

"Este exemplar corresponde à redação final da Tese defendida por Antonio Carlos Siani, aprovado pela Comissão Julgadora"

Campinas, 18/12/87

*[Handwritten signature]*

69

O trabalho aqui exposto foi desenvolvido na Universidade de Campinas, e completado na Universidade de Clemson, Carolina do Sul, EUA. Em suas várias etapas, foi mantido pela FAPESP, CNPq e pela Universidade de Clemson



"SÍNTESE, ESTRUTURA E REATIVIDADE DE SAIS DERIVADOS DE N-AMINOPIRIDÍNIO E REARRANJO [3,3] EM SAIS DE N-(ARIL)N-(METANOSULFONILAMINO) PIRIDÍNIO"

Antonio Carlos Siani  
Tese de Doutorado

orientador : prof. dr. Joseph Miller

co-orientador : prof. dr. Rudolf A. Abramovitch

Universidade Estadual de Campinas  
Instituto de Química  
Biblioteca

UNICAMP  
REPOSITÓRIO CENTRAL

## ÍNDICE

### I) INTRODUÇÃO

|   |    |
|---|----|
| I.1) N-íminas Heteroaromáticas.....   | 01 |
| I.1.1) Considerações Gerais.....  | 01 |
| I.1.2) Métodos de Preparação de N-íminas e seus sais derivados.....         | 03 |
| I.1.2.1) Preparação de N-íminas de piridina por ciclização.....             | 03 |
| I.1.2.1.1) A partir de sais de pirflio.....                                 | 04 |
| I.1.2.1.2) A partir de sais de Zincke.....                                  | 04 |
| I.1.2.2) Aminoação direta da piridina.....                                  | 05 |
| I.1.3) Propriedades Físicas.....  | 06 |
| I.1.4) Propriedades Químicas e Reatividade.....                             | 10 |
| I.1.4.1) Reações do nitrogênio imínico com eletrófilos.....                 | 11 |
| I.1.4.2) Remoção do próton H <sub>2</sub> por ação de base                  |    |
| I.1.4.3) Reações de N-íminas de piridina com eletrófilos e nucleófilos..... | 13 |
| I.1.4.4) Cicloadições 1,3-dipolares.....                                    | 13 |
| I.1.4.5) Outras reações.....  | 17 |
| I.2) Objetivos.....   | 18 |

### II) SAIS DE N-AMINOPIRIDÍNIO MONOSSUBSTITUÍDOS NO NITROGÊNIO EXOCÍCLICO

|  |    |
|--|----|
| II.1) Resultados e Rendimentos.....  | 19 |
| II.2) Caracterização das Hidrazonas Intermediárias.....  | 22 |
| II.3) Tentativas de ciclização de N-(4-metoxifenil)- (26), N-benzil- (27), N-metil- (29) e N,N-difenil- (33), hidrazonas do 5-(2,4-dinitroanilino)2,4-pentadienal..... | 29 |
| II.4) Mesilação e Ciclização de 28 e 29. Tentativas com 26 e 27. Acetilação e Ciclização de 22/32.....   | 33 |
| II.5) Mecanismo de Ciclização. Discussão.....  | 37 |
| II.6) Conclusões.....  | 39 |

### III) SAIS DE N-AMINOPIRIDÍNIO DISSUBSTITUÍDOS NO NITROGÊNIO EXOCÍCLICO

|   |    |
|---|----|
| III.1) Resultados.....  | 42 |
| III.1.1) Metilação de Tetrafluorborato de N-fenilaminopiridí-<br>nio (35).....  | 42 |
| III.1.2) Mesilação de 35.....   | 43 |
| III.1.3) Benzenosulfonação, Difenilfosfinilação, Benzolla-<br>ção, Acetilação e Nitração de 35.....                   | 44 |
| III.2) Discussão.....   | 47 |
| III.3) Outros Sais derivados de N-aminopiridí-<br>nio : Alqui-<br>ção e Arilação de N-sulfonilíminas de piridina..... | 50 |
| III.4) Sais de N-íminopiridí-<br>nio.....   | 55 |

*IV) REARRANJO [3,3] EM SAIS DE N-(ARIL)N-(METANSULFONIL)AMINOPIRIDÍNIO*

|  |    |
|--|----|
| IV.1) Resultados.....                                  | 55 |
| IV.2) Caracterização Química dos Produtos Obtidos..... | 59 |
| IV.3) Discussão.....                                   | 63 |
| IV.3.1) O rearranjo sigmatrópico [3,3].....            | 63 |
| IV.3.2) Mecanismo de formação de 61, 62 e 63.....      | 66 |
| IV.4) Conclusões.....                                  | 70 |

*V) ASPECTOS DA ESTRUTURA E REATIVIDADE DE SAIS DE N-(ARILAMINO)PIRIDÍNIO E N-IMINAS CORRESPONDENTES ATRAVÉS DO MÉTODO MNDO*

|  |    |
|--|----|
| V.1) Introdução.....   | 72 |
| V.2) Resultados.....   | 73 |
| V.3) Discussão.....  | 77 |
| V.4) Utilização das Informações Teóricas.....  | 85 |
| V.4.1) Regioselectividade da nitração de N-óxido, N-imina e N-fenilimina de piridina.....  | 85 |
| V.4.2) RMN <sup>13</sup> C de Sais derivados de N-(aril)aminopiridínio. Correlação Densidade de Carga vs. Deslocamento Químico para os carbonos do anel piridínio..... | 91 |

