

UNIVERSIDADE ESTADUAL de CAMPINAS

Instituto de Química

Este exemplar corresponde à redação final da tese defendida por Jair Corrêa Filho e aprovado pela comissão julgadora.

Campinas  
15 de setembro de 1992

  
Prof. Dr. Albert James Kascheres

ESTUDO DA REATIVIDADE C-ALQUIL VERSUS C-FENIL  
EM CICLOPROPENONAS NÃO SIMÉTRICAS

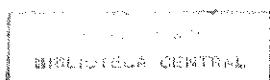
Jair Corrêa Filho

Tese de Mestrado

orientador : Prof. Dr. Albert James Kascheres

Campinas

1992



Aos meus pais

Jair e Elza

## AGRADECIMENTOS

Ao Instituto de Química pelas facilidades que concedeu para a realização desta pesquisa, e ao CNPq pelos auxílios concedidos.

Estou especialmente agradecido ao Dr. Júlio Zukerman Schpector do Instituto de Química e Física de São Carlos, USP, pela análise de raio-x.

A todos os colegas de trabalho e em particular a :

- Luciana Jansen de Oliveira Figueiredo

Finalmente, eu gostaria de expressar meu apreço especial ao Prof. Dr. Albert James Kascheres pela orientação desta pesquisa.

## ÍNDICE

RESUMO .....	x
ABREVIACÕES UTILIZADAS .....	xi
<u>CAPÍTULO I</u>	
INTRODUÇÃO .....	1
<u>CAPÍTULO II</u>	
REAÇÃO ENTRE A METILFENILCICLOPROPENONA E OS PIRAZÓIS.	
II.1 Reação processada em benzeno .....	6
II.1.1 Reação com 3,5-dimetilpirazol .....	6
II.1.2 Reação com 3(5)-metilpirazol .....	8
II.1.3 Reação com 4 -metilpirazol .....	11
II.1.4 Reação com pirazol .....	12
II.2 Mecanismo da reação .....	13
II.3 Reação com 3,5-dimetilpirazol-1-carboxiamida em refluxo de benzeno .....	16
II.4 Mecanismo da reação .....	18
<u>CAPÍTULO III</u>	
REAÇÕES DE COMPETIÇÃO ENTRE PIRAZÓIS, 2-AMINOPIRIDINAS, 2-AMINOTIAZOL E ANILINA COM A METILFENILCICLOPROPENONA.	
III.1 Reação processada em éter etílico .....	20
III.1.1 Reação de competição entre pirazol e 2-aminotiazol.....	20
III.1.2 Reação de competição entre 3,5-dimetilpirazol e 2-aminotiazol .....	22
III.1.3 Reação de competição entre pirazol e 2-amino-4-metilpi- ridina .....	24
III.1.4 Reação de competição entre 3,5-dimetilpirazol e 2-amino -4-metilpiridina .....	26

III.2	Mecanismo da reação .....	27
III.1.5	Reação de competição entre pirazol e 2-amino-6-metil- piridina .....	30
III.1.6	Reação de competição entre 3,5-dimetilpirazol 2-amino- 6-metilpiridina .....	31
III.3	Mecanismo da reação .....	32
III.1.7	Reação de competição entre pirazol e anilina .....	33
III.1.8	Reação de competição entre 3,5-dimetilpirazol e anili na .....	33
III.4	Mecanismo da reação .....	34

#### CAPÍTULO IV

##### REAÇÃO ENTRE A DIFENILCICLOPROPENONA E OS PIRAZÓIS.

IV.1	Reação processada em benzeno .....	35
IV.1.1	Reação com 3,5-dimetilpirazol .....	35
IV.1.2	Reação com 3(5)- metilpirazol .....	38
IV.1.3	Reação com 4-metilpirazol .....	40
IV.1.4	Reação com pirazol .....	41
IV.2	Mecanismo da reação .....	43
IV.3	Reação processada em refluxo de benzeno .....	45
IV.3.1	Reação com 3,5-dimetilpirazol .....	45
IV.4	Mecanismo da reação .....	47
IV.3.2	Reação com 3,5-dimetilpirazol-1-carboxiamida .....	48
IV.5	Mecanismo da reação .....	51
IV.6	Reação processada em metanol .....	52
IV.6.1	Reação com 3,5-dimetilpirazol .....	52
IV.7	Mecanismo da reação .....	54

IV.6.2	Reação com 3(5)aminopirazol .....	55
IV.8	Mecanismo da reação .....	57

## CAPÍTULO V

REAÇÕES DE COMPETIÇÃO ENTRE O PIRAZOL, 2-AMINO-4-METILPIRIDINA E 2-AMINOTIAZOL COM A DIFENILCICLOPROPENONA.

V.1	Reação processada em éter etílico .....	57
V.1.1	Reação de competição entre pirazol e 2-amino-4-metil- piridina .....	58
V.1.2	Reação de competição entre pirazol e 2-aminotiazol ..	58

<u>CONCLUSÃO</u> .....	59
------------------------	----

## PARTE EXPERIMENTAL

VI	Síntese do 3,5-dimetilpirazol .....	61
VII	Síntese do 3,5-dimetilpirazol-1-carboxiamida .....	61
VIII	REAÇÃO ENTRE A METILFENILCICLOPROPENONA COM OS PIRAZÓIS.	
VIII.1	Reação processada em benzeno .....	61
VIII.1.1	Reação com 3,5-dimetilpirazol .....	61
VIII.1.2	Reação com 3(5)-metilpirazol .....	62
VIII.1.3	Reação com 4- metilpirazol .....	63
VIII.1.4	Reação com pirazol .....	63
VIII.2	Reação com 3,5-dimetilpirazol-1-carboxiamida proces- sada em refluxo de benzeno .....	64

IX	REAÇÕES DE COMPETIÇÃO ENTRE PIRAZÓIS, 2-AMINOPIRIDINAS, 2-AMINOTIAZOL E ANILINA COM A METILFENILCICLOPROPENONA.	
IX.1	Reação processada em éter etílico .....	65
IX.1.1	Reação de competição entre pirazol e 2-aminotiazol..	65
IX.1.2	Reação de competição entre 3,5-dimetilpirazol e 2-aminotiazol .....	66
IX.1.3	Reação de competição entre pirazol e 2-amino-4-metilpiridina .....	67
IX.1.4	Reação de competição entre 3,5-dimetilpirazol e 2-amino-4-metilpiridina .....	67
IX.1.5	Reação de competição entre pirazol e 2-amino-6-metilpiridina .....	68
IX.1.6	Reação de competição entre 3,5-dimetilpirazol e 2-amino-6-metilpiridina .....	69
IX.1.7	Reação de competição entre pirazol e anilina .....	69
IX.1.8	Reação de competição entre 3,5-dimetilpirazol e anilina .....	70
X	REAÇÃO ENTRE A DIFENILCICLOPROPENONA E OS PIRAZÓIS .	
X.1	Reação processada em benzeno .....	70
X.1.1	Reação com 3,5-dimetilpirazol .....	70
X.1.2	Reação com 3(5)-metilpirazol .....	71
X.1.3	Reação com 4-metilpirazol .....	71
X.1.4	Reação com pirazol .....	72
X.2	Reação processada em refluxo de benzeno .....	73
X.2.1	Reação com 3,5-dimetilpirazol .....	73
X.2.2	Reação com 3,5-dimetilpirazol-1-carboxiamida .....	74
X.3	Reação processada em metanol .....	74

X.3.1	Reação com 3,5-dimetilpirazol .....	74
X.3.2	Reação com 3(5)-aminopirazol .....	75
XI	REAÇÕES DE COMPETIÇÃO ENTRE PIRAZOL, 2-AMINO-4-METILPI- RIDINA.	
XI.1	Reação processada em éter etílico .....	76
XI.1.1	Reação de competição entre pirazol e 2-amino-4-metilpi- ridina .....	76
XI.1.2	Reação de competição entre pirazol e 2-aminotiazol ....	77

## ESPÉCTROS

Espéctro 01 :	rmp ( $\text{CCl}_4$ ) da metilfenilciclopropenona( <u>1</u> ) .....	79
Espéctro 02 :	rmp ( $\text{CCl}_4$ ) do composto XX .....	79
Espéctro 03 :	iv ( KBr ) do composto XX .....	80
Espéctro 04 :	rmp ( $\text{CDCl}_3$ ) do composto XL .....	80
Espéctro 05 :	iv ( KBr ) do composto XL .....	81
Espéctro 06 :	rmp ( $\text{CCl}_4$ ) do composto XLI .....	81
Espéctro 07 :	iv ( KBr ) do composto XLI .....	82
Espéctro 08 :	rmp ( $\text{CCl}_4$ ) do composto XXIII .....	82
Espéctro 09 :	iv ( filme ) do composto XXIII .....	83
Espéctro 10 :	rmp ( $\text{CDCl}_3$ ) do composto XXIV .....	83
Espéctro 11 :	iv ( KBr ) do composto XXIV .....	84
Espéctro 12 :	rmp ( $\text{CDCl}_3$ ) do composto LXIII .....	84
Espéctro 13a:	rmp ( $\text{CDCl}_3$ ) do composto XXV .....	85
Espéctro 13b:	rmp ( $\text{CDCl}_3$ ) do composto XXV.....	85
Espéctro 13c:	rmp ( $\text{CDCl}_3$ ) do composto XXV.....	86
Espéctro 14 :	iv ( KBr ) do composto XXV.....	86
Espéctro 15 :	rmp ( $\text{CDCl}_3$ ) do composto XXVI .....	87



Espéctro 16 : iv ( KBr ) do composto XXVI .....	87
Espéctro 17 : rmp(CDCl <sub>3</sub> ) do composto XXVII .....	88
Espéctro 18 : iv ( KBr ) do composto XXVII .....	88
Espéctro 19 : rmp(CDCl <sub>3</sub> ) do composto XXVIII .....	89
Espéctro 20 : iv ( KBr ) do composto XXVIII .....	89
Espéctro 21 : rmp(CDCl <sub>3</sub> ) do composto XXIX .....	90
Espéctro 22a: rmp( CCl <sub>4</sub> ) do composto XXX .....	90
Espéctro 22b: rmp( CCl <sub>4</sub> ) do composto XXX .....	91
Espéctro 22c: rmp( CCl <sub>4</sub> ) do composto XXX .....	91
Espéctro 23 : iv ( KBr ) do composto XXX .....	92
Espéctro 24 : rmp(CDCl <sub>3</sub> ) do composto XXXIII .....	92
Espéctro 25 : iv ( KBr ) do composto XXXIII .....	93
Espéctro 26 : rmp( CCl <sub>4</sub> ) do composto XXXIV .....	93
Espéctro 27 : iv ( KBr ) do composto XXXIV .....	94
Espéctro 28 : rmp(CDCl <sub>3</sub> ) do composto XXXVa .....	94
Espéctro 29 : rmp(CDCl <sub>3</sub> ) do composto XXXVb .....	95
Espéctro 30 : iv ( KBr ) do composto XXXV .....	95
Espéctro 31 : rmp(CDCl <sub>3</sub> ) do composto XXXVI .....	96
Espéctro 32 : iv ( KBr ) do composto XXXVI .....	96
Espéctro 33 : rmp(CDCl <sub>3</sub> ) do composto XXXVII .....	97
Espéctro 34 : iv ( KBr ) do composto XXXVII .....	97
Espéctro 35 : rmp(CDCl <sub>3</sub> ) do composto XXXVIII .....	98
Espéctro 36 : iv ( KBr ) do composto XXXVIII .....	98
Espéctro 37 : rmp(CDCl <sub>3</sub> ) do composto XXXIX .....	99
Espéctro 38 : iv ( KBr ) do composto XXXIX .....	99

## Resumo

A presente pesquisa se desenvolveu no sentido de esclarecer as diferenças de reatividade dos carbonos C-Alquil versus C-Ph das ciclopropenonas. Com êste objetivo os coeficientes de HOMO-LUMO foram obtidos de um tratamento teórico da metilfenilciclopropenona. Para tanto recorreu-se ao método de cálculo AM1, cujos resultados mostraram que os coeficientes de HOMO e LUMO são maiores no C-Me. Isto apontaria para o fato de que as reações de nucleófilos com a metilfenilciclopropenona procederia de um ataque no C-Me.

A metilfenilciclopropenona reage com o pirazol em éter etílico para formar a cetona XXIII. O mecanismo de formação dêste composto foi estudado, sugerindo que o ataque nucleofílico inicial realmente se deu no C-Me com a formação de uma ciclopropanona como intermediário. A viabilidade de intercepção dêste intermediário por outros nitrogênios nucleófilos foi pesquisada. Assim uma mistura de metilfenilciclopropenona com pirazol e 2-aminotiazol proporcionou a formação de uma 5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol e da cetona XXIII. Com 2-amino-4-metilpiridina em substituição a 2-aminotiazol levou a formação de uma 2,3-dihidroimidazo[1,2-a]piridina e da cetona XXIII. Os exemplos acima representam no vas rotas de síntese a êstes sistemas bicíclicos; importantes por apresentarem ampla atividade biológica.

Com o objetivo de comparar êstes resultados com aquêles que envolvem a possível participação de um ceteno como intermediário, as reações acima foram repetidas com a difenilciclopropenona em substituição a metilfenilciclopropenona.

## Abreviações Utilizadas

rmp	ressonância magnética protônica
iv	infravermelho
E.M.	espéctro de massa
s	singleto
d	dubleto
t	triplete
sl	singleto largo
dd	duplo dubleto
$\delta$	deslocamento químico
pf	ponto de fusão
°C	grau centígrado

## I. Introdução

Foi a partir de 1959 que as ciclopropenonas tornaram-se disponíveis para investigações em laboratórios, e desde então um considerável volume de literatura química tem sido publicada<sup>1</sup>.

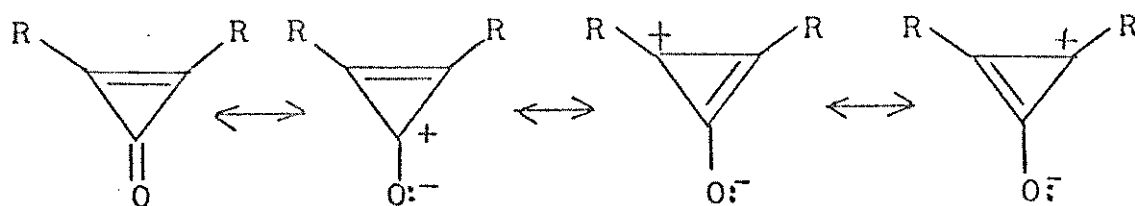
O seu comportamento químico particular e seu grande potencial para aplicações em sínteses orgânicas, tornam o estudo das ciclopropenonas muito atrativo.

O estudo das propriedades físicas das ciclopropenonas indica as particularidades importantes d<sup>ê</sup>ste sistema, que podem auxiliar no entendimento de sua atividade química<sup>2</sup>.

Os valores encontrados refletem uma apreciável deficiencia eletrônica nos átomos do anel de três membros das ciclopropenonas, em parte alguma deslocalização de carga positiva e uma pequena corrente anelar.

Então, as ciclopropenonas não são aparentemente, completamente "deslocalizadas" e podem ser consideradas como híbrido de ressonância(L) das contribuições a-d, que diferem em energia e não são simplesmente "misturadas" com p<sup>ê</sup>sos iguais.

*completar com*



(L)

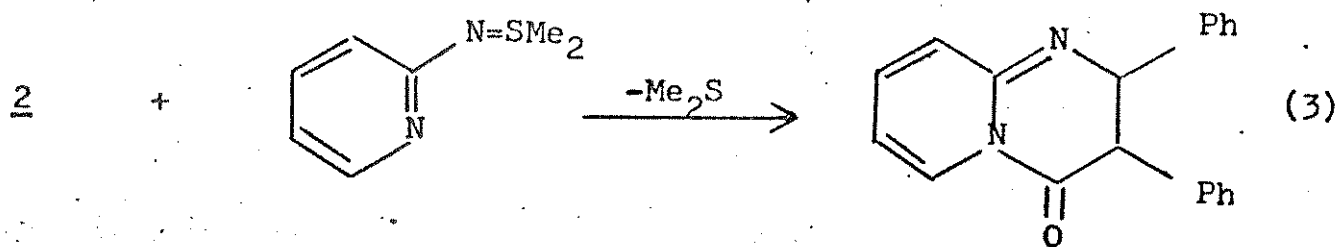
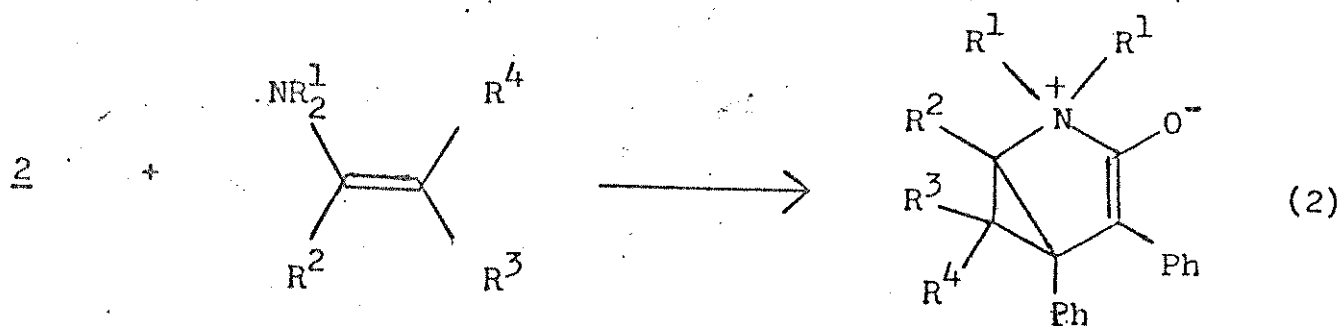
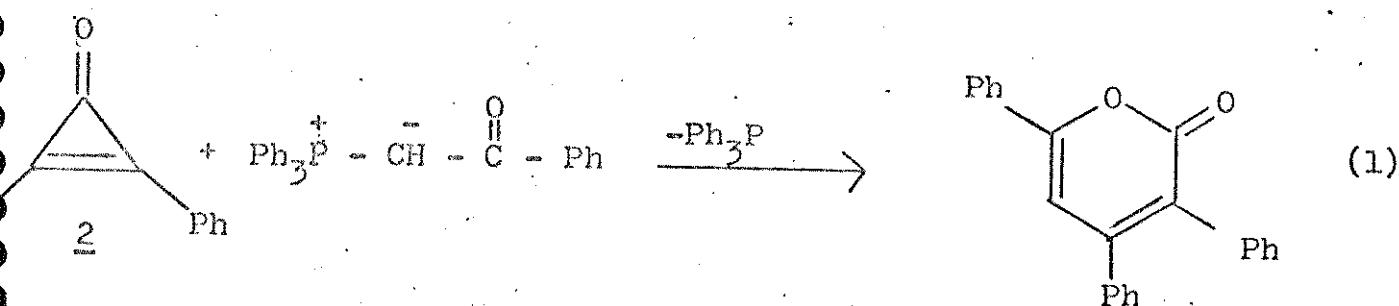
As contribuições dessas formas canônicas são refletidas pela variedade de reações apresentadas por um sistema tão simples.

Especialmente importantes são as reações de adição, dêse de que existem três possíveis posições de adição: ao grupo carbonilo; à dupla ligação ou aos átomos de carbono C-2 e C-3 do núcleo das ciclopropenonas.

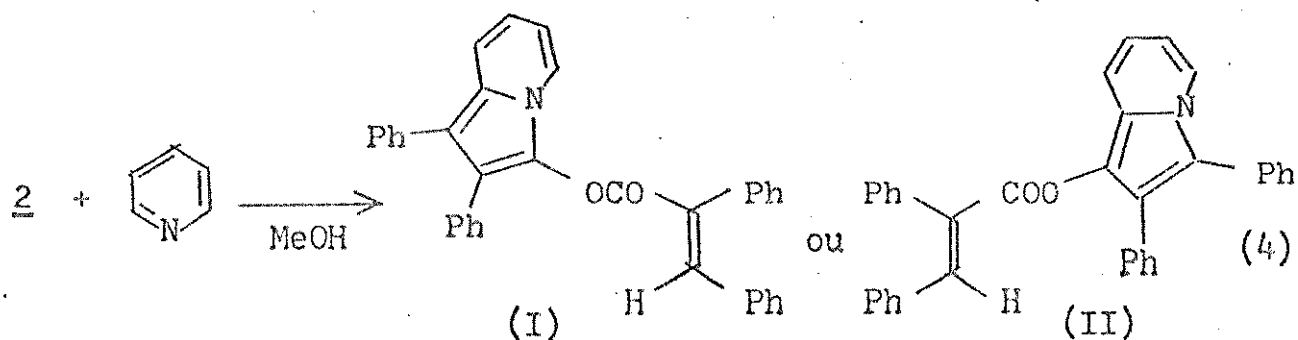
Estas reações são frequentemente acompanhadas por rearranjos; comumente com abertura do anel de três membros, num processo concertado ou por etapas.

Devido à deficiência eletrônica nos átomos do anel, encontram-se muitas reações com sistemas nucleófilos.

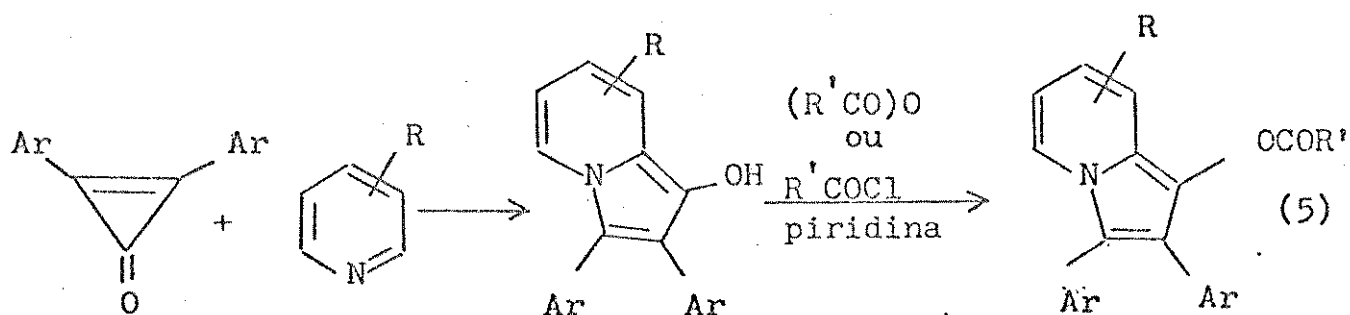
A química mais recente das ciclopropenonas envolve o uso desses compostos nas reações de cicloadição com uma variedade de substratos<sup>1</sup>. A ciclopropenona utilizada na maioria dessas investigações tem sido a difenilciclopropenona (2) e, em tais casos a cicloadição ocorre através da ligação C-CO (eq. 1<sup>3</sup>, eq. 2<sup>4</sup>, eq. 3<sup>5</sup>).



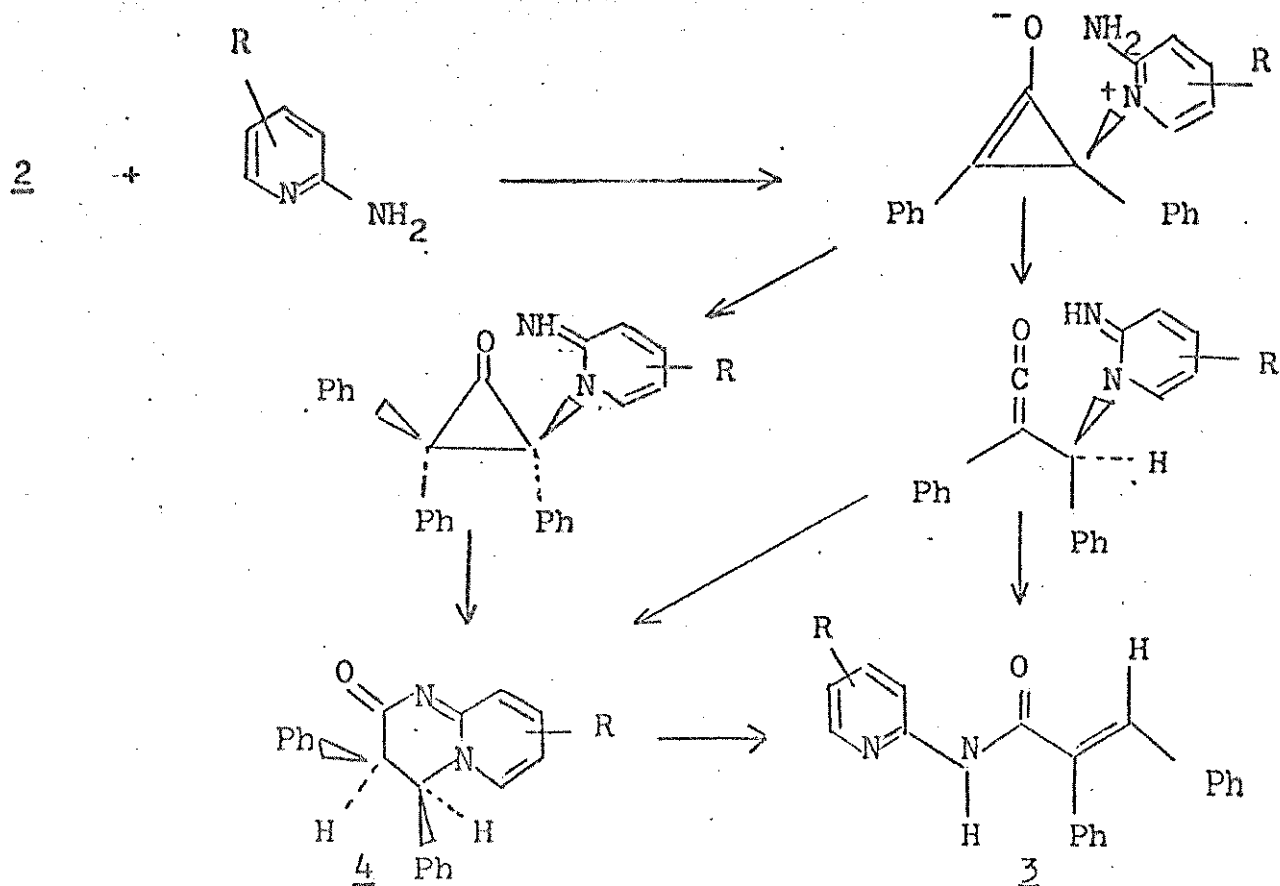
Compostos como piridina, pirazina, isoquinolina, e seus derivados reagem com 2 de modo a darem produtos de cicloadição na ligação C=N dos heterocíclicos<sup>6</sup>(eq.4).



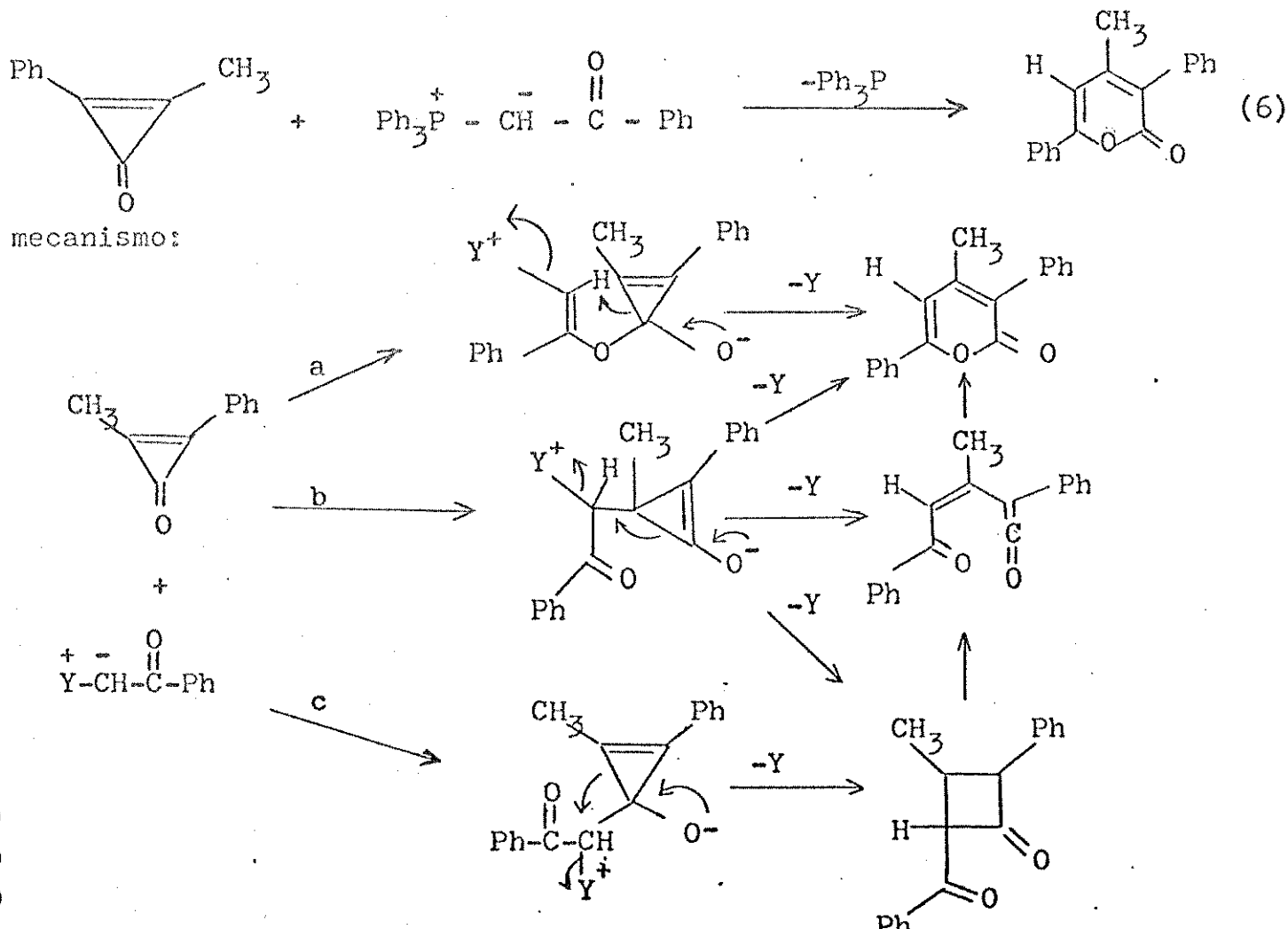
A preparação de (I) ou (II) a partir de piridina e difenilciclopropenona foi comunicada pela primeira vez por Breslow,<sup>7</sup> e ampliada por Lown e Matsumoto<sup>6</sup> que propuseram a estrutura (I) para o composto, mas coube a Wadsworth<sup>8</sup> estabelecer a correta regioquímica como (II) por cristalografia de raio-X, expandindo a reação para englobar uma variedade de piridinas substituídas e ciclopropenonas para a preparação de indolizinois e seus ésteres (eq.5).



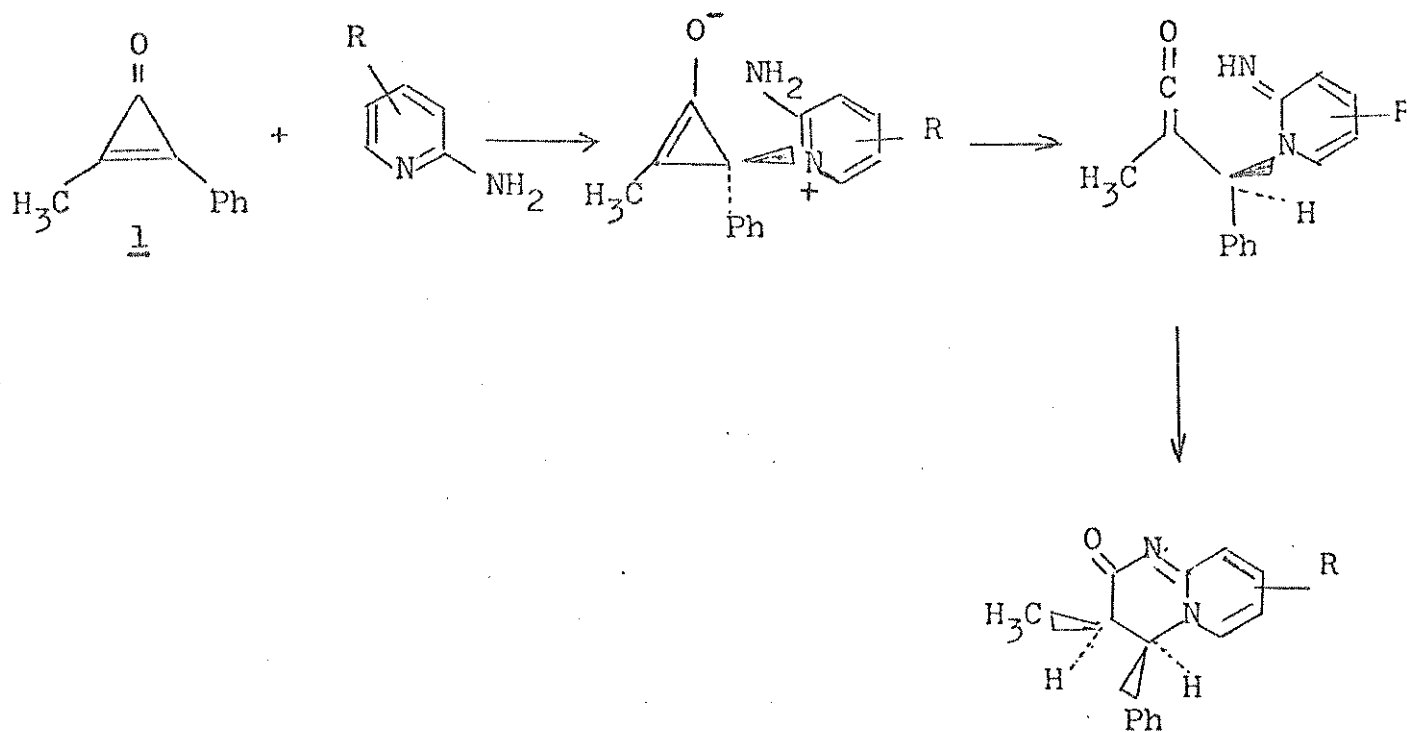
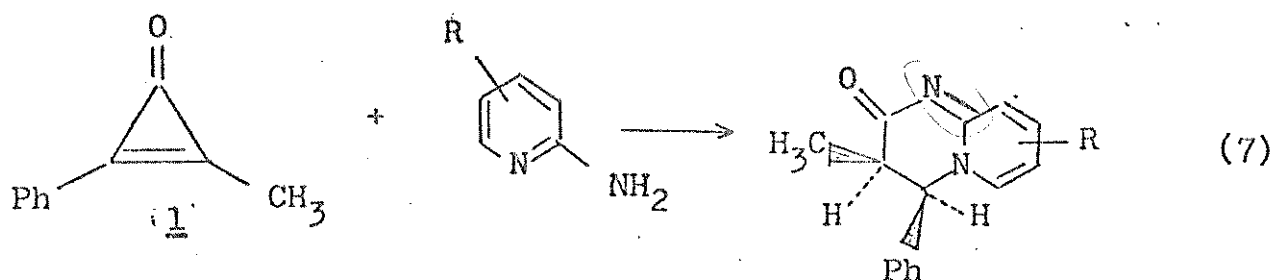
Compostos N-heteroaromáticos com nitrogênio exo como as 2-aminopiridinas reagem com a difenilciclopropenona em éter para produzirem cis-2,3-difenilacrilamidas(3) e cis-3,4-dihidro-3,4-difenil-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-onas(4) segundo o seguinte mecanismo.<sup>9</sup>:



As alquilfenilciclopropenonas que oferecem a interessante possibilidade de comparação entre a reatividade de duas ligações C-CO diferentes, têm sido pouco estudadas<sup>10</sup>, e são poucos os exemplos de cicloadição através da quebra da ligação CO-CCH<sub>3</sub> na literatura (eq. 6<sup>3</sup>).



As 2-aminopiridinas reagem com a metilfenilciclopropeno-  
na(1) com a quebra da ligação CO-CPh para produzirem cis-3,4-dihidro-  
-3-metil-4-fenil-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-onas(eq.7<sup>11</sup>):



A presente pesquisa estende o estudo acima aos sistemas  
N-heteroaromáticos que levam hidrogênio sobre o nitrogênio, como os  
pirazóis e seus derivados, com o objetivo de explorar a transferênci  
a do hidrogênio do grupo NH na intercepção de intermediários.



## II. Reação entre a metilfenilciclopropenona com os 1-H-pirazóis

### II.1 Reação processada em benzeno

O estudo foi iniciado pela reação da metilfenilciclopropenona com os 1-H-pirazóis, usando o benzeno como solvente. Dissolveu-se o pirazol desejado em benzeno e adicionou-se a metilfenilciclopropenona, deixando-se a solução em repouso à temperatura ambiente durante 6 dias.

#### II.1.1 Reação com 3,5-dimetilpirazol

Dissolveu-se a metilfenilciclopropenona e o 3,5-dimetilpirazol em benzeno, deixando-se a solução em repouso por 6 dias. O solvente evaporado num rotavaporador forneceu um óleo amarelo, que tratado com uma mistura de diclorometano e acetonitrila proporcionou o isolamento de 0,329g de um sólido cristalino incolor de ponto de fusão 149-150°C.

A elucidação da estrutura deste sólido foi baseada em seus dados espectrais de rmp e iv.

O espectro de rmp em  $\text{CCl}_4$  mostrou tratar-se de um composto 1:2 com rendimento de 98%.

Em  $\delta$  1,70 com integração correspondente a seis prótons, observou-se um singlete que foi atribuído as duas metilas das posições 5 dos pirazóis.

Em  $\delta$  2,10 com integração indicando seis prótons, notou-se um singlete que foi associado as duas metilas das posições 3 dos pirazóis.

Em  $\delta$  2,30 com integração igual a três prótons, observou-se um singlete que foi atribuído a uma metila.

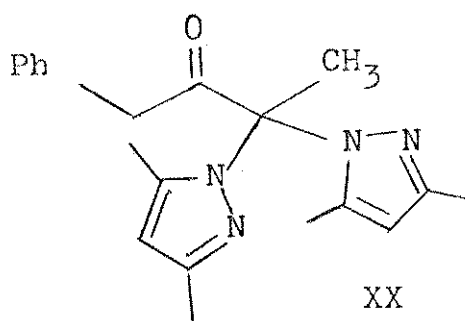
Em  $\delta$  3,90 com integração relativa a dois prótons, notou-se um singlete que foi relacionado ao  $\text{CH}_2$  em  $\text{Ph-CH}_2\text{-CO}$ .

Na faixa entre  $\delta$  7,10 e 7,30 com integração relativa a cinco prótons, observou-se um multipeto que foi associado a uma fenila.

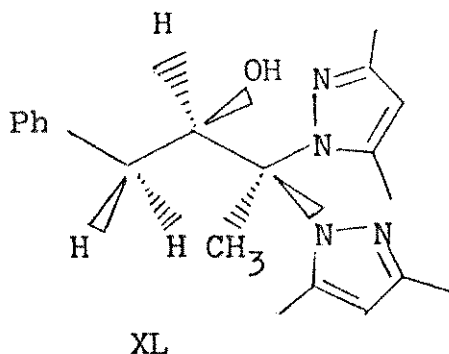
O espectro de iv em KBr apresentou as seguintes absorções : 1741, 1561, 1451 e 1345  $\text{cm}^{-1}$ .

