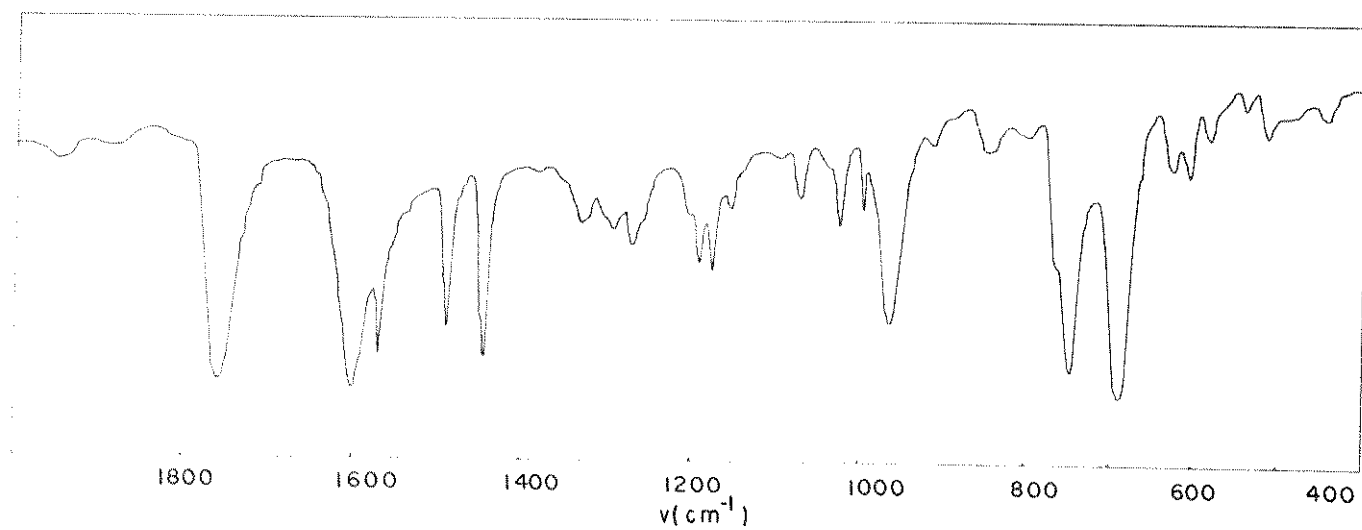


Figura 22- IR do dicloreto de paládio-trans-bis(2-fenil-3-estiril-2H-azirina), 243t.

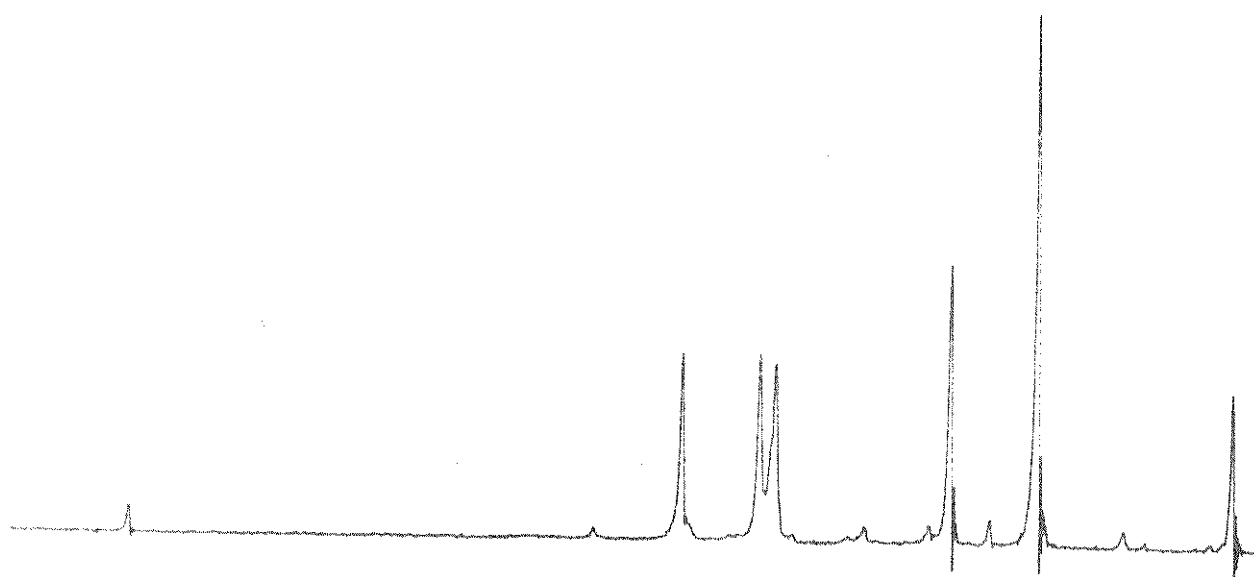


Figura 23- ¹H-RMN de acetato de bis(2,2-dimetil-3-dimetilamino-2H-azirinapaládio), 243v.