*VI) EXPERIMENTOS.....102*

*VII) REFERÊNCIAS.....109*

*APÊNDICE I - COMPOSTOS*

*APÊNDICE II - ESPECTROS*

*TABELAS*

|   |    |
|---|----|
| <i>Tabela I</i> - Monohidrazonas derivadas do 5-(2,4-dinitroanilino)-2,4-pentadienal .....  | 20 |
| <i>Tabela II</i> - Rendimentos dos sais derivados de N-aminopiridínio.....  | 21 |
| <i>Tabela III</i> - Dados analíticos e espectrais de UV-visível dos derivados monohidrazonas do 5-(2,4-dinitroanilino)-2,4-pentadienal..... | 23 |
| <i>Tabela IV</i> - Fragmentação das Hidrazonas 24 a 34 .....  | 27 |
| <i>Tabela V</i> - PKa's de algumas hidrazonas e outros.....   | 33 |

|   |     |
|---|-----|
| <i>Tabela VI</i> - Rendimentos para a metilação de alguns sais de (N-amilamino)piridínio.....   | 43  |
| <i>Tabela VII</i> - Constantes físicas e eletrônicas para os diversos produtos de quaternarização da piridina.....  | 74  |
| <i>Tabela VIII</i> - Comprimentos e ângulos de ligações para N-óxido, N-imina e N-amiliminas de piridina e produtos protonados correspondentes.....   | 75  |
| <i>Tabela IX</i> - Carga eletrônica líquida no anel piridínio em N-óxido, N-imina e N-amiliminas de piridina e produtos protonados correspondentes.....                                     | 76  |
| <i>Tabela X</i> - Energias dos orbitais de fronteira e coeficientes dos orbitais atômicos em pz para N-óxido, N-imina e N-amiliminas de piridina e produtos protonados correspondentes..... | 76a |
| <i>Tabela XI</i> - Abaixamento de energia calculado para as diversas aproximações do eletrofílo na nitração do N-óxido, N-imina e N-fenilimina de piridina.....                             | 87  |
| <i>Tabela XII</i> - Deslocamento químico dos carbonos em sais derivados de N-aminopiridínio.....  | 92  |
| <i>Tabela XIII</i> - Densidades eletrônicas $\pi$ e $\sigma$ nos carbonos do anel piridínio para a piridina quaternarizada por diversos grupos.....   | 97  |

#### ALGUMAS ABREVIACÕES UTILIZADAS

DNA = 2,4-dinitroanilina  
 CCD = cromatografia em camada delgada  
 CG = cromatografia gasosa  
 DFL = espectro totalmente desacoplado (RMN  $^{13}\text{C}$ )  
 DA = espectro totalmente acoplado  
 SFORD (=FDFD) = espectro parcialmente acoplado  
 d = desdobrado (IV)  
 l = largo (IV e RMN)  
 O.A. = orbital atômico  
 O.M. = orbital molecular  
 HOMO = orbital molecular ocupado de maior energia  
 LUMO = orbital molecular não ocupado de menor energia  
 Tamb = temperatura ambiente  
 pi = piridina  
 pf = ponto de fusão  
 mp = material de partida  
 $t_R$  = tempo de retenção

## OBSERVAÇÕES

- (a) O capítulo V foi desenvolvido em conjunto com o prof. Rogério Custódio (IQ-UNICAMP). Neste capítulo, para efeito de maior simplicidade e melhor entendimento, a nomenclatura é independente do restante do trabalho. As Figuras e as Tabelas, contudo, mantêm a numeração geral.
- (b) A maioria das análises elementares dos compostos foram obtidas na Atlantic Microlab, Inc., Atlanta, Georgia, EUA. Outras foram obtidas nos laboratórios da Rhodia Indústrias Químicas e da Universidade de São Paulo.
- (c) O espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 400 MHz para o composto 61 foi obtido na Universidade da Carolina do Sul. Os espectros de 200 MHz foram obtidos por Peggy Kotun (Clemson), e os de 20 MHz por Paula H. Pilli (Unicamp).
- (d) O espectro de difração de Raios-X para o composto 61 foi obtido pelo grupo do professor G. Huttner, Universidade de Konstanz, Alemanha Federal.
- (e) Os cálculos e gráficos das Figuras 6 e 7 foram cortesia de William F. da Costa e Jarbas J. R. Schwedder.
- (f) O trabalho datilográfico e as figuras dos Esquemas são cortesia de Paulo Sérgio de Souza e Pedro H. Ferri, respectivamente.
- (h) Ainda contribuíram efetivamente para este trabalho a dra. Maria da Graça Nascimento (UFSC de Santa Catarina), dr. José Augusto R. Rodrigues (UNICAMP), dr. Ronaldo A. Pilli (UNICAMP), Dra. Lúcia H. Baptistella (UNICAMP) e o dr. P.C. Chinnasamy.