A análise elementar apresentou a seguinte composição centesimal: C-71,39, H-7,20, N-16,60, mostrando tratar-se de um composto 1:2, de fórmula molecular  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$ .

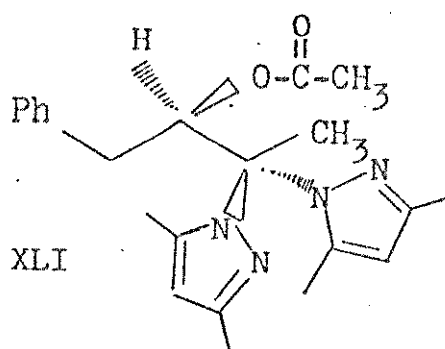
Com os dados acima chegou-se a seguinte estrutura :



A redução da cetona XX com boro-hidreto de sódio em etanol forneceu um sólido cristalino incolor, cuja estrutura foi atribuída ao álcool XL (80%) baseada em seus dados espectrais: pf 110-112°C; iv (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3375, 1555, 1446, 1416; rmp ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 1,68 (3H, s), 1,71 (3H, s), 2,10 (1H, d, J=14 Hz), 2,16 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,65 (1H, dd, J=14 e 10 Hz), 4,89 (1H, d, J=10 Hz), 5,82 (1H, s), 5,87 (1H, m), 5,90 (1H, s), 7,00-7,30 (5H, m); Análise elementar calculada para a fórmula  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}$ : C-70,99, H-7,75, N-16,56; obtida: C-71,26, H-8,05, N-17,00.



A acetilação do álcool XL com anidrido acético em piridina, forneceu um sólido cristalino incolor cuja estrutura foi atribuída ao éster XLI(44%): pf 137-139°C; iv(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1753, 1557, 1455, 1345 ; rmp( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 1,58(3H, s), 1,70(3H, s), 1,73(3H, s), 2,16(3H, s), 2,26(3H, s), 2,29(3H, s), 2,76(1H, dd,  $J=13,6$  e  $9,4$  Hz), 3,58(1H, dd,  $J=13,6$  e  $2,2$  Hz), 5,71(1H, s), 5,83(1H, s), 6,41(1H, dd,  $J=9,4$  e  $2,2$  Hz), 7,10-7,40(5H, m).



#### II.1.2 Reação com 3(5)-metilpirazol

Preparou-se uma solução de metilfenilciclopropenona e 3(5)-metilpirazol em benzeno, deixando-se a solução em repouso durante 6 dias. O solvente evaporado num rotavaporador forneceu um óleo amarelo cujo rmp em  $\text{CDCl}_3$  mostrou tratar-se de um composto de adição 1:2, numa mistura isomérica 3:2:2(a, b e c) determinada pelas proporções entre as áreas dos picos em  $\delta$  3,64, 3,79 e 4,10 (com rendimento de 93%). Este material foi transferido para uma coluna de Florisil<sup>R</sup> e eluída inicialmente com hexano, e posteriormente com hexano-éter (com aumento sucessivo do gradiente). O rmp das principais frações mostrou que a melhor separação conseguida foi uma mistura de dois isômeros (b e c). Comparando-se todos os espectros de rmp foi possível sugerir as seguintes estruturas para os isômeros:

##### Isômero a :

Em  $\delta$  1,75 com integração indicando seis prótons, notou-se um singlete que foi atribuído as metilas das posições 5 dos pirazóis.

Em  $\delta$  2,49 com integração correspondente a três prótons, observou-se um singlete que foi associado a uma metila.

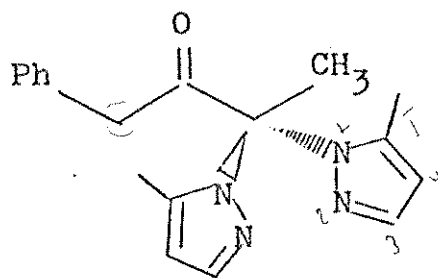
Em  $\delta$  4,10 com integração indicando dois prótons, notou-se um singlete que foi relacionado a  $\text{CH}_2$  em  $\text{Ph-CH}_2\text{-CO}$ .

Na faixa entre  $\delta$  6,00 e 6,20 prótons aromáticos. Notou-se um multiplete que foi relacionado aos prótons das posições 4 dos pirazóis pertencentes aos isômeros a, b e c.

Na faixa entre  $\delta$  7,00 e 7,40 prótons aromáticos. Observou-se um multiplete que foi associado aos grupos fenilas e aos prótons das posições 3 e 5 dos pirazóis dos isômeros a, b e c.

Com os dados acima chegou-se a seguinte estrutura :

Isômero a:



XXIa

Isômero b:

Em  $\delta$  2,05 com integração correspondente a três prótons, observou-se um singlete que foi atribuído a metila da posição 5 do pirazol W.

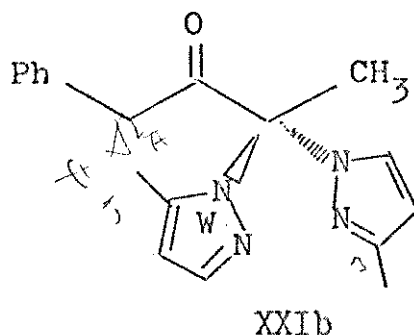
Em  $\delta$  2,38 com integração igual a seis prótons, observou-se um singlete que foi relacionado a duas metilas.

Em  $\delta$  3,79 com integração indicando dois prótons, notou-se um sistema AB com constante de acoplamento  $J=17$  Hz, que foi relacionado ao grupo  $\text{CH}_2$  vizinho a um centro assimétrico ( $\text{Ph-CH}_2\text{-CO-C}^*$ ).

Na faixa entre  $\delta$  6,00-6,20 idem a

Na faixa entre  $\delta$  7,00-7,40 idem a

Com os dados acima foi possível sugerir a seguinte estrutura para o isômero b :



Isômero c:

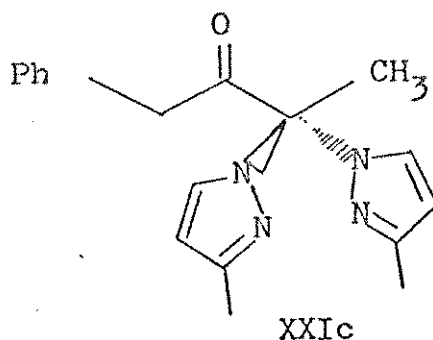
Em  $\delta$  2,24 com integração correspondente a nove prótons , observou-se um singlete que foi relacionado a três metilas.

Em  $\delta$  3,64 com integração indicando dois prótons, notou-se um singlete que foi atribuído ao  $\text{CH}_2$  em  $\text{Ph-CH}_2\text{-CO}$ .

Na faixa entre  $\delta$  6,00-6,20 idem a

Na faixa entre  $\delta$  7,00-7,40 idem a

Com os dados acima chegou-se a seguinte estrutura para o isômero c :



Sabe-se que no sistema 3(5)-metilpirazol o tautômero predominante é o 5-metilpirazol<sup>12</sup>. No entanto os resultados obtidos acima permitem afirmar que o tautômero mais reativo é o 3-metilpirazol, que apesar de ser mais impedido é mais nucleófilo.

### II.1.3 Reação com 4-metilpirazol

Preparou-se uma solução de metilfenilciclopropenona e 4-metilpirazol em benzeno, deixando-se em repouso à temperatura ambiente durante 6 dias. A solução amarela resultante foi concentrada e transferida para uma coluna de Florisil<sup>R</sup> e eluída com benzeno. A evaporação do solvente forneceu 0,290g de um óleo incolor.

A elucidação da estrutura deste óleo foi baseada em seus dados espectrais de iv e rmp.

O espectro de rmp em CCl<sub>4</sub> mostrou a formação de um composto 1:2 com rendimento de 94%.

Em  $\delta$  2,02 com integração correspondente a seis prótons, notou-se um singlete que foi atribuído as duas metilas das posições 4 dos pirazóis.

Em  $\delta$  2,20 com integração igual a três prótons, observou-se um singlete que foi associado a uma metila.

Em  $\delta$  3,58 com integração indicando dois prótons, notou-se um singlete que foi relacionado ao CH<sub>2</sub> em Ph-CH<sub>2</sub>-CO.

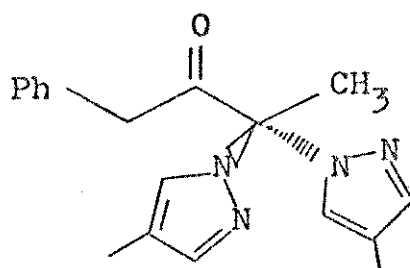
Em  $\delta$  7,03 com integração igual a dois prótons, observou-se um singlete que foi associado aos prótons das posições 5 dos pirazóis.

Na faixa entre  $\delta$  7,04 e 7,20 com integração relativa a cinco prótons, notou-se um multiplete que foi associado a uma fenila.

Em  $\delta$  7,30 com integração correspondente a dois prótons, notou-se um singlete que foi atribuído aos prótons das posições 3 dos pirazóis.

O espectro de iv(filme) apresentou as seguintes absorções principais: 1741, 1498, 1457 e 1345 cm<sup>-1</sup>.

Com os dados acima chegou-se a seguinte estrutura:



XXII

#### II.1.4 Reação com pirazol

Preparou-se uma solução de metilfenilciclopropenona e pirazol em benzeno, deixando-se em repouso à temperatura ambiente durante 6 dias. A solução amarela resultante foi concentrada num rotavaporador e transferida para uma coluna de Florisil<sup>R</sup> e eluída com benzeno. A evaporação do solvente forneceu 0,268g de um óleo incolor.

A elucidação da estrutura deste óleo foi baseada em dados espectrais de iv e rmp.

O espectro de rmp em CCl<sub>4</sub> mostrou a formação de um composto de adição de uma molécula de metilfenilciclopropenona com duas de pirazol (adição 1:2) com rendimento de 95 %.

Em  $\delta$  2,36 com integração correspondente a três prótons, notou-se um singlete que foi atribuído a uma metila.

Em  $\delta$  3,58 com integração indicando dois prótons, observou-se um singlete que foi relacionado ao CH<sub>2</sub> em Ph-CH<sub>2</sub>-CO.

Em  $\delta$  6,29 com integração indicando dois prótons, observou-se um multiplete que foi associado aos prótons das posições 4 dos pirazóis.

Na faixa entre  $\delta$  7,08 e 7,21 com integração correspondente a cinco prótons, notou-se um multiplete que foi associado a uma fenila.

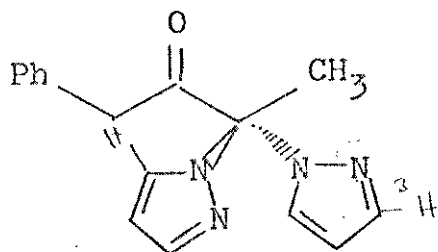
Em  $\delta$  7,33 com integração relativa a dois prótons, observou-se um dubleto com constante de acoplamento igual a 2,4 Hz, que foi relacionado aos prótons das posições 5 dos pirazóis.

Em  $\delta$  7,55 com integração indicando dois prótons, observou-se um dubleto com constante de acoplamento igual a 1,2 Hz, que foi relacionado aos prótons das posições 3 dos pirazóis.

O espectro de iv(filme,  $\text{cm}^{-1}$ ) apresentou as seguintes absorções principais: 1739, 1497, 1412, 1387, 1328.

A análise elementar apresentou a seguinte composição centesimal: C-70,78, H-6,08, N-17,21, mostrando tratar-se de um composto de fórmula molecular  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$ .

Com os dados acima chegou-se a seguinte estrutura :



XXIII

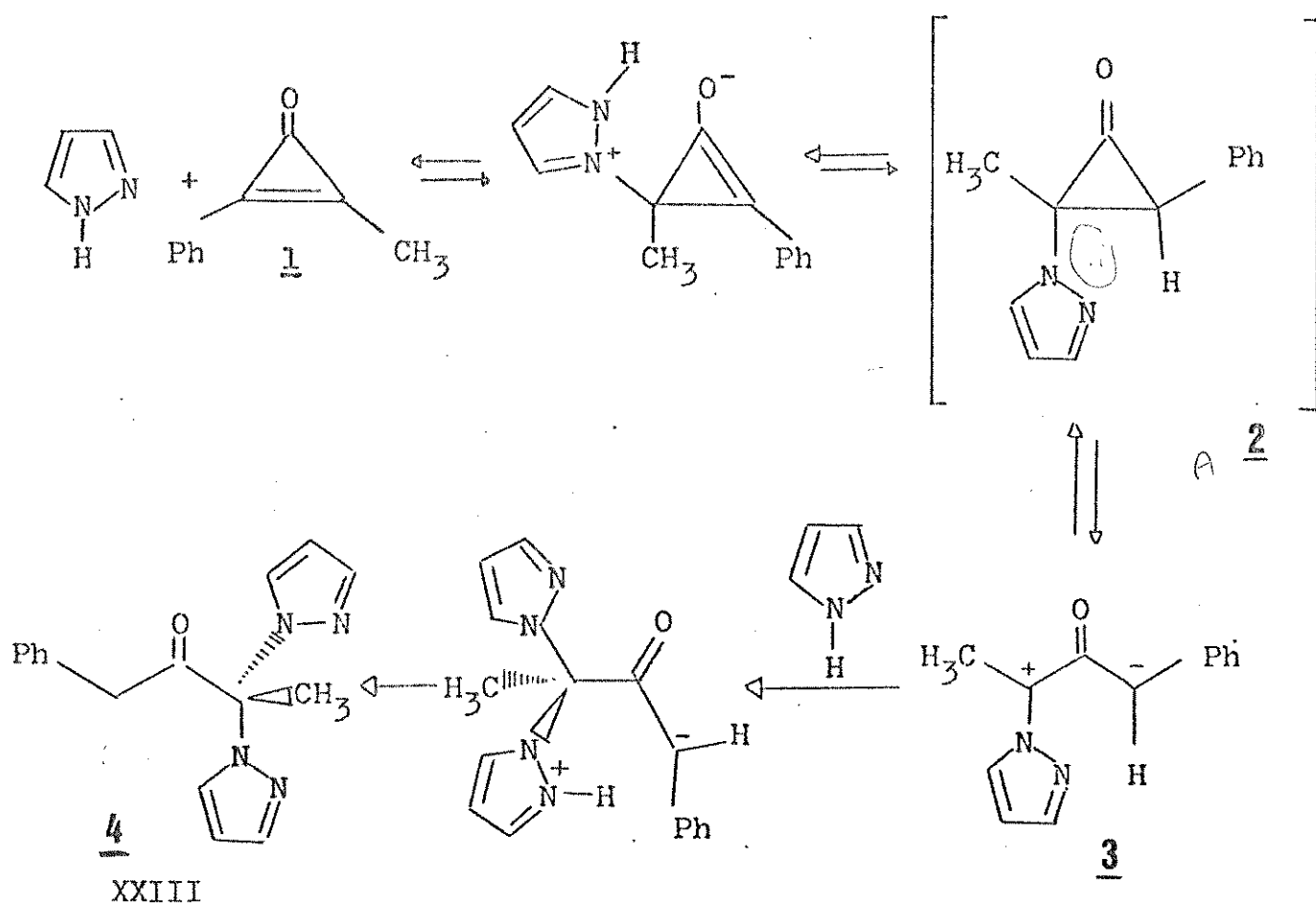
A otimização do tempo das reações acima de 6 para 3 dias foi atingida sob refluxo de benzeno.

## II.2 Mecanismo da reação

A metilfenilciclopropanona 1 reage com os 1-H-pirazóis para formar as cetona C. O ataque nucleofílico se deu no carbono ligado a metila de acordo com os cálculos obtidos pela aplicação do método AM1 mostrados na tabela 1.<sup>24</sup> A transferência do hidrogênio do grupo imi no dos pirazóis para formar o intermediário ciclopropanona 2 ocorre sem perda da aromaticidade do heterocíclico. A ciclopropanona formada é uma espécie excepcionalmente reativa que não pôde ser isolada como



uma entidade discreta, dêsde que sofre abertura do anel para formar um intermediário dipolar 3. Em seguida é observada a adição de outra molécula de pirazol para formar a cetona 4.

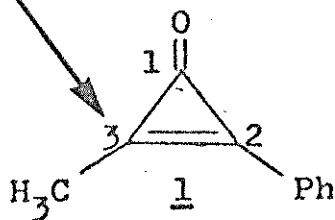


esquema da reação

AM1

Tabela 1

ROOT NO.		25	26	HOMO 27	LUMO 28	29	30
		-10.00100	-10.02210	-9.27062	-0.76207	0.23705	0.80994
S	C 1	0.00733	0.00021	0.00372	-0.00025	0.00009	-0.00164
PX	C 1	-2.11762	-0.00138	0.00170	-0.00067	-0.00008	-0.00160
PY	C 1	0.23439	0.00396	-0.00136	0.00044	0.00026	0.00076
PZ	C 1	0.00027	-0.00111	0.07090	-0.00035	-0.00050	-0.27009
S	C 2	-0.17502	-0.00023	0.00341	-0.00017	-0.00003	0.00027
PX	C 2	0.37399	0.00463	-0.00202	-0.00057	0.00013	-0.00065
PY	C 2	0.12556	0.00134	-0.00214	0.00038	-0.00023	-0.00242
PZ	C 2	0.00257	0.00272	0.29687	0.43004	-0.00401	-0.42410
S	C 3	0.16410	0.00190	-0.00094	-0.00020	0.00004	0.00240
PX	C 3	-0.31766	-0.00404	0.00092	0.00046	0.00014	0.00061
PY	C 3	-0.23385	-0.00293	0.00249	-0.00150	-0.00006	0.00022
PZ	C 3	0.00283	0.00579	0.43660	-0.49791	0.00520	0.40335
S	O 4	0.00071	0.00033	0.00008	0.00001	0.00000	0.00007
PX	O 4	-0.30779	0.00366	-0.00235	0.00043	0.00001	0.00099
PY	O 4	-0.50347	-0.00710	0.00315	-0.00036	-0.00012	-0.00006
PZ	O 4	-0.00203	-0.00472	-0.29020	0.06690	0.00440	0.17130
S	C 5	0.05589	0.00037	-0.00044	0.00024	-0.00003	-0.00001
PX	C 5	-0.16799	-0.00195	0.00344	-0.00062	-0.00022	-0.00032
PY	C 5	0.04505	0.00068	0.00360	-0.00011	-0.00019	-0.00041
PZ	C 5	-0.00279	-0.00542	-0.43954	0.35069	0.00495	0.37533
S	C 6	0.00653	-0.00023	0.00010	0.00059	-0.00000	-0.00006
PX	C 6	0.02259	-0.00302	0.00232	0.00055	-0.00002	0.00073
PY	C 6	0.00331	-0.00512	0.00324	0.00067	-0.00022	-0.00008
PZ	C 6	-0.00664	0.49246	-0.28410	-0.31469	0.50000	-0.09222
S	C 7	0.00401	0.00031	0.00005	-0.00029	-0.00017	0.00020
PX	C 7	-0.00260	-0.00406	-0.00135	0.00153	0.00018	0.00181
PY	C 7	0.00762	-0.00545	-0.00701	0.00139	0.00059	0.00706
PZ	C 7	-0.00564	0.50910	0.16927	-0.14106	-0.49416	-0.24472
S	C 8	0.00500	-0.00007	0.00032	-0.00010	-0.00011	0.00016
PX	C 8	0.01926	0.00014	-0.00366	-0.00056	0.00001	0.00050
PY	C 8	0.00254	-0.00010	-0.00102	-0.00029	-0.00010	-0.00009
PZ	C 8	0.00150	0.01572	0.41999	0.40637	-0.00000	0.40359
S	C 9	0.01685	0.00014	-0.00002	0.00020	0.00003	-0.00075
PX	C 9	-0.07339	0.00368	-0.00159	0.00092	-0.00000	0.00085
PY	C 9	0.01540	0.00490	-0.00008	0.00143	-0.00047	0.00001
PZ	C 9	0.00645	-0.49402	0.15073	-0.10361	0.50205	-0.24707
S	C 10	-0.04104	-0.00036	0.00053	-0.00097	0.00019	0.00173
PX	C 10	0.11555	0.00558	0.00027	0.00343	0.00011	0.00001
PY	C 10	0.00847	0.00136	0.00318	0.00027	0.00022	0.00102
PZ	C 10	0.00674	-0.50353	-0.26678	-0.31452	-0.50331	-0.08319



HOMO  
LUMO

### II.3 Reação com 3,5-dimetilpirazol-1-carboxiamida

O 3,5-dimetilpirazol-1-carboxiamida foi o sistema escolhido para avaliar o efeito de um grupo retirador de densidade eletrônica na nucleofilicidade do nitrogênio nucleófilo deste pirazol, na reação com a metilfenilciclopropenona.

Preparou-se uma solução de metilfenilciclopropenona e 3,5-dimetilpirazol-1-carboxiamida em benzeno, e procedeu-se um refluxo durante 12 dias. A solução resultante deixada em repouso por 1 dia, forneceu um sólido que foi isolado por decantação e lavado com benzeno. Recristalizado a partir de uma mistura de diclorometano e hexano permitiu o isolamento de um sólido branco de ponto de fusão 218-220°C.

A elucidação da estrutura do sólido branco foi baseada em dados espectrais de iv e rmp.

O espectro de rmp em  $\text{CDCl}_3$  apresentou uma integração condizente com um produto de adição 1:1 com rendimento de 87 %.

Em  $\delta$  1,41 com integração correspondente a três prótons, notou-se um dubleto com constante de acoplamento  $J=6,6$  Hz que foi atribuído a uma metila

Em  $\delta$  2,21 com integração indicando três prótons, observou-se um singlete que foi associado a metila da posição 5 do pirazol.

Em  $\delta$  2,23 com integração igual a três prótons, notou-se um singlete que foi atribuído a metila da posição 3 do pirazol.

Em  $\delta$  3,58 com integração indicando um próton, observou-se um multiplete.

Em  $\delta$  5,17 com integração correspondente a um próton, notou-se um dubleto com constante de acoplamento igual a 9,9 Hz.

Em  $\delta$  5,48 e 5,70 com integração correspondente a dois prótons, observaram-se dois singletos largos que foram relacionados a um grupo  $\text{NH}_2$  de uma amida.

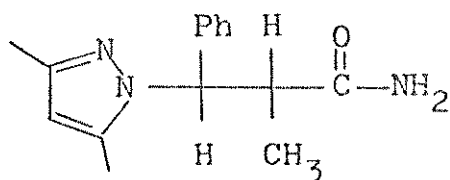
Em  $\delta$  5,76 com integração indicando um próton, observou-se um singlete que foi relacionado ao próton da posição 4 do pirazol.

Na faixa entre  $\delta$  7,21 e 7,46 com integração correspondente a cinco prótons, observou-se um multiplete que foi associado a um grupo fenila.

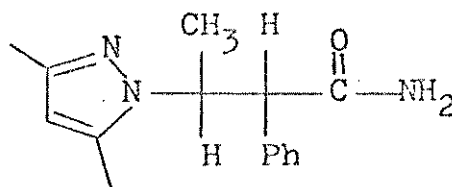
O espectro de iv em KBr apresentou as seguintes absorções principais: 3346, 3198, 1665, 1631, 1551 e 1413  $\text{cm}^{-1}$ .

A análise elementar apresentou a seguinte composição centesimal: C-70,33, H-7,14, N-16,12, mostrando tratar-se de um composto de fórmula molecular  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ .

Com os dados acima chegou-se a duas possíveis estruturas:



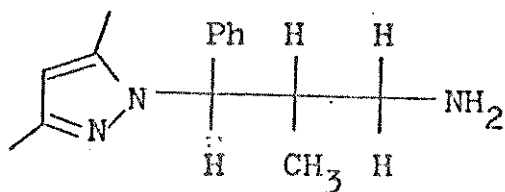
XXIV



XLII

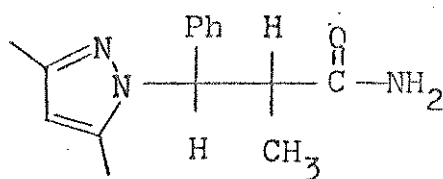
A redução da amida XXV com  $\text{LiAlH}_4$  em THF, levou a um óleo amarelo identificado como sendo a amina XLIII (57%): rmp( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (3H, d,  $J=6$  Hz), 1.90-2.00 (2H, sl), 2.15 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.25-2.80 (1H, m), 4.82 (1H, d,  $J=9$  Hz), 5.70 (1H, s), 7.10-7.60 (5H, m).

mn



XLIII

Com a redução da amida o multiplete em  $\delta$  3,58 sofreu um deslocamento químico da ordem de 1 ppm para campo mais alto, enquanto que o dublete em  $\delta$  5,17 sofreu pouca variação de deslocamento e de constante de acoplamento. Estes resultados indicam que a escolha deve recair sobre a estrutura XXIV.



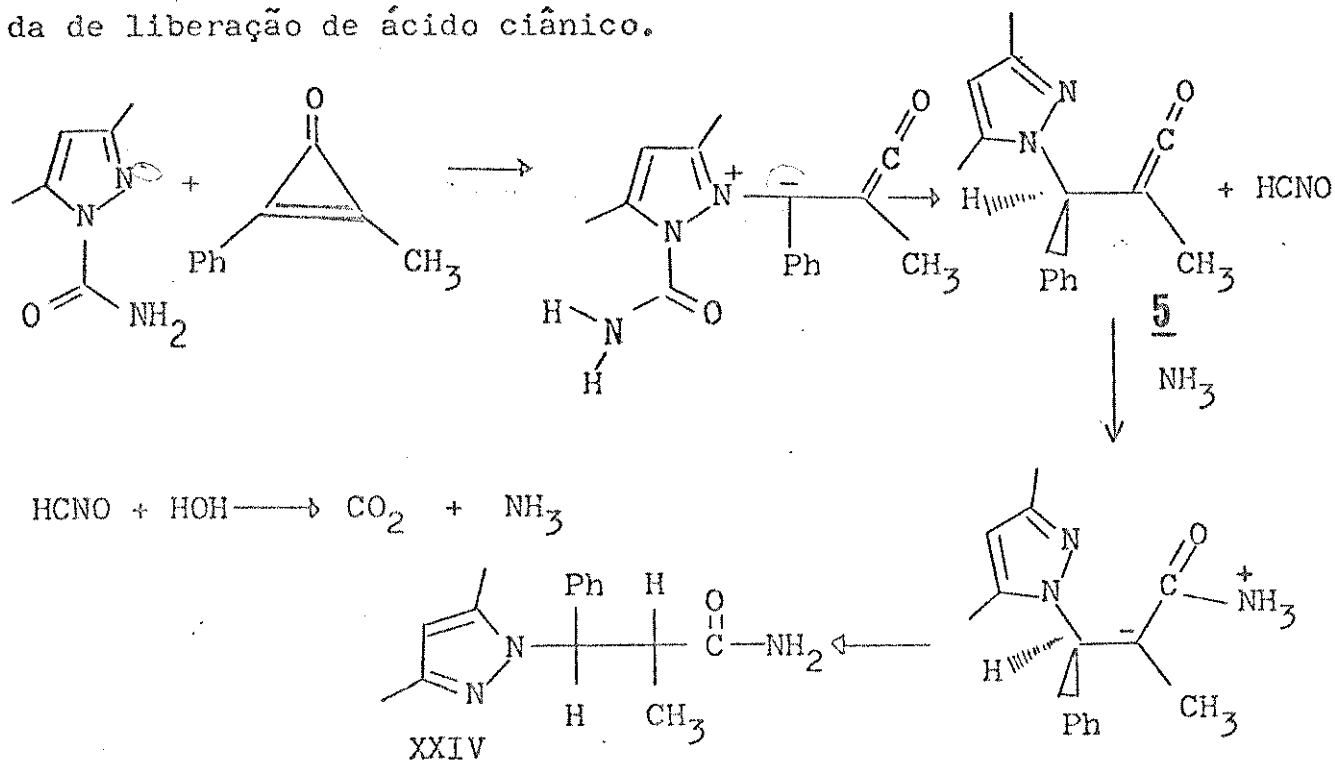
XXIV

#### II.4 Mecanismo da reação

O 3,5-dimetilpirazol-1-carboxiamida sofre termólise numa extensão de 50% quando refluxado em benzeno durante 72 horas, para formar 3,5-dimetilpirazol e ácido cianico<sup>13</sup>. Prolongando-se o refluxo até completar 12 dias, notou-se que a termólise atingiu uma extensão de 60% do material de partida. Se 1 reagisse com o 3,5-dimetilpirazol proveniente da termólise, ter-se-ia observado a formação da cetona XX.

A reação de 1 com 3,5-dimetilpirazol-1-carboxiamida pode realmente proceder de modo rápido e reversível pelo carbono ligado a metila, conjugado com um ataque lento e irreversível ao carbono ligado a fenila com formação do intermediário ceteno 5. Este interme-

diário ceteno 5 reage com o amoníaco resultante da reação do ácido ciânico com a umidade do meio ambiente para formar a amida XXIV. Neste caso a transferência do hidrogênio do grupo carboxiamida só foi possível graças a labilidade destes hidrogênios; e vem acompanhada de liberação de ácido ciânico.



### III. Reações de competição entre pirazóis, 2-aminopiridinas, 2-aminopiridina e anilina com a metilfenilciclopropenona

A possibilidade de intercepção do intermediário dipolar por outros nitrogênios nucleófilos foi pesquisada. Para provar este ponto de vista foram escolhidos o 2-aminotiazol, 2-amino-4-metilpiridina, 2-amino-6-metilpiridina e a anilina.

A idéia foi a de gerar o intermediário dipolar na presença de um dos nucleófilos acima, tendo como solvente o benzeno. O intermediário dipolar seria obtido pela reação de 1 com o pirazol ou com o 3,5-dimetilpirazol.

Inicialmente se fez uma reação de competição entre o 3,5-dimetilpirazol (2 mmol) e 2-aminotiazol (2 mmol) com 1 (1 mmol), que 1

vou a formação da cetona XX (96%) como produto único. Este resultado motivou a troca imediata do benzeno por um solvente polar, como o éter etílico, com o objetivo de se conseguir um aumento na estabilidade do intermediário dipolar, visando assim aumentar as possibilidades de sua intercepção.

As reações do 1-H-pirazóis com 1 em éter etílico levaram aos mesmos resultados observados com o benzeno como solvente. Uma mistura equimolar de pirazol e 1 (éter, 3 dias, TA) proporcionou a formação da cetona XXIII (98%), e permitiu o isolamento de 1 que não reagiu (50%). Este resultado confirma a participação do intermediário dipolar resultante do ataque nucleófilo no C-Me.

### III.1. Reação processada em éter etílico

#### III.1.1 Reação de competição entre pirazol e 2-aminotiazol com a metilfenilciclopropenona

Dissolveu-se o pirazol e o 2-aminotiazol em éter etílico e juntou-se a metilfenilciclopropenona, deixando-se em repouso durante 72 horas. Após este tempo separou-se por filtração 0,250g de um sólido branco de ponto de fusão 132-133°C.

A estrutura deste sólido foi determinada pelas suas propriedades espectrais de iv e rmp.

O espectro de rmp em  $\text{CDCl}_3$  mostrou uma integração condizente com um produto de adição 1:1:1 com rendimento de 83%.

Em  $\delta$  2,08 e 2,58 com integração correspondente a dois prótons, observou-se um sistema AB com constante de acoplamento  $J = 13,5$  Hz, que foi relacionado a um grupo  $\text{CH}_2$  vizinho a um carbono assimétrico.

Em  $\delta$  2,16 com integração indicando três prótons, observou-se um singlete que foi atribuído a uma metila.

Na faixa entre  $\delta$  3,00 e 3,30 com integração igual a um próton, observou-se um singlete muito largo que foi associado a uma hidroxila OH.

Em  $\delta$  5,96 com integração indicando um próton, observou-se um dubleto com constante de acoplamento  $J=4,8$  Hz que foi associado ao próton da posição 5 do anel proveniente do 2-aminotiazol.

Em  $\delta$  6,33 com integração igual a um próton, observou-se um multiplete que foi relacionado ao próton da posição 4 do pirazol.

Em  $\delta$  6,46 com integração correspondente a um próton, notou-se um dubleto com constante de acoplamento  $J=4,8$  Hz que foi atribuído ao próton da posição 4 do anel proveniente do 2-aminotiazol.

Na faixa entre  $\delta$  7,20 e 7,30 com integração indicando seis prótons, observou-se um multiplete que foi relacionado a um grupo fenila e a um próton da posição 5 do pirazol.

Em  $\delta$  7,60 com integração indicando um próton, observou-se um dubleto com constante de acoplamento  $J=2$  Hz que foi associado ao próton da posição 3 do pirazol.

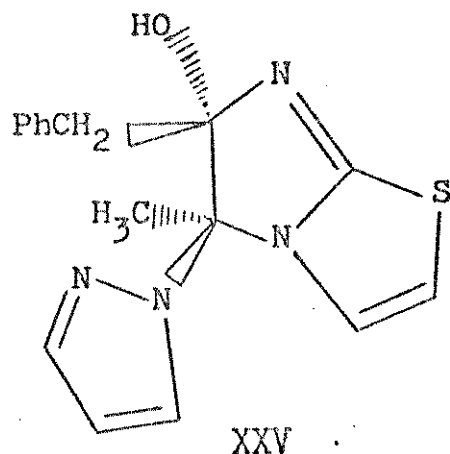
O espectro de iv em KBr apresentou as seguintes absorções principais: 1581, 1548, 1266 e 1096  $\text{cm}^{-1}$ . Com OH em 3140  $\text{cm}^{-1}$ .

A análise elementar apresentou a seguinte composição centesimal: C-61,66, H-4,92, N-17,83. Mostrando tratar-se de um composto de fórmula molecular  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$ .

Os dados acima sugerem para o composto a estrutura de uma 5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol XXV.

A estereoquímica deste composto foi confirmada por análise de raio-x (veja tabela 2).

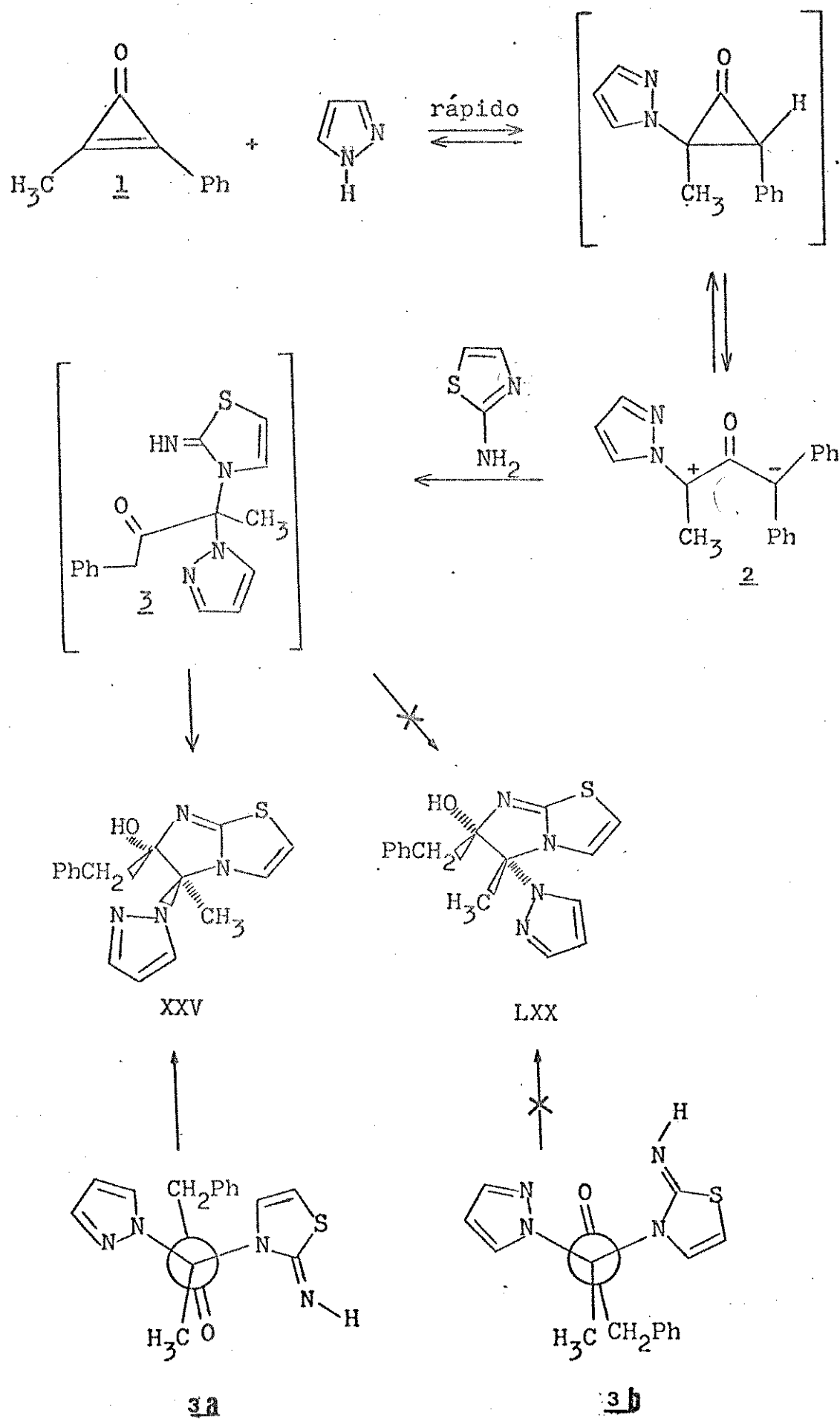


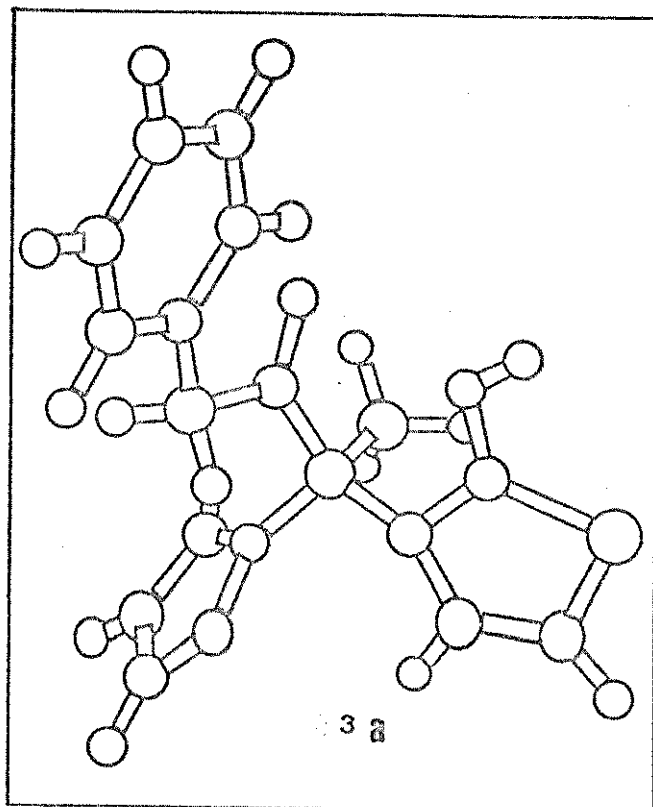
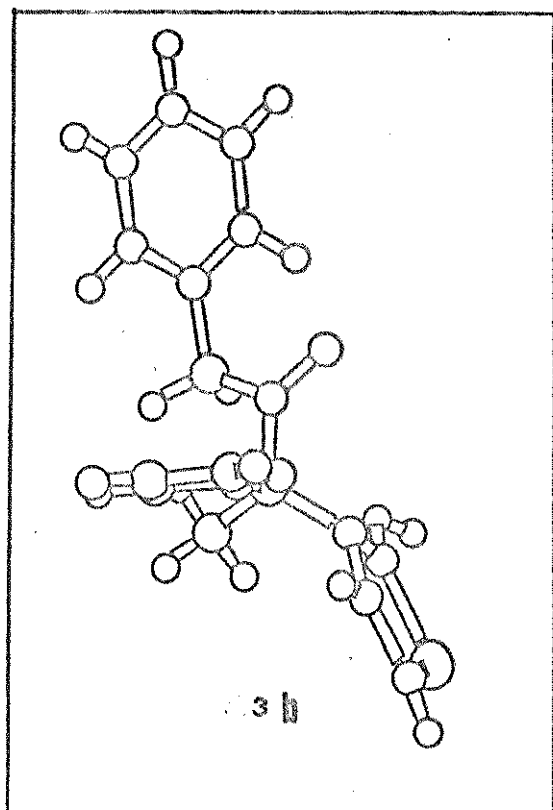


A reação de 1 com pirazol permitiu a formação de um intermediário ciclopropanona relativamente estável resultante da reação no C-Me. A ciclopropanona é uma espécie química muito reativa que sofre abertura do anel para formar um intermediário dipolar 2. O 2-aminotiazol intercepta este intermediário para formar 3 que cicliza através da reação do grupo imino com a carbonila. Para que isto ocorra, o grupo imino deve se aproximar por uma das faces da carbonila.