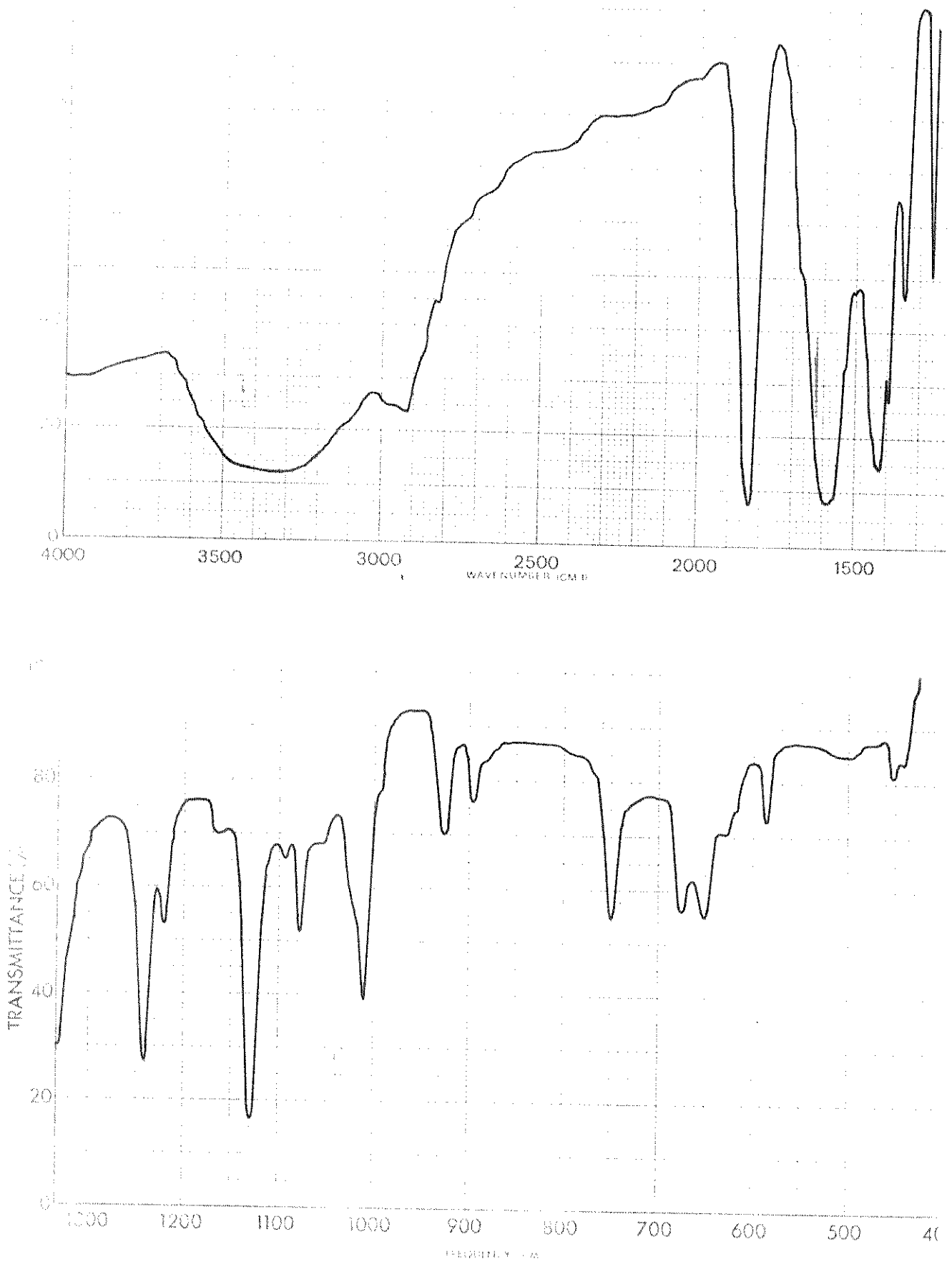


Figura 24- IR de acetato de bis(2,2-dimetil-3-dimetilamino-2H-azirinapalá-dio), 243v.

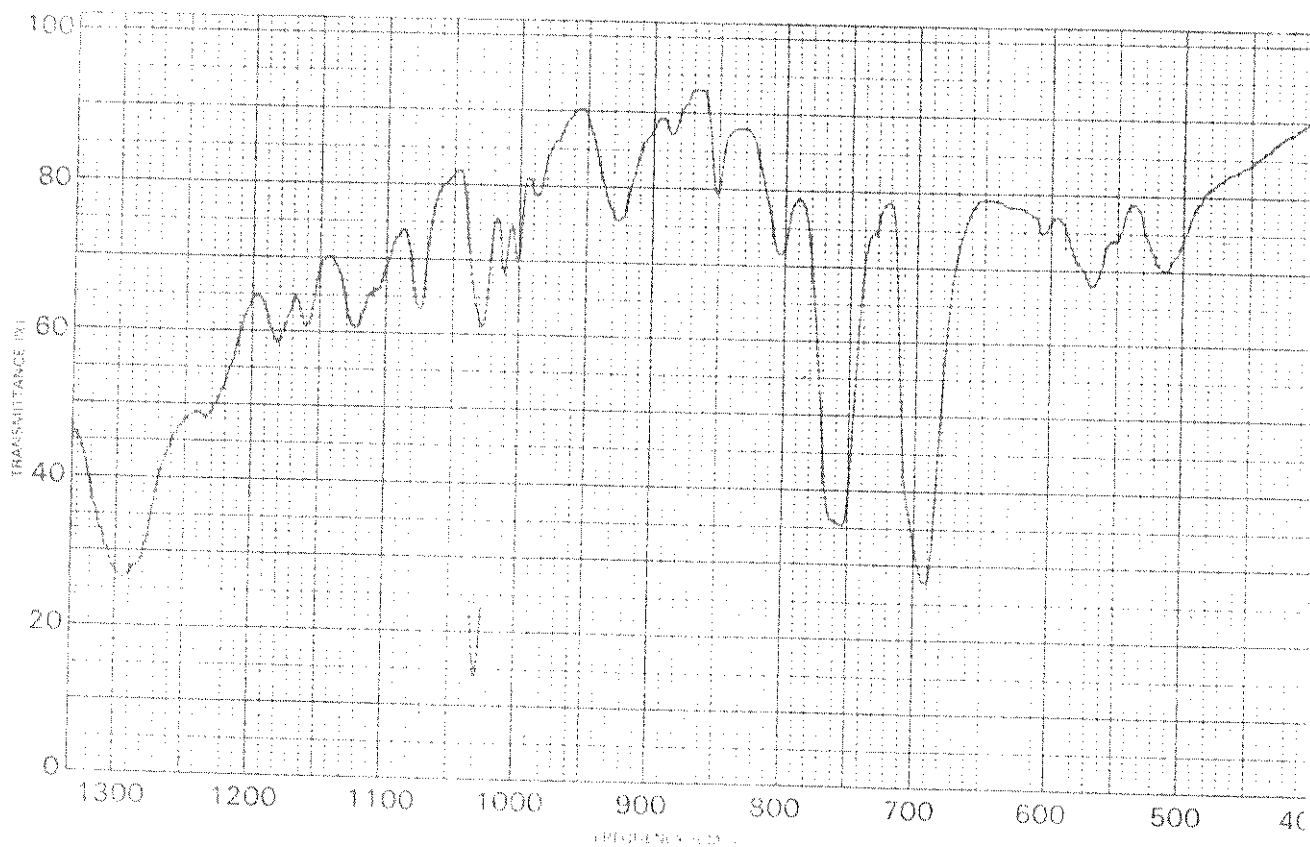
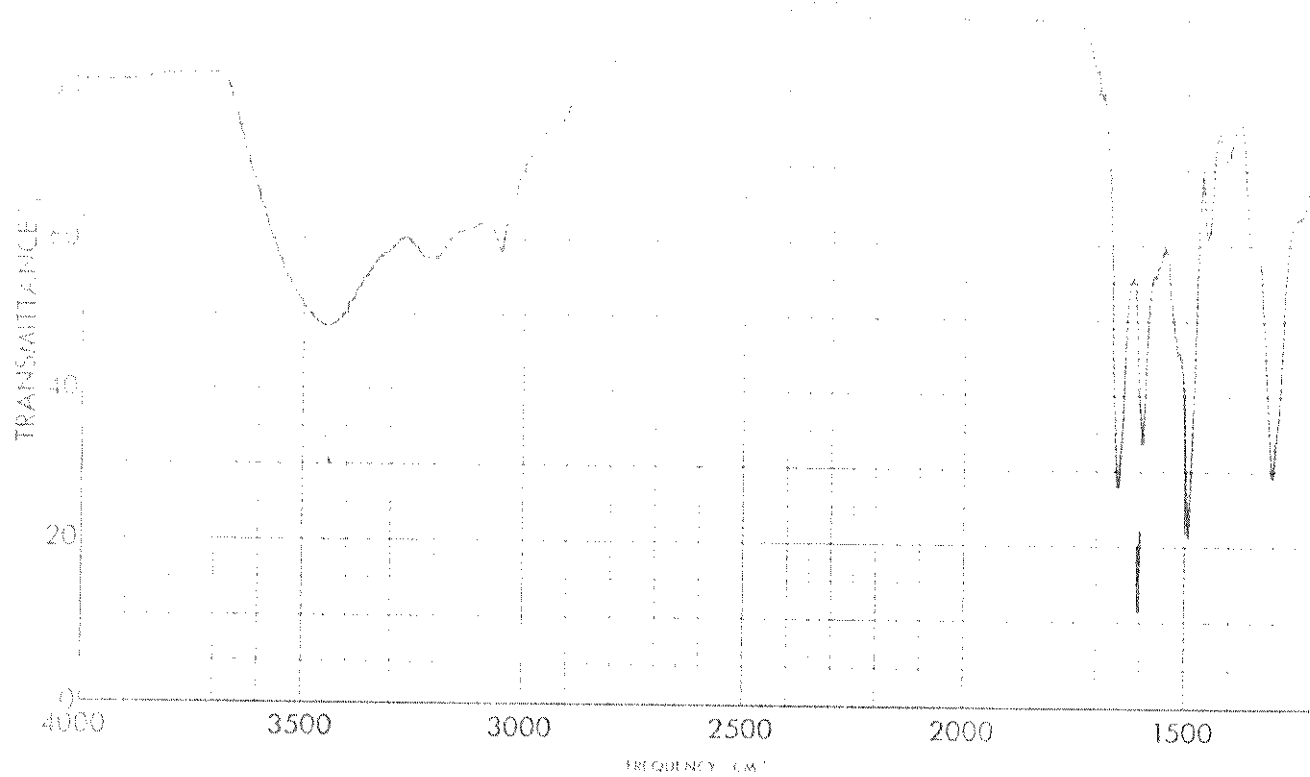


