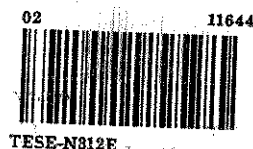




UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA

"ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE A REDAÇÃO FINAL DA
TESE DEFENDIDA POR GIUSEPPINA NEGRI E APROVADO
PELA COMISSÃO JULGADORA"

Concetta Kascheres
CONCETTA KASCHERES



ESTUDO DA REATIVIDADE DE ALFA-ACIL-ENAMINO-
CETONAS COM NUCLEÓFILOS CAPAZES DE FORMAR
COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS
TESE DE MESTRADO
GIUSEPPINA NEGRI
1989

Orientadora: Prof^a Dr^a CONCETTA KASCHERES

Aos meus pais, Vincenzo e Mariangela
e aos meus irmãos: Antonio, Imaculada
e Emília pelo apoio, compreensão e es
tímulo.

AGRADECIMENTOS

- À direção do Instituto de Química, pelas condições materiais fornecidas.
- Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelos auxílios concedidos.
- Ao Centro de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelos auxílios concedidos.
- Aos colegas de trabalho, em particular Luciana, Regina, Rodinei, Joana, Conceição, Adriana, Maurício, Inês, Nilde, Claudimir, Marcos, Ana Maria, Rita, Thelma pela colaboração e amizade.
- Aos funcionários de Instituto de Química pelo apoio técnico e em especial ao Aparecido, Paula, Claudete, Ilza, Maria Aparecida, Toninho, Maria, Helenice, Helena, Everaldo, Ana Maria, Fontana, Dona Nena.
- À Nilde, pela confecção das figuras.
- Ao Laurindo, pela encadernação da Tese.
- Aos colegas do Instituto de Química, em particular Valdir, Raquel, Angela, César, Antonio, Carmen, Eliana, Estevão, Lauro Rosana, Pedro, Rosa, Vilma, Lídia, Vilardes, Adriana, Alice, Helena, Jair, Missao, Cíntia, Lúcia.
- Aos colegas de Jundiaí em particular Ana, Teresa, Eduardo, Cassiano, Carmo, Emerson, Sandra, Alexandre, Cássio, Fernando
- À Rita Aparecida Zoppi pela colaboração na preparação dos reagentes.
- Em especial à Prof^a Dr.^a Concetta Kascheres, pela dedicada orientação e amizade.

ÍNDICE

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO

	página
1-) Enaminonas	
1.1-) Considerações Gerais.....	1
1.2-) Aplicações em síntese.....	4
1.3-) Métodos de preparação.....	7
1.4-) Pirazóis.....	9
1.5-) Propriedades Gerais.....	9
1.6-) Tautomerismo.....	10
1.7-) Alguns exemplos de pirazóis que possuem atividades biológicas.....	10
1.8-) Métodos de preparação.....	13
1.9-) Preparação de pirazóis utilizando outros métodos....	16
Objetivos do trabalho.....	18

CAPÍTULO 2 - PREPARAÇÃO DOS REAGENTES

2.1-) Preparação das alfa-diazocetonas <u>3</u> , <u>8</u> e <u>10</u>	20
2.2-) Preparação das alfa-acil-enamino-cetonas <u>12,14</u> e <u>15</u> ..	21
2.3-) Mecanismos propostos.....	23
Configuração dos compostos.....	25

CAPÍTULO 3 - REAÇÕES das ALFA-ACIL-ENAMINO-CETONAS com HIDRATO DE
HIDRAZINA

	Página
3.1-) Condições de reação.....	28
3.2-) Produtos Obtidos.....	28
3.3-) Análise dos Resultados.....	34

CAPÍTULO 4 - REAÇÕES das ALFA-ACIL-ENAMINO-CETONAS com FENILHI-
DRAZINA

4.1-) Condições de reação.....	37
4.2-) Produtos Obtidos.....	37
4.3-) Análise dos Resultados.....	48

CAPÍTULO 5 - REAÇÕES das ALFA-ACIL-ENAMINO-CETONAS com p-NITRO-
FENILHIDRAZINA

5.1-) Condições de reação.....	51
5.2-) Produtos Obtidos.....	51
5.3-) Análise dos Resultados.....	60

CAPÍTULO 6 - CONCLUSÃO..... 62

CAPÍTULO 7 - PARTE EXPERIMENTAL

7.1-) Reagentes e Métodos.....	64
7.2-) Aparelhos.....	65

7.3-) Preparação dos reagentes.....	66
7.3.1-) Preparação da Monotosilhidrazina.....	66
7.3.2-) Preparação da Monotosilhidrazona de Diacetila	67
7.3.3-) Preparação da 3-Diazo-2-butanona.....	67
7.3.4-) Síntese do Isonitroso propiofenona.....	68
7.3.5-) Síntese de 1-Fenil-1,2-propanodiona.....	69
7.3.6-) Preparação do n-butil-nitrito.....	70
7.3.7-) Preparação da 2-Monotosilhidrazona de 1-fenil-1,2- propanodiona.....	70
7.3.8-) Preparação da 1-Fenil-2-diazo-1-propanona.....	71
7.3.9-) Preparação da benzilhidrazona.....	71
7.3.10-) Preparação da 2-diazo-1,2-difenil-etanona.....	72
7.3.11-) Preparação da 4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona....	73
7.3.12-) Preparação de 3-acetil-1,1-difenil-4-(metil-ami- no)-3-penteno-2-ona.....	74
7.3.13-) Preparação de 3-acetil-1-fenil-1-metil-4-(metil- amino)-3-penteno-2-ona.....	75
7.3.14-) Preparação de 3-acetil-1,1-dimetil-4-(metil-amino) -3-penteno-2-ona.....	75
7.4-) Reações das alfa-acil-enamino-cetonas com hidrazinas	
7.4.1-) Reação do composto <u>12</u> com hidrato de hidrazina (1:4).....	77
7.4.2-) Reação do composto <u>14</u> com hidrato de hidrazina (1:4).....	78
7.4.3-) Reação do composto <u>14</u> com hidrato de hidrazina (1:2).....	79
7.4.4-) Reação do composto <u>15</u> com hidrato de hidrazina	

(1:4).....	79
7.4.5-) Reação do composto <u>15</u> com hidrato de hidrazina	
(1:2).....	80
7.4.6-) Reação do composto <u>12</u> com fenilhidrazina (1:4)....	81
7.4.7-) Reação do composto <u>12</u> com fenilhidrazina (1:2)....	82
7.4.8-) Reação do composto <u>14</u> com fenilhidrazina (1:4)....	83
7.4.9-) Reação do composto <u>14</u> com fenilhidrazina (1:2)....	84
7.4.10-) Reação do composto <u>15</u> com fenilhidrazina (1:4)...	85
7.4.11-) Reação do composto <u>15</u> com fenilhidrazina (1:2)...	86
7.4.12-) Reação do composto <u>12</u> com p-nitro-fenilhidrazina	
(1:2).....	87
7.4.13-) Reação do composto <u>12</u> com p-nitro-fenilhidrazina	
(1:4).....	88
7.4.14-) Reação do composto <u>14</u> com p-nitro-fenilhidrazina	
(1:2).....	89
7.4.15-) Reação do composto <u>14</u> com p-nitro-fenilhidrazina	
(1:4).....	90
7.4.16-) Reação do composto <u>15</u> com p-nitro-fenilhidrazina	
(1:2).....	90
7.4.17-) Reação do composto <u>15</u> com p-nitro-fenilhidrazina	
(1:4).....	91
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	92

ÍNDICE das FIGURAS

Página

Figura 1 - Centros sujeitos a ataques eletrofílicos e nucleofílicos em enaminonas.....	1
Figura 2 - Estruturas de Ressonância de enaminonas	2
Figura 3 - Quatro isômeros geométricos em enaminonas.....	4
Figura 4 - Estruturas de Ressonância de pirazóis.....	9
Figura 5 - Formação do ceteno.....	23
Figura 6 - Outra possibilidade para a formação do ceteno	23
Figura 7 - Mecanismo Proposto para a formação dos pira- zóis <u>16</u> a <u>20</u>	36
Figura 8 - Interpretação do espectro de massa do com- posto <u>23</u> (Efeito "orto").....	41
Figura 9 - Interpretação do espectro de massa do com- posto <u>25</u> (Efeito "orto").....	46
Figura 10 - Caminhos propostos para a obtenção dos pi- razóis <u>21</u> a <u>29</u>	50
Figura 11 - Interpretação do espectro de massa do com- posto <u>28</u>	55

ÍNDICE das TABELAS

	Página
Tabela 1 - Espectros de RMN ¹ H, IV e EM dos compostos <u>12</u> , <u>14</u> e <u>15</u>	27
Tabela 2 - Espectros de RMN ¹ H, IV e EM dos pirazóis <u>18</u> , <u>19</u> e <u>20</u>	33
Tabela 3 - Resultados obtidos com hidrato de hidrazina.	34
Tabela 4 - Espectros de RMN ¹ H, IV e EM dos pirazóis <u>21</u> a <u>26</u>	47
Tabela 5 - Resultados obtidos com a fenilhidrazina....	48
Tabela 6 - Espectros de RMN ¹ H, IV e EM dos pirazóis <u>27</u> , <u>28</u> e <u>29</u>	59
Tabela 7 - Resultados obtidos com a p-nitro-fenilhidra- zina.....	60

ÍNDICE DE ESPECTROS

	página
Espectro 1 - IV da TsNHNH ₂	96
Espectro 2 - IV da Monotosilhidrazona de diacetila.....	96
Espectro 3 - IV da alfa-diazocetona <u>3</u>	96
Espectro 4 - RMN ¹ H da alfa-diazocetona <u>3</u>	97
Espectro 5 - IV do Isonitroso Propiofenona.....	97
Espectro 6 - RMN ¹ H da 1-fenil-1,2-propanodiona.....	97
Espectro 7 - RMN ¹ H do n-butil-nitrito.....	98
Espectro 8 - IV da 2-Monotosilhidrazona de 1-fenil-1,2- propanodiona.....	98
Espectro 9 - IV da alfa-diazocetona <u>8</u>	98
Espectro 10 - RMN ¹ H da alfa-diazocetona <u>8</u>	99
Espectro 11 - IV da Benzilhidrazona.....	99
Espectro 12 - IV da alfa-diazocetona <u>10</u>	99
Espectro 13 - RMN ¹ H da alfa-diazocetona <u>10</u>	100
Espectro 14 - IV da enaminona <u>11</u>	100
Espectro 15 - RMN ¹ H da enaminona <u>11</u>	100
Espectro 16 - IV do composto <u>12</u>	101
Espectro 17 - RMN ¹ H do composto <u>12</u>	101
Espectro 18 - EM do composto <u>12</u>	101
Espectro 19 - IV da amida <u>13</u>	102
Espectro 20 - RMN ¹ H da amida <u>13</u>	102
Espectro 21 - IV do composto <u>14</u>	103
Espectro 22 - RMN ¹ H do composto <u>14</u>	103
Espectro 23 - EM do composto <u>14</u>	103

	Página
Espectro 24 - IV do composto <u>15</u>	104
Espectro 25 - RMN ¹ H do composto <u>15</u>	104
Espectro 26 - EM do composto <u>15</u>	104
Espectro 27 - IV do pirazol <u>16</u>	105
Espectro 28 - RMN ¹ H do pirazol <u>16</u>	105
Espectro 29 - EM do pirazol <u>16</u>	105
Espectro 30 - IV do pirazol <u>17</u>	106
Espectro 31 - RMN ¹ H do pirazol <u>17</u>	106
Espectro 32 - EM do pirazol <u>17</u>	106
Espectro 33 - IV do pirazol <u>18</u>	107
Espectro 34 - RMN ¹ H do pirazol <u>18</u>	107
Espectro 35 - EM do pirazol <u>18</u>	107
Espectro 36 - IV do pirazol <u>19</u>	108
Espectro 37 - RMN ¹ H do pirazol <u>19</u>	108
Espectro 38 - EM do pirazol <u>19</u>	108
Espectro 39 - IV do pirazol <u>20</u>	109
Espectro 40 - RMN ¹ H do pirazol <u>20</u>	109
Espectro 41 - EM do pirazol <u>20</u>	109
Espectro 42 - IV do pirazol <u>21</u>	110
Espectro 43 - RMN ¹ H do pirazol <u>21</u>	110
Espectro 44 - EM do pirazol <u>21</u>	110
Espectro 45 - IV do pirazol <u>22</u>	111
Espectro 46 - RMN ¹ H do pirazol <u>22</u>	111
Espectro 47 - EM do pirazol <u>22</u>	111
Espectro 48 - IV do pirazol <u>23</u>	112
Espectro 49 - RMN ¹ H do pirazol <u>23</u>	112
Espectro 50 - EM do pirazol <u>23</u>	112

Espectro 51 - IV do pirazol <u>24</u>	113
Espectro 52 - RMN ¹ H do pirazol <u>24</u>	113
Espectro 53 - EM do pirazol <u>24</u>	113
Espectro 54 - IV do pirazol <u>25</u>	114
Espectro 55 - RMN ¹ H do pirazol <u>25</u>	114
Espectro 56 - EM do pirazol <u>25</u>	114
Espectro 57 - IV do pirazol <u>26</u>	115
Espectro 58 - RMN ¹ H do pirazol <u>26</u>	115
Espectro 59 - EM do pirazol <u>26</u>	115
Espectro 60 - IV do pirazol <u>27</u>	116
Espectro 61 - RMN ¹ H do pirazol <u>27</u>	116
Espectro 62 - EM do pirazol <u>27</u>	116
Espectro 63 - IV do pirazol <u>28</u>	117
Espectro 64 - RMN ¹ H do pirazol <u>28</u>	117
Espectro 65 - EM do pirazol <u>28</u>	117
Espectro 66 - IV do pirazol <u>29</u>	118
Espectro 67 - RMN ¹ H do pirazol <u>29</u>	118
Espectro 68 - EM do pirazol <u>29</u>	118
Espectro 69 - UV do pirazol <u>18</u>	119
Espectro 70 - UV do pirazol <u>19</u>	119
Espectro 71 - UV do pirazol <u>20</u>	120
Espectro 72 - UV do pirazol <u>21</u>	120
Espectro 73 - UV do pirazol <u>23</u>	121
Espectro 74 - UV do pirazol <u>24</u>	121
Espectro 75 - UV do pirazol <u>27</u>	122
Espectro 76 - UV do pirazol <u>29</u>	122

SÍMBOLOS E ABREVIACÕES

RMN¹H = Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

TMS = Tetrametil-silano

d = Sinal duplo

s = Sinal simples

t = Sinal triplo

q = Sinal quádruplo

J = Constante de acoplamento

m = Sinal múltiplo

l = Sinal largo

IV = Espectro de Absorção na Região Infravermelha

CCD = Cromatografia de Camada Delgada

ppm = Parte por milhão

p.f. = Ponto de fusão

EM = Espectro de Massa

UV = Espectro de Absorção na Região Ultra-Violeta

M⁺ = íon Molecular

m/z = Razão massa/carga

α, β = Posições Relativas à carbonila em Enaminonas e α -Diazocetonas

δ = Deslocamento químico em partes por milhão

γ = Estiramento no IV

HOMO = Orbital Molecular Ocupado de Maior Energia

LUMO = Orbital Molecular Desocupado de Menor Energia

Ts = Grupo p-tolueno-sulfonil

RESUMO

As reações da 4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona com as alfa-diazocetonas correspondentes ($\text{RCOCHN}_2\text{R}^1$), forneceram as alfa-acil-enamino-cetonas ($\text{RR}^1\text{CHCO}(\text{CH}_3\text{CO})\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$), com bons rendimentos, através do ataque eletrofílico do ceteno formado ao carbono α da enaminona.

Estas alfa-acil-enamino-cetonas foram reagidas com hidrazinas, para obtermos pirazóis substituídos, com o objetivo de determinarmos qual das carbonilas seria preferencialmente atacada por um nucleófilo. A quantidade de nucleófilo adicionada foi variada na proporção de 1 da alfa-acil-enamino-cetona e 2 do nucleófilo para 1 da alfa-acil-enamino-cetona e 4 do nucleófilo.

Nas reações das alfa-acil-enamino-cetonas com hidrato de hidrazina obtivemos em maior proporção os pirazóis nos quais a carbonila ligada ao grupo (RR^1CH) reage preferencialmente.

Nas reações das alfa-acil-enamino-cetonas com fenilhidrazina, na proporção de 1:4, obtivemos os pirazóis nos quais a carbonila ligada ao grupo CH_3 reage preferencialmente e obtivemos também os pirazóis descarbonilados 5-(1-fenil-etil)-3-metil-1-fenil-pirazol 23 e 5-(1-metil-etil)-3-metil-1-fenil-pirazol 25 resultantes do ataque na carbonila ligada ao grupo RR^1CH , porque provavelmente a amina liberada na reação ataca o grupo COCH_3 . Fazendo a mesma reação para 14 ($\text{R}=\text{CH}_3$ e $\text{R}^1=\text{Ph}$) e 15 ($\text{R}=\text{R}^1=\text{CH}_3$) na proporção de 1:2 obtivemos somente os compostos 23 e 25. Quando $\text{R}=\text{R}^1=\text{Ph}$, 12, temos a perda do grupo $(\text{Ph})_2\text{CHCO}$ na

forma de 1,1-difenil-N-metil acetamida e a formação de 3,5-dimetil-1-fenil-pirazol.

Nas reações das alfa-acil-enamino-cetonas com p-nitro-fenilhidrazina obtivemos somente os pirazóis descarbonilados. Quando $R=R^1=Ph$ obtivemos como produtos 3,5-dimetil-1-p-nitro-fenil-pirazol e 1,1-difenil-N-metil acetamida.

Atribuímos as diferenças obtidas nos resultados, ao fato do segundo nitrogênio da fenilhidrazina e p-nitro-fenilhidrazina ser menos nucleofílico do que o segundo nitrogênio do hidrato de hidrazina.

ABSTRACT

The reactions of 4-(methyl-amine)-3-penteno-2-one with the corresponding diazoacetone ($\text{RCOCHN}_2\text{R}^1$) yielded the α -acyl-enaminoketones $(\text{RR}^1)\text{CHCO}(\text{CH}_3\text{CO})\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$ through the eletrofilic attack of the cetene on the α -carbon of the enaminones.

These α -acyl-enaminoketones were reacted with hydrazine to obtain substituted pyrazoles with the objective of determining which of the carbonyls would be preferencely attacked by the nucleophile. The quantity of nucleophile added was varied in the proportion of 1 α -acyl-enaminoketone to 2 nucleophile and 1 α -acyl-enaminoketone to 4 nucleophile.

The reactions of α -acyl-enaminoketones with hydrazine hydrate yielded as the major product the pyrazoles in which the carbonyl bonded to the (RR^1CH) group reacted preferencely.

The reactions of α -acyl-enaminoketones with phenylhydrazine, in the proportion 1:4, yielded the pyrazoles in which the carbonyl bonded to the CH_3 group reacted preferencely and yielded also the deacetylated pyrazoles 5-(1-Phenyl-ethyl)-3-methyl-1-phenyl-pyrazole 23 and 5-(1-methyl-ethyl)-3-methyl-1-phenyl-pyrazole 25. The same reaction to 14 ($\text{R}=\text{Ph}$ e $\text{R}^1=\text{CH}_3$) and 15 ($\text{R}=\text{R}^1=\text{CH}_3$) in the proportion of 1:2, yielded only compounds 23 and 25. When $\text{R}=\text{R}^1=\text{Ph}$, 12, the loss of the $(\text{Ph})_2\text{CHCO}$ group is observed. Thus 1,1-dyphenyl-N-methyl acetamide and the 3,5-dimethyl-1-phenyl-pyrazole are formed.

The reactions of the α -acyl-enaminoketones with p-nitrophenylhydrazine yielded only the deacetylated pyrazoles. When $R=R^1=Ph$, 12, 3,5-dimethyl-1-p-nitro-phenyl-pyrazole and 1,1-dyphenyl-N-methyl acetamide are formed.

We attribute the difference obtained in the results to the fact that the second nitrogen of phenylhydrazine and p-nitro-phenylhydrazine are less nucleophylic than in hydrazine hydrate.

CAPÍTULO 1

Introdução

1-) ENAMINONAS:

1.1-) Considerações Gerais:

O interesse pela química de enaminonas vem aumentando em decorrência de suas propriedades físicas e químicas especiais, que diferem tanto de enaminas como de cetonas¹.

Enaminonas constituem uma classe de compostos que contém o sistema conjugado $O=C-C=N$. Este sistema consiste em três grupos funcionais conjugados e possui três centros vulneráveis ao ataque eletrofílico e dois ao ataque nucleofílico²

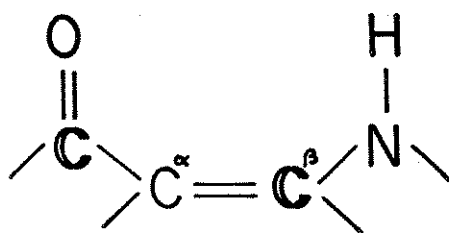


Figura 1: Centros sujeitos a ataque eletrofílico (O, C $^{\alpha}$, N) e nucleofílico (C=O, C $^{\beta}$) em enaminonas.

As enaminonas reagem utilizando um ou mais de seus diferentes centros reativos (figura 1), dependendo da natureza dos reagentes envolvidos na reação e/ou as condições de reação.

As estruturas de ressonância mais importantes das enaminonas são apresentadas a seguir, as quais permitem visualizar seus principais centros de concentração de carga.

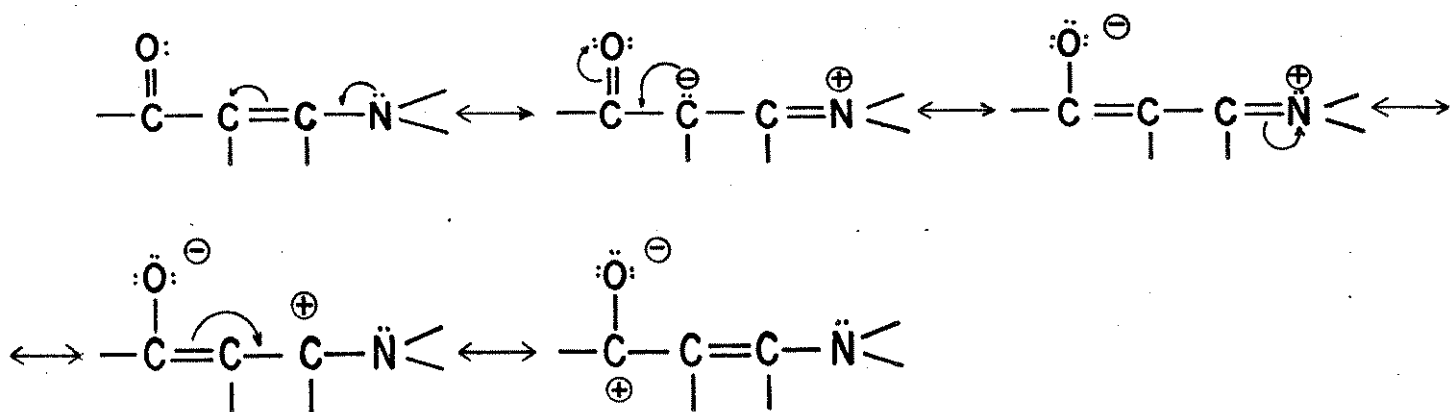
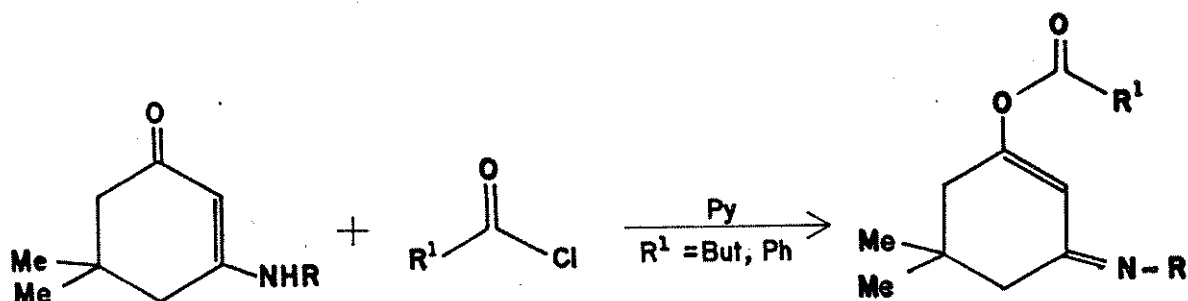


Figura 2: Estruturas de ressonância de enaminonas.

Os cálculos teóricos, baseados na teoria de Orbitais Moleculares, utilizando o método semi-empírico AM1, mostraram que os dois maiores coeficientes do HOMO, se localizam no carbono α e no nitrogênio, sendo estes dois coeficientes bem maiores do que os demais. Portanto, a reação nestes dois centros é consistente com um processo controlado pelo HOMO, durante um ataque eletrofílico³. Os dois maiores coeficientes do LUMO, se localizam no carbono β e na carbonila, com valores maiores no carbono β . Portanto, a reação nestes dois centros é consistente com um processo controlado pelo LUMO, durante um ataque nucleofílico. Isto está de acordo com as estruturas de ressonância apresentadas na figura 2. Em termos de energia, nas enaminona cíclicas é grande a proximidade da energia do 2º HOMO à energia do 1º HOMO. Por-

tanto, este orbital (2° HOMO), que corresponde ao par de elétrons não-ligantes no oxigênio, deve ser também considerado em análises de reatividade³. O alto coeficiente no oxigênio deste orbital pode explicar resultados descritos na literatura⁴.



Quatro isômeros são possíveis em enaminonas. Estes isômeros possuem dados espectroscópicos característicos, tais como as bandas de absorção da carbonila no IV, os deslocamentos químicos dos prótons NH em RMN¹H e as absorções máximas no UV e podem ser por vezes distinguidos^{2,6}.

Um bom número de trabalhos sobre o estudo dos espectros de enaminonas são encontrados na literatura e os resultados mostram que de uma maneira geral, em enaminonas não necessariamente fixadas em uma das quatro formas citadas, o equilíbrio entre as formas cis-trans depende do número e da natureza dos substituintes no nitrogênio e da polaridade do meio^{6,10}.

Enaminonas primárias estão exclusivamente na forma quelada cis-s-cis não sendo observada a isomerização pela variação da temperatura ou polaridade do meio. Enaminonas terciárias, onde a estabilização por quelação não é possível, tendem a adotar as configurações trans que são estericamente menos impedidas. Já as enaminonas secundárias estão numa situação intermediária.

ria, onde a forma quelada cis-s-cis predomina e o aumento na polaridade do meio contribue para a estabilização das formas trans. As enaminonas cíclicas estão fixas na forma trans-s-trans.

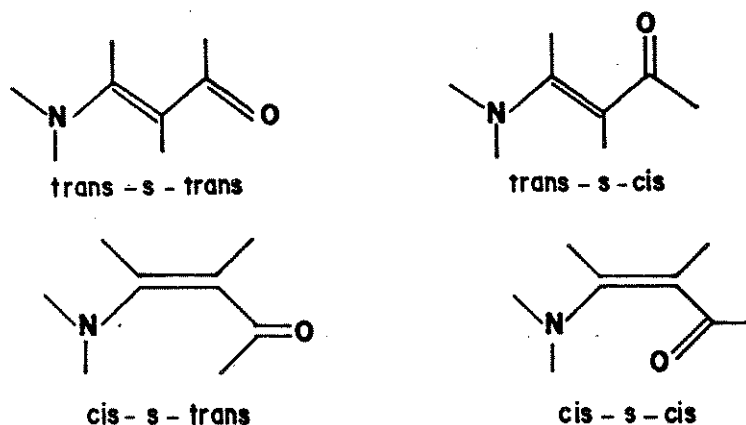
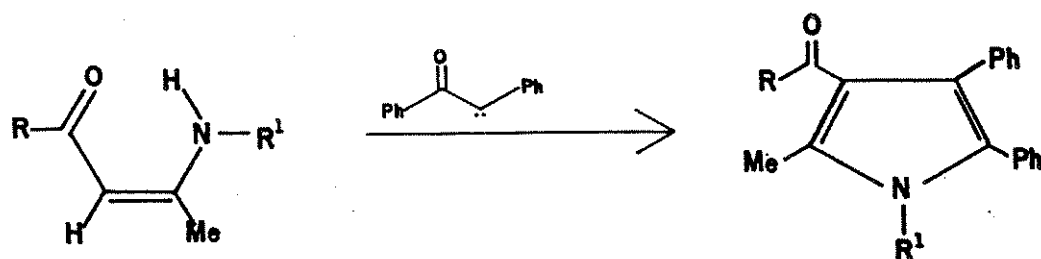


Figura 3: quatro isômeros geométricos em enaminonas

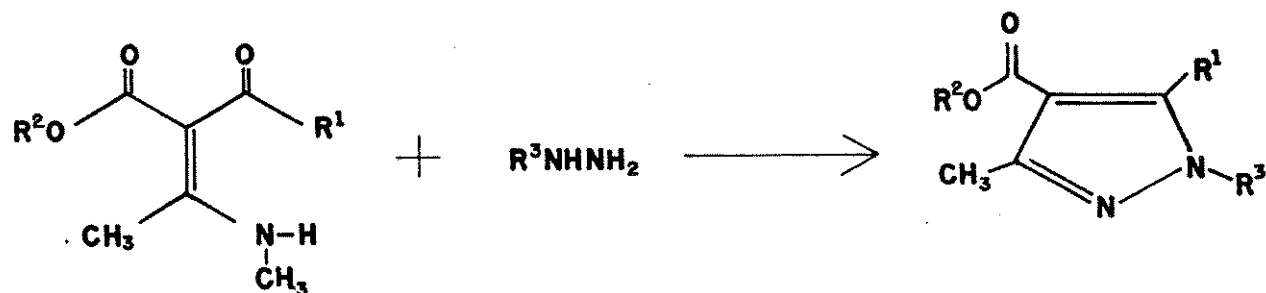
1.2-) Aplicações em sínteses:

Enaminonas são importantes intermediários sintéticos, particularmente na química de heterocíclicos². Nos últimos anos tem se verificado um crescente interesse nesta área e novos exemplos de aplicações sintéticas foram publicados principalmente na obtenção de heterocíclicos nitrogenados com atividade biológica¹²⁻¹⁸. Alguns exemplos da utilização de enaminonas em sínteses publicados recentemente são apresentados a seguir:

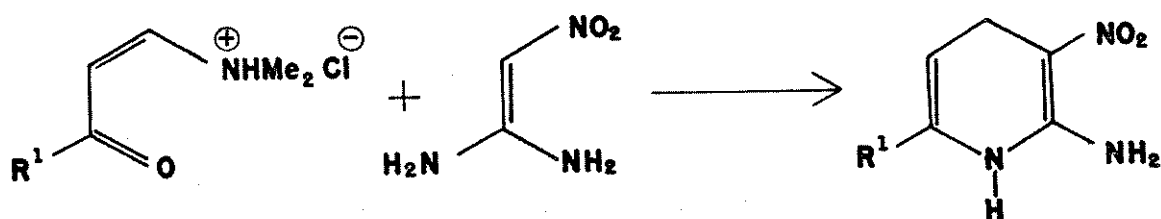
a-) Obtenção de pirróis¹²



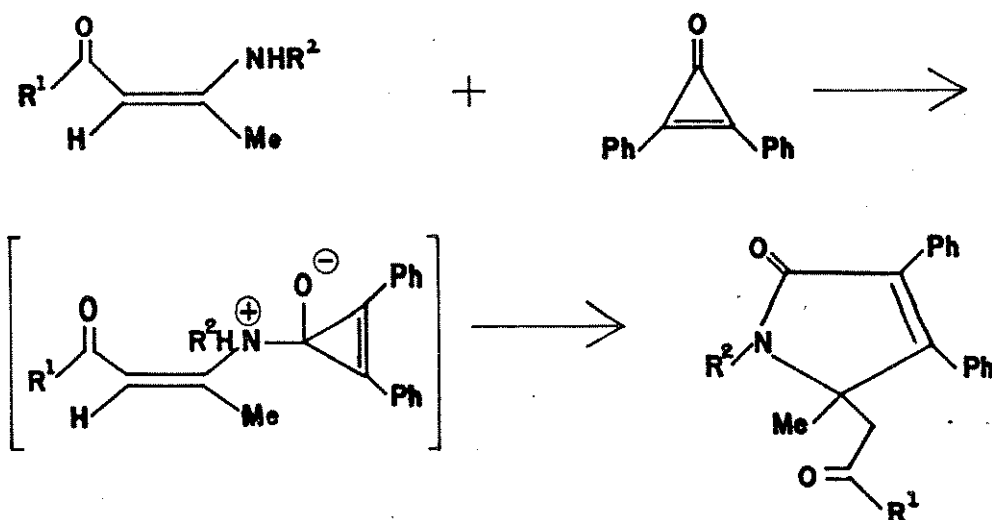
b-) Obtenção de pirazóis¹³



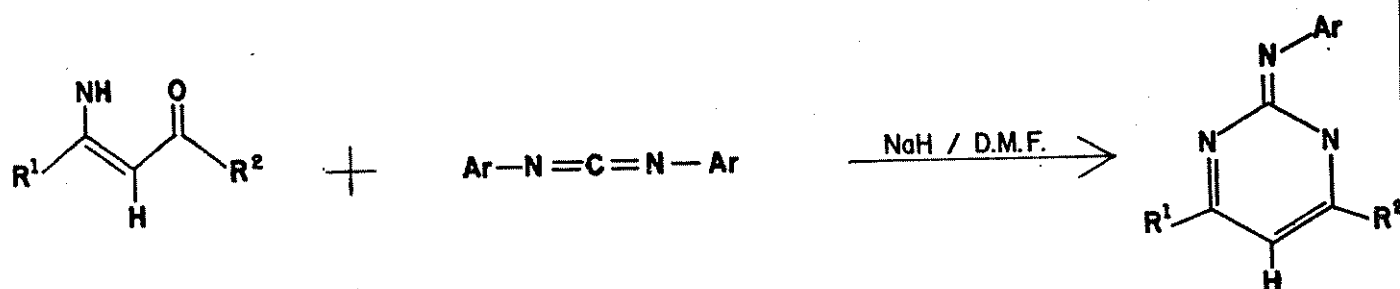
c-) Obtenção de 1,4 dihidropiridinas¹⁴



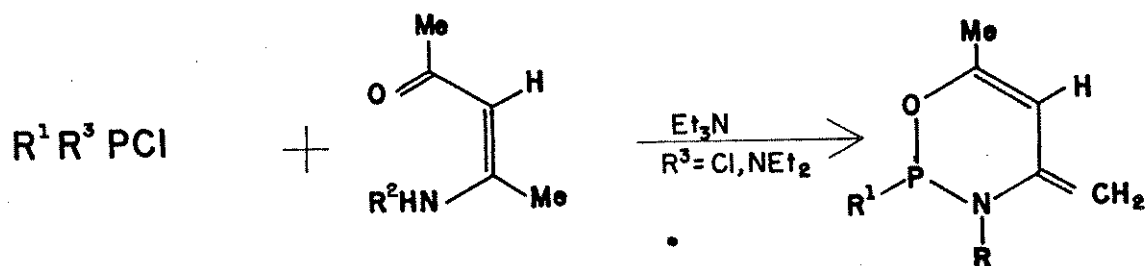
d-) Obtenção de 1,5 dihidro-2H-2-pirrolonas¹⁵



e-) Obtenção de 1-aryl-2-aryl-imino-1,2-dihidropirimidinas 4,6 dissustituídas ¹⁶



f-) Obtenção de 6-metil-4-metileno-1,3,2-oxiazofosforinas substituídas ¹⁷

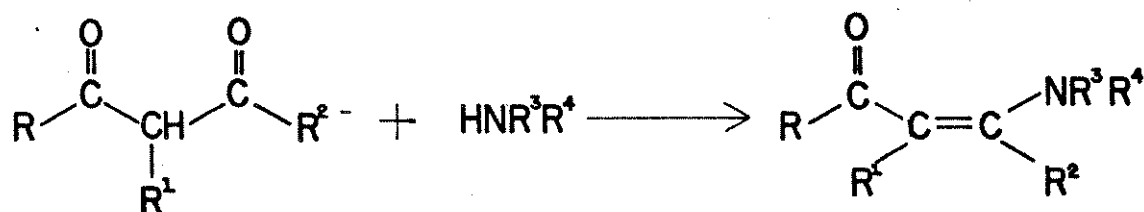


g-) Obtenção de derivados de piridinas altamente funcionalizadas ¹⁸, pelas reações de Diels Alder de alquiltio, alquilsulfonil e alquilsulfonil 1,2,4-triazinas com dienófilos de enaminonas

Mais exemplos de síntese utilizando enaminonas podem ser obtidos na referência 3.

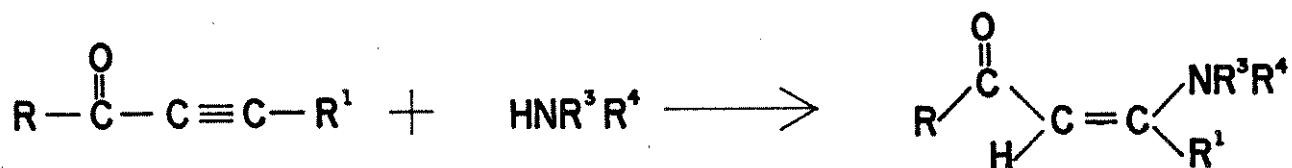
1.3-) Métodos de preparação:

O método geral mais utilizado na síntese de enamionas consiste na reação de amônia ou uma amina primária ou secundária com 1,3-dicetonas ou 1,3-ceto-ésteres¹⁹

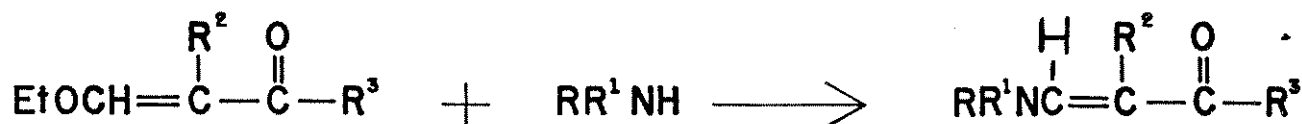


Outros métodos de preparação são:

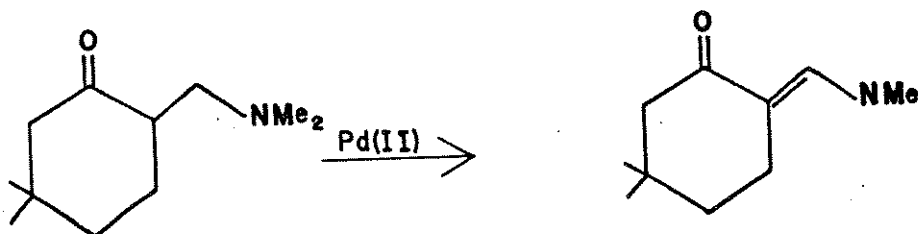
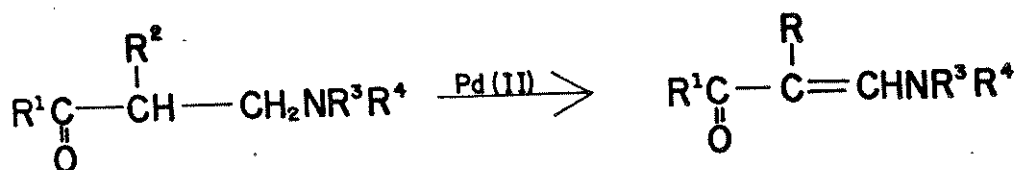
Reação de cetonas ou ésteres acetilênicos com aminas².



Condensação de 1-ceto-enóis-ésteres com aminas²⁰.



Reação de β -amino-cetonas com bis-acetonitrila-dicloro paládio
(II)21



1.4-) PIRAZÓIS:

Sistemas aromáticos de cinco membros com dois átomos de nitrogênio no anel são conhecidos como diazóis e o isômero no qual estes nitrogênios estão adjacentes é conhecido como pirazol²².

A proximidade dos dois nitrogênios nos pirazóis tem determinado a principal estratégia de síntese, a qual envolve hidrazinas ou compostos diazo.

1.5-) Propriedades Gerais:

A aromaticidade do anel é substantiada por evidências químicas, físicas e espectroscópicas. Em termos de ligação de valência é possível representar o heterocíclico como um híbrido de cinco estruturas ressonantes.

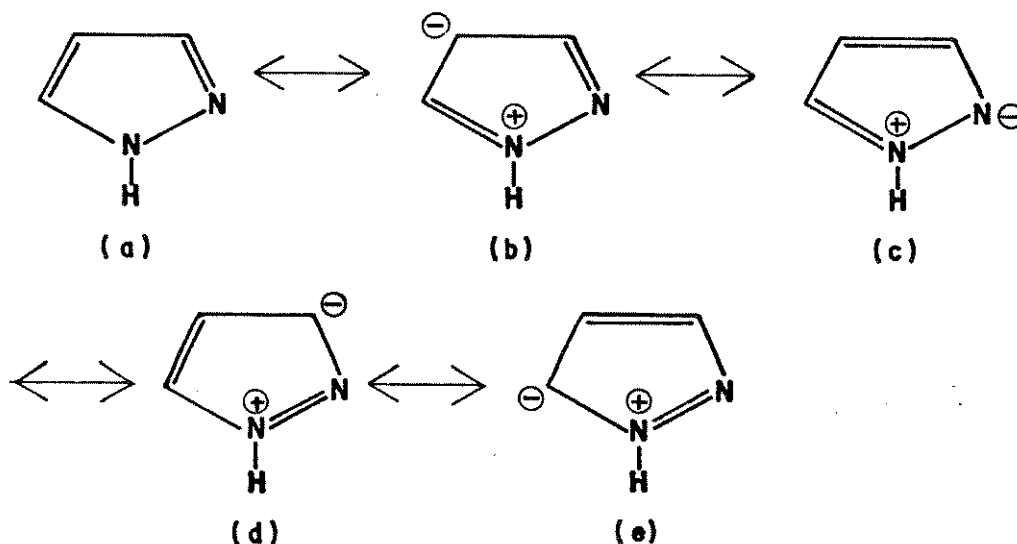
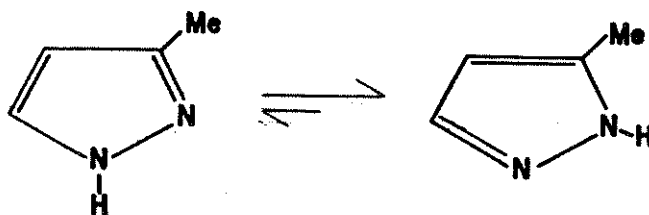


Figura 4: Estruturas de ressonância de pirazóis.

A excepcional estabilidade térmica do anel do pirazol tem sugerido seu uso como uma unidade em polímeros especiais²³. Eles resistem à oxidação por permanganato de potássio ou ácido crômico

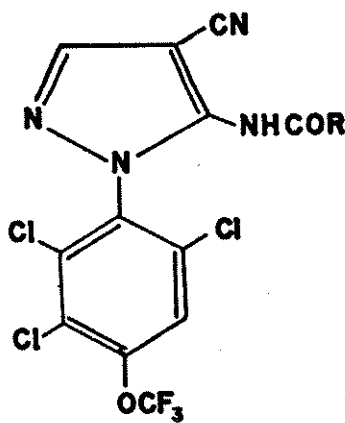
1.6-) Tautomerismo:

O tautomerismo em pirazóis é devido à mobilidade do átomo de hidrogênio, formando uma "ponte" entre os dois átomos de nitrogênio adjacentes. A posição de equilíbrio varia com a presença do substituinte. Por exemplo o espectro de RMN¹H mostra que o tautomero 5-metil predomina no sistema 3(5)-metil pirazol²⁴.

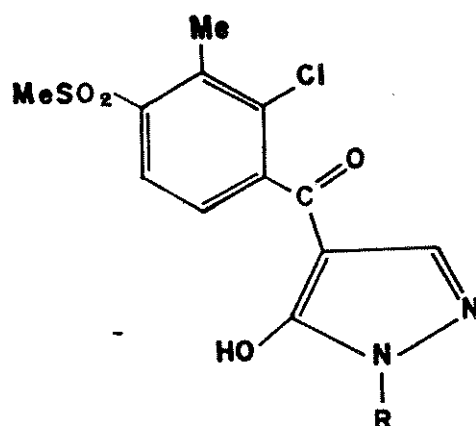


1.7-) Alguns exemplos de pirazóis que possuem atividades biológicas são:

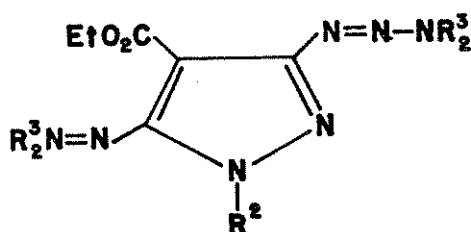
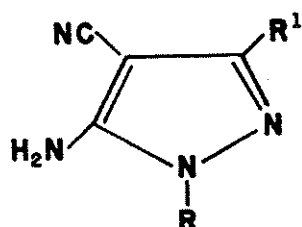
a-) 5-amino-4-ciano-1-aryl pirazóis: utilizados como reguladores de crescimento das plantas e na composição de medicamentos que promovem a cicatrização das úlceras²⁵.



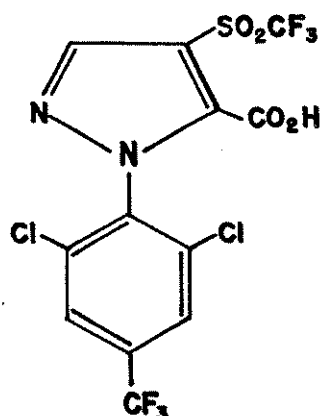
b-) 4-benzoil-5-hidroxi-pirazóis: utilizados como herbicidas seletivos para milho e trigo²⁶.



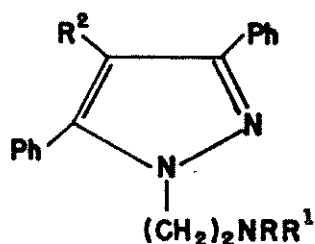
c-) pirazóis alquilados: possuem atividade como antitumores²⁷.



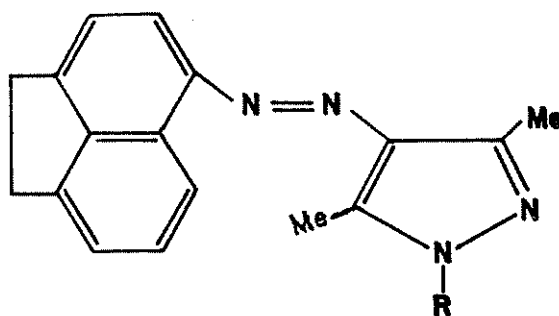
d-) pirazóis-1-aryl-p-substituídos: utilizados como pesticidas²⁸.