A conformação 3a de 3 que levou a formação de XXV é aquela correspondente a conformação anti do n-butano. Este arranjo que coloca a carbonila eclipsada com a metila é a preferida pelos compostos carbonílicos por ser mais estável<sup>18</sup>.

Existe uma outra conformação 3b de 3 para a qual a condição de aproximação dos grupos reativos é satisfeita. Esta conformação é correspondente a eclipsada do n-butano, portanto menos estável. Isto poderia explicar a formação exclusiva de XXV e a não observação de LXX.





A parte solúvel em éter após evaporação do solvente foi filtrada numa coluna de Florisil<sup>R</sup>. A eluição com benzeno permitiu o isolamento da cetona XXIII (20%): rmp(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) 2,30(3H,s), 3,60(2H,s), 6,33(2H,m), 7,10-7,20(5H,m), 7,30(2H,sl), 7,50(2H,sl).

### III.1.2 Reação de competição entre 3,5-dimetilpirazol e 2-aminotiazol com a metilfenilciclopropenona

Dissolveu-se o 3,5-dimetilpirazol e o 2-aminotiazol em éter etílico e juntou-se a metilfenilciclopropenona, deixando-se em repouso durante 72 horas. O sólido insolúvel formado foi isolado por decantação e lavado com éter, fornecendo 0,122g de um sólido de cor branca de pf 134-135°C.

A estrutura deste sólido foi determinada pelos seus dados espectrais de iv e rmp.

O espectro de rmp em CDCl<sub>3</sub> mostrou uma integração condizente com um produto de adição 1:1:1 com rendimento de 36%.

Em  $\delta$  2,16 com integração correspondente a três prótons, observou-se um singlete que foi atribuído a metila da posição 5 do pirazol.

Em  $\delta$  2,21 com integração relativa a seis prótons, notou-se um singlete que foi relacionado a duas metilas, uma das quais associada a metila da posição 3 do pirazol.

Em  $\delta$  2,32 com integração indicando dois prótons, notou-se um sistema AB com constante de acoplamento  $J=12$  Hz que foi associado a um grupo  $\text{CH}_2$  vizinho a carbono assimétrico.

Na faixa entre  $\delta$  2,00 e 2,40 com integração correspondente a um próton, observou-se um singlete muito largo que foi atribuído a um grupo OH.

Em  $\delta$  5,87 com integração indicando um próton, observou-se um singlete que foi atribuído ao próton da posição 4 do pirazol.

Em  $\delta$  5,97 com integração correspondente a um próton, notou-se um dubleto com constante de acoplamento  $J=4,8$  Hz que foi associado ao próton da posição 5 do anel proveniente do 2-aminotiazol.

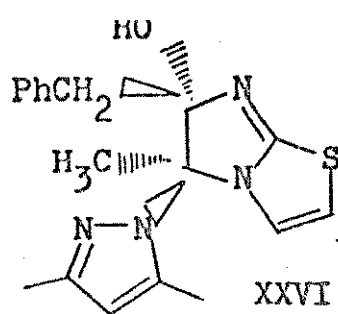
Em  $\delta$  6,59 com integração indicando um próton, observou-se novamente um dubleto com constante de acoplamento  $J=4,8$  Hz, que foi atribuído ao próton da posição 4 do anel proveniente do 2-aminotiazol.

Na faixa entre  $\delta$  7,20 e 7,30 com integração correspondente a cinco prótons, observou um multiplete que foi relacionado a um grupo fenila.

O espectro de iv em KBr apresentou as seguintes absorções principais: 1587, 1541, 1495 e 1343  $\text{cm}^{-1}$ . Com OH em 3101  $\text{cm}^{-1}$ .

A análise elementar apresentou um resultado condizente com um composto de fórmula molecular  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}$ : C-63,38, H- 5,78, N-16,42.

Os dados acima sugerem para o composto a estrutura de uma 5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol:



A reação acima representa uma nova rota de síntese aos 5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazóis, que são compostos que apresentam ampla atividade biológica<sup>14</sup>.

As rotas de síntese conhecidas a este sistema partem de derivados do tiazol e do imidazol<sup>14</sup>. Mais recentemente através da reação do etilenotiouréia com a 4-cloroacetoacetato de metila ou etila<sup>15</sup>.

A parte solúvel em éter etílico após evaporação do solvente num rotavaporador forneceu um óleo amarelo, que tratado com uma mistura de diclorometano e acetonitrila rendeu 0,195g (58%) de um sólido cristalino incolor, identificado como sendo a cetona XX: pf 149-150 °C; iv(KBr, cm<sup>-1</sup>) 1741, 1561, 1451, 1345.

### III.1.3 Reação de competição entre pirazol e 2-amino-4-metilpiridina com a metilfenilciclopropenona

Dissolveu-se o pirazol e a 2-amino-4-metilpiridina em éter etílico e adicionou-se a metilfenilciclopropenona, deixando-se em repouso à temperatura ambiente durante 72 horas. O sólido insolúvel formado foi separado por filtração e lavado com éter, obtendo-se 0,122 g de um sólido branco de ponto de fusão 150-151 °C.

A estrutura deste sólido foi determinada pelos seus dados espectrais de iv e rmp.

O espectro de rmp em CDCl<sub>3</sub> mostrou uma integração condizente com a formação de um produto de adição 1:1:1 com rendimento de 38%.

Em  $\delta$  2,04 com integração correspondente a três prótons, observou-se um dubleto com constante de acoplamento J=0,9 Hz, que foi associado a metila da posição 4 do anel proveniente da 2-amino-4-me-

tilpiridina.

Em  $\delta$  2,05 com integração indicando um próton, observou-se um singlete largo que foi associado a um grupo OH.

Em  $\delta$  2,09 com integração relativa a três prótons, notou-se um singlete que foi atribuído a uma metila.

Em  $\delta$  2,16 e 2,58 com integração de dois prótons, observou-se um sistema AB com constante acoplamento  $J=13,8$  Hz, que foi relacionado a um grupo  $\text{CH}_2$  vizinho a carbono assimétrico.

Em  $\delta$  5,69 com integração correspondente a um próton, notou-se um duplo dubleto com constantes de acoplamento iguais a 7 Hz e 1,8 Hz, que foi atribuído ao próton da posição 5 do anel proveniente da 2-amino-4-metil-piridina.

Em  $\delta$  6,77 com integração relativa a um próton, observou-se um dubleto com constante de acoplamento  $J=7$  Hz, que foi atribuído ao próton da posição 6 do anel proveniente da 2-amino-4-metilpiridina.

Na faixa entre  $\delta$  7,00 e 7,20 com integração correspondente a cinco prótons, observou-se um multiplete que foi associado a um grupo fenila.

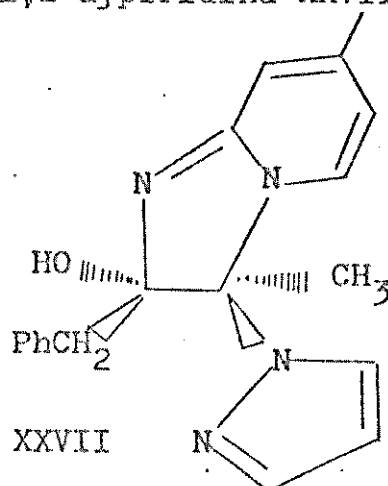
Em  $\delta$  7,24 com integração correspondente a um próton, notou-se um dubleto com constante de acoplamento  $J=2,7$  Hz, que foi atribuído ao próton da posição 5 do pirazol.

Em  $\delta$  7,54 com integração relativa a um próton, observou-se um dubleto com constante de acoplamento  $J=1,5$  Hz, que foi associado ao próton da posição 3 do pirazol.

O espectro de iv em KBr apresentou as seguintes absorções principais: 1655, 1560, 1493 e 1390  $\text{cm}^{-1}$ . Com OH em 3434  $\text{cm}^{-1}$ .

A análise elementar apresentou a seguinte composição centesimal: C-70,78, H-6,68, N-17,21. Mostrando tratar-se de um composto de fórmula molecular  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$ .

Os dados acima sugerem para o composto a estrutura de uma 2,3-dihidroimidazo[1,2-a]piridina XXVII



A parte solúvel em éter após evaporação do solvente rendeu um óleo amarelo, que foi cromatografado numa coluna de Florisil<sup>R</sup>. A eluição com benzeno permitiu o isolamento de um óleo incolor identificado como sendo a cetona XXIII (59%):  $\nu(\text{filme}, \text{cm}^{-1})$  1739, 1515, 1497, 1387.

A reação de competição entre pirazol e a 2-amino-4-metilpiridina com a metilfenilciclopropenona, levou a uma nova rota de síntese as 2,3-dihidroimidazo[1,2-a]piridinas, que são compostos que apresentam atividade biológica<sup>16</sup>.

As rotas de síntese conhecidas a este sistema partem da reação da 2-aminopiridina com  $\alpha$ -haloésteres ou  $\beta$ -haloalcoois<sup>17</sup>.

#### III.1.4 Reação de competição entre 3,5-dimetilpirazol e 2-amino-4-metilpiridina com a metilfenilciclopropenona.

Dissolveu-se o 3,5-dimetilpirazol e a 2-amino-4-metilpiridina em éter etílico e adicionou-se a metilfenilciclopropenona. A mistura foi deixada em repouso à temperatura ambiente durante 72 horas. A evaporação do solvente num rotavaporador forneceu um óleo amarelo, que tratado com uma mistura de diclorometano e acetonitrila ren

deu um sólido cristalino incolor (88%), cuja estrutura foi atribuída a cetona XX pelos seus dados espectrais: pf 149-150°C, iv (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1741, 1561, 1451, 1345.

### III.2 Mecanismo da reação

O pirazol reage com 1 segundo o mecanismo da adição conjugada através de um ataque nucleofílico rápido e reversível no C-Me, para formar um intermediário ciclopropanona relativamente estável, cuja abertura proporcionou a formação de um intermediário dipolar 2, que por sua vez foi interceptado preferencialmente pelo 2-aminotiazol para formar o intermediário 6.

A ciclização deste intermediário ocorre segundo uma conformação de menor energia, que coloca a carbonila eclipsada com a metila<sup>18</sup>. Esta conformação preferencial permite a cada enantiômero do intermediário 6 ciclizar através de um ataque do grupo imino a uma das faces da carbonila, resultando numa mistura de dois enantiômeros cuja estereoquímica foi confirmada por análise de raio-x. O produto formado é uma 5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol (80%). Observou-se também em menor extensão a incorporação de uma outra molécula de pirazol ao intermediário dipolar 2 para formar a cetona 5a (20%). Quando no lugar do pirazol se emprega o 3,5-dimetilpirazol, observou-se que o produto principal é a cetona 5b (58%). Isto pode ser explicado através de dois fatores, o primeiro está relacionado com a maior compressão estérica em intermediários envolvendo o 3,5-dimetilpirazol e, o segundo pelo fato de ser o 3,5-dimetilpirazol mais nucleofílico que o pirazol. Observou-se também a formação do sistema 5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol 3b (36%).

A reação de competição entre o pirazol e 2-amino-4-metilpiridina com 1 levou a formação de uma 2,3-dihidroimidazo[1,2-a]piridina 4a (38%) e da cetona 5a (59%). O mecanismo é basicamente o proposto



para o 2-aminotiazol. A diferença ocorre no que diz respeito ao rendimento que é bem menor, possivelmente devido ao impedimento estereoquímico dos intermediários envolvendo o núcleo 2-aminopiridina. Isto pôde ser melhor compreendido quando se fez a troca do pirazol pelo 3,5-dimetilpirazol, onde a cetona 5b foi formada como produto único (88%).

mecanismo:

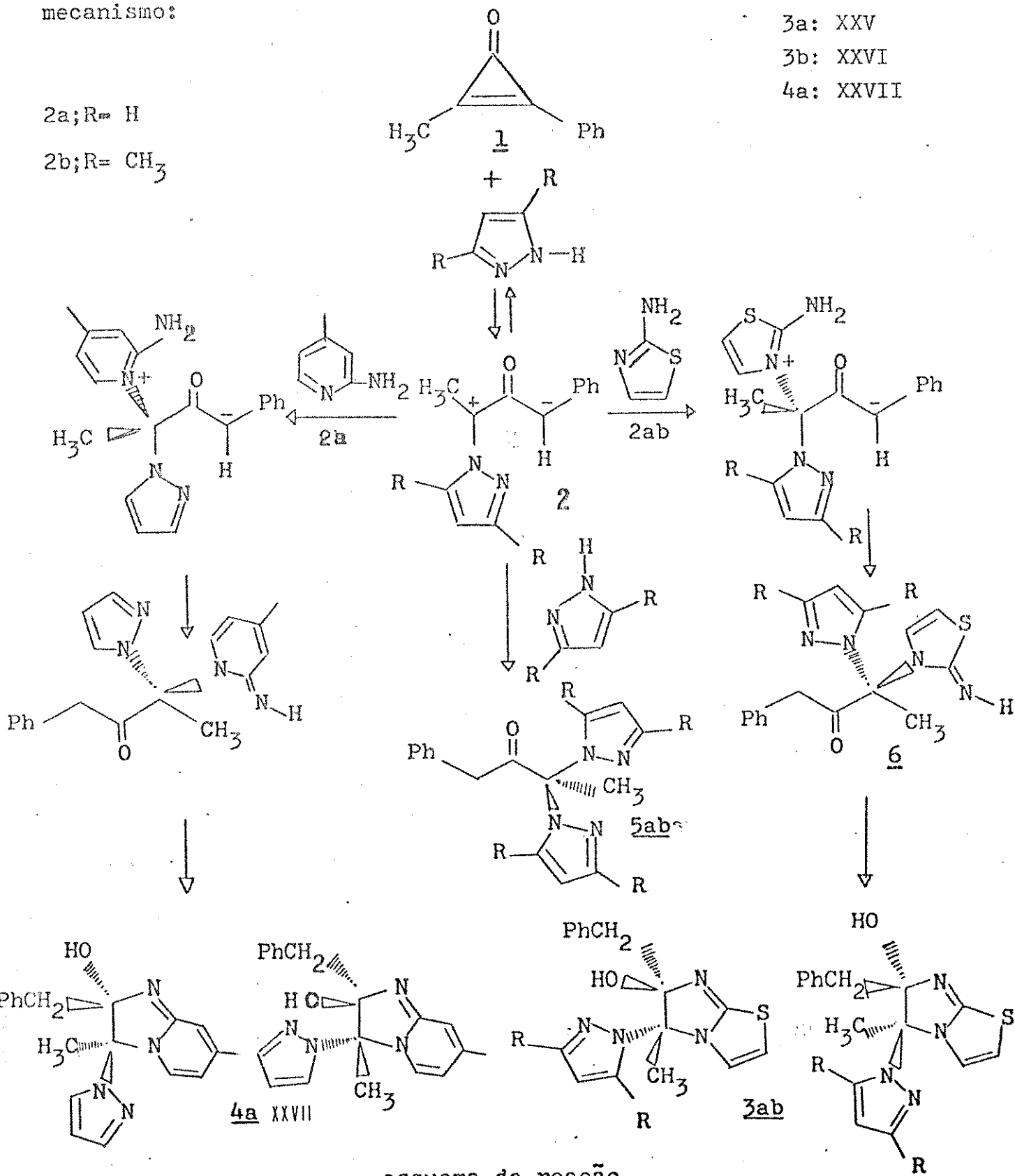
3a: XXV

3b: XXVI

4a: XXVII

2a; R = H

2b; R = CH<sub>3</sub>



esquema da reação

3a(xxv)

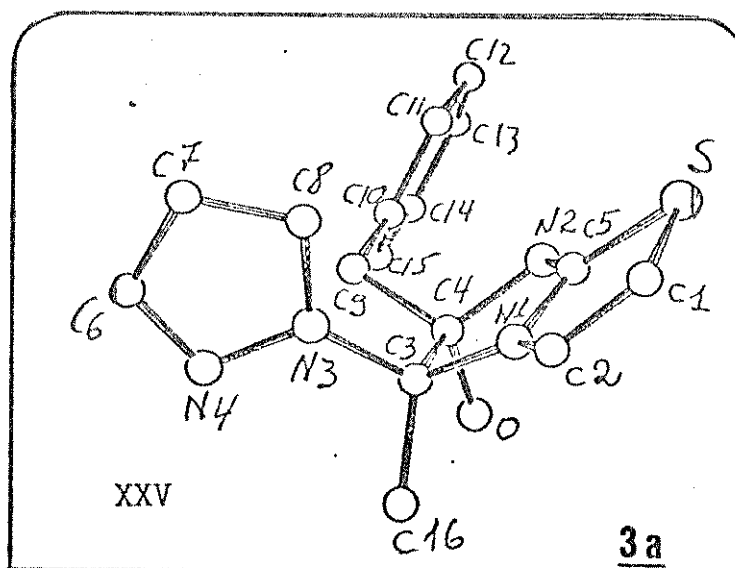
Tabela 2

Análise de raio-x

S	-	C1	1.759(3)	S	-	C5	1.742(3)
O	-	C4	1.402(3)	N2	-	C4	1.475(3)
N2	-	C5	1.281(3)	N1	-	C2	1.387(4)
N1	-	C3	1.448(3)	N1	-	C5	1.369(3)
N3	-	N4	1.353(3)	N3	-	C3	1.480(3)
N3	-	C8	1.356(3)	N4	-	C6	1.332(3)
C1	-	C2	1.325(4)	C3	-	C4	1.609(4)
C3	-	C16	1.516(4)	C4	-	C9	1.536(3)
C6	-	C7	1.373(4)	C7	-	C8	1.367(4)
C9	-	C10	1.506(4)	C10	-	C11	1.383(4)
C10	-	C15	1.382(4)	C11	-	C12	1.383(4)
C12	-	C13	1.376(5)	C13	-	C14	1.373(5)
C14	-	C15	1.391(4)				

INTERMOLECULAR HYDROGEN BOND

O	-	N2	2.876(3)				
C1	-	S	90.1(1)	C4	-	N2	105.7(2)
C2	-	N1	134.1(2)	C2	-	N1	115.9(2)
C3	-	N1	109.1(2)	N4	-	N3	119.1(2)
N4	-	N3	112.4(2)	C3	-	N3	127.8(2)
N3	-	N4	103.4(2)	S	-	C1	112.8(2)
N1	-	C2	111.9(2)	N1	-	C3	106.5(2)
N1	-	C3	99.7(2)	N1	-	C3	112.9(2)
N3	-	C3	112.5(2)	N3	-	C3	110.0(2)
C4	-	C3	114.7(2)	O	-	C4	110.7(2)
O	-	C4	107.0(2)	O	-	C4	110.1(2)
N2	-	C4	106.2(2)	N2	-	C4	109.9(2)
C3	-	C4	112.8(2)	S	-	C5	132.4(2)
S	-	C5	109.3(2)	N2	-	C5	118.3(2)
N4	-	C6	112.9(3)	C6	-	C7	105.2(3)
N3	-	C8	106.2(2)	C4	-	C9	112.7(2)
C9	-	C10	119.6(2)	C9	-	C10	121.7(2)
C11	-	C10	118.7(2)	C10	-	C11	120.8(3)
C11	-	C12	120.1(3)	C12	-	C13	119.9(3)
C13	-	C14	120.0(3)	C10	-	C15	120.6(3)



### III.1.5 Reação de competição entre o pirazol e 2-amino-6-metilpiridina com a metilfenilciclopropenona

Dissolveu-se o pirazol e a 2-amino-6-metilpiridina em éter etílico e juntou-se a metilfenilciclopropenona. A solução foi deixada em repouso à temperatura ambiente durante 72 horas. O sólido insolúvel formado foi separado por filtração e lavado com éter etílico, dando 0,257 g de um sólido de ponto de fusão 133-135°C.

A estrutura do composto foi deduzida a partir de seus dados espectrais de iv e rmp.

O espectro de rmp em  $\text{CDCl}_3$  do sólido mostrou a formação de um composto de adição 1:1:1 com rendimento de 82 %.

Em  $\delta$  2,20 com integração correspondente a seis prótons, observaram-se dois singletos que foram associados a duas metilas, uma das quais foi atribuída a metila da posição 6 da piridina.

Em  $\delta$  3,70 com integração indicando dois prótons, observou-se um sistema AB com constante de acoplamento  $J=16$  Hz, que foi relacionado a um grupo  $\text{CH}_2$  vizinho a um carbono assimétrico.

Em  $\delta$  6,08 com integração relativa a um próton, observou-se um dubleto com constante de acoplamento  $J=7,6$  Hz, que foi atribuído ao próton da posição 5 da piridina.

Em  $\delta$  6,20 com integração relativa a um próton, notou-se um singlete largo que foi associado ao próton da posição 4 do pirazol.

Em  $\delta$  6,26 com integração igual a um próton, observou-se um singlete largo que foi associado a um hidrogênio sobre nitrogênio.

Em  $\delta$  6,50 com integração de um próton, observou-se um dubleto com constante de acoplamento  $J=7,6$  Hz, que foi associado ao próton da posição 3 da piridina.

Na faixa entre  $\delta$  6,90 e 7,40 com integração correspondente a seis prótons, observou-se um multipletto que foi atribuído a um grupo fenila e ao próton da posição 4 da piridina.

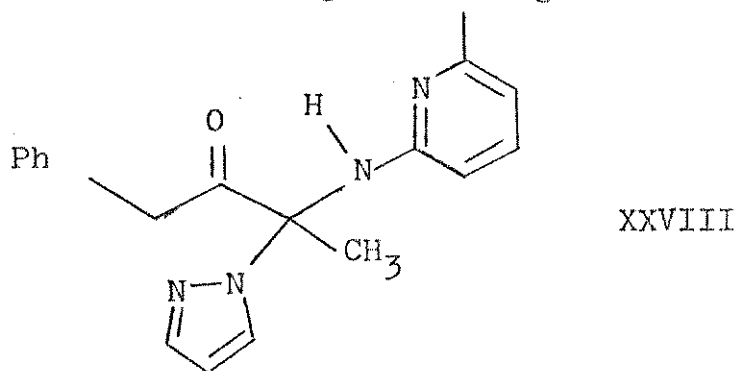
Em  $\delta$  7,60 com integração indicando um próton, notou-se um singlete largo que foi relacionado ao próton da posição 5 do pirazol.

Em  $\delta$  7,80 com integração relativa a um próton, observou-se um dubleto com constante de acoplamento  $J=2$  Hz, que foi atribuído ao próton da posição 3 do pirazol.

O espectro de iv em KBr apresentou as seguintes absorções principais: 3268, 1735, 1603, 1583 e  $1550\text{ cm}^{-1}$ .

A análise elementar revelou a seguinte composição centesimal: C-71,23, H-6,20, N-17,11. Mostrando tratar-se de um composto de fórmula molecular  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$ .

Com os dados acima chegou-se a seguinte estrutura:



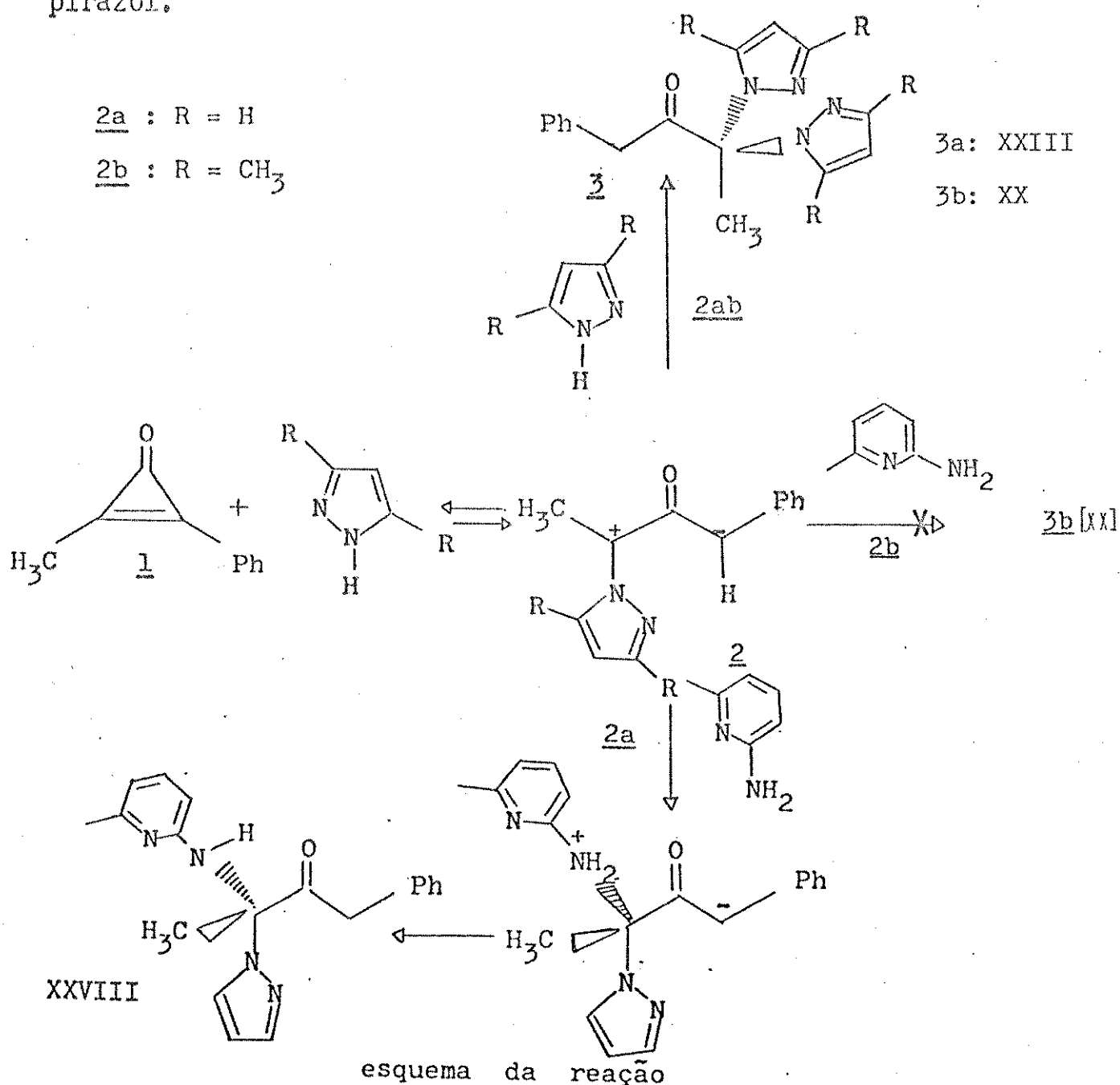
A fração solúvel em éter após a evaporação do solvente num rotavaporador rendeu um óleo amarelo, que foi cromatografado numa coluna de Florisil<sup>R</sup>. A eluição com benzeno permitiu o isolamento de um óleo incolor identificado como sendo a cetona XXIII (15%).

### III.1.6 Reação de competição entre 3,5-dimetilpirazol e 2-amino-6-metilpiridina com a metilfenilciclopropenona

Dissolveu-se o 3,5-dimetilpirazol e a 2-amino-6-metilpiridina em éter etílico e adicionou-se a metilfenilciclopropenona. Esta solução foi deixada em repouso à temperatura ambiente por 3 dias. Após a evaporação do solvente rendeu um óleo amarelo que tratado com acetoni-trila permitiu isolar a cetona XX (90%).

### III.3 Mecanismo da reação

A reação de competição entre pirazol e 2-amino-6-metilpiridina com 1 levou a formação do composto XXVIII(82%) e da cetona XXIII(15%). Aqui a intercepção do intermediário dipolar é feita pelo nitrogênio do grupo amino, já que o nitrogênio piridínico está sob o efeito de um impedimento estereoquímico proporcionado pela metila da posição seis. Quando a reação é realizada com o 3,5-dimetilpirazol no lugar do pirazol a cetona XX(90%) é formada como produto único, que é explicado pelo fato do 3,5-dimetilpirazol ser mais nucleofílico que o pirazol.



III.1.7 Reação de competição entre pirazol e anilina com a metilfenilciclopropenona

Dissolveu-se o pirazol e a anilina em éter etílico e adicionou-se a metilfenilciclopropenona, deixando-se a solução em repouso à temperatura ambiente durante 1 dia. O solvente evaporado num rotavaporador forneceu um óleo amarelo, cujo rmp em  $\text{CDCl}_3$  mostrou a formação do composto XXIX: rmp( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,90(3H, s), 4,25(2H, s), 7,00-7,40(H-aromáticos, m).

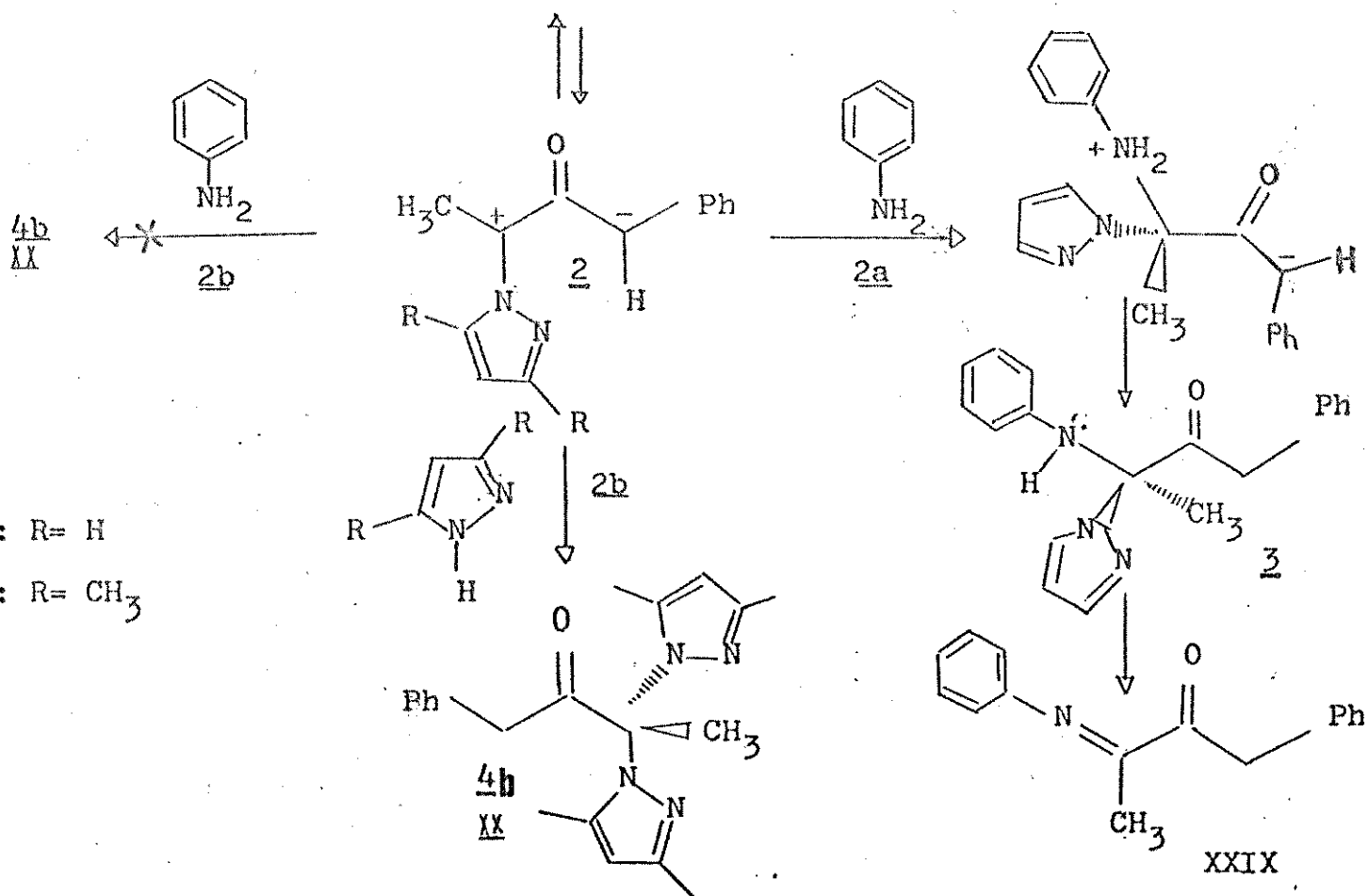
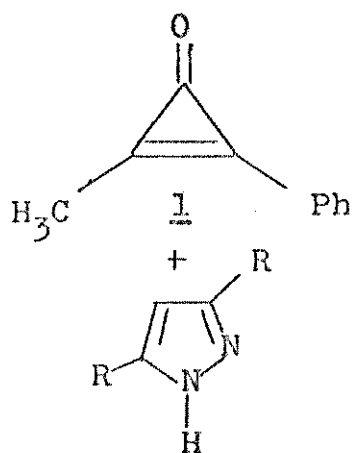
A obtenção deste composto na presença do pirazol reforça a idéia de que sua formação ocorre via intermediário dipolar, obtido da reação de 1 com o pirazol.

III.1.8 Reação de competição entre 3,5-dimetilpirazol e anilina com a metilfenilciclopropenona

O 3,5-dimetilpirazol e a anilina foram dissolvidos em éter etílico juntandô-se em seguida a metilfenilciclopropenona, deixando-se a solução em repouso à temperatura ambiente durante 3 dias. O solvente evaporado num rotavaporador forneceu um óleo amarelo, que tratado com uma mistura de diclorometano e acetonitrila, permitiu o isolamento da cetona XX(86%): pf 149-150°C; iv(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1741, 1561, 1451, 1345.

## 八

2a: R= H  
2b: R= CH<sub>3</sub>



Com o objetivo de comparar os resultados acima obtidos com aqueles envolvendo a provável participação do intermediário ceteno, as reações foram repetidas com a difenilciclopropenona em substituição a metilfenilciclopropenona.

#### IV. Reação entre a difenilciclopropenona e os pirazóis

##### IV.1 Reação processada em benzeno

Dissolveu-se o pirazol desejado em benzeno e adicionou-se a difenilciclopropenona, deixando-se a solução em repouso à temperatura ambiente durante 72 horas.

##### IV.1.1 Reação com 3,5-dimetilpirazol

Preparou-se uma solução de difenilciclopropenona e 3,5-dimetilpirazol em benzeno, deixando-se em repouso à temperatura ambiente por 72 horas. O solvente evaporado num rotavaporador forneceu um sólido pastoso, que triturado com éter de petróleo rendeu 0,167g (42%) de um sólido branco de ponto de fusão 161-163°C, cujo rmp em  $\text{CDCl}_3$  mostrou uma integração condizente com um produto de adição de uma molécula de difenilciclopropenona para duas de 3,5-dimetilpirazol (adição 1:2).

A elucidação da estrutura do sólido foi baseada em seus dados espectrais de iv, rmp e massa.

Em  $\delta$  2,11 com integração correspondente a três prótons, notou-se um singlete que foi atribuído a metila da posição 5 do pirazol J .



Em  $\delta$  2,18 com integração igual a três prótons, observou-se um singlete que foi associado a metila da posição 3 do pirazol J .

Em  $\delta$  2,20 com integração relativa a três prótons, notou-se um singlete que foi relacionado a metila da posição 3 do pirazol K .

Em  $\delta$  2,36 com integração correspondente a três prótons, notou-se um singlete que foi atribuído a metila da posição 5 do pirazol K. Esta metila foi encontrada em campo mais baixo devido ao efeito de desblindagem do grupo carbonila.

Em  $\delta$  5,75 com integração igual a um próton, observou-se um singlete que foi atribuído ao próton da posição 4 do pirazol J .

Em  $\delta$  5,79 com integração correspondente a um próton, observou-se um dubleto com constante de acoplamento  $J=11,4$  Hz.

Em  $\delta$  5,81 com integração igual a um próton, observou-se um singlete que foi associado ao próton da posição 4 do pirazol K .

Em  $\delta$  6,29 com integração relativa a um próton, notou-se um dubleto com constante de acoplamento  $J=11,4$  Hz.

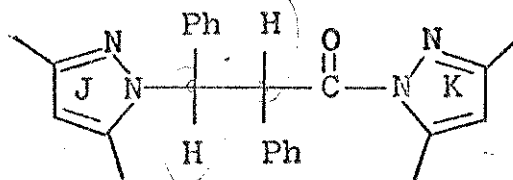
Na faixa entre  $\delta$  7,00 e 7,33 com integração correspondente a dez prótons, observou-se um multiplete que foi associado a duas fenilas.

O espectro de iv em KBr apresentou as seguintes absorções principais: 1716, 1554, 1455 e 1376  $\text{cm}^{-1}$ .

A espectroscopia de massa forneceu o pico do íon molecular (398 uma), mostrando tratar-se de um composto de fórmula  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}$ .

A análise elementar revelou a seguinte composição centesimal: C-75,34, H-6,59, N-14,06 . Este resultado confirma mais uma vez a formação de um composto 1:2 .

Com os dados acima chegou-se a seguinte estrutura:

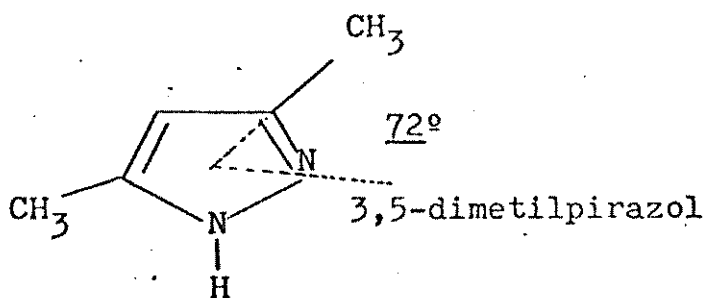
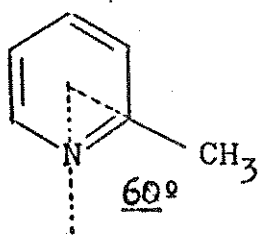


XXX

A fração solúvel concentrada num rotavaporador forneceu um óleo amarelo cujo rmp em  $\text{CCl}_4$  mostrou tratar-se de uma mistura constituída principalmente de 3,5-dimetilpirazol e por traços dos diastereoisômeros da cetona XXX. Este material foi cromatografado numa coluna de Florisil<sup>R</sup> usando uma mistura de benzeno e éter como eluente, para dar 0,036g de um sólido branco identificado como sendo o 3,5-dimetilpirazol: pf 105-107°C;  $\nu(\text{KBr}, \text{cm}^{-1})$  3200, 2400, 1595, 1482, 1435.