Figura 25- IR de dicloreto de bis(1,4-difenil-3-cloro-1,5-diazapentadienil-paládio), 249.

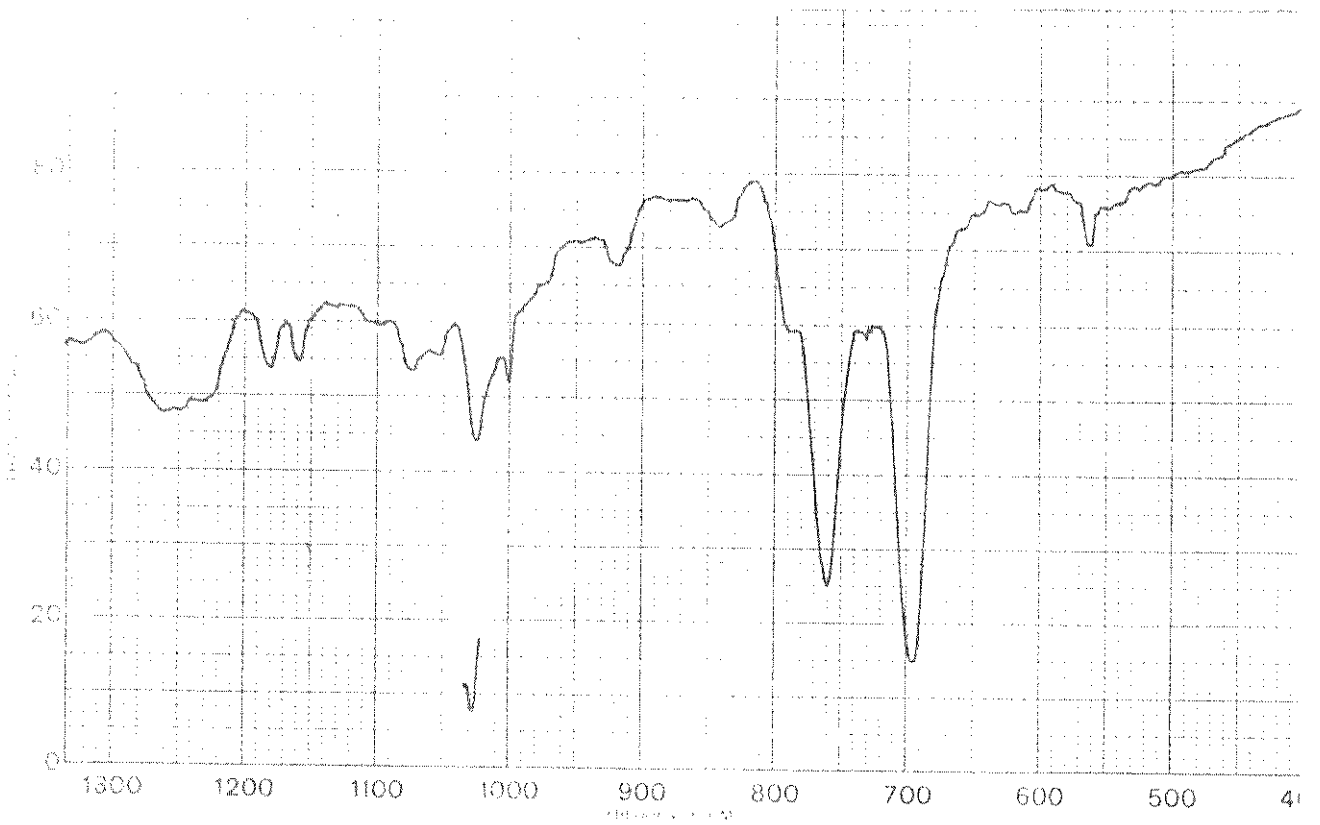
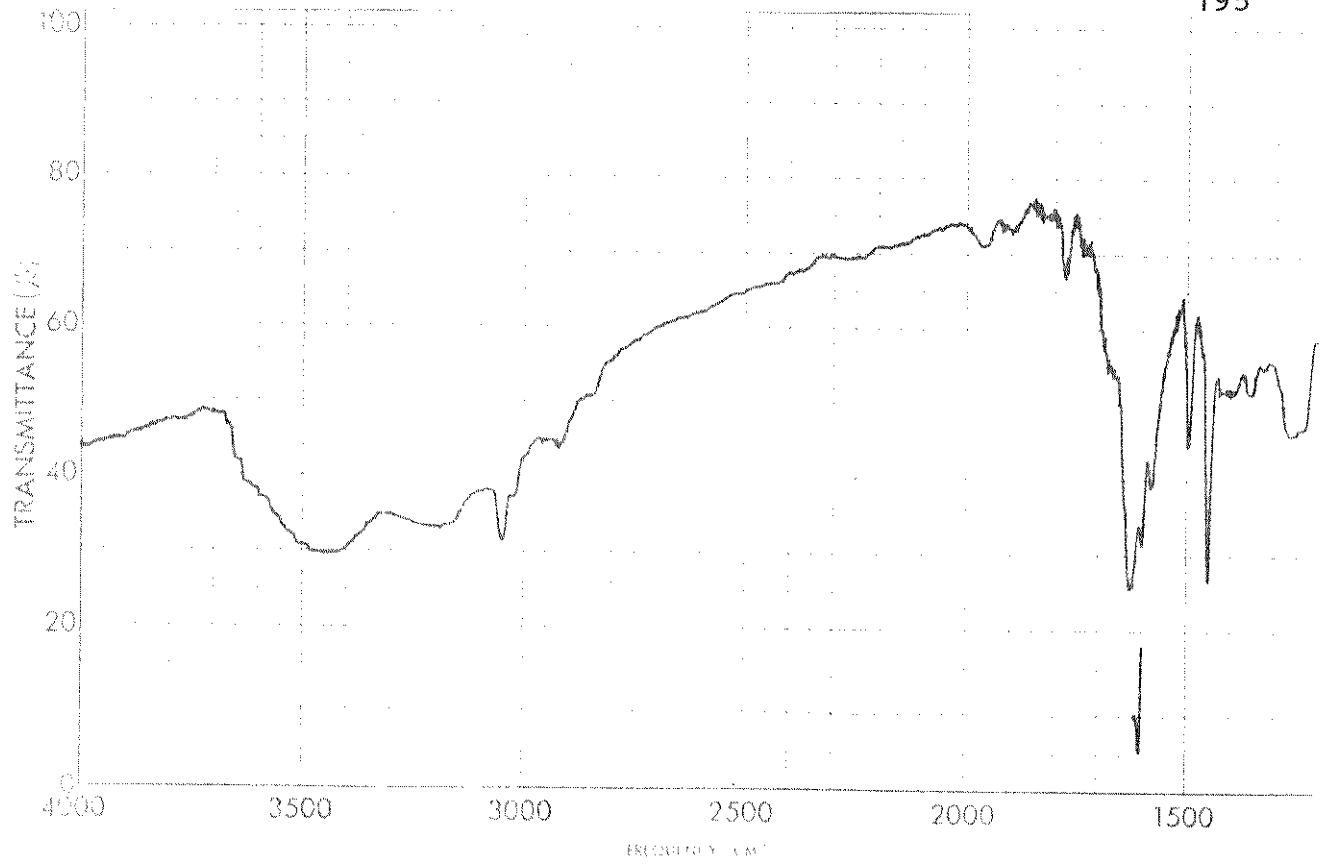