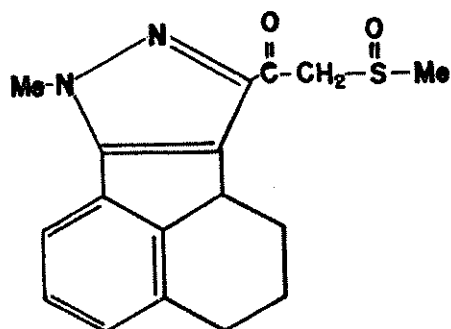
e-) derivados de 3,5-difenil pirazóis utilizados como analgésicos, antiinflamatórios, anestésicos locais e hipotensivos moderados²⁹.



f-) 5-(1,2-dihidro-5-acenaftelenil)-4,5-dihidro-3-fenil pirazóis e 4-(1,2-dihidro-5-acenaftilenil-azo)-3,5-dimetil pirazóis: utilizados como bactericidas³⁰.



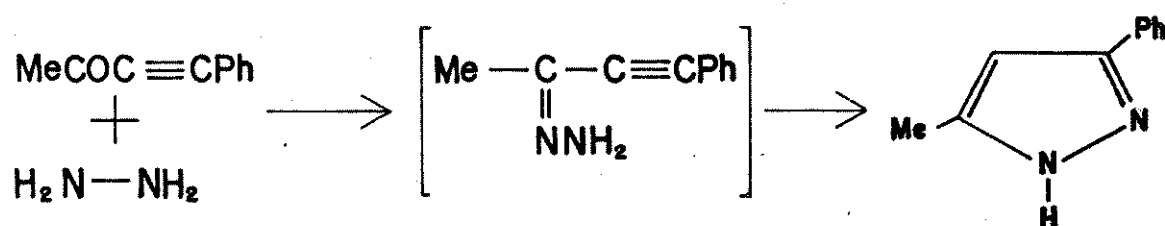
g-) derivados de pirazóis condensados: utilizados no tratamento do neoplasma e infecções causadas por bactérias ou vírus³¹.



1.8-) Métodos de Preparação:

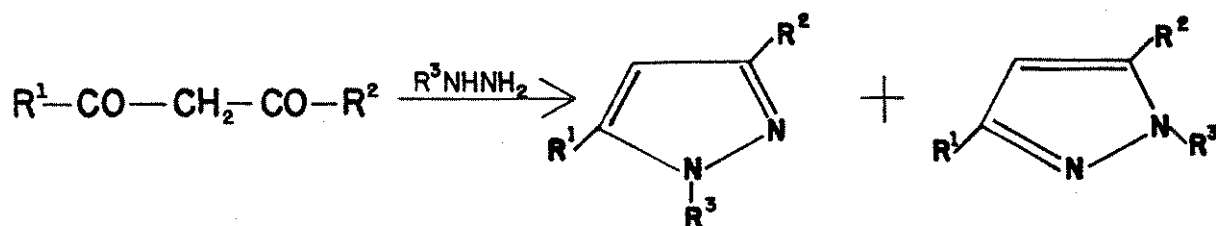
O método geral mais utilizado na síntese de pirazóis consiste em reações com hidrazinas.

a-) Obtenção de 3-fenil-5-metil pirazol³².

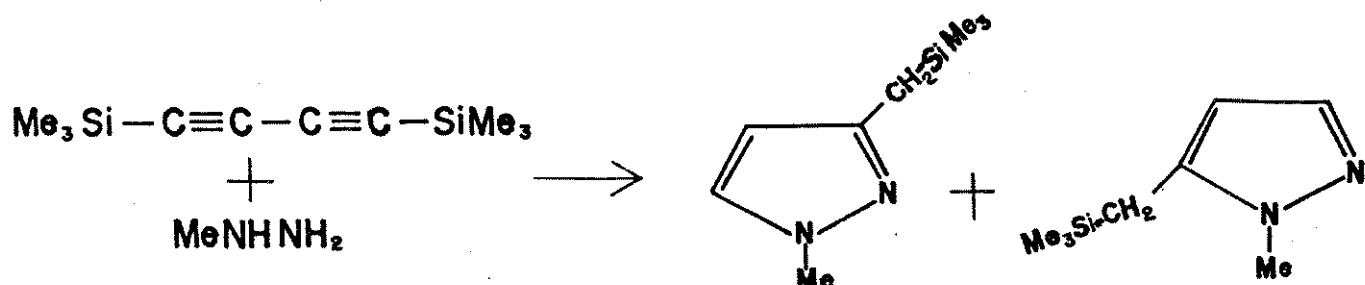


b-) Obtenção utilizando dicetonas assimétricas³³.

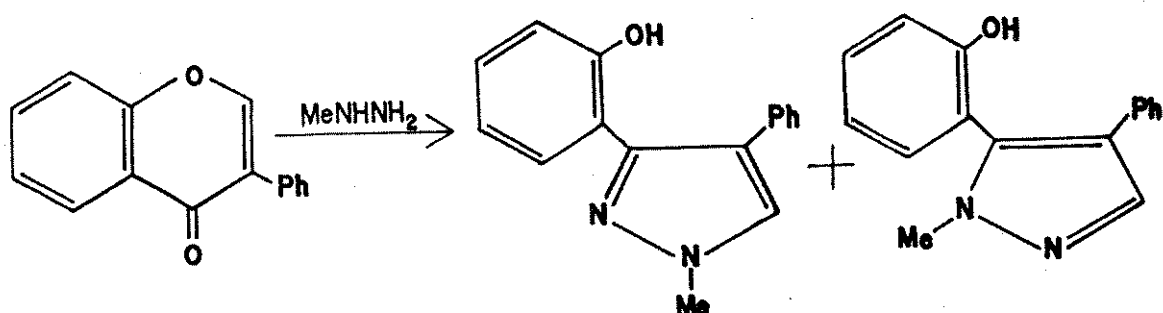
Utilizando uma 1,3 dicetona assimétrica e uma hidrazina monossustituída são esperados dois produtos e o uso de sofisticadas técnicas de separação tem demonstrado a presença dos dois isômeros em muitos casos.



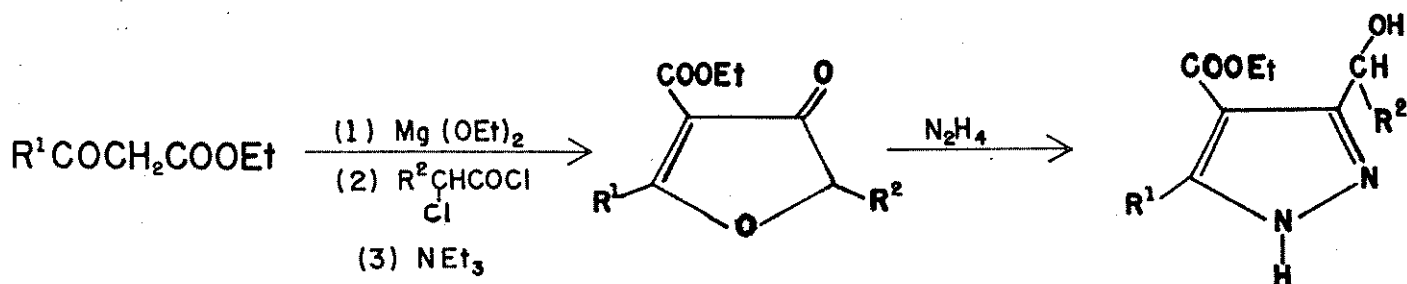
c-) Obtenção utilizando 1,3-diinos³⁴.



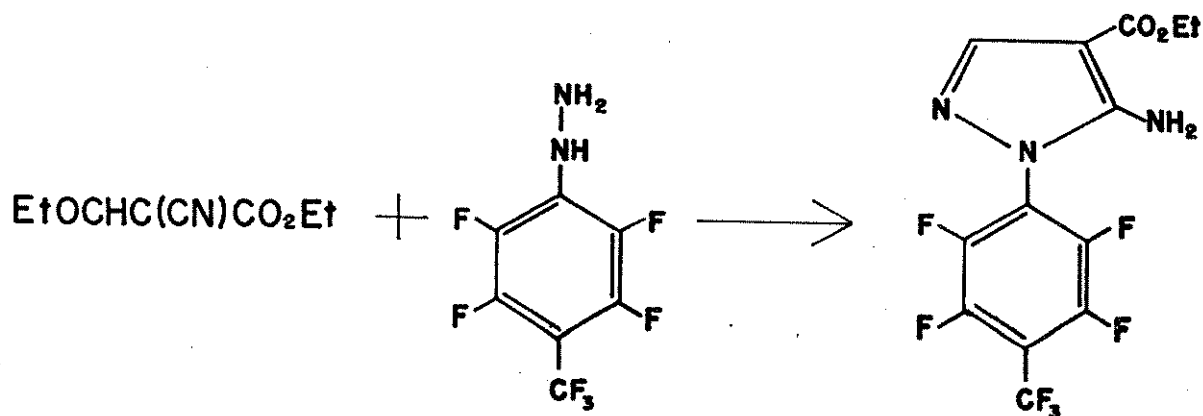
d-) Obtenção utilizando isoflavonas³⁵.



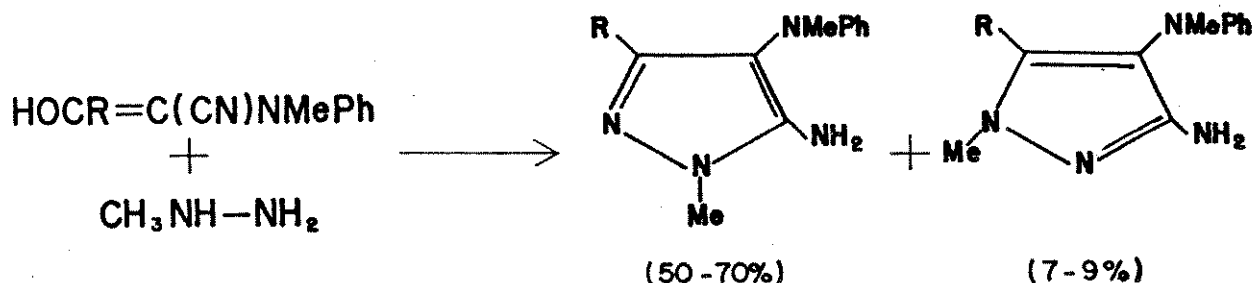
e-) Obtenção utilizando furanonas³⁶.



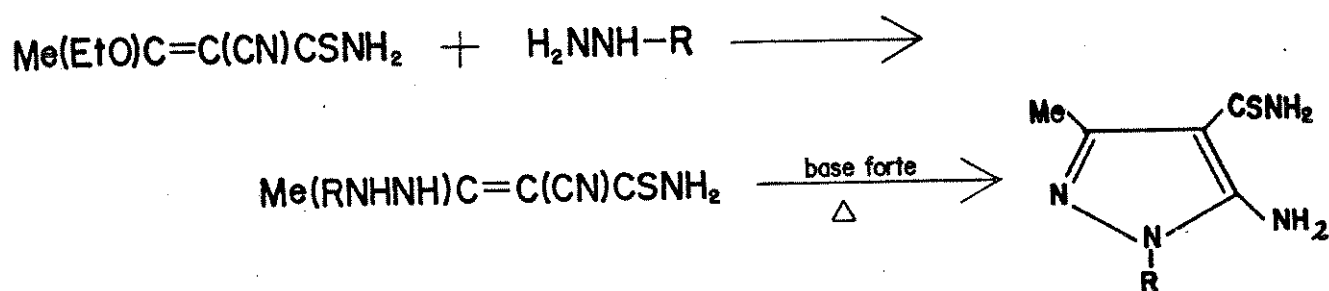
f-) Obtenção de (4-trifluorometil)-tetrafluoro-fenil pirázóis: utilizados como herbicidas e reguladores do crescimento das plantas³⁷.



g-) Obtenção utilizando β -hidroxi- α -ciano-enaminas³⁸.

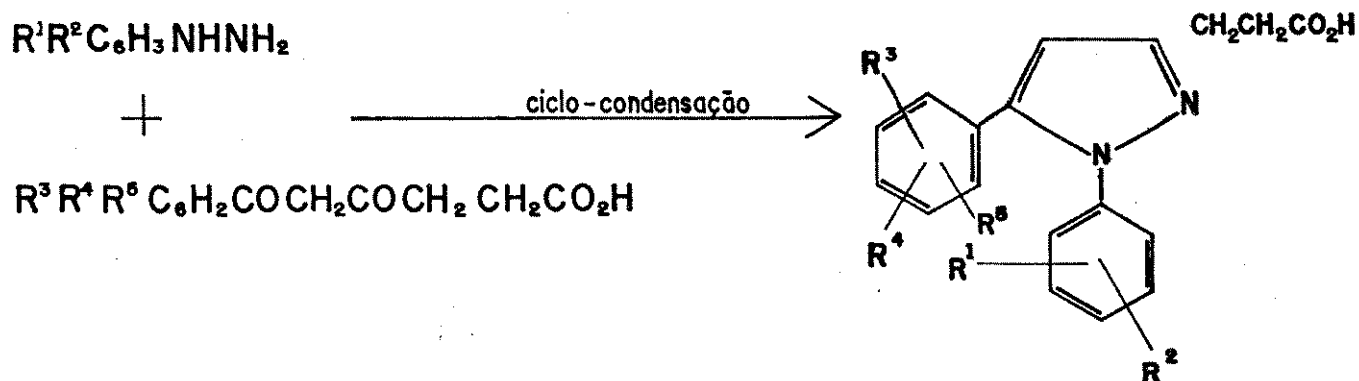


h-) Obtenção utilizando aril e tert-butil hidrazinas³⁹.



i-) Obtenção regiosseletiva de 1,5-difenil pirazóis: utilizados como antiinflamatórios⁴⁰.

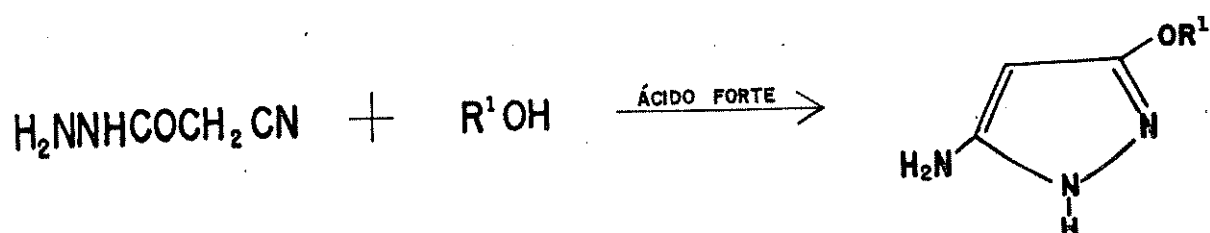
Os compostos 1,5-difenil pirazóis formados regiosseletivamente dão excelentes antiinflamatórios, enquanto os regioisômeros 1,3-difenil pirazóis não possuem esta atividade.



2.5-) Preparação de pirazóis utilizando outros métodos:

Pirazóis também podem ser preparados sem a utilização de hidrazinas, através de outros métodos, como mostrado a seguir:

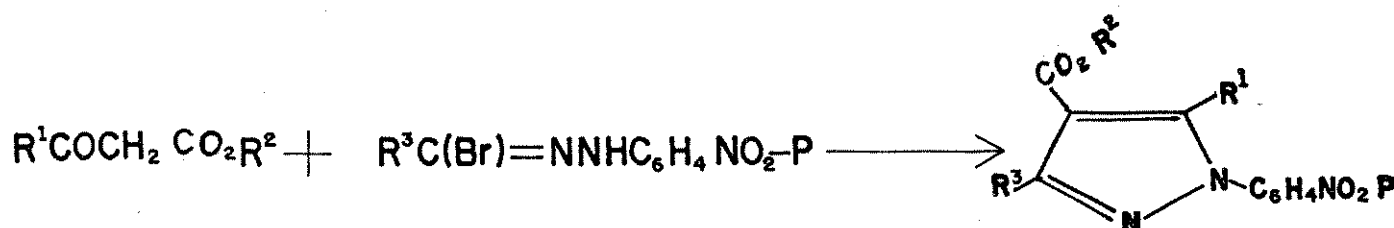
a-) Obtenção de 3-alcoxi-5-amino pirazóis: utilizados como drogas em medicamentos⁴¹.



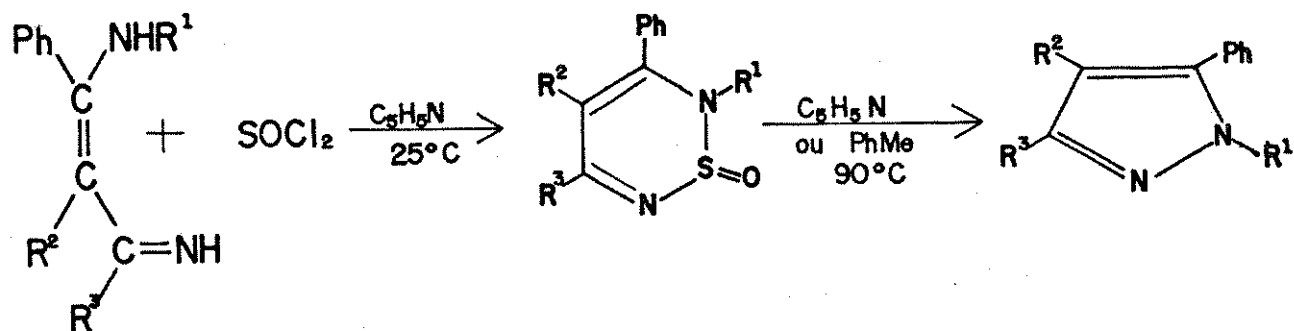
b-) Obtenção e polimerização de pirazóis isoméricos 4-formil-3-metil-1-vinil e 4-formil-5-metil-1-vinil⁴².

Preparados pela formilação de Vilsmeier-Haack de 1-(2-cloroetil)-metil-pirazóis com POCl_3 e subsequentemente dehidroclorados para os análogos vinílicos. Os vinilpirazóis realmente polimerizam na presença de AIBN dando polímeros lineares.

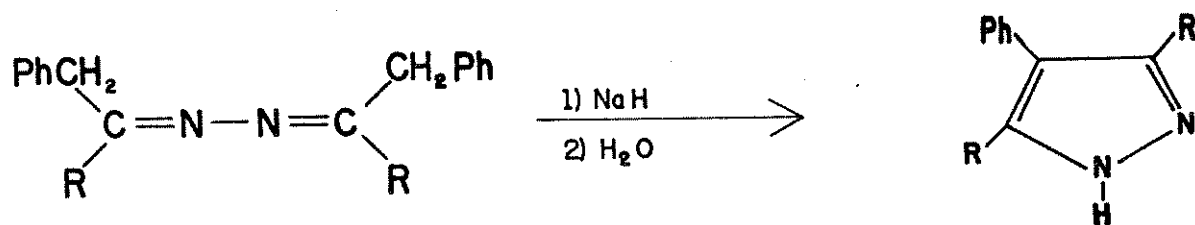
c-) utilizando β -ceto-éster⁴³.



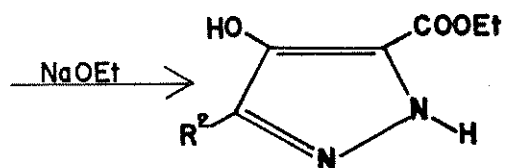
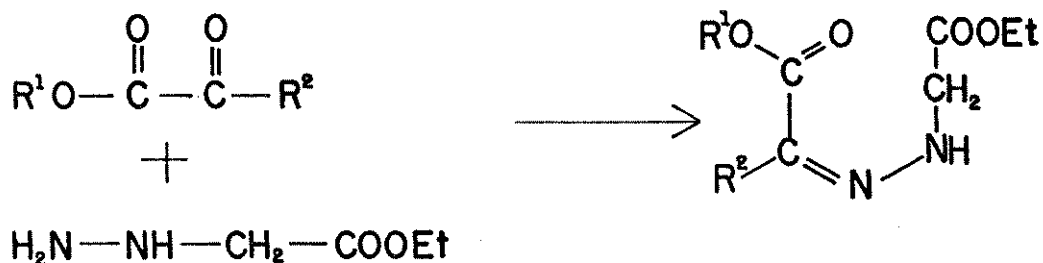
d-) utilizando diiminas⁴⁴.



e-) utilizando azinas-simétricas⁴⁵.



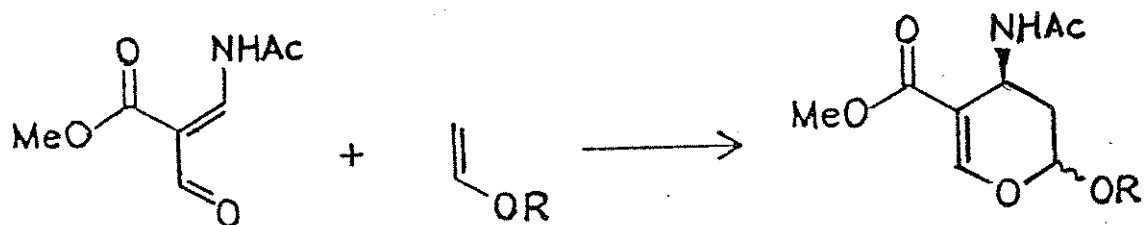
f-) utilizando o produto de condensação de etil-hidrazino-acetato e α -ceto-ésteres que suportam uma ciclização de Dieckmann para dar 4-hidroxi-5-ésteres-carboxílicos pirazóis⁴⁶.



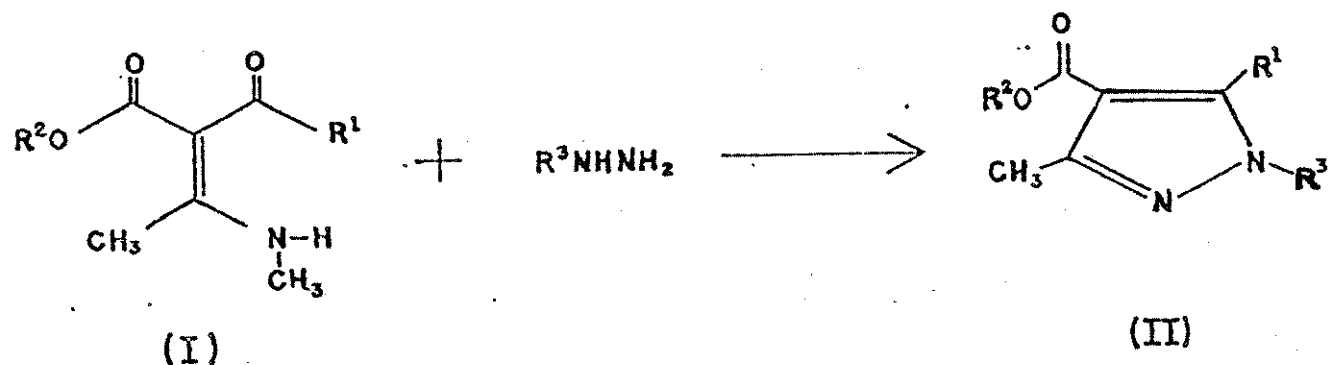
Objetivos

O estudo da reatividade das alfa-acil-enamino-cetonas nos despertou interesse devido aos vários caminhos de reação possíveis para estes compostos, decorrentes da diferença existente entre as duas carbonilas que podem sofrer ataque nucleofílico. As condições da reação podem favorecer o ataque nucleofílico em uma das duas carbonilas, tornando assim a reação mais seletiva.

Os poucos exemplos de reações de compostos análogos na literatura^{13,20} envolvem situações nas quais as duas carbonilas tem reatividade conhecidamente diferentes.



Um exemplo que está mais relacionado com o nosso trabalho envolve a reação de alfa-ceto-enamino-ésteres (I) com hidrazinas com formação de pirazóis (II). Pelo produto obtido podemos supor que o ataque inicial do nucleófilo ocorre no carbono β e depois disso o segundo nitrogênio da hidrazina ataca a carbonila da cetona, pois é bem conhecido que cetonas são mais reativas do que os ésteres ao ataque nucleofílico.



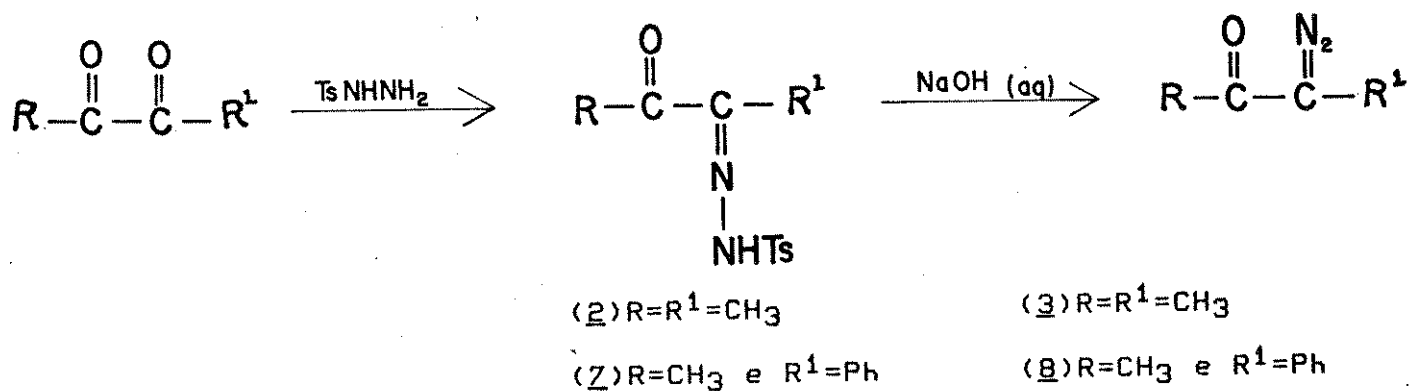
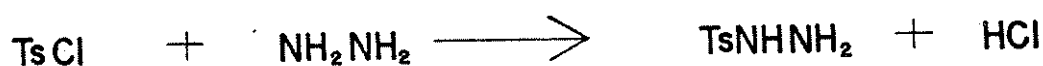
Nosso objetivo, como plano geral de pesquisa, foi o de reagir as alfa-acil-enamino-cetonas com vários tipos de hidrazinas, para verificar qual das duas carbonilas é atacada preferencialmente durante um ataque nucleofílico, tentar averiguar os fatores que promovem esta seletividade e a utilidade destes compostos, especialmente na síntese de heterocíclicos.

CAPÍTULO 2

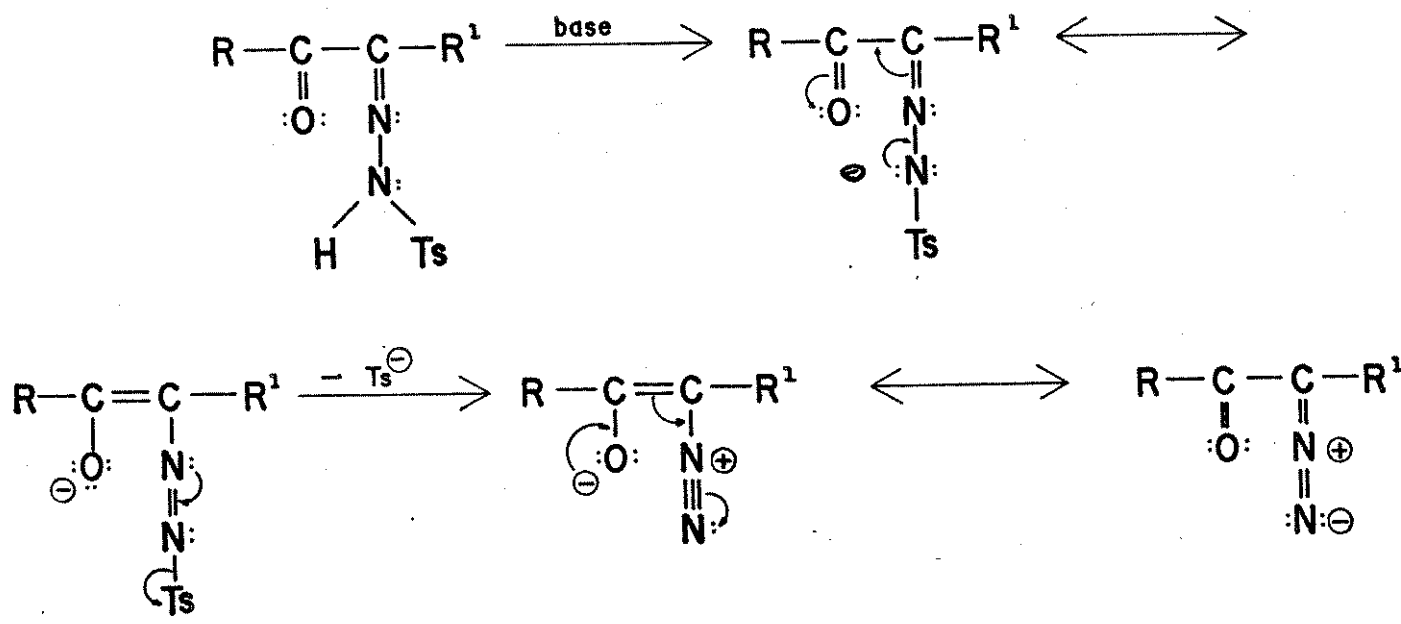
Preparação dos Reagentes

2.1-) Preparação das alfa-diazo-cetonas 3, 8 e 10.

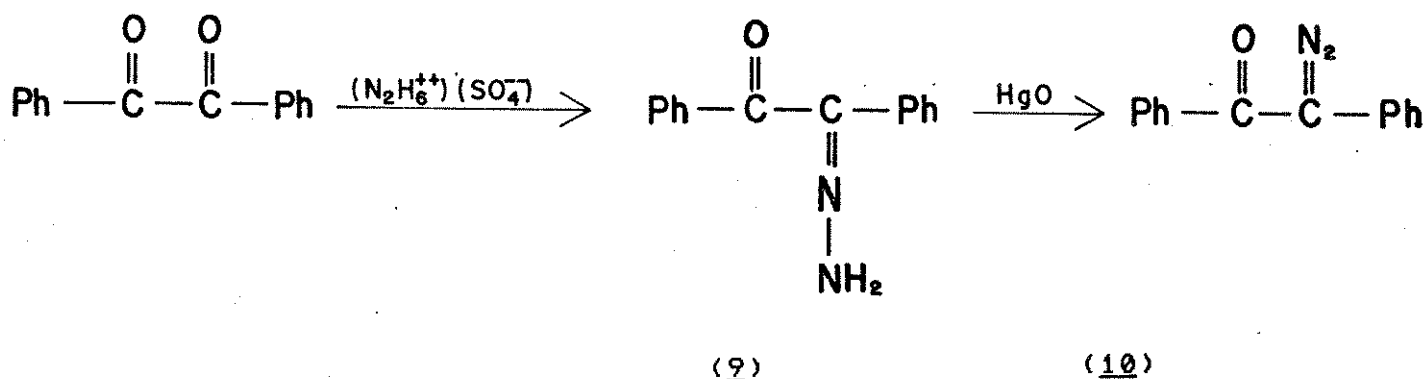
A 3-diazo-2-butanona 3 e a 1-fenil-2-diazo-1-propanona 8 foram preparadas através da reação da monotosilhidrazona correspondente com solução diluída de hidróxido de sódio.



Ambas as reações, envolvem a retirada pela base do próton ligado ao nitrogênio, com subsequente saída do grupo Ts^- .



No início do trabalho, a alfa-diazocetona 10 foi preparada pelo mesmo método descrito acima. Entretanto, como a reação mostrou não ter reprodutibilidade e o rendimento obtido foi muito baixo, este método foi abandonado e a 2-diazo-1,2-difenil etanona 10 foi preparada através da reação de benzil hidrazona com óxido de mercúrio (II)⁴⁷.

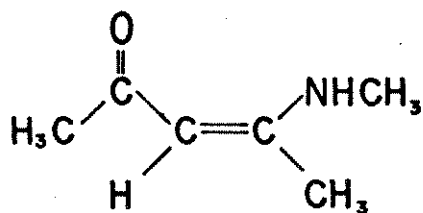


2.2-) Preparação das alfa-acil-enamino-cetonas 12,14 e 15:

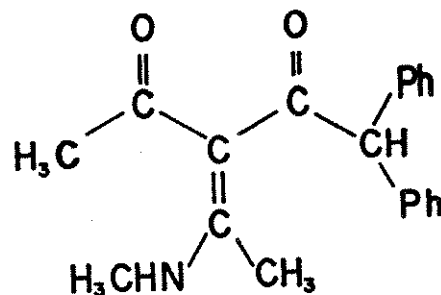
Método geral de preparação.

As alfa-acil-enamino-cetonas foram preparadas através da reação da alfa-diazocetona correspondente com 4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 11, que por sua vez foi preparada pela reação de acetil-acetona com metil-amina. Estas reações foram realizadas em diclorometano livre de etanol. O tempo de reação foi determinado pelo acompanhamento da reação através da banda característica no IV da alfa-diazocetona em 2080 cm^{-1} (absorção característica do grupo diazo) ausente no espectro de produto bruto após 7 a 10 dias de reação. Os dados sobre os espectros de IV, RMN¹H e EM estão na tabela 1. Os dados obtidos através dos

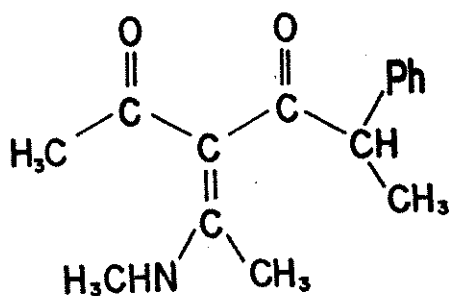
espectros foram coerentes com as alfa-acil-enamino-cetonas desejadas.



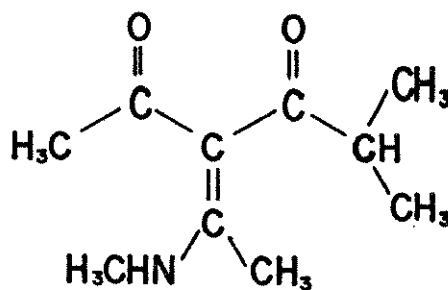
(11)



(12)



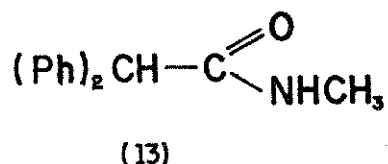
(14)



(15)

A reação da 4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona com a alfa-diazocetona 10 produziu também um outro sólido incolor, cujo espectro de RMN¹H (espectro 20) apresentou um dublete em 2,7 ppm correspondente aos três prótons do grupo CH₃, um sinal simples em 4,95 ppm correspondente a um próton do grupo CH, um sinal largo em 6,4 ppm correspondente ao próton do grupo NH e um sinal simples em 7,30 ppm correspondente a dez prótons aromáticos. O espectro de IV (espectro 19) apresentou uma absorção em 3280 cm⁻¹ correspondente a ligação NH e uma absorção em 1655 cm⁻¹ correspondente a uma carbonila de amida. Através das informações obtidas na análise dos espectros deste composto, foi sugerida a es-

estrutura 13. O p.f.=166-7°C. O rendimento foi de 10%.



2.3-) Mecanismos Propostos:

Foram propostos os seguintes mecanismos para a formação dos produtos 12, 13, 14 e 15 que sugerem o ataque eletrofílico do ceteno formado pelo "Rearranjo de Wolff", o qual envolve inicialmente a perda de N_2 para dar um cetocarbeno que se rearranja posteriormente ao ceteno (figura 5). Outra possibilidade é a saída de N_2 e rearranjo simultâneo como mostrado na figura 6.

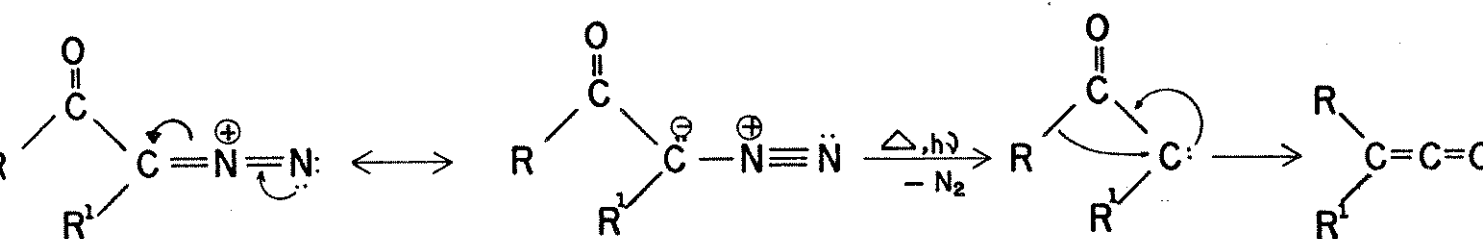


Figura 5: formação do ceteno

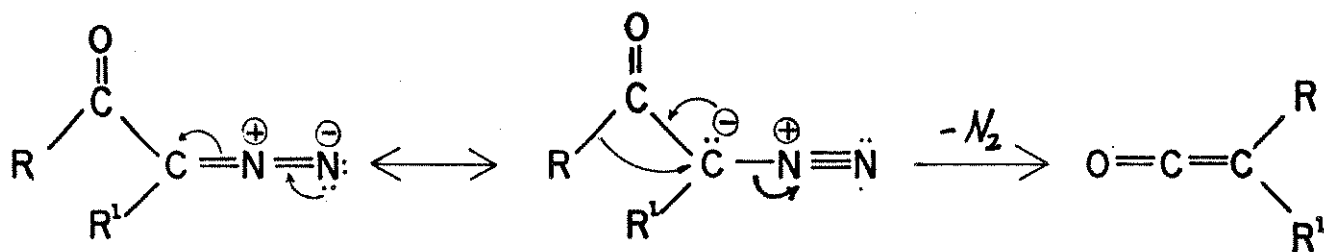
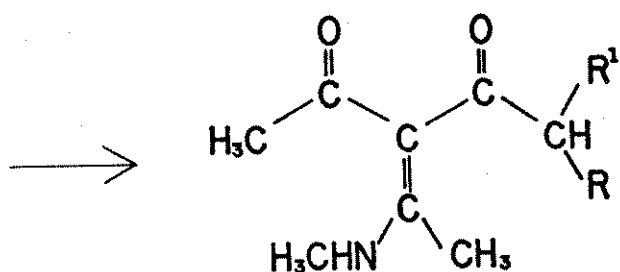
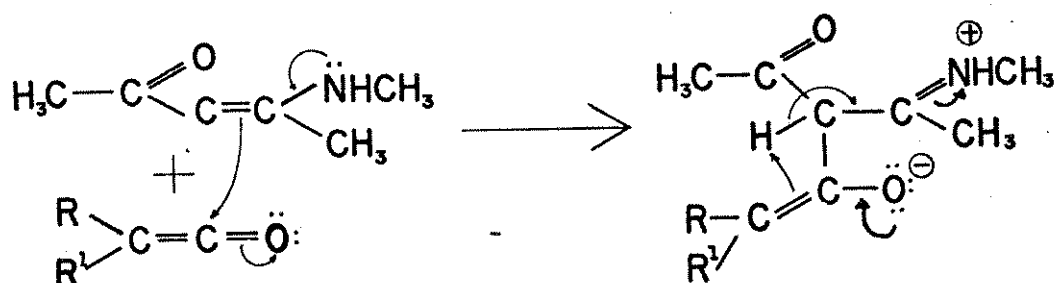


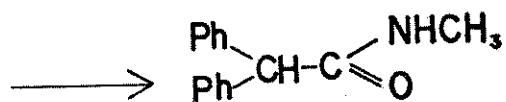
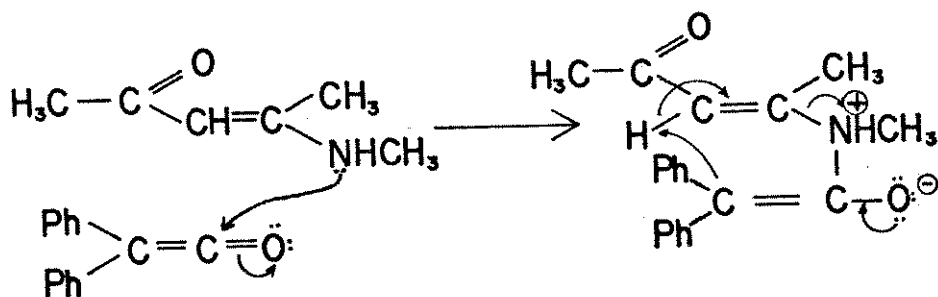
Figura 6: outra possibilidade para a formação do ceteno

a-) Formação das alfa-acil-enamino-cetonas

As alfa-acil-enamino-cetonas são formadas através do ataque eletrofílico do ceteno no carbono α .

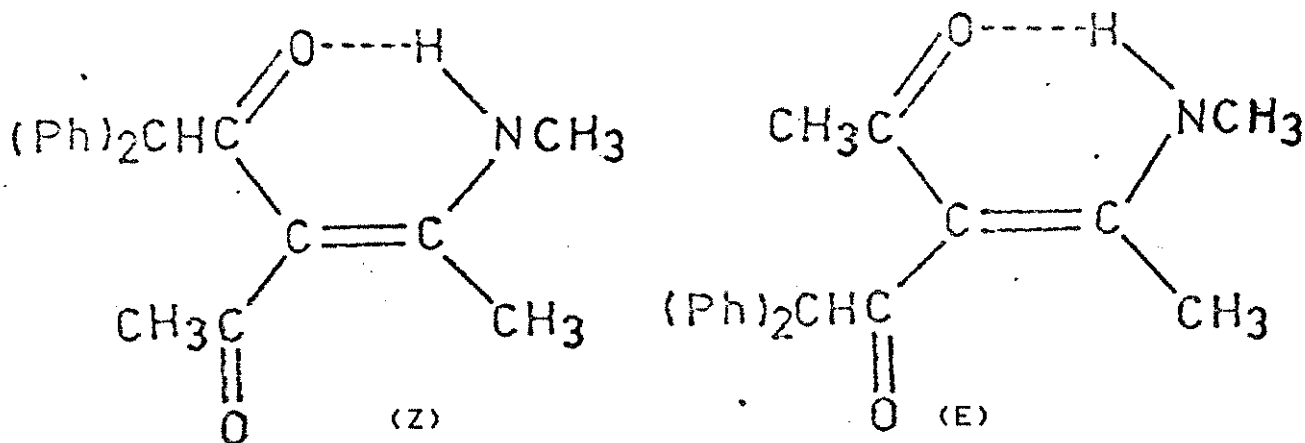


b-) Formação da amida: pode ser explicada pela reação inicial no nitrogênio.



CONFIGURAÇÃO DOS COMPOSTOS

Duas configurações (Z,E) são possíveis para as alfa-acil-enamino-cetonas, em relação a ligação dupla carbono-carbono. Os espectros de RMN¹H (tabela 1) mostram apenas um sinal para o próton NH com integração 1 (hum), o que indica que uma das duas configurações predomina, ou então, que os deslocamentos químicos dos prótons NH nas duas configurações são aproximadamente iguais. A posição deste sinal em campo baixo (12,0 a 12,4 ppm) indica a formação de ligações hidrogênio⁴⁸. Nestes compostos predomina a forma quelada cis-s-cis.



Por análise de "raio X" do composto 12, constatamos que ele possui a configuração (E), e por analogia, achamos que os compostos 14 e 15 também possuem a configuração (E). Pela figura podemos notar que a carbonila que está no plano e que portanto está conjugada com o sistema é a carbonila ligada ao grupo CH₃. A carbonila ligada ao grupo mais volumoso está fora do pla-

no, provavelmente devido a um efeito espacial, o que não permite que esta carbonila fique no plano do sistema enaminona.

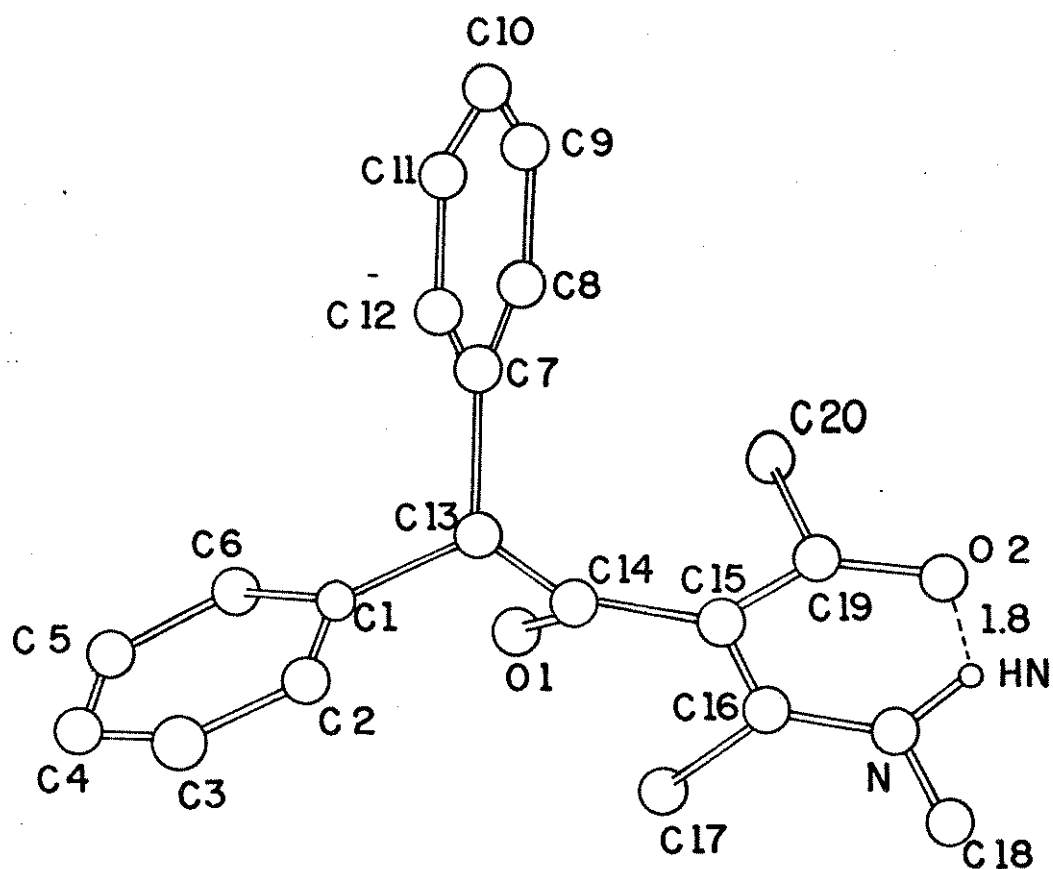


Tabela 1: Espectros de RMN^1H , IV e EM dos compostos 12, 14 e 15
 $(\text{RR}^1)\text{CHCO}(\text{CH}_3\text{CO})\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$

Espectro de RMN ¹ H δ em ppm								Espectro de IV ν em cm ⁻¹
	R	R ¹	CH ₃	NCH ₃	CH	Ph	NH	C=O(C=O)C=O
<u>12</u>	Ph	Ph	1,8(3H,s) 2,0(3H,s)	2,9(3H,d)	5,4(1H,s)	7,2(1OH,m)	12,4(1H,ℓ)	1655 e 1580-1600
<u>14</u>	Ph	CH ₃	1,5(3H,d) 1,7(3H,s) 2,1(3H,s)	2,9(3H,d)	4,1(1H,q)	7,3(5H,s)	12,4(1H,ℓ)	1655 e 1580-1600
<u>15</u>	CH ₃	CH ₃	1,1(6H,d) 2,0(6H,d)	3,0(3H,d)	3,4(1H,m)	----	12,4(1H,ℓ)	1655 e 1580-1600

Espectro de Massa em m/z			
	M^+	$\text{M}^+-(\text{CHAR}^1)$	$\text{M}^+-(\text{CHRR}^1)-(\text{CH}_2\text{CO})$
<u>12</u>	307(1%)	140(100%)	98(55%)
<u>14</u>	245(5%)	140(100%)	98(50%)
<u>15</u>	183(13%)	140(96%)	98(100%)

CAPÍTULO 3

Reações das alfa-acil-enamino-cetonas com hidrazina.