Esperava-se no entanto encontrar uma mistura enriquecida com o diastereoisômero minoritário. O isolamento de uma grande quantidade do 3,5-dimetilpirazol, associada a uma mudança de cor durante o isolamento do diastereoisômero majoritário, permitiu concluir que o diastereoisômero minoritário se decompõe possivelmente devido a fatores relacionados com a sua estereoquímica.

O 3,5-dimetilpirazol como foi visto acima reagiu com a difenilciclopropenona enquanto que a  $\alpha$ -picolina não reage mesmo sob condições de aquecimento prolongado<sup>8</sup>. Isto pode ser explicado pelo fato de que a metila da posição 3 do pirazol proporcionar um impedimento estereoquímico não suficiente para impedir a reação, devido a sua geometria mais favorável que leva a um afastamento maior da metila do nitrogênio nucleófilo.

 $\alpha$ -picolina

#### IV.1.2 Reação com 3(5)-metilpirazol

Preparou-se uma solução com difenilciclopropenona e 3(5)-metilpirazol em benzeno, deixando-se em repouso à temperatura ambiente durante 72 horas. O solvente evaporado num rotavaporador forneceu um óleo amarelo cujo rmp em  $\text{CCl}_4$  mostrou a formação de uma mistura diastereoisomérica mais complexa, devido ao emprego de um pirazol assimetricamente substituído. O óleo amarelo tratado com éter de petróleo permitiu o isolamento de um sólido branco (35%) de ponto de fusão  $136-138^\circ\text{C}$ .

A elucidação da estrutura deste sólido foi baseada em dados espectrais de iv e rmp.

O espectro de rmp em  $\text{CCl}_4$  mostrou tratar-se do diastereoisômero mais abundante.

Em  $\delta$  2,13 com integração correspondente a três prótons, observou-se um singlete que foi atribuído a metila da posição 5 do pirazol J.

Em  $\delta$  2,29 com integração indicando três prótons, observou-se um singlete que foi associado a metila da posição 3 do pirazol K.

Em  $\delta$  5,81 com integração relativa a um próton, notou-se um dubleto com constante de acoplamento  $J=11.6$  Hz.

Em  $\delta$  5,84 com integração igual a um próton, observou-se um dubleto com constante de acoplamento  $J=1,9$  Hz, que foi atribuído ao próton da posição 4 do pirazol J.

Em  $\delta$  6,04 com integração correspondente a um próton, notou-se um dubleto com constante de acoplamento  $J=2,6$  Hz, que foi atribuído ao próton da posição 4 do pirazol K.

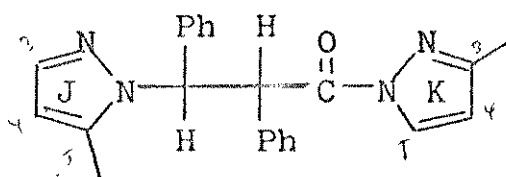
Em  $\delta$  6,09 com integração indicando um próton, observou-se um dubleto com constante de acoplamento  $J=11,6$  Hz.

Na faixa entre  $\delta$  7,0 e 7,3 com integração relativa a onze prótons, observou-se um multiplete que foi associado a dois grupos fenilas, e a um próton da posição 3 do pirazol J.

Em  $\delta$  7,93 com integração correspondente a um próton, notou-se um dublete com constante de acoplamento  $J=2,6$  Hz, que foi relacionado ao próton da posição 5 do pirazol K. Este próton foi encontrado em campo mais baixo que o esperado devido ao efeito de desblindagem adicional do grupo carbonila.

O espectro de iv em KBr mostrou as principais absorções em: 1712, 1521, 1452 e 1414  $\text{cm}^{-1}$ .

Com os dados acima chegou-se a seguinte estrutura :



XXXI

A espectroscopia de rmp mostra que o tautômero 5-metilpirazol predomina no sistema 3(5)-metilpirazol<sup>12</sup>. Embora o 5-metilpirazol predomine, o resultado acima mostra que é o 3-metilpirazol que inicia a reação com a difenilciclopropenona, apesar de ser mais impedido é também mais nucleofílico. É só numa etapa posterior que o 5-metilpirazol reage para formar o diastereoisômero majoritário XXXI.

A fração solúvel concentrada num rotavaporador forneceu um óleo amarelo, cujo rmp em  $\text{CCl}_4$  mostrou uma mistura diastereoisomérica, onde ainda é predominante a presença do XXXI.

Devido a complexidade da mistura não foi possível conseguir a separação dos demais diastereoisômeros.

#### IV.1.4 Reação com 4-metilpirazol

Preparou-se uma solução de difenilciclopropenona e 4-metilpirazol em benzeno, deixando-se em repouso à temperatura ambiente por 72 horas. A solução amarela resultante foi concentrada e transferida para uma coluna de Florisil<sup>R</sup> e eluída com benzeno. A evaporação do solvente forneceu 0,134g de um sólido branco de pf 95-112°C.

O espectro de rmp em  $\text{CDCl}_3$  do sólido mostrou ser de um composto de adição 1:2, uma mistura diastereoisomérica de seus dois diastereoisômeros na proporção de 1:2, determinada pela proporção das áreas dos dubletos em  $\delta$  6,30 e 6,46, com rendimento de 85 %.

O sólido branco foi recristalizado a partir de uma mistura de diclorometano e hexano, fornecendo 0,104g (28%) de um sólido branco de ponto de fusão 114-116°C.

A elucidação da estrutura deste sólido foi baseada em dados espectrais de rmp e iv.

O espectro de rmp em  $\text{CDCl}_3$  mostrou tratar-se do diastereoisômero mais abundante.

Em  $\delta$  1,95 com integração correspondente a três prótons, notou-se um singlete que foi atribuído a metila da posição 4 do pirazol J.

Em  $\delta$  1,98 com integração igual a três prótons observou-se um singlete que foi associado a metila da posição 4 do pirazol K.

Em  $\delta$  5,90 com integração correspondente a um próton, notou-se um dubleto com constante de acoplamento  $J = 11,6$  Hz.

Em  $\delta$  6,29 com integração indicando um próton, observou-se um dubleto com constante de acoplamento  $J = 11,6$  Hz.

Na faixa entre  $\delta$  7,00 e 7,18 com integração relativa a dez prótons, observou-se um multiplete que foi associado a dois grupos fenilas.

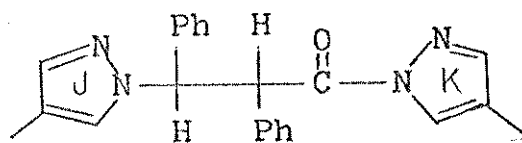
Em  $\delta$  7,23 com integração relativa a dois prótons, notou-se um singlete largo que foi atribuído aos prótons das posições 3 e 5 do pirazol J.

Em  $\delta$  7,50 com integração indicando um próton, observou-se um singlete largo que foi relacionada ao próton da posição 3 do pirazol K.

Em  $\delta$  7,83 com integração igual a um próton, observou-se um singlete largo que foi atribuído ao próton da posição 5 do pirazol K. Este próton foi encontrado em campo mais baixo devido ao efeito de desblindagem adicional do grupo carbonila.

O espectro de iv em KBr mostrou as principais absorções em: 1723, 1581, 1553 e 1428  $\text{cm}^{-1}$ .

Com os dados acima chegou-se a seguinte estrutura :



XXXII

#### IV.1.4 Reação com pirazol

A reação processou-se dissolvendo a difenilciclopropeno-na e o pirazol em benzeno. A solução permaneceu em repouso à temperatura ambiente durante 72 horas. O solvente evaporado num rotavapor forneceu um sólido pastoso, que triturado com éter de petróleo permitiu o isolamento de 0,280 (82%) de um sólido branco, cujo rmp em  $\text{CDCl}_3$  mostrou tratar-se de uma mistura diastereoisomérica de dois diastereoisômeros na proporção de 1:2. Este material recristalizado com uma mistura de diclorometano e hexano permitiu o isolamento de um sólido branco (35%) de ponto de fusão 168-170°C.

A elucidação da estrutura dêste sólido foi baseada em dados espectrais de iv e rmp.

O espéctro de rmp em  $\text{CCl}_4$  mostrou tratar-se do diastereoisômero mais abundante.

Em  $\delta$  5,82 com integração correspondente a um próton, notou-se um tripleto com constante de acoplamento  $J=1,8$  Hz, que foi atribuído ao próton da posição 4 do pirazol J.

Em  $\delta$  5,83 com integração igual a um próton, observou-se um dubleto com constante de acoplamento  $J=11,6$  Hz.

Em  $\delta$  6,27 com integração referente a um próton, observou-se um duplo dubleto com constantes de acoplamentos iguais a 2,8 e 1,4 Hz, que foi associado ao próton da posição 4 do pirazol K.

Em  $\delta$  6,41 com integração referente a um próton, observou-se um dubleto com constante de acoplamento  $J=11,6$  Hz.

Na faixa entre  $\delta$  7,03 e 7,41 com integração correspondente a dez prótons, observou-se um multiplete que foi atribuído a presença de dois grupos fenilas.

Em  $\delta$  7,60 com integração correspondente a um próton, notou-se um singlete largo que foi associado ao próton da posição 5 do pirazol J.

Em  $\delta$  7,63 com integração referente a um próton, observou-se um singlete largo que foi atribuído ao próton da posição 3 do pirazol J.

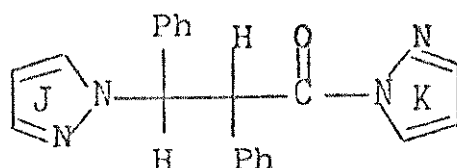
Em  $\delta$  7,65 com integração igual a um próton, observou-se um singlete largo que foi atribuído ao próton da posição 3 do pirazol K.

Em  $\delta$  7,97 com integração referente a um próton, notou-se um dubleto com constante de acoplamento  $J=2,8$  Hz que foi atribuído ao próton da posição 5 do pirazol K. Este próton foi encontrado em campo mais baixo devido ao efeito de desblindagem adicional do grupo carbonila.

O espectro de iv em KBr apresentou as seguintes absorções: 1716, 1490, 1415, 1389 e 1356  $\text{cm}^{-1}$ .

A análise elementar apresentou a seguinte composição centesimal: C-73,37, H-5,30, N-15,52, mostrando tratar-se de um composto de fórmula molecular  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ .

Com os dados acima chegou-se a seguinte estrutura :



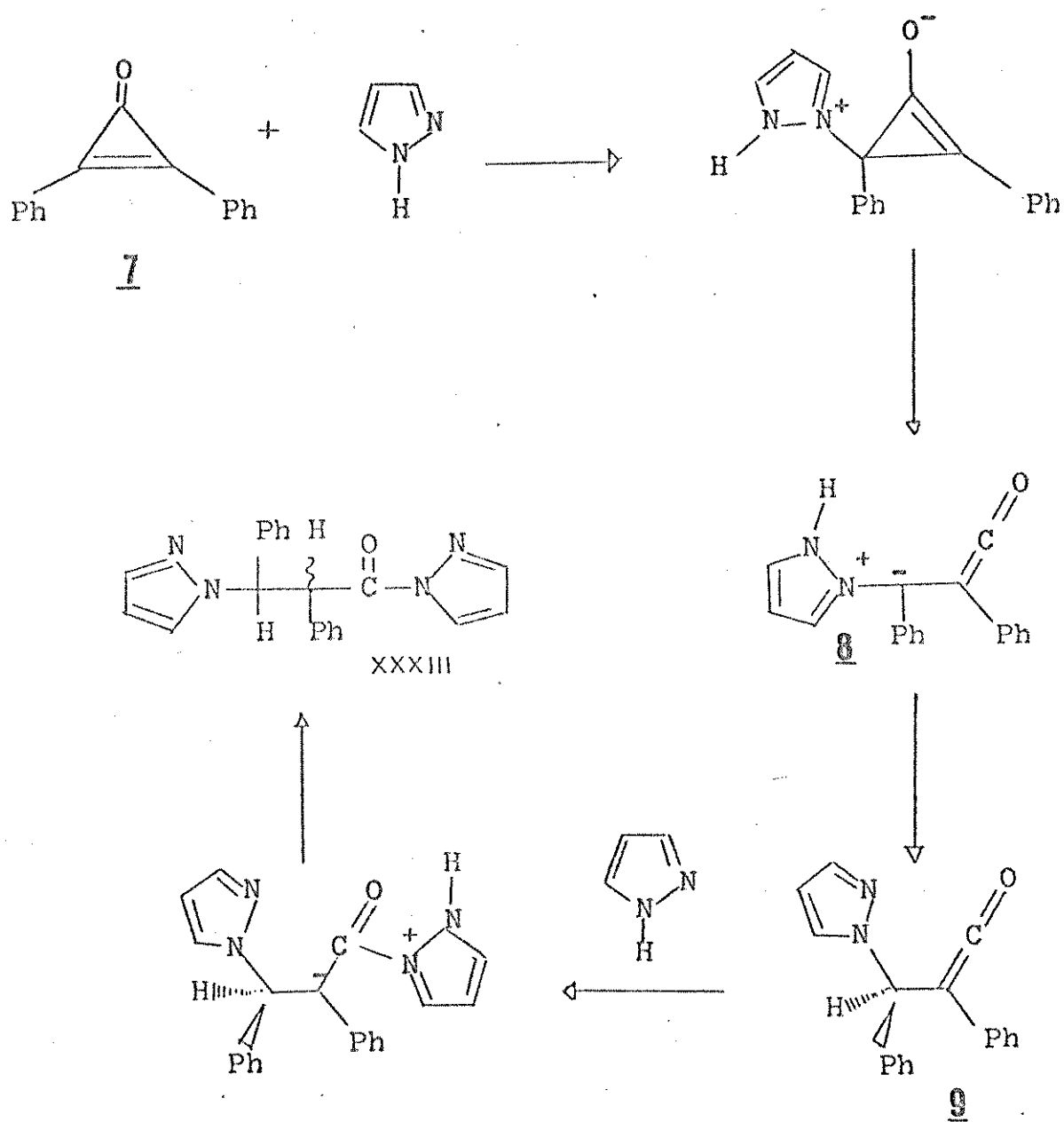
XXXIII

#### IV.2 Mecanismo da reação

A difenilciclopropenona reage com os 1-H-pirazóis em benzeno à temperatura ambiente, segundo o mecanismo da adição conjugada (Michael) com a abertura do anel de três carbonos e formação do intermediário ceteno 9. O ceteno formado sofre ataque nucleofílico de uma outra molécula de pirazol para formar a cetona XXXIII.

O esquema do mecanismo que é proposto a seguir, baseia-se fundamentalmente na transferência do hidrogênio do grupo NH dos pirazóis na intercepção de intermediários.





esquema da reação

### IV.3 Reação processada em refluxo de benzeno

Com a finalidade de otimizar o tempo das reações de 1 com os 1-H-pirazóis, as reações acima foram processadas em refluxo de benzeno.

Dissolveu-se o pirazol desejado em benzeno e juntou-se a difenilciclopropenona(1). A solução resultante foi refluxada por 12 horas. Os resultados obtidos são concordantes com aqueles obtidos à temperatura ambiente, com excessão do 3,5-dimetilpirazol.

#### IV.3.1 Reação com 3,5-dimetilpirazol

Preparou-se uma solução de difenilciclopropenona (1) e 3,5-dimetilpirazol em benzeno, e procedeu-se um refluxo por 12 horas. O solvente evaporado num rotavaporador forneceu um sólido pastoso, cujo rmp em  $\text{CCl}_4$  mostrou a formação da cetona XXX como uma mistura de dois diastereoisômeros na proporção de 1:6. O sólido pastoso foi triturado com éter de petróleo permitindo o isolamento de 0,139 g (35%) de um sólido branco correspondente ao diastereoisômero mais abundante: pf 161-163°C; rmp( $\text{CCl}_4$ ,  $\delta$ ) 2,09(3H,s), 2,18(3H,s), 2,19(3H,s), 2,37(3H,s), 5,62(1H,d, J=11,4 Hz), 5,63(1H,s), 5,75(1H,s), 6,13(1H,d, J=11,4 Hz), 7,00-7,35(10 H,m); iv(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1716, 1554, 1455 e 1376.

A parte solúvel foi concentrada e transferida para uma coluna de Florisil<sup>R</sup> e eluída inicialmente com benzeno. A evaporação do solvente rendeu 0,066g de um sólido amorfo de cor branca de ponto de fusão 75-77°C.

A elucidação da estrutura do sólido foi baseada em dados espectrais de iv e rmp.

O espectro de rmp em  $\text{CCl}_4$  do sólido mostrou ser de um composto 1:1, com rendimento igual a 22 % .

Em  $\delta$  2,00 com integração correspondente a três prótons, notou-se um singlete que foi atribuído a metila da posição 3 do pirazol.

Em  $\delta$  2,60 com integração igual a três prótons, observou-se um singlete que foi associado a metila da posição 5 do pirazol. Esta metila foi encontrada em campo mais baixo devido ao efeito de desblindagem adicional do grupo carbonila.

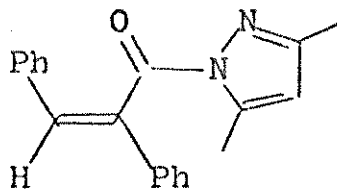
Em  $\delta$  5,80 com integração correspondente a um próton, observou-se um singlete que foi atribuído ao próton da posição 4 do pirazol.

Em  $\delta$  6,90 com integração igual a um próton, notou-se a presença de um singlete que foi relacionado com o próton olefínico do ácido trans 2,3-difenilacrílico<sup>19</sup>.

Na faixa entre  $\delta$  7,10 e 7,40 com integração relativa a dez prótons, observou-se um multiplete associado a dois grupos fenilas.

O espectro de iv em KBr apresentou as principais absorções em: 1706, 1588, 1500 e 1384  $\text{cm}^{-1}$ .

Com os dados acima chegou-se a seguinte estrutura :

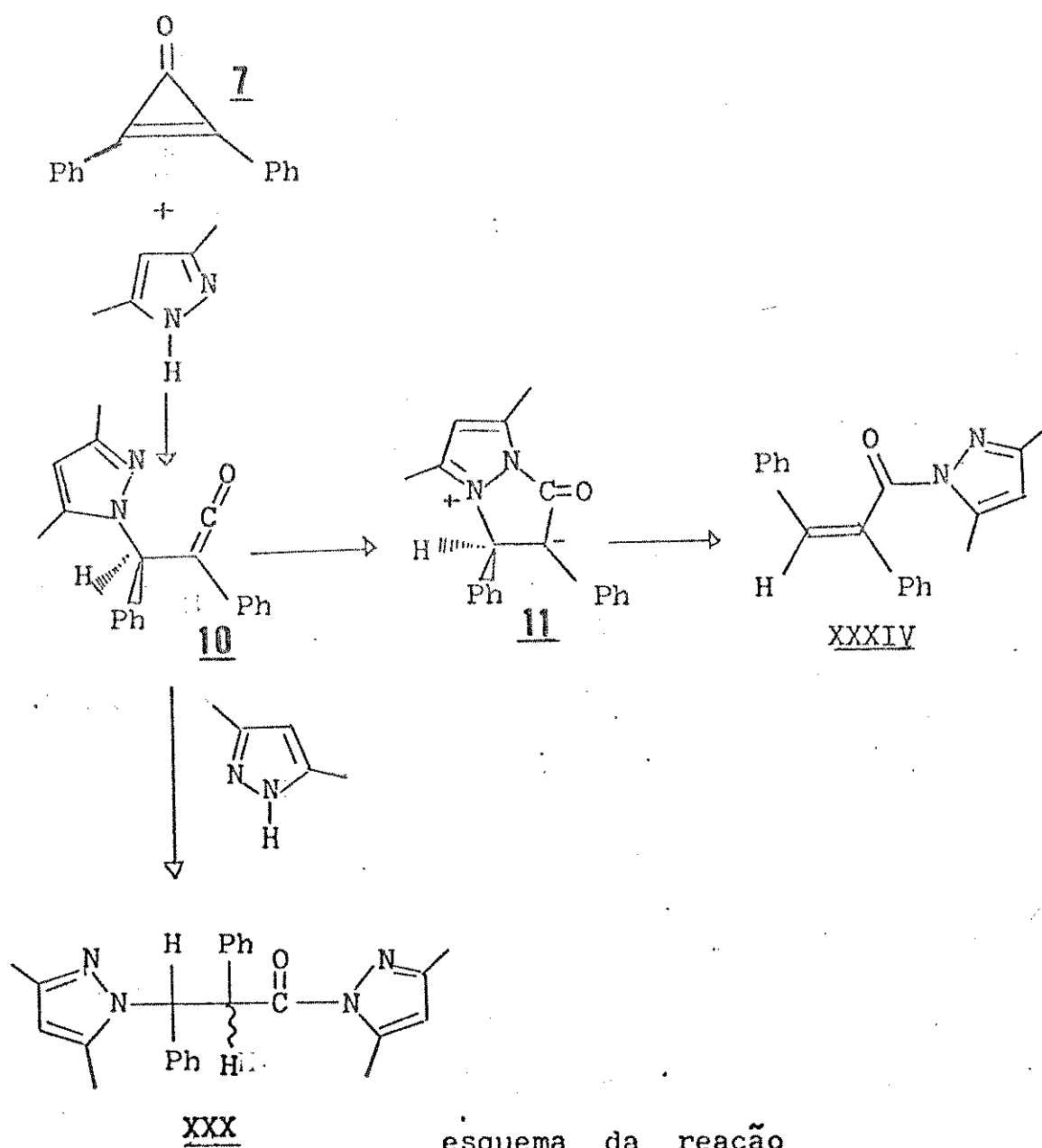


XXXIV

O 3,5-dimetilpirazol foi eluído com uma mistura de benzeno e éter para render 0,032g de um sólido branco: pf 105-107°C ; iv(KBr ) 3200, 2400, 1595, 1482, 1435 e 1305  $\text{cm}^{-1}$ .

IV.4 Mecanismo da reação

Ao reagir a difenilciclopropenona(7) com o 3,5-dimetilpirazol em refluxo de benzeno, observou-se a formação do composto XXXIV e da cetona XXX. A formação do composto XXXIV pode ser explicada em função do impedimento estereoquímico que as metilas do pirazol do intermediário ceteno 10 representam à aproximação de uma nova molécula de 3,5-dimetilpirazol. Neste caso observou-se um ataque nucleofílico intramolecular do nitrogênio do pirazol do intermediário C sobre o ceteno na formação de um intermediário cíclico 11, cuja abertura permitiu a formação do composto XXXIV.



#### IV.3.2 Reação com 3,5-dimetilpirazol-1-carboxiamida

O mecanismo da reação de 7 com 3,5-dimetilpirazol-1-carboxiamida sugeriu a formação do intermediário ceteno, que prontamente reagiu com o amoníaco para a formação da amida XXV. Repetiu-se a reação acima com a difenilciclopropenona em substituição a metilfenilciclopropenona com o mesmo objetivo.

Preparou-se uma solução de difenilciclopropenona e 3,5-dimetilpirazol-1-carboxiamida em benzeno, e procedeu-se um refluxo durante 10 dias. Deixando-se a solução resultante em repouso por 1 dia, notou-se a deposição de um sólido que separado por filtração e lavado com benzeno rendeu 0,268g (84%), de um sólido branco de pf 189-195°C, cujo rmp em  $\text{CDCl}_3$  mostrou ser de um composto 1:1, uma mistura de seus diastereoisômeros na proporção de 1:4. Este material foi recristalizado a partir de uma mistura de diclorometano e hexano. Inicialmente observou-se a deposição de 0,214g (67%) de um sólido cristalino de ponto de fusão 199-200°C e, posteriormente houve deposição de 0,054g (17%) de um sólido branco de ponto de fusão 248-250°C.

A elucidação da estrutura do composto foi baseada em dados espectrais de iv, rmp e massa.

O espectro de rmp em  $\text{CDCl}_3$  do sólido de ponto de fusão 199-200°C mostrou tratar-se do diastereoisômero majoritário.

Em  $\delta$  2,20 com integração correspondente a seis prótons, observou-se um singlete que foi atribuído as duas metilas das posições 3 e 5 do pirazol.

Em  $\delta$  4,75 com integração igual a um próton, observou-se um dublete com constante de acoplamento  $J = 11,4$  Hz.

Na faixa entre  $\delta$  5,00 e 6,20 com integração correspondente a dois prótons, observou-se um singlete muito largo que foi atribuído ao grupo  $\text{NH}_2$  de uma amida.

Em  $\delta$  5,70 com integração relativa a um próton, observou-se um dubleto com constante de acoplamento  $J=11,4$  Hz.

Em  $\delta$  5,75 com integração indicando um próton, observou-se um singlete que foi atribuído ao próton da posição 4 do pirazol.

Na faixa entre  $\delta$  7,00 e 7,30 com integração relativa de dez prótons, observou-se um multiplete que foi associado a duas fenilas.

O espectro de iv em KBr apresentou as seguintes absorções principais: 3346, 3194, 1645, 1632, 1551 e 1457  $\text{cm}^{-1}$ .

A análise elementar revelou a seguinte composição centesimal: C-75,61, H-6,52, N-13,60. Mostrando tratar-se de um composto de fórmula molecular  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ .

Para o espectro de rmp em  $\text{CDCl}_3$  do diastereoisômero minoritário de ponto de fusão 248-250°C tem-se:

Em  $\delta$  1,95 com integração indicando três prótons, observou-se um singlete que foi associado a metila da posição 5 do pirazol.

Em  $\delta$  2,10 com integração igual a três prótons, notou-se um singlete que foi atribuído a metila da posição 3 do pirazol.

Em  $\delta$  4,70 com integração relativa a um próton, notou-se um dubleto com constante de acoplamento igual a 11,4 Hz.

Na faixa entre  $\delta$  4,90 e 5,90 com integração correspondente a dois prótons, observou-se um singlete muito largo que foi atribuído ao grupo  $\text{NH}_2$  de uma amida.

Em  $\delta$  5,44 com integração correspondente a um próton, notou-se um singlete que foi atribuído ao próton da posição 4 do pirazol.

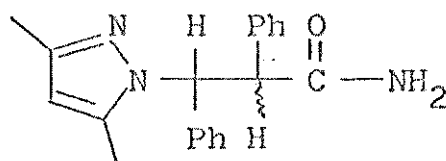
Em  $\delta$  5,72 com integração indicando um próton, observou-se um dubleto com constante de acoplamento  $J=11,4$  Hz.

Na faixa entre  $\delta$  7,20 e 7,40 com integração correspondente a dez prótons, observou-se um multipeto que foi relacionado a duas fenilas.

O espectro de iv em KBr apresentou as seguintes absorções principais: 3380, 3208, 1680 e 1635  $\text{cm}^{-1}$ .

Do espectro de massa a informação mais valiosa foi a do registro do íon molecular ( $M-319$ )<sup>+</sup>.

Com os dados acima chegou-se a seguinte estrutura :



XXXV

Quando o 3,5-dimetilpirazol-1-carboxiamida é refluxado em benzeno durante 72 horas, observa-se que a termólise ocorre numa extensão de 50% do material de partida, e é acompanhada da formação do 3,5-dimetilpirazol e da liberação do ácido ciânico<sup>13</sup>.

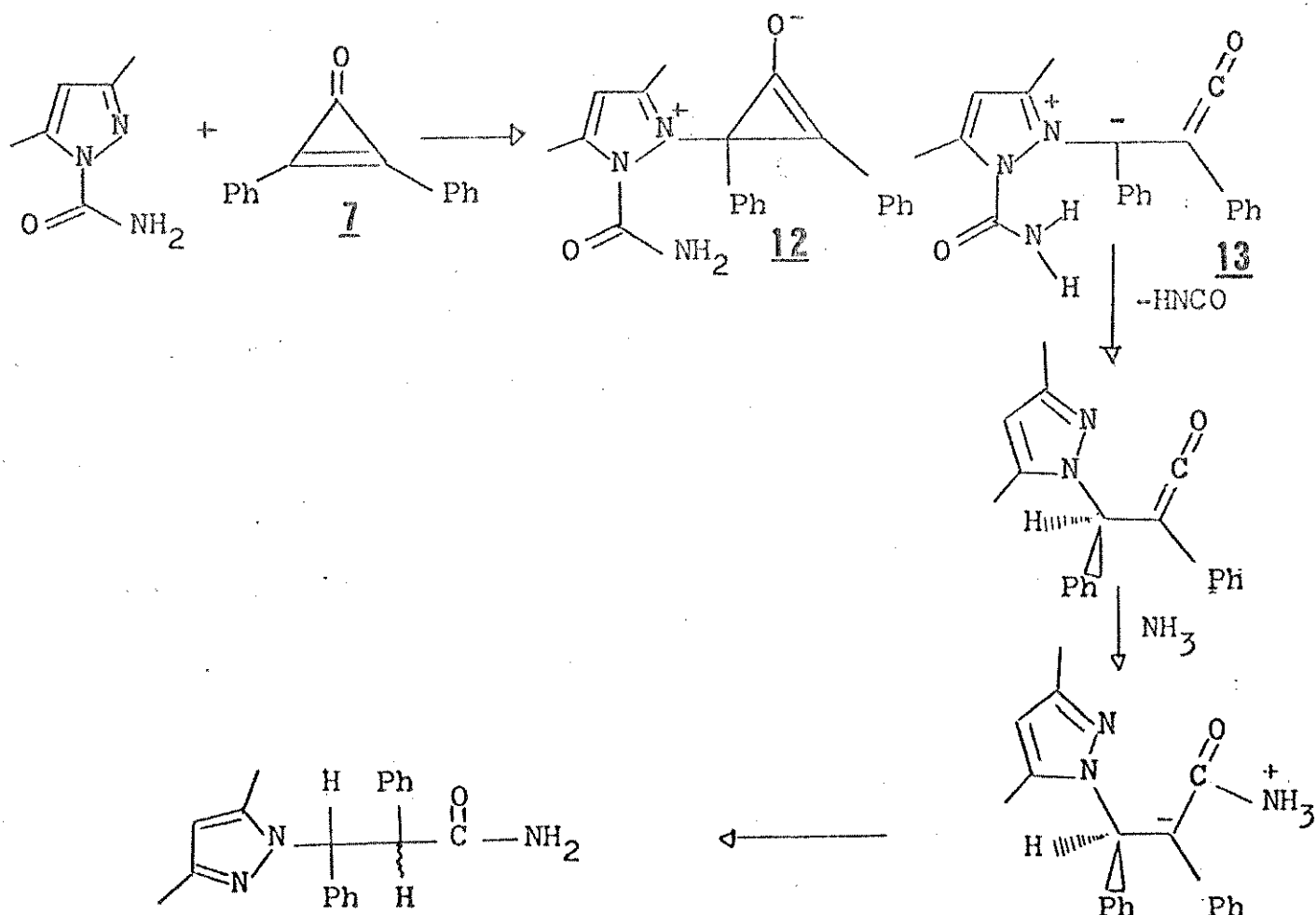
Como foi visto a reação do 3,5-dimetilpirazol-1-carboxiamida com a difenilciclopropenona em refluxo de benzeno se completou em 10 dias com a formação exclusiva da amida XXXV.

Se a termólise ocorresse antes do 3,5-dimetilpirazol-1-carboxiamida reagir com a difenilciclopropenona, ter-se-ia observado a formação da cetona XXX, mas tal não ocorreu. Donde se conclui que a reação é iniciada pelo 3,5-dimetilpirazol-1-carboxiamida.

A fração solúvel concentrada num rotavaporador forneceu um óleo amarelo, que tratado com uma mistura de diclorometano e éter de petróleo permitiu o isolamento de 0,008g de 3,5-dimetilpirazol-1-carboxiamida: iv(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3412, 3456, 1696, 1719 .

Uma carbonila pode atuar como ácido ou base de Lewis. Os compostos carbonilados que contêm um hidrogênio ligado a um dos átomos adjacentes ao grupo carbonila podem funcionar como ácidos próticos. Então os hidrogênios do grupo carboxiamida podem ser encarados como hidrogênios lábeis.

Quando o 3,5-dimetilpirazol-1-carboxiamida reage com a difenilciclopropeonona em refluxo de benzeno, o pirazol do intermediário 12 tem a sua densidade eletrônica diminuída, facilitando assim a transferência do hidrogênio do grupo carboxiamida para a formação do intermediário ceteno 13 e liberação do ácido cianico. Este ácido reage com a umidade para formar amoníaco e gás carbônico. O amoníaco intercepta o ceteno F para formar a amida XXXV.



XXXV

esquema da reação



#### IV.6 Reação processada em metanol

A reação de 2 com 3,5-dimetilpirazol em benzeno sugeriu a formação de um intermediário ceteno mais impedido que os demais pelas metilas do pirazol deste intermediário. A fim de explorar a intercepção deste ceteno por outro nucleófilo, a reação acima foi repetida usando o metanol como solvente e nucleófilo.

##### IV.6.1 Reação com 3,5-dimetilpirazol

Preparou-se uma solução de difenilciclopropenona e 3,5 - dimetilpirazol em metanol, deixando-se em repouso à temperatura ambiente durante 6 dias. O solvente evaporado num rotavaporador rendeu um sólido pastoso, cujo rmp em  $\text{CCl}_4$  mostrou tratar-se de uma mistura formada principalmente da cetona XXX(2:3) e de outro composto(1:4) . O material foi cromatografado numa coluna de Florisil<sup>R</sup>, inicialmente eluída com benzeno para permitir o isolamento de 0,144g de um sólido branco de ponto de fusão 131-133°C.

A elucidação da estrutura deste sólido foi baseada em dados espectrais de iv e rmp.

O espectro de rmp em  $\text{CDCl}_3$  mostrou tratar-se do diastereoisômero majoritário.

Em  $\delta$  2,20 com integração correspondente a três prótons, observou-se um singlete que foi atribuído a metila da posição 5 do pirazol

Em  $\delta$  2,25 com integração de três prótons, notou-se novamente um singlete que foi relacionado a metila da posição 3 do pirazol.

Em  $\delta$  3,60 com integração igual a três prótons, mostrou-se um singlete que foi associado a uma metila sobre oxigênio.

Em  $\delta$  4,90 com integração indicando um próton, observou-se um dubleto com constante de acoplamento  $J=11,6$  Hz.

Em  $\delta$  5,60 com integração correspondente a um próton, notou-se novamente um dubleto com constante de acoplamento  $J=11,6$  Hz.

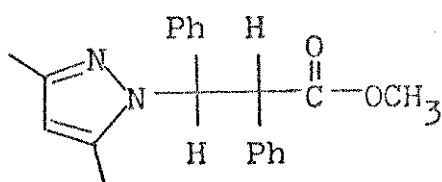
Em  $\delta$  5,80 com integração relativa a um próton, observou-se um singlete que foi atribuído ao próton da posição 4 do pirazol.

Na faixa entre  $\delta$  7,00 e 7,20 com integração relativa a dez prótons, notou-se um multiplete que foi associado a duas fenilas.

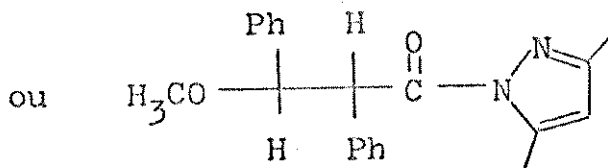
O espectro de iv em KBr apresentou as seguintes absorções principais: 1738, 1553 e  $1452\text{ cm}^{-1}$ .

A análise elementar revelou a seguinte composição centesimal: C-75,89, H-6,53, N-8,41. Mostrando tratar-se de um composto de fórmula molecular  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ .

Com os dados acima chegou-se a duas possíveis estruturas:



XXXVI



XLV

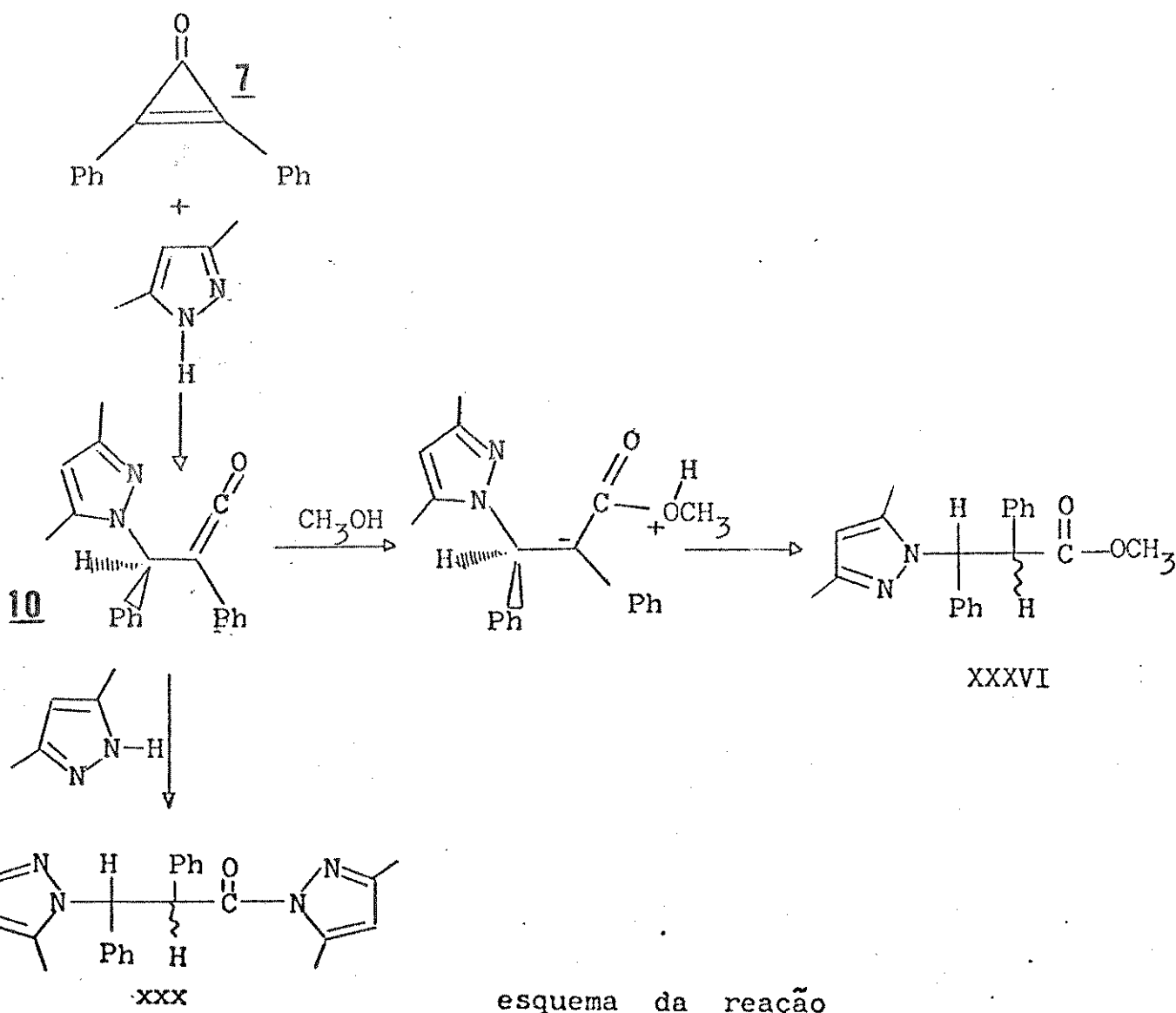
Para eliminar uma das possíveis estruturas comparou-se os dados de rmp do composto obtido com aqueles obtidos para a cetona XXX. Diante da semelhança entre os deslocamentos químicos e das constantes de acoplamento, foi possível optar pela estrutura XXXVI. Se o pirazol estivesse ligado a carbonila, por certo ter-se-ia observado uma das metilas em campo mais baixo que o esperado, devido ao efeito de desblindagem causado pela carbonila.