Figura 26- IR de dicloreto de bis(2-fenil-3-cloro-1-azaalilpaládio), 251.

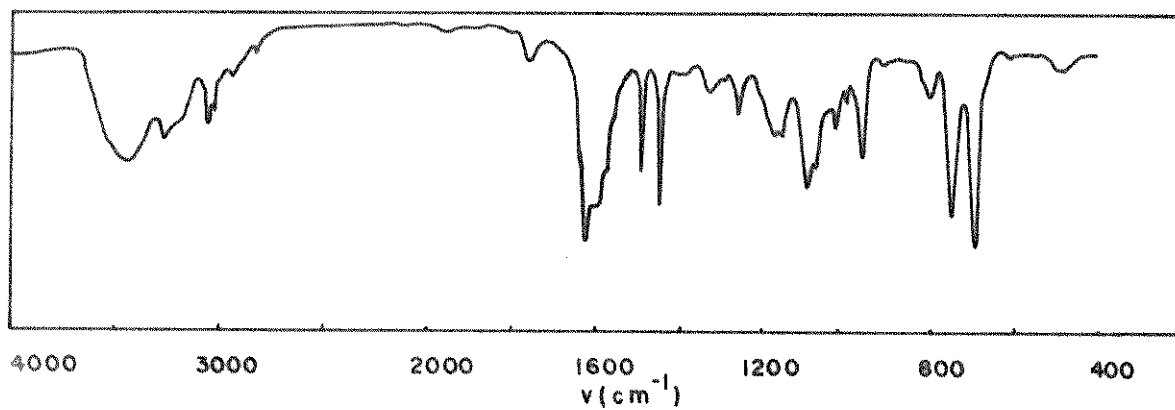


Figura 27- IR de dicloreto de bis(2-estiril-3-fenil-3-cloro-1-azaalipaladio) 252.



Figura 28- ¹H-RMN de 2,5-difenilpirazina-d₂, 188a.

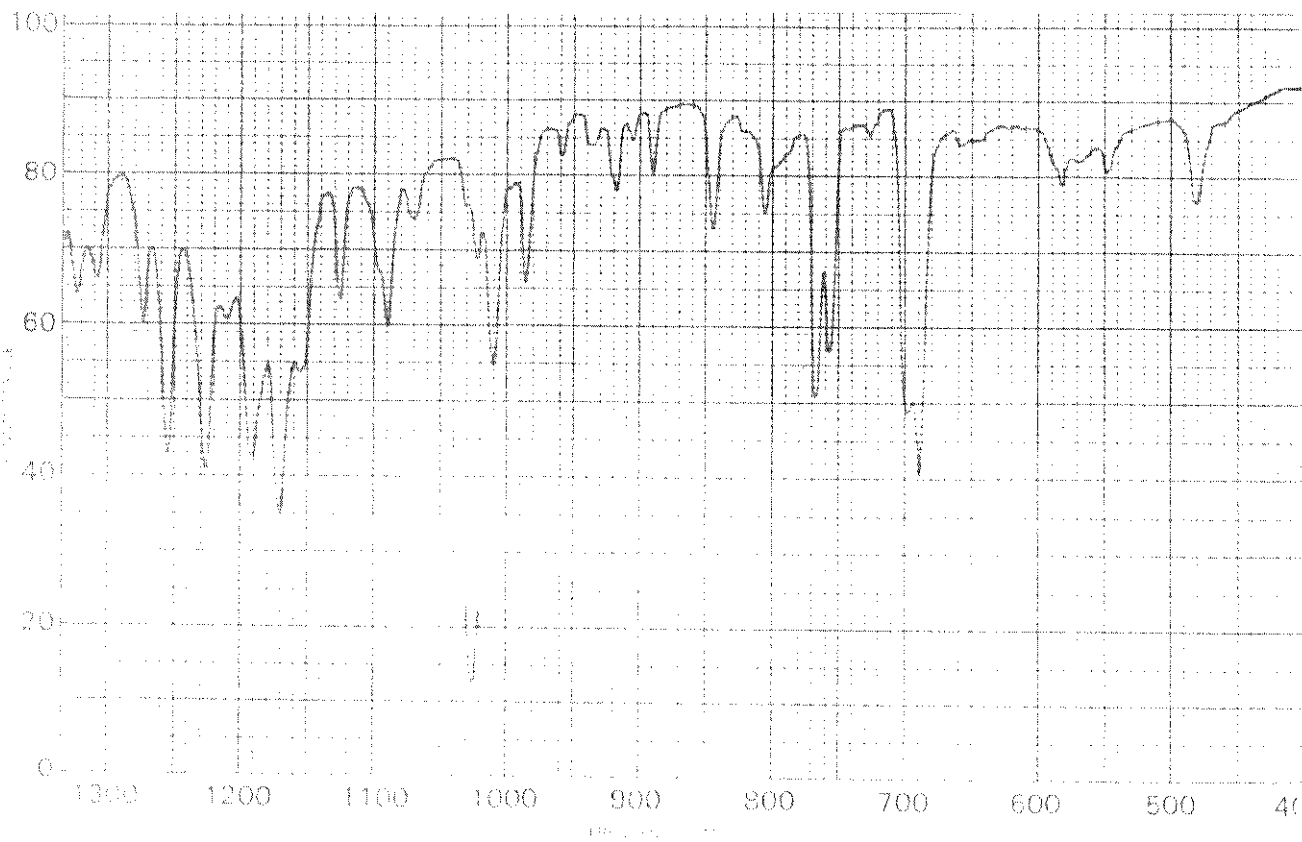
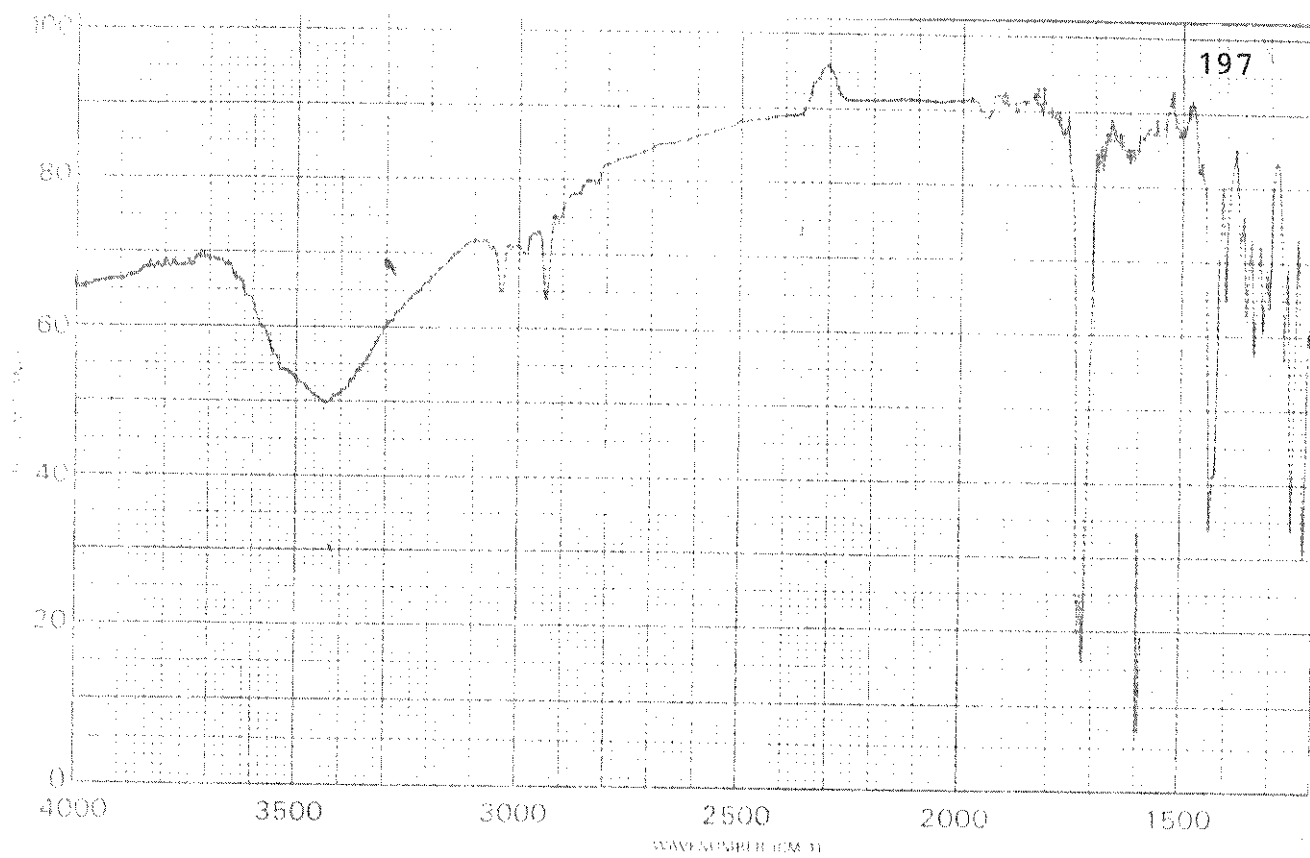


