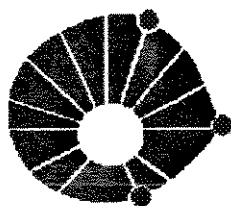


Este exemplar corresponde a redação final da tese defendida por REGINA SPARRAPAN e aprovado pela comissão julgadora.

Campinas, 30 de março de 1994

Concetta Kascheres

Prof^ª. Dr^ª. Concetta Kascheres



UNICAMP

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA**

**INTERCEPTAÇÃO NUCLEOFÍLICA DO INTERMEDIÁRIO
5-(2-FUROIL)-2-PENTENO-4-INAL
A PARTIR DA MONOTOSILHIDRAZONA
DE FURILA. SÍNTESE DE SISTEMAS CÍCLICOS E
HETEROCÍCLICOS A PARTIR DE AMINAS E HIDRAZINAS**

REGINA SPARRAPAN ⁵ / IC 0000352983 (7m) / ep &
Tese de Doutorado (3/26)

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Concetta Kascheres *K.*

Campinas - 1994



A minha querida mãe Carmem, e ao meu inesquecível pai Attilio,
dedico este trabalho com todo meu carinho.

Ao meu tio VICTOR MAZZONI,

Aos meus irmãos,

Aos meus queridos sobrinhos.

Em especial dedico este trabalho ao meu noivo, João Vitor, pelo
seu amor e seu carinho e principalmente pela sua atenção e seu
apoio nos momentos mais difíceis.

Agradecimentos

À direção do Instituto de Química, pelas condições materiais fornecidas;

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq);

Aos funcionários do Instituto, pelo apoio técnico;

Aos amigos do laboratório;

Aos meus amigos de grupo de trabalho pelo apoio e amizade;

À Profa. Dra. Anita J. Marsaioli pela ajuda na interpretação de alguns espectros, pelas sugestões valiosas durante este trabalho e pela obtenção do espectro INADEQUATE.

Em especial à Profa. Dra. Concetta Kascheres, pela orientação e amizade.

INDICES

	pág.
Espectros.....	i
Símbolos e abreviações.....	vi
Resumo.....	viii
Abstract.....	ix
Capítulo 1: Introdução.....	2
1.1 - α -Diazocetonas.....	2
1.2 - Métodos de Síntese.....	2
1.3 - Reatividade.....	4
1.4 - Utilização de aminas e hidrazinas na síntese de compostos heterocíclicos.....	9
1.4.1 - Aminas alifáticas primárias e aromáticas.....	9
1.4.1.1 - Anel de quatro membros.....	9
1.4.1.2 - Anel de cinco membros.....	10
1.4.1.3 - Anel de seis membros.....	12
1.4.1.4 - Anel de oito membros.....	14
1.4.1.5 - Policíclicos.....	14
1.4.2 - Hidrato de hidrazina e derivados de hidrazina.....	17
1.4.2.1 - Anel de cinco membros.....	17
1.4.2.2 - Anel de seis membros.....	18
1.4.2.3 - Biciclos.....	18
Capítulo 2 - Objetivos.....	21
Capítulo 3 - Preparação da Monotosilhidrazona de furila [49].....	25
Capítulo 4 - Reações da Monotosilhidrazona de furila [49] com aminas alifáticas primárias e aromáticas.....	34
4.1 - Condições de reação.....	34

4.2 - Procura de condições gerais para realizar as reações com nucleófilos.....	34
4.3 - Reações da Monotosilhidrazona de Furila [49] com aminas primárias alifáticas, aminas primárias aromáticas, aminas secundárias e aminas bidentadas.....	36
4.4 - Mecanismo proposto para a formação dos compostos [53].....	55
Capítulo 5 - Reações da monotosilhidrazona de furila [49] com hidrato de hidrazina e derivados de hidrazina.....	58
5.1 - Reações de [49] com hidrato de hidrazina	58
5.2- Reações de [49] com metilhidrazina.....	61
5.3 - Reações de [49] com fenilhidrazina.....	70
5.4 - Reações de [49] com p-nitrofenilhidrazina	79
5.5 - Mecanismo proposto para a formação dos compostos [65] e [67].....	83
5.6 - Discussão geral sobre a formação dos produtos [62], [64], [65] e [67].....	84
Capítulo 6- Conclusão.....	89
Capítulo 7 - Parte experimental.....	91
7.1- Informações Gerais.....	91
7.1.1- Reagentes e métodos.....	91
7.2- Preparação das α -dicetonas 2,2'-furila [54], 2,2'-piridila [55], 2,2'-tenila [56] e benzila [57] a partir dos aldeídos correspondentes utilizando-se a vitamina B-1 como catalizador.....	92
7.2.1- Preparação da 2,2'-furila [54].....	92
7.2.2- Preparação da 2,2'-piridila [55].....	92
7.2.3- Preparação da 2,2'-tenila [56].....	93
7.2.4- Preparação da benzila [57].....	94
7.3- Tentativas de preparação das α -dicetonas 3,3'-piridila [58], 4,4'-piridila [59], 3,3'-tenila [60] e 2,2'-pirroila [61] a partir dos aldeídos correspondentes utilizando a vitamina B-1 como	

catalizador.....	94
7.3.1- Procedimento Geral.....	94
7.4- Síntese das 5-(2-furoilmetileno)- 2- pirrolidionas 1-substituídas [53].....	95
7.4.1- Preparação da monotosilhidrazina (NH ₂ NHTos).....	95
7.4.2- Preparação da monotosilhidrazona de Furila [49].....	95
7.4.3- Reações da monotosilhidrazona de furila [49] com aminas primárias alifáticas e aromáticas.....	96
7.4.3.1- Procedimento Geral.....	96
Síntese da 5-(2-furoilmetileno)-2-pirrolidiona [53a].....	97
7.4.3.2- Tentativas de reduzir o composto [53a] com NaBH ₄ e LiAlH ₄	98
7.4.3.2.1- Tentativa de reduzir o composto [53a] com NaBH ₄ /etanol.....	98
7.4.3.2.2- Tentativa de reduzir o composto [53a] com LiAlH ₄ /THF.....	98
7.4.3.3- Tentativas de metilar o composto [53a] com CH ₂ N ₂ , KOH/CH ₃ I, NaH/CH ₃ I e (CH ₃) ₂ SO ₄ /Na ₂ CO ₃	98
7.4.3.3.1- Tentativa de metilar o composto [53a] com CH ₂ N ₂ /éter etílico.....	98
7.4.3.3.2- Tentativas de metilar o composto [53a] com KOH/CH ₃ I/DMSO e NaH/CH ₃ I/DMSO.....	99
7.4.3.3.3- Tentativa de metilar o composto [53a] com (CH ₃) ₂ SO ₄ /Na ₂ CO ₃	99
7.4.3.3.4- Tentativa de acetilar o composto [53a] com py/Ac ₂ O.....	99
7.4.3.5- Tentativas de reagir o composto [53a] com hidrato de hidrazina, metilhidrazina, fenilhidrazina e tosilhidrazina.....	100
7.4.3.5.1- Procedimento Geral.....	100
7.4.3.6- Tentativa de hidrolizar o composto [53a].....	100

Síntese da 1-metil-5-(2-furoilmetileno)	
-2-pirrolidinona [53b].....	101
7.4.3.7- Tentativas de reduzir o composto	
[53b] com NaBH ₄ e LiAlH ₄	102
7.4.3.7.1- Tentativa de reduzir o composto	
[53b] com NaBH ₄ /etanol.....	102
7.4.3.7.2- Tentativa de reduzir o composto	
[53b] com LiAlH ₄ /THF.....	102
7.4.3.8- Tentativas de reagir o composto [53b]	
com hidrato de hidrazina, metilhidrazina,	
fenilhidrazina e tosilhidrazina.....	102
7.4.3.8.1- Procedimento Geral.....	102
7.4.3.9- Tentativa de hidrolizar o composto	
[53b].....	102
Síntese da 1- etil-5-(2-fur oilmetileno)	
-2-pirrolidinona [53c].....	103
Síntese da 1-propil-5-(2-furoilmetileno)-	
2-pirrolidinona [53d].....	104
Síntese da 1-n-butil-5-(2-furoilmetileno)	
-2-pirrolidinona [53e].....	105
Síntese da 1-benzil-5-(2-furoilmetileno)	
-2-pirrolidinona [53f].....	106
Síntese da 1-isopropil-5-(2-furoilmetileno)	
-2-pirrolidinona [53g].....	107
Síntese da 1-t-butil-5-(2-furoilmetileno)	
-2-pirrolidinona [53h].....	108
Síntese da 1-fenil-5-(2-furoilmetileno)	
-2-pirrolidinona [53i].....	109
Síntese da 1-(2-clorofenil)-5-(2-furoilmetileno)	
-2-pirrolidinona [53j].....	110
Síntese da 1-(4-clorofenil)-5-(2-furoilmetileno)	
-2-pirrolidinona [53k].....	111
Síntese da 1-(2-metilfenil)-5-(2-furoilmetileno)	
-2-pirrolidinona [53l].....	112
Síntese da 1-(4-metilfenil)-5-(2-furoilmetileno)	
-2-pirrolidinona [53m].....	113

Síntese da 1-(3-metoxifenil)-5-(2-furoilmetileno)-2-pirrolidinona [53n].....	114
Síntese da 1-(4-metoxifenil)-5-(2-furoilmetileno)-2-pirrolidinona [53o].....	115
Síntese da 1-(2-hidroxietil)-5-(2-furoilmetileno)-2-pirrolidinona [53p].....	117
7.4.3.10- Acetilação do composto [53p] com py/Ac ₂ O.....	118
7.4.3.11- Tentativas de metilar o composto [53p] com CH ₂ N ₂ , KOH/CH ₃ I, NaH/CH ₃ I e (CH ₃) ₂ SO ₄ /Na ₂ CO ₃	118
7.4.3.11.1- Tentativa de metilar o composto [53p] com CH ₂ N ₂ /éter etílico.....	118
7.4.3.11.2- Tentativas de metilar o composto [53p] com KOH/CH ₃ I/DMSO e NaH/CH ₃ I/DMSO.....	118
7.4.3.11.3- Tentativa de metilar o composto [53p] com (CH ₃) ₂ SO ₄ /Na ₂ CO ₃	118
Síntese da 1-(2-etil acetato)-5-(2-furoilmetileno)-2-pirrolidinona [53q].....	119
7.5- Reações da monotosilhidrazona de furila [49] com hidrato de hidrazina e derivados de hidrazina.....	120
7.5.1- Procedimento Geral.....	120
Síntese da 1-amino-5-(2-furoilmetileno)-2-pirrolidinona [62].....	120
7.5.2- Tentativas de metilar o composto [62] com CH ₂ N ₂ , KOH/CH ₃ I, NaH/CH ₃ I e (CH ₃) ₂ SO ₄	121
7.5.2.1- Tentativa de metilar o composto [62] com CH ₂ N ₂ /éter etílico.....	121
7.5.2.2- Tentativas de metilar o composto [62] com KOH/CH ₃ I/DMSO e NaH/CH ₃ I/DMSO.....	121
7.5.2.3- Tentativa de metilar o composto [62] com (CH ₃) ₂ SO ₄ /Na ₂ CO ₃	121
7.5.3- Tentativa de acetilar o composto [62] com py/Ac ₂ O.....	122
7.5.4- Tentativas de reduzir o composto [62] com NaBH ₄ e LiAlH ₄	122
7.5.4.1- Tentativa de reduzir o composto [62] com NaBH ₄ /etanol.....	122

7.5.4.2- Tentativa de reduzir o composto [62] com $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$	122
Síntese da 1-metil-6-(2-furoilmetileno)-piridazina [64].....	122
Síntese da 1-(2-furoil)-6-anilino-6-aza-fulveno [65].....	124
7.5.5- Tentativas de metilar o composto [65] com CH_2N_2 , $\text{KOH}/\text{CH}_3\text{I}$, $\text{NaH}/\text{CH}_3\text{I}$ e $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4/\text{Na}_2\text{CO}_3$	126
7.5.5.1- Tentativa de metilar o composto [65] com CH_2N_2 /éter etílico.....	126
7.5.5.2- Tentativas de metilar o composto [65] com $\text{KOH}/\text{CH}_3\text{I}/\text{DMSO}$ e $\text{NaH}/\text{CH}_3\text{I}/\text{DMSO}$	126
7.5.5.3- Tentativa de metilar o composto [65] com $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4/\text{Na}_2\text{CO}_3$	126
7.5.6- Tentativa de acetilar o composto [65] com $\text{py}/\text{Ac}_2\text{O}$	126
7.5.7- Tentativas de reduzir o composto com NaBH_4 e LiAlH_4	126
7.5.7.1- Tentativa de reduzir o composto [65] com NaBH_4 /etanol.....	126
7.5.7.2- Tentativa de reduzir o composto [65] com $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$	127
7.5.8- Tentativa de hidrolizar o composto [65] com ácido levulinico/ H_2SO_4	127
7.5.9- Tentativa de reagir o composto [65] com DMDA/xileno (Diels-Alder).....	127
Síntese da 1-(2-furoil)-6-(4-nitro)-anilino -6-aza-fulveno [67].....	127
7.5.10- Tentativas de metilar o composto [67] com CH_2N_2 , $\text{KOH}/\text{CH}_3\text{I}$, $\text{NaH}/\text{CH}_3\text{I}$ e $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4/\text{Na}_2\text{CO}_3$	129
7.5.10.1- Tentativa de metilar o composto [67] com CH_2N_2 /éter etílico.....	129
7.5.10.2- Tentativas de metilar o composto [67] com $\text{KOH}/\text{CH}_3\text{I}/\text{DMSO}$ e $\text{NaH}/\text{CH}_3\text{I}/\text{DMSO}$	129
7.5.10.3- Tentativa de metilar o composto [67] com $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4/\text{Na}_2\text{CO}_3$	129

7.5.11- Tentativa de acetilar o composto [67] com py/Ac ₂ O.....	129
7.5.12- Tentativas de reduzir o composto [67] com NaBH ₄ e LiAlH ₄	129
7.5.12.1- Tentativa de reduzir o composto [67] com NaBH ₄ /etanol.....	129
7.5.12.2- Tentativa de reduzir o composto [67] com LiAlH ₄ /THF.....	130
7.5.13- Tentativa de hidrolizar o composto [67] com ácido levulínico/H ₂ SO ₄	130
7.5.14- Tentativa de reagir o composto [67] com DMDA/Xileno (Diels-Alder).....	130
Referências Bibliográficas.....	131
Espectros.....	140

Espectros

	pág.
01- Espectro de IV (KBr) do composto [54]	141
02- Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ -TMS) do composto [54]	141
03- Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ -TMS) do composto [54]	142
04- Espectro de IV (KBr) do composto [55]	143
05- Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ -TMS) do composto [55]	143
06- Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ -TMS) do composto [55]	144
07- Espectro de IV (KBr) do composto [56]	145
08- Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ -TMS) do composto [56]	145
09- Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ -TMS) do composto [56]	146
10- Espectro de IV (KBr) do composto [49]	147
11- Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ -TMS) do composto [49]	147
12- Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ -TMS) do composto [49]	148
13- Espectro de massa do composto [49] (70 eV)	148
14- Espectro de IV (KBr) do composto [53a]	149
15- Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ -TMS) do composto [53a]	149
16- Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ -TMS) do composto [53a]	150
17- Espectro de massa do composto [53a] (70 eV)	150
18- Espectro NOE (CDCl ₃ -TMS) do composto [53a] irradiado em δ 6.10	151
19- Espectro de IV (KBr) do composto [53b]	152
20- Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ -TMS) do composto [53b]	152
21a- Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ -TMS) do composto [53b]	153
21b- Espectro DEPT (CDCl ₃ -TMS) do composto [53b]	153
22- Espectro de massa do composto [53b] (70 eV)	153
23- Espectro HETCOR (CDCl ₃ -TMS) do composto [53b]	154
24- Espectro COLOC (CDCl ₃ -TMS) (8 Hz) do composto [53b]	155
24- Espectro COLOC (CDCl ₃ -TMS) (8 Hz) do composto [53b] (expandido)	156
25- Espectro de IV (KBr) do composto [53c]	157
26- Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ -TMS) do composto [53c]	157
27- Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ -TMS) do composto [53c]	158
28- Espectro de massa do composto [53c] (70 eV)	158
29- Espectro de IV (KBr) do composto [53d]	159

30- Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ -TMS) do composto [53d]	159
31- Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ -TMS) do composto [53d]	160
32- Espectro de massa do composto [53d] (70 eV)	160
33- Espectro de IV (KBr) do composto [53e]	161
34- Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ -TMS) do composto [53e]	161
35- Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ -TMS) do composto [53e]	162
36- Espectro de massa do composto [53e] (70 eV)	162
37- Espectro de IV (KBr) do composto [53f]	163
38- Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ -TMS) do composto [53f]	163
39- Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ -TMS) do composto [53f]	164
40- Espectro de massa do composto [53f] (70 eV)	164
41- Espectro de IV (KBr) do composto [53g]	165
42- Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ -TMS) do composto [53g]	165
43- Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ -TMS) do composto [53g]	166
44- Espectro de massa do composto [53g] (70 eV)	166
45- Espectro de IV (KBr) do composto [53h]	167
46- Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ -TMS) do composto [53h]	167
47- Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ -TMS) do composto [53h]	168
48- Espectro de massa do composto [53h] (70 eV)	168
49- Espectro de IV (KBr) do composto [53i]	169
50- Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ -TMS) do composto [53i]	169
51- Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ -TMS) do composto [53i]	170
52- Espectro de massa do composto [53i] (70 eV)	170
53- Espectro de IV (KBr) do composto [53j]	171
54- Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ -TMS) do composto [53j]	171
55- Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ -TMS) do composto [53j]	172
56- Espectro de massa do composto [53j] (70 eV)	172
57- Espectro de IV (KBr) do composto [53k]	173
58- Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ -TMS) do composto [53k]	173
59- Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ -TMS) do composto [53k]	174
60- Espectro de massa do composto [53k] (70 eV)	174
61- Espectro de IV (KBr) do composto [53l]	175
62- Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ -TMS) do composto [53l]	175
63- Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ -TMS) do composto [53l]	176
64- Espectro de massa do composto [53l] (70 eV)	176
65- Espectro de IV (KBr) do composto [53m]	177
66- Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ -TMS) do composto [53m]	177

67- Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ -TMS) do composto [53m]	178
68- Espectro de massa do composto [53m] (70 eV)	178
69- Espectro de IV (KBr) do composto [53n]	179
70- Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ -TMS) do composto [53n]	179
71a- Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ -TMS) do composto [53n]	180
71b- Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ -TMS) sem NOE do composto [53n]	181
72- Espectro de massa do composto [53n] (70 eV)	181
73- Espectro HETCOR (CDCl ₃ -TMS) do composto [53n]	182
73- Espectro HETCOR (CDCl ₃ -TMS) do composto [53n] (expandido)	183
73- Espectro HETCOR (CDCl ₃ -TMS) do composto [53n] (expandido)	184
74a- Espectro COLOC (CDCl ₃ -TMS) (8 Hz) do composto [53n]	185
74a- Espectro COLOC (CDCl ₃ -TMS) (8 Hz) do composto [53n] (expandido)	186
74a- Espectro COLOC (CDCl ₃ -TMS) (8 Hz) do composto [53n] (expandido)	187
74a- Espectro COLOC (CDCl ₃ -TMS) (8 Hz) do composto [53n] (expandido)	188
74a- Espectro COLOC (CDCl ₃ -TMS) (8 Hz) do composto [53n] (expandido)	189
74b- Espectro COLOC (CDCl ₃ -TMS) (10 Hz) do composto [53n]	190
74b- Espectro COLOC (CDCl ₃ -TMS) (10 Hz) do composto [53n] (expandido)	191
74b- Espectro COLOC (CDCl ₃ -TMS) (10 Hz) do composto [53n] (expandido)	192
75- Espectro de IV (KBr) do composto [53o]	193
76- Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ -TMS) do composto [53o]	193
77- Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ -TMS) do composto [53o]	194
78- Espectro de massa do composto [53o] (70 eV)	194
79 - Espectro HETCOR (CDCl ₃ -TMS) do composto [53o]	195
79 - Espectro HETCOR (CDCl ₃ -TMS) do composto [53o] (expandido)	196

79- Espectro HETCOR (CDCl ₃ -TMS) do composto [53o] (expandido)	197
80a- Espectro COLOC (CDCl ₃ -TMS) (6 Hz) do composto [53o]	198
80a- Espectro COLOC (CDCl ₃ -TMS) (6 Hz) do composto [53o] (expandido)	199
80a- Espectro COLOC (CDCl ₃ -TMS) (6 Hz) do composto [53o] (expandido)	200
80b- Espectro COLOC (CDCl ₃ -TMS) (10 Hz) do composto [53o]	201
80b- Espectro COLOC (CDCl ₃ -TMS) (10 Hz) do composto [53o] (expandido)	202
80b- Espectro COLOC (CDCl ₃ -TMS) (10 Hz) do composto [53o] (expandido)	203
81- Espectro de IV (KBr) do composto [53p]	204
82- Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ -TMS) do composto [53p]	204
83- Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ -TMS) do composto [53p]	205
84- Espectro de massa do composto [53p]	205
85- Espectro de IV (KBr) do composto [53q]	206
86- Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ -TMS) do composto [53q]	206
87- Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ -TMS) do composto [53q]	207
88- Espectro de massa do composto [53q] (70 eV)	207
89- Espectro de IV (KBr) do composto [62]	208
90- Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ -TMS) do composto [62]	208
91- Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ -TMS) do composto [62]	209
92- Espectro de massa do composto [62] (70 eV)	209
93- Espectro de IV (KBr) do composto [64]	210
95a- Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ -TMS) do composto [64]	210
95b- Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ -TMS) do composto [64] irradiado em δ 5.70	211
95a- Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ -TMS) do composto [64]	212
95b- Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ -D ₂ O-TMS) do composto [64]	212
96- Espectro de massa do composto [64] (70 eV)	213
97- Espectro HETCOR (CDCl ₃ -TMS) do composto [64]	214
97- Espectro HETCOR (CDCl ₃ -TMS) do composto [64] (expandido)	215
98a- Espectro COLOC (CDCl ₃ -TMS) (6 Hz) do composto [64]	216

98a- Espectro COLOC (CDCl ₃ -TMS) (8 Hz) do composto [64] (expandido)	217
98b- Espectro COLOC (CDCl ₃ -TMS) (8 Hz) do composto [64]	218
98b- Espectro COLOC (CDCl ₃ -TMS) (8 Hz) do composto [64] (expandido)	219
99- Espectro NOE (CDCl ₃ -TMS) do composto [64] irradiado em δ 5.70	220
100- Espectro de IV (KBr) do composto [65]	221
101- Espectro de RMN ¹ H (CCl ₄ -TMS) do composto [65]	221
102- Espectro de RMN ¹³ C (CCl ₄ -TMS) do composto [65]	222
103- Espectro de massa do composto [65] (70 eV)	222
104- Espectro HETCOR (CCl ₄ -TMS) do composto [65]	223
104- Espectro HETCOR (CCl ₄ -TMS) do composto [65] (expandido)	224
105- Espectro COLOC (CCl ₄ -TMS) (8 Hz) do composto [65]	225
105- Espectro COLOC (CCl ₄ -TMS) (8 Hz) do composto [65] (expandido)	226
105- Espectro COLOC (CCl ₄ -TMS) (8 Hz) do composto [65] expandido	227
106- Espectro INADEQUATE (CDCl ₃ -TMS) (60 Hz) do composto [65]	228
107- Espectro de IV (KBr) do composto [67]	229
108- Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ -TMS) do composto [67]	229
109- Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ -TMS) do composto [67]	230
110- Espectro de massa do composto [67] (70 eV)	230
111- Espectro HETCOR (CDCl ₃ -TMS) do composto [67]	231
111- Espectro HETCOR (CDCl ₃ -TMS) do composto [67] (expandido)	232
112- Espectro COLOC (CDCl ₃ -TMS) (12 Hz) do composto [67]	233
112- Espectro COLOC (CDCl ₃ -TMS) (12 Hz) do composto [67] (expandido)	234
112- Espectro COLOC (CDCl ₃ -TMS) (12 Hz) do composto [67] (expandido)	235
112- Espectro COLOC (CDCl ₃ -TMS) (12 Hz) do composto [67] (expandido)	236

SÍMBOLOS E ABREVIações

Ac_2O = anidrido acético
 a.e. = análise elementar
 CC = Cromatografia de coluna
 CCD = Cromatografia de camada delgada
 cm^{-1} = unidade número de ondas no IV
 COLOC = Correlações espectroscópicas heteronucleares a longa distância (C/H)
 cp = ciclopentadienilo
 d = sinal duplo
 dd = duplo dubleto
 ddd = duplo duplo dubleto
 DEPT = aumento por transferência de polarização sem distorção
 DMDA = dimetilacetilenodicarboxalato
 DMSO = dimetilsulfóxido
 e.m. = Espectro de massa
 Fu = anel furano
 F.M. = Formula Molecular
 g = gramas
 h = horas
 HETCOR = Correlações espectroscópicas heteronucleares a uma ligação (C/H)
 Hz = ciclos por segundo
 INADEQUATE = Correlações espectroscópicas homonucleares ^{13}C - ^{13}C
 IR = Intensidade relativa
 IV = Espectro de absorção na região infravermelha
 J = constante de acoplamento
 K_b = constante de dissociação básica
 l = sinal largo
 LUMO = Orbital molecular não ocupado de menor energia
 m = sinal múltiplo
 M = Ion molecular
 mg = miligramas
 mL = mililitros
 mmol = milimol

m.o. = massa obtida
m/z = razão massa carga
n = número de moles
NOE = efeito nuclear Overhause
pág. = página
p.f. = ponto de fusão
ph = anel benzeno
pH = potencial hidrogeniônico
P.M. = peso molecular
py = anel piridina
pp = placa preparativa
ppc = placa preparativa contínua
ppm = parte por milhão
q = sinal quádruplo
R = rendimento
RMN¹H = espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN¹³C = espectro de ressonância magnética nuclear de carbono 13
s = sinal simples
t = sinal triplo
THF = tetrahidrofurano
TMS = tetrametil silano
t.r. = tempo de reação
Ts = grupo p-tolueno sulfonil
 $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ = posições relativas a carbonila do aldeído
 δ = deslocamento químico em partes por milhão
 ν = estiramento no IV

Resumo

Neste trabalho desenvolvemos um novo método sintético em "um só pote" para a obtenção da furila, utilizando a tiamina (vitamina B-1) como catalizador. Este método se apresenta bastante promissor, pois estudos preliminares mostram que este procedimento pode ser utilizado para a obtenção das α -dicetonas 2,2'-piridila [55], 2,2'-tenila [56] e benzila [57]. Como vantagens sintéticas podemos citar o não uso de cianeto de sódio e rendimentos excelentes comparados aos métodos convencionais.

A parte principal deste trabalho envolve o estudo da reatividade da monotosilhidrazona de furila [49] a qual, em meio básico, gera "in situ" a 1,2-difuril-2-diazo-etanona [50]. As reações de [49] em meio básico com várias aminas, hidrato de hidrazina e seus derivados levaram a obtenção de diversos sistemas cíclicos e heterocíclicos nitrogenados.

Nas reações com aminas e hidrato de hidrazina foram obtidos as 5-(2-furoilmetileno)-2-pirrolidinonas 1-substituídas [53] e [62] respectivamente. Na reação com metilhidrazina houve a formação de 1-metil-6-(2-furoilmetileno)-piridazina [64], enquanto que com a fenil e p-nitrofenil hidrazinas, os 1-(2-furoil)-6-anilino-6-aza-fulveno [65] e 1-(2-furoil)-6-(4-nitro)-anilino-6-aza-fulveno [67] foram obtidos, respectivamente. Tais produtos, [53], [64], [65] e [67], são resultantes da interceptação nucleofílica ao intermediário α,β -olefínico γ,δ -acetilênico [52], o qual se forma pela decomposição espontânea da α -dicetona [50]. Apesar de termos utilizado neste trabalho nucleófilos com poder nucleofílicos diferenciados o cetocarbeno [51], que se constitui no possível intermediário entre [50] e [52], não foi interceptado.

Abstract

In this work we developed a new "one step" method for the synthesis of furil from furfural, which employs thiamine (vitamin B-1) as the catalyst. This method proved to be very promising in that preliminary studies indicate that several other diazoketones 2,2'-pyridil [55], 2,2'-thienil [56] and benzyl [57] can be obtained efficiently by the same approach. Also it avoids the use of sodium cyanide, and shows much higher yields when compared to the conventional methods.

The main part of this work involves a reactivity study of furil monotosylhydrazone [49], which in basic medium yields "in situ" the diazoketone [50]. Reactions of [49] with several amines, hydrazine hydrate and its derivatives led to the formation of several cyclic and nitrogenated heterocyclic systems.

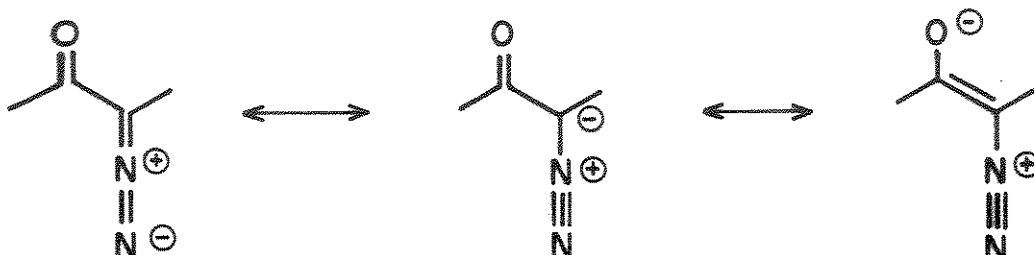
In reactions with amines and hydrazine hydrate 5-(2-furoylmethylene)-2-pyrrolidinones [53] and [62] were obtained. In reactions with methylhydrazine 1-methyl-6-(2-furoylmethylene)-pyridazinyl [64] was formed while phenyl and p-nitrophenyl hydrazines yielded 1-(2-furoyl)-6-aniline-6-aza-fulven [65] and 1-(2-furoyl)-6-(4-p-nitro)-aniline-6-aza-fulven [67], respectively. Such products [53], [62], [65] e [67] are formed by the interception the γ,δ -acetylenic α,β -olefinic aldehyde [52] intermediate, which is formed by the spontaneous decomposition of the diazoketone [50]. Although nucleophiles with different strengths were used, ketocarbene [51], which is a possible intermediate between [50] e [52], was not intercepted.

CAPÍTULO 1

CAPÍTULO I: INTRODUÇÃO

1.1 - α -Diazocetonas

As α -Diazocetonas são compostos contendo o sistema conjugado $O=C-C-N_2$. Devido à estabilização do grupo diazo, conferida pela conjugação com o grupo carbonila, são frequentemente estáveis, podendo normalmente ser isoladas e purificadas.

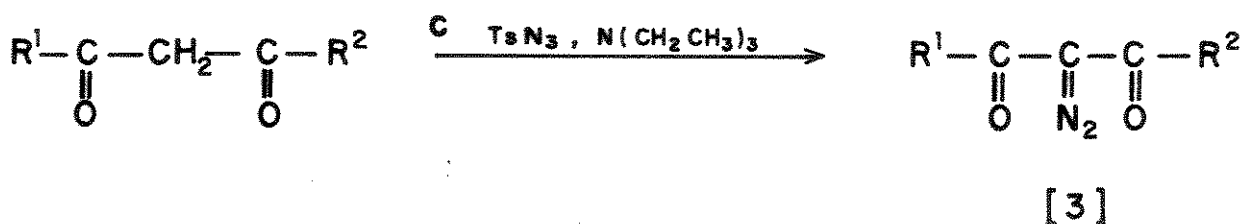
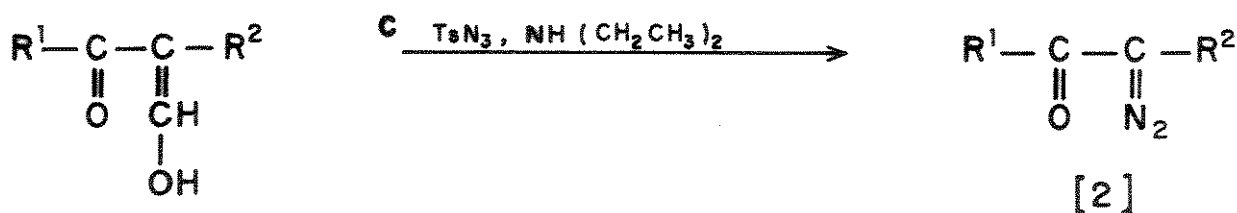
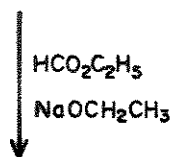
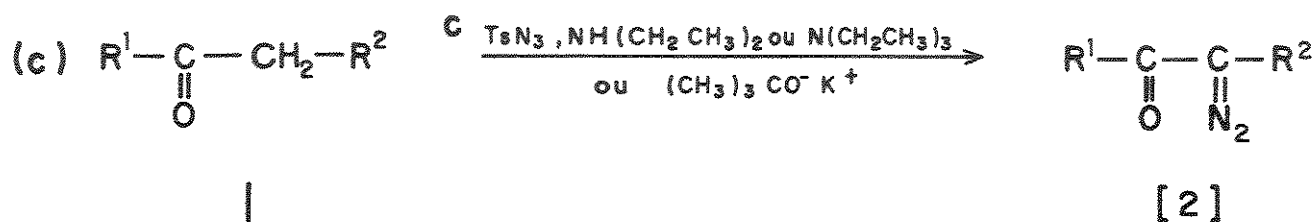
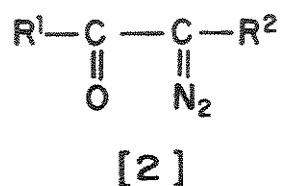
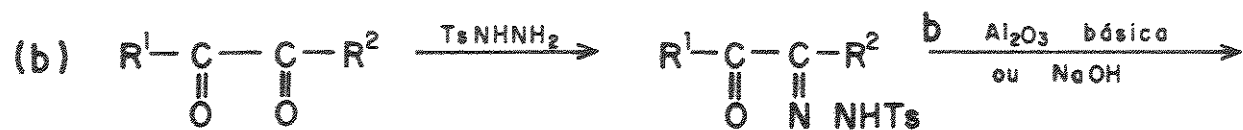
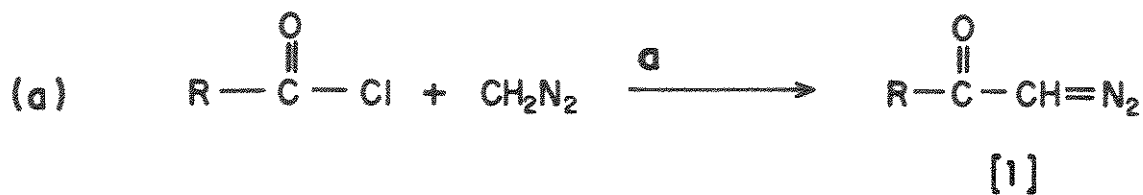


A facilidade de preparação, a alta reatividade e a variedade de aplicações sintéticas têm despertado um grande interesse na química destes compostos.^{1a-c}

1.2 - Métodos de Síntese

Os métodos mais comuns de síntese de α -diazocetonas descritos na literatura são apresentados no Esquema 1. O método (a) é utilizado na preparação das α -diazocetonas monossustituídas [1]. O método (b) constitui num caminho geral para a síntese de α -diazocetonas dissustituídas acíclicas (ou cíclicas) [2] a partir das α -dicetonas correspondentes. A eliminação, via catálise básica, do íon *p*-toluenosulfonato de α -dicarbonil mono-*p*-toluenosulfonilhidrazonas é normalmente realizada em solução aquosa diluída de hidróxido de sódio, em um sistema de duas fases.² Esta solução pode ser substituída com vantagens por uma suspensão de alumina básica em diclorometano ou acetato de etila.³

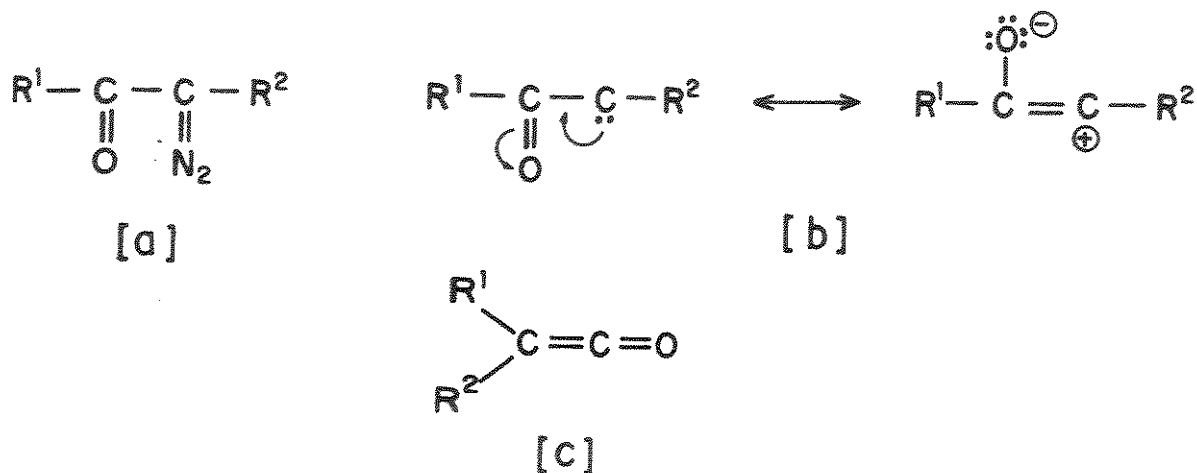
O método (c) utiliza a reação de β -dicetonas, cetonas simples ou seus derivados hidroximetileno com tosil-azida em meio básico. Este método é especialmente útil na preparação de 2-diazo-1,3-dicetonas [3].⁴



Esquema 1

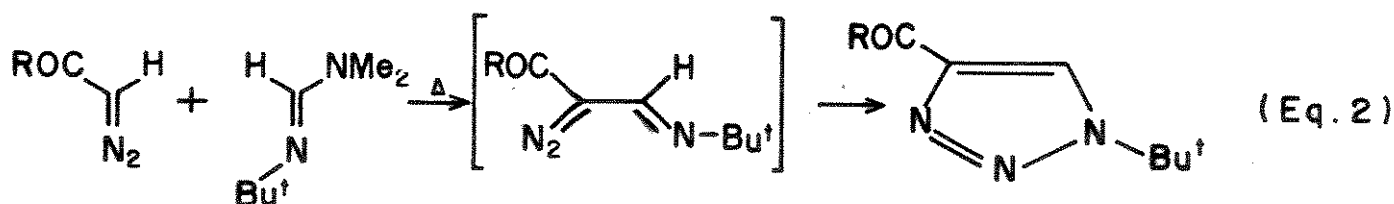
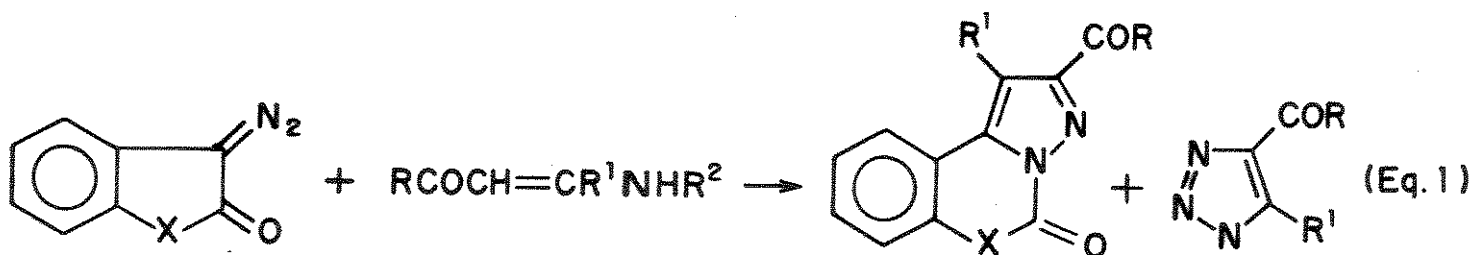
1.3 - Reatividade

Vários caminhos de reação são possíveis para estes compostos, envolvendo diferentes espécies reativas (Esquema 2); [a] o próprio composto de partida, [b] um intermediário cetocarbeno e [c] um ceteno.

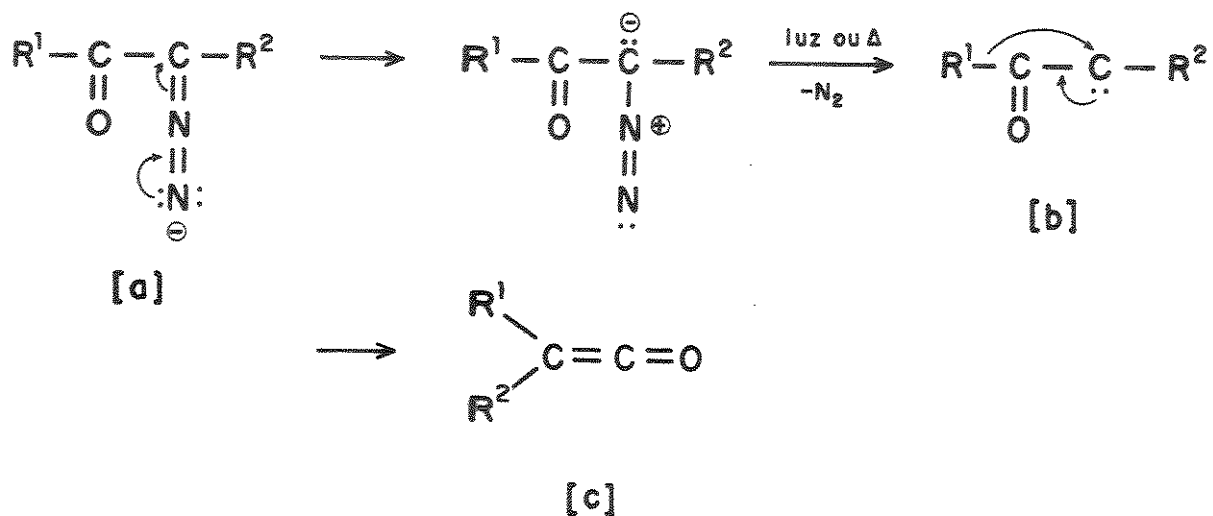


Esquema 2

As reações específicas das α -diazocetonas estão relacionadas com a perda ou não de nitrogênio molecular. Quando reagem sem perda de nitrogênio, espécie [a], podem formar produtos heterocíclicos nitrogenados de interesse biológico⁵ (Equação 1) e (Equação 2).⁶

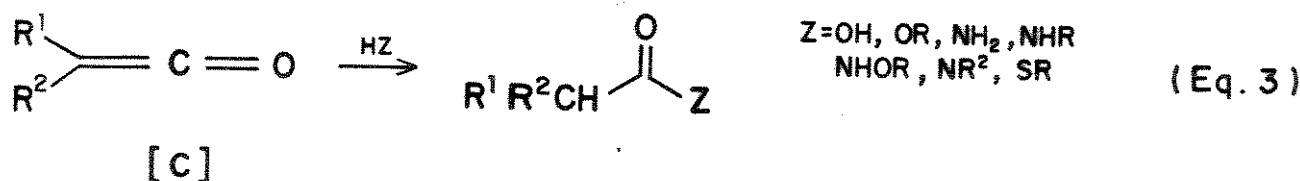


Quando as α -diazocetonas reagem com perda de nitrogênio, obtém-se os intermediários [b] que, dependendo da estrutura do substrato e/ou das condições de reação, podem apresentar uma reatividade bastante diversificada.⁷ Na ausência de catalisadores estes compostos podem levar a obtenção dos cetenos, espécie [c]. Estes são gerados a partir do rearranjo de Wolff⁸ (Esquema 3).

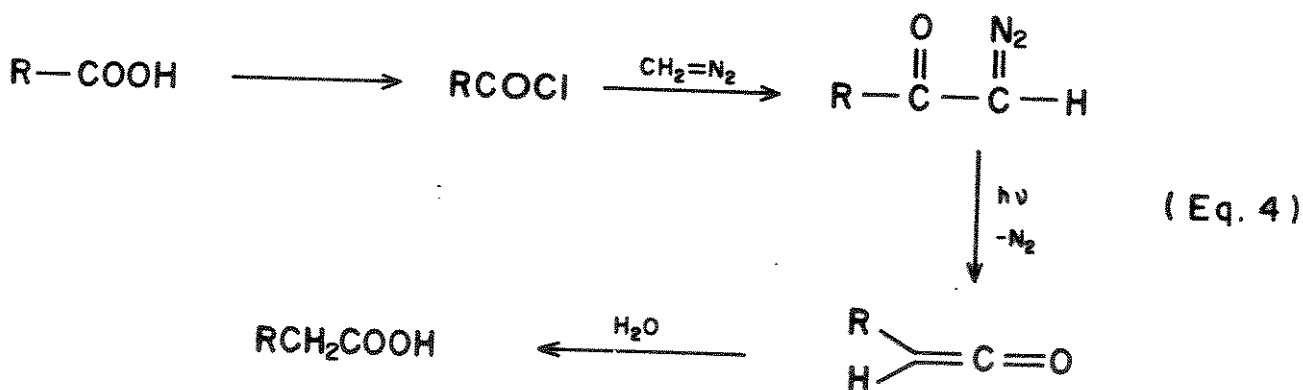


Esquema 3

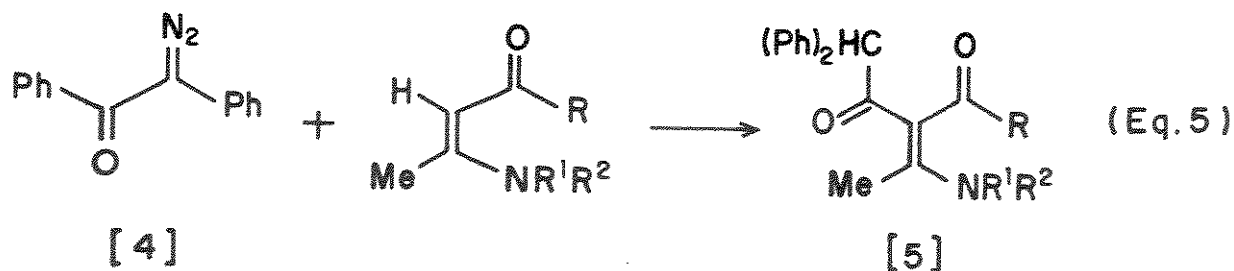
Os intermediários [c] sofrem, caracteristicamente, a adição de nucleófilos⁸ (Equação 3).



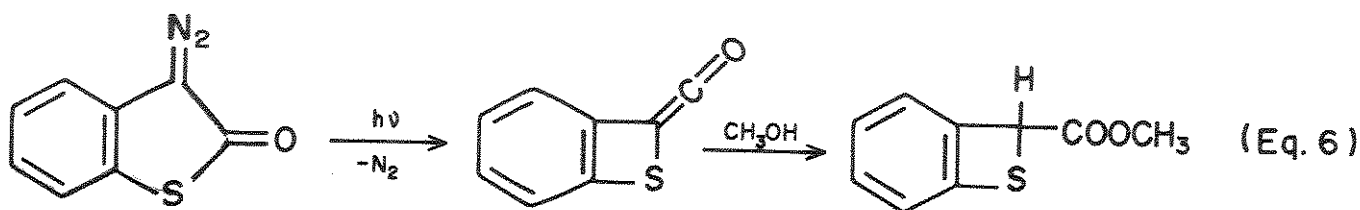
O exemplo mais conhecido da aplicação de diazocetonas reagindo via ceteno está relacionado com a formação de homólogos de ácidos carboxílicos (reação de Arndt - Eistert)⁹ (Equação 4).



Os cetenos podem também, quando interceptados, levar a obtenção das α -cetoenaminonas [5]¹⁰ partindo-se da α -diazocetona [4] (Equação 5).

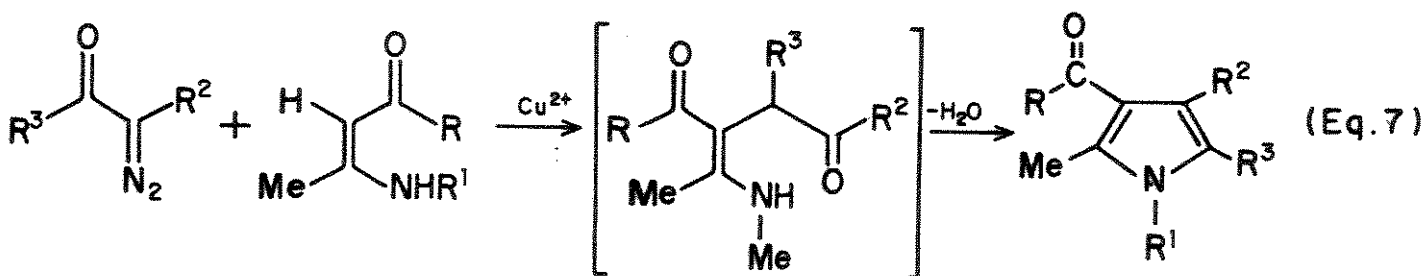


A formação de cetenos a partir de α -diazocetonas cíclicas leva a contração de anéis, método empregado na síntese de anéis tensionados¹¹ difíceis de se obter por outros métodos (Equação 6).

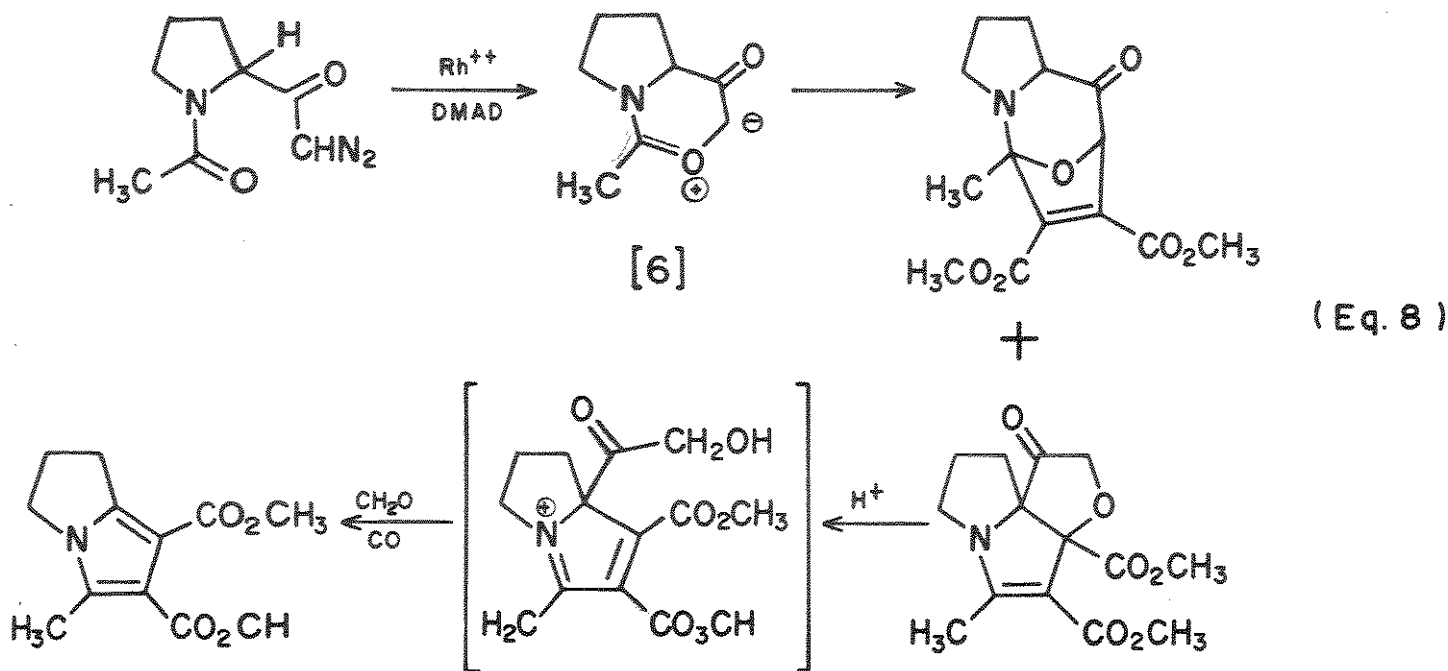


Os catalisadores (geralmente cobre e sais de ródio) aceleram a eliminação de nitrogênio de α -diazocetonas e impedem o rearranjo de Wolff levando a estabilização por complexação¹² do intermediário cetocarbenóide, espécie [b], que se torna então a espécie reativa. Alguns exemplos da utilização de cetocarbenóides em síntese são apresentados a seguir ;

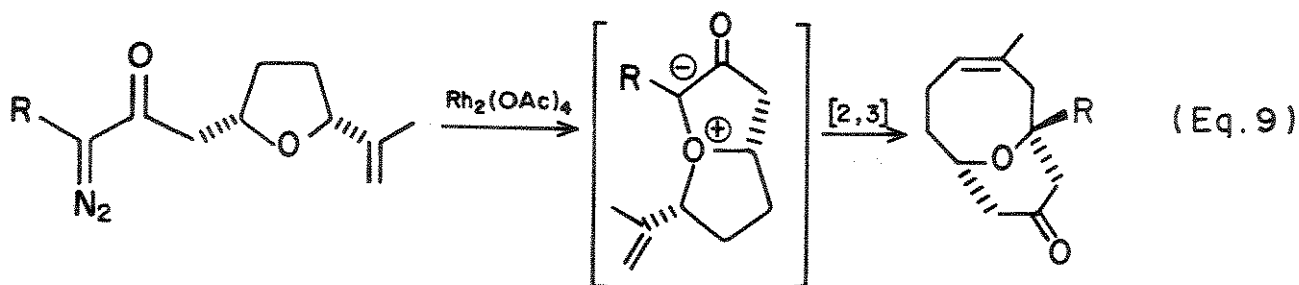
- Formação de pirróis¹³ (Equação 7),



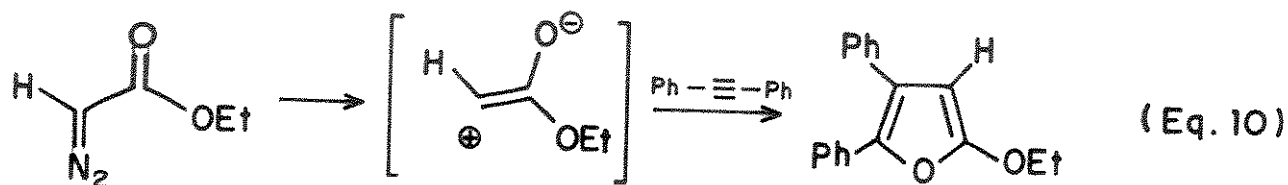
- Formação de pirróis condensados¹⁴ através de uma cicloadição 1,3-dipolar da espécie [6] formado pela interceptação intramolecular do cetocarbeno pelo oxigênio da carbonila (Equação 8),



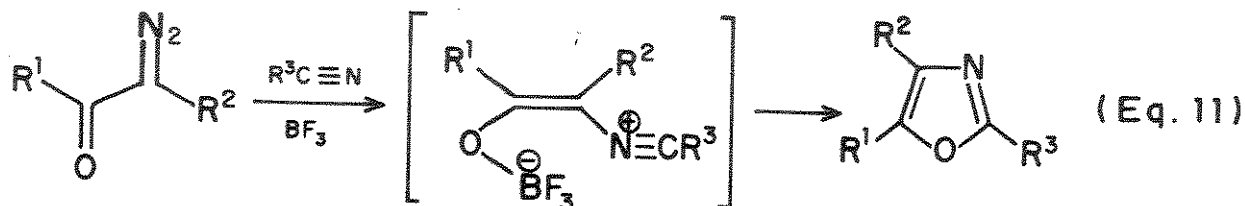
- Formação de heterocíclicos oxigenados de oito membros¹⁵ (Equação 9).



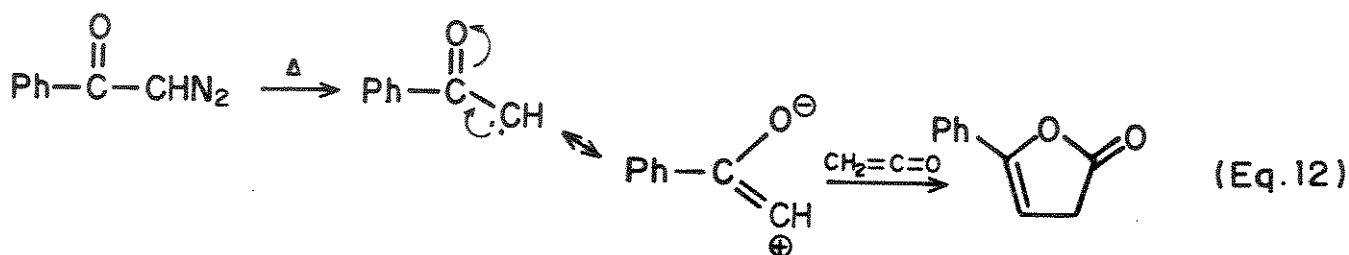
As reações, envolvendo cicloadição 1,3-dipolar de cetocarbenos constituem métodos de síntese de heterocíclicos oxigenados de cinco membros, como mostram os exemplos a seguir na obtenção de furanos¹ (Equação 10),



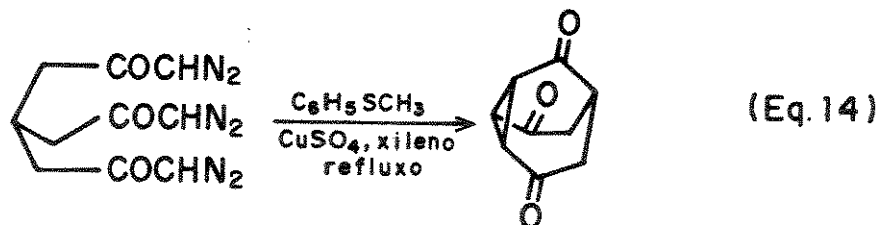
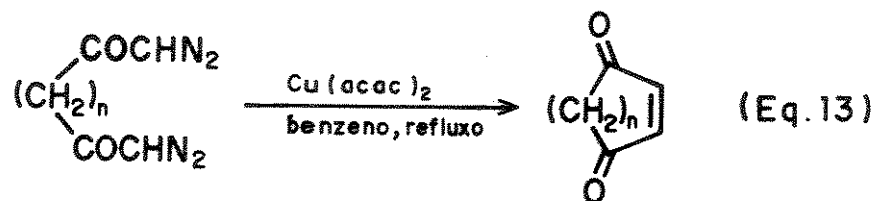
oxazóis¹⁶ (Equação 11),



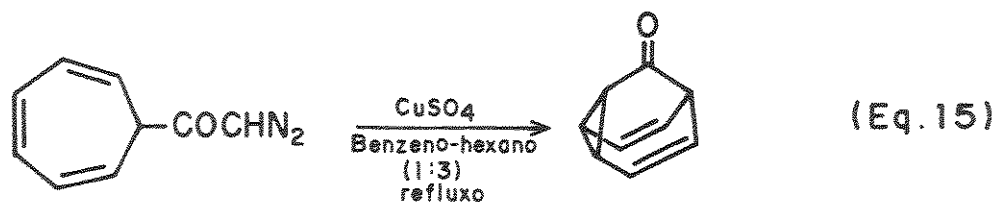
e lactonas¹⁷ (Equação 12).



As bi e tri α -diazocetonas podem sofrer também reações intramoleculares de dimerização e trimerização, levando a obtenção de diacilcicloolefinas¹⁸ (Equação 13) e triacilciclopropanos¹⁹ (Equação 14), respectivamente.



As ciclizações intramoleculares dos carbenóides tem encontrado vasta aplicação na síntese de sistemas policíclicos como por exemplo da barbaralona²⁰ (Equação 15) e também na síntese de vários produtos naturais do tipo longiciclono²¹ (Equação 16).



Vale a pena ressaltar que essas ciclizações permitem acesso a sistemas policíclicos interessantes, que são difíceis de se obter por outros métodos alternativos.

1.4 - Utilização de aminas e hidrazinas na síntese de compostos heterocíclicos.

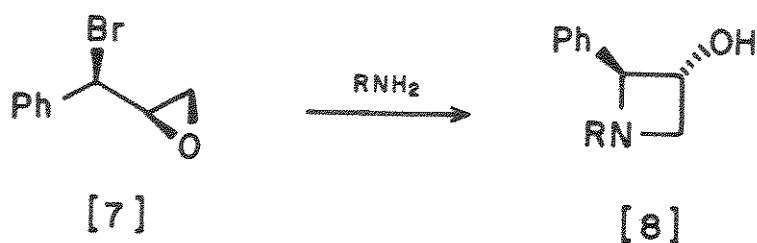
Desde o início deste século encontra-se na literatura o uso extensivo de aminas e hidrazinas agindo como nucleófilos em sínteses heterocíclicas. Centenas de trabalhos são publicados anualmente nesta área e uma revisão completa deste assunto²² é uma tarefa extremamente difícil. A título ilustrativo apresentaremos os trabalhos mais recentes da literatura e citaremos também alguns trabalhos mais antigos pouco divulgados.

1.4.1 - Aminas alifáticas primárias e aromáticas.

1.4.1.1 - Anel de quatro membros.

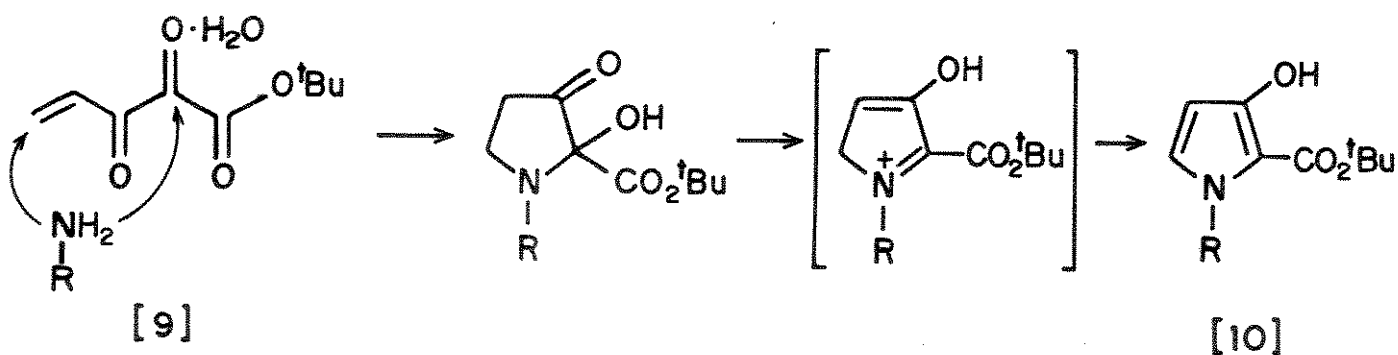
Toda e colaboradores²³ recentemente propuseram uma rota sintética, para obtenção das azetidinas [8] em excelentes

rendimentos. Esta rota envolve reação de ciclização intramolecular a partir da reação do oxirano [7] com aminas alifáticas primárias. A síntese desses compostos é rara na literatura, apresentando sempre baixos rendimentos. Esta rota sintética fornece compostos altamente tensionados e de difícil acesso por outros métodos sintéticos.

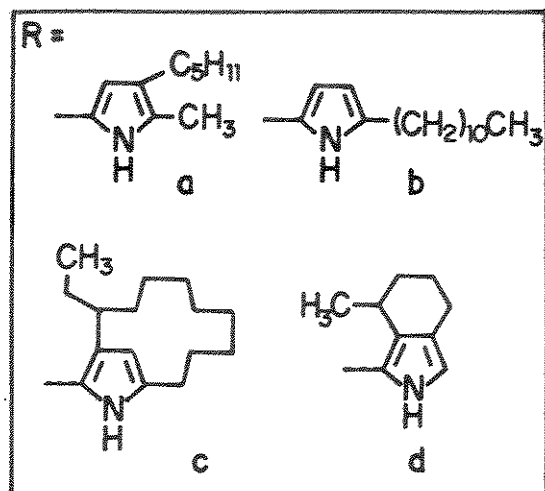
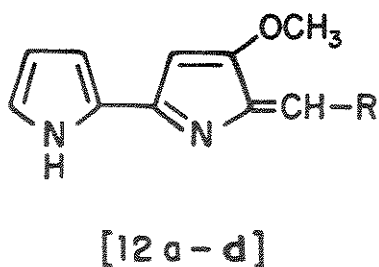
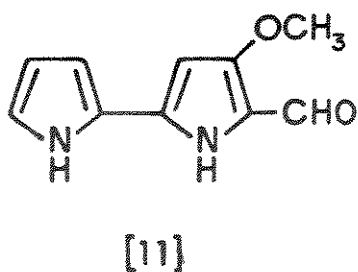


1.4.1.2 - Anel de cinco membros.

Wasserman e colaboradores²⁴ relataram uma nova e eficiente rota sintética para a obtenção de pirróis N-substituídos [10], através da reação de derivados tricarbônicos vinílicos [9] com aminas primárias.

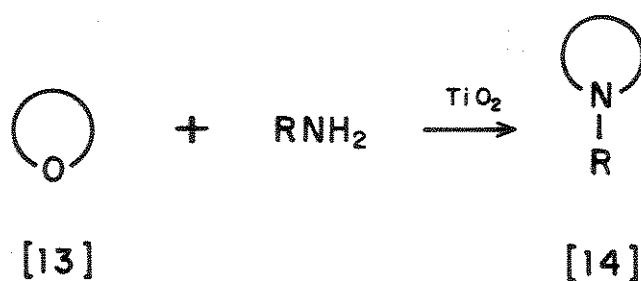


Wasserman e Lombardo²⁵ posteriormente utilizaram esta rota sintética na síntese do intermediário chave [11], reagente de partida na obtenção dos precursores da família de produtos naturais prodigiosina²⁴ [12a-d], os quais apresentam potente atividade antibacteriana e fungicida²⁶ (Esquema 4).



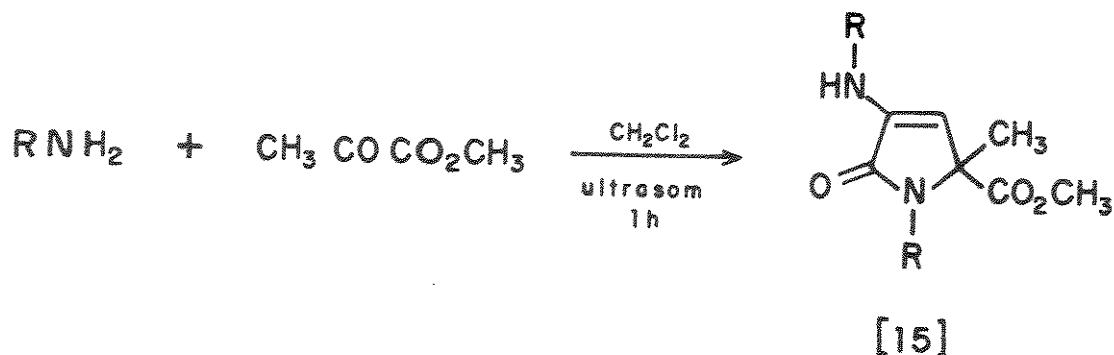
Esquema 4

Hargis e Shubkin²⁷ realizaram recentemente a síntese de pirróis-N-alquilados, N-arilados, pirrolidinas e piperidinas [14] em altos rendimentos pela reação de éteres cíclicos [13] com aminas primárias utilizando catalisador heterogêneo de titânio. Este método de síntese, comparado a outros métodos de síntese de heterocíclicos N-substituídos, apresenta um grande potencial pois permite o acesso de uma maneira fácil e direta a uma grande variedade de intermediários aminas cíclicas e compostos que apresentam inúmeras atividades biológicas, quando polissubstituídos^{22,28}.

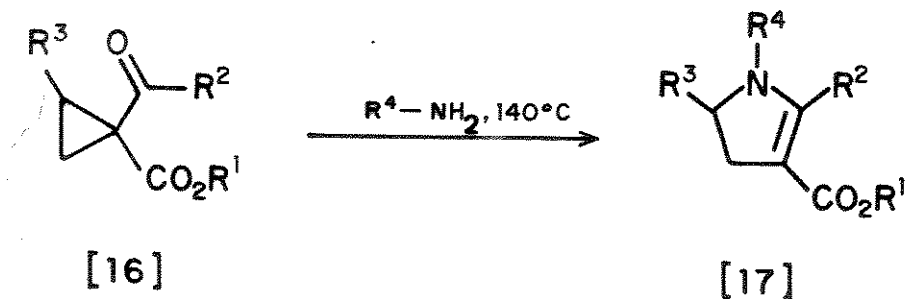


Mandal e Achari²⁹ recentemente obtiveram pirrolinas [15] pela

reação de aminas primárias aromáticas com metil piruvato, em excelentes rendimentos. Esta reação representa um método simples, econômico e de fácil acesso para a obtenção destes compostos.



Jacoby e colaboradores³⁰ propuseram uma rota sintética para a obtenção de dihidropirróis [17] a partir de ciclopropanos [16] com aminas alifáticas primárias e aromáticas. Vários alcalóides que apresentam unidades pirrólicas análogas [17] possuem algumas propriedades inseticidas^{31,32}. Esta reação representa método novo e versátil para compostos dihidropirrolidínicos.

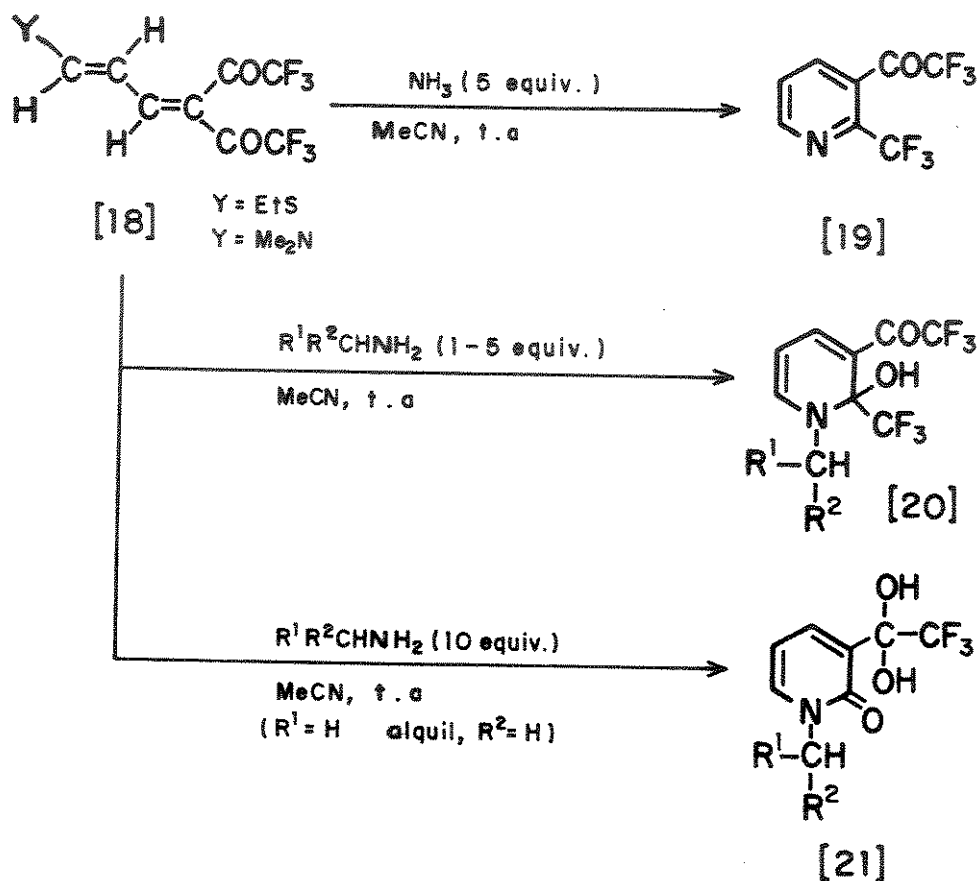


1.4.1.3 - Anel de seis membros.

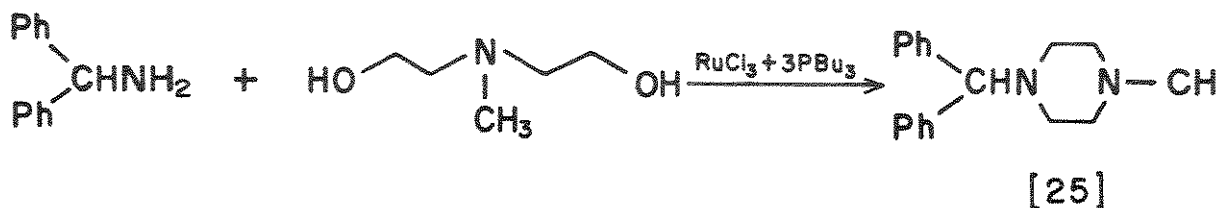
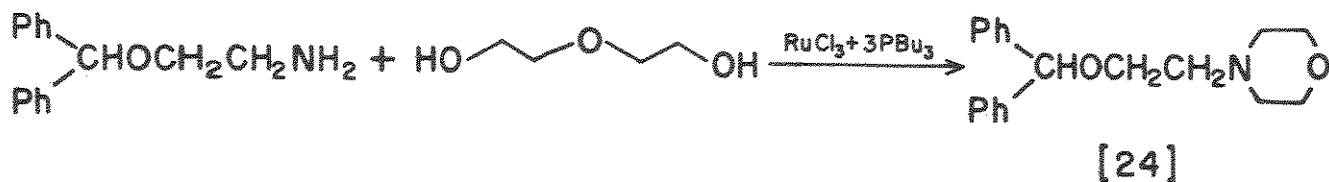
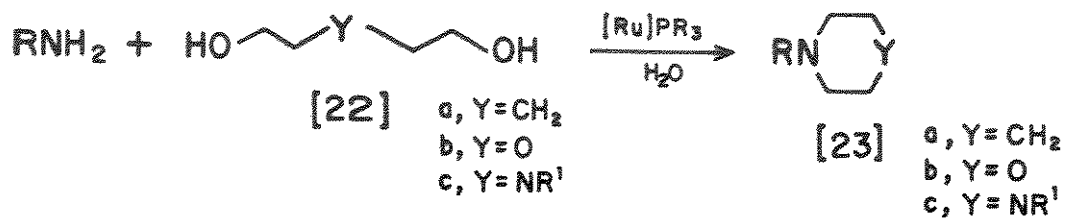
Piridina e seus derivados constituem uma importante classe de compostos heterocíclicos e este sistema é encontrado em muitos dos produtos naturais, inclusive alcalóides, os quais apresentam atividades biológicas.³³ Nos últimos anos, o desenvolvimento de novas metodologias para a síntese de vários heterocíclicos, contendo flúor inclusive piridinas, tem despertado um crescente interesse. Muitos desses compostos são largamente empregados na

medicina e agricultura.³⁴

Okada e colaboradores³⁵ descreveram a síntese de piridina [19], 1,2-dihidropiridinas [20] e 2-piridonas [21] através da reação dos 1,3-butadienos [18] com amônia líquida e aminas alifáticas primárias. Este método é experimentalmente simples, versátil e de fácil acesso para a síntese de piridinas e seus derivados contendo o grupo CF_3 .

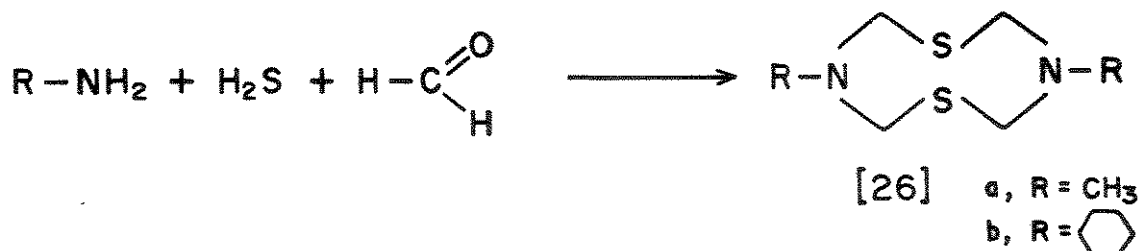


Tsuji e colaboradores³⁶ empregaram a reação de aminas primárias alifáticas e aromáticas com 1,5-pentanodiol [22a-c] na preparação de piperidinas N-substituídas [23a], morfolinás [23b] e piperazinas [23c], sendo esta rota sintética aplicada na síntese de duas substâncias biologicamente ativas: [24] (um reagente antihistamínico) e [25] (uma droga utilizada para cessar náuseas).



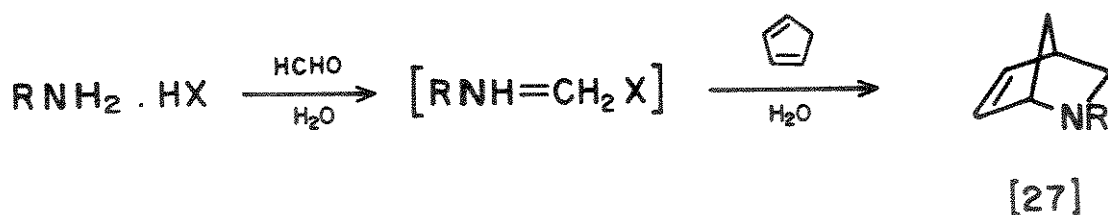
1.4.1.4 - Anel de oito membros.

Há três décadas é conhecido, através do trabalho de Leonard e colaboradores,³⁷ que heterocíclicos com anel de 8 membros do tipo [26a,b] podem ser obtidos pela reação de metilamina ou ciclohexilamina com sulfeto de hidrogênio e formaldeído. Esta rota sintética permite o acesso a compostos raramente encontrados na literatura.

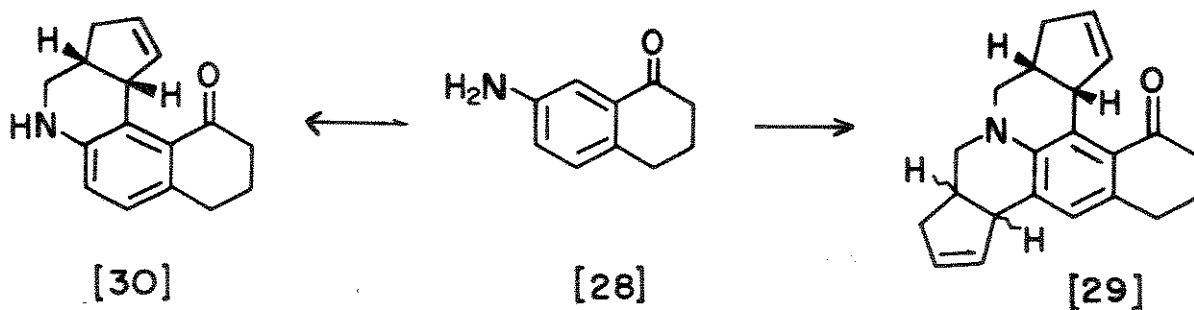


1.4.1.5 - Policíclicos

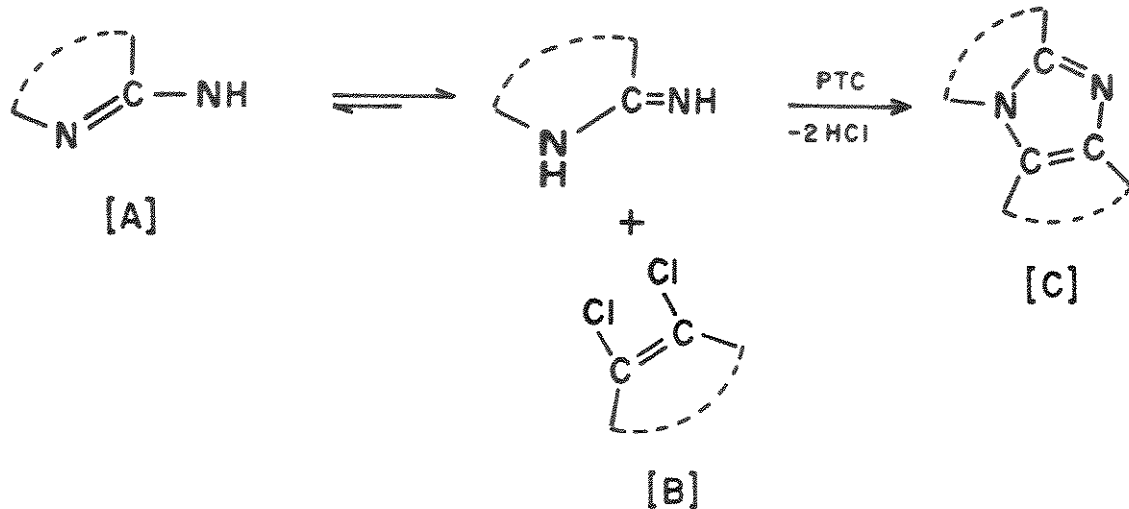
Grieco e Bahsas³⁸ descreveram um novo método sintético para tetrahydroquinolinas [27] pela reação direta de anilinas com formaldeído e ciclopentadienilo.



Recentemente, Gregoire e colaboradores³⁹ utilizaram esta rota sintética para a obtenção de vários azasteróides. Como exemplos podemos citar a obtenção do hexaciclo [29] e o tetraciclo [30] utilizando a amina [28]. Esta rota apresenta grande potencial sintético pelo fato de possibilitar o uso de uma grande variedade de aminas aromáticas, levando a sistemas policíclicos complexos. Esta rota apresenta também uma importância vital na síntese de azasteróides, os quais tem sido utilizados na indústria farmacéutica⁴⁰.

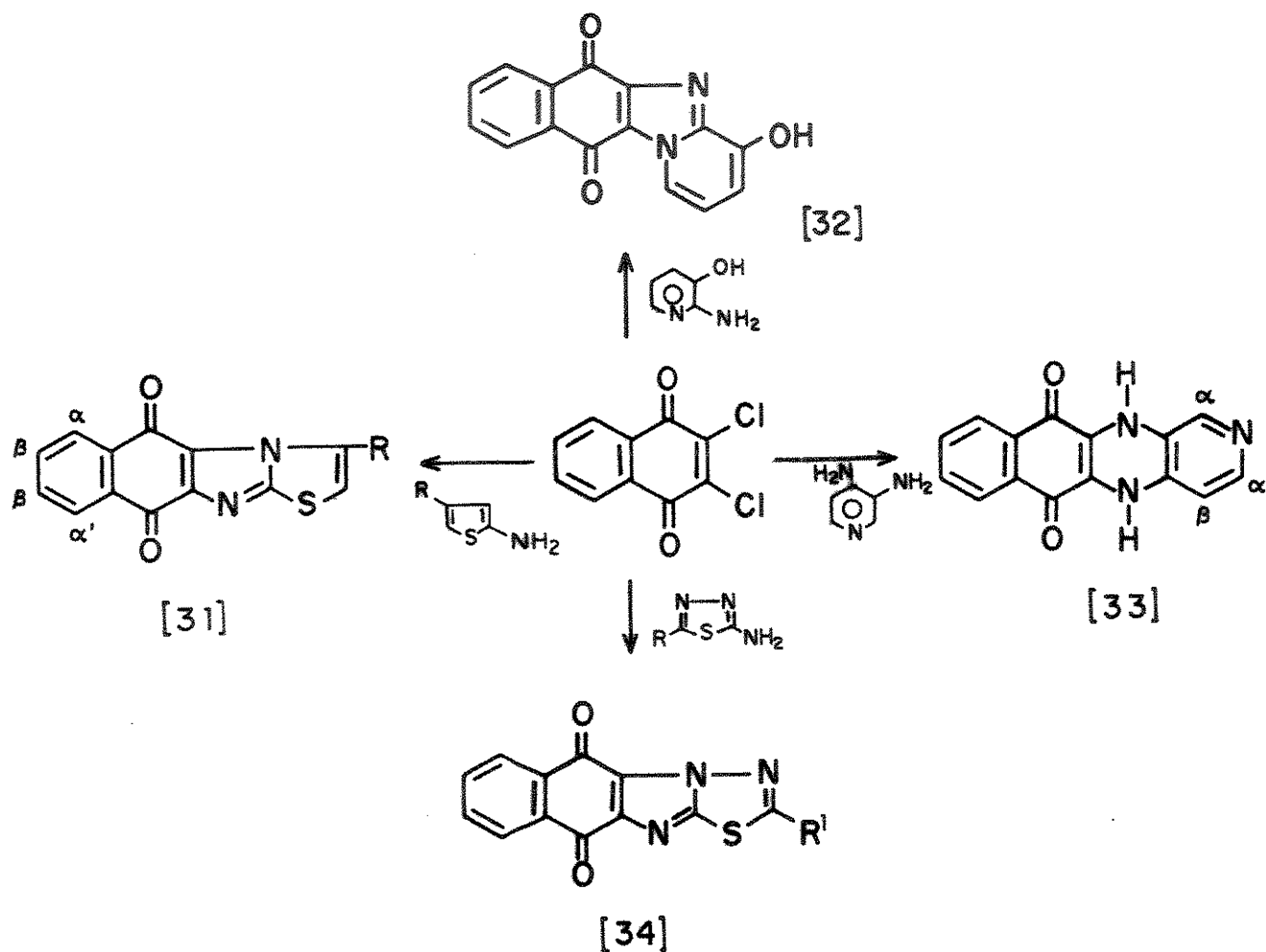


El-Shafei e colaboradores⁴¹ descreveram a síntese de sistemas polifundidos [C] obtidos a partir de bases 2-amino-aza-aromáticas [A] com compostos α -dialogenados [B] (Esquema 5).



Esquema 5

Como exemplo da reação acima podemos citar a síntese dos compostos polifundidos [31], [32], [33] e [34].

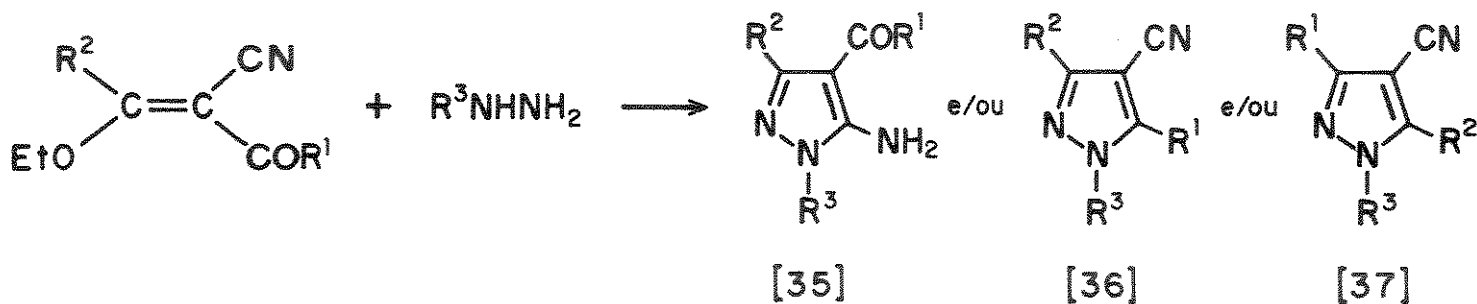


Este método tem se mostrado muito eficiente devido ao tempo curto de reação e aos altos rendimentos obtidos.

1.4.2 - Hidrato de hidrazina e derivados de hidrazina.

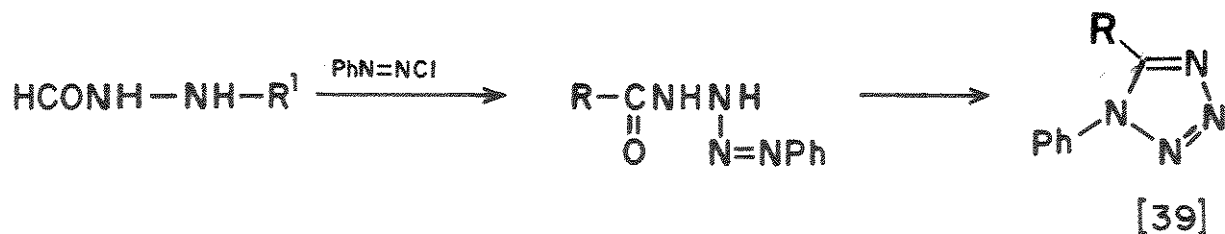
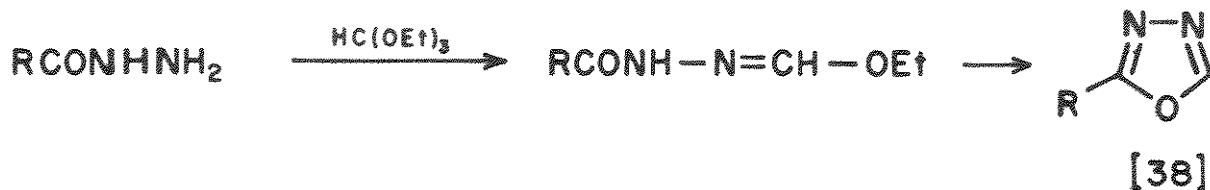
1.4.2.1. - Anel de cinco membros.

McFadden e Huppertz⁴² obtiveram a síntese de pirazóis biologicamente ativos [35], [36] e [37] utilizando hidrazinas e acrilonitrilas como materiais de partida.



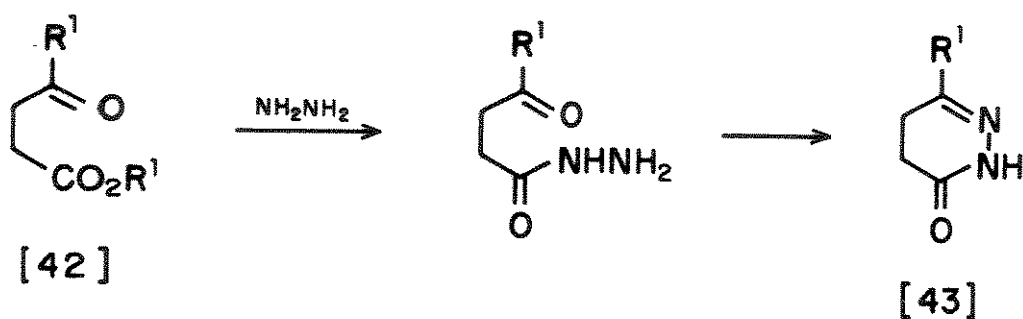
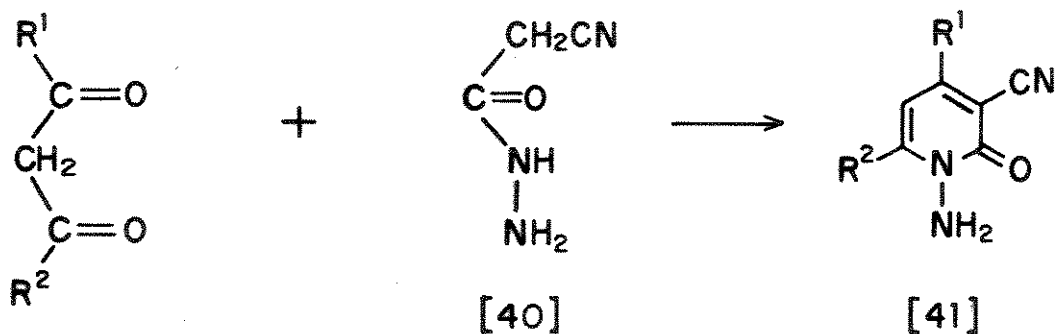
Os pirazóis tem sido utilizados com muita frequência na síntese de produtos farmacêuticos e agrícolas. Existe um interesse particular nos pirazóis substituídos na posição 4 com grupos COR e CN pois estes exibem uma vasta e interessante atividade biológica com as seguintes propriedades: antidepressivos,⁴³ antipiréticos, analgésicos, antiinflamatórios, diuréticos, calmantes,^{44,45} anticonvulsivos, tranquilizantes,⁴⁶ herbicidas⁴⁷ e fungicidas.⁴⁸

Uma variedade de outros derivados heterocíclicos de cinco membros podem ser preparados de derivados de hidrazina.^{22,28} Como exemplo podemos citar o trabalho relatado por Ainsworth⁴⁹ sobre a síntese de 1,3,4-oxadiazóis [38] e o trabalho realizado por Fahmy e Mohareb⁵⁰ sob a síntese de tetrazóis [39].



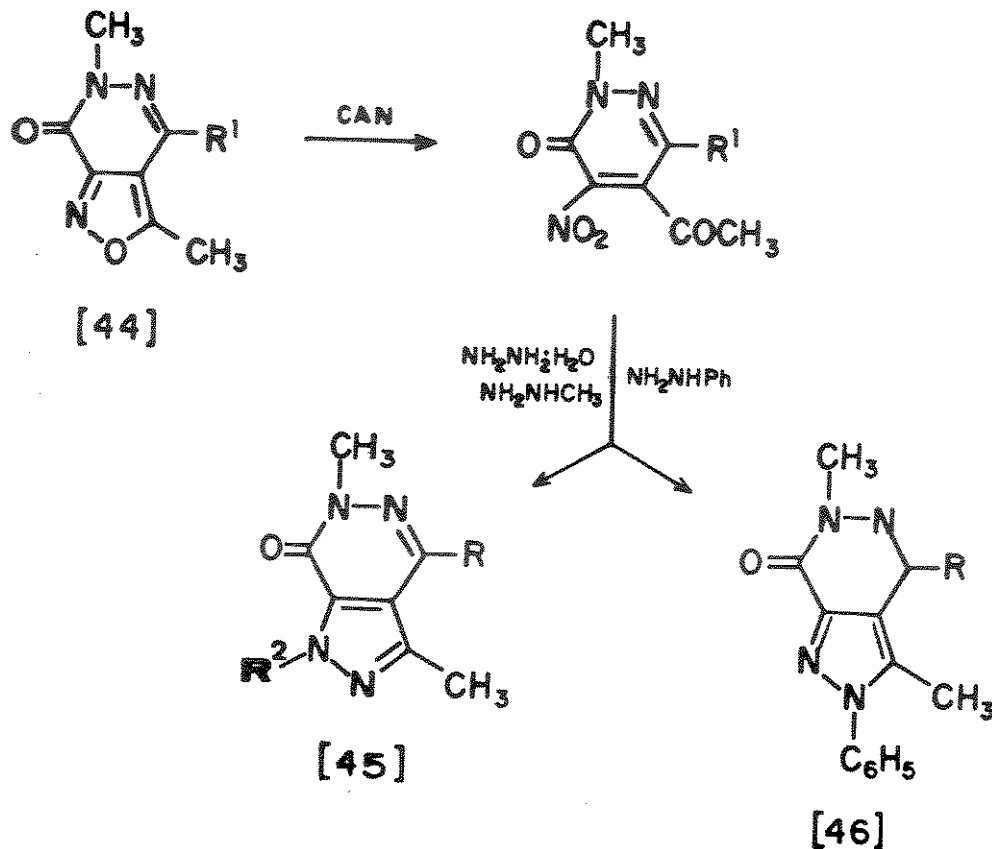
1.4.2.2 - Anel de seis membros.

Um método geral e dos mais utilizado para a síntese de piridinas e piridazinas emprega, como materiais de partida, hidrazinas e derivados de hidrazinas.²² Como exemplo podemos citar o trabalho realizado por Ried e Meyed⁵¹ na obtenção de piridinas [41] utilizando a hidrazina [40] com compostos β -dicarbonílicos e o trabalho realizado por Takagi e colaboradores⁵², na preparação de piridazinas [43] utilizando hidrato de hidrazina com compostos γ -dicarbonílicos [42].



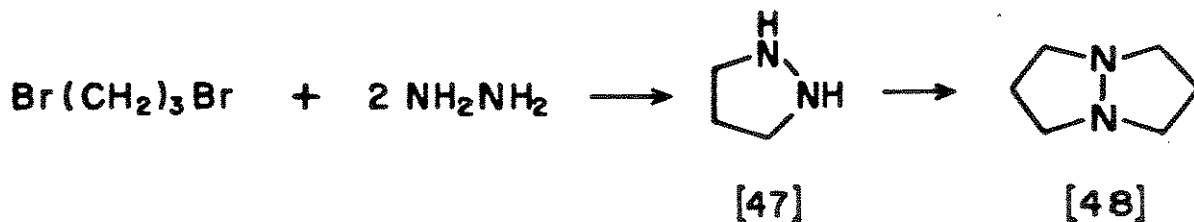
1.4.2.3 - Biciclos.

Piaz e colaboradores⁵³ descreveram um novo caminho sintético para a obtenção de sistemas bicíclicos condensados do tipo pirazóis [3,4-d], piridazinonas [45] e [46], a partir do isoxazolo [44] utilizando hidrato de hidrazina e derivados de hidrazina.



Estes compostos bicíclicos condensados, além de seu uso na agricultura como herbicidas,⁵⁴ tem sido utilizado também em medicina como agentes analgésicos e antiinflamatórios⁵⁵.

Buhle e colaboradores⁵⁶ descreveram a síntese da pirazolidina fundida [48] (produto principal) reagindo um agente alquilante bifuncional com hidrato de hidrazina.



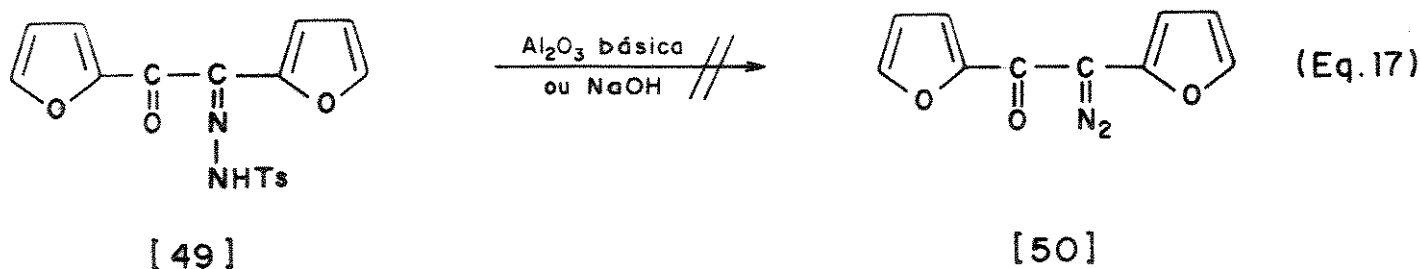
CAPÍTULO 2

CAPITULO 2: OBJETIVOS

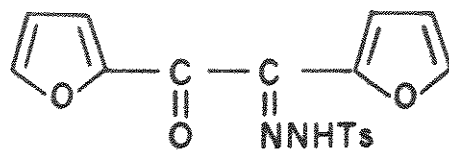
Este trabalho teve início como uma tentativa de sintetizar e estudar as reações da 1,2-difuril-2-diazoetanonona [50].⁵⁷

É conhecido que furanos, em algumas situações, podem sofrer abertura do anel^{58a-h} e dependendo do reagente, formar outros compostos heterocíclicos.^{59a-e} É coerente pensar que a abertura do anel furano adjacente ao grupo diazo seria possível, caso se formasse o intermediário cetocarbeno no meio reacional.

Na ocorrência da abertura do anel a α -diazocetona [50] mostraria um comportamento diferente das demais α -diazocetonas estudadas pelo nosso grupo de trabalho. Entretanto, todas as tentativas de sínteses de [50] a partir do tratamento da monotosilhidrazona de furila [49] com base levaram a formação de misturas complexas, sem nenhum sinal de formação do composto desejado (Equação 17). A hipótese desta α -diazocetona ser instável nos levou a tentar interceptar os seus produtos de decomposição "in situ" com nucleófilos.

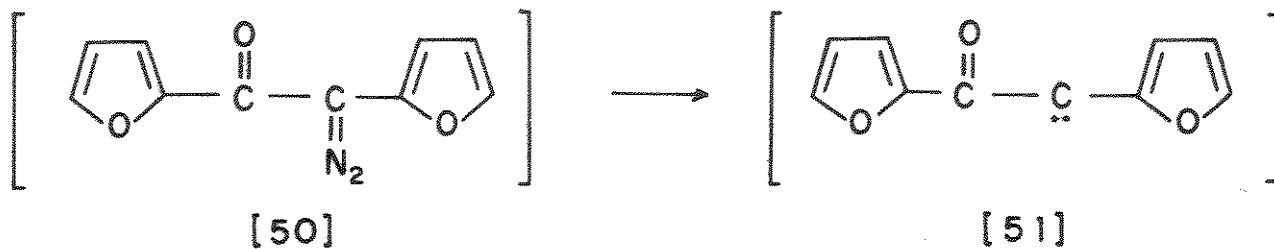


Nesse estudo fizemos reações de [49] com aminas alifáticas primárias (metilamina, n-butilamina e benzilamina) em presença de alumina básica e obtivemos como produtos compostos nitrogenados de cinco membros [53]. A formação destes compostos [53] implica na interceptação do aldeído α,β -olefínico γ,δ -acetilénico [52] formado a partir da abertura do anel furano adjacente ao centro carbênico de [51] (Esquema 6), processo esse já descrito na literatura.^{58a}



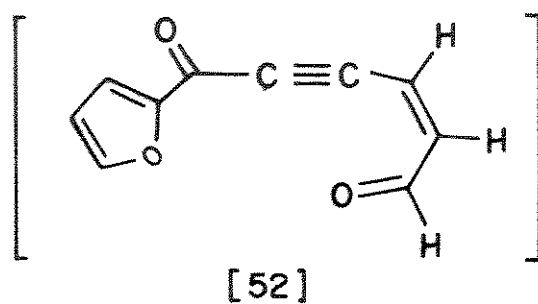
[49]

Al₂O₃ básico



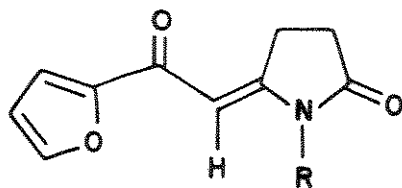
[50]

[51]



[52]

RNH₂



[53]

b, R = CH₃ (90 %)

e, R = (CH₂)₃CH₃ (43 %)

f, R = -CH₂Ph (76 %)

Esquema 6

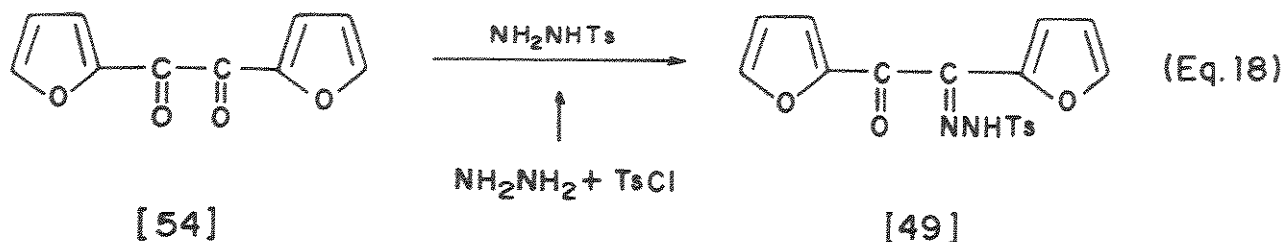
O presente trabalho tem como objetivo realizar uma investigação detalhada para explorar a reatividade de [49] frente a nucleófilos na presença de base para gerar intermediários de [50]. Pretendemos utilizar nucleófilos com poder nucleofílico variado, a fim de averiguar a possibilidade de interceptar os intermediários [51] e/ou [52]. Faremos as reações de [49] com aminas alifáticas primárias e aromáticas (anilina e anilinas substituídas com grupos doadores e retiradores de elétrons), e aminas alifáticas secundárias, a fim de verificar a reprodutibilidade das reações, averiguar o limite de nucleofilicidade e a influência de efeitos estéricos que leva a formação de [53] e/ou produtos isoláveis.

Faremos também as reações de [49] com hidrato de hidrazina e derivados de hidrazina, compostos mais nucleofílicos que as aminas, para verificarmos a viabilidade de se interceptar [51] e/ou [52] levando a formação de outros compostos heterocíclicos.

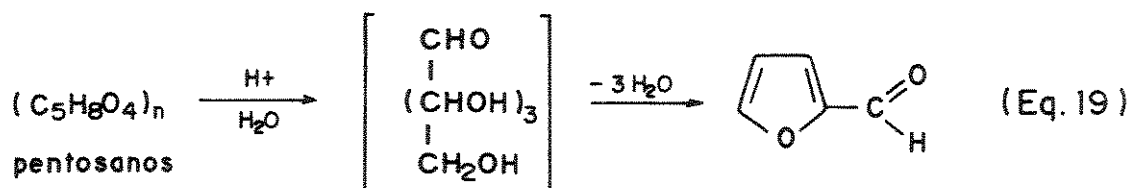
CAPÍTULO 3

CAPITULO 3: PREPARAÇÃO DA MONOTOSILHIDRAZONA DE FURILA [49]

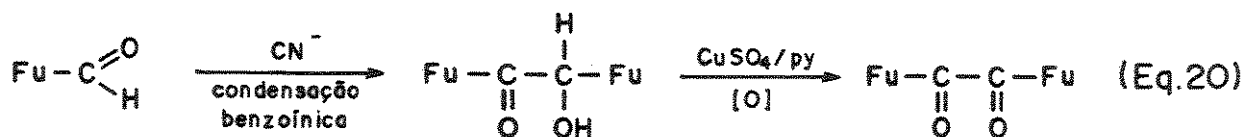
A preparação da monotosilhidrazona de furila [49] foi feita segundo a seguinte reação (Equação 18).



É interessante ressaltar que o composto [49] foi preparado pela primeira vez por nosso grupo de trabalho.⁶⁰ O reagente precursor, a furila [54], disponível comercialmente, é um reagente caro, obtido a partir do furfural. Este, por sua vez, é um reagente extremamente barato e facilmente disponível, obtido pela hidrólise ácida de vegetais que contém grande quantidade de pentosanos como arroz, sabugo de milho e cascas de aveia⁶¹ (Equação 19).



Comumente, a furila é obtida pela condensação do furfural utilizando o íon cianeto como catalizador (condensação benzoinica) e posterior oxidação com CuSO_4 ⁶² (Equação 20).



Porém, tal procedimento leva a obtenção de um produto impuro e com baixo rendimento global (10%). Além disso, há o inconveniente de se trabalhar com cianeto, reconhecidamente perigoso e prejudicial à saúde. Em vista dessas desvantagens, procuramos encontrar uma rota sintética alternativa para a obtenção de [54].

A utilização de sais de tiazólio (figura 1) como catalizadores para essas condensações tem sido descritas na literatura^{63a-i} como um método alternativo. A presença de um próton ácido na posição 2 permite que tais sistemas atuem como catalisadores, como o íon cianeto, nas condensações benzoinicas. A acidez deste próton foi estudada através de estudos com marcação isotópica.^{63a}

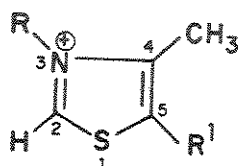
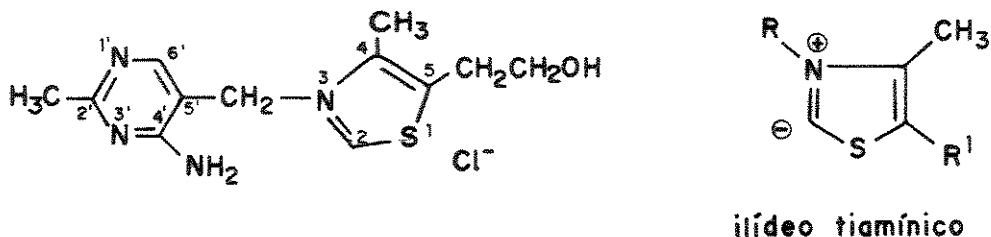


figura 1

Um composto que apresenta o anel tiazólico e se mostra bastante apropriado para tal fim é a tiamina,^{63b} popularmente conhecida como vitamina B-1, cuja estrutura e seu ilídeo correspondente estão apresentados na figura 2.



ilídeo tiamínico

Figura 2

O mecanismo sugerido para a etapa da condensação com vitamina B-1 é semelhante ao mecanismo da condensação benzoinica amplamente estudado na literatura ^{63b-i} (figura 3).

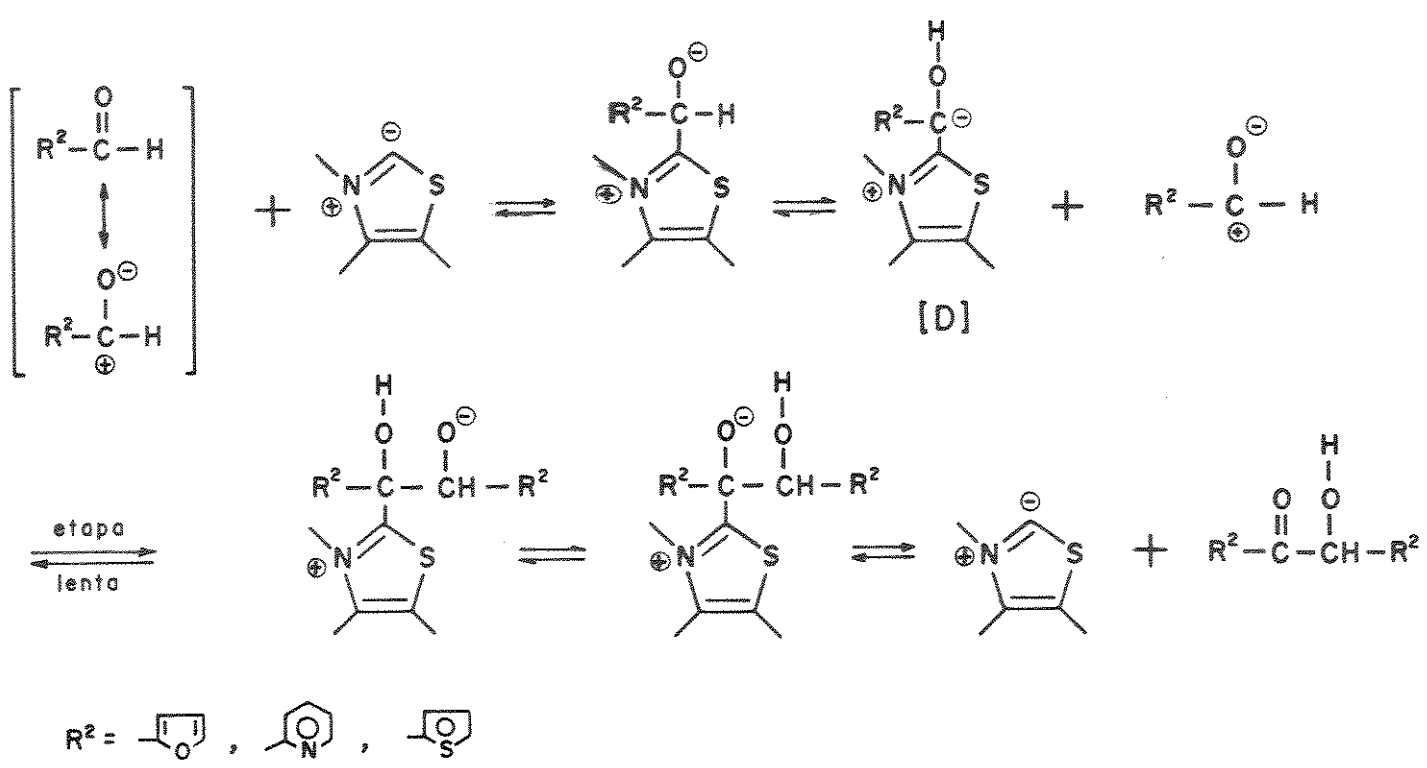


Figura 3

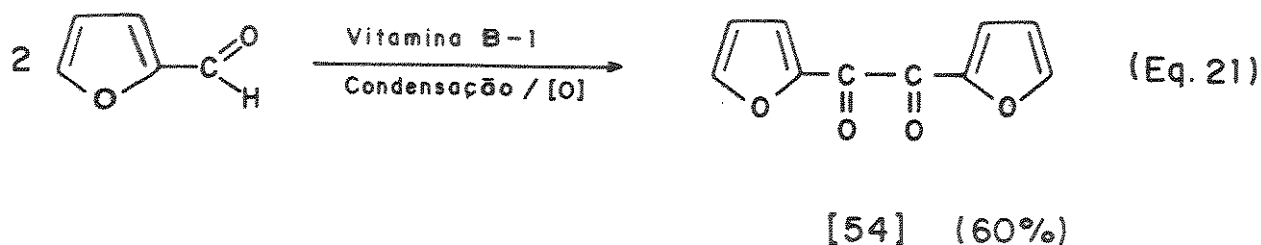
Um estudo anterior ⁶⁴ mostrou que a tiamina, além de catalisar a etapa de condensação, pode também ser utilizada posteriormente na etapa de oxidação para a obtenção da furila. Porém, neste trabalho, os rendimentos obtidos em cada etapa foram muito baixos e os compostos se apresentaram extremamente impuros.

Em vista destes resultados, verificamos a necessidade de otimizar as condições de reação, uma vez que uma grande quantidade de furila seria utilizada em nosso projeto.

Através de um estudo detalhado e exaustivo da reação, verificamos que o rendimento e a pureza da furila obtida depende fundamentalmente dos seguintes fatores: pH inicial da reação (pH ~ 9), pois a adição de um excesso ou de uma pequena quantidade de base inicial leva a formação de uma massa bruta intratável composta de furoína, furila e uma mistura complexa de produtos; da manutenção de um pH ligeiramente básico (controle diário

pH ~ 7.5) durante um tempo bastante prolongado de reação (30 dias) pois tempos reacionais menores ou um controle ineficiente do pH da reação levam a formação de [54] em baixo rendimento e bastante impura.

Com essas otimizações, obtivemos a furila pura, em um só "pote" e em excelentes rendimentos (R = 60%), cerca de seis vezes maior que os rendimentos obtidos pelos métodos convencionais (Equação 21).

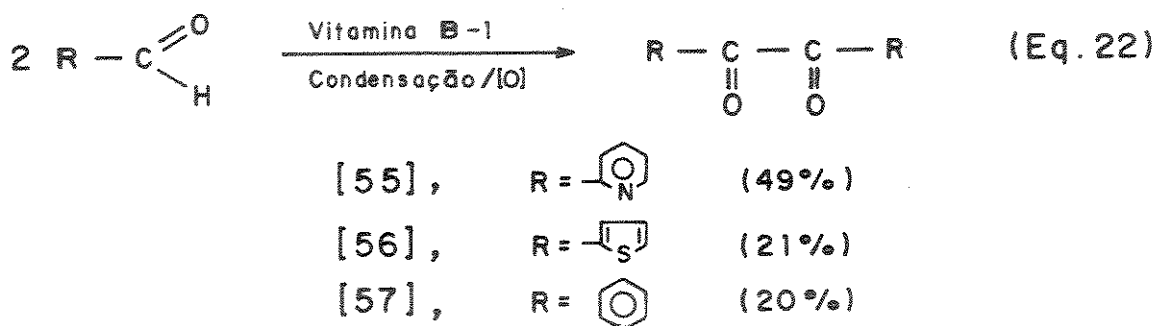


Este procedimento otimizado mostrou que este método de preparação utilizando a vitamina B-1 é economicamente vantajoso, ou seja, cerca de 60 vezes mais barata que o produto comercial, (vide cálculo abaixo) e não oferece o risco das condensações comuns realizadas em presença de cianeto (liberação de HCN).

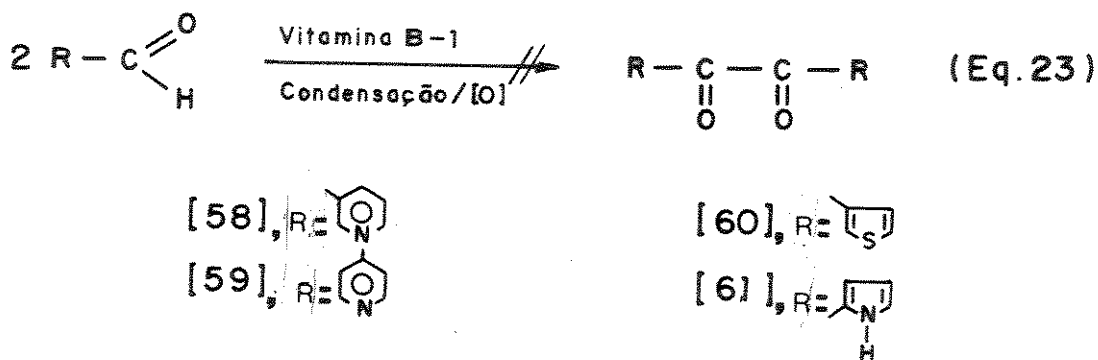
Aldrich (Catalog Handbook of Fine Chemicals, 1992 - 1993)

Custo para síntese (US\$)		Custo para compra (US\$)
35 g de furila		35 g de furila
21 g de tiamina	2.70	196
500 mL de CH ₃ OH	0.25	
50 mL de furfural	0.35	
custo total	3.30	

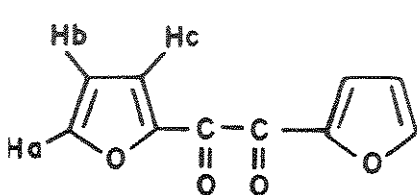
Para testarmos a generalidade da reação fizemos o estudo com outros sistemas heterocíclicos como : 2-piridinacarboxaldeído, 3-piridinacarboxaldeído, 4-piridinacarboxaldeído, 2-tiofenocarboxaldeído, 3-tiofenocarboxaldeído, 2-pirrolcarboxaldeído e benzaldeído. Resultados positivos foram obtidos com as α -dicetonas 2,2'-piridila [55], 2,2'-tenila [56] e benzila [57] (Equação 22).



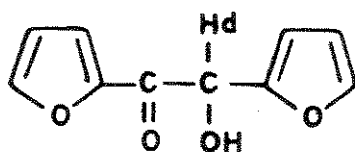
Tentativas de se obter as α -dicetonas 3,3'-piridila [58], 4,4'-piridila [59], 3,3'-tenila [60] e 2,2'-pirroila [61] (Equação 23) não tiveram sucesso. As tentativas de síntese de [58], [59] e [60] forneceram produtos oleosos que foram submetidos a cromatografia de coluna (CC) de alumina neutra e/ou sílica gel. Foram obtidas frações oleosas polares e intratáveis. Na tentativa de síntese de [61], recuperou-se 80% do aldeído de partida.