O composto eluído com uma mistura de benzeno e éter (95:5 v/v) foi identificado como sendo o 3,5-dimetilpirazol (0,050g): pf  $105-107^\circ\text{C}$ ; iv (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3200, 2400, 1595, 1435, 1305.

A eluição com benzeno-éter (85/15 v/v) rendeu 0,085g de um sólido branco correspondente a uma mistura dos dois diastereoisômeros da cetona XXX(22%).

#### IV.7 Mecanismo da reação

Quando se fez reagir a difenilciclopropenona com o pirazol mais impedido, o 3,5-dimetilpirazol em metanol como solvente, notou-se principalmente a formação do éster XXXVI e da cetona XXX como produto secundário. A formação do éster XXXVI pode ser explicada em função do impedimento estereoquímico que as metilas do pirazol do intermediário 10 representam à aproximação de uma nova molécula de 3,5-dimetilpirazol, o que favoreceu a participação do metanol como nucleófilo na formação do éster XXXVI.



#### IV.6.2 Reação com 3(5)-aminopirazol

O mecanismo da reação de 7 com os 1-H-pirazóis sugeriu a formação de um intermediário muito reativo o ceteno A. Com o objetivo de avaliar o potencial deste sistema na síntese de compostos bicíclicos, escolheu-se um pirazol adequadamente substituído com um segundo grupo funcional capaz de interceptar este intermediário.

Preparou-se uma solução de difenilciclopropenona e 3(5) aminopirazol em metanol, deixando-se em repouso à temperatura ambiente durante 72 horas. O solvente evaporado num rotavaporador forneceu um sólido pastoso, que triturado com clorofórmio proporcionou o isolamento de 0,109g de um sólido branco de ponto de fusão 211-212°C.

A elucidação da estrutura do sólido foi baseada em dados espectrais de iv e rmp.

Em  $\delta$  4,60 com integração correspondente a um próton, notou-se um dubleto com constante de acoplamento  $J = 6,6$  Hz.

Em  $\delta$  5,74 com integração indicando um próton, observou-se novamente um dubleto com constante de acoplamento  $J = 6,6$  Hz.

Em  $\delta$  5,82 com integração de um próton, observou-se um dubleto com constante de acoplamento  $J = 2,2$  Hz, que foi atribuído ao próton da posição 4 do anel proveniente do 3(5)-aminopirazol.

Na faixa entre  $\delta$  6,60 e 7,30 com integração correspondente a dez prótons, observou-se um multiplete que foi relacionado a duas fenilas.

Em  $\delta$  7,45 com integração correspondente a um próton, observou-se um dubleto com constante de acoplamento  $J = 2,2$  Hz, que foi relacionado ao próton da posição 5 do anel proveniente do 3(5)-aminopirazol.

Em  $\delta$  8,64 com integração de um próton, observou-se um

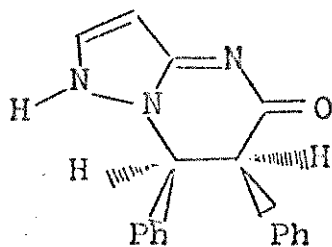
singleto largo que foi atribuído como sendo de um próton sôbre nitrogênio, que desapareceu com  $D_2O$ .

O espectro de iv em KBr apresentou as seguintes absorções principais: 3209, 1679, 1591 e  $1530\text{ cm}^{-1}$ .

A análise elementar revelou a seguinte composição centesimal: C-74,71, H-5,24, N-14,52. Mostrando tratar-se de um composto de fórmula molecular  $C_{18}H_{15}N_3O$ .

Para os sinais em  $\delta$  4,60 e 5,74 pode-se sugerir que os prótons estão acoplados, e a estereoquímica por eles apresentadas deve ser axial-equatorial, a mesma daquela apresentada pelos prótons das posições 3 e 4 do biciclo formado na reação de 2-aminopiridina e 2, pois apresentam deslocamentos químicos e constantes de acoplamento quase idênticos<sup>20</sup>.

Com os dados acima chegou-se a seguinte estrutura :



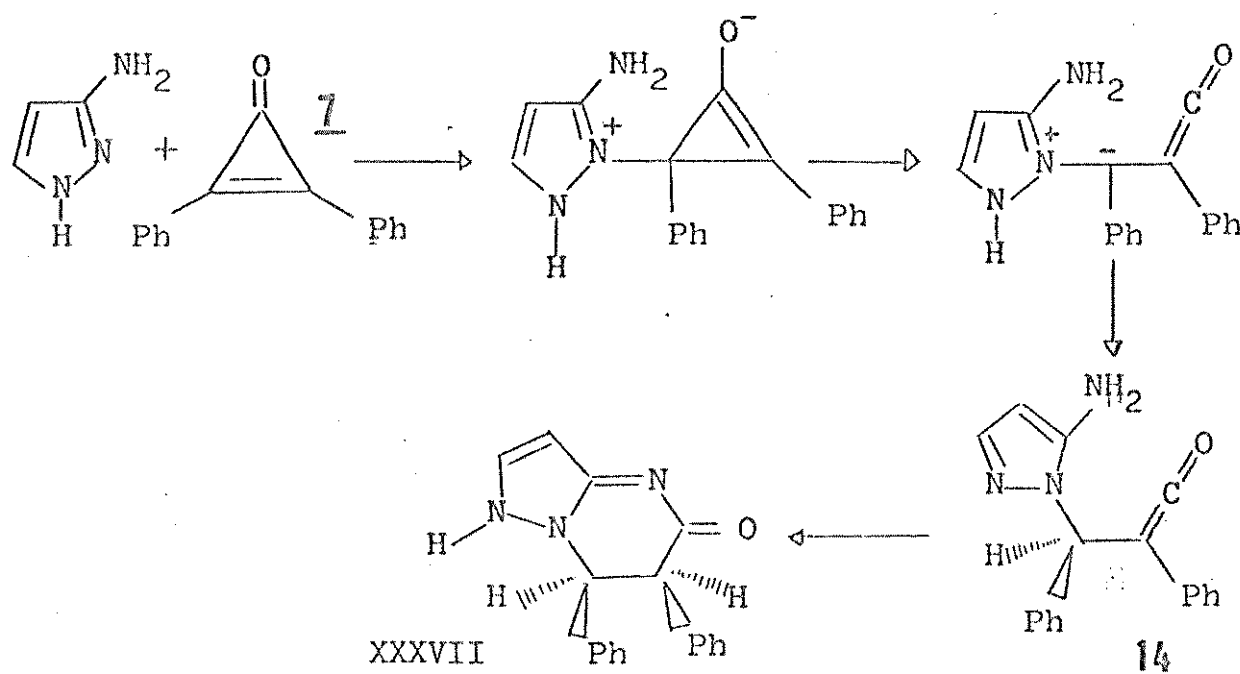
XXXVII

A fração solúvel concentrada num rotavaporador forneceu um óleo amarelo, cujo rmp mostrou tratar-se de uma mistura muito complexa, que não pode ser resolvida.

A reação acima foi repetida com a metilfenilciclopropenona em substituição a difenilciclopropenona. Um rmp do bruto da reação mostrou tratar-se de uma mistura muito complexa, que não pode ser resolvida.

IV.8 Mecanismo da reação

A difenilciclopropenona reage com o 3-aminopirazol em metanol à temperatura ambiente, segundo o mecanismo da adição conjugada (Michael). Neste caso observou-se um ataque nucleofílico intramolecular do grupo amino do pirazol do intermediário 14 sobre o ceteno para formar o composto bicíclico XXXVII.



esquema da reação

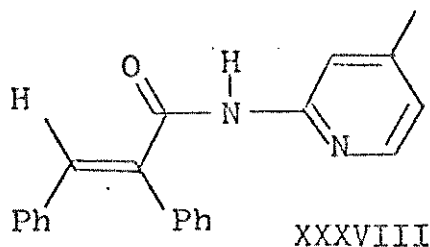
V. Reações de competição entre o pirazol, 2-amino-4-metilpiridina e 2-aminotiazol com a difenilciclopropenona

Com o objetivo de comparar os resultados das reações de competição entre pirazóis, 2-aminopiridinas e 2-aminotiazol com a metilfenilciclopropenona, com aqueles envolvendo a possível participação de um intermediário ceteno, as reações acima foram repetidas com a difenilciclopropenona (7) em substituição a metilfenilciclopropenona (1).

V.1 Reação processada em éter etílico

V.1.1 Reação de competição entre pirazol e 2-amino-4-metilpiridina com a difenilciclopropenona

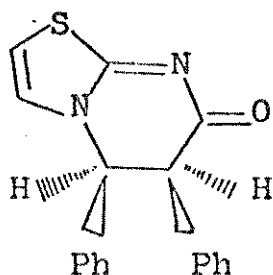
Dissolveu-se o pirazol e o 2-amino-4-metilpiridina em éter etílico e adicionou-se a difenilciclopropenona. A solução resultante foi deixada em repouso à temperatura ambiente por 72 horas. Após este tempo o solvente evaporado num rotavaporador forneceu um óleo, que tratado com uma mistura de diclorometano e éter de petróleo, rendeu um sólido cujo rmp em  $\text{CDCl}_3$  mostrou tratar-se do composto XXXVIII<sup>9</sup> (83%): pf 131-133°C; rmp( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 2,35(3H, s), 6,8(1H, d, J=5 Hz), 7,0-7,5(10H, m), 7,9(1H, sl), 8,0(1H, s), 8,1(1H, d, J=5 Hz), 8,3(1H, s). A fração solúvel foi concentrada num rotavaporador e transferida para uma coluna cromatográfica de Florisil<sup>R</sup>. Eluída com benzeno permitiu o isolamento da cetona XXXIII (11%) como uma mistura diastereoisomérica: pf: 159-169 °C ; iv(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1716, 1490, 1415.



V.1.2 Reação de competição entre pirazol e 2-aminotiazol com a difenilciclopropenona

Dissolveu-se o pirazol e o 2-aminotiazol em éter etílico e juntou-se a difenilciclopropenona. A solução foi deixada em repouso à temperatura ambiente durante 72 horas. O sólido insolúvel formado foi separado por filtração e lavado com éter, rendendo 0,245g de um sólido branco cujo rmp em  $\text{CDCl}_3$  mostrou tratar-se do composto XXXIX<sup>21</sup>. A fração solúvel foi concentrada e transferida para uma coluna de Florisil<sup>R</sup>.

Eluída com benzeno permitiu o isolamento da cetona XXXIII(20%):pf 166-172°C;iv(KBr,cm<sup>-1</sup>) 1716,1490,1415,1389,1356.



XXXIX

#### CONCLUSÃO

A grande incorporação de pirazol nas reações de competição com a metilfenilciclopropanona(1), deve ser atribuída a formação de intermediários ciclopropanonas relativamente estáveis, resultantes da reação no C-Me. Já nas reações de competição com difenilciclopropanona(7) em substituição a metilfenilciclopropanona revelam que a inerente superioridade nucleofílica dos aminotiazóis e das aminopiridinas favorecem os processos em que há formação irreversível de ceteno.



## PARTE EXPERIMENTAL

Os pontos de fusão foram determinados num aparelho Hoover-Unimelt, e não sofreram correções.

Os espectros de massa foram obtidos num espectrômetro da Varian modelo 311-A.

Os espectros de ressonância magnética protônica foram obtidos através dos instrumentos Bruker AW-80 e Varian Gemini 300 MHz, utilizando-se tetrametilsilano como padrão interno, e as posições das linhas em unidades de  $\delta$ .

Os espectros de absorção no infravermelho foram obtidos de um instrumento Perkin-Elmer modelo 1600(FTIV).

As análises elementares foram realizadas num Analizador Elementar PE-2400.

## VI Preparação da 3,5-dimetilpirazol-1-carboxiamida<sup>22</sup>

Adicionou-se 0,220g(2 mmol) de semicarbazida-HCl e 0,200g (2 mmol) de acetilacetona em 70 ml de tampão acetato(pH=4,1). A mistura deixada em repouso à temperatura ambiente durante 6 horas forneceu 0,200g(72%) de 3,5-dimetilpirazol-1-carboxiamida: pf 111-113°C; iv(KBr) 3456, 3412, 1719 e 1696  $\text{cm}^{-1}$ ; rmp( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 2,20(3H,s), 2,53(3H,s), 5,90(1H,s), 5,30-6,40(2H, sl).

## VII Preparação do 3,5-dimetilpirazol<sup>23</sup>

Misturou-se 1 ml(2 mmol) de hidrato de hidrazina (95%) em 10 ml de etanol. A solução foi mantida a 15°C num banho de gelo sob agitação, enquanto se adicionou gota a gota 2 ml(2 mmol) de acetilacetona. A solução resultante permaneceu sob agitação por mais 1 hora a 15°C. O solvente evaporado num rotavaporador forneceu um sólido branco amarelado. Este sólido recristalizado com éter de petróleo rendeu 0,135g(69%) de um sólido branco identificado como sendo o 3,5-dimetilpirazol: pf 105-107°C; iv(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3200, 2400, 1595, 1482, 1435, 1305; rmp( $\text{CCl}_4$ ,  $\delta$ ) 2,30(6H,s), 5,60(1H,s), 11,6(1H,sl).

## VIII Reação entre a metilfenilciclopropenona com os pirazóis

### VIII.1 Reação processada em benzêno

#### VIII.1.1 Reação com 3,5-dimetilpirazol

Dissolveu-se (0,144g, 1 mmol) de metilfenilciclopropeno na e (0,192g, 2 mmol) de 3,5-dimetilpirazol em 5 ml de benzeno, deixando-se em repouso à temperatura ambiente durante 6 dias. O solvente evaporado num rotavaporador forneceu um óleo amarelo, que tratado com uma mistura de diclorometano e acetonitrila rendeu 0,329g (98%) de um sólido cristalino incolor, atribuído a cetona XX pelos seus dados espectrais: pf 149-150°C; rmp(CCl<sub>4</sub>, δ) 1,70(6H, s), 2,10(6H, s), 2,30(3H, s), 3,90(2H, s), 5,70(2H, s), 7,10-7,30(5H, m); iv(KBr, cm<sup>-1</sup>) 1741, 1561, 1451, 1345; Análise elementar calculada para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O: C-71,39, H-7,20, N-16,60; obtida: C-70,66, H-7,29, N-16,78.

#### VIII.1.2 Reação com 3(5)-metilpirazol

Uma solução de metilfenilciclopropeno (0,144g, 1 mmol) e 3(5)-metilpirazol (0,164g, 2 mmol) em 5 ml de benzeno, foi deixada em repouso à temperatura ambiente durante 6 dias. O solvente evaporado num rotavaporador forneceu um óleo amarelo cujo rmp em CDCl<sub>3</sub> mostrou a formação da cetona XXI como uma mistura de seus isômeros a, b e c (3:2:2). O óleo amarelo foi transferido para uma coluna de Florisil<sup>R</sup> (5,0g 100-200 mesh), eluída inicialmente com hexano, e posteriormente com hexano-éter (aumentando-se sucessivamente o gradiente). O rmp das principais frações mostrou que a melhor separação conseguida foi ainda uma mistura de dois isômeros, mas na comparação de todos os espectros entre si foi possível designar os deslocamentos químicos para cada um dos isômeros. A soma das massas de todas as frações permitiu calcular o rendimento para a reação (93%). Para a mistura temos: iv(filme, cm<sup>-1</sup>): 1738, 1532, 1450, 1352; rmp(CDCl<sub>3</sub>, δ) 1,75(6H, s, a), 2,05(3H, s, b), 2,24(9H, s, c), 2,38(6H, s, b), 2,49(3H, s, a), 3,64(2H, s, c), 3,79(2H, qAB, J=17 Hz, b),

4,10(2H,s,a), 6,00-6,20(H-aromáticos,m,pirazol,a,b e c), 7,00-7,40(H-aromáticos,m, Ph e pirazol, a,b e c).

#### VIII.1.3 Reação com 4-metilpirazol

Preparou-se uma solução de metilfenilciclopropenona (0,144g,1 mmol) e 4-metilpirazol(0,164g,2 mmol) em 5 ml de benzeno. A solução permaneceu em repouso à temperatura ambiente por 6 dias. A solução amarela resultante foi concentrada e transferida para uma coluna de Florisil<sup>R</sup>(5,0 g, 100-200 mesh) e eluída com benzeno. A evaporação do solvente(100 ml) forneceu 0,290g(94%) de um óleo incolor, cuja estrutura foi atribuída como sendo da cetona XXII baseada em seus dados espectrais: iv(filme,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1742, 1498, 1457, 1345; rmp( $\text{CCl}_4$ ,  $\delta$ ) 2,03(6H,s), 2,22(3H,s), 3,58(2H,s), 7,03-7,20(5H,m), 7,30(2H,s).

#### VIII.1.4 Reação com pirazol

A 5 ml de benzeno juntou-se 0,144g(1 mmol) de metilfenilciclopropenona e 0,136g(2 mmol) de pirazol. A solução permaneceu em repouso à temperatura ambiente durante 6 dias. A solução amarela resultante foi concentrada e transferida para uma coluna de Florisil<sup>R</sup>(5,0g 100-200 mesh) e eluída com benzeno. A evaporação do solvente(100 ml) num rotavaporador forneceu 0,268g(95%) de um óleo incolor, cuja estrutura foi atribuída a cetona XXIII baseada em seus dados espectrais: iv(filme,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1739, 1497, 1412, 1387, 1328; rmp( $\text{CCl}_4$ ,  $\delta$ ) 2,36(3H,s), 3,58(2H,s), 6,29(2H,m), 7,08-7,21(5H,m), 7,33(2H,d,  $J=2,4$  Hz), 7,55(2H,d,  $J=1,2$  Hz).

## VIII.2 Reação com 3,5-dimetilpirazol-1-carboxiamida

Preparou-se uma solução de 0,144g (1 mmol) de metilfenilciclopropenona e 0,278g (2 mmol) de 3,5-dimetilpirazol-1-carboxiamida em 5 ml de benzeno, e procedeu-se um refluxo por 12 dias. A solução resultante deixada em repouso à temperatura ambiente durante 1 dia, forneceu um sólido que foi isolado por decantação e lavado com benzeno (2 x 10 ml). Recristalizado a partir de uma mistura de diclorometano-hexano permitiu o isolamento de uma amostra analítica da amida XXIV 0,224 g (87%): pf 218-220°C;  $\nu$ (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3346, 3198, 1665, 1631, 1551, 1413; rmp ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 1,14 (3H, d,  $J=6,6$  Hz), 2,21 (3H, s), 2,23 (3H, s), 3,55-3,61 (1H, m), 5,17 (1H, d,  $J=9,9$  Hz), 5,48 e 5,70 (2H, 2sl), 5,80 (1H, s), 7,21-7,46 (5H, m); Análise elementar calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ : C-70,00, H-7,46, N-16,33; obtida: C- 70,33, H-7,14, N-16,12;  $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 11.14, 13.71, 16.15, 46.77, 63.94, 85.67, 104.99, 127.58, 127.79, 128.45.

\* A redução da amida XXIV foi realizada em atmosfera de nitrogênio seco. O material de vidro foi cuidadosamente seco, bem como o solvente e os reagentes.

A uma suspensão, agitada e resfriada com gelo, de 0,057 g (1,5 mmol) de  $\text{LiAlH}_4$  em THF (1 ml) foi adicionada aos poucos uma solução de 0,040g (0,14 mmol) da amida XXIV em THF (2 ml), a mistura resultante foi deixada sob agitação durante 5 horas numa atmosfera de nitrogênio. Depois de ser deixada em repouso à temperatura ambiente durante a noite, adicionou-se 2 ml de uma solução de THF em água (1:1 v/v) e 1 ml de uma mistura aquosa de NaOH (10%). A mistura foi agitada por 30' minutos e o precipitado foi separado por filtração. O filtrado foi extraído com éter (3x5 ml). Os extratos etílicos combinados foram lavados com salmoura e secos sobre  $\text{MgSO}_4$ . O solvente foi removido num rotavaporador fornecendo 0,025g de um óleo amarelo, cujo rmp em  $\text{CDCl}_3$  mostrou tratar-se da a-

mina XLIII(58%): rmp( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 0,90(3H,d,J=6 Hz), 1,90-2,00(2H, sl), 2,15(3H,s), 2,18(3H,s), 2,25-2,80(1H,m), 4,82(1H,d,J=9 Hz), 5,70(1H,s), 7,10-7,60(5H,m).

\* A fração solúvel concentrada num rotavaporador forneceu um óleo amarelo, que tratado com uma mistura de diclorometano e éter de petróleo permitiu o isolamento de 0,078g de 3,5-dimetilpirazol-1-carboxiamida: pf 110-112°C, iv(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3456, 3412, 1719, 1696.

IX Reações de competição entre pirazóis, 2-aminopiridinas, 2-aminotiazol e anilina com a metilfenilciclopropenona

IX.1 Reação processada em éter etílico

IX.1.1 Reação de competição entre o pirazol e 2-aminotiazol com a metilfenilciclopropenona

Dissolveu-se o pirazol(0,136g, 2 mmol) e o 2-aminotiazol (0,200g, 2 mmol) em 3 ml de éter etílico e juntou-se a metilfenilciclopropenona(0,144g, 1 mmol), deixando-se em repouso por 72 horas. O sólido branco insolúvel foi separado por filtração e lavado com éter(2x10ml) com rendimento de 80%, cuja estrutura foi atribuída a uma 5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol XXV pelas suas propriedades espectrais: pf 132-133 °C; rmp( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 2,08 e 2,58(2H,qAB,J=13,5 Hz), 2,16(3H,s), 3,00-3,30 (1H,sl), 5,96(1H,d,J=4,8 Hz), 6,33(1H,m), 6,46(1H,d,J=4,8 Hz), 7,20-7,30(6H,m), 7,60(1H,d,J=2 Hz); iv(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1581, 1548, 1266, 1096; Análise elementar calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$ : C-61,51, H-5,16, N-17,94; obtida: C-61,66, H-4,92, N-17,83;  $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 18.73, 40.98, 85.74, 103.33,

106.76, 108.28, 119.64, 126.62, 127.66, 127.94, 131.10, 135.38.

A parte solúvel em éter após evaporação do solvente foi filtrada numa coluna de Florisil<sup>R</sup>(5,0g, 100-200 mesh). A eluição com benzeno(100 ml) permitiu o isolamento da cetona XXIII(20%) rmp(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) 2,30(3H,s), 3,60(2H,s), 6,33(2H,m), 7,10-7,20(5H,m), 7,30(2H,d, J=2 Hz), 7,50(2H, sl).

#### IX.1.2 Reação de competição entre 3,5-dimetilpirazol e 2-aminotiazol com a metilfenilciclopropenona

Dissolvendo-se o 3,5-dimetilpirazol(0,192g, 2 mmol) e o 2-aminotiazol(0,200g, 2 mmol) em 3 ml de éter etílico e juntou-se a metilfenilciclopropenona(0,144g, 1 mmol), deixando-se em repouso à temperatura ambiente durante 72 horas. O sólido branco foi separado por filtração lavado com éter(2x10 ml) com rendimento de 38 %, cuja estrutura foi atribuída a uma 5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol XXVI pelos seus dados espectrais: pf 134-135°C; rmp(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) 2,16(3H,s), 2,21(6H,s), 2,32(2H,qAB, J=12 Hz), 1,80-2,80(1H,sl), 5,87(1H,s), 5,97(1H,d, J=4,8 Hz), 6,59(1H,d, J=4,8 Hz), 7,20-7,30(5H,m); iv(KBr, cm<sup>-1</sup>) 1587, 1541, 1495, 1343; Análise elementar calculada para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>OS: C-63,53, H-5,92, N-16,46; obtida: C-63,38, H-5,78, N-16,42.

A parte solúvel em éter após a evaporação do solvente num rotavaporador forneceu um óleo amarelo, que tratado com uma mistura de diclorometano e acetonitrila rendeu 0,195g(58%) de um sólido cristalino incolor identificado como sendo a cetona XX pelos seus dados espectrais: pf 149-150°C; iv(KBr, cm<sup>-1</sup>) 1741, 1561, 1451, 1345.

IX.1.3 Reação de competição entre pirazol e 2-amino-4-metilpiridina com a metilfenilciclopropenona

Dissolveu-se 0,136g(2 mmol)de pirazol e 0,216g(2 mmol)de 2-amino-4-metilpiridina em 3 ml de éter etílico e juntou-se 0,144 g (1 mmol)de metilfenilciclopropenona. A mistura foi deixada em repouso à temperatura ambiente durante 72 horas. O sólido branco insolúvel separado por filtração e lavado com éter(2x10 ml)proporcionou um rendimento de 38%. Este sólido foi identificado como sendo uma 2,3-dihidroimidazo[1,2-a]piridina XXVII pelos seus dados espectrais: pf 150-151°C; rmp(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) 2,04(3H,d,J=0,9 Hz), 2,05(1H,s), 2,09(3H,s), 2,16 e 2,58 (2H,qAB,J=13,8 Hz), 5,69(1H,dd,J=7 e 1,8 Hz), 6,25(2H,m), 6,77(1H,d,J=7,0 Hz), 7,00-7,20(5H,m), 7,24(1H,d,J=2,7 Hz), 7,54(1H,d,J=1,5 Hz); iv (KBr, cm<sup>-1</sup>) 1655, 1560, 1493, 1390; Análise elementar calculada para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O: C-71,22, H-6,30, N-17,41; obtido: C-70,78, H-6,68, N-17,21; <sup>13</sup>C(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) 18.58, 21.82, 41.41, 77.54, 106.6, 108.40, 113.29, 126.11, 127.46, 129.34, 130,98, 131.06, 139.75.

A parte solúvel em éter após evaporação do solvente num rotavaporador rendeu um óleo amarelo, que foi cromatografado numa coluna de Florisil<sup>R</sup>(5,0g, 100-200 mesh). A eluição com benzeno(100 ml) permitiu o isolamento de um óleo incolor identificado como sendo a cetona XXIII(59%): iv(filme, cm<sup>-1</sup>) 1739, 1515, 1497, 1387.

IX.1.4 Reação de competição entre 3,5-dimetilpirazol e 2-amino-4-metilpiridina com a metilfenilciclopropenona

Dissolveu-se 0,192g(2 mmol)de 3,5-dimetilpirazol e 0,216g (2 mmol)de 2-amino-4-metilpiridina em 3 ml de éter etílico e adicionou



-se 0,144g(1 mmol)de metilfenilciclopropenona.A mistura foi deixada em repouso à temperatura ambiente durante 72 horas.A evaporação do solvente num rotavaporador forneceu um óleo amarelo que tratado com uma mistura de diclorometano e acetonitrila rendeu um sólido cristalino incolor(88%),cuja estrutura foi atribuída a cetona XX pelas suas propriedades espectrais:pf 149-150°C;iv(KBr,cm<sup>-1</sup>)1741,1561,1451 , 1345.

#### IX.1.5 Reação de competição entre pirazol e 2-amino-6-metilpiridina com a metilfenilciclopropenona

Dissolveu-se 0,136g(2 mmol)de pirazol e 0,216g( 2 mmol) 2-amino-6-metilpiridina em 3 ml de éter etílico e juntou-se 0,144 g (1 mmol)de metilfenilciclopropenona.A mistura foi deixada em repouso à temperatura ambiente durante 72 horas.O sólido branco insolúvel foi separado por filtração rendendo 0,257g(82%)como cetona XXVIII;pf 133-135°C;rmp(CDCl<sub>3</sub>, δ )2,20(6H,2 s), 3,70(2H,qAB,J=16 Hz),6,08(1H , d,J=7,6 Hz), 6,20(1H,s), 6,28(1H,m), 6,50(1H,d,J=7,6 Hz), 6,90-7,40 (6H,m),7,60(1H,s1), 7,80(1H,d,J=2 Hz);iv(KBr,cm<sup>-1</sup>)1735, 1603,1583 , 1550;Análise elementar calculada para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O:C-71,22, H- 6,30 , N-17,48;obtida: C-71,23, H-6,20 ,N-17,11.

A fração solúvel em éter após evaporação do solvente num rotavaporador forneceu um óleo amarelo,que foi cromatografado numa coluna de Florisil<sup>R</sup>(5,0 g,100-200 mesh).A eluição com benzeno permitiu o isolamento de um óleo incolor identificado como sendo a cetona XXIII(15%):iv(filme,cm<sup>-1</sup>)1739,1515,1497,1387.

IX.1.6 Reação de competição entre 3,5-dimetilpirazol e 2-amino-6-metilpiridina com a metilfenilciclopropenona

Dissolveu-se 0,192g(2 mmol)de 3,5-dimetilpirazol e 0,216 g (2 mmol)de 2-amino-6-metilpiridina em 3 ml de éter etílico e adicionou-se 0,144g(1 mmol)de metilfenilciclopropenona. A mistura foi deixada em repouso à temperatura ambiente durante 72 horas. A evaporação do solvente num rotavaporador forneceu um óleo amarelo, que tratado com uma mistura de diclorometano e acetonitrila rendeu um sólido cristalino incolor(90%), cuja estrutura foi atribuída a cetona XX pelas suas propriedades espectrais: pf 149-150°C; iv(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1741, 1561, 1451, 1345 ; rmp( $\text{CCl}_4$ ,  $\delta$ ) 1,70(6H,s), 2,10(6H,s), 2,30(3H,s), 3,90(2H,s), 5,70(2H,s), 7,10-7,30(5H,m).

IX.1.7 Reação de competição entre pirazol e anilina com a metilfenilciclopropenona

Dissolveu-se o pirazol(0,136g, 2 mmol) e a anilina(0,186g, 2 mmol) em 3 ml de éter etílico, juntou-se a metilfenilciclopropenona (0,144g, 1 mmol). A mistura foi deixada em repouso à temperatura ambiente durante 24 horas. O solvente evaporado num rotavaporador forneceu um óleo amarelo, cujo rmp sugeriu a formação do composto XXIX : rmp( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 1,90(3H,s), 4,25(2H,s), 7,00-7,40(H-aromático, m).

IX.1.8 Reação de competição entre 3,5-dimetilpirazol e anilina com a metilfenilciclopropenona

O 3,5-dimetilpirazol(0,192g,2 mmol) e a anilina(0,186g , 2 mmol) foram dissolvidos em 3 ml de éter etílico,em seguida juntou-se a metilfenilciclopropenona(0,144g,1 mmol).A mistura permaneceu em repouso à temperatura ambiente durante 72 horas.O solvente evaporado num rotavaporador forneceu um óleo amarelo,que tratado com uma mistura de diclorometano e acetonitrila permitiu o isolamento da cetona XX(86%):pf 149-150°C;iv(KBr,cm<sup>-1</sup>)1741,1561,1451,1345.

X. Reação entre a difenilciclopropenona e os pirazóis

X.1 Reação processada em benzeno

X.1.1 Reação com 3,5-dimetilpirazol

Preparou-se uma solução de difenilciclopropenona(0,206g, 1 mmol) e 3,5-dimetilpirazol(0,192g, 2mmol)em 5 ml de benzeno,deixando-se em repouso à temperatura ambiente durante 72 horas.O solvente evaporado num rotavaporador forneceu um sólido pastoso,que tratado com éter de petróleo rendeu 0,167g(42%)de um sólido branco correspondente ao diastereoisômero majoritário da cetona XXX:pf 161 - 163°C; rmp(CDCl<sub>3</sub>, δ)2,11(3H,s), 2,18(3H,s), 2,20(3H,s), 2,36(3H,s) , 5,75 (1H,s), 5,79(1H,d,J=11,4 Hz), 5,81(1H,s), 6,29(1H,d,J=11,4 Hz),7,00-7,33(10 H,m);iv(KBr,cm<sup>-1</sup>)1716,1554,1455,1376;Análise elementar calculada para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O:C-75,34, H-6,59, N-14,06;obtida:C-75,35 ,H - 6,63, N-13,04; A espectroscopia de massa forneceu um íon molecular correspondete a 398 uma.

11

A fração solúvel concentrada num rotavaporador forneceu um óleo amarelo cujo rmp mostrou tratar-se de uma mistura constituída principalmente de 3,5-dimetilpirazol e traços dos dois diastereoisômeros de cetona XXX. Este material foi cromatografado numa coluna preenchida com Florisil<sup>R</sup> (5,0g, 100-200 mesh) usando uma mistura de benzeno-éter (v/v 95:5) como eluente, para dar 0,036g de um sólido branco identificado como sendo o 3,5-dimetilpirazol: pf 105-107°C, iv (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3200, 2400, 1595, 1482, 1435, 1305.

#### XX.1.2 Reação com 3(5)-metilpirazol

Preparou-se uma solução com difenilciclopropenona (0,206g, 1 mmol) e 3(5)-metilpirazol (0,164g, 2 mmol) em 5 ml de benzeno, deixando-se em repouso à temperatura ambiente por 72 horas. O solvente evaporado num rotavaporador forneceu um óleo amarelo cujo rmp em  $\text{CCl}_4$  mostrou tratar-se de uma mistura diastereoisomérica da cetona XXXI. O óleo tratado com éter de petróleo permitiu o isolamento de 0,130 g de um sólido branco identificado como sendo do diastereoisômero majoritário XXXI (35%): pf 136-138°C; rmp ( $\text{CCl}_4$ ,  $\delta$ ) 2,13 (3H, s), 2,29 (3H, s), 5,81 (1H, d,  $J=11,6$  Hz), 5,84 (1H, d,  $J=1,9$  Hz), 6,04 (1H, d,  $J=2,6$  Hz), 6,09 (1H, d,  $J=11,6$  Hz), 7,00-7,30 (11 H, m), 7,93 (1H, d,  $J=2,6$  Hz); iv (KBr) 1712, 1521, 1452 e 1414.

Um rmp da fração solúvel mostrou uma mistura dos diastereoisômeros da cetona XXXI, que não pode ser resolvida.

#### XX.1.3 Reação com 4-metilpirazol

Misturou-se a difenilciclopropenona (0,206g, 1 mmol) e 4-metilpirazol (0,164g, 2 mmol) em 5 ml de benzeno. A mistura foi deixada em repouso à temperatura ambiente durante 72 horas. A solução amarela resultante foi concentrada e transferida para uma coluna de Florisil<sup>R</sup> (5,0g, 100-200 mesh) e eluída com benzeno (150 ml). O solvente evapora-

rado num rotavaporador forneceu 0,314g(85%)de um sólido branco, cujo rmp em  $\text{CCl}_4$  mostrou a formação da cetona XXXII como uma mistura diastereoisomérica (1:2):rmp( $\text{CCl}_4$ ,  $\delta$ ) 1,90(3H,s,a), 2,00(6H,s,a e b), 5,72(1H,d,J=11,6 Hz,a), 5,75(1H,d,J=11,6 Hz,b), 6,14(1H,d,J=11,6 Hz,b), 6,35(1H,d,J=11,6 Hz,a), 7,00-7,80(prótons aromáticos,m,a e b). A recristalização da mistura com diclorometano e hexano proporcionou uma amostra analítica do diastereoisômero majoritário(0,104g,28%) : pf 114-116°C;rmp( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 1,95(3H,s), 1,98(3H,s), 5,90(1H,d,J=11,6 Hz), 6,29(1H,d,J=11,6 Hz), 7,00-7,18(10H,m), 7,23(2H,s1), 7,50( 2H,s1 ), 7,83(1H,s1);iv(KBr, $\text{cm}^{-1}$ )1725,1500,1457,1422,1385.

#### X.1.4 Reação com pirazol

A reação processou-se dissolvendo a difenilciclopropenona (0,206g,1 mmol) e pirazol(0,136g,2 mmol) em 5 ml de benzeno.A solução permaneceu em repouso à temperatura ambiente durante 72 horas.O solvente foi evaporado num rotavaporador fornecendo um sólido pastoso, que triturado com éter de petróleo permitiu o isolamento da cetona XXXIII(0,280g,82%)como uma mistura de dois diastereoisômeros(na proporção de 1:2 de acordo com o espectro de rmp):pf 151-159°C;iv(KBr ,  $\text{cm}^{-1}$ )1716,1490,1415,1389,1356;rmp( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 5,93(1H,t,J=2,1 Hz,a),6,03(1H,d,J=11,8 Hz,a), 6,68(1H,d,J=11,6 Hz,b),6,20(1H,t,J=2,1 Hz,b),6,21(1H,dd,J=2,8 Hz e 1,4 Hz;a),6,34(1H,dd,J=2,8 e 1,4 Hz,b),6,36(1H, d , J=11,6 Hz,b), 6,53(1H,d,J=11,8 Hz,a),7,10-7,60(m,Ph,a e b),7,65-7,72(prótons sobre anel de pirazol,m,a e b),8,02(1H,d,J=2,8 Hz,a), 8,11(1H,d,J=2,8 Hz, b).A recristalização da mistura com diclorometano e hexano proporcionou uma amostra analíticado diastereoisômero majoritário XXXIII (0,120g,35%):pf 168-170°C;rmp( $\text{CCl}_4$ ,  $\delta$ ) 5,81(1H,t,J=1,8 Hz),5,82(1H,d,J=11,6 Hz), 6,27(1H,dd,J=2,8 e 1,4 Hz),6,41(1H , d , J=11,6 Hz), 7,03-7,42(10 H,m), 7,60(1H,s1), 7,63(1H,s1), 7,65(1H,s1),

7,97(1H,d,J=2,8 Hz);iv(KBr,cm<sup>-1</sup>)1716,1490,1415,1389,1356; Análise elemental calculada para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O:C-73,67, H-5,31, N-16,36 ;obtida : C-73,37, H-5,30, N-15,52.

## X.2 Reação processada em refluxo de benzeno

### X.2.1 Reação com 3,5-dimetilpirazol

Preparou-se uma solução de difenilciclopropenona(0,206 g, 1 mmol) e 3,5-dimetilpirazol(0,192g,2 mmol) em 5 ml de benzeno , e procedeu-se um refluxo por 12 horas.O solvente evaporado num rotavaporador forneceu um sólido pastoso,cujo rmp mostrou a formação da cetona XXX como uma mistura de dois diastereoisômeros na proporção de 1:6 . O sólido pastoso foi triturado com éter de petróleo permitindo o isolamento de 0,139g(35%)de um sólido branco,correspondente ao diastereoisômero mais abundante:pf 161-163°C;rmp(CCl<sub>4</sub>, δ ) 2,09 (3H,s), 2,18(3H,s), 2,19(3H,s), 2,37(3H,s), 5,62(1H,d,J=11,4 Hz ) , 5,63(1H,s), 5,75(1H,s), 6,13(1H,d,J=11,4 Hz),7,00-7,35(10 H , m ) ; iv(KBr,cm<sup>-1</sup>)1716,1554,1455,1376.

A parte solúvel foi concentrada e transferida para uma coluna de Florisil<sup>R</sup>(5,0g g,100-200 mesh) e eluída inicialmente com benzeno(100 ml).A evaporação do solvente rendeu 0,066g(22%)de um sólido amorfo de cor branca,correspondente ao composto XXXIV:pf 75 -77 °C; rmp(CCl<sub>4</sub>, δ )2,00(3H,s), 2,60(3H,s), 5,80(1H,s), 6,90(1H,s), 7,10 - 7,40(10H,m);iv(KBr,cm<sup>-1</sup>)1706,1588,1500,1348.