Figura 29- IR do 2,3-dimetoxicarbonil-5,8-difenil-1,4-diazabicyclo[2,2,1]oc-
ta-2,5-dieno, 281.

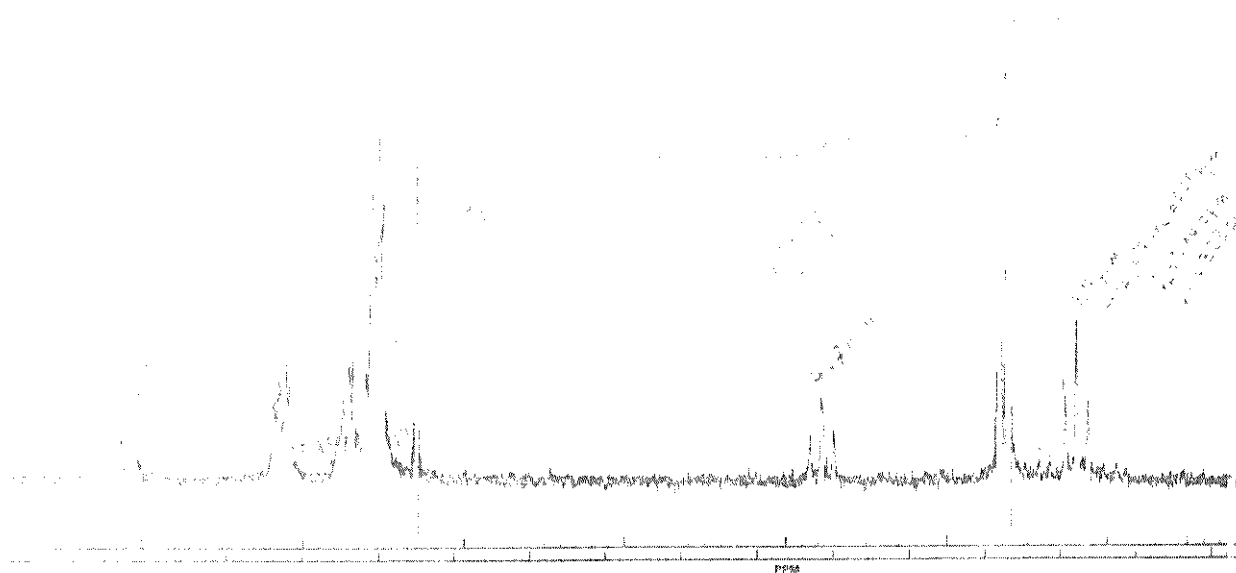


Figura 30- ^1H -RMN (100 MHz) do 2,3-dimetoxicarbonil-5,8-difenil-1,4-diazabicyclo[2,2,1]octa-2,5-dieno, 281.