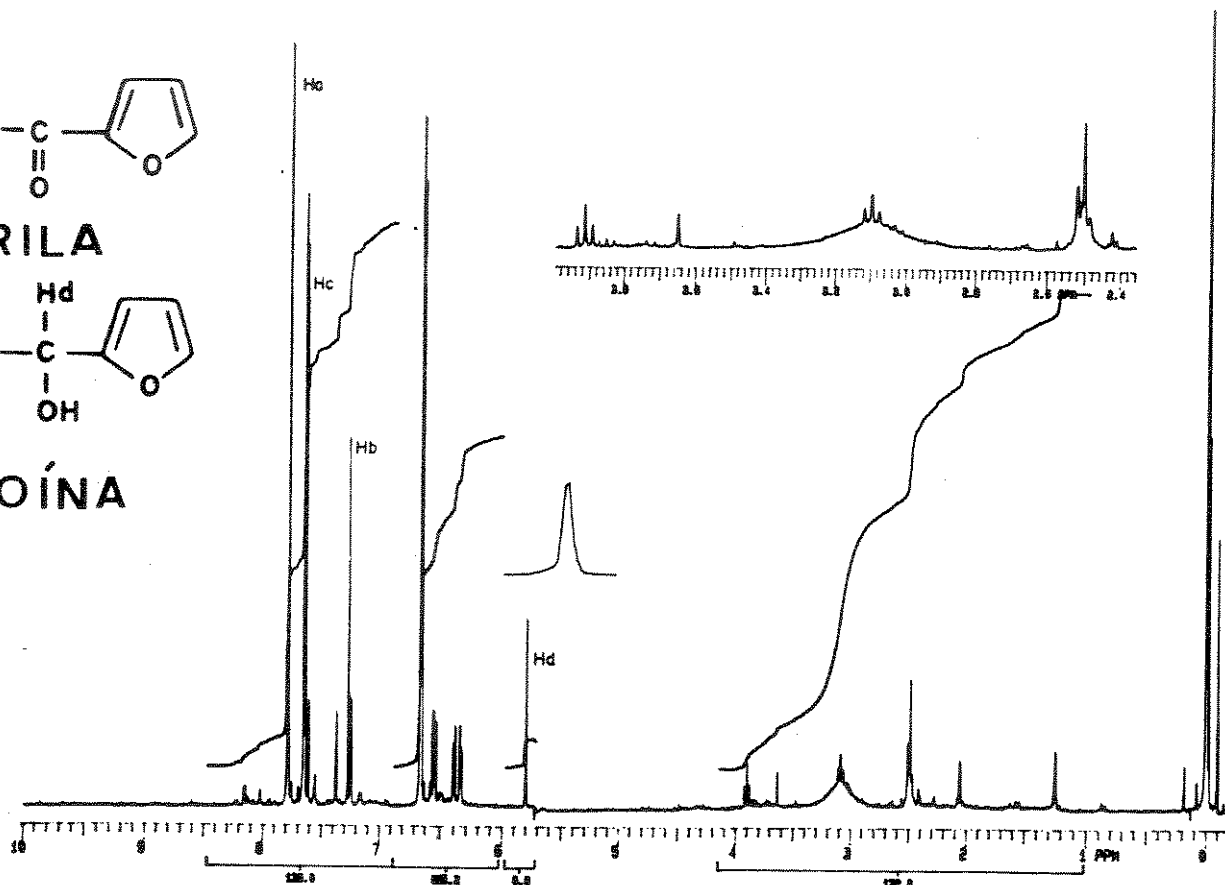
Para sugerirmos o mecanismo da etapa oxidativa averiguando a influência de O_2 (como catalizador) fizemos um estudo comparativo de três reações em atmosfera de argônio, oxigênio e ar (N_2 80% e O_2 20%) respectivamente. Nestas três reações foi utilizado um período de quinze dias. Ao término deste período, através de uma análise de RMN^1H das respectivas massas reacionais brutas, observamos que em todos os casos há a presença de furila, mas em proporções diferentes. No caso da utilização de atmosfera inerte (Ar) (Espectro A) observa-se, predominantemente, a furila [δ (7.8 Ha, 7.7 Hb e 6.7 Hc)] com traços de furoína (a presença da furoína é observada pelo próton $CHd-OH$ δ 5.8).



FURILA

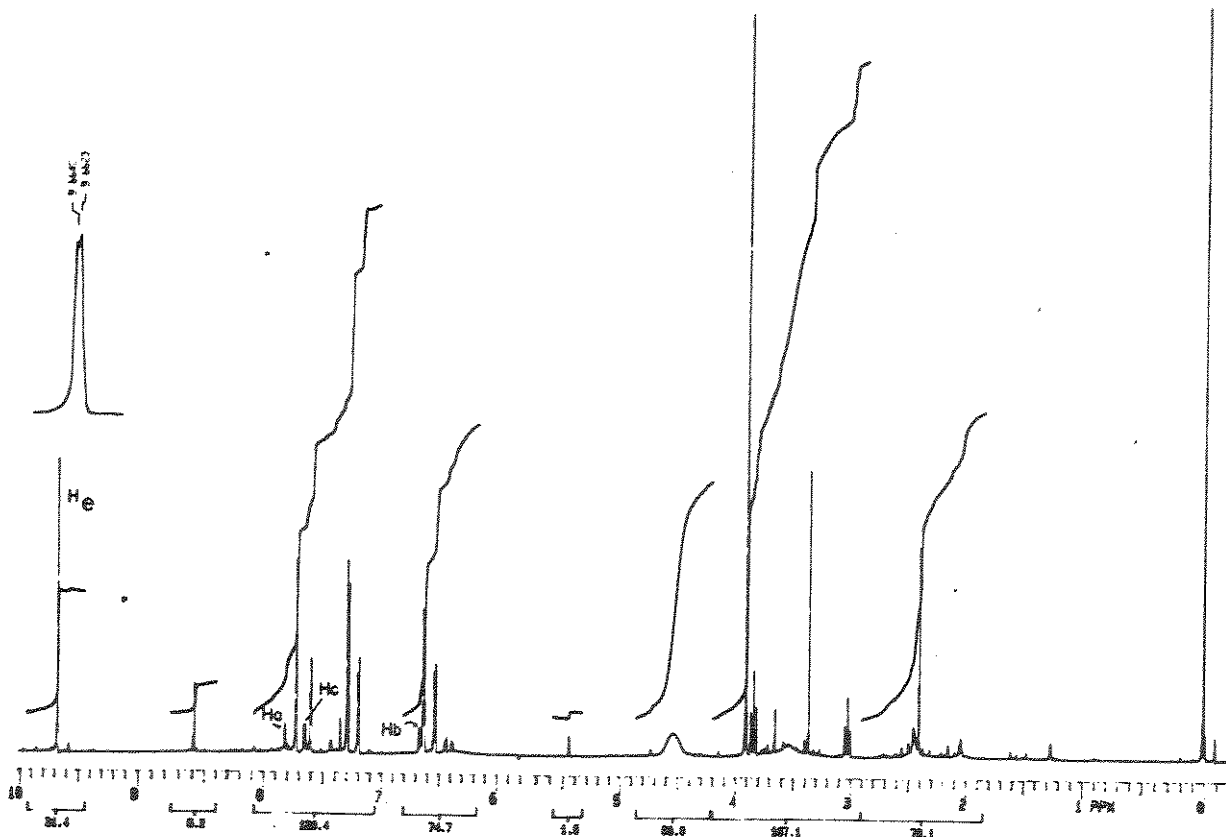


FUROÍNA



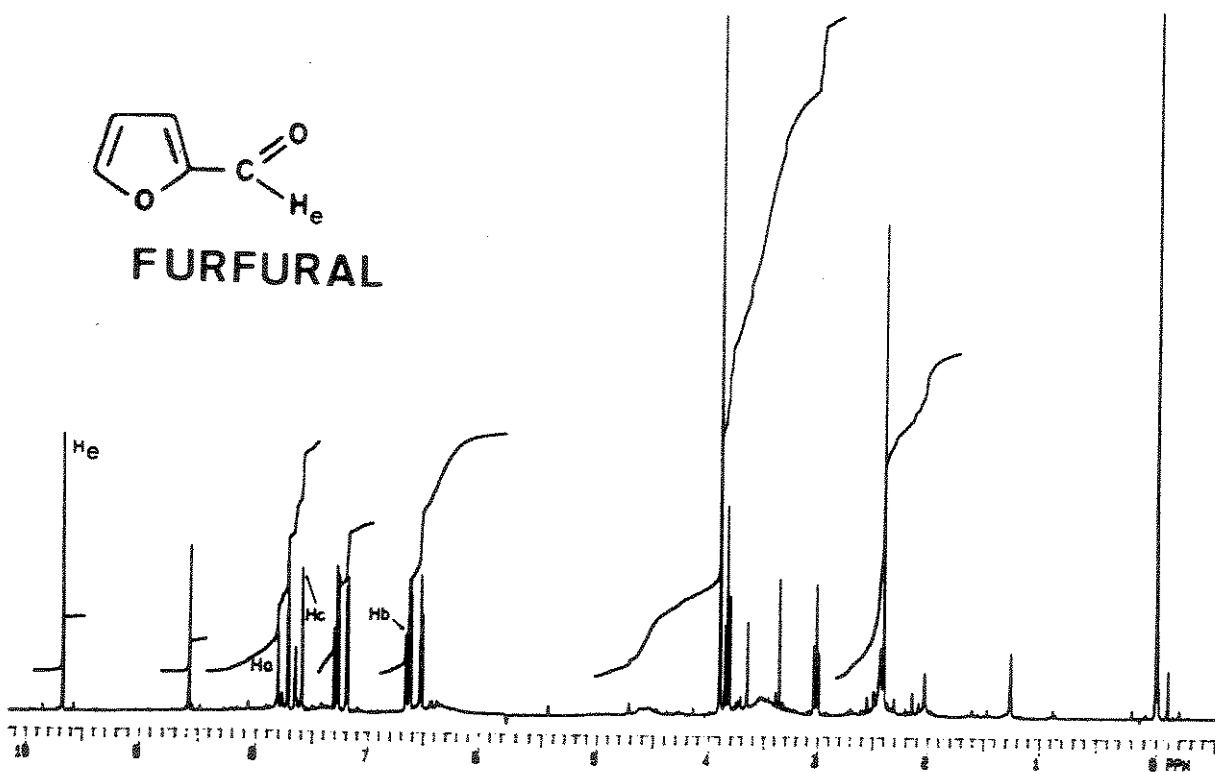
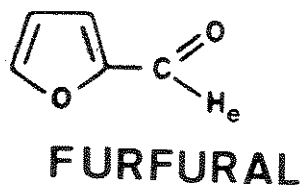
Espectro A

Porém, em atmosfera de O_2 (Espectro B) observamos traços de furila e, predominantemente, o reagente de partida (furfural). A presença de furfural é observada pelo próton do aldeído He δ 9.7.



Espectro B

Em atmosfera ambiente (N_2 e O_2) (Espectro C) temos a formação de uma quantidade maior de furila e também a presença de furfural.



Espectro C

Estes dados mostraram-nos, portanto, que o oxigênio não participa da etapa oxidativa e levaram-nos a sugerir que, em presença de O_2 , reações colaterais podem ocorrer uma vez que não se observa a presença da furoína nestas condições.

Desde modo, sugerimos o seguinte mecanismo para a etapa oxidativa no qual a vitamina B-1 age como catalizador (figura 4).

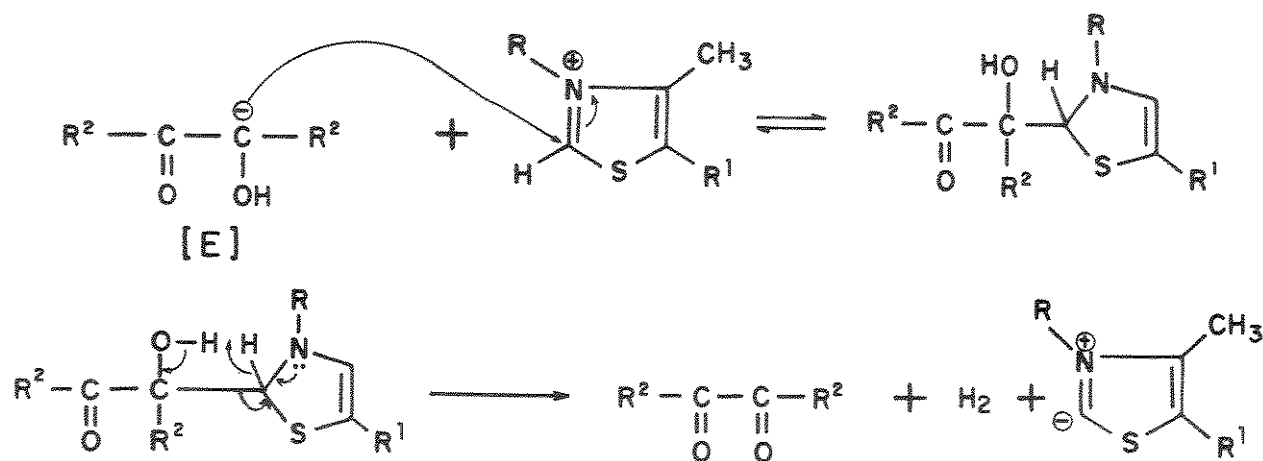


Figura 4

Podemos verificar que, tanto no mecanismo para a etapa da condensação como para a etapa de oxidação, temos a formação de um carbânion [D] (figura 3) e [E] (figura 4) que pode ser estabilizado pelo anel aromático ($R^2 = \text{py, Fu, ph, tiofeno e pirrol}$). Este fato está coerente com a obtenção da α -dicetona de piridila [55] que é obtida instantaneamente após basificar-se excessivamente o meio. Para as α -dicetonas de furila [54] e benzila [57] o tempo reacional é de trinta dias enquanto que para a α -dicetona de tenila [56] o tempo reacional é bem maior, ou seja de 90 dias. Para o anel pirrólico não há formação da α -dicetona correspondente.

Estes resultados levou-nos a propor uma ordem crescente de estabilização do carbânion através da presença do anel aromático ou heteroaromático, ou seja $\text{py} > \text{Fu} > \text{ph} > \text{tiofeno} > \text{pirrol}$. Esta ordem pode ser entendida quando deslocizamos a carga negativa pelo anel aromático. No caso da piridina, teríamos uma carga negativa sobre o nitrogênio, enquanto que para o anel furano e pirrol, teríamos uma carga negativa adjacente a átomos eletronegativos (O e N).

CAPÍTULO 4

CAPÍTULO 4 : REAÇÕES DA MONOTOSILHIDRAZONA DE FURILA [49] COM AMINAS ALIFÁTICAS PRIMÁRIAS E AROMÁTICAS

4.1 - Condições de reação

As reações da monotosilhidrazona de furila [49] foram realizadas numa proporção de 1mmol de [49] para 2mmol do nucleófilo, obedecendo a seguinte ordem de adição : CH_2Cl_2 , monotosilhidrazona de furila [49], nucleófilo e Na_2CO_3 . Esta ordem de adição e o excesso do nucleófilo foram utilizados para aumentar a velocidade da interceptação dos intermediários de decomposição de [49] e, deste modo impedir reações colaterais.

O tempo de reação foi determinado pelo acompanhamento por cromatografia de camada delgada (CCD), através do desaparecimento da mancha correspondente à [49], tempo este que variou desde poucos segundos a no máximo 48 horas à temperatura ambiente.

Os produtos obtidos foram purificados por recristalização e/ou placa preparativa (pp) e/ou placa preparativa contínua (ppc) e/ou coluna (CC). Estes foram caracterizados por IV, RMN^1H , RMN^{13}C , HETCOR, COLOC, INADEQUATE, NOE e espectrometria de massa.

4.2- Procura de condições gerais para realizar as reações com nucleófilos.

Inicialmente, estudamos as reações de [49] em meio básico (Al_2O_3).⁵⁷ O meio ligeiramente básico é necessário pois o mecanismo da reação envolve a captura, pela alumina básica, do próton ligado ao nitrogênio com subsequente saída do grupo tosila (figura 5).

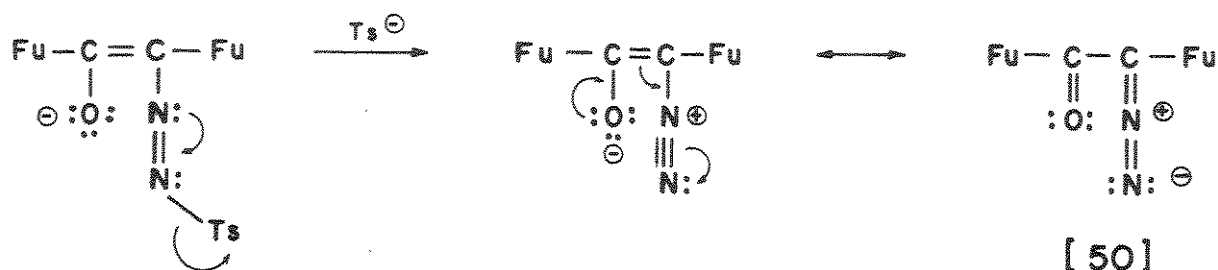
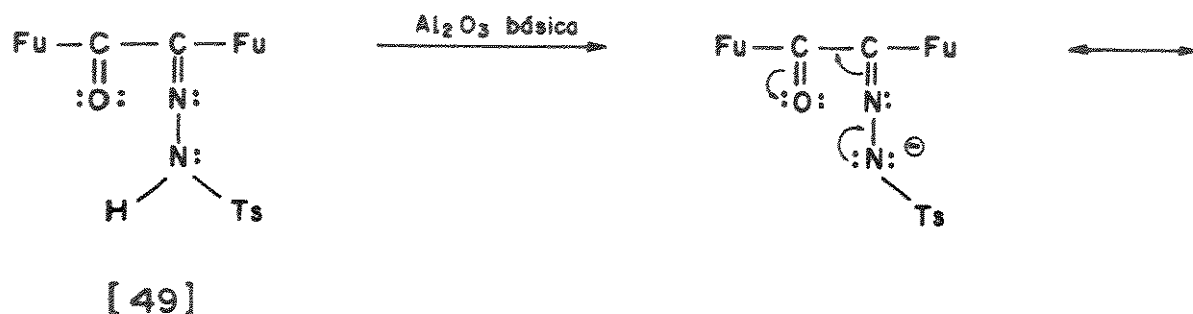


figura 5

Dando continuidade a este trabalho, verificamos que, ao utilizarmos um novo frasco de alumina b\u00e1sica, n\u00e3o conseguimos mais reproduzir os resultados obtidos. Procuramos, ent\u00e3o, encontrar outras condi\u00e7\u00f5es³ para reproduzir nossos dados e, ap\u00f3s v\u00e1rias tentativas (NaOH/CH₂Cl₂, NaOH/acetato de etila, com ou sem catalisador de transfer\u00eancia de fase [CH₃(CH₂)₃]₄N I ou [CH₃(CH₂)₃]₄N Br), procuramos encontrar uma base (mantendo as condi\u00e7\u00f5es suaves) que substitu\u00edsse a alumina b\u00e1sica e verificamos que carbonato de s\u00f3dio substitui satisfatoriamente as condi\u00e7\u00f5es desejadas na forma\u00e7\u00e3o dos compostos [53].

Uma outra etapa do nosso trabalho foi verificar a necessidade de utiliza\u00e7\u00e3o de carbonato de s\u00f3dio, uma vez que os nucle\u00f3filos utilizados (aminas alif\u00e1ticas prim\u00e1rias) poderiam apresentar uma basicidade necess\u00e1ria para promover a rea\u00e7\u00e3o.⁶⁵ Repetimos as rea\u00e7\u00f5es da monotosilhidrazona de furila [49] com metilamina, n-butilamina e benzilamina sem a adi\u00e7\u00e3o de carbonato de s\u00f3dio e obtivemos os mesmos resultados, com rendimentos praticamente iguais quando comparados com a adi\u00e7\u00e3o de carbonato de s\u00f3dio.

Continuamos os estudos das rea\u00e7\u00f5es de [49] utilizando, como nucle\u00f3filos, a mesma classe de aminas.

4.3 - Reações da monotosilhidrazona de furila [49] com aminas alifáticas primárias, aminas alifáticas secundárias, aminas aromáticas primárias e aminas bidentadas.

As reações de [49] com amônia, etilamina, propilamina, isopropilamina, ^tbutilamina, anilina, o-cloroanilina, p-cloroanilina, o-toluidina, p-toluidina, m-anisidina, p-anisidina e etanolamina forneceu as 5-(2-furoilmetileno)-2-pirrolidinonas 1-substituídas [53a], [53c], [53d], [53g], [53h] [53i], [53j], [53k], [53l], [53m], [53n], [53o] e [53p] respectivamente, análogas ao sistema [53b], [53e] e [53f] (esquema 6). A análise cristalográfica de [53b] e [53f] indica que a estrutura correta para estes compostos possui configuração E.⁵⁷

Verificamos que a presença de carbonato de sódio é fundamental para as reações com a amônia e as anilinas. Isto poderia ser explicado comparando-se as respectivas constantes de dissociação básica K_b desses nucleófilos⁶⁶ com a do carbonato de sódio. O K_b do carbonato de sódio⁶⁷ é da ordem de 10^{-4} , o mesmo apresentado pelas aminas alifáticas primárias, enquanto para o amoníaco a constante de dissociação é dez vezes menor, ou seja da ordem de 10^{-5} . As aminas aromáticas são bases mais fracas que o amoníaco, pois suas respectivas constantes K_b são inferiores a 10^{-9} .

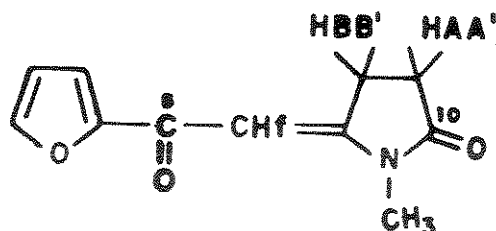
Decidimos, então, generalizar o procedimento utilizando carbonato de sódio para todas as reações.

Os compostos 5-(2-furoilmetileno)-2-pirrolidinonas 1-substituídas [53] são caracterizados⁵⁷ pelos seguintes dados: (1) duas absorções referentes a dois grupos carbonílicos no espectro de IV e RMN¹³C, (2) o sistema AA'BB' e o próton vinílico nos espectros de RMN¹H e (3) o íon molecular correspondente ao peso molecular do cetocarbeno [51] ou do aldeído α,β -olefínico γ,δ -acetilénico [52] $C_{10}H_6O_3$ (174) mais uma molécula do nucleófilo e também o fragmento m/z 95 correspondente a $FuCO^+$ nos espectros de massa (vide tabela 1).

A título ilustrativo descreveremos a seguir detalhadamente as atribuições dos dados espectrais referentes ao composto [53b].

Para melhor visualização das atribuições dos dados espectrais distinguiremos os prótons (RMN¹H) e numeraremos os carbonos (IV e RMN¹³C).

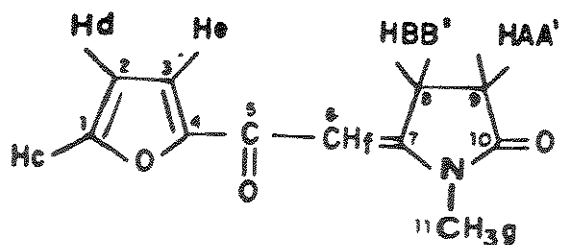
O espectro de IV (espectro 19) apresenta duas absorções: uma em 1725 cm⁻¹ atribuída ao grupo carbonílico CON participante do anel pirrolidinona (C10) (característico para sistemas imidas de cinco membros) e outra em 1645cm⁻¹ atribuída ao grupo carbonílico adjacente ao anel furano (C5).



O espectro de RMN¹H (espectro 20) apresenta, na região alifática, três absorções correspondentes a dois multipletos e um singlete. Os dois multipletos correspondem a dois prótons cada um, caracterizando um sistema AA'BB'. O espectro expandido nesta região mostra que o multipletto em 3.42 ppm se apresenta desdobrado em relação ao multipletto em 2.62 ppm indicando-nos que esses prótons, além de acoplarem com os prótons em 2.62 ppm, acoplam também com o próton vinílico Hf. Por isso atribuímos a absorção em 3.42 ppm aos prótons HBB' e, conseqüentemente, a absorção 2.62 ppm aos prótons HAA'. Verificamos que os prótons HBB' estão absorvendo em campo muito mais baixo que o esperado e isto poderia ser explicado pelo efeito anisotrópico desprotetor da carbonila, uma vez que sabemos que o composto apresenta configuração E. O singlete correspondente a três prótons é atribuído ao grupo metila ligado ao nitrogênio.

Na região aromática, encontramos mais quatro absorções. Três delas são duplos dubletos correspondentes a um próton cada um atribuídos aos prótons do anel furano pois os desdobramentos dos picos (com suas respectivas constantes de acoplamento), são bastantes característicos para este anel. O outro sinal é um tripletto correspondente a um próton atribuído ao próton vinílico

que acopla com o próton em 3.42 ppm .



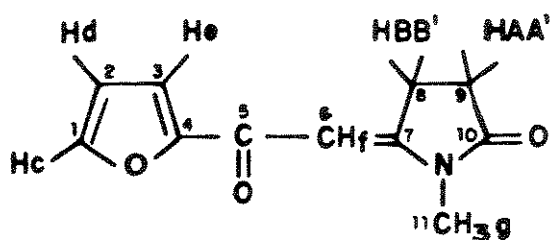
[53b]

RMN¹H (CDCl₃-TMS) δ (ppm)

2.62	(HAA')
3.12	(Hg)
3.42	(HBB')
6.28	(Hf)
6.54	(Hd)
7.17	(He)
7.56	(Hc)

O espectro de RMN¹³C (espectro 21a) não foi totalmente atribuído, não sendo possível associar inequivocamente todos os átomos de carbono aos sinais presentes no espectro. No entanto verificou-se a presença de quatro carbonos quaternários sendo dois deles coerentes a carbonos carbonílicos (C5 e C10), o outro atribuído ao anel furano (C4 característico) e o outro ao sistema pirrolidinona (C7). Dos outros quatro sinais em campo baixo, três deles foram atribuídos aos demais carbonos do anel furano [(C1, C2 e C3 característicos)] e o outro ao carbono correspondente ao próton vinílico (Hf). Na região alifática encontramos mais três sinais, dois deles atribuídos aos carbonos correspondentes ao sistema AA'BB' e o outro ao carbono correspondente ao grupo metila (Hg).

RMN¹³C (CDCl₃-TMS) δ (ppm)



[53b]

178.47	(C5 ou C10) ?
177.24	(C5 ou C10) ?
162.54	(C7)
154.54	(C4)
145.09	(C1)
114.99	(C3)
112.33	(C2)
95.73	(C6)
28.00	(C9 ou C11) ?
27.17	(C9 ou C11) ?
25.85	(C8 ou C11) ?

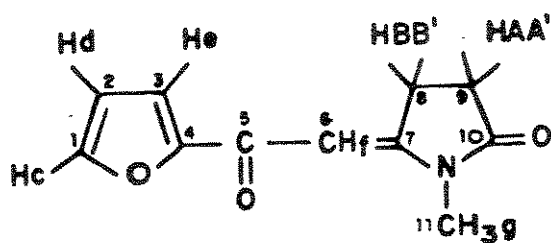
Através do espectro DEPT "Distortionless Enhancement by Polarization Transfer" (espectro 21b) pudemos distinguir os dois carbonos dos grupos metilênicos correspondentes ao sistema AA'BB' [(C8) e (C9)], do carbono correspondente ao grupo metila 27.17 ppm (C11). Atribuímos inicialmente o valor de campo mais baixo ao carbono adjacente a carbonila, ou seja 28.00 ppm para C9 e, conseqüentemente, 25.85 ppm para C8.

Resta-nos, portanto, esclarecer as atribuições dos carbonos carbonílicos C5 e C10.

O espectro de massa (espectro 22) apresenta o íon molecular m/z 205 (IR 100%) correspondente ao peso molecular de $C_{10}H_6O_3$ (174) mais uma molécula de metilamina (31) e um fragmento em m/z 95 (IR 82%) correspondente ao íon $FuCO^+$.

Visando maior informação estrutural e confirmação de algumas atribuições dos espectros de 1D , recorreremos aos espectros de 2D HETCOR "Heteronuclear Correlation" e COLOC "Correlation via Long-Range Coupling".

O espectro de HETCOR (espectro 23) nos mostra correlações H/C - J^1 esperadas para o anel furano (Hc/C1, Hd/C2 e He/C3), para o próton vinílico (Hf/C6), para o sistema AA'BB' (HAA'/C9 e HBB'/C8) e o grupo metila (Hg/C11) confirmando, portanto, as atribuições iniciais.



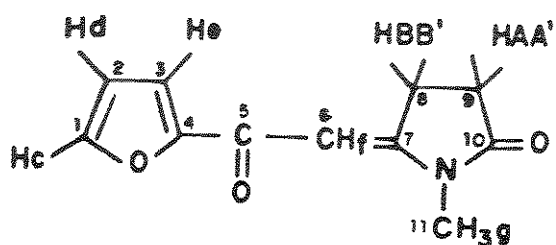
[53b]

HETCOR ($CDCl_3$ -TMS) δ (ppm)

7.56	Hc/145.09	C1 - J^1
6.54	Hd/112.33	C2 - J^1
7.17	He/114.99	C3 - J^1
6.28	Hf/95.73	C6 - J^1
2.62	HAA'/28.00	C9 - J^1
3.12	Hg/27.17	C11 - J^1
3.42	HBB'/25.87	C8 - J^1

Através do espectro COLOC [espectro 24 (6 Hz)] verificamos correlações dos prótons HAA' e Hg com o carbono em 177.24 ppm. Isso nos permite atribuir com segurança que o carbono correspondente a esse deslocamento químico é C10, pois assim estas correlações à longa distância correspondem à duas e três ligações

respectivamente (HAA'/C10 - J^2 e Hg/C10 - J^3). Se invertéssemos essa atribuição, ou seja, se esse deslocamento químico correspondesse a C₅ observaríamos no espectro correlações à longa distância através de cinco ligações (HAA'/C5 - J^5 e Hg/C5 - J^5). O COLOC foi adquirido com parâmetros otimizados para a obtenção de correlações à longa distância (J^2 e J^3) com valores médios de 6 Hz. Esses parâmetros são, via de regra, inadequados para a detecção de acoplamentos muito pequenos como J^4 e J^5 ($J=1\text{Hz}$ e $J=0.5\text{Hz}$)^{6B}. As correlações dos prótons Hg e HBB' com o carbono 162.54 ppm e dos prótons do anel furano com 154.54 ppm estão coerentes com as atribuições dos prótons quaternários C4 e C7.

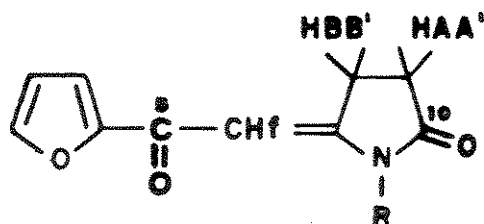


[53b]

COLOC (CDCl₃-TMS) δ (ppm)

HAA'/C10 - J^2	Hc/C4 - J^3
Hg/C10 - J^3	Hd/C1 - J^2
Hg/C7 - J^3	He/C1 - J^3
HBB'/C7 - J^2	Hc/C3 - J^3
Hd/C4 - J^3	Hc/C2 - J^2
He/C4 - J^2	Hf/C8 - J^3

A seguir apresentaremos em forma de tabela os dados espectrais parciais que caracterizam o sistema pirrolidinona [53] (tabela 1) [os dados espectrais completos estão descritos na parte experimental (Capítulo 7)] e, mais adiante, discutiremos espectros de RMN¹³C que, a princípio, nos deixaram dúvidas em algumas atribuições, mas que puderam ser esclarecidas pelos espectros de ²D. Também discutiremos fragmentações interessantes nos espectros de massa que são importantes para a caracterização dos compostos.



[53]

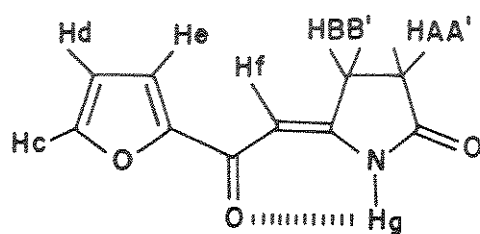
Tabela 1: Dados espectrais parciais de IV, RMN¹H, RMN¹³C e e.m. que caracterizam o sistema pirrolidinona [53].

[53]	IV (CO)	RMN ¹ H	RMN ¹³ C	e.m.
R	ν máx (cm ⁻¹)	δ (ppm)	δ (ppm)	M ⁺ (IR %)
	10 e 5	BB'AA' e f	5 e 10	FuCO ⁺ (IR %)
	respec/e	respec/e	respec/e	respec/e
a, H	1740	2.55	179.16	191 (39)
	1640	2.99	178.54	95 (100)
		6.10 (J=1.70 Hz)		
b, CH ₃	1725	2.62	178.47	205 (100)
	1645	3.42	177.24	95 (82)
		6.28 (J=1.77 Hz)		
c, CH ₂ CH ₃	1725	2.59	178.85	219 (100)
	1650	3.41	177.41	95 (63)
		6.32 (J=1.77 Hz)		
d, (CH ₂) ₂ CH ₃	1735	2.61	178.86	233 (100)
	1650	3.42	177.71	95 (48)
		6.31 (J=1.78 Hz)		
e, (CH ₂) ₃ CH ₃	1745	2.59	178.88	247 (37)
	1645	3.41	177.69	95 (100)
		6.30 (J=1.75 Hz)		
f, CH ₂ Ph	1740	2.67	178.56	281 (20)
	1645	3.43	177.69	95 (18)
		6.30 (J=1.79 Hz)		
g, CH(CH ₃) ₂	1754	2.56	178.83	233 (60)
	1645	3.39	177.83	95 (100)
		6.46 (J=1.76 Hz)		

h, $\text{CCCH}_3)_3$	1730	2.51	178.63	247 (63)
	1650	3.32	178.28	95 (100)
		6.71 (J=1.79 Hz)		
i, Ph	1740	2.80	178.94	267 (100)
	1640	3.60	177.19	95 (38)
		6.07 (J=1.84 Hz)		
j, o-ClC ₆ H ₅	1750	2.82	178.85	301 (41)
	1665	3.64	176.53	95 (98)
		5.83 (J=1.87 Hz)		
k, p-ClC ₆ H ₅	1745	2.80	178.84	301 (100)
	1640	3.59	176.98	95 (70)
		6.07 (J=1.67 Hz)		
l, o-CH ₃ C ₆ H ₅	1750	2.82	179.96	281 (100)
	1650	3.63	176.95	95 (81)
		5.83 (J=1.89 Hz)		
m, p-CH ₃ C ₆ H ₅	1740	2.78	178.97	281 (100)
	1650	3.58	177.35	95 (41)
		6.07 (J=1.85 Hz)		
n, m-OCH ₃ C ₆ H ₅	1740	2.80	178.98	297 (100)
	1645	3.59	177.10	95 (75)
		6.10 (J=1.92 Hz)		
o, p-OCH ₃ C ₆ H ₅	1740	2.78	178.98	297 (100)
	1640	3.58	177.48	95 (54)
		6.06 (J=1.88 Hz)		
p, CH ₂ CH ₂ OH	1745	2.62	178.88	235 (24)
	1620	3.44	178.68	95 (100)
		6.43 (J=1.81 Hz)		

Podemos verificar através da tabela 1 que somente o composto [53a] apresenta uma diferença muito pequena no deslocamento

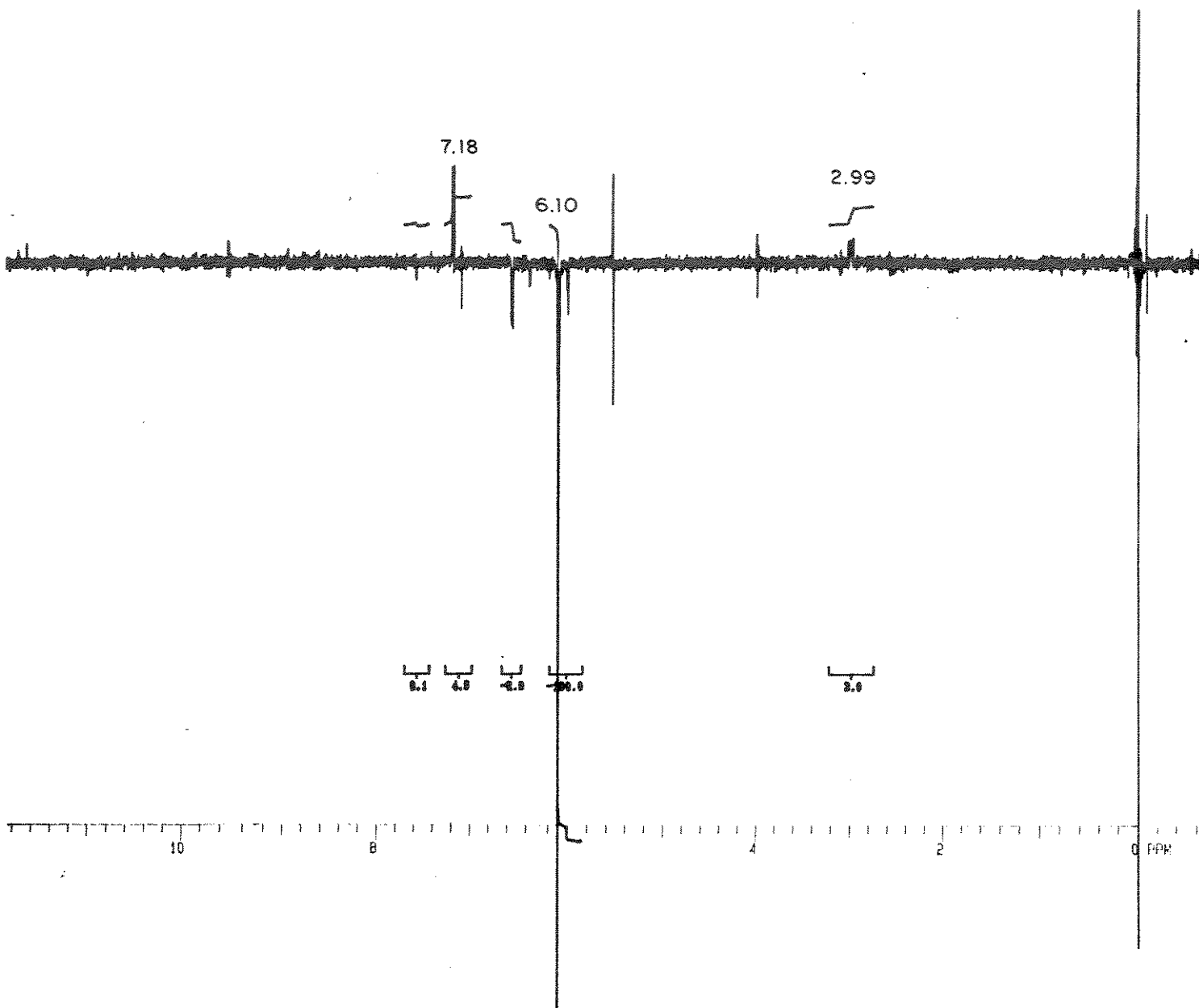
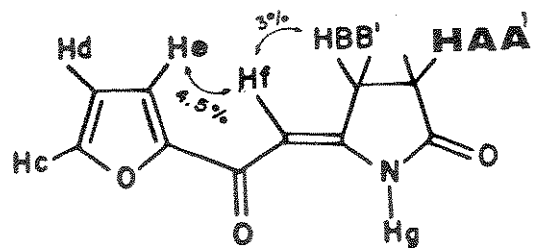
químico entre o sistema AA'BB' no espectro de RMN¹H. De fato, quando comparamos os deslocamentos químicos desses prótons no espectro de RMN¹H para os compostos [53a-p], verificamos que somente para [53a] a absorção dos prótons HBB' são em campo mais alto. Poderíamos sugerir, neste caso, que o composto possui configuração Z, ou seja, inversa das apresentadas pelas demais pirrolidinonas [53]. Isto poderia ser explicado pela possibilidade de uma ligação hidrogênio intramolecular (figura 6). Com isso podemos comprovar a hipótese inicial de que o deslocamento para campo baixo nos demais compostos é devido ao efeito anisotrópico desprotetor da carbonila.



[53a]

figura 6

Recorremos ao espectro NOE (nuclear Overhauser effects) (espectro 18) para determinarmos qual a configuração do composto. Irradiando o próton δ 6.10 (Hf), desaparece o sinal δ 10.95 - 10.98 (Hg) e observamos um incremento para os prótons δ 2.99 (HBB') de 3% de intensidade e δ 7.18 (He) de 4.5% de intensidade (figura 7). Estes resultados estão coerentes com a configuração Z.

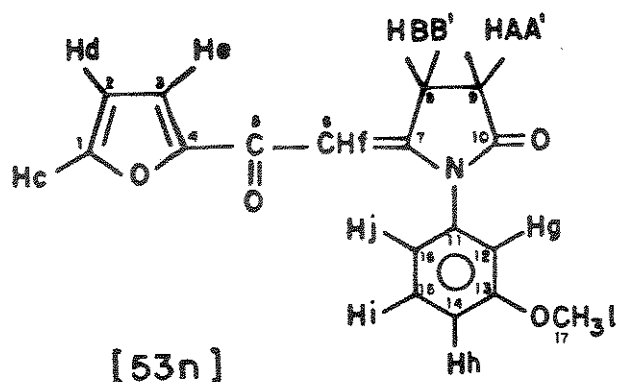


espectro NOE irradiado em δ 6.10 (Hf)

figura 7

Discutiremos com detalhes as atribuições espectrais de RMN¹³C para os compostos [53n] e [53o].

Podemos verificar que as absorções no espectro de RMN¹³C para o composto [53n] (espectro 71a) são muito próximas deixando-nos dúvidas quanto as atribuições com respeito aos carbonos quaternários em 162.95 ppm e em 161.03 ppm [um deles correspondente ao anel pirrolidinona (C7) o outro ao anel benzeno (C13)] e os carbonos terciários 113.35 ppm e 112.34 ppm [um deles correspondente ao anel furano (C2) e o outro ao anel benzeno (C12)].

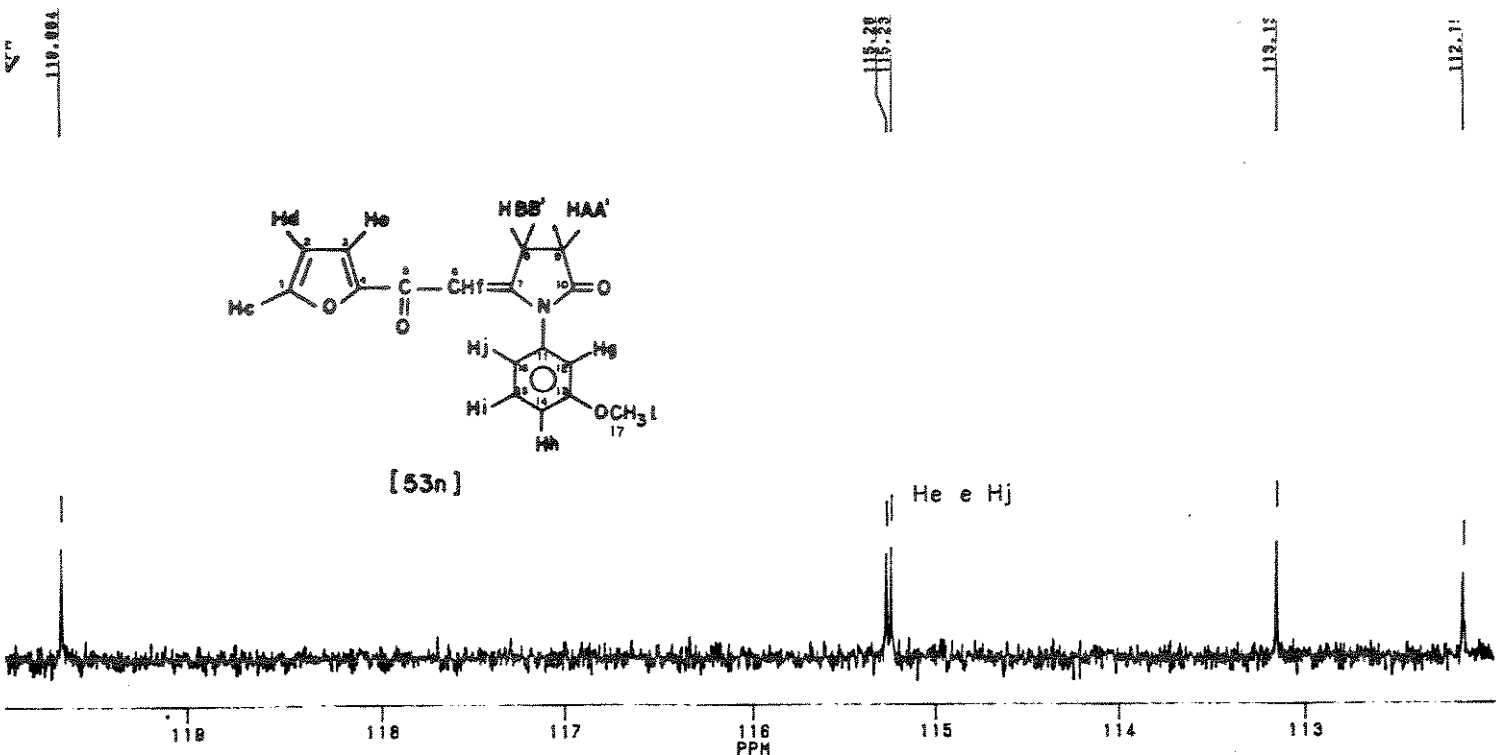


RMN¹³C (CDCl₃-TMS) δ (ppm)

178.98 (C5)	115.42 (C3 e C16) ?
177.10 (C10)	119.87 (C14)
162.95 (C7 ou C13) ?	113.35 (C2 ou C12) ?
161.03 (C7 ou C13) ?	112.34 (C2 ou C12) ?
154.55 (C4)	97.69 (C6)
135.39 (C11)	55.61 (C17)
130.92 (C15)	26.27 (C8)
145.54 (C1)	28.55 (C9)

Resta-nos esclarecer também o sinal em 115.42 ppm que a princípio corresponde a dois carbonos, um atribuído ao carbono do anel furano (C3) e o outro atribuído ao carbono do anel benzeno (C16), pois o espectro apresenta um total de 16 carbonos e a molécula possui 17 carbonos. A indicação da presença de dois carbonos para esta absorção está relacionada com o fato de este ser o sinal mais intenso do espectro e os respectivos prótons, no espectro de RMN¹H, apresentarem absorções com uma diferença de

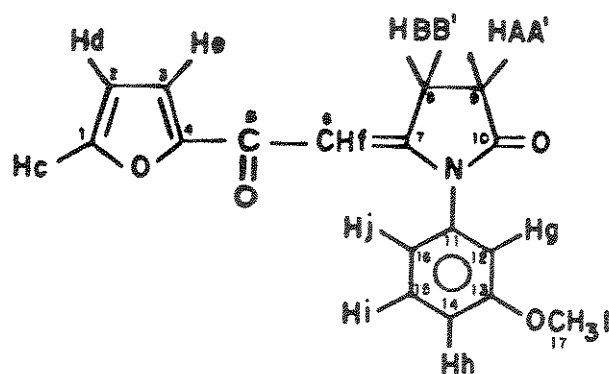
0.03 ppm. Para esclarecermos essa dúvida recorreremos ao espectro de RMN¹³C desacoplado de ¹H sem NOE [espectro 71b (espectro de carbono 13 com integração dos sinais)]. Verificamos que o sinal em 115.42 ppm se desdobrou em 115.26 ppm e 115.24 ppm antes mesmo de integrar comprovando, portanto, a presença de dois carbonos nessa região (figura 8).



Espectro de RMN¹³C sem NOE (CDCl₃-TMS).

figura 8

Através das correlações apresentadas pelos prótons Hd e Hg no espectro HETCOR (espectro 73) definiu-se as atribuições com respeito aos carbonos C2 e C12 em 112.34 ppm e 113.35 ppm respectivamente. Verificamos também que o sinal em 115.42 ppm apresenta correlação com o próton He do anel furano e o próton Hj do anel benzeno, confirmando assim as atribuições iniciais para esse carbono. As demais correlações estão coerentes com as atribuições iniciais.



[53n]

HETCOR (CDCl₃-TMS) δ (ppm)

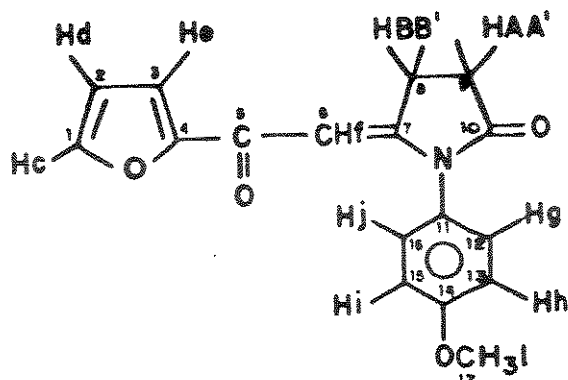
2.80 HAA'/28.55 C9 - J ¹	6.10 Hf/97.69 C6 - J ¹
3.59 HBB'/26.27 C8 - J ¹	6.78 Hg/113.35 C12 - J ¹
7.46 Hc/145.54 C1 - J ¹	6.84 Hh/119.87 C14 - J ¹
6.45 Hd/112.34 C2 - J ¹	7.47 Hi/130.92 C15 - J ¹
7.01 He/115.42 C3 - J ¹	7.04 Hj/115.42 C16 - J ¹
	3.85 H1/55.61 C17 - J ¹

Resta-nos portanto esclarecer as atribuições dos carbonos quaternários C7 e C13. Recorremos ao espectro COLOC [espectro 74b (10 Hz)] e observamos que o próton H1 do grupo metoxi se correlaciona com o carbono 161.03 ppm e os prótons Hf e HBB' com o carbono 162.95 ppm, esclarecendo portanto, as atribuições com respeito aos carbonos C7 (162.95 ppm) e C13 (161.03 ppm).

COLOC (CDCl₃-TMS) (10 Hz) δ (ppm)

HBB'/C7 - J ²	Hg/C14 - J ³
H1/C13 - J ³	Hg/C16 - J ³
Hf/C5 - J ²	Hh/C16 - J ³
Hf/C7 - J ²	Hh/C12 - J ³
Hd/C4 - J ³	Hi/C11 - J ³
Hd/C1 - J ²	He/C4 - J ²
Hg/C13 - J ²	He/C1 - J ²
Hg/C11 - J ²	Hc/C4 - J ³
	Hc/C2 - J ²

O espectro de RMN¹³C para o composto [53o] (espectro 77) se apresenta análogo ao espectro do composto [53n], ou seja, com absorções próximas para os carbonos quaternários 163.50 ppm e 160.20 ppm [um deles correspondentes ao anel pirrolidinona (C7) e outro ao anel benzeno (C14)].



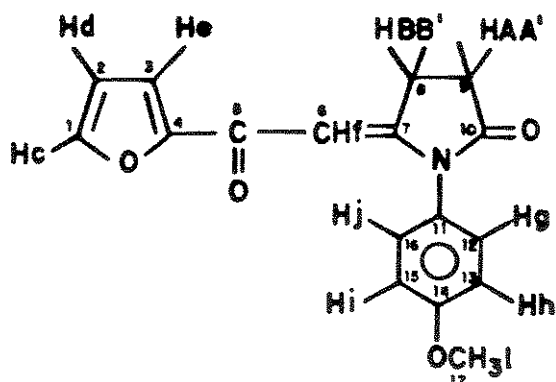
[53o]

RMN¹³C (CDCl₃-TMS) δ (ppm)

178.96 (C5)
177.48 (C10)
163.50 (C7 ou C14) ?
160.20 (C7 ou C14) ?
154.59 (C4)
126.74 (C11)
145.48 (C1)
112.32 (C2)
115.33 (C3)
115.44 (C13/C15)
128.92 (C12/C16)
97.52 (C6)
28.46 (C9)
26.22 (C8)
55.65 (C17)

O espectro HETCOR (espectro 79) apresenta correlações J^1 confirmando as atribuições iniciais .

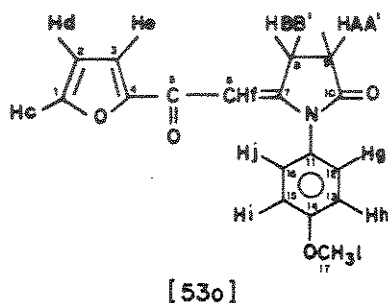
HETCOR (CDCl₃-TMS) δ (ppm)



[53o]

2.78 HAA' / 28.46 C9 - J^1
3.58 HBB' / 26.22 C8 - J^1
3.88 H1 / 55.65 C17 - J^1
6.06 Hf / 97.52 C6 - J^1
6.45 Hd / 112.32 C2 - J^1
7.00 He / 115.33 C3 - J^1
7.06 Hh / Hi / 115.44 C13 / C15 - J^1
7.17 Hg / Hj / 128.92 C12 / C16 - J^1
7.45 Hc / 145.58 C1 - J^1

Através das correlações apresentadas no espectro COLOC [espectro 80b (10 Hz) pelos prótons HBB' e Hf com o carbono 163.50 ppm e o próton Hl do grupo metóxi com o carbono 160.20 ppm, podemos definir as atribuições para os carbonos quaternários, ou seja, 163.50 ppm para C7 e 160.20 ppm para C14.



COLOC (CDCl₃-TMS) (10 Hz) δ (ppm)

HAA'/C10 - J ²	He/C4 - J ²
HBB'/C7 - J ²	Hh e Hi/C11 - J ³
Hl/C14 - J ³	Hg e Hj/C14 - J ³
Hf/C7 - J ²	Hc/C2 - J ²
Hf/C5 - J ²	Hc/C4 - J ³
Hd/C1 - J ²	

Discutiremos a seguir aspectos gerais e algumas fragmentações dos espectros de massa das 5-(2-furoilmetileno)-2-pirrolidinas 1-substituídas [53].

Como já mencionamos anteriormente os compostos [53] são caracterizados através do espectro de massa pelo íon molecular e a formação do íon m/z 95 correspondente à FuCO⁺ (tabela 1). Este fragmento 95 é formado através de uma clivagem α entre a ligação dos carbonos C5-C6 (figura 9).

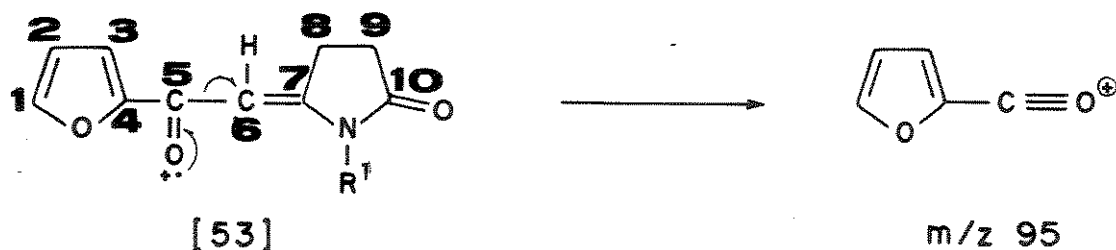


figura 9

Os compostos [53] apresentam fragmentos correspondentes a |M-OH|⁺ (IR entre 5% a 30%) com excessão dos compostos [53a, f, h e j], |M-Co|⁺ (IR entre 5% e 35%) com excessão dos compostos [53h, p] e |M-CHO|⁺ (IR entre 11% e 91%) com excessão do composto [53h].

Observamos também para os compostos [53c-f, g e p] (espectros 28, 32, 36, 40, 44 e 84) a perda de um radical alquila ($R^{2\cdot}$) que por clivagem α simples no nitrogênio, leva a formação do cátion apresentado na figura 10.

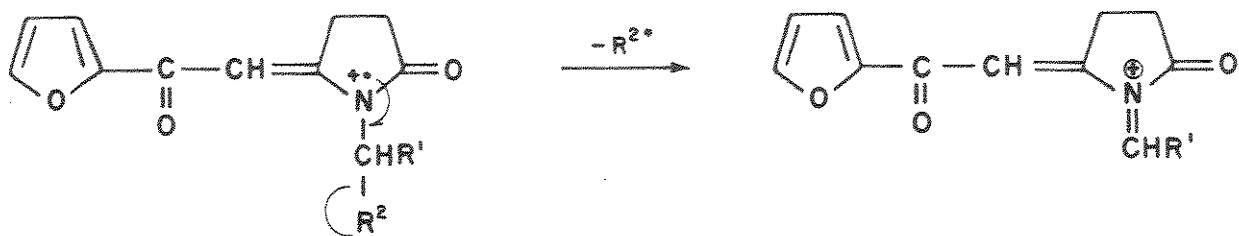


figura 10

Para os compostos [53c,g,h e p] temos também a formação de um cátion radicalar m/z 191 (espectros 28, 44, 48, 84 respectivamente) que corresponde à perda de uma molécula neutra ($R^4R^3C=CR^2$) após o rearranjo de McLafferty (figura 11). Este rearranjo é favorecido para o composto [53h] (m/z 191 IR = 98%) que contém o grupo t butil.

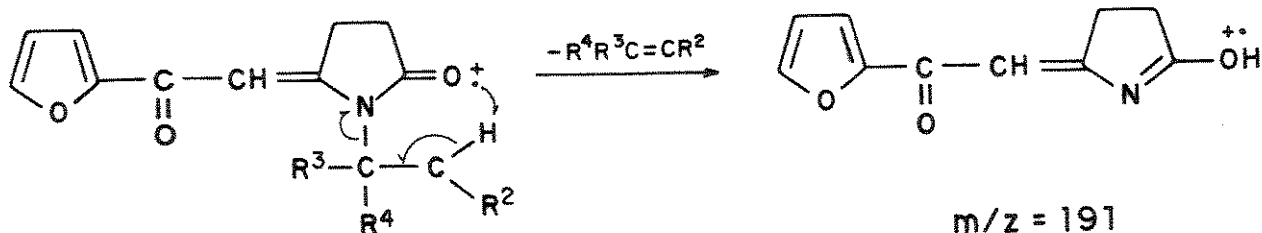
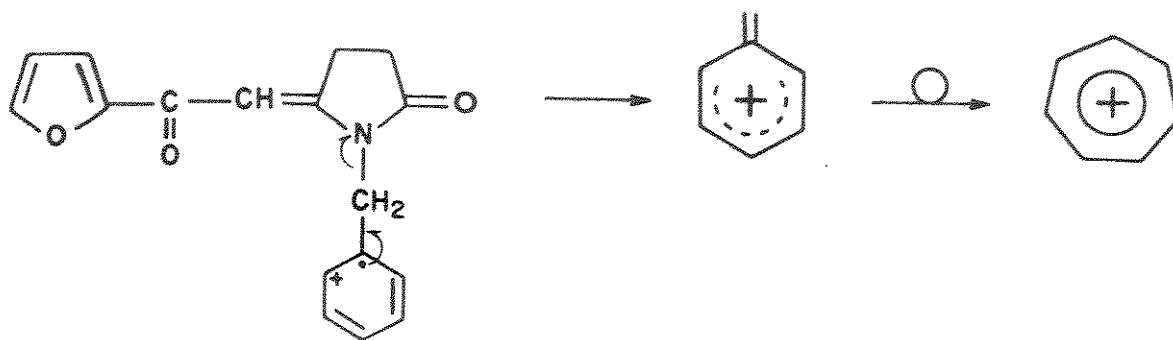


figura 11

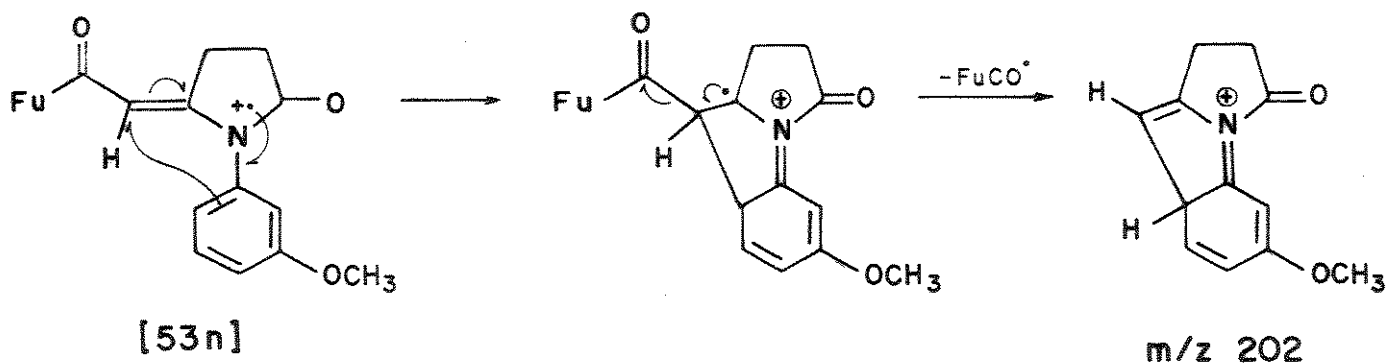
No caso específico do composto [53f] o pico base do espectro se constitui do íon m/z 91 (espectro 40). Esta fragmentação provavelmente é favorecida pela presença do grupo benzila que leva a formação do íon $C_7H_7^+$, (o cátion tropílico, uma espécie bastante estável na fase gasosa) (figura 12).



[53f]

figura 12

Os compostos [53] mostram um fragmento relativo a perda de FuCO^+ , porém, para o composto [53n] esta perda é bastante significativa (espectro 72). Isto poderia ser explicado através do mecanismo (figura 13), no qual o íon sugerido m/z 202 é estabilizado por deslocalização da carga positiva pelo anel benzênico. O grupo metoxi (grupo doador de elétrons) na posição meta aumenta a estabilização do íon formado, aumentando portanto sua intensidade relativa no espectro de massa (m/z 202 IR = 60%).



[53n]

m/z 202

figura 13

Para o isômero orto-cloro [53j] (espectro 56) observa-se a perda de cloro do íon molecular formando m/z 266 e para o isômero orto-metil [53l] (espectro 64) observa-se a perda de 109u e 110u do íon molecular levando a formação do íons m/z 172 e m/z 171 respectivamente. Estes íons m/z 266, m/z 172 e m/z 171 não são observados para os respectivos isômeros para-substituídos [53k] (espectro 60) e [53m] (espectro 68) indicando a presença de efeitos orto, como racionalizados nos mecanismos apresentados nas figuras 14 e 15.

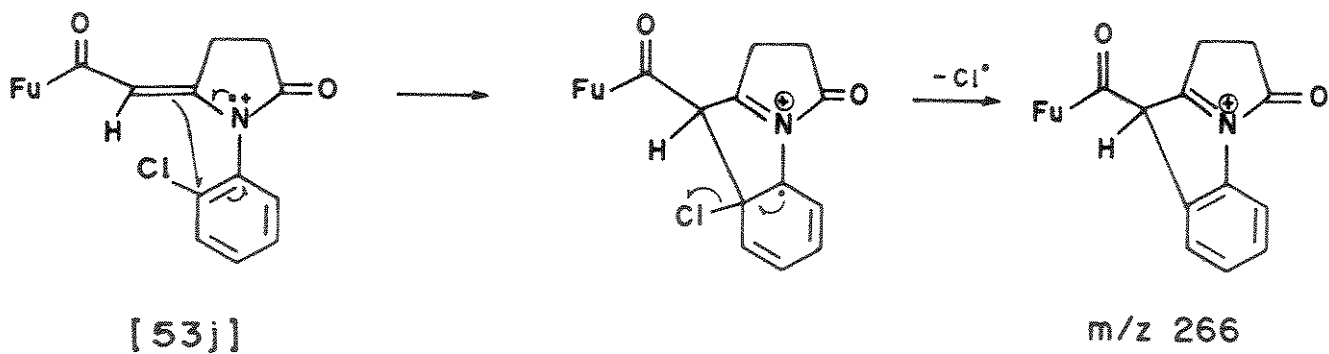


figura 14

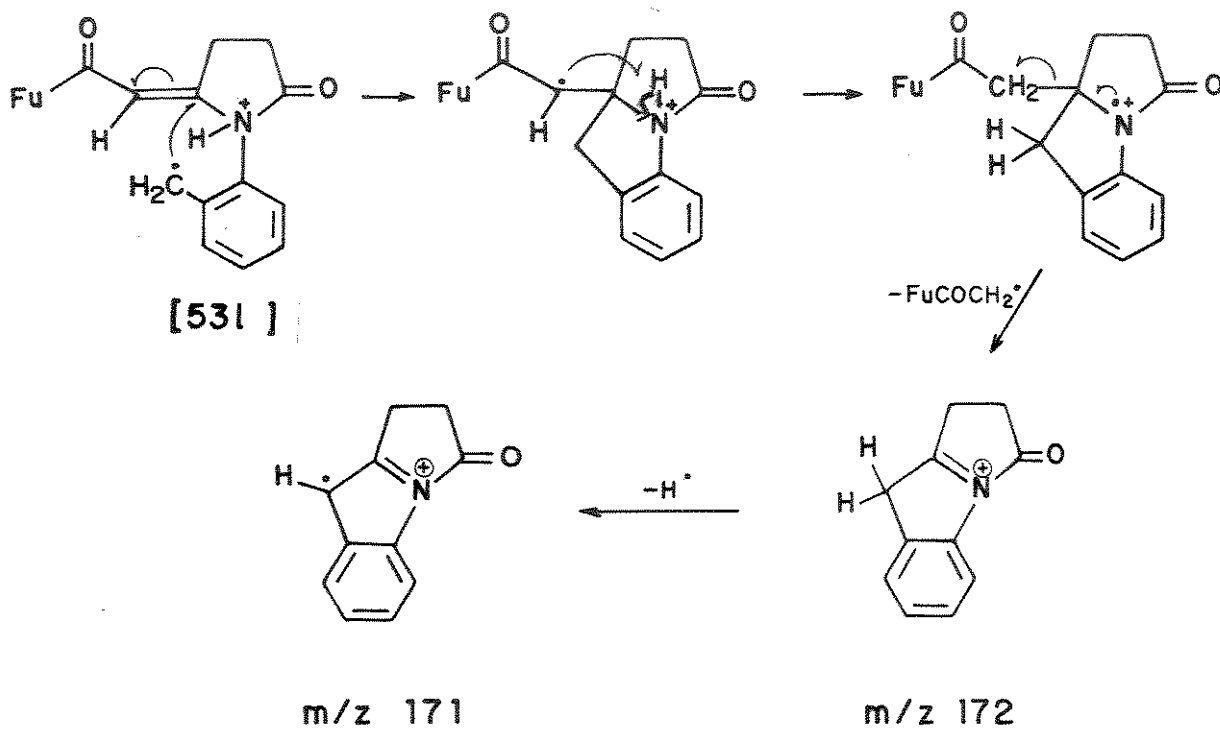


figura 15

Para termos uma idéia global da generalidade e reprodutibilidade das reações da monotosilhidrazona de furila [49] com as aminas primárias alifáticas e aromáticas fizemos um estudo dos rendimentos obtidos para estas reações (tabela 2).

Tabela 2 : Rendimentos obtidos para as 5-(2-furoilmetileno)-2-pirrolidinonas [53].

[53] R	R/%	[53] R	R/%
a, H	40	i, C ₆ H ₅	40
b, CH ₃	90	j, o-ClC ₆ H ₅	20
c, CH ₂ CH ₃	76	k, p-ClC ₆ H ₅	40
d, (CH ₂) ₂ CH ₃	41	l, o-CH ₃ C ₆ H ₅	18
e, (CH ₂) ₃ CH ₃	44	m, p-CH ₃ C ₆ H ₅	36
f, CH ₂ Ph	76	n, m-OCH ₃ C ₆ H ₅	40
g, CH(CH ₃) ₂	62	o, p-OCH ₃ C ₆ H ₅	48
h, C(CH ₃) ₃	31	p, (CH ₂) ₂ OH	41

Podemos verificar, através dos resultados apresentados na tabela 2, que esta reação é bastante geral. Os rendimentos obtidos para as aminas alifáticas estão em torno de 31% a 90% enquanto que, para as anilinas, estão em torno de 18% a 48%. Esta diferença considerável entre as aminas poderá ser entendida considerando-se que as anilinas são menos nucleofílicas que as aminas.

Podemos verificar também, que as aminas primárias alifáticas são sensíveis a efeitos estéricos. Isto pode ser entendido comparando-se o rendimento obtido para ^tbutilamina (31%) e para metilamina (90%), e também quando comparamos

os resultados obtidos para as aminas aromáticas (anilinas orto e para substituídas) [53j] e [53k], [53l] e [53m] onde os rendimentos obtidos mostram diferenças significantes. Os compostos para substituídos [53k] e [53m] apresentam o dobro de rendimento (36% e 40% respectivamente) em relação aos compostos orto substituídos [53j] e [53l] (18% e 20% respectivamente). Já quando utilizamos 2,6-dimetilanilina não obtivemos resultados positivos. Esses resultados mostram que um grupo na posição orto (CH_3 ou Cl) causa impedimento estérico, dificultando o ataque nucleofílico, permitindo que reações colaterais ocorram alterando, portanto, os rendimentos obtidos. No caso de dois grupos na posição orto este efeito se torna muito pronunciado não permitindo que a reação ocorra.

As reações de [49] com pirrolidina, p-bromoanilina, p-iodoanilina, p-nitroanilina, etilenodiamina e hidroxilamina forneceram massas brutas altamente polares, intratáveis, e portanto nenhum produto de reação pode ser identificado. As reações de [49] com dimetilamina, dietilamina, 2-aminopiridina, 3-aminopiridina, 2,6-dimetilanilina forneceram produtos oleosos que foram submetidos à CC com Al_2O_3 ou sílica gel ou florisil. As frações oleosas foram analisadas por CCD, que mostrou tratar-se de misturas complexas. Essas frações oleosas são provavelmente constituídas de produtos de decomposição de [50], pois os espectros de RMN^1H mostrarem predominantemente sinais na região aromática.

Os resultados negativos das reações de [49] com p-bromoanilina, p-iodoanilina e p-nitroanilina poderiam ser entendidos quando comparadas com a p-cloroanilina. A formação da pirrolidinona [53k] implica que a p-cloroanilina representa o limite de nucleofilicidade necessário para levar a formação de produtos isoláveis. Para a etilenodiamina e hidroxilamina os resultados negativos poderiam ser resultado de reações colaterais dos intermediários de adição ou das próprias pirrolidinonas iniciais levando a formação de produtos poliméricos.

Para as aminas alifáticas secundárias, os resultados negativos poderiam ser explicados pela necessidade da presença de dois hidrogênios, necessários para a transferência de prótons,

como mostra o mecanismo apresentado na figura 16. Os resultados negativos para as aminopiridinas podem ser explicados pois estas são menos nucleofílicas que as anilinas.

Decidimos testar a reatividade do sistema [53] formado e, para isto fizemos reações de [53a] e [53b] com os nucleófilos metilhidrazina, metilamina, fenilhidrazina e tosilhidrazina. Porém, em nenhum dos casos obtivemos resposta positiva, recuperando-se os compostos de partida (IV e RMN^1H da massa bruta).

Reações de metilação^{69a-c} (CH_2N_2 , $\text{KOH}/\text{CH}_3\text{I}$, $\text{NaH}/\text{CH}_3\text{I}$ e $[(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4/\text{Na}_2\text{CO}_3]$) e acetilação⁷⁰ ($\text{py}/\text{Ac}_2\text{O}$) foram testadas para os compostos [53a] e [53p]. Porém, só obtivemos resultado positivo no caso da acetilação do composto [53p], onde acetilou-se a hidroxila que faz parte do grupo R, levando a formação do composto [53q]. No caso do composto [53a] recuperou-se o composto de partida (IV e RMN^1H da massa bruta).

Testamos reações de redução^{71a,b} das carbonilas ($\text{NaBH}_4/\text{etanol}$ e $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$) para os compostos [53a] e [53b] mas, em nenhum dos casos obtivemos resposta positiva, recuperando-se os compostos de partida (IV e RMN^1H das respectivas massas brutas).

Tentou-se hidrolizar os compostos [53a] e [53b] em meio neutro e ácido (com e sem aquecimento). Os produtos foram recuperados sem alteração de sua estrutura (IV e RMN^1H das respectivas massas brutas).

Esses resultados negativos mostram que o sistema [53] é pouco reativo por apresentar uma alta conjugação.

4.4- Mecanismo sugerido para a formação dos compostos [53]

Como já proposto anteriormente⁵⁷, a formação dos compostos [53] envolve a interceptação do aldeído α,β -olefínico γ,δ -acetilênico [52]. O aldeído 5-(2-furoil)-2-penteno-4-inal [52] sofre, então, a adição do nucleófilo com subsequente ataque intramolecular da amina sobre a posição γ deste intermediário com fechamento de um anel de cinco membros, seguido por tautomeria de prótons (figura 16). Uma outra alternativa mecanística seria o

primeiro ataque nucleofílico ocorrer na posição γ do acetileno e depois na carbonila do aldeído levando a obtenção dos mesmos produtos.

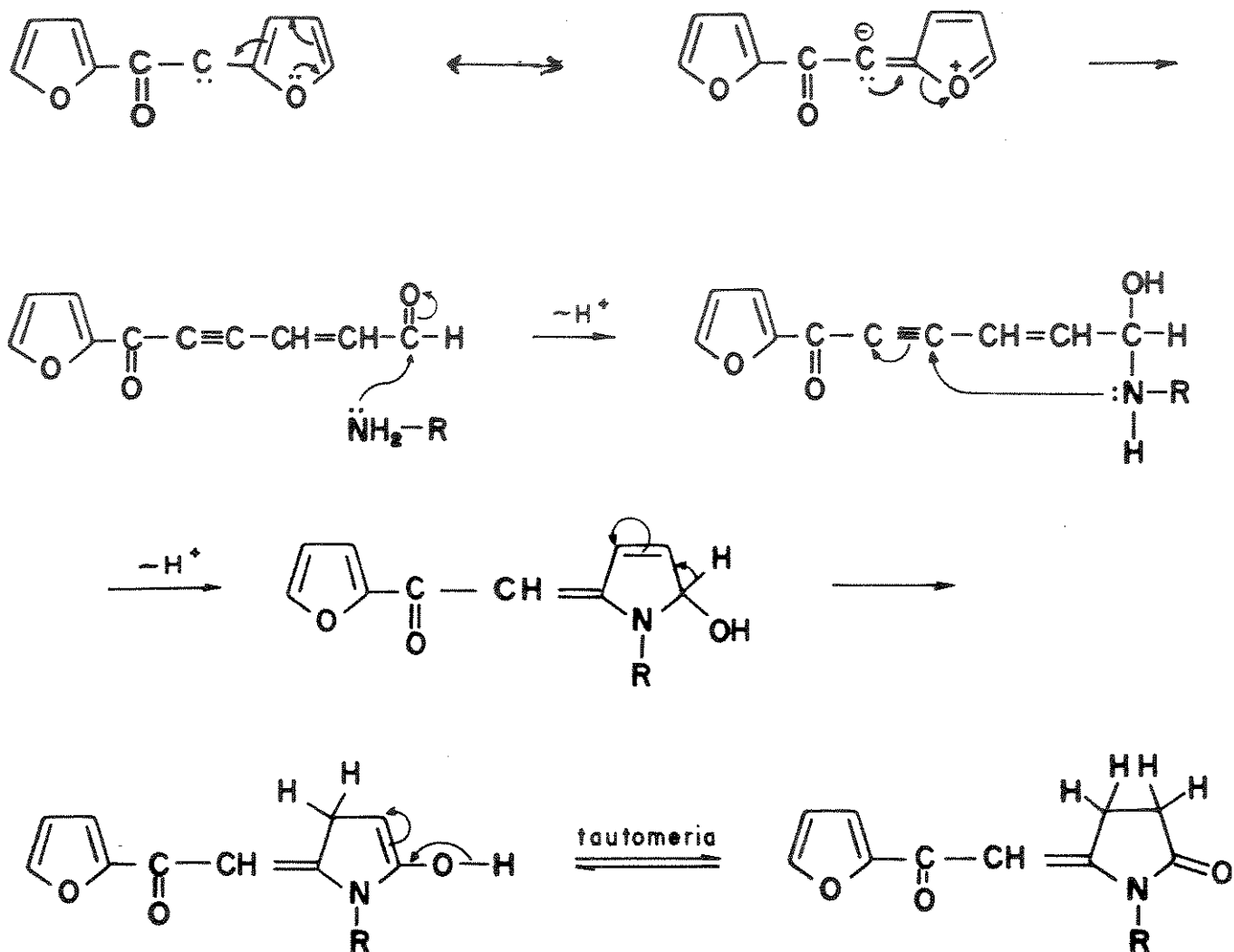


figura 16

CAPÍTULO 5

CAPITULO 5 : REAÇÕES DA MONOTOSILHIDRAZONA DE FURILA [49] COM HIDRATO DE HIDRAZINA E DERIVADOS DE HIDRAZINA

As reações de [49] com hidrato de hidrazina e derivados de hidrazina foram realizadas nas mesmas condições já descritas anteriormente no item 4.1 com mudanças de solvente que será especificado caso a caso.

5.1 Reações de [49] com hidrato de hidrazina

O solvente utilizado na reação de [49] com hidrato de hidrazina foi CH_2Cl_2 ; a reação se processa com ou sem a adição de carbonato de sódio, porém os tempos reacionais não são iguais. Com a adição da base, o tempo necessário é de 4 h; sem a adição é de 48 h.

Esta reação forneceu, como produto, um sólido incolor altamente polar de p.f. $192,0 - 193,0^\circ\text{C}$.

O espectro de IV (espectro 89) se apresenta análogo aos espectros dos compostos [53a-p], mostrando duas absorções em 1715 cm^{-1} e 1640 cm^{-1} atribuídas a grupos carbonílicos e mais uma absorção em 3330 cm^{-1} atribuída à ligação NH ou NH_2 .

O espectro de RMN^1H (espectro 90) se apresenta análogo aos espectros dos compostos [53a-p] mostrando um sistema AA'BB', caracterizado por dois multipletos correspondentes a dois prótons cada um, um singleto correspondente a dois prótons, atribuído aos prótons ligados ao nitrogênio que desaparece com a adição de D_2O , um tripleto correspondente a um próton, atribuído ao próton vinílico e mais três duplos dubletos, correspondentes a um próton cada um, atribuídos aos prótons do anel furano.

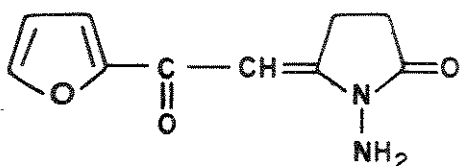
RMN ¹ H (CDCl ₃ -TMS) δ (ppm)	
2.63 (HAA')	6.54 (fu)
3.41 (HBB')	7.17 (fu)
4.26 (NH)	7.57 (fu)
6.73 (CH=C)	

O espectro de RMN¹³C (espectro 91) apresenta quatro carbonos quaternários sendo dois deles atribuídos a carbonos carbonílicos, um deles atribuído ao anel furano e o outro atribuído ao anel pirrolidinona e mais quatro sinais na região aromática, sendo que três deles atribuiu-se aos demais carbonos terciários do anel furano e o outro atribuiu-se ao carbono terciário correspondente ao próton vinílico. Na região alifática, encontramos mais dois sinais atribuídos aos carbonos secundários correspondentes ao sistema AA'BB' no espectro de RMN¹H.

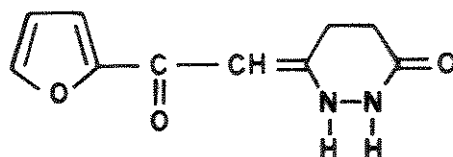
RMN ¹³ C (CDCl ₃ -TMS) δ (ppm)	
178.81 (CO)	115.25 (fu)
175.03 (CO)	112.21 (fu)
159.13 (anel pirrolidinona)	96.35 (CH=C)
154.48 (fu)	26.40 (CHAA')
145.38 (fu)	24.01 (CHBB')

O espectro de massa (espectro 92) apresenta o íon molecular m/z 206 (IR 14%), correspondente ao peso molecular de C₁₀H₆O₃ (174) mais uma molécula de hidrazina (32) e um fragmento m/z 95 (IR 100%) correspondente ao cátion C₅H₃O₂⁺ (FuCO⁺).

Através das informações obtidas pelos dados espectroscópicos deste composto sugeriu-se duas possíveis estruturas [62] e [63]. O rendimento foi de 44%.



[62]



[63]

A metilação ou acetilação deste produto poderia levar a uma informação conclusiva sobre a estrutura correta. Com este objetivo

tentamos metilar^{69a-c} [CH_2N_2 , $\text{KOH}/\text{CH}_3\text{I}$, $\text{NaH}/\text{CH}_3\text{I}$ e $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4/\text{Na}_2\text{CO}_3$] e também acetilar⁷⁰ ($\text{py}/\text{Ac}_2\text{O}$), mas não obtivemos resultados positivos, recuperando-se o composto de partida (IV e RMN^1H da massa bruta).

Tentamos reduzir as carbonilas^{71a,b} ($\text{NaBH}_4/\text{etanol}$, $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$) mas não obtivemos resposta positiva, recuperando-se o composto de partida (IV e RMN^1H da massa bruta).

A princípio acreditamos que a estrutura [63] estivesse coerente com os dados espectrais do IV pois neste caso justificar-se-ia apenas uma absorção em 3330 cm^{-1} e uma absorção de carbonila em 1715 cm^{-1} , coerente com um anel de seis membros. Entretanto, para a estrutura [62] poderíamos pensar em uma ligação hidrogênio intramolecular que justificasse a absorção da carbonila no espectro de IV em frequências menores do que normalmente encontradas em lactamas de cinco membros (figura 17).

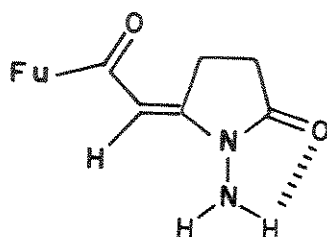
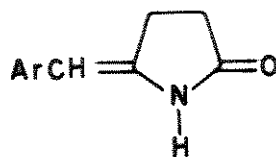
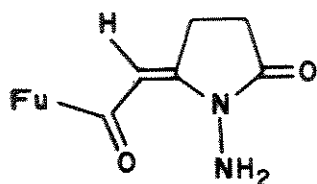


figura 17

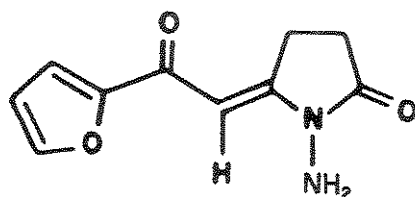
Uma outra possibilidade, seria pensar que o composto [62] apresente configuração Z (figura 18) e não E como suposto inicialmente, pois na literatura encontramos vários exemplos em que isômeros E e Z possuem absorções de carbonila bastante diferenciadas.⁷²



(E) 1745 cm^{-1}
(Z) 1720 cm^{-1}

figura 18

Depois de um extensivo levantamento bibliográfico com o objetivo de encontrar estruturas análogas que nos fornecessem dados espectroscópicos de IV e RMN^1H que nos permitisse comparar com os dados por nós obtidos e assim chegarmos a uma conclusão definitiva, recorremos a análise cristalográfica que nos mostrou que a estrutura correta é a [62] com configuração E (figura 19).



[62]

figura 19

O mecanismo proposto para a formação de [62] é análogo ao mecanismo apresentado na figura 16 para a formação das pirrolidionas [53].

5.2 Reação de [49] com metilhidrazina

Na reação de [49] com metilhidrazina, o solvente utilizado foi CH_2Cl_2 . A reação se processa com ou sem adição de carbonato de sódio num tempo reacional de 48 h. Obteve-se, como produto, um sólido amarelo de p.f.: $115.0-115.5^\circ\text{C}$.

Os dados espectrais (IV, RMN^1H , RMN^{13}C e massa) surpreendentemente não se apresentaram análogos aos dados espectrais do composto [62].

O espectro de IV (espectro 93) apresenta somente uma absorção correspondente a um grupo carbonílico em 1620 cm^{-1} .

O espectro de RMN^1H (espectro 94a) apresenta, na região alifática, um singlete atribuído a um grupo metila ligado ao nitrogênio. Na região aromática encontramos três duplos dubletos atribuídos aos prótons do anel furano, um dubleto que troca com a

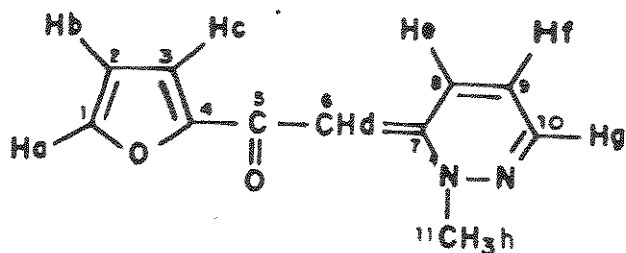
adição de D_2O , e mais dois duplos dubletos e um duplo duplo dubleto que acoplam entre si.

RMN ¹ H (CDCl ₃ -TMS) δ (ppm)	
3.76 (N-CH ₃)	6.91 (ddd) ?
5.70 (d, troca com D ₂ O) ?	7.66 (dd) ?
6.48 (fu)	9.41 (dd) ?
7.05 (fu)	
7.46 (fu)	

O espectro de RMN¹³C (espectro 95a) apresenta três carbonos quaternários. Dentre esses, um é devido ao carbono carbonílico e um segundo ao carbono do anel furano. Há ainda mais oito sinais, sendo que três deles foram atribuídos aos demais carbonos terciários do anel furano e um outro sinal atribuído ao grupo metila ligado ao nitrogênio.

RMN ¹³ C (CDCl ₃ -TMS) δ (ppm)	
175.64 (CO)	138.97 ?
155.98 (fu)	131.08 ?
151.81 ?	125.62 ?
143.53 (fu)	84.30 ?
112.38 (fu)	45.18 (N-CH ₃)
111.92 (fu)	

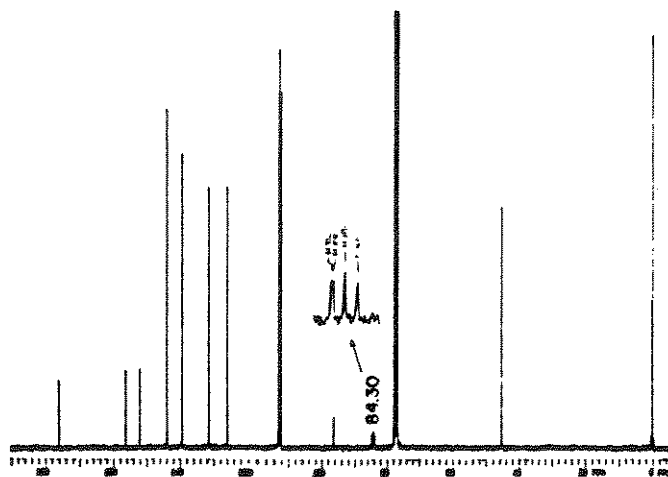
O espectro de massa (espectro 96) apresenta o íon molecular m/z 202 (IR 100%) correspondente ao peso molecular de C₁₀H₆O₃ (174) mais uma molécula de metilhidrazina (46) e menos uma molécula de água (18) e um fragmento m/z 95 (IR 34%) correspondente ao cátion C₅H₃O₂⁺ (FuCO⁺). Através das informações obtidas pelos dados espectrais desse composto sugerimos a estrutura [64] (cujos dados espectrais de RMN¹H e RMN¹³C estão ilustrados conjuntamente com a estrutura sugerida). O rendimento foi de 48%.



[64]

RMN ¹ H (CDCl ₃ -TMS)	RMN ¹³ C δ (ppm)
3.76 (Hh)	45.18 (C11)
5.70 (Hd)	84.30 (C6)
6.48 (Hb)	111.92 (C2)
6.91 (Hf)	112.38 (C3)
7.05 (Hc)	125.62 (C9)
7.46 (Ha)	* 131.08 (C8)
* 7.66 (He)	* 138.97 (C10)
* 9.41 (Hg)	143.53 (C1)
	151.81 (C7)
	155.98 (C4)
	175.64 (C5)

Entretanto, ficamos em dúvida pois essa estrutura não está compatível com o próton em 5.70 ppm que troca com D₂O. Para esclarecermos tal fato, pois trata-se de um caso bastante particular, obtivemos um espectro de RMN¹³C em presença de D₂O e verificamos que a troca de H por D foi comprovada, pois o singlete em 84.30 ppm no espectro de carbono 13 totalmente desacoplado (espectro 95a) se transforma em um tripleto pela presença da ligação C-D (espectro 95b) (figura 20).



Espectro de RMN¹³C (CDCl₃-TMS-D₂O) (espectro 95b).
figura 20

* atribuições iniciais sujeitas à mudanças.

Esta troca de H por D, neste caso, pode ser explicada através do seguinte mecanismo (figura 21).

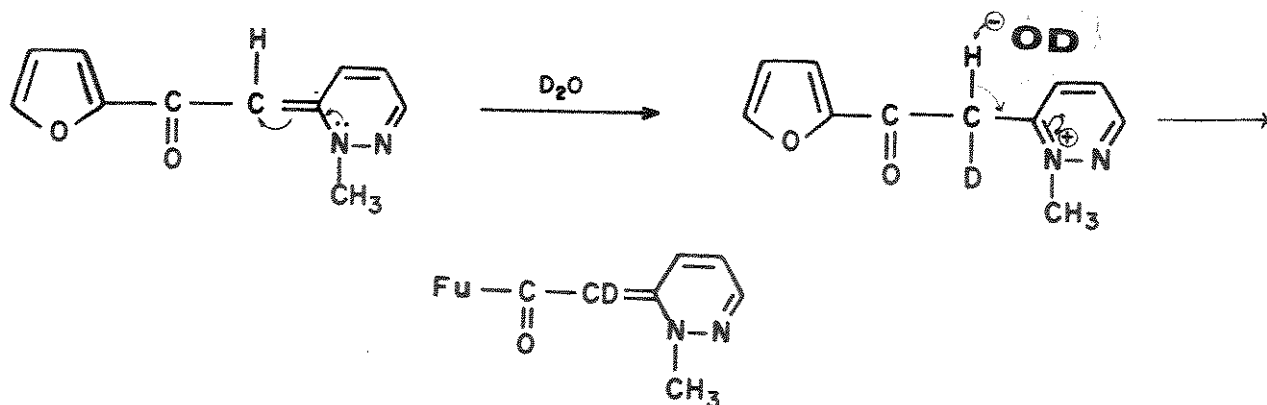


figura 21

Resta-nos esclarecer o acoplamento apresentado pelo próton Hd e Hf à longa distância, as atribuições dos prótons He e Hg e os carbonos C8 e C10. A princípio atribuímos 7.66 ppm ao próton He e 9.41 ppm ao próton Hg, 131.08 ppm para C8 e 138.97 ppm para o C10 pois esperamos que o próton Hg e o C10 estejam mais desprotegidos por estar adjacente ao nitrogênio. Porém, quando comparamos estes dados de RMN¹H com sistemas análogos à literatura,⁷³ (com sistemas contendo o anel piridazinil), verificamos que as absorções estavam coerentes mas as constantes de acoplamento estavam invertidas (figura 22), deixando dúvidas sob as atribuições iniciais. Através de cálculos empíricos de RMN¹³C para sistemas análogos verificamos que nossa atribuição inicial para os carbonos C8 e C10 estão coerentes, ou seja, o carbono adjacente ao nitrogênio é o mais desprotegido.

	RMN ¹ H		δ (ppm)		J (Hz)	Solvente
	4'	5'	6'	1		
	8.65	7.83	8.84	8.32	$J_{4',5'} = 9$ $J_{5',6'} = 6$ $J_{4',6'} = 2$	CF ₂ CO ₂ H
	7.74	7.49	9.12	7.15	$J_{4',5'} = 9$ $J_{5',6'} = 5$ $J_{4',6'} = 2$	CDCl ₃
	8.14	8.25	8.85	7.88	$J_{4',5'} = 9$ $J_{5',6'} = 6$ $J_{4',6'} = 2$	CF ₃ CO ₂ H

figura 22

Resta-nos esclarecer o acoplamento apresentado pelo próton Hd e Hf à longa distância. Encontra-se exemplos na literatura de acoplos a longa distância tipo zig-zag entre prótons separados por cinco ligações para sistemas conjugados e heteroaromáticos⁷⁴ (figura 23), fato este que é coerente com a estrutura sugerida e define a configuração do composto [64], neste caso com configuração E.

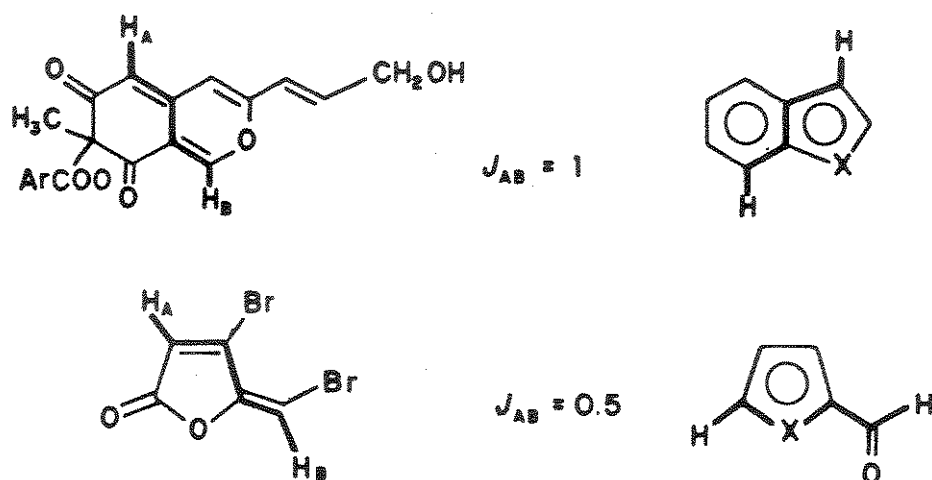
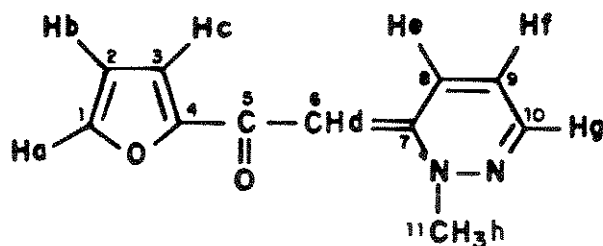


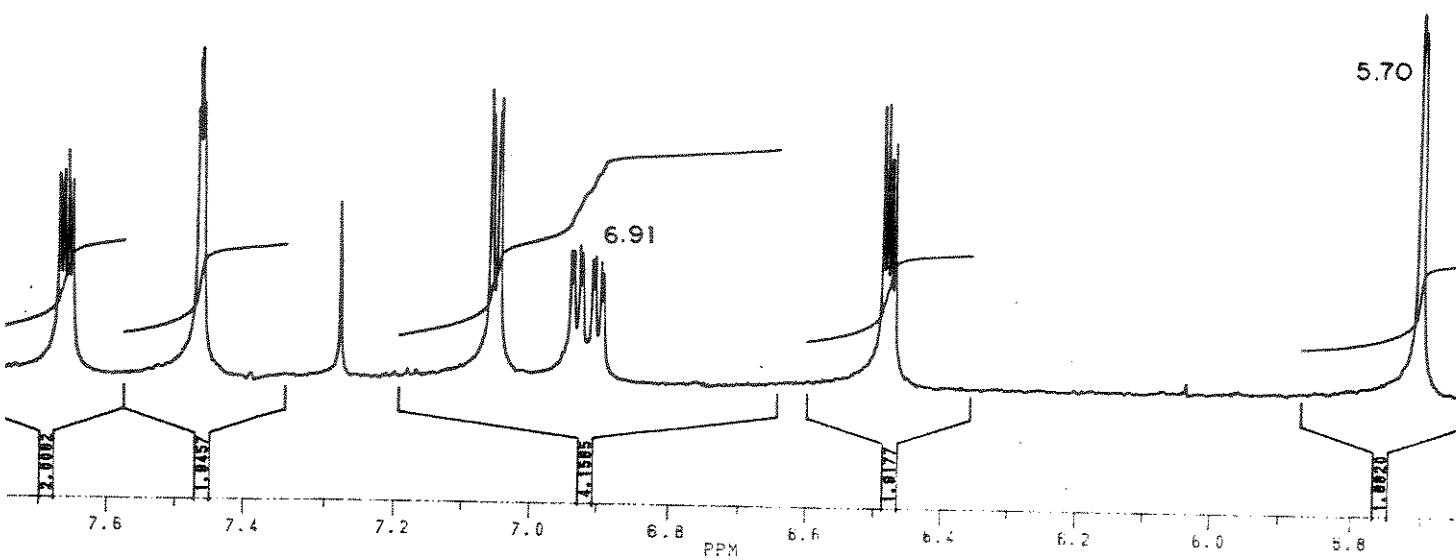
figura 23

Este acoplamento pode ser facilmente confirmado quando irradiamos o próton δ 5.70 (H_d) no espectro de RMN¹H (espectro 94b) e observamos o desacoplamento deste próton com o próton δ 6.91 (H_f) que, de um duplo duplo dubleto, se transformou num duplo dubleto (figura 24).



[64]

espectro de RMN¹H sem radiação (espectro 94a)



espectro de RMN¹H irradiado em δ 5.70 (espectro 94b)

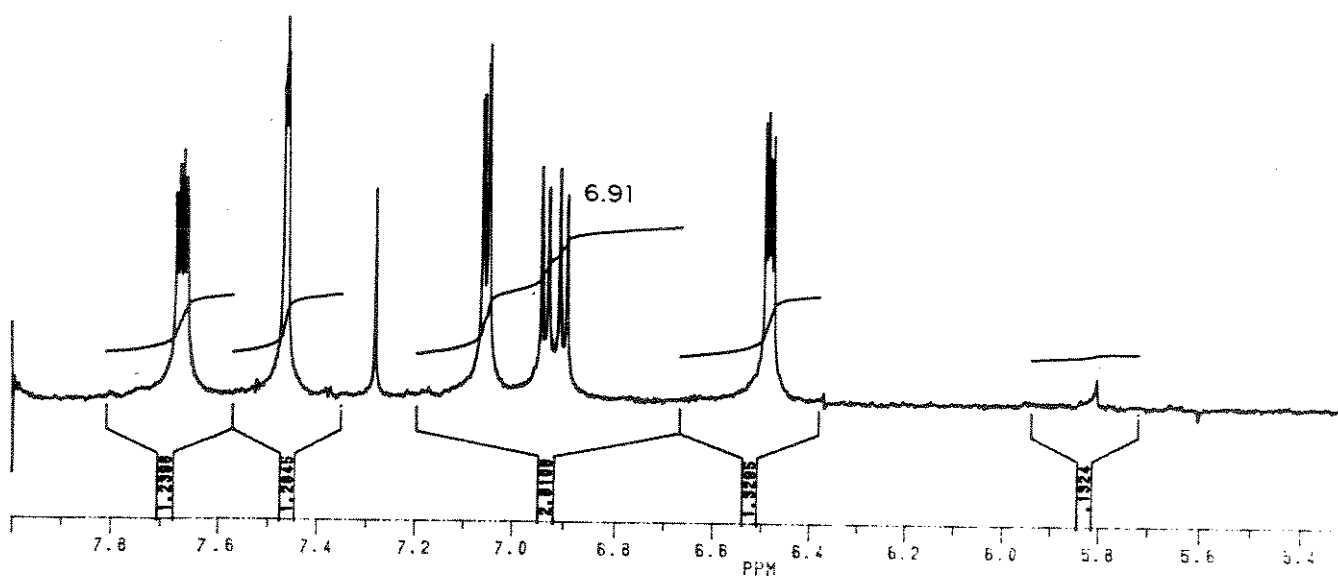
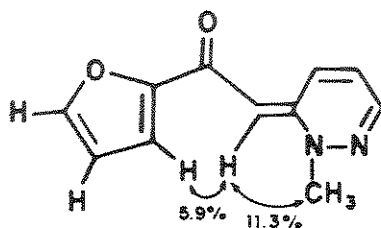
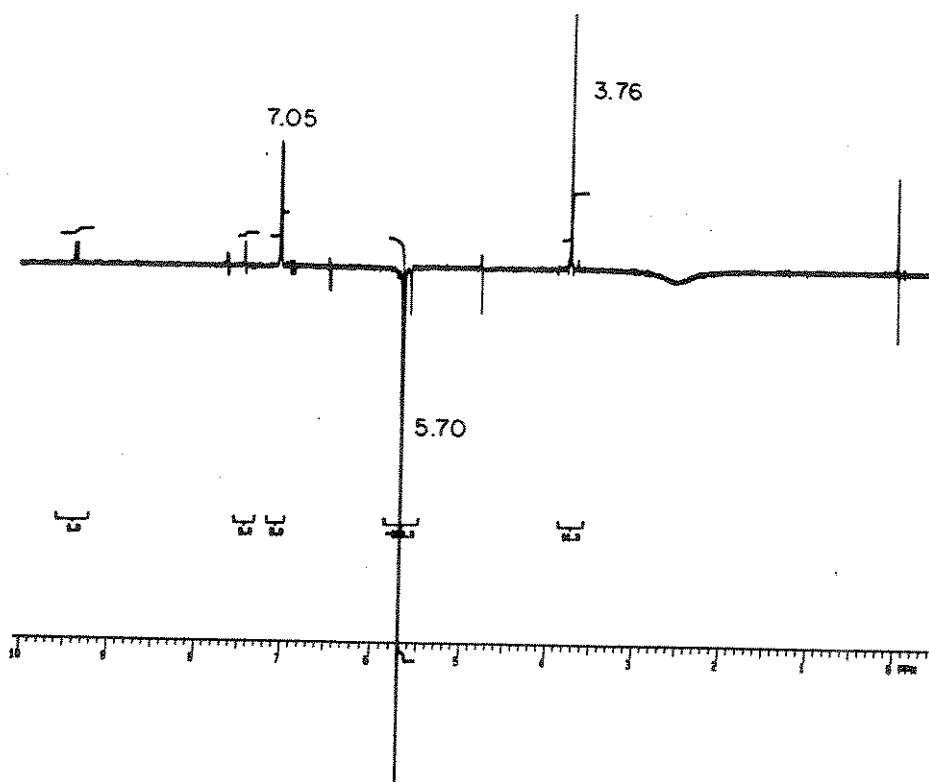


figura 24

Recorremos ao espectro de NOE (espectro 99) e irradiamos o próton δ 5.70 (Hd) e verificamos um incremento para o sinal δ 3.76 (Hh) de 11.3% de intensidade enquanto que o sinal em δ 7.05 (Hc) aumentou 5.9% de intensidade (figura 25) confirmando, mais uma vez, a configuração.



[64]

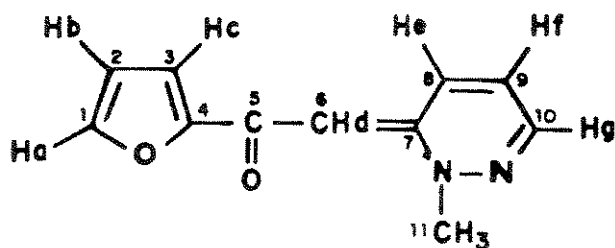


Espectro NOE irradiado em δ 5.70 (espectro 99).
figura 25

Para obtermos uma maior informação estrutural e confirmarmos a estrutura proposta recorreremos ao espectro HETCOR e COLOC.

O espectro HETCOR (espectro 97) mostra correlações J^1 esperadas para o anel furano e para o anel piridazinil (He/C8, Hf/C9 e Hg/C10). Entretanto verificamos, através das correlações dos prótons 9.41 ppm com o carbono 131.08 ppm e do próton 7.66 ppm com o carbono 138.97 ppm, que as atribuições iniciais dos prótons He e Hg estão invertidas. Tais atribuições devem, portanto, corresponder o próton He à 9.41 ppm e o próton Hg à 7.66 ppm. A absorção do próton He para campo mais baixo que o esperado, justificar-se-ia pelo efeito anisotrópico desprotetor da carbonila (C5).

Vale a pena ressaltar a correlação do próton 5.70 ppm com o carbono em 84.30 ppm que é uma outra comprovação (além do espectro de RMN¹³C com adição de D₂O) que este próton está ligado a um carbono, como esperado para a estrutura [64].



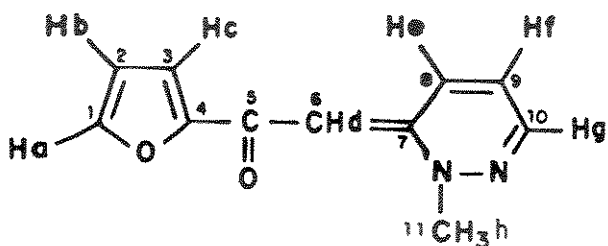
[64]

HETCOR (CDCl₃-TMS) δ (ppm)

7.46	Ha/143.53	C1	- J^1
6.48	Hb/111.92	C2	- J^1
7.05	Hc/112.38	C3	- J^1
5.70	Hd/84.30	C6	- J^1
* 9.41	He/131.08	C8	- J^1
6.91	Hf/125.62	C9	- J^1
* 7.66	Hg/138.97	C10	- J^1
3.76	Hh/45.18	C11	- J^1

A correlação do próton 5.70 ppm (Hd) com o carbono 131.08 ppm (C8) no espectro COLOC [espectro 96a (6Hz)] (Hd/C8 - J^3) confirma, mais uma vez, a atribuição para o próton He no espectro de RMN¹H pois, pelo espectro HETCOR, o próton ligado a C8 é 9.41 ppm.

* atribuições iniciais sujeitas a mudanças.



[64]

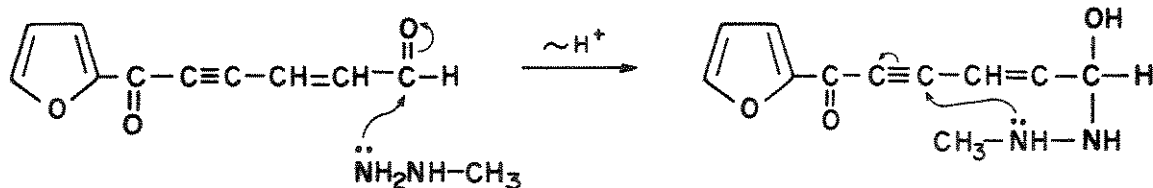
COLOC (CDCl₃-TMS) (6 Hz)

Hh/C7 - J ³	Ha/C4 - J ³
Hd/C5 - J ²	Ha/C3 - J ³
Hd/C8 - J ³	Ha/C2 - J ²
Hd/C9 - J ⁴	Hg/C8 - J ³
Hb/C4 - J ³	Hg/C9 - J ²
Hb/C3 - J ²	He/C7 - J ²
Hf/C7 - J ³	He/C10 - J
Hc/C4 - J ²	

Sugerimos um mecanismo para a formação de [64] que envolve a interceptação do aldeído α,β -olefínico γ,δ -acetilénico [52]. O aldeído sofre, então, a adição do nucleófilo com subsequente ataque intramolecular do segundo nitrogénio da metilhidrazina sobre a posição γ desse intermediário levando ao fechamento de um anel de seis membros, que é favorecido pelas regras de Baldwin (6 - exo - dig), seguido de perda de água (figura 26).



[51]



[52]

6 - exo - dig

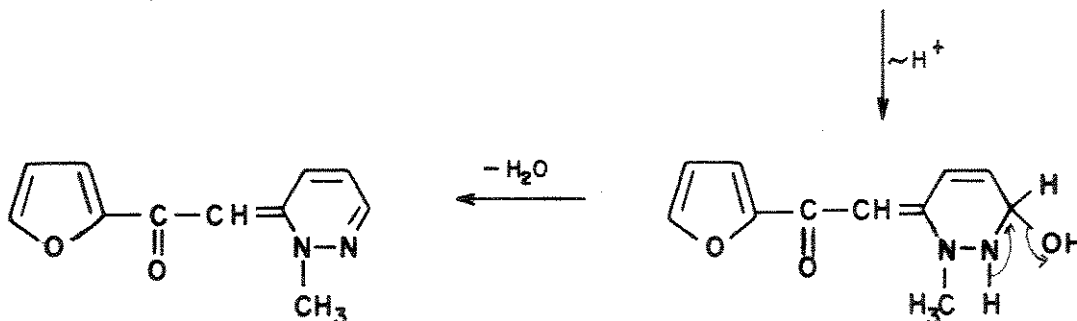


figura 26

5.3- Reações de [49] com fenilhidrazina

Inicialmente fizemos o estudo da reação de [49] com fenilhidrazina utilizando CH_2Cl_2 e adição de base (esta adição é fundamental para que a reação ocorra), mas, os rendimentos foram muito baixos. Decidimos mudar o solvente e, depois de várias tentativas (CHCl_3 , CH_3OH , éter etílico, acetato de etila, THF, CCl_4), verificamos que benzeno ou tolueno são os melhores solventes para esta reação. A utilização de ultrasom diminui o tempo reacional de 48 h para 8h, com obtenção de rendimentos praticamente iguais. Obteve-se, como produto, um sólido vermelho vinho de p.f.: 95.9-96.3⁰C.

Os dados espectrais (IV, RMN^1H , RMN^{13}C) surpreendentemente não se apresentaram análogos aos dados espectrais dos compostos [62] e [64].

O espectro de IV (espectro 100) apresenta uma absorção larga e fraca na região de 3.435 cm^{-1} , coerente para NH ou OH, e uma absorção média em 1570 cm^{-1} que a priori sugeriu ausência de carbonila.

O espectro de RMN^1H (espectro 101) apresenta um singlete em 15.44 ppm que desaparece com a adição de D_2O , coerente com um próton ácido do tipo enólico. Na região aromática, encontramos três duplos dupletos, cujas absorções e as constantes de acoplamento são características para o anel furano, e mais dois tripletos e um dubleto, cujas constantes de acoplamento são característicos para o anel benzeno. Também encontramos, na região aromática, mais três duplos dubletos que acoplam entre si.

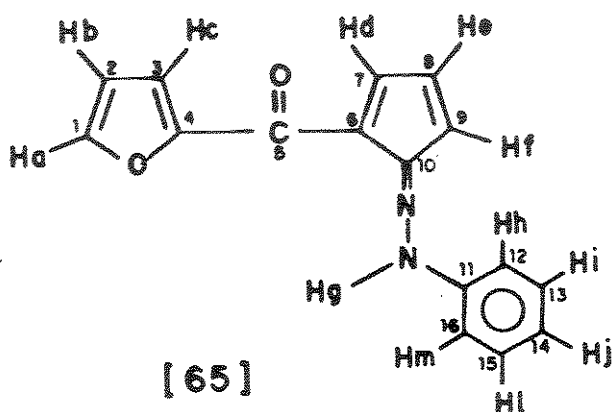
RMN^1H (CCl_4 -TMS) δ (ppm)	
15.44 (OH ou NH) ?	7.33 (Ph)
7.59 (fu)	7.06 (Ph)
7.27 (fu)	8.27 (dd) ?
6.53 (fu)	7.01 (dd) ?
7.56 (Ph)	6.56 (dd) ?

O espectro de RMN¹³C (espectro 102) apresenta cinco carbonos quaternários sendo que um deles, o que absorve em 174.09 ppm, está coerente com um carbono carbonílico e não com um carbono enólico como sugerido a partir dos dados do espectro de RMN¹H. Além disso, um segundo carbono atribuímos ao anel furano e um terceiro a um carbono do anel benzênico. Dos outros sinais presentes no espectro, três deles atribuímos aos demais carbonos terciários do anel furano, mais três aos demais carbonos terciários do anel benzeno.

RMN ¹³ C (CCl ₄ -TMS) δ (ppm)		
174.09 (CO)	144.71 (fu)	124.45 (Ph)
154.20 (fu)	118.06 (fu)	145.54 ?
142.30 (Ph)	111.63 (fu)	124.97 ?
144.49 ?	116.29 (Ph)	135.89 ?
120.98 ?	128.96 (Ph)	

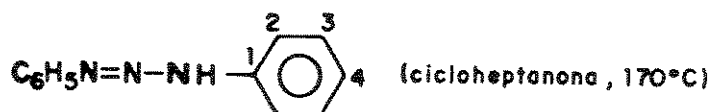
O espectro de massa (espectro 103) apresenta o íon molecular m/z 264 (IR 86%) correspondente ao peso molecular C₁₀H₆O₃ (174) mais uma molécula de fenilhidrazina (108) e menos uma molécula de água (18) e também um fragmento m/z 95 (IR 29%) que esta coerente com FuCO⁺.

Através das informações obtidas pelos dados espectroscópicos deste composto, sugerimos a seguinte estrutura [65] (cujos dados espectrais RMN¹H e RMN¹³C estão ilustrados conjuntamente com a estrutura [65]). O rendimento foi de 45%. Se esta estrutura for a correta temos que explicar a razão pela qual o espectro de IV não apresenta uma absorção normal na região de carbonila e também o deslocamento químico do próton N-H em 15.44 ppm.



RMN ¹ H	RMN ¹³ C
δ (ppm)	
15.44 (Hg)	174.09 (C0)
8.27 (Hd ou Hf) ?	154.20 (C4)
7.59 (Ha)	* 144.49 (C10)
7.56 (Hh/Hm)	142.30 (C11)
7.33 (Hi/Hl)	* 120.98 (C6)
7.27 (Hc)	144.71 (C1)
7.06 (Hj)	118.06 (C3)
7.01 (Hd ou Hf) ?	111.63 (C2)
6.56 (He)	145.54 (C7 ou C9) ?
6.53 (Hb)	124.97 (C8)
	135.89 (C7 ou C9) ?
	116.29 (C12/C16)
	128.96 (C13/C15)
	124.45 (C14)

Com respeito aos espectros de RMN¹H e RMN¹³C, nossa dúvida está relacionada à atribuição dos prótons Hd e Hf e, conseqüentemente, aos carbonos C7 e C9. Com respeito aos carbonos quaternários C6 e C10, achamos coerente atribuir o valor de campo mais baixo (144.49 ppm) ao carbono do grupo hidrazo (C=N, C₁₀) por ser o carbono mais desprotegido. As atribuições do anel benzeno estão coerentes com sistemas análogos à literatura (figura 27).⁷⁵



C ₁	C ₂	C ₃	C ₄
δ (ppm) 146.0	117.9	128.9	124.7

figura 27

* atribuições iniciais sujeitas a mudanças.

Nos resta explicar alguns pontos relacionados ao hidrogênio N-H e ao carbono CO, ou seja : a) por que a absorção N-H no espectro de RMN¹H se dá em campo tão baixo (15.44 ppm), uma vez que dados encontrados na literatura⁷⁶ para sistemas hidrazona (figura 28) apresentam esta absorção entre 7.48 ppm e 7.90 ppm ? ; b) por que observamos esta absorção muito larga e pouco intensa no espectro de IV ? e c) por que observa-se, no espectro de IV, uma absorção média em 1.570 cm⁻¹ atribuída à carbonila, quando esperaríamos observar um sinal intenso acima de 1.640 cm⁻¹ ?

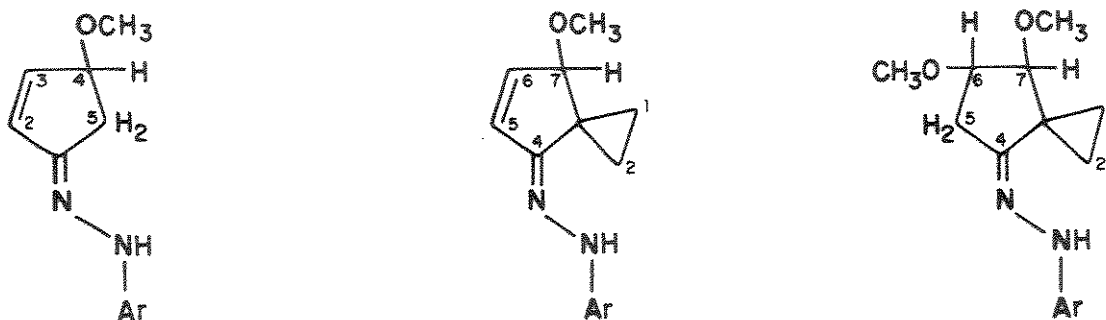


figura 28

Poderíamos sugerir a seguinte forma de ressonância [65a] para o composto [65] (figura 29) que torna o ciclopentadienilo aromático e o próton N-H bastante ácido justificando a absorção em 15.44 ppm, em um campo muito mais baixo que o esperado.

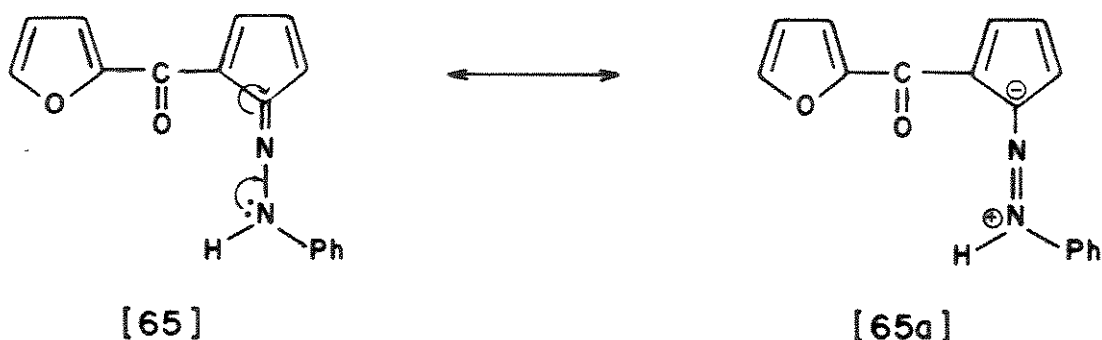
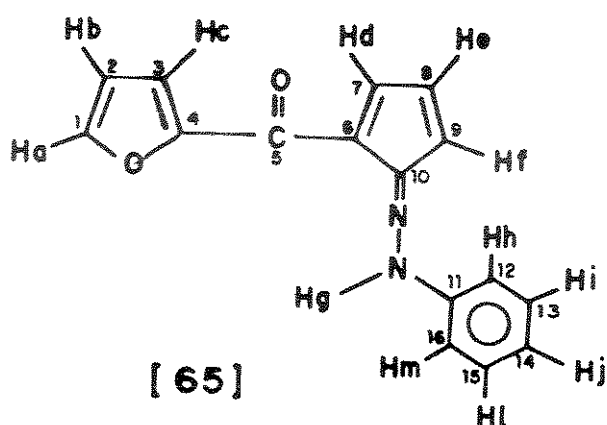


figura 29

Para assegurarmos uma maior confiabilidade às atribuições feitas e obtermos informações adicionais a respeito da elucidação da estrutura proposta [65], recorreremos aos dados espectroscópicos HETCOR e COLOC.

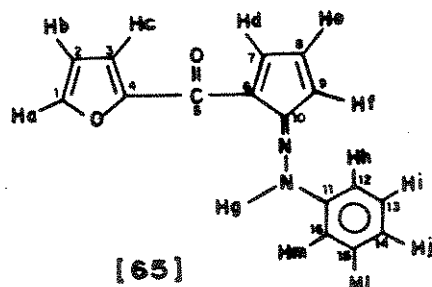
O espectro HETCOR (espectro 104) apresenta correlações J^1 coerentes para os anéis furano e benzeno. As correlações apresentadas pelos prótons 7.01 ppm e 8.27 ppm com os carbonos 135.89 ppm e 145.54 ppm respectivamente, ainda não puderam ser atribuídas inequivocadamente.