3.1-) Condições de reação:

As reações das alfa-acil-enamino-cetonas com hidrato de hidrazina foram realizadas em tetra-hidro-furano em uma proporção de 1 da alfa-acil-enamino-cetona para 4 do hidrato de hidrazina e de 1 da alfa-acil-enamino-cetona para 2 do hidrato de hidrazina.

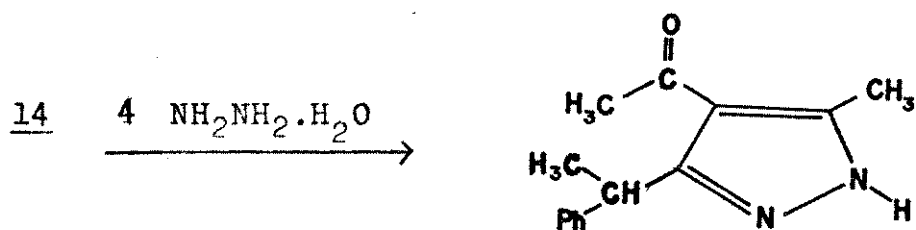
O tempo de reação foi determinado pelo acompanhamento por cromatografia de camada delgada, através do desaparecimento da mancha correspondente à alfa-acil-enamino-cetona, tempo este correspondente à 48 horas com agitação constante à temperatura ambiente.

3.2-) Produtos Obtidos (Dados espectrais apresentados na tabela

2)

A reação da alfa-acil-enamino-cetona 14 com hidrato de hidrazina na proporção de 1 do composto 14 para 4 do hidrato de hidrazina, forneceu um sólido incolor de p.f.=172-174°C, que apresentou um espectro de RMN¹H (espectro 34) contendo um sinal duplo em 1,6 ppm correspondente aos três prótons de um grupo metila ligado a carbono com um hidrogênio, dois sinais simples em 2,4 ppm e 2,5 ppm correspondentes, cada um, aos três prótons de um grupo metila, um sinal quadruplo em 4,9 ppm correspondente a um próton, um sinal simples em 7,2 ppm correspondente a cinco

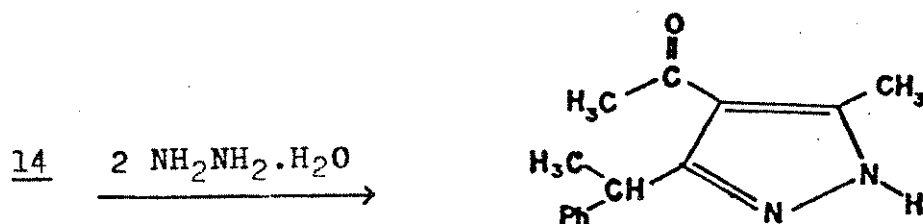
prótons aromáticos e um sinal largo em 6,7 ppm correspondente ao próton ligado ao nitrogênio. O espectro de IV (espectro 33) apresentou uma absorção em 3180 cm^{-1} , correspondente a ligação NH e uma absorção em 1630 cm^{-1} correspondente a absorção de uma carbonila conjugada. O espectro de massa (espectro 35) apresentou o íon molecular em $m/z=228(57\%)$ correspondente a um aduto 1 + 1, com perda de água e da amina NH_2CH_3 , um fragmento em $m/z=213(42\%)$ correspondente a perda do radical metil, provavelmente ligado a carbonila, e ausência do íon a $m/z=123$, que corresponderia a perda do radical $\text{Ph}(\text{CH}_3)\text{CH}\cdot$. Estes fragmentos indicaram que a hidrazina reagiu com a carbonila ligada ao grupo $\text{Ph}(\text{CH}_3)\text{CH}$. Já foi visto que na região ultravioleta alquilpirazóis absorvem de 210-225 nm⁴⁹. O comprimento de onda da absorção aumenta com o número de grupos alquil e particularmente com a introdução de substituintes fenil. O UV (espectro 69) apresenta um $\lambda_{\text{máx}}$ em 243,6 e 248,5 nm. O rendimento foi de 77%. Pelas informações obtidas na análise destes espectros, foi sugerida a estrutura 18.



18 (77%)

A reação da alfa-acil-enamino-cetona 14 com hidrazina na proporção de 1 do composto 14 para 2 do hidrato de hidrazina, forneceu o composto 18, já analisado, com um rendimento

de 50%.

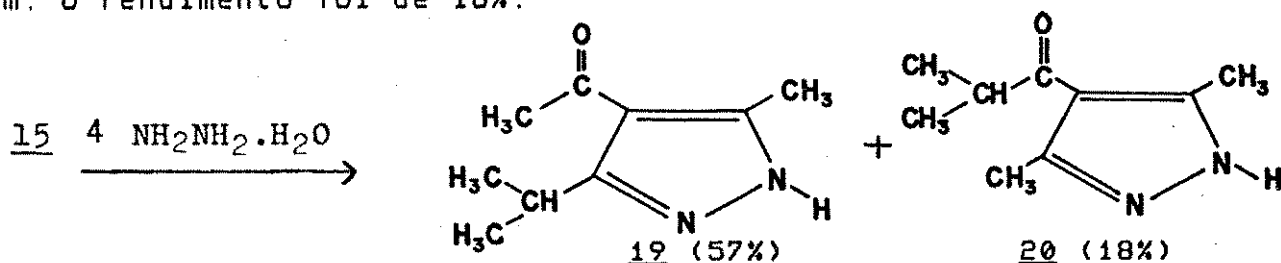


18 (50%)

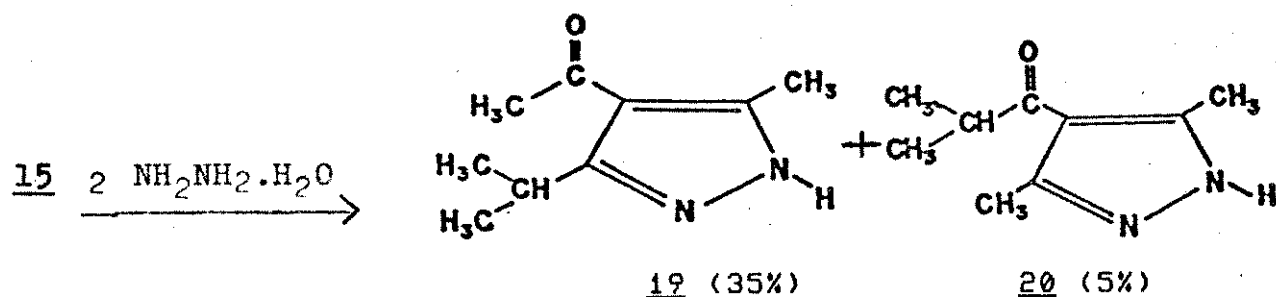
A reação da alfa-acil-enamino-cetona 15 com hidrato de hidrazina na proporção de 1 do composto 15 para 4 do hidrato de hidrazina, forneceu uma mistura que pôde ser separada por cromatografia de coluna com sílica-gel. O produto menos polar, um sólido incolor de p.f.=60-63°C, apresentou um espectro de RMN¹H (espectro 37) contendo um sinal duplo em 1,3 ppm correspondente aos seis prótons de dois grupos metilas ligado a carbono com um hidrogênio, dois sinais simples em 2,4 ppm e 2,5 ppm correspondentes, cada um, a três prótons de grupos metilas, um sinal múltiplo em 3,6 ppm correspondente a um próton e um sinal largo em 7,6 ppm correspondente ao próton ligado ao nitrogênio. O espectro de IV (espectro 36) apresentou uma absorção em 3180 cm⁻¹, correspondente a ligação NH e uma absorção em 1660 cm⁻¹ correspondente a absorção de uma carbonila conjugada. O espectro de massa (espectro 38) apresentou o íon molecular em m/z=166(12%) correspondente a um aduto 1 + 1, com perda de água e da amina NH₂CH₃, um fragmento em m/z=151(47%) correspondente a perda do radical metil, provavelmente ligado a carbonila. Estes fragmentos indicam que a hidrazina reagiu com a carbonila ligada ao grupo (CH₃)₂CH. O UV (espectro 70) apresenta um λ_{máx.} 248,4 nm. O

rendimento foi de 57%. Pelas informações obtidas na análise destes espectros foi sugerida a estrutura 19.

O produto mais polar, um óleo amarelo, apresentou um espectro de RMN¹H (espectro 40) contendo um sinal duplo em 1,3 ppm correspondente aos prótons de dois grupos metilas ligados a um carbono com um hidrogênio, um sinal simples a 2,5 ppm correspondentes aos prótons de dois grupos metilas, um sinal múltiplo a 3,2 ppm correspondente a um próton e um sinal largo em 8,0 ppm correspondente ao próton ligado ao nitrogênio. O espectro de IV (espectro 39) apresentou uma absorção em 1660 cm⁻¹ correspondente a uma carbonila conjugada. O espectro de massa (espectro 41) também apresentou um íon molecular em m/z=166(21%) correspondente a um aduto 1 + 1 com perda de água e da amina NH₂CH₃. Isto mostrou que se tratava de um isômero estrutural do pirazol 19. O fragmento em m/z=123, com alta abundância relativa (100%) corresponde a perda do radical (CH₃)₂CH•. Isto junto à equivalência das duas metilas no espectro de RMN¹H levou a sugestão da estrutura 20 para este composto. A existência de tautomerismo no composto 20 explica a equivalência das metilas e a posição do grupo (CH₃)₂CH ligado a carbonila explica a alta abundância relativa do fragmento em m/z=123. O UV (espectro 71) apresenta um λ_{máx.} em 246,3 nm. O rendimento foi de 18%.



A reação da alfa-acil-enamino-cetona 15 com hidrazina na proporção de 1 do composto 15 para 2 do hidrato de hidrazina, forneceu o composto 19, com um rendimento de 35%, e o composto 20 com um rendimento de 5%, sendo recuperados 20% do composto 15.



A reação da alfa-acil-enamino-cetona 12 com hidrazina já havia sido feita num trabalho anterior¹⁹, e foram obtidos nesta reação 62% de rendimento de 4-acetil-3-(1,1-difenilmetil)-5-metil-pirazol 16 e 33% de 4-(1,1-difenil-acetil)-3,5-dimetil-pirazol 17. Esta reação foi feita novamente¹⁹, utilizando-se a proporção de 1 do composto 12 para 4 do hidrato de hidrazina, sendo obtidos os mesmos compostos do trabalho anterior¹⁹, 63% do pirazol 16 e 25% do pirazol 17. Estes resultados também mostram que, para este composto a carbonila ligada ao grupo $(\text{Ph})_2\text{CH}$ reage preferencialmente. Na tabela 2 mostramos um resumo dos dados obtidos.

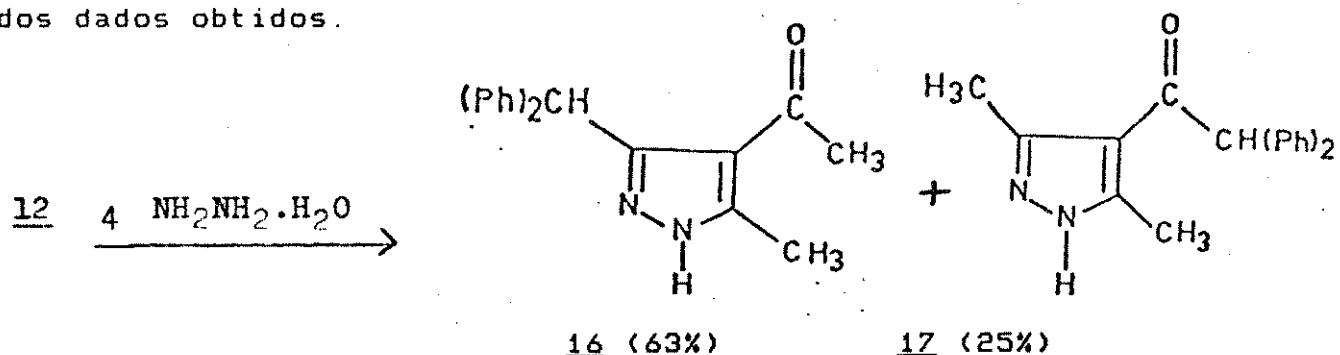


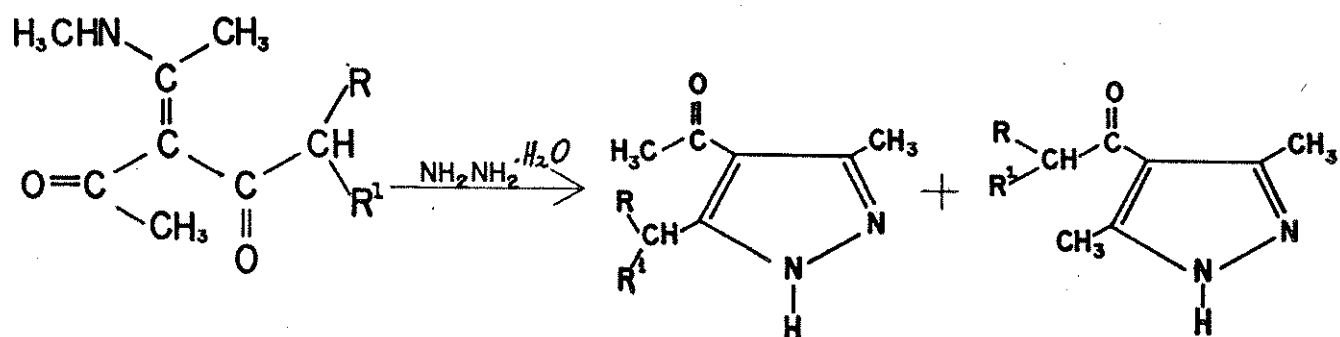
Tabela 2: Espectros de RMN^1H , IV e EM dos pirazóis 18, 19 e 20

Espectro de RMN^1H δ em ppm						Espectro de IV γ em cm^{-1}	
	R	R^1	CH_3	CH	Ph	NH	C=O
<u>18</u>	CH_3	Ph	1,6(3H,d) 2,4(3H,s) 2,5(3H,s)	4,9(1H,q)	7,2(5H,s)	6,7(1H,l)	1630
<u>19</u>	CH_3	CH_3	1,3(6H,d) 2,4(3H,s) 2,5(3H,s)	3,6(1H,m)	----	7,6(1H,l)	1660
<u>20</u>	CH_3	CH_3	1,3(6H,d) 2,5(6H,s)	3,2(1H,m)	----	8,0(1H,l)	1660

Espectro de Massa em m/z				
	M^+	$\text{M}^+ - \text{CH}_3$	Ph^+	$\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{O}^+$
<u>18</u>	228(57%)	213(42%)	77(98%)	43(100%)
<u>19</u>	166(12%)	151(47%)	----	43(100%)
	M^+	$\text{M}^+ - (\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$	$\text{M}^+ - (\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$	$\text{M}^+ - (\text{CH}(\text{CH}_3)_2) - (\text{CO})$
<u>20</u>	166(21%)	123(100%)	95(20%)	

3.3-) Análise dos resultados:

Tabela 3: Resultados Obtidos

(14), $\text{R}=\text{CH}_3$ e $\text{R}^1=\text{Ph}$ $\xrightarrow{1:4}$

(18), 77%

+ -----

 $\xrightarrow{1:2}$

(18), 50%

+ -----

(15), $\text{R}=\text{R}^1=\text{CH}_3$ $\xrightarrow{1:4}$

(19), 57%

+ (20), 18%

 $\xrightarrow{1:2}$

(19), 35%

+ (20), 5%

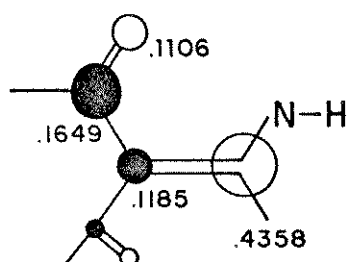
(12), $\text{R}=\text{R}^1=\text{Ph}$ $\xrightarrow{1:4}$

(16), 63%

+ (17), 25%

Através do "raio X", supomos que as alfa-acil-ena-mino-cetonas 12, 14 e 15, possuem a estrutura na qual, a ponte de hidrogênio é formada entre a carbonila ligada ao grupo CH₃ e o nitrogênio do grupo amina.

Os cálculos teóricos usando o método semi-empírico AM1, mostraram que no 1^o LUMO, os dois maiores coeficientes se localizam no carbono β e na carbonila ligada ao grupo CH₃, tendo um valor maior no carbono β .



O próximo orbital vazio tem um coeficiente muito alto na carbonila ligada ao grupo (CHRR¹), a diferença de energia entre o 1^o LUMO e o 2^o LUMO é grande.

Os resultados obtidos com as reações destes compostos com hidrazina, mostraram que a carbonila não conjugada ligada ao grupo CHRR¹ reage preferencialmente. Para explicar estes resultados podemos supor que o ataque inicial do nucleófilo ocorre no carbono β , pois ele possui o maior coeficiente no 1^o LUMO, sendo seguido imediatamente pelo ataque do segundo nitrogênio na carbonila ligada ao grupo (CHRR¹). Supomos que isto ocorre devido ao alto poder nucleofílico de ambos os nitrogênios, que tornam os dois ataques praticamente simultâneos. Depois disso temos a aromatização pela perda de amina e água como mostra a figu-

ra 7.

A formação destes pirazóis servem também para confirmar as estruturas propostas para as alfa-acil-enamino-cetonas 12, 14 e 15.

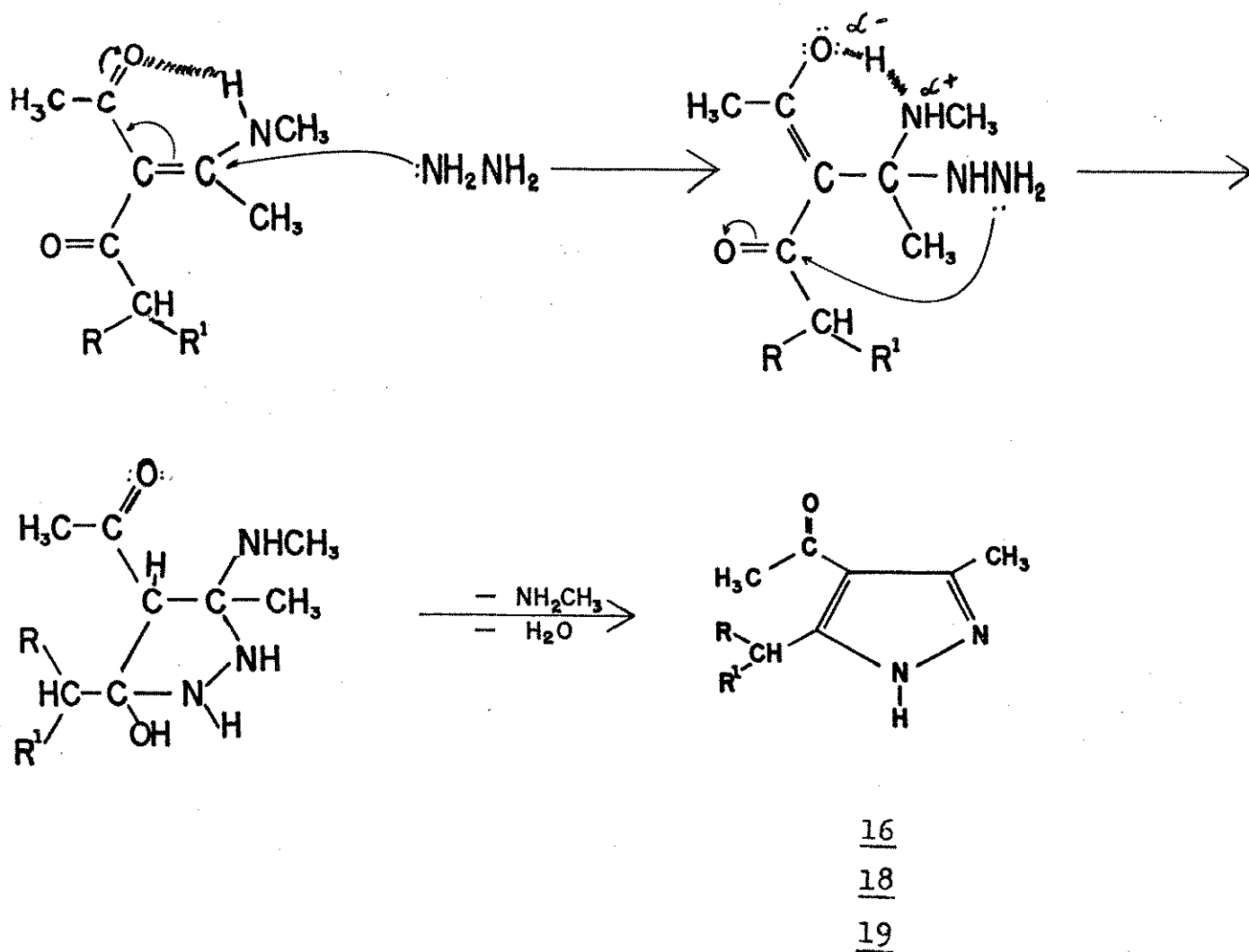


Figura 7: mecanismo proposto para a formação dos pirazóis 16, 18 e 19 a partir das alfa-acil-enamino-cetonas 12, 14 e 15.

CAPÍTULO 4

Reações das alfa-acil-enamino-cetonas com fenilhidrazina.

4.1-) Condições da reação:

As reações dos compostos 12, 14 e 15 com fenilhidrazina foram feitas em tetra-hidro-furano e agitadas durante 14 dias à temperatura ambiente. Os produtos foram separados por cromatografia em coluna usando alumina neutra.

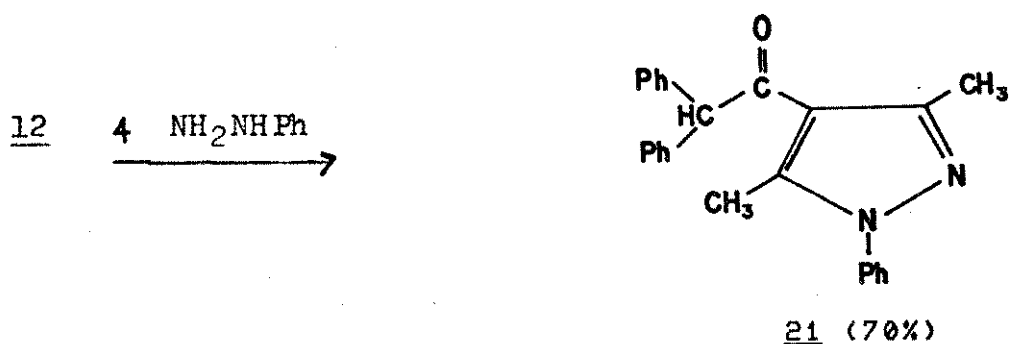
Estas reações foram realizadas em uma proporção de 1 da alfa-acil-enamino-cetona para 4 do nucleófilo e de 1 da alfa-acil-enamino-cetona para 2 do nucleófilo, isto foi feito para analisarmos o efeito da diminuição da quantidade de nucleófilo na distribuição dos produtos.

4.2-) Produtos Obtidos (Dados espectrais apresentados na tabela

4)

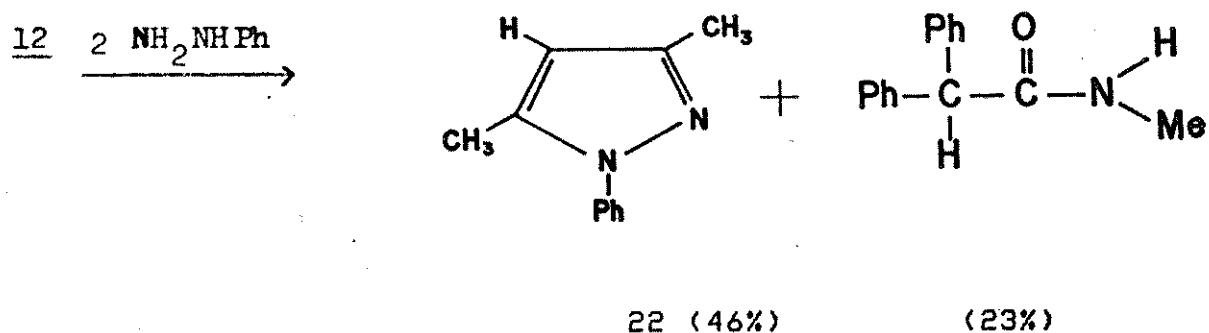
A reação do composto 12 com fenilhidrazina na proporção de 1 da alfa-acil-enamino-cetona para 4 do nucleófilo forneceu um sólido incolor com p.f. = 109-110°C, que apresentou um espectro de RMN¹H (espectro 43) contendo dois sinais simples em 2,4 ppm e 2,5 ppm, correspondentes, cada um, aos três prótons de um grupo metila, um sinal simples em 5,6 ppm correspondente a um próton, um sinal simples em 7,2 ppm correspondente a dez prótons aromáticos e um sinal simples em 7,4 ppm correspondente a cinco prótons aromáticos. O espectro de IV (espectro 42) apresentou uma absorção em 1655 cm⁻¹ correspondente a uma carbonila conjugada. O

espectro de massa (espectro 44) apresentou um íon molecular em $m/z=366(1\%)$ correspondente a um aduto 1 + 1 com perda de água e da amina NH_2CH_3 . O fragmento em $m/z=199$, com alta abundância relativa (100%), corresponde a perda do radical $(\text{Ph})_2\text{CH}^\bullet$. Estes fragmentos indicaram que a fenilhidrazina reagiu com a carbonila ligada ao grupo CH_3 . O UV (espectro 72) apresenta $\lambda_{\text{máx.}}$ em 260,5; 254,5; 248,9 e 222,7 nm. O rendimento foi de 70%. Pelas informações obtidas pela análise dos espectros foi sugerida a estrutura 21.



A reação do composto 12 com fenilhidrazina na proporção de 1 da alfa-acil-enamino-cetona para 2 do nucleófilo, forneceu um óleo amarelo, que apresentou um espectro de RMN^1H (CCl_4) (espectro 46) contendo dois sinais simples em 2,2 ppm e 2,3 ppm correspondentes, cada um, aos três prótons de um grupo metila, um sinal simples em 5,8 ppm correspondente a um próton e um sinal simples em 7,4 ppm correspondente a cinco prótons aromáticos. O espectro de IV (espectro 45) não apresentou bandas na região da carbonila. Com estes dados, junto com o espectro de massa (espectro 47) que apresentou um íon molecular em $m/z=172(100\%)$, sugerimos 22 como o produto formado. O rendimento

foi de 46%. Nesta reação também obtivemos como produto 1,1-difenil-N-metil acetamida com um rendimento de 23% e foram recuperados 20% do composto 12.

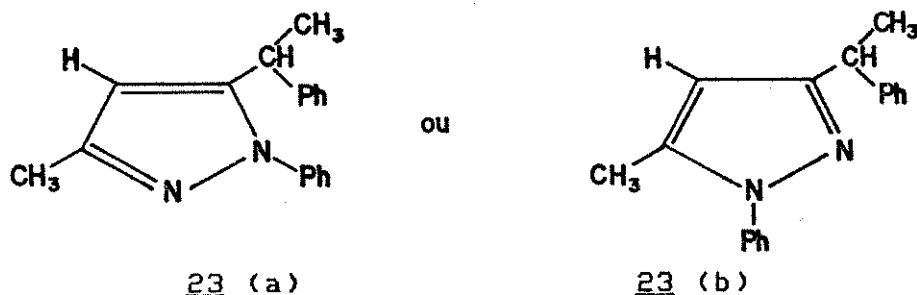


O 3,5-dimetil-1-fenil-pirazol 22 foi encontrado na literatura⁵⁰. O espectro de RMN¹H (CDCl₃), apresenta os seguintes valores: grupo metil ligado na posição 3 do anel em 2,27 ppm; grupo metil ligado na posição 5 do anel em 2,29 ppm; hidrogênio na posição 4 do anel em 5,98 ppm e o grupo fenil em 7,36 ppm. Comparando-se os valores obtidos com os da literatura, verificamos que os nossos dados estão de acordo com os dados da literatura.

A reação do composto 14 com fenilhidrazina na proporção de 1 da alfa-acil-enamino-cetona para 4 do nucleófilo forneceu uma mistura de produtos que foram submetidos a cromatografia de coluna com alumina neutra. O produto menos polar, apresentou um espectro de RMN¹H (espectro 49) contendo um sinal duplo em 1,5 ppm correspondente aos prótons de um grupo metila ligado a carbono com um hidrogênio, um sinal simples em 2,3 ppm correspondente aos prótons de um grupo metila, um sinal quadruplo em

4,0 ppm correspondente a um próton, um sinal em 6,0 ppm correspondente a um próton ligado na posição 4 do anel de pirazol (esta posição tem uma densidade eletrônica maior que as posições 3 e 5)⁵¹ e um sinal múltiplo de 7,0-7,4 ppm correspondente a dez prótons aromáticos. O espectro de IV (espectro 48) não apresenta bandas na região da carbonila. O espectro de massa (espectro 50) apresentou o íon molecular em $m/z=262(100\%)$ correspondente a perda de NH_2CH_3 , CH_3CO^- e de água, um fragmento em $m/z=247(89\%)$ correspondente a perda do radical metil. O UV (espectro 73) apresenta um $\lambda_{\text{máx.}}$ em 244,8 e 209,2 nm. O rendimento foi de 22%. Pelas informações obtidas na análise destes espectros foi sugerida a estrutura 23 ((a) ou (b)).

Dependendo da posição do grupo fenil no composto 23 podemos ter um par de regioisômeros.



Os carbonos 3,4 e 5 no isômero (a) correspondem, respectivamente aos carbonos 5,4 e 3 no isômero (b). Sugerimos a estrutura (a) como a correta, pois pelo que já foi discutido anteriormente supomos que o ataque inicial do nucleófilo ocorre no carbono β . Outro motivo que nos leva a sugerir esta estrutura como a correta é a análise do espectro de massa, onde os fragmentos mostram que ocorre um efeito "orto" (figura 8), o que indica que o grupo $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$ fica na posição α em relação ao grupo

fenil ligado ao nitrogênio do anel do pirazol.

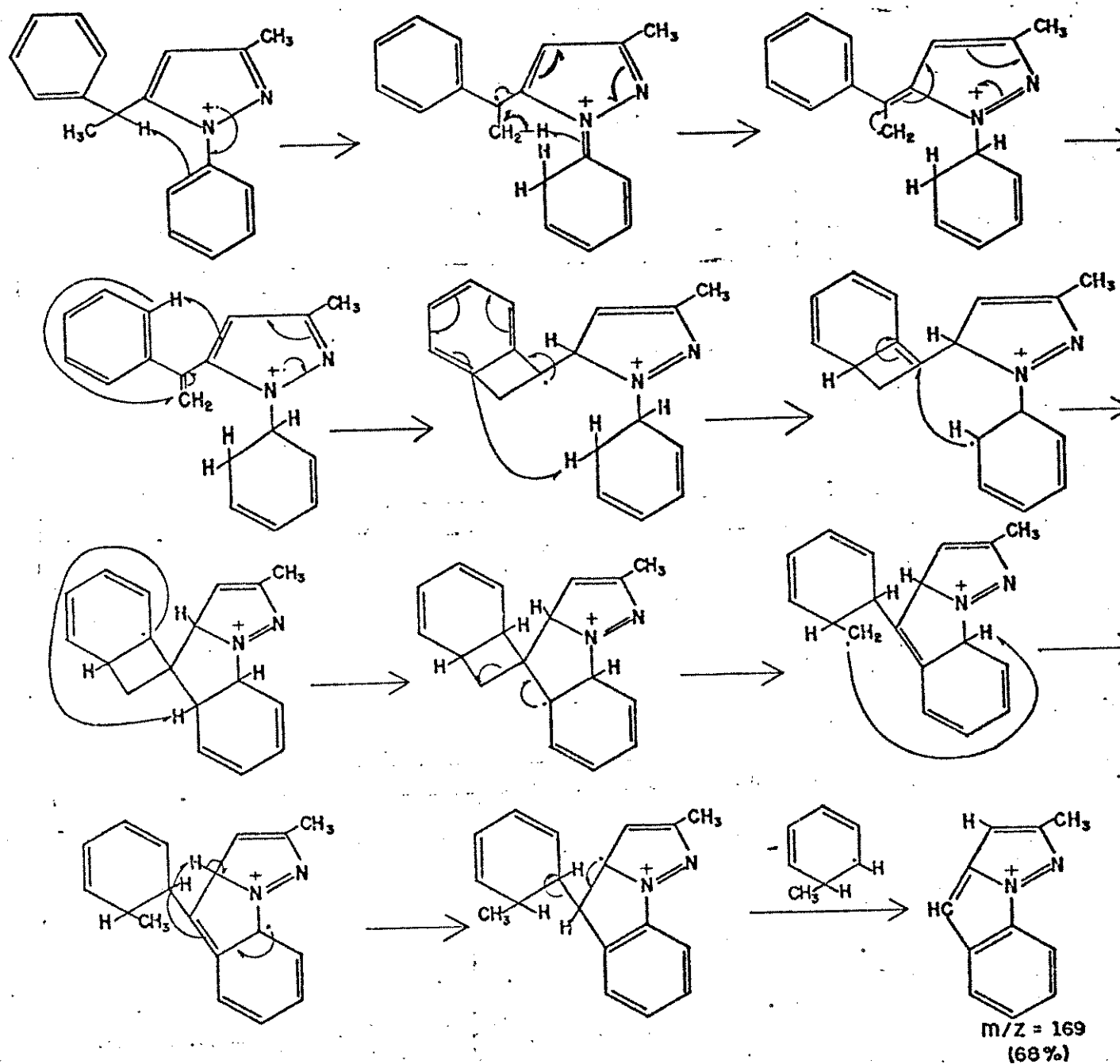
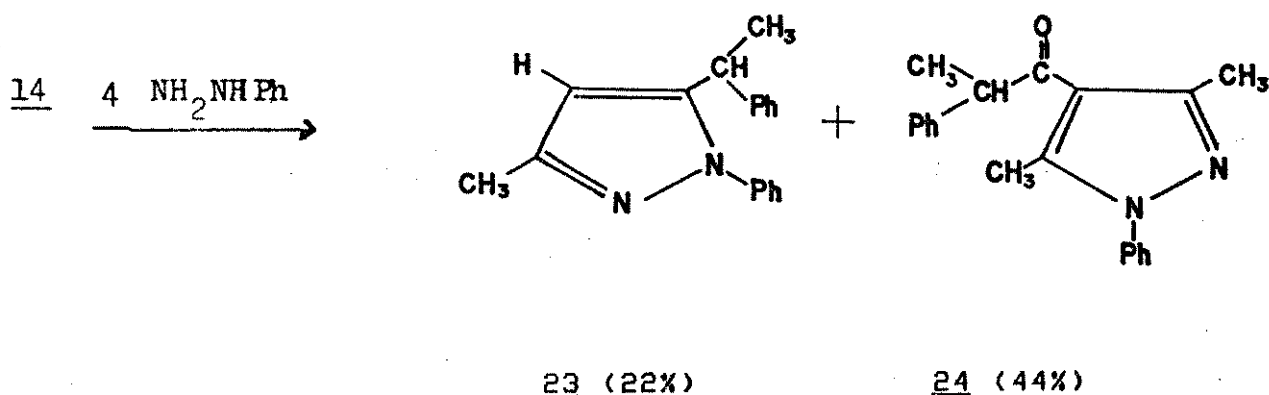


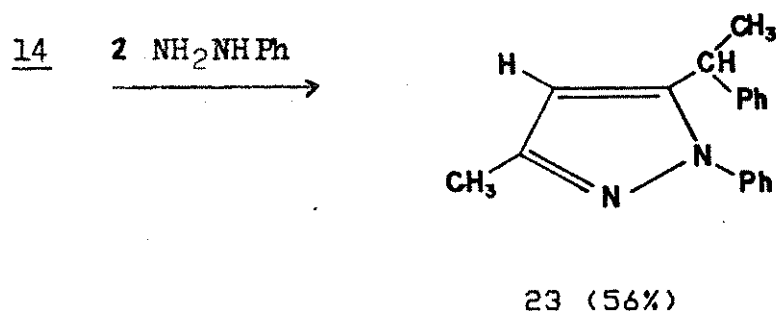
Figura 8: Interpretação do pico $m/z=169$ do espectro de massa do composto 23 (espectro 50). As estruturas são colocadas apenas para ajudar a visualização. Na verdade não se sabe quais são as estruturas envolvidas.

O produto mais polar, apresentou um espectro de RMN¹H (espectro 52) contendo um sinal duplo a 1,4 ppm correspondente aos prótons de um grupo metila ligado a carbono com um hidrogênio, dois sinais simples em 2,4 ppm e 2,5 ppm correspondentes, cada um, aos três prótons de um grupo metila, um sinal quadruplo em 4,3 ppm correspondente a um próton, dois sinais simples em 7,2 ppm e 7,4 ppm correspondentes, cada um, a cinco prótons aromáticos. O espectro de IV (espectro 51) apresentou uma absorção em 1660 cm⁻¹, correspondente a absorção de uma carbonila conjugada. O espectro de massa (espectro 53) apresentou o íon molecular em m/z=304(2%) correspondente a um aduto 1 + 1 com perda de água e da amina NH₂CH₃. O fragmento em m/z= 199, com alta abundância relativa (100%) corresponde a perda do radical Ph(CH₃)CH[•].

A posição do grupo Ph(CH₃)CH ligado a carbonila, explica a alta abundância relativa do fragmento em m/z=199. Estes fragmentos indicaram que a fenilhidrazina reagiu com a carbonila ligada ao grupo CH₃. O UV (espectro 74) apresenta um $\lambda_{\text{máx.}}$ em 260,3; 254,3; 248,9 e 226,5 nm. O rendimento foi de 44%. Pelas informações obtidas na análise destes espectros foi sugerida a estrutura 24.

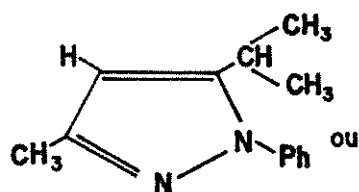


A reação da alfa-acil-enamino-cetona 14 com fenilhidrazina na proporção de 1 do composto 14 para 2 do nucleófilo forneceu o composto 23, já analisado anteriormente, com um rendimento de 56%. E foi recuperado 25% do composto 14.

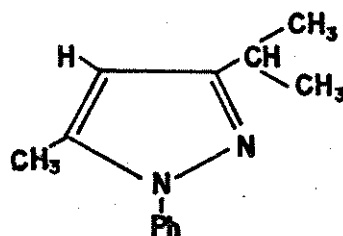


A reação do composto 15 com fenilhidrazina na proporção de 1 da alfa-acil-enamino-cetona para 4 do nucleófilo forneceu uma mistura de produtos que foram submetidos a cromatografia de coluna com alumina neutra. O produto menos polar, apresentou um espectro de RMN¹H (espectro 55) com algumas impurezas, que infelizmente não puderam ser separadas. Entretanto, pudemos constatar um sinal duplo a 1,2 ppm correspondente aos prótons de dois grupos metilas ligados a carbono com um hidrogênio, um sinal simples em 2,2 ppm correspondente aos prótons de um grupo metila, um multiplete em 3,0 ppm correspondente a um próton, um sinal em 5,9 ppm correspondente a um próton e um sinal simples em 7,4 ppm correspondente a cinco prótons aromáticos. O espectro de IV (espectro 54) não apresentou bandas na região da carbonila. O espectro de massa (espectro 56) apresentou o íon molecular em m/z=200 (87%) correspondente a perda de CH₃CO, NH₂CH₃ e de água. O fragmento em m/z=185 (100%) corresponde a perda do radical •CH₃. O

rendimento foi 28%. Pelas informações obtidas na análise destes espectros foi sugerida a estrutura 25 ((a) ou (b)).



- 25 (a)

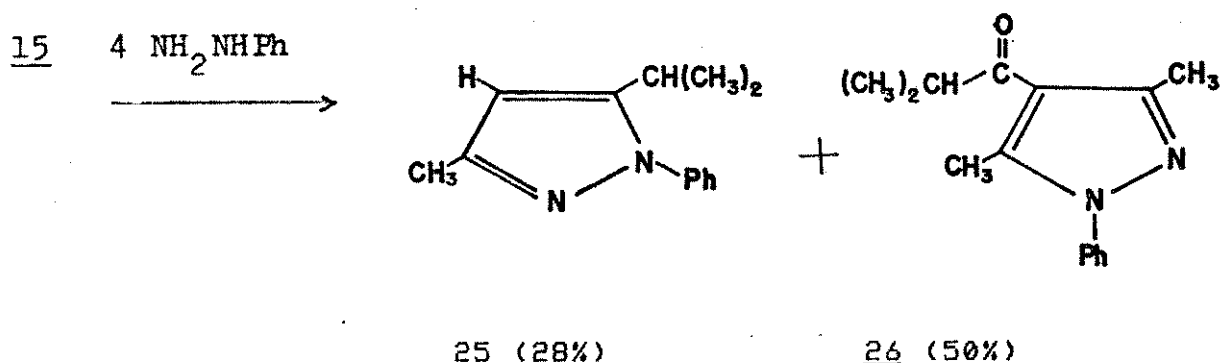


25 (b)

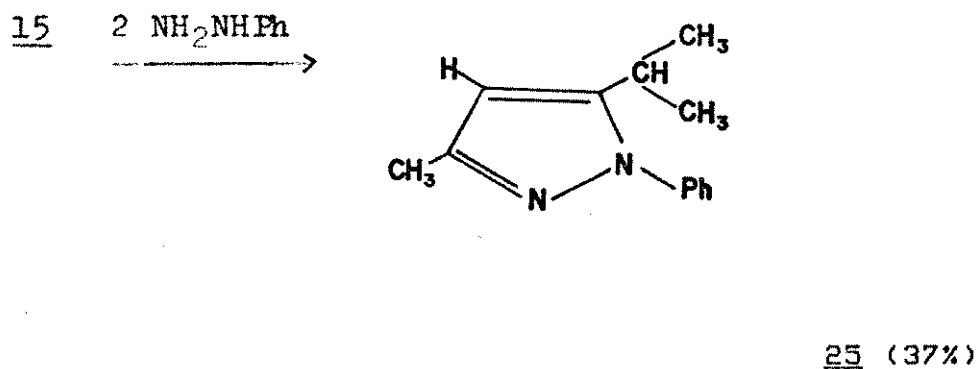
Pelas mesmas razões já citadas anteriormente para o composto 23, sugerimos a estrutura (a) como a correta, pois também, neste caso, a análise do espectro de massa (figura 9) mostrou a presença de fragmentos onde ocorreu o efeito "orto".

O produto mais polar, apresentou um espectro de RMN¹H (espectro 58) contendo um sinal duplo em 1,2 ppm correspondente aos prótons de dois grupos metilas ligados a carbono com um hidrogênio, um sinal simples em 2,5 ppm correspondente aos prótons de dois grupos metilas, um multiplete em 3,2 ppm correspondente a um próton e um sinal simples em 7,4 ppm correspondente a cinco prótons aromáticos. O espectro de IV (espectro 57) apresentou uma absorção em 1650 cm⁻¹ correspondente a uma carbonila conjugada. O espectro de massa (espectro 59) apresentou o íon molecular em m/z=242 (7%) correspondente a um aduto 1 + 1 com perda de água e da amina NH₂CH₃. O fragmento em m/z=199, com alta abundância relativa (100%), corresponde a perda do radical (CH₃)₂CH[•], ligado a carbonila. Os fragmentos indicaram que a fenilhidrazina reagiu com a carbonila ligada ao grupo CH₃. O rendi-

mento foi de 50%. Através das informações obtidas nestes espectros foi sugerida a estrutura 26.



A reação da alfa-acil-enamino-cetona 15 com fenil-hidrazina na proporção de 1 do composto 15 para 2 do nucleófilo, forneceu o composto 25, já analisado anteriormente, com um rendimento de 37%. E foi recuperado 40% do composto 15.



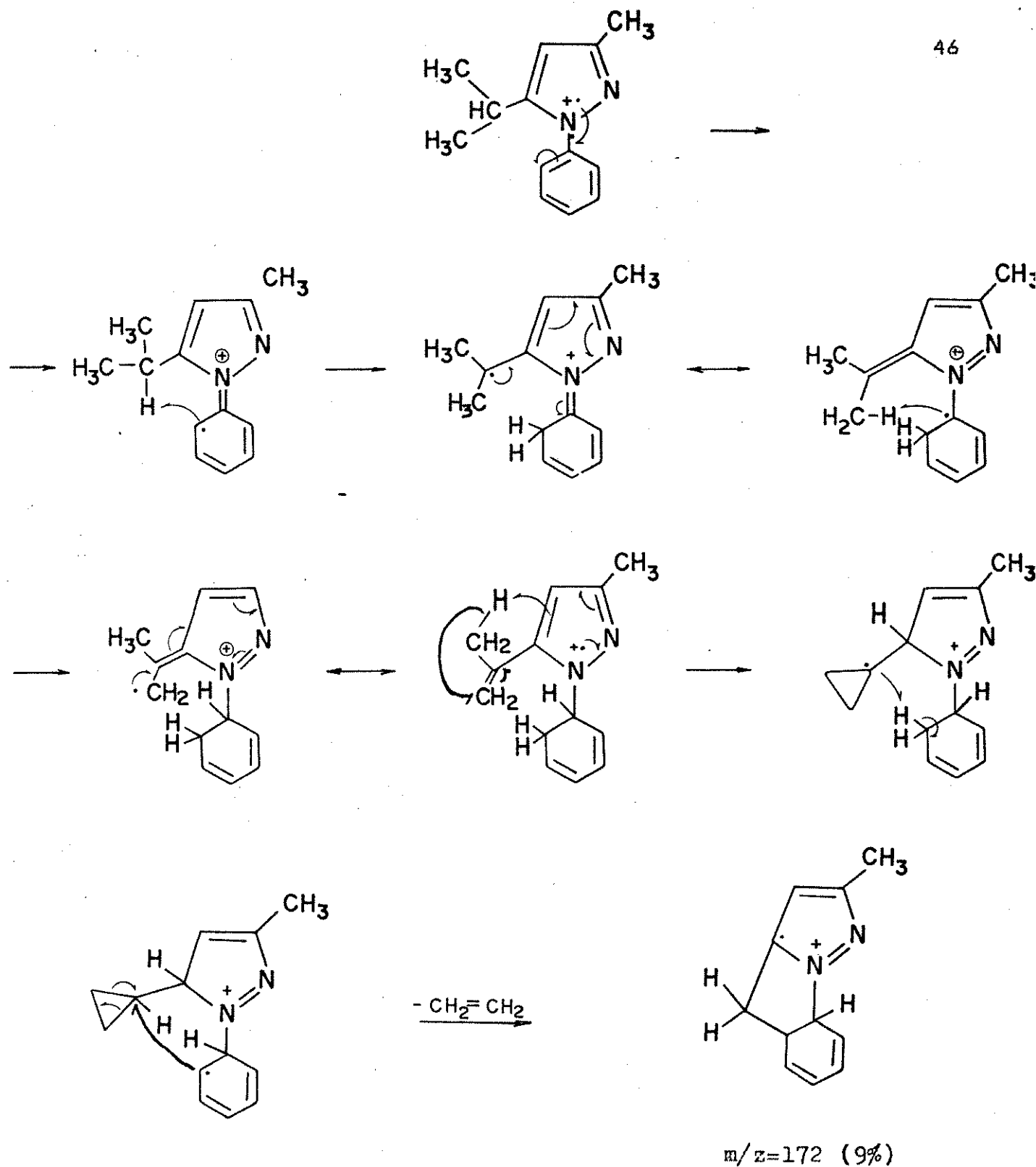


Figura 9: Interpretação do pico $m/z=172$ do espectro de massa do composto 25 (espectro 56) "Efeito Orto". As estruturas são colocadas apenas para ajudar a visualização. Na verdade não se sabe quais são as estruturas envolvidas.