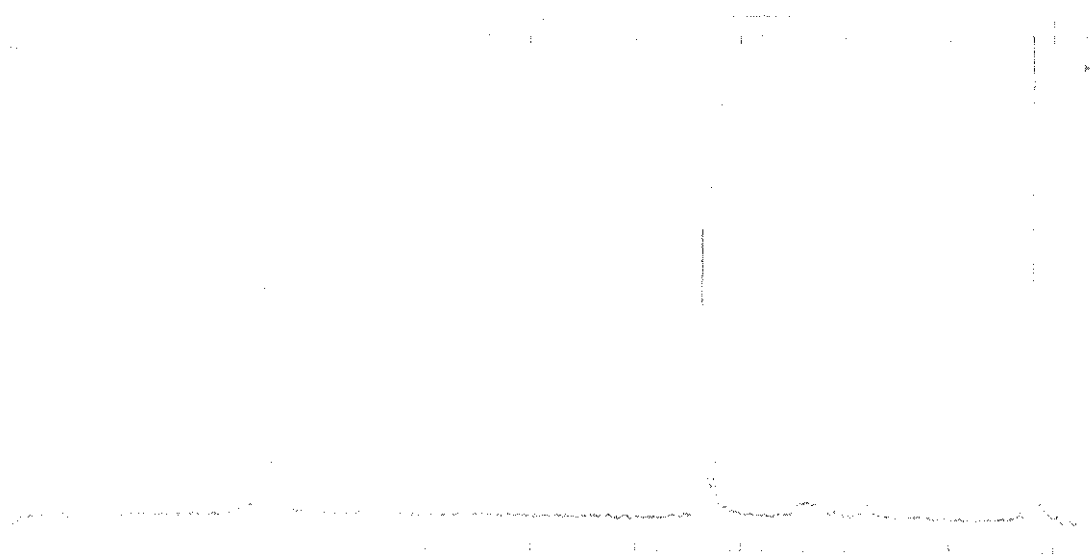


Figura 31- ^1H -RMN (100 MHz) de dicloreto de paládio-trans-bis(2,2-dimetoxi-2-fenil-1-etilamina), 283.

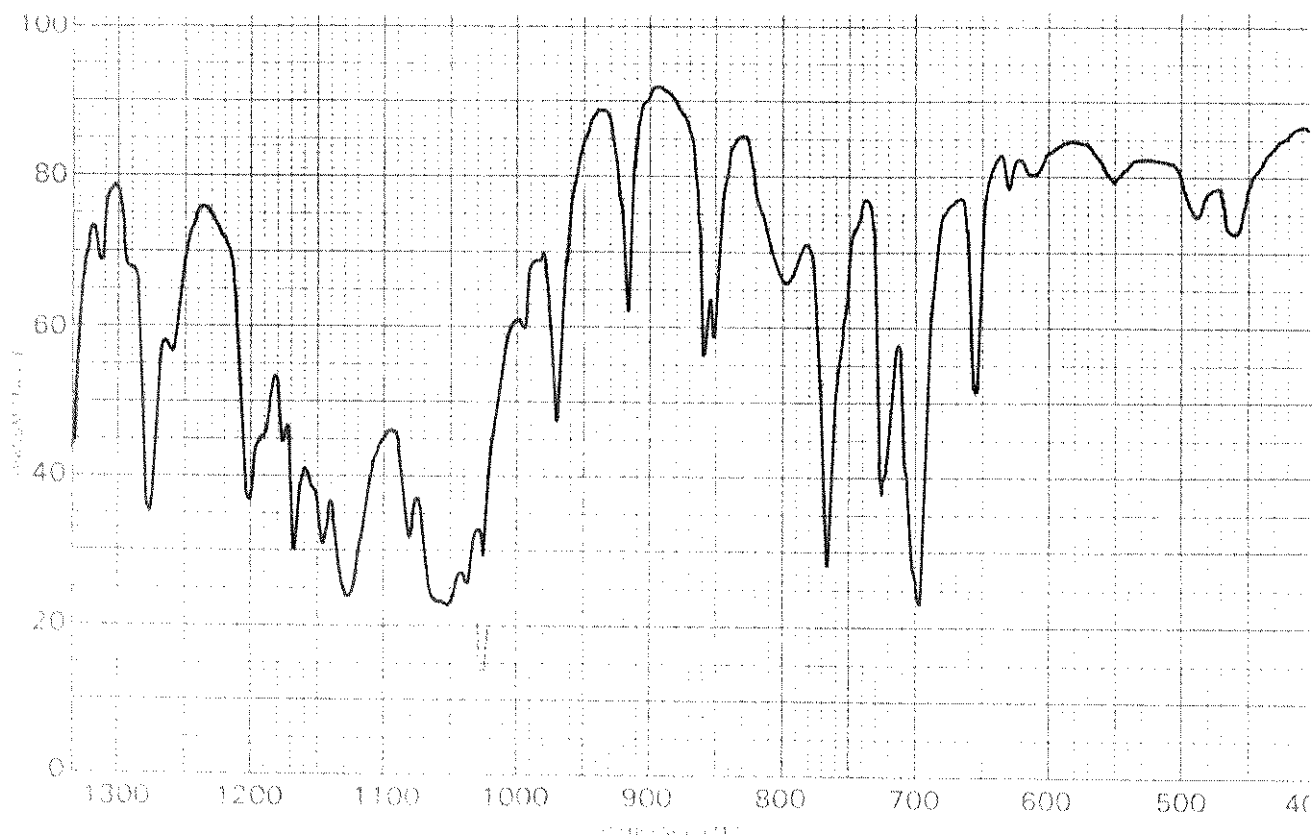
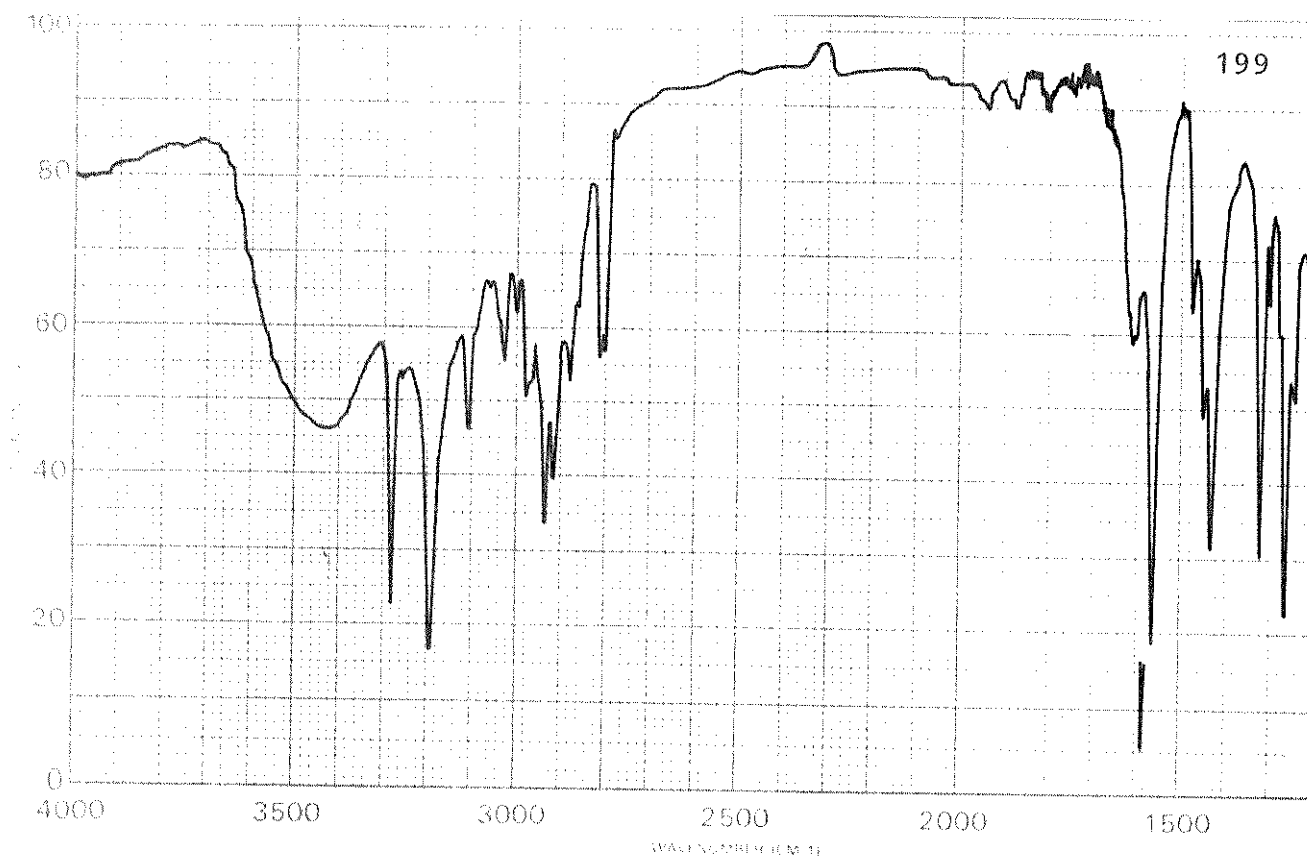