HETCOR (CCl₄-TMS) δ (ppm)

6.53 Hb/111.63 C2 - J^1
6.56 He/135.89 C8 - J^1
* 7.01/135.89 - J^1
7.06 Hj/124.45 C14 - J^1
7.27 Hc/118.06 C3 - J^1
7.33 Hi/Hl/128.96 C13/C15 - J^1
7.56 Hh/Hm/116.29 C12/C16 - J^1
7.59 Ha/144.71 C1 - J^1
* 8.27/145.54 - J^1

O espectro COLOC [espectro 105 (8Hz)] apresenta correlação do próton 8.27 ppm com o carbono 174.09 ppm que nos permite atribuir com segurança o próton Hd em 8.27 ppm e Hf em 7.01 ppm e, conseqüentemente, 145.54 ppm para C7 e 135.89 ppm para C9 pois, se invertéssemos essa atribuição, observaríamos no espectro uma correlação à longa distância através de quatro ligações, o que nos parece improvável, já que utilizamos uma constante de acoplamento de 8Hz para a obtenção desse espectro.



* atribuições iniciais sujeitas à mudanças.

Hb/C1 - J ²	Hf/C10 - J ²	Ha/C3 - J ³
Hb/C4 - J ³	Hf/C7 - J ³	Ha/C4 - J ³
He/C6 - J ³	Hj/C13/C15 - J ²	Hd/C6 - J ²
He/C9 - J ²	Hc/C1 - J ³	Hd/C8 - J ²
He/C10 - J ³	Hc/C4 - J ²	Hd/C9 - J ³
He/C7 - J ²	Hi/H1/C12/C16 - J ²	Hd/C10 - J ³
Hf/C6 - J ³	Hh/Hm/C14 - J ³	Hd/C5 - J ³
Hf/C8 - J ²	Hh/Hm/C13/C15 - J ²	Hg/C11 - J ²

A correlação do próton 15.44 ppm com o carbono 142.30 ppm (C11) apresentada no espectro COLOC nos permite também afirmar, com certa segurança, que temos um composto com um grupo hidrazo (C=N-NH) [65] e não azo (N=N) [66] (forma tautomérica do composto [65]) (figura 30). Essa estrutura [66] também não está de acordo com as atribuições de RMN¹³C do anel benzeno comparado à sistemas análogos à literatura (figura 31).⁷⁵

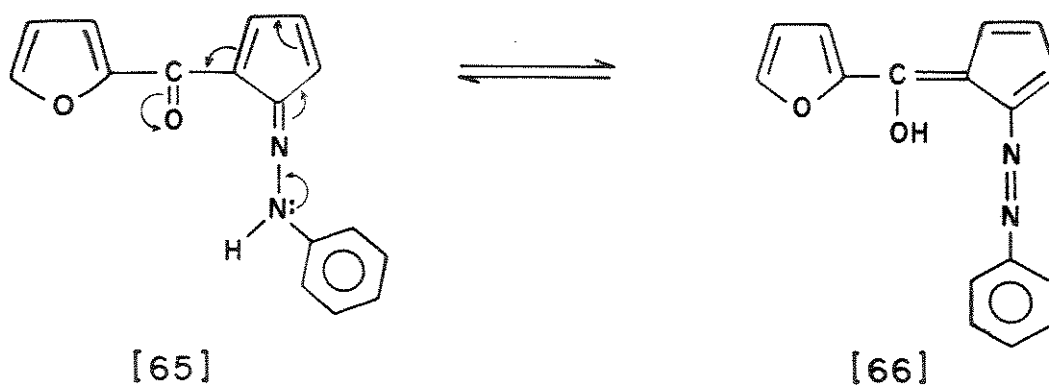


figura 30

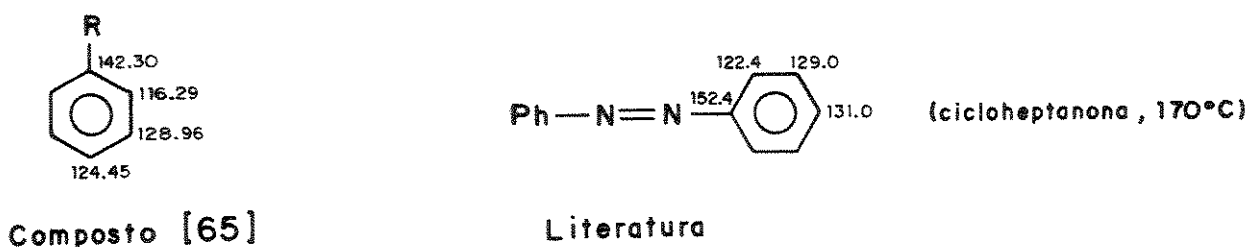


figura 31

Também quando comparamos os dados de RMN¹H com sistemas análogos na literatura ^{77a,b} (contendo o anel ciclopentadienilo) verificamos que as constantes de acoplamento estão coerentes mas, a absorção do próton Hd esta em campo mais baixo que o esperado e o encontrado. Sugerimos que isto pode ser explicado levando-se em conta um efeito anisotrópico desprotetor da carbonila sobre Hd. Além disso encontramos alguns exemplos na literatura ^{78,79b} de sistemas conjugados e aromáticos (figura 32) onde carbonilas absorvem em região abaixo de 1.600 cm⁻¹ o que está coerente com o dado experimental por nós obtido.

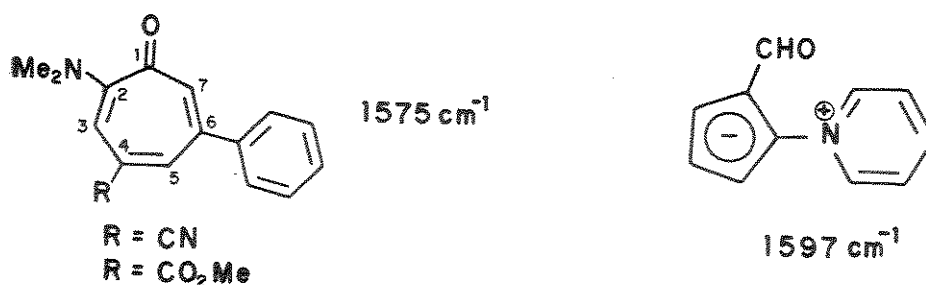


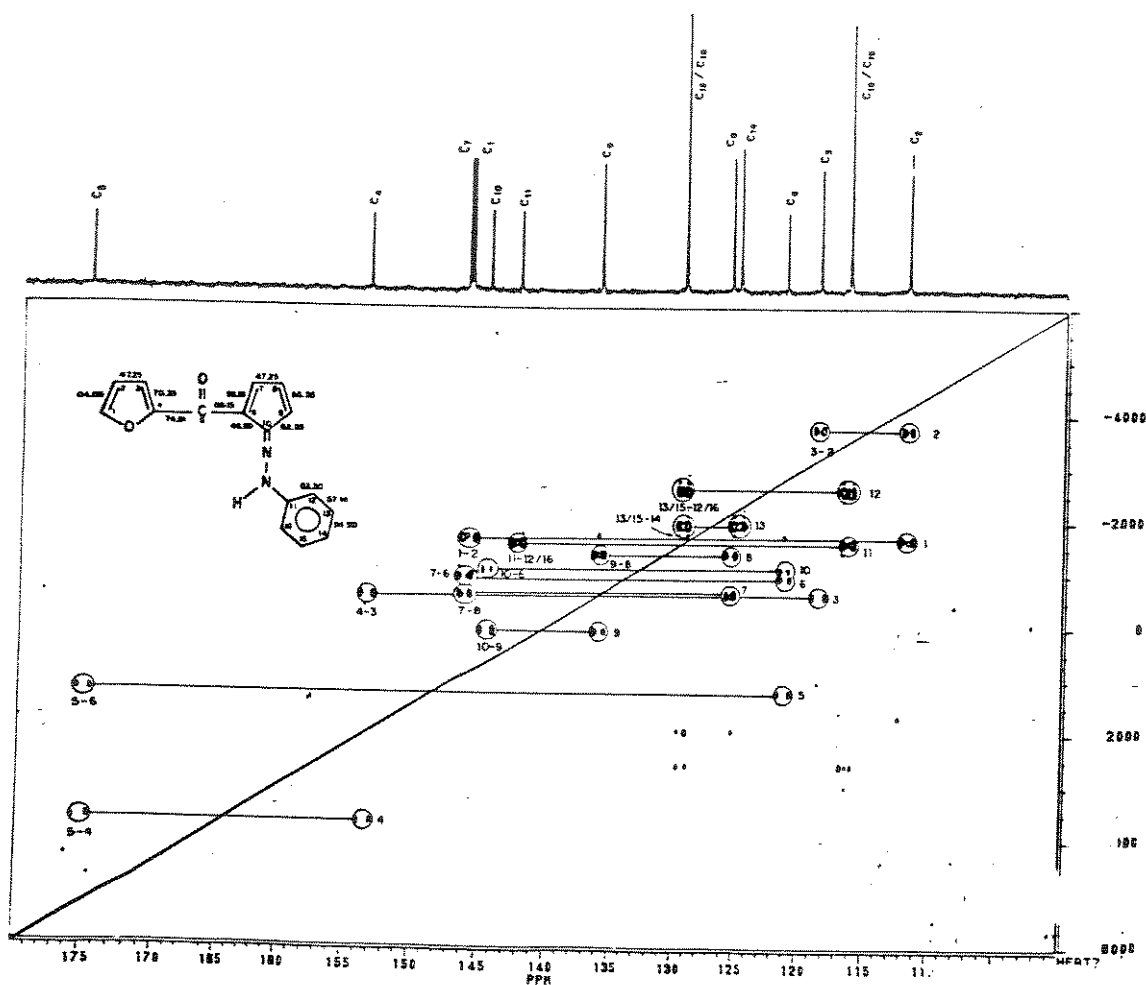
figura 32

Para tentar comprovar a presença de vários grupos funcionais fizemos as reações de metilação ^{69a-c} [CH_2N_2 , $\text{KOH}/\text{CH}_3\text{I}$, $\text{NaH}/\text{CH}_3\text{I}$ e $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4/\text{Na}_2\text{CO}_3$], acetilação ⁷⁰ (py/ Ac_2O), Diel-Alders [DMDA /xileno)], hidrólise ⁷⁹ (ácido levulínico/ácido sulfúrico) e redução ^{71a,b} ($\text{NaBH}_4/\text{etanol}$, $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$). Porém não obtivemos resultados positivos recuperando-se, em todos os casos, o composto de partida. No caso da tentativa de hidrólise não ter tido sucesso sugere que a forma de ressonância [65a], apresentada na figura 29, contribui para a estabilização deste composto. A hidrólise levaria a um composto com caráter antiarômico.

Para assegurarmos uma maior confiabilidade as atribuições com respeito à sequência dos carbonos e conseqüentemente na estrutura proposta, recorreremos ao espectro INADEQUATE "Incredible Natural Abundance Double Quantum Transfer Experiment".

As constantes de acoplamento $^{13}\text{C} - ^{13}\text{C}$ são de enorme interesse estrutural, em particular as constantes $^1J \text{ } ^{13}\text{C} - ^{13}\text{C}$, pois dependem diretamente da geometria do esqueleto carbônico e fornecem informações sobre o modo como os átomos estão ligados entre si. A determinação das constantes de acoplamento $^{13}\text{C} - ^{13}\text{C}$ (J_{cc}) é obtida pelo espectro INADEQUATE.⁶⁸

O espectro INADEQUATE (espectro 106) nos mostra 13 seções transversais (numeradas 1 a 13) sendo que cada seção transversal representa conexão de dois carbonos adjacentes formando, portanto, a sequência do esqueleto carbônico (figura 33). Por exemplo, a seção transversal 3 corresponde a conexão C3 - C4 ($J = 70.35 \text{ Hz}$) enquanto que a seção transversal 7 corresponde a conexão C7 - C8 ($J = 47.25 \text{ ppm}$) (figura 34).



Espectro INADEQUATE ($\text{CDCl}_3\text{-TMS}$) (60 Hz)
figura 33

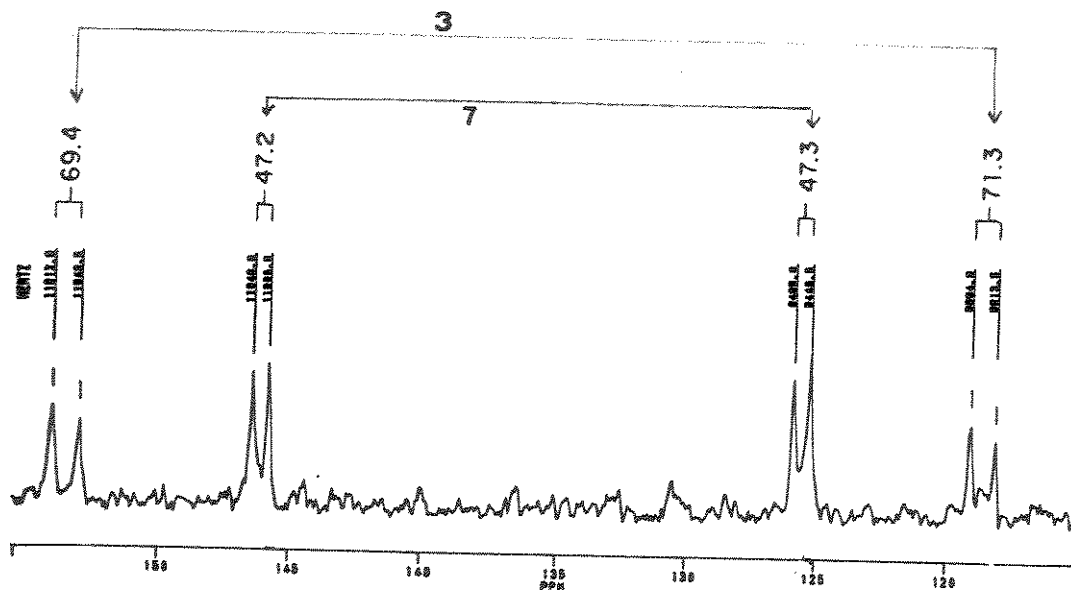


figura 34

As demais constantes também foram calculadas e apresentam os seguintes valores de J (figura 35):

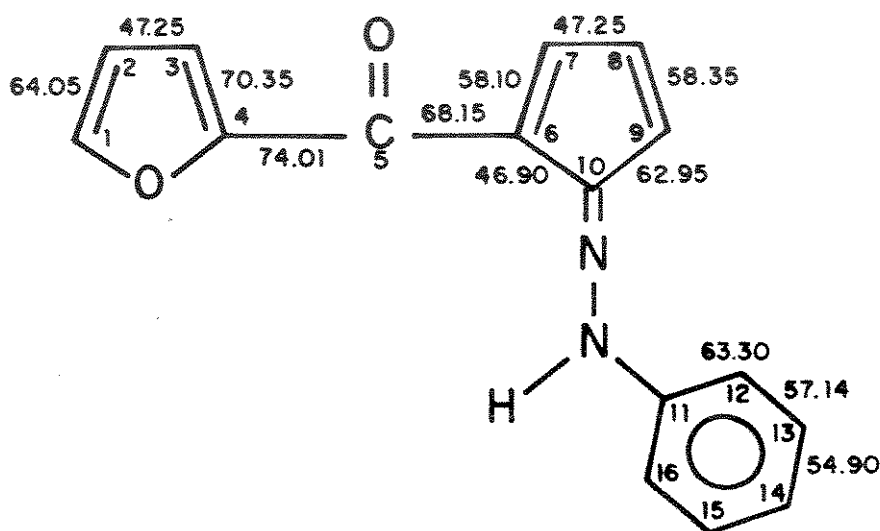


figura 35

O espectro INADEQUATE, além de elucidar definitivamente as atribuições dos prótons Hd e Hf e os carbonos quaternários C6 e C10, comprova também que a estrutura sugerida [65] está correta.

Devido a alta solubilidade deste composto em solventes orgânicos fizemos um estudo do comportamento deste produto [65] em solução ácida e básica (H_2SO_4 ou HCl /éter etílico ; $NaOH$ /éter etílico, respectivamente) e verificamos que, com a adição do ácido, a coloração avermelhada passa para a fase aquosa e, após neutralização, esta coloração volta para a fase orgânica. Isto indica a presença de sítios básicos na molécula que, quando

protonados, tornam-na solúvel em água. Este resultado está coerente com a estrutura sugerida [65] que é altamente conjugada e, devido a este fato, pode apresentar potencial como corantes, tanto na área de cosméticos, quanto de tecidos ou alimentos. Este mesmo comportamento foi observado para a solução básica.

5.4 Reação de [49] com p-nitrofenilhidrazina

As condições utilizadas para a reação de [49] com a p-nitrofenilhidrazina são as mesmas que descritas no item 5.3 para a reação de [49] com a fenilhidrazina. Obtivemos, como produto, um sólido vermelho vinho de p.f.: 217.5-218.0°C.

Os dados espectrais (IV, RMN¹H, RMN¹³C, e.m., HETCOR e COLOC) se apresentaram análogos aos dados espectrais do composto [65]. O espectro de IV (espectro 107) apresenta uma absorção larga e pouco intensa em torno de 3425 cm⁻¹ atribuída a N-H e uma absorção média em 1595 cm⁻¹ atribuída à carbonila.

O espectro de RMN¹H (espectro 108) apresenta um singlete em 15.13 ppm (que desaparece com a adição de D₂O) atribuído a um próton ligado ao nitrogênio (N-H). Na região aromática, encontramos mais três duplos dubletos atribuídos ao anel furano, dois dubletos atribuídos aos prótons do anel benzênico p-substituído (aos prótons orto ao grupo nitro foram atribuídos os valores de campo mais baixo) e mais três duplos dubletos atribuídos aos prótons do ciclopentadienilo.

RMN¹H (CDCl₃-TMS) δ (ppm)

15.13 (N-H)	8.28 (Ph)
7.71 (fu)	7.59 (Ph)
7.38 (fu)	8.37 (cp)
6.64 (fu)	7.05 (cp)
6.75 (cp)	

O espectro de RMN¹³C (espectro 108) apresenta seis carbonos quaternários sendo que um deles atribuímos ao carbono carbonílico, o outro ao anel furano, dois deles ao anel benzênico p-substituído

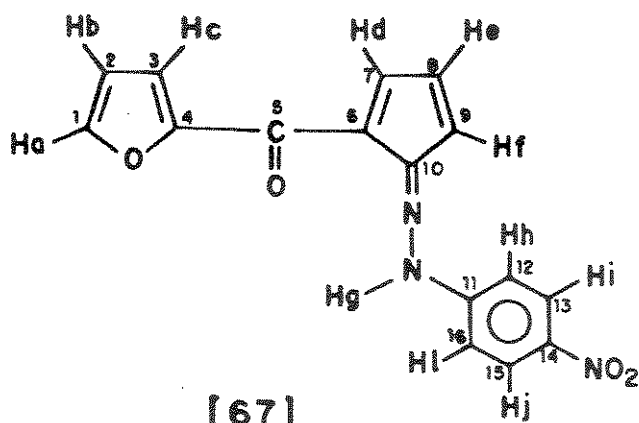


e os dois restantes ao anel ciclopentadienilo. Dos demais sinais, três deles atribuímos aos carbonos terciários do anel furano, mais três aos carbonos terciários do anel ciclopentadienilo e, finalmente, dois deles aos carbonos terciários do anel benzeno p-substituído.

RMN ¹³ C (CDCl ₃ -TMS) δ (ppm)		
176.07 (CO)	146.92 (fu)	150.28 (cp)
153.43 (fu)	112.60 (fu)	115.72 (Ph)
148.06 (Ph ou cp) ?	119.91 (fu)	125.97 (Ph)
147.38 (Ph ou cp) ?	150.28 (cp)	
143.73 (Ph ou cp) ?	128.56 (cp)	

O espectro de massa (espectro 110) apresenta o íon molecular m/z 309 (IR 100%) correspondente ao peso molecular C₁₀H₆O₃ (174) mais uma molécula de p-nitrofenilhidrazina (153) e menos uma molécula de água (18) e também um fragmento m/z 95 (27%) correspondente à FuCO⁺.

Através das informações obtidas pelos dados espectrocópicos deste composto, sugeriu-se a seguinte estrutura [67], que é análoga a [65] (as atribuições dos espectros de RMN¹H e RMN¹³C estão ilustradas conjuntamente com a estrutura [67]). O rendimento foi de 50%.

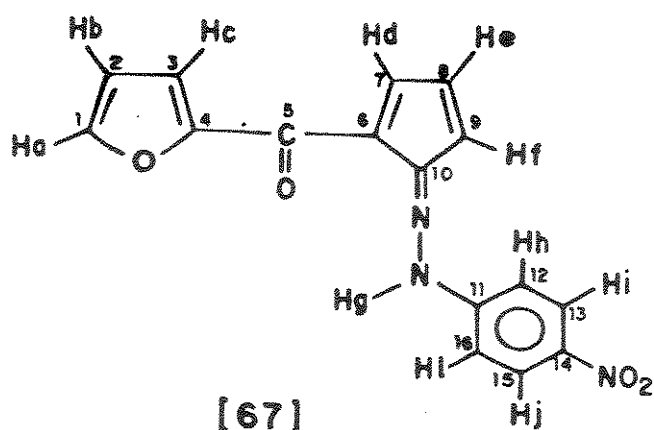


RMN ¹ H (CDCl ₃ -TMS) δ (ppm)	RMN ¹³ C (CDCl ₃ -TMS) δ (ppm)
7.71 (Ha)	176.07 (C5)
6.64 (Hb)	153.43 (C4)
7.38 (Hc)	148.06 (C14, C10 ou C11) ?
8.37 (Hd)	147.38 (C14, C10 ou C11) ?
6.75 (He)	143.73 (C11 ou C10) ?
7.05 (Hf)	123.01 (C6)
7.59 (Hh/H1)	146.92 (C1)
8.28 (Hi/Hj)	112.60 (C2)
15.13 (N-H)	119.91 (C3)
	150.28 (C7)
	128.56 (C8)
	136.57 (C9)
	115.72 (C12/16)
	125.97 (C13/C15)

As atribuições dos prótons Hd e Hf e dos carbonos C7 e C9 estão coerentes com as atribuições da estrutura [65].

Resta-nos, portanto, esclarecer as atribuições no espectro de RMN¹³C com respeito aos carbonos C10 e C11.

O espectro HETCOR (espectro 111) apresenta correlações J¹ coerentes as atribuições iniciais.



HETCOR (CDCl₃-TMS) δ (ppm)

7.71	Ha/146.92	C1	- J ¹
6.64	Hb/112.60	C2	- J ¹
7.38	Hc/119.91	C3	- J ¹
8.37	Hd/150.28	C7	- J ¹
6.75	He/128.56	C8	- J ¹
7.05	Hf/136.57	C9	- J ¹
7.59	Hh/Hl/115.72	C12/C16	- J ¹
8.28	Hi/Hj/125.97	C13/C15	- J ¹

As correlações apresentadas pelos prótons He e Hd com o carbono a 147.38 ppm no espectro COLOC [(espectro 112 (12 Hz))], define o carbono C10 e, conseqüentemente, o C14. Porém, a correlação do próton Hg com o carbono 148.03 ppm nos indica que essa absorção corresponda a C11 e não ao carbono C14 pois, caso contrário, observaríamos no espectro uma correlação a longa distância através de cinco ligações o que nos parece improvável, já que utilizou-se J (12 Hz) para a obtenção do espectro. Sendo assim atribuímos para C11 e C14 as absorções a 148.06 ppm e 143.73 ppm respectivamente.

COLOC (CDCl₃-TMS) δ (ppm) (12 Hz)

Hb/C4 - J ³	Hc/C1 - J ³
Hb/C1 - J ²	Hh/Hl/C11 - J ³
He/147.38 C10 - J ³	Ha/C4 - J ³
He/C9 - J ²	Ha/C3 - J ³
He/C6 - J ³	Ha/C2 - J ²
Hf/C8 - J ²	Hi/Hj/148.06 C11 - J ³
Hc/C4 - J ²	Hd/C10 - J ³
	Hg/148.06 C11 - J ²

Testamos as mesmas reações de metilação, acetilação, redução, hidrólise e Diels-Alder descritas para o composto [65] mas, também neste caso, recuperamos o composto de partida.

5.5- Mecanismo proposto para a formação dos compostos [65] e [67].

O mecanismo proposto para a formação dos compostos [65] e [67] (figura 36) envolve a interceptação do aldeído [52]. Este sofre o primeiro ataque nucleofílico na posição γ do acetileno pelo nitrogênio não substituído, seguido por uma ciclização e perda de água. Estes produtos também são formados se o primeiro ataque nucleofílico ocorrer no aldeído e depois na posição γ do acetileno.

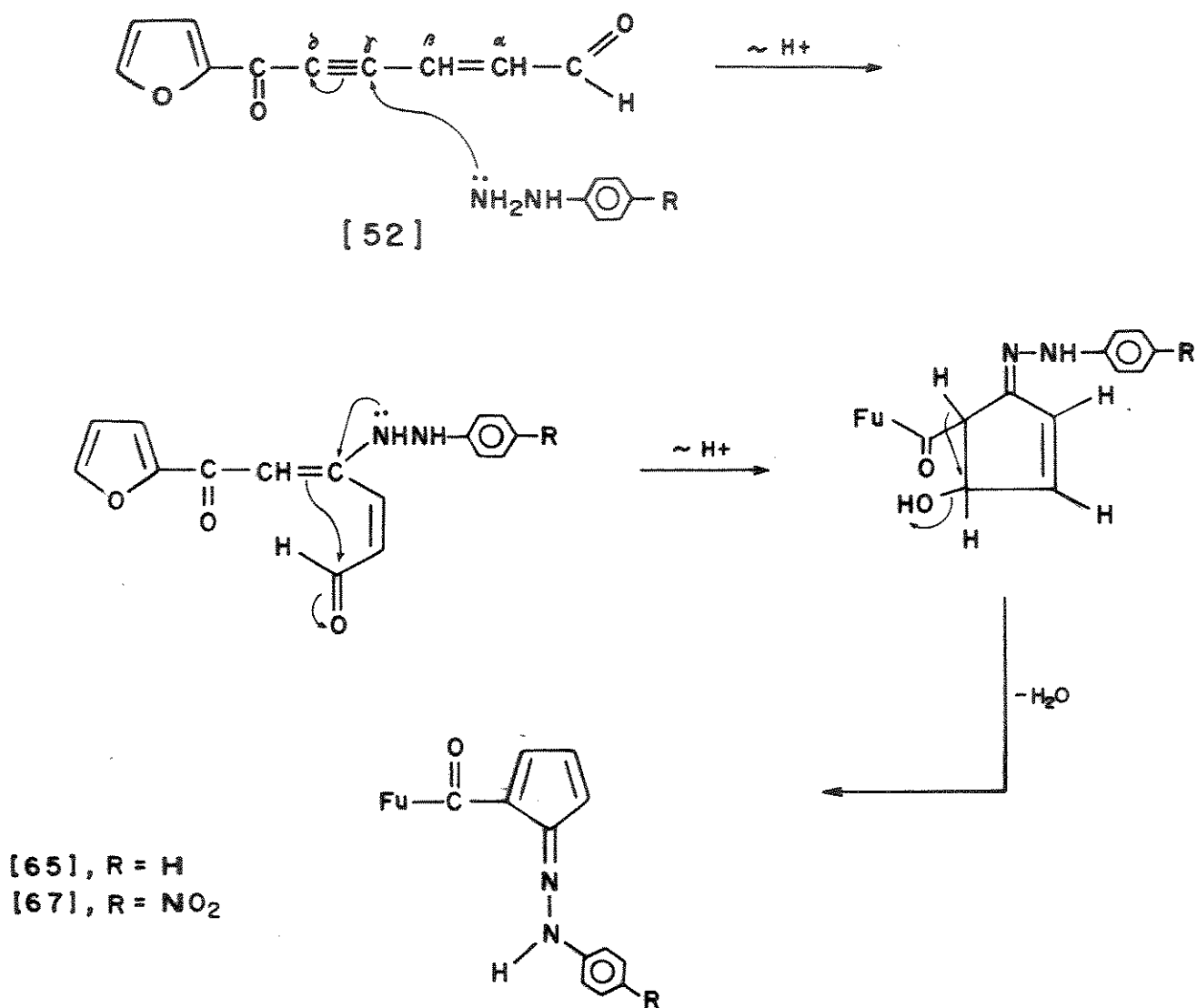


figura 36

5.6 - Discussão geral sobre a formação dos produtos [62], [64], [65] e [67]

Apesar da hidrazina ser mais nucleofílica que as aminas e apresentar um segundo nitrogênio disponível para o ataque nucleofílico, a reação da monotosilhidrazona de furila [49] com hidrato de hidrazina forneceu como produto a pirrolidinona [62], análogo aos compostos [53] formados nas reações com as aminas. Quando comparamos a formação de [62] com [64] observamos que, no primeiro caso, tanto o primeiro ataque nucleofílico quanto o segundo ataque intramolecular envolve o mesmo nitrogênio seguido pela tautomeria de prótons (figura 16) enquanto que, para a formação de [64], o segundo ataque intramolecular envolve o segundo nitrogênio com posterior perda de água (figura 26).

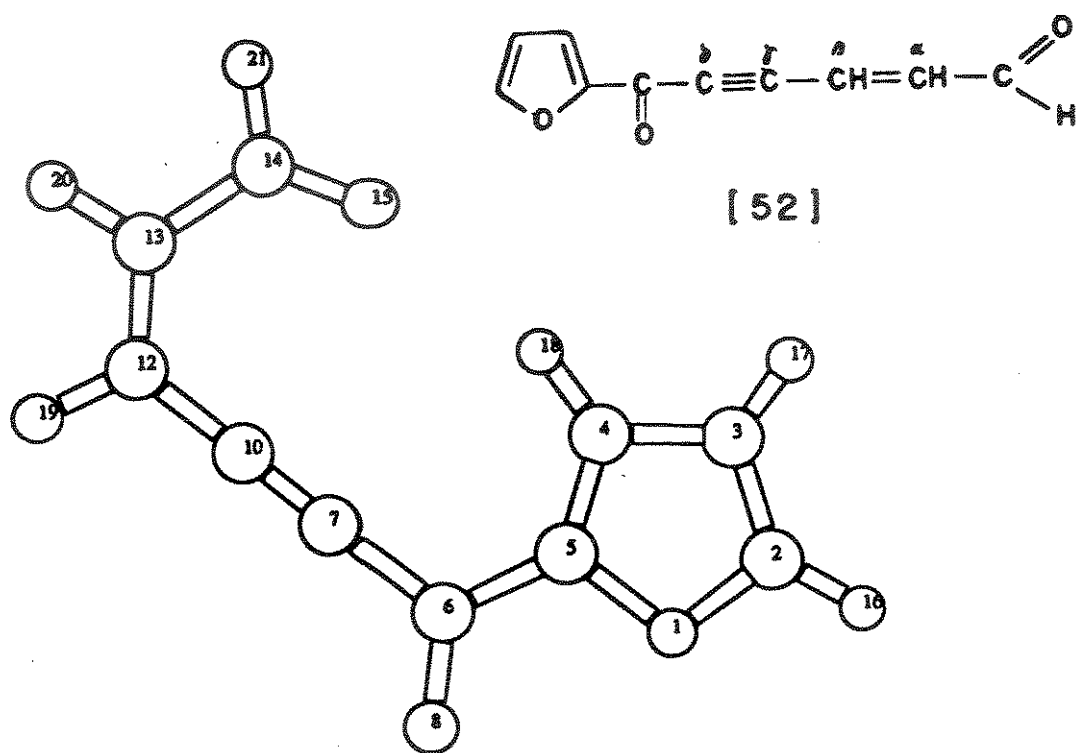
Porém, quando utilizamos outras hidrazinas (fenil e p-nitrofenilhidrazina) observamos a formação de produtos [65] e [67] completamente diferentes daqueles obtido pela reação com metilhidrazina e hidrato de hidrazina. A presença de um anel benzênico para esses nucleófilos diminui a nucleofilicidade do segundo nitrogênio e, como mostra a figura 36, apenas um dos ataques nucleofílicos propostos envolve o nitrogênio.

Para melhor entender o mecanismo reacional para a formação destes compostos, fizemos um estudo competitivo de reatividade entre hidrato de hidrazina, metilhidrazina e fenilhidrazina (utilizando quantidades equimolares dos reagentes). Quando comparamos a reatividade de hidrato de hidrazina versus fenilhidrazina obtivemos somente o produto [62] sem nenhum traço do produto [65]. Analogamente, fizemos o estudo entre metilhidrazina versus fenilhidrazina e obtivemos somente o composto [64] sem nenhum traço de [65]. Finalmente, quando comparamos a reatividade de metilhidrazina versus hidrato de hidrazina obtivemos somente o produto [64] sem nenhum traço de [62]. Estes resultados nos mostram a seguinte ordem de nucleofilicidade: $\text{NH}_2\text{NHCH}_3 > \text{NH}_2\text{NH}_2 > \text{NH}_2\text{NHC}_6\text{H}_5$.

A obtenção destes compostos [62], [64], [65] e [67] implica na interceptação nucleofílica do aldeído α,β -olefínico γ,δ -acetilênico [52]. Apesar das hidrazinas serem mais

nucleofílicas que as aminas, nunca conseguiu-se interceptar o cetocarbeno [51].

Devido aos vários sítios reativos presentes nesse intermediário aldeído olefínico [52], decidimos fazer cálculos teóricos de orbitais moleculares através dos métodos semi-empíricos AM1⁸⁰ e HAM/3^{81a-e} para determinar os coeficientes nos orbitais de fronteira, especialmente no LUMO. Os resultados desses coeficientes estão descritos abaixo e representados na figura 37.



numeração dos átomos

LUMO

átomos	coeficientes	coeficientes quadráticos
6	0.293	0.086
7	0.350	0.123
8	-0.293	0.086
10	-0.301	0.091
12	-0.432	0.187
13	0.433	0.187
14	0.240	0.058
15	0.231	0.053

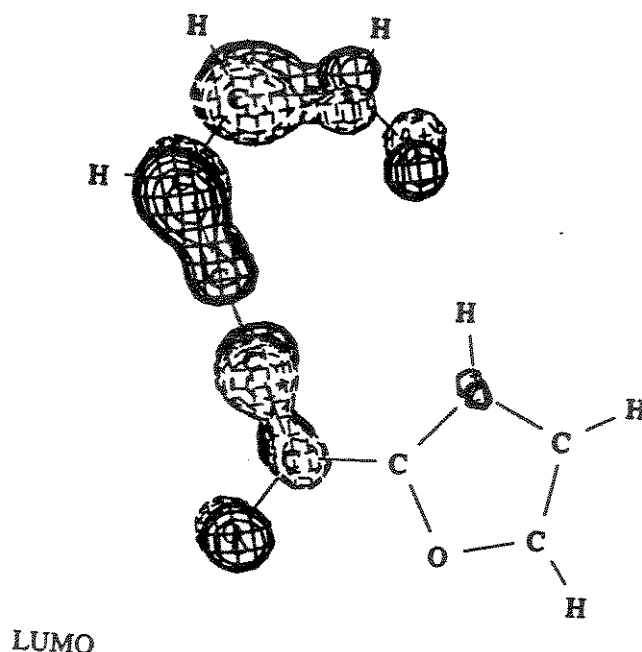


figura 37

Os resultados obtidos por AM1 e HAM/3 são coincidentes e nos mostram que os maiores coeficientes se encontram nos carbonos da tripla e dupla ligação e no carbono da carbonila sugerindo-nos que vários sítios reativos podem ser atacados inicialmente levando a obtenção do mesmo produto como no caso dos produtos [53], [62] e [65] e [67].

Para um maior esclarecimento e, portanto, um melhor entendimento do porque nunca conseguimos interceptar o cetocarbeno [51] fizemos cálculos teóricos para obter as entalpias de formação (ΔH) para os intermediários [50], [51] e [52]. Os seguintes valores foram calculados : $\Delta H=48.94$ Kcal/mol, $\Delta H=62.89$ Kcal/mol e $\Delta H=17.15$ Kcal/mol respectivamente. Podemos verificar que a formação do acetileno [52] é favorecida termodinamicamente, pois este possui um nível de energia muito menor que [51] e [50].

Tentativas preliminares de encontrar os estados de transição de [50] para [51], [51] para [52] e [50] para [52] diretamente pelo programa AM1, usando a palavra chave SADDLE, não foram bem sucedidos. O valor encontrado do ΔH de [50] para [51] é de 51.67 Kcal/mol e de [51] para [52] o ΔH é de 19.91 Kcal/mol. Finalmente

não conseguiu-se efetuar o cálculo direto de [50] para [52]. Podemos verificar que o ΔH para o estado de transição de [51] para [52] (19.91 Kcal/mol) é menor que o ΔH de formação do cetocarbeno [51] (62.89 Kcal/mol), indicando que não existe barreira de interconversão do cetocarbeno para o acetileno [52]. Portanto, se houver a formação do cetocarbeno [51] este se rearranja rapidamente para o acetileno [52]. Estes resultados teóricos não levam em conta interações intermoleculares e solvatação. Por isso, a interpretação dos resultados tem que ser feitos com cautela.

CAPÍTULO 6

CAPÍTULO 6: CONCLUSÃO

Neste trabalho mostramos o potencial sintético da monotosilhidrazona de furila [49] em reações com nucleófilos na obtenção de novos sistemas cíclicos e heterocíclicos com bons rendimentos, baixo custo e fácil acesso. O baixo custo se deve ao desenvolvimento de uma nova metodologia "em um só pote" para a preparação da furila [54] utilizando-se a tiamina (vitamina B-1) como catalizador. Para a preparação da furila utiliza-se o furfural, um reagente barato e abundante em nosso país.

As reações da monotosilhidrazona de furila [49] com diversos nucleófilos de poder nucleofílico variados levou a obtenção de novos compostos cíclicos [65] e [67] (os fulvenos), compostos heterocíclicos nitrogenados [53] e [62] (as pirrolidinonas) e [64] (piridazinil).

Nas tentativas de se interceptar o cetocarbeno [51] através da utilização de nucleófilos com larga faixa de nucleofilicidade, somente o intermediário α,β -olefínico γ,δ -acetilénico [52] foi interceptado e, portanto, identificado como a espécie chave no mecanismo de formação dos compostos [53], [62], [64], [65] e [67].

Diferenças sutis nas estruturas das hidrazinas foram responsáveis pela mudança nos mecanismos reacionais (figuras 16, 26, 36) com a conseqüente formação dos diferentes sistemas cíclicos e heterocíclicos nitrogenados. Entretanto, no caso das aminas e hidrato de hidrazina nos quais as diferenças estruturais e de nucleofilicidade são maiores, não houve diferença no tipo de produto formado.

CAPÍTULO 7

CAPÍTULO 7 : PARTE EXPERIMENTAL

7.1 Informações gerais

7.1.1 Reagentes e métodos

As reações realizadas foram acompanhadas por cromatografia de camada delgada (CCD).

Nas separações cromatográficas realizadas em coluna (CC) foi utilizado sílica gel ou florisil como fase estacionária e, como eluentes, misturas de éter de petróleo, clorofórmio e metanol iniciando com uma solução de clorofórmio/éter de petróleo 1:5 e, com aumento sucessivo de polaridade, até clorofórmio/metanol 1:1.

Nas purificações realizadas em cromatografia de camada delgada (CCD) foi utilizado gel de sílica HF₂₅₄ (MERK) distribuído sobre placas de vidro de 20x20 cm e reveladas com lâmpada de 254 nm.

Nas recristalizações dos produtos sólidos, usou-se cloreto de metileno ou clorofórmio e éter de petróleo.

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

Os espectros de absorção na região infravermelho (IV) foram obtidos em aparelhos Perkin-Elmer modelo 399B ou Perkin-Elmer modelo 1600 FTIR sendo utilizada, como referência, a absorção em 1601 cm^{-1} de um filme de poliestireno.

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos em aparelho Varian modelo T-60, Bruker modelo AC-300/P ou Varian Gemini-300. Os solventes utilizados são especificados caso a caso. Os deslocamentos químicos são fornecidos em unidades ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz.

Os espectros de massa por impacto de elétrons foram obtidos em aparelho Varian modelo MAT-311A com geometria Nier-Johnson reversa e voltagem nominal de 70 eV.

A determinação das fórmulas moleculares foi realizada num aparelho Perkin-Elmer modelo 2400 CHN.

7.2- Preparação das α -dicetonas 2,2'-furila [54], 2,2'-piridila [55], 2,2'-tenila [56] e benzila [57] a partir dos aldeídos correspondentes utilizando-se a vitamina B-1 como catalizador.

7.2.1- Preparação da 2,2'-Furila [54]⁶²

O 2-furfuraldeído comercial (furfural) tem tendência a sofrer polimerização tornando-se escuro e inadequado para o uso. Purificou-se então por destilação recolhendo-se o produto puro à 162°C e conservado na geladeira.

Dissolveu-se 40.72 g (0.12 mol) de tiamina em 1L de metanol, em seguida adicionou-se 100 mL de furfural (1.21 mol). A mistura foi basificada com uma solução aquosa de NaOH (40%) até pH ~ 9 tornando-se escura e, após algum tempo o pH da solução torna-se neutro e a solução clara. O sistema foi deixado em repouso por 30 dias, adicionando-se diariamente 20 gotas da solução básica (pH ~ 7.5). Ao término deste período a solução foi filtrada obtendo-se 68.88g (0.36 mol, 60% de rendimento) de agulhas amarelas. Vale a pena ressaltar que não há necessidade de recristalização pois obtém-se um composto praticamente puro.

p.f.: 168,0-168,5°C

IV (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$ (espectro 01) : 3150 (CH), 1645 (C=O).

RMN¹H (CDCl₃-TMS) $\delta(\text{ppm})$ J(Hz) (espectro 02) : 6.64 (2H, dd, J=3.64 e J=1.68), 7.65 (2H, dd, J=3.62 e J=0.86) e 7.78 (2H, dd, J=1.69 e J=0.85).

RMN¹³C (CDCl₃-TMS) $\delta(\text{ppm})$ (espectro 03) : 176.88(C=O), 149.49, 149.38, 124.70 e 113.08.

7.2.2- Preparação da 2,2'-Piridila [55]

Dissolveu-se 1L comprimidos (0.33 g; n = 0.01) de vitamina

B-1 em 150 mL de metanol e em seguida adicionou-se 10 mL (11.26 g; $n = 0.11$) de 2-piridinacarboxaldeído 99%. A esta solução adicionou-se NaOH (40%) pH ~ 9 e imediatamente observou-se a formação de cristais vermelho-alaranjados. Deixou-se em repouso por um período de 2 dias com adição diária de base (pH ~ 7.5). Ao término deste período filtrou-se a reação obtendo-se 8.87 g de uma massa bruta. Fez-se CC começando com 100% de éter de petróleo e com aumento sucessivo de polaridade até 50% $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$. As frações foram analisadas e indicaram como produto principal a formação de 5.46 g (0.03 mol, 49% de rendimento) de agulhas incolores que eluiu a 100% de CHCl_3 . Repetimos esta reação alternando os tempos reacionais e verificamos que um tempo de trinta dias leva a decomposição do produto e um tempo de 5 minutos (com adição excessiva de base) leva a obtenção do mesmo produto com rendimentos praticamente iguais ao obtido em 2 dias. As demais frações se apresentaram altamente polares e, portanto, intratáveis.

p.f.: 155.0 - 156.0°C

IV (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$ (espectro 04): 3060 (C-H), 1715 e 1690 (C=O).

RMN^1H (CDCl_3 -TMS) $\delta(\text{ppm})$ (espectro 05): 7.48 (2H, ddd), 7.91 (2H, ddd), 8.18 (2H, ddd) e 8.57 (2H, ddd).

RMN^{13}C (CDCl_3 -TMS) $\delta(\text{ppm})$ (espectro 06): 196.94 (C=O), 151.75, 149.51, 137.21, 127.91 e 122.38.

7.2.3- Preparação da 2,2'-Tenila [56]

Dissolveu-se 11 comprimidos de vitamina B-1 (3.30 g; $n = 0.01$) de vitamina B-1 em 150 mL de metanol e em seguida adicionou-se 10 mL de 2-tiofenocarboxaldeído ($n = 0.11$). Basificou-se a solução com NaOH (40%) até pH ~ 9 . Deixou-se em repouso por 90 dias, sendo que neste caso não adicionou-se periodicamente a base pois a solução manteve-se à pH ~ 9 durante todo este tempo. Ao término deste período extraiu-se com três

porções de 150 mL de CHCl_3 , evaporou-se o solvente obtendo-se uma massa bruta de 5.54g. Fez-se uma CC começando com 100% de éter de petróleo e, com um aumento sucessivo de polaridade, até 50% de $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$. As frações foram pesadas e analisadas e observou-se como produto principal 2.44 g (0.02 mol, 21% de rendimento) de agulhas amarelas que eluiu à 20% éter de petróleo/ CHCl_3 . As demais frações se apresentaram altamente polares e portanto intratáveis.

p.f.: 84.0 - 84.5°C

IV (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$ (espectro 07): 3095 (CH), 1645 (C=O).

RMN^1H (CDCl_3 -TMS) $\delta(\text{ppm})$ J(Hz) (espectro 08) : 7.21 (2H, dd, J=3.99 e J=4.79), 7.84 (2H, dd, J=1.26 e J=4.90) e 8.07 (2H, dd, J=0.99 e J=3.92).

RMN^{13}C (CDCl_3 -TMS) $\delta(\text{ppm})$ (espectro 09): 182.41 (C=O), 138.63, 137.48, 137.26 e 128.67.

7.2.4- Preparação da 2,2'-Benzila [57]

Para esta reação utilizou-se o mesmo procedimento descrito no item 7.2.2. Obteve-se 20% de rendimento da α -dicetona. Os dados espectrais de IV e RMN^1H são coerentes com a benzila [57].

7.3- Tentativas de preparação das α -dicetonas 3,3'-piridila [58], 4,4'-piridila [59], 3,3'-tenila [60] e 2,2'-pirroila [61] a partir do aldeídos correspondentes utilizando-se a vitamina B-1 como catalizador.

7.3.1- Procedimento Geral

O procedimento utilizado para estas reações na tentativa de se obter as α -dicetonas [58], [59], [60] e [61] é o mesmo utilizado no item 7.2.3. As respectivas massas brutas foram submetidos a CC começando com 100% éter de petróleo e com aumento sucessivo de polaridade até 50% $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$. As frações foram pesadas e analisadas e se mostraram altamente polares e

portanto intratáveis. No caso do 2-pirrolcarboxaldeído recuperou-se 80% do aldeído de partida.

7.4- SÍNTESE das 5-(2-FUROILMETILENO)-2-PIRROLIDINONAS [53] 1-substituídas.

7.4.1- Preparação da Monotosilhidrazina (p-tolueno-sulfonilhidrazina)⁸²

A tosilhidrazina foi preparada com a ordem de adição invertida dos reagentes ao apresentado na literatura para evitar o produto dissubstituído.

Hidrazina 50 mL do hidrato 98% (1.58 mol) foi colocada em um banho de gelo e sal e adicionado lentamente e com agitação cloreto de p-tolueno-sufonila 72 g (0.38 mol) dissolvido em 134 mL de THF, continuando a agitar por mais 15 minutos após o término da adição. A camada inferior aquosa foi desprezada e a camada orgânica colocada em um banho de gelo, sendo adicionados 2 volumes de água fria para precipitar o produto. A mistura foi filtrada a vácuo e o produto foi recristalizado em metanol à quente e levado ao freezer, sendo obtido 51 g (0.27 mol, 73% de rendimento) de cristais incolores.

p.f.: 109 - 110⁰C

IV (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3390, 3260 (NH), 1310, 1160 (SO₂).

7.4.2- Preparação da Monotosilhidrazona de furila [49]⁵⁷

Furila (4.0 g; 0.02 mol) e tosilhidrazina (4.0 g; 0.02 mol) foram, cada uma, separadamente dissolvidas em 120 mL de benzeno a quente. Em seguida juntou-se estas duas soluções em um erlenmeyer de 500 mL, que foi deixado em banho-maria a 43⁰C sob agitação por 96 h. Ao término deste período, retirou-se a mistura do banho e deixou-se em repouso por mais 24 h, ocorrendo a cristalização do produto dissubstituído (170 mg), que foi descartado. Evaporou-se o

solvente e o produto bruto recristalizado em CH_2Cl_2 /éter de petróleo, sendo obtido 4.20 g (0.01 mol, 56% de rendimento) de cristais amarelos.

p.f.: 137,0-137,50°C

IV (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$ (espectro 10) : 3435 (NH), 3180 (C-H), 1645 (C=O), 1390 e 1170 (SO_2).

RMN¹H (CDCl_3 -TMS) $\delta(\text{ppm})$ (espectro 11) : 2.42 (3H, s), 6.58 (2H, m), 7.29 (3H, m), 7.59 (1H, m), 7.66 (2H, m), 7.84 (2H, m) e 10.40 (1H, l).

RMN¹³C (CDCl_3 -TMS) $\delta(\text{ppm})$ (espectro 12) : 175.72 (CO), 150.37, 147.83, 146.40, 144.80, 144.08, 135.05, 134.67, 129.87, 128.07, 123.83, 117.38, 112.67, 112.25 e 21.63.

e.m m/z (%) (espectro 13) : 62(14), 63(36), 64(14), 65(58), 77(15), 78(6), 79(15), 88(17), 89(45), 90(25), 91(100), 92(77), 95(71), 107(52), 108(15), 109(15), 111(19), 117(16), 118(33), 139(22), 146(35), 147(19), 156(46), 175(34) e 202(6).

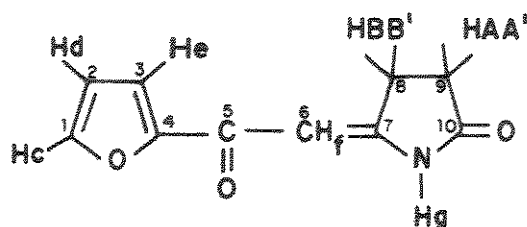
7.4.3- Reações da monotosilhidrazona de furila [49] com as aminas alifáticas primárias e aminas aromáticas primárias.

7.4.3.1- Procedimento geral

Monotosilhidrazona de furila (0.2 g; 0.56 mmol) foi dissolvida em 50 mL de cloreto de metileno tratado e a esta solução foram adicionados os nucleófilos ($n = 1.12$ mmol) e/ou 5.6 g de Na_2CO_3 . Manteve-se a reação sob agitação à temperatura ambiente desde alguns segundos até 48 h. Ao término deste período a solução foi filtrada e o carbonato de sódio lavado com três porções de 30 ml de CH_2Cl_2 e três porções de 30 ml de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 0.5%. Juntou-se estas porções e evaporou-se o solvente obtendo-se um produto bruto que foi recristalizado ou purificado através de CCD e/ ou pp e/ou ppc utilizando como eluente misturas de

CHCl_3 /éter de petróleo/MeOH especificado em cada caso. Quando não se fez uso de carbonato de sódio, lavou-se a solução com três porções de 50 mL de água, extraiu-se com três porções de 50 mL de CHCl_3 , secou-se com Na_2SO_4 e evaporou-se o solvente.

5-(2-furoilmetileno)-2-pirrolidinona [53a]



[53a]

F.M.: $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_3$ (P.M.:191)

a.e. calculado (%): C(62.82), H(4.74), N(7.33).

a.e. encontrado (%): C(62.97), H(4.85), N(7.19)

p.f.: 185.0 - 185.5°C

m.o.: 42.68 mg de cristais incolores (0.22 mmol ; R : 40%)

purificação: CC e ppc (eluição: $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 0.5%)

t.r.: 48h (na presença de Na_2CO_3)

IV (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$ (espectro 14): 3265 (Hg), 1740 (C10), 1640 (C5) 1580, 1470, 1430, 1300, 1225, 1170 e 820.

RMN¹H (CDCl_3 -TMS) $\delta(\text{ppm})$ J(Hz) (espectro 15): 2.55 (2H, m, HAA'), 2.99 (2H, m, HBB'), 6.10 (1H, t, J=1.30, Hf), 6.54 (1H, dd, J=1.77 e 3.60, Hd), 7.18 (1H, dd, J=0.85 e J=3.58, He), 7.58 (1H, dd, J=0.86 e J=1.67, Hc) e 10.95 - 10.98 (1H, l, Hg que desaparece com a adição de D_2O).

RMN¹³C (CDCl_3 -TMS) $\delta(\text{ppm})$ (espectro 16): 179.16(C5), 178.54(C10), 160.16 (C7), 153.53 (C4), 146.14 (C1), 116.12 (C3), 112.63 (C2), 95.26 (C6), 27.35 (C9) e 26.73 (C8).

e.m m/z (%) (espectro 17): 55(29), 58(30), 67(17), 68(75), 81(13), 91(8), 95(100), 96(24), 106(12), 107(12), 109(19), 118(7),

122(8), 124(23), 134(13), 135(14), 136(9), 137(15), 146(6), 162(22), 163(15), 190(5), 191(39) e 192(6).

7.4.3.2- Tentativas de reduzir o composto [53a] com NaBH_4 e LiAlH_4

7.4.3.2.1- Tentativa de reduzir [53a] com NaBH_4 /etanol^{71a}

130 mg (0.68 mmol) do composto [53a] foi dissolvido em 10 mL de etanol. Adicionou-se 30 mg de boroidreto de sódio e agitou-se por 24 h. Evaporou-se o solvente e neutralizou-se com uma solução de cloreto de amônio 10% (até cessar o desprendimento de H_2). Extraiu-se com três porções de 20 mL de clorofórmio e secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro. Filtrou-se e evaporou-se o solvente obtendo-se uma massa bruta de 120 mg cujos dados espectrais de IV e RMN^1H mostraram a recuperação do composto de partida.

7.4.3.2.2- Tentativa de reduzir o composto com LiAlH_4 /THF^{71b}

Uma solução de [53a] (100 mg; 0.52 mmol) em 20 mL de CH_2Cl_2 foi adicionada gota a gota a uma suspensão de LiAlH_4 (39.52 mg; 1.04 mmol) em 5 mL de éter seco. A solução foi refluxada por 1h e resfriada em banho de gelo. O excesso de hidreto foi destruído com éter comercial e depois água. A mistura foi filtrada e o resíduo lavado com CH_2Cl_2 quente até o filtrado possuir um volume de 40 mL. Secou-se com Na_2SO_4 , filtrou-se e concentrou-se em vácuo. O produto bruto foi precipitado com éter de petróleo cujos dados espectrais de IV e RMN^1H indicaram a recuperação do composto de partida.

7.4.3.3- Tentativas de metilar o composto [53a] com CH_2N_2 , $\text{KOH}/\text{CH}_3\text{I}$, $\text{NaH}/\text{CH}_3\text{I}$ e $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4/\text{Na}_2\text{CO}_3$

7.4.3.3.1- Tentativa de metilar o composto [53a] com CH_2N_2 /éter etílico^{69a}

Dissolveu-se 50 mg (0.25 mmol) do composto [53a] em éter etílico e manteve-se a solução resfriada em um banho de gelo e em seguida adicionou-se 10 mL de CH_2N_2 (recentemente preparado) e

deixou-se sob agitação por 4 horas. Ao término deste período a solução foi evaporada obtendo-se uma massa bruta de 49 mg cujos dados espectrais IV e RMN¹H indicaram tratar-se do composto de partida.

7.4.3.3.2- Tentativas de metilar [53a] KOH/CH₃I/DMSO e NaH/CH₃I/DMSO^{69b}

Misturou-se 100 mg (0.52 mmol) do composto, 0.066 mL (1.05 mmol) de CH₃I, KOH ou NaH (1.06 mmol) em 20 mL de DMSO seco. Agitou-se por 2h, quando adicionou-se água em excesso (no caso de KOH) ou etanol em excesso (no caso de NaH). Extraiu-se com clorofórmio, lavou-se essa fase com grande quantidade de água e secou-se a mesma com sulfato de sódio anidro. Filtrou-se e evaporou-se o solvente obtendo-se uma massa bruta de 92 mg. A análise dos dados espectrais IV e RMN¹H mostrou a recuperação do composto de partida.

7.4.3.3.3- Tentativa de metilar o composto [53a] com (CH₃)₂SO₄/Na₂CO₃^{69c}

Adicionou-se 50 mL (0.53 mmol) de dimetilsulfato gota a gota sob agitação em 50 mg (0.25 mmol) de [53a] por um período de 1.5 h. Depois de completada a adição a solução foi aquecida em um banho de água (t=80^o C) com agitação por duas horas, então resfriada e vertida em aproximadamente 50 mL de água gelada. A mistura foi alcalinizada pela adição de Na₂CO₃ e então extraída com éter. A análise dos dados espectrais IV e RMN¹H mostrou tratar-se do composto de partida.

7.4.3.4- Tentativa de acetilar o composto [53a] com py/Ac₂O⁷⁰

Dissolveu-se 100 mg (0.52 mmol) do composto [53a] em 25 mL de CH₂Cl₂ e a esta solução adicionou-se 8 gotas de piridina e 8 gotas de anidrido acético e deixou-se a reação por um período de quatro horas. Ao término deste período lavou-se com uma solução diluída de HCl e separou-se a fase orgânica, secou-se com Na₂SO₄ e

evaporou-se o solvente obtendo-se uma massa bruta de 80 mg que foi submetida a CC começando com 100% de éter de petróleo e com aumento sucessivo de polaridade 25% $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$. As frações foram pesadas e analisadas e os dados espectrais de IV e RMN^1H indicaram a recuperação do composto de partida.

7.4.3.5- Tentativas de reagir o composto [53a] com hidrazina, metilhidrazina, fenilhidrazina e tosilhidrazina

7.4.3.5.1- Procedimento Geral

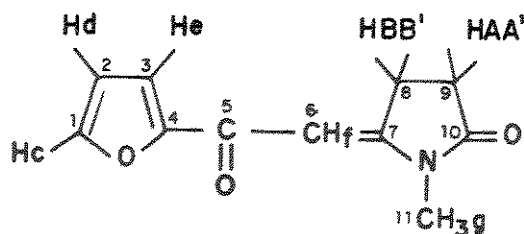
Dissolveu-se 100 mg do composto (0.52 mmol) em diclorometano e em seguida adicionou-se o nucleófilo (1.95 mmol) e/ou 0.01 g de ácido p-toluenosulfônico. Manteve-se a reação a temperatura ambiente e/ou em refluxo sob agitação por 15 dias. Ao término deste período filtrou-se e evaporou-se o solvente obtendo-se uma massa bruta cujos dados espectrais IV e RMN^1H mostraram a recuperação do composto de partida.

7.4.3.6- Tentativa de hidrolizar o composto [53a]

Adicionou-se 100 mg (0.52 mmol) de [53a] em dioxano/ H_2O 4:1, mantendo-se a reação sob agitação por 2 h. O acompanhamento da reação por CCD (100% CHCl_3) neste período a presença do reagente de partida. Deixou-se a reação sob agitação e refluxo por mais um dia constatando-se, ainda, a presença do reagente de partida. Então acidulou-se a solução com ácido sulfúrico concentrado até $\text{pH} \sim 4.5$ e mantendo-se sob agitação e refluxo por mais um dia Recuperou-se novamente o composto de partida. Tentou-se a hidrólise em solventes mais polares, $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 4:1, em $\text{pH} \sim 2$ mantendo-se sob agitação e refluxo por um dia. Finalmente extraiu-se com 100% de CHCl_3 e a análise (IV e RMN^1H) da massa bruta indicou o produto de partida, inalterado pelo tratamento.

1-metil-5-(2-furoilmetileno)-2-pirrolidinona [53b]

A análise cristalográfica indica que a estrutura correta para este composto possui configuração E.



[53b]

F.M.: $C_{11}H_{11}NO_3$ (P.M.: 205)

a.e. calculado (%): C(64.38), H(5.40), N(6.83)

a.e. encontrado (%): C(64.52), H(5.41), N(6.61)

p.f.: 194.5 - 195.0°C

m.o.: 103.07 mg de cristais incolores (0.50 mmol ; R : 90%)

recristalização: $CHCl_3$ /éter de petróleo

t.r.: alguns segundos (com ou sem Na_2CO_3)

IV (KBr) $\nu(cm^{-1})$ (espectro 19): 1725 (C10), 1645 (C5), 1575, 1465, 1430, 1240, 1125, 1080, 895 e 670

RMN¹H ($CDCl_3$ -TMS) δ (ppm) J(Hz) (espectro 20): 2.62 (2H, m, HAA'), 3.12 (3H, s, Hg), 3.42 (2H, m, HBB'), 6.28 (1H, t, J=1.77, Hf), 6.54 (1H, dd, J=1.69 e J=3.52, He), 7.17 (1H, dd, J=0.87 e J=3.44 Hd) e 7.56 (1H, dd, J=1.66 e J=3.48, Hc).

RMN¹³C ($CDCl_3$ -TMS) δ (ppm) (espectro 21) : 178.47 (C5), 177.24 (C10), 162.54 (C7), 154.54 (C4), 145.09 (C1), 114.99 (C3), 112.33 (C2), 95.73 (C6), 28.00 (C9), 27.17 (C11) e 25.87 (C8).

e.m. (espectro 22) m/z (%) : 55(34), 58(23), 65(8), 66(8), 67(17), 68(23), 69(5), 72(8), 74(5), 77(5), 79(5), 80(8), 81(17), 82(68), 91(9), 92(70), 93(5), 94(8), 95(82), 96(7), 106(8), 108(7), 110(14), 120(130), 121(12), 134(12), 136(7), 138(30), 148(33), 149(14), 150(10), 151(5), 160(8), 162(7), 176(91), 177(35), 188(9), 204(5), 205(100), 206(13).

HETCOR (CDCl_3 -TMS) δ (ppm) (espectro 23) : 2.62 HAA'/28.00 C9 - J^1 ,
3.12 Hg/27.17 C11 - J^1 , 3.42 HBB'/25.87 C8 - J^1 ,
6.28 Hf/95.73 C6 - J^1 , 6.54 Hd/112.33 C2 - J^1 ,
7.17 He/114.99 C3 - J^1 e 7.56 Hc/145.09 C1 - J^1 .

COLOC (6 HZ) (CDCl_3 -TMS) (espectro 24) : HAA' / C10- J^2 , HBB' / C7-
 J^2 , Hc / C4- J^3 - Hc / C2- J^2 , Hc / C3- J^3 , Hd / C4- J^3 , Hd / C1-
 J^2 , He / C4 - J^2 , He / C1 - J^3 , Hf / C8 - J^3 , Hg / C10 - J^3 e
Hg / C7- J^3 .

7.4.3.7- Tentativas de reduzir o composto [53b] com NaBH_4 e LiAlH_4

7.4.3.7.1- Tentativa de reduzir o composto [53b] com NaBH_4 /etanol

O procedimento utilizado para esta reação é o mesmo descrito no item 7.4.3.2.1. Obteve-se uma massa bruta cujos dados espectrais de IV e RMN^1H indicaram tratar-se do composto de partida.

7.4.3.7.2- Tentativa de reagir o composto [53b] com LiAlH_4 /THF

O procedimento utilizado para esta reação é o mesmo descrito no item 7.4.3.2.2. Obteve-se uma massa bruta cujos dados espectrais de IV e RMN^1H indicaram tratar-se do composto de partida.

7.4.3.8- Tentativas de reagir o composto [53b] com hidrazina, metilhidrazina e fenilhidrazina.

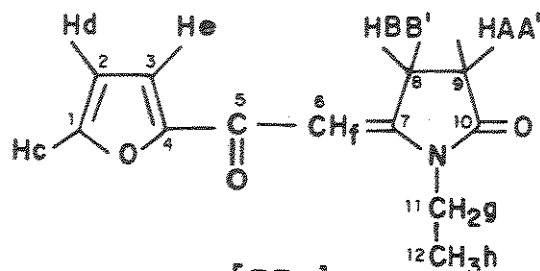
7.4.3.8.1- Procedimento Geral

O procedimento utilizado para esta reação é o mesmo descrito no item 7.4.3.5.1. Obteve-se uma massa bruta cujos dados espectrais de IV e RMN^1H indicaram tratar-se do composto de partida.

7.4.3.9- Tentativa de hidrolizar o composto [53b]

O procedimento utilizado para esta reação é o mesmo descrito no item 7.4.3.6. Obteve-se um massa bruta cujos dados espectrais de IV e RMN¹H indicaram tratar-se do composto de partida.

1-etil-5-(2-furoilmetileno)-2-pirrolidinona [53c]



[53c]

F.M.: C₁₂H₁₃NO₃ (P.M.: 219)

a.e. calculado (%): C(65.74), H(5.98), N(6.39)

a.e. encontrado (%): C(65.99), H(6.06), N(6.07)

p.f.: 134.5 - 135.0°C

m.o.: 92.98 mg de cristais incolores (0.42 mmol ; R : 76%)

purificação: CC e ppc (eluição: éter de petróleo/CHCl₃ 1:1)

t.r: 30 minutos (com ou sem Na₂CO₃)

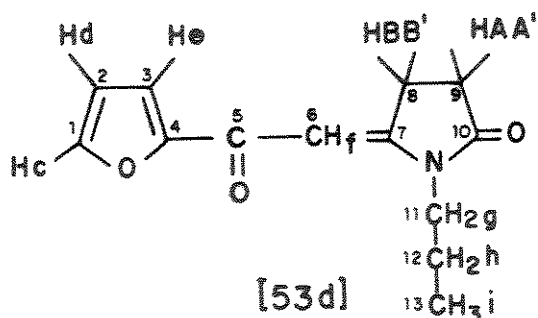
IV (KBr) ν (cm⁻¹) (espectro 25): 1725 (C₁₀), 1650(C₅), 1585, 1475, 1420, 1325, 1230, 1130, 1010 e 785.

RMN¹H (CDCl₃-TMS) δ (ppm) J(Hz) (espectro 26): 1.24 (3H, t, Hh), 2.59 (2H, m, HAA'), 3.41 (2H, m, HBB'), 3.70 (2H, q, Hg), 6.32 (1H, t, J=1.77, Hf), 6.53 (1H, dd, J=1.71 e J=3.55, Hd), 7.15 (1H, dd, J=0.78 e J=3.53, He), 7.55 (1H, dd, J=0.80 e J=1.70, Hc).

RMN¹³C (CDCl₃-TMS) δ (ppm) (espectro 27): 178.85 (C₅), 177.41 (C₁₀), 161.89 (C₇), 154.87 (C₄), 145.29 (C₁), 115.10 (C₃), 112.51 (C₂), 95.50 (C₆), 35.59 (C₁₁), 28.03 (C₉), 26.10 (C₈) e 11.88 (C₁₂).

e.m. m/z (%) (espectro 28): 55(17), 67(10), 68(22), 81(12), 82(6), 91(5), 94(8), 95(6), 96(13), 108(9), 120(6), 122(6), 124(13), 134(8), 135(7), 136(6), 137(6), 148(12), 148(12), 152(8), 162(12), 163(7), 174(5), 176(15), 191(39), 192(17), 202(12), 204(22), 219(100) e 220(16).

1-propil-5-(2-furoilmetileno)-2-pirrolidinona [53d]



F.M.: $C_{13}H_{15}NO_3$ (P.M.: 233)

a.e. calculado (%): C(66.94), H(6.48) e N(6.00)

a.e. encontrado (%): C(67.02), H(6.82) e N(5.77)

p.f.: 81.5 - 82.0°C

m.o.: 53.37 mg de cristais incolores (0.23 mmol; R = 41%)

purificação: CC e ppc (eluição: éter de petróleo/ $CHCl_3$ 1:5)

t.r.: 1h (com ou sem Na_2CO_3)

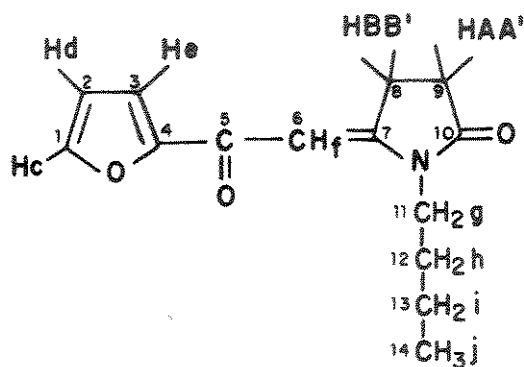
I.V (KBr) $\nu(cm^{-1})$ (espectro 29): 1735 (C10), 1650 (C5), 1585, 1475, 1320, 1215, 1140, 1090, 1005 e 770.

RMN¹H ($CDCl_3$ -TMS) δ (ppm) J(Hz) (espectro 30): 0.99 (3H, t, Hi), 1.68 (2H, m, Hh), 2.61 (2H, m, HAA'), 3.42 (2H, m, HBB'), 3.61 (2H, t, Hg), 6.31 (1H, t, J=1.78, Hf), 6.53 (1H, dd, J=1.71 e J=3.51, Hd), 7.15 (1H, dd, J= 0.78 e J=3.53, He), 7.55 (1H, dd, J=0.81 e J=1.70, Hc).

RMN¹³C ($CDCl_3$ -TMS) δ (ppm) (espectro 31) : 178.86 (C5), 177.71 (C10), 162.25 (C7), 154.89 (C4), 145.27 (C1), 115.07 (C3), 112.50 (Cd), 95.69 (C6), 42.35 (C11), 27.97 (C9), 26.06 (C8), 19.98 (C12) e 11.43 (C13).

e.m. m/z (%) (espectro 32) : 68(6), 81(11), 82(5), 95(48), 96(5), 108(11), 110(6), 124(8), 134(5), 135(5), 136(5), 138(8), 148(9), 162(11), 163(8), 176(24), 177(7), 204(78), 205(20), 216(13), 233(100) e 234(15).

1-n-butil-5-(2-furoilmetileno)-2-pirrolidinona [53e]



[53e]

F.M.: $C_{14}H_{17}NO_3$ (P.M.: 247)

a.e. calculado (%): C(68.00), H(6.93), N(5.66)

a.e. encontrado (%): C(67.83), H(7.30), N(5.45)

p.f.: 85.5 - 86.0°C

m.o.: 60.72 mg de cristais incolores (0.25 mmol; R : 44%)

purificação: CC e ppc (eluição: $CHCl_3$ /éter de petróleo 1:1)

t.r.: 4h (com ou sem Na_2CO_3)

IV (KBr) ($CDCl_3$ -TMS) ν (cm^{-1}) (espectro 33): 1754(C10), 1645(C5), 1580, 1470, 1325, 1200, 1090, 900, 820, e 740.

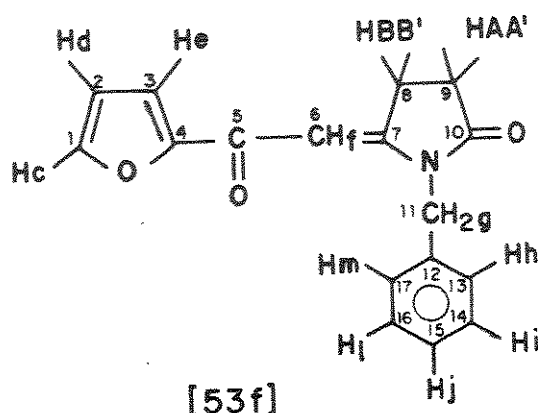
RMN¹H ($CDCl_3$ -TMS) δ (ppm) J(Hz) (espectro 34): 0.99 (3H, t, Hj), 1.40 (2H, m, Hi), 1.62 (2H, m, Hh), 2.59 (2H, m, HAA'), 3.41 (2H, m, HBB'), 3.63 (2H, t, Hg), 6.30 (1H, t, J=1.75, Hf), 6.53 (1H, dd, J=1.69 e J=3.49, Hd), 7.13 (1H, dd, J=0.80 e J=3.59, He) e 7.54 (1H, J=0.78 e J=1.77, Hc).

RMN¹³C ($CDCl_3$ -TMS) δ (ppm) (espectro 35) : 178.88(C5), 177.69(C10), 162.23(C7), 154.90(C4), 145.29(C1), 115.09(C2), 112.51(C3), 95.69(C6), 40.60(C11), 28.67(C9), 27.99(C12), 26.07(C8), 20.26(C13) e 13.73(C14).

e.m.m/z (%) (espectro 36): 55(10), 67(5), 68(13), 79(5), 81(25), 82(11), 95(100), 96(10), 108(11), 110(16), 124(8), 134(5), 137(6), 138(16), 148(6), 152(19), 162(7), 163(6), 176(15), 177(10), 204(39), 205(7), 218(11), 219(5), 230(5), 247(37) e 248(7).

1-benzil-5-(2-furoilmetileno)-2-pirrolidinona [53f]

A análise cristalográfica indica que a estrutura correta para este composto possui configuração E.



F.M.: $C_{17}H_{15}NO_3$ (P.M.: 281)

a.e. calculado (%): C(72.59), H(5.37), N(4.98)

a.e. encontrado (%): C(72.78), H(5.15), N(4.86)

p.f.: 136.5 - 137°C

m.o.: 119.31 mg de cristais incolores (0.42 mmol; R : 76%)

recristalização: $CHCl_3$ /éter de petróleo

t.r.: 24h (com ou sem de Na_2CO_3)

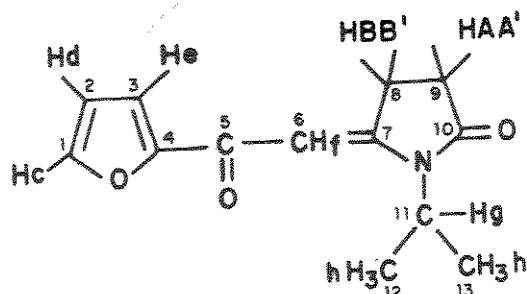
IV (KBr) ν (cm^{-1}) (espectro 37): 1740(C10), 1645(C5), 1575, 1550, 1475, 1310, 1245, 1195, 1157, 1090 e 875.

RMN¹H ($CDCl_3$ -TMS) δ (ppm) J(Hz) (espectro 38): 2.67(2H, m, HAA'), 3.43 (2H, m, HBB'), 4.82(2H, s, Hg), 6.30(1H, t, J=1.79, Hf), 6.47(1H, dd, J=1.79 e J=3.62, Hd), 7.01(1H, dd, J=0.80 e J=3.65, He), 7.28(5H, m, Hh, Hi, Hj, Hl e Hm) e 7.50(1H, dd, J=0.79 e J=3.60, Hc).

RMN¹³C ($CDCl_3$ -TMS) δ (ppm) (espectro 39): 178.56(C5), 177.69(C10), 161.37(C7), 154.64(C4), 145.47(C1), 135.15(C12), 129.07, 128.10(C15), 127.57, 115.18(C3), 112.38(C2), 96.96(C6), 44.44(C11), 27.94(C9) e 25.92(C8).

e.m. m/z (%) (espectro 40): 65(18), 91(100), 92(9), 95(18), 130(7), 204(14), 252(19), 253(5), 281(20).

1-isopropil-5-(2-furolmetileno)-2-pirrolidinona [53g]



[53g]

F.M.: $C_{13}H_{15}NO_3$ (P.M.: 233)

a.e. calculado (%): C(66.94), H(6.48), N(6.00)

a.e. encontrado (%): C(67.13), H(6.60), N(5.83)

p.f.: 117.5 - 118.0°C

m.o.: 80.70 mg de cristais incolores (0.35 mmol; R: 62%)

purificação: CC e ppc (eluição: $CHCl_3$ /éter de petróleo 75%)

t.r.: 4h (com ou sem Na_2CO_3)

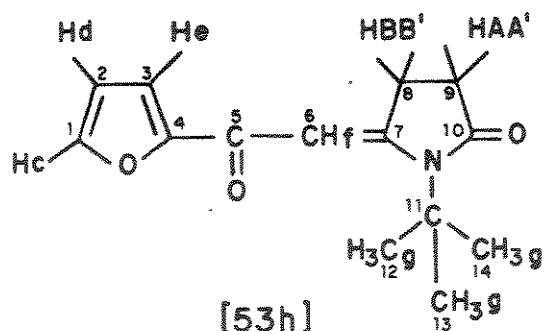
IV (KBr) $\nu(cm^{-1})$ (espectro 41): 1745(C10), 1645(C5), 1590, 1470, 1385, 1290, 1210, 1080, 910 e 795.

RMN¹H ($CDCl_3$ -TMS) δ (ppm) J(Hz) (espectro 42): 1.49 (6H, d, Hh), 2.56 (2H, m, HAA'), 3.39 (2H, m, HBB'), 4.48 (1H, m, Hg), 6.46 (1H, t, J=1.76, Hf), 6.53 (1H, dd, J=1.56 e J=3.48, Hd), 7.14 (1H, dd, J=0.76 e J=3.47, He) e 7.55 (1H, dd, J=0.80 e J=1.59, Hc).

RMN¹³C ($CDCl_3$ -TMS) δ (ppm) (espectro 43): 178.83(C5), 177.83(C10), 162.05(C7), 155.02(C4), 145.17(C1), 114.93(C3), 112.48(C2), 96.15(C6), 45.34(C11), 28.31(C9), 26.04(C8) e 18.82(C12 e C13).

e.m. m/z (%) (espectro 44): 55(15), 68(18), 81(17), 82(19), 91(6), 92(7), 95(100), 106(9), 107(8), 109(10), 110(26), 122(14), 124(18), 134(11), 135(11), 136(10), 137(7), 138(9), 148(9), 149(10), 162(30), 163(16), 176(13), 177(9), 188(11), 190(34), 191(10), 204(16), 205(9), 218(88), 219(13), 233(60) e 234(10).

1-^tbutil-5-(2-furoilmetileno)-2-pirrolidinona [53h]



F.M.: C₁₄H₁₇NO₃ (P.M.: 247)

a.e. calculado (%): C(68.00), H(6.93), N(5.66)

a.e. encontrado (%): C(67.64), H(6.85), N(5.26)

p.f.: 125.0 - 126.0°C

m.o.: 42.78 mg de cristais incolores (0.17 mmol; R: 31%)

purificação: CC e ppc (eluição: CHCl₃/CH₃OH 0.5%)

t.r.: 48h (com ou sem Na₂CO₃)

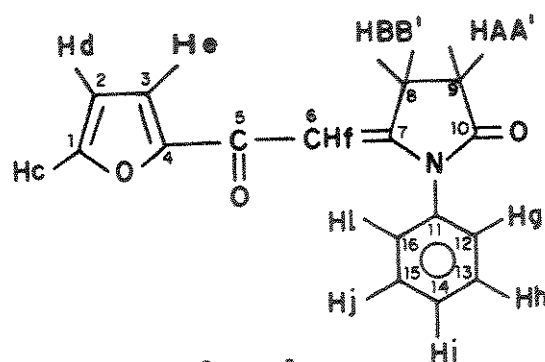
IV (KBr) ν (cm⁻¹) (espectro 45): 1730(C10), 1650(C5), 1555, 1470, 1320, 1255, 1165, 1090, 780 e 680.

RMN¹H (CDCl₃-TMS) δ (ppm) J(Hz) (espectro 46): 1.71 (9H, s, Hg), 2.51 (2H, m, HAA'), 3.32 (2H, m, HBB'), 6.53 (1H, dd, J=1.71 e J=3.50, Hd), 6.71 (1H, t, J=1.79, Hf), 7.13 (1H, dd, J=0.81 e J=3.52, He) e 7.55 (1H, dd, J=0.78 e J=1.70, Hc).

RMN¹³C (CDCl₃-TMS) δ (ppm) (espectro 47): 178.63(C5), 178.28(C10), 163.17(C7), 155.26(C4), 145.18(C1), 114.90(C3), 112.49(C2), 100.57(C6), 58.58(C11), 29.58(C9), 29.17(C12, C13 e C14) e 26.02 (C8).

e.m. m/z (%) (espectro 48): 55(15), 57(36), 67(6), 68(19), 81(9), 82(9), 95(100), 96(23), 106(7), 107(7), 109(7), 122(5), 123(9), 124(14), 134(13), 135(17), 137(20), 149(12), 150(10), 152(12), 162(40), 163(68), 164(11), 174(11), 191(19), 192(98), 193(61), 194(7), 204(7), 247(63) e 248(10).

1-fenil-5-(2-furoilmetileno)-2-pirrolidinona [53i]



[53i]

F.M.: $C_{16}H_{13}NO_3$ (P.M.: 267)

a.e. calculado (%): C(71.90), H(4.90), N(5.24)

a.e. encontrado (%): C(71.59), H(4.43), N(5.26)

p.f.: 213.0 - 214.0°C

m.o.: 59.66 mg de cristais incolores (0.22 mmol; R: 40%)

purificação: CC e ppt (eluição: 100% $CHCl_3$)

t.r.: 48h (com Na_2CO_3)

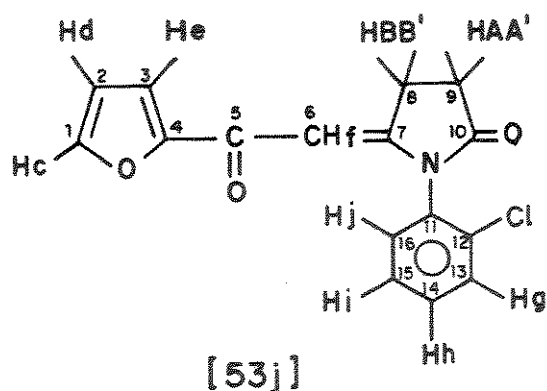
IV (KBr) $\nu(cm^{-1})$ (espectro 49): 1740(C10), 1640(C5), 1575, 1470, 1250, 1210, 1090, 1010, 905 e 705.

RMN¹H ($CDCl_3$ -TMS) δ (ppm) J(Hz) (espectro 50): 2.80 (2H, m, HAA'), 3.60 (2H, m, HBB'), 6.07 (1H, t, J=1.84, Hf), 6.44 (1H, dd, J=1.71 e J=3.54, Hd), 6.99 (1H, dd, J=0.76 e J=3.65, He), 7.26 (2H, m, Hg e Hl), 7.45 (1H, dd, J=0.81 e J=1.75, Hc) e 7.54 (3H, m, Hh, Hi e Hj).

RMN¹³C (KBr) δ (ppm) (espectro 51): 178.1.94(C5), 177.19(C10), 163.09(C7), 154.55(C4), 145.52(C1), 134.37(C11), 130.20, 129.48(C14), 127.83, 115.40(C3), 112.33(C2), 97.57(C6), 28.53(C9) e 26.30(C8).

e.m. m/z (%) (espectro 52) : 55(10), 78(19), 95(38), 131(8), 144(13), 172(23), 182(5), 196(8), 200(5), 210(16), 211(9), 212(11), 222(5), 238(38), 239(16), 250(8), 267(100) e 268(20).

1-o-clorofenil-5-(2-furoilmetileno)-2-pirrolidinona [53j]



F.M.: $C_{16}H_{12}NO_3Cl$ (P.M.: 301.5)

a.e. calculado (%): C(63.69), H(4.01), N(4.64)

a.e. encontrado (%): C(63.14), H(3.84), N(4.45)

p.f.: 169.0 - 170.0°C

m.o.: 33.69 mg de cristais incolores (0.11 mmol; R: 20%)

purificações: CC, pp e ppc (eluição: 100% $CHCl_3$)

t.r.: 48h (com Na_2CO_3)

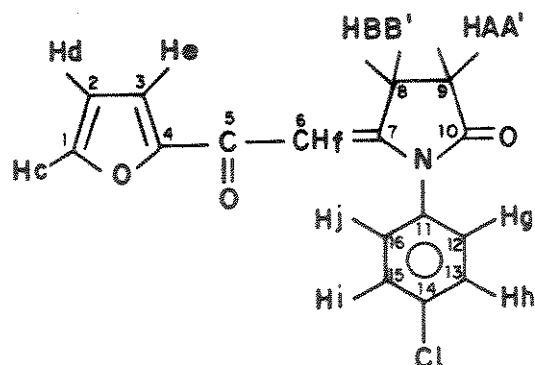
IV (KBr) $\nu(cm^{-1})$ (espectro 53): 1750(C10), 1650(C5), 1575, 1480, 1215, 1085, 1010, 905, 830 e 720.

RMN¹H ($CDCl_3$ -TMS) δ (ppm) J(Hz) (espectro 54): 2.82 (2H, m, HAA'), 3.64 (2H, m, HBB'), 5.83 (1H, t, J=1.87, Hf), 6.45 (1H, dd, J=1.64 e J=3.48, Hd), 7.00 (1H, dd, J=0.75 e J=3.65, He), 7.31 (1H, m), 7.44 (1H, dd, J=1.65 e J=0.77, Hc), 7.47 (2H, m) e 7.63 (1H, m).

RMN¹³C ($CDCl_3$ -TMS) δ (ppm) (espectro 55): 178.85(C5), 176.53(C10), 161.70(C7), 154.46(C4), 145.55(C1), 132.85, 132.03, 131.25, 131.22, 130.26, 128.60, 115.53(C3), 112.38(C2), 97.56(C6), 28.38(C9) e 26.42(C8).

e.m. m/z(%) (espectro 56): 55(16), 57(7), 67(5), 69(7), 75(10), 77(6), 81(5), 95(98), 96(6), 111(11), 115(5), 127(5), 143(8), 164(6), 178(10), 180(6), 186(6), 206(9), 208(5), 210(7), 238(9), 244(5), 246(7), 266(100), 267(18), 272(18), 273(8), 274(7), 301(41), 302(7), 303(11).

1-p-clorofenil-5-(2-furoilmetileno)-2-pirrolidinona [53k]



[53k]

F.M.: $C_{16}H_{12}NO_3Cl$ (P.M.: 301.5)

a.e. calculado (%): C(63.69), H(4.01), N(4.64)

a.e. encontrado (%): C(63.62), H(4.08), N(4.40)

p.f.: 197.5 - 198.5°C

m.o.: 67.37 mg de cristais incolores (0.22 mmol; R: 40%)

purificação: CC, pp e ppc (eluição: $CHCl_3$ 100%)

t.r.: 48h (com Na_2CO_3)

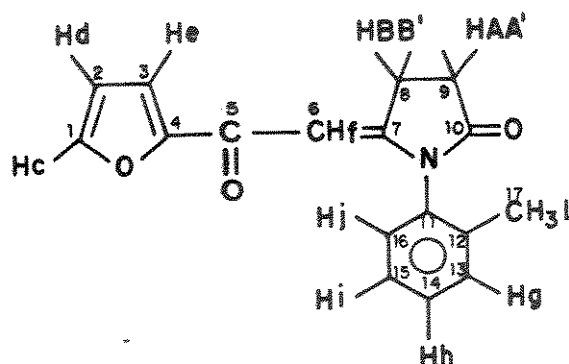
IV (KBr) $\nu(cm^{-1})$ (espectro 57): 1745(C10), 1640(C5), 1570, 1495, 1460, 1210, 1140, 1085, 1010, 825 e 770.

RMN¹H ($CDCl_3$ -TMS) δ (ppm) J(Hz) (espectro 58): 2.80 (2H, m, HAA'), 3.59 (2H, m, HBB'), 6.07 (1H, t, J=1.67, Hf), 6.47 (1H, dd, J=1.67 e J=3.50, Hd), 7.03 (1H, dd, J=0.70 e J=3.52, He), 7.22 (2H, d, J=8.62), 7.47 (1H, dd, J=0.68 e J=1.65, Hc) e 7.55 (2H, d, J=8.79).

RMN¹³C ($CDCl_3$ -TMS) δ (ppm) (espectro 59): 178.84(C5), 176.98(C10), 162.52(C7), 154.52(C4), 145.60(C1), 135.42(C14), 132.42(C11), 130.51, 129.24, 115.55(C2), 112.44(C3), 97.63(C6), 28.47(C9), 26.24(C8).

e.m. m/z(%) (espectro 60): 55(13), 75(7), 95(70), 111(13), 143(8), 164(7), 178(11), 180(7), 206(20), 208(8), 230(70), 244(13), 245(11), 246(16), 272(38), 273(21), 274(16), 275(7), 284(6), 301(100), 302(22), 303(35), 304(7).

1-O-metilfenil-5-(2-furoilmetileno)-2-pirrolidinona [531]



[531]

F.M.: $C_{17}H_{14}NO_3$ (P.M.: 281)

a.e. calculado (%): C(72.58), H(5.38), N(4.98)

a.e. encontrado (%): C(72.71), H(5.50), N(4.60)

p.f.: 175.5 - 176.5°C

m.o.: 28.26 mg de cristais incolores (0.10 mmol; R: 18%)

purificação: CC, pp e ppc (eluição: $CHCl_3$ 100%)

t.r.: 48h (com Na_2CO_3)

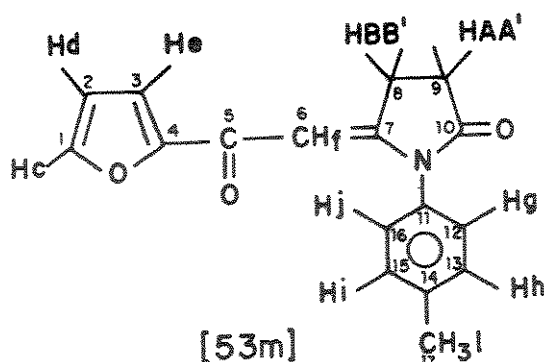
IV (KBr) $\nu(cm^{-1})$ (espectro 61): 1750(C10), 1650(C5), 1570, 1470, 1215, 1150, 1085, 1020, 910 e 825.

RMN¹H ($CDCl_3$ -TMS) δ (ppm) J(Hz) (espectro 62): 2.16 (3H, s, H1), 2.82 (2H, m, HAA'), 3.63 (2H, m, HBB'), 5.83 (1H, t, J=1.89, Hf), 6.44 (1H, dd, J=1.77 e J=3.56, Hd), 6.98 (1H, dd, J=0.69 e J=3.71, He), 7.14 (1H, d, J=7.00), 7.40 (3H, m), 7.44 (1H, dd, J=0.69 e 1.72, Hc).

RMN¹³C ($CDCl_3$ -TMS) δ (ppm) (espectro 63a): 178.96(C5), 176.95(C10), 162.53(C6), 154.51(C4), 145.53(C1), 136.09, 133.15, 131.87, 130.04, 128.31, 127.84, 115.40(C3), 112.32(C2), 97.40(C6), 28.45(C9), 26.40(C8) e 17.42(C17).

e.m. m/z (%) (espectro 64): 55(39), 65(20), 78(7), 89(5), 91(31), 95(81), 96(5), 117(7), 130(18), 143(9), 144(11), 156(6), 158(9), 171(64), 172(30), 184(9), 186(32), 187(5), 196(5), 210(7), 224(10), 225(5), 226(10), 238(5), 252(25), 253(10), 264(5), 281(100) e 282(19).

1-p-CH₃C₆H₅-5-(2-furoilmetileno)-2-pirrolidinona [53m]



F.M.: C₁₇H₁₅NO₃ (P.M.: 281)

a.e. calculado (%): C(72.58), H(5.38), N(4.98)

a.e. encontrado (%): C(72.31), H(5.35), N(4.56)

p.f.: 224.5 - 225.5°C

m.o.: 56.51 mg de cristais incolores (0.20 mmol; R: 36%)

purificação: CC, pp e ppc (eluição: 100% CHCl₃)

t.r.: 48h (com Na₂CO₃)

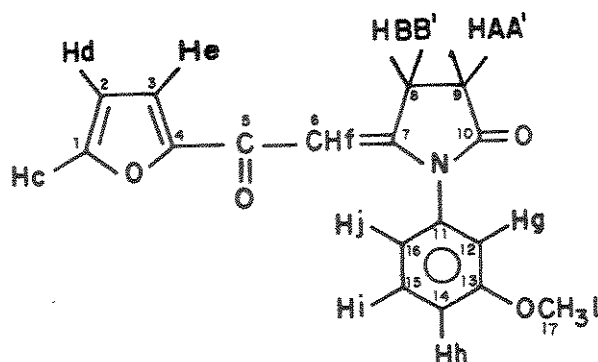
IV (KBR) ν (cm⁻¹) (espectro 65): 1740(C10), 1650(C5), 1575, 1515, 1465, 1390, 1220, 1170, 1060, 995 e 715

RMN¹H (CDCl₃-TMS) δ (ppm) J(Hz) (espectro 66): 2.44 (3H, s, H1), 2.78 (2H, m, HAA'), 3.58 (2H, m, HBB'), 6.07 (1H, t, J=1.85, Hf), 6.44 (1H, dd, J=1.69 e J=3.48, Hd), 7.00 (1H, dd, J=0.81 e J=3.42, He), 7.14 (2H, d, J=8.26), 7.36 (2H, d, J=8.06) e 7.45 (1H, dd, J=0.83 e J=1.64, Hc).

RMN¹³C (CDCl₃-TMS) δ (ppm) (espectro 67): 178.97(C5), 177.35(C10), 163.29(C7), 154.59(C4), 145.48(C1), 139.55, 131.63, 130.84, 127.49, 115.34(C3), 112.30(C2), 97.30(C6), 28.50(C9), 26.28(C8) e 21.35(C17).

e.m. m/z(%) (espectro 68): 55(12), 65(9), 91(16), 95(41), 130(5), 143(5), 144(8), 158(10), 186(26), 210(11), 224(14), 225(9), 226(12), 252(35), 253(17), 264(11), 281(100) e 282(20).

1-m-metoxifenil-5-(2-furolimetileno)-2-pirrolidinona [53n]



[53n]

F.M.: $C_{17}H_{15}NO_4$ (P.M.: 297)

a.e. calculado (%): C(68.68), H(5.09), N(4.71)

a.e. encontrado (%): C(68.65), H(4.84), N(4.73)

p.f.: 141.0 - 142.0°C

m.o.: 66.37 mg de cristais incolores (0.22 mmol; R: 40%)

purificação: CC, pp e ppc (eluição: 100% $CHCl_3$)

t.r.: 48h (com Na_2CO_3)

IV (KBr) $\nu(cm^{-1})$ (espectro 69): 1740(C10), 1645(C5), 1580, 1475, 1270, 1220, 1150, 1060, 820 e 695.

RMN¹H ($CDCl_3$ -TMS) δ (ppm) J(Hz) (espectro 70): 2.80 (2H, m, HAA'), 3.59 (2H, m, HBB'), 3.85 (3H, s, H17), 6.10 (1H, t, J=1.92, Hf), 6.45 (1H, dd, J=1.65 e J=3.48, Hd), 6.78 (1H, t, J=2.20, Hg), 6.84 (1H, ddd, J=0.94, J=1.88 e J=7.81, Hh), 7.01 (1H, dd, J=0.75 e J=3.66, He), 7.04 (1H, ddd, J=0.91, J=2.54 e J=8.45, Hj), 7.46 (1H, dd, J=0.81 e J=3.48, Hc) e 7.47 (1H, t, J=8.10, Hi).

RMN¹³C ($CDCl_3$ -TMS) δ (ppm) (espectro 71a) : 178.98(C5), 177.10(C10), 162.95(C7), 161.03(C13), 154.55(C4), 145.54(C1), 135.39(C11), 130.92(C15), 119.87(C14), 115.42(C3 e C16), 113.35(C12), 112.34(C2), 97.69(C6), 55.61(C17), 28.55(C9) e 26.27(C8).

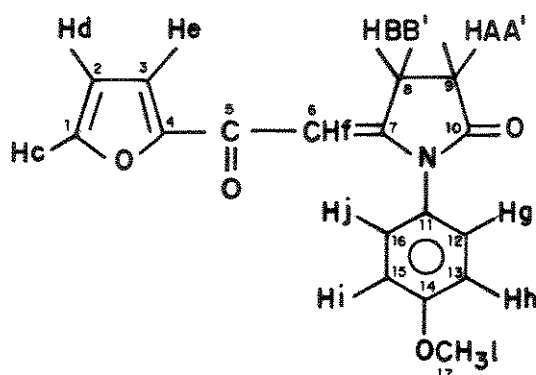
e.m. m/z (%) (espectro 72): 55(48), 63(5), 64(9), 65(5), 77(21), 91(6), 92(21), 95(75), 96(5), 107(7), 130(5), 147(7), 159(7), 160(13), 174(13), 201(6), 202(60), 203(8), 226(6), 230(5), 240(10), 241(9), 242(8), 268(25), 269(10), 280(30), 281(6), 297(100), 298(18).

HETCOR (CDCl₃-TMS) (espectro 73): 2.80 HAA'/28.55 C9 - J¹,
 3.59 HBB'/26.27 C8 - J¹, 3.85 H1/55.61 C17 - J¹,
 6.10 Hf/97.69 C6 - J¹, 6.45 Hd/112.34 C2 - J¹,
 6.78 Hg/113.35 C12 - J¹, 6.84 Hh/119.87 C14 - J¹,
 7.01 He/115.42 C3 - J¹, 7.04 Hj/115.42 C16 - J¹,
 7.46 Hc/145.54 C1 - J¹ e 7.47 Hi/130.92 C15 - J¹

COLOC (CDCl₃-TMS) δ (ppm) (6 Hz) (espectro 74a): HAA'/C10 - J²,
 HBB'/C10 - J³, HBB'/C7 - J², HBB'/C9 - J², H1/C13 - J³,
 Hf/C5 - J², Hf/C8 - J³, Hg/C14 - J³, Hg/C16 - J³, He/C4 - J²,
 Hj/C14 - J³, Hc/C4 - J³, Hc/C3 - J³, Hi/C16 - J².

COLOC (CDCl₃-TMS) δ (ppm) (10 Hz) (espectro 74b): HBB'/C7 - J²,
 H1/C13 - J³, Hf/C5 - J², Hf/C7 - J², Hd/C4 - J³, Hd/C1 - J²,
 Hg/C13 - J², Hg/C11 - J², Hg/C14 - J³, Hg/C16 - J³, Hh/C16 - J³,
 Hh/C12 - J³, He/C4 - J², He/C1 - J³, Hc/C4 - J³, Hc/C2 - J² e
 Hi/C11 - J³.

1-p-metoxifenil-5-(2-furoilmetileno)-2-pirrolidinona [53o]



[53o]

F.M.: $C_{17}H_{15}NO_4$ (P.M.: 297)

a.e calculado (%): C(68.68), H(5.09), N(4.71)

a.e. encontrado (%): C(68.82), H(4.86), N(4.48)

p.f.: 211.0 - 212.0°C

m.o.: 79.64 mg de cristais incolores (0.27 mmol; R: 48%)

purificação: CC, pp e ppc (eluição: 100% $CHCl_3$)

t.r.: 48h (Na_2CO_3)

IV (KBr) $\nu(cm^{-1})$ (espectro 75): 1740(C10), 1640(C5), 1575, 1520, 1470, 1250, 1220, 1085, 1010 e 825.

RMN¹H ($CDCl_3$ -TMS) δ (ppm) J(Hz) (espectro 76): 2.78 (2H, m, HAA'), 3.58 (2H, m, HBB'), 3.88 (3H, s, H1), 6.06 (1H, t, J=1.88, Hf), 6.45 (1H, dd, J=1.86 e J=3.48, Hd), 7.00 (1H, dd, J=0.74 e J=3.37, He), 7.06 (1H, d, J=9.10, Hg/Hj), 7.17 (1H, d, J=8.80, Hh/Hi) e 7.45 (1H, dd, J=0.74 e J=1.88, Hc).

RMN¹³C ($CDCl_3$ -TMS) δ (ppm) (espectro 77): 178.96(C5), 177.48(C10), 163.50(C7), 160.20(C14), 154.59(C4), 145.48(C1), 128.92(C12/C16), 126.74(C11), 115.44(C13/C15), 115.33(C3), 112.32(C2), 97.52(C6), 55.65(C17), 28.46(C9) e 26.22(C8).

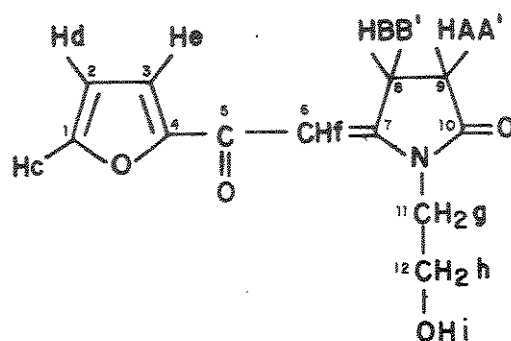
e.m. m/z(%) (espectro 78): 55(11), 77(7), 92(8), 95(54), 108(5), 146(6), 159(7), 160(7), 174(11), 202(21), 226(13), 240(12), 241(8), 242(13), 254(7), 268(30), 269(18), 280(9), 297(100) e 298(21).

HETCOR ($CDCl_3$ -TMS) (espectro 79): 2.78 HAA'/28.46 C9 - J¹, 3.58 HBB'/26.22 C8 - J¹, 3.88 H1/55.65 C17 - J¹, 6.06 Hf/97.52 C6 - J¹, 6.45 Hd/112.32 C2 - J¹, 7.00 He/115.33 C3 - J¹, 7.06 Hg e Hj/115.44 C12 e C16 - J¹, 7.17 Hh e Hi/128.92 C13 e C15 - J¹ e 7.45 Hc/145.58 C1 - J¹.

COLOC ($CDCl_3$ -TMS) δ (ppm) (6 Hz) (espectro 80a): HAA'/C7 - J³, HAA'/C10 - J², HBB'/C9 - J², HBB'/C7 - J², HBB'/C10 - J³, Hf/C5 - J², Hd/C3 - J², He/C1 - J³, Hg e Hj/C11 - J², Hc/C3 - J³.

COLDC (CDCl₃-TMS) δ (ppm) (10 Hz) (espectro 80b) : HAA'/C10 - J², HBB'/C7 - J², Hl/C14 - J³, Hf/C7 - J², Hf/C5 - J², Hd/C1 - J², He/C4 - J², Hh e Hi/C11 - J³, Hg e Hj/C14 - J³, Hc/C2 - J² e Hc/C4 - J³.

1-(2-hidroxiethyl)-5-(2-furoilmetileno)-2-pirrolidinona [53p]



[53p]

F.M.: C₁₂H₁₃NO₄ (P.M.: 235)

a.e. calculado (%): C(61.27), H(5.57), N(5.95)

a.e. encontrado (%): C(60.92), H(5.29), N(5.75)

p.f.: 153.0 - 153.5°C

m.o.: 53.83 mg de cristais incolores (0.23 mmol; R: 41%)

recristalização: CHCl₃/éter de petróleo

t.r.: 48h (com ou sem Na₂CO₃)

IV (KBr) ν(cm⁻¹) (espectro 81): 3400 (Hi), 1745(C10), 1620(C5), 1545, 1470, 1330, 1255, 1200, 1070, 960 e 820.

RMN¹H (CDCl₃-TMS) δ(ppm) J(Hz) (espectro 82): 2.17 (1H, l, Hi, que desaparece com a adição de D₂O), 2.62 (2H, m, HAA'), 3.44 (2H, m, HBB'), 3.87 (4H, m, Hg e Hh), 6.43 (1H, t, J=1.81, Hf), 6.54 (1H, dd, J=1.73 e J=3.56, Hd), 7.17 (1H, dd, J=0.78 e J=3.58, He) e 7.55 (1H, dd, J=0.85 e J=1.60, Hc).

RMN¹³C (CDCl₃-TMS) δ(ppm) (espectro 83): 178.88(C5), 178.68(C10), 162.23(C7), 154.74(C4), 145.44(C1), 115.39(C3), 112.59(C2), 96.11(C6), 59.73(C11), 43.47(C12), 27.95(C9) e 26.22(C8).

e.m. m/z (%) (espectro 84): 55(6), 68(6), 81(38), 82(10), 95(100), 96(8), 108(8), 122(5), 124(7), 148(6), 164(5), 176(11), 191(22), 204(59), 206(55), 217(9), 235(24) e 236(5).

7.4.3.10- Acetilação do composto [53p] com py/Ac₂O

Utilizou-se para esta reação o mesmo procedimento descrito no item 7.4.3.4. Obteve-se uma massa bruta de 100 mg que foi submetida a CC começando com 100% de éter de petróleo e com aumento sucessivo de polaridade até 25% CHCl₃/CH₃OH. As frações foram pesadas e analisadas obtendo-se 94.40 mg do produto principal [53q].

7.4.3.11- Tentativas de metilar o composto [53p] com CH₂N₂, KOH/CH₃I, NaH/CH₃I e (CH₃)₂SO₄/Na₂CO₃

7.4.3.11.1- Tentativa de metilar [53p] com CH₂N₂/éter etílico

O procedimento utilizado para esta reação é o mesmo descrito no item 7.4.3.3.1. Obteve-se uma massa bruta cujos dados espectrais de IV e RMN¹H indicaram tratar-se do composto de partida.

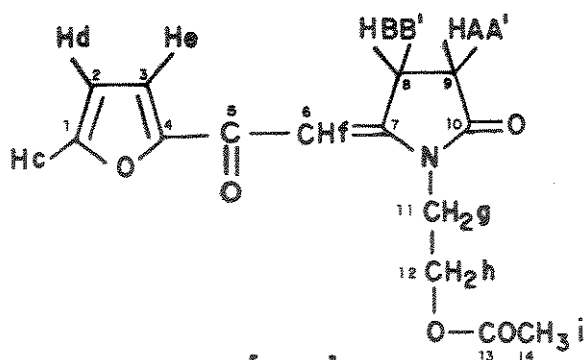
7.4.3.11.2- Tentativas de metilar [53p] com KOH/CH₃I/DMSO e NaH/CH₃I/DMSO

O procedimento utilizado para estas reações é o mesmo descrito no item 7.4.3.3.2. Obteve-se uma massa bruta cujos dados espectrais de IV e RMN¹H indicaram tratar-se do composto de partida.

7.4.3.11.3- Tentativa de metilar o composto [53p] com (CH₃)₂SO₄/Na₂CO₃

O procedimento utilizado para esta reação é o mesmo descrito no item 7.4.3.3.3. Obteve-se uma massa bruta cujos dados espectrais de IV e RMN¹H indicou tratar-se do composto de partida.

1-(2-acetato de etil)-5-(2-furoilmetileno)-2-pirrolidinona [53q]



[53q]

F.M.: $C_{14}H_{15}NO_5$ (P.M.: 277)

a.e. calculado (%): C(60.65), H(5.45), N(5.05)

a.e. encontrado (%): C(60.25), H(5.52), N(4.79)

p.f.: 132.0 - 132.5°C

m.o.: 94.40 mg de cristais incolores (0.34 mmol; R: 61%)

recristalização: $CHCl_3$ /éter de petróleo

t.r.: 2h

IV (KBr) $\nu(cm^{-1})$ (espectro 85): 1745 (C10 e C13), 1650(C5), 1585, 1560, 1465, 1315, 1240, 1200, 1070, 950 e 770.

RMN¹H ($CDCl_3$ -TMS) $\delta(ppm)$ J(Hz) (espectro 86): 2.03 (3H, s, Hi), 2.63 (2H, m, HAA'), 3.45 (2H, m, HBB'), 3.92 (2H, t, Hh), 4.30 (2H, t, Hg), 6.43 (1H, t, J=1.71, Hf), 6.54 (1H, dd, J=1.64, J=3.53, Hd), 7.20 (1H, dd, J=0.65 e J=3.49, He), 7.56 (1H, dd, J=0.80 e J=1.50, Hc).

RMN¹³C ($CDCl_3$ -TMS) $\delta(ppm)$ (espectro 87): 178.70(C5), 177.65(C10), 171.26(C13), 161.90(C7), 154.72(C4), 145.52(C1), 115.47(C3), 112.58(C2), 95.96(C6), 60.48(C11), 39.73(Hh), 27.85(C8), 26.21(C8), 20.82(C14).

e.m. m/z(%) (espectro 88): 55(12), 68(5), 81(44), 82(6), 87(7), 95(100), 96(8), 108(6), 122(9), 124(7), 176(6), 188(6), 191(22), 203(6), 216(8), 217(26), 218(9), 235(6), 277(19) e 278(4).

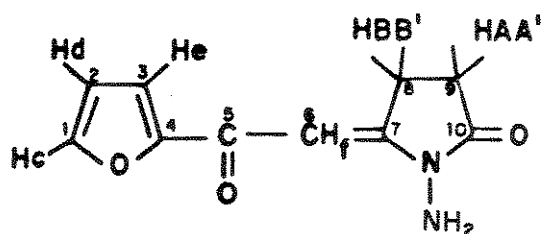
7.5- Reações da monotosilhidrazona de furila [49] com hidrato de hidrazina e derivados de hidrazina

7.5.1- Procedimento geral

Monotosilhidrazona de furila [49] (0.20 g; 0.56 mmol) foi dissolvida em 50 mL de cloreto de metileno ou benzeno e a esta solução foram adicionados os nucleófilos (1.12 mmol) e/ou 5.6 g de Na_2CO_3 . Manteve-se a reação sob agitação ou em repouso por 48h. Ao término deste período a solução foi filtrada e o carbonato de sódio lavado com três porções de 50 mL de CH_2Cl_2 e três porções de 50 mL de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 0.5%. Juntou-se estas porções e evaporou-se o solvente, obtendo-se uma massa bruta que foi purificada por recristalização ou CC utilizando como eluente CHCl_3 /éter de petróleo que será especificado em cada caso. Quando não se fez uso de carbonato de sódio, lavou-se a solução com três porções de 50 mL de água, extraiu-se com três porções de 50 mL de CHCl_3 , secou-se com Na_2SO_4 e evaporou-se o solvente.

1-amino-5-(2-furoilmetileno)-2-pirrolidinona [62]

A análise cristalográfica indica que a estrutura correta para este composto possui configuração E.



F.M. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ (P.M.: 206)

a.e. calculado (%): C(58.25), H(4.89), N(13.59)

a.e. encontrado (%): C(58.11), H(4.87), N(13.60)

p.f.: 193.0 - 194.0°C

m.o.: 50.64 mg de cristais incolores (0.25 mmol; R: 44%)

recristalização: CHCl_3 /éter de petróleo

t.r.: 48h (com ou sem Na_2CO_3)

IV (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$ (espectro 89): 3330(Hg), 1715(C10), 1640(C5), 1575, 1550, 1470, 1420, 1295, 1230, 1145, 1085, 1060, 890, 785 e 666.

RMN¹H (CDCl₃-TMS) $\delta(\text{ppm})$ J(Hz) (espectro 90): 2.63 (2H, m, HAA'), 3.41 (2H, m, HBB'), 4.26 (2H, s, Hg), 6.54 (1H, dd, J=1.63 e J=3.54, Hd), 6.73 (1H, t, J=1.89, Hf), 7.17 (1H, dd, J=0.73 e J=3.66, He) e 7.57 (1H, dd, J=0.74 e J=1.60, Hc).

RMN¹³C (CDCl₃-TMS) $\delta(\text{ppm})$ (espectro 91): 178.81(C5), 175.03(C10), 159.13(C7), 154.48(C4), 145.38(C1), 115.25(C2), 112.21(C3), 96.35(C6), 26.40(C9) e 24.01(C8).

e.m. m/z(%) (espectro 92): 55(28), 65(7), 66(7), 67(14), 68(10), 69(8), 77(8), 78(5), 79(5), 80(5), 81(8), 83(8), 95(100), 96(8), 106(7), 147(5), 149(7), 150(10), 161(5), 177(5), 178(8), 189(8) e 206(14).

7.5.2- Tentativas de metilar [62] com CH₂N₂, KOH/CH₃I, NaH/CH₃I e (CH₃)₂SO₄/Na₂CO₃

7.5.2.1- Tentativa de metilar o composto [62] com CH₂N₂/éter etílico

Para esta reação utilizou-se o mesmo procedimento descrito no item 7.4.3.3.1. Obteve-se uma massa bruta cujos dados espectrais de IV e RMN¹H indicaram a recuperação do composto de partida.

7.5.2.2- Tentativas de metilar [62] com KOH/CH₃I/DMSO e NaH/CH₃I/DMSO

O procedimento utilizado para estas reações é o mesmo descrito no item 7.4.3.3.2. Obteve-se massas brutas cujos dados espectrais de IV e RMN¹H indicaram a recuperação do composto de partida.

7.5.2.3- Tentativa de metilar [62] com (CH₃)₂SO₄/Na₂CO₃

O procedimento utilizado para esta reação é o mesmo descrito no item 7.4.3.3.3. Obteve-se uma massa bruta cujos dados espectrais

de IV e RMN^1H indicaram a recuperação do composto de partida.

7.5.3- Tentativa de acetilar o composto [62] com $\text{py}/\text{Ac}_2\text{O}$
O procedimento utilizado nesta reação é o mesmo descrito no item 7.4.3.4. Obteve-se um massa bruta cujos dados espectrais de IV e RMN^1H indicaram a recuperação do composto de partida.

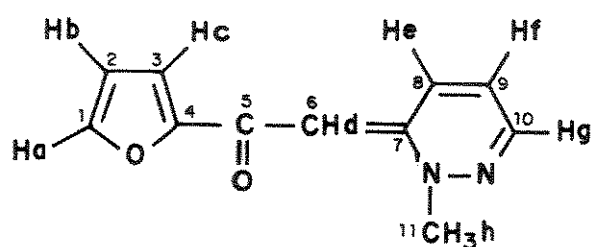
7.5.4- Tentativas de reduzir o composto [62] com NaBH_4 e LiAlH_4

7.5.4.1- Tentativa de reduzir o composto com NaBH_4 /etanol

Para esta reação utilizou-se o mesmo procedimento descrito no item 7.4.3.2.1. Obteve-se uma massa bruta cujos dados espectrais de IV e RMN^1H indicaram a recuperação do composto de partida.

7.5.4.2- Tentativa de reduzir o composto com LiAlH_4 /THF
Para esta reação utilizou-se o mesmo procedimento descrito no item 7.4.3.2.2. Obteve-se uma massa bruta cujos dados espectrais de IV e RMN^1H indicaram a recuperação do composto de partida.

1-metil-6-(2-furoilmetileno)-piridazina [64]



[64]

F.M.: $C_{11}H_{10}N_2O_2$ (P.M.: 202)

a.e. calculado (%): C(64.38), H(5.40), N(6.83)

a.e. encontrado (%): C(64.52), H(5.41), N(6.61)

m.o.: 54.17 mg de cristais amarelos (0.27 mmol ; R : 48%)

purificação : CC e ppc (eluição: $CHCl_3$ /éter de petróleo 75%)

t.r.: 48h (com ou sem Na_2CO_3)

IV (KBr) $\nu(cm^{-1})$ (espectro 93): 1625 (C5), 1585, 1565, 1520, 1480, 1250, 1175, 1105, 1015 e 765.

RMN¹H ($CDCl_3$ -TMS) δ (ppm) J(Hz) (espectro 94a): 9.41 (1H, dd, J=1.86 e J=9.59, He), 7.66 (1H, dd, J=1.91 e J=3.91, Hg), 7.46 (1H, dd, J=0.72 e J=1.73, Ha), 7.05 (1H, dd, J=0.68 e J=3.57, Hc), 6.91 (1H, ddd, J=1.10, J=3.94 e J=9.60, Hf), 6.48 (1H, dd, J=1.71 e J=3.44, Hb), 5.70 (1H, d, J=0.83, Hd que desaparece com a adição de D_2O) e 3.76 (3H, s, Hh).

RMN¹³C ($CDCl_3$ -TMS) δ (ppm) (espectro 95a): 175.64 (C5), 155.98 (C4), 151.81 (C7), 143.53 (C1), 138.97 (C10), 131.08 (C8), 125.62 (C9), 112.38 (C3), 111.92 (C2), 84.30 (C6) e 45.18 (C11).

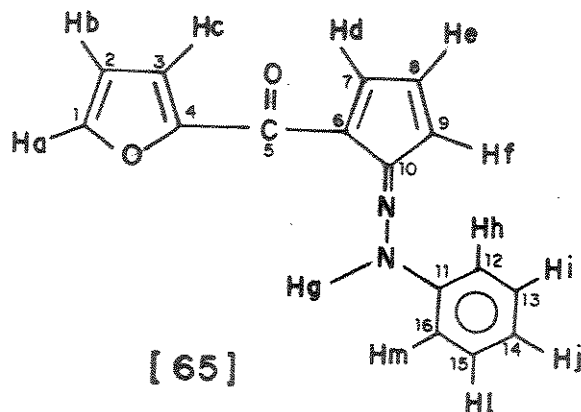
e.m. m/z (%) (espectro 96): 63(14), 66(14), 67(8), 77(25), 78(10), 79(8), 80(14), 81(21), 87(15), 91(7), 92(7), 93(8), 95(34), 106(7), 107(35), 118(8), 119(7), 131(9), 135(36), 145(17), 146(14), 147(7), 171(5), 173(60), 174(19), 185(25), 201(11), 202(100) e 203(15).

HETCOR ($CDCl_3$ -TMS) δ (ppm) (espectro 97): 3.76 Hh/45.18 C11 - J^1 , 5.70 Hd/84.30 C6 - J^1 , 6.48 Hb/111.92 C2 - J^1 , 6.91 Hf/131.08 C9 - J^1 , 7.05 Hc/112.38 C3 - J^1 , 7.46 Ha/143.53 C1 - J^1 , 7.66 Hg/138.97 C10 - J^1 e 9.41 He/131.08 C8 - J^1 .

COLOC ($CDCl_3$ -TMS) (J = 6 Hz) δ (ppm) (espectro 98a): Hh/C7 - J^3 , Hd/C5 - J^2 , Hd/C8 - J^3 , Hd/C9 - J^4 , Hb/C4 - J^3 , Hb/C3 - J^2 , Hf/C7 - J^3 , Hc/C4 - J^2 , Ha/C4 - J^3 , Ha/C2 - J^2 , Ha/C3 - J^3 , Hg/C8 - J^3 , Hg/C9 - J^2 , He/C7 - J^2 e He/C10 - J^3 .

COLOC (CDCl₃-TMS) (J = 8 Hz) δ(ppm) (espectro 98b) : Hh/C7 - J³,
 Hh/C6 - J⁴, Hb/C4 - J³, Hb/C1 - J², Hf/C7 - J³, Hc/C4 - J²,
 Hc/C1 - J³, Ha/C4 - J³, Hg/C9 - J² e He/C10 - J³.

1-(2-furoil)-6-anilino-6-aza-fulveno [65]



F.M.: C₁₆H₁₂N₂O₂ (P.M.: 264)

a.e. calculado (%): C(72.72), H(4.58), N(10.60)

a.e. encontrado (%): C(72.43), H(4.18), N(10.49)

p.f.: 96.0 - 96.5°C

m.o.: 88.49 mg de cristais vermelho-vinho (0.34 mmol; R: 60%)

purificação: CC (eluição: CHCl₃/éter de petróleo 25%)

t.r.: 48h (Na₂CO₃)

IV (KBr e fluorolube) ν(cm⁻¹) (espectro 100): 3435(Hg), 1570(C5),
 1470, 1355, 1270, 1140, 1040, 945, 825, 750 e 680.

RMN¹H (CCl₄-TMS) δ(ppm) J(Hz) (espectro 101): 6.53 (1H, dd, J=1.78
 e J=3.50, Hb), 6.56 (1H, dd, J=3.52 e J=4.50, He), 7.01 (1H, dd,
 J=2.00 e J=4.59, Hf), 7.06 (1H, t, J=7.34, Hj), 7.27 (1H, dd,
 J=0.71 e J=3.45, Hc), 7.33 (2H, t, J=7.92, Hi/Hl), 7.56 (2H, d,
 J=7.80, Hh/Hm), 7.59 (1H, dd, J=0.86 e J=1.78, Ha), 8.27 (1H, dd,
 J=2.17 e J=3.08) e 15.44 (1H, s, Hg).