Tabela 4: Espectros de RMN¹H, IV e EM dos pirazóis
21, 22, 23, 24, 25 e 26

Espectro de RMN ¹ H δ em ppm							Espectro de IV ν em cm ⁻¹
	R	R ¹	CH ₃	CH	Ph	NPh	C=O
<u>21</u>	Ph	Ph	2,4(3H,s) 2,5(3H,s)	5,6(1H,s)	7,2(10H,m)	7,4(5H,s)	1655
<u>22</u>	---	---	2,2(3H,s) 2,3(3H,s)	5,8(1H,s)	----	7,4(5H,s)	----
<u>23</u>	CH ₃	Ph	1,5(3H,d) 2,3(3H,s)	4,0(1H,q) 6,0(1H,s)	7,0-7,4(10H,m)		----
<u>24</u>	CH ₃	Ph	1,4(3H,d) 2,4(3H,s) 2,5(3H,s)	4,3(1H,q)	7,2(5H,s)	7,4(5H,s)	1660
<u>25</u>	CH ₃	CH ₃	1,2(6H,d) 2,2(3H,s)	3,0(1H,m) 5,9(1H,s)	----	7,4(5H,s)	----
<u>26</u>	CH ₃	CH ₃	1,2(6H,d) 2,5(6H,s)	3,2(1H,m)	----	7,4(5H,s)	1650

Espectro de Massa

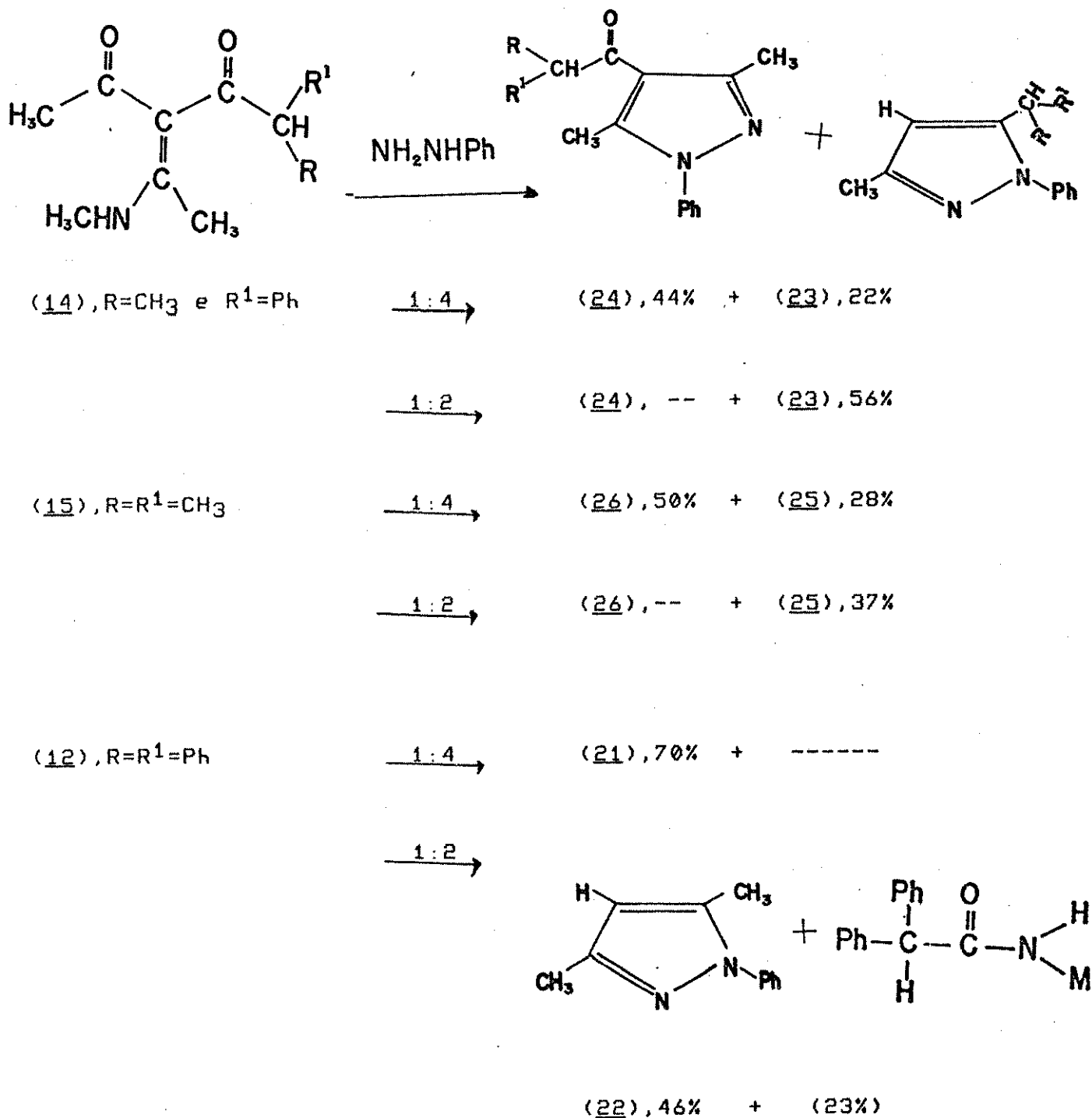
em m/z

	M ⁺	M ⁺ -(CHRR ¹)	+CHRR ¹	Ph ⁺
<u>21</u>	366(1%)	199(100%)	167(5%)	77(62%)
<u>24</u>	304(2%)	199(100%)	105(29%)	77(68%)
<u>26</u>	242(7%)	199(100%)	43(14%)	77(57%)

	M ⁺	M ⁺ - 1	M ⁺ - CH ₃	Ph ⁺	Efeito "Orto"
<u>22</u>	172(100%)	171(100%)	157(22%)	77(79%)	----
<u>23</u>	262(100%)	261(57%)	247(89%)	77(64%)	M - C ₇ H ₉ =169(68%)
<u>25</u>	200(87%)	199(22%)	185(100%)	77(48%)	M - C ₂ H ₄ =172(9%)

4.3-) Análise dos Resultados:

Tabela 5: Resultados Obtidos



As reações das alfa-acil-enamino-cetonas com fenilhidrazina dão resultados diferentes daqueles obtidos com hidrazina. A carbonila conjugada ligada ao grupo CH_3 reage preferencialmente, supomos que isto ocorre devido ao fato do segundo nitrogênio ser menos nucleofílico na fenilhidrazina, desta forma a reação é mais lenta permitindo a formação de intermediários que estão em equilíbrio e dependendo das condições da reação estes equilíbrios podem ser afetados.

Quando a fenilhidrazina se liga ao carbono β temos a formação de um intermediário (C), onde pode haver rotação (carbono sp^3), tornando possível que o ataque do segundo nitrogênio ocorra na carbonila menos impedida.

A formação dos pirazóis 23 e 25 pode ocorrer devido ao ataque da amina (NH_2CH_3) que é liberada na reação na carbonila ligada ao grupo CH_3 , fazendo com que haja uma desacetilação com a perda do grupo (CH_3CO) na forma de $\text{CH}_3\text{CONHCH}_3$, que infelizmente não foi identificado como um dos produtos da reação.

Para a alfa-acil-enamino-cetona 12, observamos que há maior preferência da reação ocorrer na carbonila ligada ao grupo CH_3 para formar os pirazóis. Na proporção de 1:2 a amina ataca a carbonila ligada ao grupo CHRR^1 para formar 1,1-difenil-N-metil acetamida, que pôde ser identificado como um dos produtos da reação.

Nas reações das alfa-acil-enamino-cetonas com fenilhidrazina na proporção de 1:2, obtemos apenas os pirazóis descarbonilados, supomos que isso é devido a uma maior participação da amina eliminada na reação, quando a quantidade do nucleófilo é

diminuída. Algumas possibilidades para explicar a formação dos produtos são apresentados na figura 10. Um estudo mais detalhado destas reações deverá ser feito para podermos elucidar os mecanismos da reação, que levam à formação destes pirazóis.

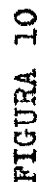


FIGURA 10

CAPÍTULO 5

Reações das alfa-acil-enamino-cetonas com p-nitro-fenilhidrazina.

5.1-) Condições de reação:

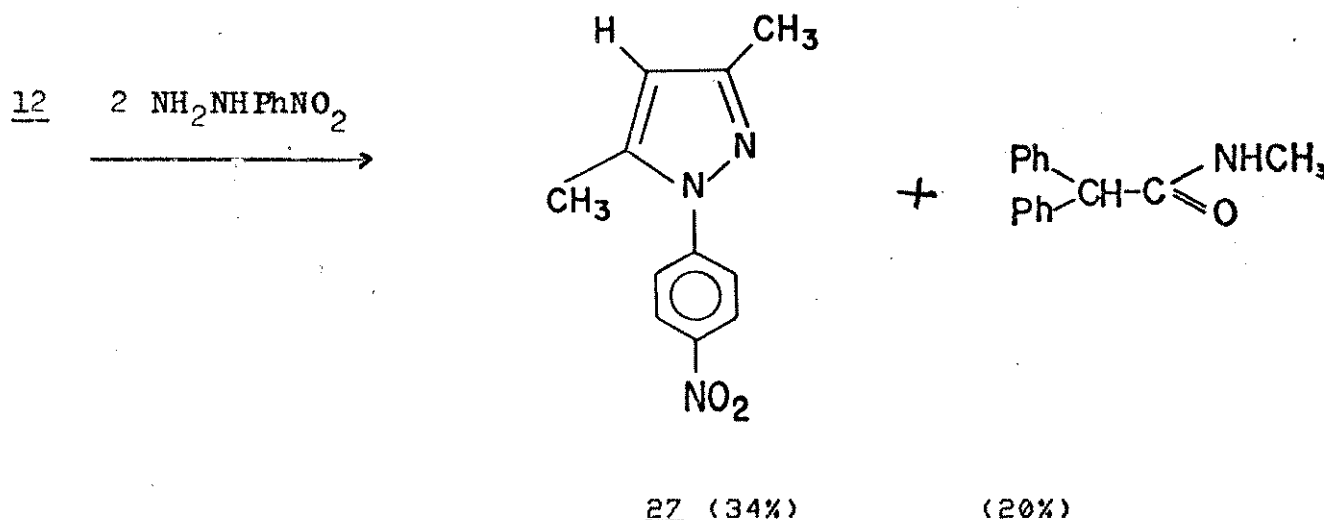
As reações dos compostos 12, 14 e 15 com p-nitro-fenilhidrazina foram feitas em tetra-hidro-furano e agitadas durante 30 dias à temperatura ambiente. Os produtos foram separados por cromatografia em coluna com alumina neutra.

5.2-) Produtos Obtidos (Dados espectrais apresentados na tabela

6)

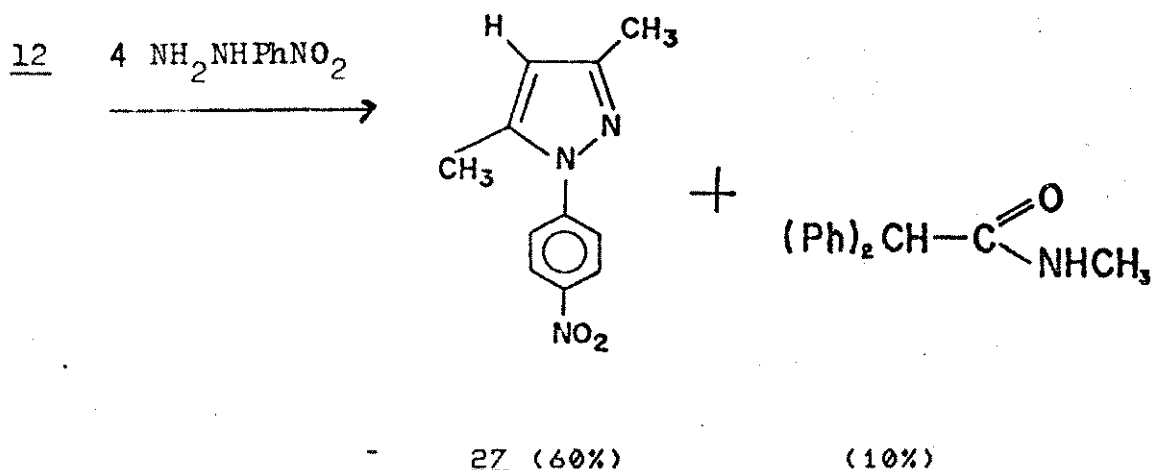
A reação do composto 12 com p-nitro-fenilhidrazina na proporção de 1 da alfa-acil-enamino-cetona para 2 do nucleófilo, forneceu um sólido amarelo com p.f.=100-103°C, que apresentou um espectro de RMN¹H (CCl₄) (espectro 61) contendo dois sinais simples em 2,2 ppm e 2,4 ppm correspondentes, cada um, aos três prótons de um grupo metila, um sinal em 6,0 ppm correspondente a um próton e de 7,6 a 8,4 ppm temos dois dubletes correspondentes a quatro prótons aromáticos tipo (AA'BB'). O espectro de IV (espectro 60) apresentou uma banda em 1335 cm⁻¹ correspondente ao estiramento simétrico do grupo NO₂ e não apresenta bandas na região da carbonila. O espectro de massa (espectro 62) apresentou o íon molecular em m/z=217 (100%), correspondente a um aduto 1 + 1, com a perda do grupo COCH(Ph)₂, da amina NH₂CH₃ e de água. O UV (espectro 75) apresentou um λ_{máx.} em 309,7 e 237,2 nm. O rendimento foi de 34%. Pelas informações obtidas na análise destes es-

pectros foi sugerida a estrutura 27. Nesta reação, também obtivemos como produto 1,1-difenil-N-metil acetamida com um rendimento de 20% e foi recuperado 15% do composto 12.



O 3,5-dimetil-1-p-nitro-fenil pirazol foi encontrado na literatura⁵². O espectro de RMN¹H (CDCl₃) apresenta os seguintes valores: grupo metil ligado na posição 3 do anel em 2,29 ppm; grupo metil ligado na posição 5 do anel em 2,42 ppm; próton ligado na posição 4 do anel em 6,08 ppm e grupo fenil de 8,32 a 7,6 ppm com uma constante de acoplamento J=9,1 Hz. O p.f. = 102-103°C. Comparando-se os dados obtidos com os da literatura verificamos que os dados por nós obtidos estão de acordo com os dados da literatura.

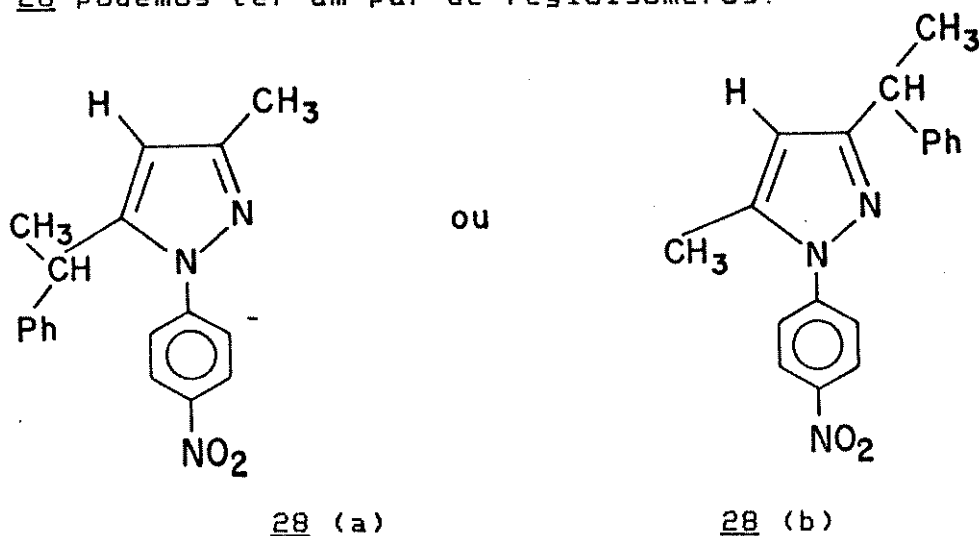
A reação da alfa-acil-enamino-cetona 12 com p-nitro-fenil hidrazina na proporção de 1 do composto 12 para 4 do nucleófilo, forneceu o composto 27 já analisado, com um rendimento de 60% e 1,1-difenil-N-metil acetamida com um rendimento de 10%.



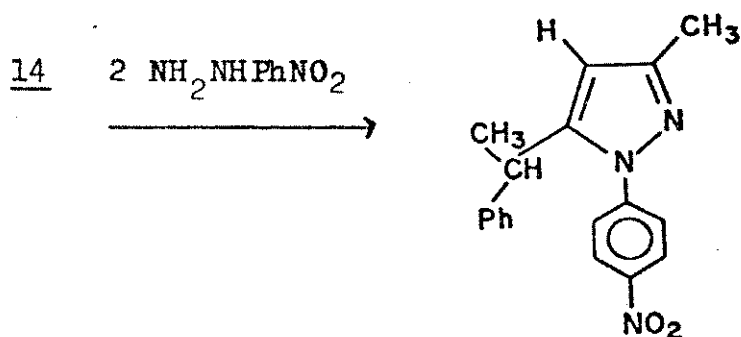
A reação da alfa-acil-enamino-cetona 14 com p-nitro-fenilhidrazina na proporção de 1 do composto 14 para 2 do nucleófilo, forneceu um óleo amarelo, que apresentou um espectro de RMN¹H (espectro 64) contendo um sinal duplo em 1,5 ppm correspondente aos prótons de um grupo metila ligado a um carbono com um hidrogênio, um sinal simples em 2,3 ppm correspondente aos prótons de um grupo metila, um sinal quádruplo em 4,1 ppm correspondente a um próton, um sinal em 6,2 ppm correspondente a um próton e um sinal múltiplo de 7,0 ppm a 8,2 ppm correspondente a nove prótons aromáticos. O espectro de IV (espectro 63) não apresenta bandas na região da carbonila e apresentou uma banda em 1340 cm⁻¹ correspondente ao estiramento simétrico do grupo NO₂ ligado ao anel aromático. O espectro de massa (espectro 65) apresentou o íon molecular em m/z=307 (13%) correspondente a um aduto 1 + 1 com perda do grupo CH₃CO, da amina NH₂CH₃ e de água, um fragmento em m/z=217 (100%) correspondente a perda de CH₂Ph. O rendimento foi de 18%. Pelas informações obtidas na análise destes espectros foi sugerida a estrutura 28. Foi recuperado 41% do

composto 14.

Dependendo da posição do grupo p-nitro-fenil no composto 28 podemos ter um par de regioisômeros.



Analisando o espectro 64 do composto 28, notamos a presença de apenas um dos regioisômeros. De acordo com o que foi exposto no capítulo anterior para o composto 23, sugerimos que a estrutura deste composto é a (a). A análise do espectro de massa (figura 11) mostra fragmentos que indicam a ocorrência do efeito "orto".



A reação da alfa-acil-enamino-cetona 14 com p-nitro-fenilhidrazina na proporção de 1 do composto 14 para 4 do nu-

cleófilo, forneceu o composto 28, já analisado, com um rendimento de 36% e foi recuperado 18% do composto 14.

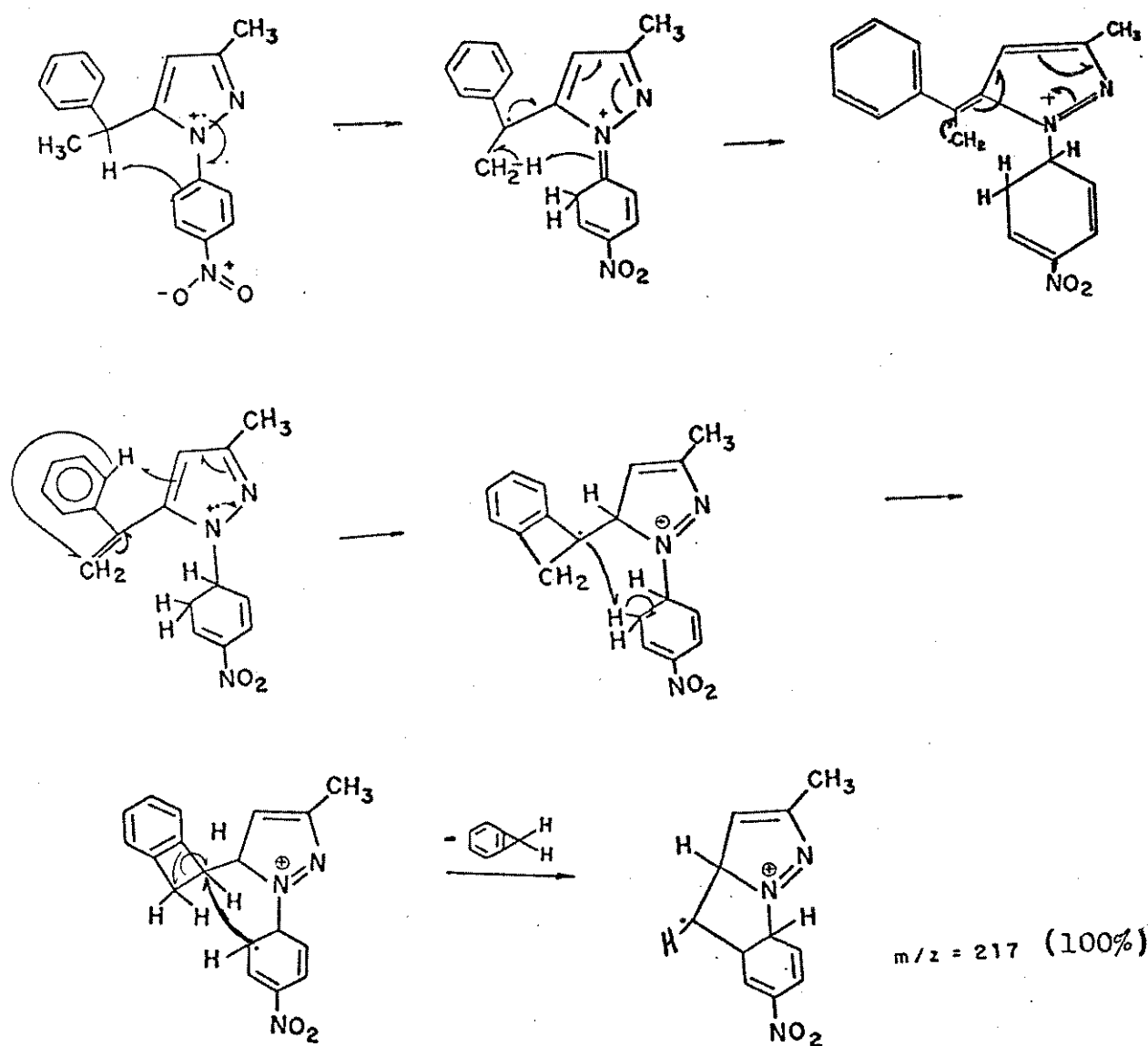
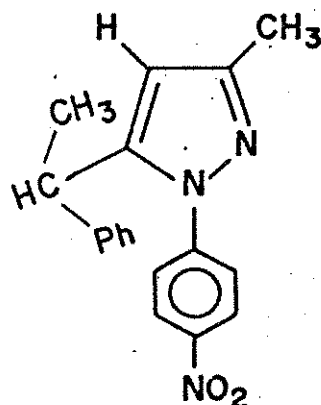
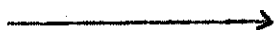


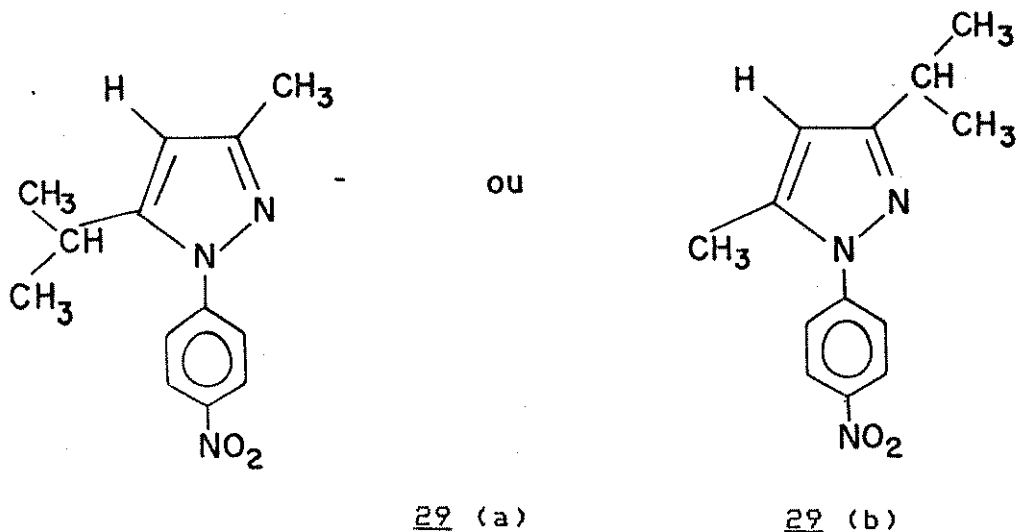
Figura 11: Interpretação do pico $m/z=217$ do espectro de massa do composto 28 (espectro 65). As estruturas são colocadas apenas para ajudar a visualização. Na verdade não se sabe quais são as estruturas envolvidas.

144 NH₂NHPhNO₂28 (36%)

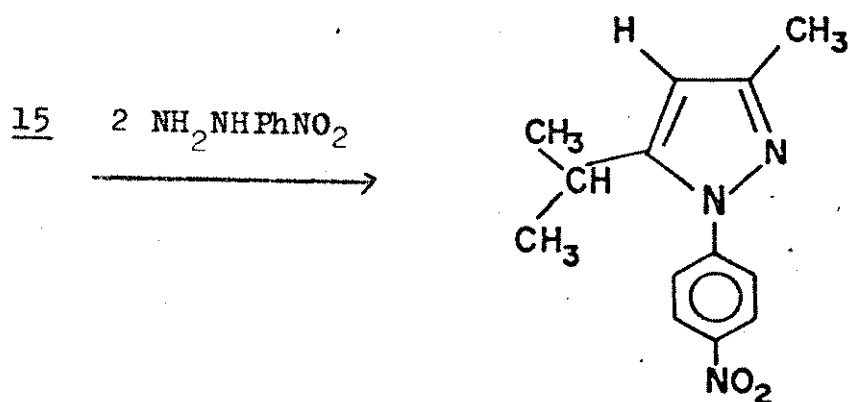
A reação da alfa-acil-enamino-cetona 15 com p-nitro-fenilhidrazina na proporção de 1 do composto 15 para 2 do nucleófilo, forneceu um composto cujo espectro de RMN¹H (espectro 67) apresentou um sinal duplo em 1,2 ppm correspondente a seis prótons de dois grupos metilas ligados a um carbono com um hidrogênio, um sinal simples em 2,2 ppm correspondente aos três prótons de um grupo metila, um multiplete em 3,1 ppm correspondente a um próton, um sinal simples em 6,0 ppm correspondente a um próton e de 7,4 ppm a 8,4 ppm temos dois dubletes correspondentes a quatro prótons aromáticos tipo (AA' BB'). O espectro de IV (espectro 66) apresentou uma absorção em 1340 cm⁻¹ correspondente ao estiramento simétrico do grupo NO₂ e não apresenta absorção na região da carbonila. O espectro de massa (espectro 68) apresentou o íon molecular em m/z=245 (49%) correspondente a um aduto 1 + 1, com a perda do grupo CH₃CO, da amina NH₂CH₃ e de água. O rendimento foi de 20%. Pelas informações obtidas na análise destes es-

pectros foi sugerida a estrutura 29 ((a) ou (b)). Foi recuperado 50% do composto 15.

Também, neste caso, dependendo da posição do grupo p-nitro-fenil no composto 29, podemos ter um par de regioisômeros.

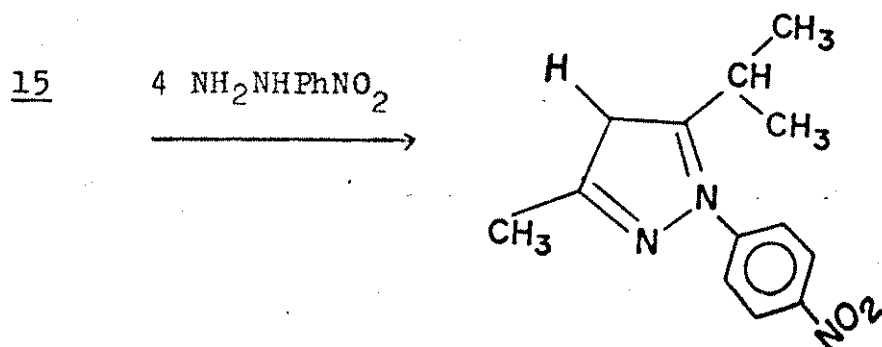


Analisando o espectro 67 do composto 29, notamos a presença de apenas um dos regioisômeros. De acordo com o que foi discutido no capítulo anterior para o composto 25 sugerimos a estrutura (a) como a correta também para este composto.



29 (20%)

A reação da alfa-acil-enamino-cetona 15 com p-nitro-fenilhidrazina na proporção de 1 do composto 15 para 4 do nucleófilo, forneceu o composto 29, já analisado, com um rendimento de 50%.



29 (50%)

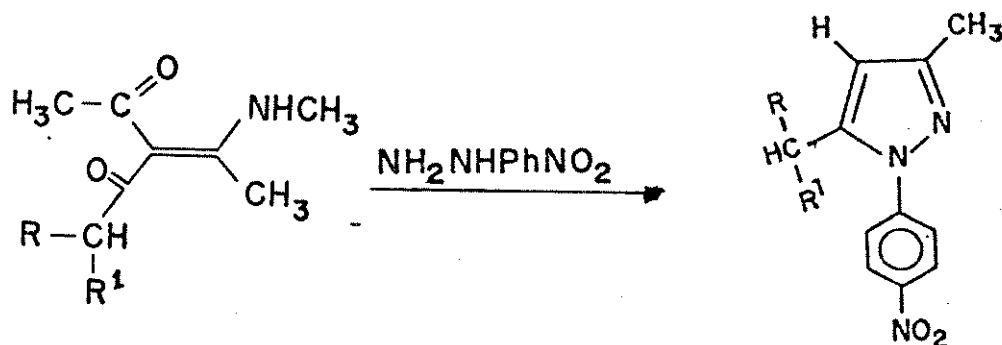
Tabela 6: Espectros de RMN¹H, IV e EM dos pirazóis 27, 28 e 29

Espectro de RMN ¹ H α em ppm					Espectro de IV γ em cm ⁻¹
	R	R ¹	CH ₃	CH	Ph
<u>27</u>	--	--	2,2(3H,s) 2,4(3H,s)	6,0(1H,s)	7,6 - 8,4 (4H, AA'BB')
<u>28</u>	CH ₃	Ph	1,5(3H,d) 2,3(3H,s)	4,1(1H,q) 6,2(1H,s)	7,0 - 8,2(9H,m)
<u>29</u>	CH ₃	CH ₃	1,2(6H,d) 2,2(3H,s)	3,1(1H,m) 6,0(1H,s)	7,4 - 8,4 (4H, AA'BB')

Espectro de Massa em m/z				
	M ⁺	M ⁺ - 1	(M ⁺ - 1) - (NO ₂)	
<u>27</u>	217(100%)	216(65%)	170(22%)	
	M ⁺	M ⁺ - (CH ₂ Ph)	+CHRR ¹	Ph ⁺
<u>28</u>	307(13%)	217(100%)	105(94%)	77(41%)
	M ⁺	M ⁺ - CH ₃	M ⁺ - (C ₂ H ₄)	+CHRR ¹
<u>29</u>	245(49%)	230(27%)	217(44%)	43(100%)

5.3-) Análise dos Resultados:

Tabela 7: Resultados Obtidos.

(14) $\text{R}=\text{CH}_3$ $\text{R}^1=\text{Ph}$ $\xrightarrow{1:4}$

(28), 36%

 $\xrightarrow{1:2}$

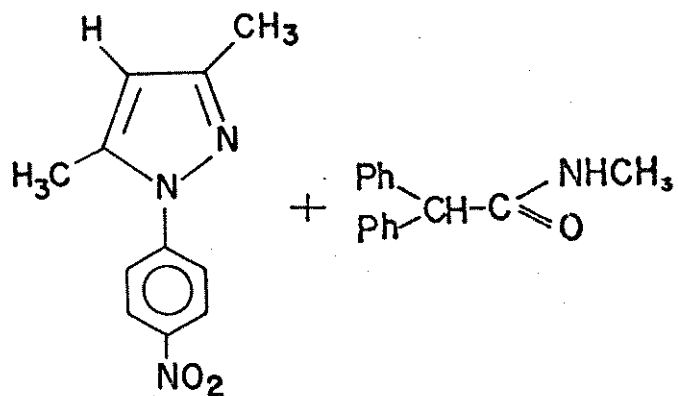
(28), 18%

(15) $\text{R}=\text{R}^1=\text{CH}_3$ $\xrightarrow{1:4}$

(29), 50%

 $\xrightarrow{1:2}$

(29), 20%

(12) $\text{R}=\text{R}^1=\text{Ph}$ $\xrightarrow{1:4}$

(27), 60%

+ (10%)

 $\xrightarrow{1:2}$

(27), 34%

+ (20%)

Nas reações das alfa-acil-enamino-cetonas com p-nitro-fenilhidrazina, mudando-se a proporção do nucleófilo de 1:2 para 1:4, obtivemos os mesmos produtos, porém o rendimento obtido foi maior. Com este nucleófilo obtivemos apenas os pirazóis descarbonilados, supomos que isto ocorre porque o segundo nitrogênio da p-nitro-fenilhidrazina é menos nucleofílico que o da fenilhidrazina, sendo assim a reação será ainda mais lenta e haverá uma maior participação da amina liberada na reação. Supomos que isto ocorre porque a metil amina liberada deve ser mais nucleofílica que o segundo nitrogênio da p-nitro-fenilhidrazina e sendo assim, ela atacará primeiro uma das carbonilas, promovendo a descarbonilação do pirazol.

O mecanismo proposto para explicar a obtenção do composto 27 é idêntico ao proposto para explicar a obtenção do composto 22 e para os compostos 28 e 29 é idêntico ao dos compostos 23 e 25. Algumas possibilidades para explicar a formação dos produtos são apresentados na figura 10.

CAPÍTULO 6

CONCLUSÃO

As reações destas alfa-acil-enamino-cetonas com as hidrazinas são mais complicadas do que se poderia esperar. Entretanto, podemos supor que o ataque inicial ocorre no carbono β da alfa-acil-enamino-cetona, pois os cálculos feitos usando o método semi-empírico AM1, mostraram que no 1^o LUMO, o maior coeficiente está no carbono β . Portanto é coerente supor que o ataque inicial do nucleófilo ocorre neste sítio. A seguir o segundo nitrogênio do nucleófilo promove um ataque nucleofílico numa das duas carbonilas.

Pelos resultados obtidos podemos constatar que somente o hidrato de hidrazina ataca preferencialmente a carbonila ligada ao grupo (CHRR¹). Supomos que isso ocorre porque, neste caso, o ataque dos dois nitrogênios ocorre quase simultaneamente.

A fenilhidrazina ataca preferencialmente a carbonila ligada ao grupo metila. Supomos que isso ocorre porque o segundo nitrogênio da fenilhidrazina é menos nucleofílico que o segundo nitrogênio da hidrazina, o que permite que haja a formação de um intermediário, onde pode haver rotação, tornando possível que o ataque do segundo nitrogênio ocorra na carbonila menos impedida. Nestas reações, também isolamos pirazóis descarbonilados. Supomos que isso ocorre também devido à baixa nucleofilicidade do segundo nitrogênio que permite, a participação da amina liberada na reação que, provavelmente ataca uma das carbonilas,

promovendo a descarbonilação do pirazol.

Para a p-nitro-fenilhidrazina, o segundo nitrogênio é ainda menos nucleofílico, o que permite uma maior participação da amina liberada na reação, desta forma, nestas reações obtivemos apenas a formação dos pirazóis descarbonilados.

PARTE EXPERIMENTAL

Informações Gerais

7.1-) Reagentes e Métodos:

Os produtos sólidos obtidos, foram recristalizados em cloreto de metileno e hexano (1:10).

Nas separações cromatográficas realizadas em camada delgada (CCD) foi utilizado gel de sílica PF254 distribuído sobre placas de vidro de 20 X 5 cm; foram utilizados como eluentes clorofórmio e clorofórmio-metanol (3%) e as placas foram reveladas com lâmpada ultravioleta (254 nm).

Nas separações cromatográficas realizadas em coluna foi utilizada alumina neutra ou gel de sílica, em quantidade em torno de vinte vezes maior do que a mistura inicial e utilizados como eluentes, misturas de hexano, cloreto de metileno e metanol, iniciando com uma mistura de hexano/cloreto de metileno 5:1 e com aumento sucessivo da polaridade até cloreto de metileno/metanol 5:1.

O cloreto de metileno livre de etanol foi obtido através da extração com água (cinco vezes com o mesmo volume do solvente), tratamento com cloreto de cálcio e destilação. O solvente tratado foi guardado sobre sulfato de sódio anidro e ao abrigo da luz.

7.2-) Aparelhos:

Os pontos de fusão (p.f.) foram determinados em aparelho Reichert (placa de aquecimento acoplada a microscópio).

Os espectros de absorção na região infravermelha (IV) foram obtidos em aparelho Perkin-Elmer modelo 399B, sendo utilizada como referência a absorção em 1601 cm^{-1} de um filme de poliestireno.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN¹H) foram obtidos em aparelho Varian modelo T-60 ou Bruker modelo AW-80. Os solventes utilizados são especificados caso a caso. Os deslocamentos químicos são fornecidos em unidades ppm e as constantes de acoplamento (J) em hertz.

Os espectros de massa (EM) por impacto de elétrons foram obtidos em um aparelho Varian Modelo MAT-311A com geometria Nier-Johnson reversa e voltagem nominal de 70 ev.

7.3-) Preparação dos Reagentes

7.3.1-) Preparação da monotosilhidrazina ou p-tolueno-sulfonilhidrazina.

A monotosilhidrazina foi preparada pelo método de L. Friedman, R.L. Little e W.R. Reicle⁵³, porém com a ordem de adição dos reagentes invertida para procurar evitar a formação do produto dissubstituído.

Hidrazina (17,0 ml do hidrato 85%, 0,28 mol) foi colocada em um banho de gelo e sal e adicionado, lentamente e com agitação, cloreto de p-tolueno-sulfonila (24,2 g, 0,13 mol) dissolvidos em 45 ml de tetra-hidro-furano, continuando a agitar por mais 15 minutos após o término da adição. A camada inferior aquosa foi desprezada e a camada orgânica colocada num banho de gelo, sendo adicionados 2 volumes de água fria para precipitar o produto. A mistura foi filtrada a vácuo e o produto lavado com 100 ml de água fria e seco em dessecador a vácuo (40°C), sendo obtidos 19,2 g (1; 0,10 mol, 81% de rendimento) de cristais incolores.

Composto 1:

sólido incolor

p.f.: 109-110°C (lit.⁵³ 108 - 109,5°C)

IV (espectro 1) $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3390, 3260 (NH); 1310, 1160 (SO₂)

7.3.2-) Preparação da Monotosilhidrazona de diacetila.

Monotosilhidrazina 1 (10,8 g, 58 mmol) dissolvida em 80 ml de metanol foi adicionada durante 2 horas à diacetila (10,2 ml, 0,12 mol, $d=0,98$), sendo a temperatura mantida em torno de -10°C . A agitação foi mantida por mais duas horas à temperatura ambiente, após o término da adição. Com a evaporação de metade do volume do solvente e resfriamento da solução, ocorreu a cristalização do produto, que foi recristalizado em CH_2Cl_2 /hexano. E foi obtido 9,89 g (2; 38,80 mmol, 67% de rendimento) de um sólido incolor.

Composto 2:

sólido incolor

p.f.: $134-136^{\circ}\text{C}$ (lit.⁵⁴ $135 - 136^{\circ}\text{C}$)

IV (espectro 2) $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 3220 (N-H); 1690 (C=O); 1340 e 1160 (SO_2)

7.3.3-) Preparação da 3-diazo-2-butanona.

Monotosilhidrazona de diacetila 2 (1,52 g, 5,97 mmol) foi dissolvida em 100 ml de CH_2Cl_2 . E a esta solução foi adicionado 80 ml de uma solução de hidróxido de sódio 0,2M (0,02 mol). A mistura foi agitada por duas horas à temperatura ambiente. A fase orgânica foi separada e seca com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado, e foi obtido 0,35 g (3; 3,56 mmol, 60% de rendimento) de um óleo amarelo.

Composto 3:

IV: (espectro 3): $\nu_{\text{máx}}^{\text{filme}}(\text{cm}^{-1})$: 2080 (N_2); 1650 ($\text{C}=\text{O}$).

RMN^1H (espectro 4) (CCl_4/TMS): 1,95 (3H,s); 2,2 (3H,s).

7.3.4-) Síntese do isonitroso propiofenona.

Num balão de 500 ml de três bocas contendo 23,5 g (0,18 mol) de propiofenona e 115 ml de éter seco, foi acoplado um condensador de refluxo, um funil de adição de 500 ml contendo 23,5 g (0,228 mol) de butil-nitrito e um tubo de vidro por onde se borbulhou cloreto de hidrogênio (que foi gerado gotejando-se ácido sulfúrico concentrado sobre sal grosso).

O sistema foi aquecido a fim de gerar um refluxo não muito violento. Foi adicionado butil-nitrito, gôta à gôta e borbuhlado cloreto de hidrogênio. A adição de butil nitrito durou quatro horas. Depois disso, prosseguimos o aquecimento, a agitação e o borbuhlamento de cloreto de hidrogênio por mais 30 minutos. A mistura reacional foi deixada em repouso durante a noite na geladeira. O produto desejado foi extraído com uma solução de hidróxido de sódio 10% (5 porções de 25 ml cada). O extrato alcalino foi, então, lentamente adicionado a uma mistura de 35 ml de ácido clorídrico concentrado e 50 g de gelo (com agitação). Os cristais formados apresentaram-se amarelados e foram filtrados com sucção.

Para a recristalização os cristais foram dissolvidos em água quente, filtrados por sucção e o filtrado foi recolhido sobre um banho de gelo. Sendo obtidos 13,3 g (4; 0,08 mol, 46% de rendimento) de cristais incolores em forma de agulhas.

Composto 4:

sólido incolor

p.f.: 113-115°C.

IV (espectro 5) $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 3270 (OH); 1660 (C=O).

7.3.5-) Síntese da 1-fenil-1,2-propanodiona.

Num balão de 500 ml, foi colocado 10,0 g (0,06 mol) de isonitroso-propiofenona 4 e 100 ml de uma solução de H_2SO_4 10%.

Fizemos, então, uma destilação por arraste de vapor. Foram coletados cerca de 400 ml do destilado e, durante a destilação o volume no balão foi mantido constante por aquecimento.

Houve a formação de uma camada oleosa amarela que foi separada. A fase aquosa foi saturada com cloreto de sódio e o produto foi extraído com éter. Os extratos etéreos foram colocados sobre sulfato de sódio anidro e, após algum tempo em repouso, filtramos e evaporamos o solvente em evaporador rotativo. Foi obtido 6,24 g (5; 0,04 mol, 69% de rendimento) de um óleo amarelo.

Composto 5:

RMN^1H (espectro 6) (CCl_4/TMS): 2,5 (3H, s, CH_3); 7,2 a 8,2 (5H, m, aromático).

7.3.6-) Preparação do n-butil nitrito

Nitrito de sódio 38 g (0,51 mol) foi dissolvido em 150 ml de água destilada e a solução foi resfriada em torno de 0°C em um banho de gelo e sal. A esta solução foi adicionada lentamente uma solução de n-butanol (47,5 ml, 0,50 mol), ácido sulfúrico concentrado (13,6 ml) e água (10 ml), sendo a temperatura da mistura, mantida entre 0°C e 2°C. Após o término da adição a fase orgânica foi lavada com água (2 X 50 ml) e com uma solução de NaHCO₃ (0,2 g) e NaCl (2,5 g) em água (50 ml) e em seguida tratada com Na₂SO₄ anidro. O solvente foi evaporado e foi obtido 31,95 g (6; 0,31 mol, 62% de rendimento) de um óleo incolor.

Composto 6:

RMN¹H (espectro 7) (CCl₄/TMS): 1,0 (3H,t); 1,2 a 2,0 (4H,m); 4,6 (2H,t).

7.3.7-) Preparação da 2-monotosilhidrazona de 1-fenil-1,2-propanodiona.

Monotosilhidrazina 1 (3,50 g, 18,80 mmol) dissolvida em 50 ml de metanol foi lentamente adicionada (2 horas) à uma solução de 1-fenil-1,2-propanodiona 5 (4,8 g, 32,43 mmol) em 50 ml de metanol resfriada em torno de 0°C. A agitação foi mantida por mais duas horas à temperatura ambiente. Após evaporação do solvente a 1/3 do volume, ocorreu a cristalização do produto, que foi recristalizado em CH₂Cl₂/hexano. Foi obtido 5,0 g (7; 15,82 mmol, 84% de rendimento) de um sólido incolor.

Composto Z:

sólido incolor

p.f.: 164 - 165°C (lit.⁵⁵ 162 - 164°C)

IV (espectro 8) $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 3220 (NH); 1680 (C=O); 1340, 1160 (SO_2)

7.3.8-) Preparação da 1-fenil-2-díazo-1-propanona.