O 3,5-dimetilpirazol foi eluído com 150 ml de uma mistura de benzeno-éter(v/v 95:5).A evaporação do solvente rendeu 0,032g de um sólido branco:pf 105-107°C;iv(KBr)3200,2400,1595,1498,1435 e 1305 .

### X.2.2 Reação com 3,5-dimetilpirazol-1-carboxiamida

Preparou-se uma solução de 0,206g(1 mmol) de difenilciclopropenona e 0,139g(1 mmol) de 3,5-dimetilpirazol-1-carboxiamida em 5 ml de benzeno, e procedeu-se um refluxo por 10 dias. Deixando-se a solução resultante em repouso por 1 dia, observou-se a deposição de um sólido que separado por filtração rendeu 0,268g(84%) de um sólido branco de ponto de fusão 189-195°C, cujo rmp em  $\text{CDCl}_3$  mostrou a formação da amida XXXV como uma mistura de seus dois diastereoisômeros na proporção de 1:4. Este material foi recristalizado a partir de uma mistura de diclorometano e hexano(95:5 v/v). Inicialmente observou-se a deposição de 0,214g(67%) de um sólido cristalino incolor correspondente ao diastereoisômero majoritário: pf 199-200°C; rmp( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 2,10(6H, s), 4,75(1H, d, J=11,4 Hz), 5,60-6,20(2H, sl), 5,70(1H, d, J=11,4 Hz), 5,75(1H, s), 7,00-7,30(10H, m); iv(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3346, 3194, 1645, 1632, 1551, 1457; Análise elementar calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ : C=75,21, H=6,63, N=13,16; obtida: C=75,69, H=6,12, N=13,60; E.M.(70 ev) revelou a presença do íon molecular( $\text{M}-319^+$ ). Posteriormente houve deposição de 0,054g(17%) de um sólido de cor branca, correspondente ao diastereoisômero minoritário: pf 248-250°C; rmp( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,95(3H, s), 2,10(3H, s), 4,70(1H, d, J=11,4 Hz), 4,90-5,90(2H, sl), 5,94(1H, s), 5,72(1H, d, J=11,4 Hz), 7,20-7,40(10H, m); iv(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3380, 3208, 1680, 1635.

### X.3 Reação processada em metanol

#### X.3.1 Reação com 3,5-dimetilpirazol

Preparou-se uma solução de difenilciclopropenona(0,206g,

1 mmol) e 3,5-dimetilpirazol (0,192g, 2 mmol) em 5 ml de metanol, deixando-se em repouso à temperatura ambiente durante 6 dias. Em seguida o solvente foi evaporado num rotavaporador obtendo-se um sólido pastoso, cujo rmp em  $\text{CCl}_4$  mostrou tratar-se de uma mistura constituída principalmente pelos dois diastereoisômeros do éster XXXVI (1:4) e da cetona XXX (2:3). O material foi cromatografado numa coluna de Florisil<sup>R</sup> (5,0g, 100-200 mesh), inicialmente eluída com benzeno, tomando frações de 1-6 foram combinadas e concentradas até 0,144g (42%) de um sólido branco identificado como sendo do diastereoisômero majoritário do éster pf 131-133°C; rmp ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 2,20 (3H, s), 2,25 (3H, s), 3,60 (3H, s), 4,90 (1H, d,  $J=11,6$  Hz), 5,80 (1H, s), 5,60 (1H, d,  $J=11,6$  Hz), 7,00-7,20 (10H, m); iv (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1738, 1553, 1452; Análise elementar calculada para  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ : C-75,41, H-6,64, N-8,38: obtida: C-75,89, H-6,53, N-8,41.

A eluição com benzeno-éter (95:5 v/v) forneceu 0,050g de um sólido branco identificado como sendo o 3,5-dimetilpirazol: pf 105-107°C; iv (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3200, 2400, 1595, 1482, 1435, 1305.

A eluição com benzeno-éter (85:15 v/v) (100 ml) rendeu 0,085g (22%) de um sólido branco correspondente a uma mistura de diclorometano-éter de petróleo forneceu 0,036g (9,5%) de um sólido branco identificado como sendo do diastereoisômero majoritário: pf 161-163°C; iv (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1716, 1554, 1455, 1376.

### X.3.2 Reação com 3(5)-aminopirazol

Em 5 ml de metanol juntou-se 0,206g (1 mmol) de difenilciclopropenona e 0,083g (1 mmol) de 3(5)-aminopirazol, deixando-se a solução em repouso à temperatura ambiente durante 72 horas. Após este tempo o solvente evaporado num rotavaporador forneceu um sólido pastoso, que triturado com clorofórmio rendeu 0,109g (38%) de um sólido branco identi-



ficado como sendo do composto XXXVII; pf 211-212°C, rmp(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) 4,60 (1H,d,J=6,6 Hz), 5,64(1H,d,J=6,6 Hz), 5,81(1H,d,J=2,2 Hz), 6,60-7,23 (10H,m), 7,45(1H,d,J=2,2 Hz), 8,64(1H,s); iv(KBr, cm<sup>-1</sup>) 3209, 1679, 1591, 1530; Análise elementar calculada para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O: C-74,72 ; H-5,24, N-14,52.

XI. Reação de competição entre pirazol, 2-amino-4-metilpiridina com a difenilciclopropenona

XI.1 Reação processada em éter etílico

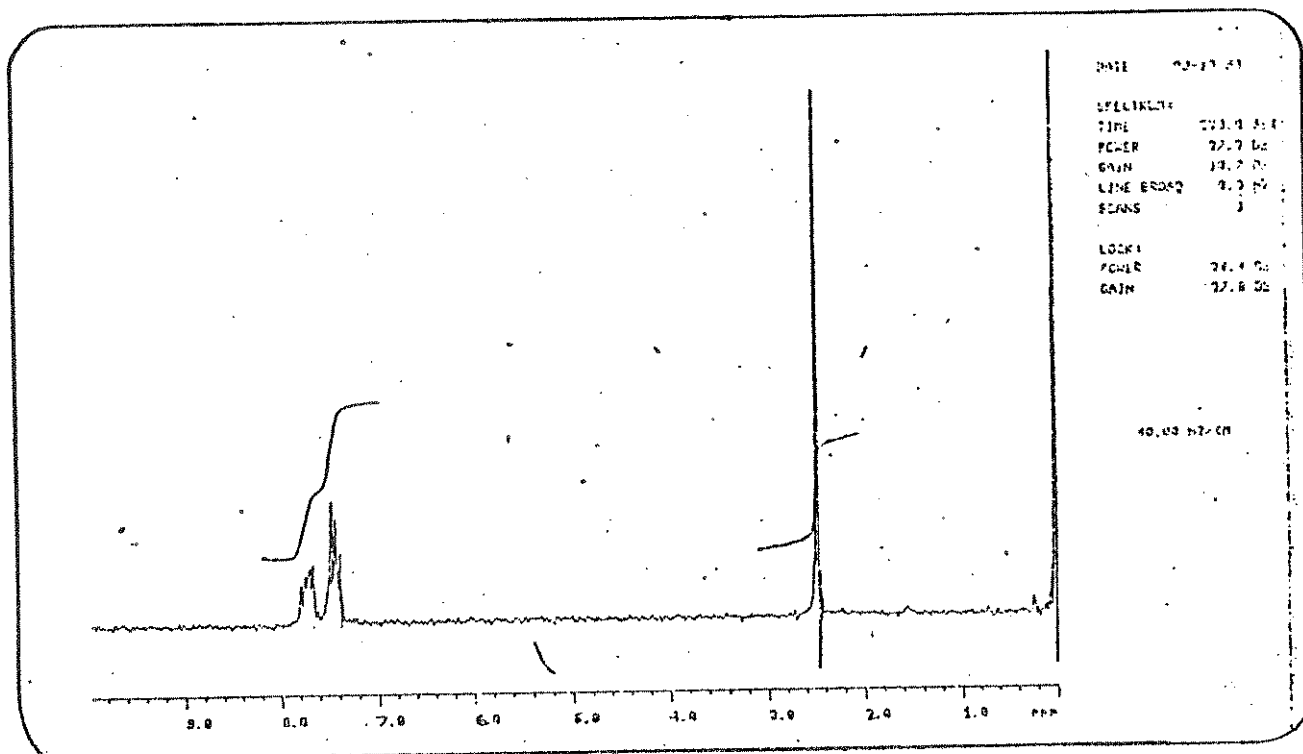
XI.1.1 Reação de competição entre pirazol e 2-amino-4-metilpiridina com a difenilciclopropenona

Dissolveu-se o pirazol(0,136g, 2mmol) e a 2-amino-4-metilpiridina(0,216g, 2 mmol) em 3 ml de éter etílico e juntou-se a difenilciclopropenona(0,206g, 1 mmol), deixando-se em repouso à temperatura ambiente durante 72 horas. A evaporação do solvente num rotavaporador forneceu um óleo amarelo, que tratado com uma mistura de diclorometano e éter de petróleo rendeu 0,260g de um sólido branco, identificado como sendo o composto XXXVIII<sup>9</sup> (83%): pf 131-133°C; rmp(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) 2,35(3H,s), 6,8(1H,d,J=5 Hz), 7,0-7,5(10H,m), 7,9(1H,s), 8,0(1H,s), 8,1(1H,d, J = 5 Hz), 8,3(1H,s). A fração solúvel foi concentrada num rotavaporador e transferida para uma coluna de Florisil<sup>R</sup> (5,0g, 100-200 mesh) e eluída com benzeno(150 ml). A evaporação do solvente permitiu o isolamento da cetona XXXIII (11%) como uma mistura de seus dois diastereoisômeros: pf 159-168°C ; iv(KBr, cm<sup>-1</sup>) 1716, 1490, 1415.

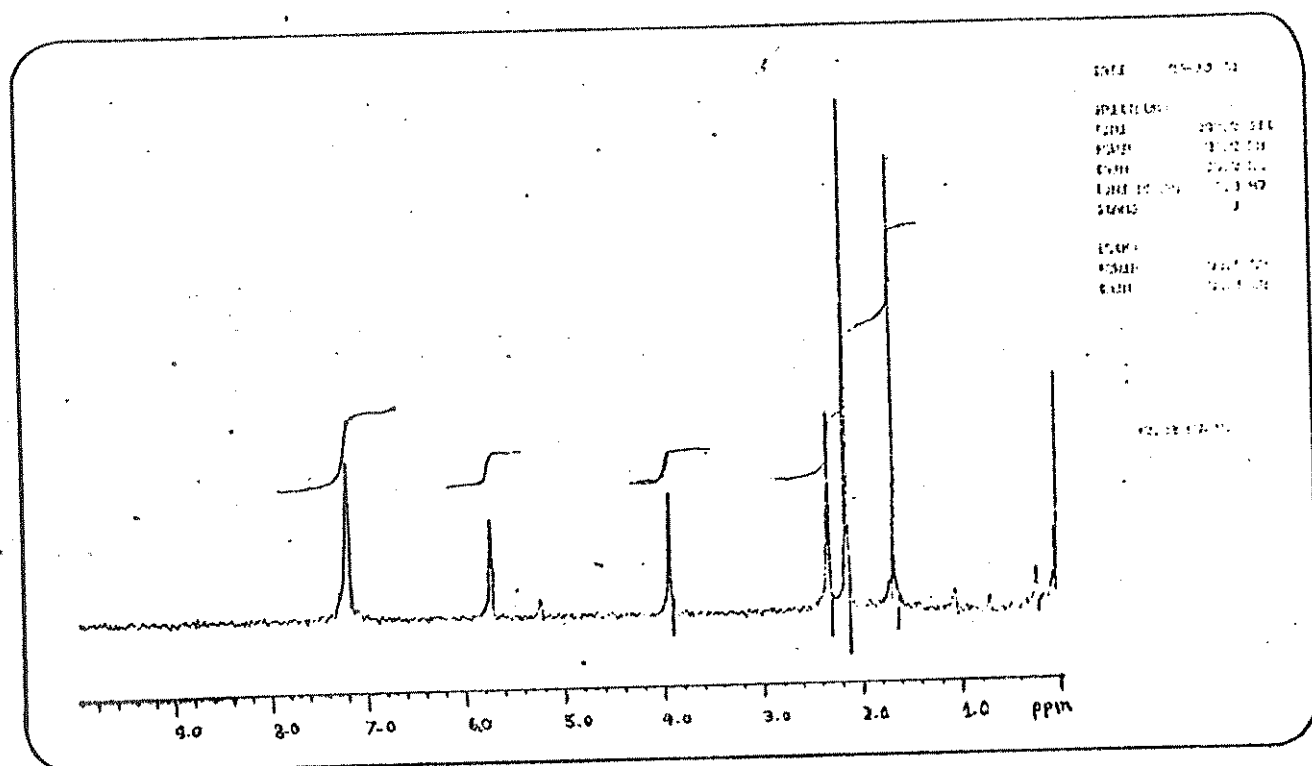
XI.1.2 Reação de competição entre pirazol e 2-aminotiazol com a difenilciclopropenona

Dissolveu-se o pirazol(0,136g,2 mmol)e o 2-aminotiazol (0,,200g, 2 mmol)em 3 ml de éter etílico e adicionou-se a difenilciclopropenona(0,206g,2 mmol),deixando-se a solução em repouso à temperatura ambiente durante 72 horas.O sólido insolúvel formado foi separado por filtração e lavado com éter,rendendo 0,245g de um sólido de cor branca,cujo rmp em  $\text{CDCl}_3$  mostrou tratar-se do composto XXXIX<sup>21</sup> (78%);pf 167-170°C;rmp( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 4,25(1H,d,J=7 Hz), 5,40(1H,d,J=7 Hz), 6,50(1H,d,J=5 Hz), 6,65-7,40(11 H,m). A fração solúvel foi concentrada e transferida para uma coluna de Florisil<sup>R</sup>(5,0g,100-200 mesh).Eluída com benzeno(150 ml)permitiu o isolamento da cetona XXXIII(20%,mistura de diastereoisômeros):pf 166-176°C;iv(KBr, $\text{cm}^{-1}$ )1716,1490, 1415 , 1389,1356.

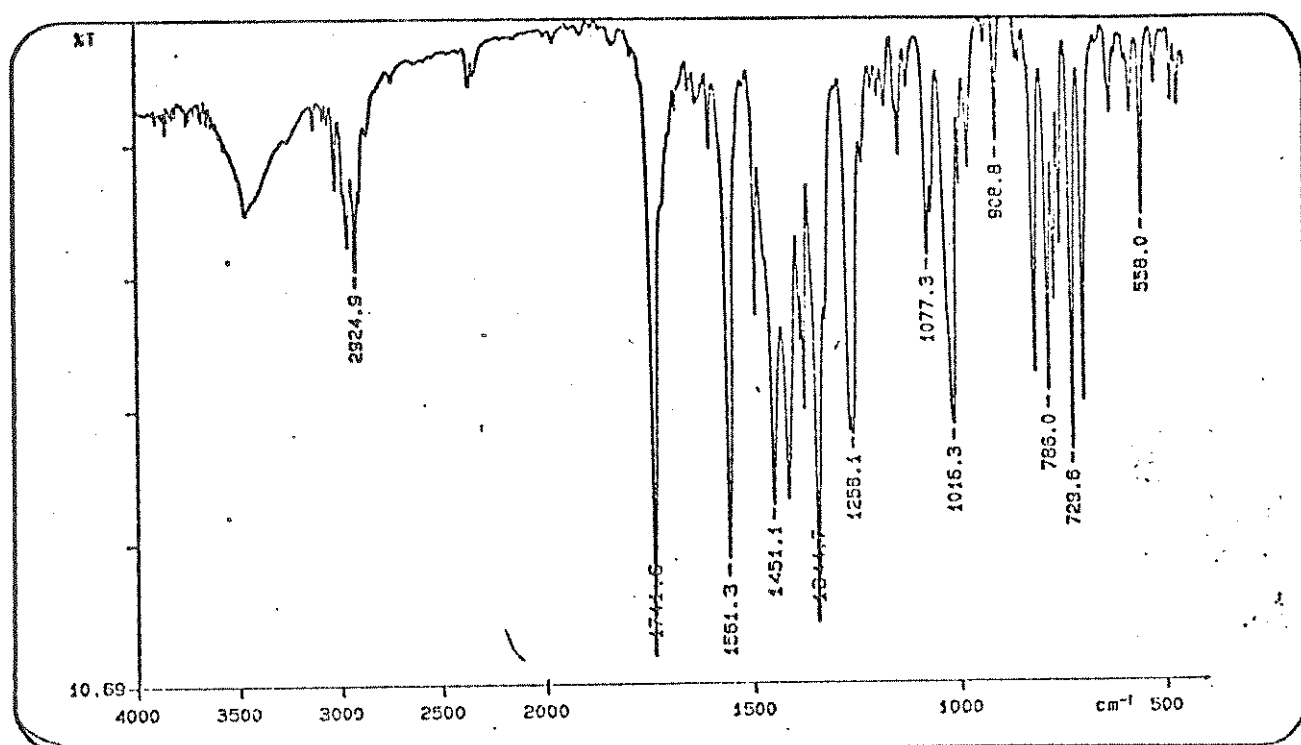
ESPÉCTROS



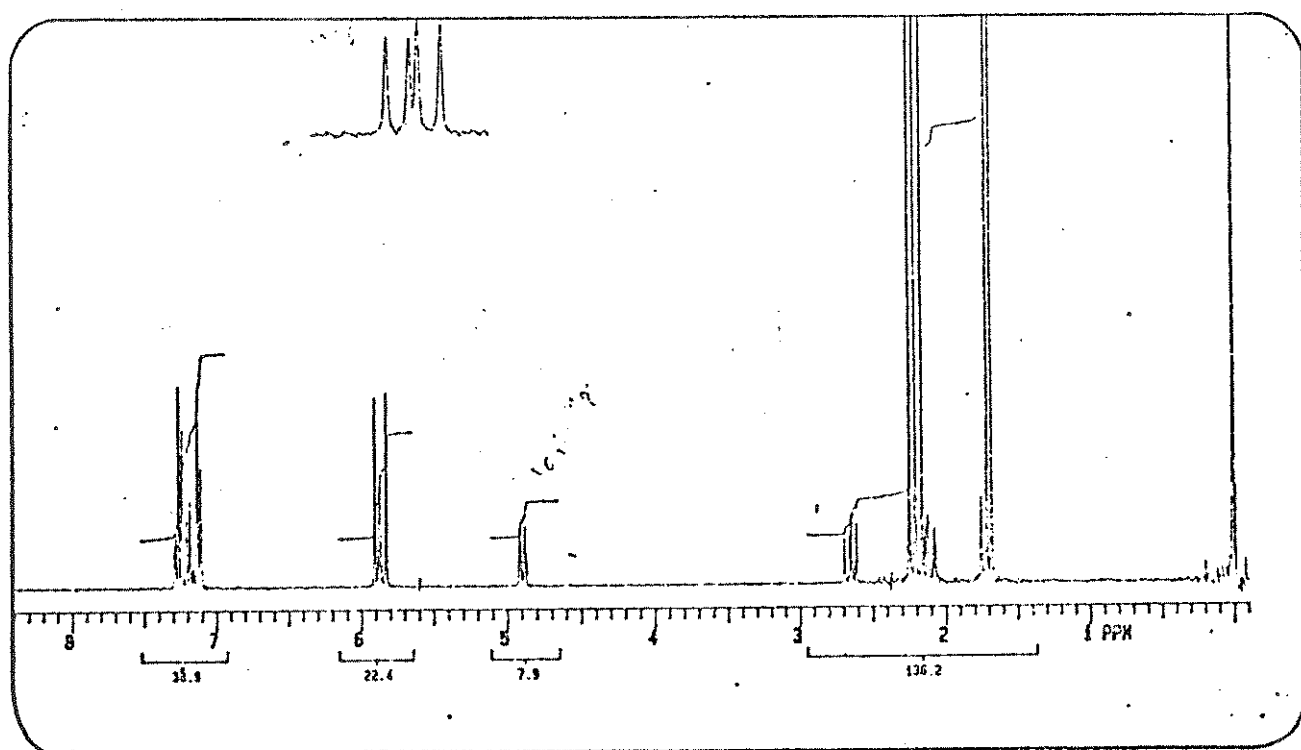
Espéctro 01 : rmp ( $\text{CCl}_4$ ) da metilfenilciclopropenona (1)



Espéctro 02 : rmp ( $\text{CCl}_4$ ) do composto XX

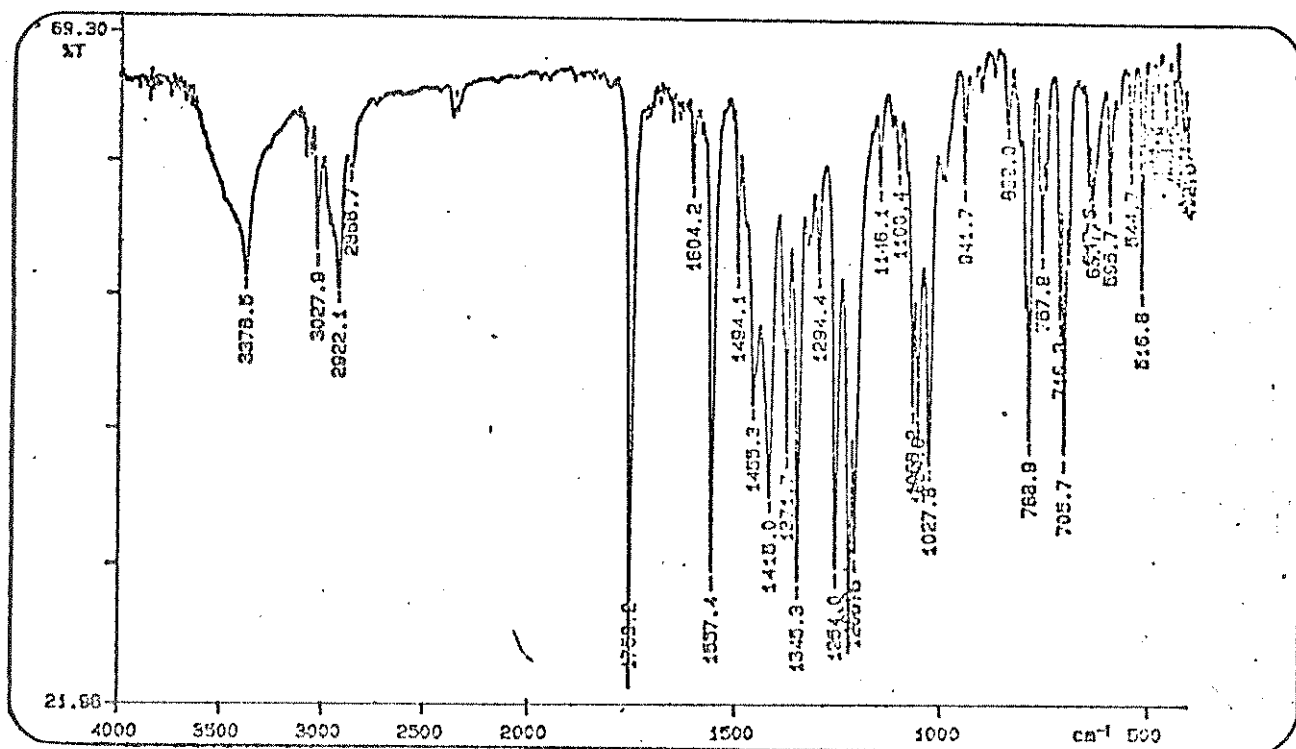


Espéctro 03 : iv (KBr) do composto XX

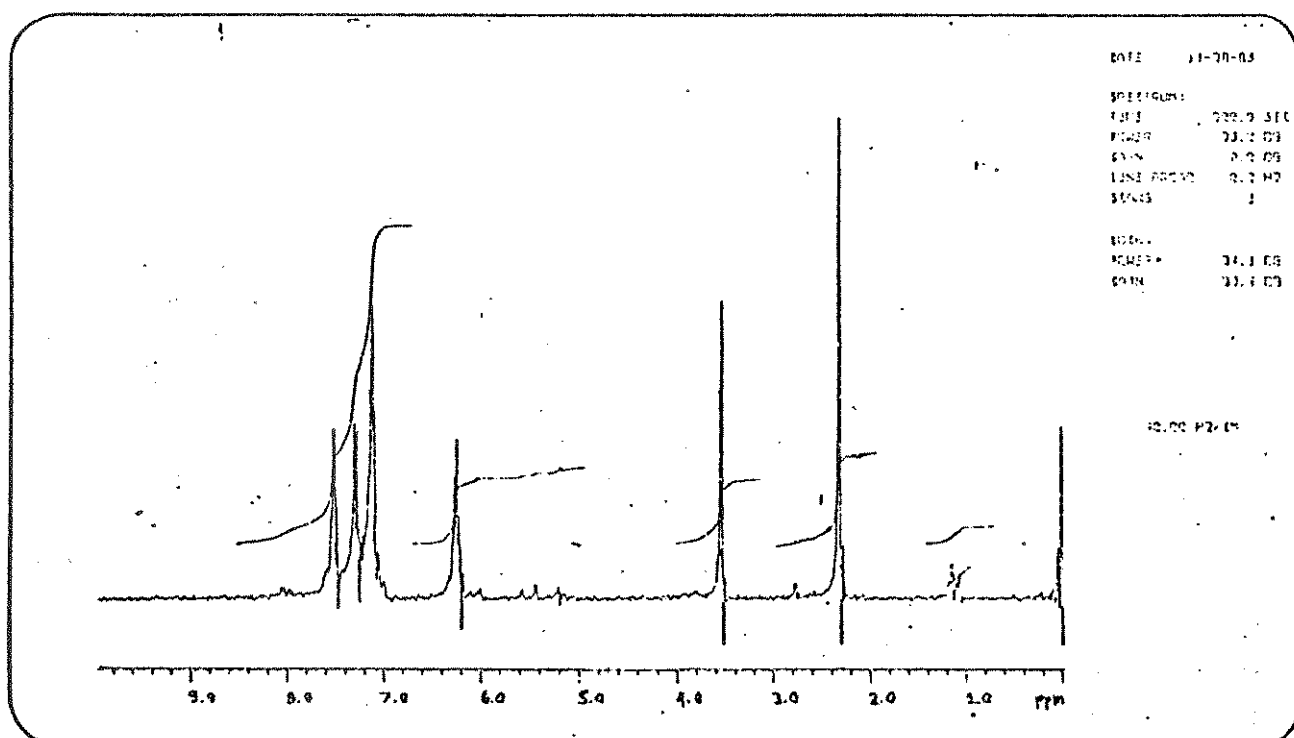


Espéctro 04 : rmp ( $\text{CDCl}_3$ ) do composto XL

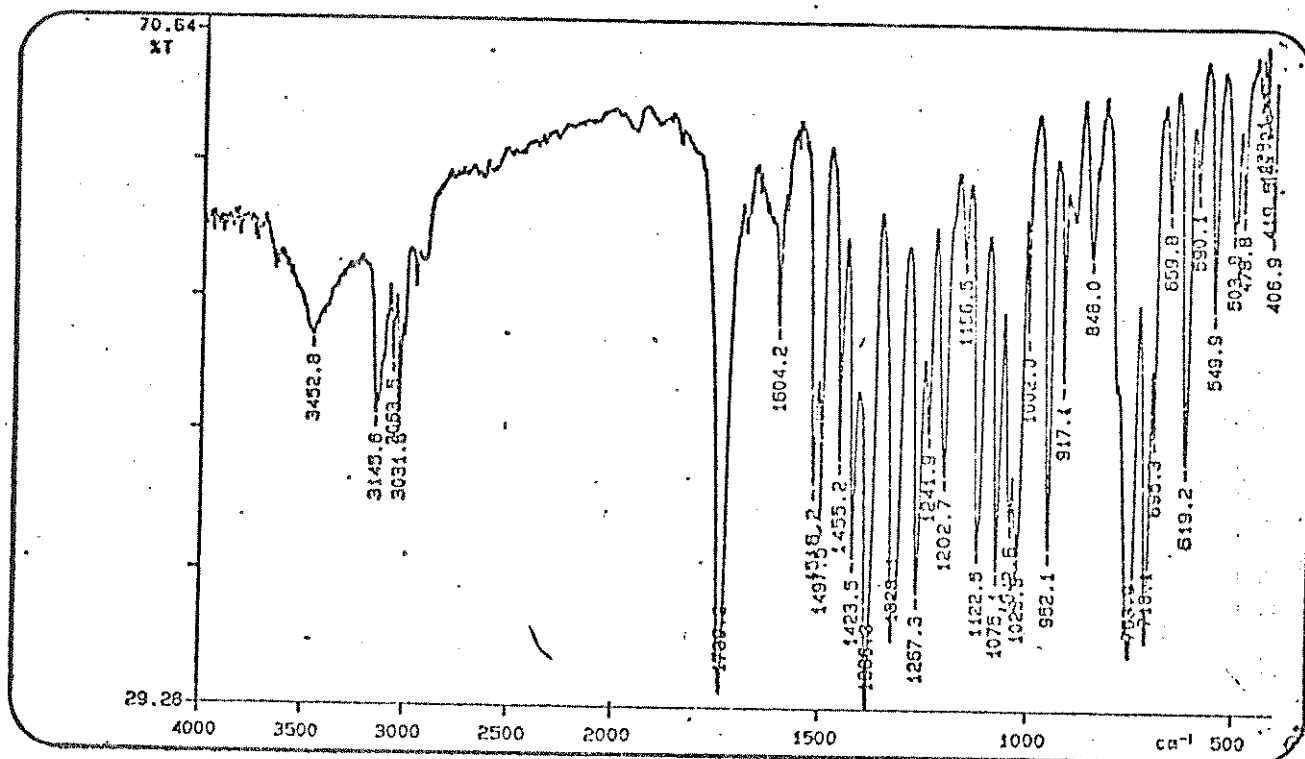




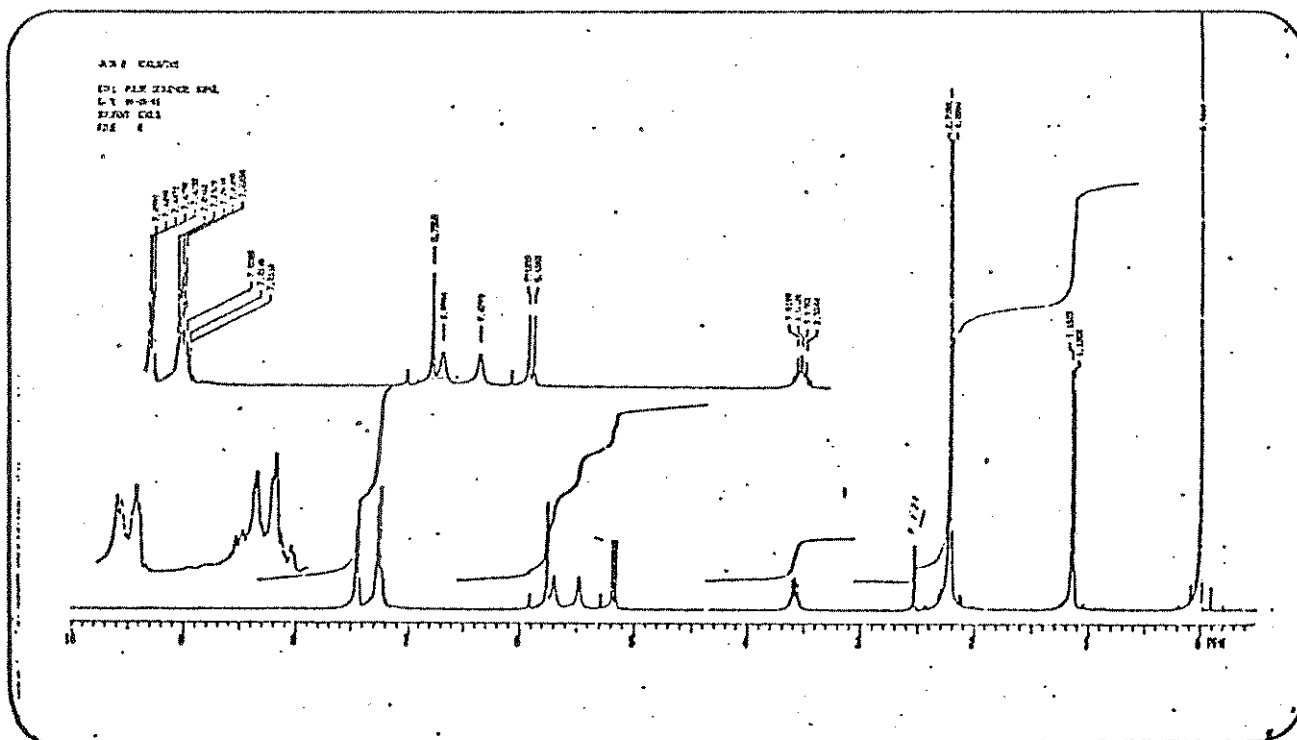
Espéctro 07 : iv (KBr) do composto XLI



Espéctro 08 : rmp (CCl<sub>4</sub>) do composto XXIII



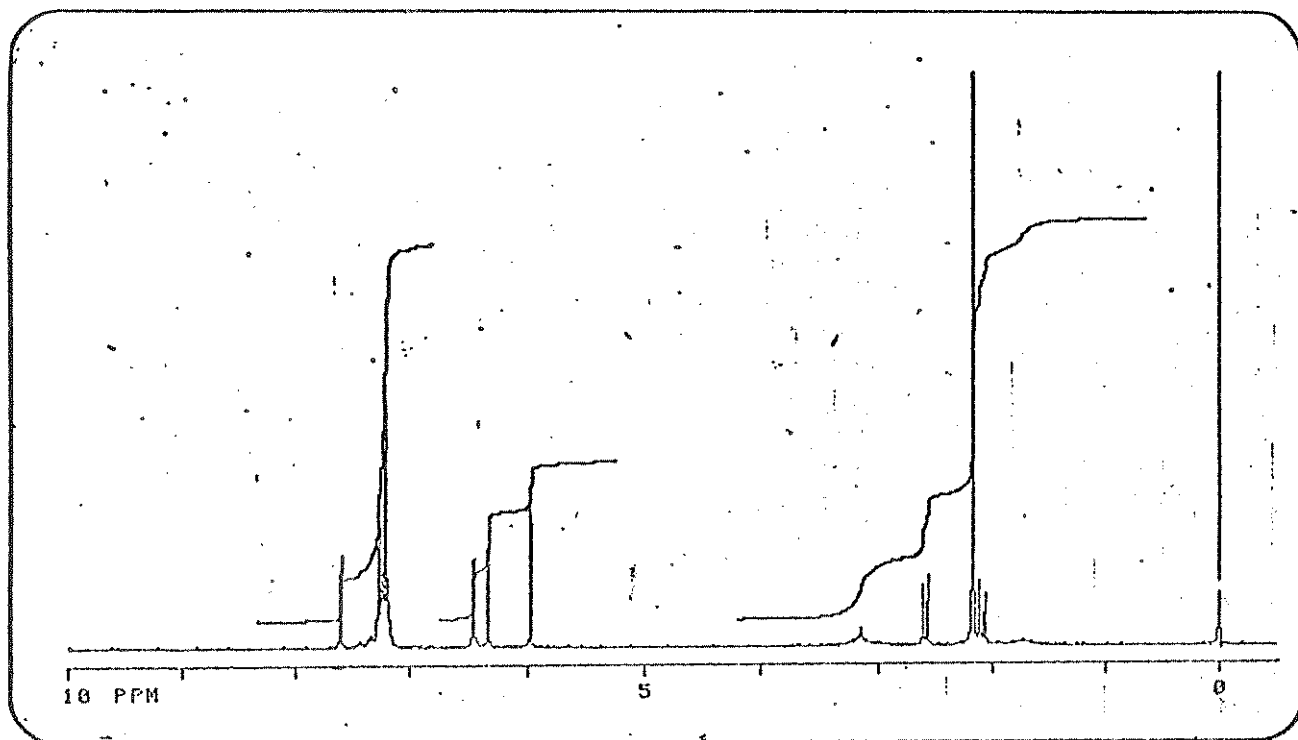
Espéctro 09 : iv ( filme ) do composto XXIII



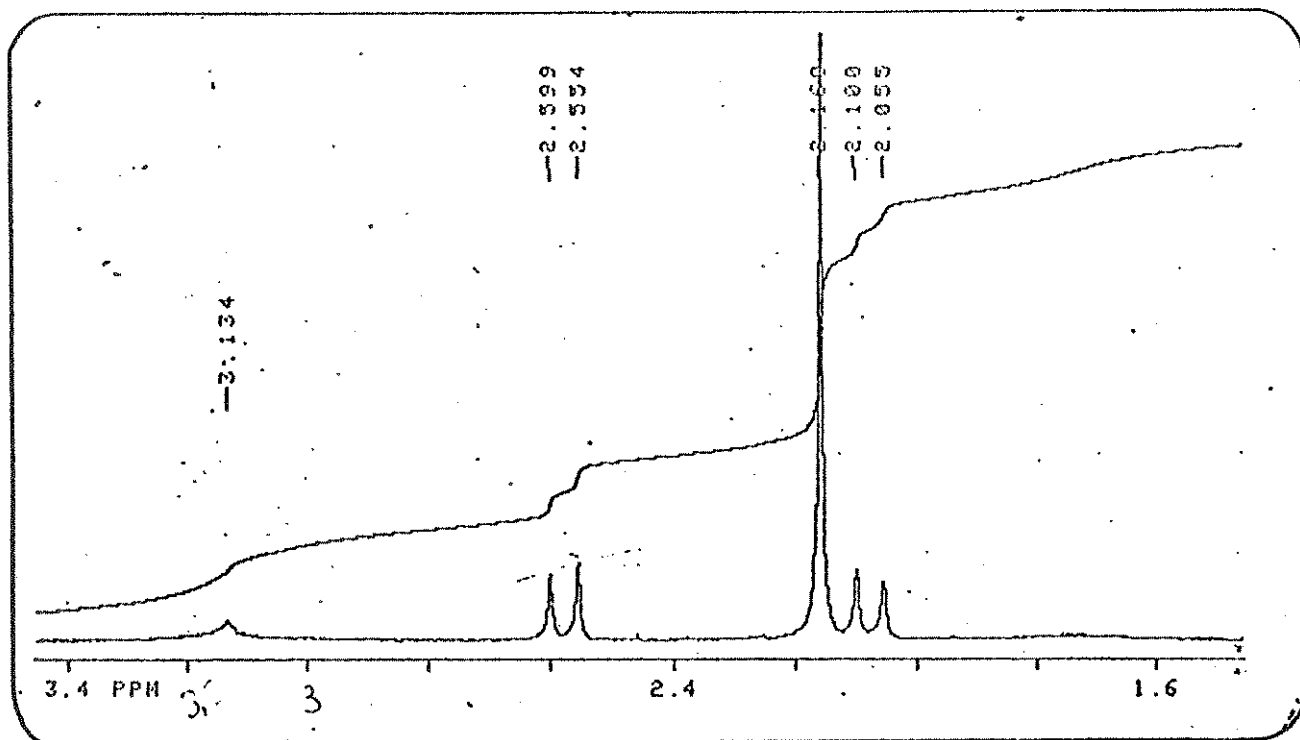
Espéctro 10 : rmp (  $\text{CDCl}_3$  ) do composto XXIV