RMN¹³C (CCl₄-TMS) δ(ppm) (espectro 102): 174.09(C5), 154.20(C4), 145.54(C7), 144.71(C1), 144.49(C10), 142.30(C11), 135.89(C9), 128.96(C13/C15), 124.97(C8), 124.45(C14), 120.98(C6), 118.06(C3), 116.29(C12/C16) e 111.63(C2).

e.m. m/z(%) (espectro 103): 63(11), 64(10), 65(21), 76(6), 77(100), 78(17), 89(8), 91(16), 92(9), 95(29), 102(11), 103(29), 104(12), 105(6), 106(5), 107(6), 115(5), 116(9), 119(18), 128(5), 130(5), 131(29), 132(10), 158(8), 169(8), 172(10), 196(9), 235(9), 236(6), 263(5), 264(86), 265(35).

HETCOR (8 Hz) (CCl₄-TMS) (espectro 104): 6.53 Hb/111.63 C2 - J¹, 6.56 He/124.97 C8 - J¹, 7.01 Hf/135.89 C9 - J¹, 7.06 Hj/ 124.45 C14 - J¹, 7.27 Hc/118.06 C3 - J¹, 7.33 Hi e Hl/128.96 C13 e C15 - J¹, 7.56 Hh e Hm/116.29 C12 e C16 - J¹, 7.59 Ha/144.71 C1 - J¹ e 8.27 Hd/ 145.54 C7 - J¹.

COLOC (8 Hz) (CCl₄-TMS) (espectro 105): Hb/C₄ - J³, Hb/C1 - J², He/C10 - J³, He/C7 - J², He/C9 - J², He/C6 - J³, Hf/C8 - J², Hf/C10 - J³, Hf/C6 - J³, Hf/C7 - J³, Hj/C13 e C15 - J², Hc/C4 - J², Hc/C1 - J³, Hi e Hl/C12 e C16 - J², Hh e Hm/C13 e C15 - J², Hh e Hm/C14 - J³, Ha/C4 - J³, Ha/C3 - J³, Hd/C10 - J³, Hd/C9 - J³, Hd/C8 - J², Hd/C6 - J², Hd/C5 - J³ e Hg/C11 - J².

INADEQUATE (60 Hz) (CDCl₃-TMS) δ (ppm) ¹J_{C,C} (Hz) (espectro 106)
 C1(144.71) - C2(111.63) (J_{1,2} = 64.05), C2(111.63) - C3(118.06) (J_{2,3} = 47.25), C3(118.06) - C4(154.20) (J_{3,4} = 70.35), C4(154.20) - C5(174.09) (J_{4,5} = 74.01), C5(174.09) - C6(120.98) (J_{5,6} = 68.15), C6(120.98) - C7(145.54) (J_{6,7} = 58.10), C7(145.54) - C8(124.97) (J_{7,8} = 47.25), C8(124.97) - C9(135.89) (J_{8,9} = 58.35), C9(135.89) - C10(144.49) (J_{9,10} = 62.95), C10(144.49) - C6(120.98) (J_{10,6} = 46.90), C11(142.30) - C12/C16(116.29) (J_{11,12/16} = 63.30), C12/C16(116.29) - C13/C15(128.96) (J_{12/16,13/15} = 57.14) e C13/C15(128.96) - C14(124.45) (J_{13/15,14} = 54.90).

7.5.5- Tentativas de metilar o composto [65] com CH_2N_2 , $\text{KOH}/\text{CH}_3\text{I}$, $\text{NaH}/\text{CH}_3\text{I}$ e $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4/\text{Na}_2\text{CO}_3$

7.5.5.1- Tentativa de metilar o composto [65] com CH_2N_2 /éter etílico

O procedimento utilizado nesta reação é o mesmo descrito no item 7.4.3.3.1. Obteve-se uma massa bruta, cujos dados espectrais IV e RMN^1H indicaram a recuperação do composto de partida.

7.5.5.2- Tentativas de metilar o composto [65] com $\text{KOH}/\text{CH}_3\text{I}/\text{DMSO}$ e $\text{NaH}/\text{CH}_3\text{I}/\text{DMSO}$

O procedimento utilizado nestas reações é o mesmo descrito no item 7.4.3.3.2. Obteve-se uma massa bruta cujos dados espectrais IV e RMN^1H indicaram tratar-se do composto de partida.

7.5.5.3- Tentativa de metilar o composto [65] com $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4/\text{Na}_2\text{CO}_3$

O procedimento utilizado nesta reação é o mesmo utilizado no item 7.4.3.3.3. Obteve-se uma massa bruta cujos dados espectrais de IV e RMN^1H indicaram que recuperou-se o composto de partida.

7.5.6- Tentativa de acetilar o composto [65] com $\text{py}/\text{Ac}_2\text{O}$

O procedimento utilizado nesta reação é o mesmo descrito item 7.4.3.4. Obteve-se uma massa bruta cujo dados espectrais de IV e RMN^1H indicaram a recuperação do composto de partida.

7.5.7- Tentativas de reduzir o composto [65] com NaBH_4 e LiAlH_4

7.5.7.1- Tentativa de reduzir o composto [65] com NaBH_4 /etanol.

Para esta reação utilizou-se o mesmo procedimento descrito no item 7.4.3.2.1. Obteve-se uma massa bruta cujo dados espectrais de IV e RMN^1H indicaram a recuperação do composto de partida.

7.5.7.2- Tentativa de reduzir o composto [65] com $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$
Para esta reação utilizou-se o mesmo procedimento descrito no item 7.4.3.2.1. Obteve-se uma massa bruta cujo dados espectrais de IV e RMN^1H indicaram a recuperação do composto de partida.

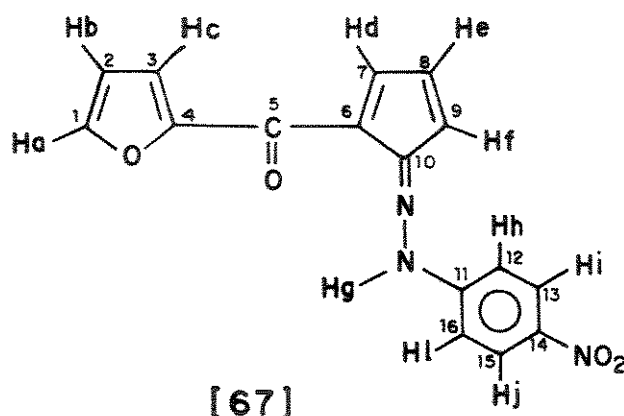
7.5.8- Tentativa de hidrolisar o composto [65] com ácido levulínico/ H_2SO_4

Adicionou-se 50 mg (0.19 mmol) de [65] sob agitação à uma solução de 9 mL de ácido levulínico e 1 mL de ácido sulfúrico 1.0N. Manteve-se a reação sob agitação por cinco minutos e então aqueceu-se (água em ebulição) a mistura por uma hora. Ao término deste período filtrou-se e obteve-se 50 mg de uma massa, cujo dados espectrais IV e RMN^1H indicaram tratar-se do composto de partida.

7.5.9- Tentativa de reagir o composto [65] com DMDA /xileno

Dissolveu-se 100 mg (0.38 mmol) de [65] em 30 mL de xileno, em seguida adicionou-se 0.095 mL (0.76 mmol) de dimetil acetilenodicarboxilato. Deixou-se a reação sob refluxo por quatro dias. Ao término deste período evaporou-se o solvente e obteve-se 89 mg de uma massa bruta, cujos dados espectrais IV e RMN^1H indicaram tratar-se do composto de partida.

1-(2-furoil)-6-(4-nitro)-anilino-6-aza-fulveno [67]



F.M.: $C_{16}H_{11}N_3O_4$ (P.M.: 309)

a.e. calculado (%): C(62.14), H(3.58), N(13.59)

a.e. encontrado (%): C(62.44), H(3.63), N(13.40)

p.f.: 217.5 - 218.0°C

m.o.: 86.31 mg de cristais vermelho-vinho (0.28 mmol; R: 50%)

purificação: CC (eluição: $CHCl_3$ /éter de petróleo 35%)

t.r.: 48h (Na_2CO_3)

IV (KBR e fluorolube) $\nu(cm^{-1})$ (espectro 107): 3425(Hg), 1595(C5), 1545, 1510, 1460, 1330, 1275, 1265, 1110, 1030, 840 e 765.

RMN¹H ($CDCl_3$ -TMS) $\delta(ppm)$ J(Hz) (espectro 108): 6.64 (1H, dd, J=1.75 e J=3.59, Hb), 6.75 (1H, dd, J=3.27 e J=5.04, He), 7.05 (1H, dd, J=2.04 e J=4.94, Hf), 7.38 (1H, dd, J=0.80 e J=3.60, Hc), 7.59 (2H, d, J=9.24, Hh / Hl), 7.71 (1H, dd, J=0.90 e J=1.70, Ha), 8.28 (2H, d, J=9.20, Hi / Hj), 8.37 (1H, dd, J=2.09 e J=3.29, Hd) e 15.13 (1H, s, Hg que desaparece com a adição de D_2O).

RMN¹³C ($CDCl_3$ -TMS) $\delta(ppm)$ (espectro 109): 176.07(C5), 153.43(C4), 150.28(C7), 148.06(C11), 147.38(C10), 146.92(C1), 143.73(C14), 136.57(C9), 128.56(C8), 125.97(C13/C15), 123.01(C6), 119.91(C3), 115.72(C12 / C16) e 112.60(C2).

e.m. m/z (%) (espectro 110): 59(11), 62(6), 63(26), 64(17), 65(5), 75(19), 76(22), 77(61), 78(10), 89(9), 90(7), 91(14), 92(10), 95(27), 102(11), 103(28), 104(7), 105(6), 106(8), 107(7), 116(9), 119(17), 131(32), 132(5), 159(6), 172(13), 241(6), 263(5), 309(100) e 310(25).

HETCOR ($CDCl_3$ -TMS) $\delta(ppm)$ (espectro 111): 6.64 Hb/112.60 C2 - J¹, 6.75 He/128.56 C8 - J¹, 7.05 Hf/136.57 C9 - J¹, 7.38 Hc/119.91 C3 - J¹, 7.59 Hh e Hl/115.72 C12 e C16 - J¹, 7.71 Ha/146.92 C1 - J¹, 8.28 Hi e Hj/125.97 C13 e C15 - J¹ e 8.37 Hd/150.28 C7 - J¹.

COLOC (12 Hz) ($CDCl_3$ -TMS) (espectro 112): Ha/C4 - J³, Ha/C2 - J²,

Ha/C3 - J³, Hb/C4 - J³, Hb/C1 - J², Hc/C4 - J²,
Hc/C1 - J³, Hd/C10 - J³, He/C10 - J³, He/C9 - J², He/C6 - J³,
Hf/C8 - J², Hg/C11 - J², Hh e H1/C14 - J³ e Hi e Hj/C11 - J³.

7.5.10- Tentativas de metilar o composto [67] CH₂N₂, KOH/CH₃I,
NaH/CH₃I e (CH₃)₂SO₄/Na₂CO₃

7.5.10.1- Tentativa de metilar [67] com CH₂N₂/éter etílico

O procedimento utilizado para esta reação é mesmo descrito no
item 7.4.3.3.1. Obteve-se uma massa bruta cujos dados espectrais
de IV e RMN¹H indicaram a recuperação do composto de partida.

7.5.10.2- Tentativas de metilar [67] com KOH/CH₃I/DMSO e
NaH/CH₃I/DMSO

O procedimento usado para estas reações é o mesmo descrito no
item 7.4.3.3.2. Obteve-se massas brutas cujos dados espectrais de
IV e RMN¹H indicaram tratar-se do composto de partida.

7.5.10.3- Tentativa de metilar [67] com (CH₃)₂SO₄/Na₂CO₃

O procedimento utilizado para esta reação é o mesmo descrito
no item 7.4.3.3.3. Obteve-se uma massa bruta cujos dados
espectrais de IV e RMN¹H indicaram tratar-se do composto de
partida.

7.5.11- Tentativa de acetilar o composto [67] com py/Ac₂O

Para esta reação utilizou-se o mesmo procedimento descrito no
item 7.4.3.4. Obteve-se uma massa bruta cujo dados espectrais de
IV e RMN¹H indicaram tratar-se do composto de partida.

7.5.12- Tentativas de reduzir o composto [67] com NaBH₄ e
LiAlH₄

7.5.12.1- Tentativa de reduzir [67] com NaBH₄/etanol

O procedimento utilizado para esta reação é o mesmo descrito
no item 7.4.3.2.1. Obteve-se uma massa bruta cujos dados

espectrais de IV e RMN^1H indicaram tratar-se do composto de partida.

7.5.12.2- Tentativa de reduzir [67] com $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$

O procedimento utilizado para esta reação é o mesmo descrito no item 7.4.3.2.1. Obteve-se uma massa bruta cujos dados espectrais de IV e RMN^1H indicaram tratar-se do composto de partida.

7.5.13- Tentativa de hidrolisar o composto [67] com ácido levulínico/ H_2SO_4

O procedimento utilizado para esta reação é o mesmo descrito para o item 7.4.3.6. Obteve-se uma massa bruta cujos dados espectrais de IV e RMN^1H indicaram tratar-se do composto de partida.

7.5.14- Tentativa de reagir o composto [67] com DMDA/xileno (Diels-Alder)

O procedimento utilizado para esta reação é o mesmo descrito para o item 7.5.7. Obteve-se uma massa bruta cujo dados espectrais de IV e RMN^1H indicaram tratar-se do composto de partida.

**REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS**

BIBLIOGRAFIA

- 1- (a) Meier, H.; Zeller, K. P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1975, 14, 32. (b) Reviews; Serratosa, F. *Journal Organometallic Chemistry* 1991, 413, 445. (c) Adams, J.; Spero, D. M. *Tetrahedron* 1991, 47, 1765.
- 02- Cava, M. P.; Little, R. L.; Napier D. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, 80, 2257.
- 03- Muchowski, J. M. *Tetrahedron Lett.* 1966, 16, 1773.
- 04- Rosenberger, M.; Yates, P. *Tetrahedron Lett.* 1964, 33, 2285.
- 05- Augusti, R.; Kascheres, C. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 7079.
- 06- Regitz, M.; Schoder, W. *Synthesis* 1985, 178.
- 07- Smith III, A. B.; Dieter, R. K. *Tetraedron* 1981, 37, 2407.
- 08- Regitz, M.; Maas, G. "Diazo Compounds: Properties and Synthesis" Academic: Orlando, FA, 1986.
- 09- Arndt, F.; Eistert, B. *Chem. Ber.* 1935, 68, 200.
- 10- Eberlin, M. N.; Kascheres, C. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 5150.
- 11- (a) Voigt, E.; Meier, H. *Chem. Ber.* 1977, 110, 2242. (b) Horner, L.; Spietschka, E. *Chem. Ber.* 1955, 88, 934.
- 12- Rodina, L. L.; Korobitsyna, I. K. *Russ. Chem. Rev.* 1967, 36, 260.
- 13- Eberlin, M. N.; Kascheres, C. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 2084.
- 14- Padwa, A.; Dean, D. C.; Zhi, L. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 593.

- 15 - Pirrung, M. C.; Werner, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 8080.
- 16- Ibata, T.; Sato, R. *Chemistry Lett.* 1978, 1129.
- 17- Jones, Jr., M. "Carbenes", New York, Wiley, 1973, v.1, p.107-14.
- 18- (a) Font, J.; Valls, J.; Serratosa, F. *Tetrahedron* 1974, 30, 455. (b) Font, J.; Serratosa F.; Valls, J. *Chem. Commun.* 1970, 721.
- 19- Font, J.; López F.; Serratosa *Tetrahedron Lett.* 1972, 2589.
- 20- Burke S. D.; Grieco, P. A. *Organic Reactions* 1979, 26, 361.
- 21- (a) Welch, S. C.; Walters, R. L. *Synth. Commun.* 1973, 3, 15. (b) Welch, S. C.; Walters, R. L. *J. Org. Chem.* 1974, 39, 2665.
- 22- Reviews; Hafez, E.A.A.; Abed, N.M.; Elmoghayer, M. R. H.; El-Agamey, A.G.A. *Heterocycles* 1984, 21, 1820.
- 23- Toda, T.; Karikomi, M.; Ohshima M.; Yoshida, M. *Heterocycles* 1992, 33, 511.
- 24- Wasserman, H. H.; Cook, J. D.; Fukuyama, J. M.; Rottelo, V. M. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 1721.
- 25- Wasserman, H. H.; Lombardo, L. J. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 1725.
- 26- (a) Boger, D.L.; Patel, M. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 2499. (b) Boger, D.L.; Patel, *J. Org. Chem.* 1988, 53, 1405.
- 27- Hargis, D. C.; Shubkin, R. L. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 2991.

- 28- Reviews; Elnagdi, M.H.; Elgemeie, G.E.H.; Abd-Elaal
Heterocycles 1985, 23, 3121.
- 29- Mandal, S. B.; Achari, B. *Indian Journal of Chemistry* 1992,
31B, 357.
- 30- Jacoby, D.; Celerier, J. P.; Haviari, G.; Petit, H.; Lhommet,
G. *Synthesis* 1991, 884.
- 31- Bacos, D.; Basselier, J.J.; Célérier, J.P.; Lange, C.; Marx,
E.; Lhommet, G.; Escoubas, P.; Lemaire, M.; Clément, J. L.
Tetrahedron Lett. 1988, 29, 3061.
- 32- Cassier, P.; Clément, J.L.; Basslier, J.J.; Lange, C.;
Célérier, J.P.; Lhommet, G. French Patent 84/06980; Chem. Abstr.
1986, 104, 20233.
- 33- Stout, D.M.; Meyers, A.I. *Chem. Rev.* 1982, 82, 223.
- 34- Welch, J.T. *Tetrahedron* 1987, 43, 3123.
- 35- Okada, E.; Masuda, R.; Hojo, M. *Heterocycles*, 1992, 34, 1927.
- 36- Tsuji, Y.; Huh, K. T.; Ohsugi Y.; Watanabe, Y. *J. Org. Chem.*,
1985, 50, 1365.
- 37- Leonard, N. J.; Conrow, K.; Yethon, A. E. *J. Org. Chem.* 1962,
27, 2019.
- 38- Grieco, P. A.; Bahsas, A. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 5855.
- 39- Gregoire, P. J.; Mellor, J. M.; Merriman, G. D. *Tetrahedron
Lett.* 1991, 32, 7099.
- 40- Tietze, L.F.; Beifuss, U.; Lokos, M.; Rischer, M.; Gohrt, A.;
Sheldrick, G.M. *Angew Chem. Int. Engl.* 1990, 29, 527.

- 41- El-Shafei, A. K.; Sultan, A.; Vernin, G. *Heterocycles* 1982, 19, 333.
- 42- McFadden, H. G.; Huppatz, J. L. *Aust. J. Chem.* 1991, 44, 1263.
- 43- Butler, D.E.; Wise, L.D.; DeWald, H.A. *J. Med. Chem.* 1984, 27, 1396.
- 44- Nakanishi, M.; Kobayashi, R. *Jpn. Kokai*, 1972, 7231, 979 (Chem. Abstr., 1972, 73, 29769d).
- 45- Nakanishi, M.; Naka, Y.; Kobayashi, R. *Jpn. Kokai*, 1974, 74101, 373 (Chem. Abstr., 1975, 82, 140121h).
- 46- DeWald, H. A.; Lobbestael, S.; Butler, D.E. *J. Med. Chem.* 1977, 20, 1562.
- 47- Hatton, L.R.; Parnell, E.W.; Roberts, D.A. *Int. Pat. Appl.*, WO83/00331 (1983) (Chem. Abstr., 1983, 99, 38455j).
- 48- Kiehne, H.; Petersen, S., *Ger. Offen.*, DE 1970, 1, 809, 386 (1970) (Chem. Abstr., 1970, 73, 35366h).
- 49- Ainsworth, C. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 5800.
- 50- Fahmy, S.M.; Mohared, R. M. *Synthesis* 1983, 478.
- 51- Ried, W.; Meyed, A. *Chem. Ber.* 1957, 90, 2841.
- 52- Takagi, K.; Nagahara, k.; Ueda, T. *Chem. Pharm. Bull.* 1970, 18, 2353.
- 53- Piaz, V. D.; Ciciani, G.; Giovannoni, M. P.; Turco, *Heterocycles* 1989, 29, 1595.

- 54- Kaji, H.; Nagashima, H.; Oda, H.; Nagao, S.; Wakabayashi, Y.; Hirose, Y.; Taniguchi, M.; Ikai, T., Jap. P. 8171010 (1981) [Chem. Abstr., 1981, 95, 127428].
- 55- Oda, H.; Masaki, Y.; Nagashima, H.; Imai, E.; Ohira, K., Jap. P. 631445282 (1988) [Chem. Abstr., 1988, 109, 170450].
- 56- Buhle, E.L.; Moore, A. M.; Wiselogle F. Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1943, 65, 29.
- 57- Sparrapan, R. "*Estudo das Reações da Monotosilhidrazona de Furila e Compostos Análogos na Presença de Alumina Básica*". Tese de Mestrado, Universidade Estadual de Campinas 1989.
- 58- (a) Hoffman R. V.; Shechter H. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 5940. (b) Hoffman, R. V.; Shechter, H. *J. Org. Chem.* 1974, 19, 2939. (c) Meyers, A. I. "*Heterocycles in Organic Synthesis*" John Wiley e Sons, New York. London. Sydney. Toronto, 1974, 221. (d) Hoffman R. V.; Orphanides G. G.; Shechter H. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 7927. (e) Hoffman, R. V.; Shechter H. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 7934. (f) Saito, K.; Ishihara H. *Heterocycles* 1986, 24, 1291. (g) Saito, K.; Ishihara, H. *Heterocycles* 1986, 26, 1891. (h) Kirmse, W.; Lelgemann, R.; Friedrich, K. *Chem. Ber.* 1991, 124, 1853.
- 59- (a) Cauquis, G.; Divisia, B.; Rastoldo M.; Reverdy, G. *Bull. Soc. Chim. France* 1971, 8, 3022. (b) Trahanovsky, W. S.; Park, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 5412. (c) Nwaji, M. N.; Onyiriuka, O. S. *Tetrahedron Lett.* 1974, 26, 2255. (d) Trahanovsky, W. S.; Park, M. *J. Org. Chem.* 1974, 39, 1448. (e) Padwa, A.; Wisnieff, T. J.; Walsh, E. J. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 299.
- 60- Kascheres, C. "*Espectroscopia de Massa de α -Cetosilhidrazonas e *p*-Toluenosulfonilhidrazina; Pirólise de *p*-Toluenosulfonilhidrazina*" Tese de Mestrado, Universidade Estadual de Campinas 1975.

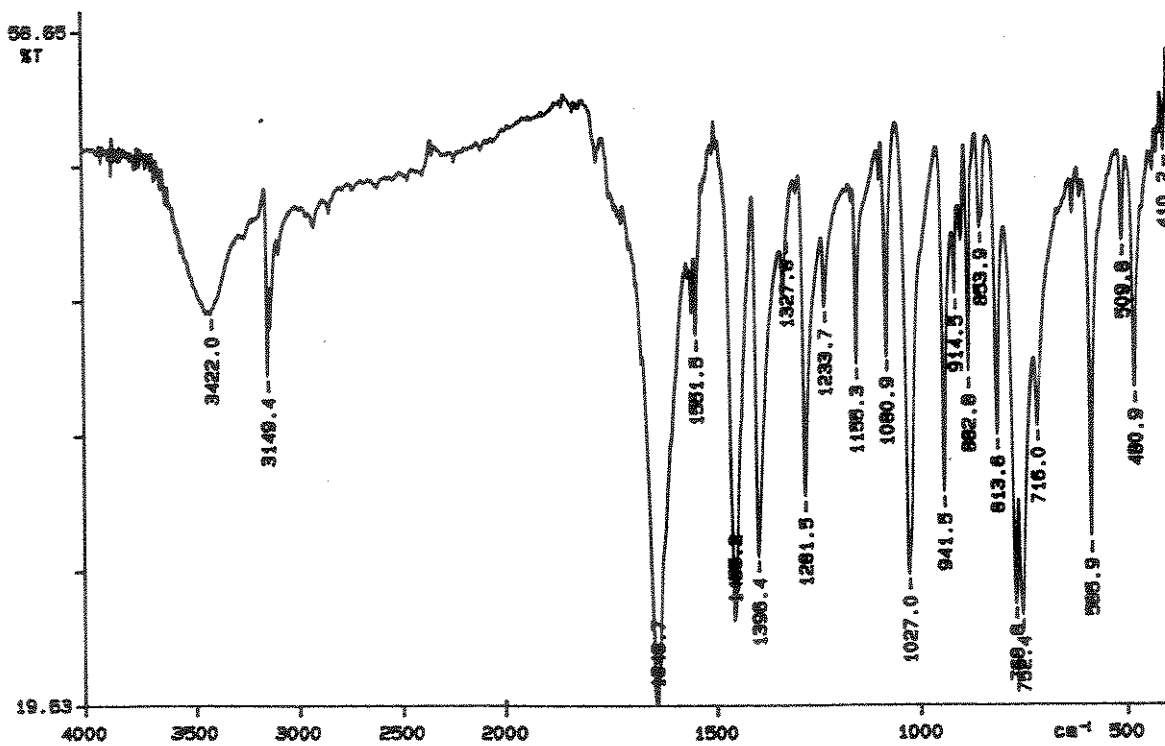
- 61- Morrison, R. T. "Química Orgânica" 8 ed. Lisboa, Fundação Calouste Gubbenkon 1986, 1506.
- 62- Vogel, A. I. "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry" 4 ed. New York, Longman 1978, 806.
- 63- (a) Breslow, R. J. *Amer. Chem. Soc.* 1957, 79, 1762. (b) Breslow, J. J. *Amer. Chem. Soc.* 1958, 80, 3719. (c) Breslow, R.; McNelis, E. J. *Amer. Chem. Soc.* 1959, 81, 3080. (d) Breslow, R. J. *Amer. Chem. Soc.* 1960, 82, 2394. (e) Miesal J. J.; Bantle, G.; Votaw, R. G.; Rosner, I. A.; Sable, H. Z. *J. Biol. Chem.* 1971, 246, 5213. (f) Takamizawa, A.; Hirai, K.; Hamashima Y.; Matsumoto, S. *Tetrahedron Lett.* 1967, 5071. (g) Takamizawa, A.; Hirai, K.; Hamashima Y.; Matsumoto S.; Ishiba, T. *Chem. Pharm. Bull.* 1968, 16, 1210. (h) Stetter, H.; Ramsch, R. Y.; Kuhlmann, H. *Synthesis* 1976, 29, 733. (i) Fournier, J. *Bull. Soc. Chim. France*, 1988, 5, 854.
- 64- Rubega, C. C. C. "Estudo por espectrometria de massa de *α*-cetohidrazonas e compostos relacionados" Tese de Mestrado, Universidade Estadual de Campinas 1984.
- 65- Reviews; Foulon, J. P. *Bulletin de L'union des Physiciens* 1982, 143.
- 66- Normant, J. F. *Bull. Soc. Chim. France* 1969, 3, 1001.
- 67- Mahan, B.M.; Myers, R. j. "Química um curso universitário" 4 ed. Edgard Blücher Ltda 1991.
- 68- Breitmaier, E.; Voeter, W. "Carbon-13 N.M.R. Spectroscopy" 3 ed. Verlay Chimie, 1987.
- 69- (a) Kozikowski, A. P.; Sugiyana, K.; Springer, J. P. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 7428 (b) Moriconi, E. J.; Murray, J. J. *J. Org. Chem.* 1964, 29, 3577 (c) Crossley, M. L.; Dreisbach, P. F.; Hoffmann, C. M.; Parker, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74, 573.

- 70- Galeffi, C.; Marini-Betollo, G.B.; Vecchi, D. *Gazz. Chim. Ital.* **1975**, *107*, 1207.
- 71- (a) Joska, J.; Fajkos, J. *Collection Czechoslovak Chem. Commun* **1981**, *46*, 2751.
(b) Mori, K.; Tamura H. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 361.
- 72- Ribó, J. M.; Serra, X. *Monatshefte für Chemie* **1986**, *117*, 185
- 73- Igeta, H.; Tsuchiya, T.; Kaneko, C.; Suzuki, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, *21*, 125.
- 74- Jackman, L. M.; Sternhell, S. "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry", 2 ed. Oxford, Pergamon **1969**, 333.
- 75- Toda, F.; Oshima, T.; Ishida Y.; Takehira, Y.; saito, K.; Tanaka, K. "Handbook of ¹³CNMR Spectra Sankyo Publishing, Inc. Japan, **1981**, pp 150.
- 76- Huisgen, R.; Bronberger, F. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 61.
- 77- (a) Hafner, K.; Schmid, F. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *51*, 5101.
(b) Hafner, K.; Schmid, F. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *51*, 5105.
- 78- Dennis, N.; Katritzky, A. R.; Rittner, R. *J. C. S. Perkin I* **1976**, *21*, 2329.
- 79- Keeney, M. *Anal. Chem.* **1957**, *29*, 1489.
- 80- Dewar, M. J. S.; Zebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. *P. J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902.

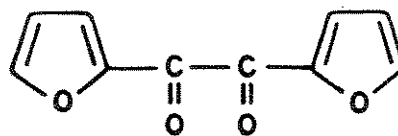
81a- (a) Asbrink, L.; Fridh, C.; Lindholm, E. *Chem. Phys. Lett.* 1977, 52, 63. (b) Asbrink, L.; Fridh, C.; Lindholm, E. *Chem. Phys. Lett.* 1977, 52, 69. (c) Asbrink, L.; Fridh, C.; Lindholm, E. *Chem. Phys. Lett.* 1977, 52, 72. (d) Lindholm, E.; Asbrink, L. "Molecular Orbitals and Their Energies Studies by the Semiempirical HAM Method" Springer-verlag, Berlin 1985. (e) Rossman, M.A.; Leonard, N.J.; Urano, S.; LeBreton, P.R. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 3884.

82- Friedman, L.; Little, R. L.; Reichle, W.R. *Org. Syn. Coll.* 1973, 5, 1055.

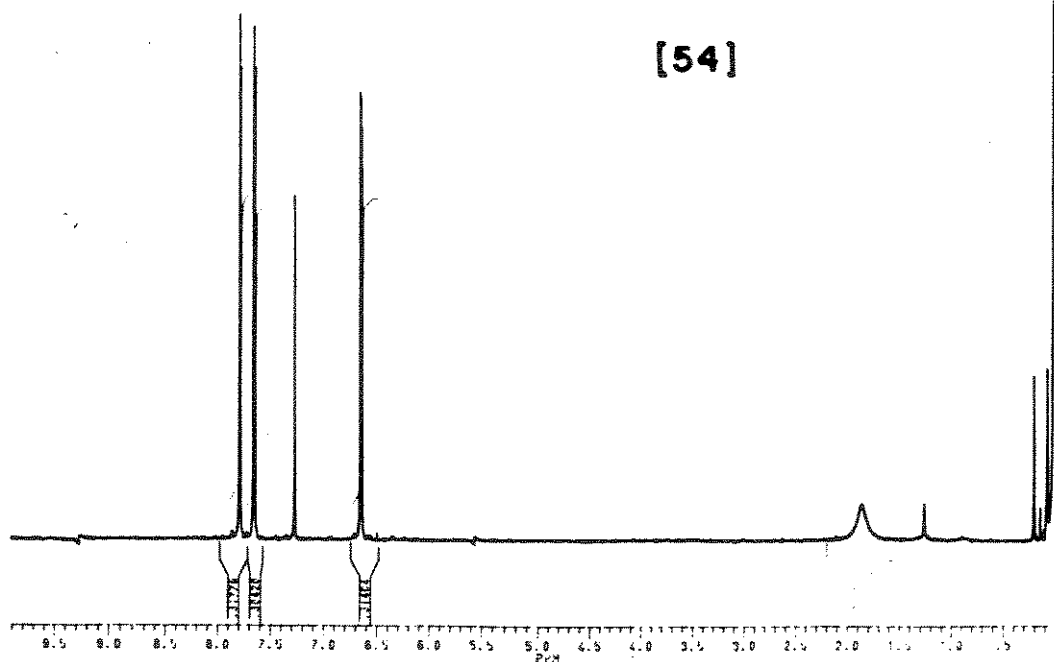
ESPECTROS



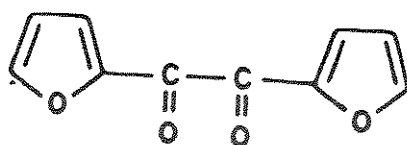
Espectro 01 - IV (KBr) do composto [54].



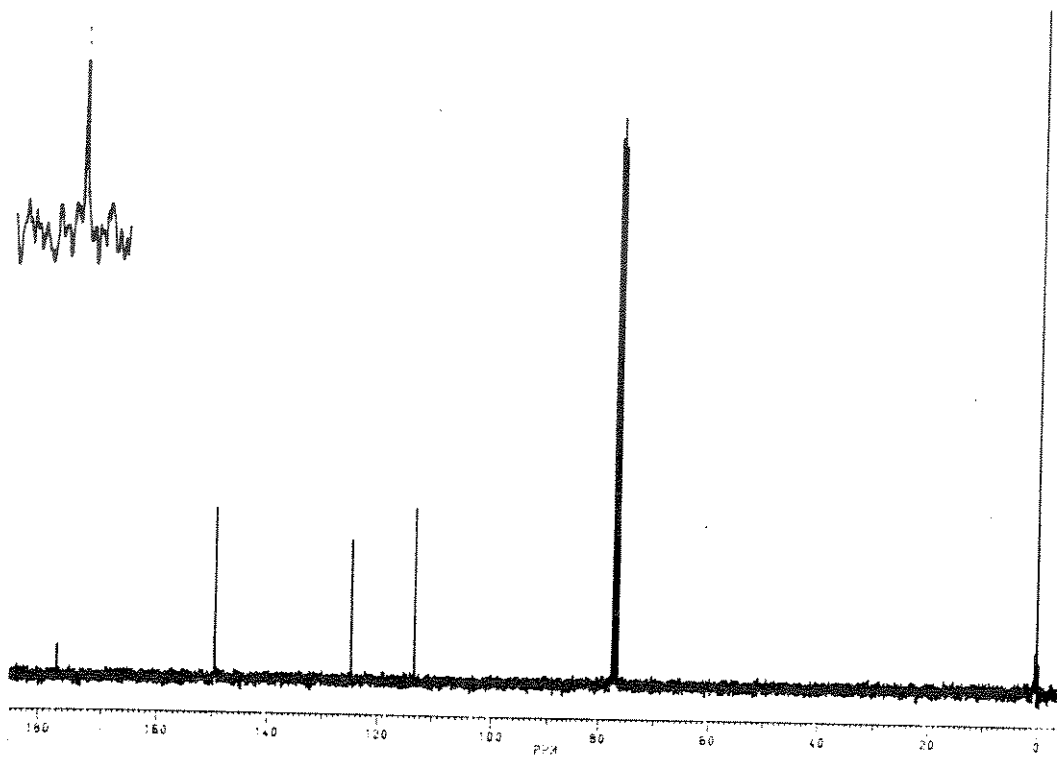
[54]



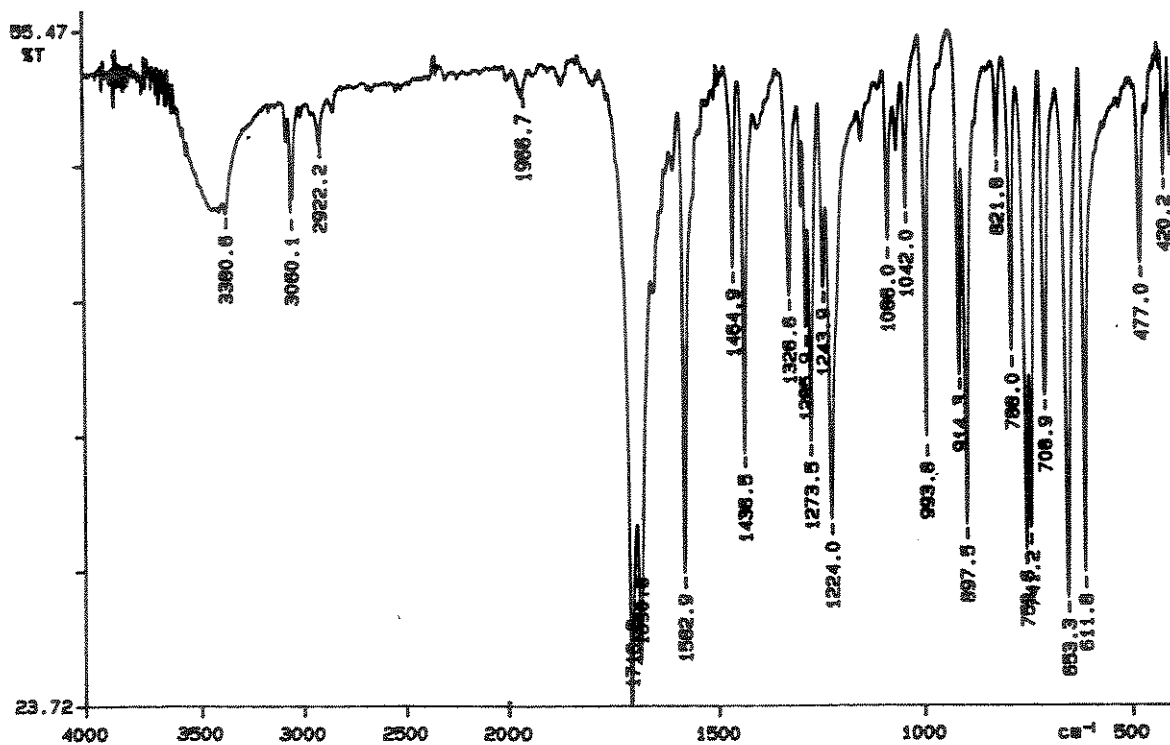
Espectro 02 - RMN¹H (CDCl₃-TMS) do composto [54].



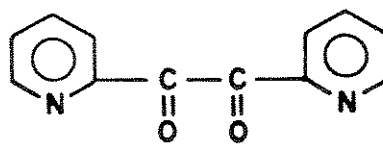
[54]



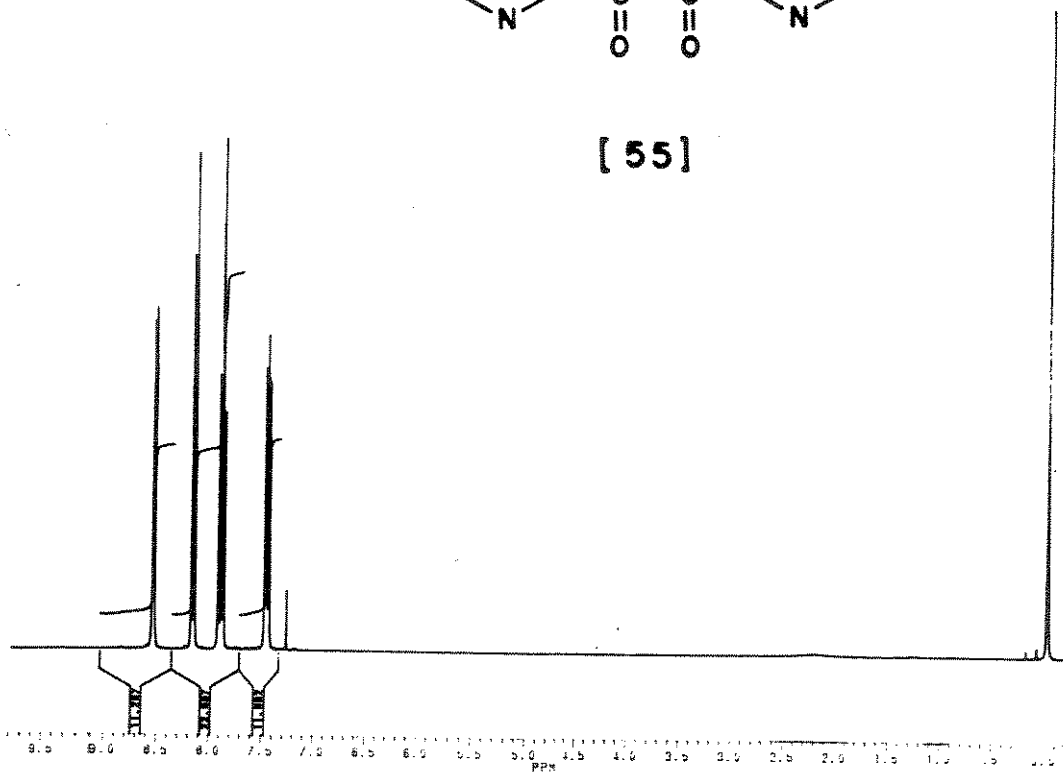
Espectro 03 - RMN¹³C (CDCl₃-TMS) do composto [54].



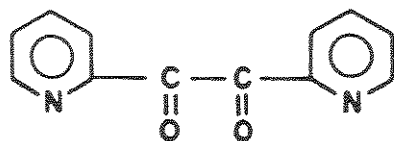
Espectro 04 - IV (KBr) do composto [55].



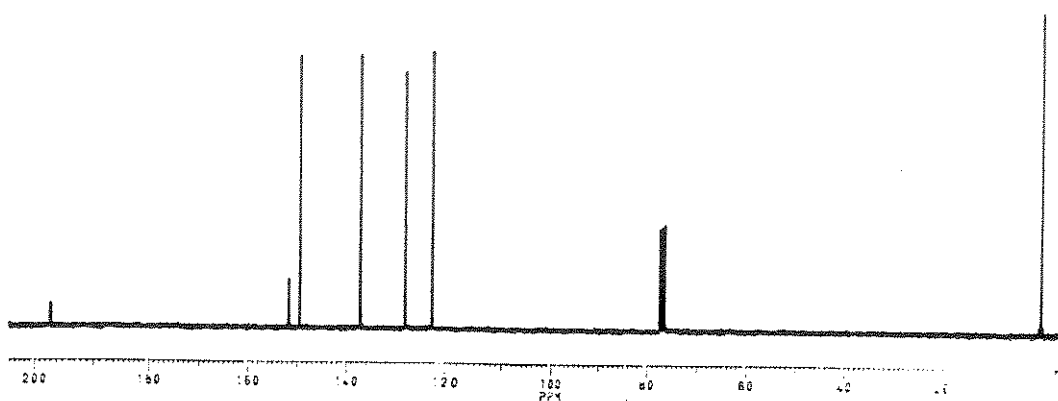
[55]



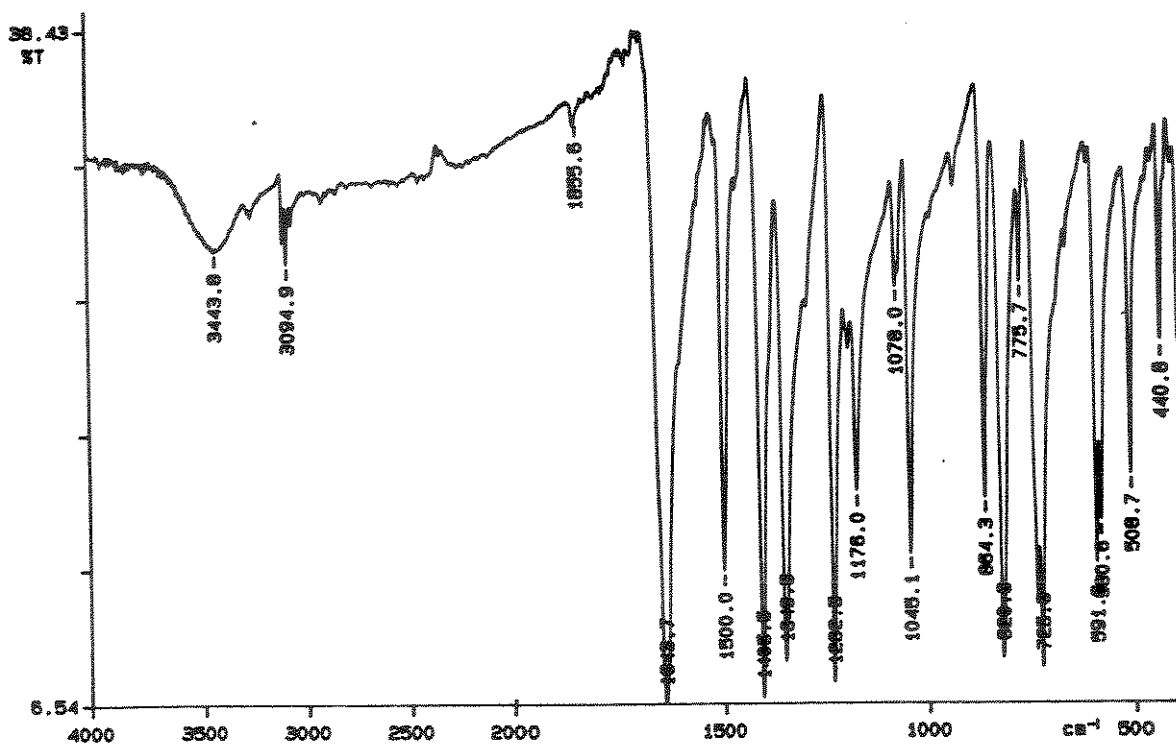
Espectro 05 - RMN¹H (CDCl₃-TMS) do composto [55].



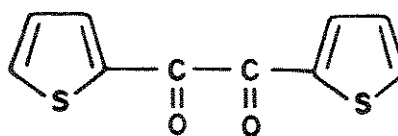
[55]



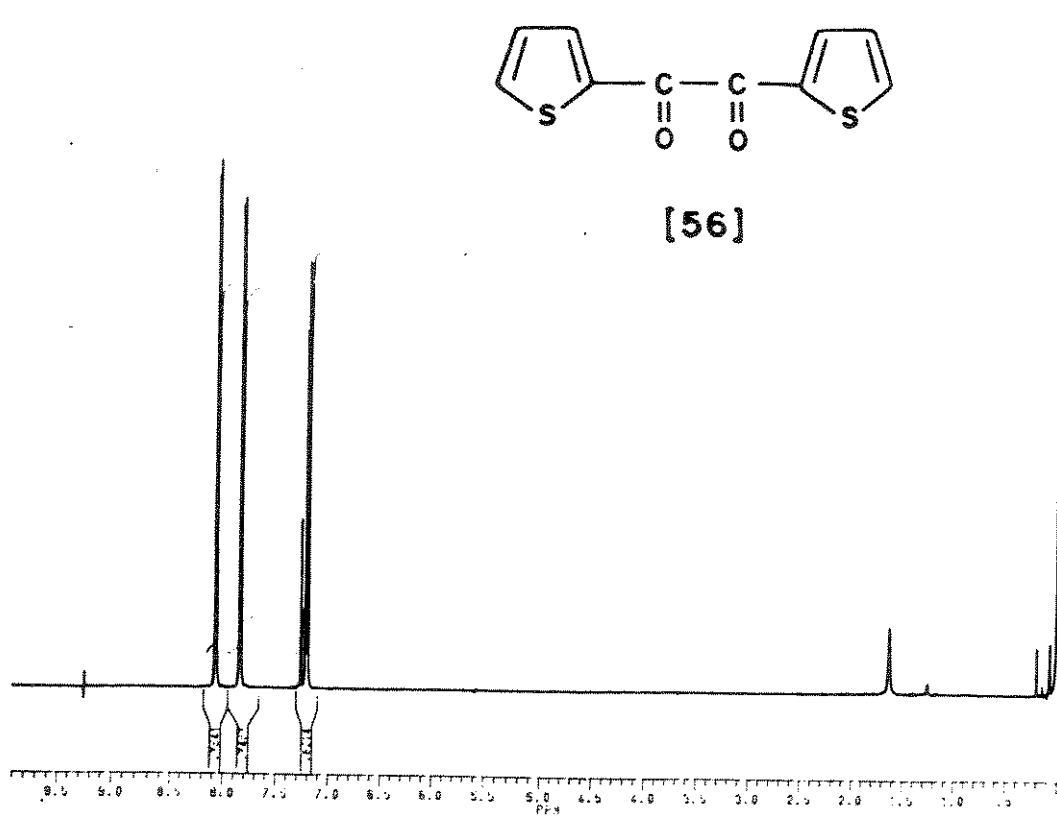
Espectro 06 - RMN ^{13}C (CDCl_3 -TMS) do composto [55].



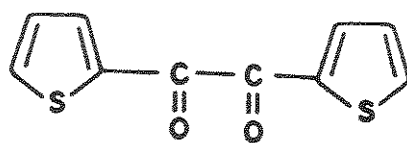
Espectro 07 - IV (KBr) do composto [56].



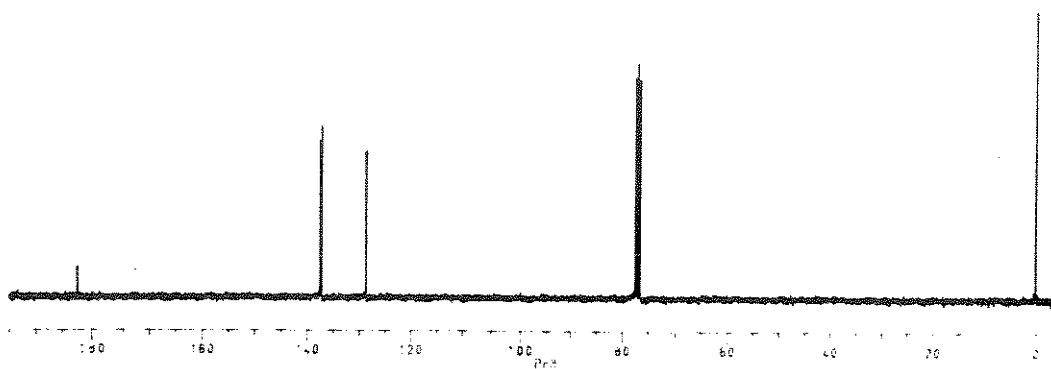
[56]



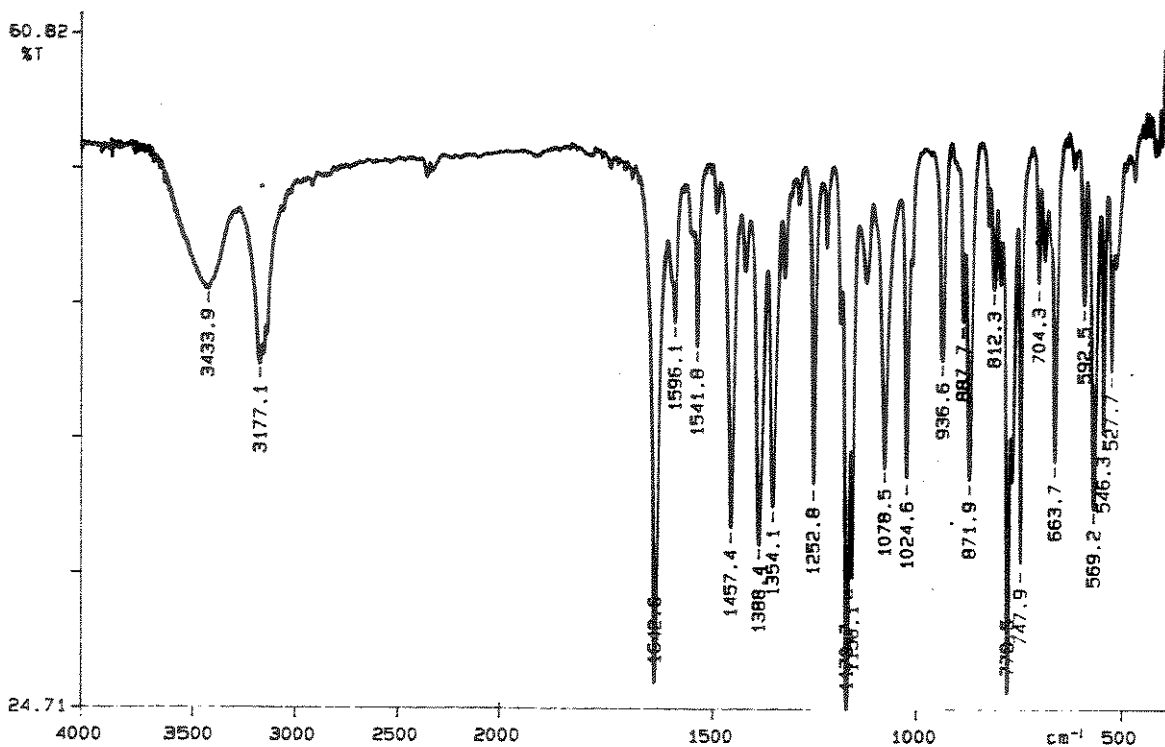
Espectro 08 - RMN¹H (CDCl₃-TMS) do composto [56].



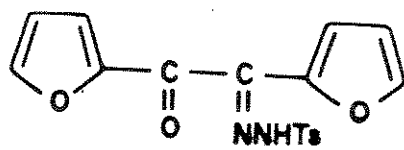
[56]



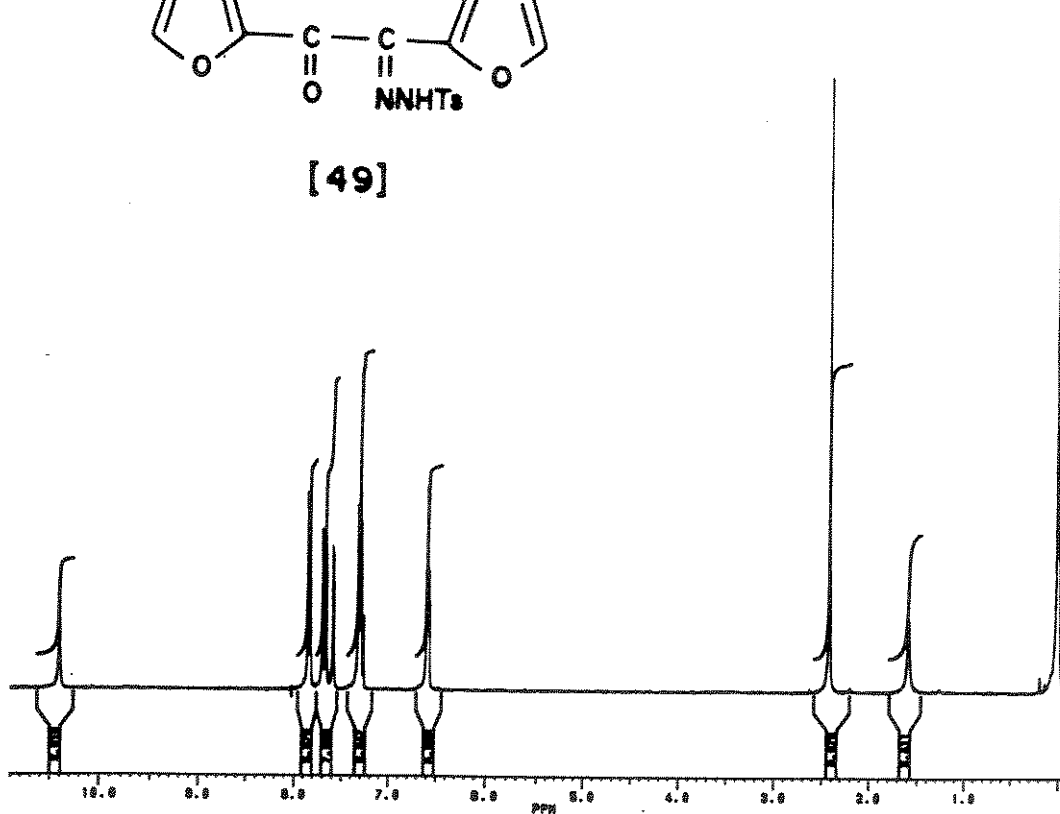
Espectro 09 - RMN ^{13}C (CDCl_3 -TMS) do composto [56].



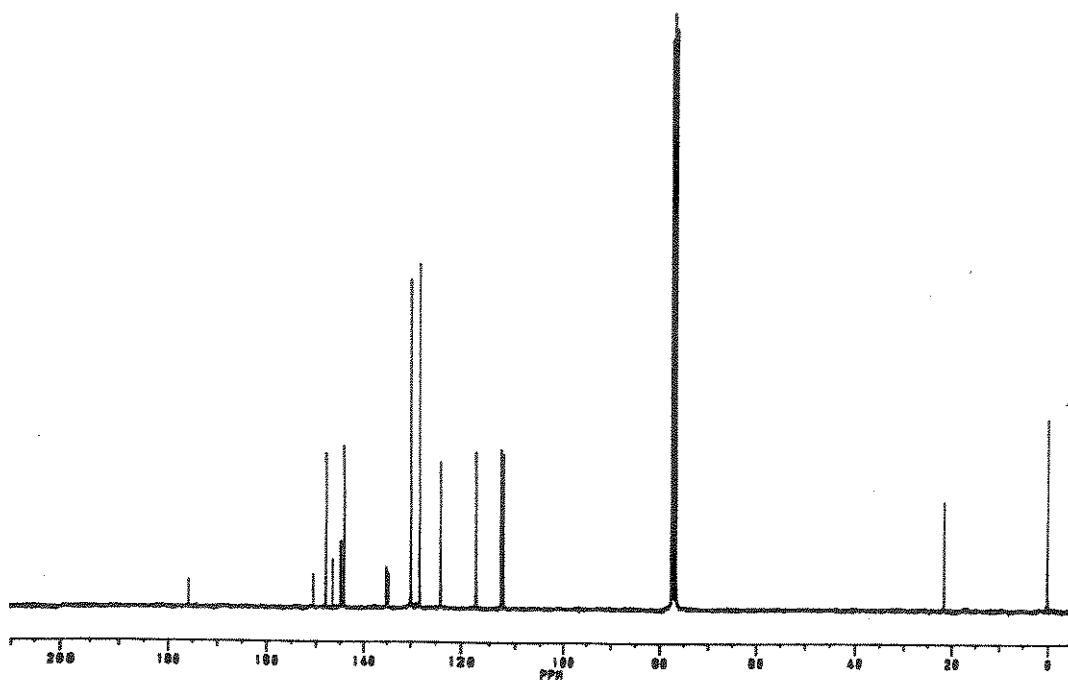
Espectro 10 - IV (KBr) do composto [49].



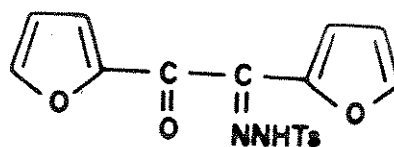
[49]



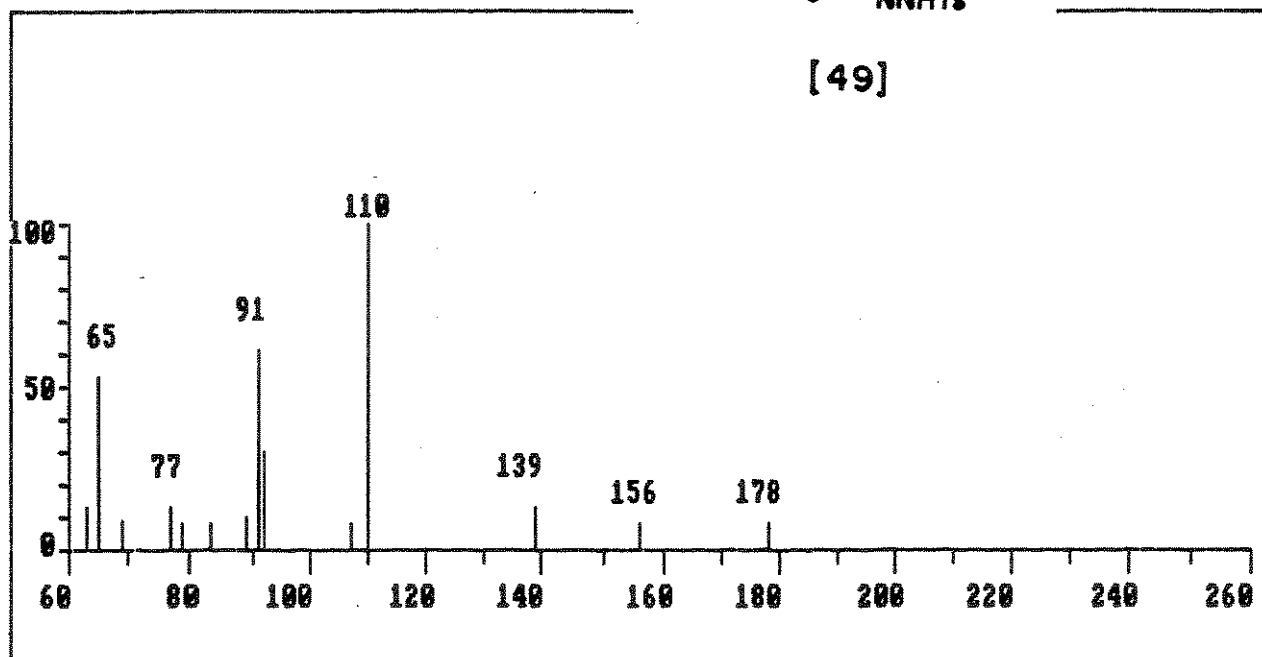
Espectro 11 - RMN¹H (CDCl₃-TMS) do composto [49].



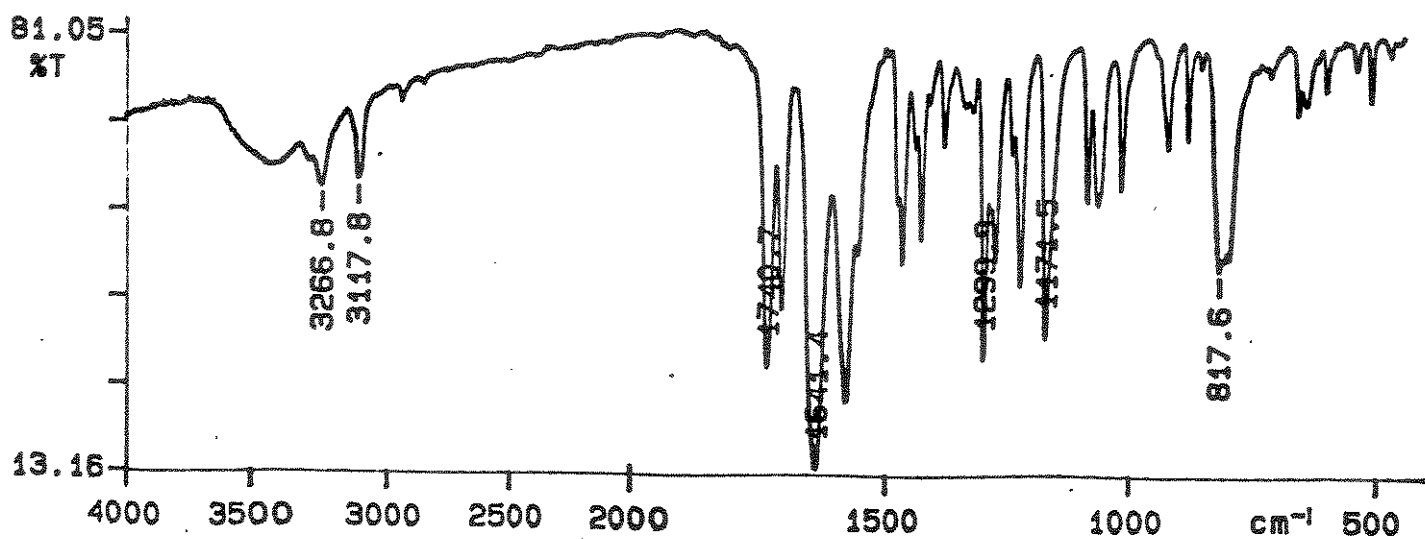
Espectro 12 - RMN¹³C (CDCl₃-TMS) do composto [49].



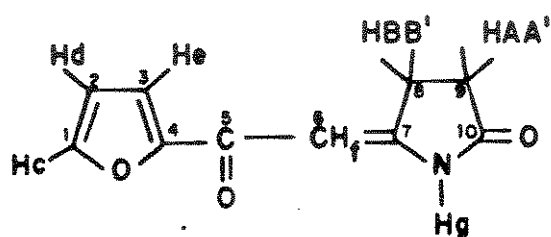
[49]



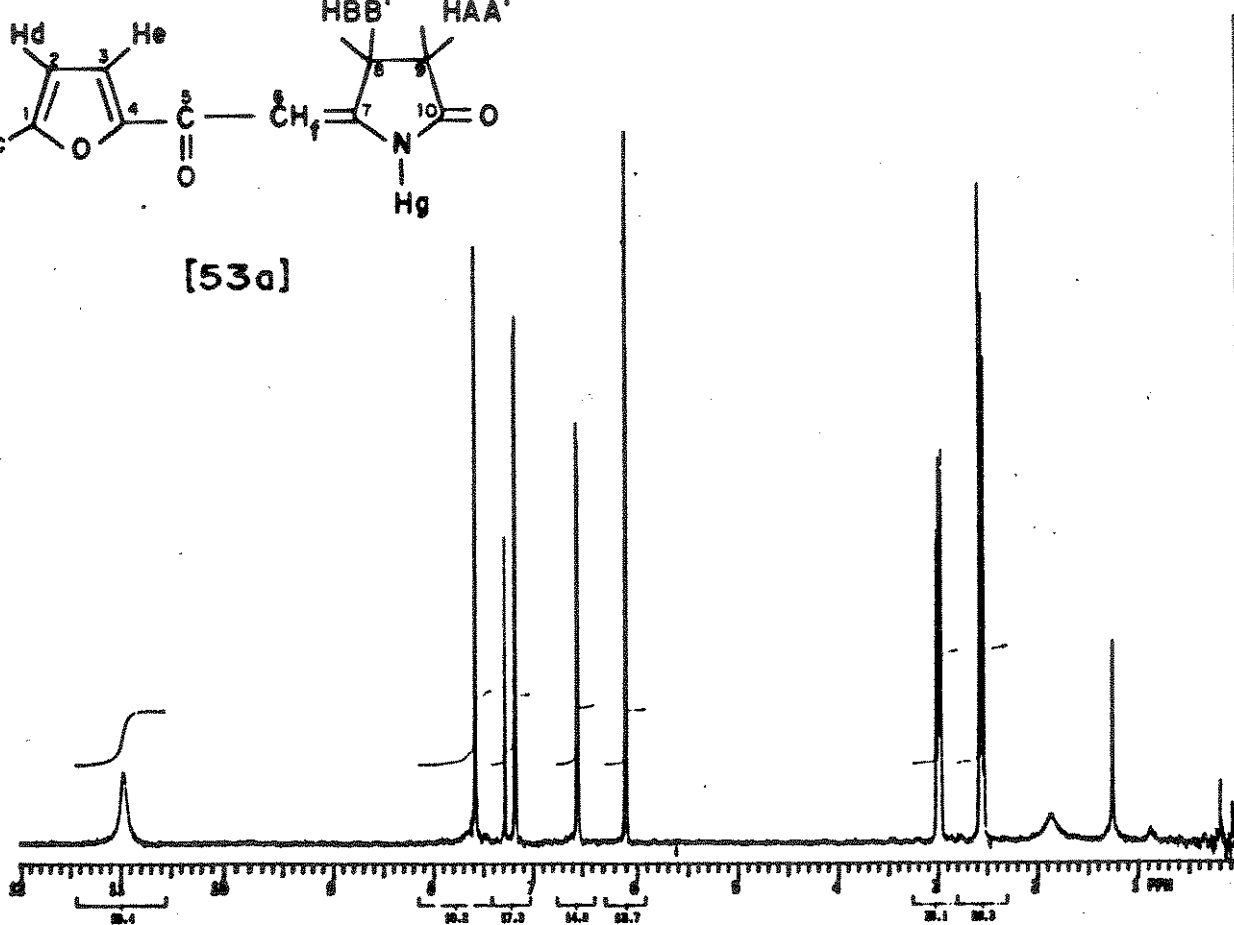
Espectro 13 - e.m. do composto [49].



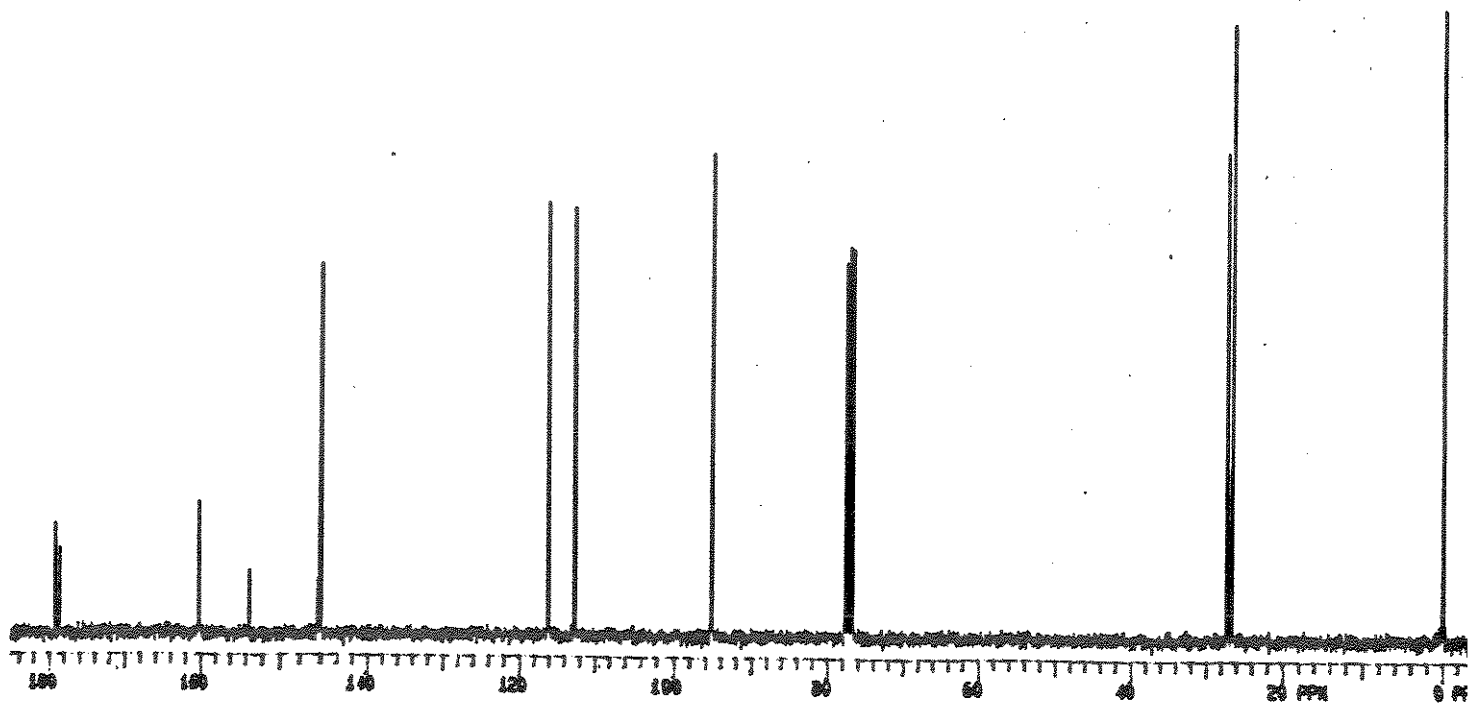
Espectro 14 - IV (KBr) do composto [53a].



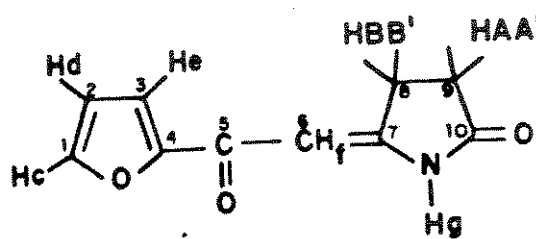
[53a]



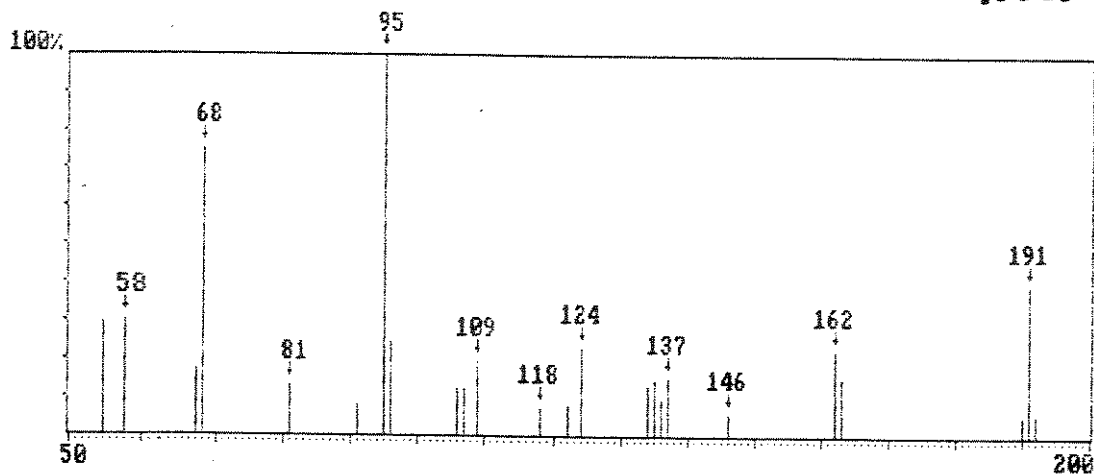
Espectro 15 - RMN¹H (CDCl₃-TMS) do composto [53a].



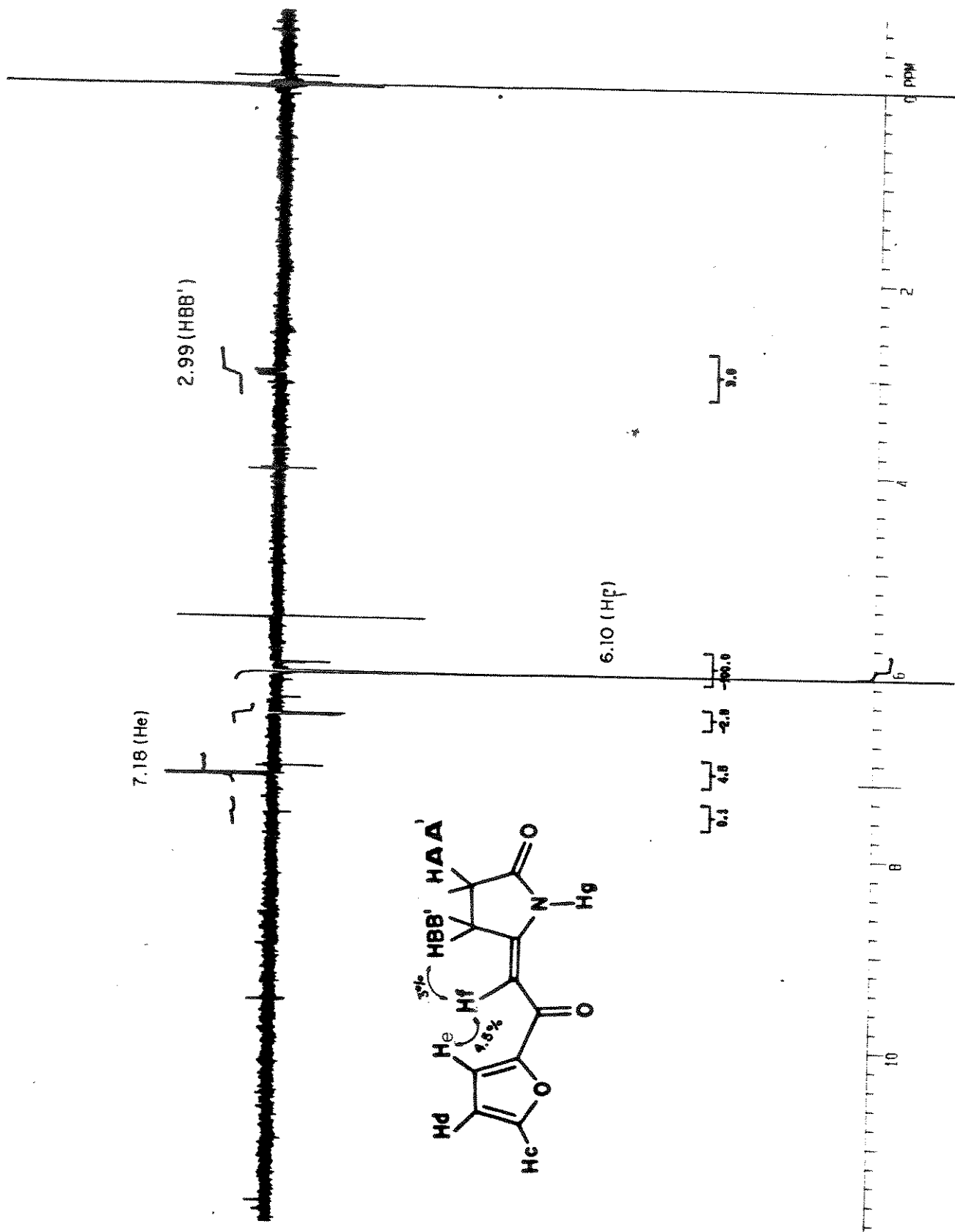
Espectro 16 - RMN ^{13}C (CDCl_3 -TMS) do composto [53a].



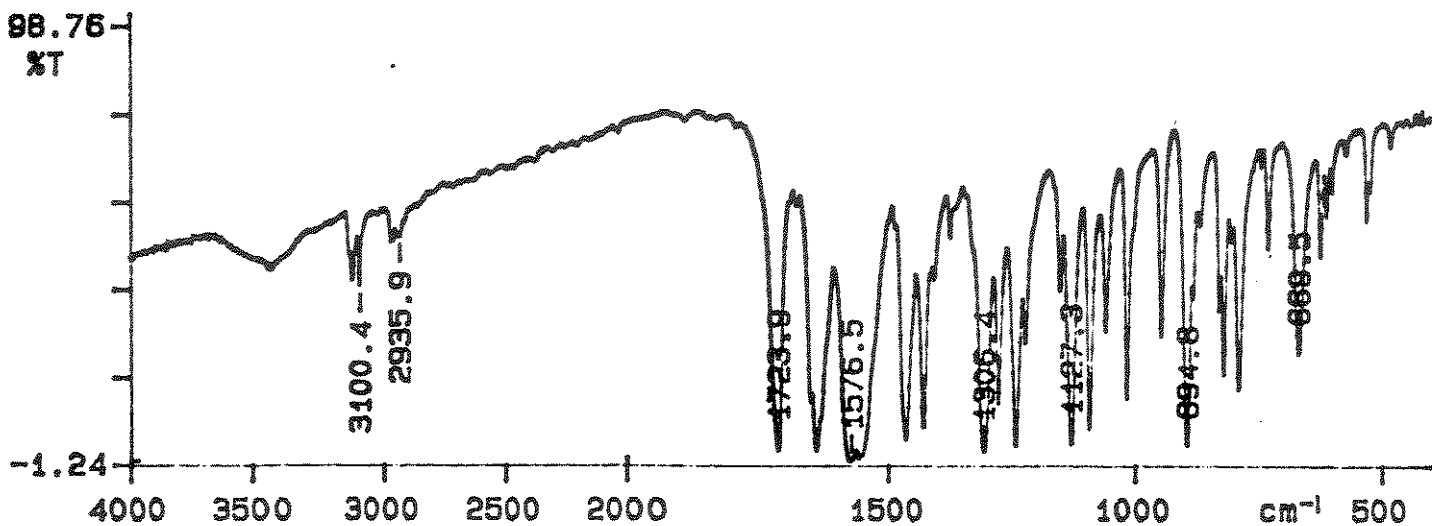
[53a]



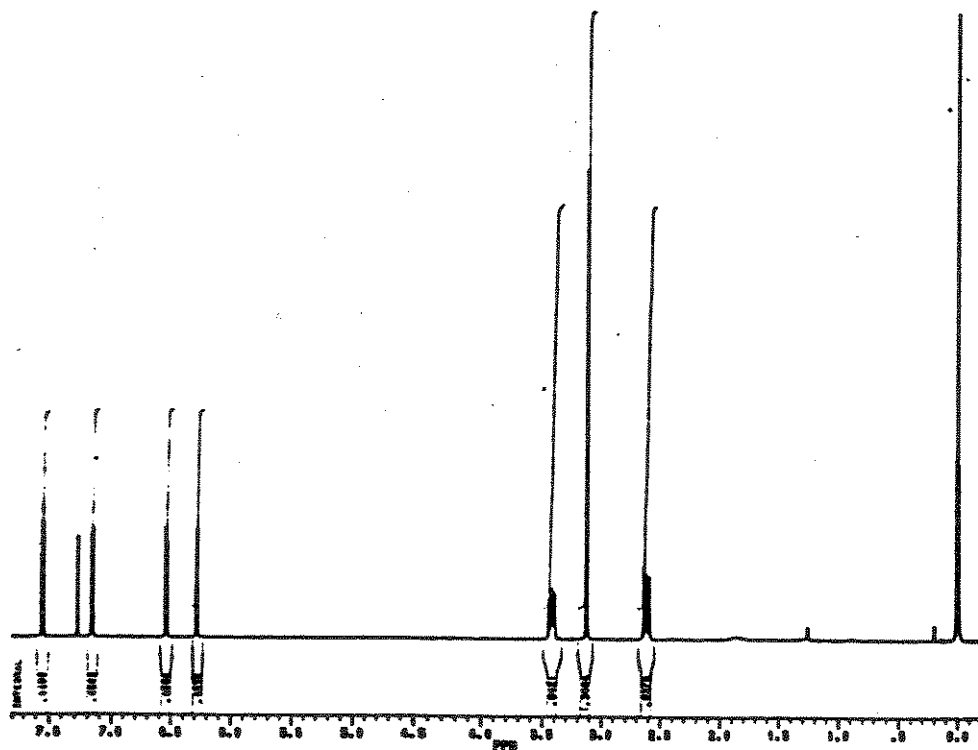
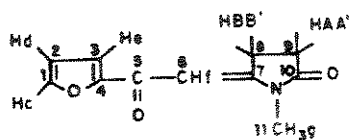
Espectro 17 - e.m. do composto [53a].



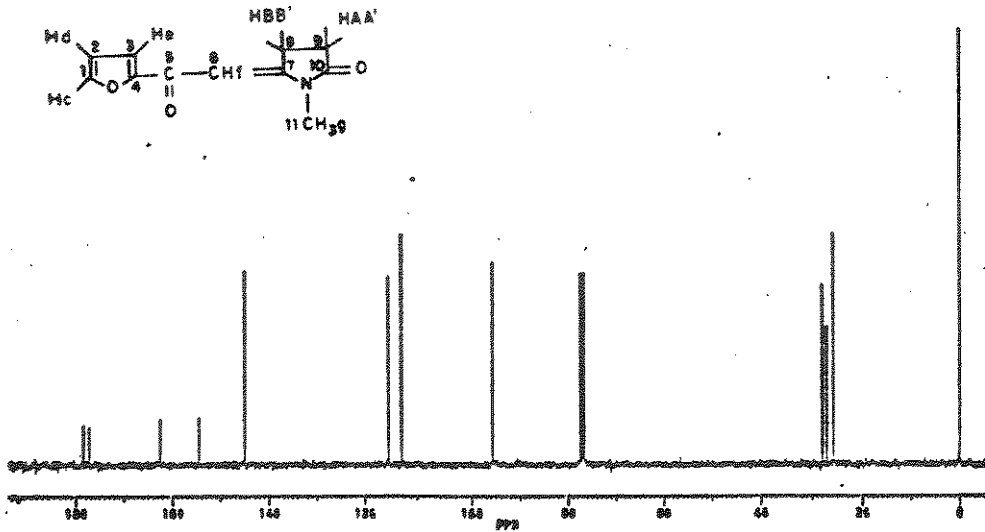
Espectro 18- NOE (CDCl₃-TMS) do composto [53a] irradiado em δ 6.10.



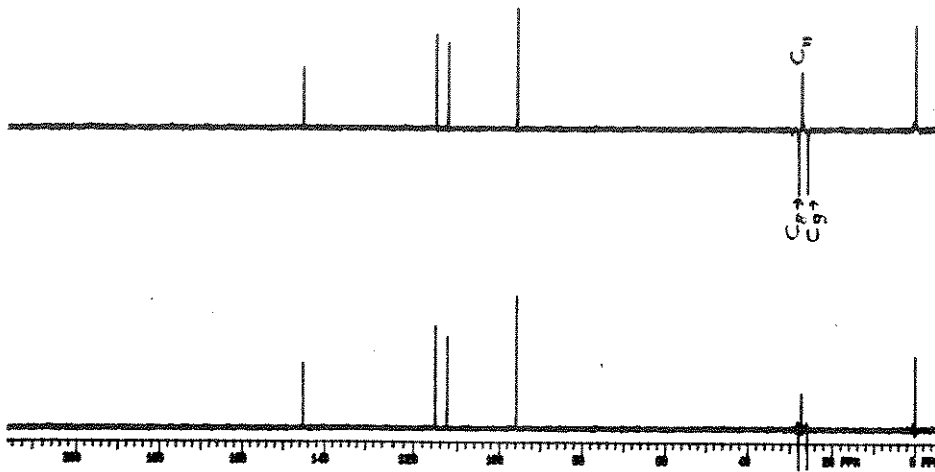
Espectro 19 - IV (KBr) do composto [53b].



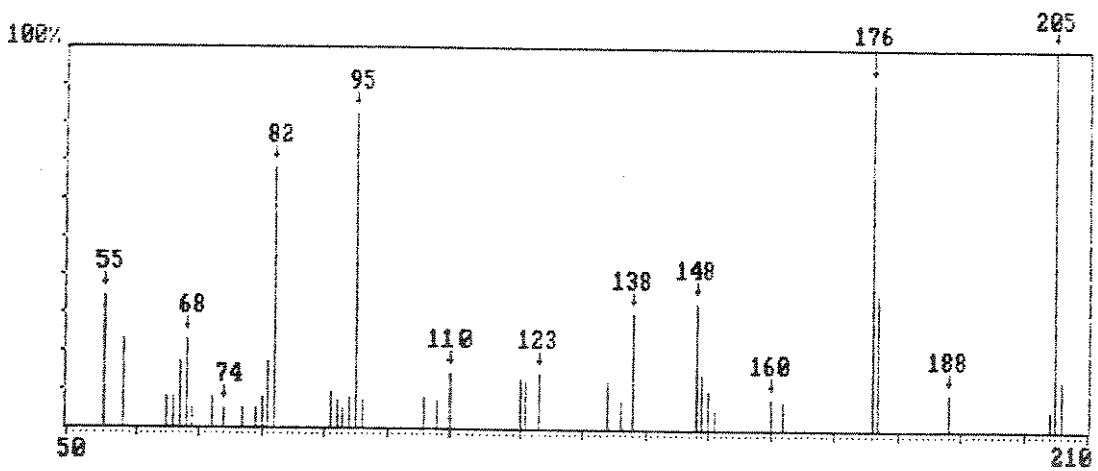
Espectro 20 - RMN¹H (CDCl₃-TMS) do composto [53b].



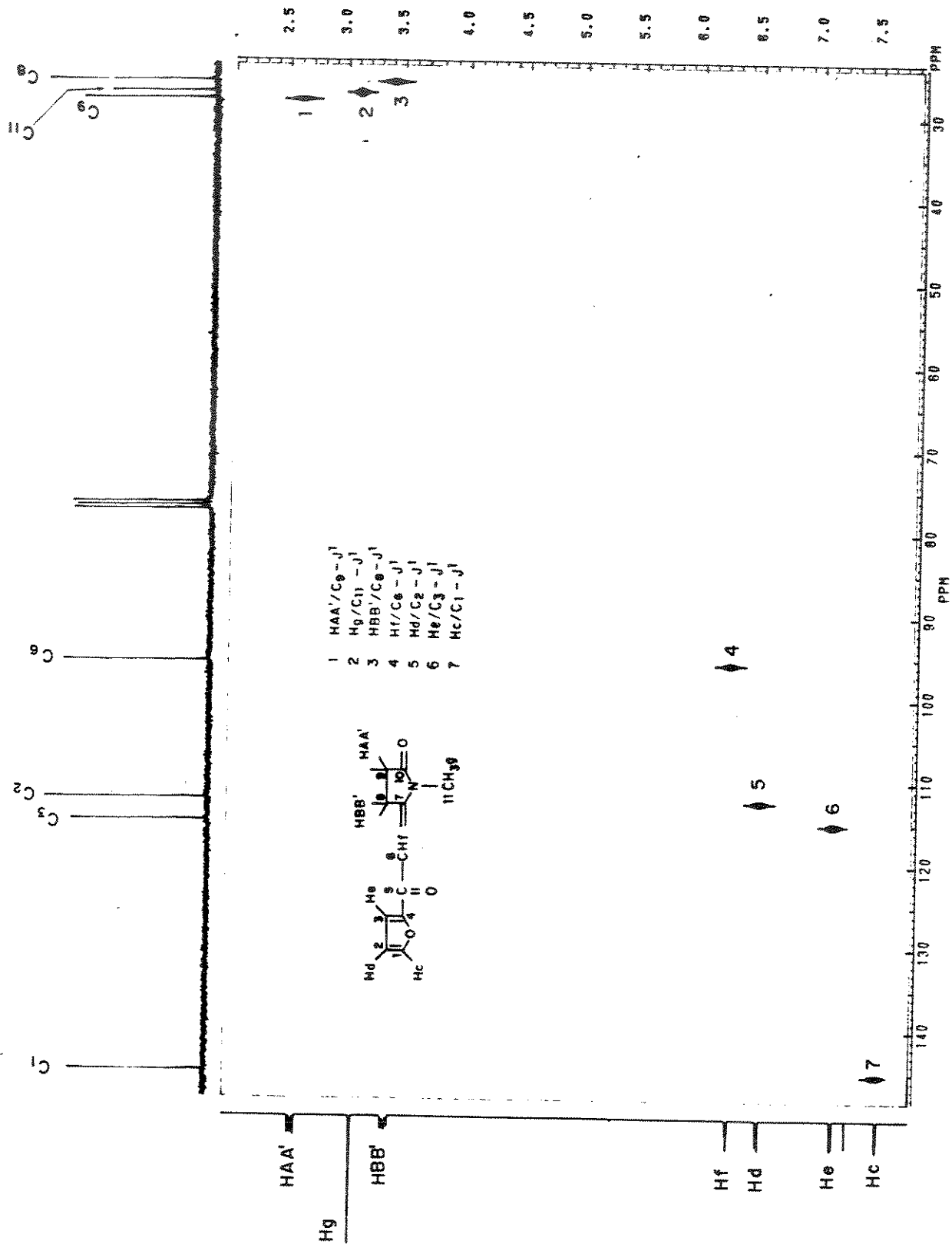
Espectro 21a - RMN¹³C (CDCl₃-TMS) do composto [53b].



Espectro 21b - DEPT (CDCl₃-TMS) do composto [53b].



Espectro 22 - e.m. do composto [53b] (70 eV).



Espectro 23 - HETERO (CDCl₃-TMS) do composto 11157.

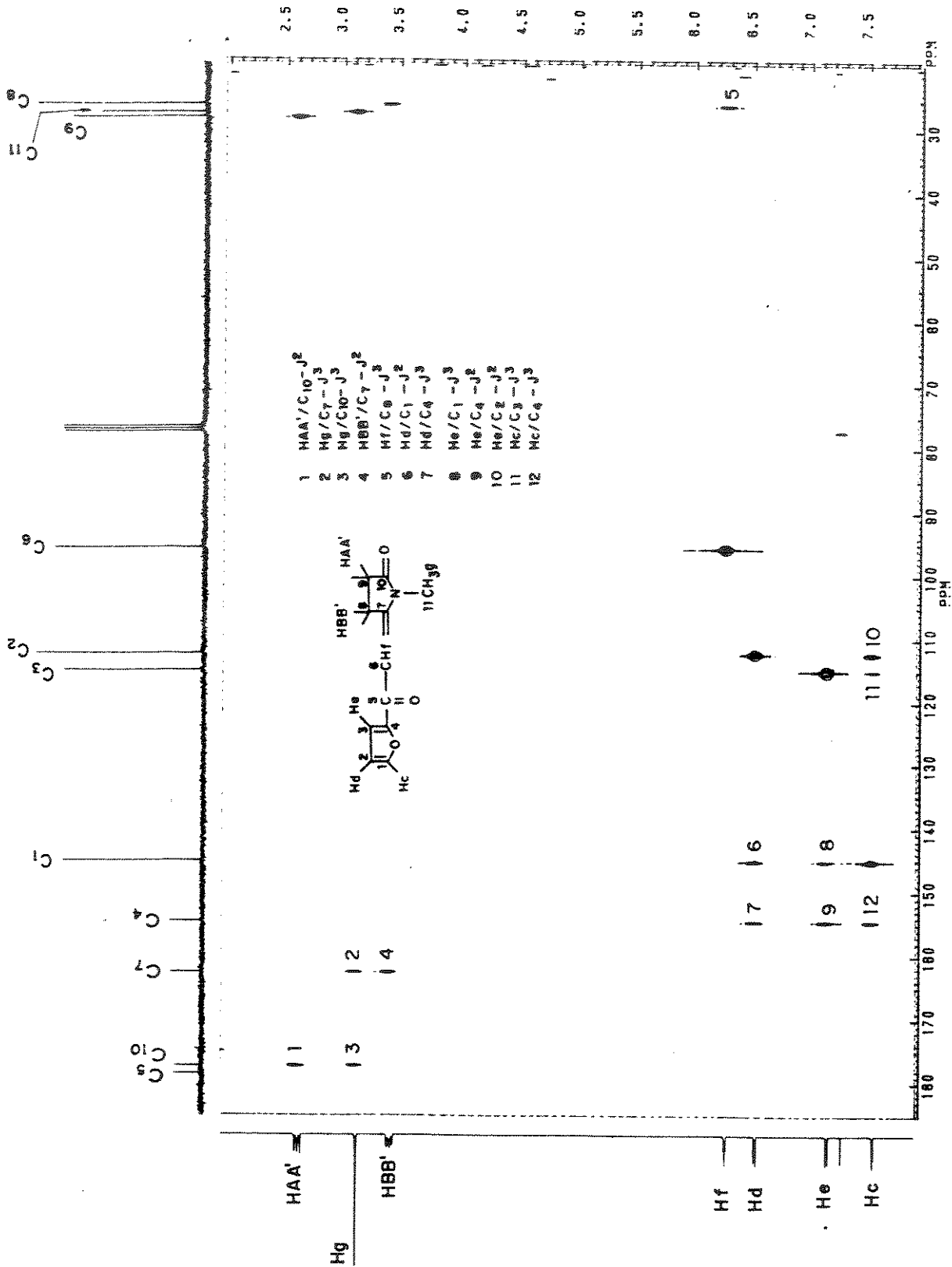
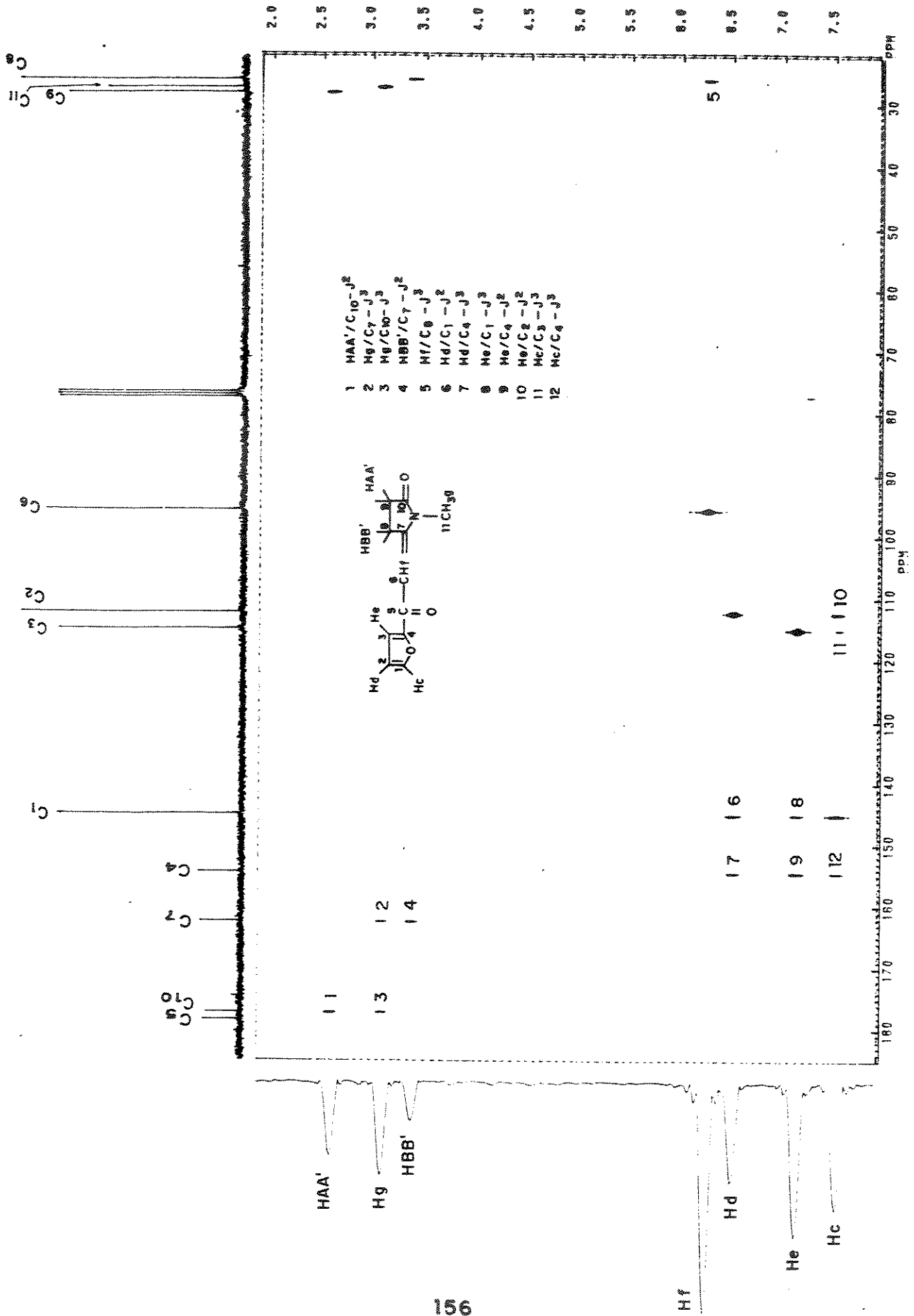
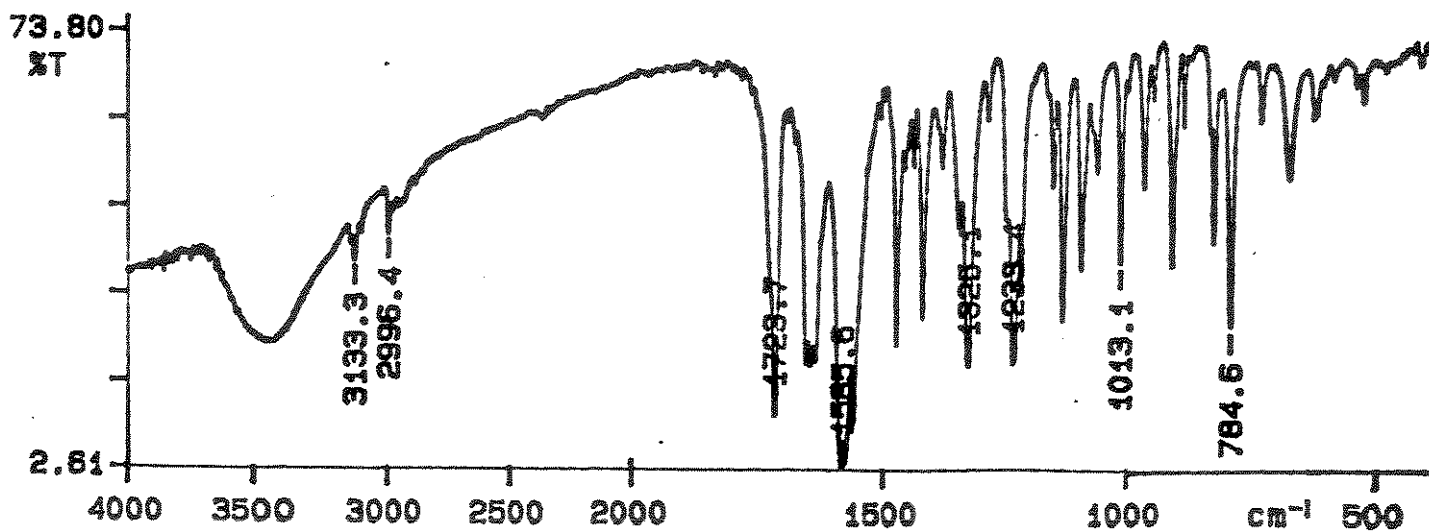


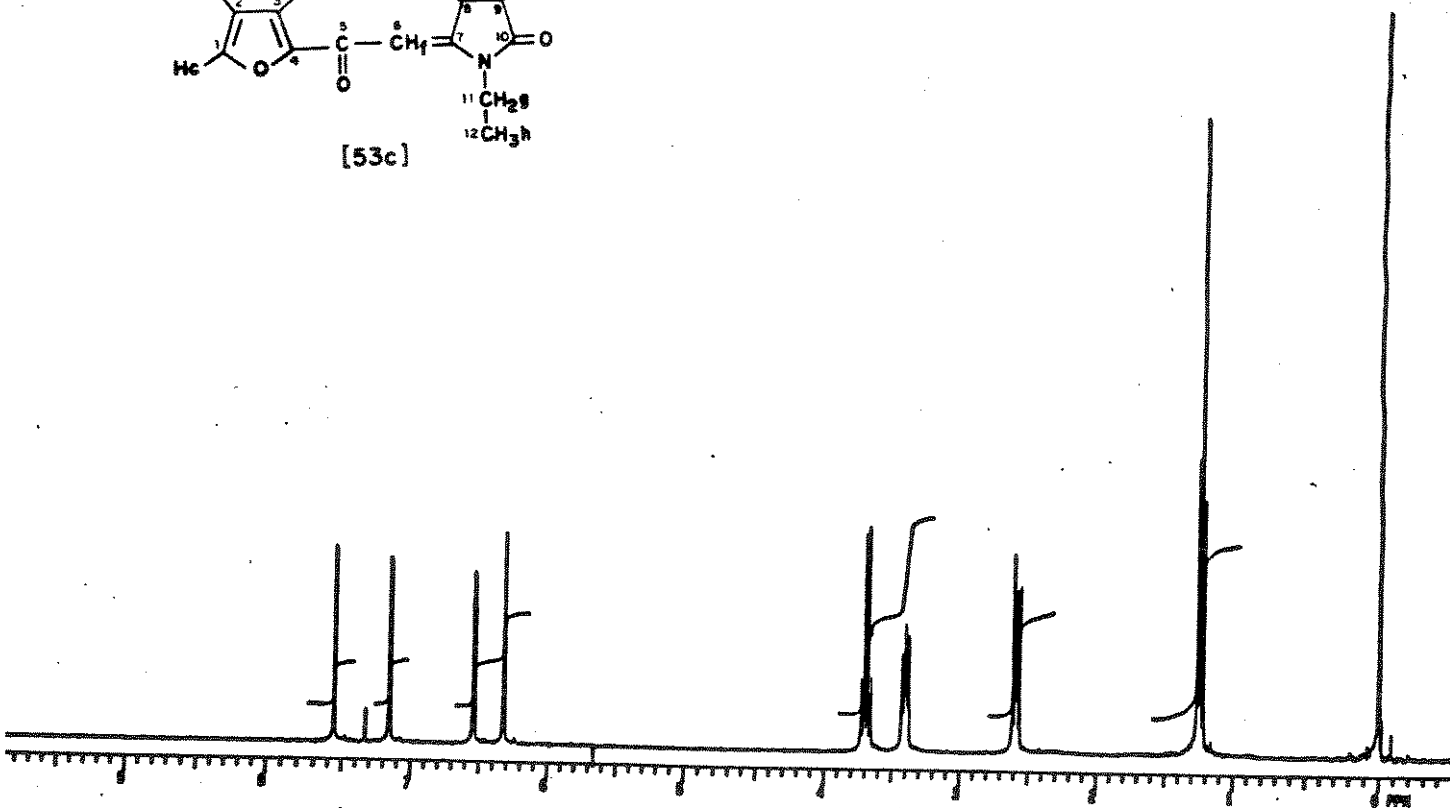
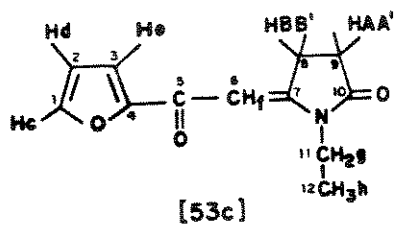
Figure 24 - NMR spectrum (200 MHz, CDCl₃) of compound 15b.



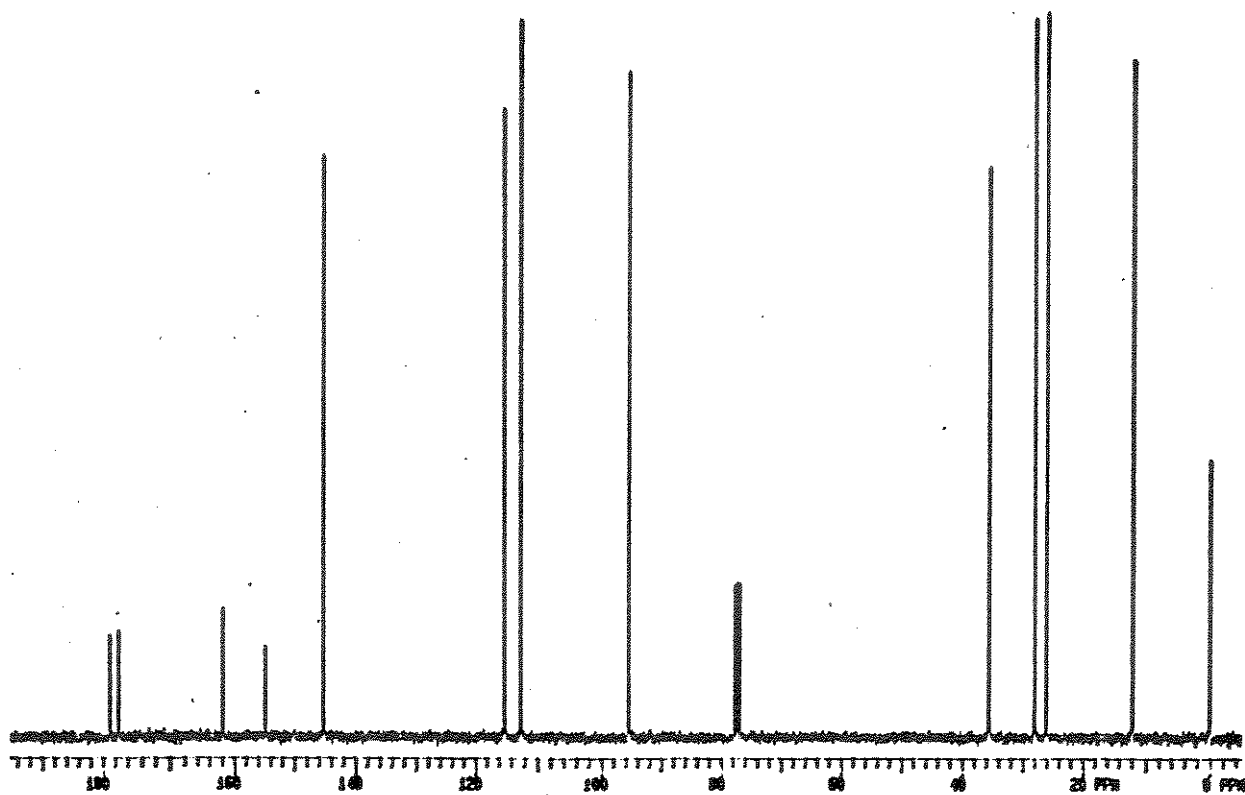
Espectro de RMN (100 MHz) (2.5 M) do composto (50) (apêndice).



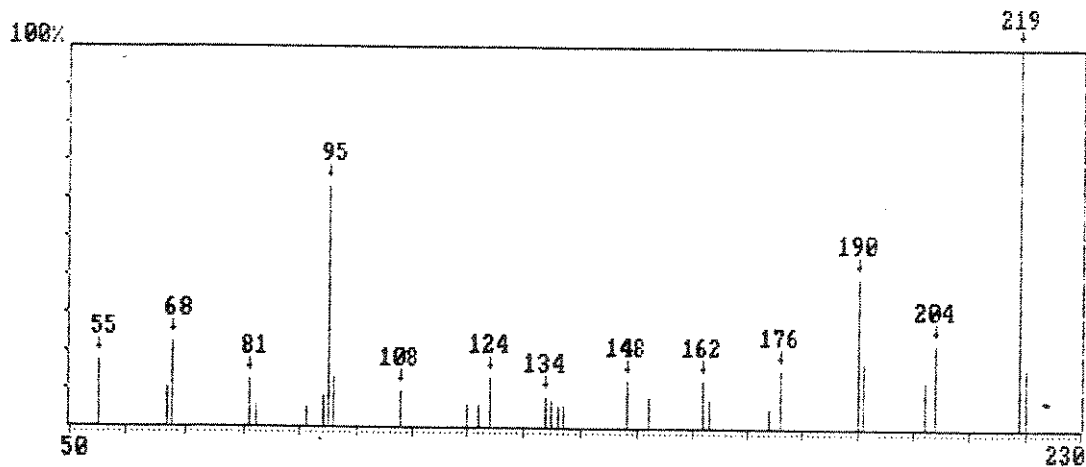
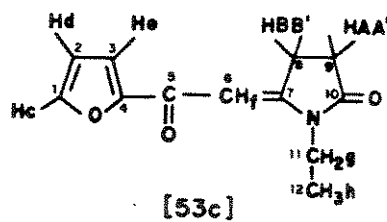
Espectro 25 - IV (KBr) do composto [53c].



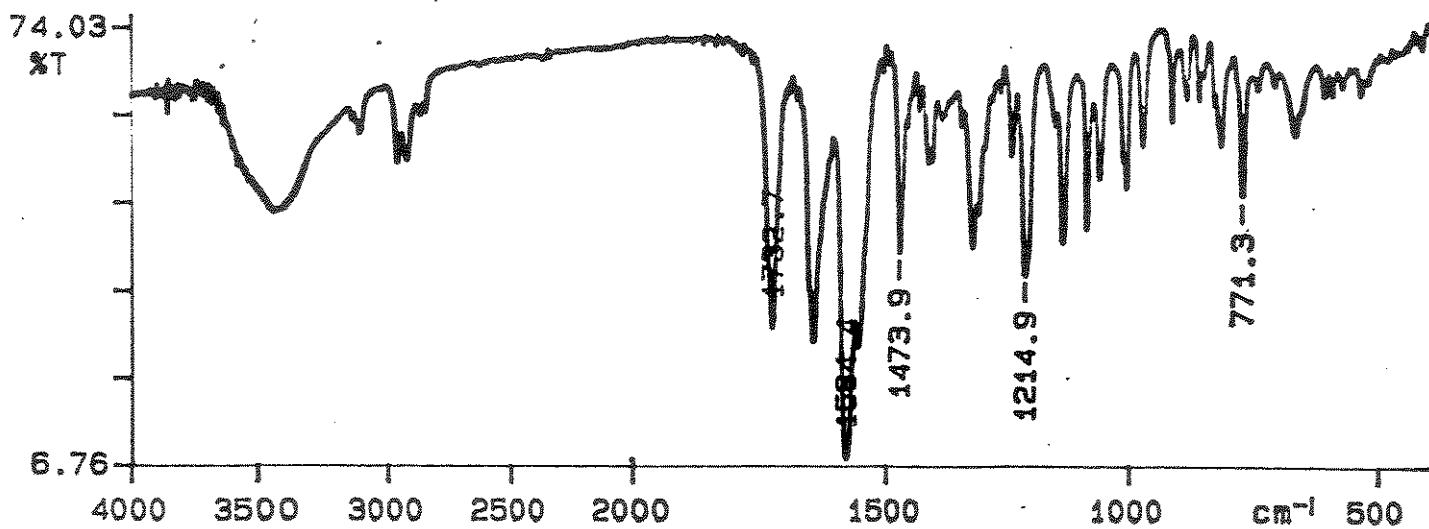
Espectro 26 - RMN¹H (CDCl₃-TMS) do composto [53c].



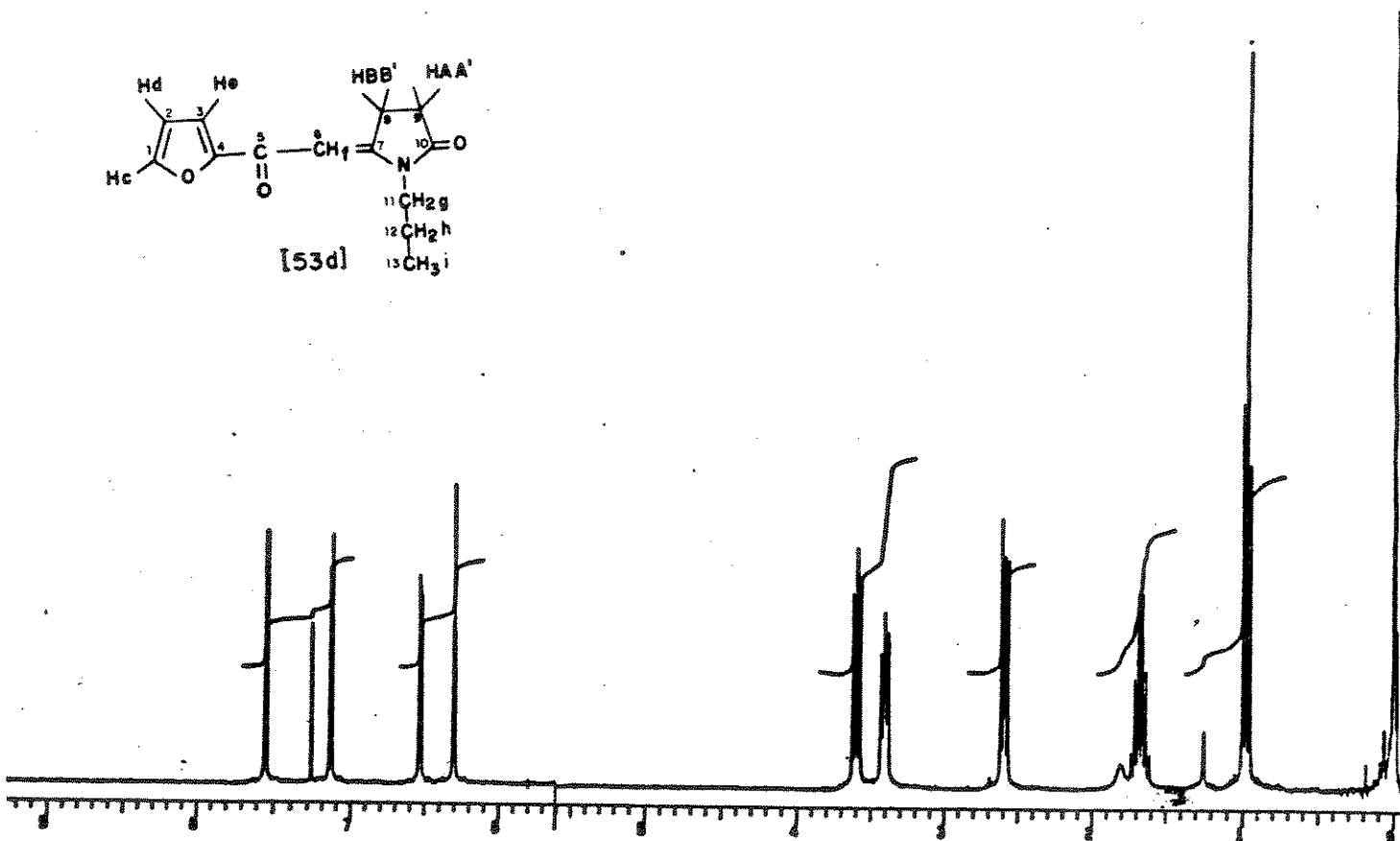
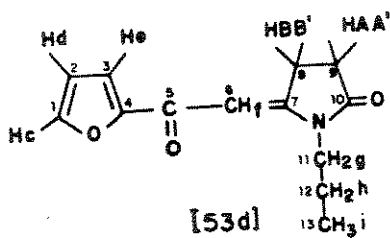
Espectro 27 - RMN¹³C (CDCl₃-TMS) do composto [53c].



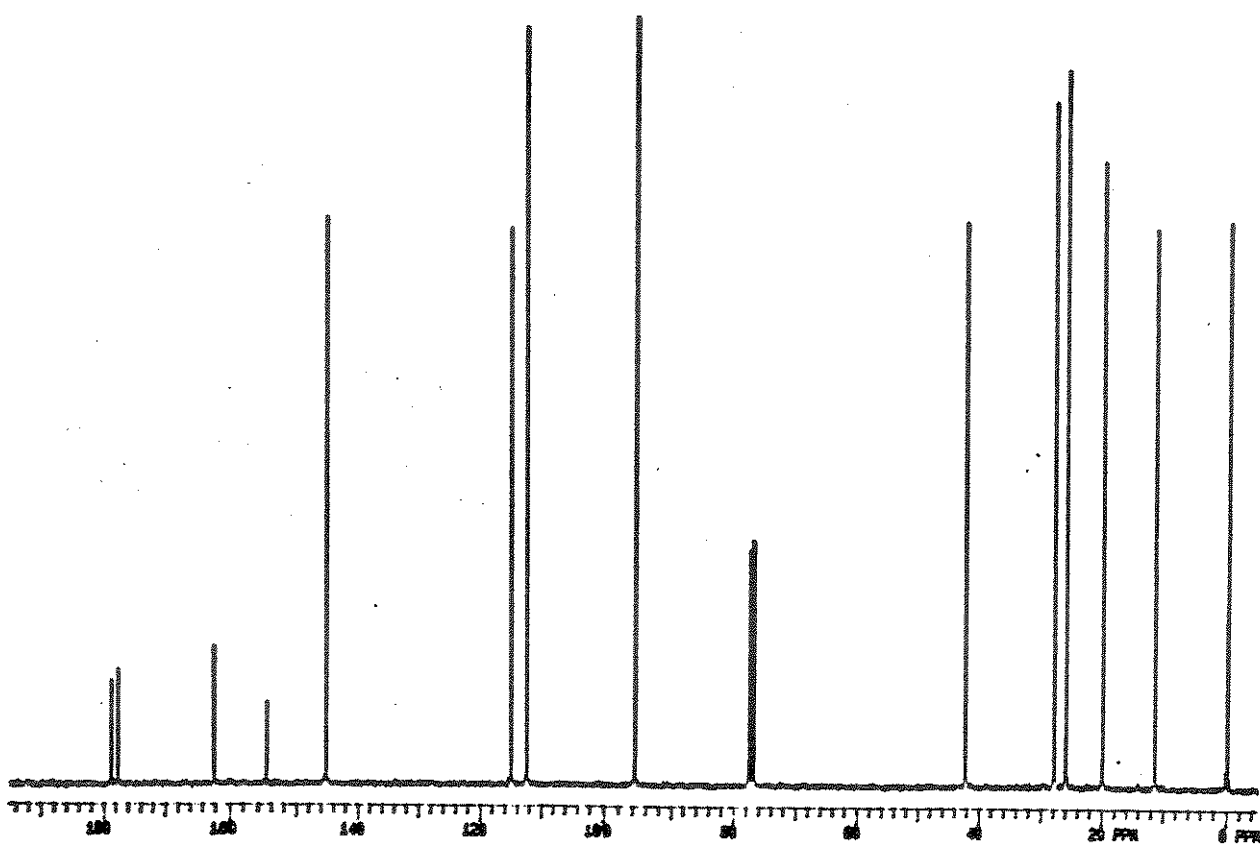
Espectro 28 - e.m. do composto [53c] (70 eV).