## RESUMO

Haletos e tetrafluorboratos de N-(arilamino)piridínio foram sintetizados de acordo com o método de clivagem do cloreto de 2,4-dinitrofenilpiridínio por arilhidrazinas, seguido de ciclização térmica do intermediário. Foram verificados os efeitos do solvente no rendimento (ácido acético e dioxano-água). As hidrazonas intermediárias foram caracterizadas através de UV, IV e espectrometria de massa, e o mecanismo de ciclização é discutido.

A reação de N-iminas de piridina (originárias do tratamento dos sais com base) com vários eletrófilos resultou em sais dissubstituídos no nitrogênio exocíclico. Outros sais foram sintetizados via aminação direta da piridina com ácido O-aminosulfônico.

Especificamente, o tratamento de tetrafluorboratos de N-(aril), N-(mesilamino)piridínio conduziu a uma série de novos compostos (abaixo), que incorpora um sistema tetraidro- $\alpha$ -carbolina ligado a um ciclo 1,1-dioxido, 1,2,4-tiodiazínico em forma de barco, onde todas as junções são cis. O mecanismo inclui um rearranjo [3,3], onde a ene-hidrazina intermediária inicia um processo de indolização em condições muito suaves de reação. A estrutura rígida do tetraciclo formado não permite a rearomatização, e o diidroindol é isolado.

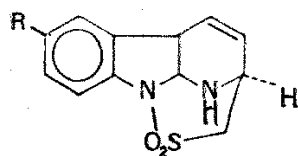
A estrutura do produto rearranjado foi elucidada por difração de Raios-X e RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, experimentos de irradiação), além dos métodos espectroscópicos convencionais.

Sob atmosfera de  $\text{H}_2$  e catálise de níquel de Raney, a dupla ligação remanescente é reduzida e reagindo com hidratos metálicos, o produto sofre clivagem redutiva, para resultar um anel sultama de 9 membros, onde o anel indólico é destruído. O nitrogênio piperidínico pode ser etilado com fluorborato de trietiloxônio, e acetilado com cloreto de acetila.

Adicionalmente ao trabalho experimental, uma avaliação teórica dos cátions N-(arilamino)piridínios e suas iminas correspondentes foi inferida a partir de cálculos *MNDO*. Os dados obtidos confirmam alguns resultados experimentais. Dois rápidos estudos foram realizados:

(I) Sobre a regioseletividade na nitração do N-óxido de piridina, N-imina de piridina e N-fenilimina de piridina; usando fórmula embasada na Teoria de Perturbação.

(II) Tentativa de correlação entre o deslocamento químico em RMN  $^{13}\text{C}$  e densidades eletrônicas para os carbonos do anel piridínio.



## SUMMARY

N(arylamino)pyridinium halides and tetrafluoroborates were synthesized according to the method of 2,4-dinitrophenylpyridinium chloride cleavage by arylhydrazines, followed by thermal cyclization. Solvent effects on the yield were verified (acetic acid and dioxane-water). The intermediary hydrazones were characterized by means of UV, IR and mass spectroscopy, and the mechanism discussed.

Reaction of pyridine N-imine derivatives (from treatment of the salts with base) with several electrophiles led to disubstituted salts on the exocyclic nitrogen. Some other salts were synthesized via direct amination of pyridine by D-aminosulfonic acid.

Specifically, treatment of N-(aryl),N-(mesylamino)pyridinium tetrafluoroborates with base afforded a series of new compounds (below), which incorporates a bridged tetrahydro- $\alpha$ -carboline system and a boat 1,1-dioxide,1,2,4-thiadiazine, as well as all-cis ring junctions. The mechanism includes a [3,3] rearrangement, where the ene-hydrazine intermediary triggers an indolization process under very mild conditions of reaction. The strained structure of the tetracycle formed does not allow rearomatization, and the dihydroindol is isolated.

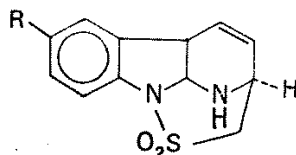
The rearranged structure of the product was elucidated by X-Ray diffraction and  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, irradiation experiments), in addition to the conventional spectroscopy measurements.

In an  $\text{H}_2$  atmosphere and with Raney nickel catalysis, the remaining double bond is reduced, and on reacting with metal hydrides, the product undergoes reductive cleavage to afford a 9 membered sultam ring, where the indol ring is destroyed. The piperidine nitrogen can be ethylated with triethyloxonium tetrafluoroborate and acetylated with acetyl chloride.

In addition to the experimental work, a theoretical evaluation of the N-(arylamino)pyridinium cations and their corresponding imines was inferred from *MINDO* calculations. The data obtained confirm some experimental results. Two brief studies were carried out :

(i) On the regioselectivity in the nitration of pyridine N-oxide, pyridine N-imine and pyridine N-phenylimine; by using tools from Perturbation Theory.

(ii) Attempts to correlate the chemical shift in  $^{13}\text{C}$  NMR and electronic densities in the carbons of the pyridinium ring.