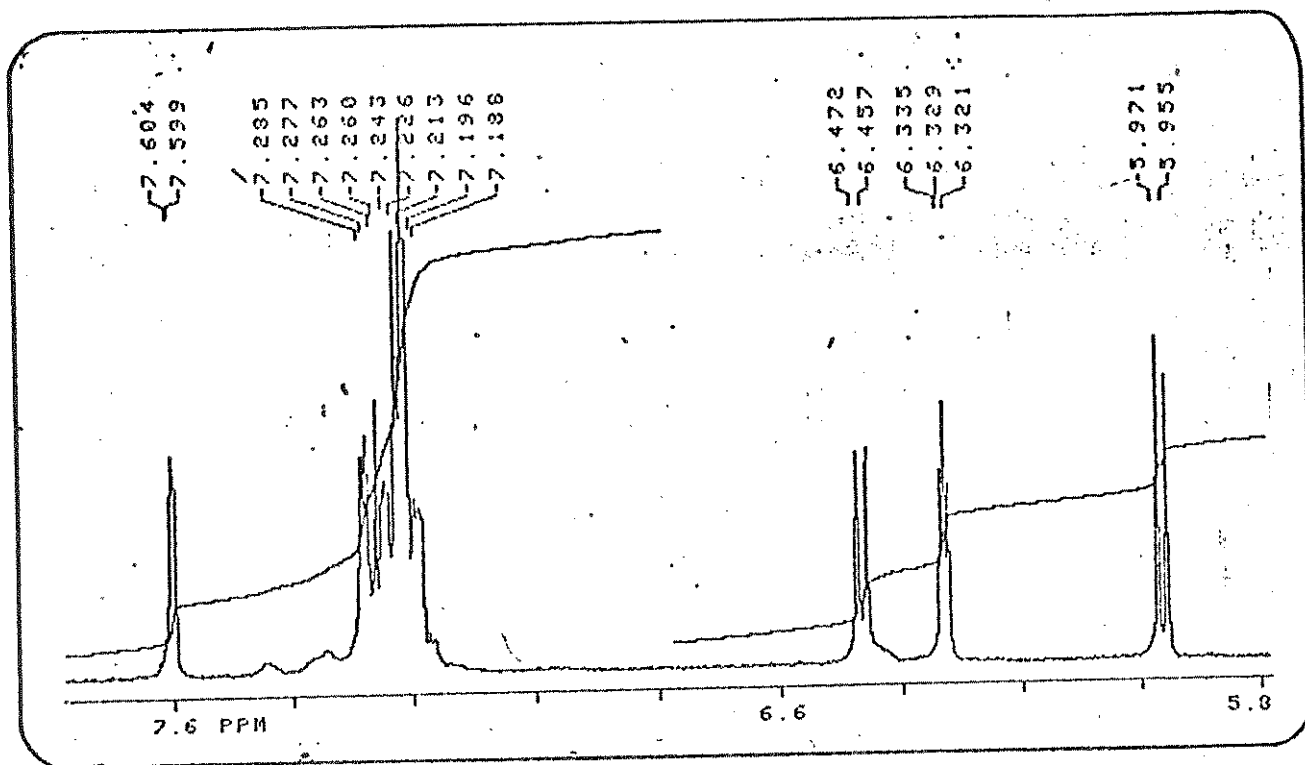




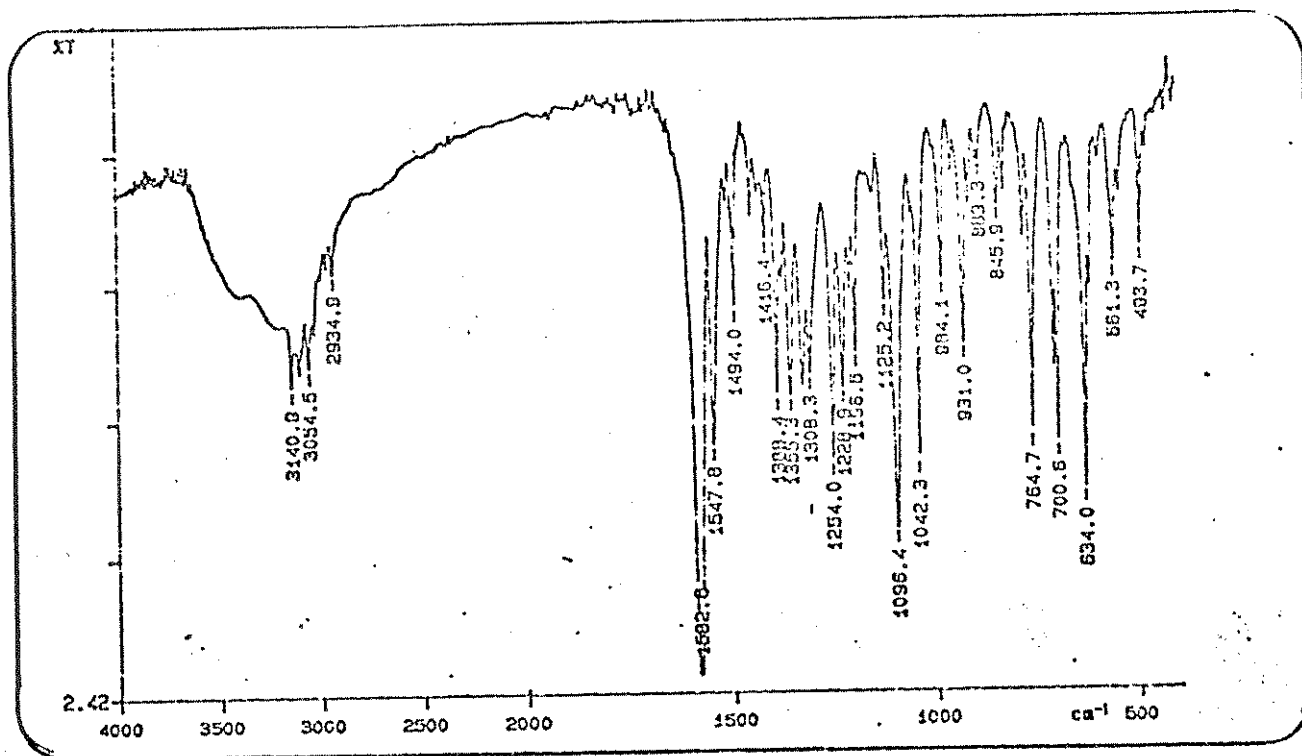
Espéctro 13a: rmp ( $\text{CDCl}_3$ ) do composto XXV



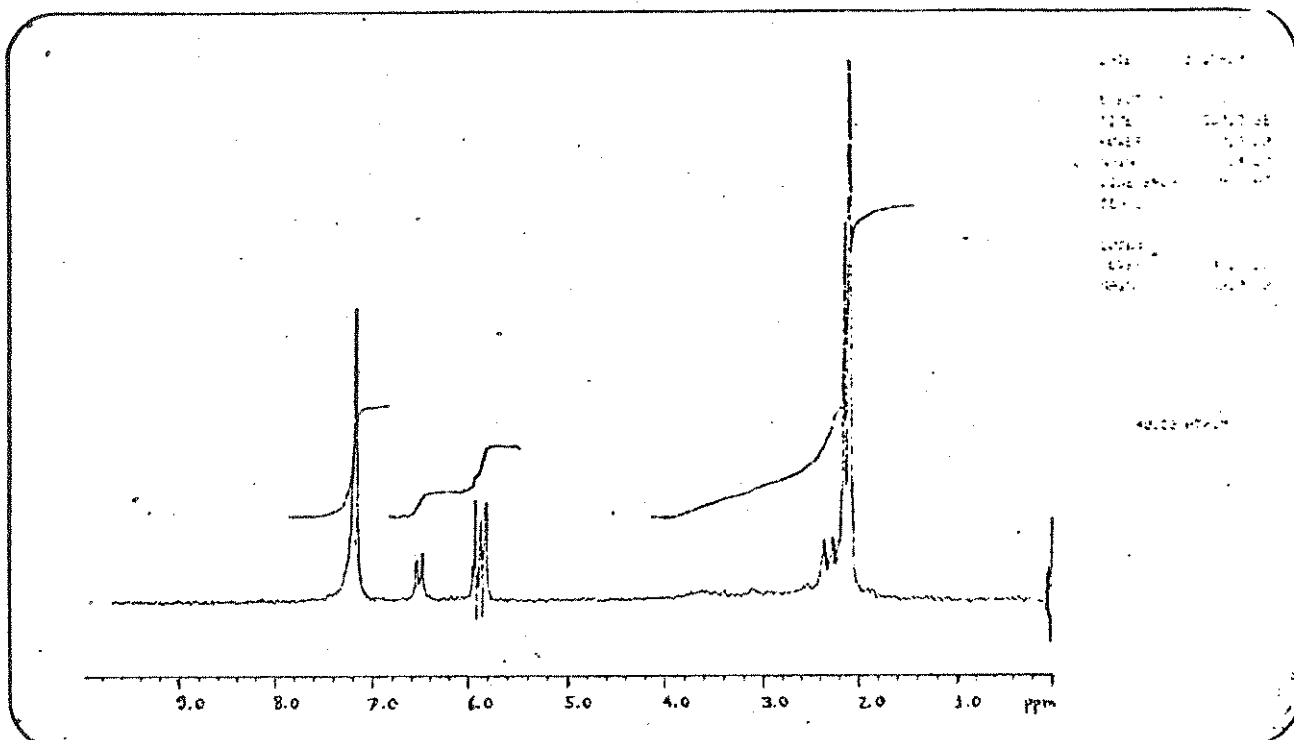
Espéctro 13 b : rmp ( $\text{CDCl}_3$ ) do composto XXV



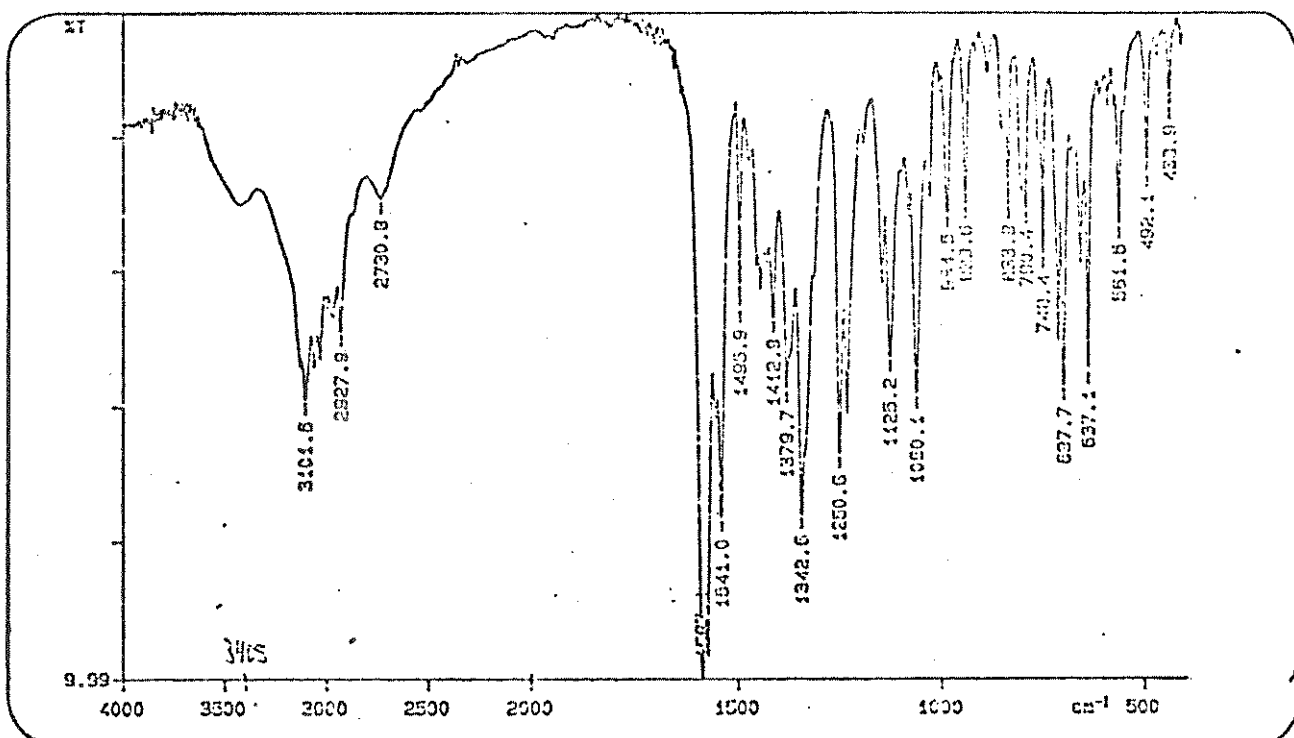
Espéctro 13 c : rmp (CDCl<sub>3</sub>) do composto XXV



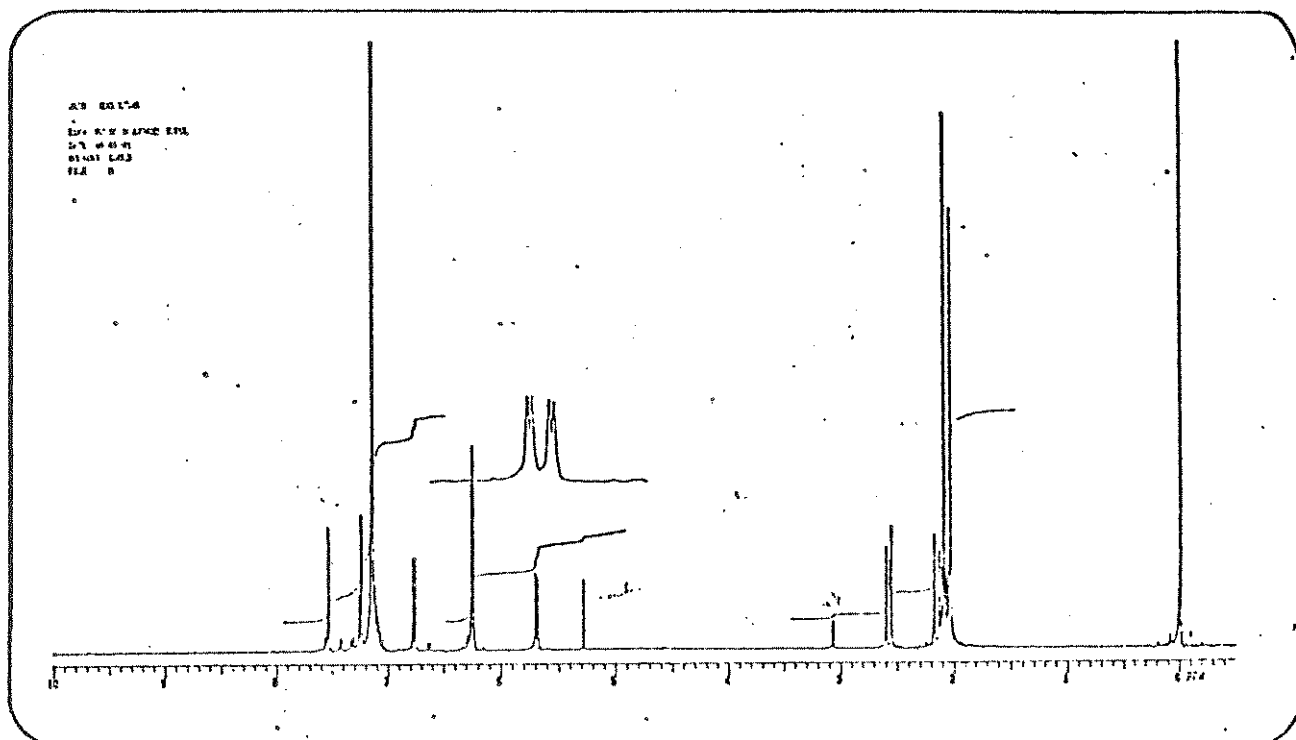
Espéctro 14 : iv (KBr) do composto XXV



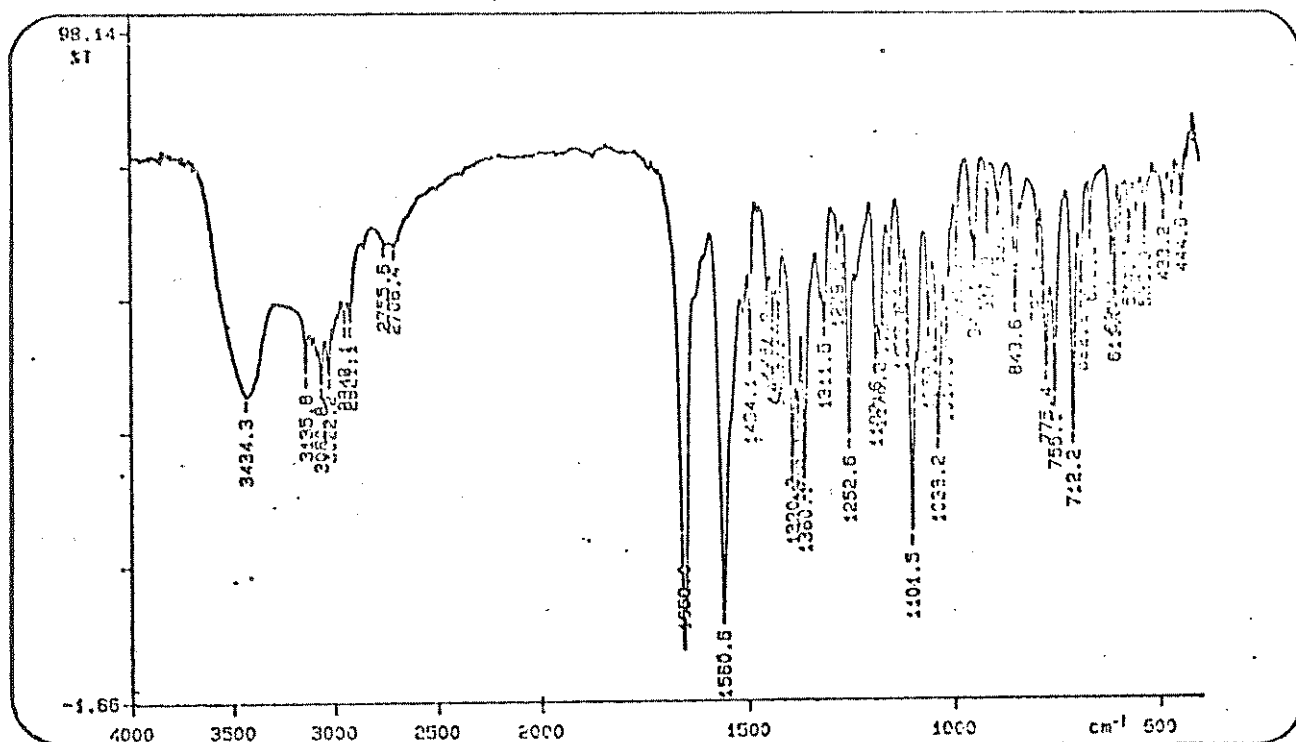
Espéctro15 : rmp ( CDCL<sub>3</sub> ) do composto XXVI



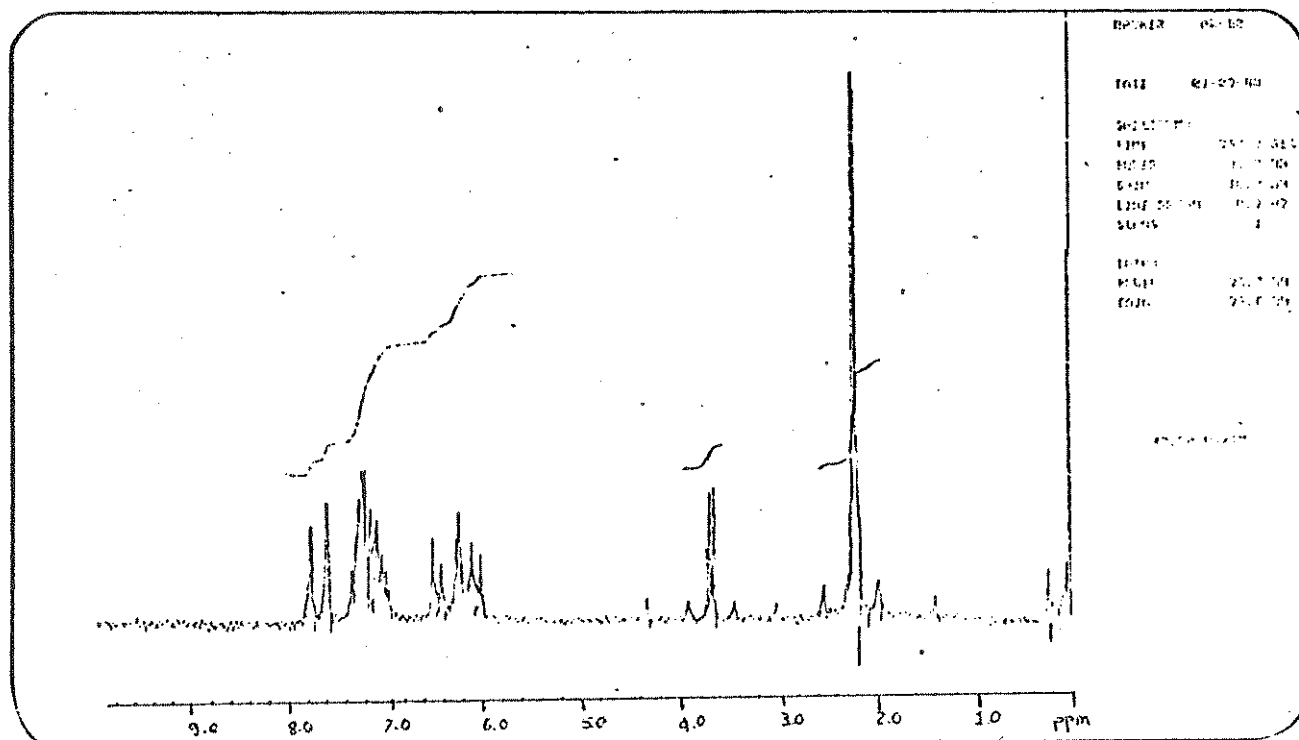
Espéctro 16 : iv ( KBr ) do composto XXVI



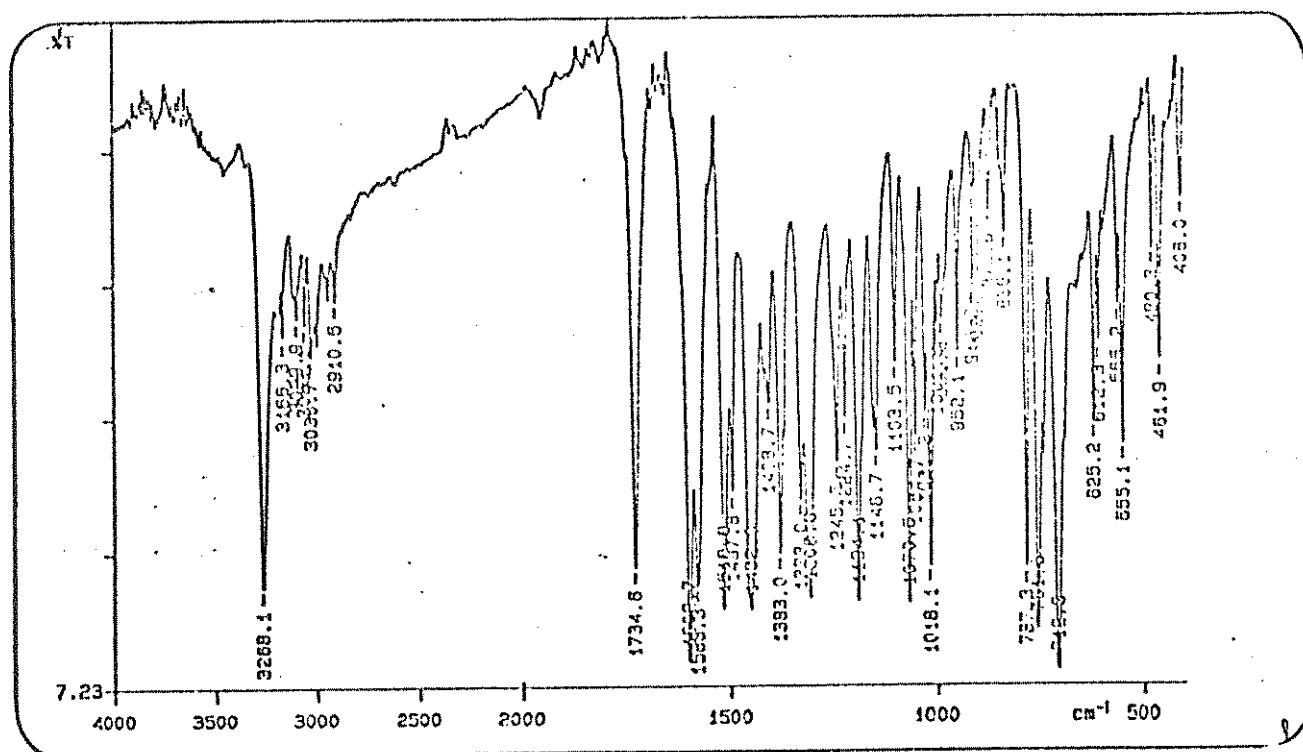
Espéctro 17 : rmp (  $\text{CDCl}_3$  ) do composto XXVII



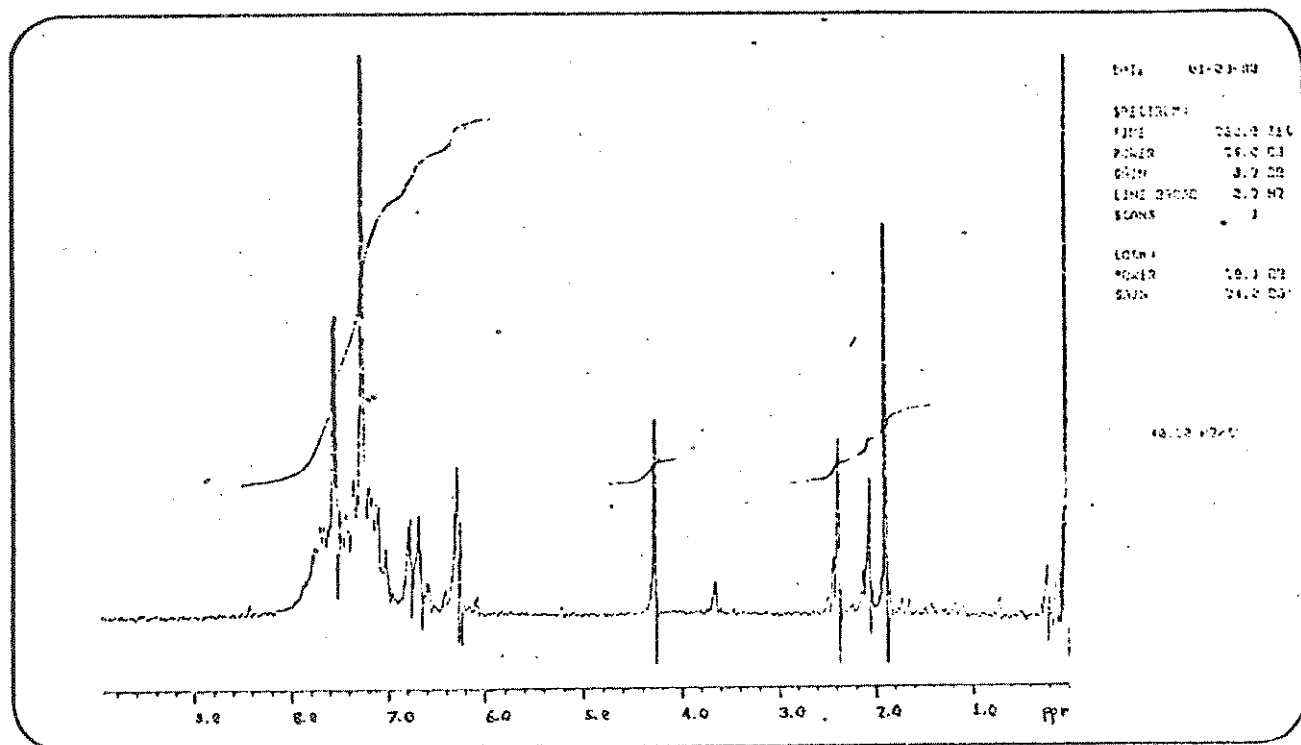
Espéctro 18 : iv ( KBr ) do composto XXVII



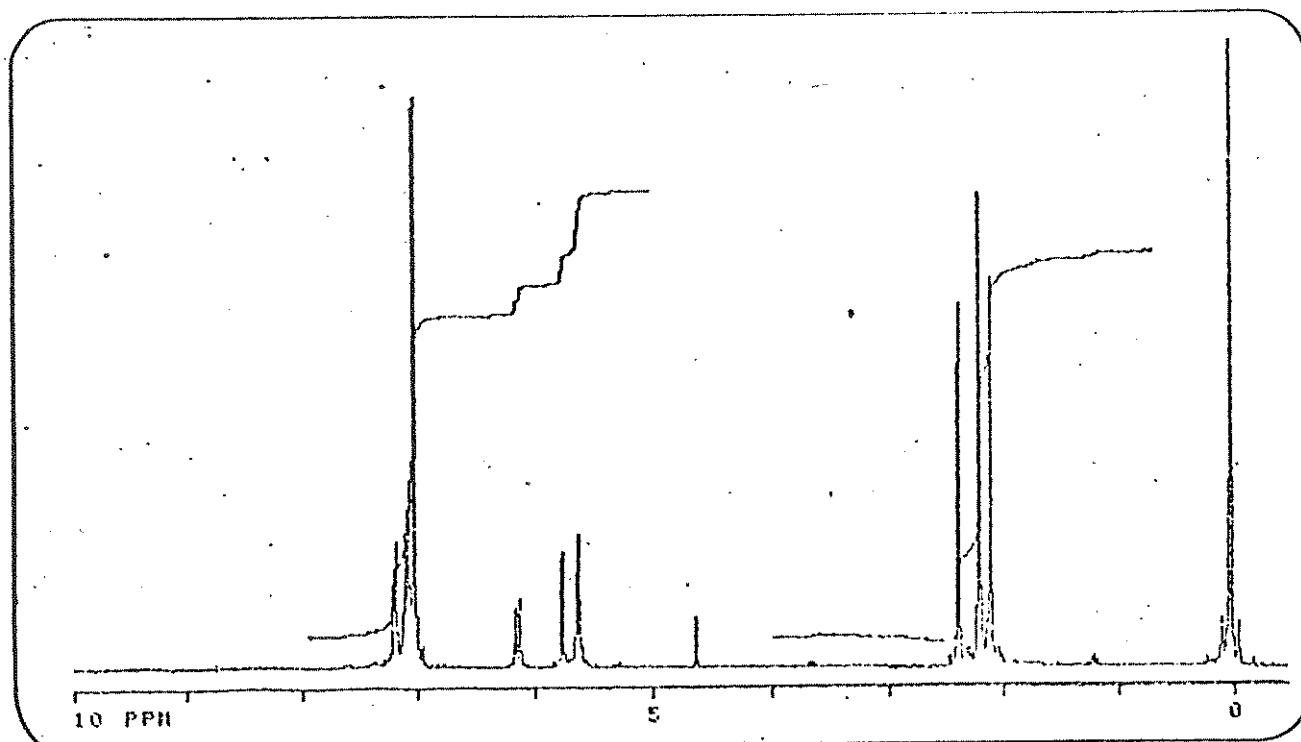
Espéctro 19 : rmp (  $\text{CDCl}_3$  ) do composto XXVIII



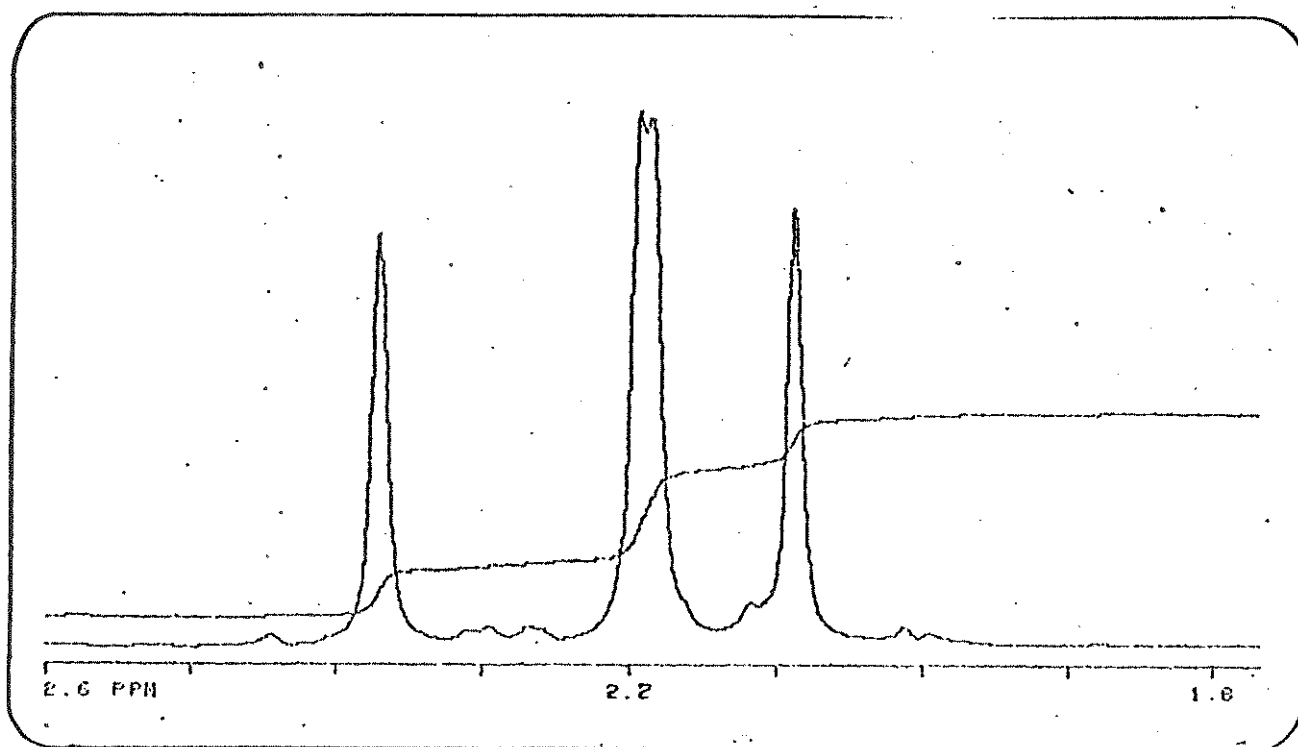
Espéctro 20 : iv ( KBr ) do composto XXVIII



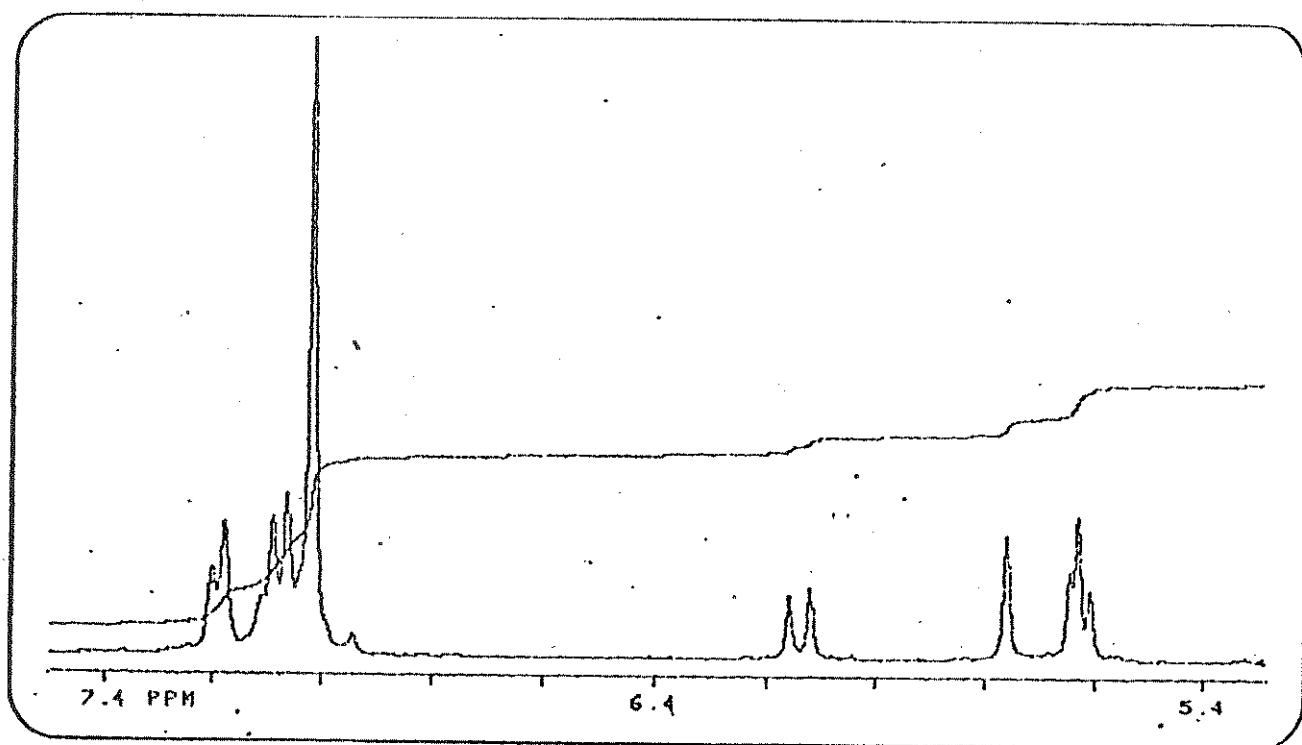
Espéctro 21 : rmp (  $\text{CDCl}_3$  ) do composto XXIX