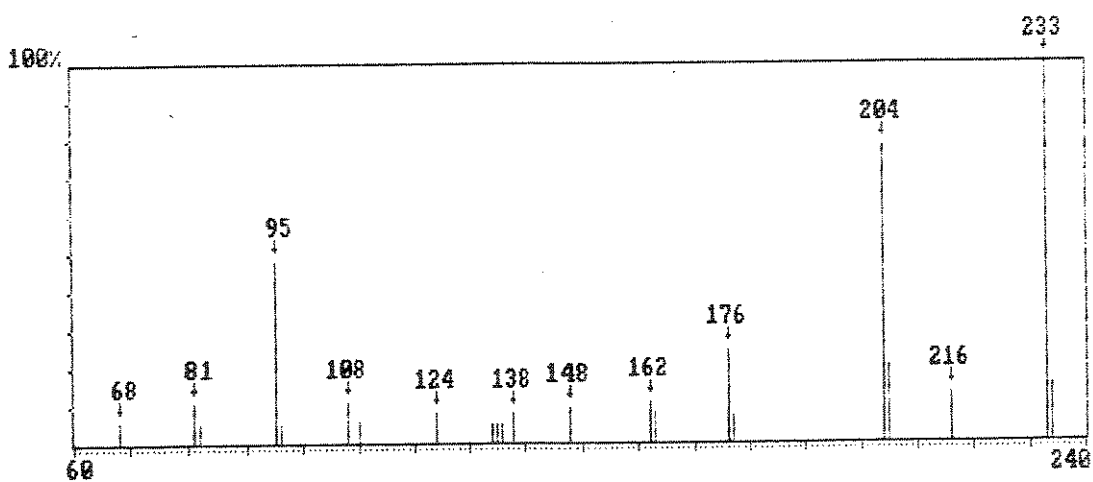
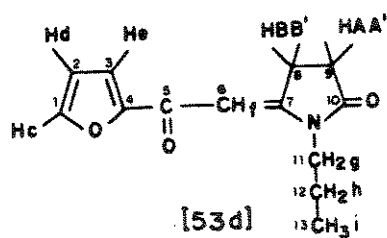
Espectro 29 - IV (KBr) do composto [53d]



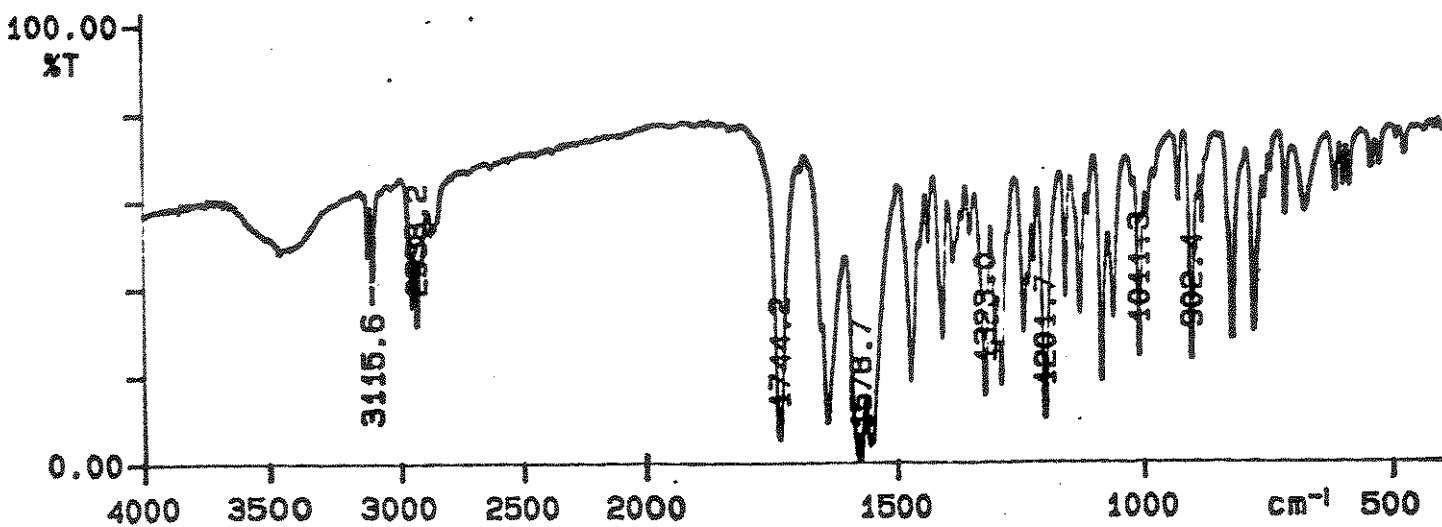
Espectro 30 - RMN¹H (CDCl₃-TMS) do composto [53d].



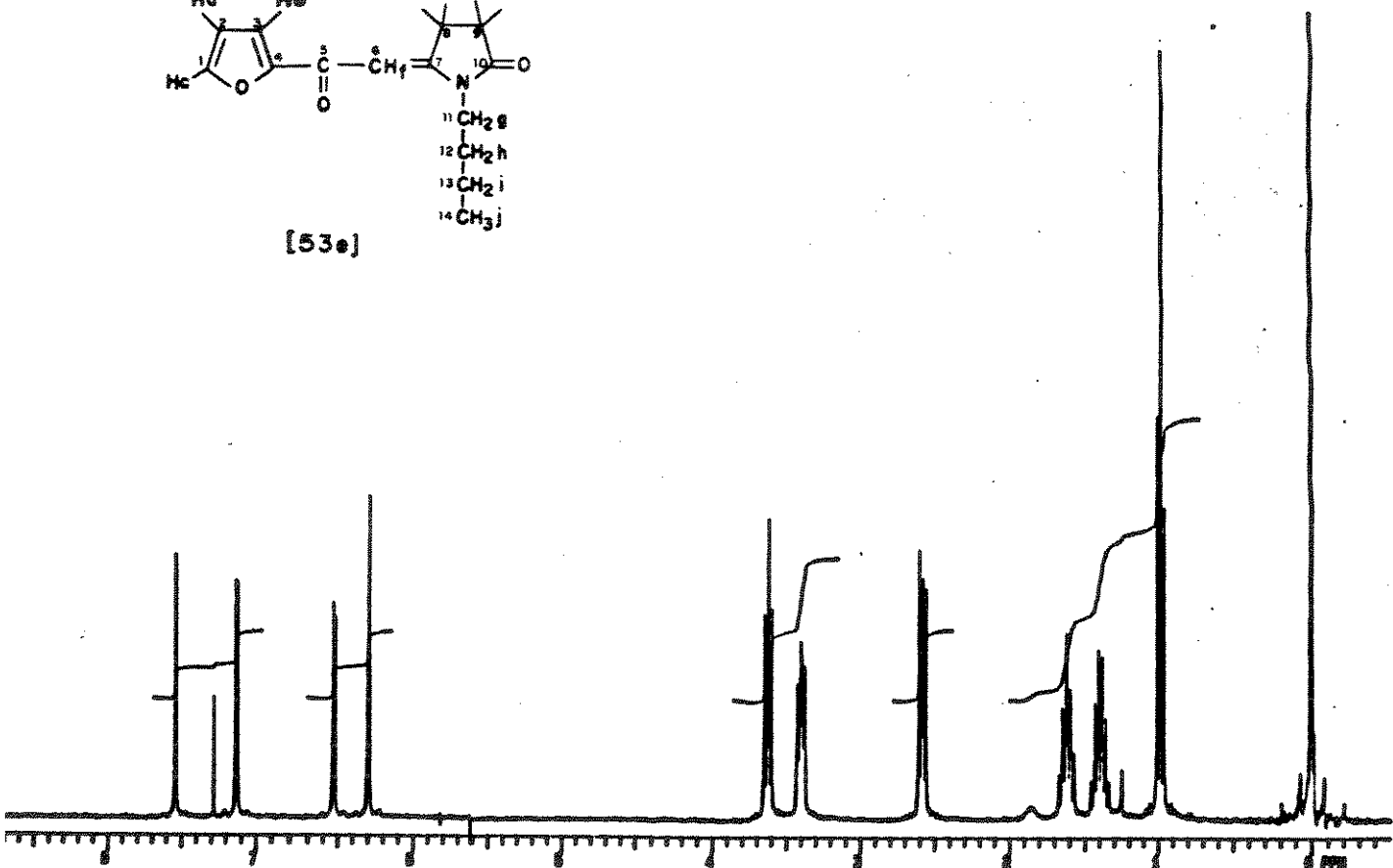
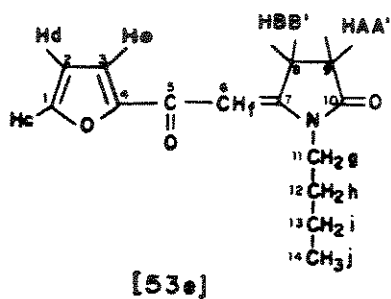
Espectro 31 - RMN¹³C (CDCl₃-TMS) do composto [53d].



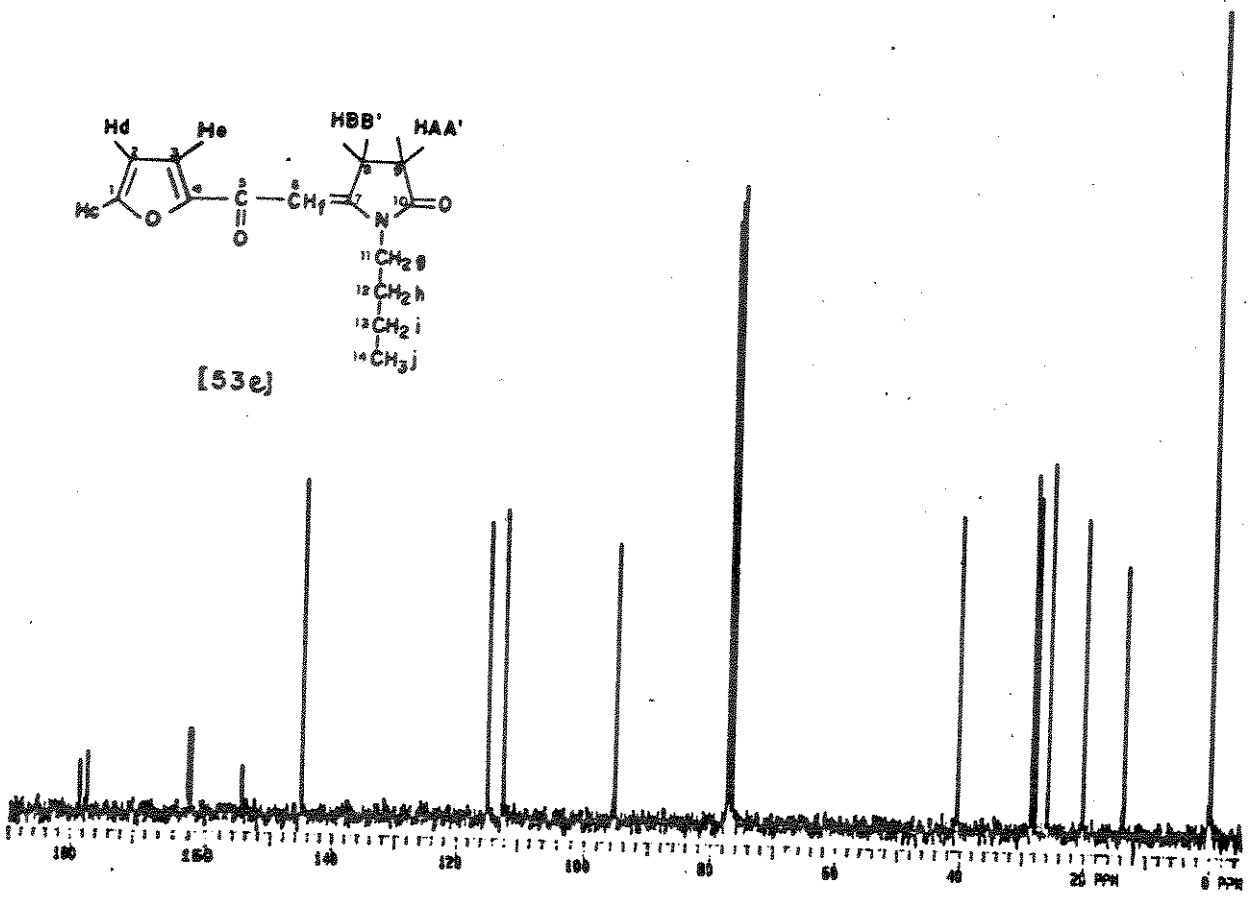
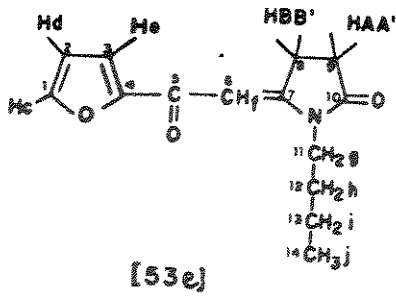
Espectro 32 - e.m. do composto [53d] (70 eV).



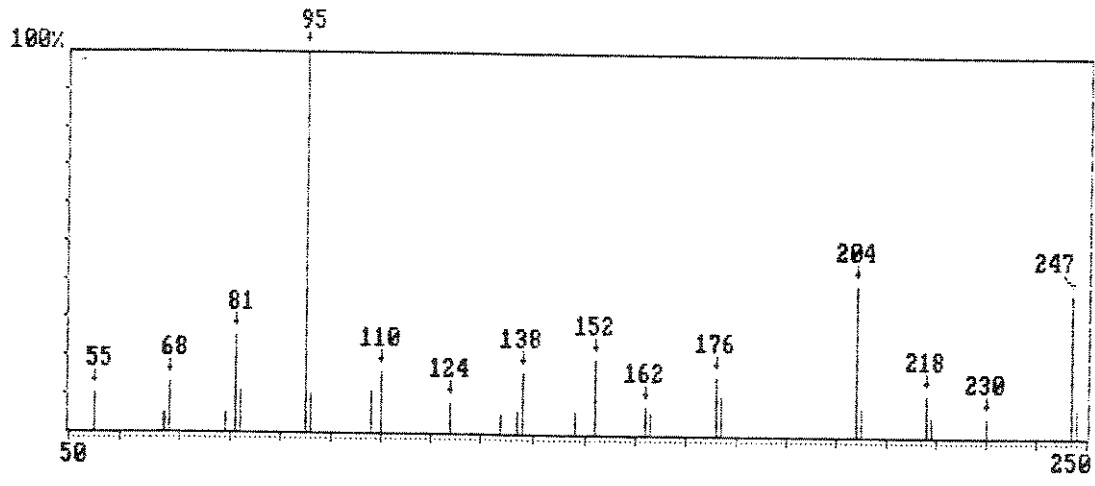
Espectro 33 - IV (KBr) do composto [53e].



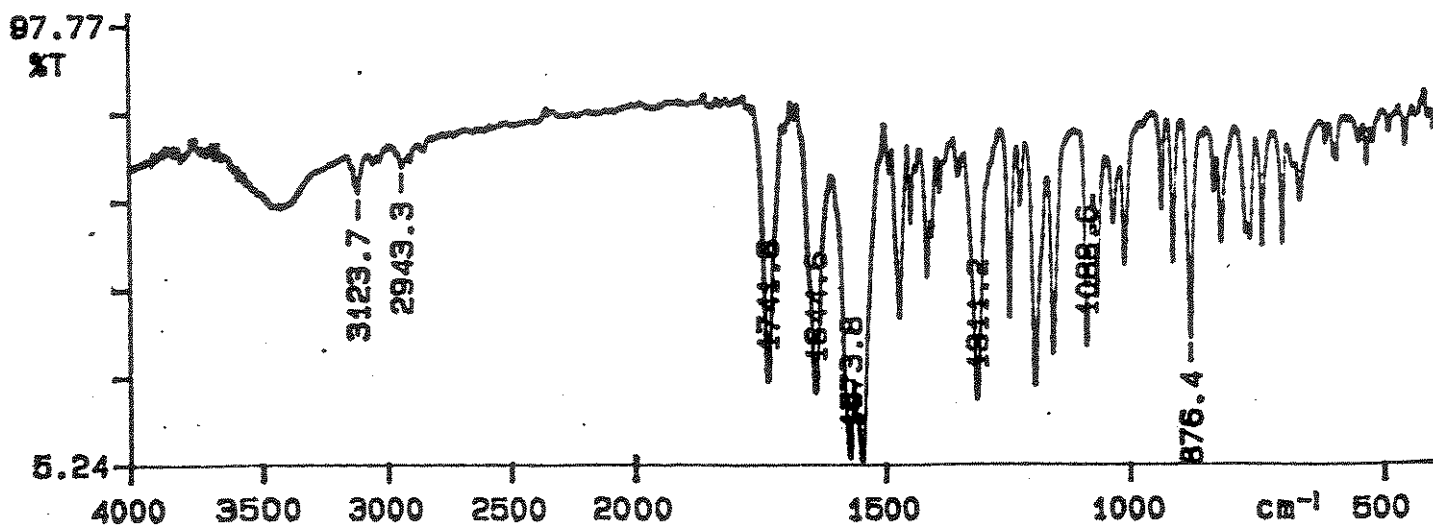
Espectro 34 - RMN¹H (CDCl₃-TME) do composto [53e].



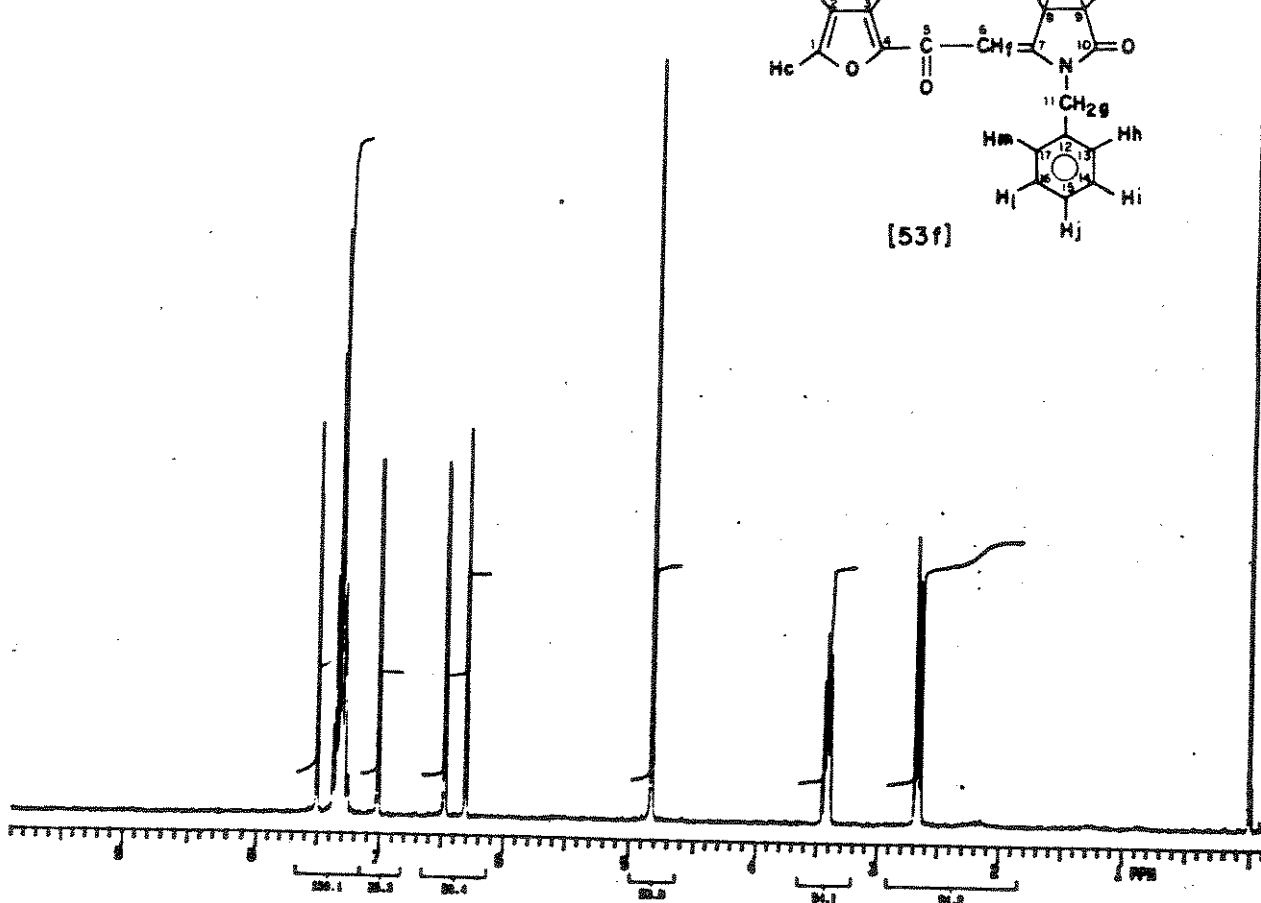
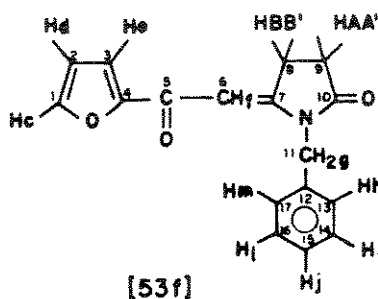
Espectro 35 - RMN¹³C (CDCl₃-TMS) do composto [53e].



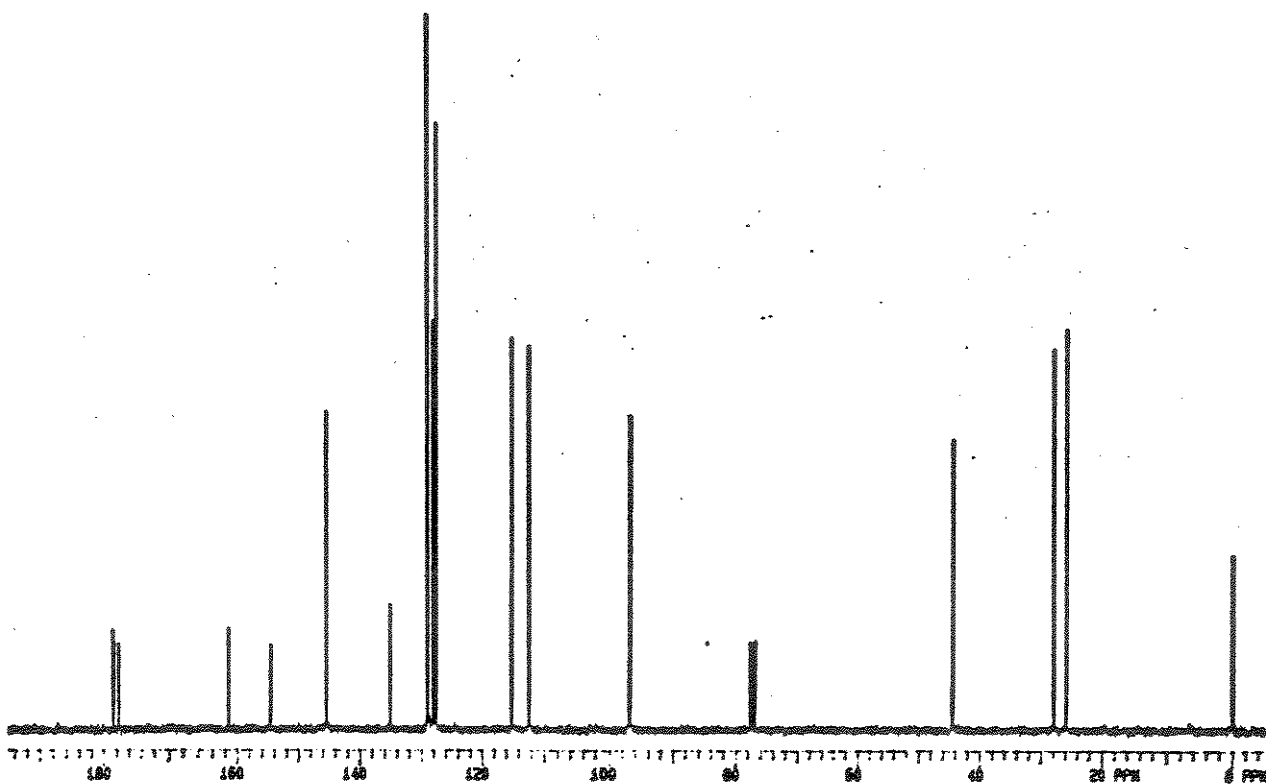
Espectro 36 - e.m. do composto [53e] (70 eV).



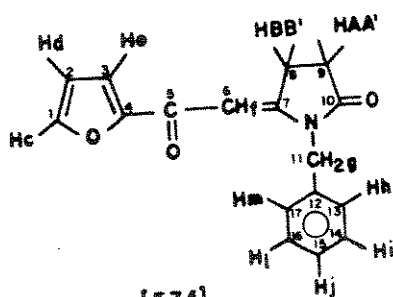
Espectro 37 - IV (KBr) do composto [53f].



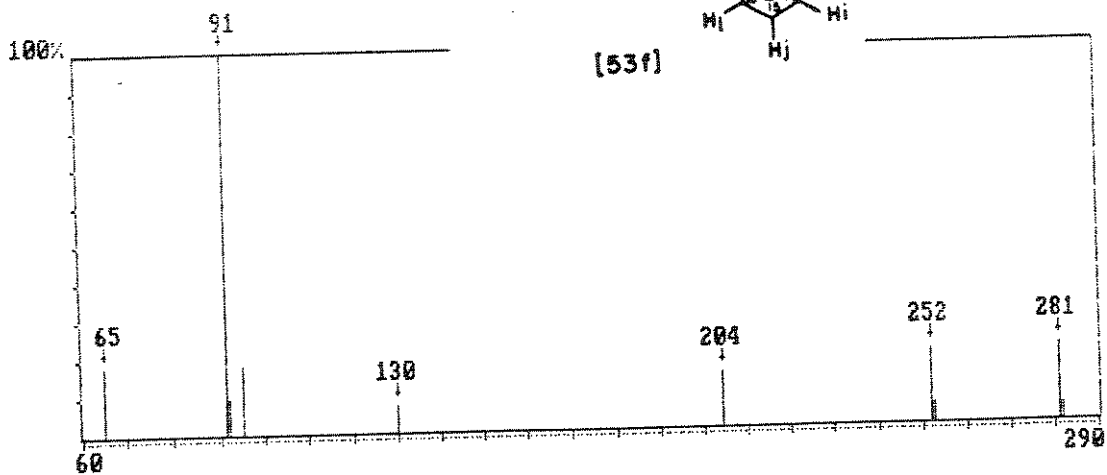
Espectro 38 - RMN¹H (CDCl₃-TMS) do composto [53f].



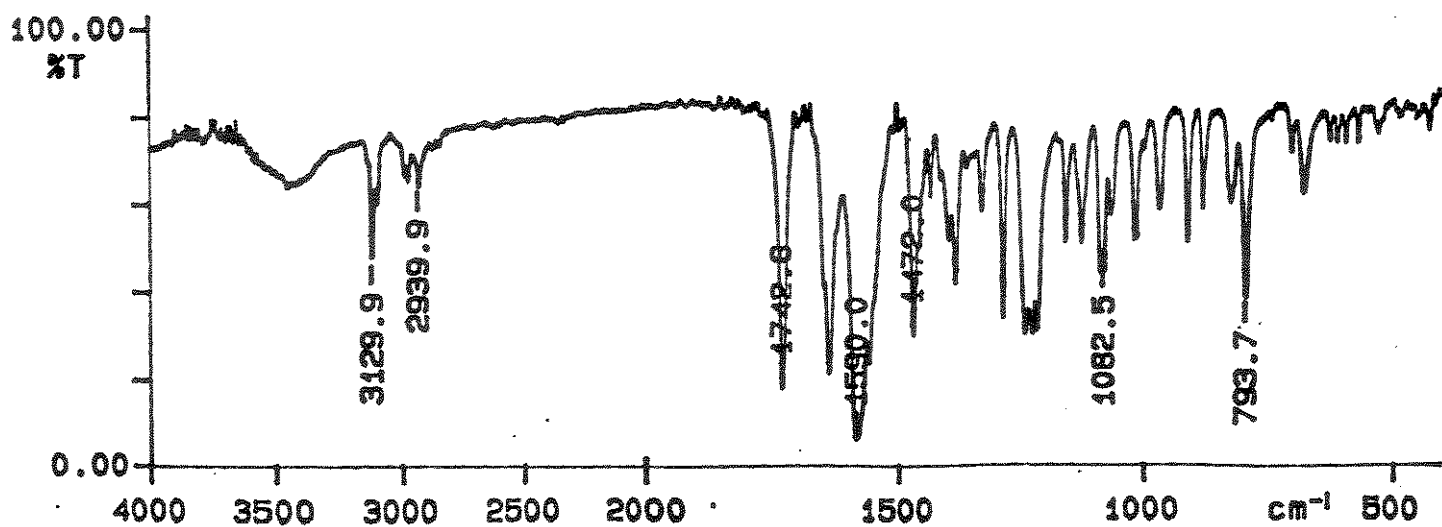
Espectro 39 - RMN¹³C (CDCl₃-TMS) do composto [53f].



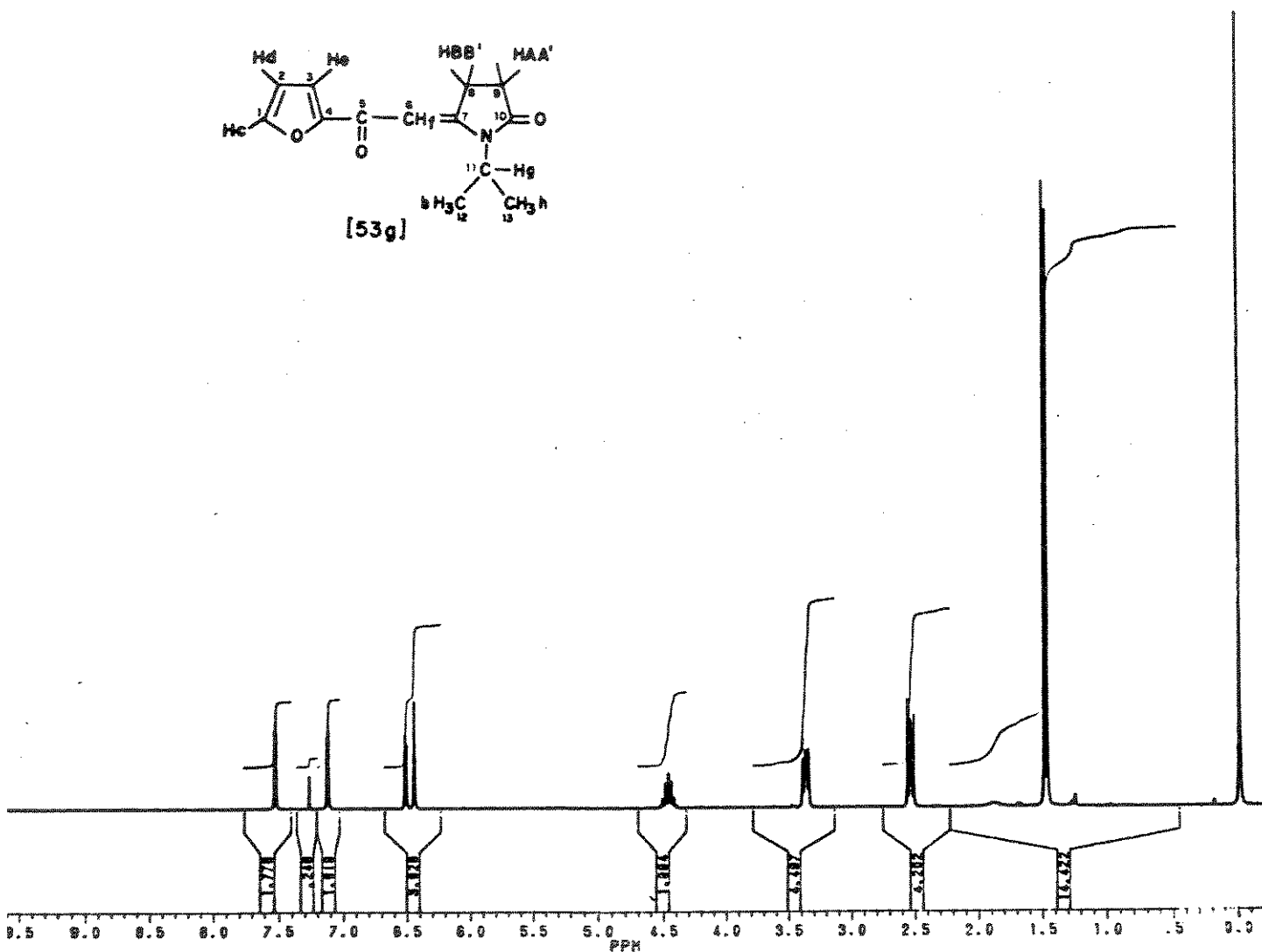
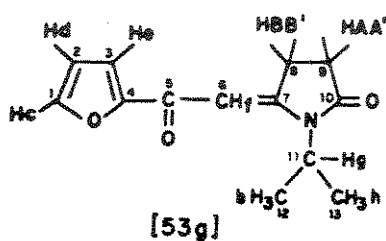
[53f]



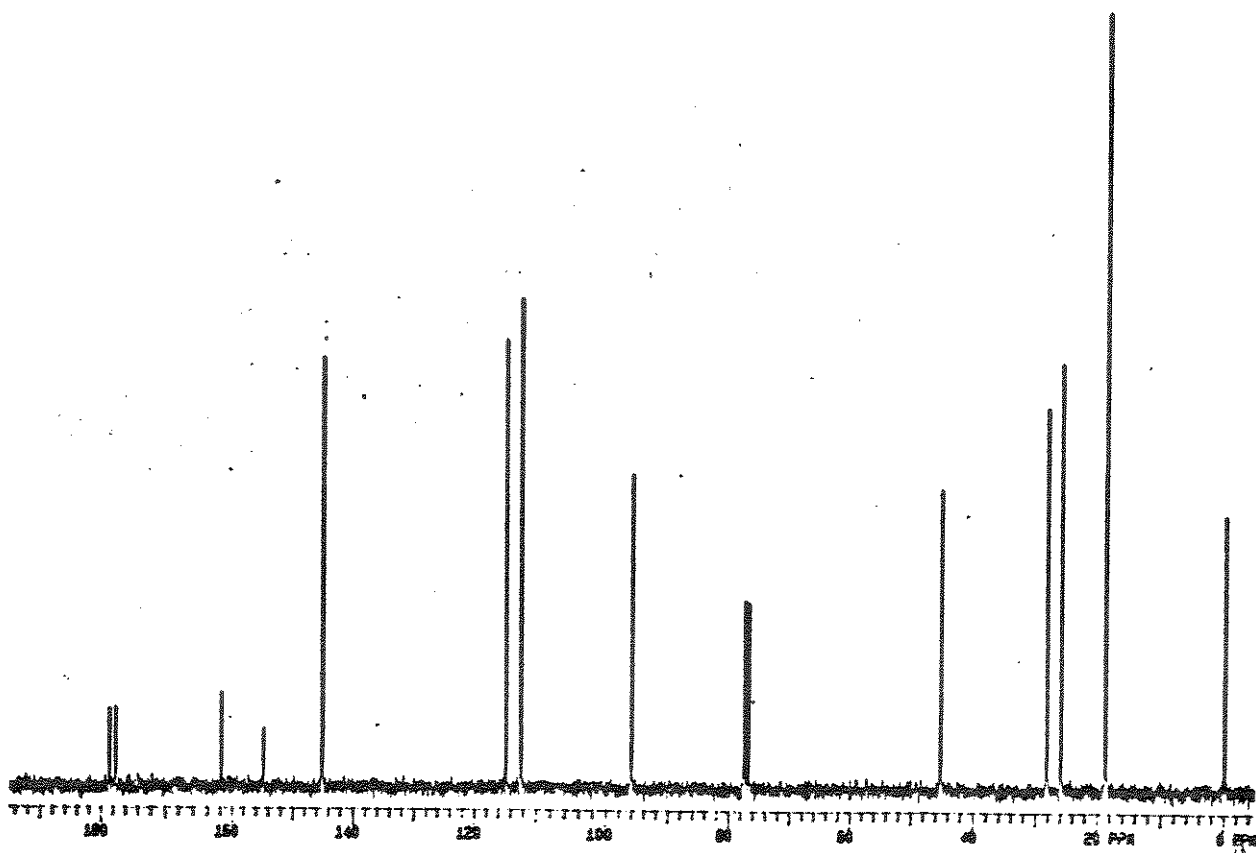
Espectro 40 - e.m. do composto [53f] (70 eV).



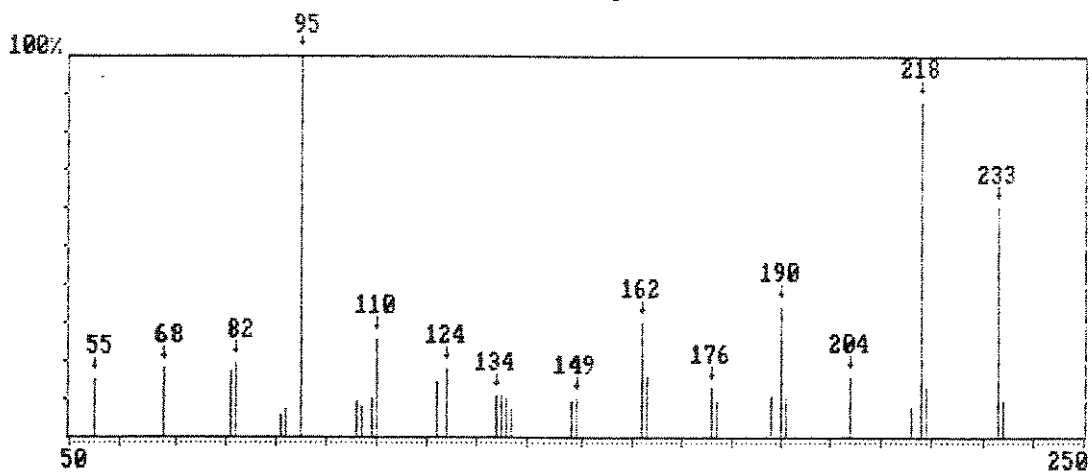
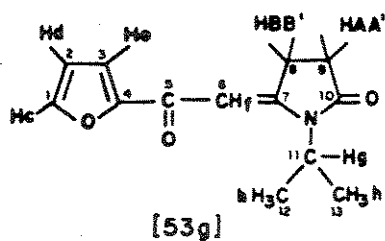
Espectro 41 - IV (KBr) do composto [53g].



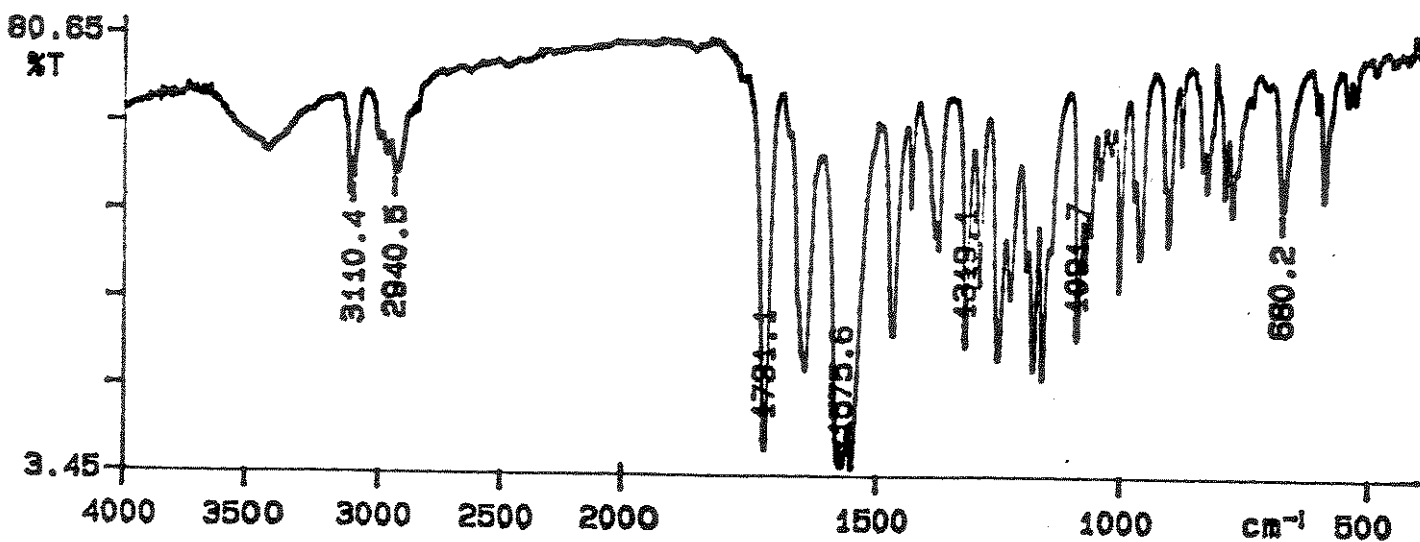
Espectro 42 - RMN¹H (CDCl₃-TMS) do composto [53g].



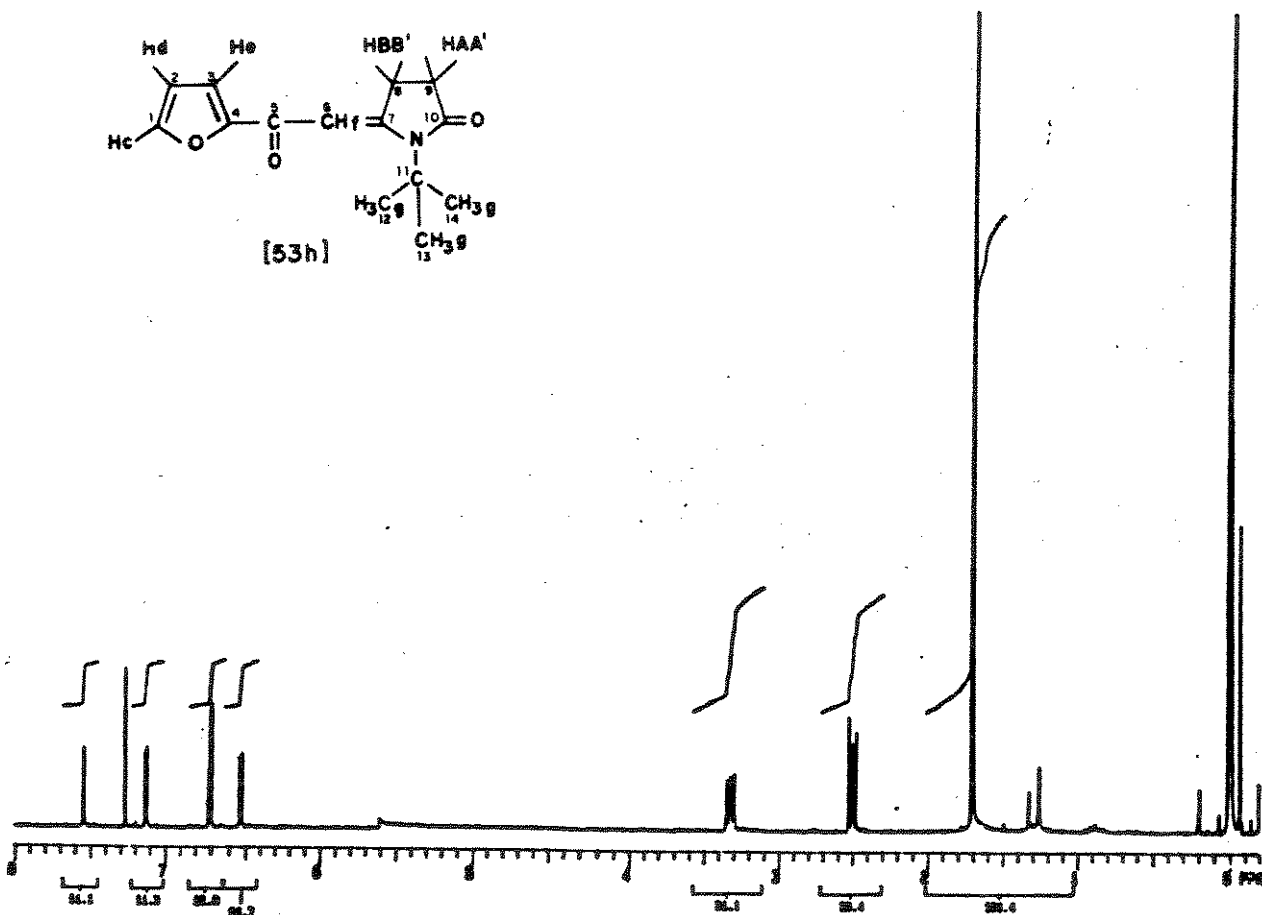
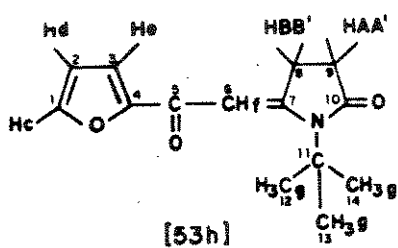
Espectro 43 - RMN¹³C (CDCl₃-TMS) do composto [53g].



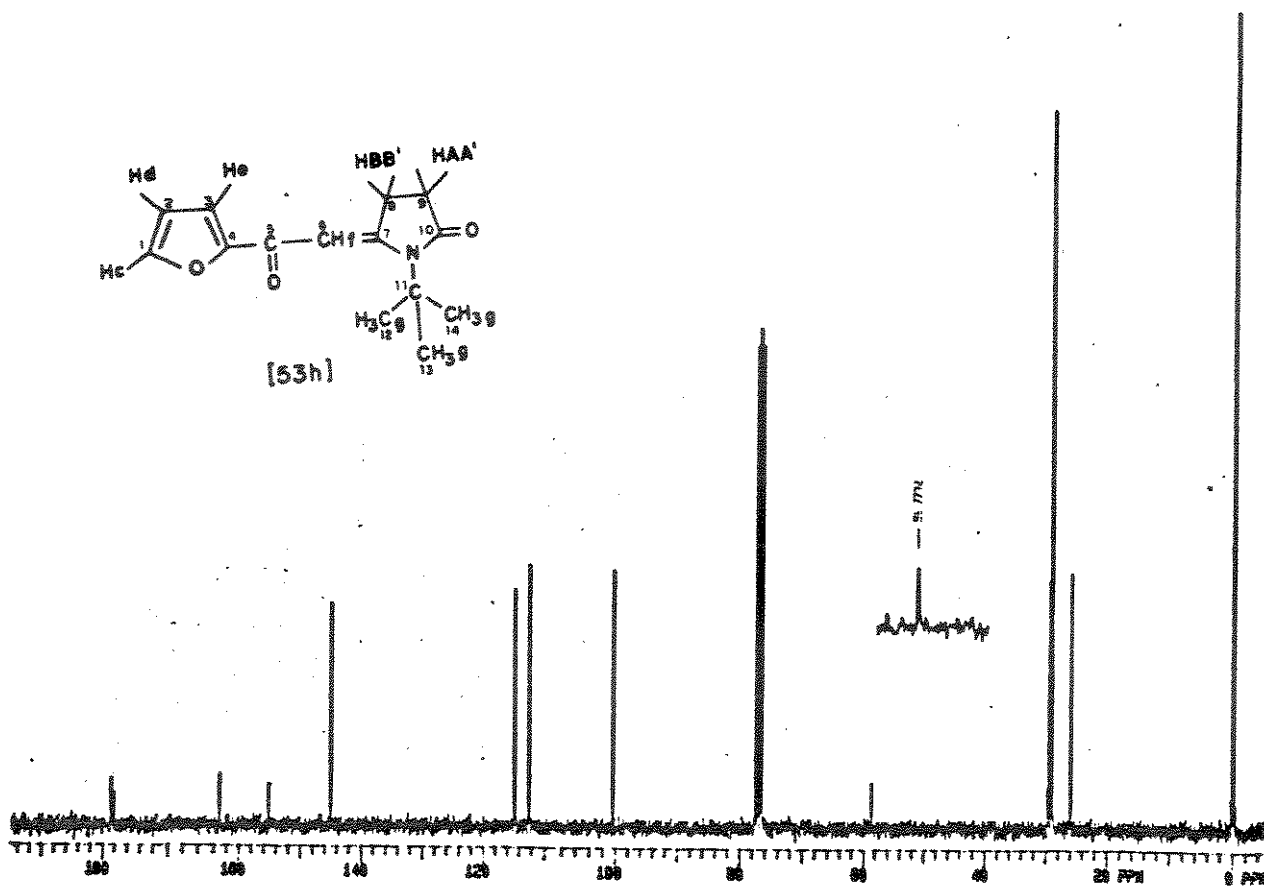
Espectro 44 - e.m. do composto [53g] (70 eV).



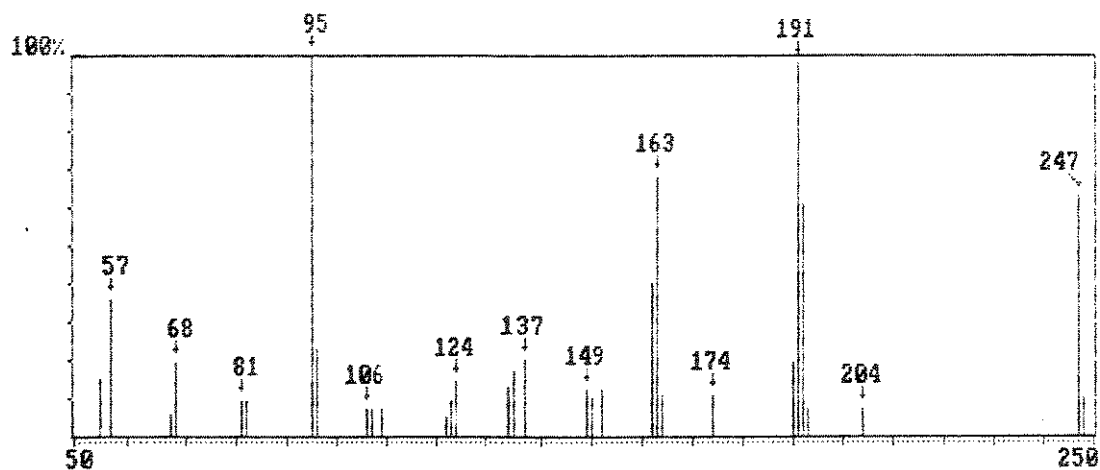
Espectro 45 - IV (KBr) do composto [53h].



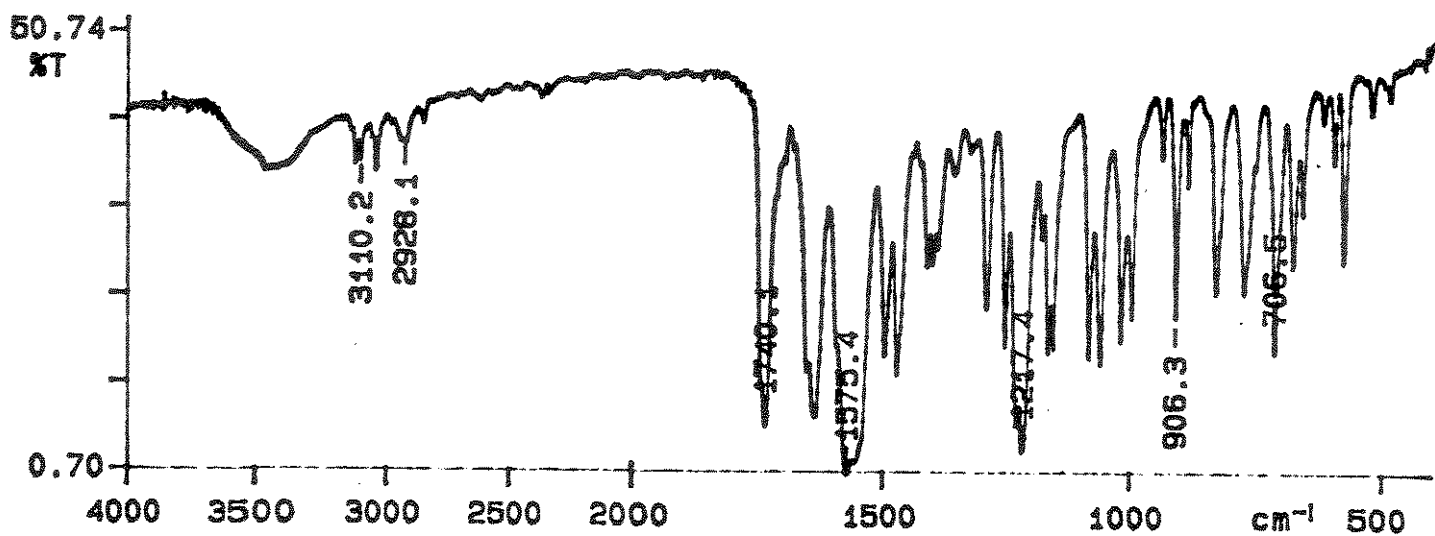
Espectro 46 - RMN¹H (CDCl₃-TMS) do composto [53h].



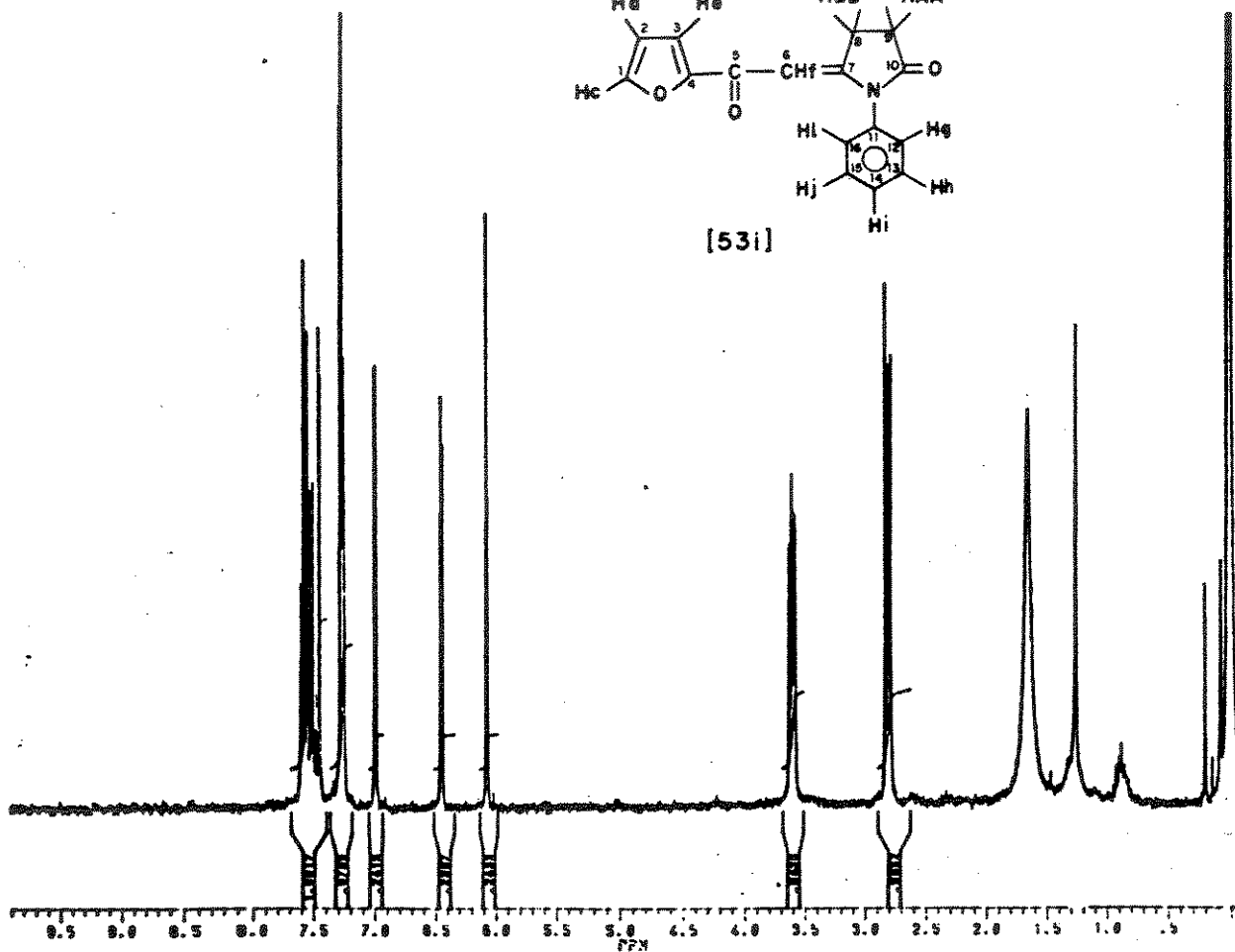
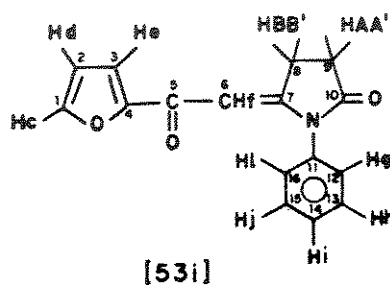
Espectro 47 - RMN ^{13}C (CDCl_3 -TMS) do composto [53h].



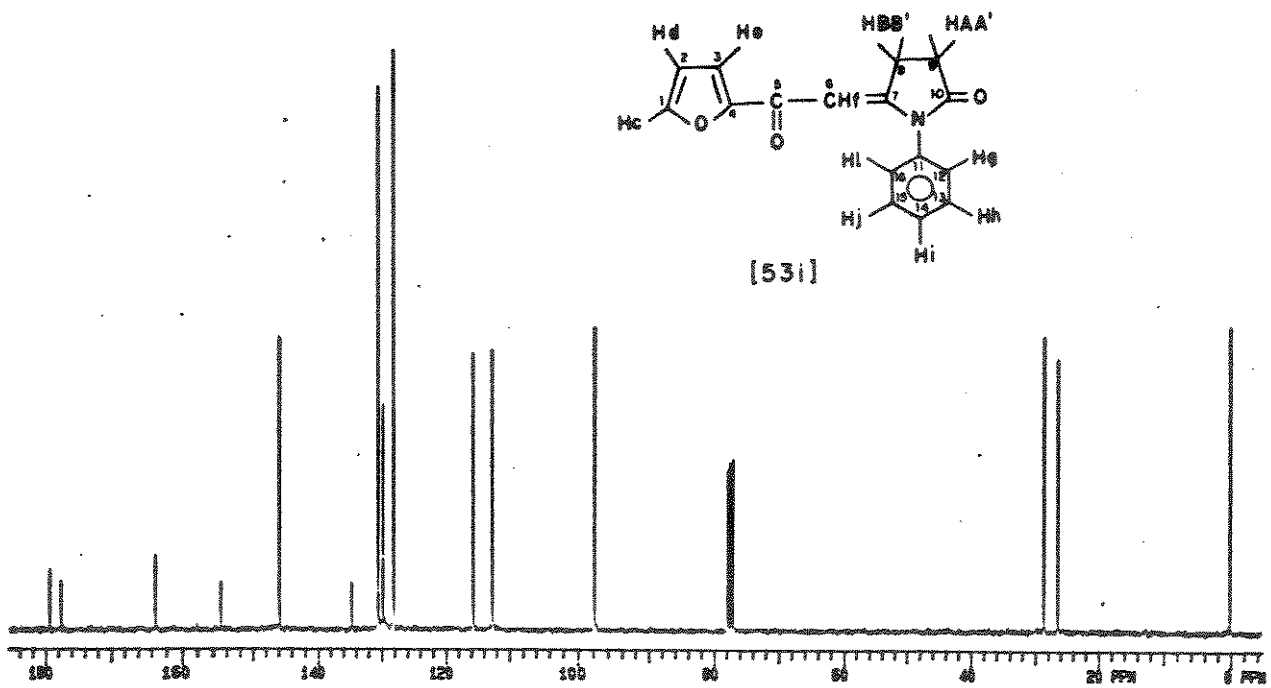
Espectro 48 - e.m. do composto [53h] (70 eV).



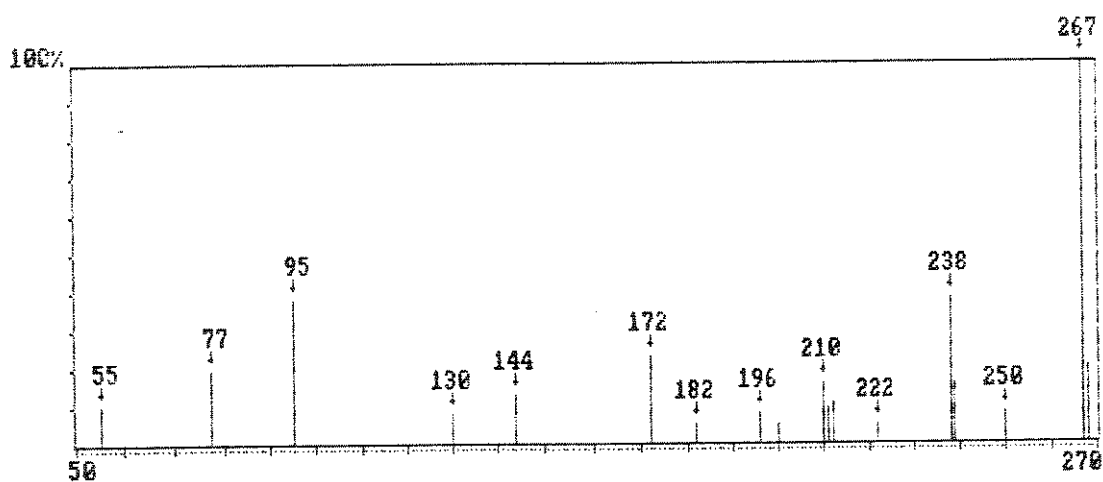
Espectro 49 - IV (KBr) do composto [53i].



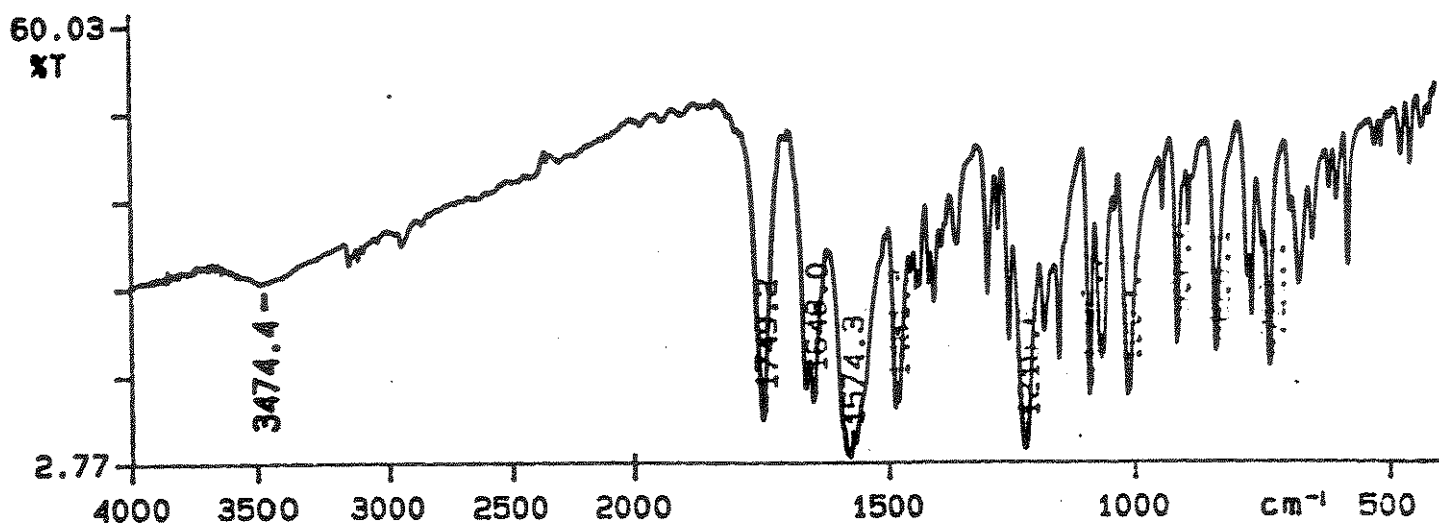
Espectro 50 - RMN¹H (CDCl₃-TMS) do composto [53i].



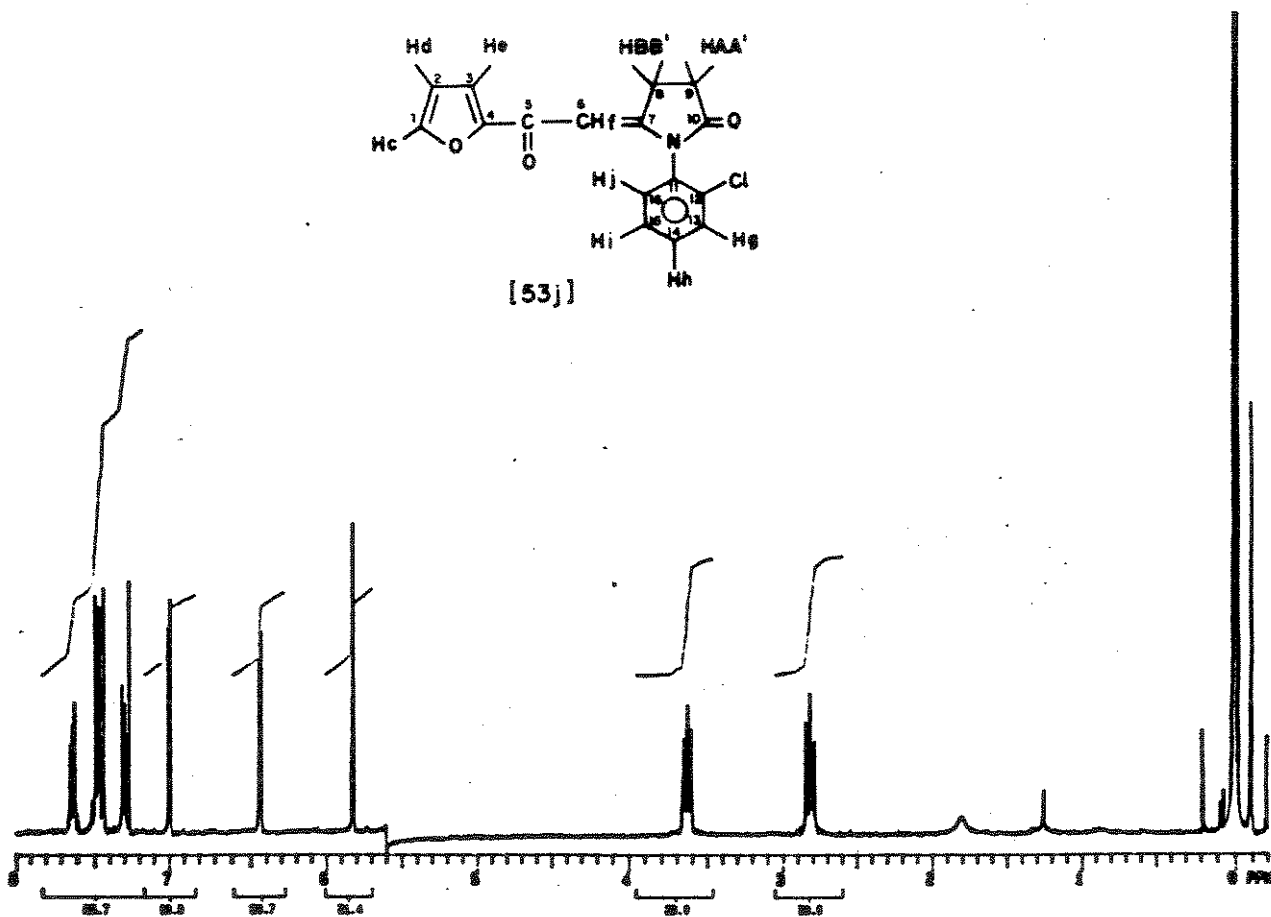
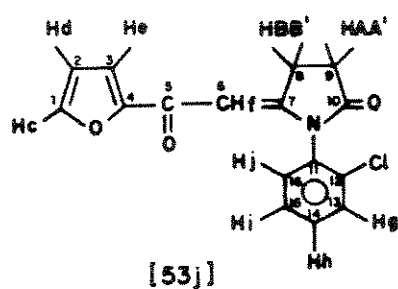
Espectro 51 - RMN¹³C (CDCl₃-TMS) do composto [531].



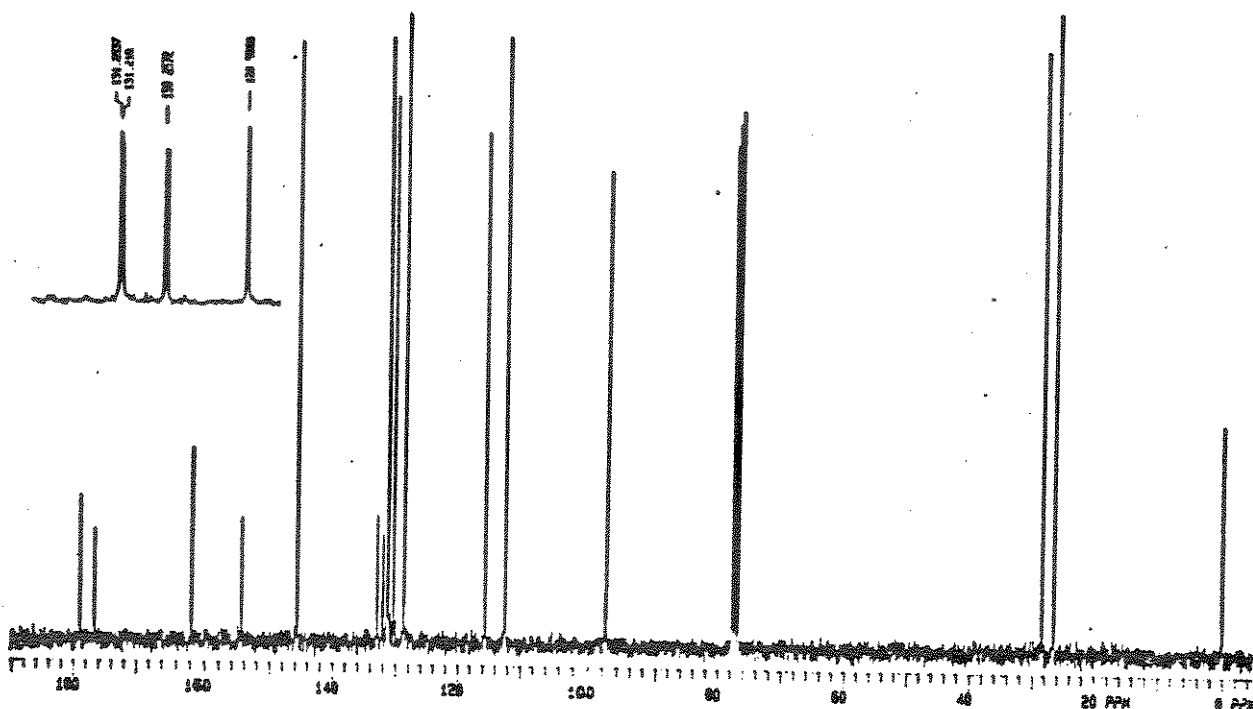
Espectro 52 - e.m. do composto [531] (70 eV).



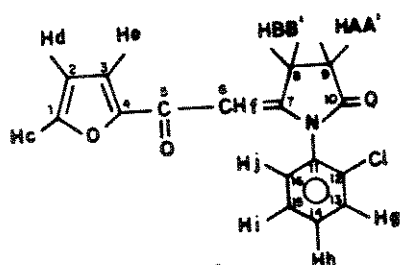
Espectro 53 - IV (KBr) do composto [53j].



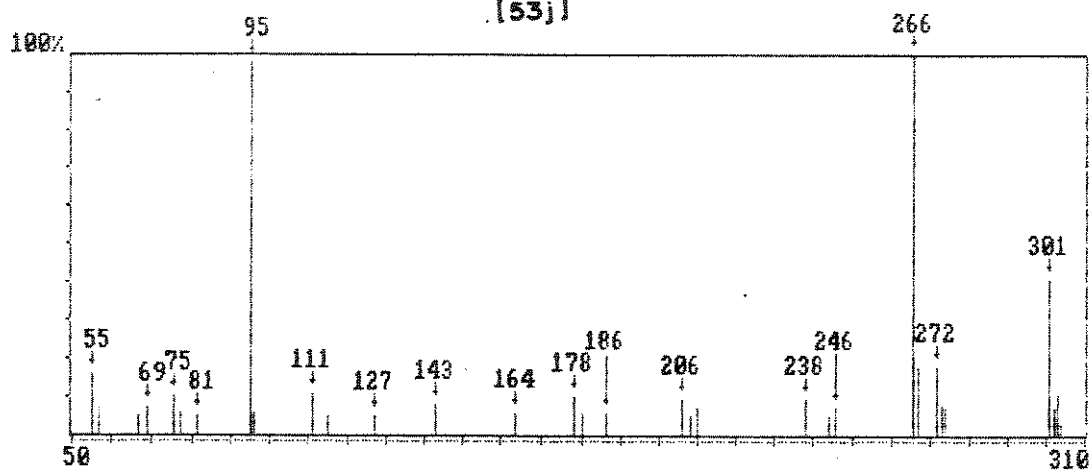
Espectro 54 - RMN^1H (CDCl_3 -TMS) do composto [53j].



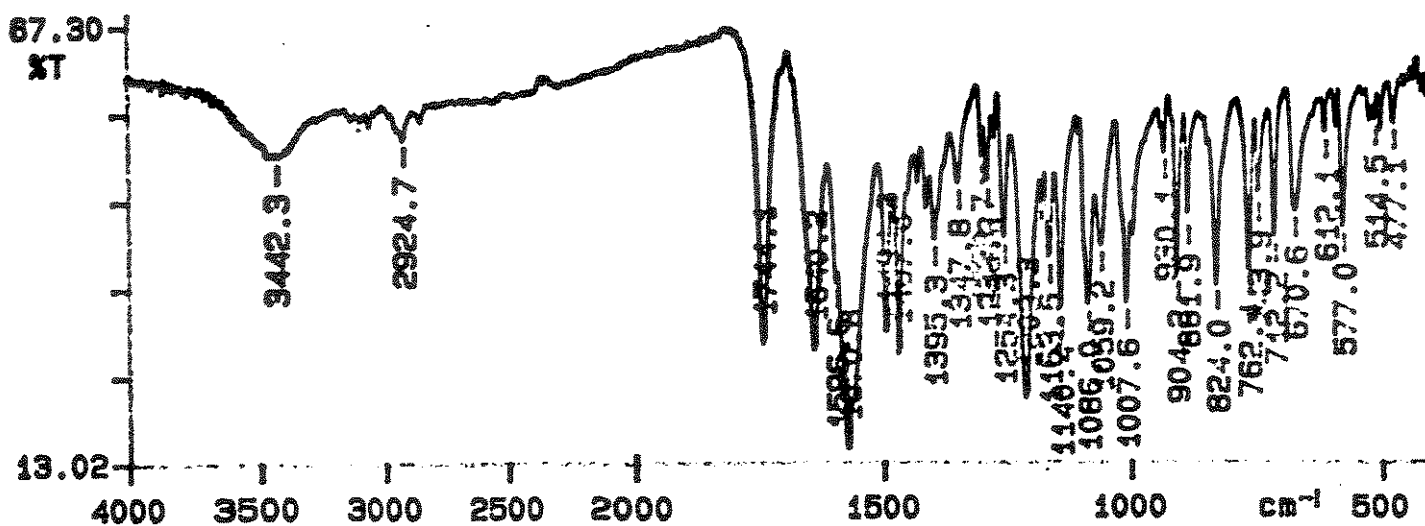
Espectro 55 - RMN¹³C (CDCl₃-TMS) do composto [53j].



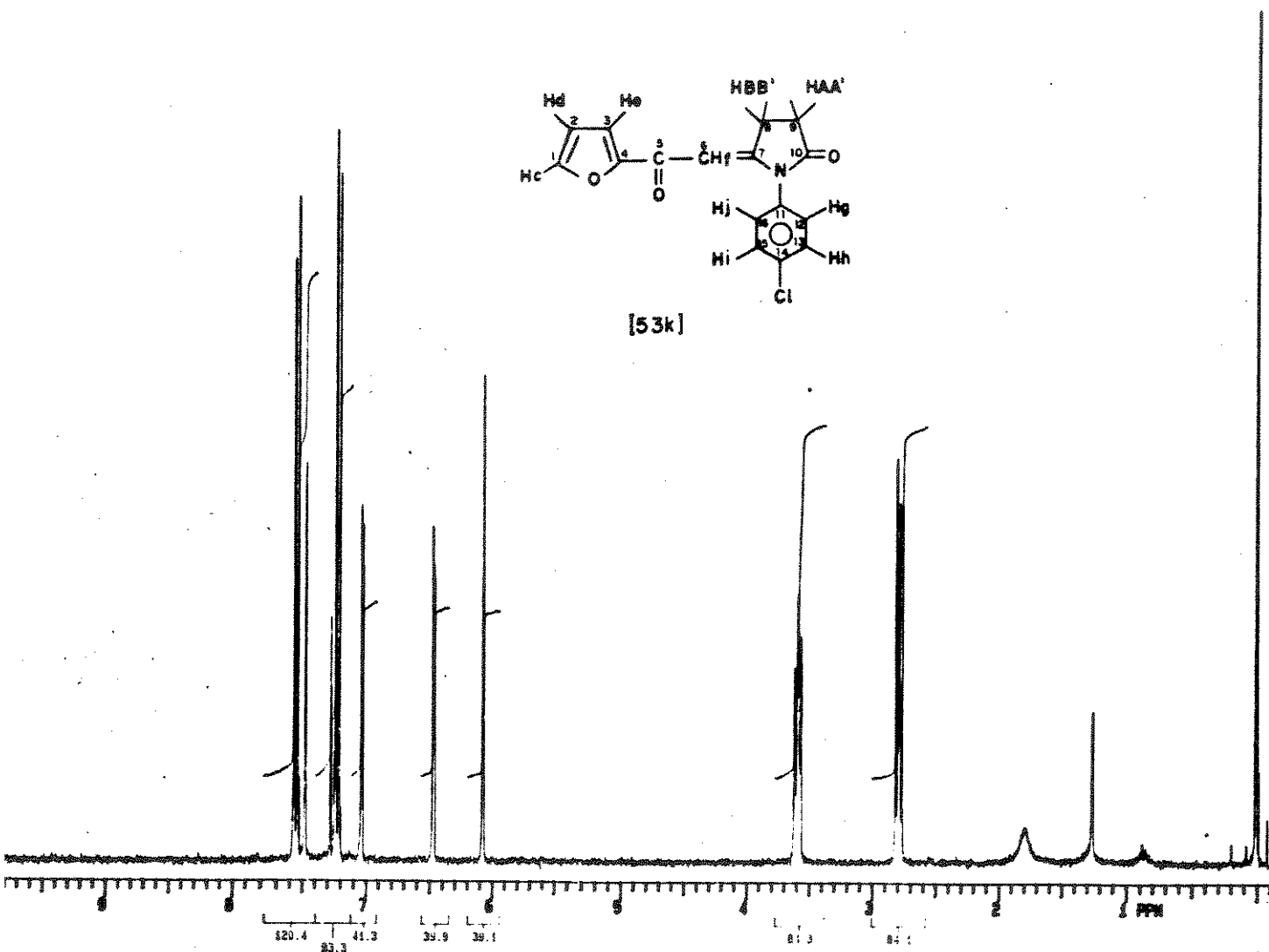
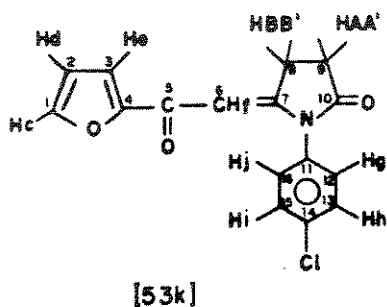
[53j]



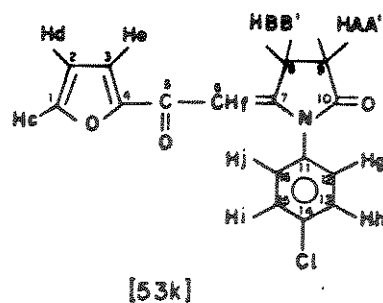
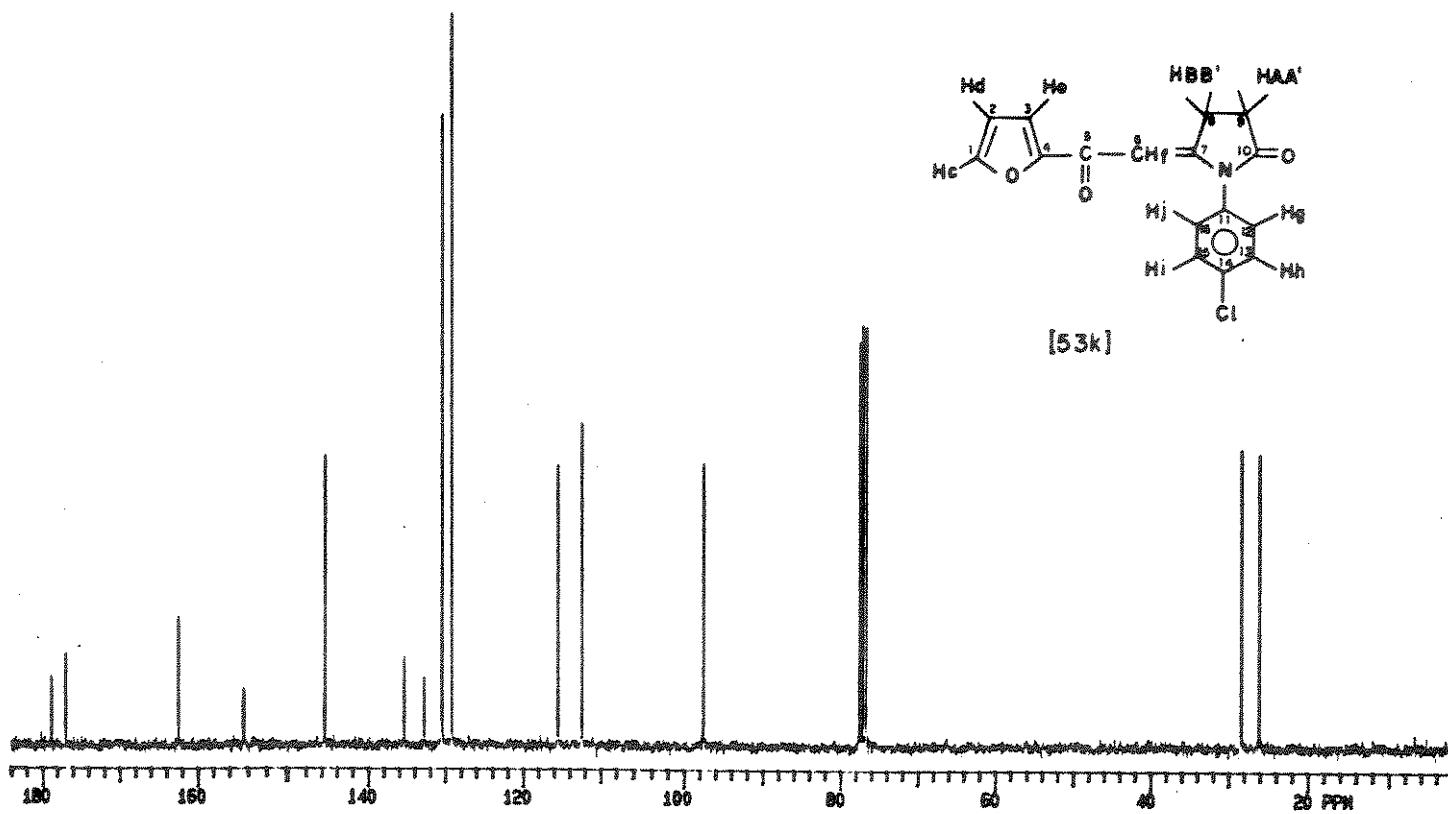
Espectro 56 - e.m. do composto [53j] (70 eV).



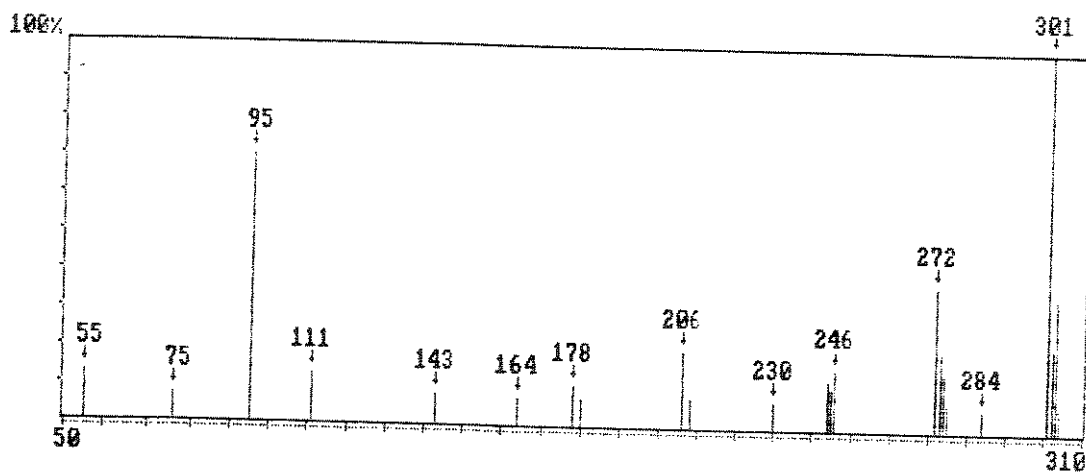
Espectro 57 - IV (KBr) do composto [53k].



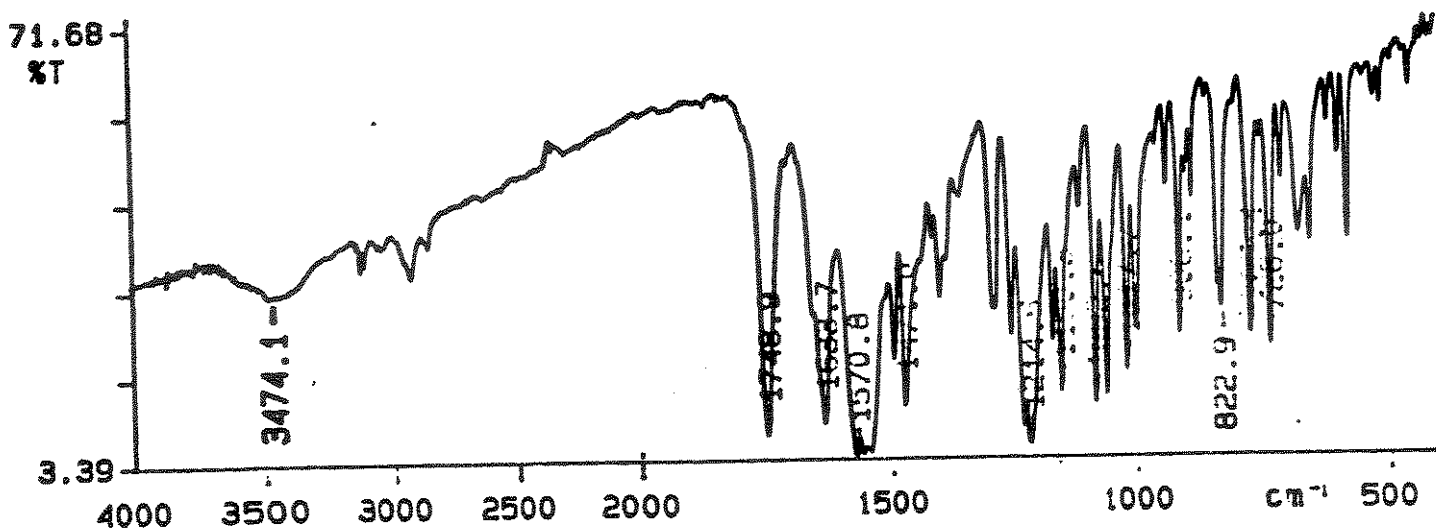
Espectro 58.- RMN¹H (CDCl₃-TMS) do composto [53k].



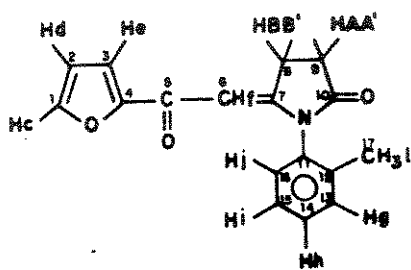
Espectro 59 - RMN¹³C (CDCl₃-TMS) do composto [53k].



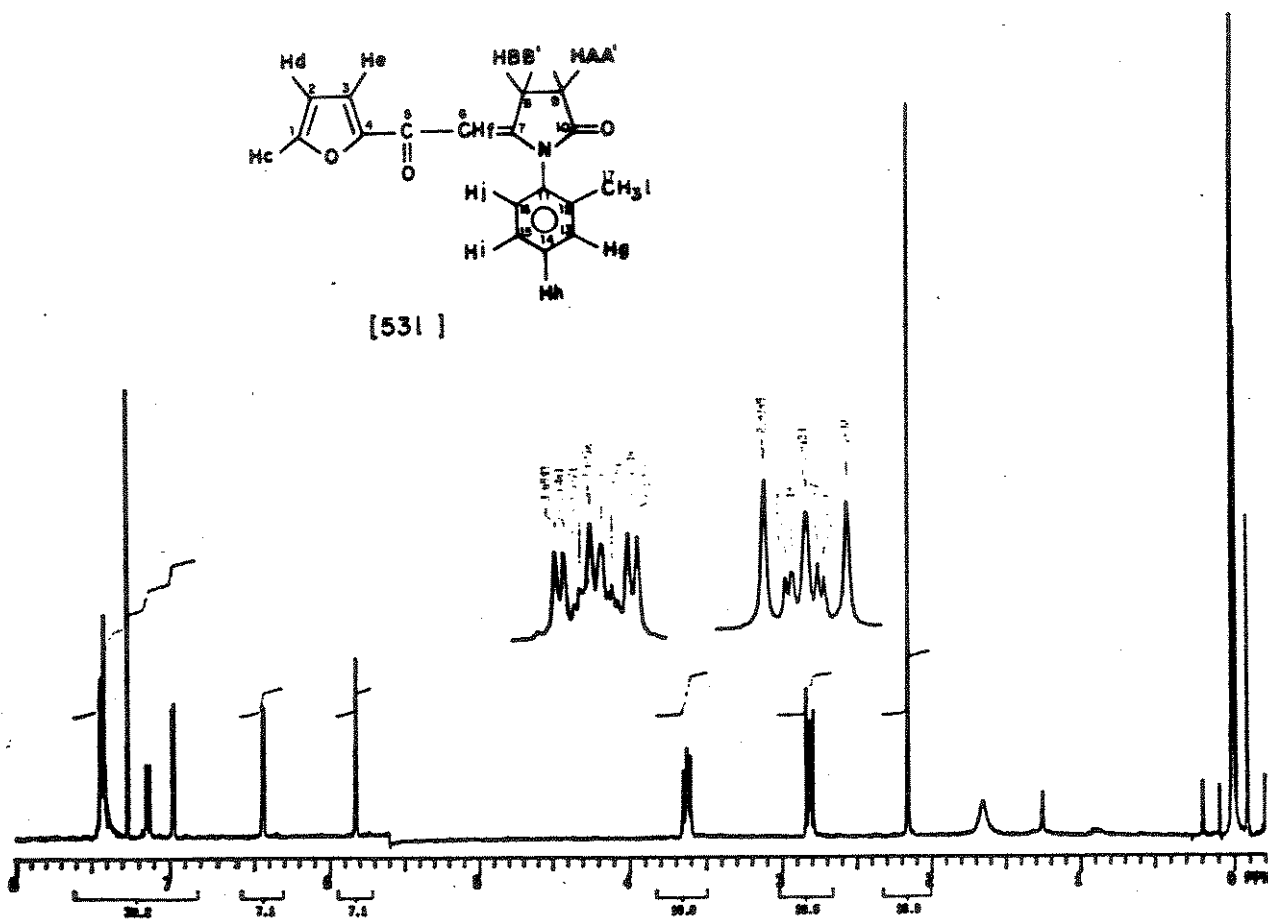
Espectro 60 - e.m. do composto [53k] (70 eV).



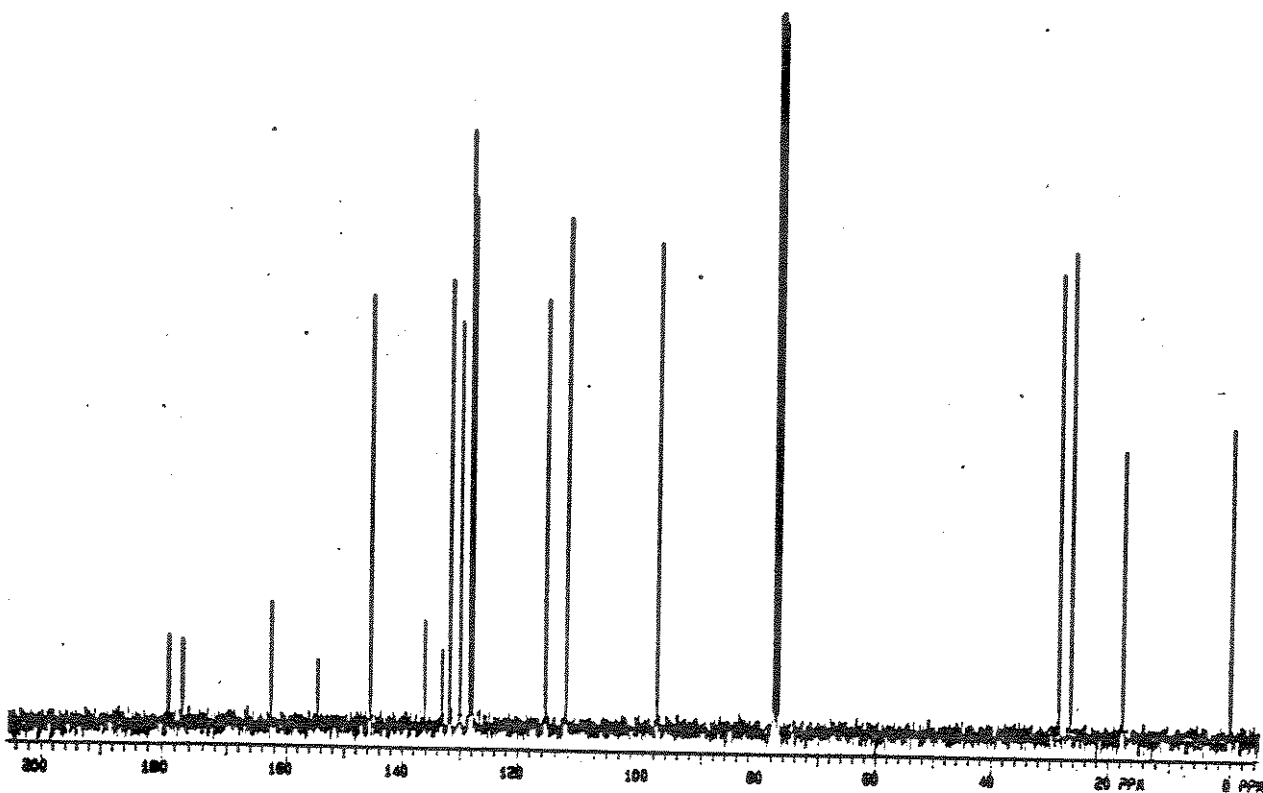
Espectro 61 - IV (KBr) do composto [531].



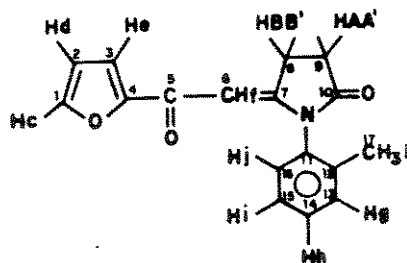
[531]



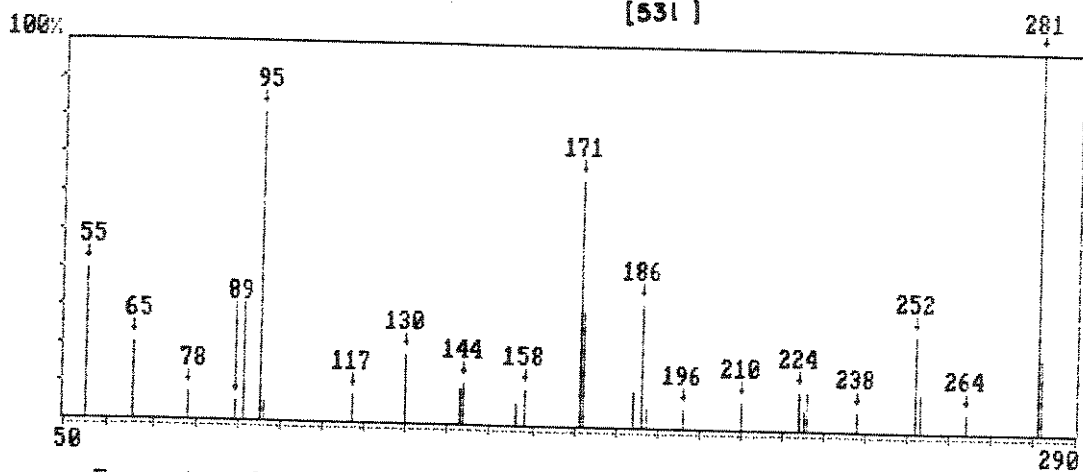
Espectro 62 - RMN¹H (CDCl₃-TMS) do composto [531].



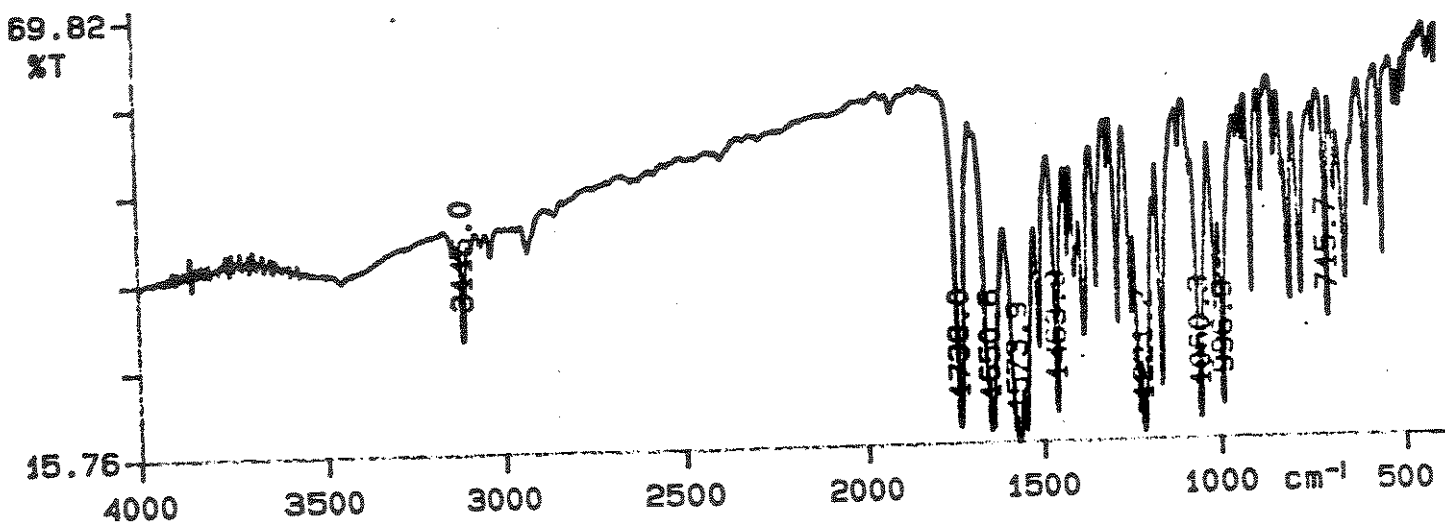
Espectro 63 - RMN¹³C (CDCl₃-TMS) do composto [53].



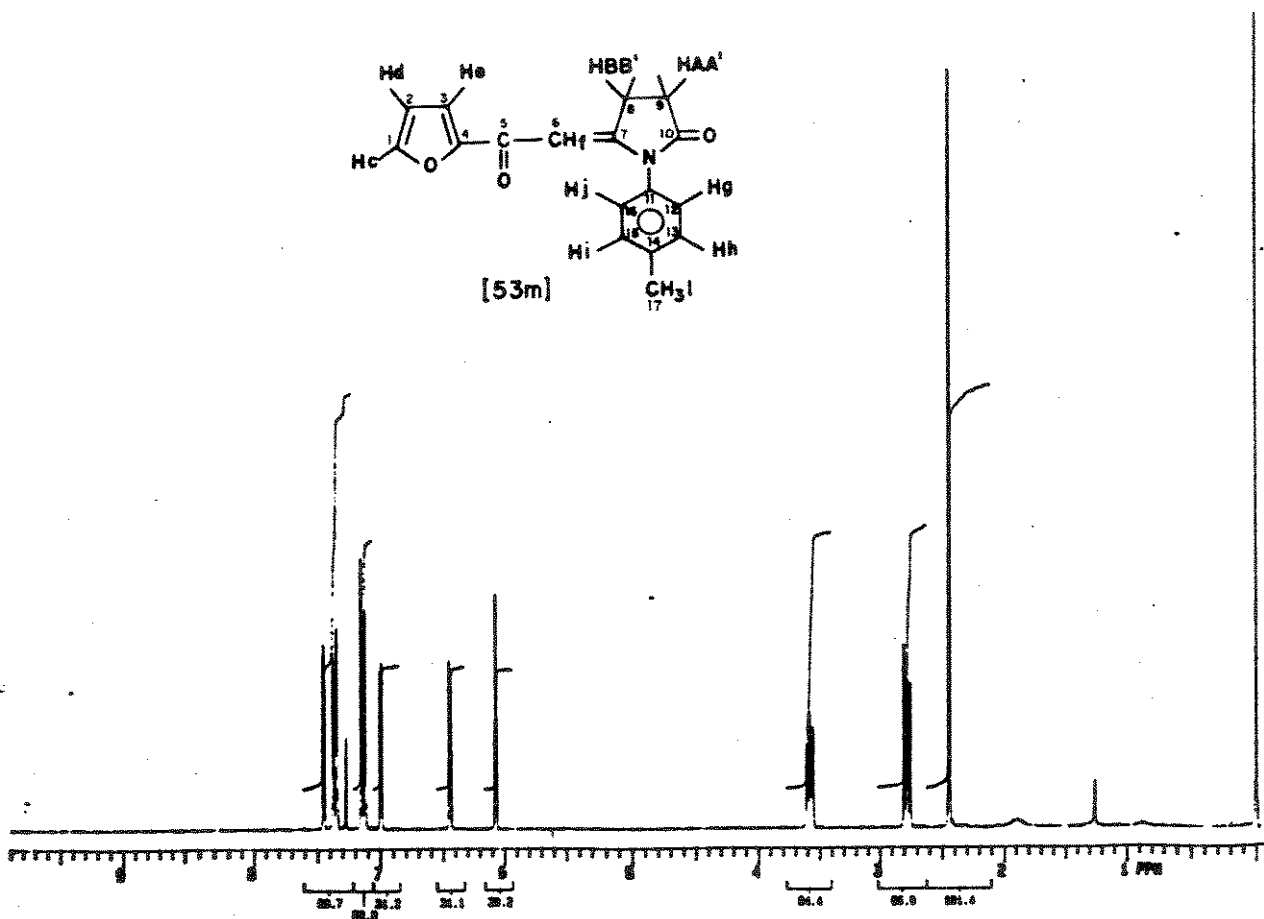
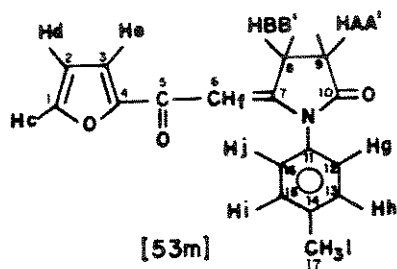
[53]



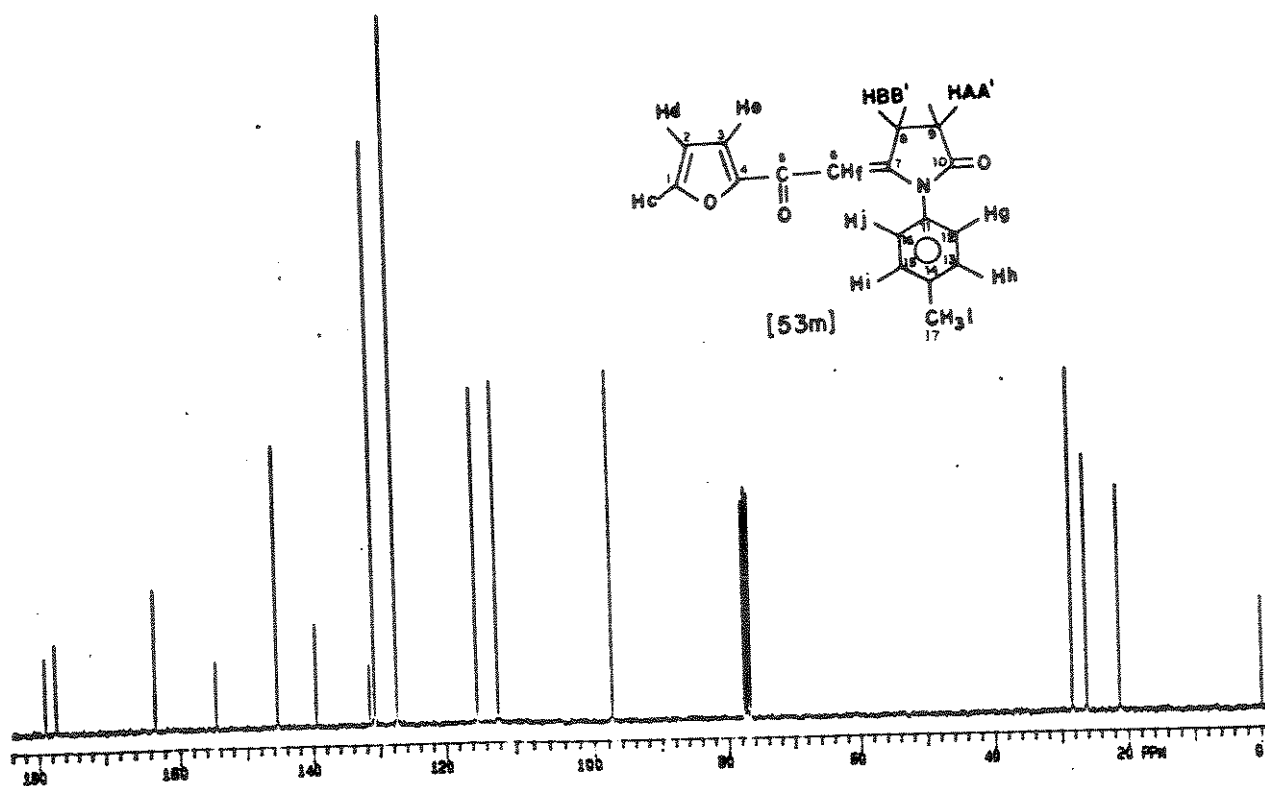
Espectro 64 - e.m. do composto [53] (70 eV).



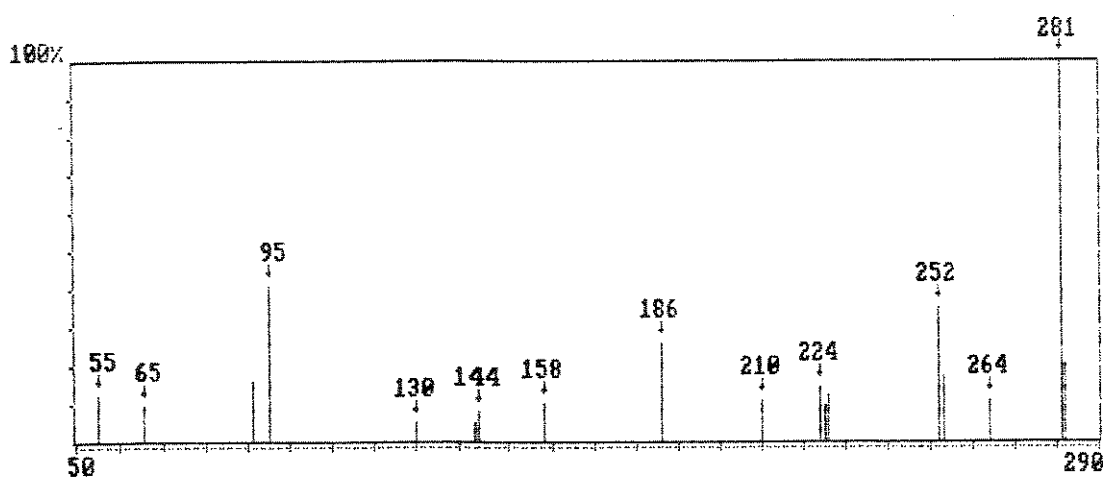
Espectro 65 - IV (KBr) do composto [53m].



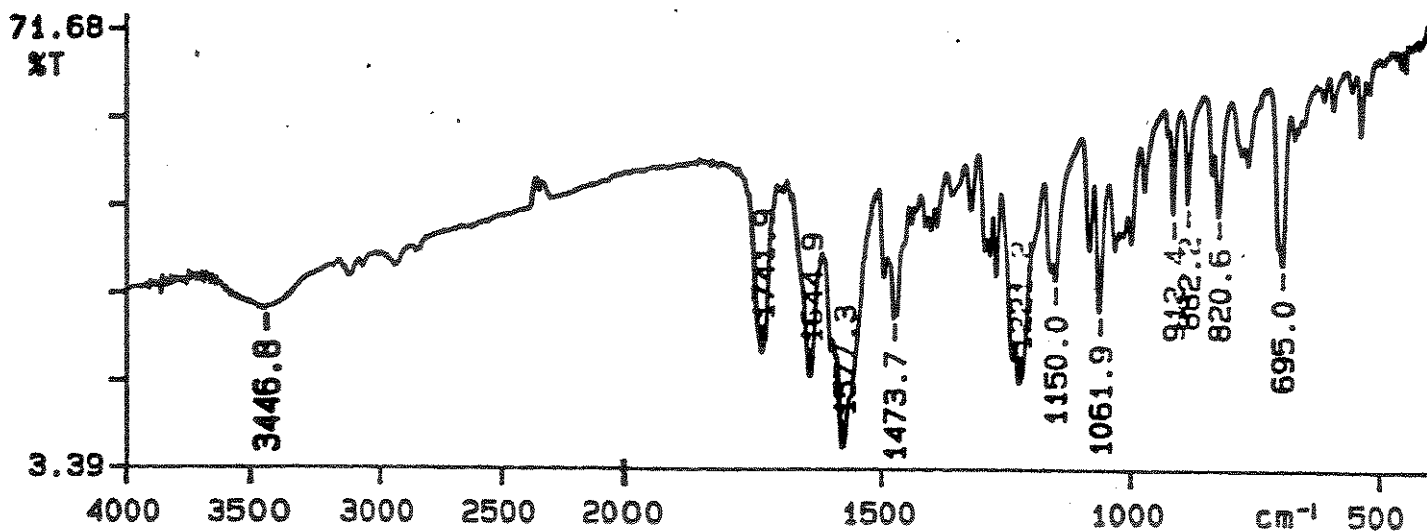
Espectro 66 - RMN¹H (CDCl₃-TMS) do composto [53m].



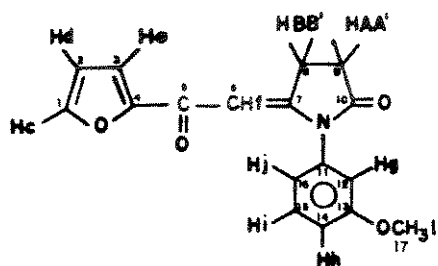
Espectro 67 - RMN¹³C (CDCl₃-TMS) do composto [53m].



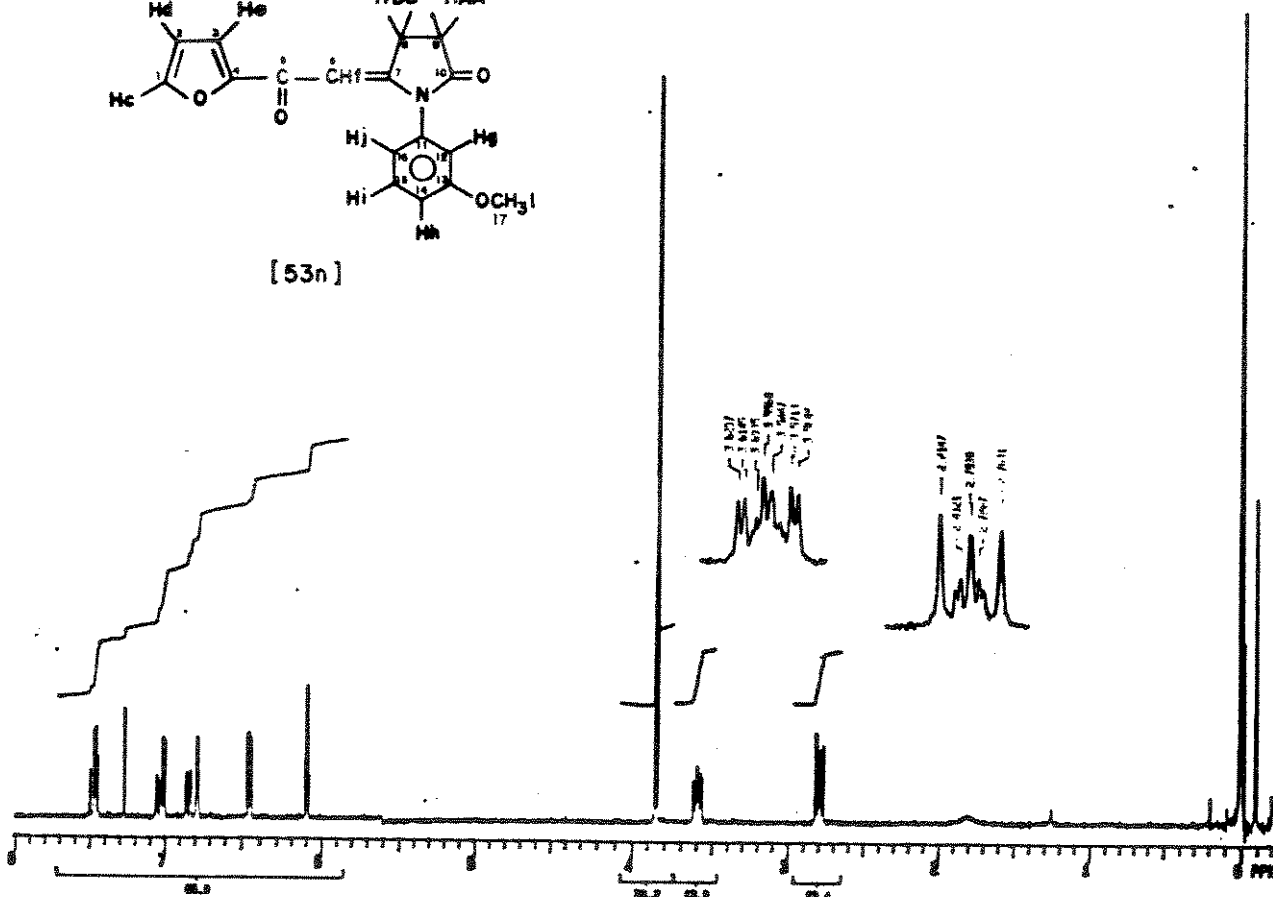
Espectro 68 - e.m. do composto [53m] (70 eV).



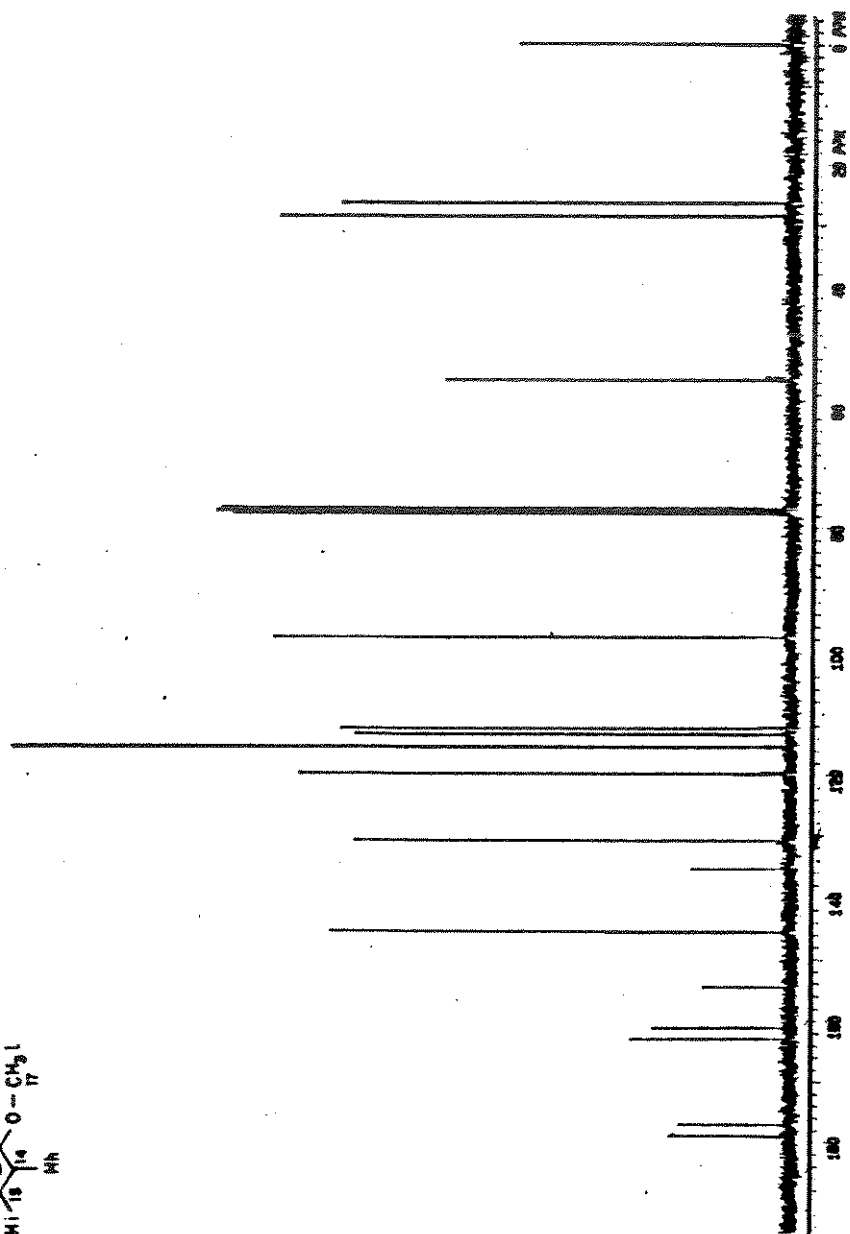
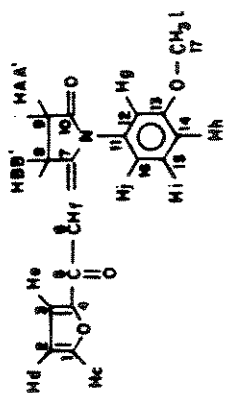
Espectro 69 - IV (KBr) do composto [53n].