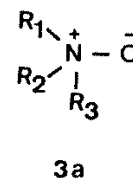
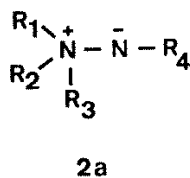
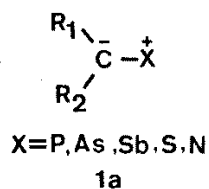
## I) INTRODUÇÃO

## I.1) N-íminas heteroaromáticas

## I.1.1) Considerações Gerais

Nos últimos anos, a química dos compostos heterocíclicos tem se utilizado bastante de compostos conhecidos como ílideos ou betafinas, de estrutura *zwitterionica* no estado fundamental, como intermediários valiosos nas sínteses de novas substâncias.

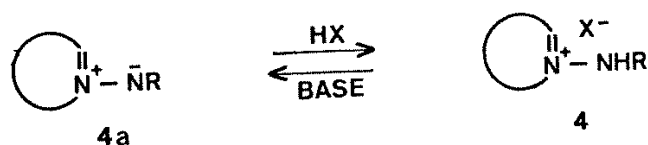
Os ílideos podem ser considerados como espécies onde uma das estruturas contribuintes apresenta cargas opostas em átomos adjacentes e todos os átomos apresentam octetos de elétrons, abrangendo os metilídeos (1a) e as N-íminas (2a)<sup>1</sup>.



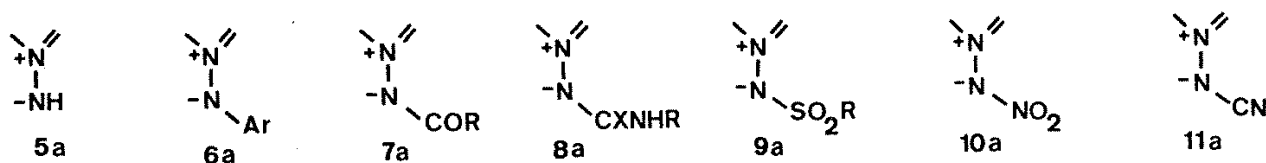
N-íminas (2a) são derivadas formalmente de aminas terciárias, onde o par de elétrons não ligante do nitrogênio é substituído por um grupo imino. Ao contrário dos outros membros da série isóstera N-óxidos (3a) e N-metilídeos (1a, X=N), a literatura dedicada às N-íminas é bem mais restrita. Algumas revisões sobre estes compostos foram publicados nos últimos anos<sup>2a-d</sup>.



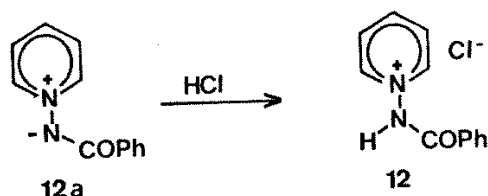
A natureza da amina determina o composto alifático ou heteroaromático obtido. Particularmente, tem havido um interesse crescente na utilização de N-íminas heteroaromáticas (4a) e os seus sais protonados correspondentes (4) como intermediários na preparação de heterociclos nitrogenados, devido à diversidade de maneiras que caracterizam a reatividade desses compostos.



Compostos do tipo 4a podem ser classificados também de acordo com o substituinte exocíclico. Por exemplo, para a piridina, são conhecidas a N-ímina não substituída (5a), N-arilíminas (6a), N-acilíminas (7a), N-carbamóilíminas (8a, X=O), N-tiocarbamóilíminas (8a, X=S), N-sulfonilíminas (9a), N-nitroíminas (10a) e N-cianoíminas (11a):



A nomenclatura para as N-íminas é bastante variada. Por exemplo, o composto 12a pode ser denominado de N-(ou 1-)benzoilímina de piridina, N-(ou 1-)benzoilímida de piridina, lídeo (ou betaína) de N-(ou 1-)benzoiliminopiridínio, sal interno do hidróxido de 1-benzolaminopiridínio (C.A.) ou benzamidato de piridínio (IUPAC). O primeiro é mais amplamente utilizado na literatura e será mantido neste trabalho. O sal 12 será referido como cloreto de N-benzolaminopiridínio.



### 1.1.2) Métodos de preparação de N-íminas de piridina e seus sais derivados

As N-íminas conhecidas são derivadas, em sua maioria, das aminas heteroaromáticas, e a maior parte dos trabalhos desenvolvidos referem-se às N-íminas de piridina<sup>2c</sup>. As primeiras representantes conhecidas foram descritas por Schneider e col.<sup>3a-d</sup>, e a natureza *zwitteriônica* da ligação N-N foi estabelecida por Dimroth e col.<sup>4</sup> em 1957. Nesses trabalhos, diversas N-arilíminas de piridina foram obtidas a partir da reação de sais de pirílio substituídos e arilidrazinas (Esquema I). Uma variação inclui a utilização do cloreto de N-(2,4-dinitrofenil)piridínio em substituição aos sais de pirílio (Esquema II). Porém, o interesse nessa classe de compostos surgiu após o desenvolvimento de agentes aminantes derivados da hidroxilamina (Esquema III).