Espéctro 22 a : rmp (  $\text{CCl}_4$  ) do composto XXX

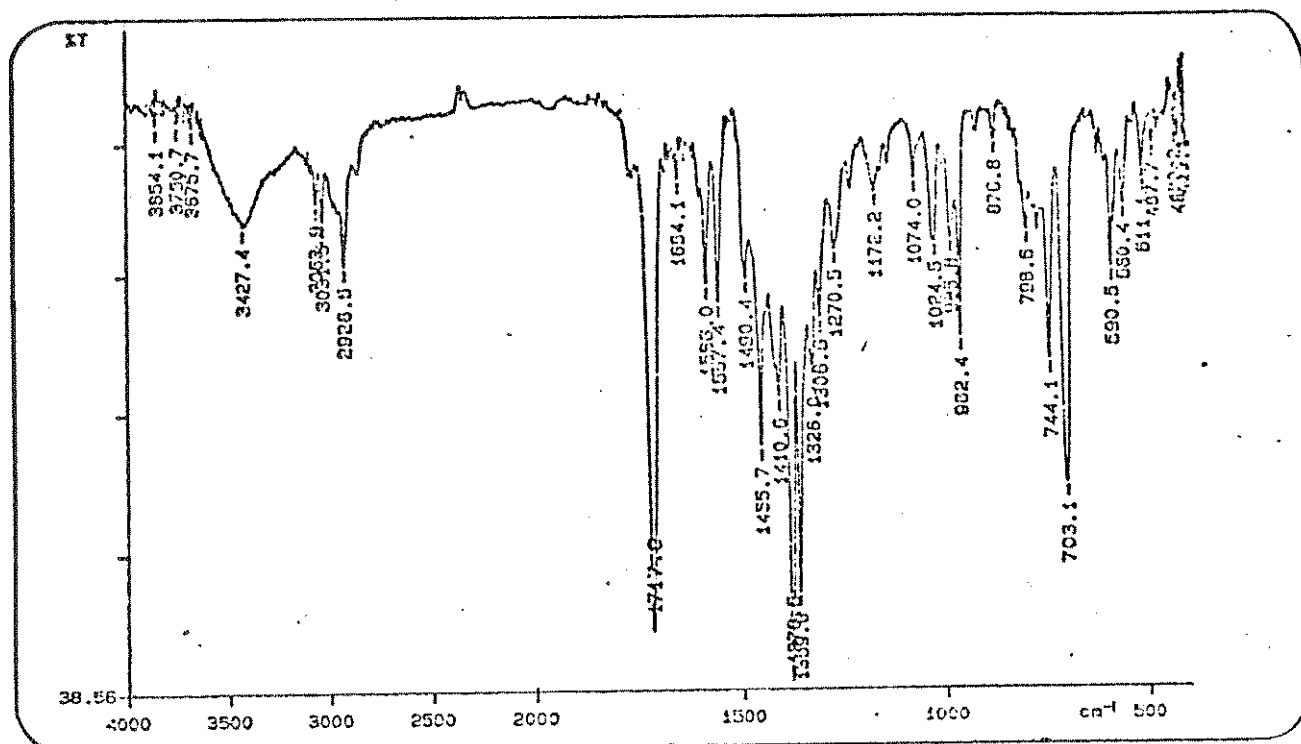


Espéctro 22 b : rmp (  $\text{CCl}_4$  ) do composto XXX

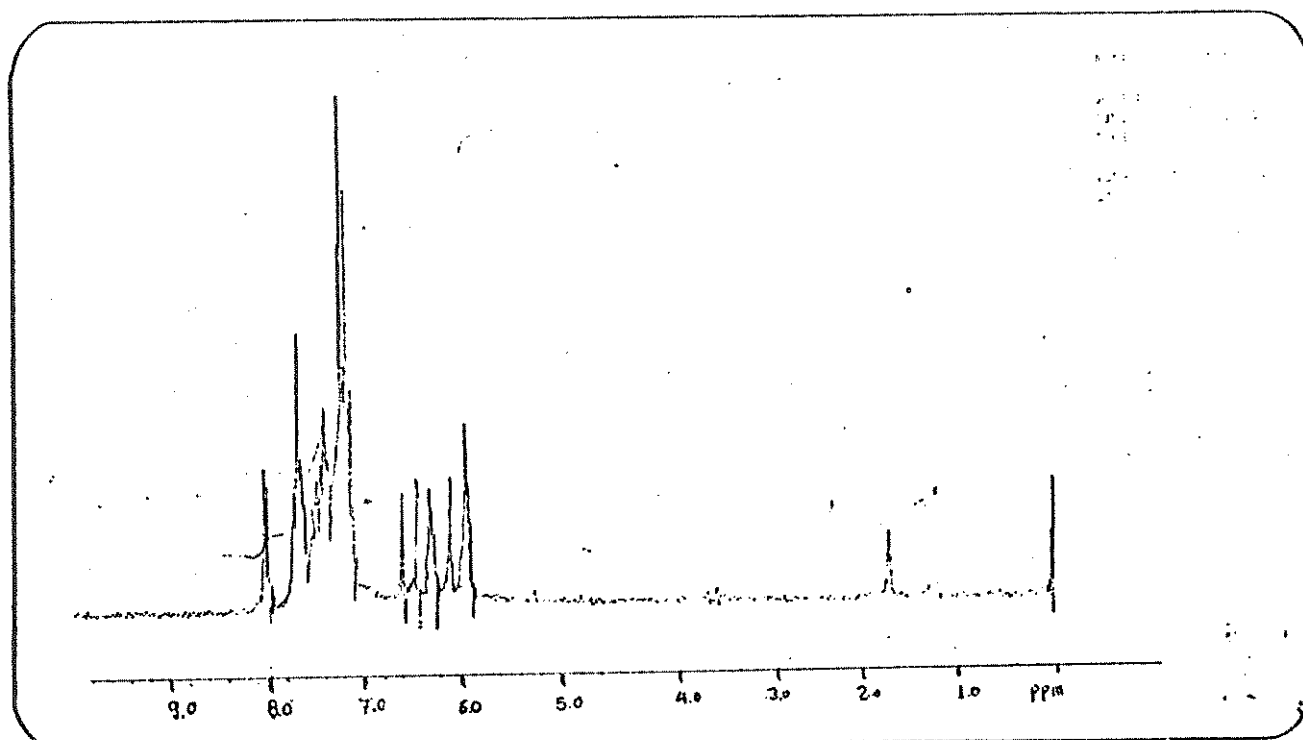


Espéctro 22 c : rmp (  $\text{CCl}_4$  ) do composto XXX

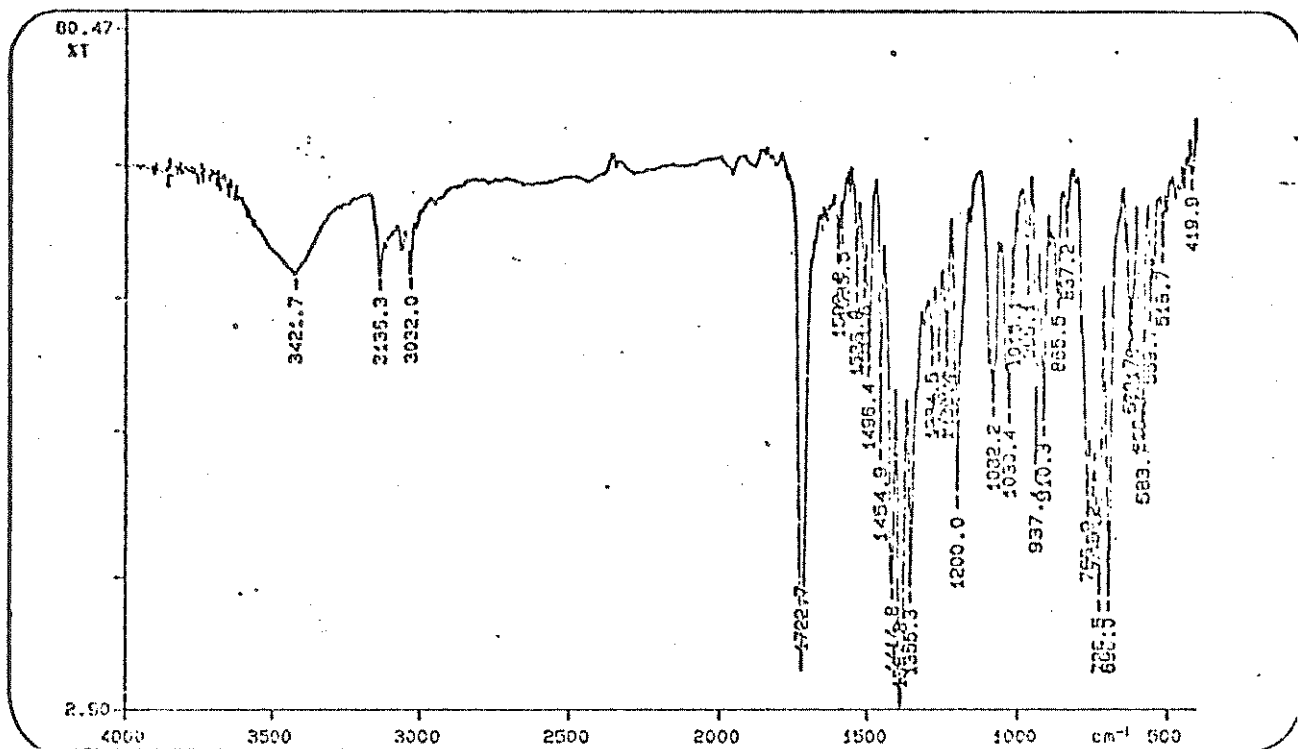




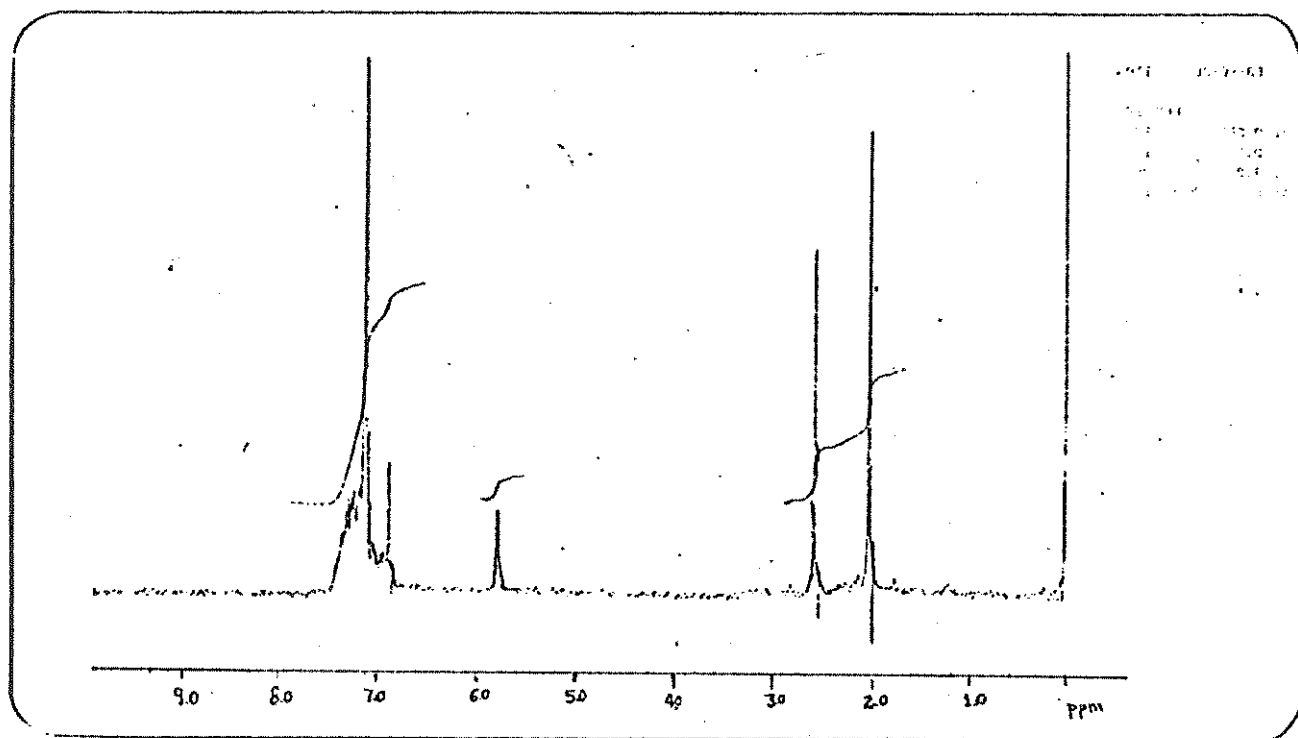
Espéctro 23 : iv ( KBr ) do composto XXX



Espéctro 24 : rmp( $\text{CDCl}_3$ ) do composto XXXIII

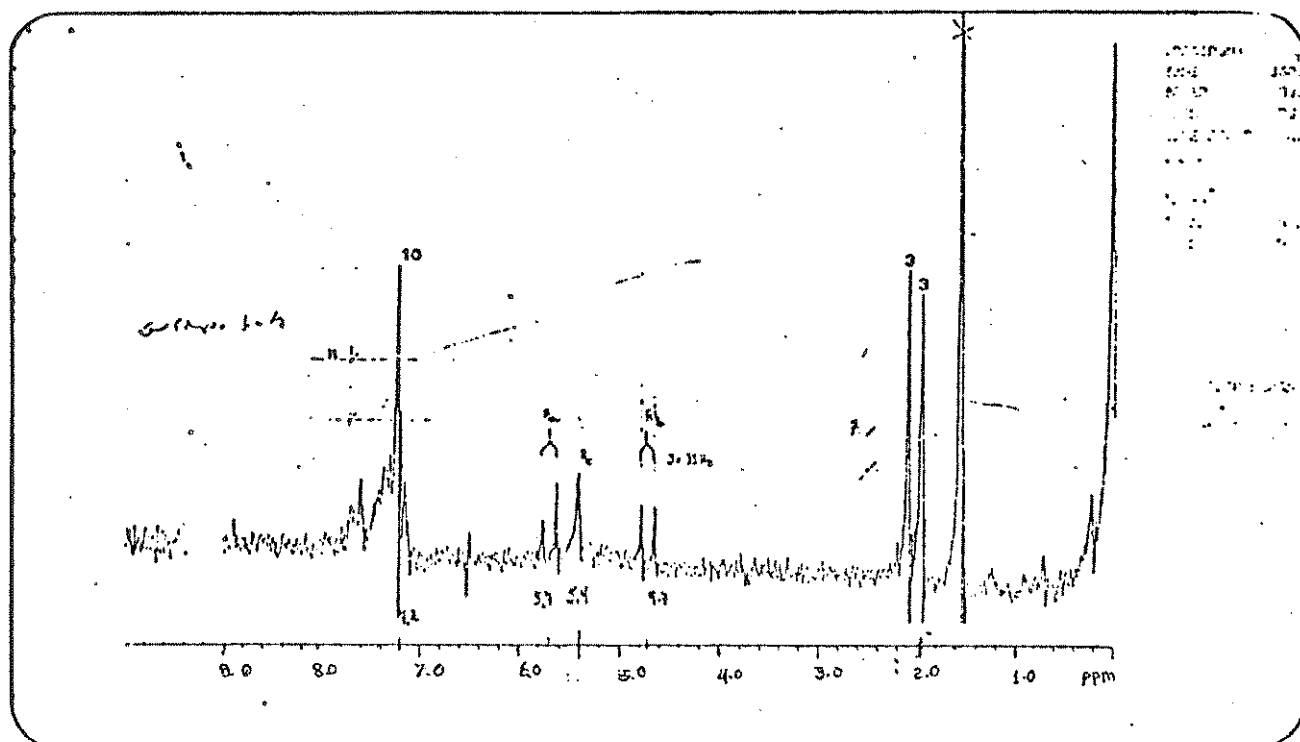


Espéctro 25 : iv ( KBr ) do composto XXXIII

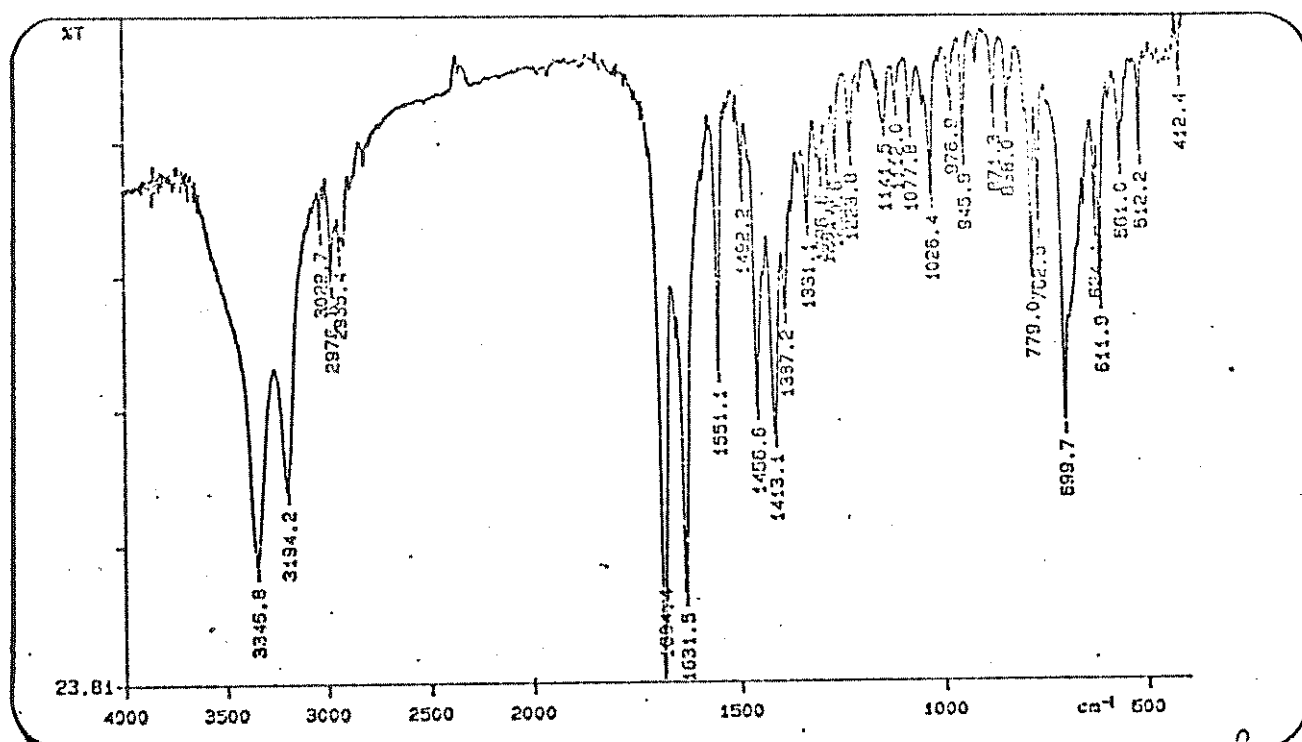


Espéctro 26 : rmp (  $\text{CCl}_4$  ) do composto XXXIV

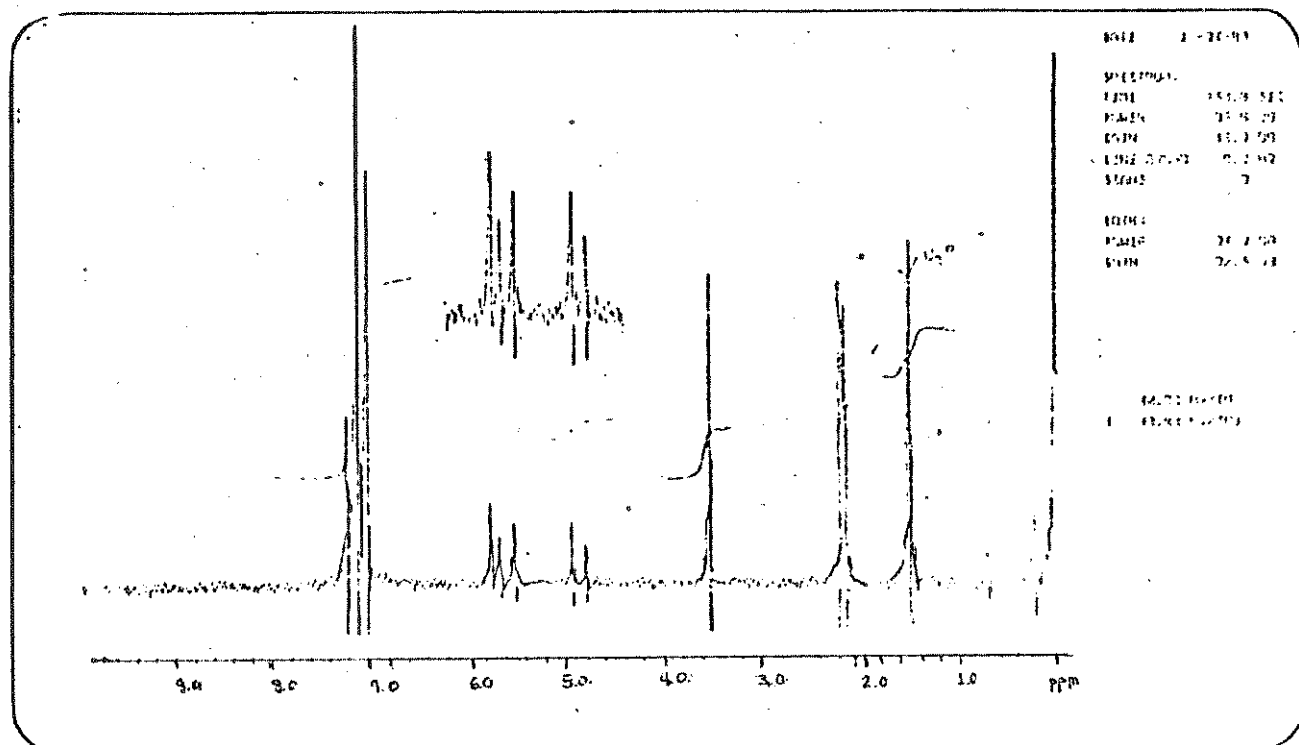




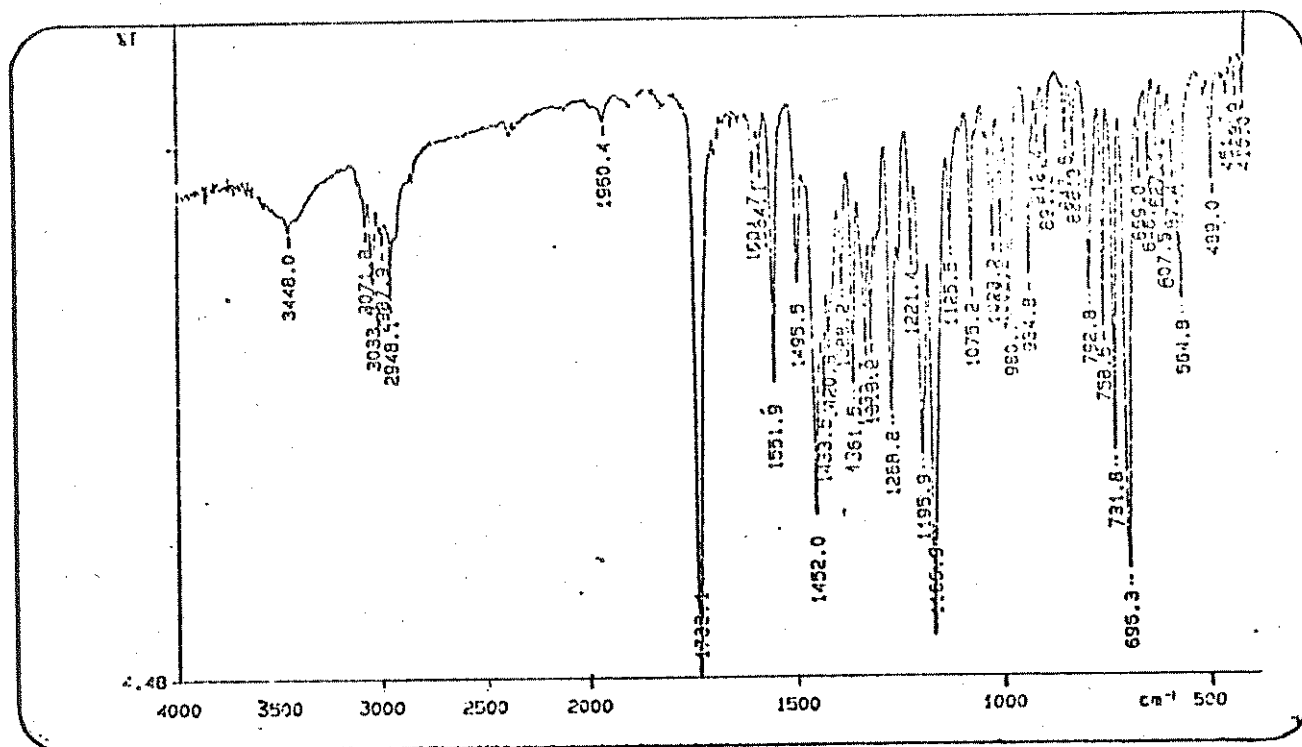
Espéctro 29 : rmp (  $\text{CDCl}_3$  ) do composto XXXVb



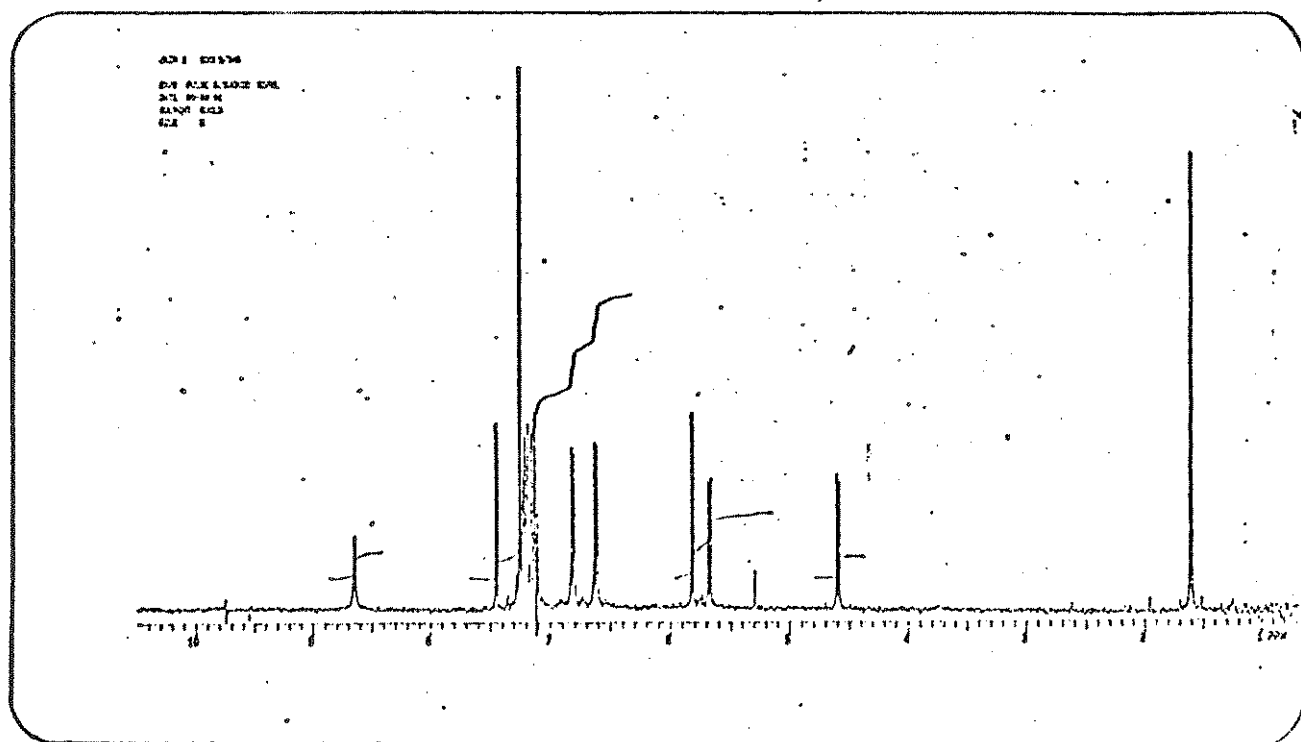
Espéctro 30 : iv ( KBr ) do composto XXXV



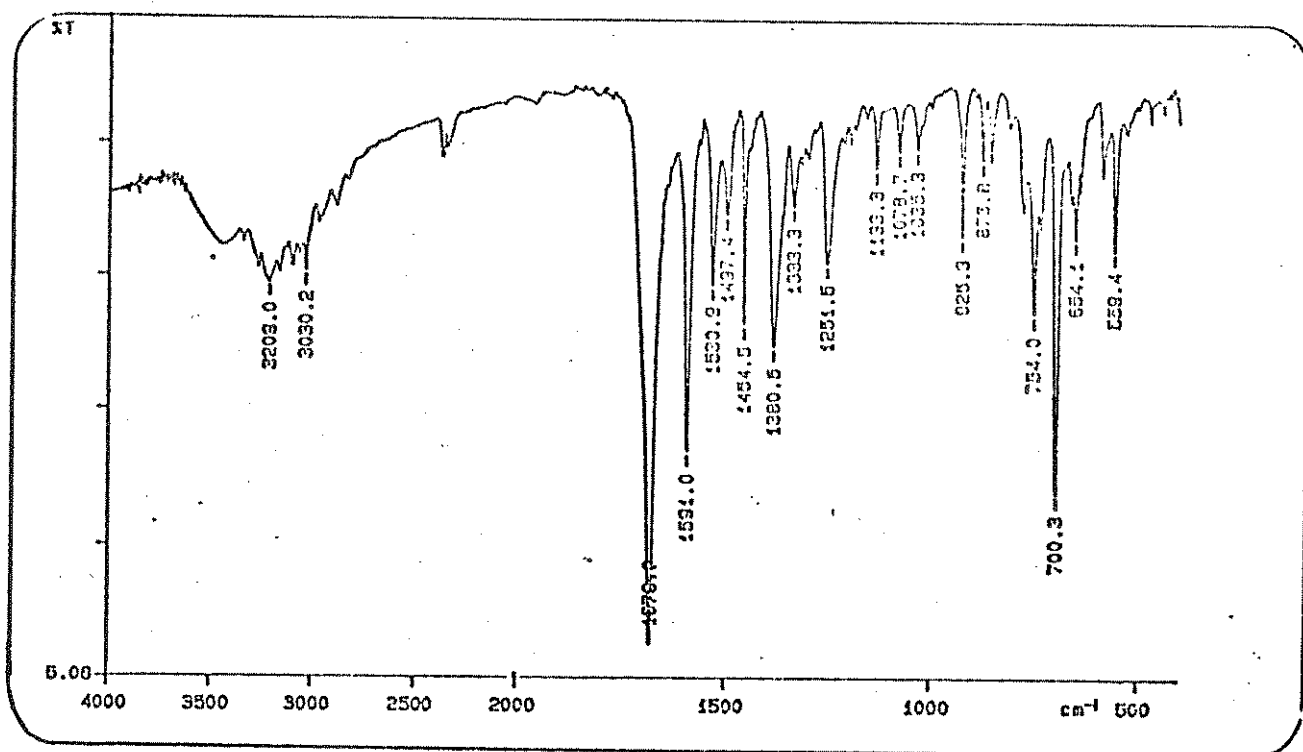
Espéctro 31 : rmp ( CDCl<sub>3</sub> ) do composto XXXVI



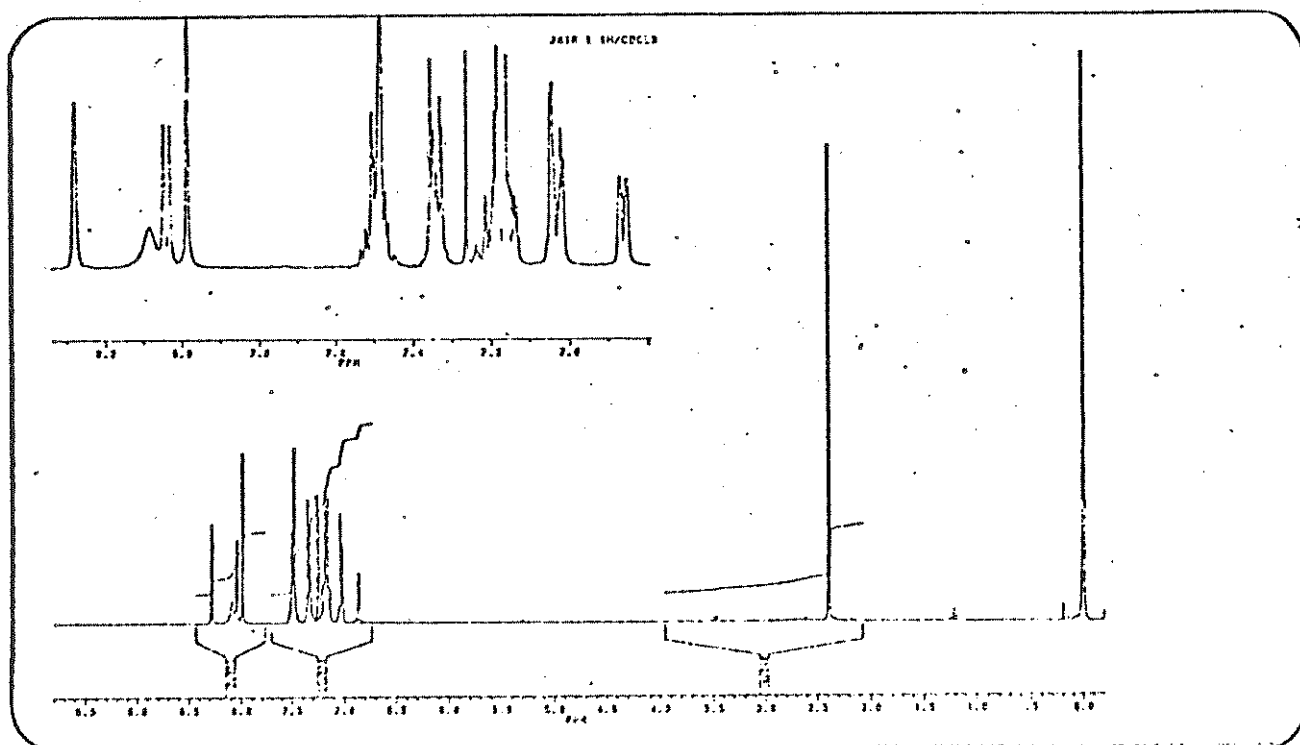
Espéctro 32 : iv ( KBr ) do composto XXXVI



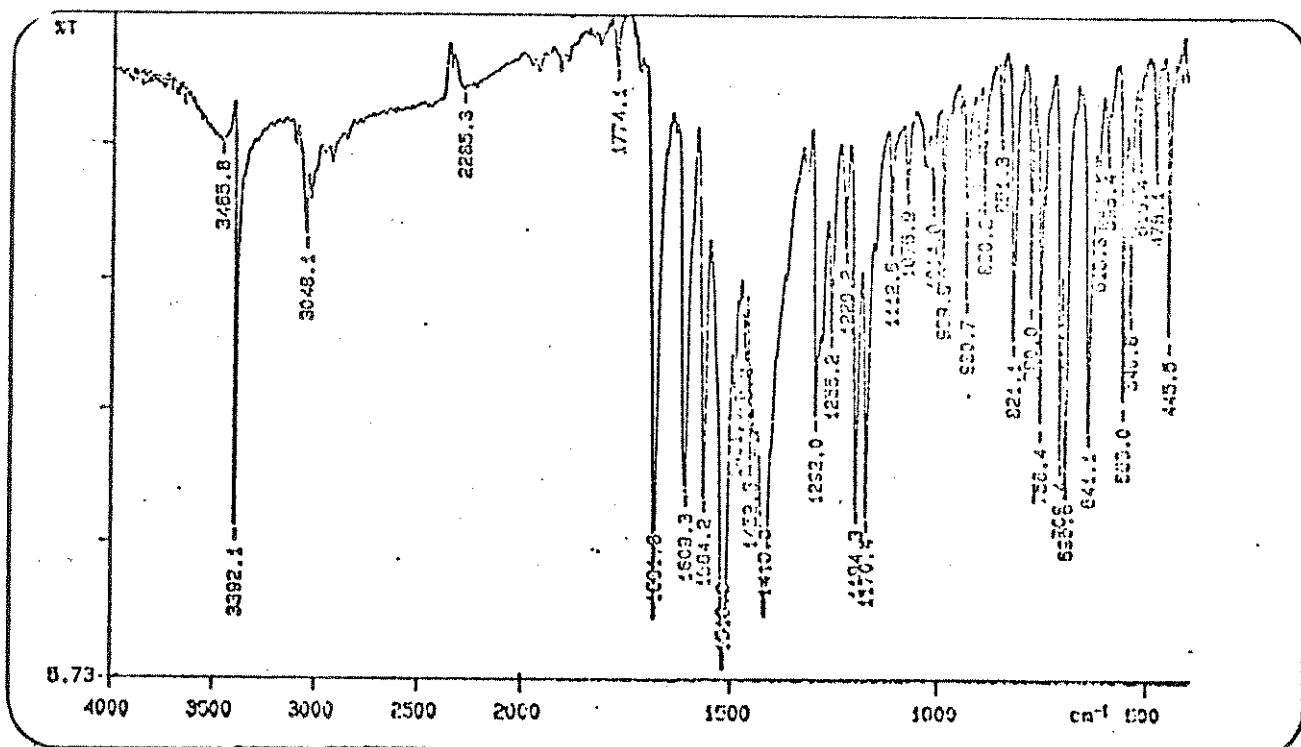
Espéctro 33 : rmp (  $\text{CDCl}_3$  ) do composto XXXVII



Espéctro 34 : iv ( KBr ) do composto XXXVII



Espéctro 35 : rmp ( CDCl<sub>3</sub> ) do composto XXXVIII



Espéctro 36 : iv ( KBr ) do composto XXXVIII





## REFERÊNCIAS

1. Para uma revisão sobre a reatividade dos ciclopropenos(incluindo ciclopropenonas)veja:(a)Potts,K.T.;Baum,J.S.;Chem.Rev.1974,74,189. (b)Eicher,T.;Weber,J.;Top.Curr.Chem.1975,57,1.(c)Deen,M.L.,Synthesis 1982,701.(d)Musicki,B.;J.Org.Chem.1991,56,110 .
2. Marchi,D.Jr.;Tese De Doutorado,UNICAMP,1976.
3. Eicher,T.;von Angerer,E.;Hansen,A.M.;Liebigs Ann.Chem.1971,746,102.
4. (a)Eicher,T;Böhm,S.;Chem.Ber.1974,2186,107.  
(b)Ibid. 1974,2215,107.
5. Gilchrist,T.L.;Moody,C.J.;Rees,C.W.;J.Chem.Soc.Perkin Trans I , 1975,1969.
6. Lown,J.W.;Matsumoto,K.;Can.J.Chem.1971,49,1165.
7. Breslow,R.;Eicher,T.;Krebs,A.;Peterson,R.A.;Posner,J.;J.Am.Chem.Soc. 1965,87,1320.
8. Wadsworth,D.H.;Bender,S.L.;Smith,D.L.;Luss,H.R.;Weider,C.H.; J.Org.Chem. 1986,51,4639.
9. Kascheres,A.;Rodrigues,J.;J.Org.Chem.1975,40,1440.
10. Difenilciclopropenona preparação:Breslow,R.;Eicher,T.;Krebs,A.;Peterson,R.A.;Posner,J.;J.Am.Chem.Soc.1975,87,1320.Propriedades físicas:Krebs,A.;Breckwoldt,J.;Tetrahedron Lett.1969,3797.
11. Kascheres,A.;Kascheres,C.;Rodrigues,J.;Santana,A.R.;J.Org.Chem. 1976,41,3546.
12. Habraken,C.L.;Moore,J.A.;J.Am.Chem.Soc. 1964,86,1456.
13. Twoney,D.;J.Am.Chem.Soc. 1976,31,2494.

14. Preston, P.N. em "Condensed Imidazoles", Vol. 46, da série "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", pag. 245-255, Interscience Publisher, 1986.
15. Campaigne, E.; Selby, T.P.; J. Heterocyclic Chem. 1980, 17, 1255.
16. Abigment, E.; De Caprariis, P.; J. Heterocyclic Chem. 1989, 26, 1875.
17. (a) Graf; J. Prakt. Chem. 1934, 39, 140.  
(b) Linsker e Evans; J. Am. Chem. Soc. 1946, 68, 907.
18. Romers, C.; Grewtberg, J.E.; Rec. Trav. Chim. 1956, 75, 331.
19. Ketchan, R.; Jambotkar; J. Org. Chem. 1963, 28, 1034.
20. Laszlo, P.; "Organic Spectroscopy"; Harper - Row, Publisher, New York, 1971, pag. 46.
21. Kascheres, A.; Reyes, J.L.; Fonseca, S.M.; Heterocycles, 1984, 22, 2529.
22. Bethel, J.R.; Maitland, P.; J. Chem. Soc. 1961, 5221.
23. Vogel, A.; Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, Longman Inc., New York, 1978, pag. 881 (adaptado).
24. Dewar M.J.S.; Zoebish E.G.; Healy E.F.; Stewart J.J.P.; J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 3902.