2-monotosilhidrazona de 1-fenil-1,2-propanodiona Z (1,9 g, 6,00 mmol) foi dissolvida em 100 ml de diclorometano. E a esta solução foi adicionado 80 ml de uma solução de hidróxido de sódio 0,2M (16,00 mmol). A mistura foi agitada por 6 horas à temperatura ambiente. A fase orgânica foi separada e seca com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado, e foi obtido 0,80 g (8; 5,00 mmol, 83% de rendimento) de um óleo amarelo.

Composto B:

IV (espectro 9) $\nu_{\text{máx}}^{\text{filme}}(\text{cm}^{-1})$: 2080 (N_2); 1640 (C=O).

RMN¹H (espectro 10) (CCl_4/TMS): 2,1 (3H,s); 7,2 a 7,6 (5H,m)

7.3.9-) Preparação da benzil hidrazona

Uma mistura de 26 g (0,20 mol) de sulfato de hidrazina e 55 g (0,4 mol) de acetato de sódio em 125 g de água destilada foram aquecidos até a dissolução total dos reagentes. Em seguida a solução foi resfriada a 50°C e foram adicionados 113 ml de metanol. O precipitado de sulfato de sódio foi filtrado e lavado com álcool.

Uma solução quente de 25 g (0,12 mol) de benzila em 38 ml de metanol foi preparada e a solução da hidrazina aquecida a 60°C foi adicionada, formando-se imediatamente um precipitado amarelo, mas o rendimento é aumentado por refluxo por meia ou uma hora. A benzil hidrazona foi filtrada quando a solução esfriou e foi lavada com um pouco de éter para remover a cor amarela. Foi obtido 24,0 g (2; 0,10 mol, 93% de rendimento) de um sólido incolor.

Composto 2:

sólido incolor

p.f. : 147 - 151°C com decomposição (lit.⁴⁷ 148 - 151°C com decomposição)

IV (espectro 11) $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 3200, 3300 e 3400 (NH_2); 1620 e 1540 (Ph).

7.3.10-) Preparação da 2-diazo-1,2-difenil-etanona

Benzil hidrazona 2 (15 g ,0,07 mol) foi misturada em um almofariz com 30 g (0,14 mol) de óxido de mercúrio amarelo e 7,5 g de sulfato de sódio anidro. A mistura foi colocada dentro de um balão de 250 ml e coberta com 100 ml de éter absoluto. Uma solução saturada e fria de hidróxido de potássio alcoólico (2 ml) foi adicionado para catalizar a reação e a mistura foi agitada por 15 minutos.

A solução foi filtrada e o resíduo foi lavado várias vezes com éter. O éter foi evaporado, sendo que a temperatura não ultrapassou de 40°C. O produto foi recristalizado em éter

anidro, e foi obtido 13,0 g (10; 0,06 mol, 87% de rendimento) de um sólido laranja.

Composto 10:

sólido laranja

p.f.: 79 - 80°C (lit.⁴⁷ 79 - 80°C)

IV (espectro 12) $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 2080 (N_2); 1640 ($\text{C}=\text{O}$)

RMN^1H (espectro 13) (CCl_4/TMS): 7,0 a 7,6 (10H,m).

7.3.11-) Preparação da 4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona.

Acetil-acetona 14,0 ml (0,14 mol) foi colocado em um banho de gelo e foi adicionado 16 ml de metil amina (40% em água) lentamente e com agitação. Ocorreu a formação de um sólido branco que se transformou em um óleo amarelo com aquecimento a 40-50°C. A água foi evaporada e o óleo destilado à vácuo. Foi obtido 12,0 g (11; 0,11 mol, 76% de rendimento) de um líquido incolor, que cristalizou à temperatura ambiente.

Composto 11:

Ponto de ebulição: 117 - 120°C (17 mmHg)

IV (espectro 14) $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 1620 e 1580 ($\text{C}=\text{O}$ e $\text{C}=\text{C}$).

RMN^1H (espectro 15) (CCl_4/TMS): 1,90 (6H,s); 2,95 (3H,d); 4,85 (1H,s); 10,85 (1H,l).

7.3.12-) Preparação de 3-acetil-1,1-difenil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona.

2-diazo-1,2-difenil etanona 10 (0,95 g ; 4,27 mmol) e 4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 11 (0,48 g , 4,25 mmol) foram dissolvidos em 23 ml de CH_2Cl_2 livre de etanol e a mistura deixada em repouso à temperatura ambiente por 7 dias na ausência de luz. O solvente foi evaporado e foi obtido 1,43 g do produto bruto que foi submetido a uma cromatografia em coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 0,78 g (12; 2,50 mmol, 60% de rendimento) de 3-acetil-1,1-difenil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona, que eluiu entre hexano/ CH_2Cl_2 (30%) e hexano/ CH_2Cl_2 (60%) e 0,09 g (13; 0,42 mmol, 10% de rendimento) de 1,1-difenil-N-metil-acetamida, que eluiu com hexano/ CH_2Cl_2 (80%).

Composto 12:

sólido incolor

p.f. : 120 - 121°C

IV (espectro 16) $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 1580, 1600 e 1655 ($\text{C}=\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{C}=\text{O}$)

RMN^1H (espectro 17) (CDCl_3/TMS): 1,8 (3H,s); 2,0 (3H,s); 2,9 (3H,d); 5,3 (1H,s); 7,2 (10H,m); 12,4 (1H,l)

EM (espectro 18): $m/z=307(1\%)$, $m/z=167(7\%)$, $m/z=166(4\%)$, $m/z=165(7\%)$, $m/z=140(100\%)$, $m/z=98(55\%)$, $m/z=56(23\%)$, $m/z=43(8\%)$

7.3.13-) Preparação de 3-acetil-1-fenil-1-metil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona.

1-fenil-2-diazo-1-propanona 8 (0,80 g ,5,00 mmol) e 4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 11 (0,56 g ,5,00 mmol) foram dissolvidos em 25 ml de CH_2Cl_2 livre de etanol e a mistura deixada em repouso numa ampola a temperatura de 50-55°C por 10 dias na ausência de luz. O solvente foi evaporado e o produto bruto (1,3 g) foi purificado por cromatografia em coluna usando alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 0,75 g (14; 3,06 mmol, 61,7% de rendimento) de 3-acetil-1-fenil-1-metil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona, que eluiu entre hexano/ CH_2Cl_2 (40%) e hexano/ CH_2Cl_2 (60%) e foi recristalizado em diclorometano/hexano (1:10).

Composto 14:

sólido incolor

p.f.: 70 - 72°C

IV (espectro 21) $\text{V}_{\text{máx}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$: 1580, 1600 e 1655 ($\text{C}=\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{C}=\text{O}$)

RMN^1H (espectro 22) (CCl_4/TMS): 1,5 (3H,d); 1,7 (3H,s); 1,95 (3H,s); 2,9 (3H,d); 4,1 (1H,q); 7,2 (5H,m); 12,40 (1H,l)

EM (espectro 23): $m/z=245$ (5%), $m/z=230$ (2%), $m/z=140$ (100%), $m/z=98$ (50%), $m/z=56$ (19%), $m/z=43$ (10%)

7.3.14-) Preparação de 3-acetil-1,1-dimetil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona.

3-diazo-2-butanona 3 (0,85 g ,8,67 mmol) e 4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 11 (1,0 g ,8,84 mmol) foram dissolvi-

dos em 40 ml de CH_2Cl_2 livre de etanol e a mistura deixada em repouso numa ampola à temperatura de $60-65^\circ\text{C}$ por 7 dias na ausência de luz. O solvente foi evaporado e o produto bruto (1,7 g) foi purificado por cromatografia em coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 0,89 g (15; 4,91 mmol, 55,5% de rendimento) de 3-acetil-1,1-dimetil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona, que eluiu entre hexano/ CH_2Cl_2 (30%) e hexano/ CH_2Cl_2 e foi recristalizado em diclorometano/hexano (1:10).

Composto 15:

sólido incolor

p.f.: $65 - 67^\circ\text{C}$

IV (espectro 24) $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$: 1580, 1600 e 1655 ($\text{C}=\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{C}=\text{O}$)

RMN^1H (espectro 25) (CCl_4/TMS): 1,1 (6H,d); 1,9 (3H,s); 2,1 (3H,s); 3,0 (3H,m); 3,4 (1H,m); 12,4 (1H,*l*)

EM (espectro 26): $m/z=183$ (13%), $m/z=168$ (8%), $m/z=140$ (96%), $m/z=98$ (100%), $m/z=56$ (41%), $m/z=42$ (25%)

7.4-) Reações das alfa-acil-enamino-cetonas com hidrazinas.

7.4.1- Reação da 3-acetil-1,1-difenil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 12 com hidrazina.

Foi dissolvido 100 mg (0,32 mmol) do composto 12 em 2 ml de tetra-hidro-furano e a esta solução foi adicionado 0,04 ml de hidrazina (hidrato a 98%). A mistura foi agitada por 2 dias e foi adicionado 20 ml de água destilada. O produto foi extraído com 4 porções de 20 ml de CH_2Cl_2 , estas foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e os componentes do produto bruto (113,5 mg) foram separados através de cromatografia em coluna com sílica-gel, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 59,2 mg (0,20 mmol, 63% de rendimento; ponto de fusão=241-247°C) de 4-acetil-3-(1,1-difenil-metil)-5-metil-pirazol 16, que eluiu com diclorometano/metanol(1%) e 23,61 mg (0,081 mmol, 25% de rendimento; ponto de fusão=164-168°C) de 4-(1,1-difenil-acetil)-3,5-dimetil pirazol 17, que eluiu com diclorometano/metanol(3%). Os produtos foram recristalizados em diclorometano/hexano (1:10).

Os dados sobre IV, RMN^1H e EM destes dois compostos (16 e 17) estão na referência 19.

Pirazol 16 (espectros 27,28 e 29)

Pirazol 17 (espectros 30,31 e 32)

7.4.2-) Reação de 3-acetil-1-fenil-1-metil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 14 com hidrazina (1:4).

Foi dissolvido 100 mg (0,40 mmol) do composto 14 em 2 ml de tetra-hidro-furano e a esta solução adicionado 0,05 ml de hidrazina (hidrato a 98%). A mistura foi agitada por 2 dias e foi adicionado 20 ml de água destilada. O produto foi extraído com 4 porções de 20 ml de diclorometano, estas porções foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e foi obtido 91,8 mg de produto bruto, que foi submetido a cromatografia de coluna com sílica-gel, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 72,2 mg (18; 0,316 mmol, 77% de rendimento) de 4-acetil-3-(1-fenil-etil)-5-metil-pirazol, que eluiu com diclorometano/metanol(1%).

Composto 18:

sólido incolor

p.f.: 172,5 - 174,1°C

IV (espectro 33) $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 3180 (NH); 1630 (C=O).

RMN¹H (espectro 34) (CDCl₃/TMS): 1,7 (3H,d); 2,4 (3H,s); 2,5 (3H,s); 4,9 (1H,q); 7,2 (5H,m); 6,7 (1H,l)

EM (espectro 35): m/z=228 (57%), m/z=213 (42%), m/z=198 (40%) m/z=137 (50%), m/z=115 (42%), m/z=91 (45%), m/z=77 (98%), m/z=43 (100%)

UV: $\lambda_{\text{máx.}}$ (EtOH)= 243,6 e 248,5 nm

7.4.3-) Reação de 3-acetil-1-fenil-1-metil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 14 com hidrazina (1:2).

Foi dissolvido 100 mg (0,40 mmol) do composto 14 em 2ml de tetra-hidro-furano e a esta solução adicionado 0,03 ml de hidrazina (hidrato a 98%). A mistura foi agitada durante 2 dias e foi adicionado 20 ml de água destilada. O produto foi extraído com 4 porções de 20 ml de diclorometano, estas porções foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e foi obtido 90,00 mg de produto bruto que foi submetido a cromatografia de coluna, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 46,88 mg (18; 0,20 mmol, 50% de rendimento) de 4-acetil-3-(1-fenil-etil)-5-metil-pirazol, que eluiu com diclorometano-metanol (1%).

7.4.4-) Reação de 3-acetil-1,1-dimetil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 15 com hidrazina (1:4).

Foi dissolvido 100 mg (0,54 mmol) do composto 15 em 2 ml de tetra-hidro-furano e a esta solução adicionado 0,07 ml de hidrazina (hidrato a 98%). A mistura foi agitada por 2 dias e foi adicionado 20 ml de água destilada. O produto foi extraído com 4 porções de 20 ml de diclorometano, estas porções foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e foi obtido 110 mg de produto bruto, que foi submetido a cromatografia de coluna com sílica-gel, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 52,02 mg (19; 0,31 mmol, 57% de rendimento) de 4-acetil-3-(1-metil-etil)-5-metil-pirazol, que eluiu com diclorometano-metanol(1%) e 16,4 mg (20; 0,098 mmol, 18% de rendi-

mento) de 4-(1,1-dimetil-acetil)-3,5-dimetil pirazol, que eluiu com diclorometano-metanol(2%).

Composto 19:

sólido incolor

p.f.: 60 - 63°C

IV (espectro 36) $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 3180 (NH) e 1660 (C=O)

RMN¹H (espectro 37) (CDCl₃/TMS): 1,3 (6H,d); 2,4 (3H,s); 2,5 (3H,s); 3,6 (1H,m); 7,6 (1H,l)

EM (espectro 38) m/z=166 (12%), m/z=151 (47%), m/z=123 (15%); m/z=109 (19%), m/z=58 (14%), m/z=43 (100%)

UV: $\lambda_{\text{máx.}}$ (EtOH)= 248,4 nm

Composto 20:

IV (espectro 39) $\nu_{\text{máx}}^{\text{filme}}(\text{cm}^{-1})$: 1660 (C=O)

RMN¹H (espectro 40) (CDCl₃/TMS): 1,3 (6H,d); 2,5 (6H,s); 3,2 (1H,m); 8,0 (1H,l)

EM (espectro 41): m/z=166 (21%), m/z=151 (25%), m/z=123 (100%), m/z=109 (9%), m/z=96 (25%), m/z=95 (20%), m/z=49 (21%), m/z=43 (45%)

UV: $\lambda_{\text{máx.}}$ (EtOH)= 246,3 nm

7.4.5-) Reação de 3-acetil-1,1-dimetil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 15 com hidrazina (1:2)

Foi dissolvido 120 mg (0,66 mmol) do composto 15 em 2 ml de tetra-hidro-furano e a esta solução adicionado 0,04 ml de hidrazina (hidrato a 98%). A mistura foi agitada por 2 dias

e foi adicionado 20 ml de água destilada. O produto foi extraído com 4 porções de 20 ml de diclorometano, estas porções foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e foi obtido 85,99 mg de produto bruto que foi submetido a cromatografia de coluna com sílica-gel, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 31,94 mg (19; 0,19 mmol, 35% de rendimento) de 4-acetil-3-(1-metil-etil)-5-metil-pirazol e 4,55 mg (20; 0,03 mmol, 5% de rendimento) de 4-(1,1-dimetil-acetil)-3,5-dimetil-pirazol. E foi recuperado 19,80 mg do composto 15.

7.4.6-) Reação de 3-acetil-1,1-difenil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 12 com fenilhidrazina (1:4)

Foi dissolvido 100 mg (0,32 mmol) do composto 12 em 2 ml de tetra-hidro-furano e foi adicionado 0,13 ml (1,30 mmol) de fenilhidrazina. A mistura foi agitada por 14 dias e foi adicionado 20 ml de água destilada. O produto foi extraído com 4 porções de 20 ml de diclorometano, estas foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e foi obtido 200,0 mg de produto bruto, que foi submetido a cromatografia de coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 84,0 mg (21; 0,23 mmol, 70% de rendimento) de 4-(1,1-difenil-acetil)-3,5-dimetil-1-fenil-pirazol, que eluiu com hexano/CH₂Cl₂ (50%) e foi recristalizado com diclorometano/hexano (1:10).

Composto 21:

sólido incolor

p.f.: 108,9 - 110,1°C

IV (espectro 42) $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$: 1655 (C=O)

RMN¹H (espectro 43) (CCl₄/TMS): 2,4 (3H,s); 2,5 (3H,s); 5,6 (1H,s); 7,2 (10H,m); 7,4 (5H,s)

EM (espectro 44): m/z=366 (1%), m/z=199 (100%), m/z=167 (5%), m/z=165 (10%), m/z=152 (5%), m/z=130 (8%), m/z=118 (12%), m/z=103 (8%), m/z=89 (6%), m/z=77 (62%), m/z=43 (52%)

UV: $\lambda_{\text{máx.}} (\text{EtOH}) = 260,5; 254,5; 248,9 \text{ e } 222,7 \text{ nm}$

7.4.7-) Reação de 3-acetil-1,1-difenil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 12 com fenilhidrazina (1:2)

Foi dissolvido 120 mg (0,39 mmol) do composto 12 em 2 ml de tetra-hidro-furano e foi adicionado 0,07 ml (0,71 mmol) de fenilhidrazina. A mistura foi agitada por 14 dias e foi adicionado 20 ml de água destilada. O produto foi extraído com 4 porções de 20 ml de diclorometano, estas foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e foi obtido 140 mg de produto bruto, que foi submetido a cromatografia de coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 26,04 mg (22; 0,15 mmol, 46% de rendimento) de 3,5-dimetil-1-fenil pirazol, que eluiu com hexano/CH₂Cl₂ (30%) e 16,98 mg (0,08 mmol, 23% de rendimento) de 1,1-difenil-N-metil acetamida, que eluiu com hexano/CH₂Cl₂ (80%). Foi recuperado 19,98 mg do composto 12.

Composto 22:

IV (espectro 45) $\nu_{\text{máx}}^{\text{filme}}(\text{cm}^{-1})$: 1600 a 1500 (Ph)

RMN¹H (espectro 46) (CCl_4/TMS): 2,2 (3H,s); 2,3 (3H,s); 5,8 (1H,s); 7,4 (5H,s)

EM (espectro 47): $m/z=172$ (100%), $m/z=171$ (100%), $m/z=157$ (22%), $m/z=144$ (11%) $m/z=130$ (61%), $m/z=118$ (15%), $m/z=77$ (79%), $m/z=51$ (43%)

7.4.8-) Reação de 3-acetil-1-fenil-1-metil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 14 com fenilhidrazina (1:4)

Foi dissolvido 100 mg (0,41 mmol) do composto 14 em 2 ml de tetra-hidro-furano e foi adicionado 0,16 ml (1,63 mmol) de fenilhidrazina. A mistura foi agitada 14 dias à temperatura ambiente e foi adicionado 20 ml de água destilada. O produto foi extraído com 4 porções de 20 ml de diclorometano, estas porções foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e foi obtido 250 mg de produto bruto, que foi submetido a cromatografia de coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 23,5 mg (23; 0,089 mmol, 22% de rendimento) de 5(1-fenil-etil)-3-metil-1-fenil-pirazol, que eluiu entre hexano/ CH_2Cl_2 (40%) e hexano/ CH_2Cl_2 (50%) e 52,8 mg (24; 0,17 mmol, 44% de rendimento) de 4-(1-fenil-1-metil-acetil)-3,5-dimetil-1-fenil-pirazol, que eluiu entre hexano/ CH_2Cl_2 (50%) e hexano/ CH_2Cl_2 (60%).

Composto 23:

IV (espectro 48) $\nu_{\text{máx}}^{\text{filme}}(\text{cm}^{-1})$: 1600 a 1500 (Ph)

RMN¹H (espectro 49) (CCl₄/TMS): 1,5 (3H,d); 2,3 (3H,s); 4,0 (1H,q); 6,0 (1H,s); 7,0-7,4 (10H,m)

EM (espectro 50): m/z=262 (100%), m/z=261 (57%), m/z=247 (89%), m/z=204 (12%), m/z=185 (20%), m/z=169 (68%), m/z=149 (19%), m/z=115 (21%), m/z=103 (17%), m/z=77 (64%), m/z=51 (18%)

UV: $\lambda_{\text{máx.}}(\text{EtOH}) = 244,8$ e $209,2$ nm

Composto 24:

IV (espectro 51) $\nu_{\text{máx}}^{\text{filme}}(\text{cm}^{-1})$: 1660 (C=O)

RMN¹H (espectro 52) (CCl₄/TMS): 1,4 (3H,d); 2,4 (3H,s); 2,5 (3H,s); 4,3 (1H,q); 7,2 (5H,s); 7,4 (5H,s)

EM (espectro 53): m/z=304 (2%), m/z=275 (11%), m/z=199 (100%), m/z=130 (12%), m/z=118 (29%), m/z=105 (29%), m/z=103 (20%), m/z=77 (68%), m/z=67 (18%), m/z=51 (23%), m/z=43 (56%)

UV: $\lambda_{\text{máx.}}(\text{EtOH}) = 260,3$; $254,3$; $248,9$ e $226,5$ nm

7.4.9-) Reação de 3-acetil-1-fenil-1-metil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 14 com fenilhidrazina (1:2)

Foi dissolvido 125 mg (0,51 mmol) do composto 14 em 2 ml de tetra-hidro-furano e foi adicionado 0,10 ml (0,93 mmol) de fenilhidrazina. A mistura foi agitada 14 dias à temperatura ambiente e foi adicionado 20 ml de água destilada. O produto foi extraído com 4 porções de 20 ml de diclorometano, estas foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e foi obtido 170 mg de produto bruto, que foi sub-

metido a cromatografia de coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Sendo obtido 59,92 mg (23; 0,23 mmol, 56% de rendimento) de 5-(1-fenil-etil)-3-metil-1-fenil-pirazol, que eluiu com hexano/CH₂Cl₂ (40%) e foi recuperado 24,75 mg do composto 14.

7.4.10-) Reação de 3-acetil-1,1-dimetil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 15 com fenilhidrazina (1:4)

Foi dissolvido 100 mg (0,55 mmol) do composto 15 em 2 ml de tetra-hidro-furano e foi adicionado 0,22 ml (2,18 mmol) de fenilhidrazina. A mistura foi agitada por 14 dias e foi adicionado 20 ml de água destilada. O produto foi extraído com 4 porções de 20 ml de diclorometano, estas foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e foi obtido 250 mg do produto bruto que foi submetido a cromatografia de coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 30,5 mg (25; 0,15 mmol, 28% de rendimento) de 5-(1-metil-etil)-3-metil-1-fenil-pirazol, que eluiu com hexano/CH₂Cl₂ (10%) e 66,1 mg (26; 0,27 mmol, 50% de rendimento) de 4-(1,1-dimetil-acetil)-3,5-dimetil-1-fenil-pirazol, que eluiu com hexano/CH₂Cl₂ (30%).

Composto 25:

IV (espectro 54) $\nu_{\text{máx}} \text{filme} (\text{cm}^{-1})$: 1650 a 1500 (Ph)

RMN¹H (espectro 55) (CCl_4/TMS): 1,2 (6H,d); 2,2 (3H,s); 3,0 (1H,m); 5,9 (1H,s); 7,4 (5H,s)

EM (espectro 56) $m/z=200$ (87%), $m/z=199$ (22%), $m/z=185$ (100%), $m/z=172$ (9%), $m/z=109$ (13%), $m/z=91$ (13%), $m/z=77$ (48%), $m/z=51$ (26%), $m/z=43$ (44%).

Composto 26:

IV (espectro 57) $\nu_{\text{máx}} \text{filme} (\text{cm}^{-1})$: 1650 (C=O)

RMN¹H (espectro 58) (CCl_4/TMS): 1,2 (6H,d); 2,5 (6H,s); 3,2 (1H,m); 7,4 (5H,s)

EM (espectro 59): $m/z=242$ (7%), $m/z=227$ (5%), $m/z=199$ (100%), $m/z=185$ (11%), $m/z=118$ (13%), $m/z=89$ (4%), $m/z=77$ (57%), $m/z=65$ (5%), $m/z=51$ (11%), $m/z=43$ (14%)

7.4.11-) Reação de 3-acetil-1,1-dimetil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 15 com fenilhidrazina (1:2)

Foi dissolvido 140 mg (0,77 mmol) do composto 15 em 2 ml de tetra-hidro-furano e foi adicionado 0,15 ml (1,5 mmol) de fenilhidrazina. A mistura foi agitada por 14 dias e foi adicionado 20 ml de água destilada. O produto foi extraído com 4 porções de 20 ml de diclorometano, estas foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e foi obtido 160 mg de produto bruto que foi submetido a cromatografia em coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 40,7 mg (25; 0,20 mmol, 37% de rendimento) de 5-(1-metil-

etil)-3-metil-1-fenil-pirazol, que eluiu com hexano/ CH_2Cl_2 (10%) e foi recuperado 39,89 mg do composto 15.

7.4.12-) Reação de 3-acetil-1,1-difenil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 12 com p-nitro-fenilhidrazina (1:2).

Foi dissolvido 115 mg (0,37 mmol) do composto 12 em 2 ml de tetra-hidro-furano e foi adicionado 115 mg (0,74 mmol) de p-nitro-fenilhidrazina. A mistura foi agitada por 30 dias e foi adicionado 20 ml de água destilada. O produto foi extraído com 4 porções de 20 ml de diclorometano, estas foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e foi obtido 170 mg de produto bruto que foi submetido a cromatografia em coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 23,9 mg (27; 0,11 mmol, 34% de rendimento) de 3,5-dimetil-1-(p-nitro-fenil)-pirazol, que eluiu com hexano/ CH_2Cl_2 (40%) e 14,66 mg (0,06 mmol, 20% de rendimento) de 1,1-difenil-N-metil acetamida. Foi recuperado 14,98 mg do composto 12.

Composto 27:

sólido amarelo

p.f. = 100 - 103°C (lit.⁵² 102°C)

IV (espectro 60) $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$: 1600 a 1500 (Ph); 1335 (NO₂ aromático)

RMN¹H (espectro 61) (CCl₄/TMS): 2,2 (3H,s); 2,4 (3H,s); 6,0 (1H,s); 7,6 a 8,4 (4H, AA'BB', J=9,0 Hz)

EM (espectro 62): m/z=217 (100%), m/z=216 (65%), m/z=170 (22%), m/z=130 (25%), m/z=117 (15%), m/z=103 (20%), m/z=95 (13%), m/z=90 (14%), m/z=85 (31%), m/z=76 (46%), m/z=63 (33%), m/z=58 (67%), m/z=50 (37%), m/z=43 (75%)

UV: $\lambda_{\text{máx.}} (\text{EtOH}) = 309,7 \text{ e } 237,2 \text{ nm}$

7.4.13-) Reação de 3-acetil-1,1-difenil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 12 com p-nitro-fenilhidrazina (1:4)

Foi dissolvido 100 mg (0,32 mmol) do composto 12 em 2 ml de tetra-hidro-furano e foi adicionado 200 mg (1,3 mmol) de p-nitro-fenilhidrazina. A mistura foi agitada por 30 dias e foi adicionado 20 ml de água destilada. O produto foi extraído com 4 porções de 20 ml de diclorometano, estas foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e foi obtido 260 mg de produto bruto que foi submetido a cromatografia de coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 42,3 mg (27; 0,19 mmol, 60% de rendimento) de 3,5-dimetil-1-(p-nitro-fenil) pirazol, que eluiu com hexano/CH₂Cl₂ (40%) e 7,33 mg (0,03 mmol, 10% de rendimento) de 1,1-difenil-N-metil acetamida, que eluiu com hexano/CH₂Cl₂ (80%).

7.4.14-) Reação de 3-acetil-1-metil-1-fenil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 14 com p-nitro-fenilhidrazina (1:2)

Foi dissolvido 140 mg (0,57 mmol) do composto 14 em 2 ml de tetra-hidro-furano e foi adicionado 175 mg (1,14 mmol) de p-nitro-fenilhidrazina. A mistura foi agitada por 30 dias e foi adicionado 20 ml de água destilada. O produto foi extraído com 4 porções de 20 ml de diclorometano, estas foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e foi obtido 180 mg do produto bruto que foi submetido a cromatografia de coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 22,5 mg (28; 0,073 mmol, 18% de rendimento) de 5-(1-fenil-etil)-3-metil-1-(p-nitro-fenil)-pirazol, que eluiu com hexano/CH₂Cl₂ (30%) e foi recuperado 40,80 mg do composto 14.

Composto 28:

IV (espectro 63) $\nu_{\text{máx}}^{\text{filme}}(\text{cm}^{-1})$: 1600 a 1500 (Ph) e 1340 (NO₂).

RMN¹H (espectro 64) (CCl₄/TMS): 1,5 (3H,d); 2,3 (3H,s); 4,1 (1H,q); 6,2 (1H,s); 7,0 a 8,2 (9H,m)

EM (espectro 65): m/z=307 (13%), m/z=292 (11%), m/z=217 (100%), m/z=189 (28%), m/z=132 (40%), m/z=105 (94%), m/z=98 (40%), m/z=85 (34%), m/z=77 (41%), m/z=58 (32%), m/z=43 (93%)

7.4.15-) Reação de 3-acetil-1-metil-1-fenil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 14 com p-nitro-fenilhidrazina (1:4)

Foi dissolvido 118 mg (0,48 mmol) do composto 14 em 2 ml de tetrahidrofurano e foi adicionado 295 mg (1,92 mmol) de p-nitro-fenilhidrazina. A mistura foi agitada por 30 dias e foi adicionado 20 ml de água destilada. O produto foi extraído com 4 porções de 20 ml de diclorometano, estas foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e foi obtido 330 mg de produto bruto, que foi submetido a cromatografia de coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 45 mg (28; 0,15 mmol, 36% de rendimento) de 5-(1-fenil-etil)-3-metil-1-(p-nitro-fenil)-pirazol, que eluiu com hexano/CH₂Cl₂ (30%) e foi recuperado 18,20 mg do composto 14.

7.4.16-) Reação de 3-acetil-1,1-dimetil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 15 com p-nitro-fenilhidrazina (1:2)

Foi dissolvido 150 mg (0,82 mmol) do composto 15 em 2 ml de tetra-hidro-furano e foi adicionado 250,8 mg (1,64 mmol) de p-nitro-fenilhidrazina. A mistura foi agitada por 30 dias à temperatura ambiente e foi adicionado 20 ml de água destilada. O produto foi extraído com 4 porções de 20 ml de diclorometano, estas foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e foi obtido 300 mg de produto bruto, que foi submetido a cromatografia de coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 26,0 mg (29, 0,10 mmol, 20% de rendimento) de 5-(1-metil-etil)-3-metil-1-(p-nitro-fenil)-pirazol, que eluiu com hexano/CH₂Cl₂ (50%) e foi recupera-

do 49,89 mg do composto 15.

Composto 29:

IV (espectro 66) $\nu_{\text{máx}}^{\text{filme}}(\text{cm}^{-1})$: 1600 a 1500 (Ph); 1340 (NO_2)

RMN^1H (espectro 67) (CCl_4/TMS): 1,2 (6H,d); 2,2 (3H,s); 3,1 (1H,m); 6,0 (1H,s); 7,4 a 8,4 (4H, $\text{AA}'\text{BB}'$, $J=10,0$ Hz)

EM (espectro 68): $m/z=245$ (49%), $m/z=230$ (27%), $m/z=217$ (44%), $m/z=184$ (45%), $m/z=170$ (11%), $m/z=143$ (12%), $m/z=76$ (12%), $m/z=58$ (41%), $m/z=43$ (100%).

UV: $\lambda_{\text{máx.}}(\text{EtOH})= 310,2; 237,7$ nm

7.4.17-) Reação de 3-acetil-1,1-dimetil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 15 com p-nitro-fenilhidrazina (1:4)

Foi dissolvido 100 mg (0,54 mmol) do composto 15 em 2 ml de tetra-hidro-furano e foi adicionado 334 mg (2,16 mmol) de p-nitro-fenilhidrazina. A mistura foi agitada por 30 dias à temperatura ambiente e foi adicionado 20 ml de água destilada. O produto foi extraído com 4 porções de 20 ml de diclorometano, estas foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e foi obtido 420 mg de produto bruto, que foi submetido a cromatografia de coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 67,0 mg (29; 0,27 mmol, 50% de rendimento) de 5-(1-metil-etil)-3-metil-1-(p-nitro-fenil)-pirazol, que eluiu com hexano/ CH_2Cl_2 (50%).

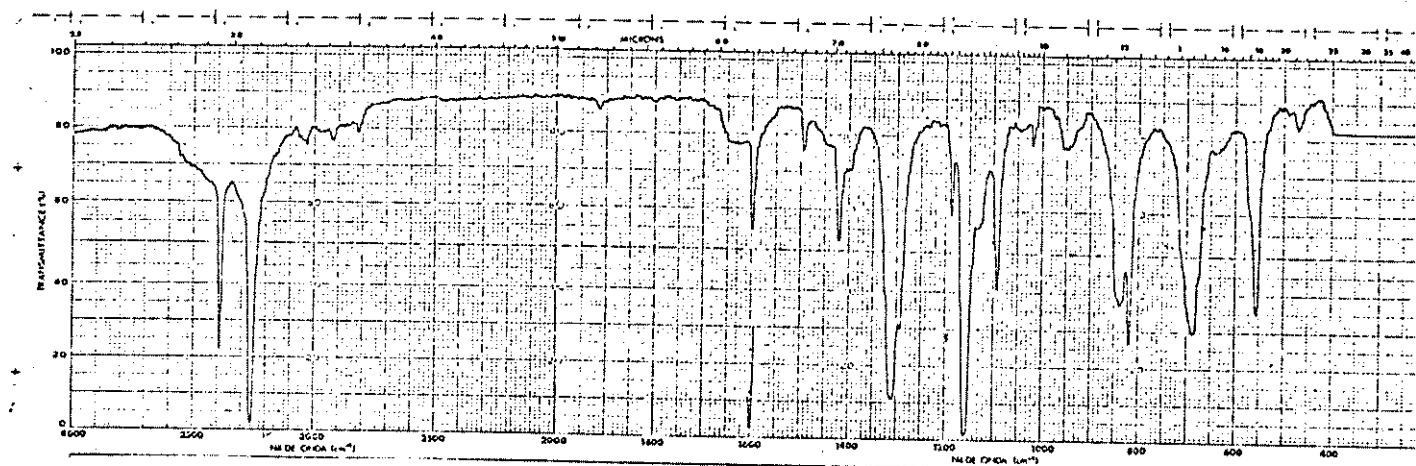
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. H.Iida, Y.Yuasa e C.Kibayashi, J.Org.Chem., **44**, 1236 (1979)
2. J.V.Greenhill, Chem.Soc.Reviews, **6**, 277 (1977)
3. M.N.Eberlin, "Estudo das Reações de alfa-Diazocetonas com Enaminonas. Reatividade e Utilidades Sintéticas. Novo método de Síntese de Pirróis", Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Campinas (1988).
4. W.Walter e C.R.Saha, Chem.Ber., **119**, 1095 (1986)
5. G.O.Dudek e E.P.Dudek, J.Am.Chem.Soc., **86**, 4283 (1964)
6. C.Kashima, H.Aoyama, Y.Yamamoto e T.Nishio, J.Chem.Soc.Perkin II, 665 (1975)
7. A.G.Sánchez e M.T.Aldave, J.Chem.Soc.(C), 2570 (1968)
8. N.M.D.Brown e D.C.Nonhebel, Tetrahedron, **24**, 5655 (1968)
9. A.G.Sánchez e A.M.Valle, J.Chem.Soc.Perkin II, 15 (1973)
10. G.O.Dudek, J.Org.Chem., **30**, 548 (1965)
11. J.V.Greenhill, J.Chem.Soc.(C), 2699 (1971)
12. M.N.Eberlin e C.Kascheres, J.Org.Chem., **53**, 2084 (1988)
13. P.Plath e W.Rohr, Synthesis, 318 (1982)
14. H.Mertens, R.Troschutz e H.J.Roth, Liebigs Ann.Chem., 380 (1986)
15. C.Kascheres, A.J.Kascheres e P.S.H.Pilli, J.Org.Chem., **45**, 5340 (1980)
16. A.Kotoh, D.Sagane, Y.Omote e C.Kashima, Synthesis, 409 (1983)
17. F.S.Mukhametov, R.M.Eliscenkova e N.Rizpolozhenskii, Patente, U.S.S.R. Su 1, 198, 080, Chem.Abstr., **105**, 172721 (1985)
18. E.C.Taylor e J.E.Macor, J.Org.Chem., **54(6)**, 1249-56 (1989)

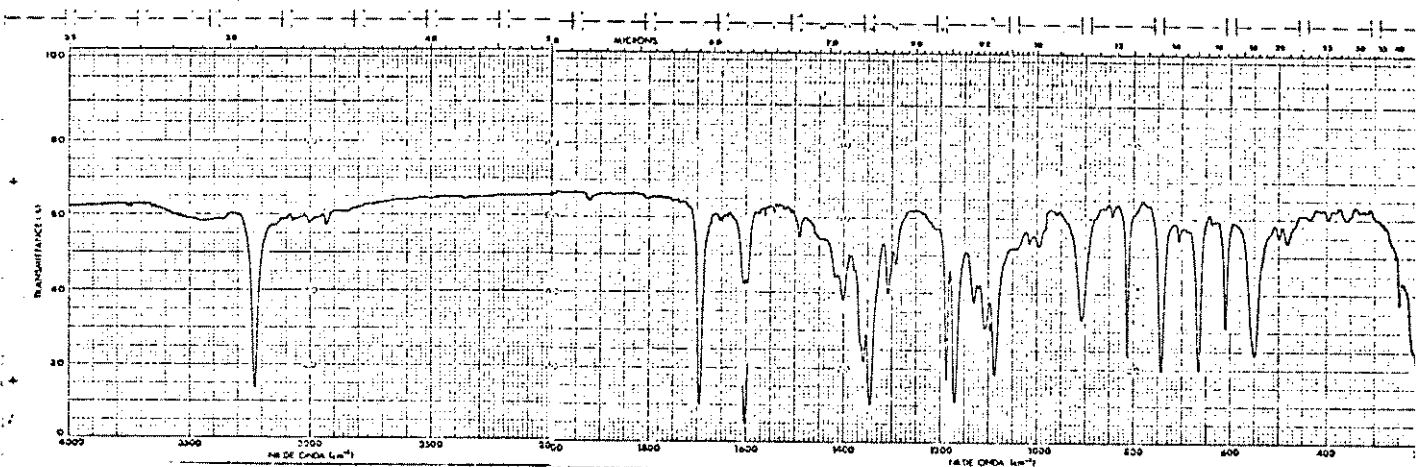
19. M.N.Eberlin, "Estudo das Reações de alfa-Diazocetonas com Enaminonas", Tese de mestrado, Universidade Estadual de Campinas (1984)
20. L.F.Tietze, A.Bergman, G.Brill, K.Brueggemann, U.Hartfiel e E.Voss, Chem.Ber., 122(1), 83-94 (1989)
21. S. Murashashi, T.Tsumiyama e Y.Mitsue, Chem.Lett., 8, 1419-22 (1984)
22. S.Coffey e F.A.Martin, Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, IV(C), 1-92 (1986)
23. M.Genas et al., Bull.Soc.Chim.Fr., 17 (1979)
24. C.L.Habraken e J.A.Moore, J.Org.Chem., 30, 1892 (1965)
25. R.Gehring, O.Schallner, J.Stetter, E.Klauke e L.Klauss, Patente, Ger.Offen. DE 3, 712, 425, Chem.Abstr., 110, 95233 (1989)
26. M.Baba, N.Tanaka, T.Igai e T.Nawamaki, Patente, Jpn.Kokai Tokkyo Koho J.P. 63, 122, 672, Chem.Abstr., 110, 95225 (1989)
27. M.K.Spasova, R.D.Zakharieva, Biol.Act.Nat.Prod.Proc., 3 rd, 5, 410-13 (1985)
28. U.Jensen-Korte, R.Gehring, O.Schallner, J.Stetter, B.Becker e B.Homeyer, Patente, Ger.Offen. D.E. 3, 711, 928, Chem.Abstr., 110, 135233 (1989)
29. F.Bondavalli, O.Bruno, A.Ranise, P.Schenone e S.Russo, Farmaco Ed. Sci 43(12), 1019-34 (1988)
30. F.H.Havaladar e P.S.Fernandes, J.Indian.Chem.Soc., 65(10), 691-4 (1988)
31. G.Doria, A.M.Isetta, M.Ferrari e D.Trizio, Patente, Eur.Pat. Appl. E.P. 278, 603, Chem.Abstr., 110, 231621 (1989)

32. (a) K.H. Bowden e E.R.H. Jones, J. Chem. Soc., 953 (1946) (b) D.E. Fanta e R.A. Stein, Chem. Reviews, 60, 261 (1960)
33. K. von Auwers e H. Mauss, Liebigs Ann., 452, 182 (1927)
34. L. Birkofer e K. Richtzenhain, Ber., 112, 2829 (1979)
35. V. Szabo, J. Borda e V. Vegh, Magy. Kem. Foly., 83(9), 393-6 (1977), Chem. Abstr., 88, 37685 (1978)
36. (a) G. Gelin e M. Chabannet, Synthesis, 448 (1978). (b) S. Gelin e P. Pollet, J. Heterocyclic Chem., 16, 505 (1979)
37. R. Gehring, O. Schallner, J. Stetter, H. J. Sautel, R. R. Schmidt e K. Luerssen, Patente, Ger. Offen. D.E. 3, 603, 291, Chem. Abstr., 110, 135237 (1989)
38. K. Takahashi, K. Shibasaki, K. Ogura e H. Iida, Synthesis, 8, 794-6 (1985)
39. P. Giori, A. C. Veronese, C. B. Vicentini e M. Guarneri, J. Heterocycl. Chem., 22(4), 1093-6 (1985)
40. W. V. Murray e M. P. Wachter, Patente, Eur. Pat. Appl. E.P. 2, 93, 221, Chem. Abstr., 110, 135236 (1989)
41. T. Kawagishi e T. Sato, Jpn. Kokai, Tokkyo Koho J.P. 63, 250, 368, Chem. Abstr., 110, 192814 (1989)
42. O. S. Attaryan, G. V. Asratyan, G. A. Eliazyan, G. V. Asratyan e E. G. Darbinyan, Arm. Khim. Zh., 41(8), 496-500 (1988)
43. A. S. Shawali e H. M. Hassaneen, Tetrahedron, 29, 121 (1973)
44. J. Barluenga et al, J. Chem. Soc. Perkin I, 1891 (1981)
45. Y. Tamaru, T. Harada e Z. Yoshida, J. Org. Chem., 43, 3370 (1978)
46. J. Farkas e Z. Flegelova, Tetrahedron Letters, 1591 (1971)
47. C. D. Nenitzescu e E. Solomonica, Org. Syn. Coll., 2, 496 (1948)
48. C. B. Kanner e U. K. Pandit, Tetrahedron, 37, 3513 (1981)

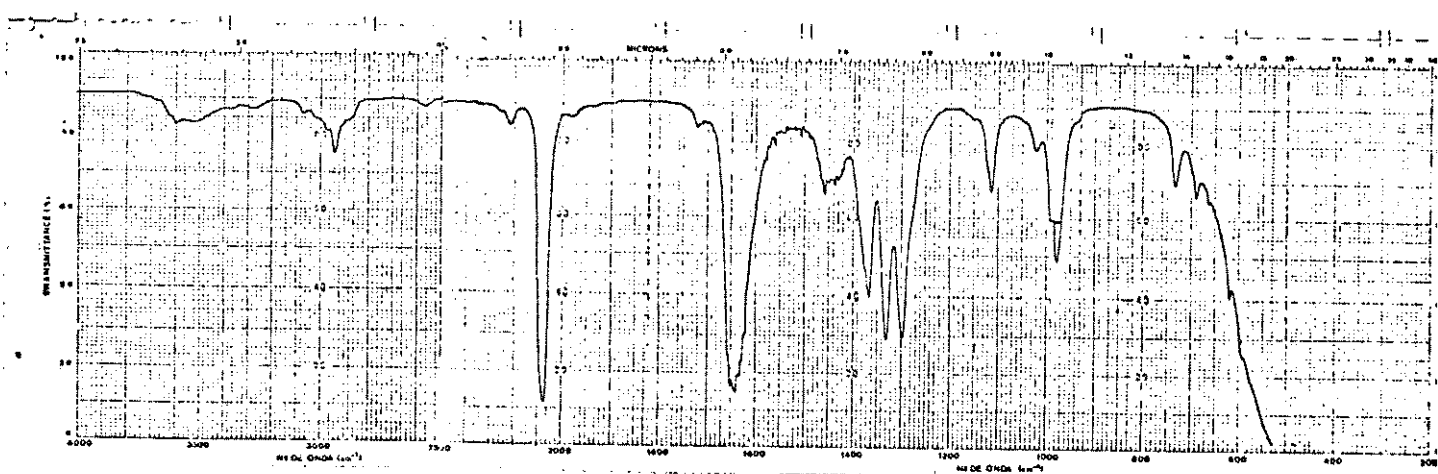
49. D.Dumanovic et al., Talanta, 22, 819 (1975)
50. L.G.Tensmeyer e C.Ainsworth, J.Org.Chem., 31, 1878 (1966)
51. (a) S.Gelin, C.Deshayes e M.Chabannet, J.Heterocyclic.Chem., 16, 1117 (1979) (b) S.Gelin, R.Gelin e D.Hartmann, J.Org.Chem., 43, 2665 (1978) (c) L.G.Tensmeyer e C.Ainsworth, J.Org.Chem., 31, 1878 (1966)
52. (a) J.Elguero, R.Jacquier e H.C.N.Tien Duc, Bull.Soc.Chim.France, 3727 (1966). (b) F.S.Al-Saleh, I.K.Al Khawaja e J.A.Joule, J.Chem.Soc.Perkin I, 642 (1981)
53. L.Friedman, R.L.Little e W.R.Reichle, Org.Syn.Coll., 5, 1055 (1973)
54. J.M.Muchowsky, Tetrahedron Lett., 1773 (1966)
55. R. Augusti, Relatório de Iniciação Científica, Universidade Estadual de Campinas (1986)