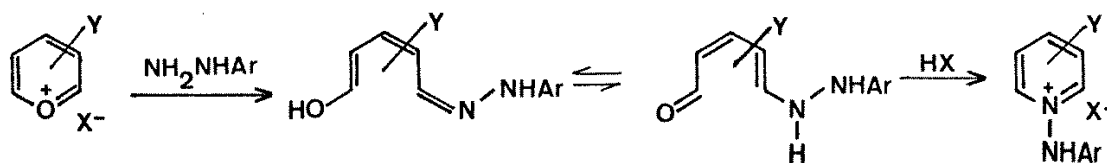
Entre os métodos gerais conhecidos, essas duas rotas de preparação de N-íminas de piridina são as mais utilizadas.

#### 1.1.2.1) Preparação de N-íminas de piridina por ciclização

Inclui uma etapa de abertura de um anel heteroaromático ativado via adição de uma hidrazina e posterior reciclagem<sup>3,5</sup>.

### 1.1.2.1.1) A partir de sais de pirflio

Esta rota envolve a formação de monoidrazonas intermediárias derivadas do glutaconaldeído, provenientes do ataque nucleofílico da hidrazina à posição  $\alpha$  do anel pirflio. A desidratação do intermediário acompanha o fechamento do anel (Esquema I).

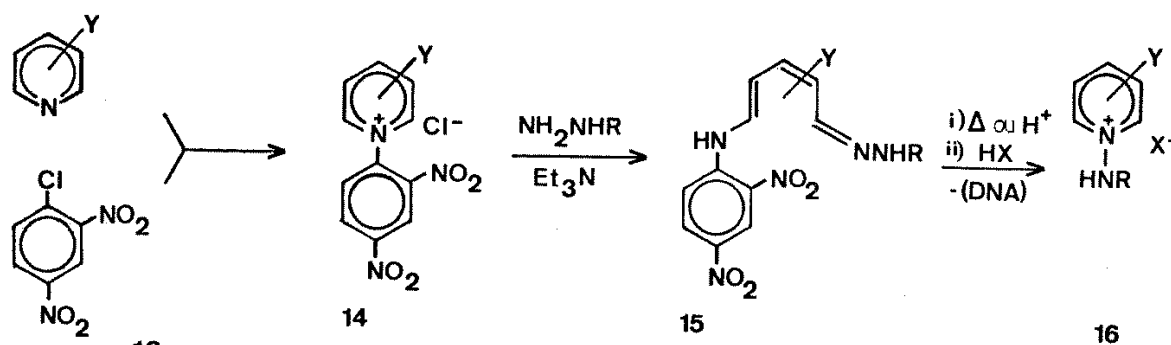


Esquema I

Este método tem sido utilizado apenas na preparação de N-iminas de piridina bastante substituídas no anel piridínico; limitação em parte devido à alta reatividade dos sais de pirflio não substituídos (Y=H).

### 1.1.2.1.2) A partir de sais de Zincke

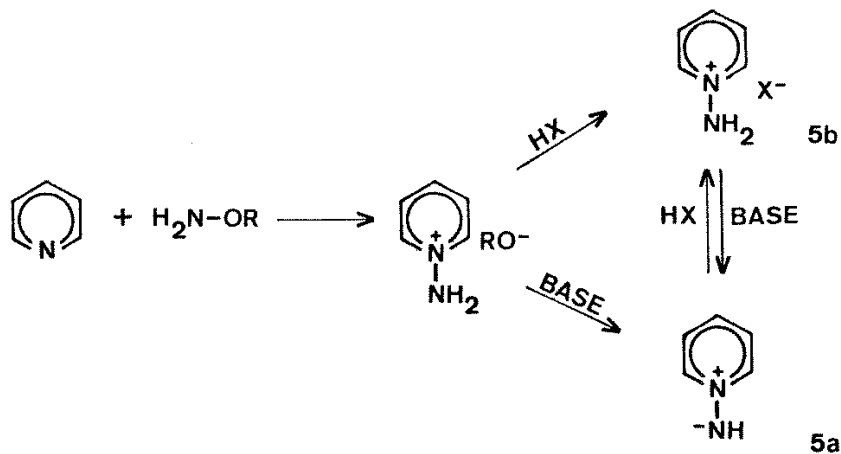
A clivagem de sais de piridínio com reagentes nucleofílicos foi descoberta por Zincke em 1903<sup>6</sup>, sendo pouco investigada até 1960<sup>7a</sup>. Cloreto de N-(2,4-dinitrofenil)piridínio (14), reagindo com hidrazinas, produz hidrazonas do 5-(2,4-dinitroanilino)2,4-pentadienal, que, sob aquecimento em solvente apropriado ou catálise ácida, produzem N-iminas de piridina e seus sais correspondentes (16) (Esquema II).



Este método é limitado às piridinas capazes de formar o sal de Zinco<sup>7</sup> 14, e Isoquinolina<sup>8</sup>.

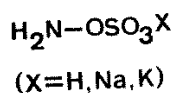
### 1.1.2.2) Aminoação direta da piridina

Essas preparações envolvem um deslocamento  $S_N2$  do grupo  $-OR$  de hidroxilaminas  $O$ -substituídas, pela base heteroaromática (Esquema III), resultando no sal  $N$ -aminado.