Figura 32- IR de dicloreto de paládio-trans-bis(2,2-dimetoxi-2-fenil-1-etil-amina), 283.

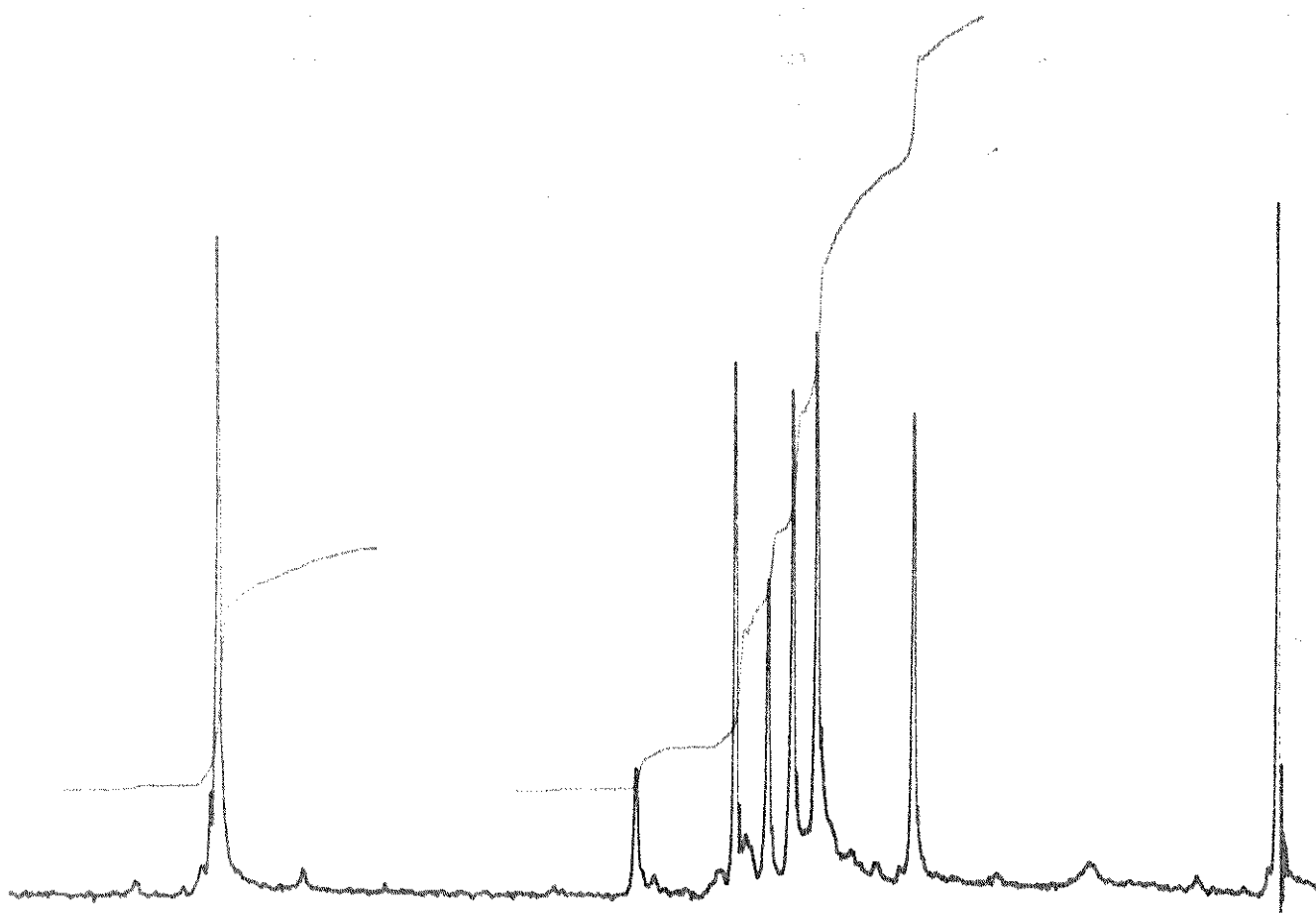


Figura 33- $^1\text{H-NMR}$ de dicloreto de paládio-trans-bis(1,1,3,3-tetrametoxi-3-fenil-2-aminopropano), 286.

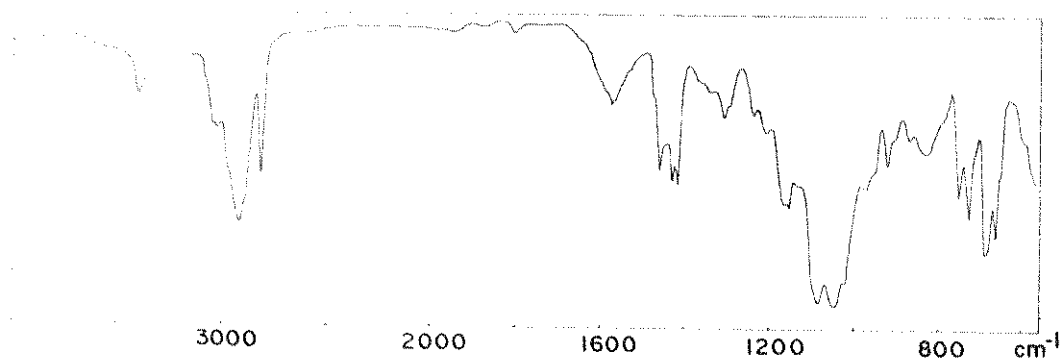


Figura 34- IR de 1,1,3,3-tetrametoxi-3-fenil-2-aminopropano, 287.