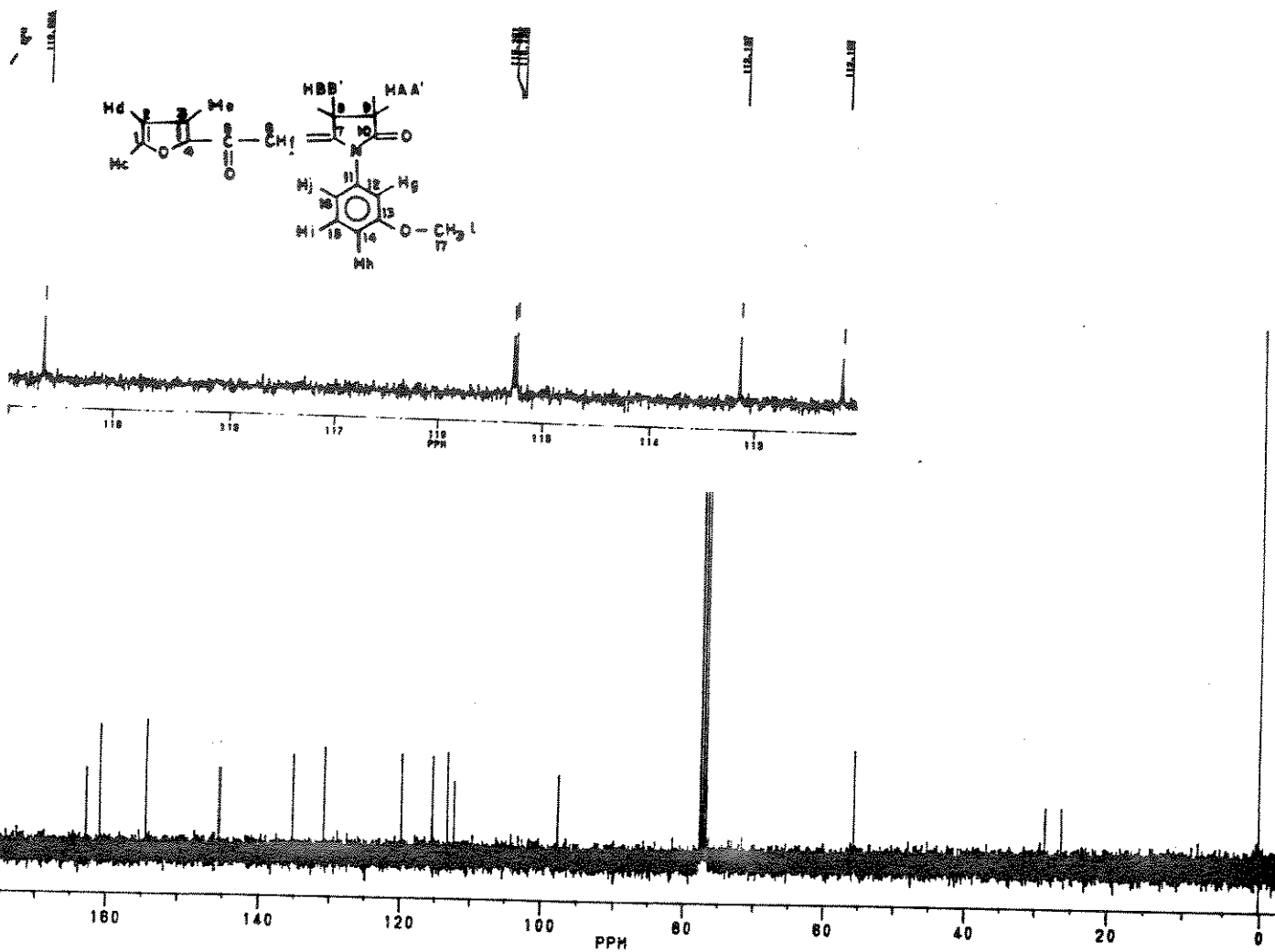
[53n]



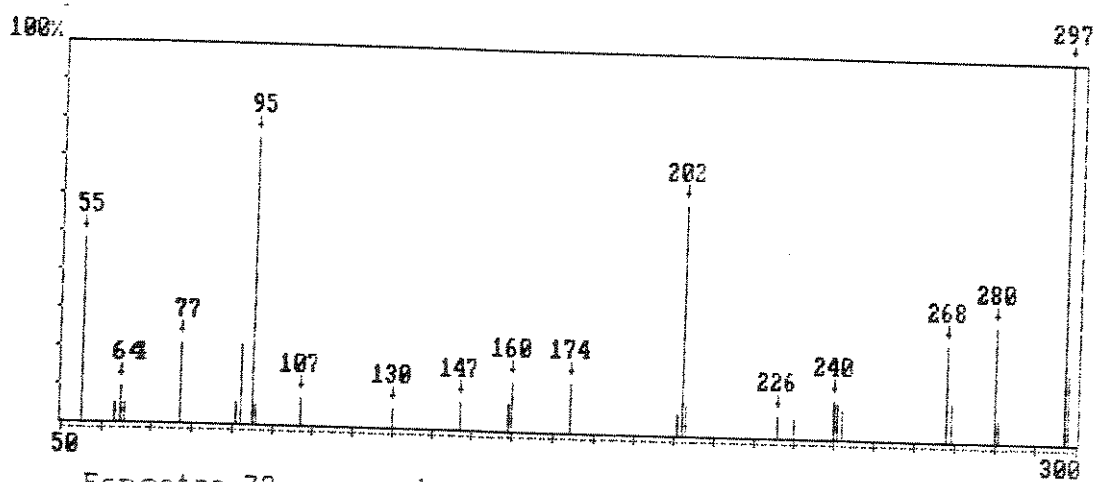
Espectro 70 - RMN¹H (CDCl₃-TMS) do composto [53n].



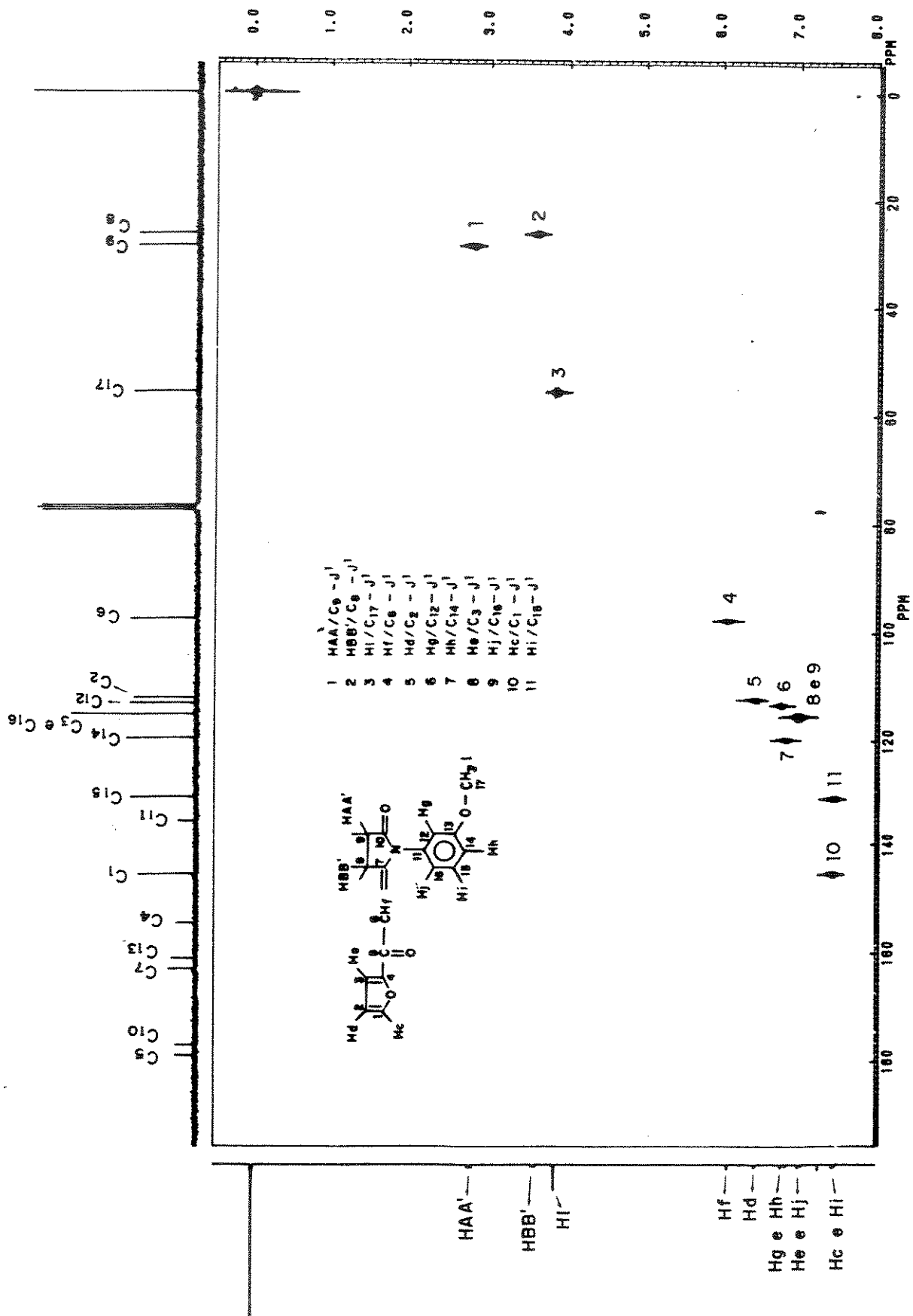
Espectro 71a - RMN¹³C (CDCl₃-TMS) do composto [53n].



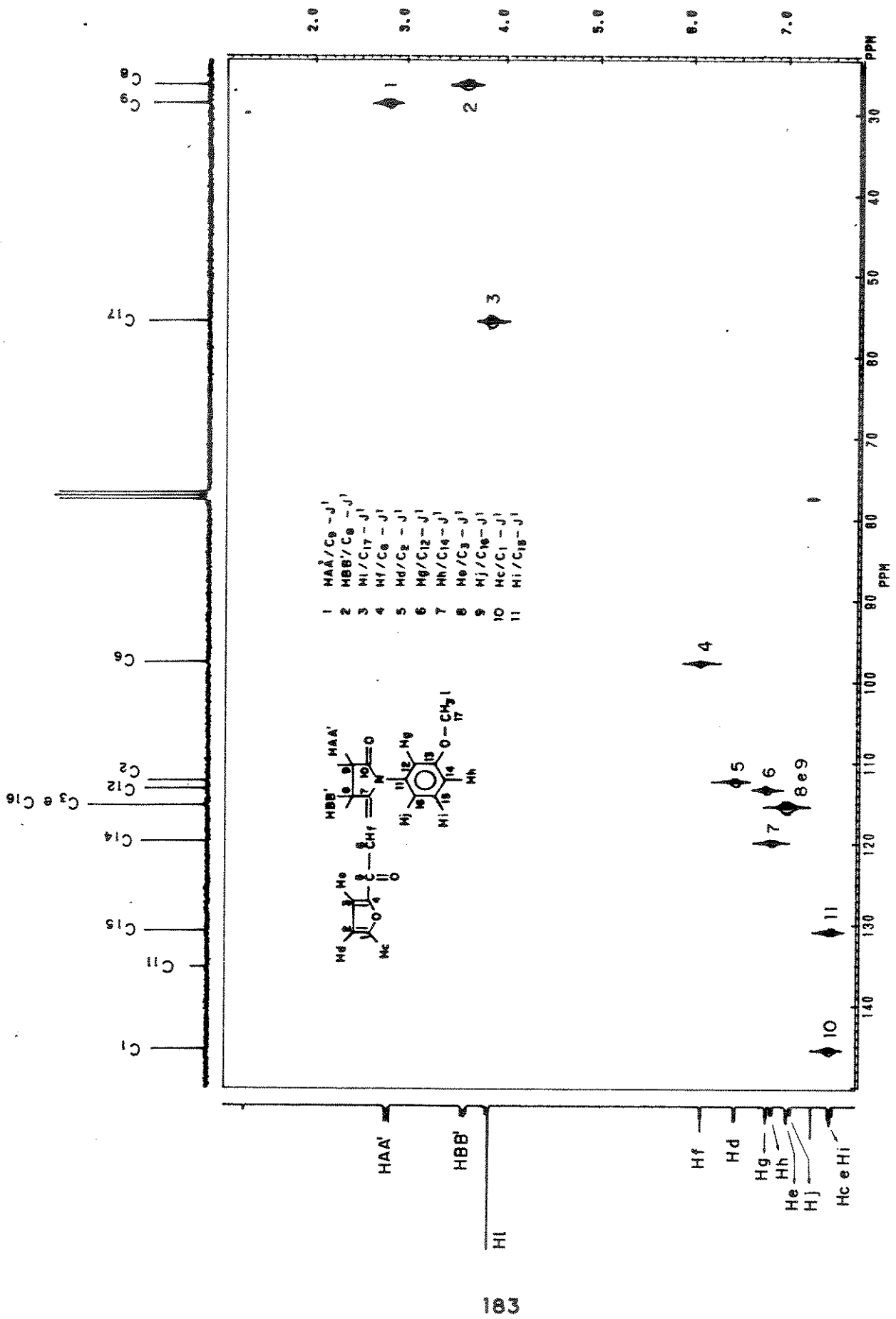
Espectro 71b - RMN ^{13}C (CDCl_3 -TMS) sem NOE do composto [53n].



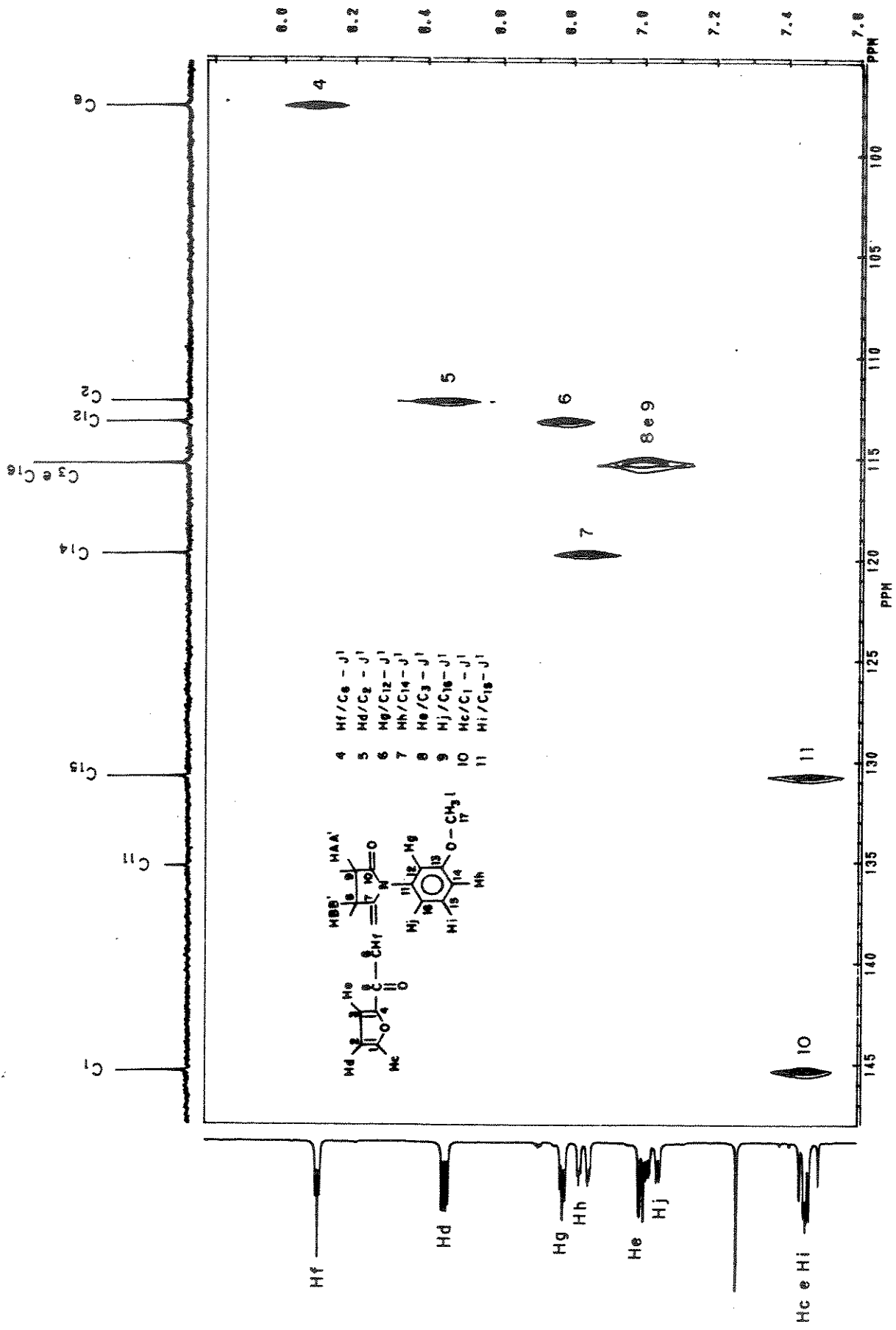
Espectro 72 - e.m. do composto [53n] (70 eV).



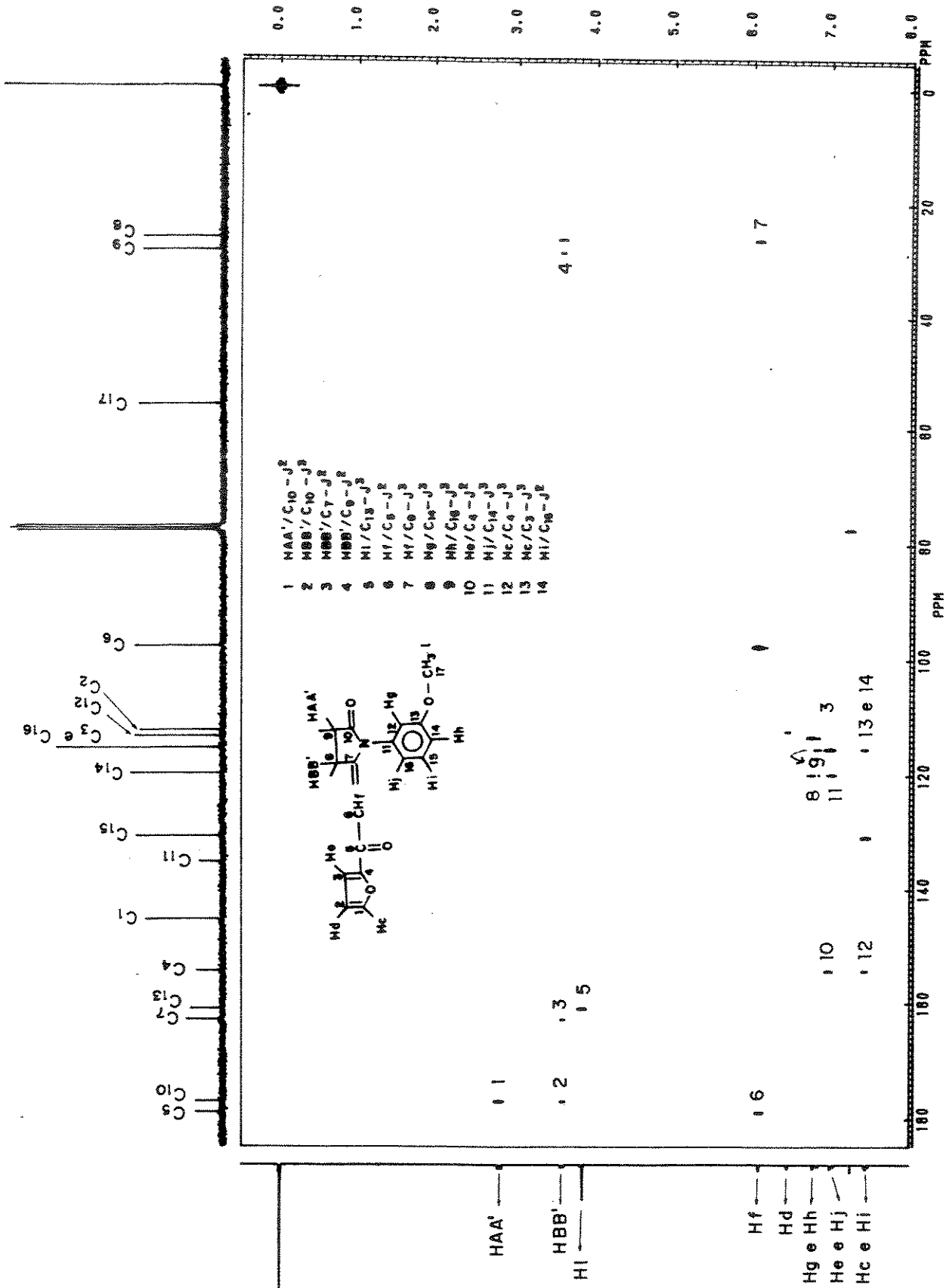
Espectro ^{13}C - HETCOR (DDOL-TMS) do composto 15007.



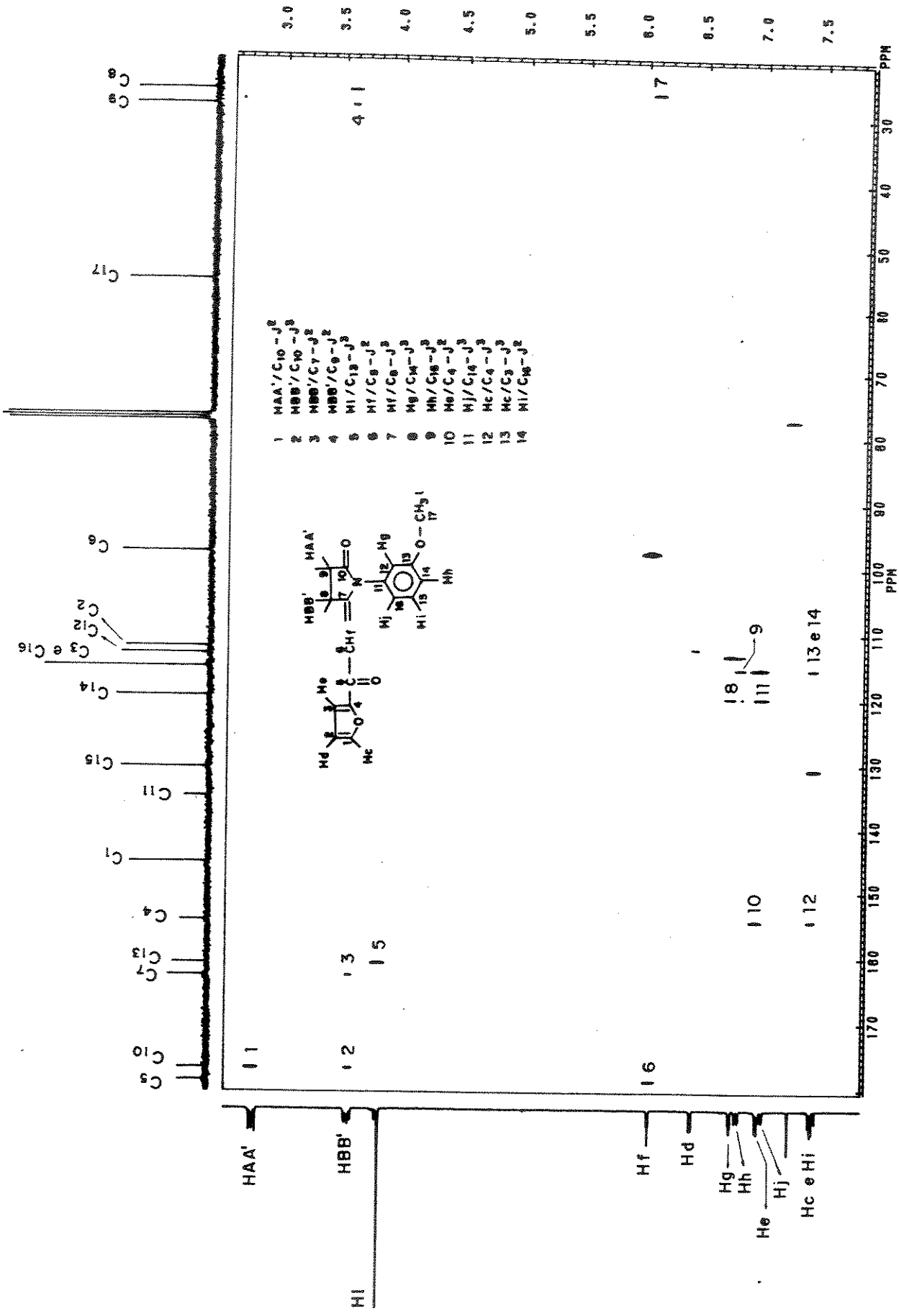
Expected 1H-NMR spectrum (400 MHz, CDCl3, 25°C) of compound 1 (100% yield).



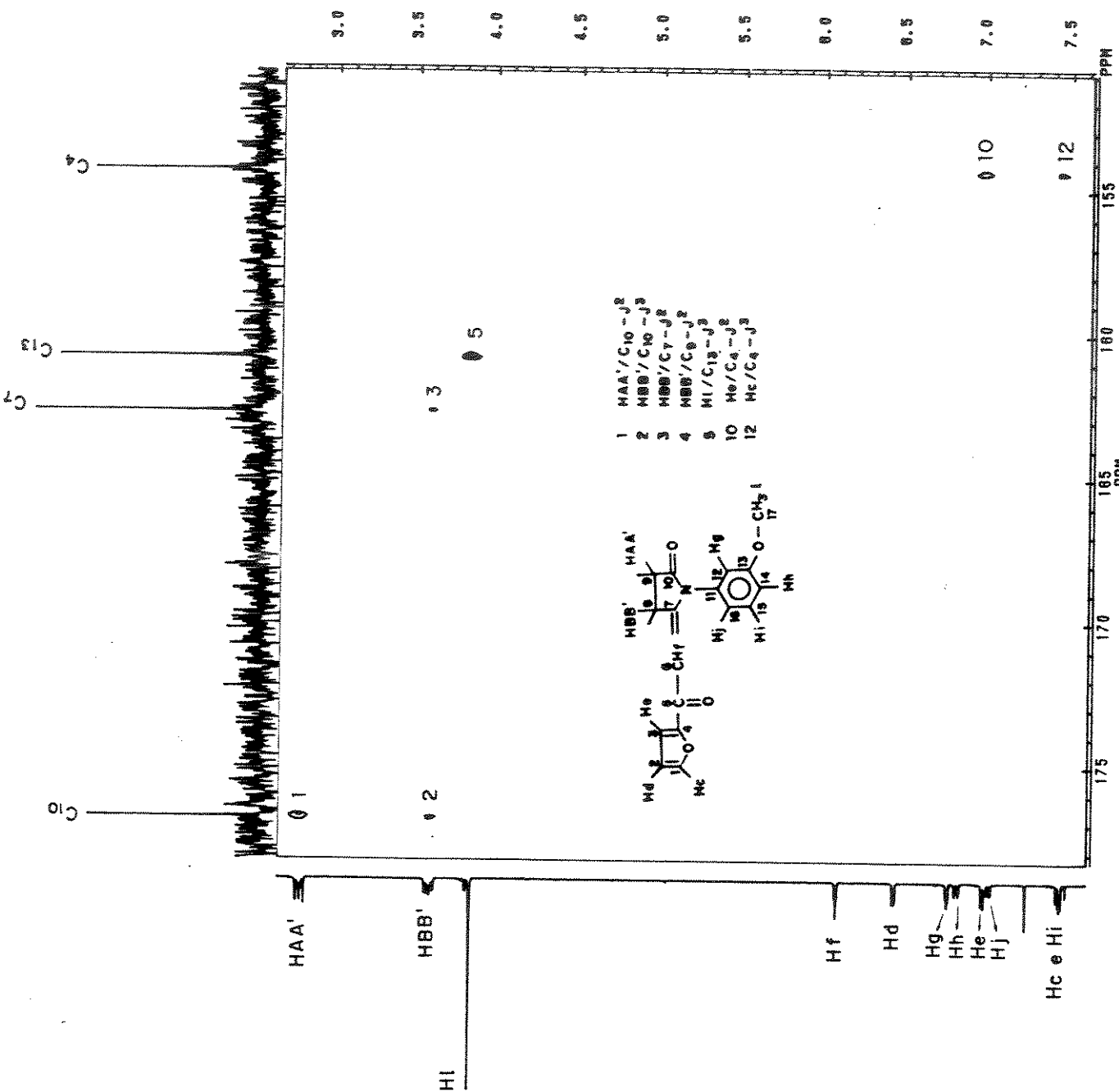
Espectro 700 MHz (CDCl₃) do composto 10007 (empoeirado).



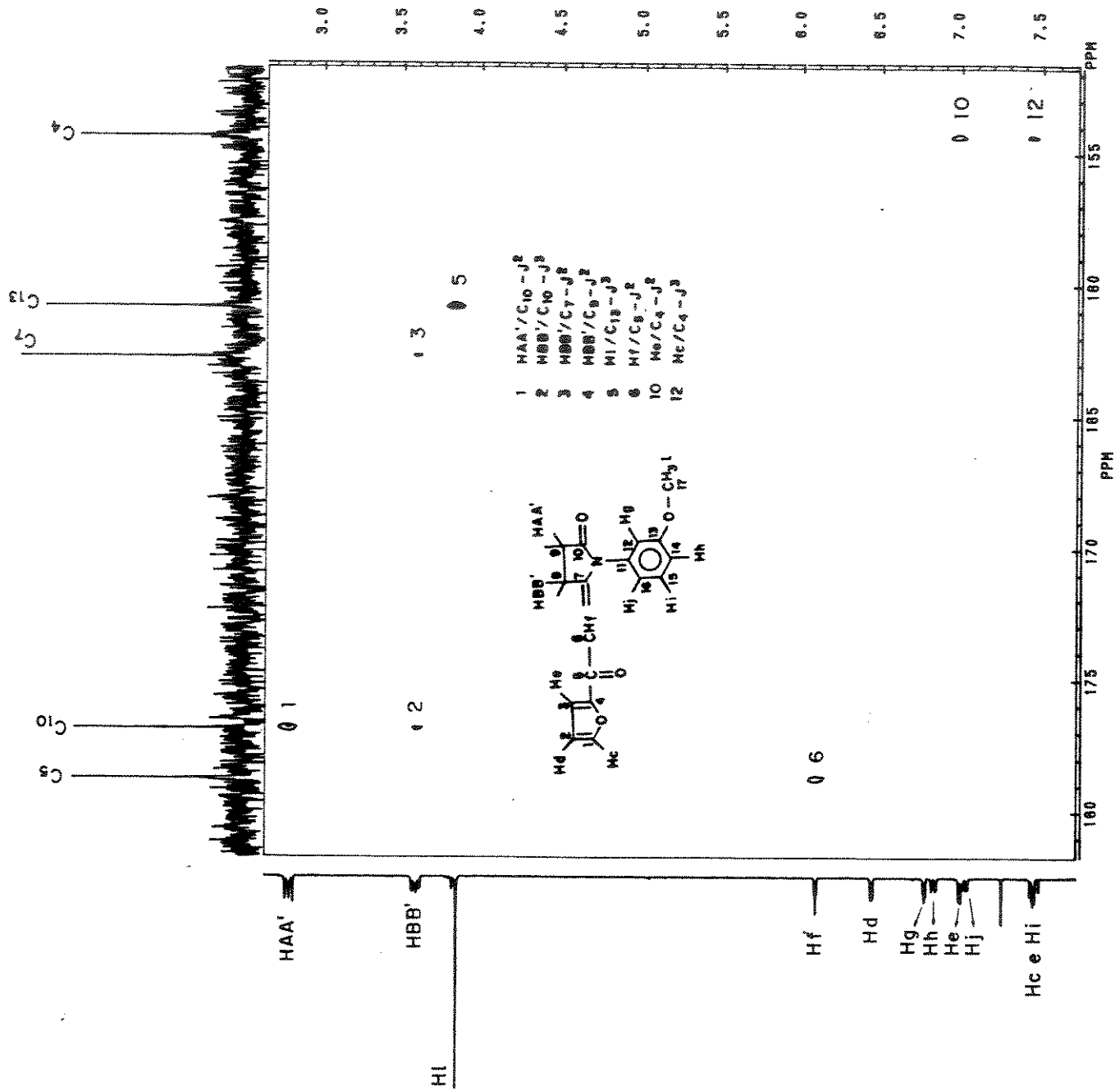
Spectro 745 - 22100 (90%₂-TMS) (6 H₂) (4 complete scans).



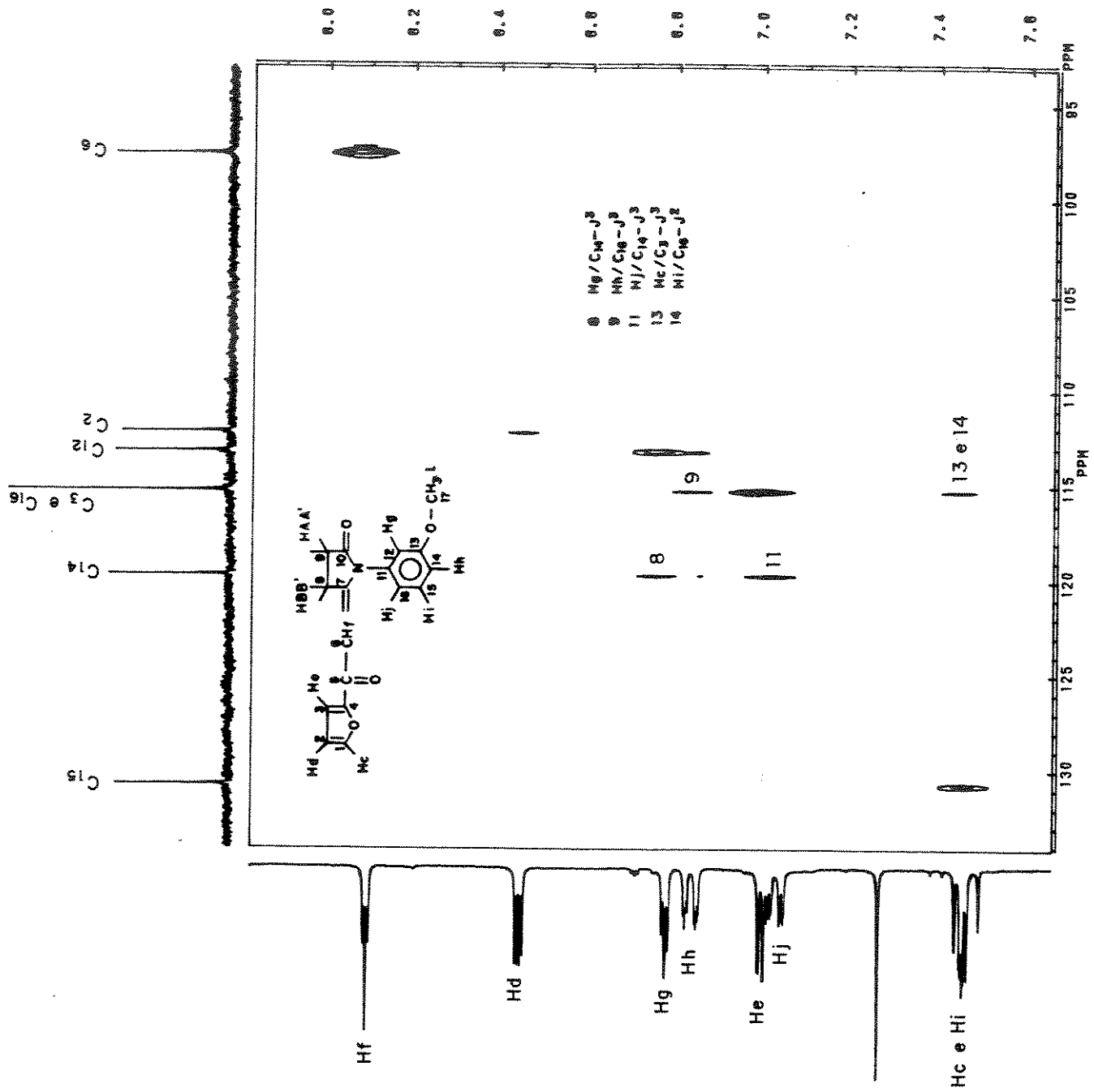
Espectro 74a - CDCl₃ (100% TMS) (6 pt) de composto 74a (empureza).



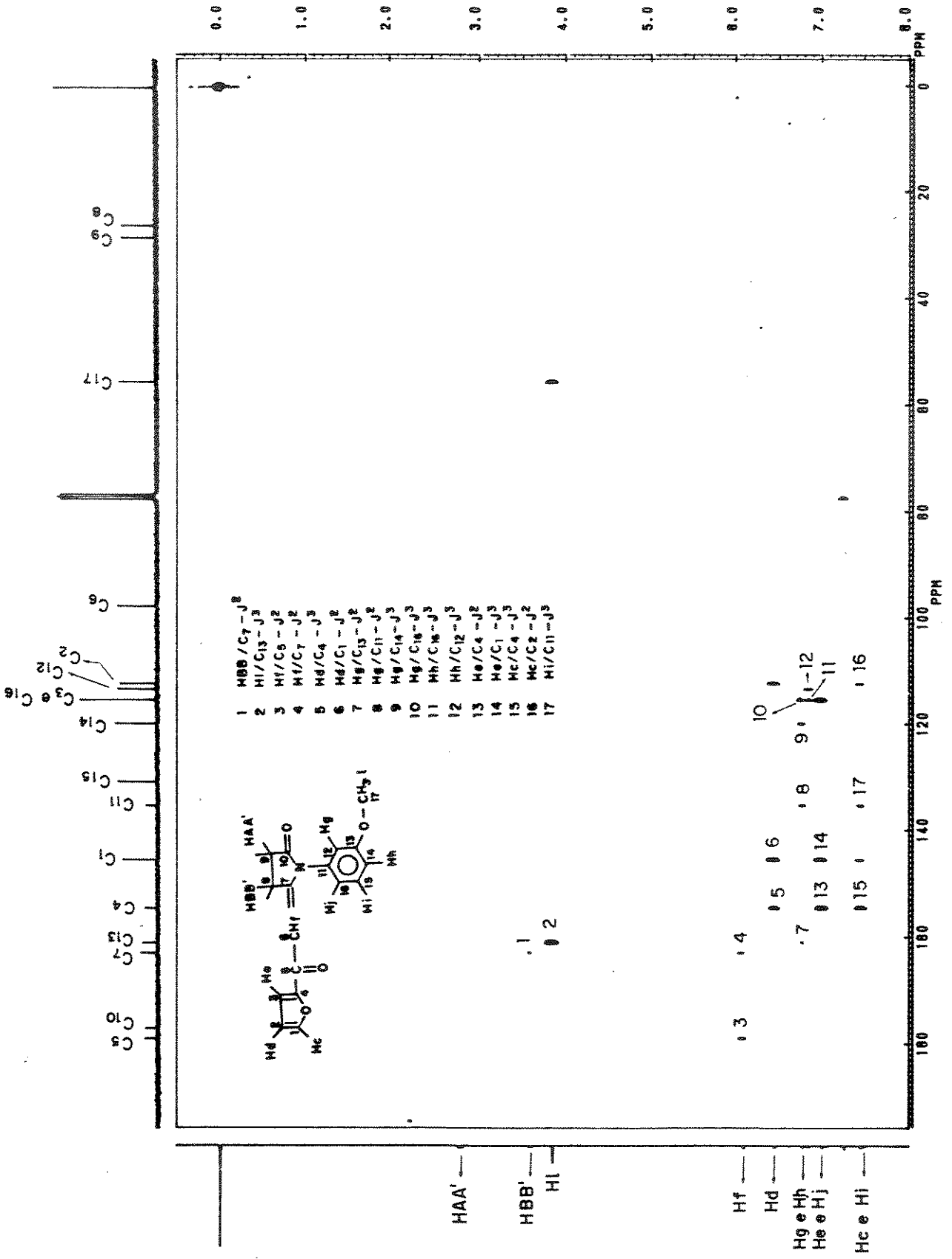
Espectro 76a - Solos (programa) (6 Ma) do composto [137]
 (cont'de 1)



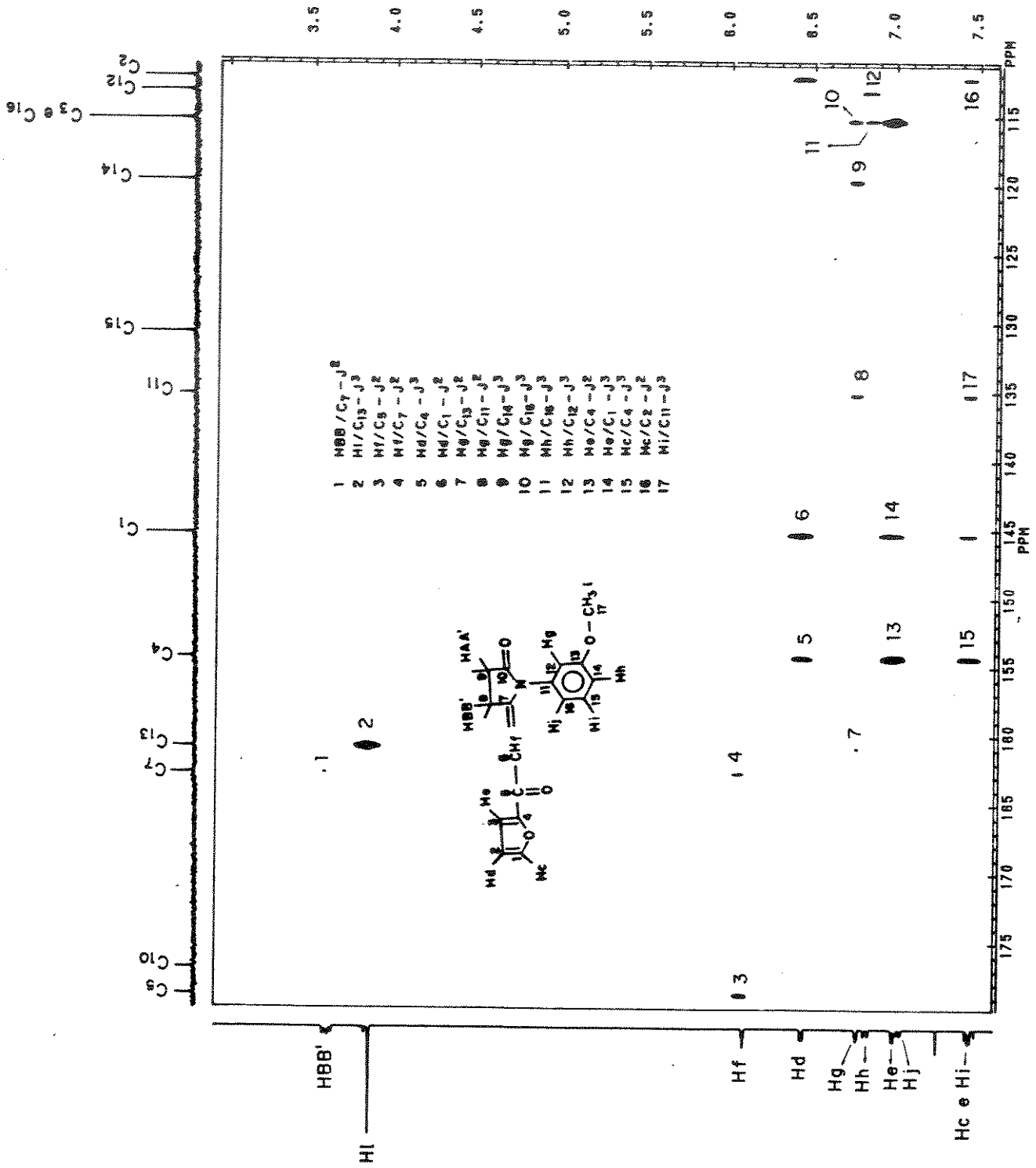
Espectro 769 - DOLOO (contato) (6 pp) do composto 15302 (E-pandido).



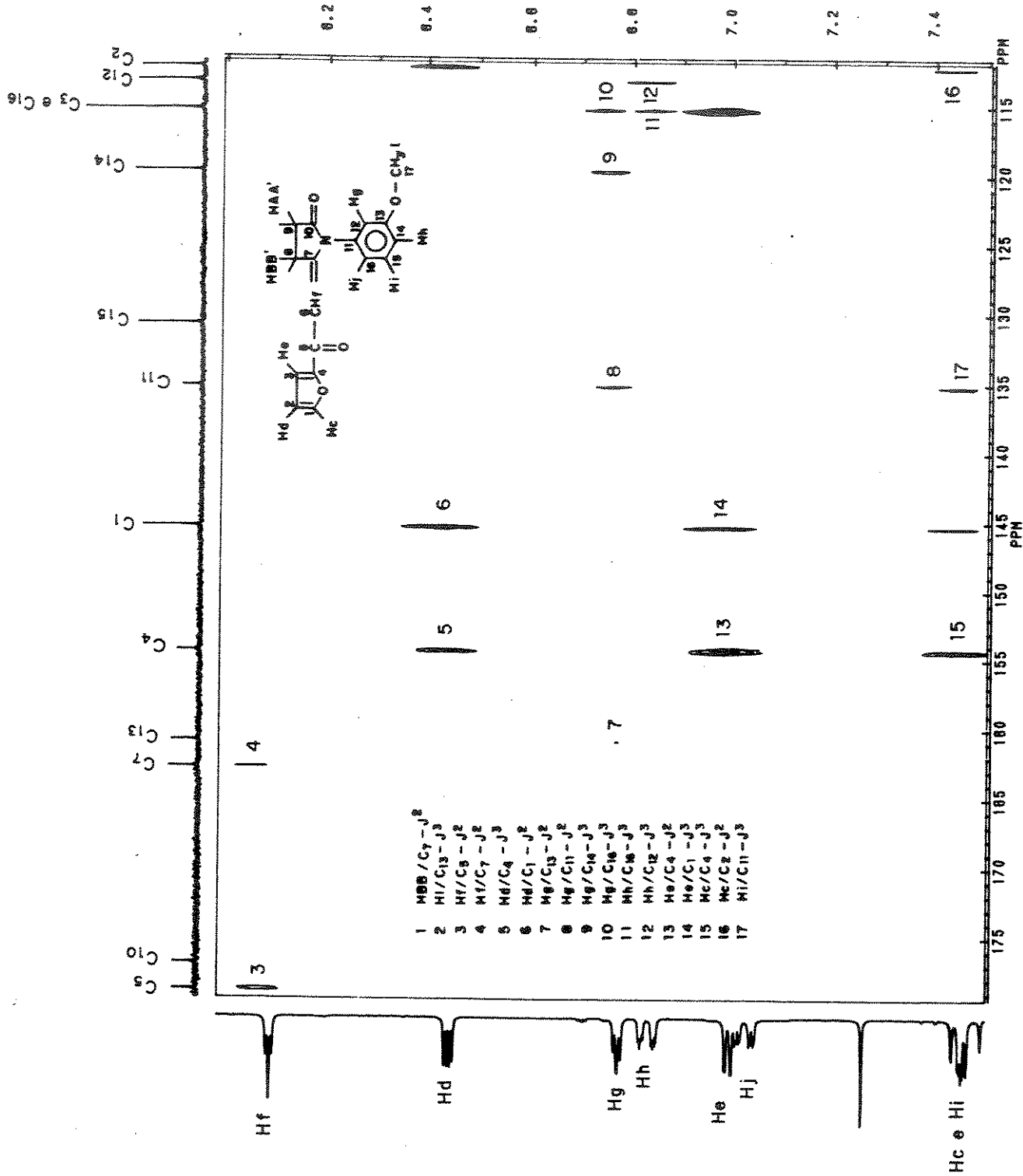
Espectro 70A - 60.00 (CDCl₃-TMS) (6 H₂) do composto 15300 (pendido).



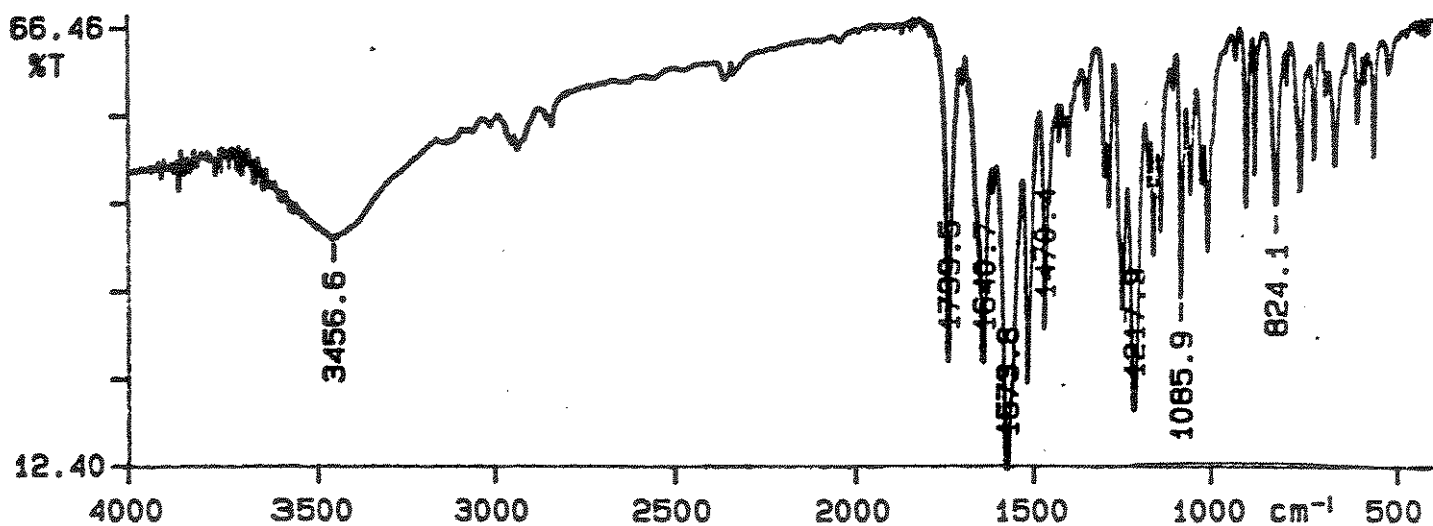
Espectro 74b - COLOC (CDCl₃-TMS) (40 Hz) 40 tempera 5220.



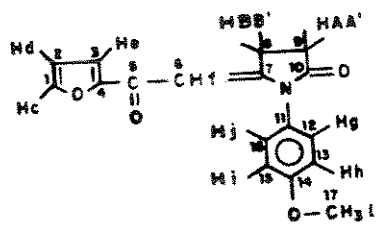
Espectro 13C - 50.00 MHz (100 MHz) do composto 1530d (oxparidol).



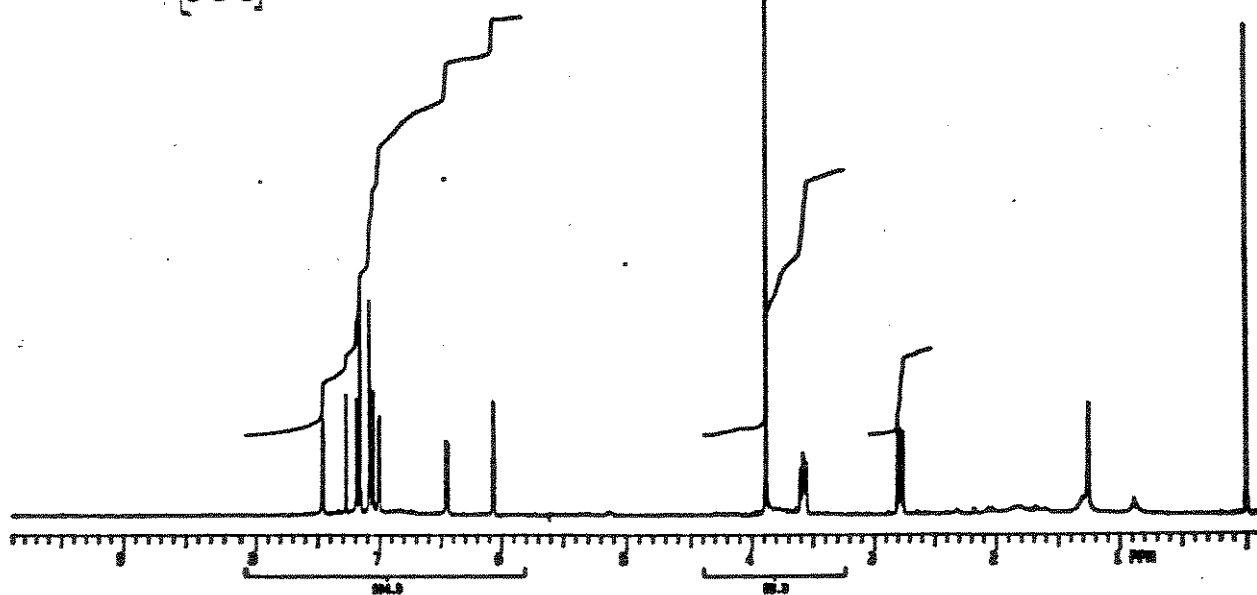
Espectro 725 - polos (CDCl₂-Me) (10 Hz) do composto 1072
 1072/1072



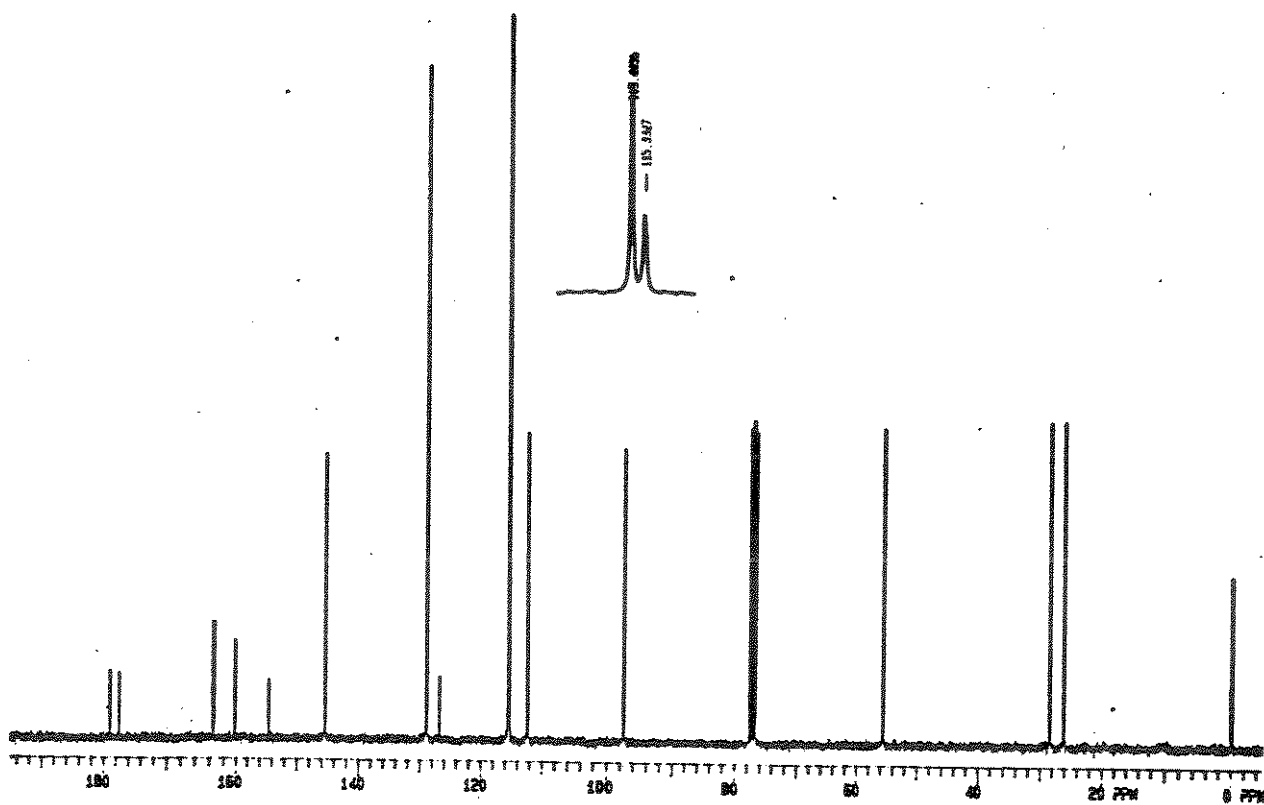
Espectro 75 - IV (KBr) do composto [53o].



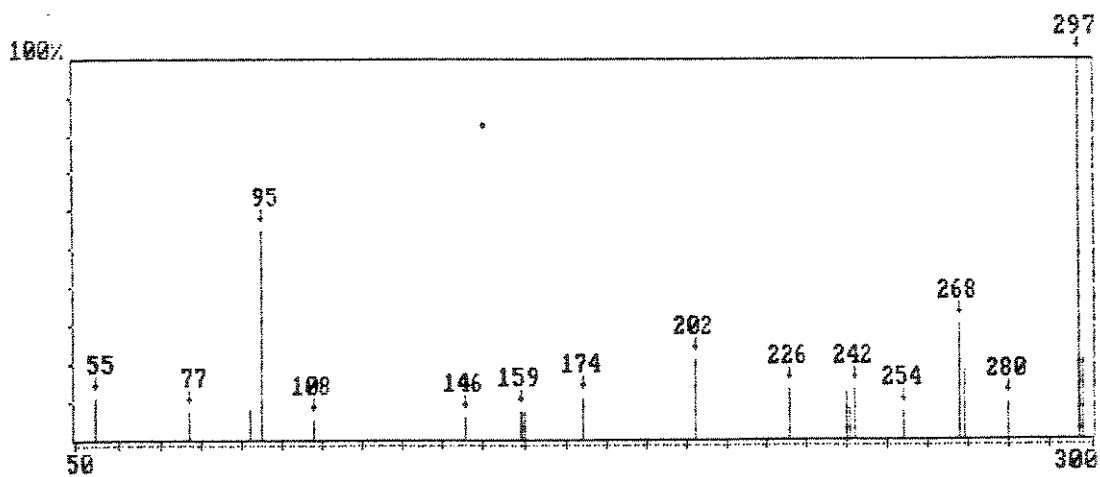
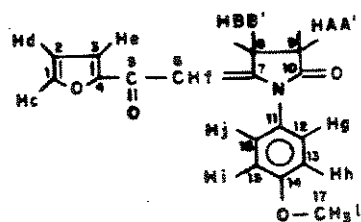
[53o]



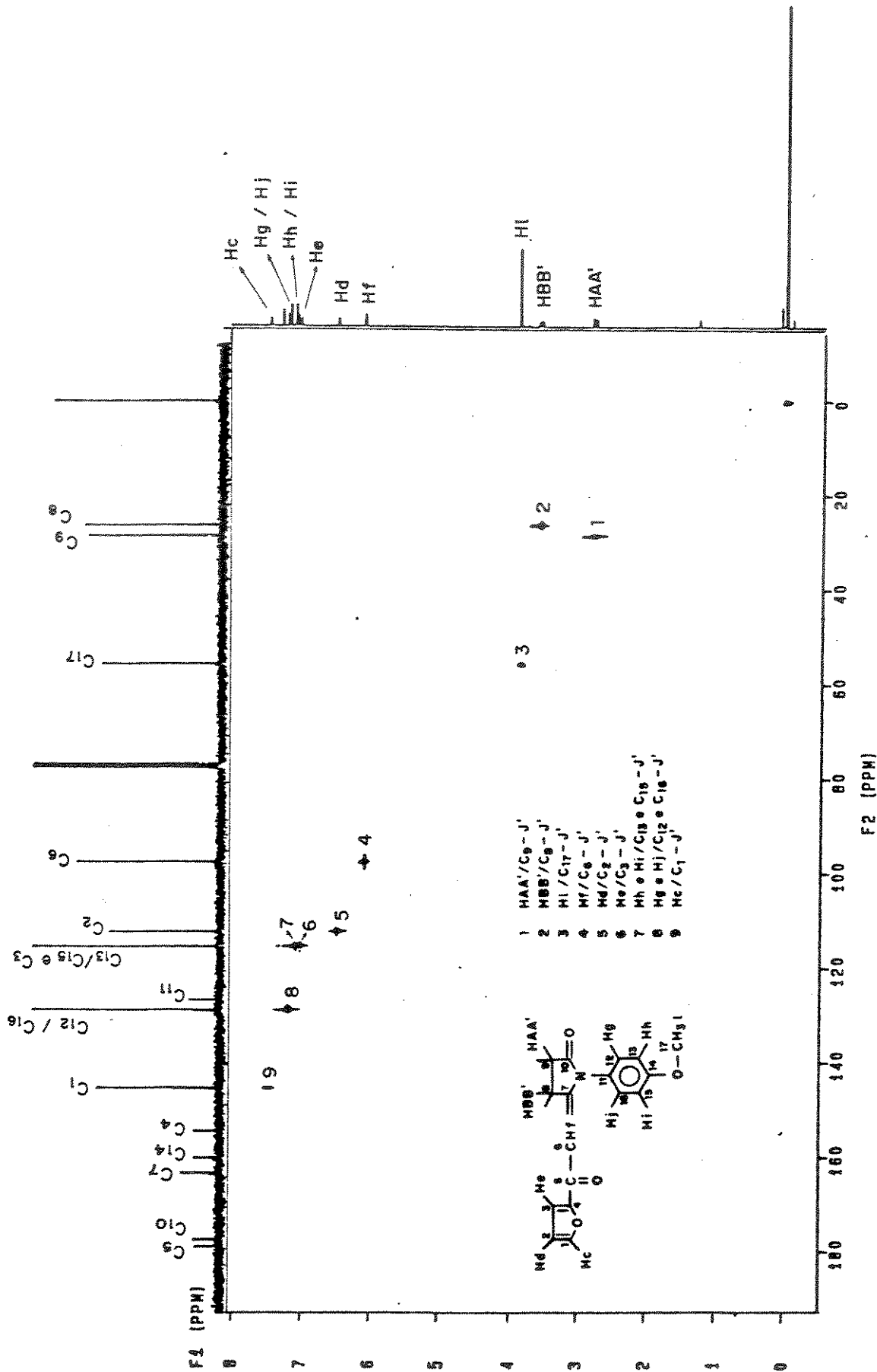
Espectro 76 - RMN¹H (CDCl₃-TMS) do composto [53o].



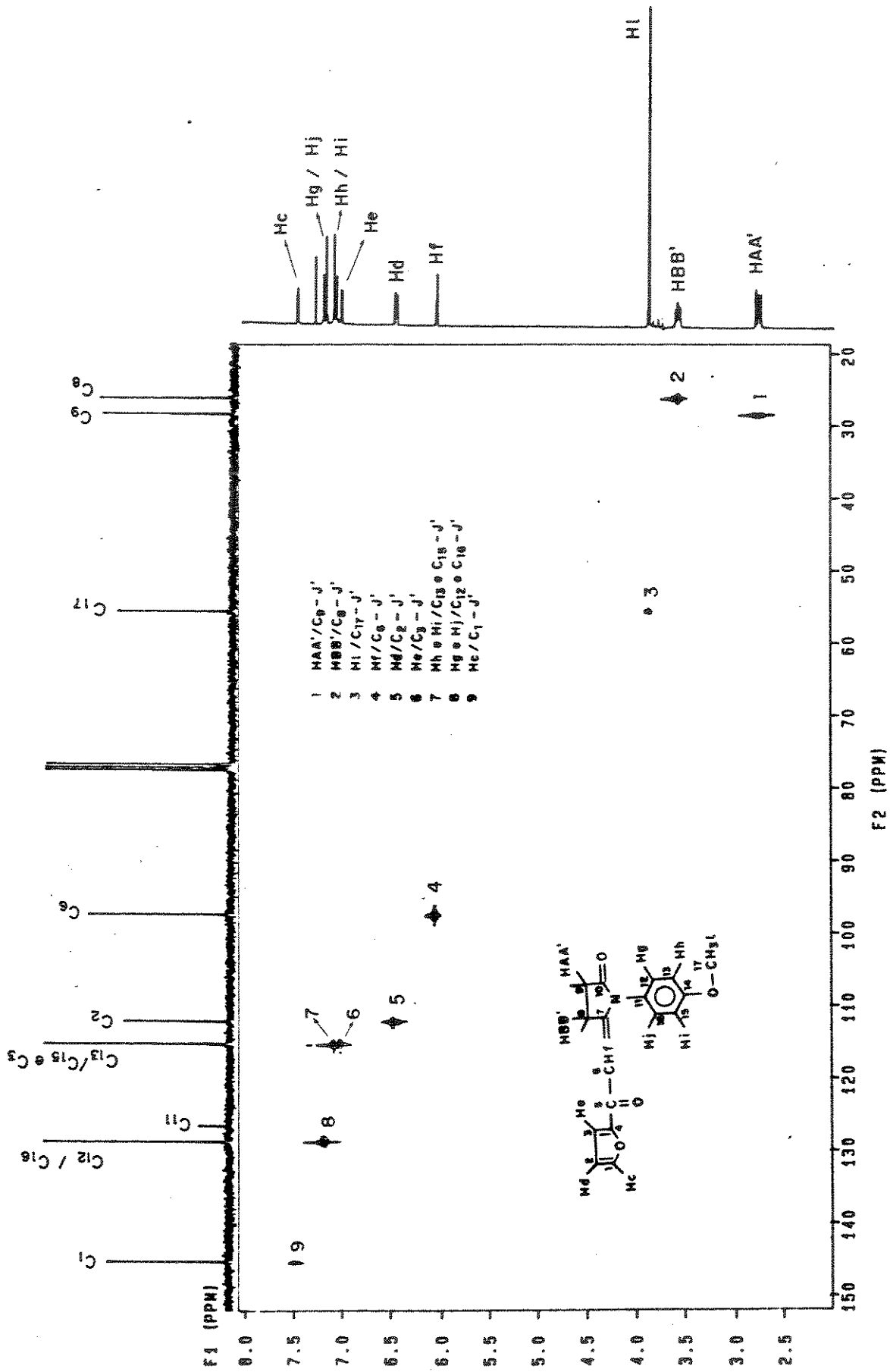
Espectro 77 - RMN¹³C (CDCl₃-TMS) do composto [53c].



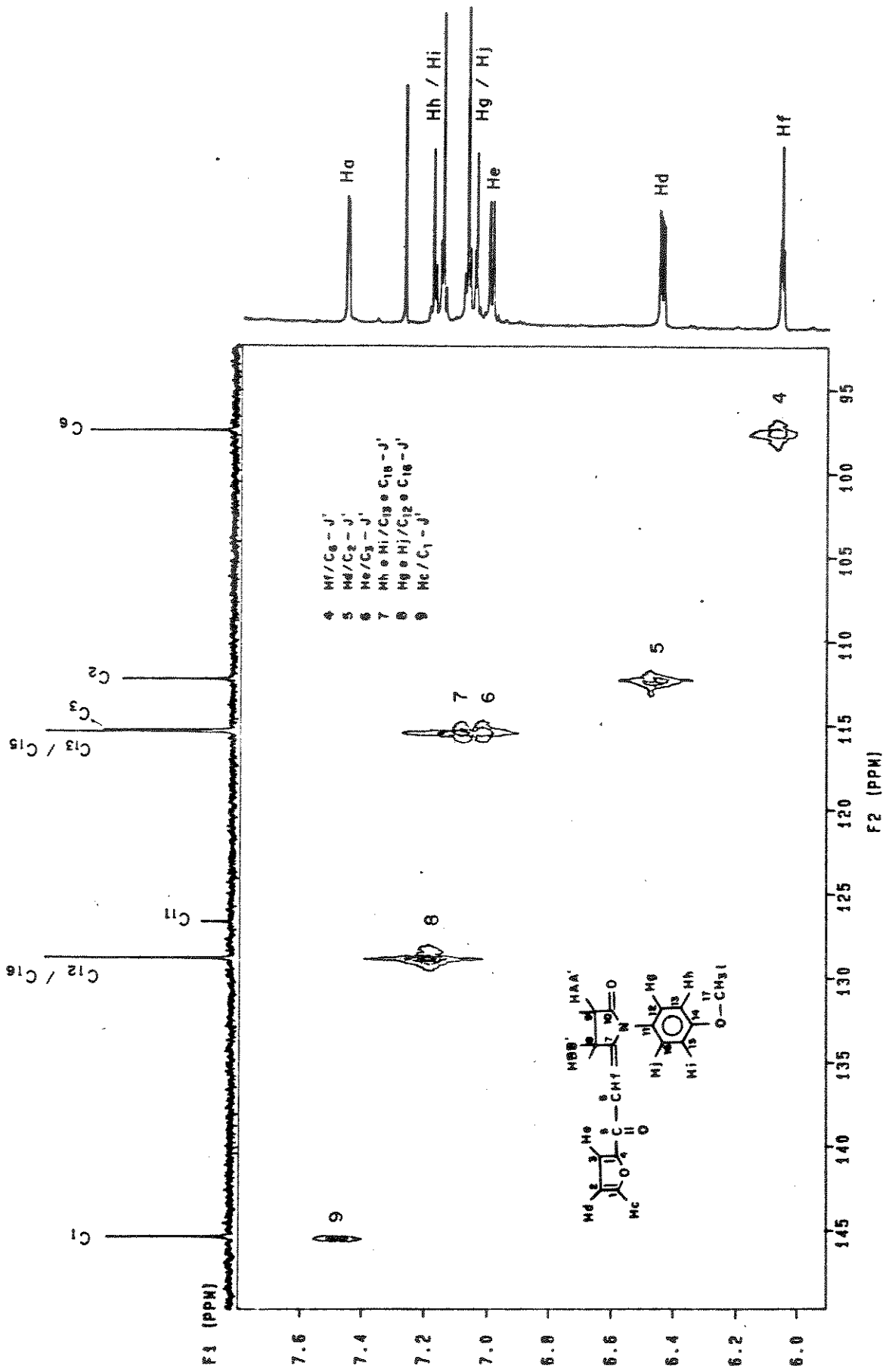
Espectro 78 - e.m. do composto [53c] (70 eV).



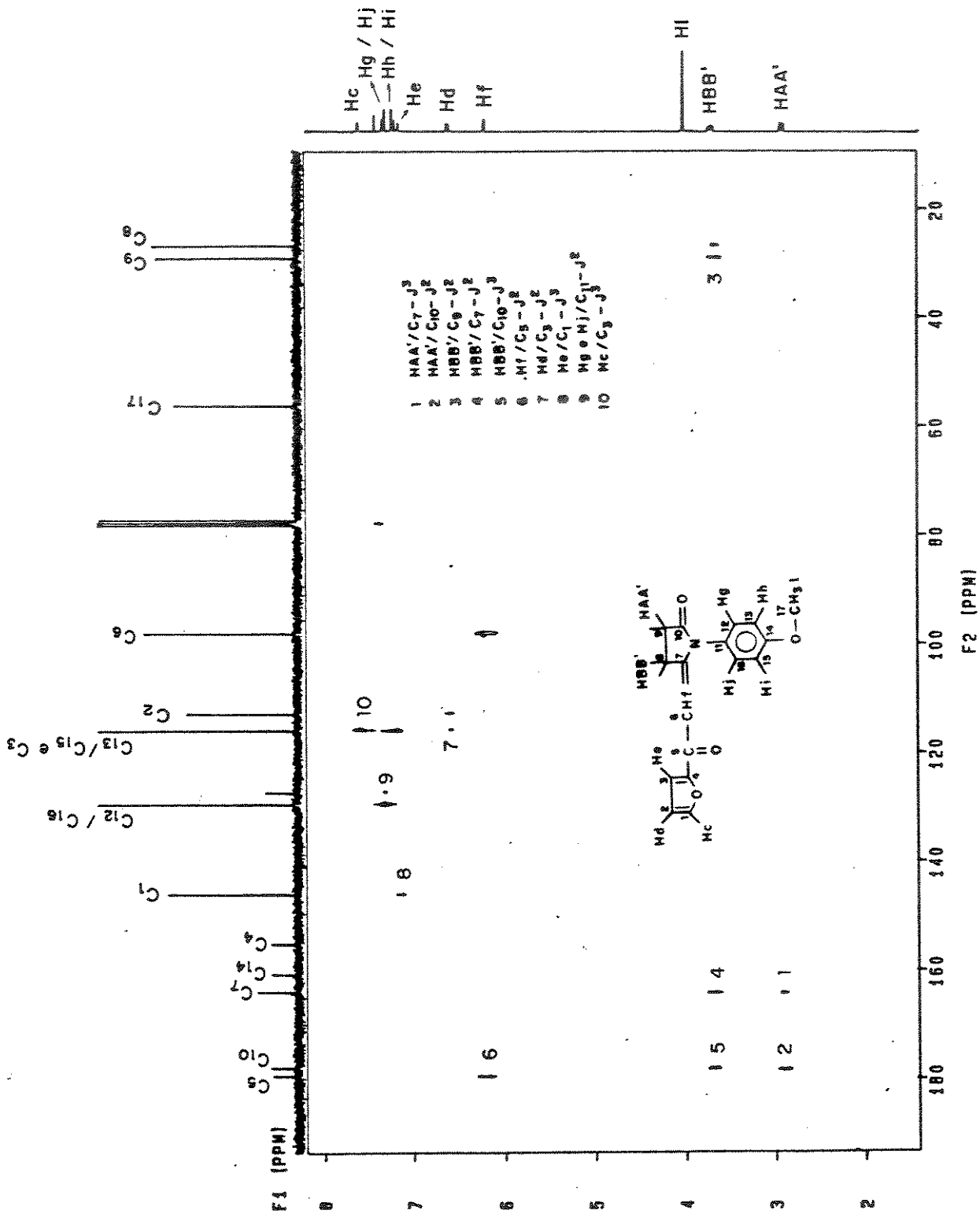
Experiment 70 - VPT000 (0001-106) 2D composite F2001



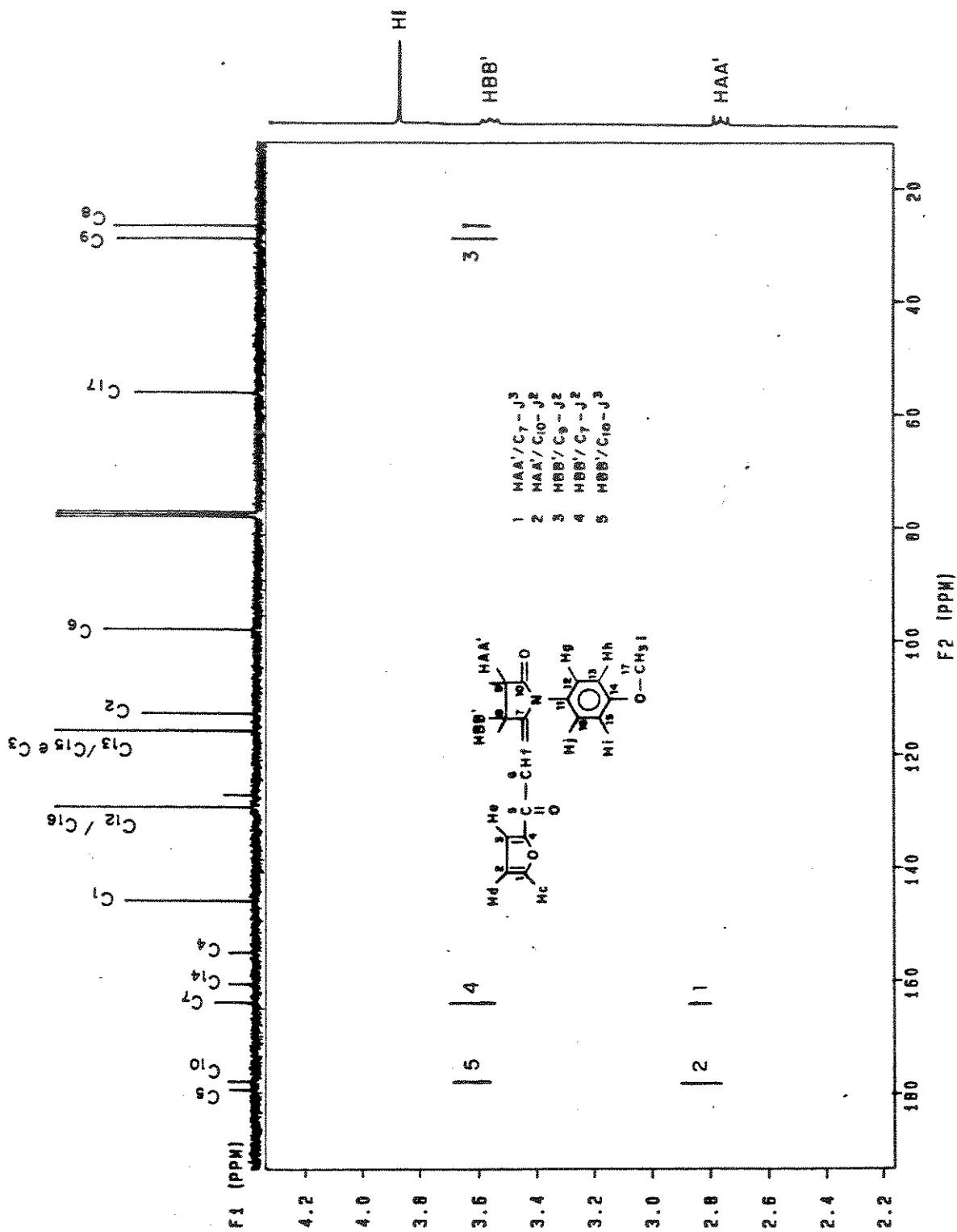
Espectro 79- HETCOO (10001-105) de composto 12207 (verificado)



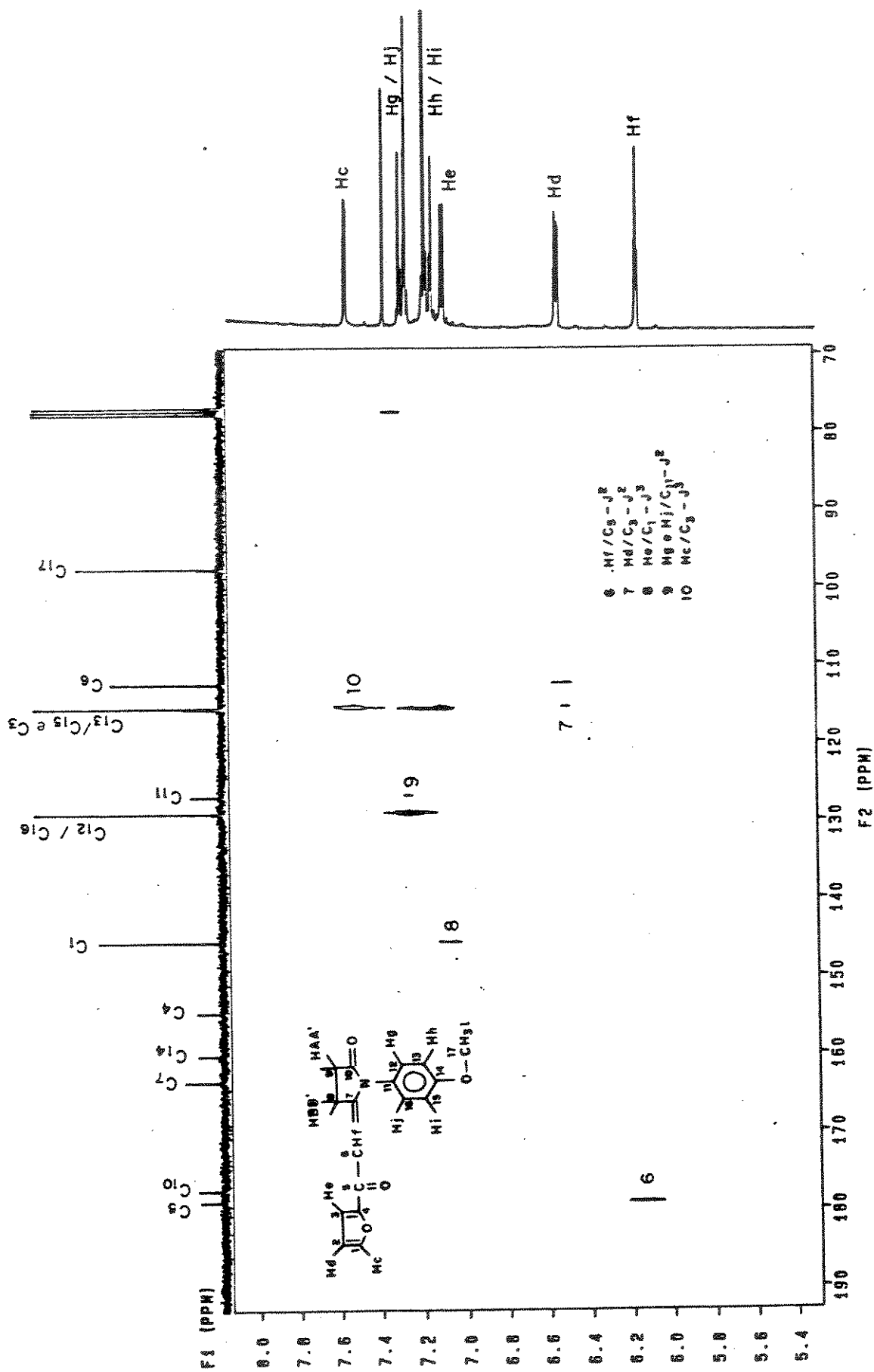
Espectro 70- uetras (analiza) de compuesto 1302 (apartado).



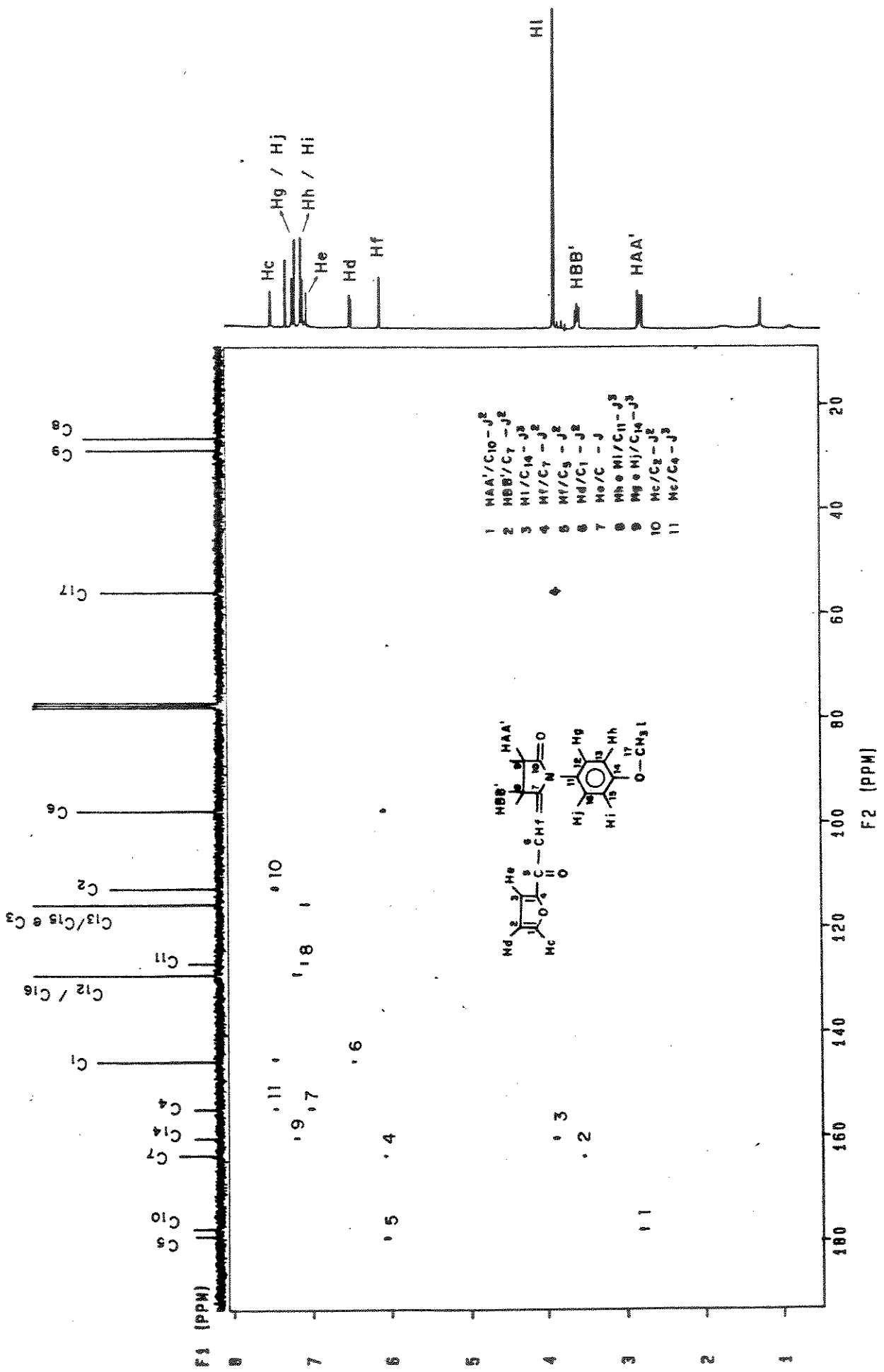
Espectro 13C - 50.000 (CDCl₃-TMS) (6 H₂O) do composto 15523.



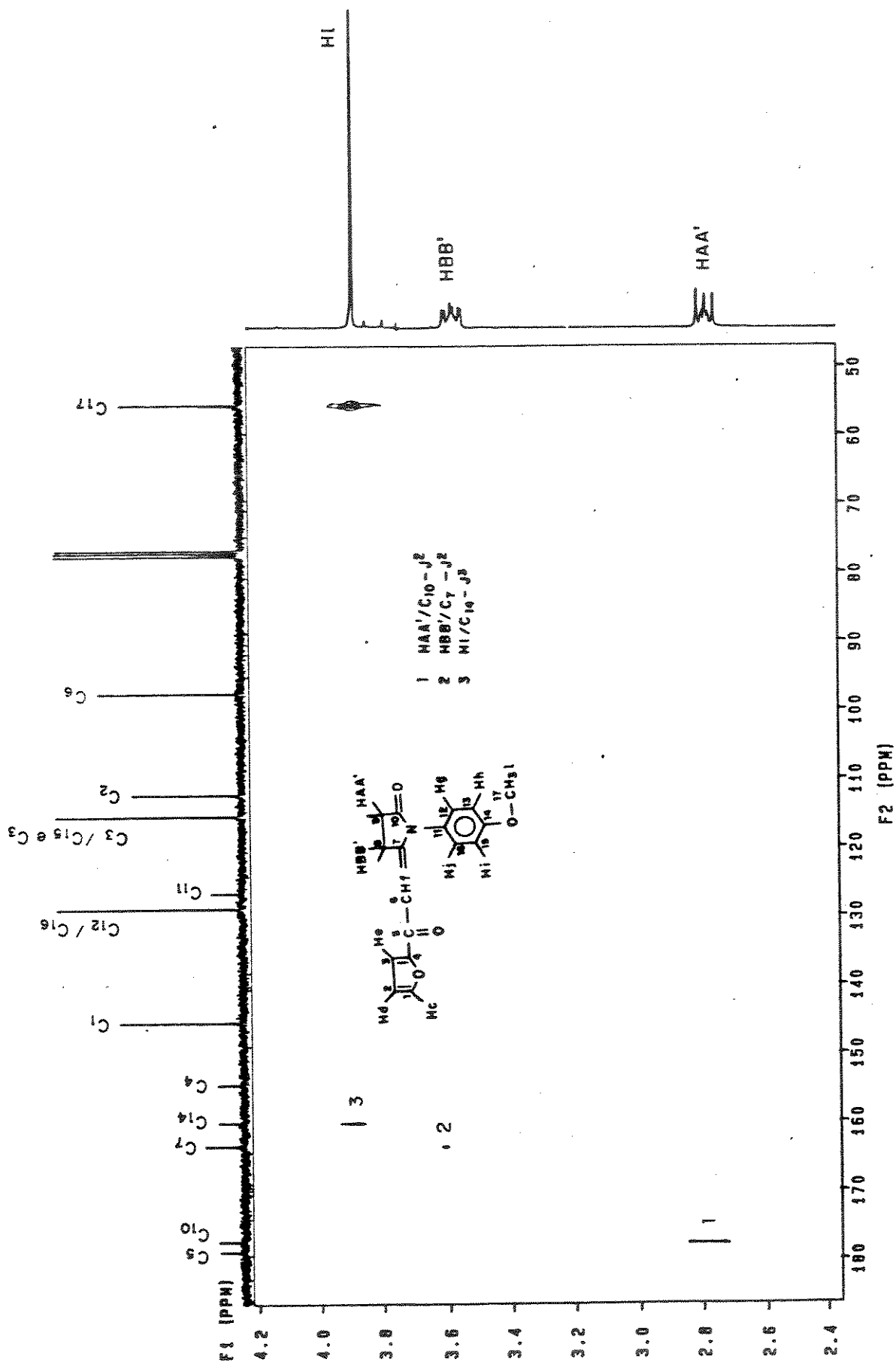
Espectro 503 - COLOC (COBL-175) (6 Hz) do composto 15263 (copolímero).



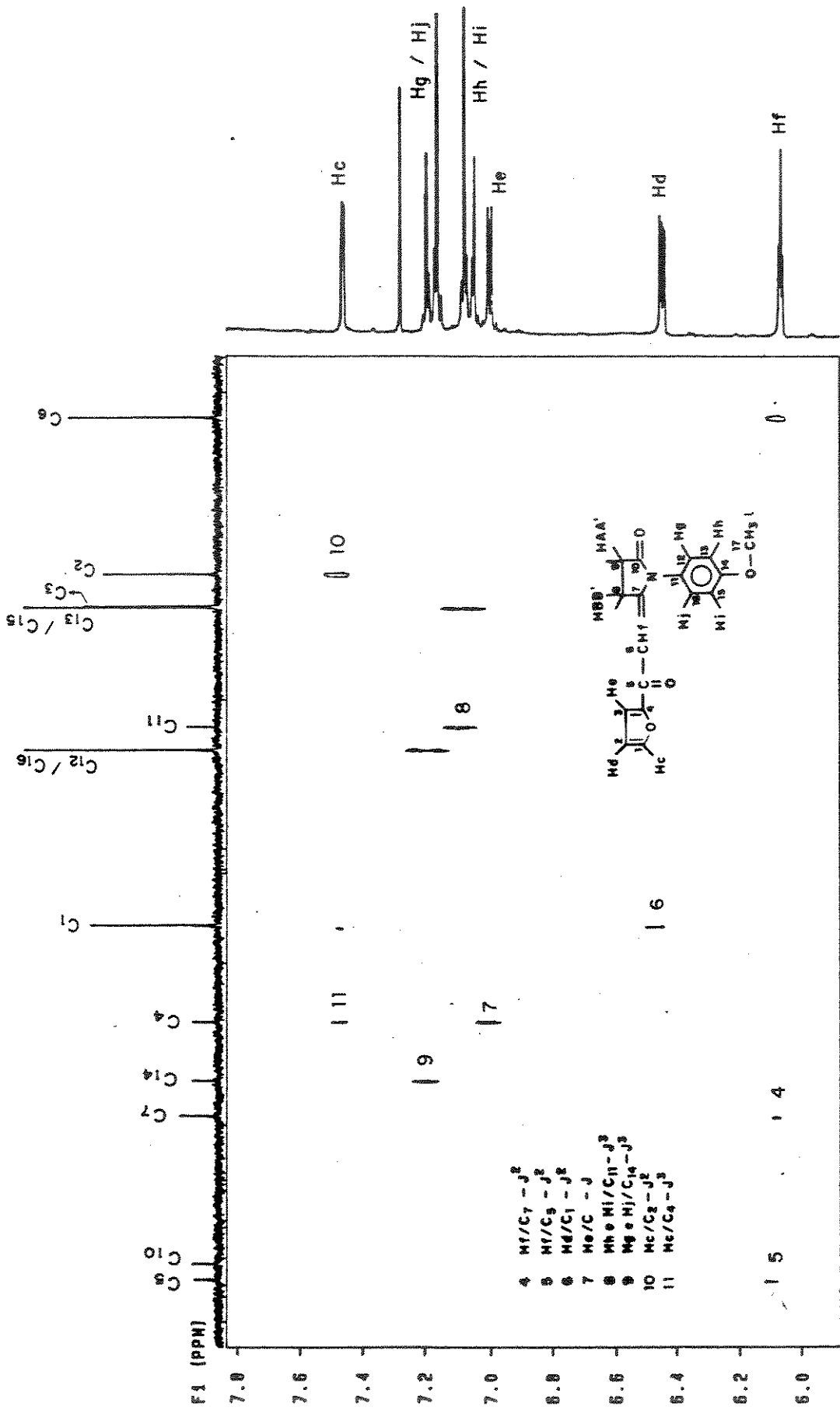
Espectro 80a - CDLOS (2001₂-TMS) (6 H₂) do composto 5522 (expandido).



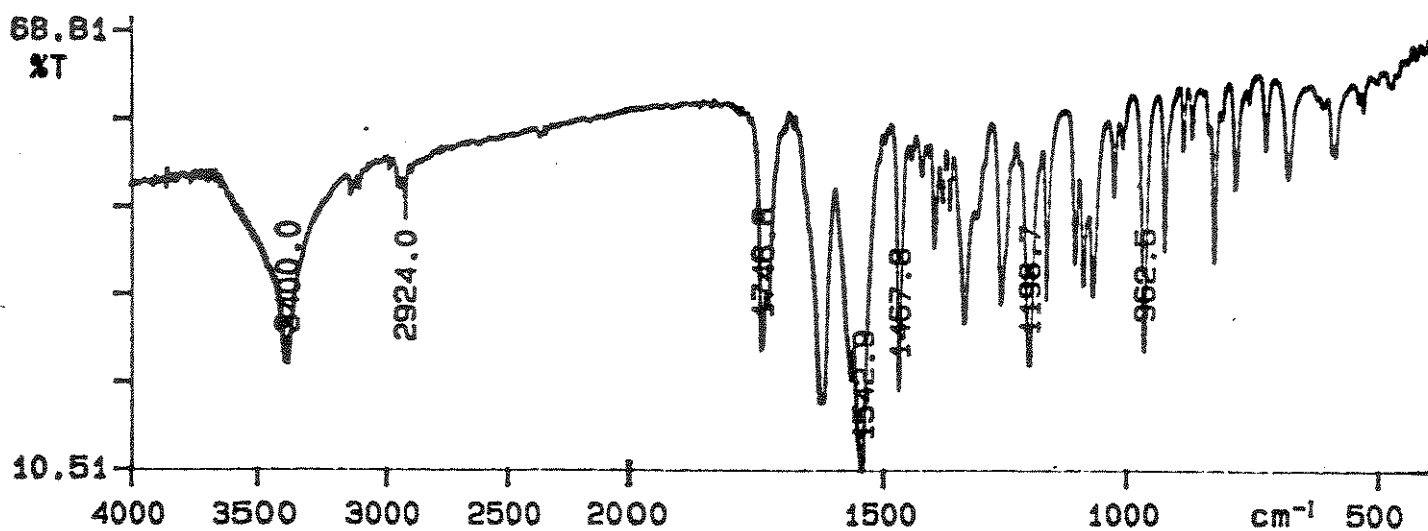
Experiment 805 - CDCl₃ (CDCl₃-TMS) (10 Hz) de composto 17503.



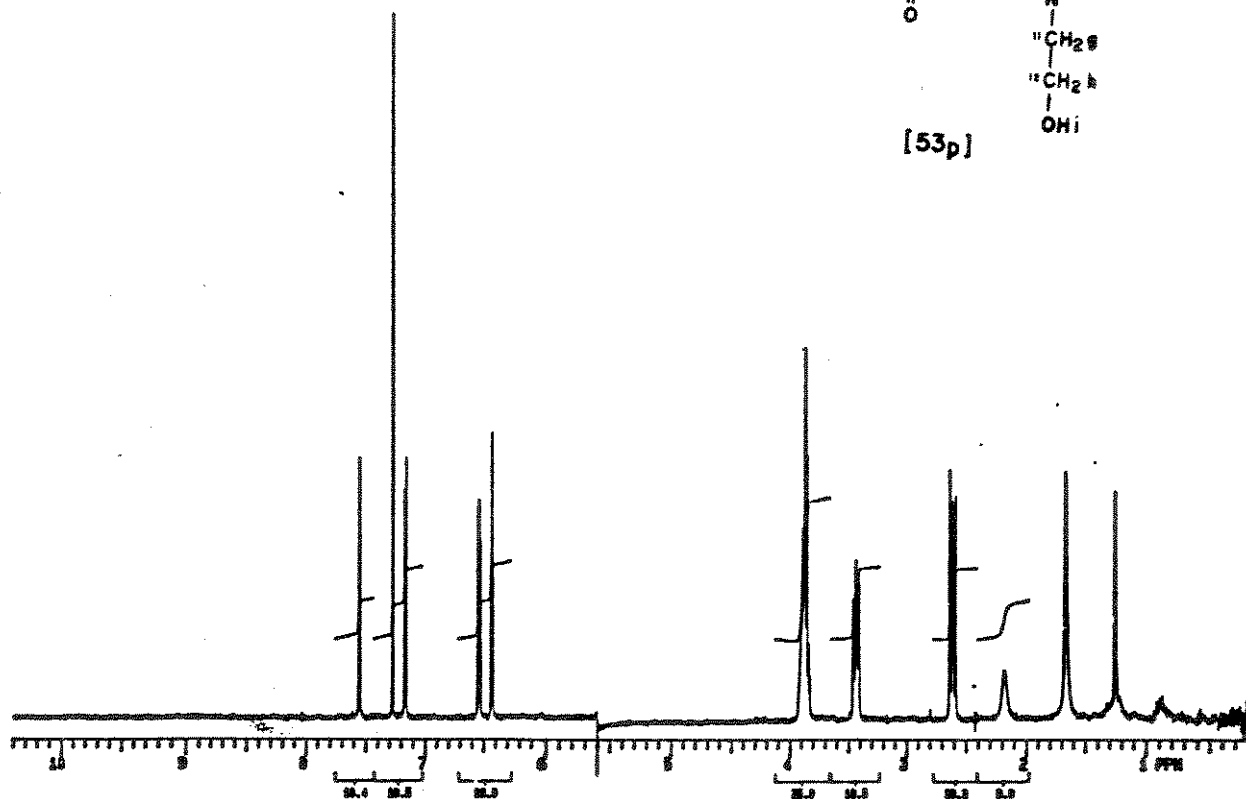
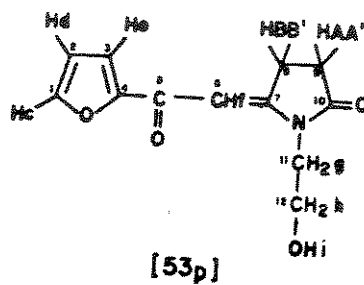
Espectro 800 - CDCl₃ - TMS (10 Hz) do composto [3307] (expandido).



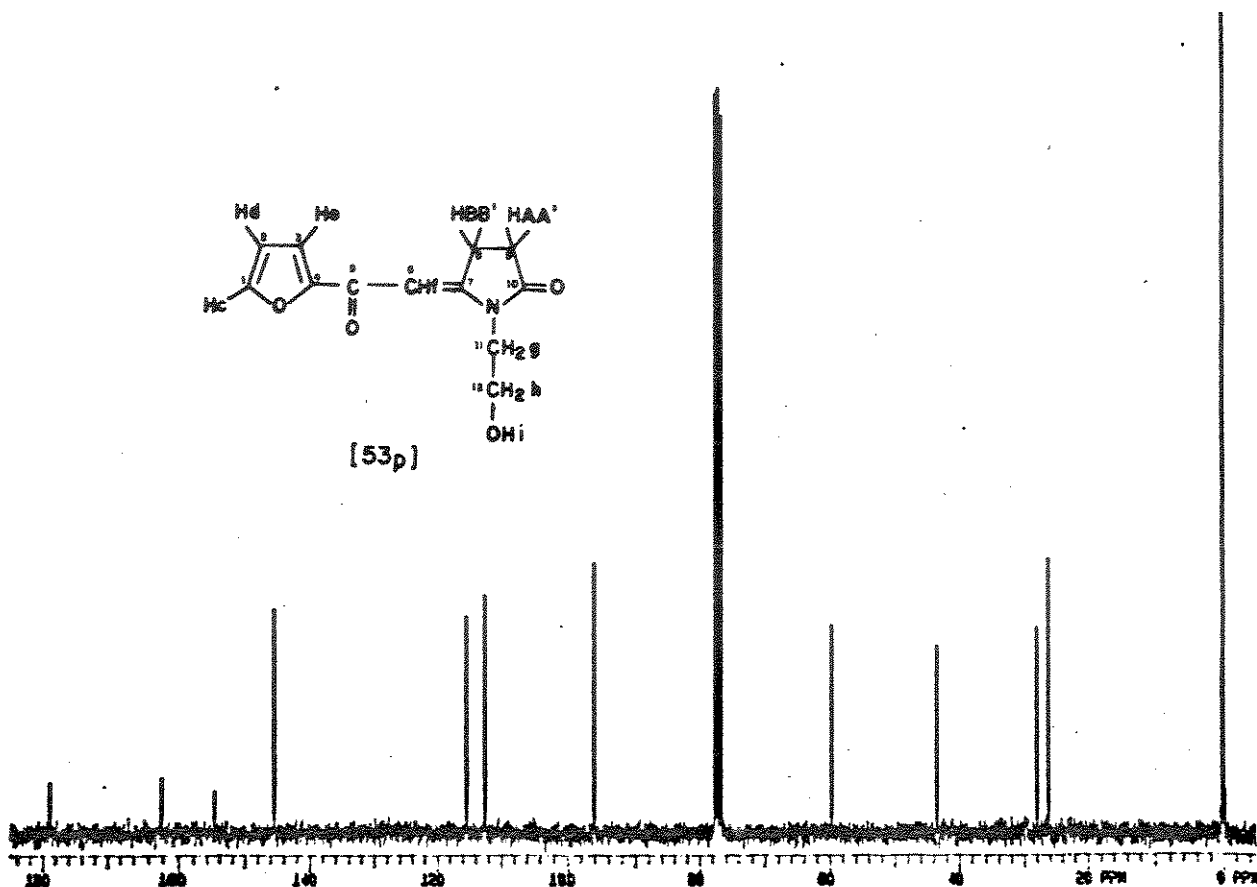
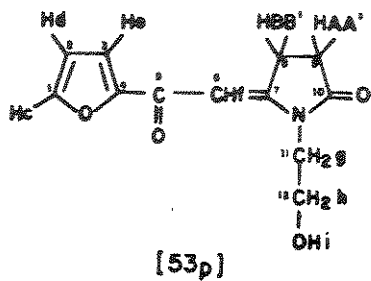
Espectro 505 - SOLDO (0001-7MS) (10 Hz) de composto 25701 (expandido).



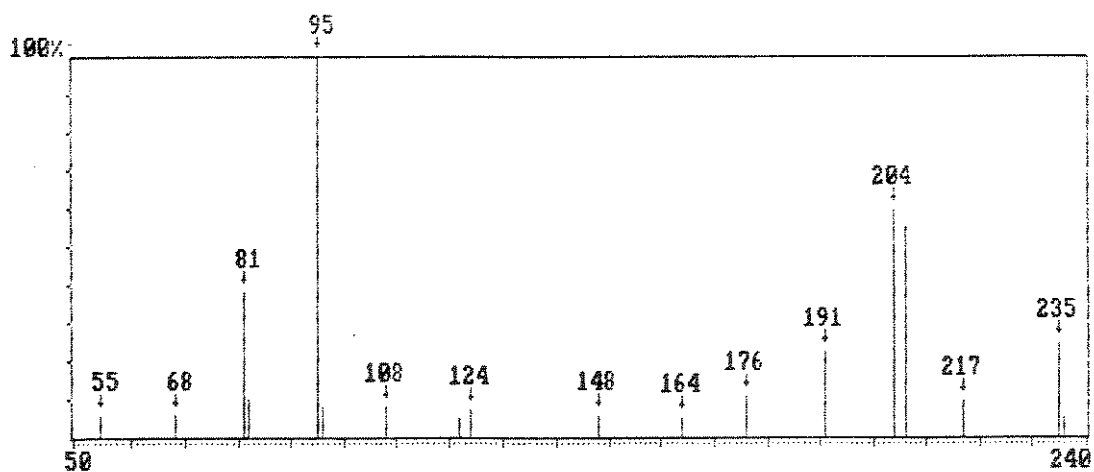
Espectro 81 - IV (KBr) do composto [53p].



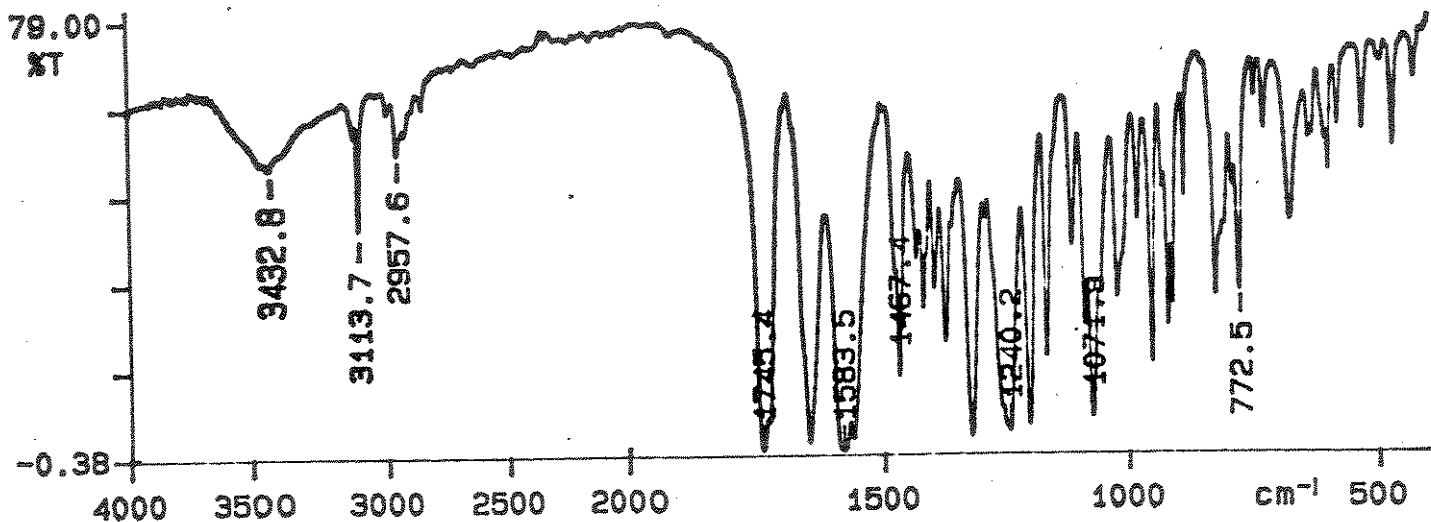
Espectro 82 - RMN¹H (CDCl₃-TMS) do composto [53p].



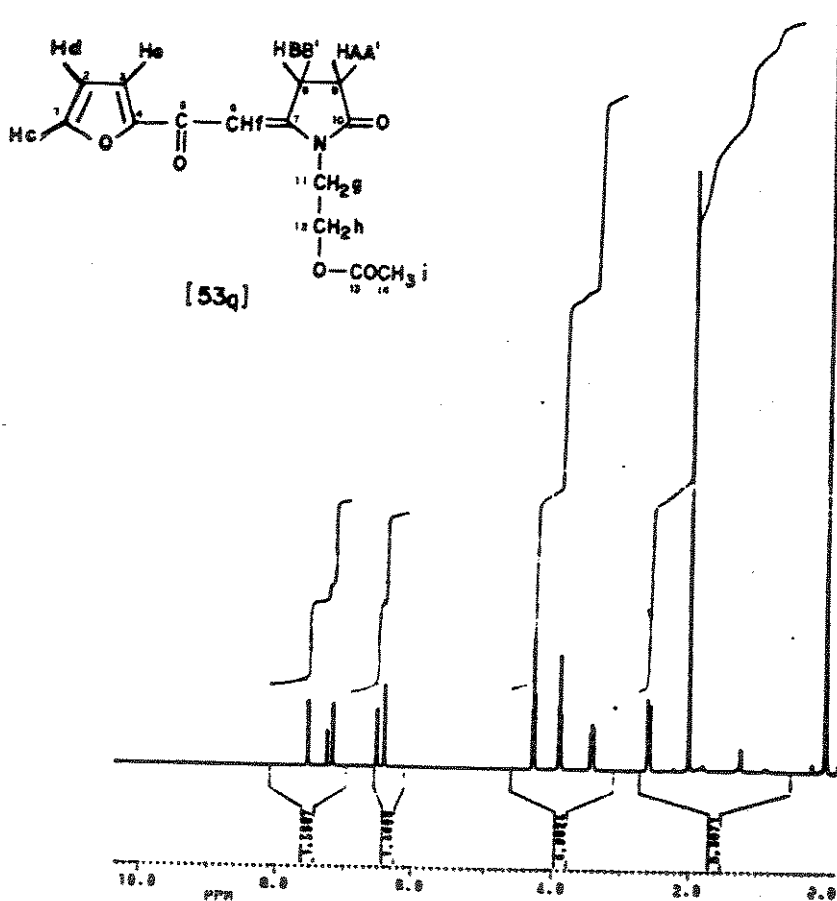
Espectro 83 - RMN¹³C (CDCl₃-TMS) do composto [53p].



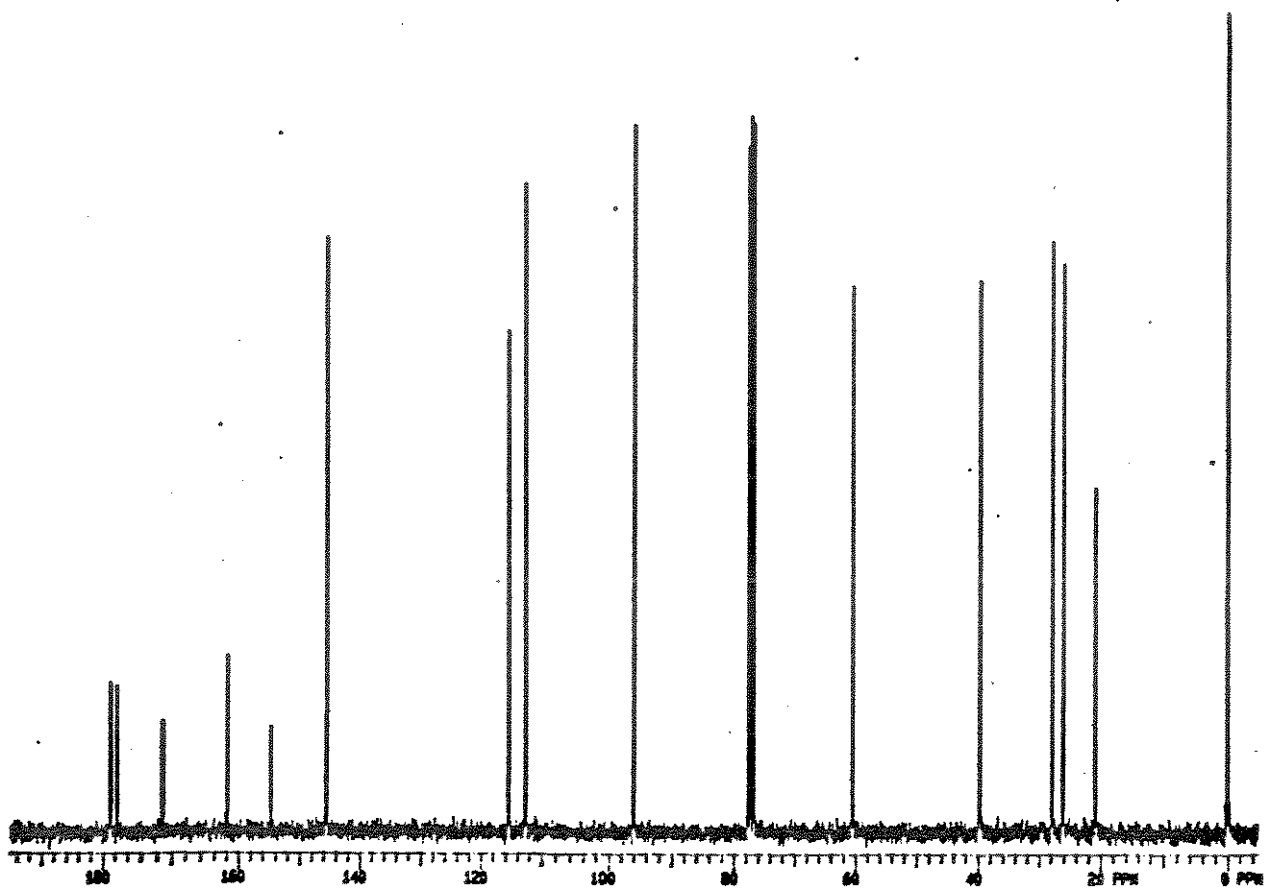
Espectro 84 - e.m. do composto [53p] (70 eV).



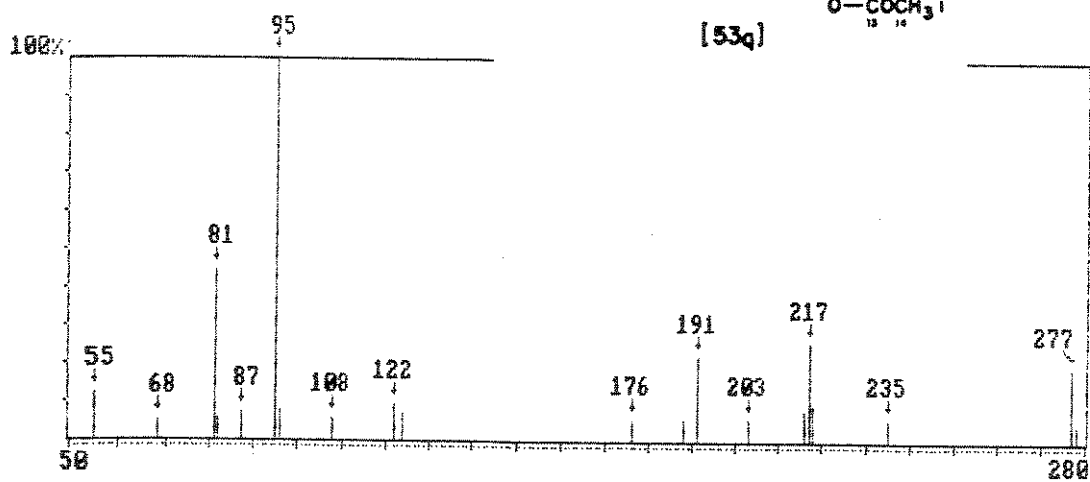
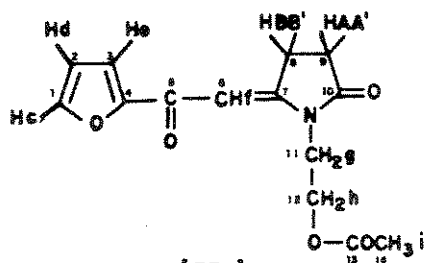
Espectro 85 - IV (KBr) do composto [53q].



Espectro 86 - RMN¹H (CDCl₃-TMS) do composto [53q].

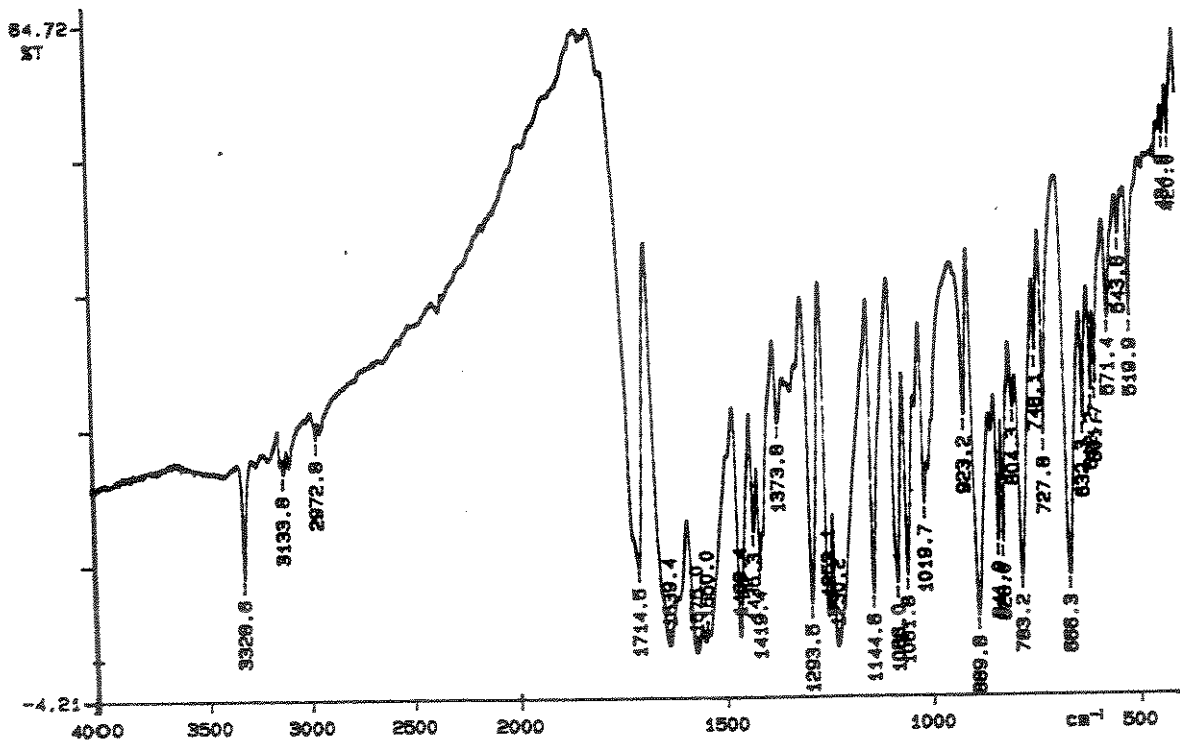


Espectro 87 - RMN¹³C (CDCl₃-TMS) do composto [53q].