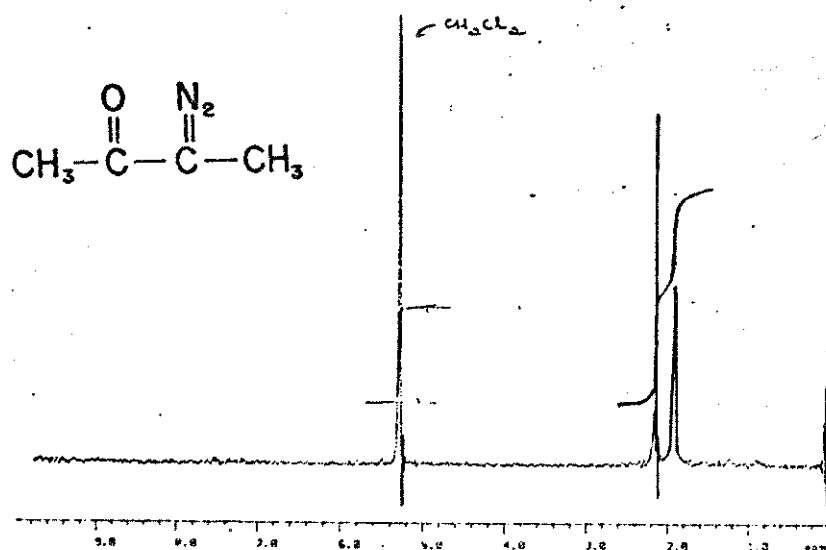
Espectro 1: IV da TsNHNH₂



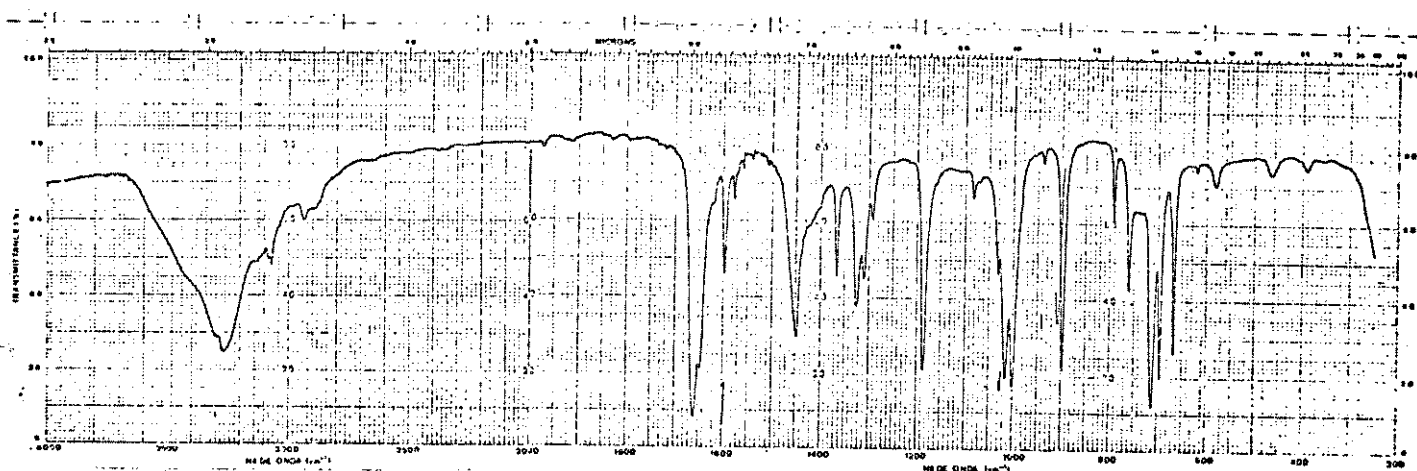
Espectro 2: **IV** da Monotosilhidrazona de diacetila



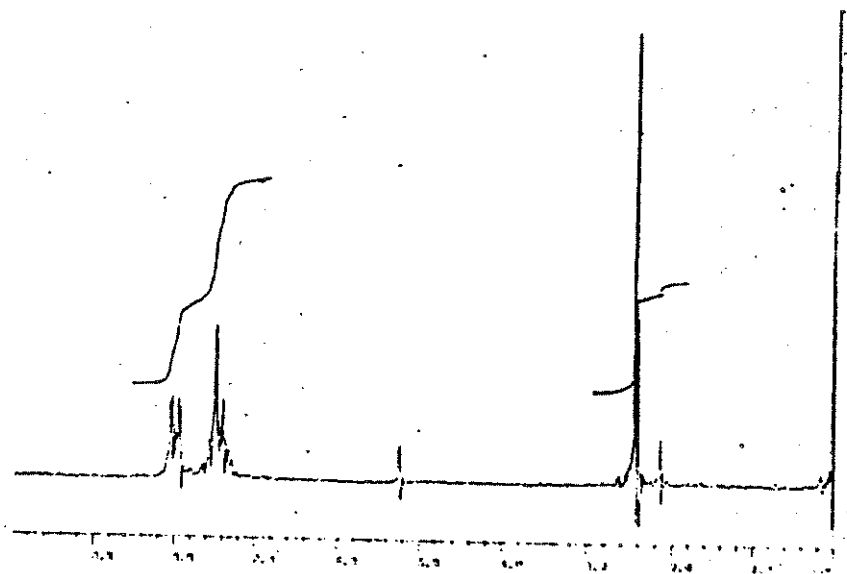
Espectro 3: IV da alfa-diazocetona 3



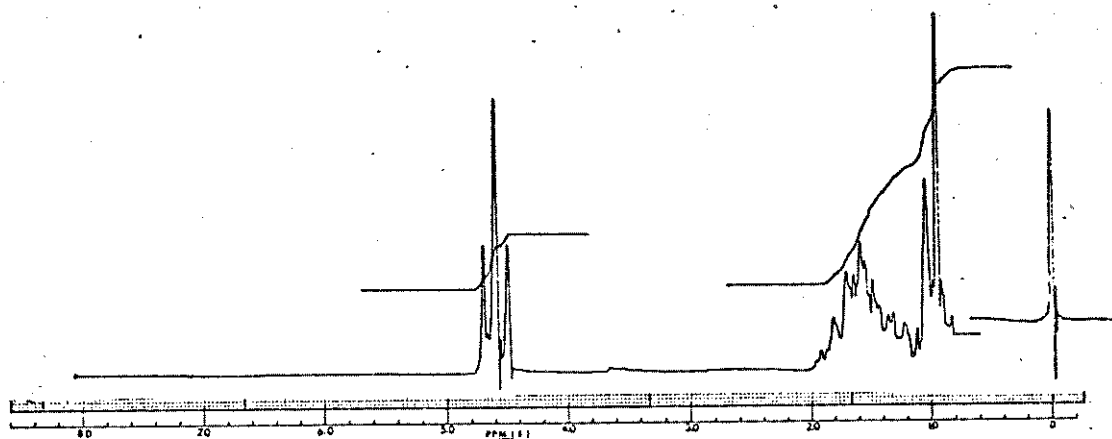
Espectro 4: RMN¹H da alfa-diazocetona 3



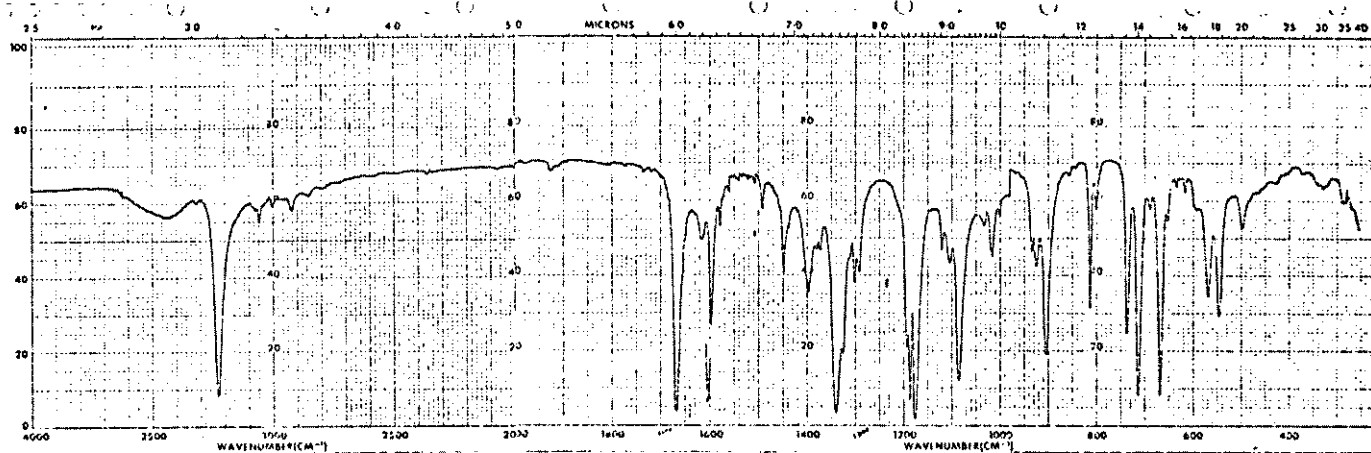
Espectro 5: IV de Isonitroso Propiofenona



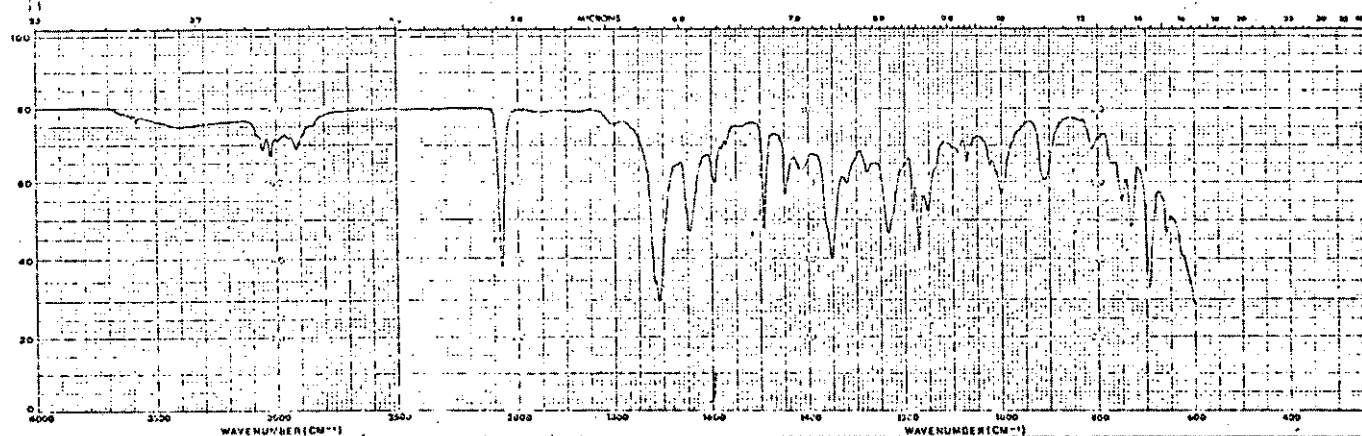
Espectro 6: RMN¹H da 1-fenil-1,2-propanediona



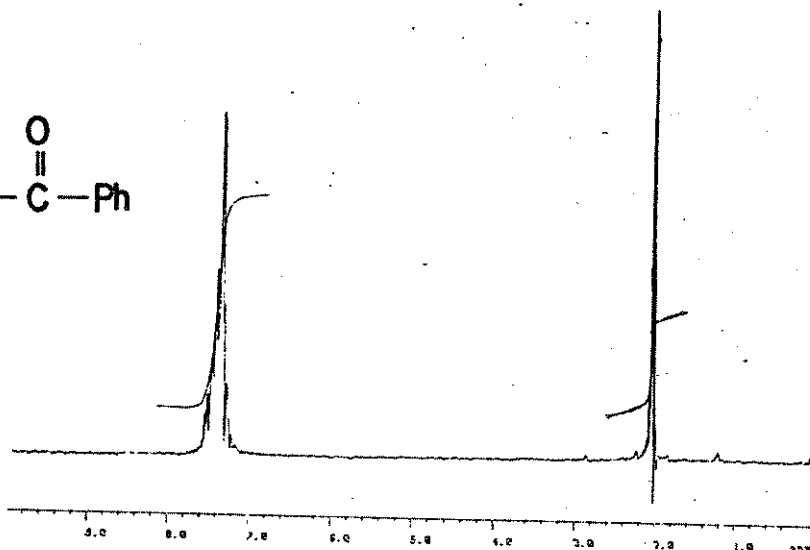
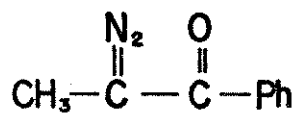
Espectro 7: RMN¹H do n-butil nitrito



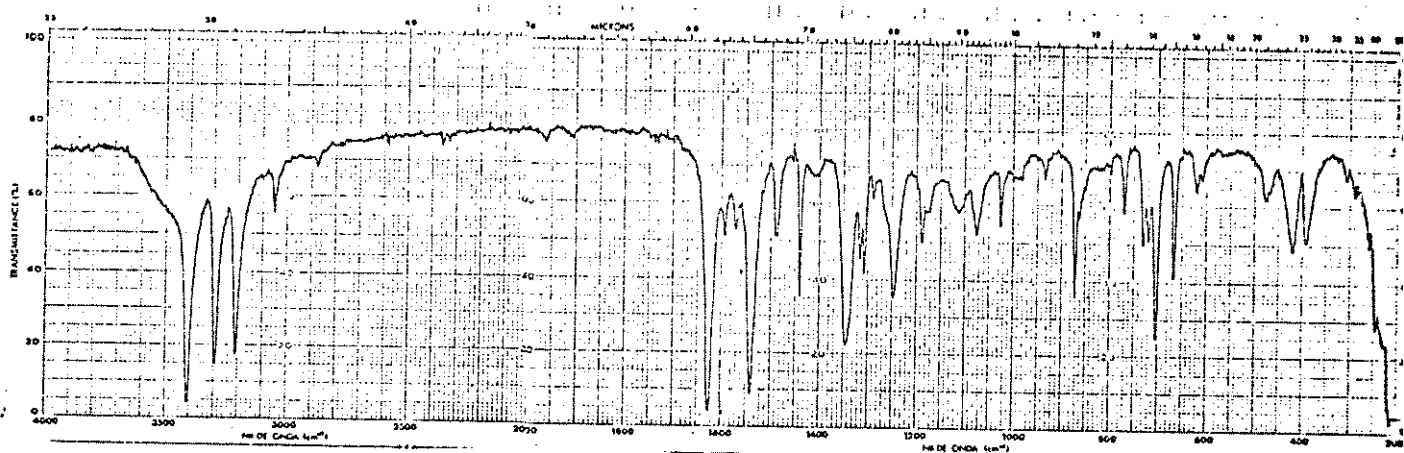
Espectro 8: IV da 2-Monosilhidrazona de 1-fenil-1,2-propanodiona



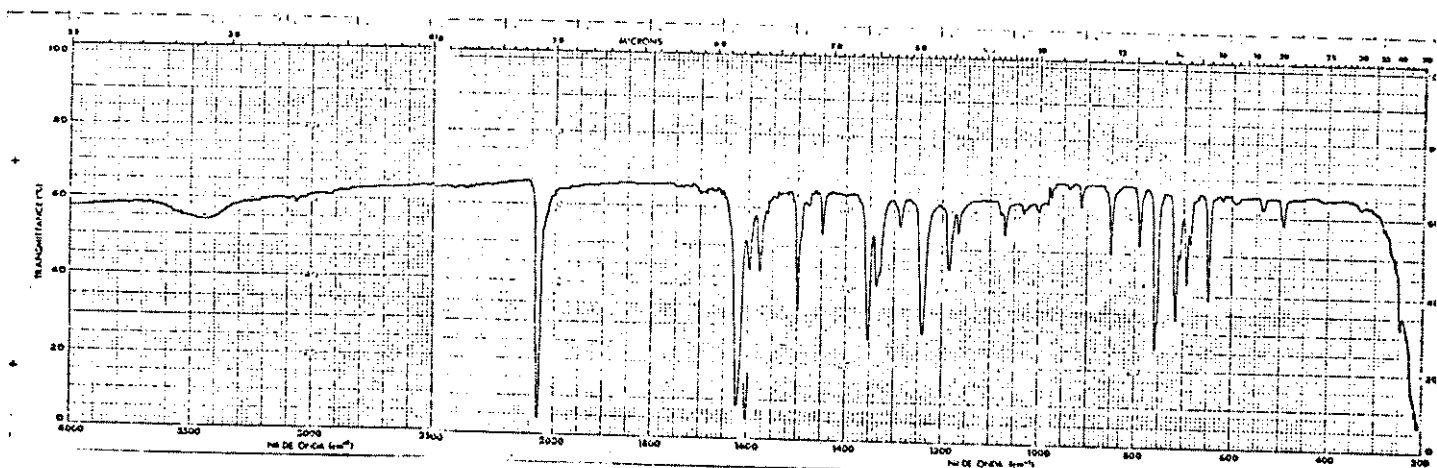
Espectro 9: IV da alfa-diazocetona 8



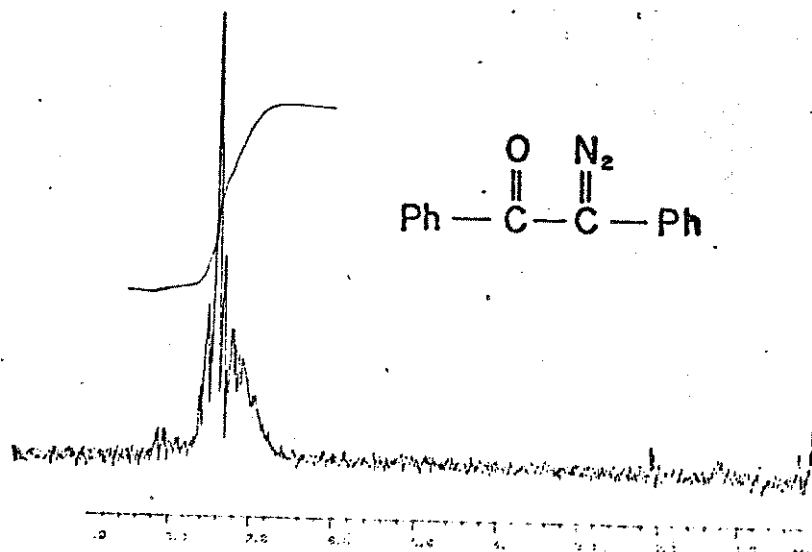
Espectro 10: RMN¹H da alfa-diazocetona 8



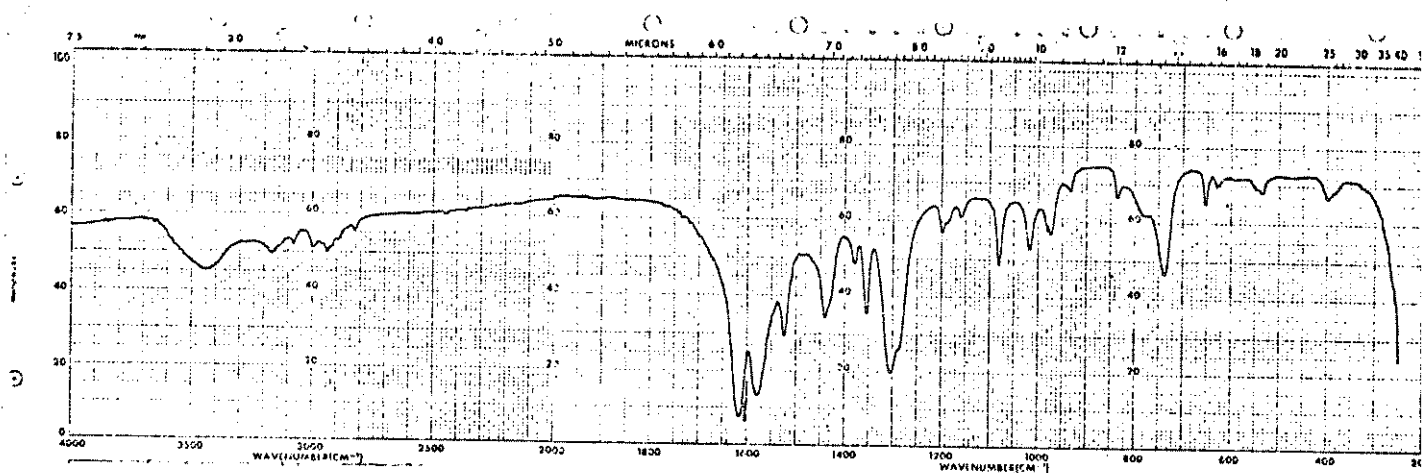
Espectro 11: IV da benzilhidrazona



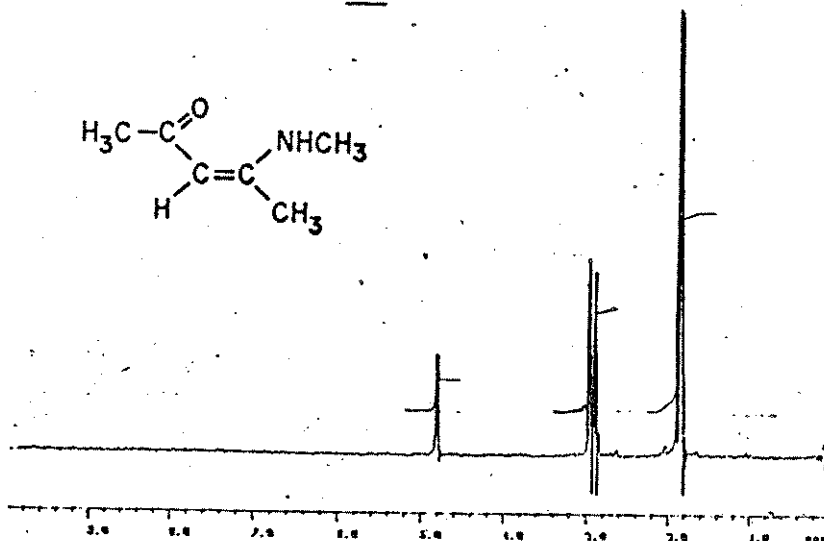
Espectro 12: IV da alfa-diazocetona 10



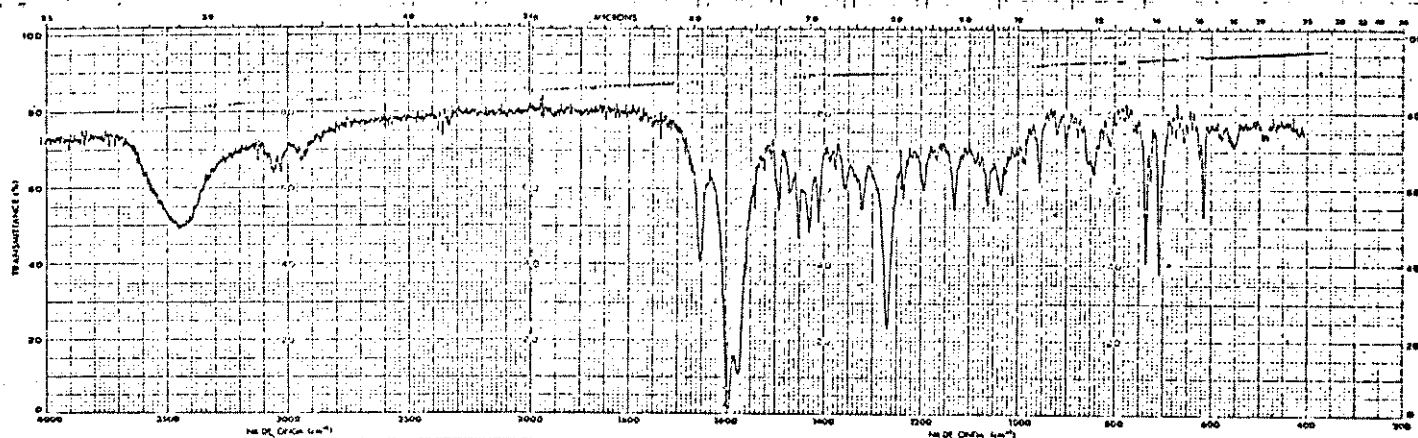
Espectro 13: RMN¹H da alfa-diazocetona 10



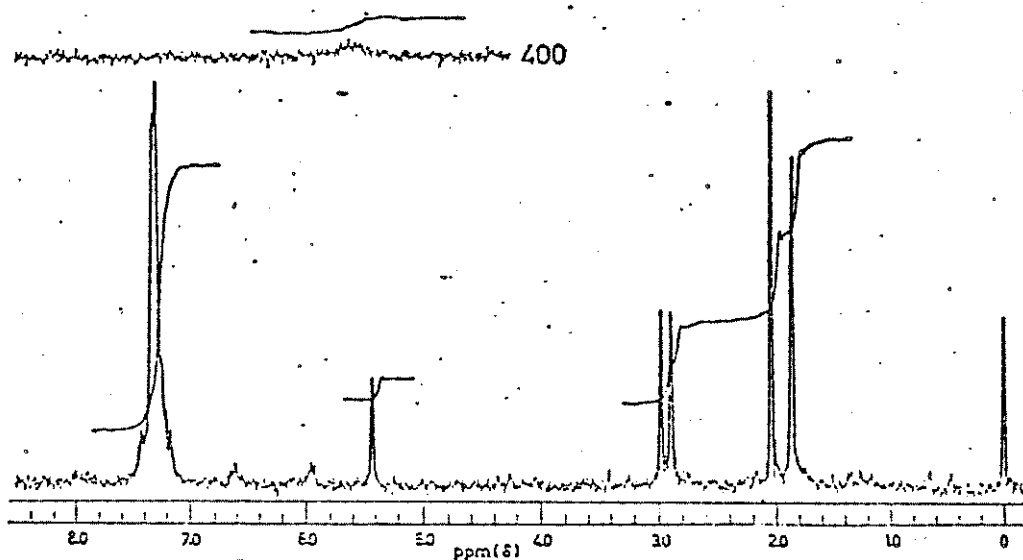
Espectro 14: IV da enaminona 11



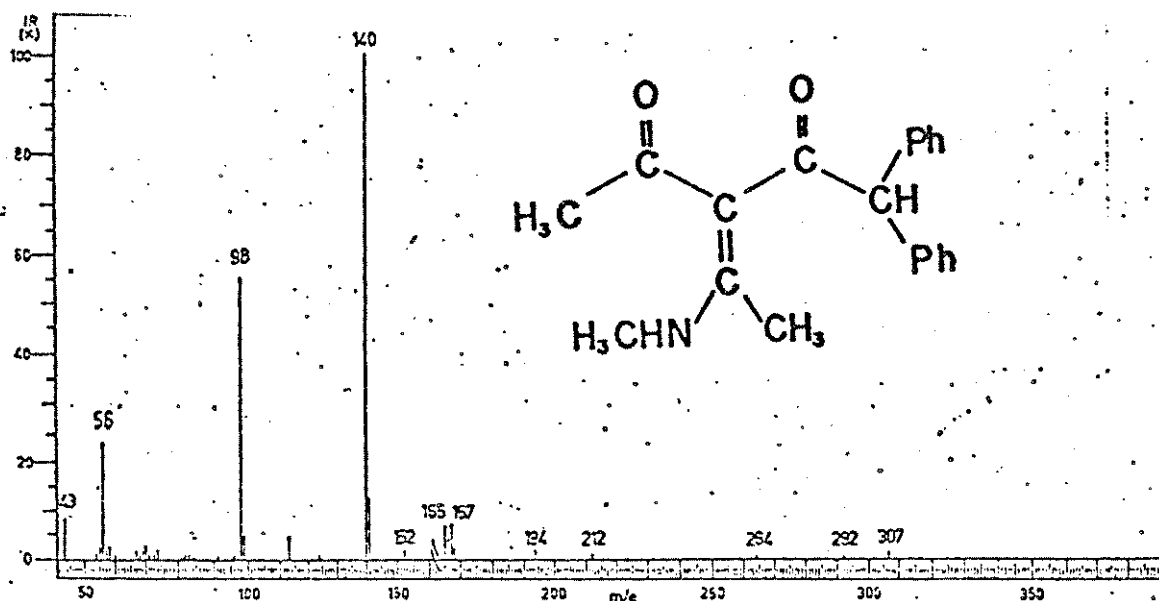
Espectro 15: RMN¹H da enaminona 11



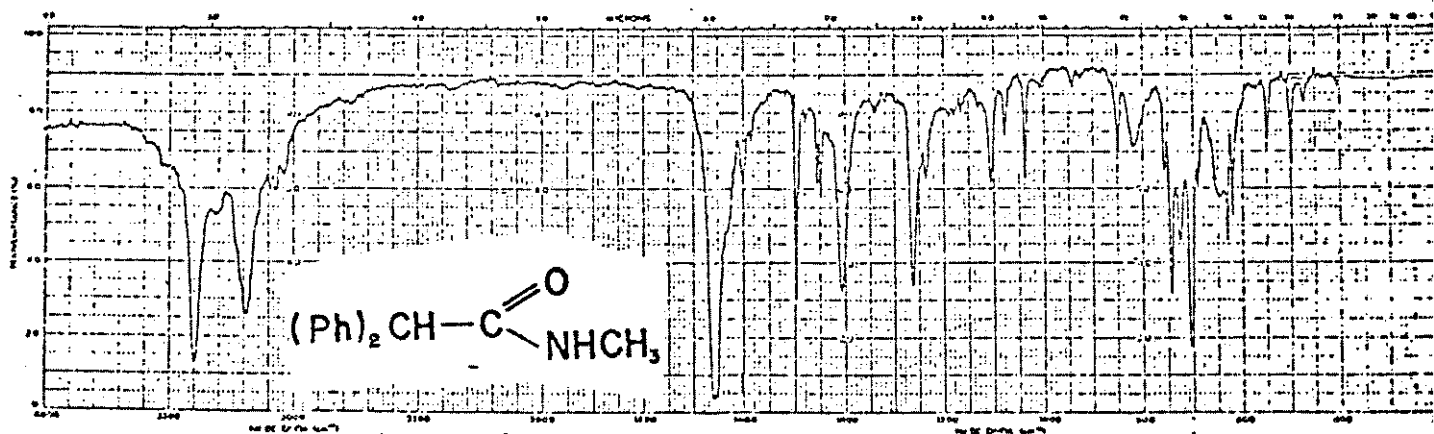
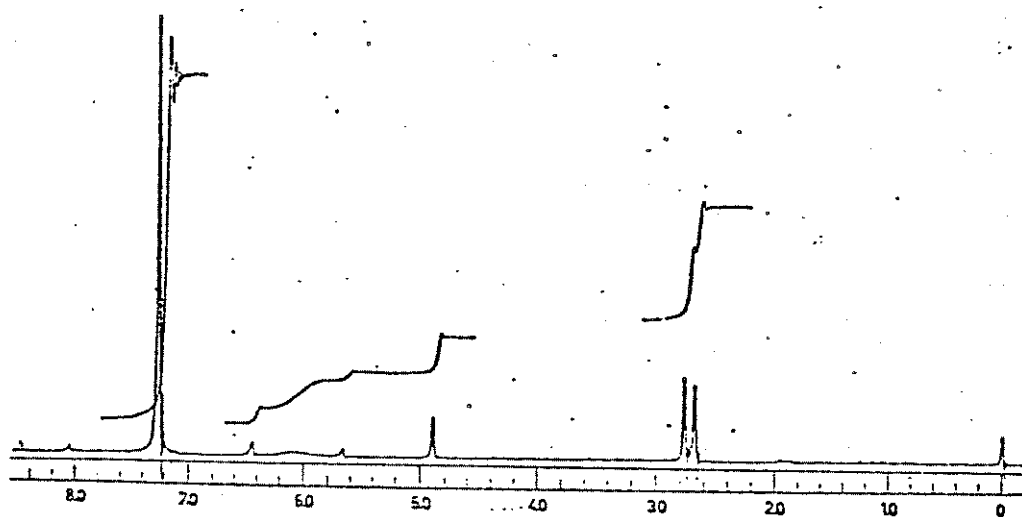
Espectro 16: IV da alfa-acil-enamino-cetona 12

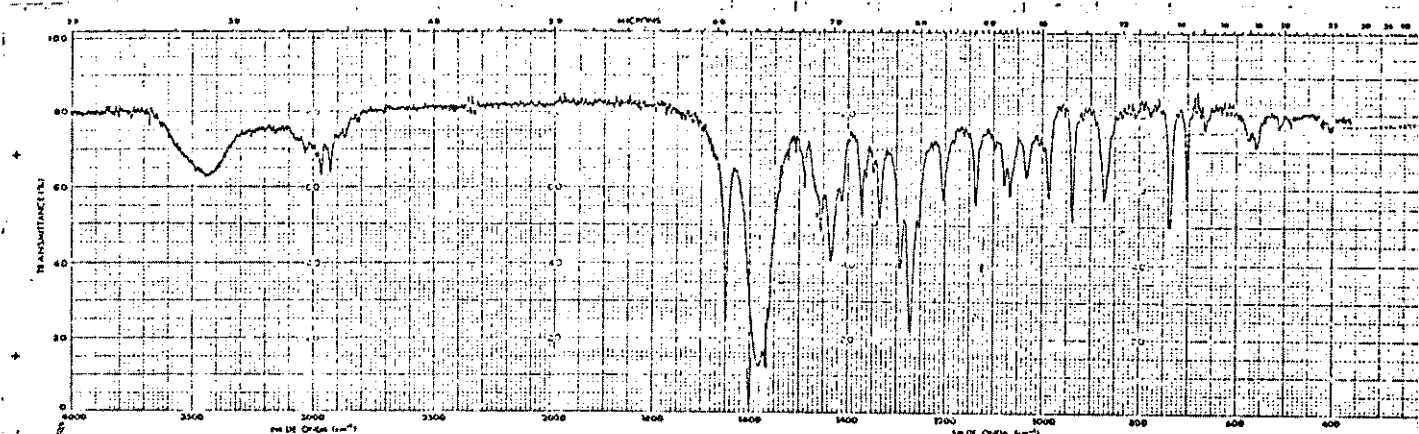


Espectro 17: RMN¹H da alfa-acil-enamino-cetona 12

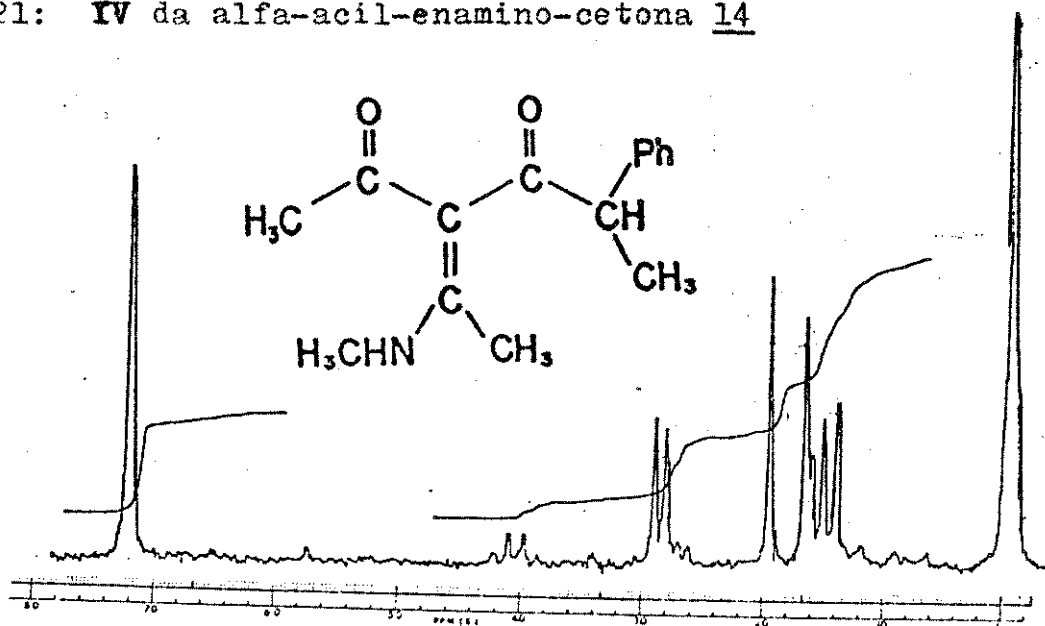


Espectro 18: EM da alfa-acil-enamino-cetona 12

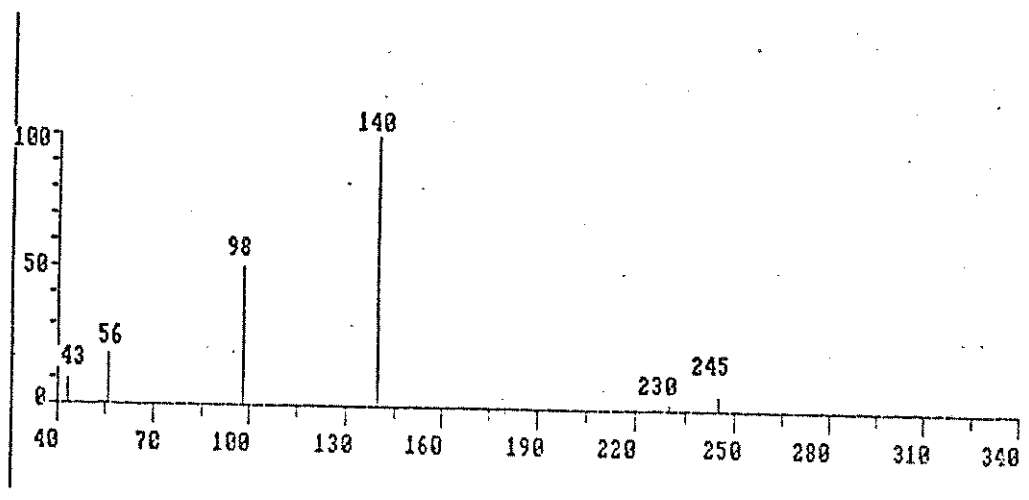
Espectro 19: IV da amida 13Espectro 20: RMN¹H da amida 13



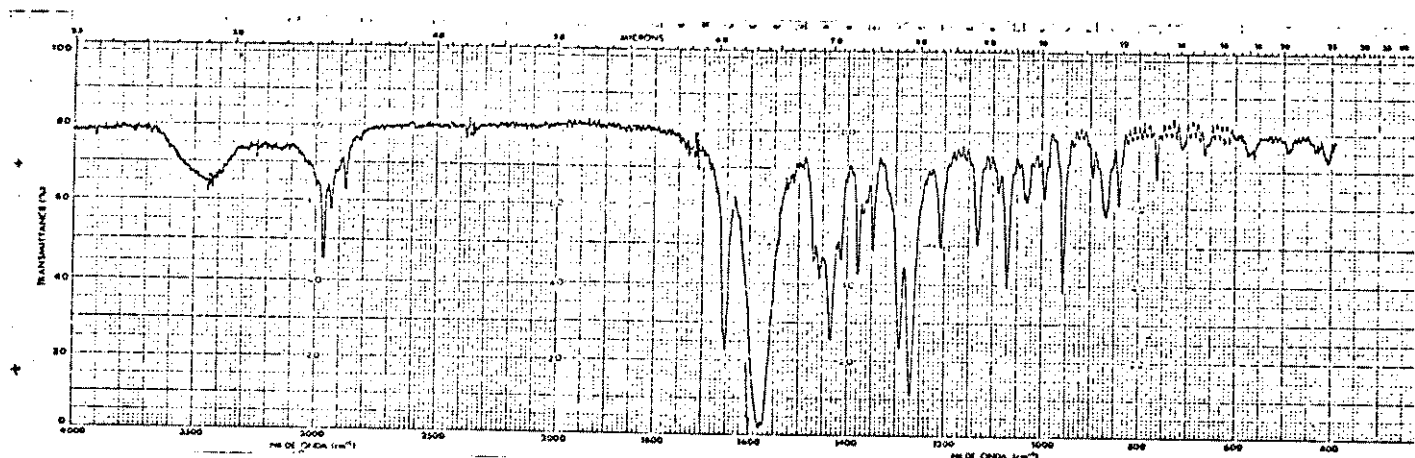
Espectro 21: **IV** da alfa-acil-enamino-cetona 14



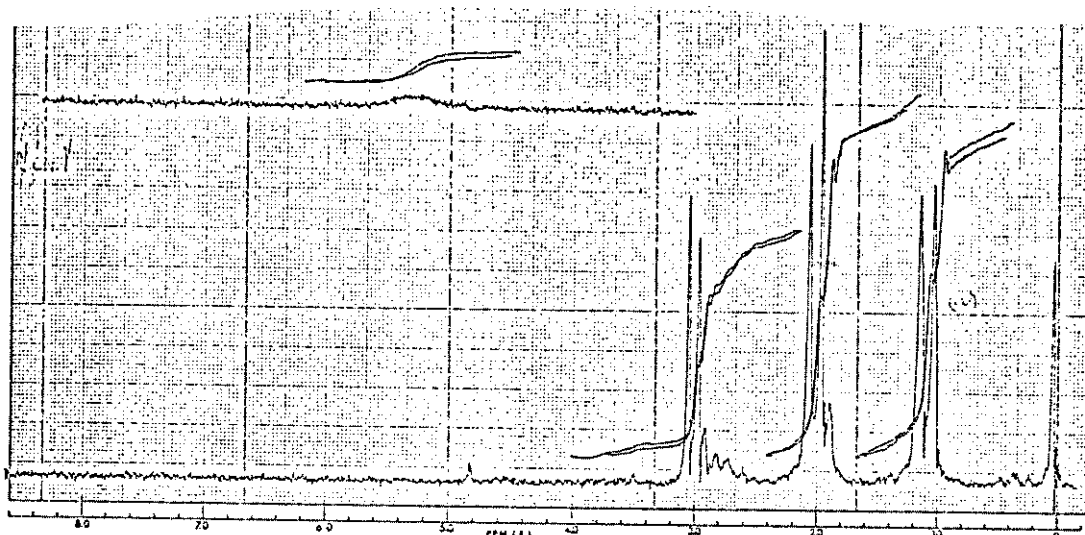
Espectro 22: RMN¹H da alfa-acil-enamino-cetona 14



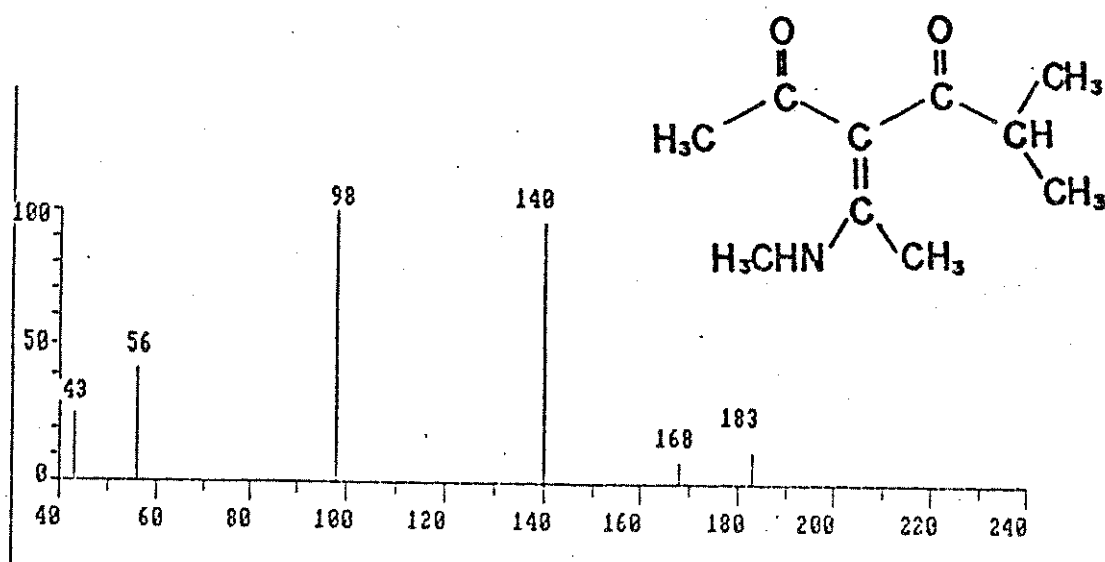
Espectro 23: EM da alfa-acil-enamino-cetona 14



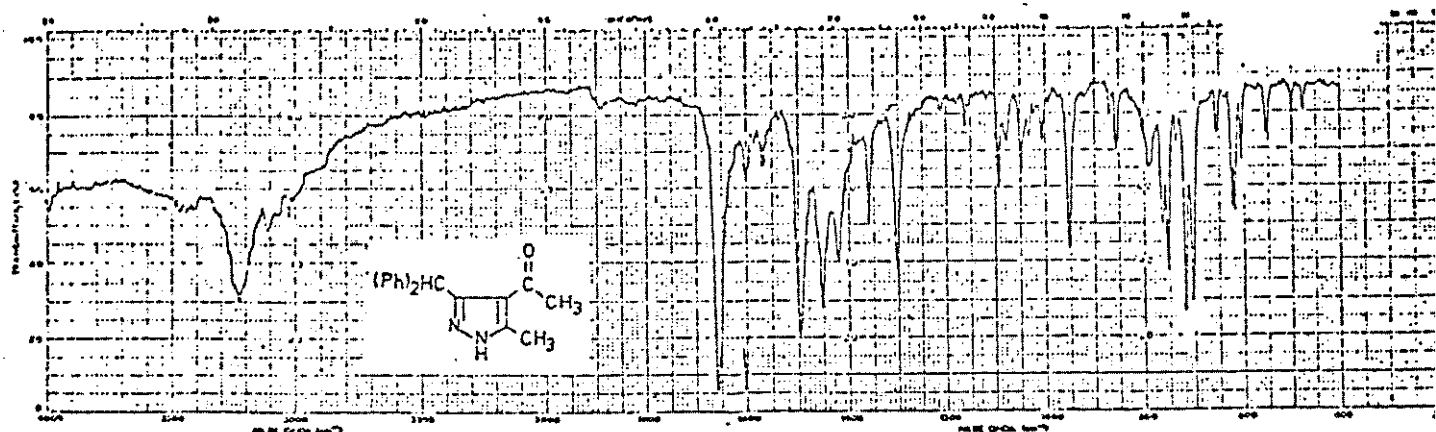
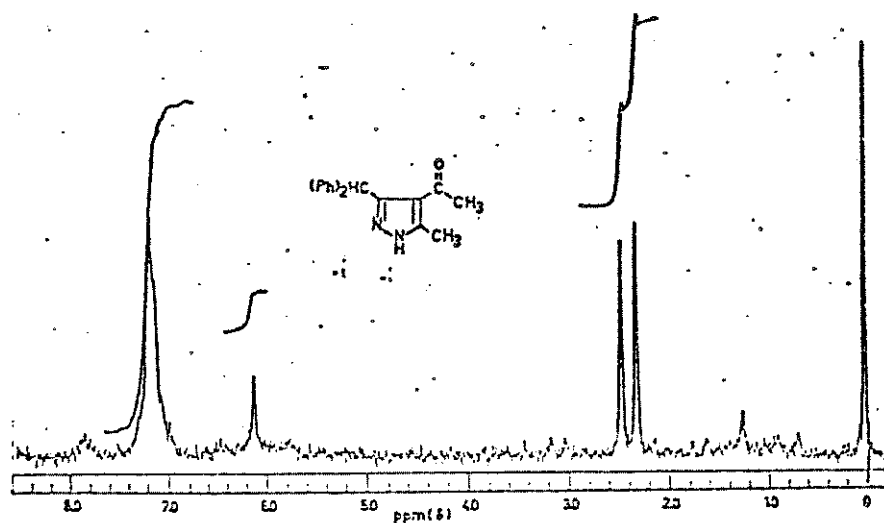
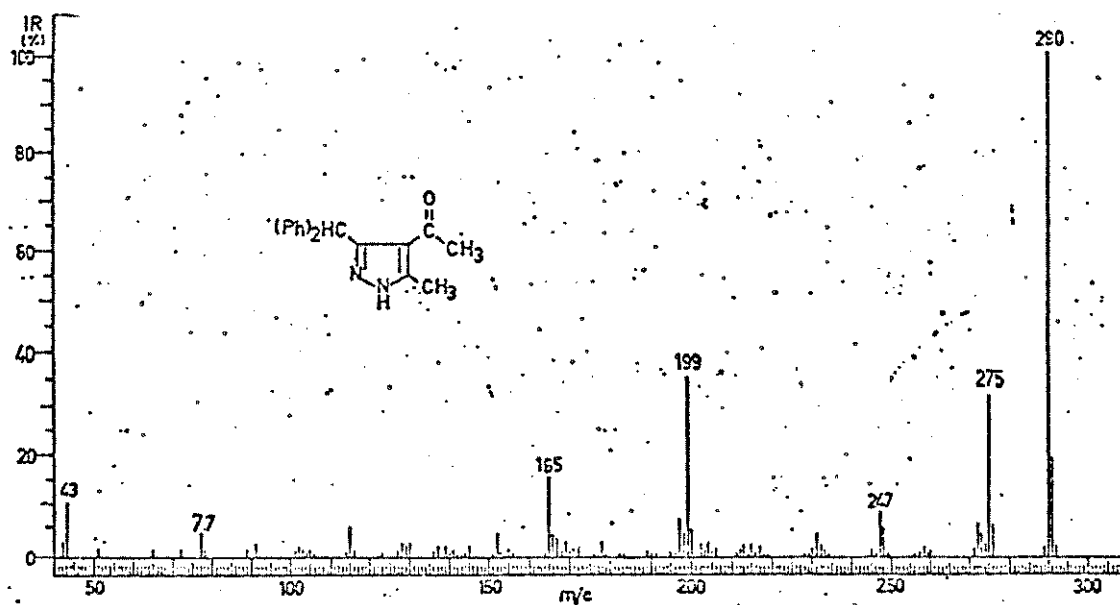
Espectro 24: IV da alfa-acil-enamino-cetona 15