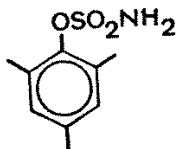


Esquema III

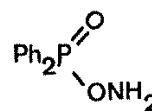
Os derivados de hidroxilamina mais utilizados são o ácido O-sulfônico 17 ou seu sal de neutralização com álcali<sup>9</sup> e a O-metilsulfonilhidroxilamina<sup>10</sup> 18. Mais recentemente, um novo agente amidante foi desenvolvido: O-difenilfosfinilhidroxilamina<sup>11</sup> 19.



17



18

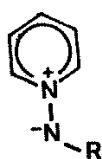


19

Por outro lado, são conhecidas várias N-aminações via nitro-  
nos gerados de derivados de azidas em presença da base heteroaromáti-  
ca, porém os rendimentos são geralmente baixos e a aplicação limita-  
da<sup>12</sup>.

### 1.1.3) Propriedades Físicas

A basicidade das N-iminas de piridina depende da natureza do  
substituinte no nitrogênio exocíclico, por ex.:

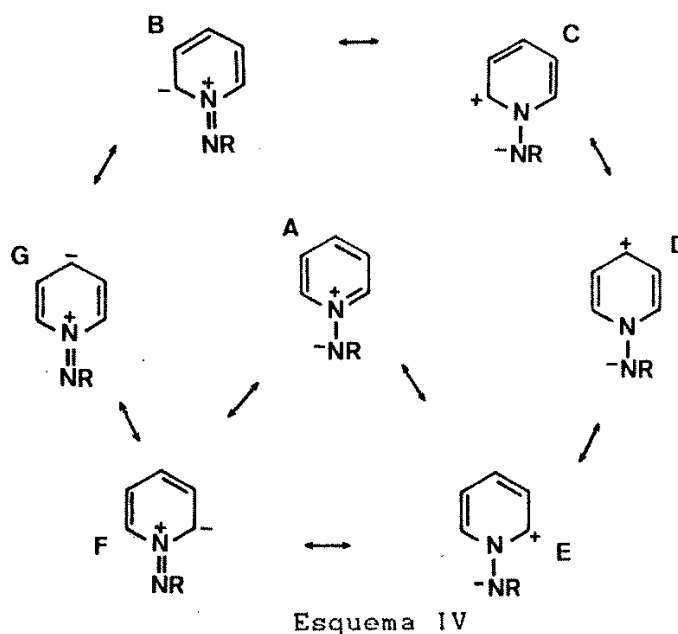


| R                 | pKa                      |
|-------------------|--------------------------|
| H                 | 12,2 / 13,6 <sup>a</sup> |
| CH <sub>3</sub>   | 11-12 <sup>a</sup>       |
| CN                | 3,6 <sup>a</sup>         |
| COCH <sub>3</sub> | 3,6 <sup>b</sup>         |
| COPh              | 3,2 <sup>b</sup>         |
| NO <sub>2</sub>   | -4,6 <sup>b</sup>        |

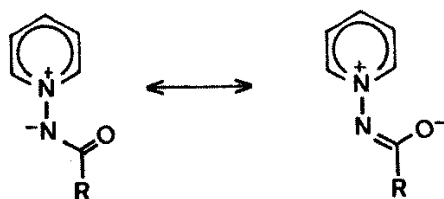
(a=ref.13; b=ref.14b)

Contudo, esses compostos possuem outros centros de acidez, localizados em C<sub>2</sub> e C<sub>4</sub> do anel, como é evidenciado na troca por deutério (item 1.4.2).

Comparada ao N-óxido de piridina, N-imina de piridina (5a) apresenta uma basicidade muito maior, e também maior nucleofilicidade. Enquanto N-óxido de piridina sofre C-nitração em C<sub>4</sub> do anel<sup>15</sup>, 5a reage no nitrogênio, produzindo a nitroimina 10a. Embora o fator termodinâmico seja preponderante neste caso, o fenômeno de retro-doação de elétrons ocorre em ambos (ver item V.4). Pela Teoria de Valência, as seguintes estruturas canônicas são possíveis para 5a (Esquema IV):



A estrutura entre A-G que mais contribui para o estado fundamental da N-imina dependerá dos substituintes que o composto portar. Por exemplo, em N-aciliminas, a carga negativa pode ser deslocalizada no substituinte exocíclico, resultando em dois centros nucleofílicos fora do anel (Esquema V) :



Esquema V

Poucos dados são disponíveis na literatura com relação à estrutura eletrônica ou cristalina do N-iminas heteroaromáticas<sup>16</sup> e sais correspondentes, assim como faltam medidas de momentos de dipolo<sup>17</sup>, entalpia de formação e potencial de ionização (ítem V.2).

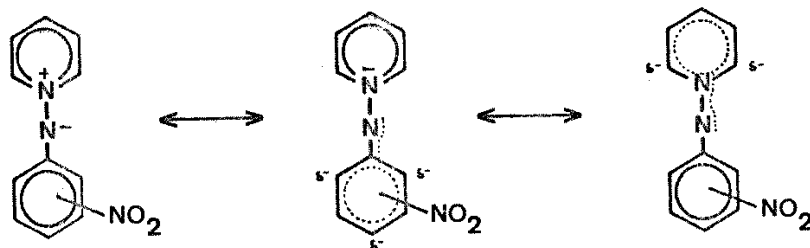
Entre as informações espectroscópicas disponíveis sobre N-iminas de piridina, os dados do IV e RMN <sup>1</sup>H referem-se exclusivamente aos compostos onde o substituinte do nitrogênio possui grupos carbonila, sulfonila ou nitro.