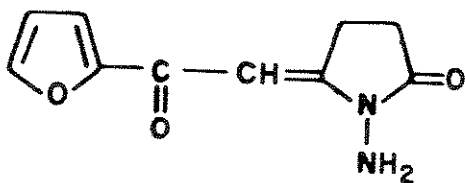


Espectro 88 - e.m. do composto [53q] (70 eV).

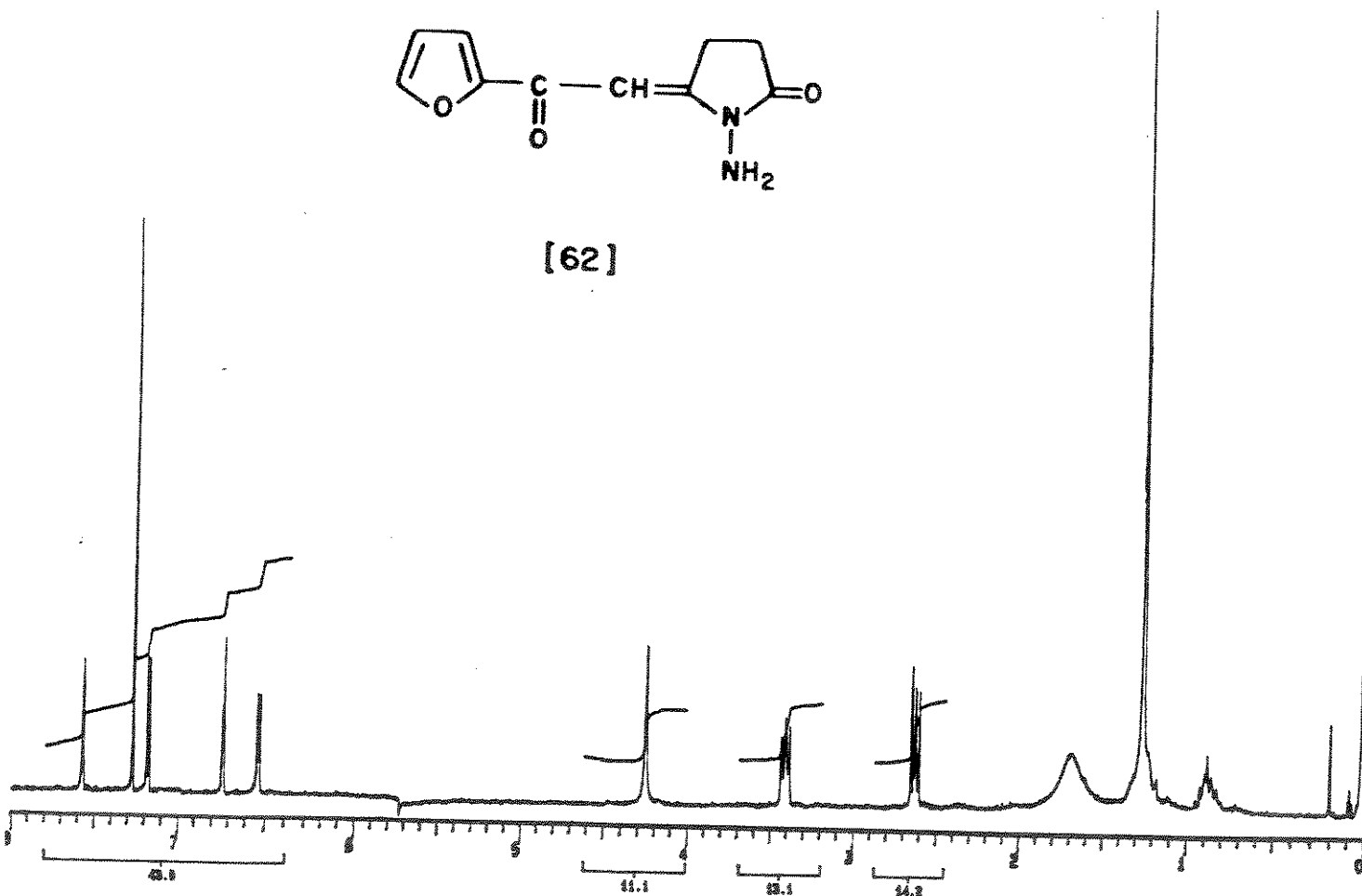
PERKIN ELMER



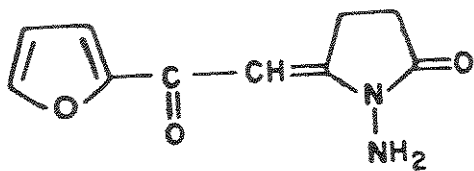
Espectro 89 - IV (KBr) do composto [62]



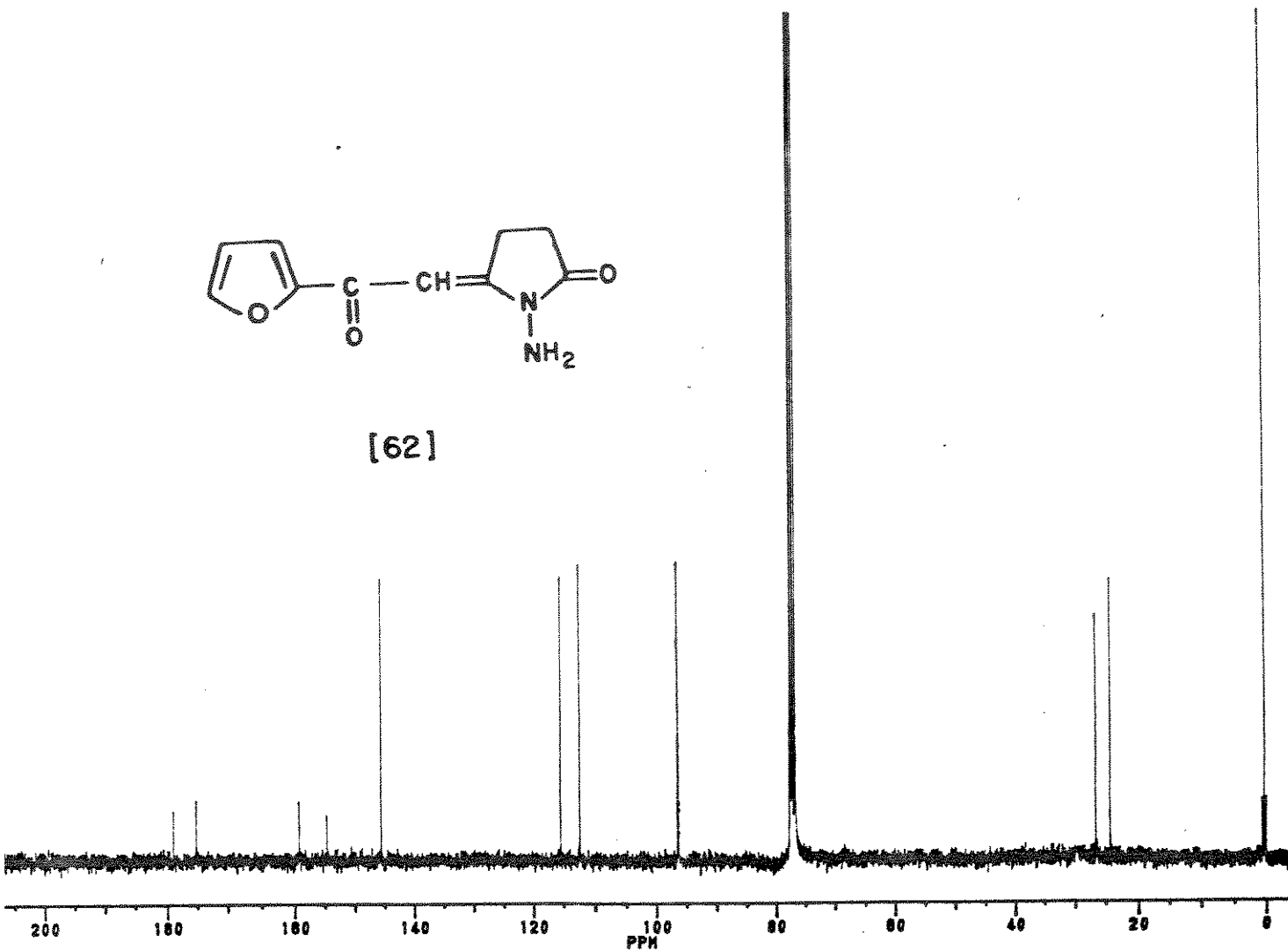
[62]



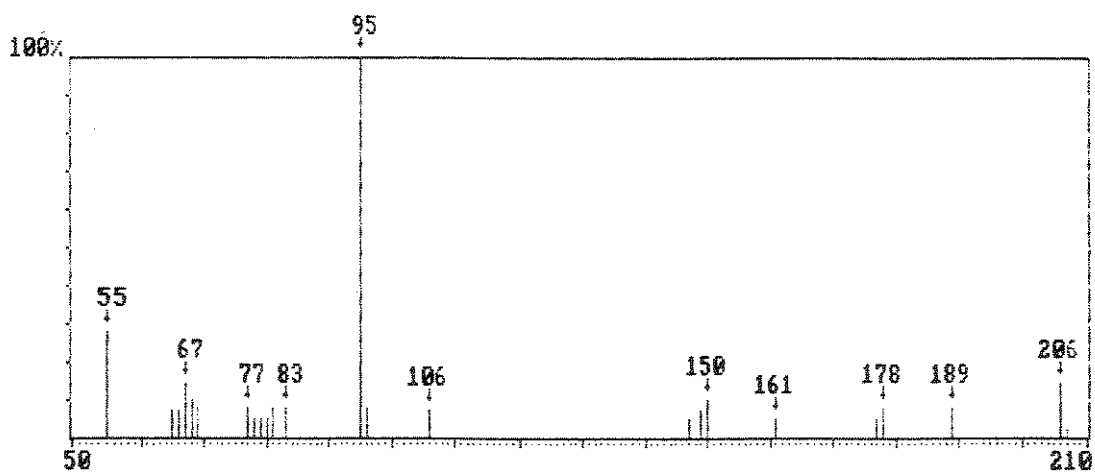
Espectro 90 - RMN¹H (CDCl₃-TMS) do composto [62].



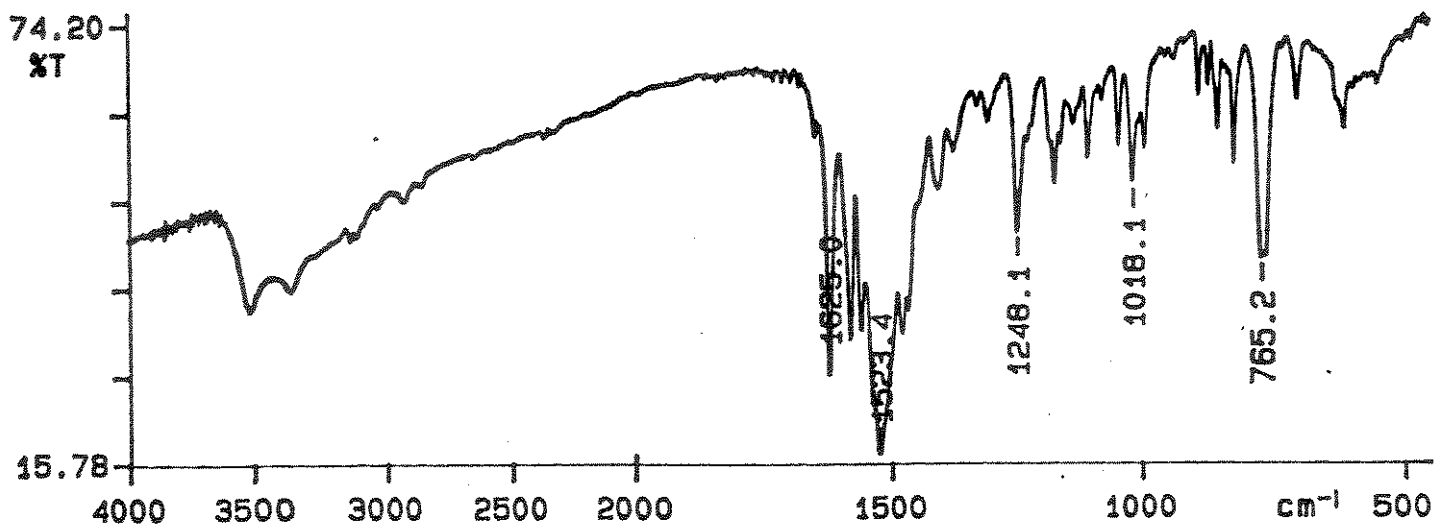
[62]



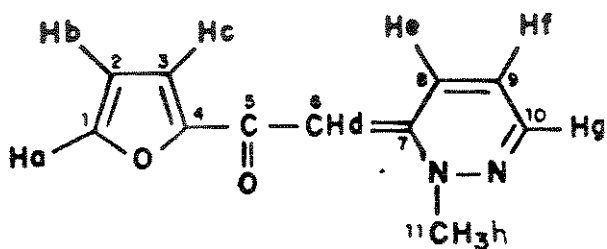
Espectro 91 - RMN¹³C (CDCl₃-TMS) do composto [62].



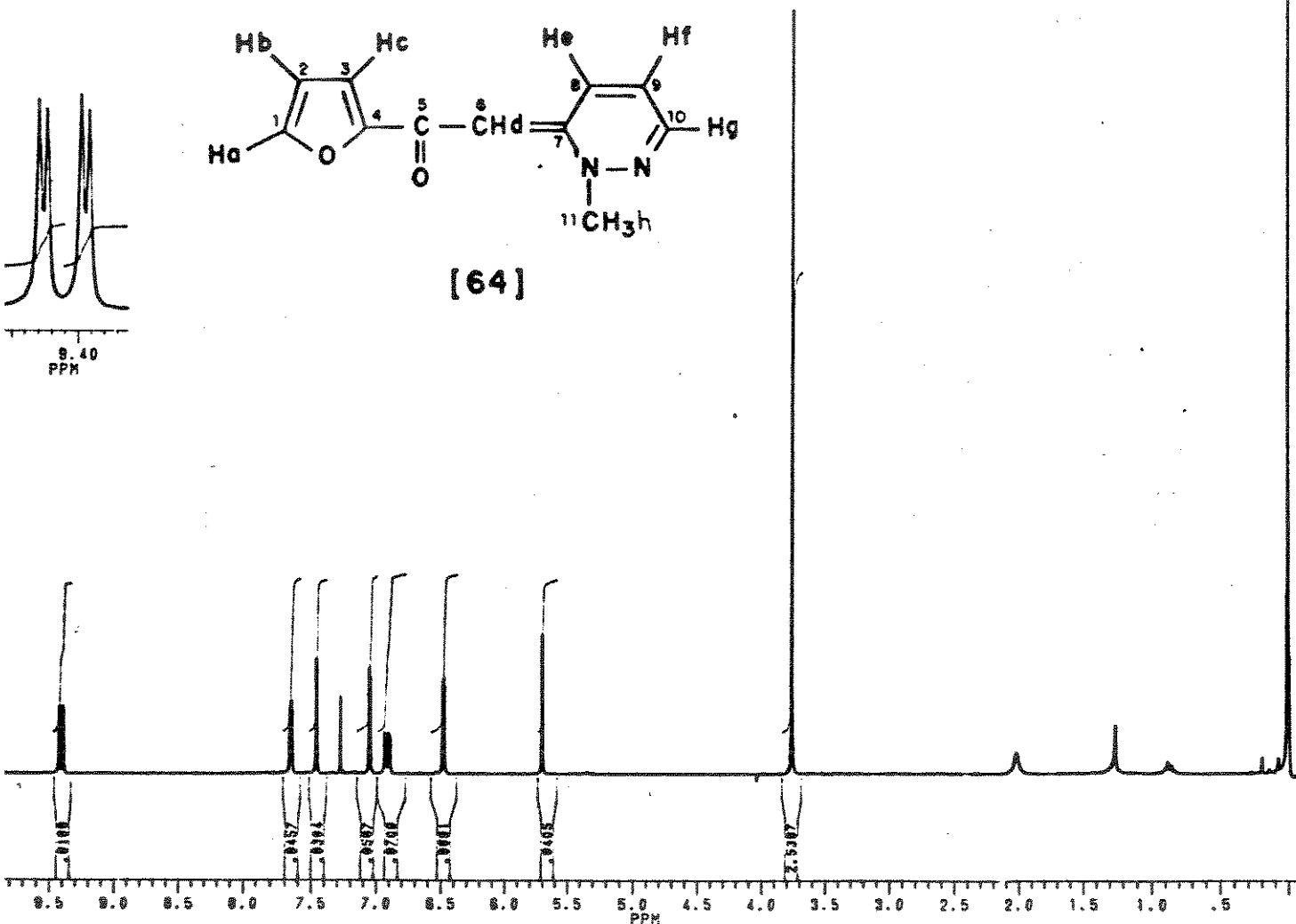
Espectro 92 - e.m. do composto [62] (70 eV).



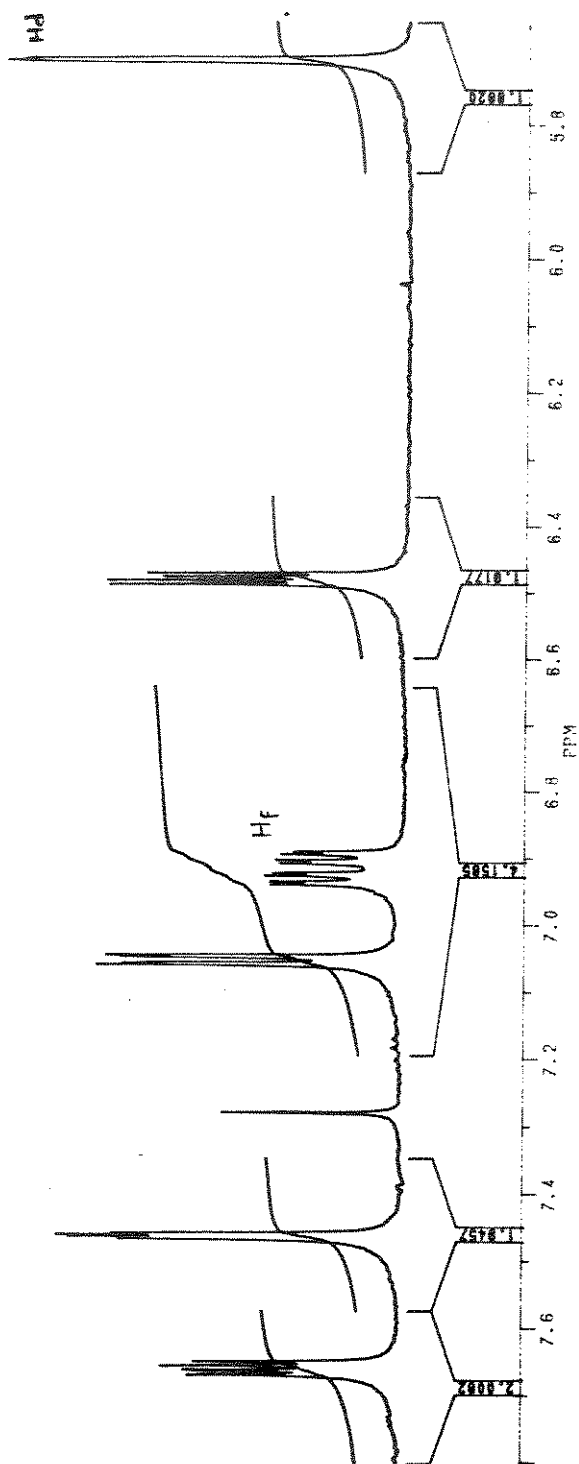
Espectro 93 - IV (KBr) do composto [64].



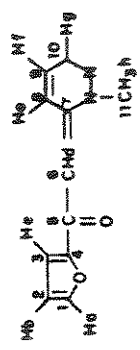
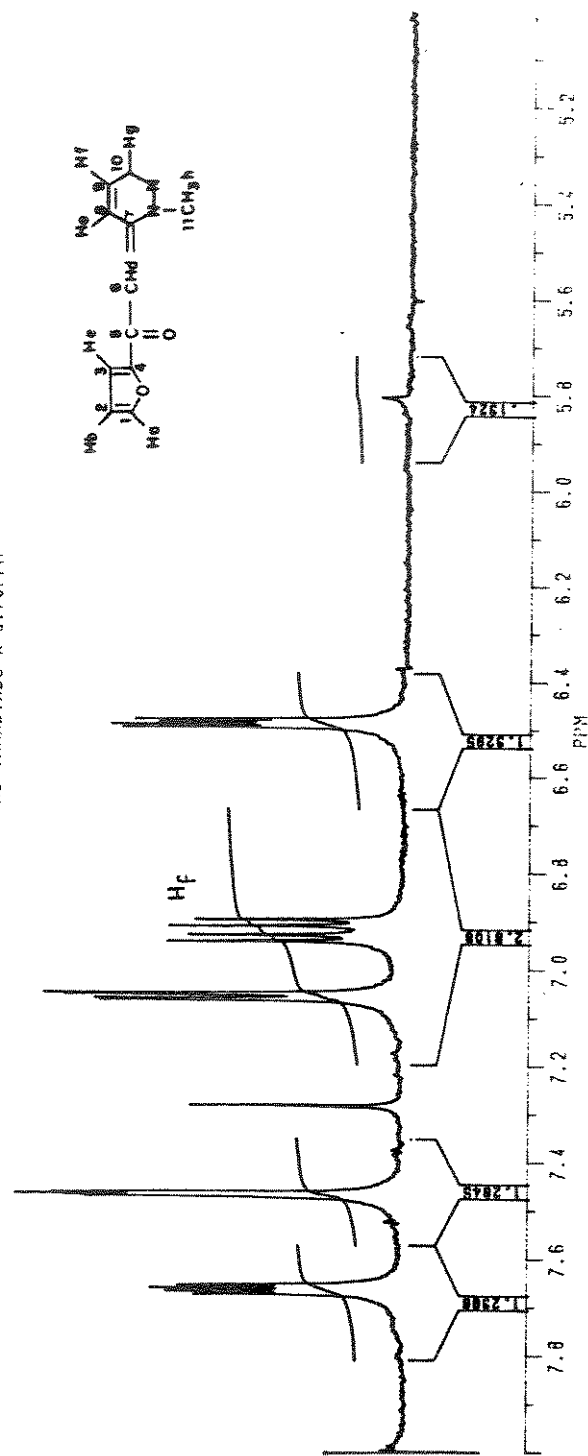
[64]



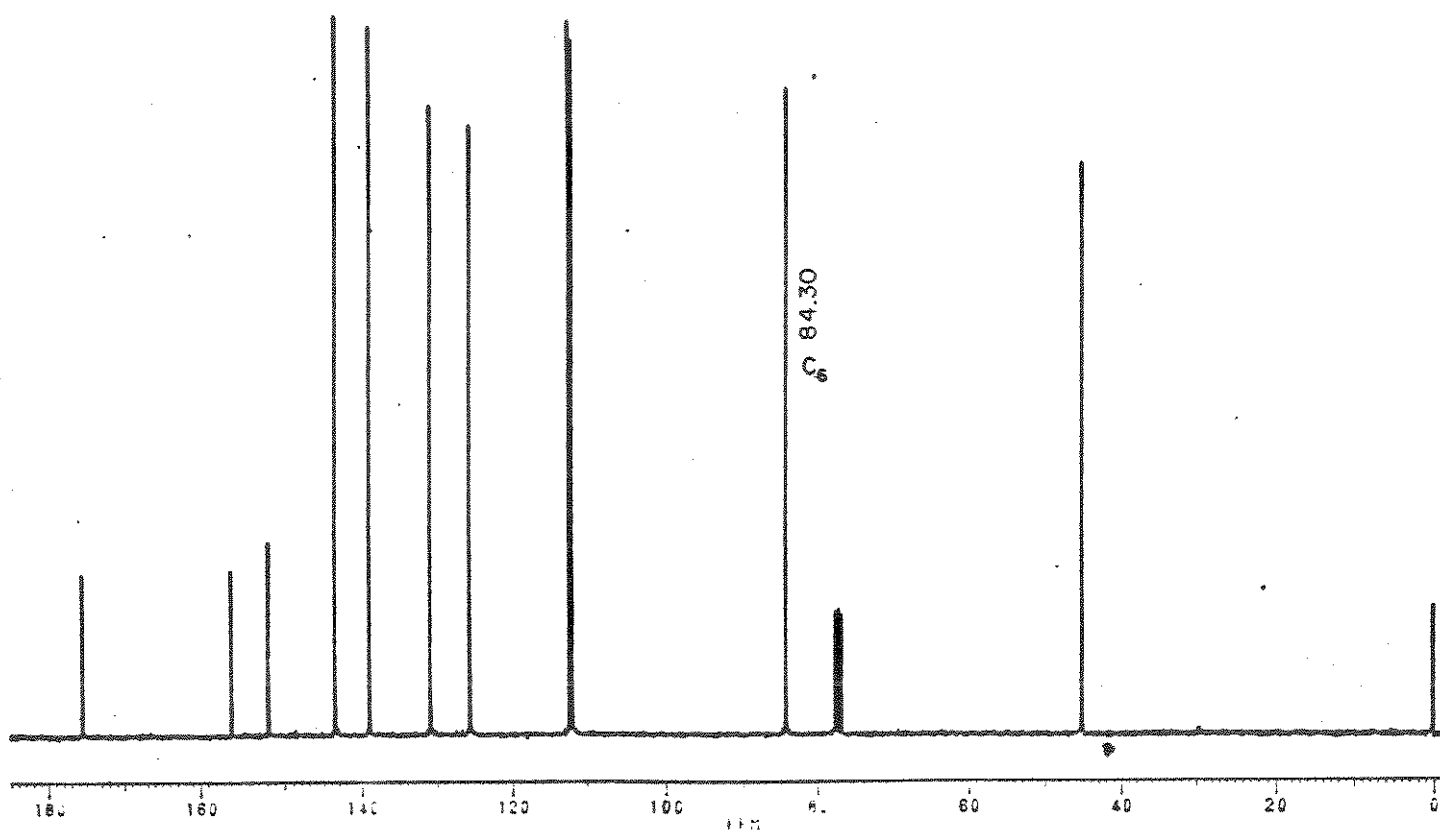
Espectro 94a - RMN¹H (CDCl₃-TMS) do composto [64].



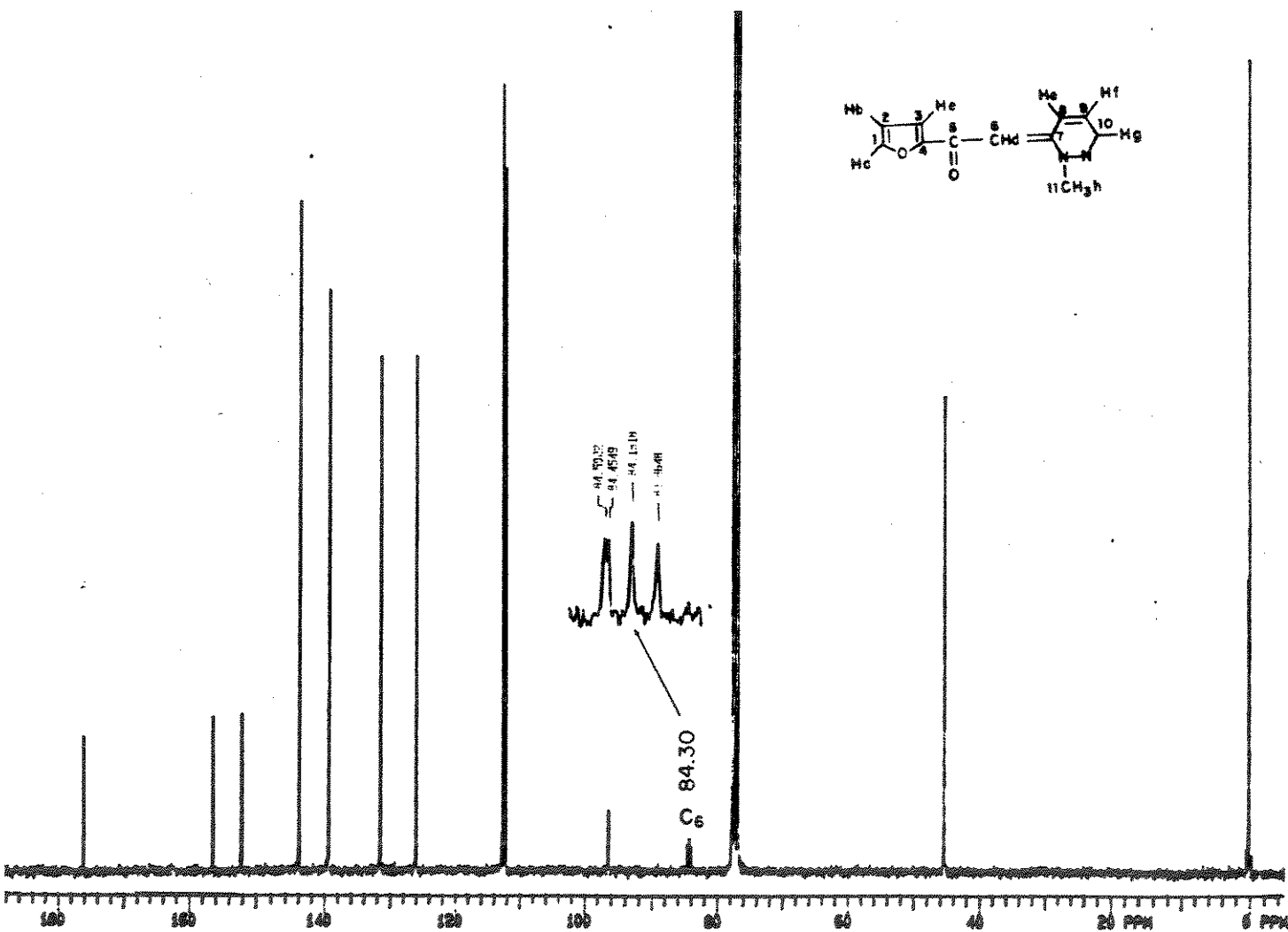
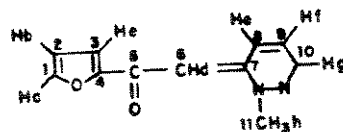
RS IRRADIADO A 5.70PPM



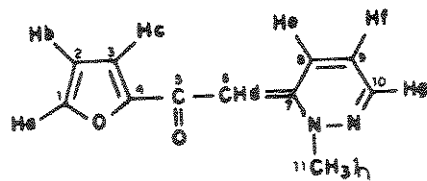
Espectro 94b - RMN¹H (CDCl₃-TMS) do composto [64] irradiado em 5.70.



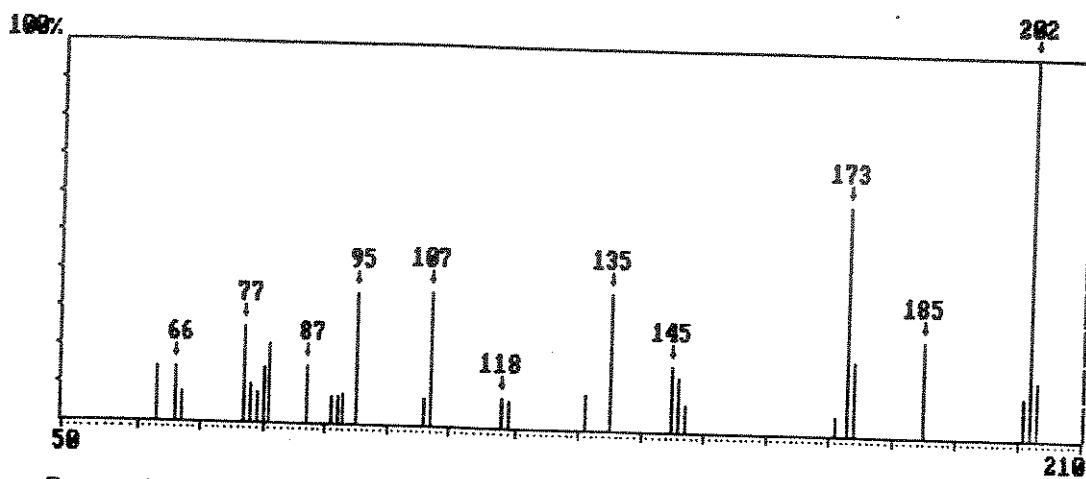
Espectro 95a - RMN¹³C (CDCl₃-TMS) do composto [64].



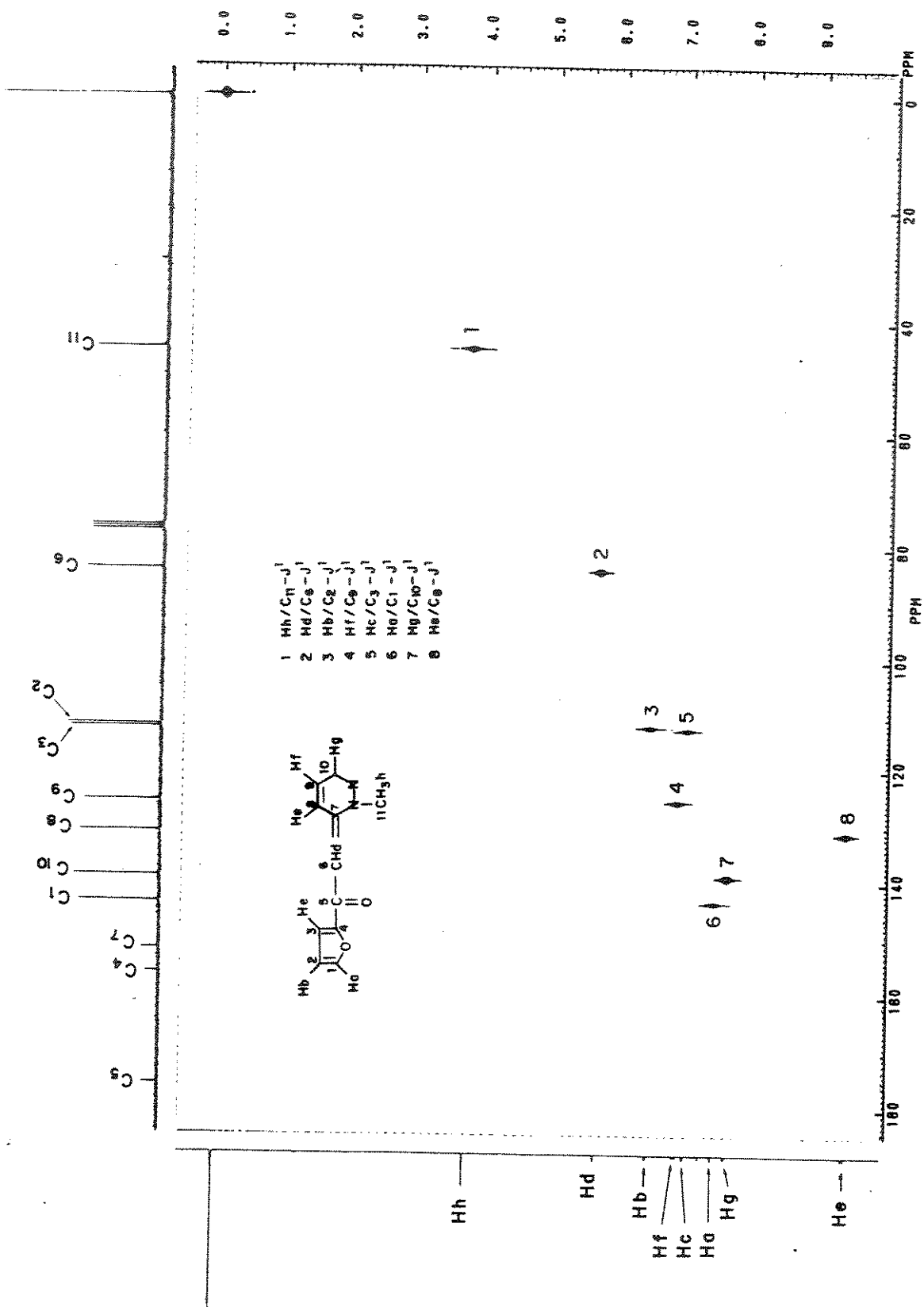
Espectro 95b - RMN¹³C (CDCl₃/TMS/D₂O) do composto [64].



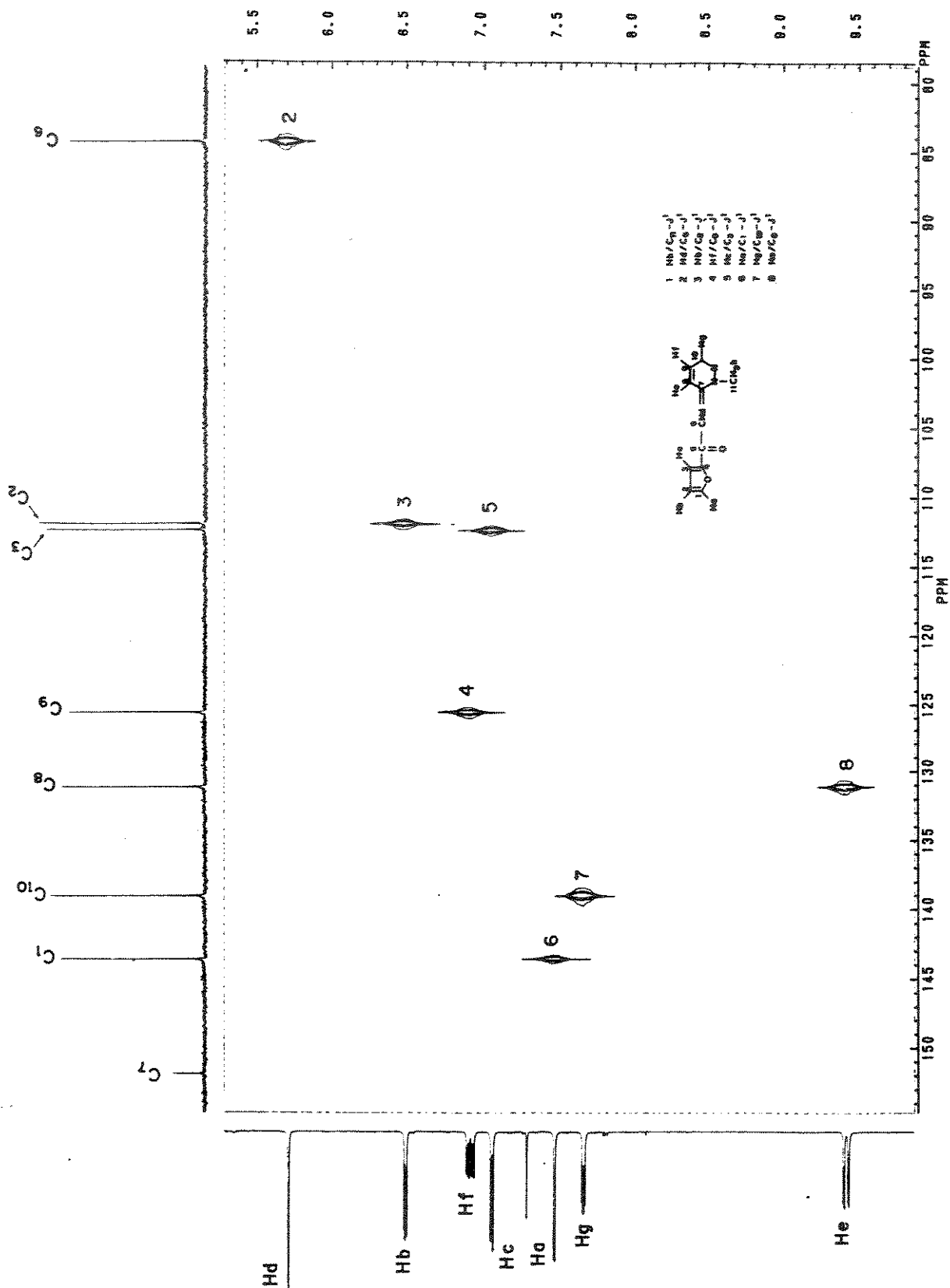
[64]



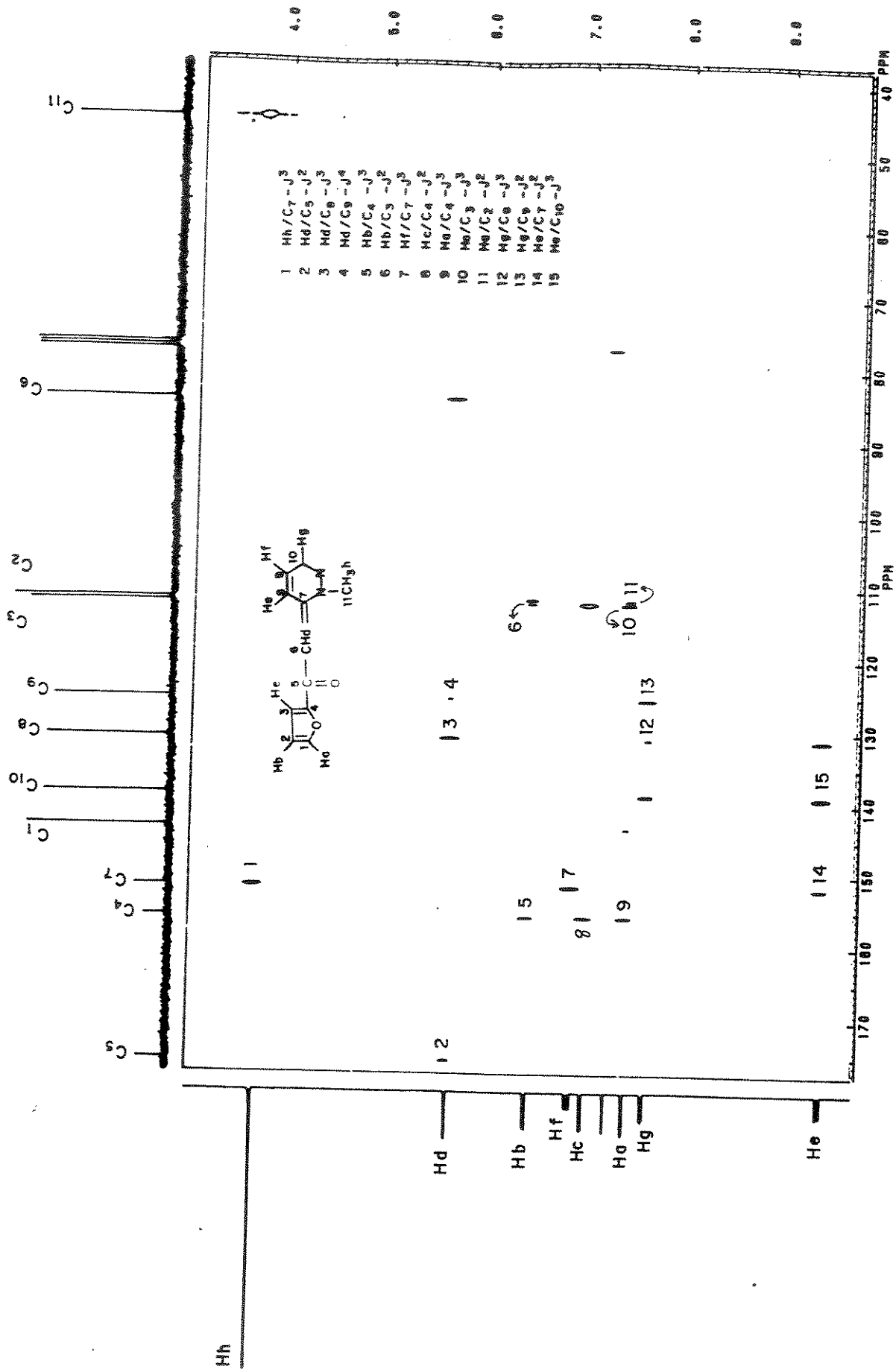
Espectro 96 - e.m. do composto [64] (70 eV).



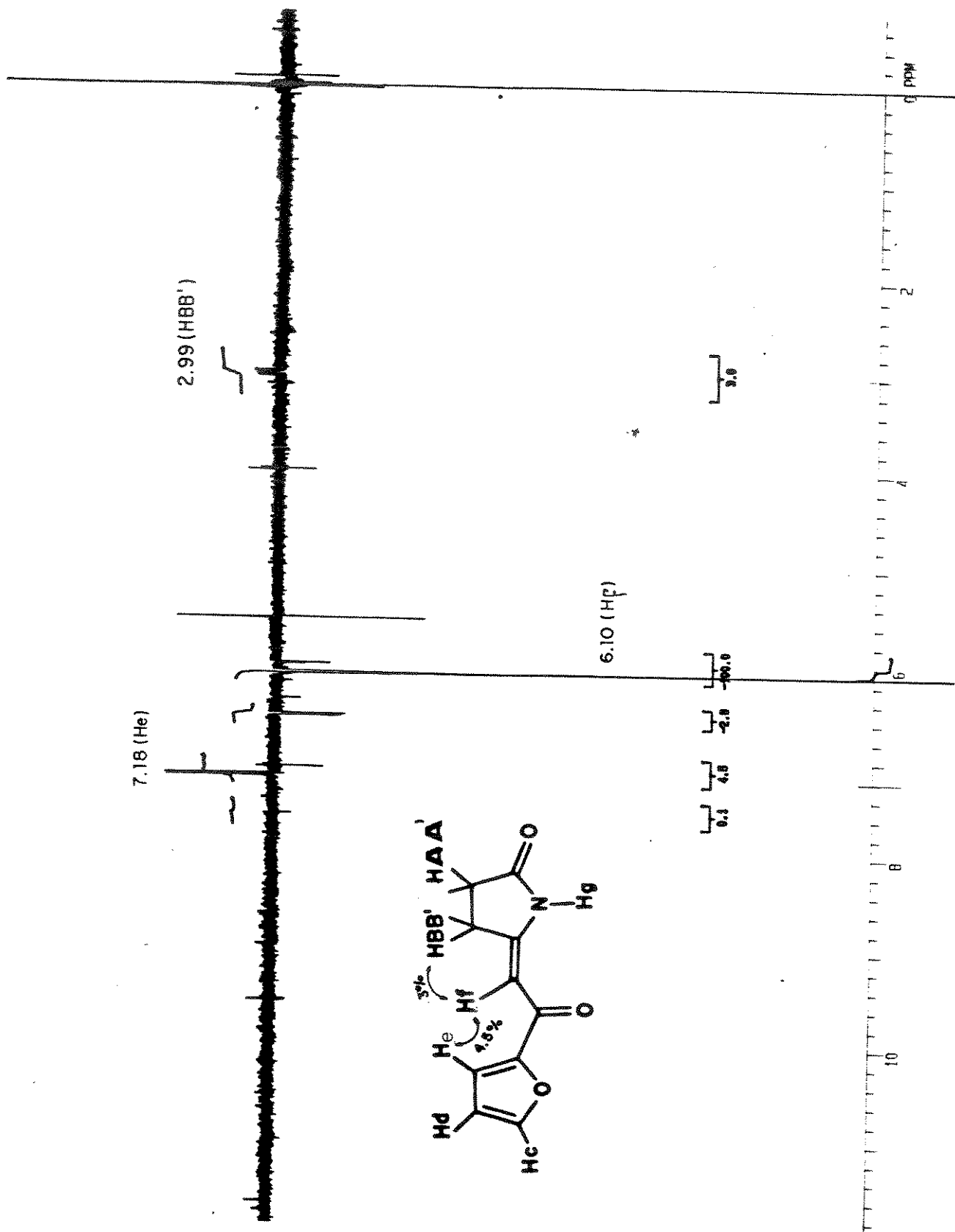
Espectro ¹H - 400MHz (CDCl₃-TMS) do composto 1623.



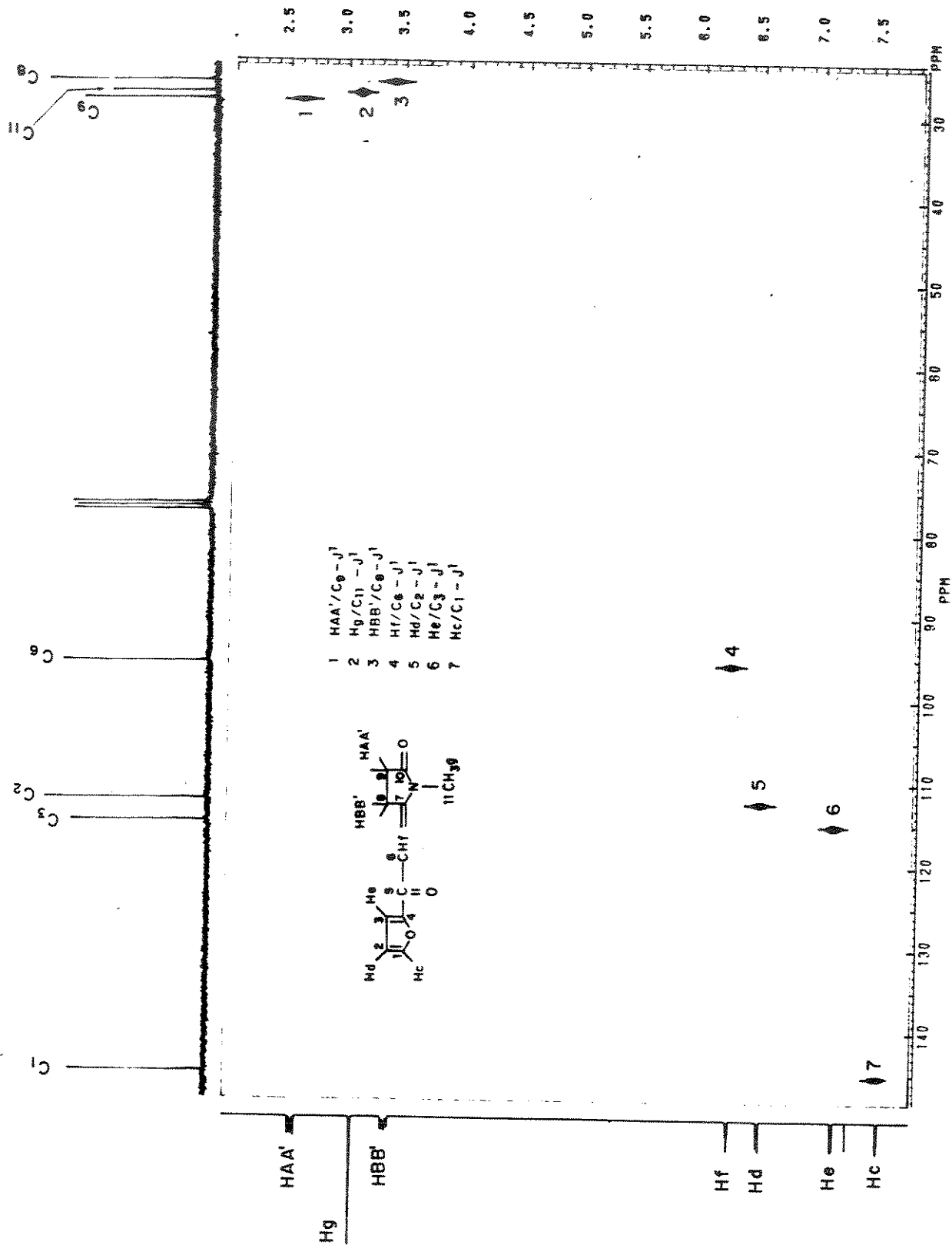
Espectro ¹³C - NMR (CDCl₃-TMS) do composto 6a (expandido).



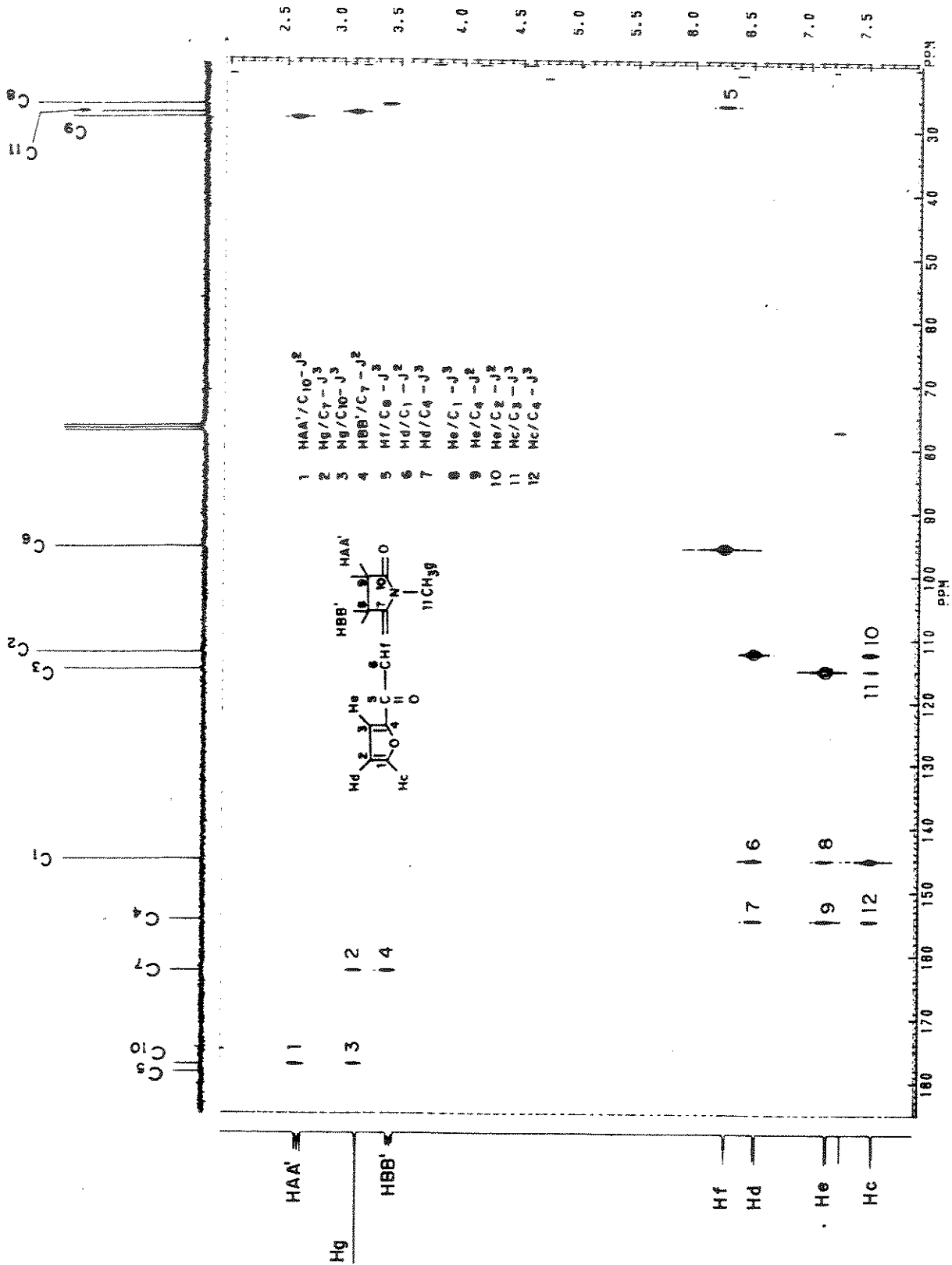
Espectro 92a - CDCl₃-TMS (6 Hz) do composto [67].



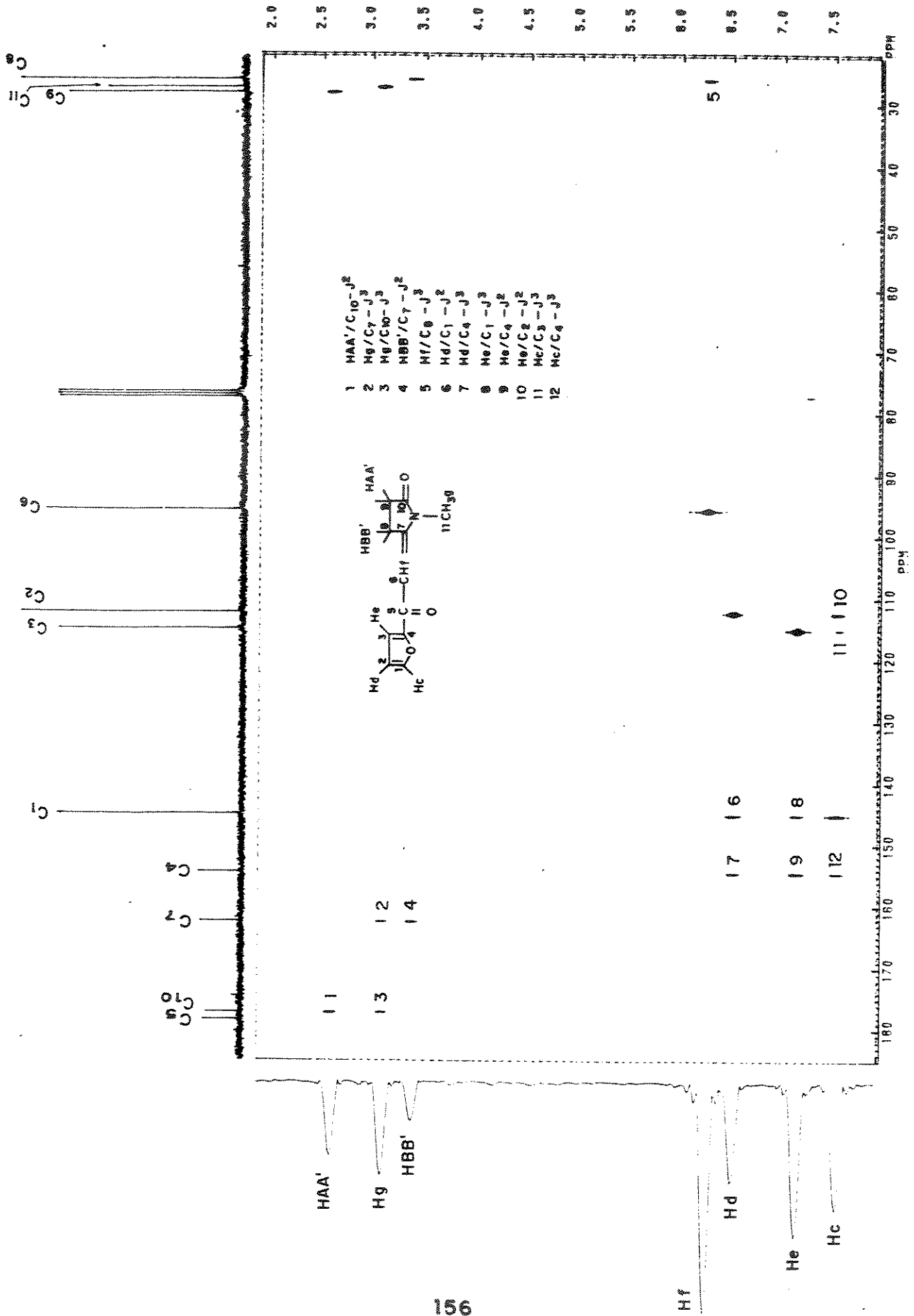
Espectro 18- NOE (CDCl₃-TMS) do composto [53a] irradiado em δ 6.10.



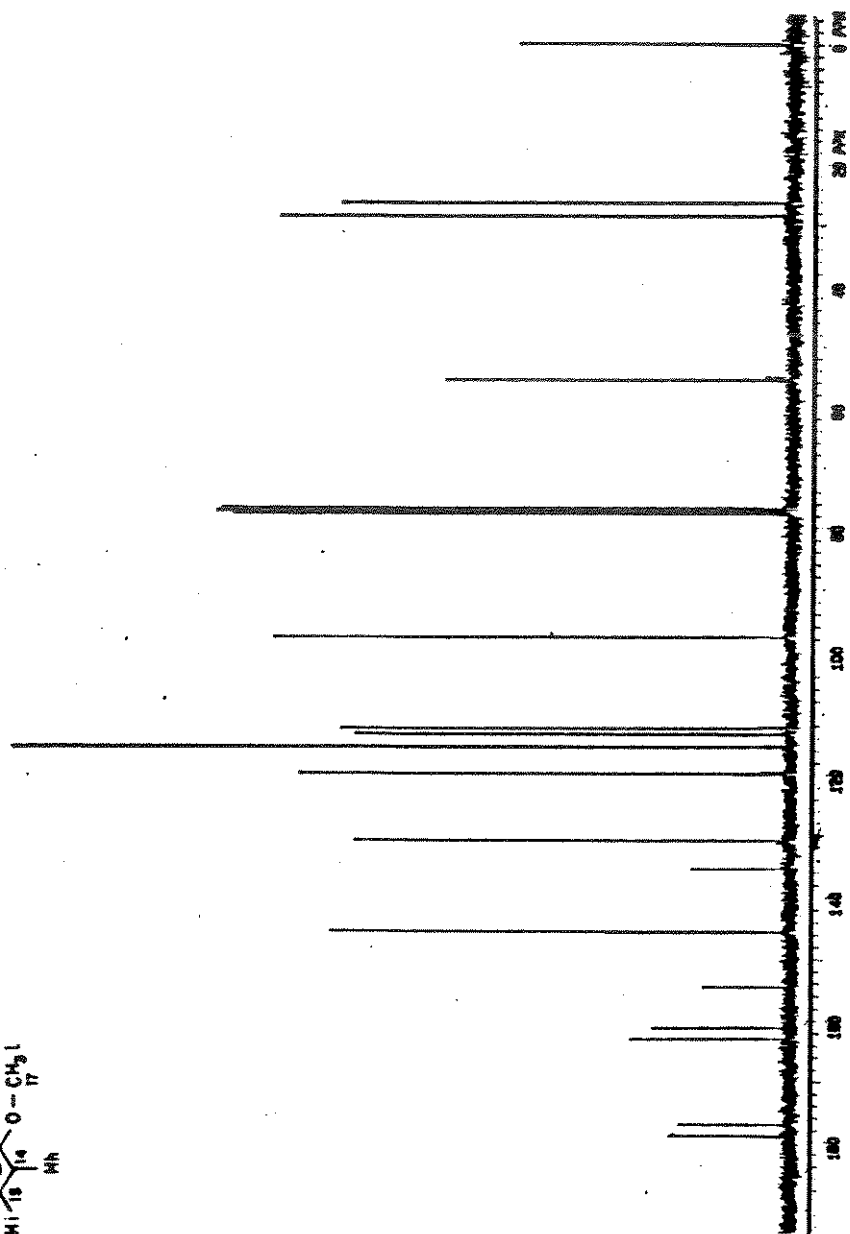
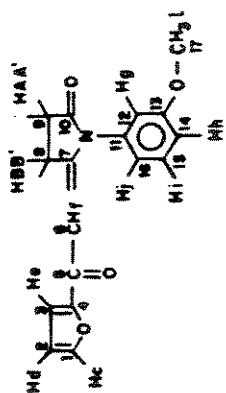
Espectro 23 - HETOC (CDCl₃-TMS) do composto 11157.



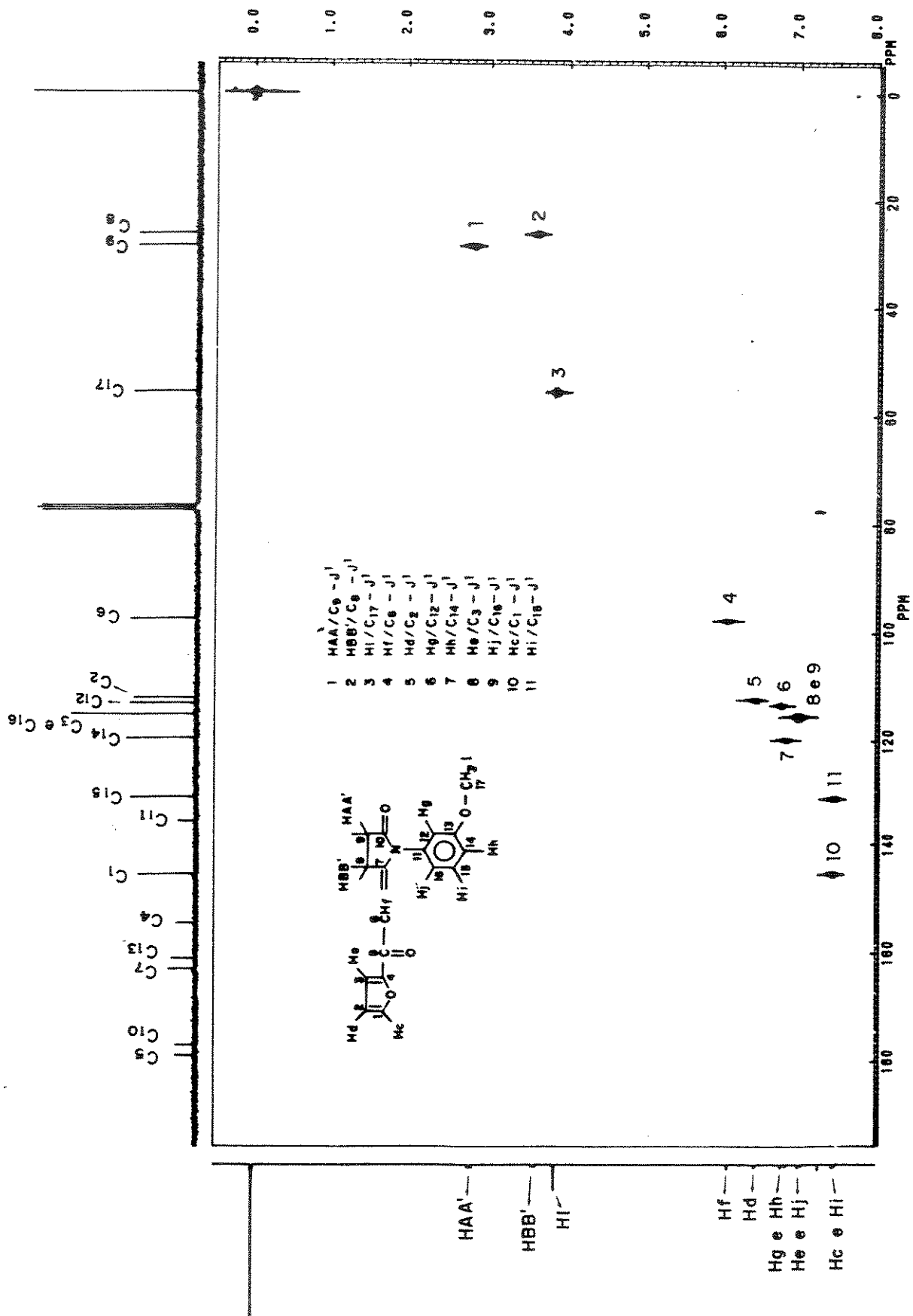
Espectro de RMN (100 MHz) do composto 15b.



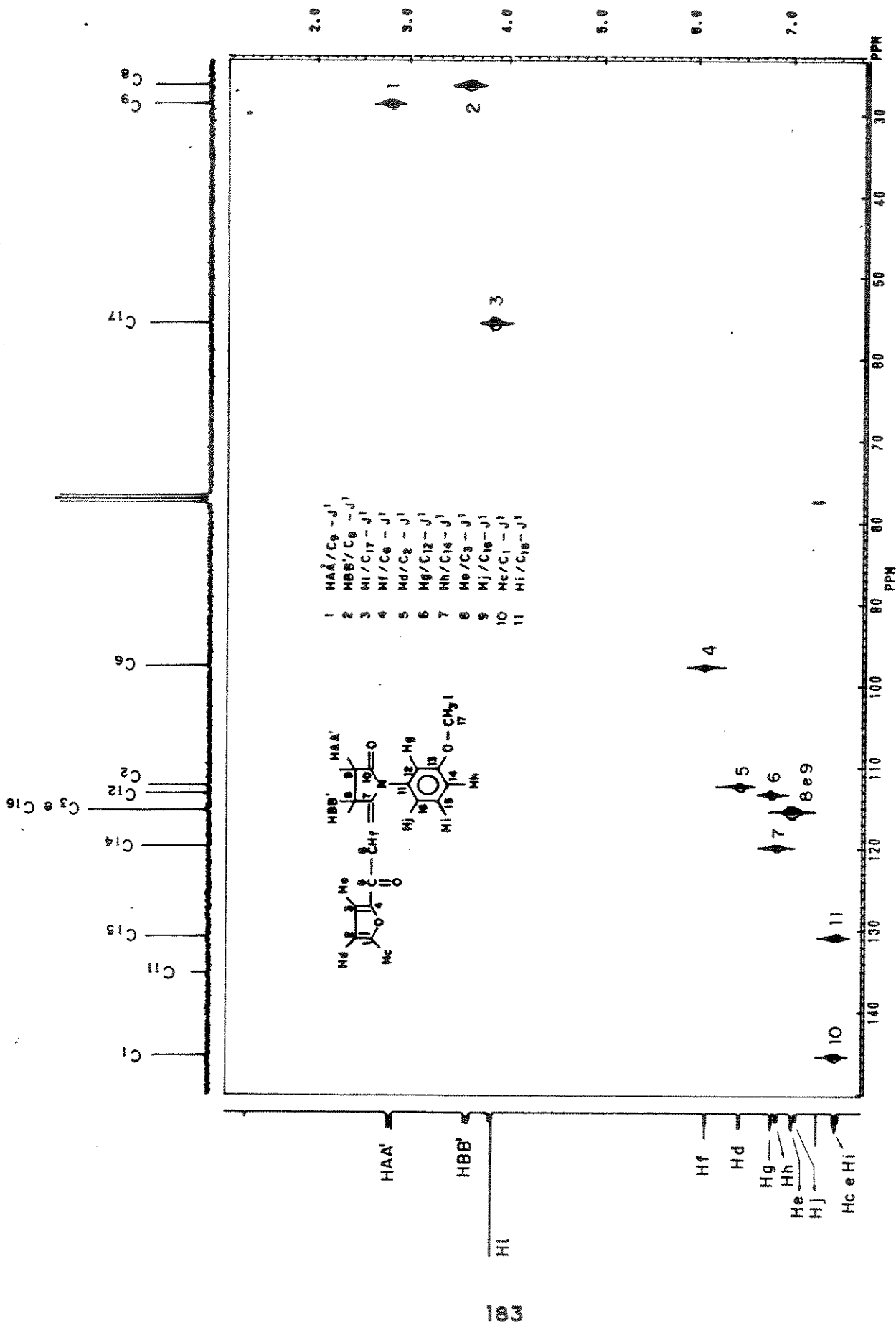
Espectro de RMN (100 MHz) (2 Me) do composto (50) (apêndice).



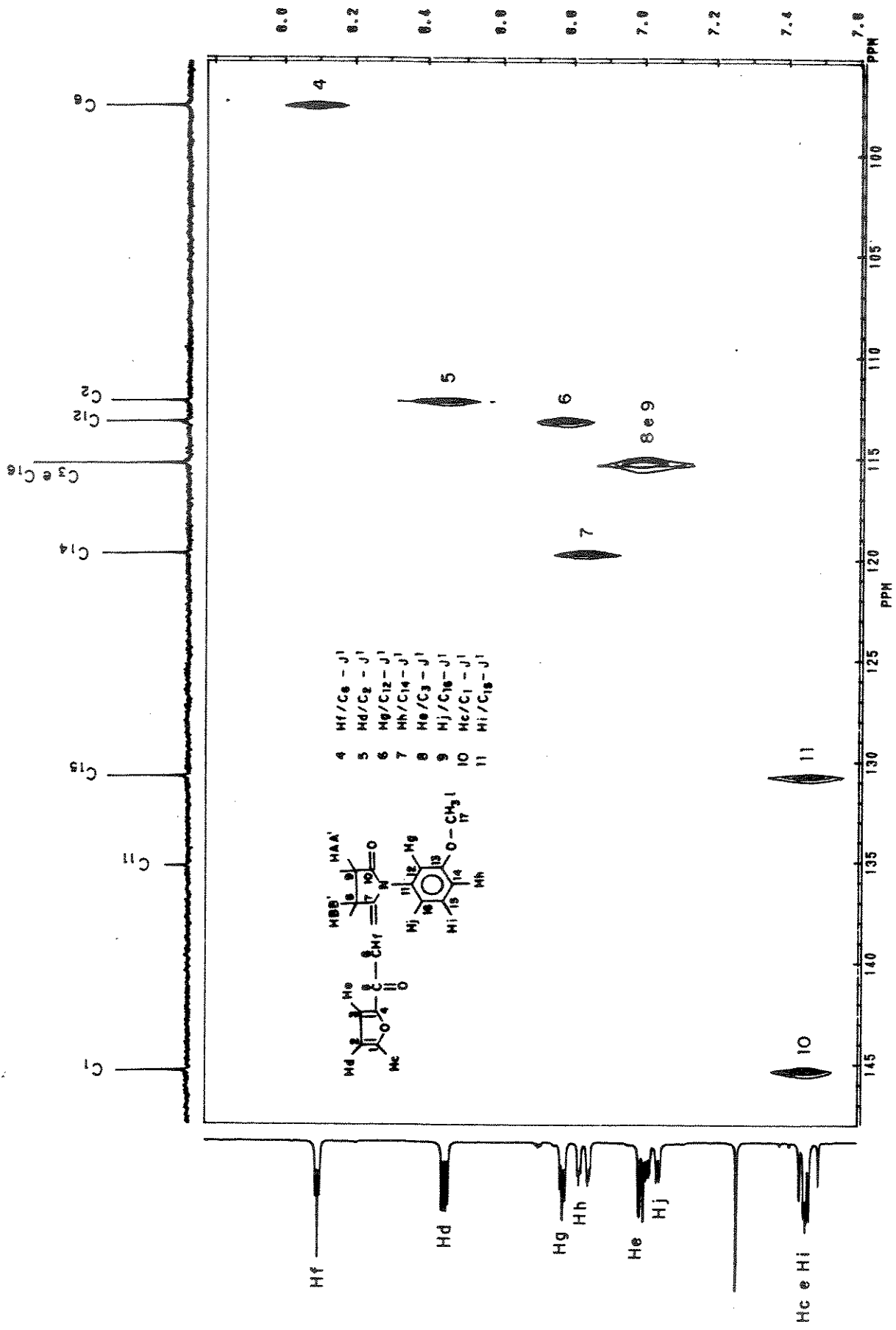
Espectro 71a - RMN¹³C (CDCl₃-TMS) do composto [53n].



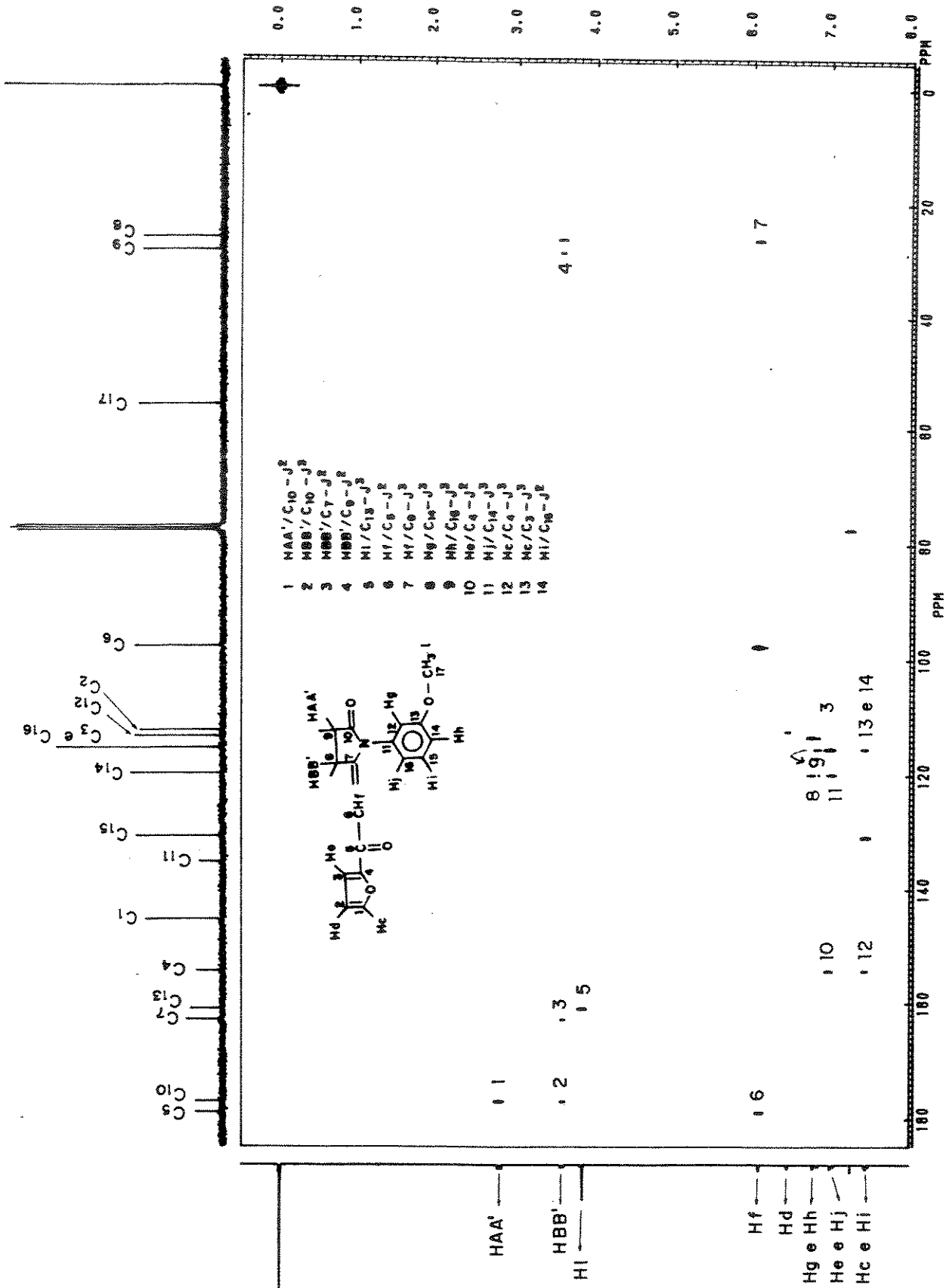
Espectro 73 - HEICDS (CDCl₃-TMS) do composto 15007.



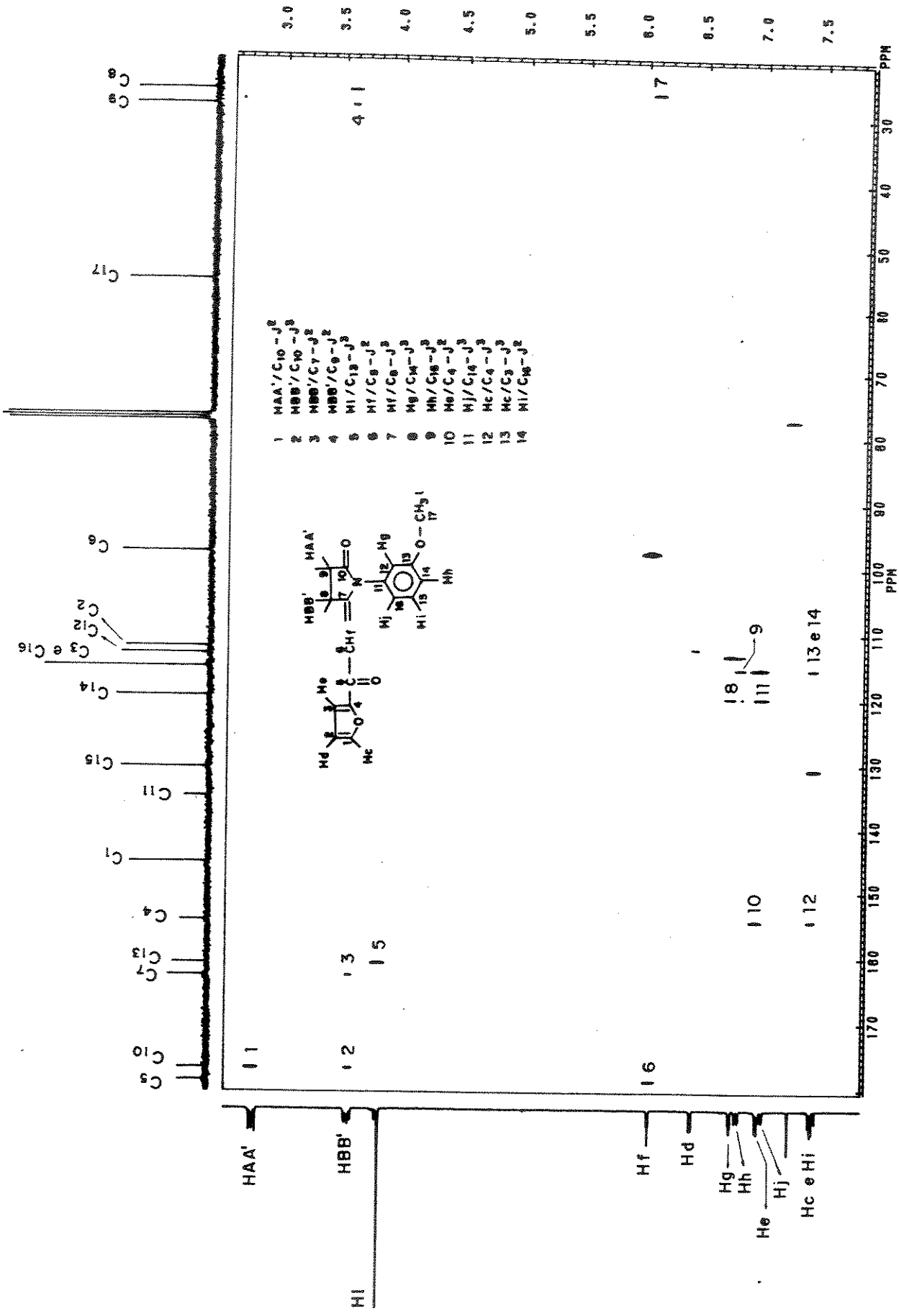
Expected 13C NMR spectrum (125 MHz, CDCl3, 125°C) for compound 1.



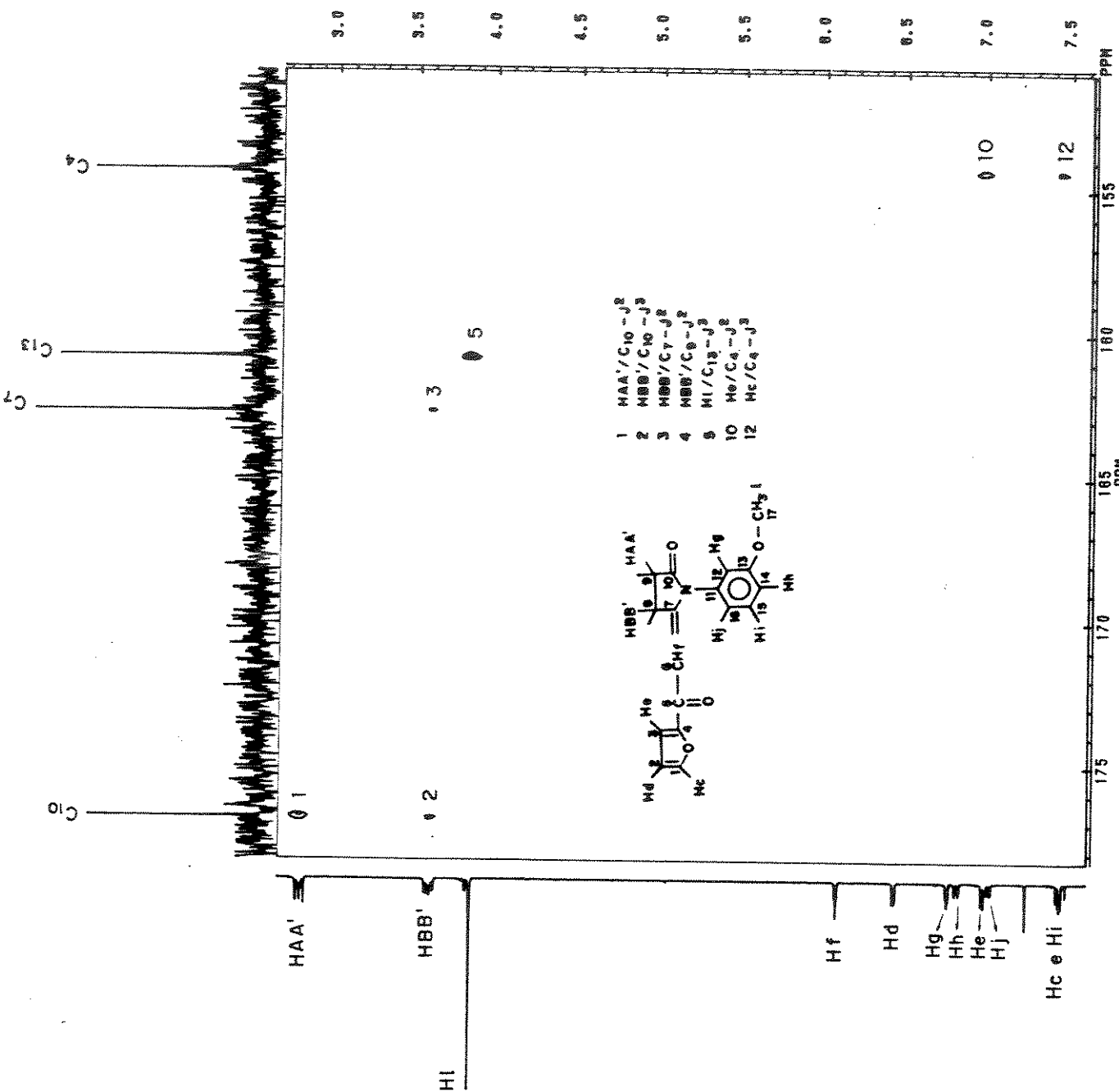
Espectro 70-MHz NMR (CDCl3) do composto 10027 (em português)



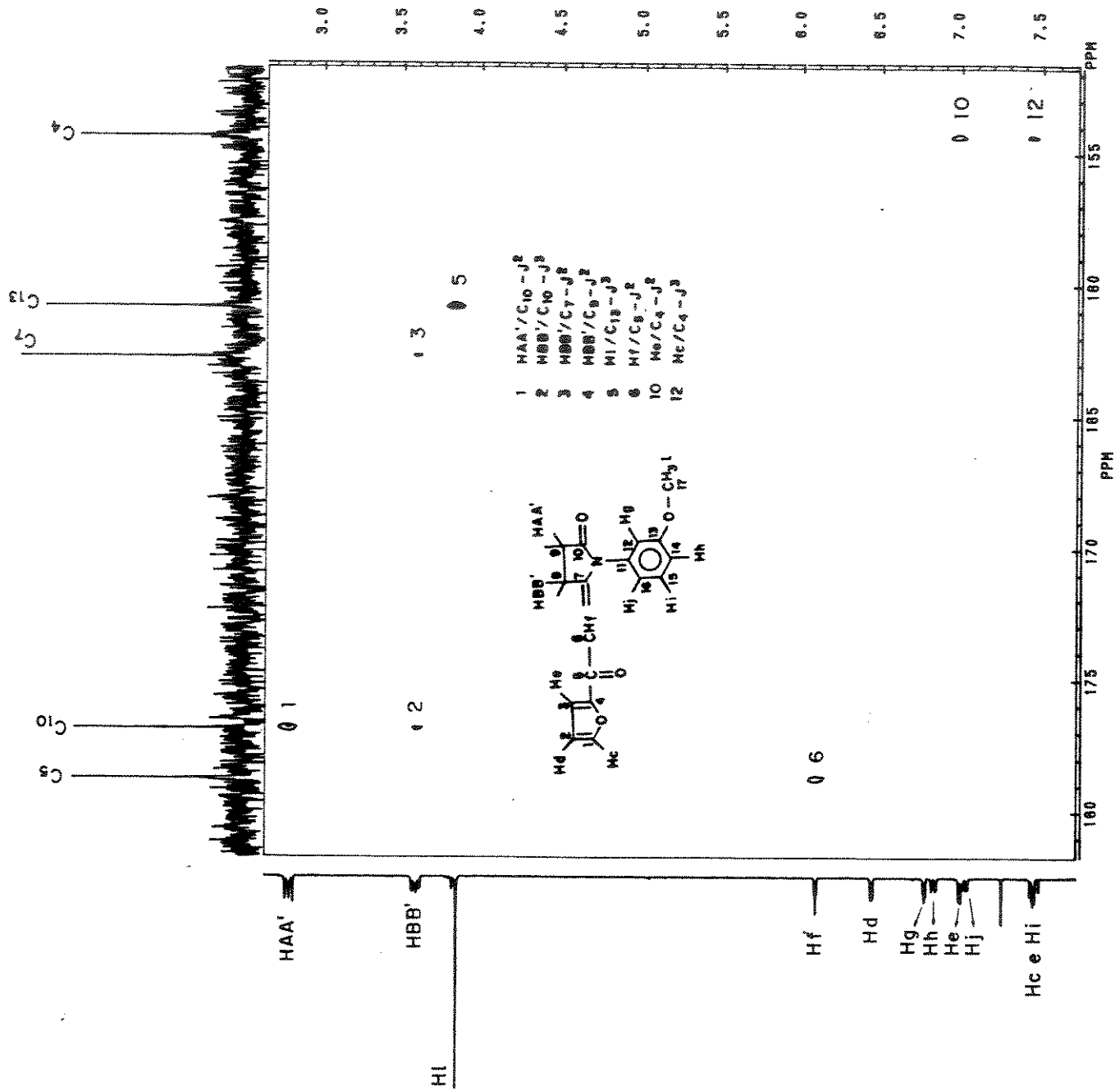
Spectro 74a - 22100 (100% TMS) (6 H₂) (4 complete runs).



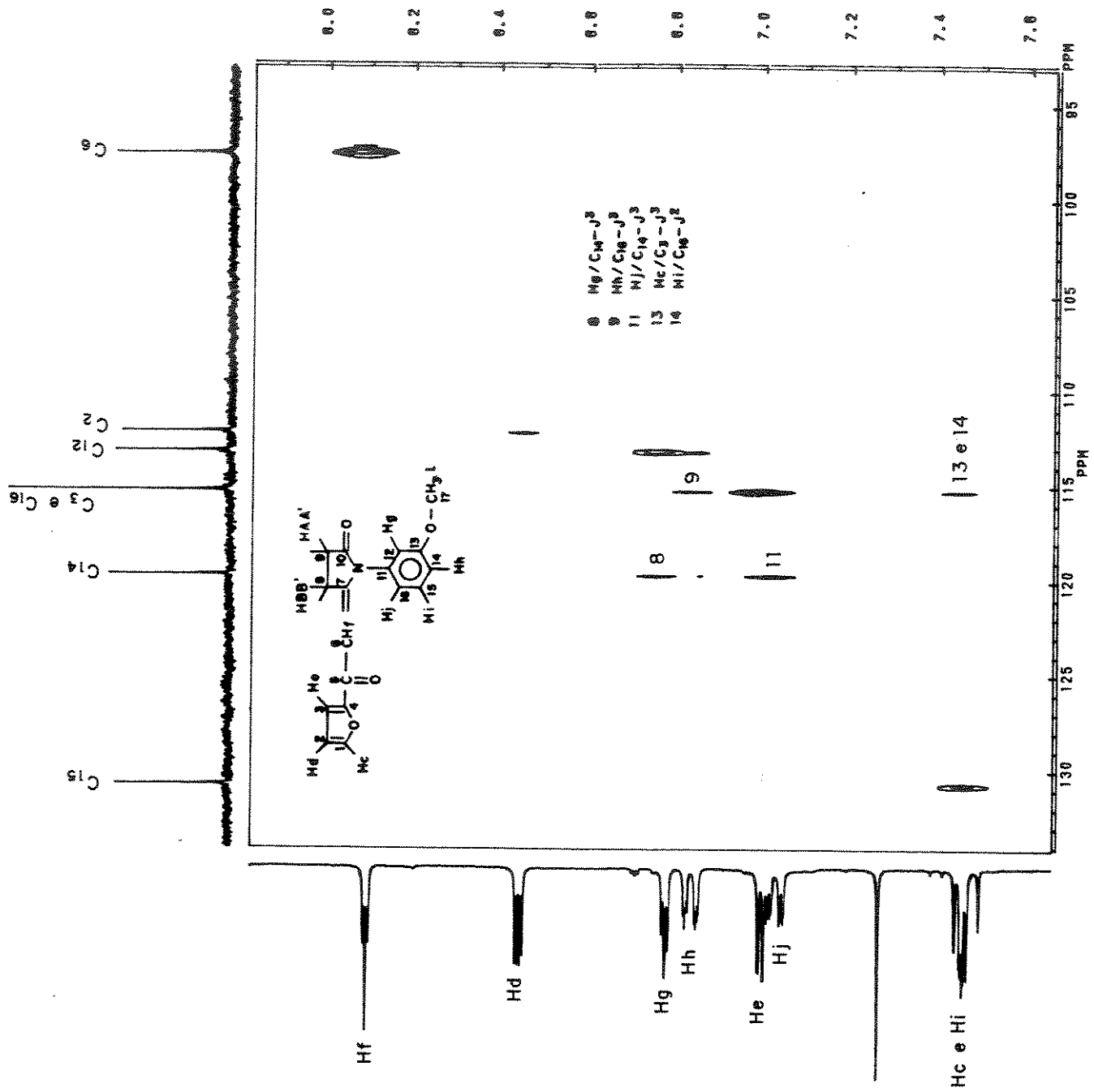
Espectro 74a - 00100 (0001-100) (6 pt) de composto 74a
 (emparedado).



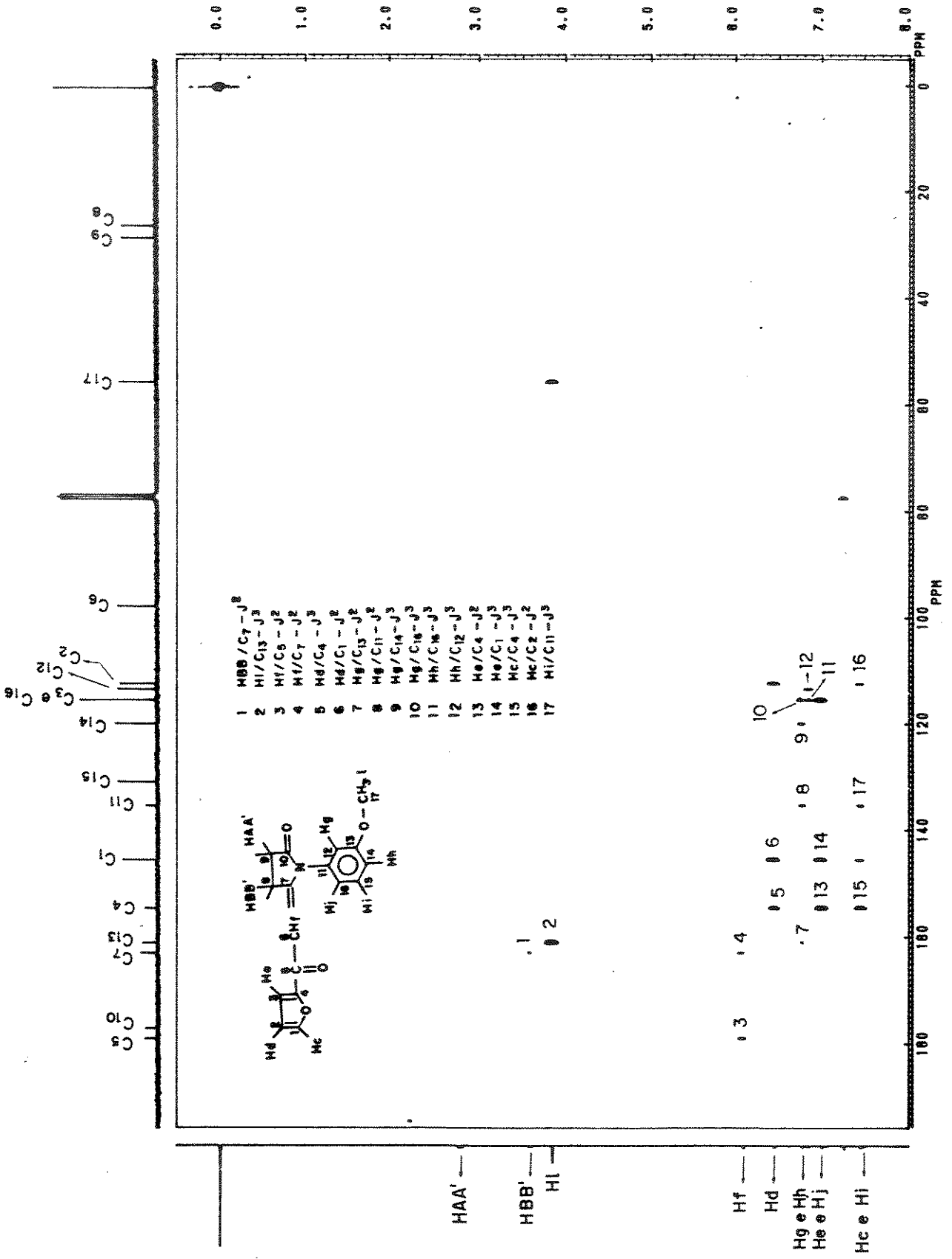
Espectro 76a - Solos (programa) (6 Ma) do composto [137]
 (cont'de 1)



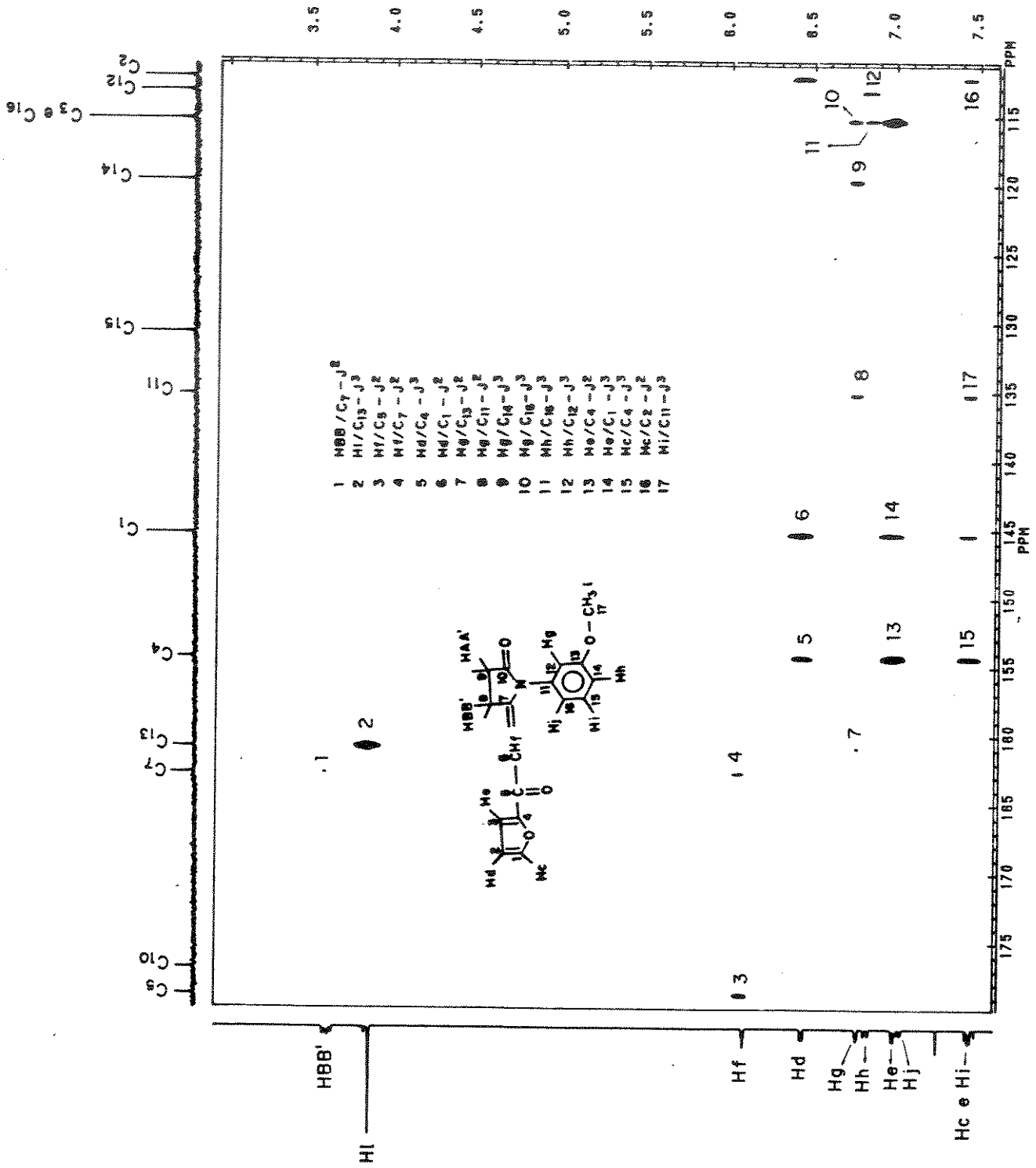
Espectro 769 - DOLOO (containing) (6 H) do composto 15302 (E-pandido).



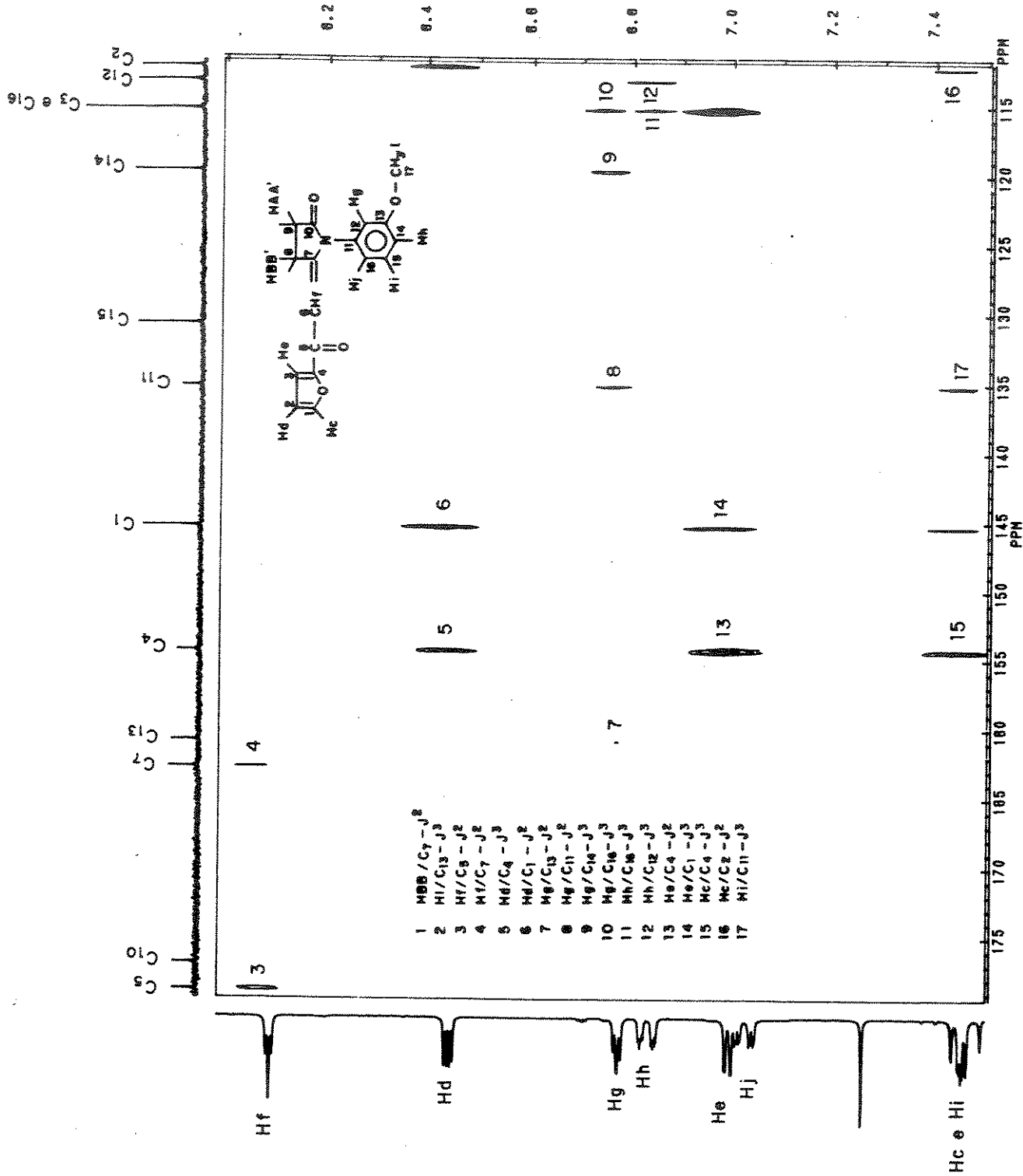
Espectro 13C a 60.00 (CDCl3-TMS) (6 Hz) do composto 15300 (pendido).



Espectro 74b - COLOC (CDCl₃-TMS) (40 Hz) 40 tempera 52.0.



Espectro 13C - 50.00 MHz (100 MHz) do composto 153d
(oxparidol).



Espectro 725 - 13C (CDCl₃-TMS) (40 MHz) do composto 15742
 15742

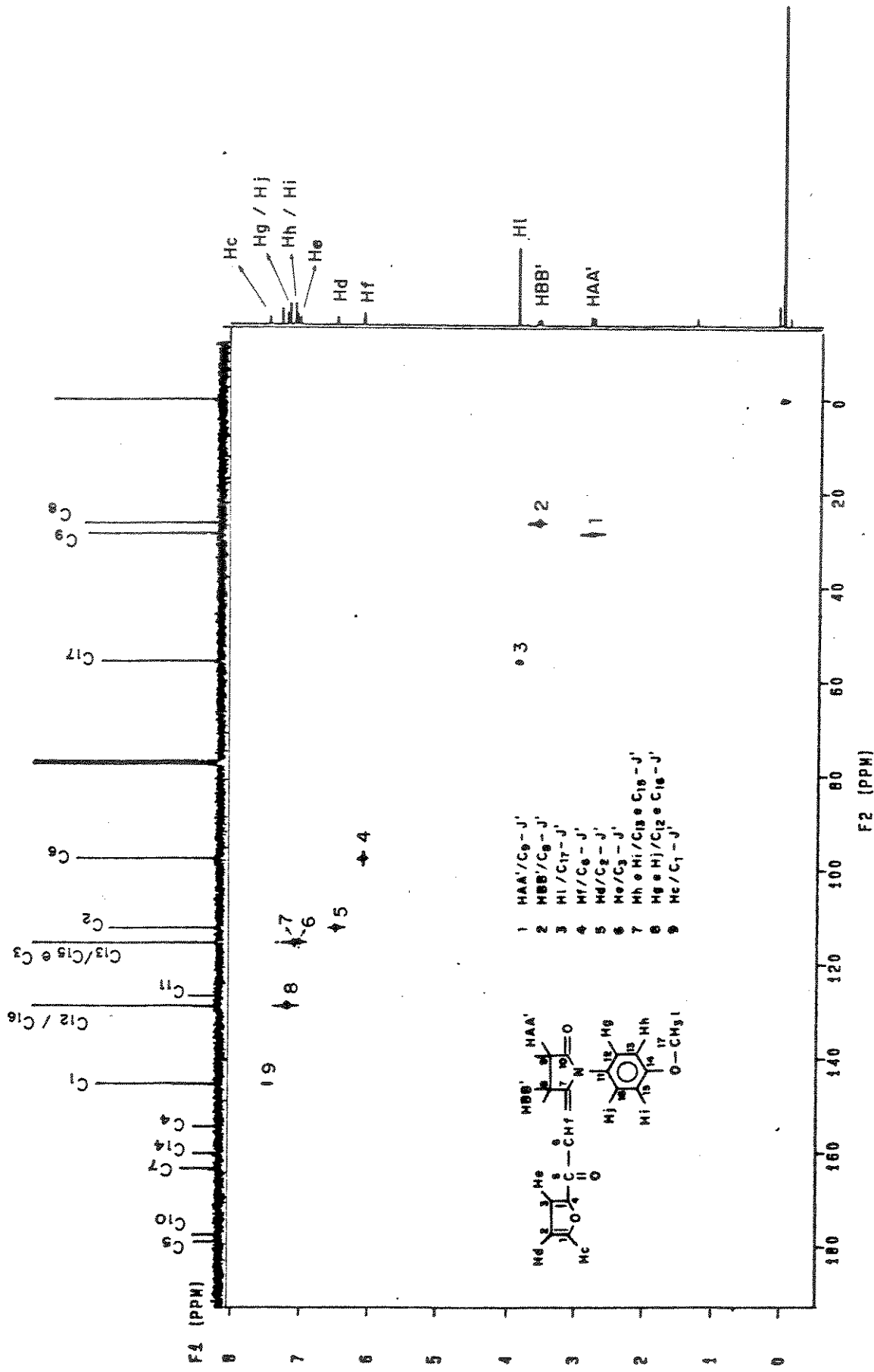
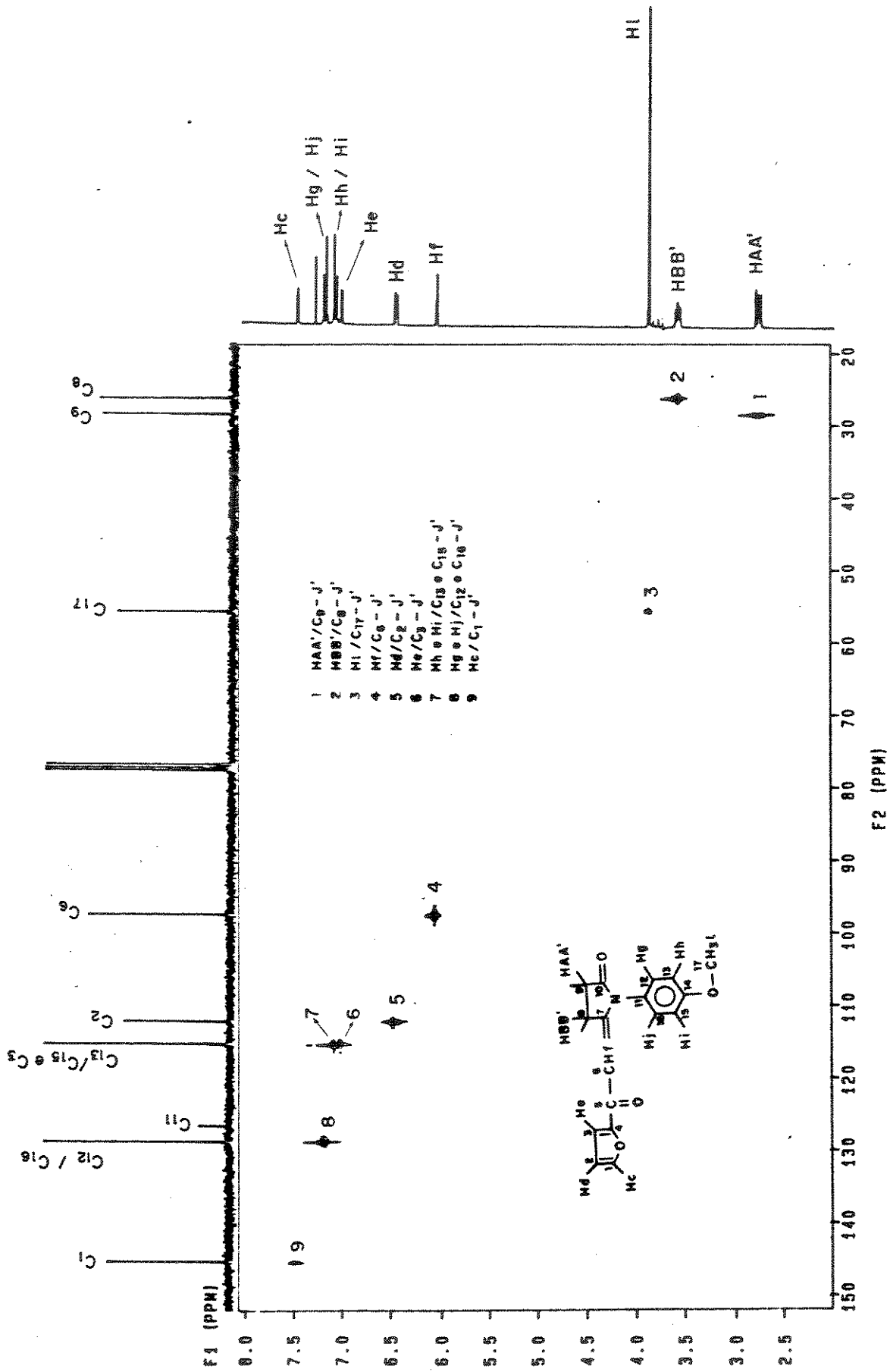
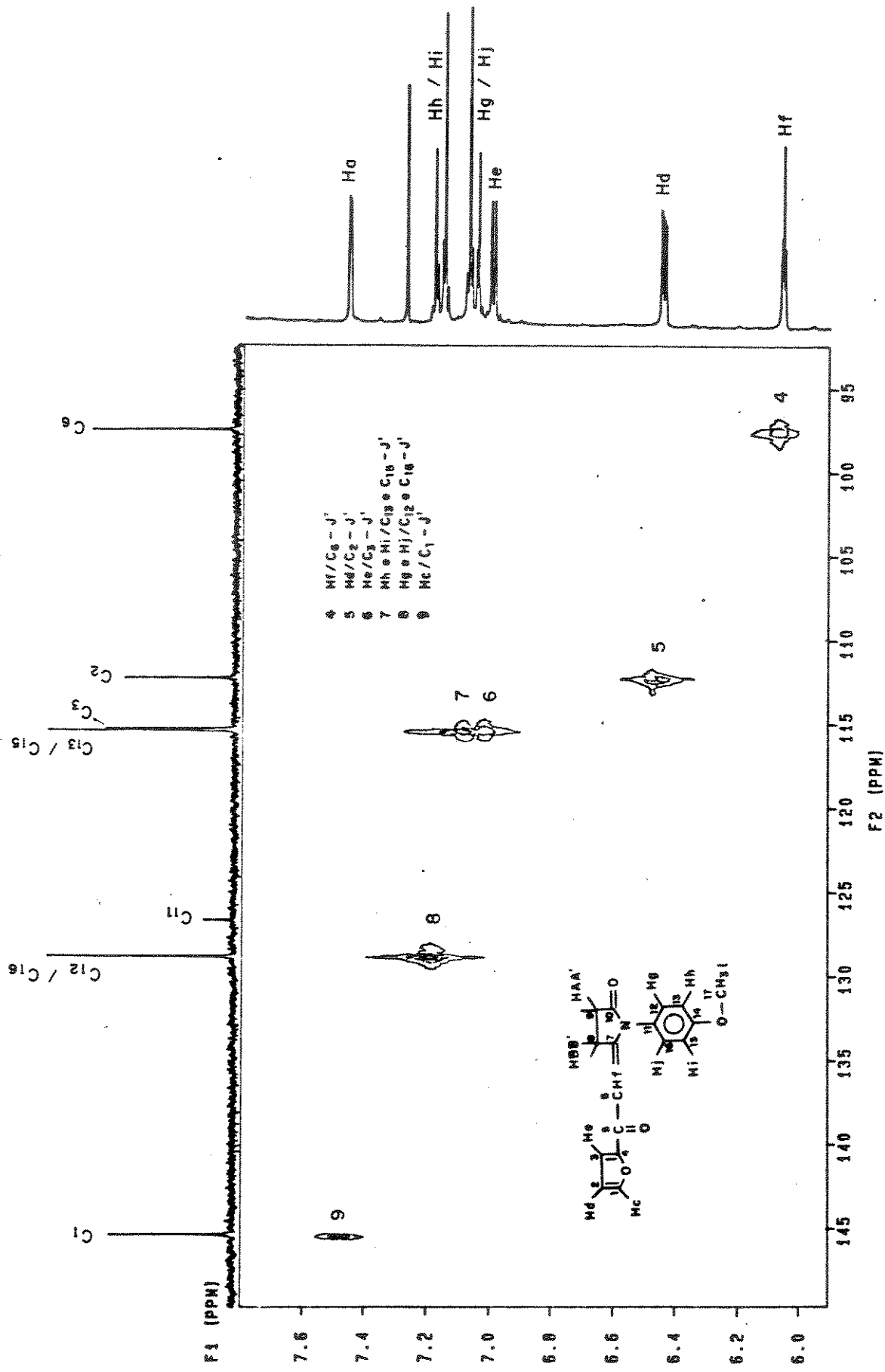


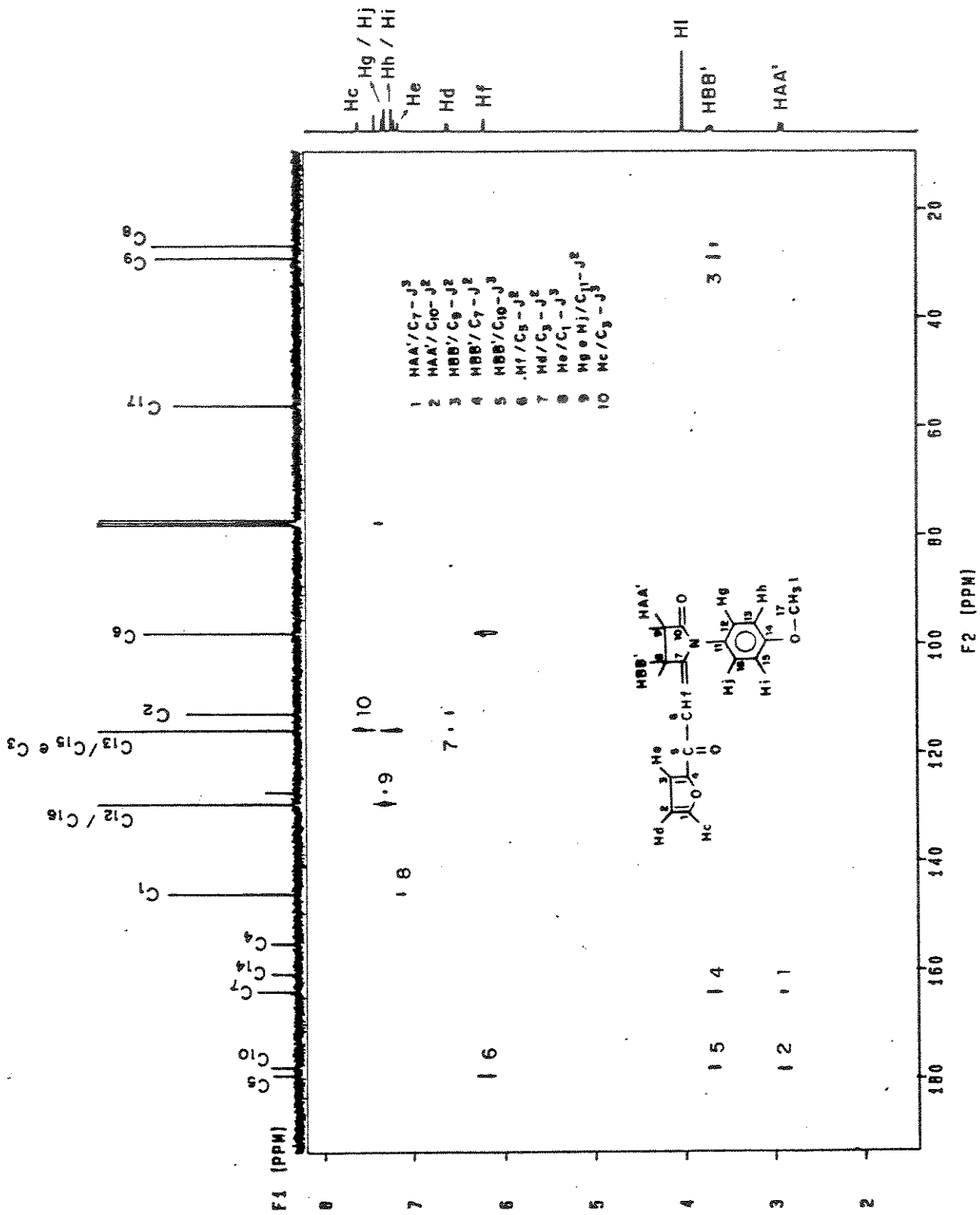
Figure 10 - 130 MHz (100 MHz) 2D composite F2/F4



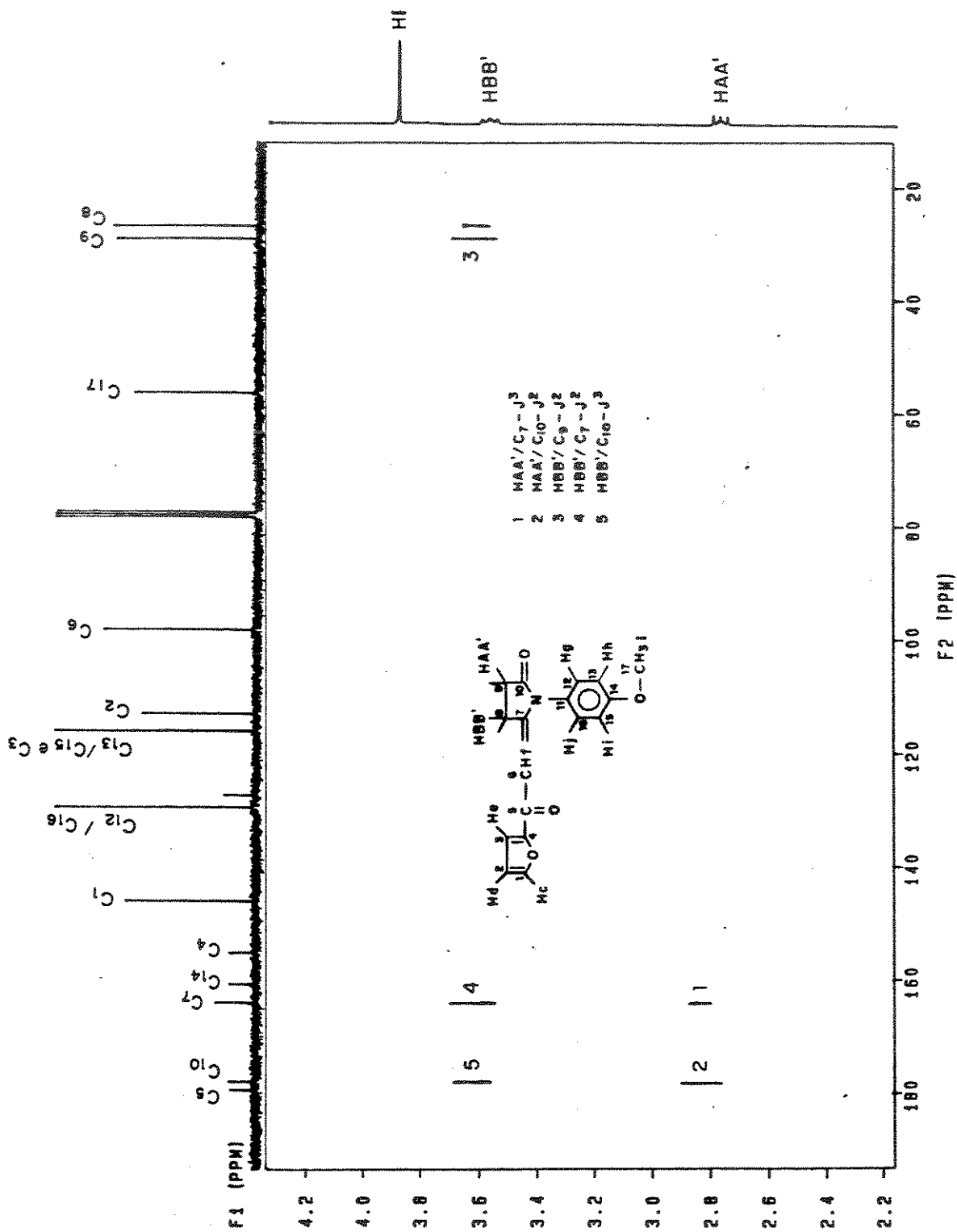
Espectro 79- HETCOR (2D) de composto 12207 (ver produto).