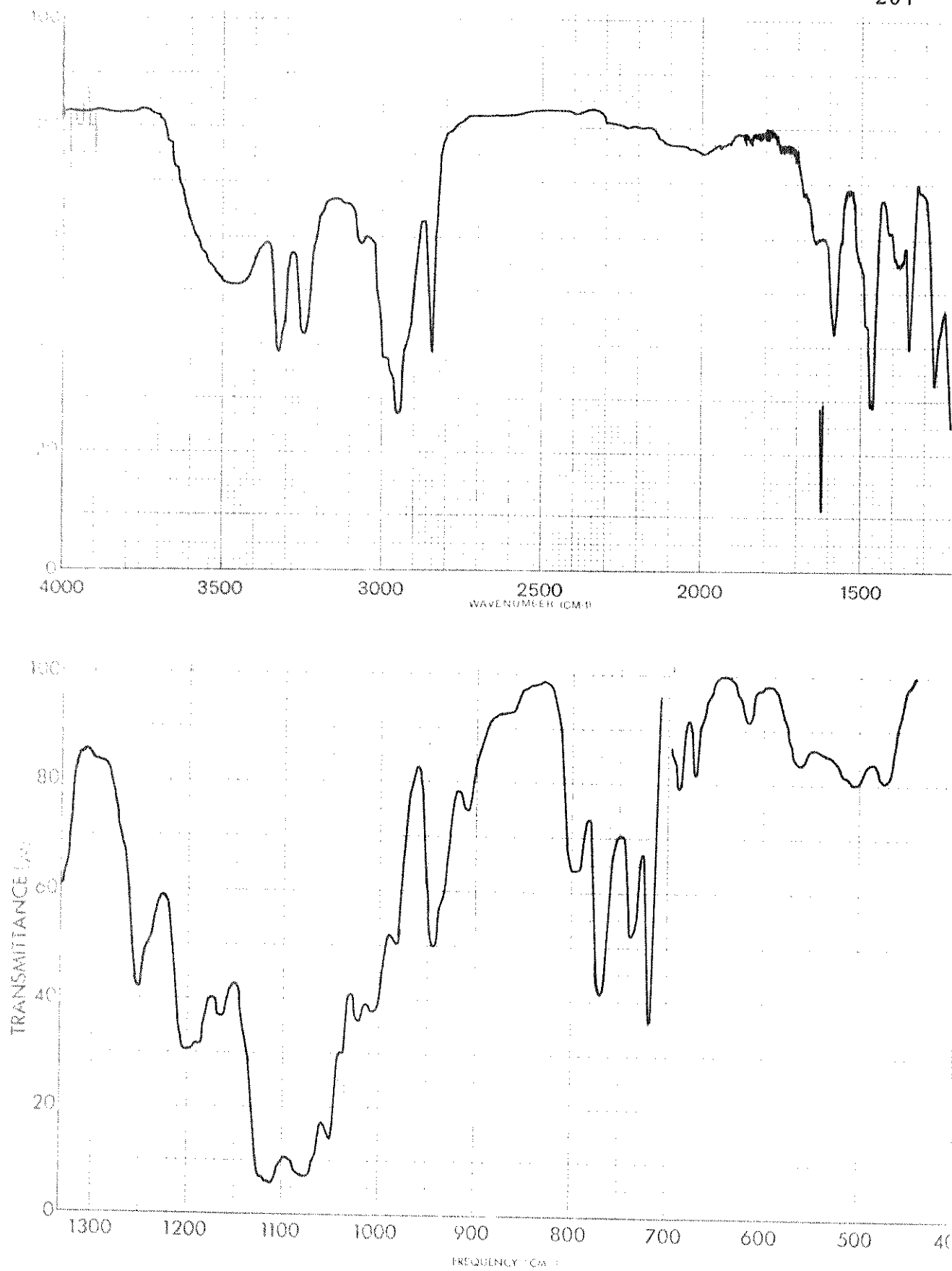


Figura 35- IR de dicloreto de paládio-trans-bis(1,1,3,3-tetrametoxi-3-fenil-
-2-aminopropano) 286.

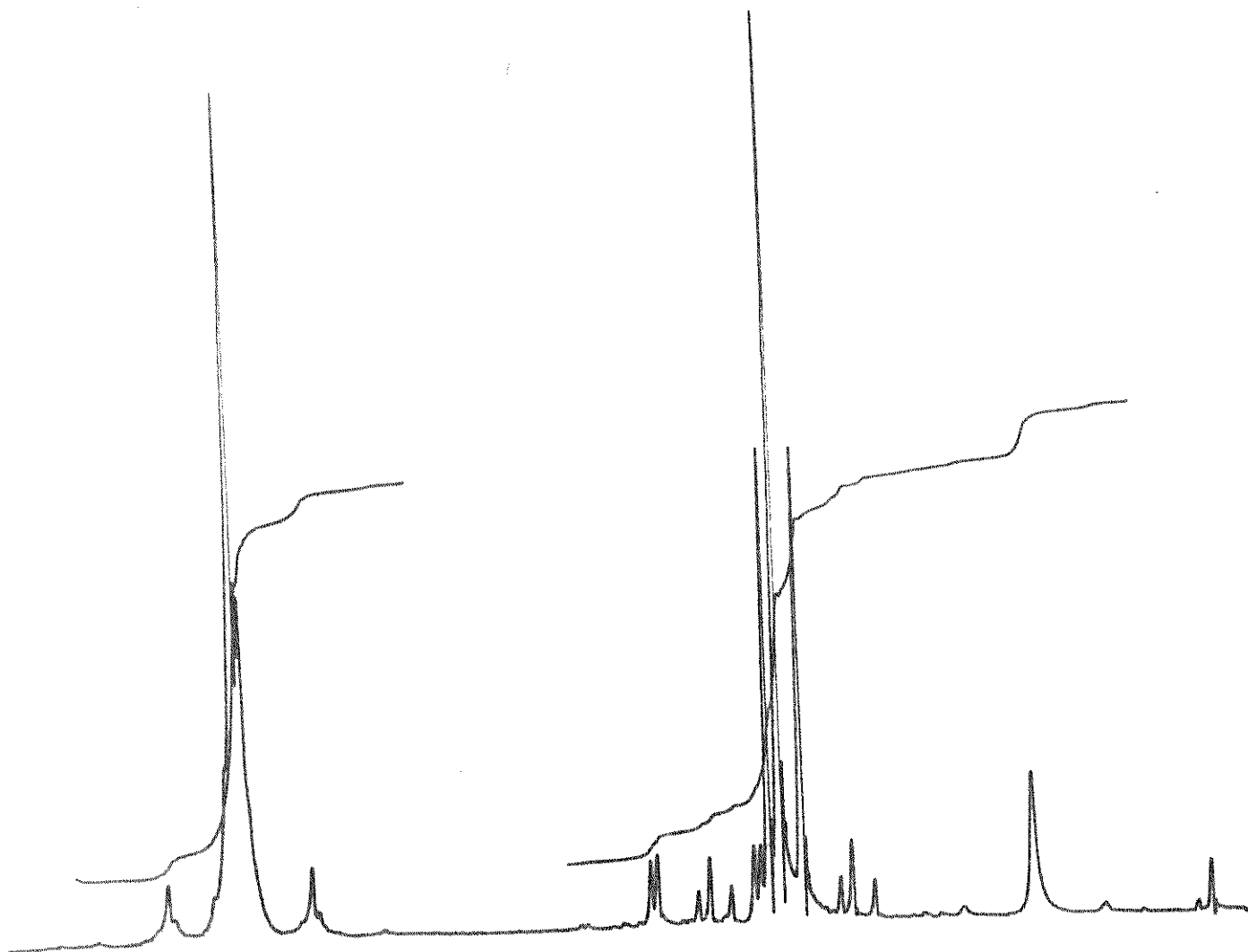


Figura 36- $^1\text{H-NMR}$ de 1,1,3,3-tetrametoxi-3-fenil-2-aminopropano, 287.