O IV é utilizado principalmente como evidência e medida da extensão da deslocalização da carga negativa no substituinte exocíclico. Normalmente, há uma diminuição nas frequências de absorção dos grupos CO<sup>12b, 18</sup>, SO<sub>2</sub><sup>12c, 19</sup> ou NO<sub>2</sub><sup>20</sup>, quando comparados com as amidas correspondentes.

Os deslocamentos químicos para os prótons das N-iminas de piridina decrescem na ordem H<sub>2</sub>(H<sub>6</sub>) > H<sub>4</sub> > H<sub>3</sub>(H<sub>5</sub>), refletindo as diferenças de densidades eletrônicas explícitas no Esquema IV.

O espectro de RMN <sup>1</sup>H de 5a em solução é similar ao do N-óxido de piridina<sup>14b, 21</sup>. No espectro da espécie protonada (cátion 1-aminopiridínio), a maior e mais clara separação entre H<sub>2</sub> (8,77 ppm) e H<sub>4</sub> (8,39 ppm) evidencia o bloqueio da retro-doação.

O único exemplo de RMN <sup>1</sup>H para N-ariliminas de piridina é descrito por Okamoto e col<sup>22,34c</sup> e sugere que a densidade eletrônica dos grupos aril e piridínio é aumentada devido a uma distribuição de carga similar à que ocorre nos N-óxidos de piridina (Esquema VI):



Esquema VI

Os dados sobre RMN  $^{13}\text{C}$  para as N-iminas e derivados são ainda mais escassos na literatura. Para o composto 12a, verifica-se um deslocamento para campo baixo de  $\text{C}_2$  (149,1 ppm) e  $\text{C}_4$  (137,8 ppm), relativo a  $\text{C}_3$  (129,4 ppm), refletindo as densidades eletrônicas nessas posições<sup>23</sup>. Mesmo para a piridina quaternarizada por outros grupos as informações são poucas<sup>23 - 27</sup> (item IV.4).

Já os dados de UV são mais abundantes, tanto para as N-iminas substituídas com grupos retiradores de elétrons<sup>7d, 12a, 12d, 14, 18</sup>, quanto para N-ariliminas de piridina<sup>4</sup>. Compostos deste tipo são responsáveis por transições em comprimentos de onda relativamente longos quando comparados com outros heterociclos similares, devido à facilidade com que seus elétrons de valência podem ser polarizados.

Análises de fragmentação em espectrometria de massa para várias N-iminas de piridina também estão descritas na literatura: N-imina<sup>28</sup>, N-ariliminas<sup>14a</sup>, N-arilsulfoniliminas<sup>29</sup>, N-aciliminas<sup>30</sup>, N-etoxicarboniliminas<sup>30</sup> e N-carbamoiliminas<sup>30</sup>, assim como alguns derivados análogos de isoquinolina<sup>30, 31</sup>.

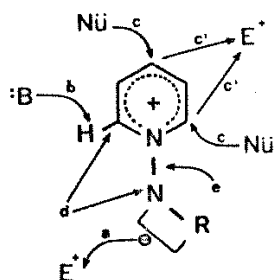


Convém mencionar que a literatura disponível em compostos do tipo 4a-4 é dedicada quase que exclusivamente às N-iminas 4a, principalmente quando o nitrogênio exocíclico porta um grupo retirador de elétrons, devido à particular estabilidade destas espécies<sup>32</sup>.

Exemplos de ácidos conjugados 4, assim como compostos onde o nitrogênio exocíclico é dissustituído são menos citados, e de fato poucos isolamentos destes últimos são descritos<sup>12a, 33, 72</sup>.

#### 1.1.4) Propriedades Químicas e Reatividade

As N-iminas heteroaromáticas possuem reatividade diferenciada, dependendo da natureza do anel heteroaromático e dos substituintes no nitrogênio exocíclico, como indicado abaixo:



- (a) Ataque nucleofílico do nitrogênio imínico a um eletrófilo
- (b) Remoção do próton ácido C<sub>2</sub>-H por ação de base
- (c) e (c') Ataque eletrofílico ou nucleofílico ao anel heterocíclico
- (d) Adições 1,3-dipolares à estrutura azometínica
- (e) Clivagem da ligação N-N (redução, oxidação, termólise, fotólise)

O bloqueio da carga negativa no nitrogênio através da protonação ou substituição por algum radical (passo a) deve inibir as reações c' e d.