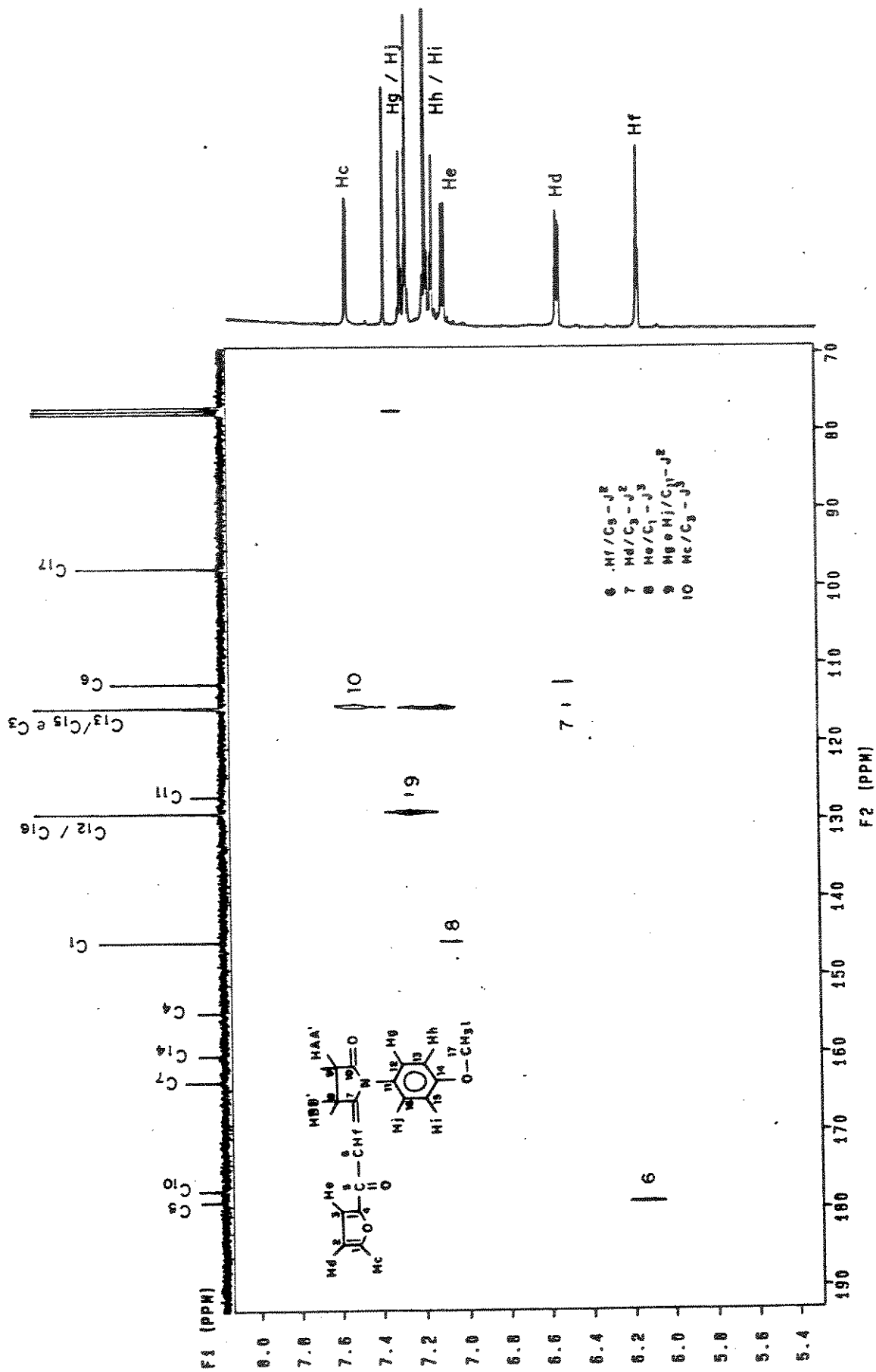
Espectro 70- uetras (analiza) de composto 1302 (apartado).



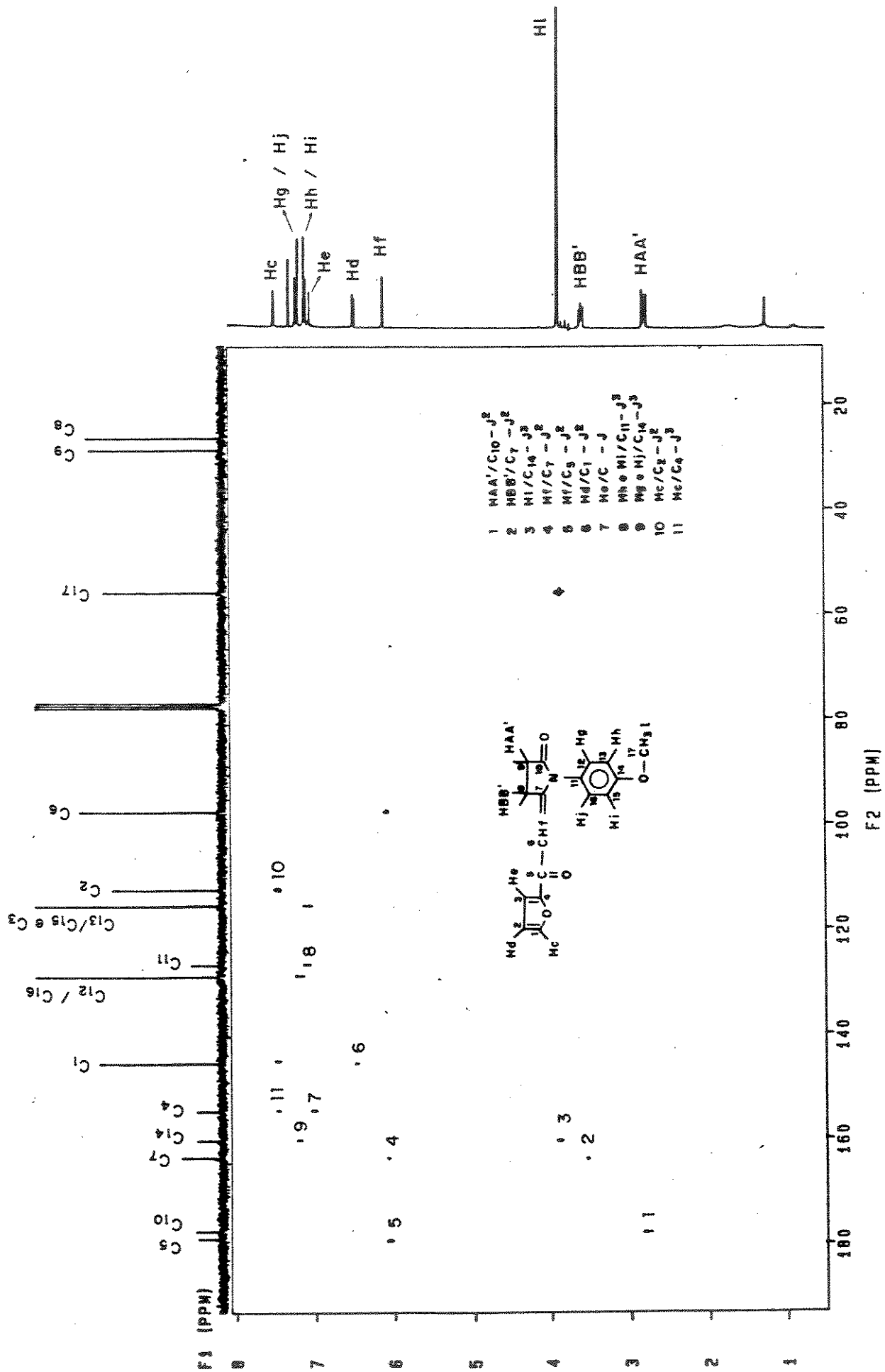
Espectro 13C - 50MHz (CDCl3-TMS) (6 H2) do composto (555).



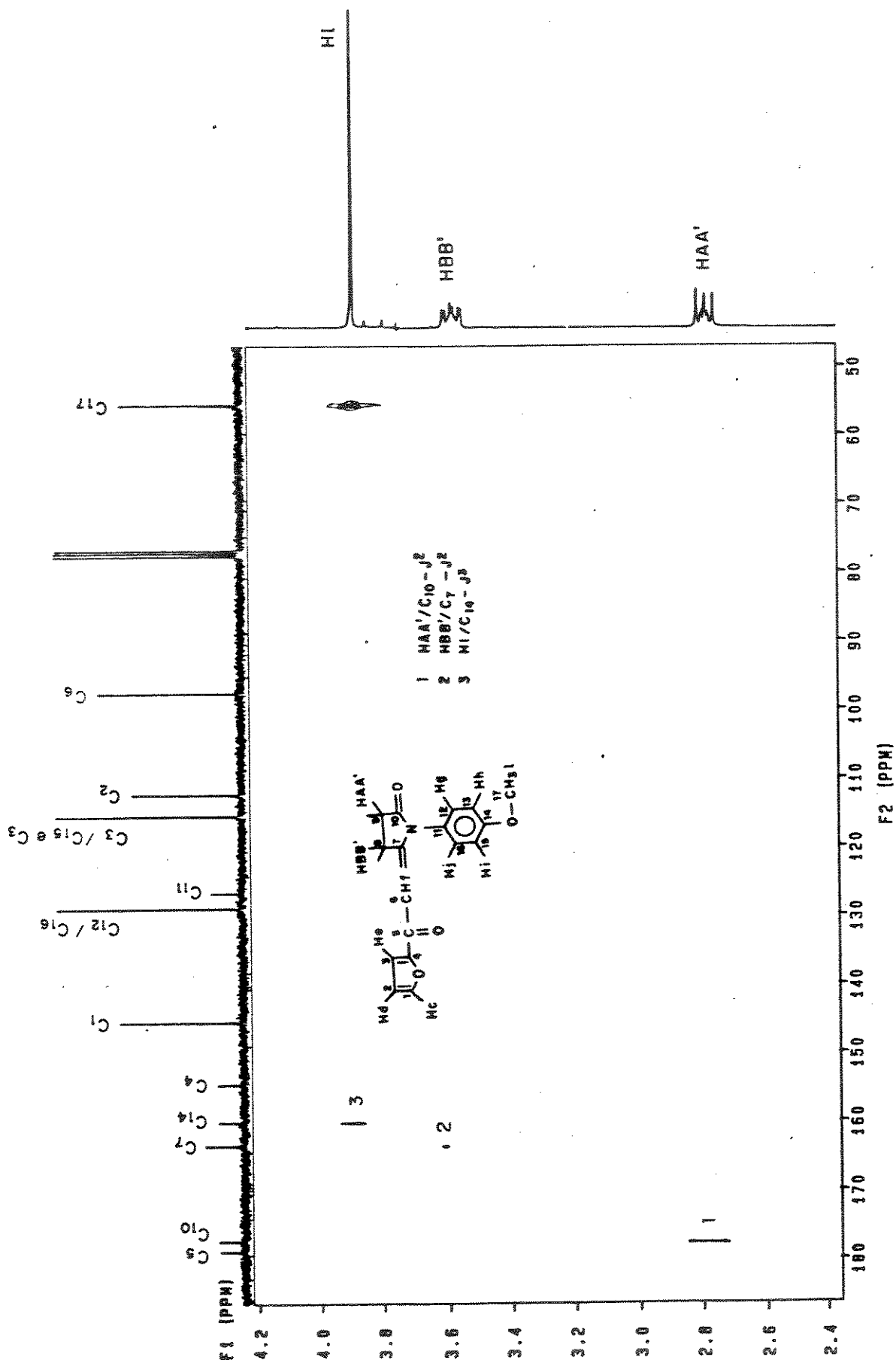
Espectro 503 - SOLUC (SDBL-TMS) (6 Hz) do composto 15263 (empirical).



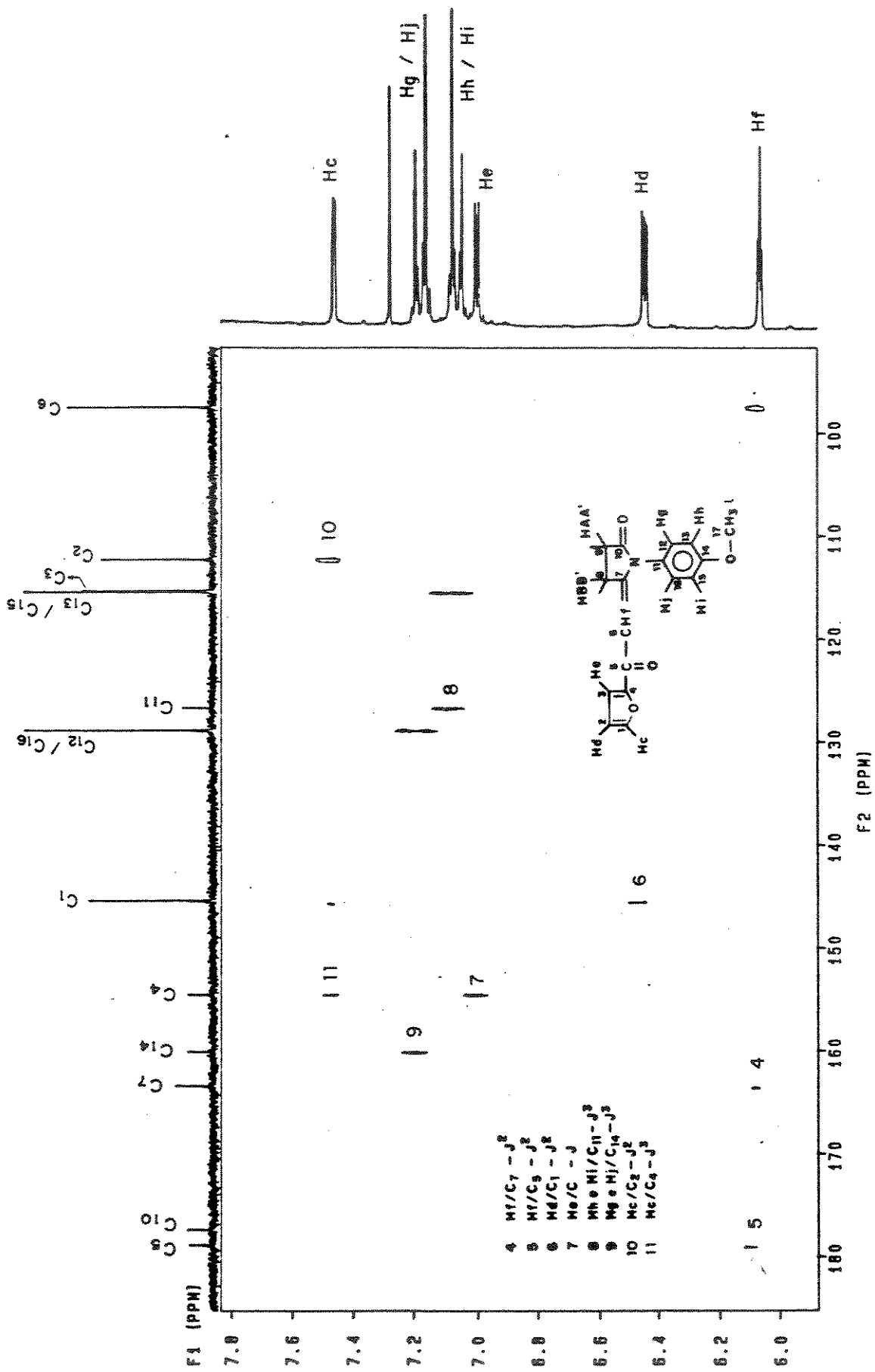
Espectro 80a - COLOC (2001₂-TMS) (6 H₂) do composto 80a (expandido).



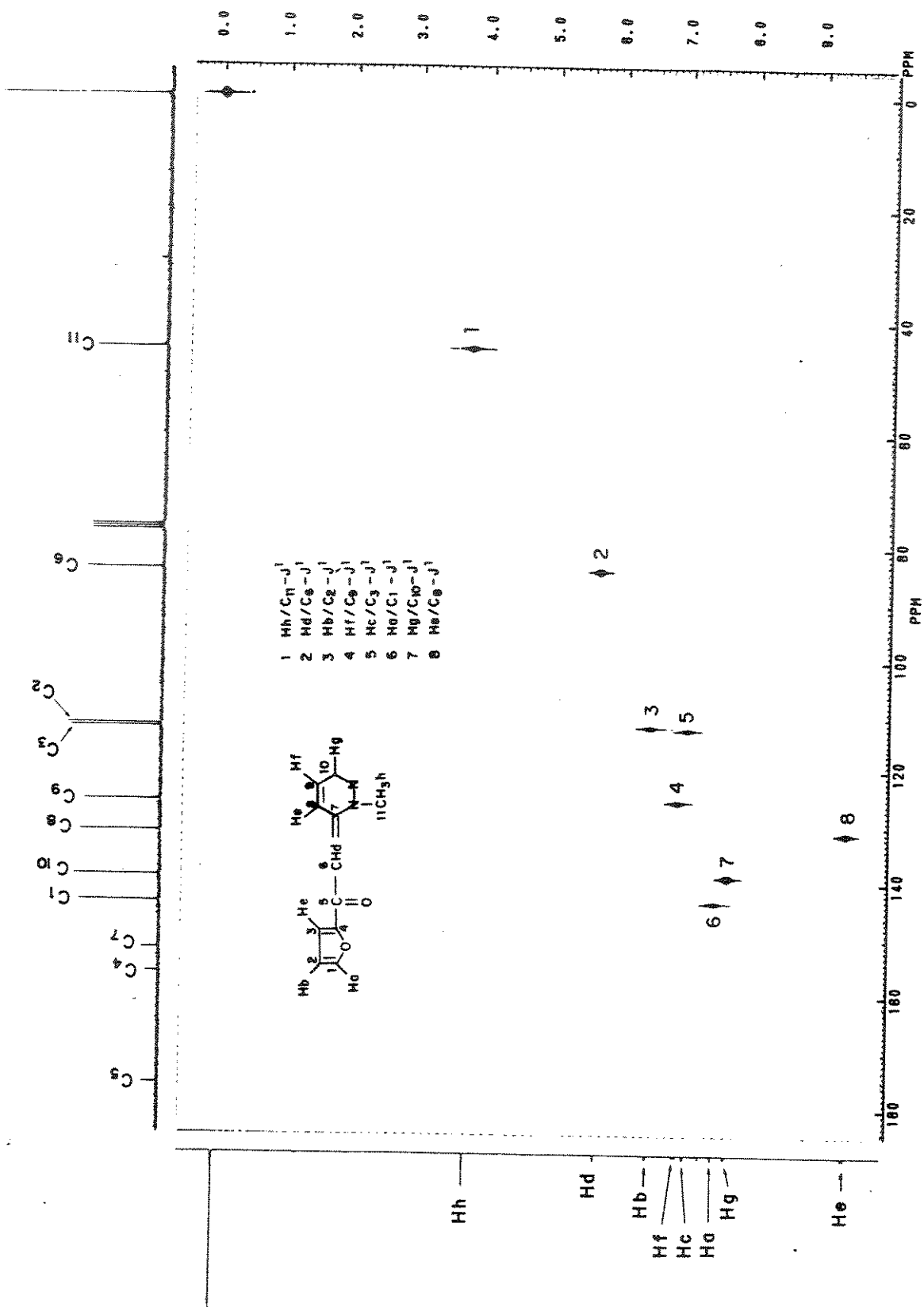
Experiment B05 - 02122 (CDCl₃-TMS) (10 Hz) de composto 13303.



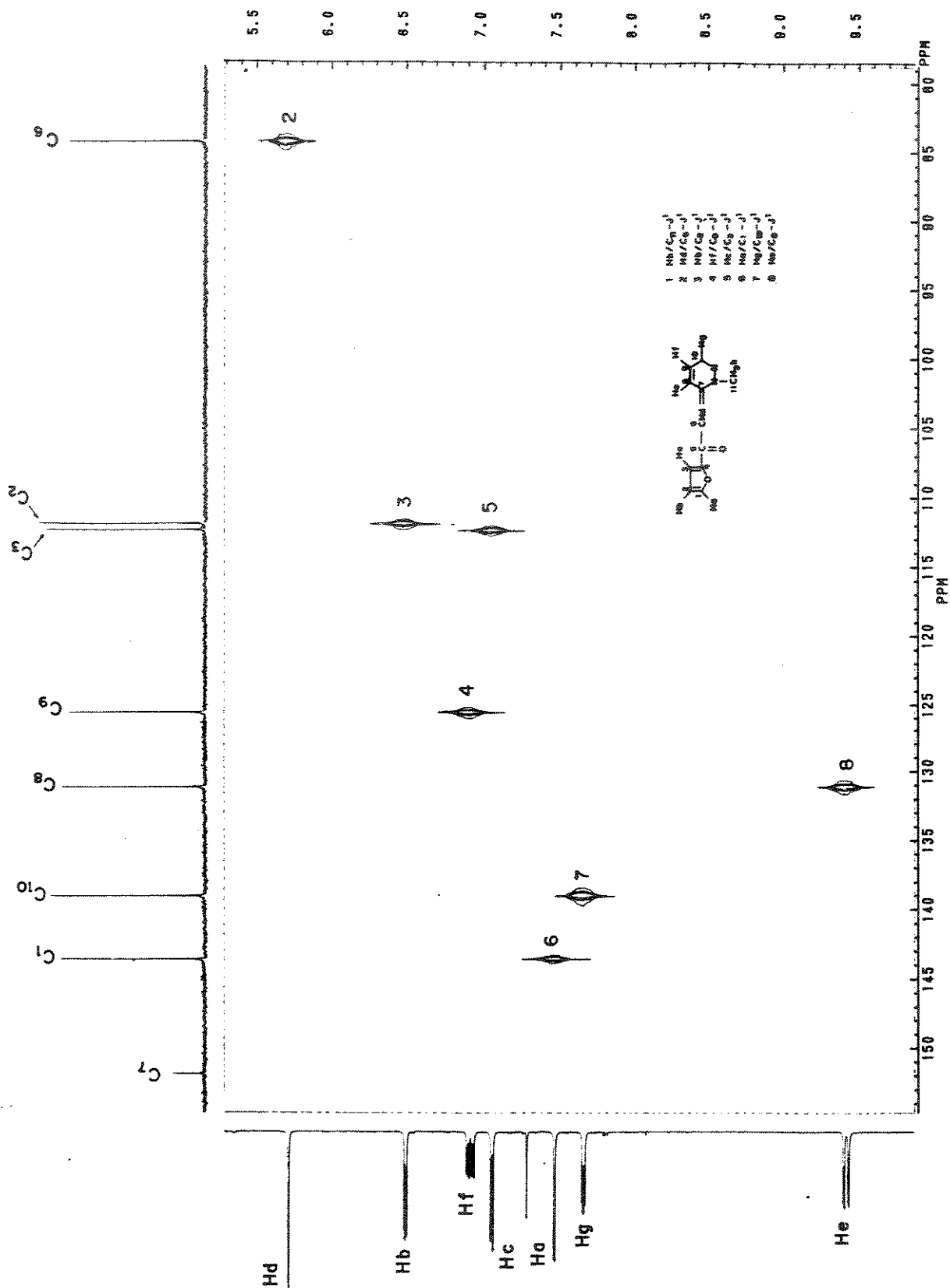
Espectro 800 - SOLVO (CDCl₃-TMS) (10 Hz) do composto [3307] (expandido).



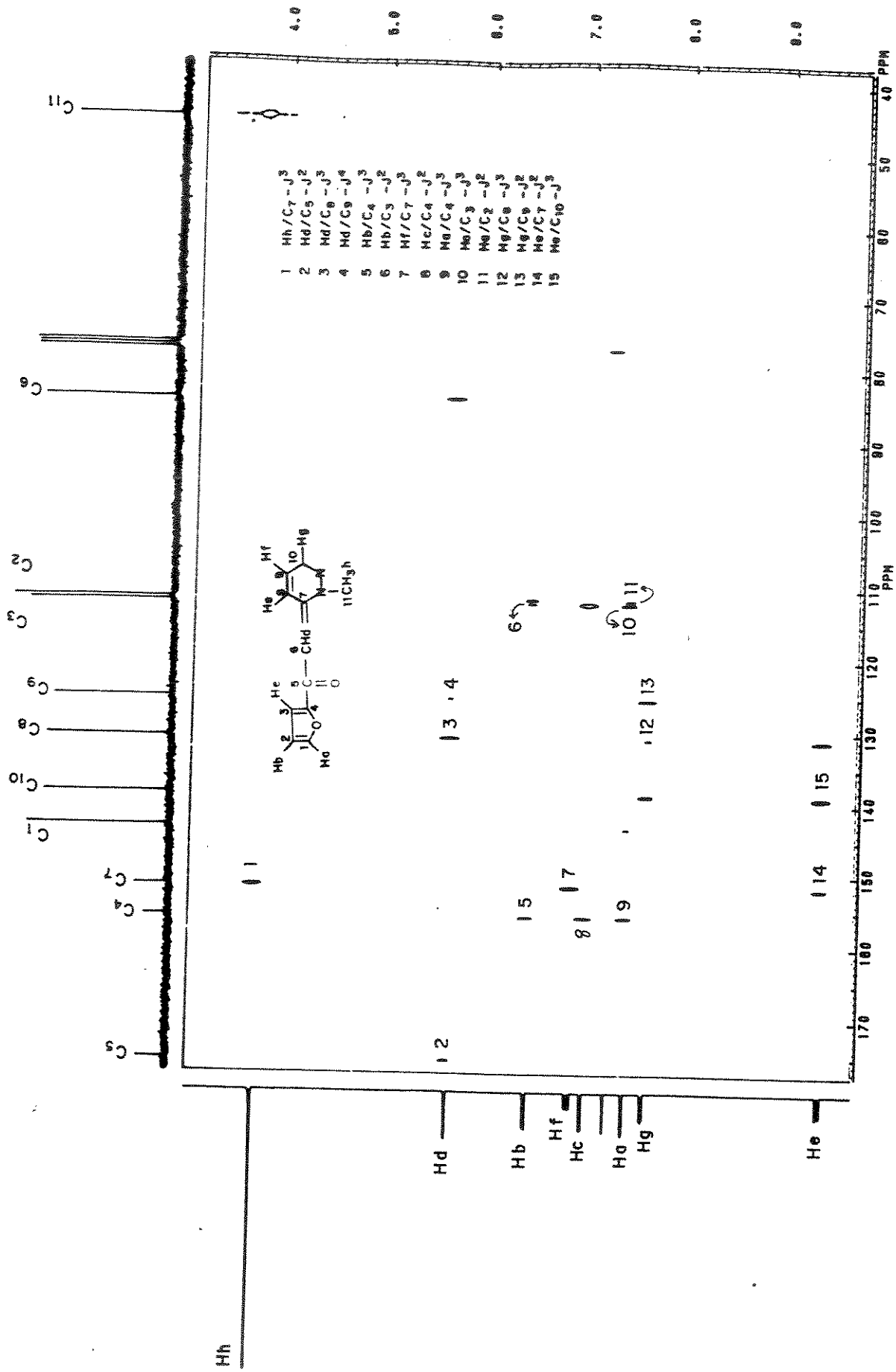
Espectro 505 - 6000 (ppm) TMS (10 Hz) do composto 15701
 (expandido).



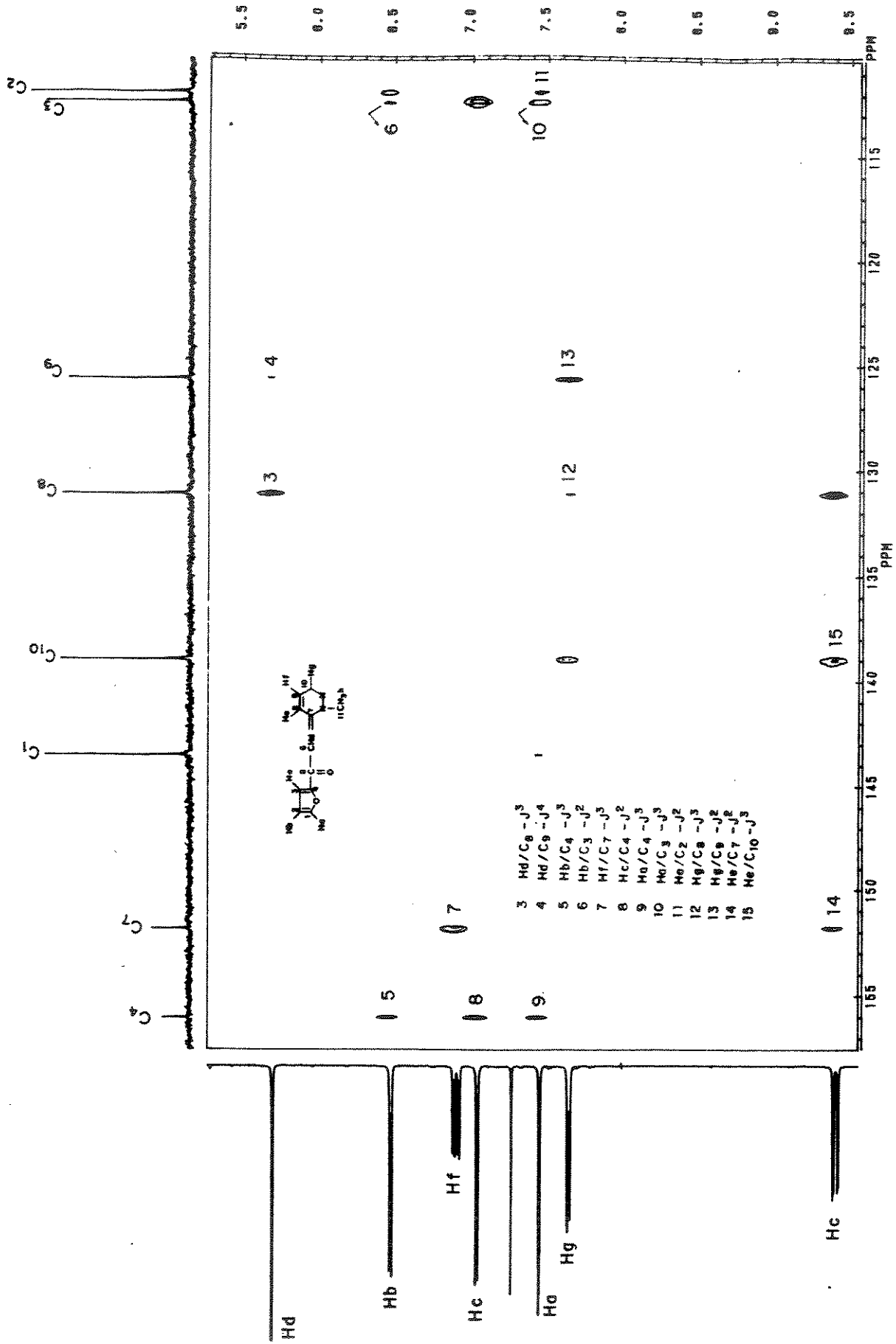
Espectro ¹H - 400MHz (CDCl₃-TMS) do composto 1623.



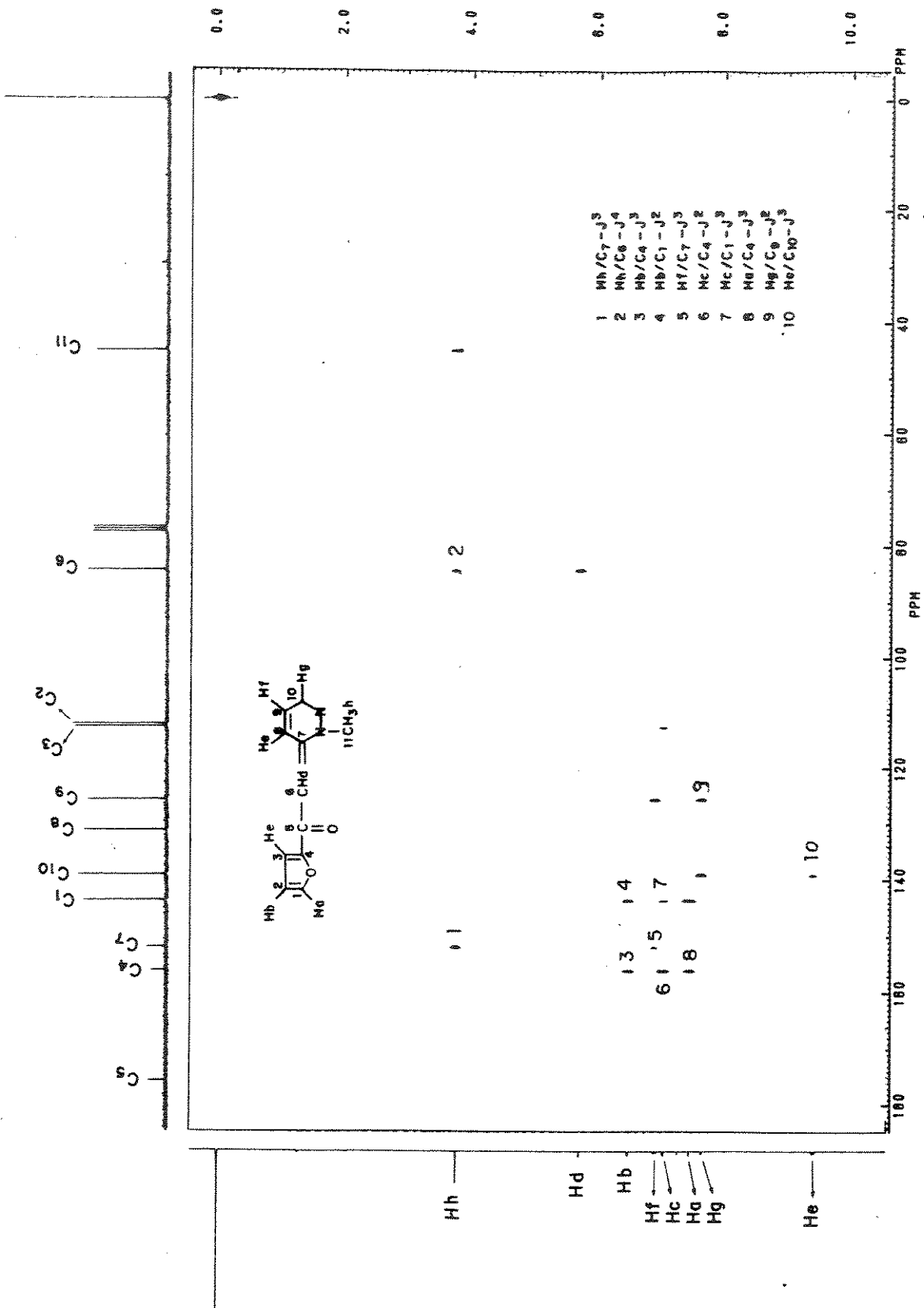
Espectro 13C - NMR (CDCl₃-TMS) do composto 16a (expandido).



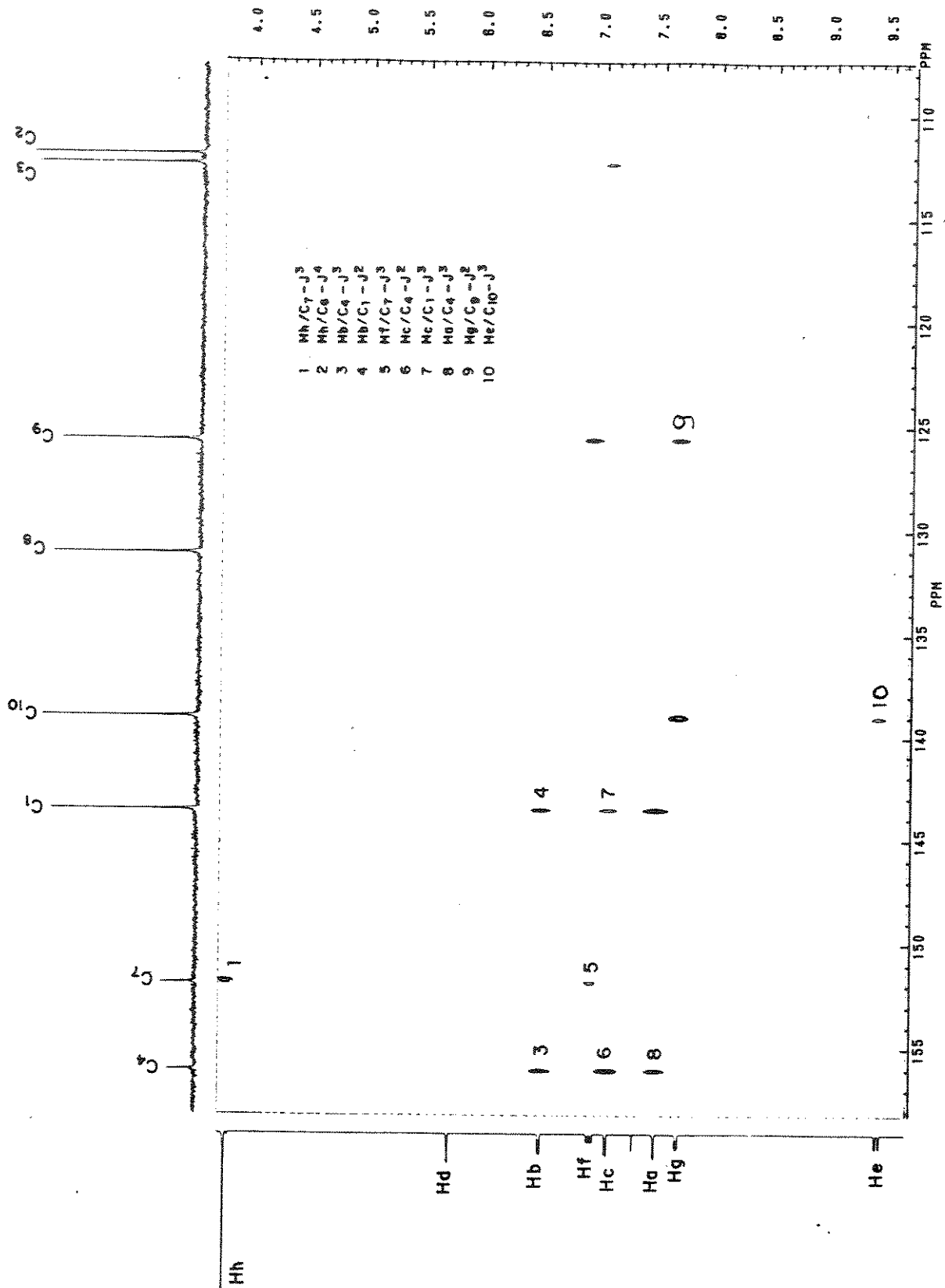
Espectro 92a - CDCl₃-TMS (6 Hz) de composto [67].



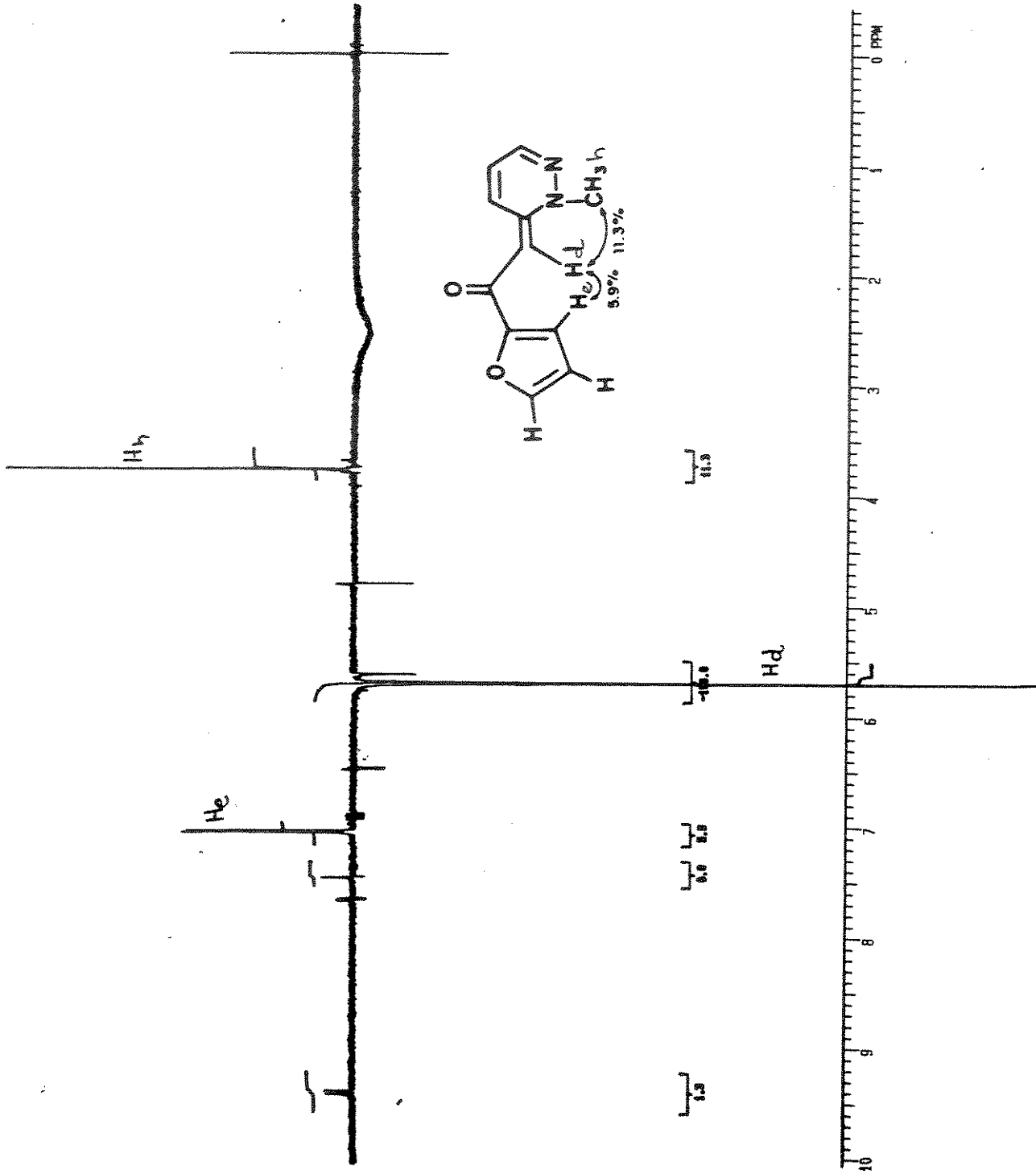
Espectro 22a - CDCl₃ (00013-TMB) (6 Hz) do composto [141] (expandido).



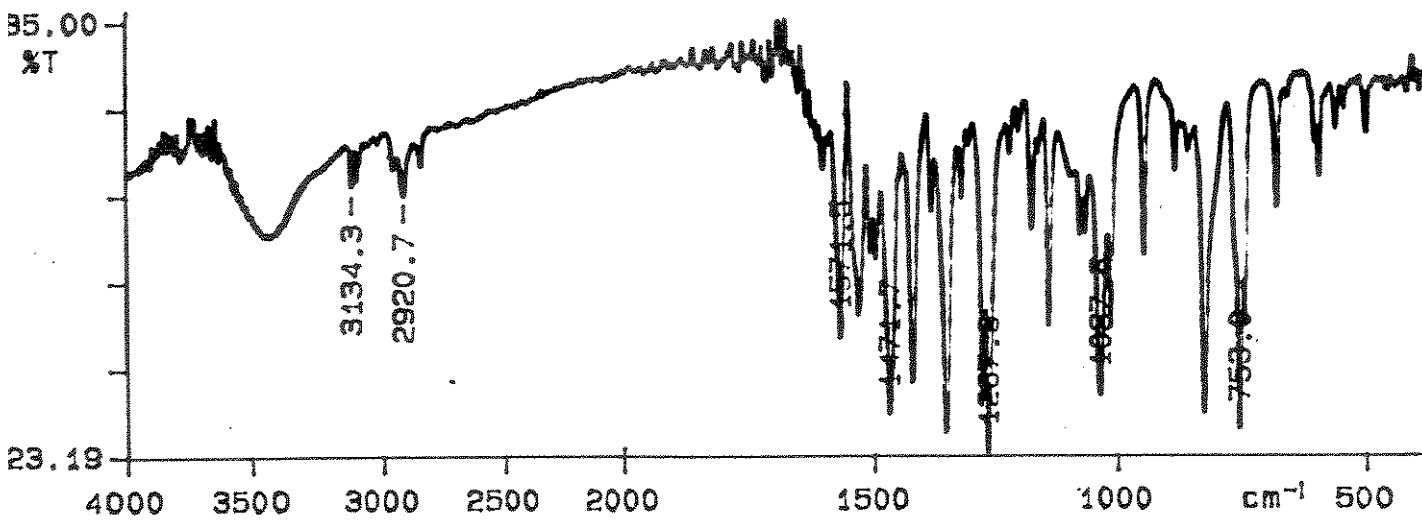
Espectro RMN - 200MHz (CDCl₃-TMS) (9 Hz) do composto 16A2.



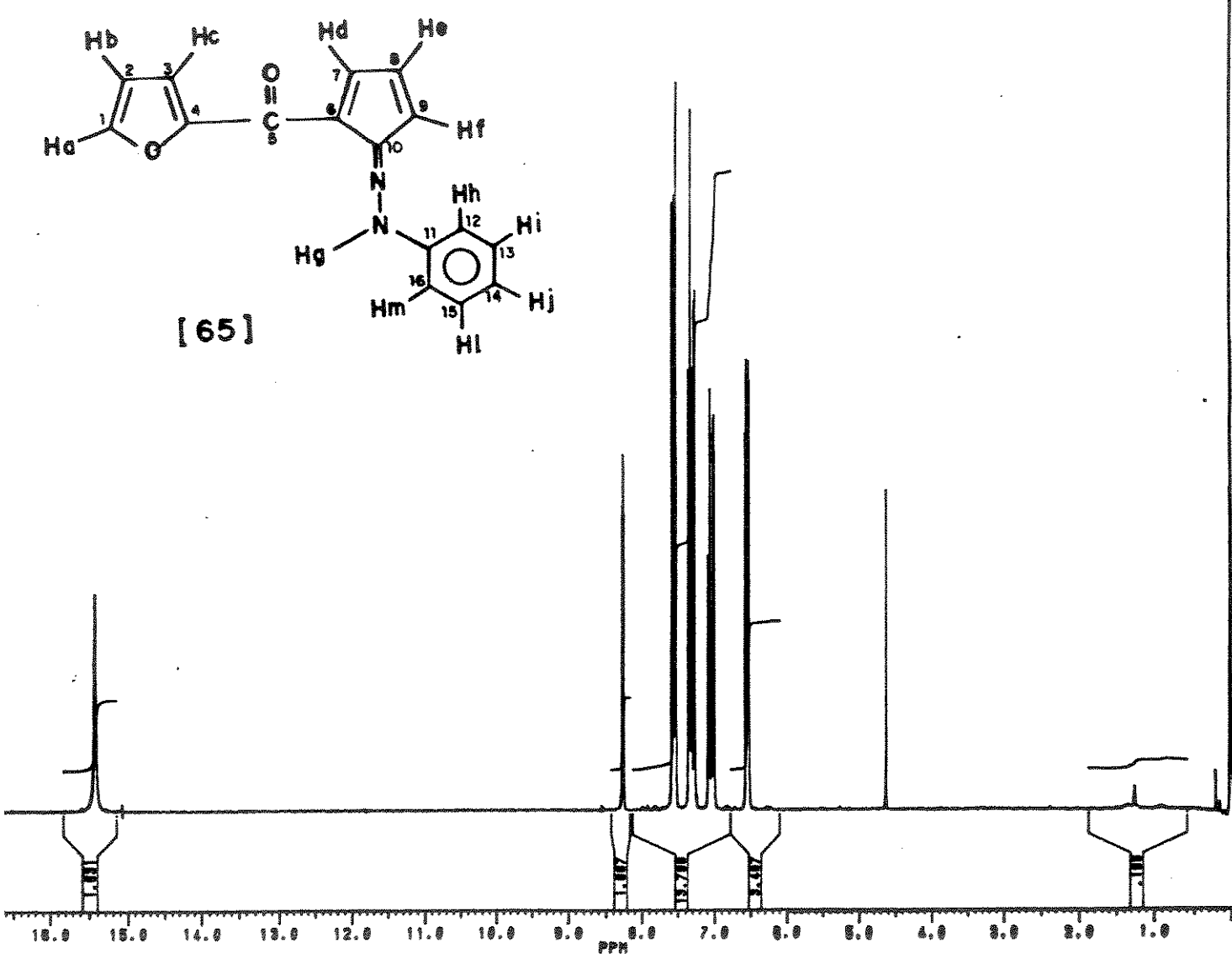
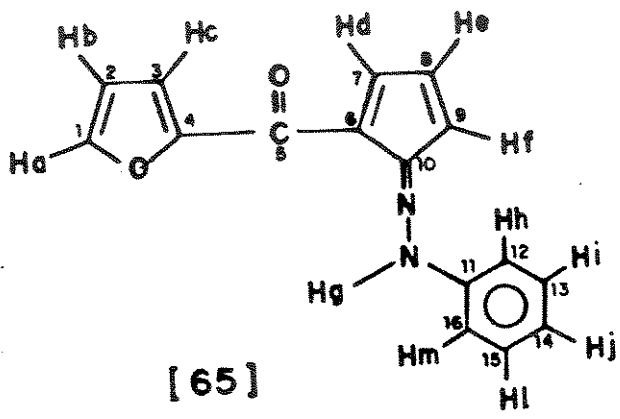
Espectro 13C - 60100 (CDCl₃-TMS) (8 H₂O) do composto 1672 (expandido).



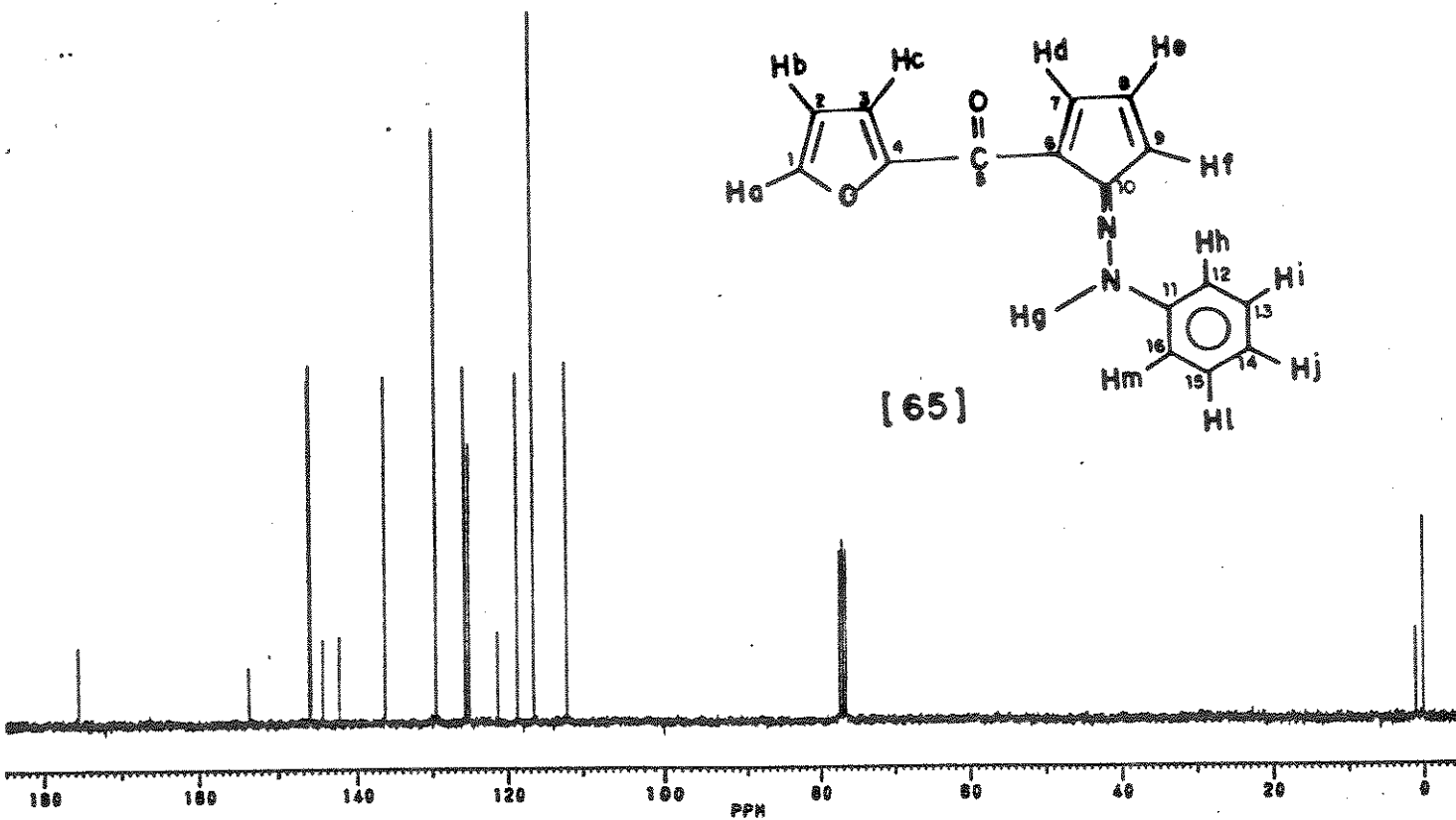
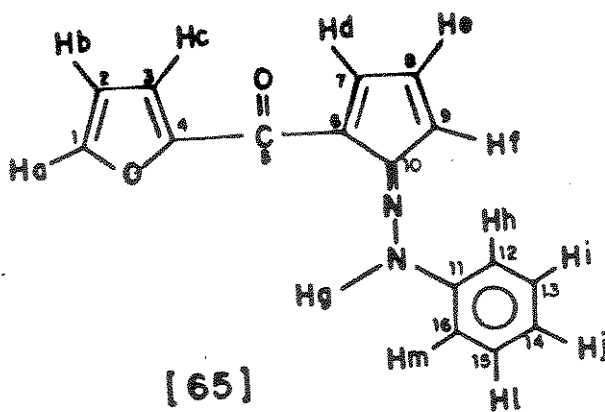
Espectro 99- NOE (CDCl₃-TMS) do composto [64] irradiado em δ 5.70.



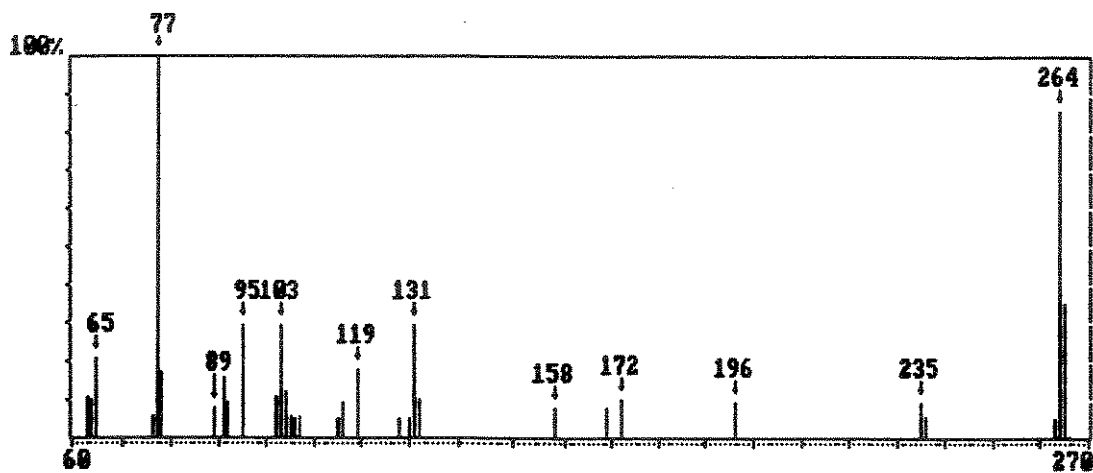
Espectro 100 - IV (KBr) do composto [65].



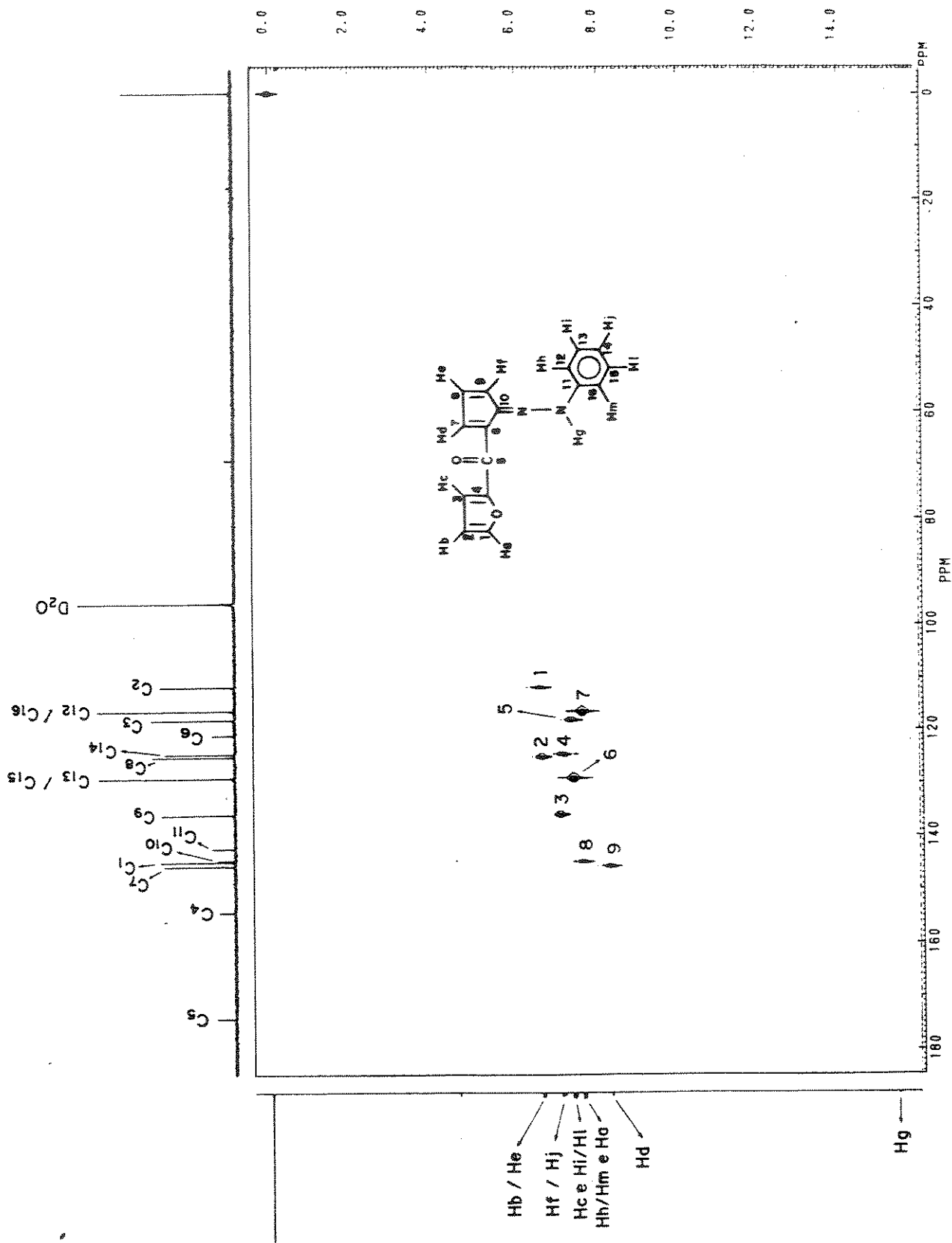
Espectro 101 - RMN¹H (CCl₄-TMS) do composto [65].



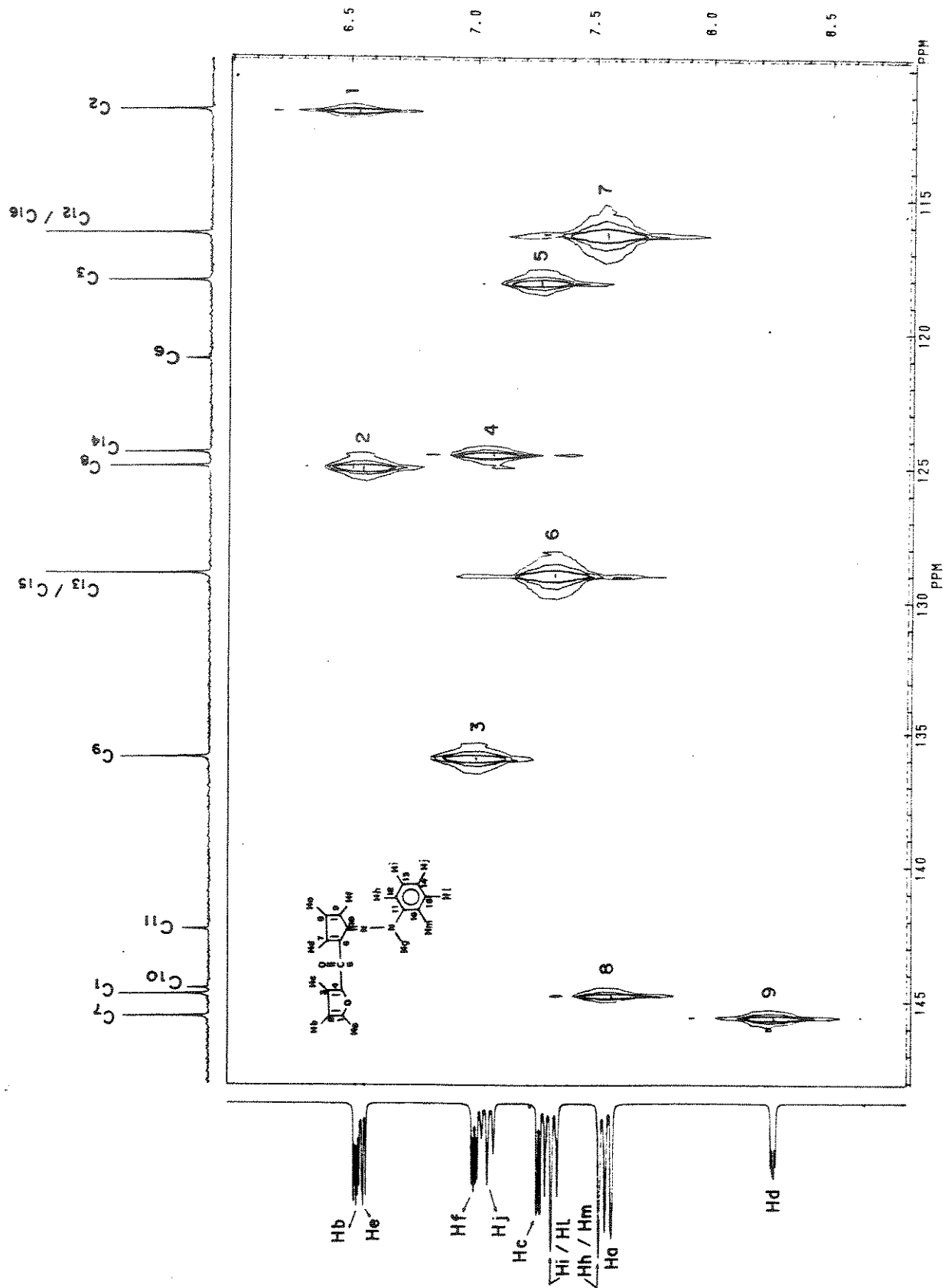
Espectro 102 - RMN¹³C (CCl₄-TMS) do composto [65].



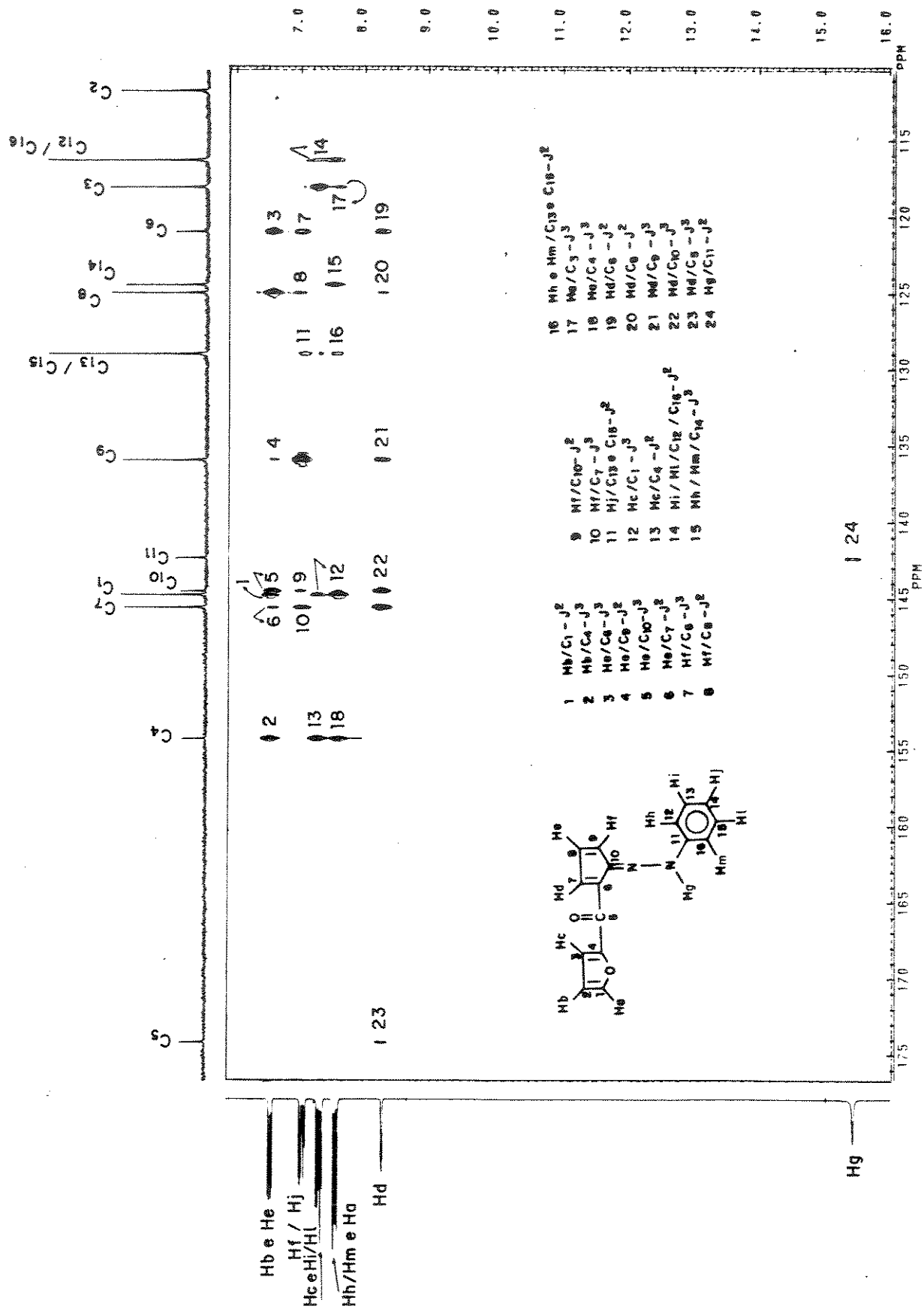
Espectro 103 - e.m. do composto [65] (70 eV).



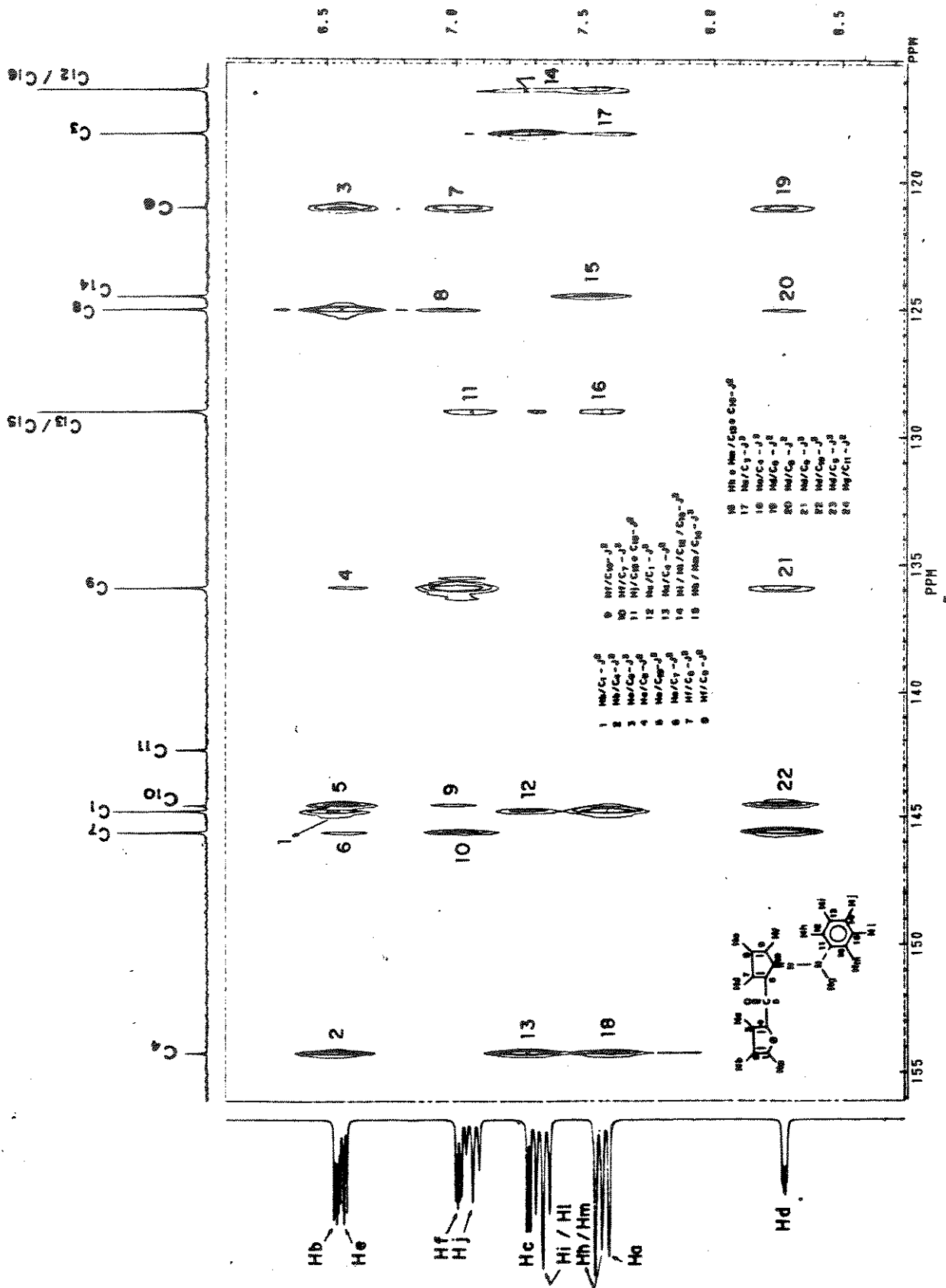
Espectro 10A - METOOL (001-TMS) do composto [65].



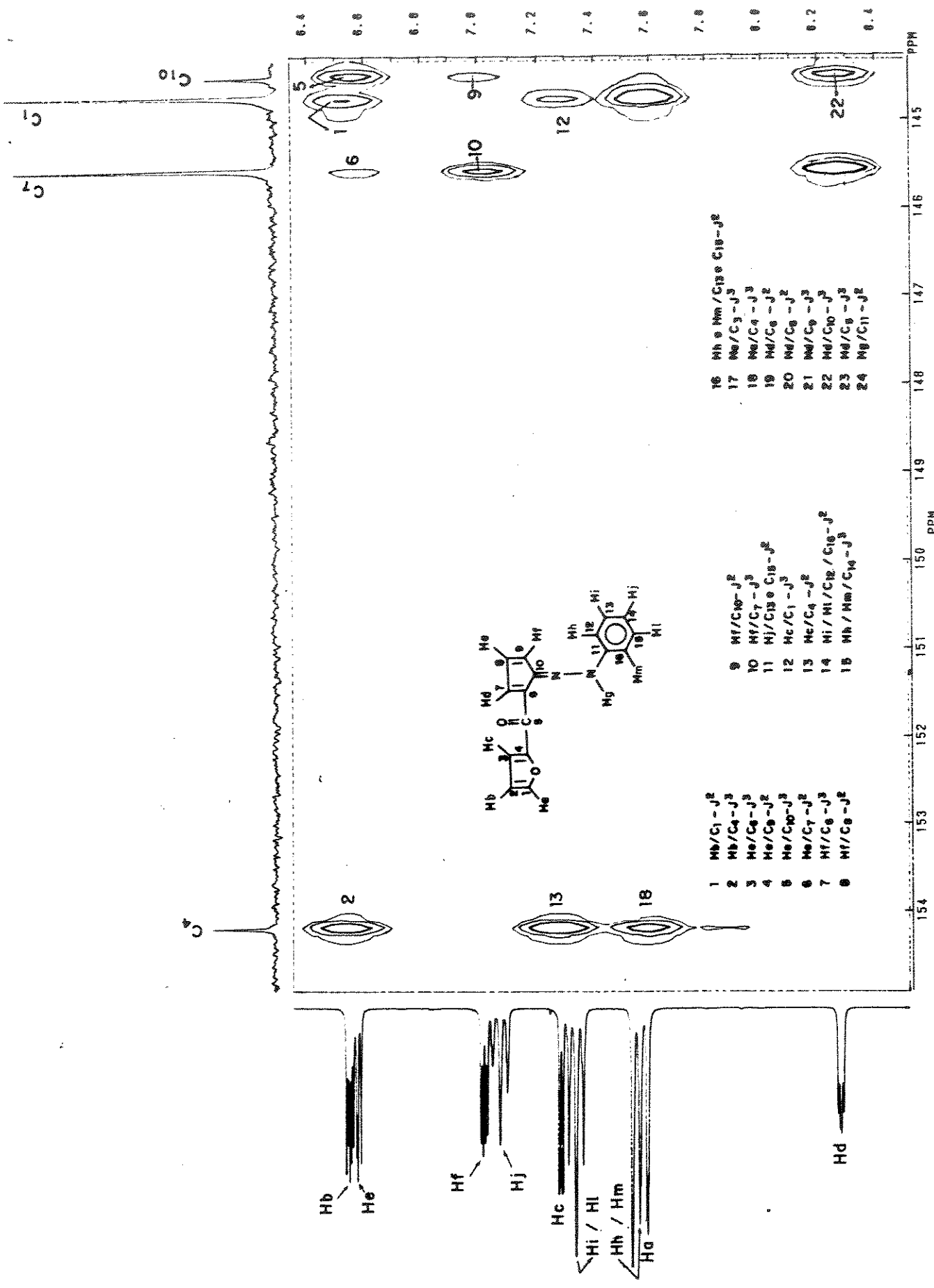
Espectro de ressonância ^{13}C para o composto 750 (expandido).



Espectro 105 - 105 (100% Me₂SO) - 105 (100% Me₂SO) - 105 (100% Me₂SO)

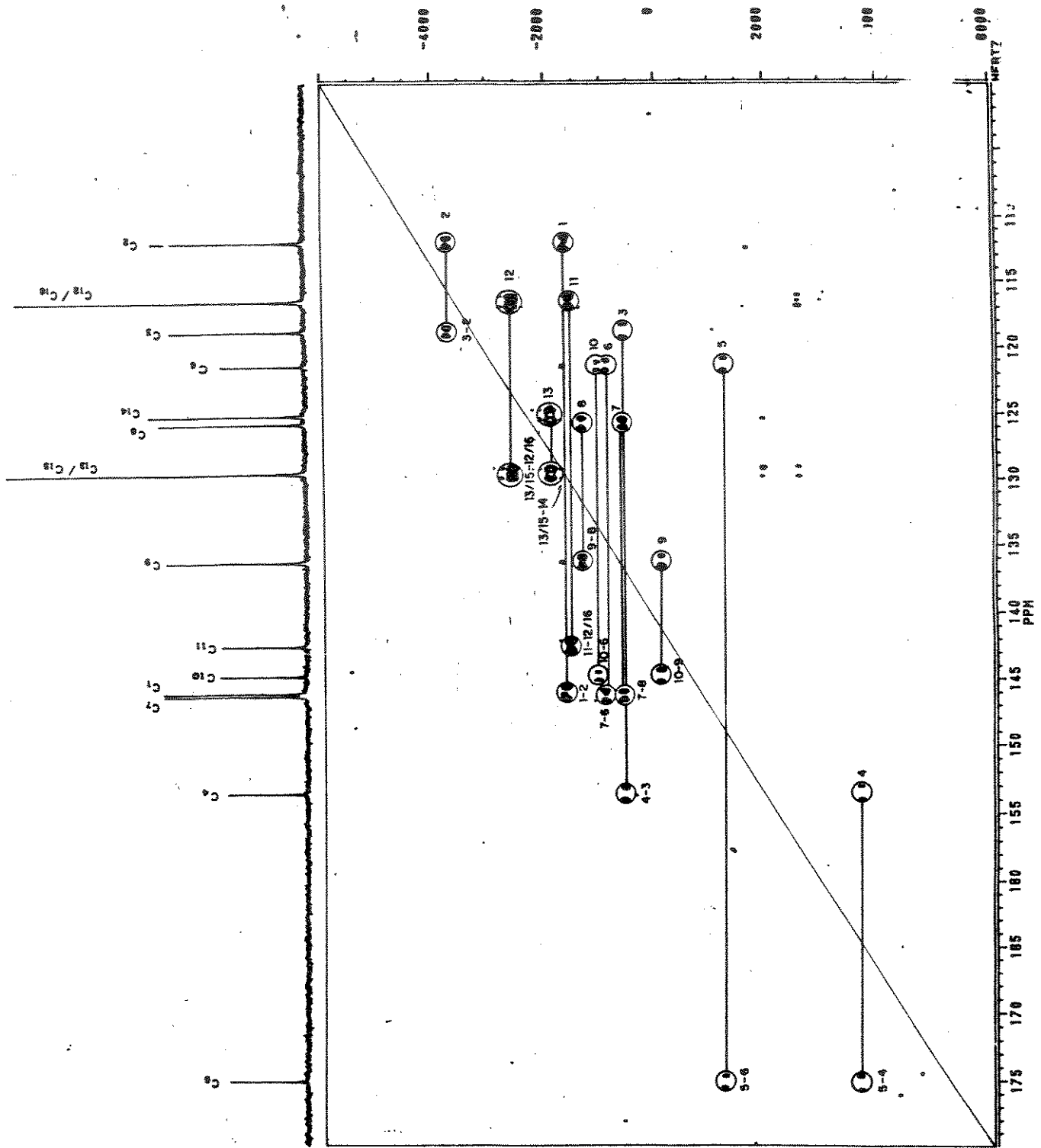


Espectro 105 - COLOC (CS₂-TMS) (8 Hz) do composto [65] (expandido).

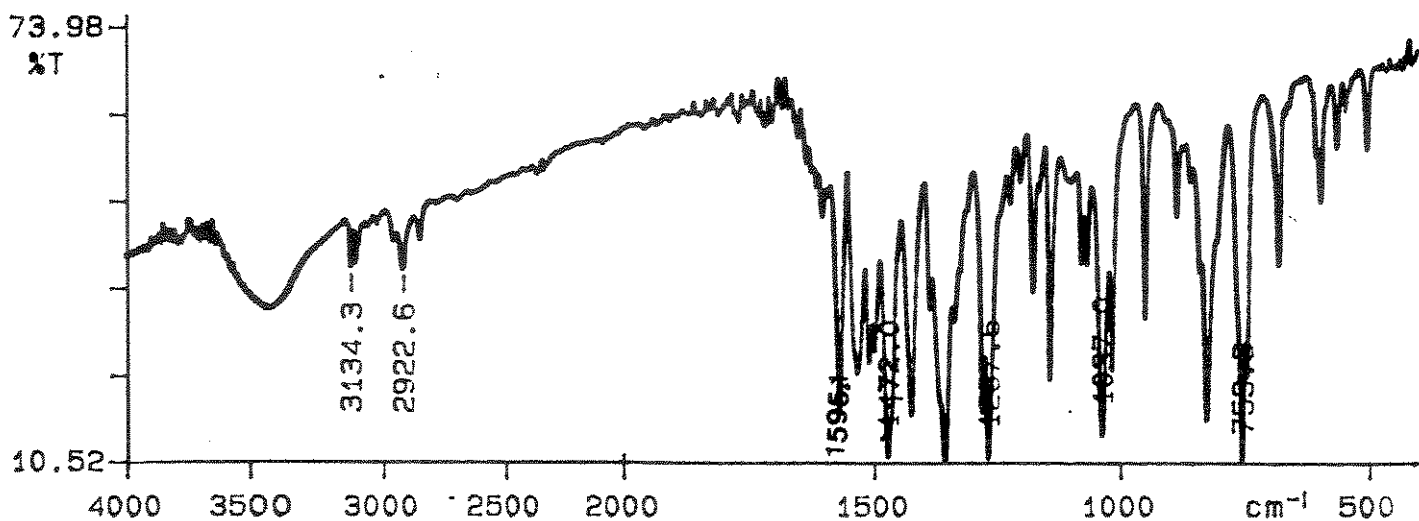


- 1 Mb/C1 - J²
- 2 Mb/C4 - J³
- 3 Me/C6 - J³
- 4 Me/C8 - J²
- 5 Me/C10 - J³
- 6 Me/C7 - J²
- 7 Hf/C8 - J³
- 8 Hf/C6 - J²
- 9 Hf/C10 - J²
- 10 Hf/C7 - J³
- 11 Hf/C12 - J³
- 12 Hc/C1 - J³
- 13 Hc/C4 - J²
- 14 Ni/Mi/C12 / C18 - J²
- 15 Mb/Mm/C14 - J³
- 16 Mb/Mm/C18 - J²
- 17 Mb/C3 - J³
- 18 Me/C4 - J³
- 19 Md/C6 - J²
- 20 Md/C8 - J²
- 21 Md/C9 - J³
- 22 Md/C10 - J³
- 23 Md/C8 - J³
- 24 Mg/C11 - J²

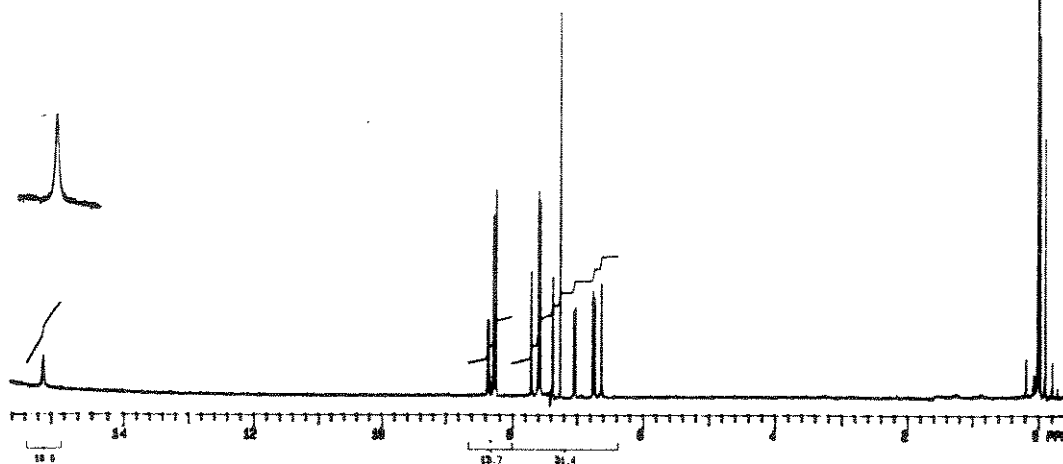
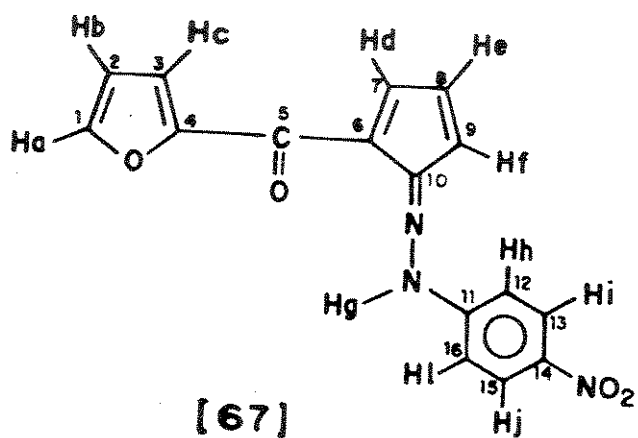
Espectro 105 - COLDC (CCl₄-TMS) (8 Hz) do composto [65] (expandido).



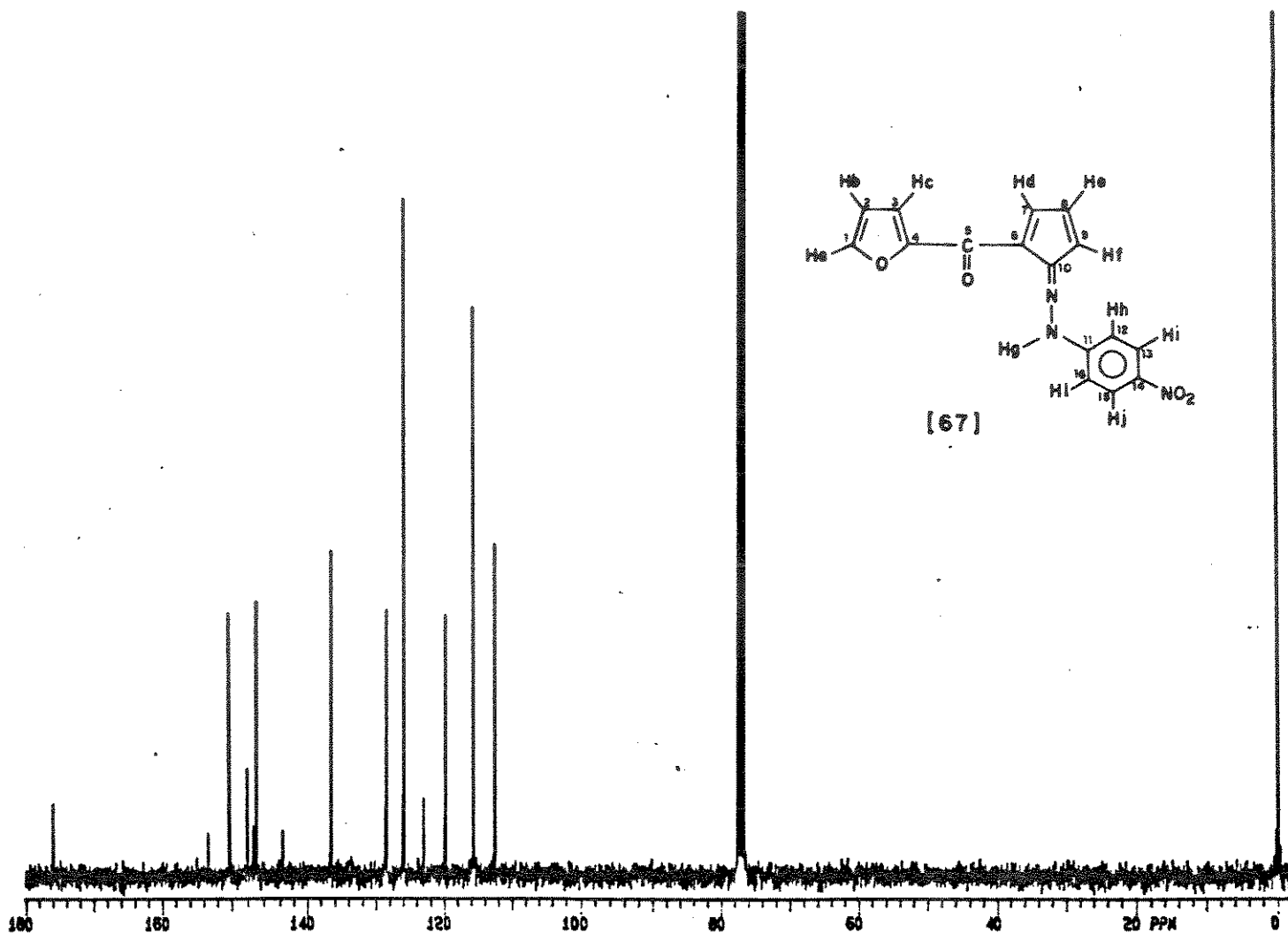
Espectro 106 - INADEQUATE (CDCl₃-TMS) (60 Hz) do composto [65]



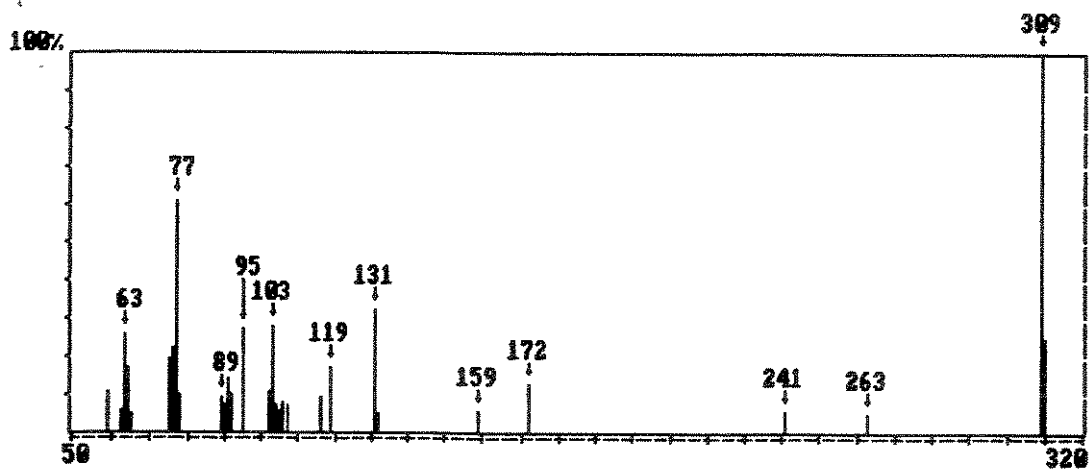
Espectro 107 - IV (KBr) do composto [67].



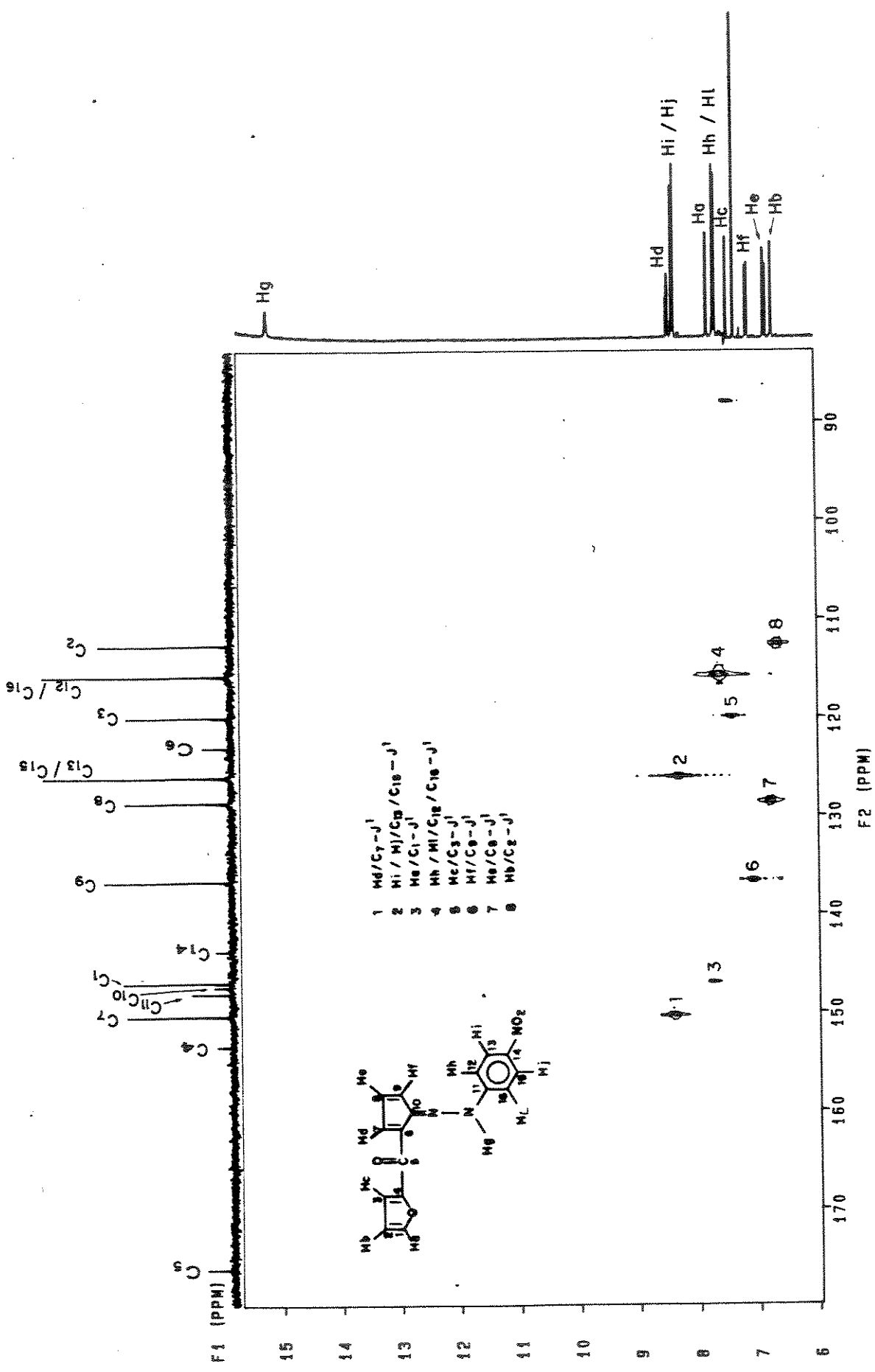
Espectro 108 - RMN¹H (CDCl₃-TMS) do composto [67].



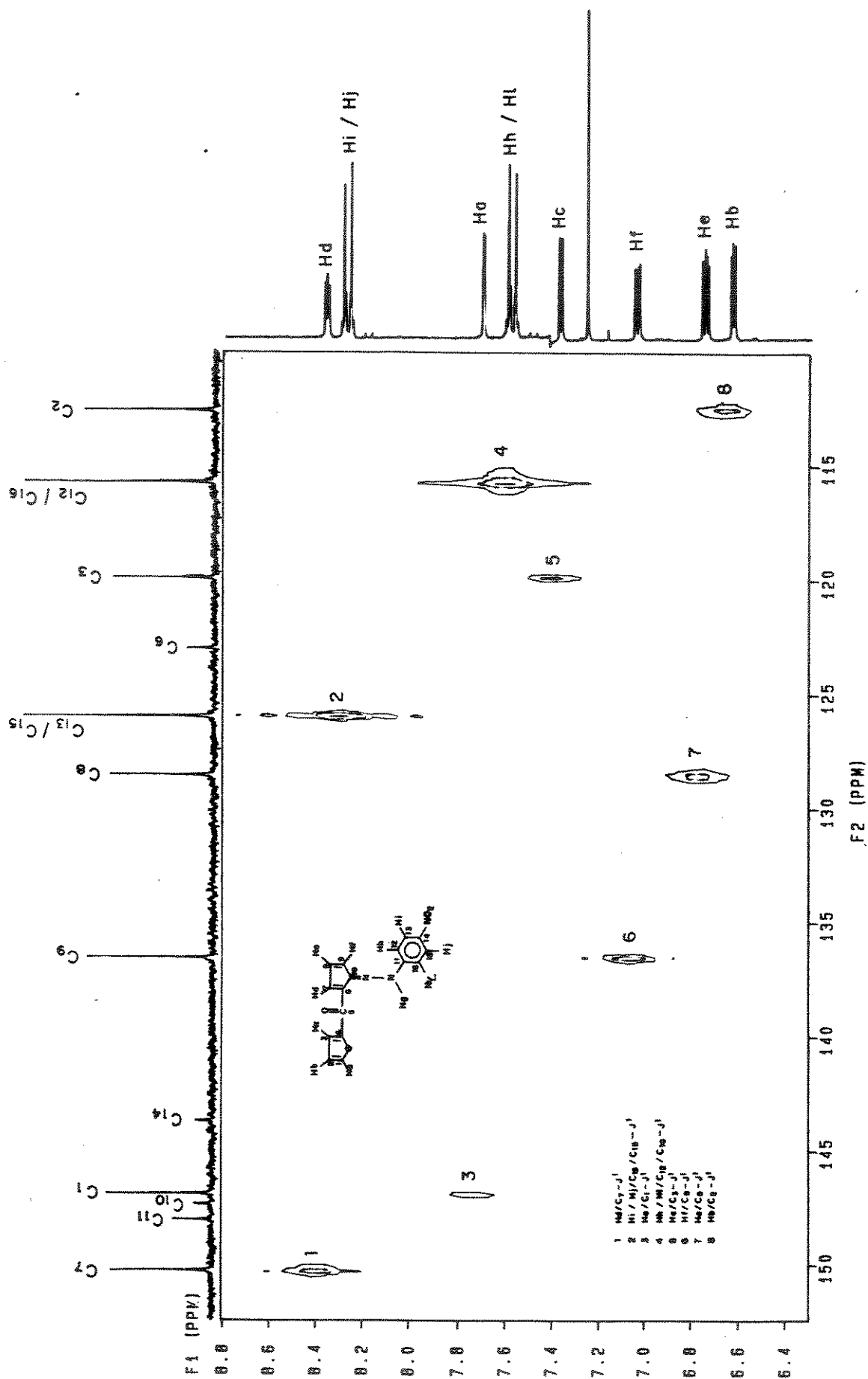
Espectro 109 - RMN¹³C (CDCl₃-TMS) do composto [67].



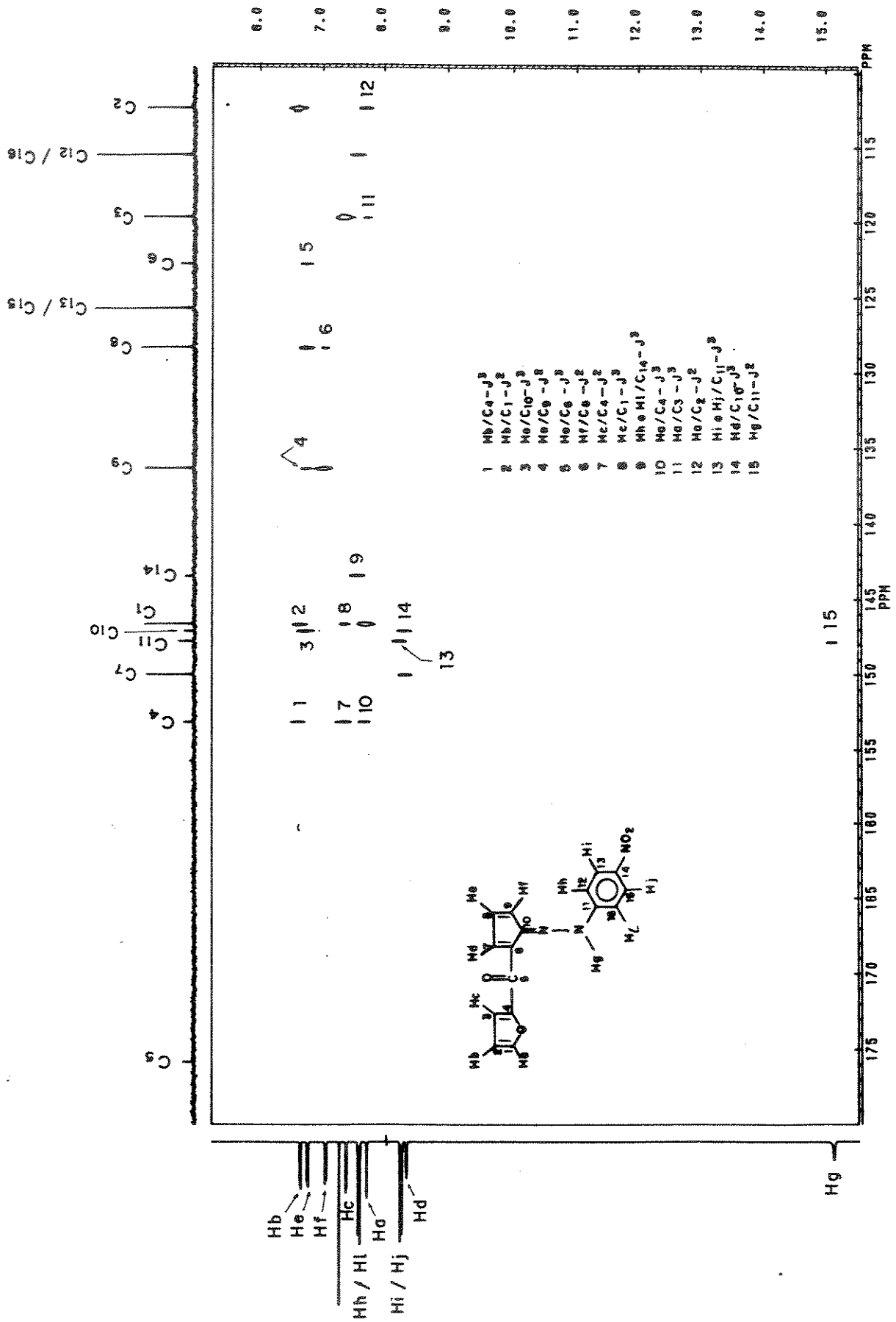
Espectro 110 - e.m. do composto [67] (70 eV).



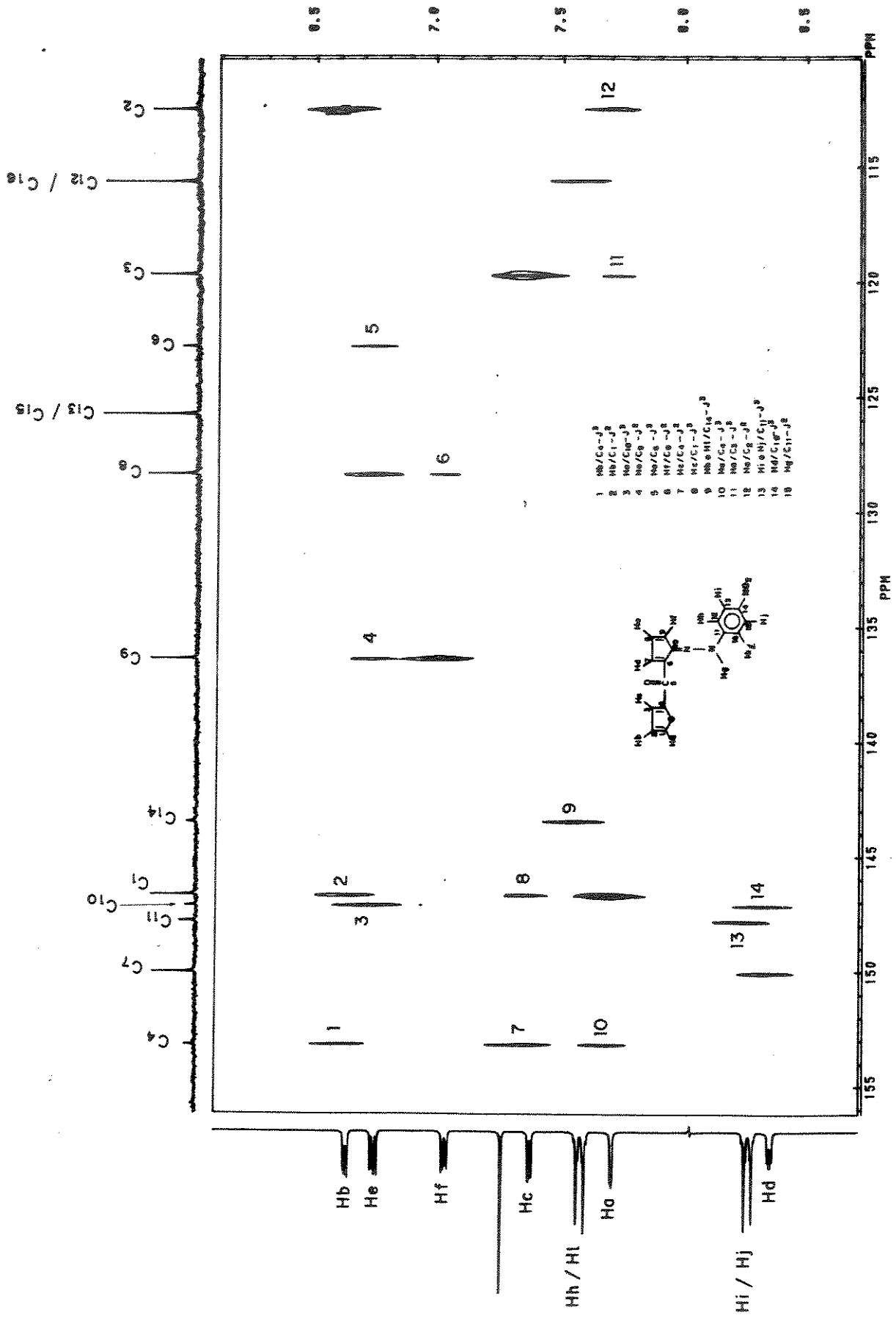
Espectro (11) - NMROR (CDCl₃-TMS) do composto [67].



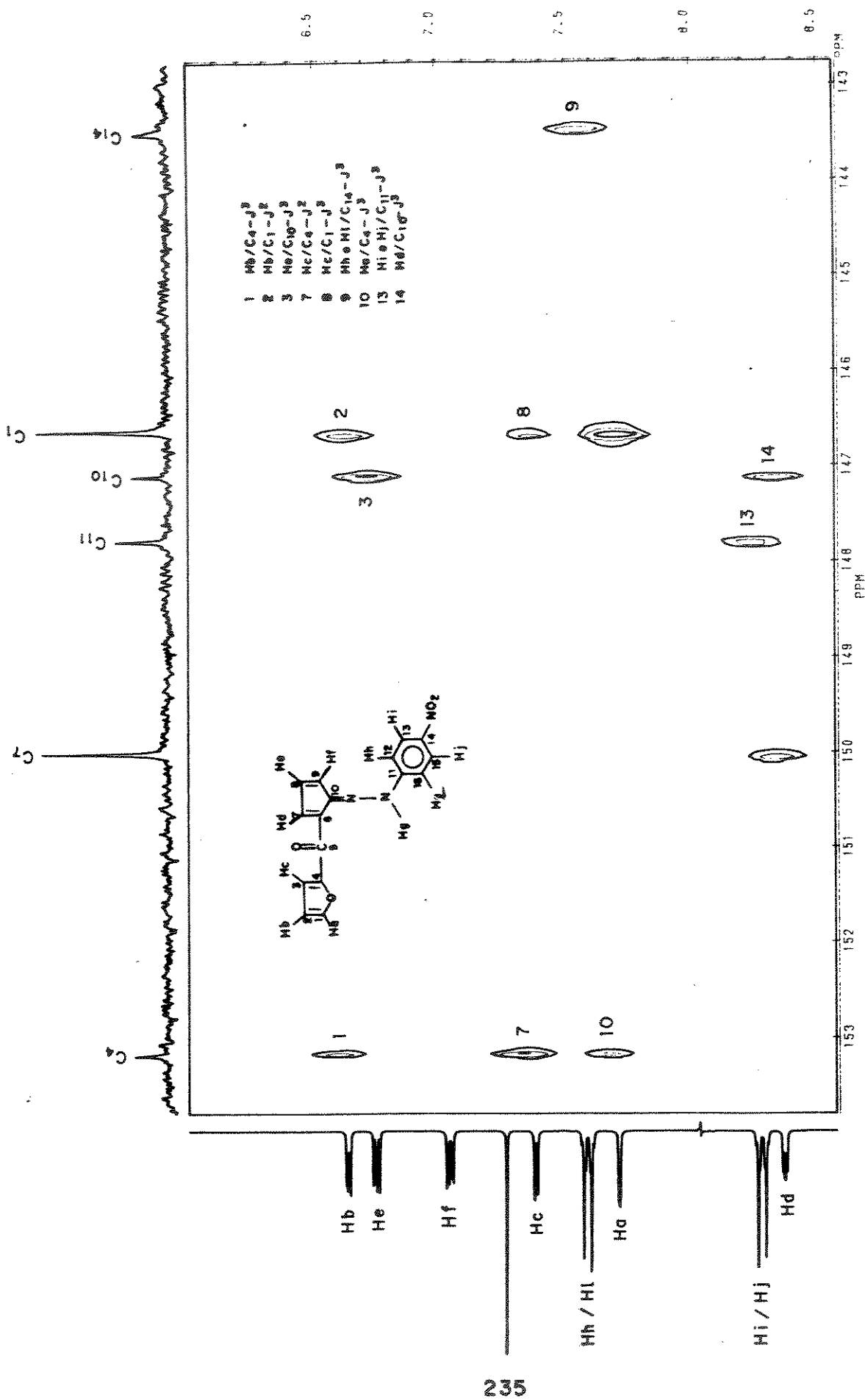
Espectro 111 - HETCOR (2D) (13C-1H) do composto 157j (expandido).



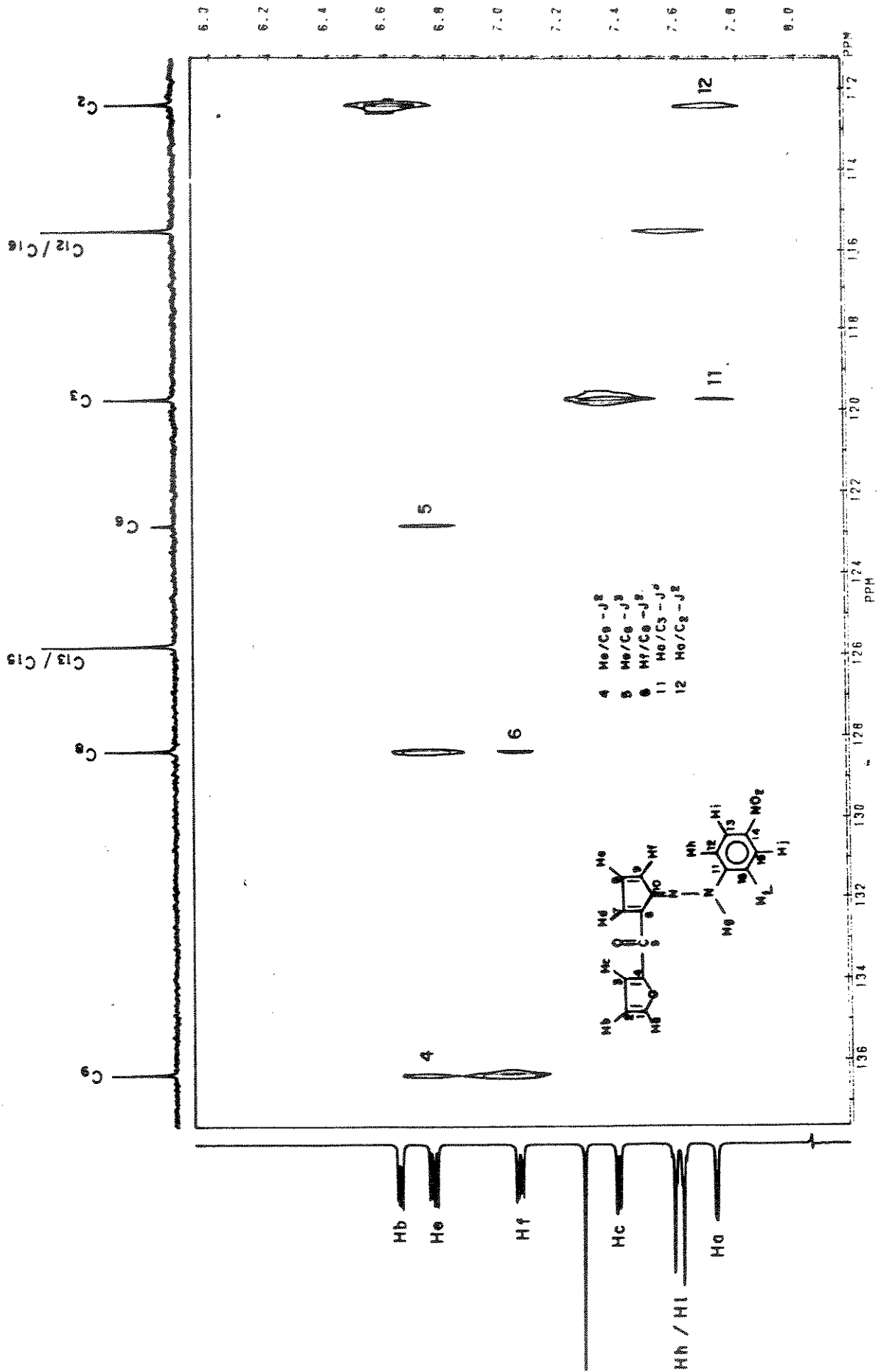
Espectro 112 - DOLCO (DOLCO-TMS) (12 Me) do composto 1671.



Espectro 110 - 90105 (CDCl₃-TMS) (12 46) do composto 1571 (expandido).



Espectro 112 - COLOC (CDCl₃-TMS) (12 Hz) do composto [67]
 (expandido).



Espectro 112- COLOC (CDC₃-TMS) (12 Hz) do composto [67] expandido.