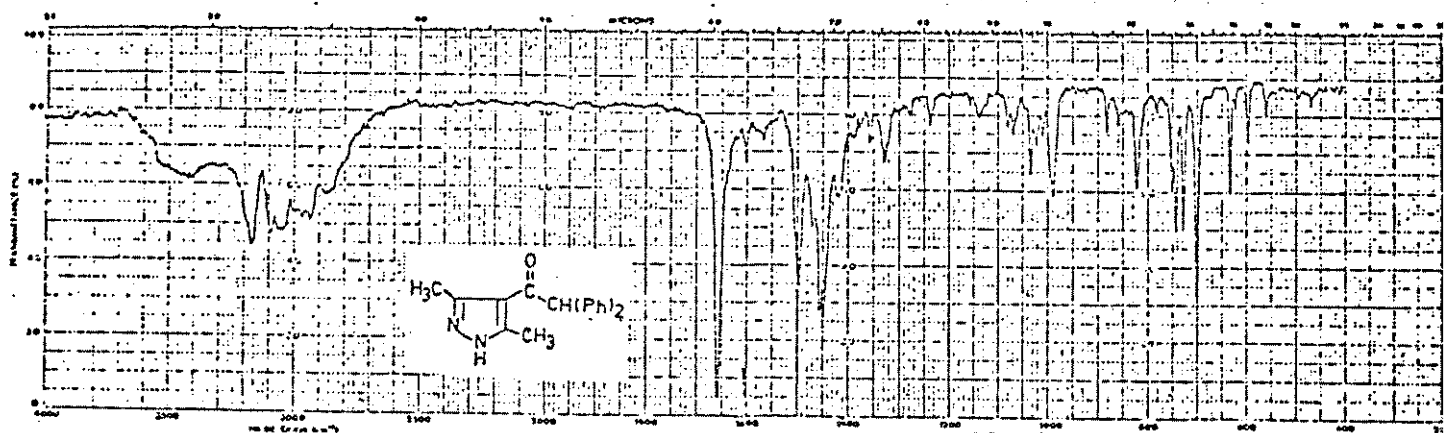
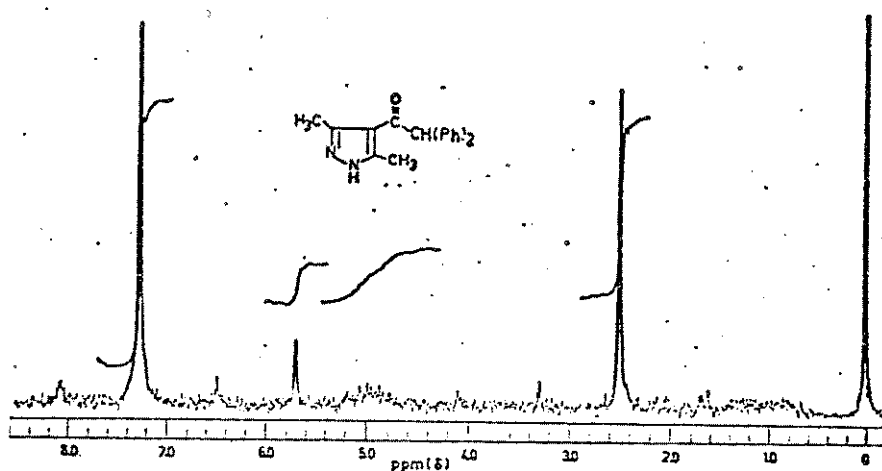
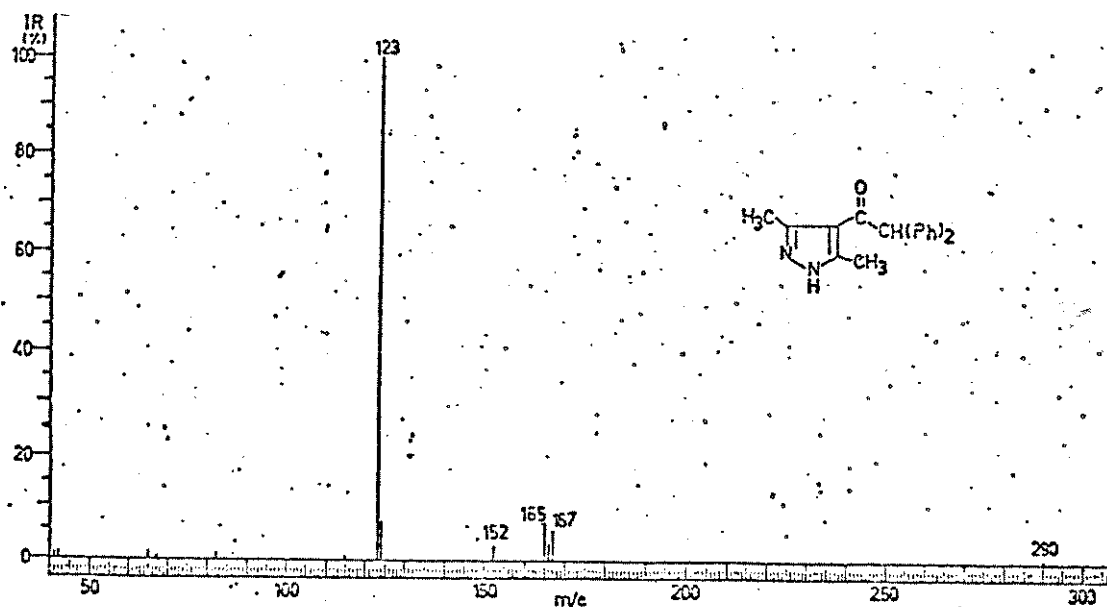


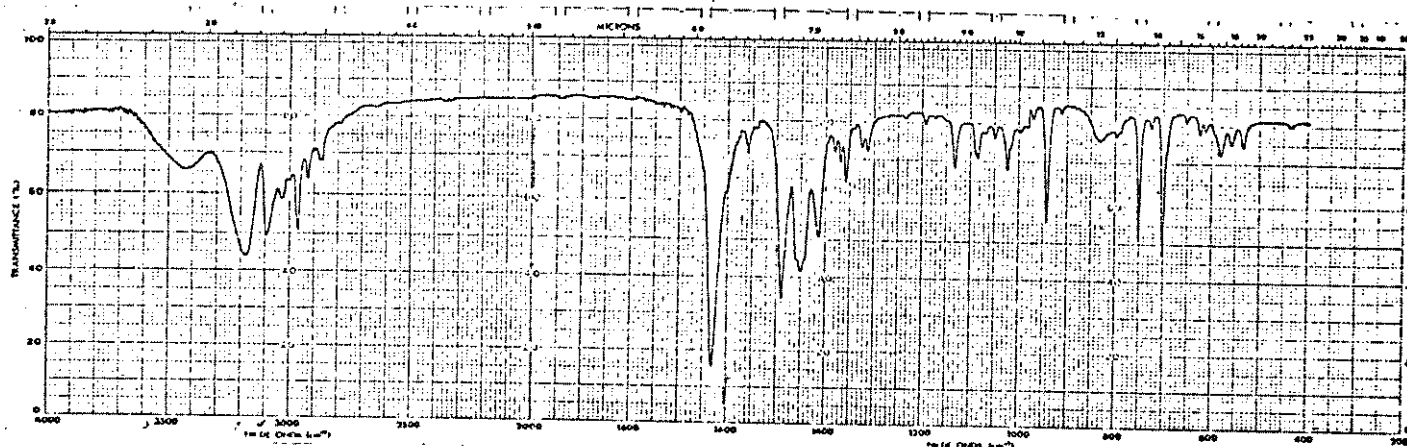
Espectro 25: RMN¹H da alfa-acil-enamino-cetona 15



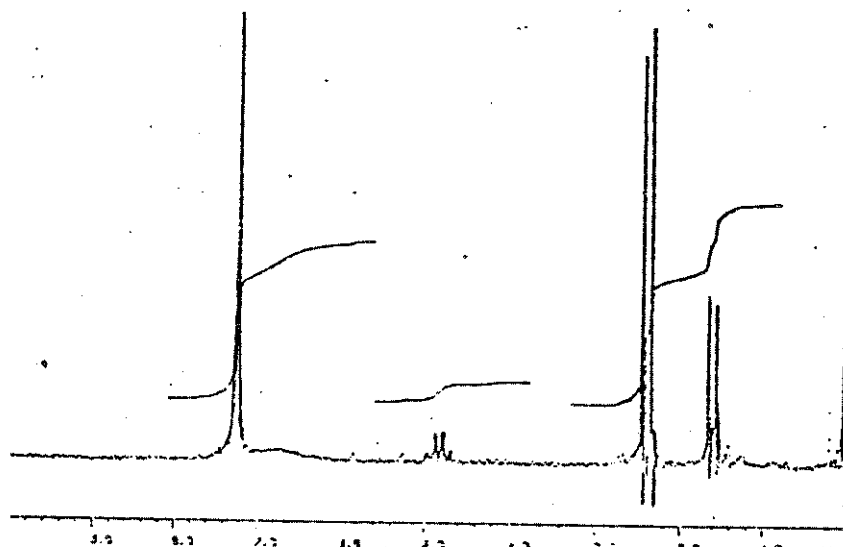
Espectro 26: EM da alfa-acil-enamino-cetona 15

Espectro 27: IV do pirazol 16Espectro 28: RMN¹H do pirazol 16Espectro 29: EM do pirazol 16

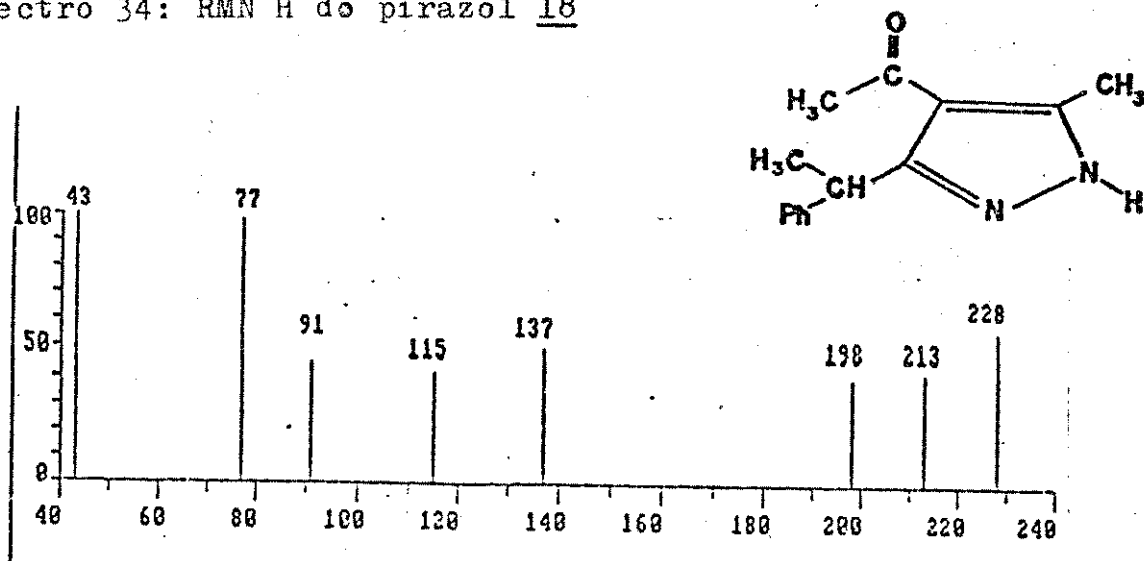
Espectro 30: IV do pirazol 17Espectro 31: RMN¹H do pirazol 17Espectro 32: EM do pirazol 17



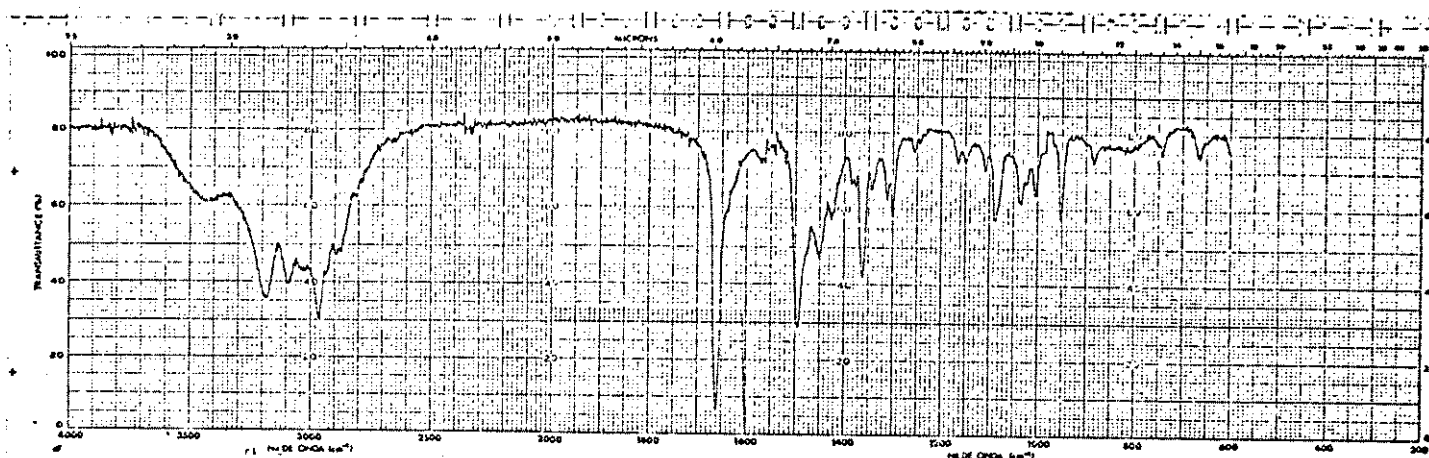
Espectro 33: IV do pirazol 18



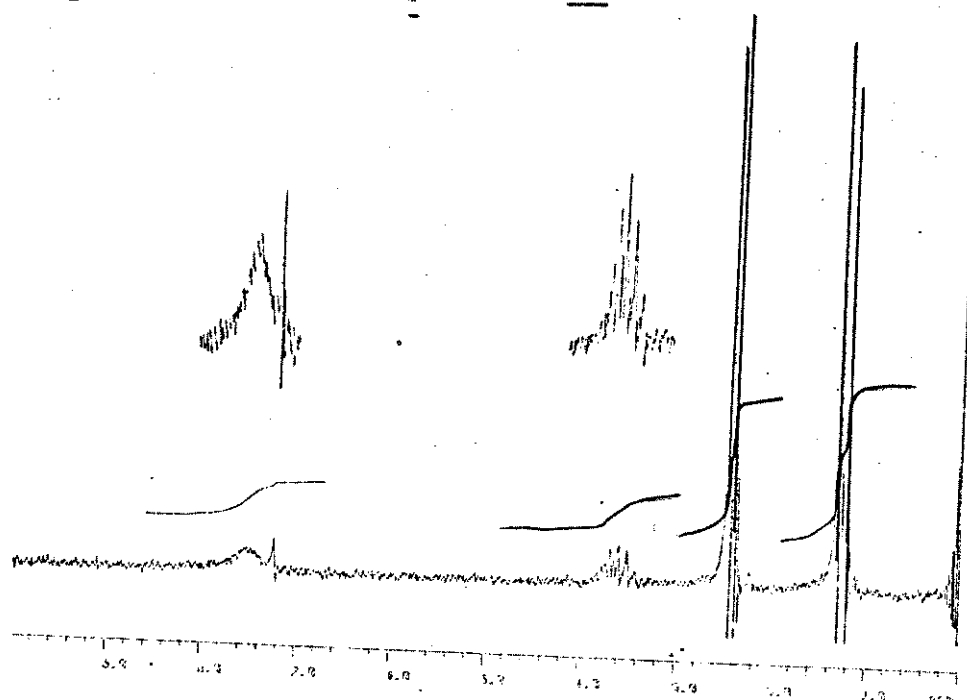
Espectro 34: RMN¹H do pirazol 18



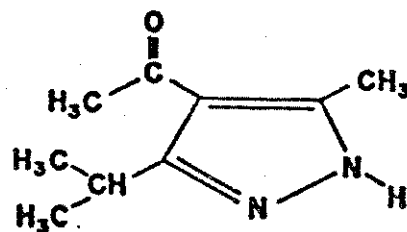
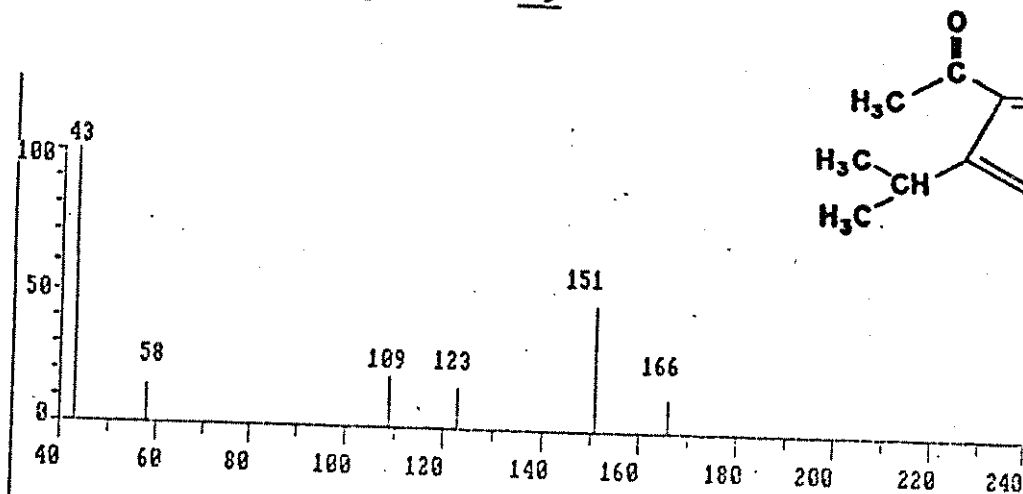
Espectro 35: EM do pirazol 18



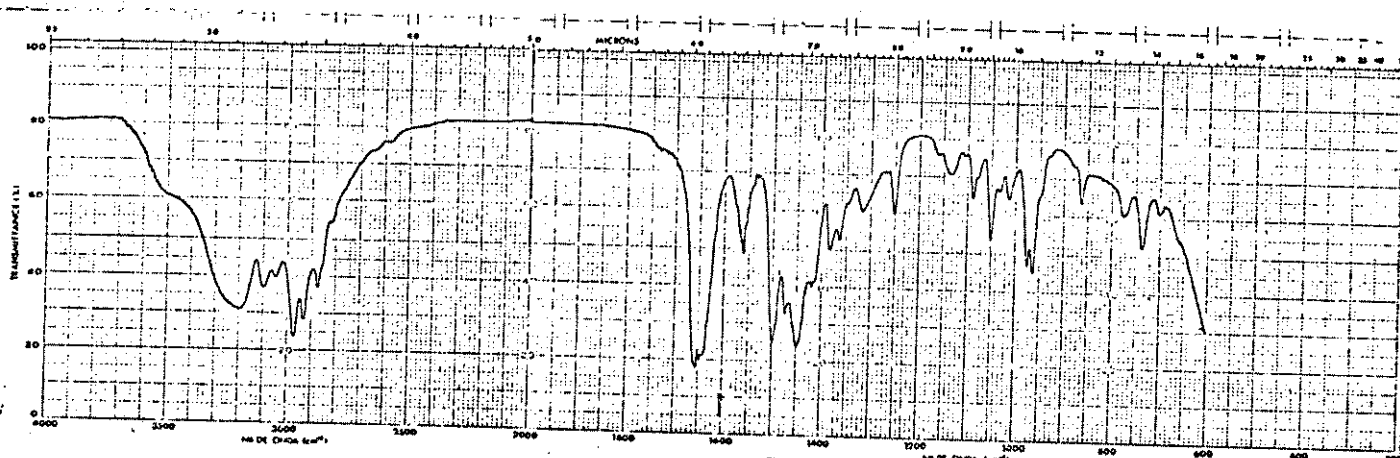
Espectro 36: IV do pirazol 19



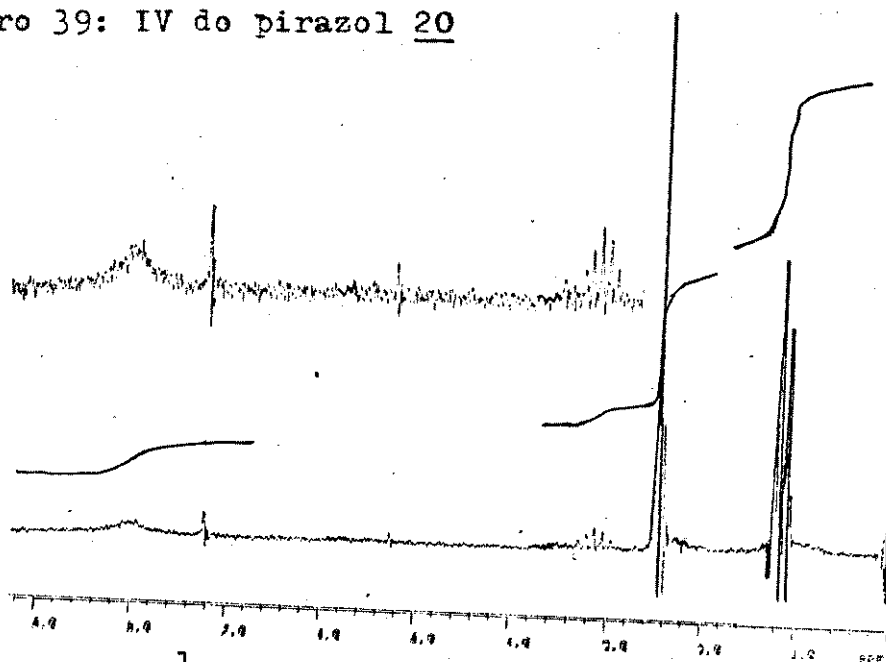
Espectro 37: RMN¹H do pirazol 19



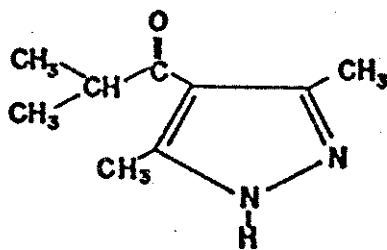
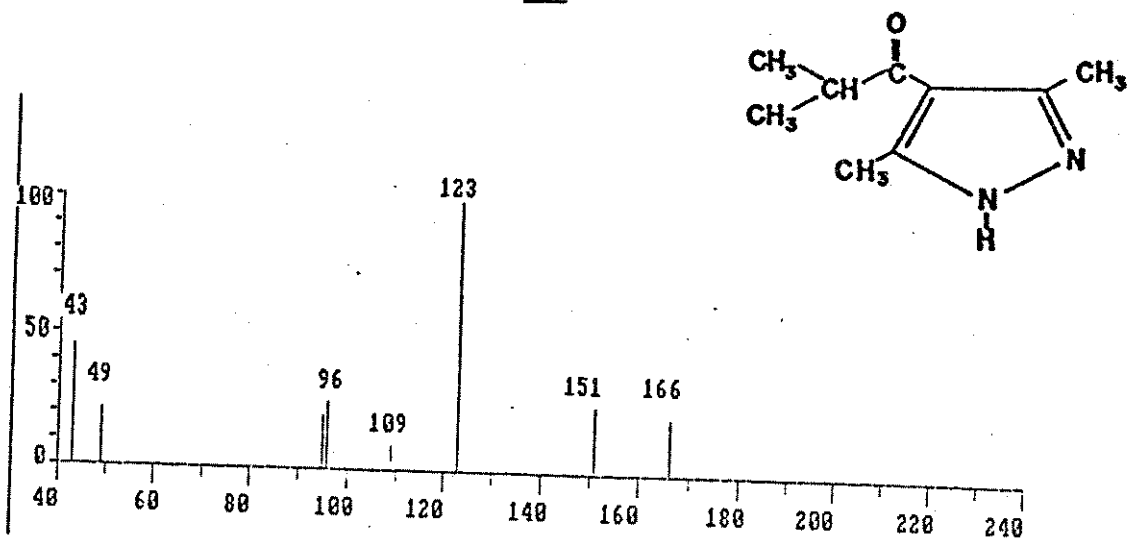
Espectro 38: EM do pirazol 19



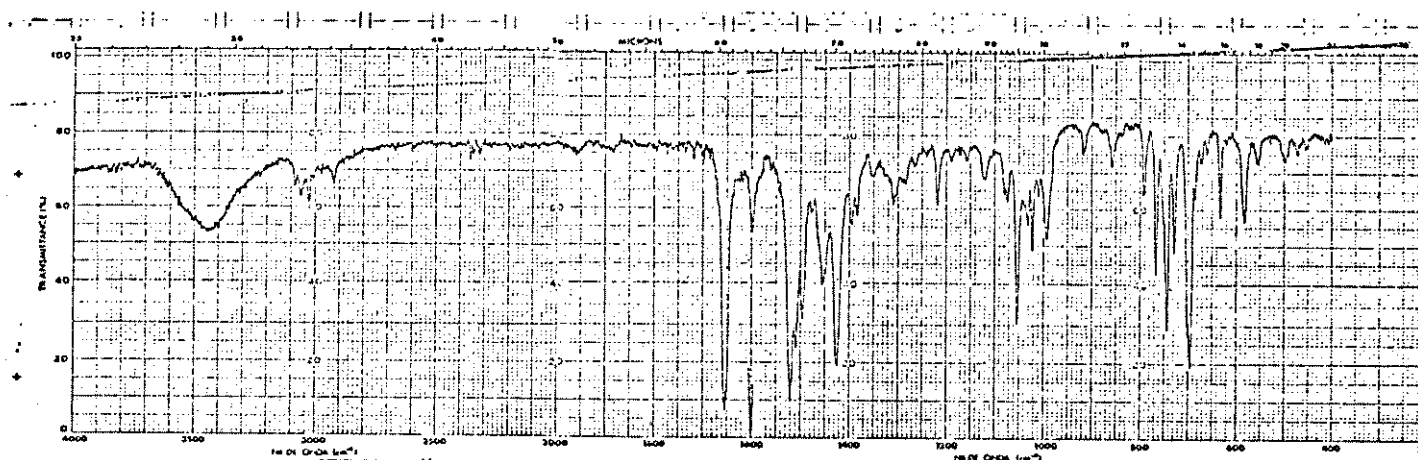
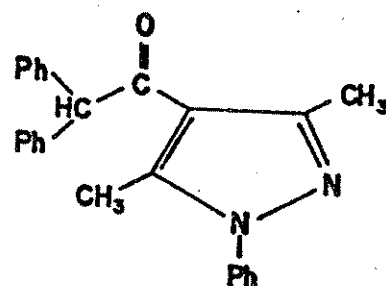
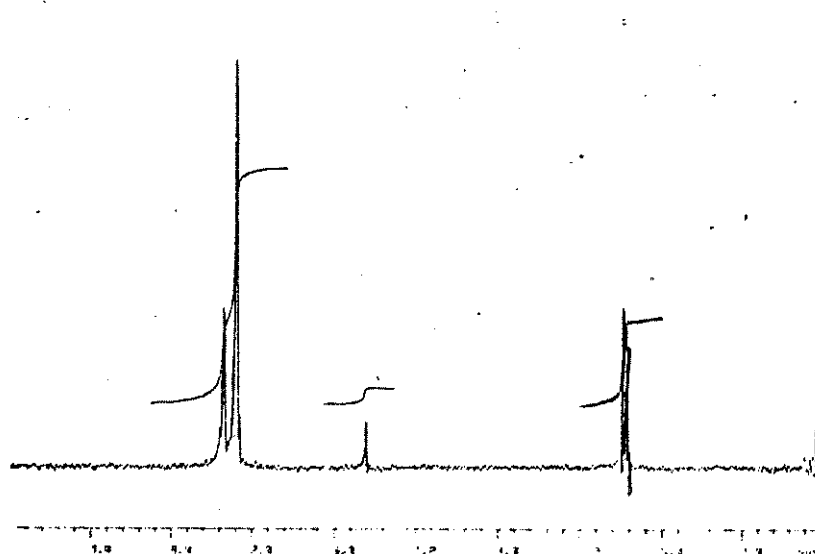
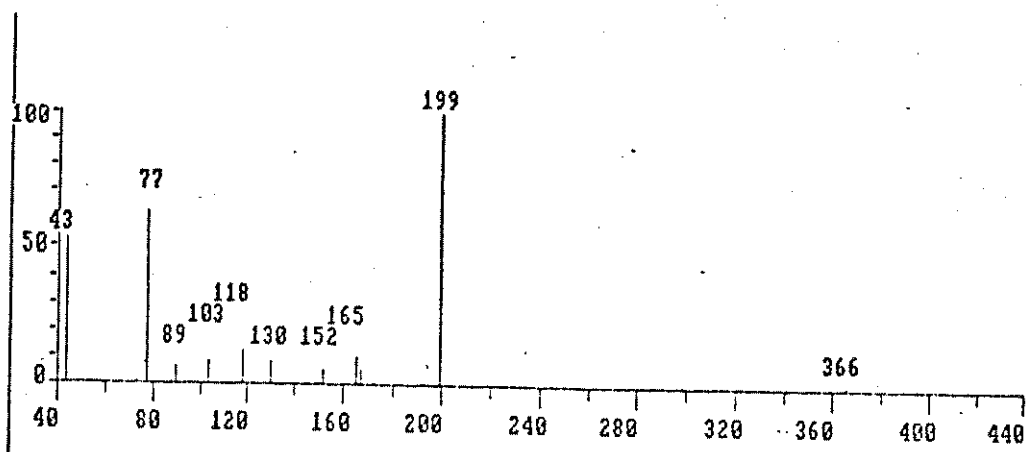
Espectro 39: IV do pirazol 20

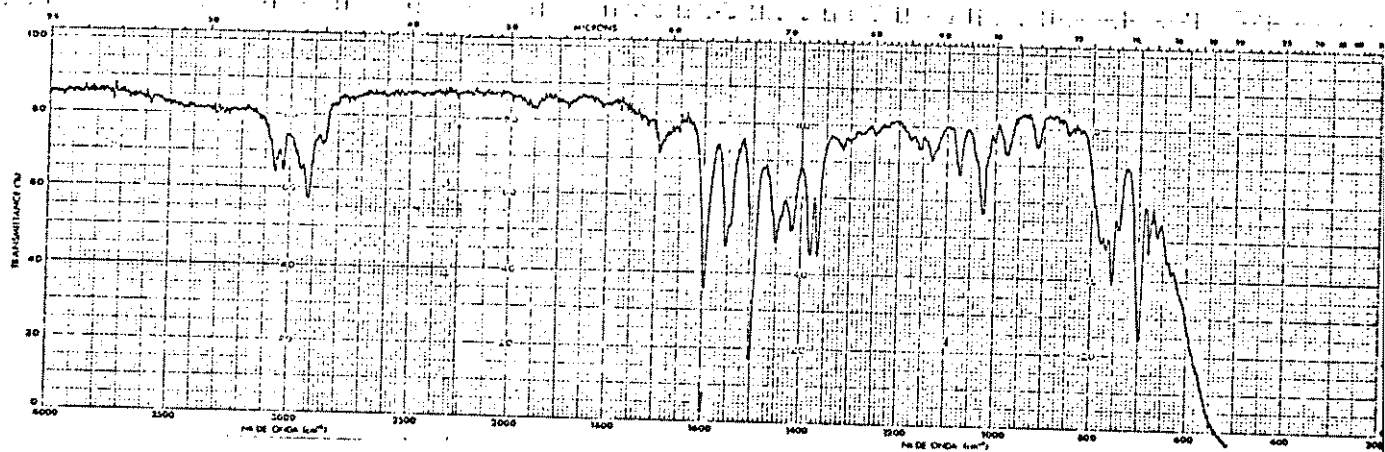
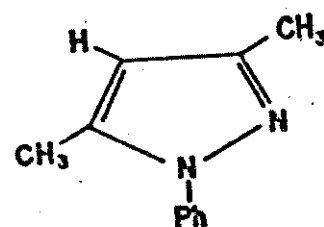
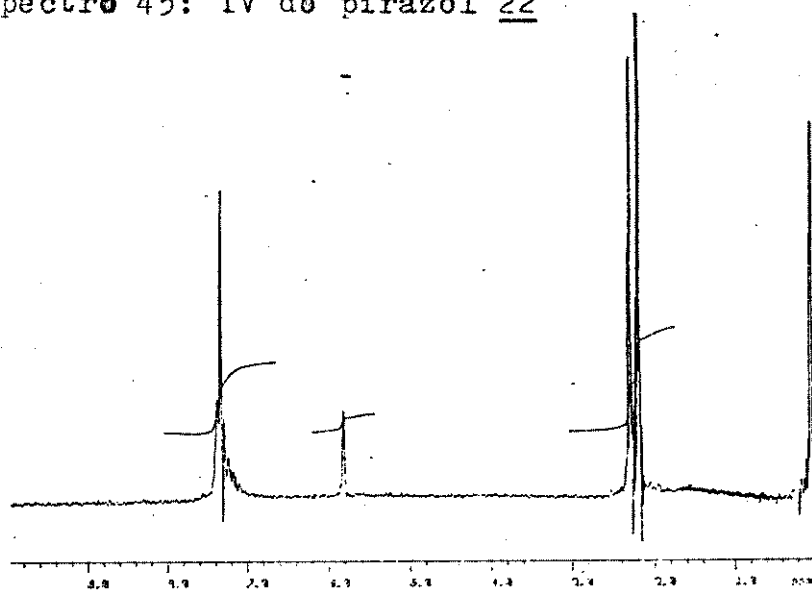
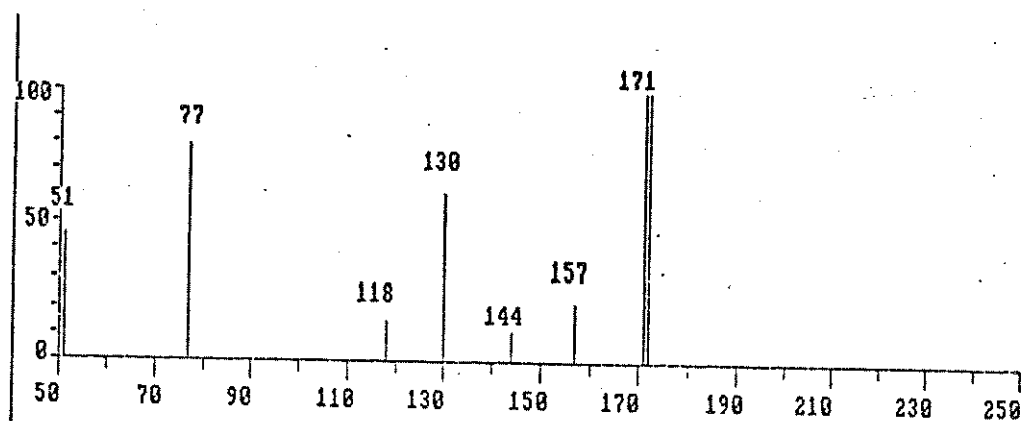


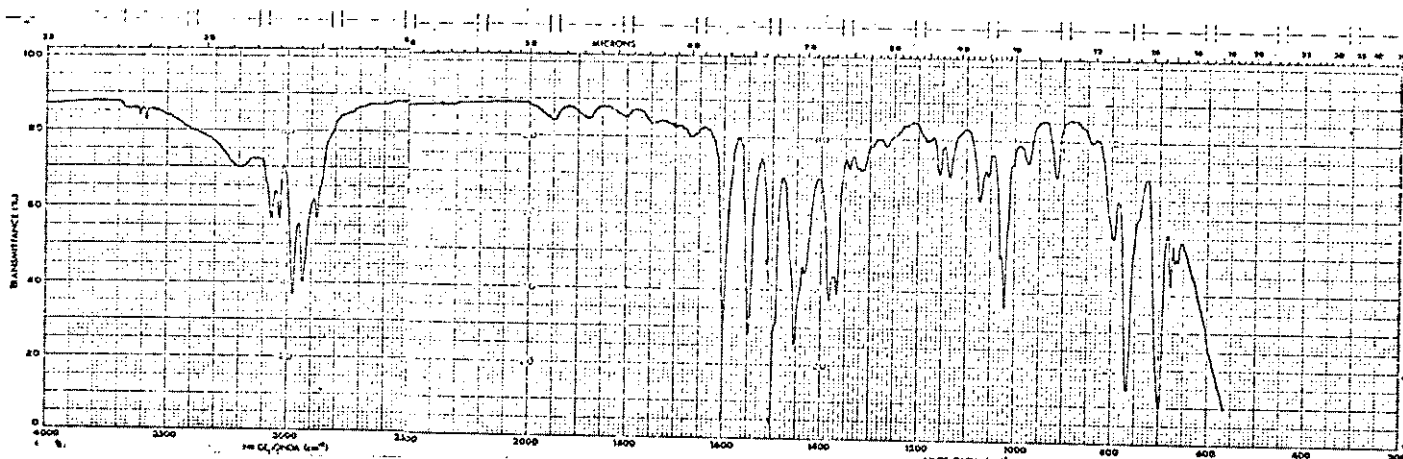
Espectro 40: RMN¹H de pirazol 20



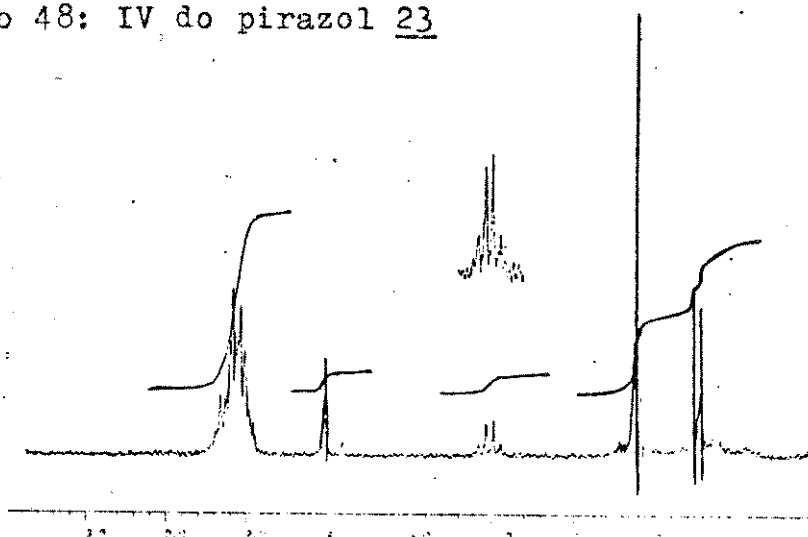
Espectro 41: EM do pirazol 20

Espectro 42: IV do pirazol 21Espectro 43: RMN¹H do pirazol 21Espectro 44: EM do pirazol 21

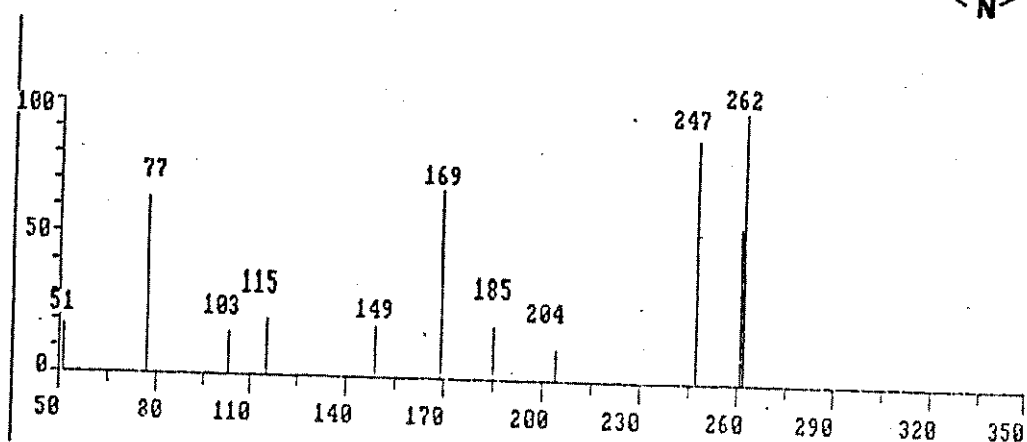
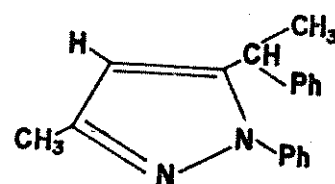
Espectro 45: IV do pirazol 22Espectro 46: RMN¹H do pirazol 22Espectro 47: EM do pirazol 22



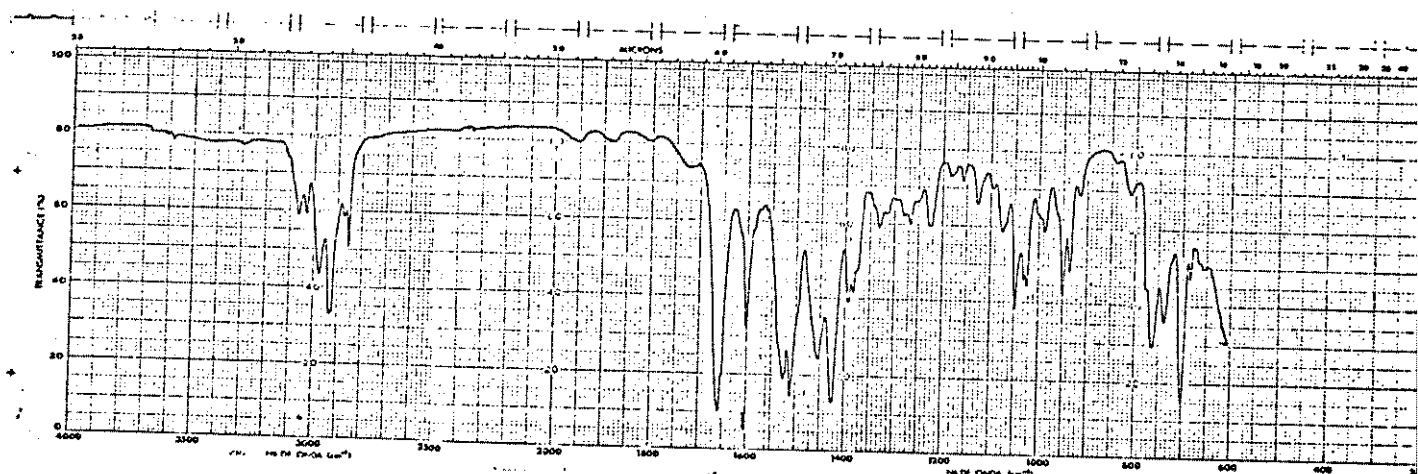
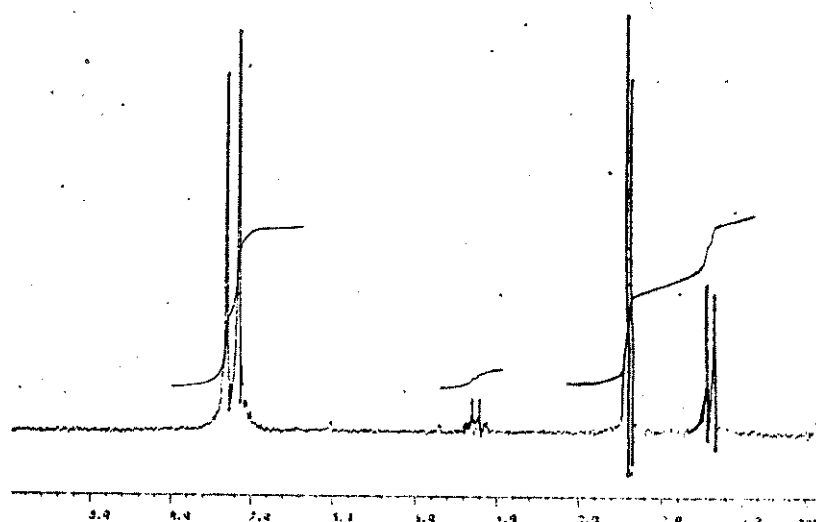
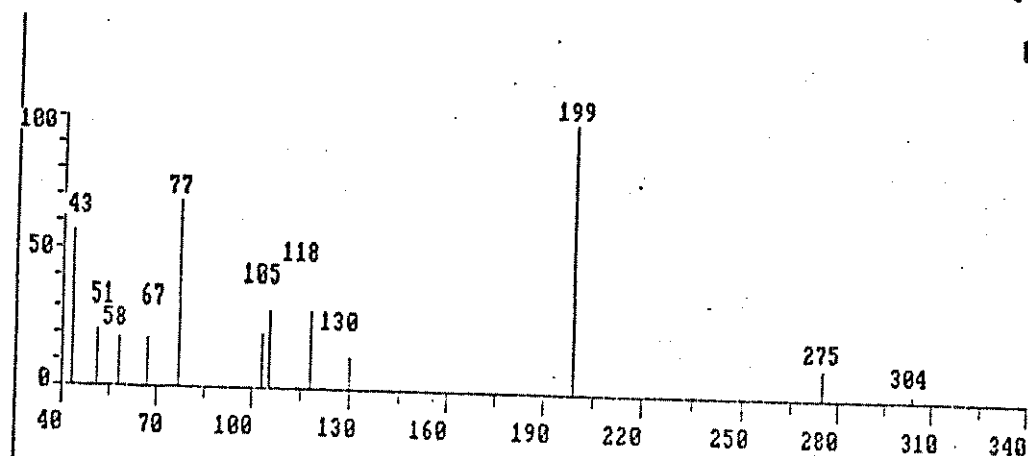
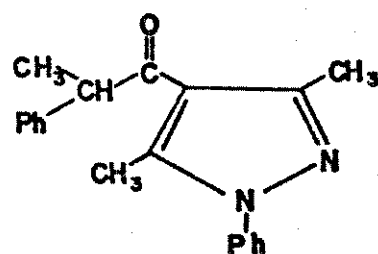
Espectro 48: IV do pirazol 23

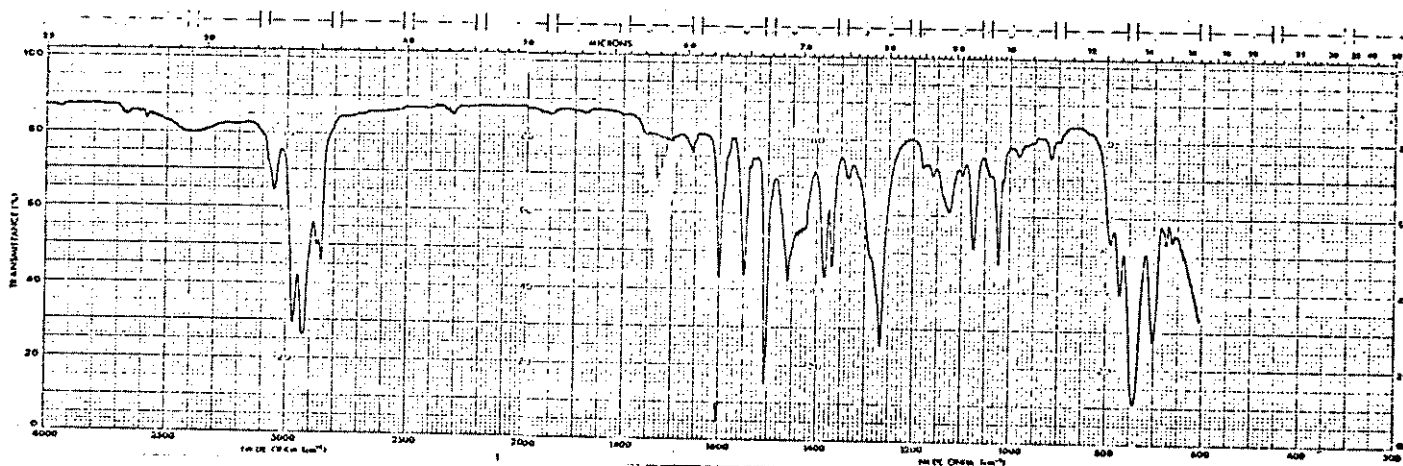


Espectro 49: RMN¹H do pirazol 23

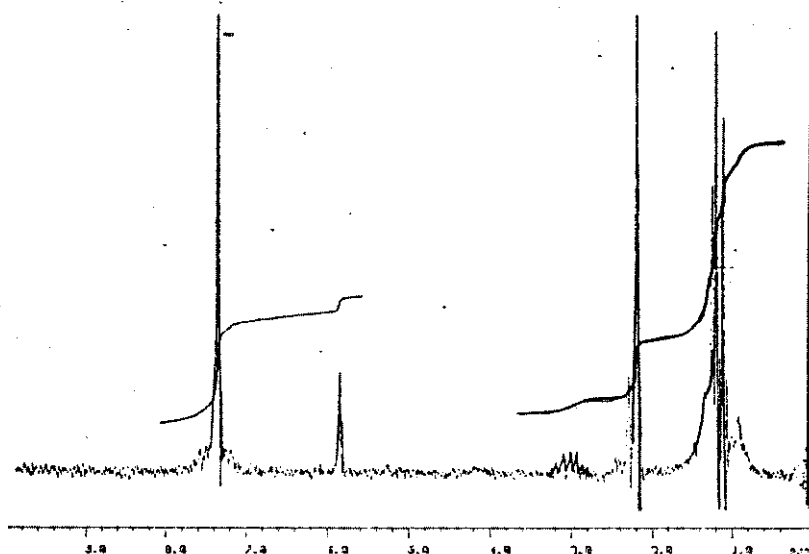


Espectro 50: EM do pirazol 23

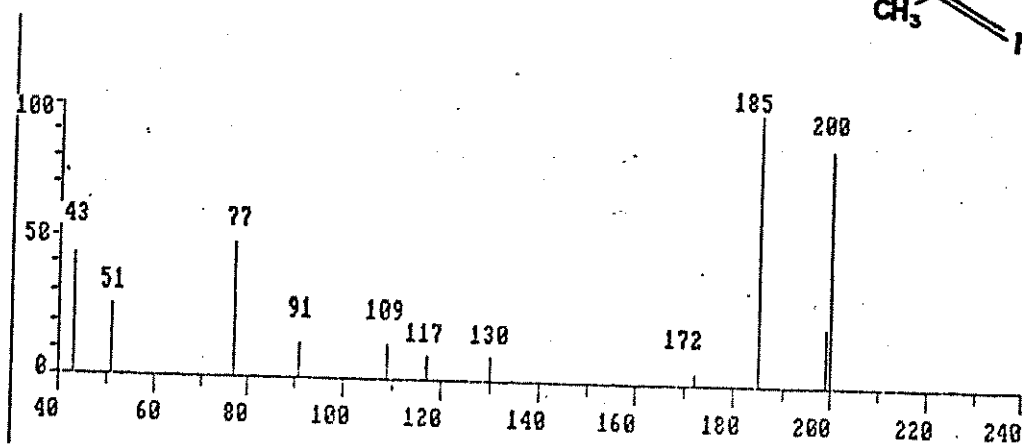
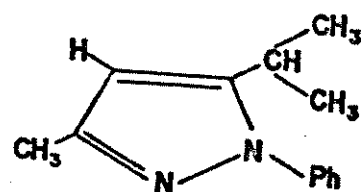
Espectro 51: IV do pirazol 24Espectro 52: RMN¹H do pirazol 24Espectro 53: EM do pirazol 24



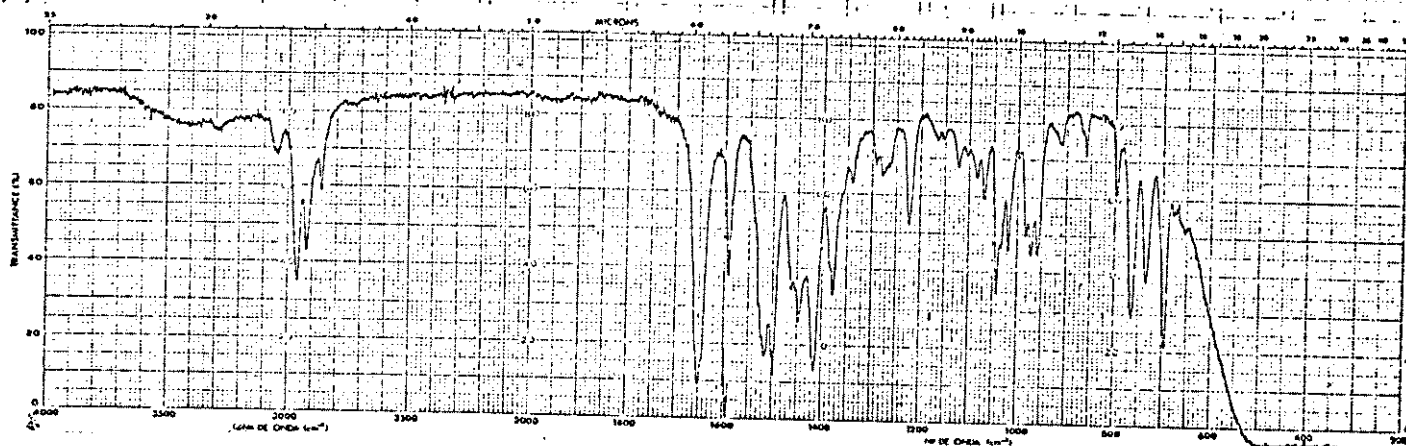
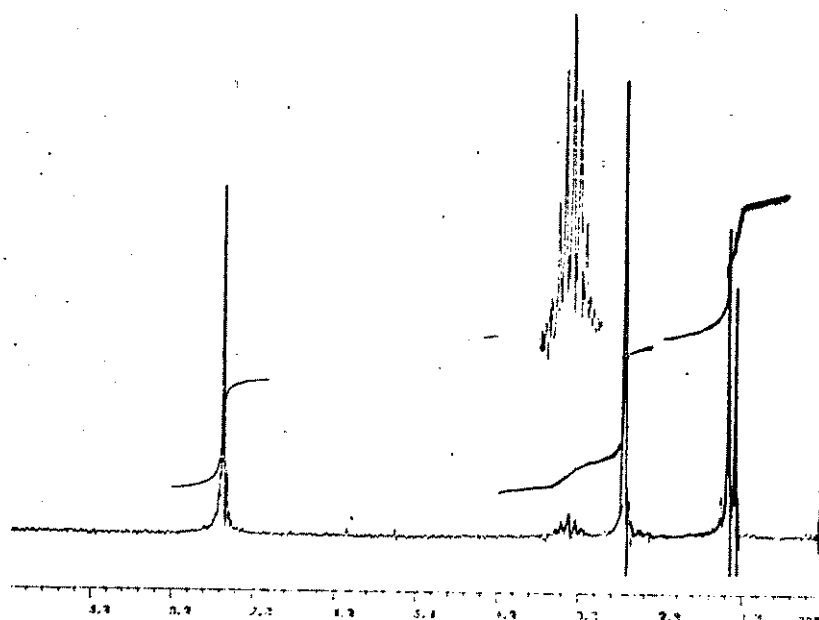
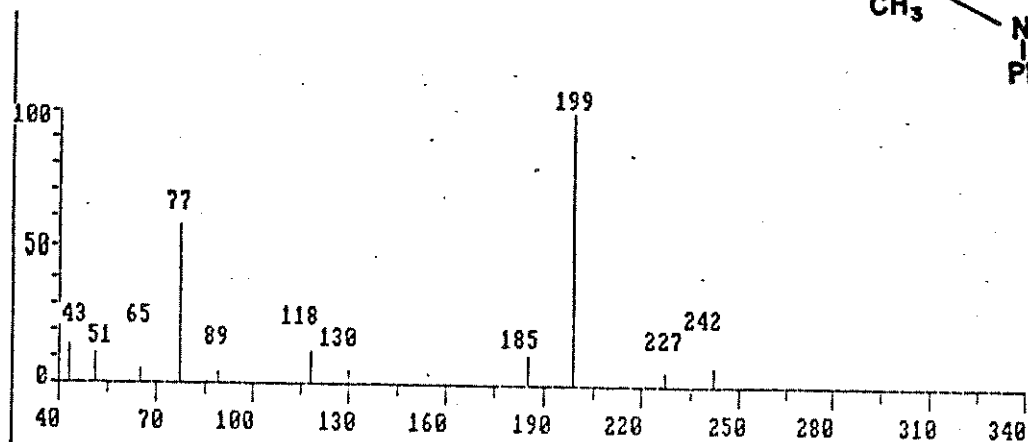
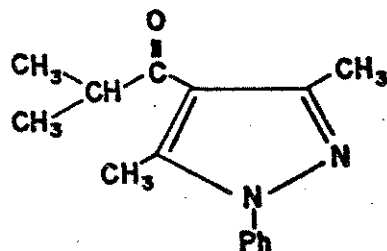
Espectro 54: IV do pirazol 25

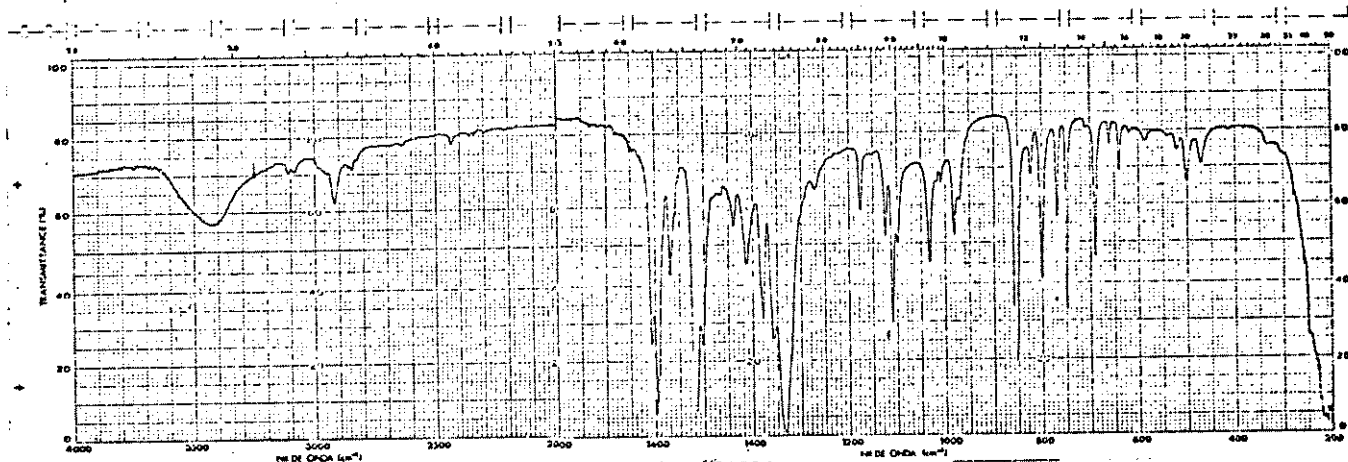


Espectro 55: RMN¹H do pirazol 25

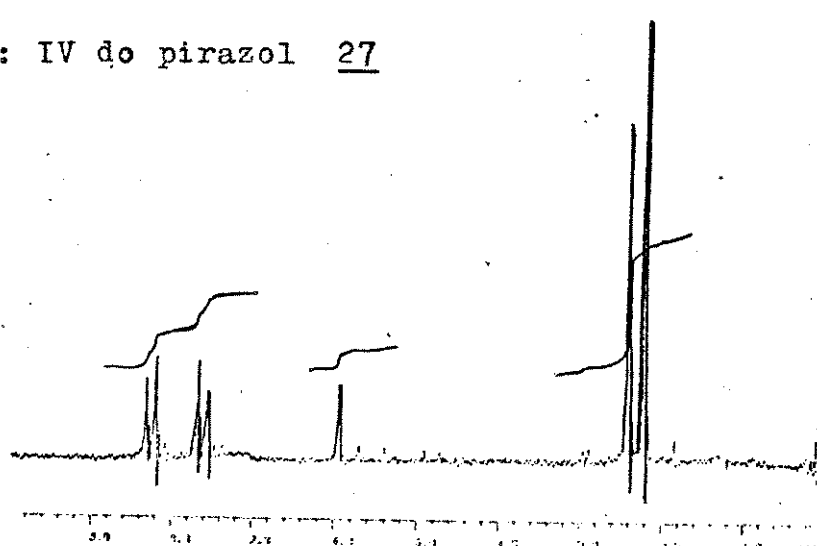


Espectro 56: EM do pirazol 25

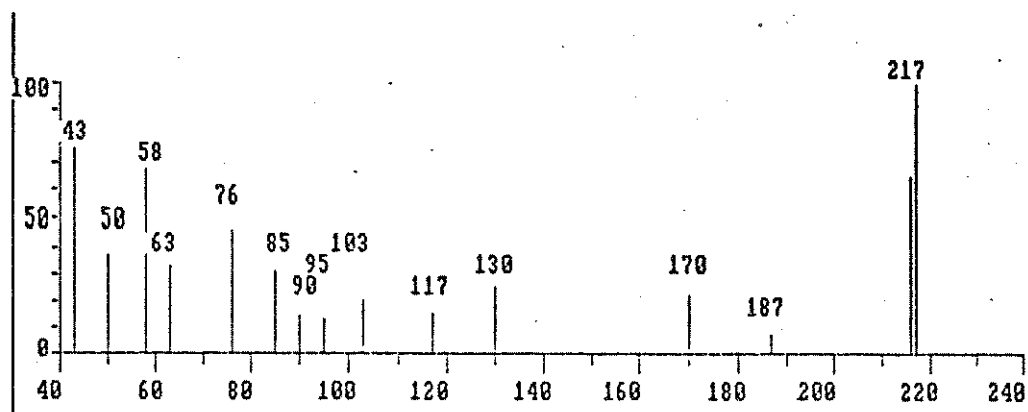
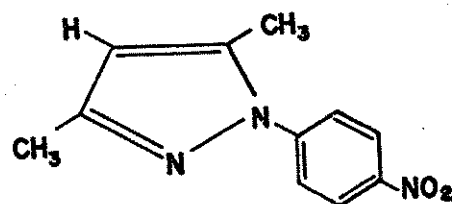
Espectro 57: IV do pirazol 26Espectro 58: RMN¹H do pirazol 26Espectro 59: EM do pirazol 26



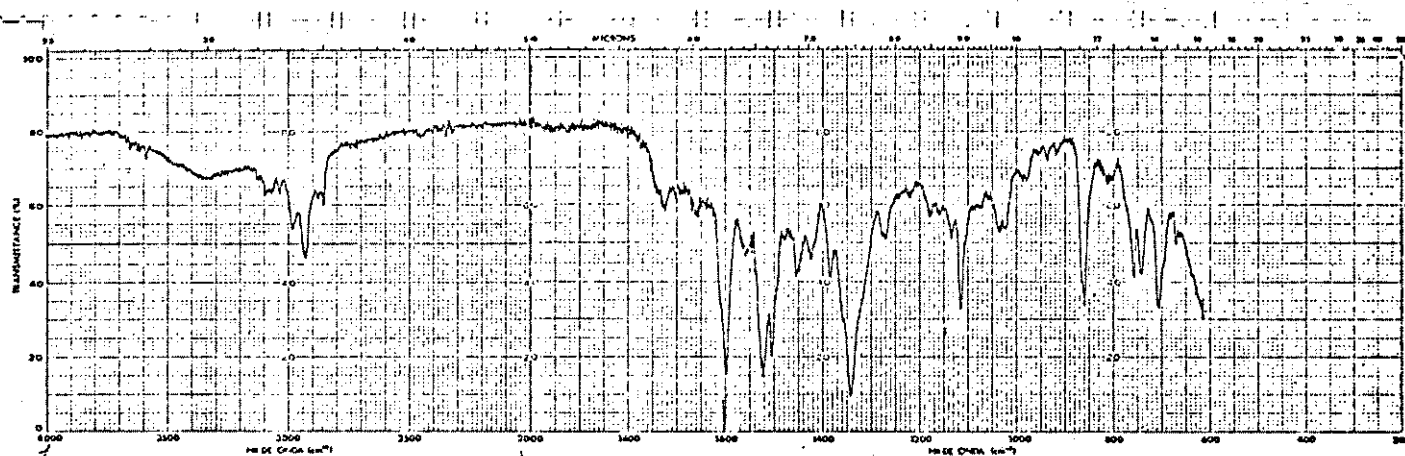
Espectro 60: IV do pirazol 27



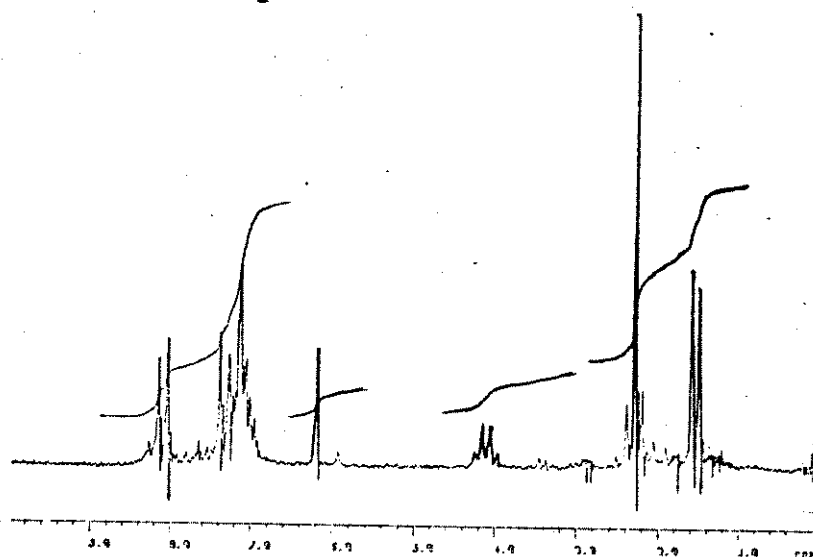
Espectro 61: RMN¹H do pirazol 27



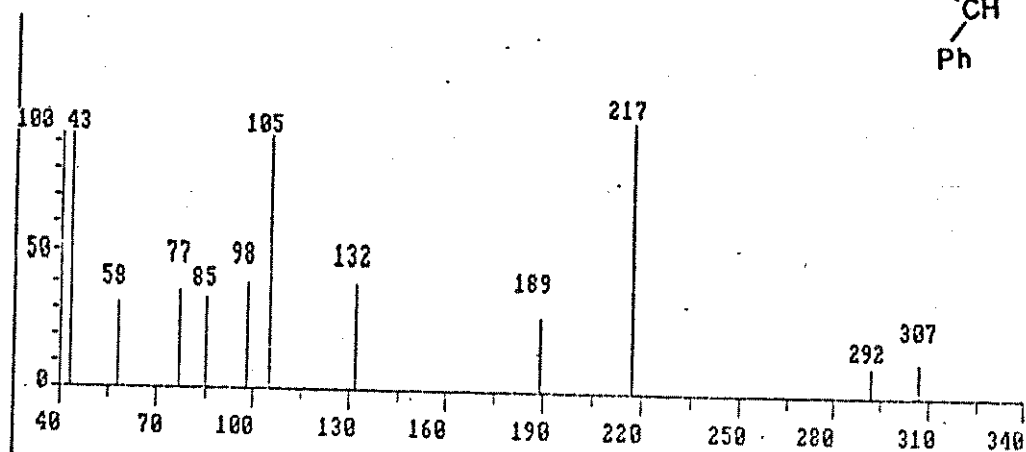
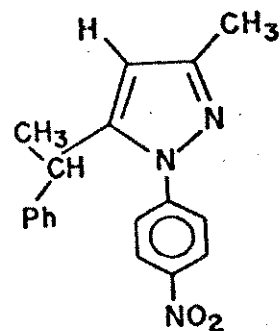
Espectro 62: EM do pirazol 27



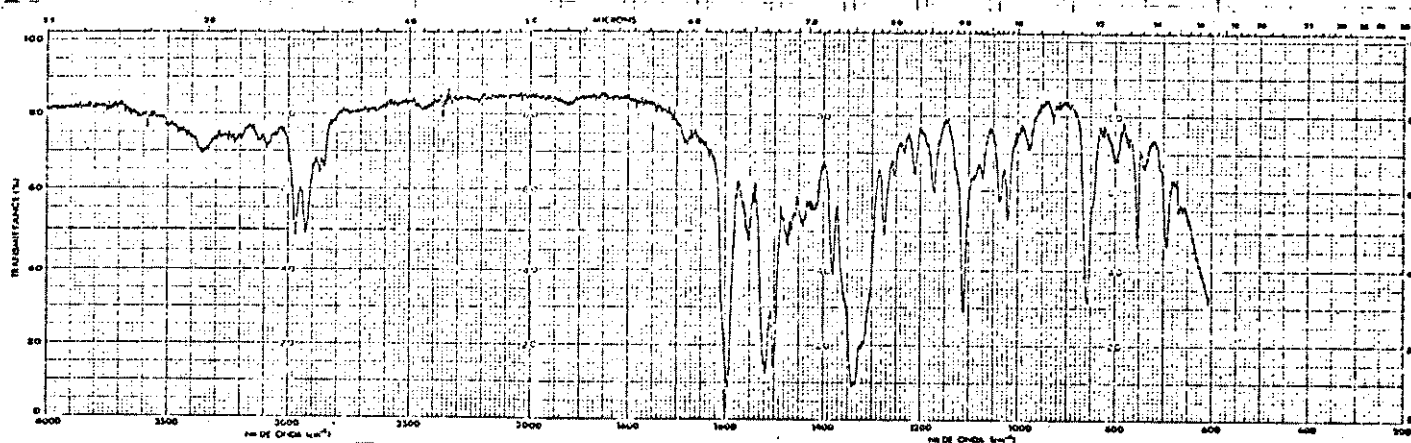
Espectro 63: IV do pirazol 28



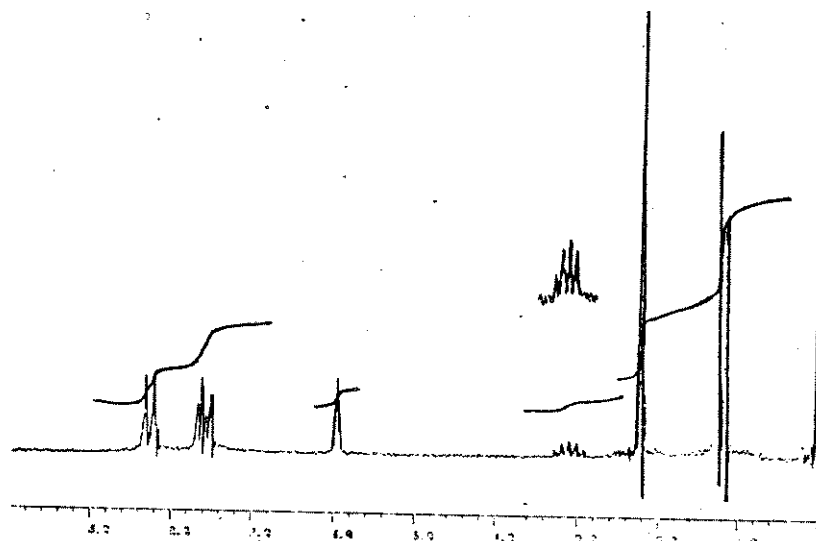
Espectro 64: RMN¹H do pirazol 28



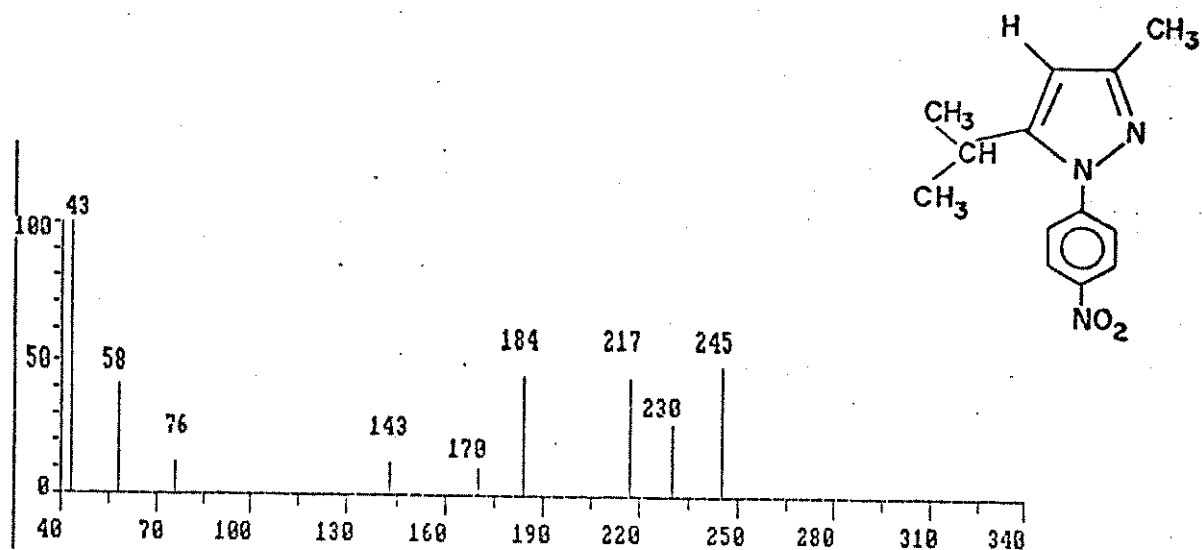
Espectro 65: EM do pirazol 28



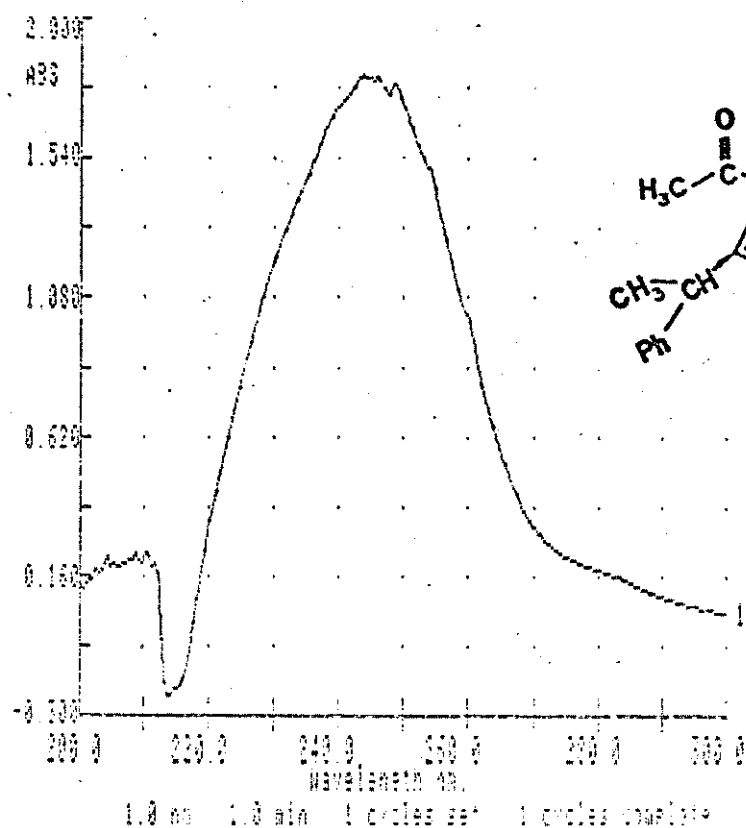
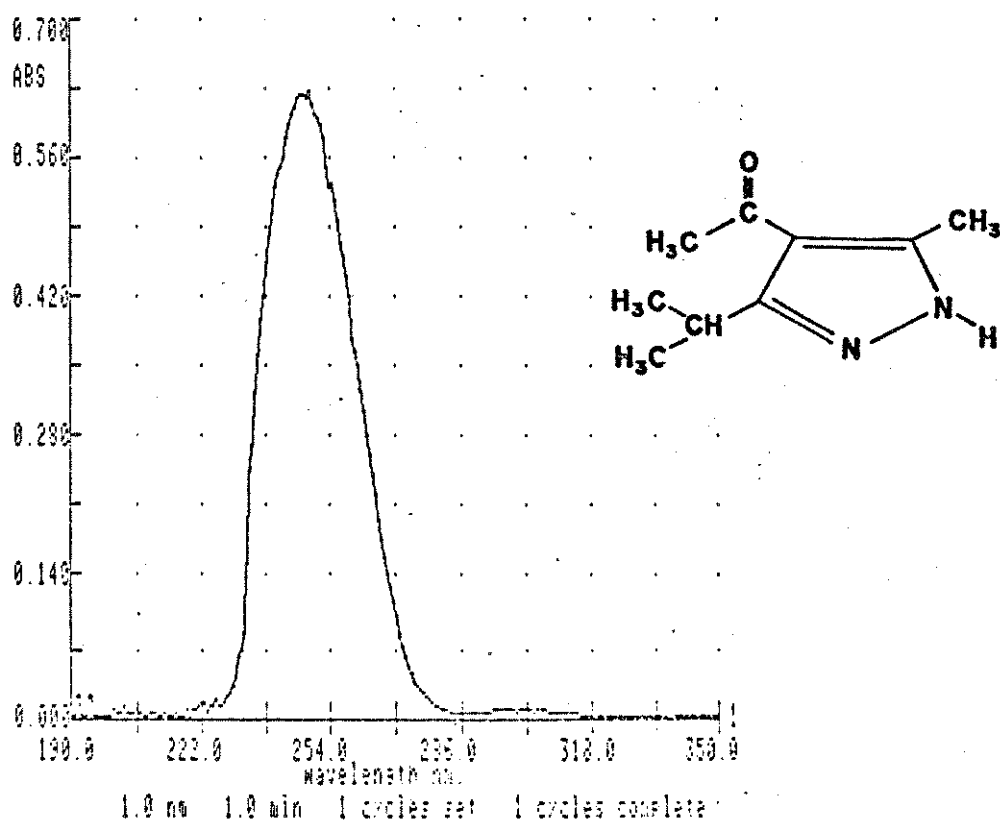
Espectro 66: IV do pirazol 29

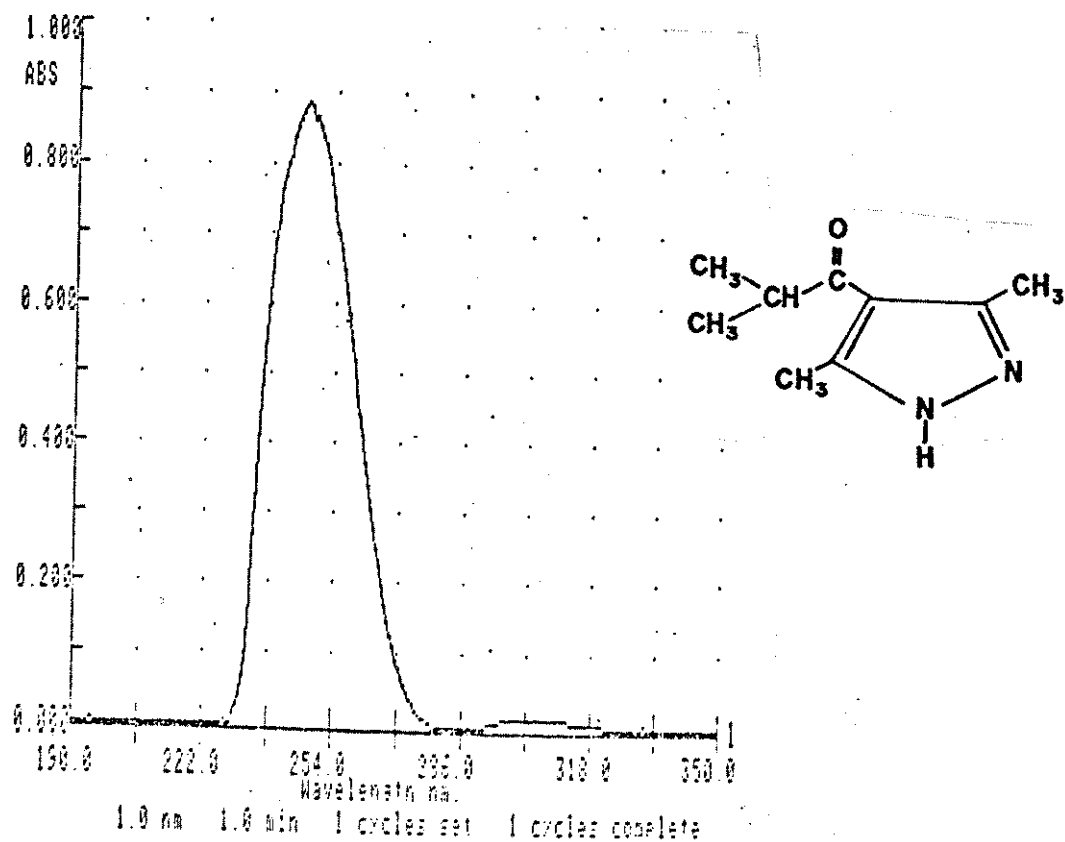


Espectro 67: RMN¹H do pirazol 29

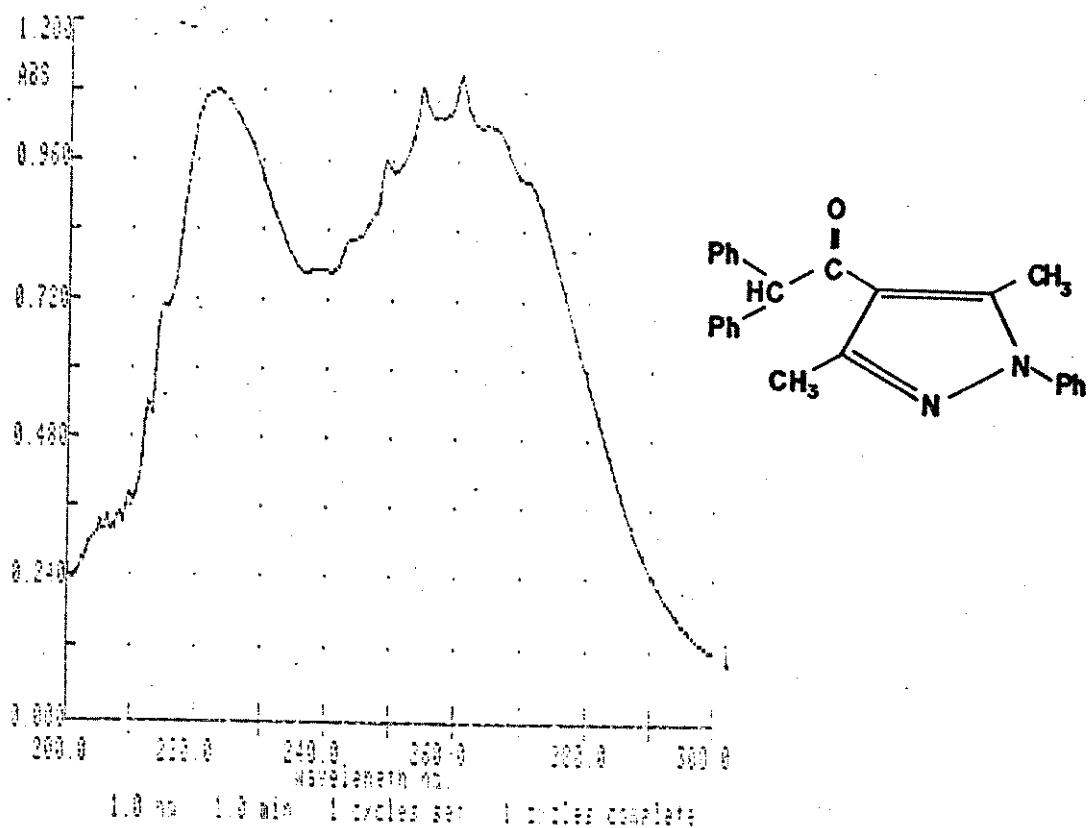


Espectro 68: EM do pirazol 29

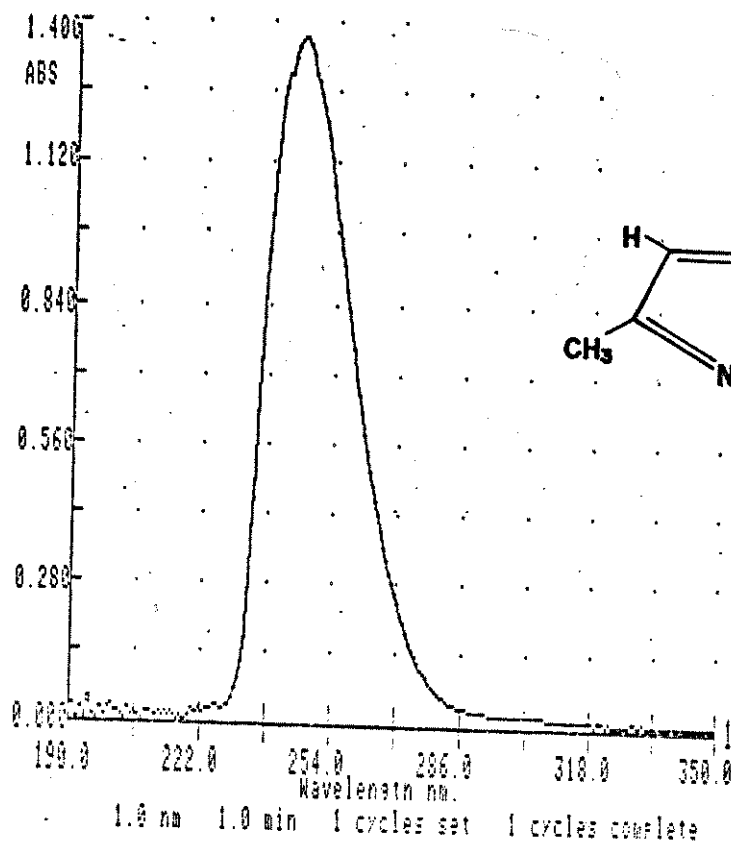
UV do pirazol 18 (Espectro 69)UV do pirazol 19 (Espectro 70)



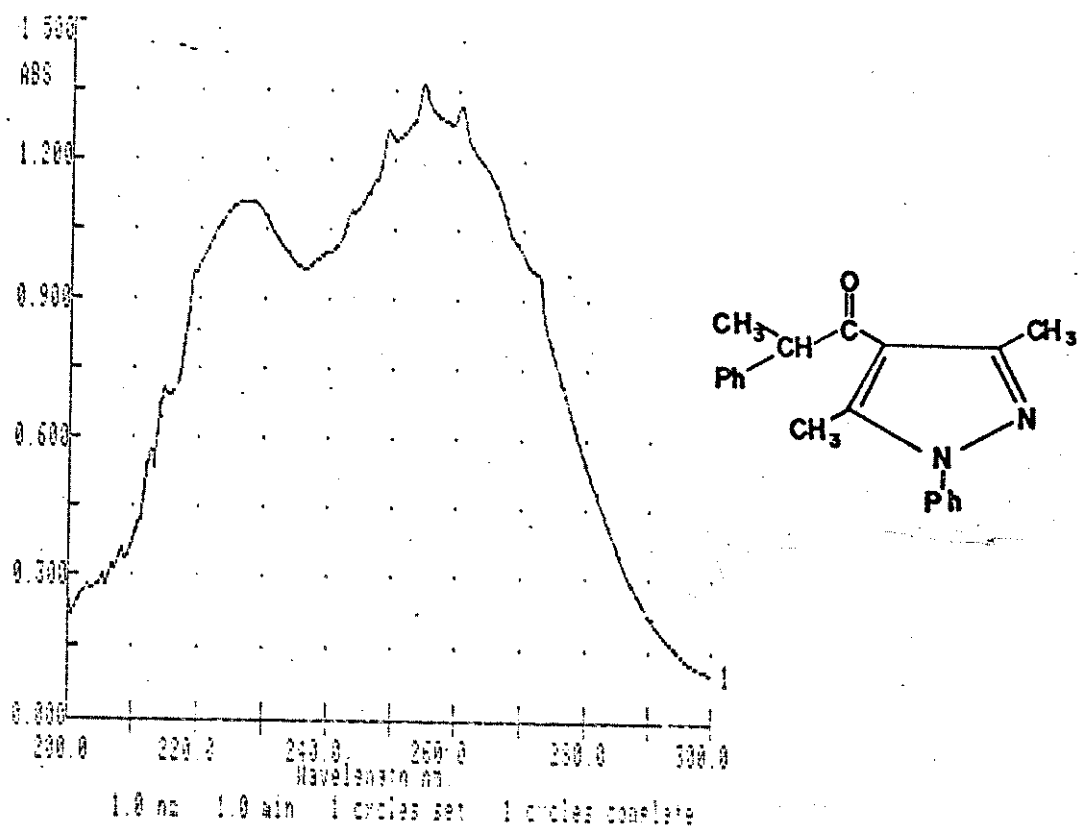
UV do pirazol 20 (Espectro 71)



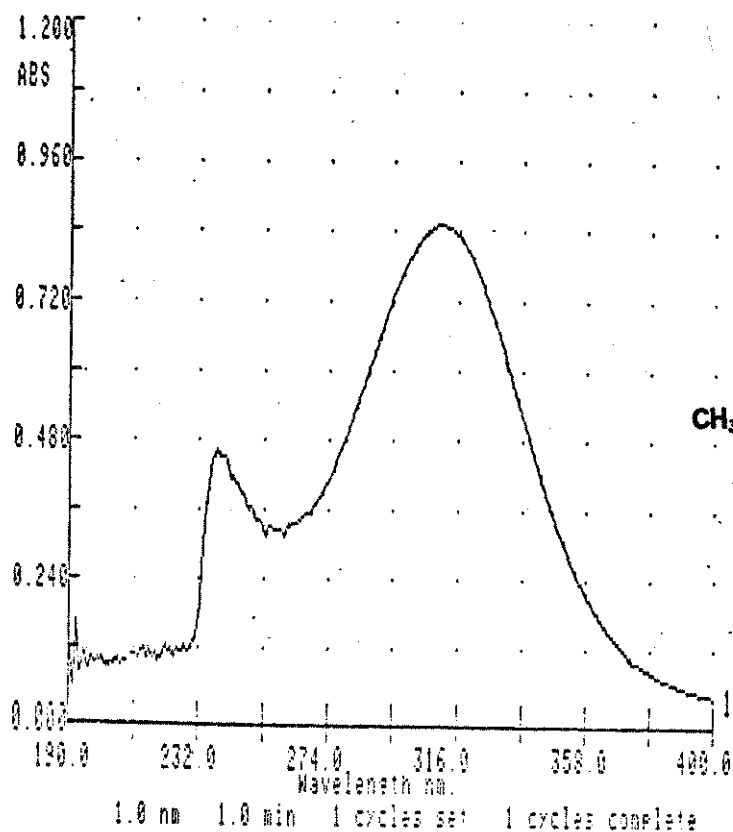
UV do pirazol 21 (Espectro 72)



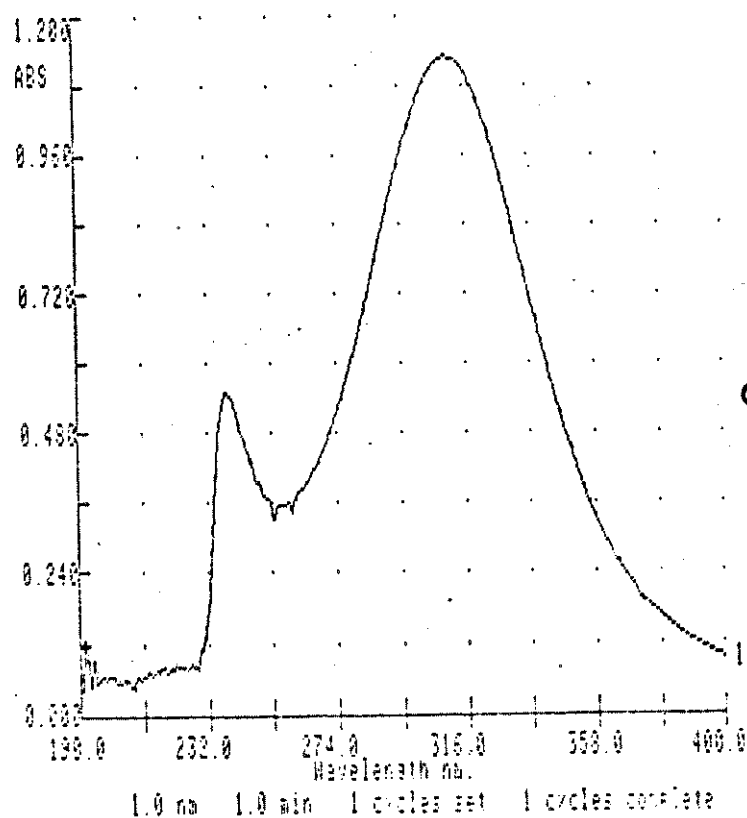
UV do pirazol 23 (Espectro 73)



UV do pirazol 24 (Espectro 74)



UV do pirazol 27 (Espectro 75)



UV do pirazol 29 (Espectro 76)