#### 1.1.4.1) Reações do Nitrogênio Imínico com eletrófilos

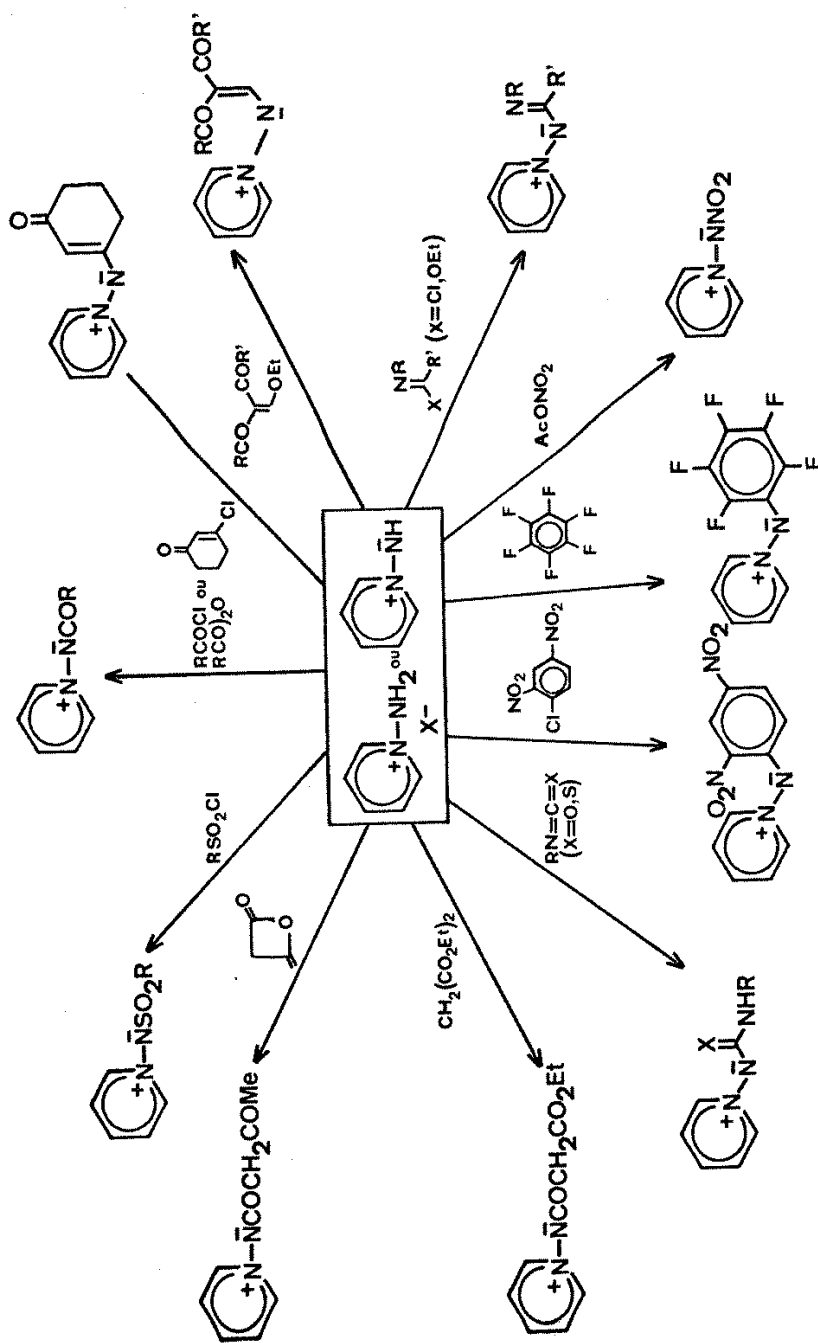
O nitrogênio exocíclico nas iminas heteroaromáticas pode sofrer alquilação, acilação, sulfonilação e nitração, resumidos no Esquema VII.

Entre eles, a alquilação é especialmente difícil quando o substrato é aromático. Poucas N-arilações são conhecidas, restringindo-se ao uso de arilantes ativados e catálise de base forte<sup>34, 22</sup>.

#### 1.1.4.2) Remoção do Próton-2 por ação de base

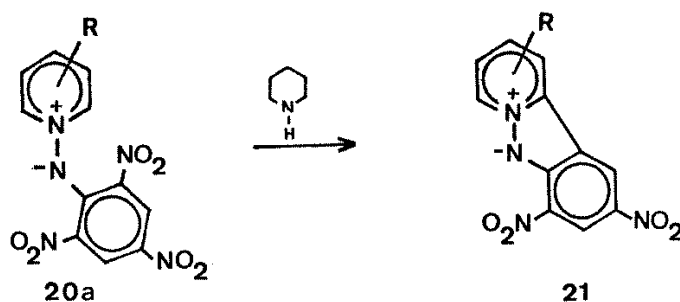
As ligações C-H adjacentes ao nitrogênio quaternarizado são relativamente fracas e os hidrogênios destas posições são ácidos, sofrendo troca por deutério facilmente.

N-picriliminas de piridinas (20a) fornece o produto de ciclização 21 em presença de piperidina<sup>34a</sup>, onde uma substituição nucleofílica intramolecular segue a formação do carbânion na posição 2 do anel piridínio, em analogia com os N-arylóxidos de piridínio<sup>35</sup> (Esquema VIII).



Esquema VII

Esquema VIII



#### 1.1.4.3) Reações de N-iminas de piridinas com eletrófilos e nucleófilos

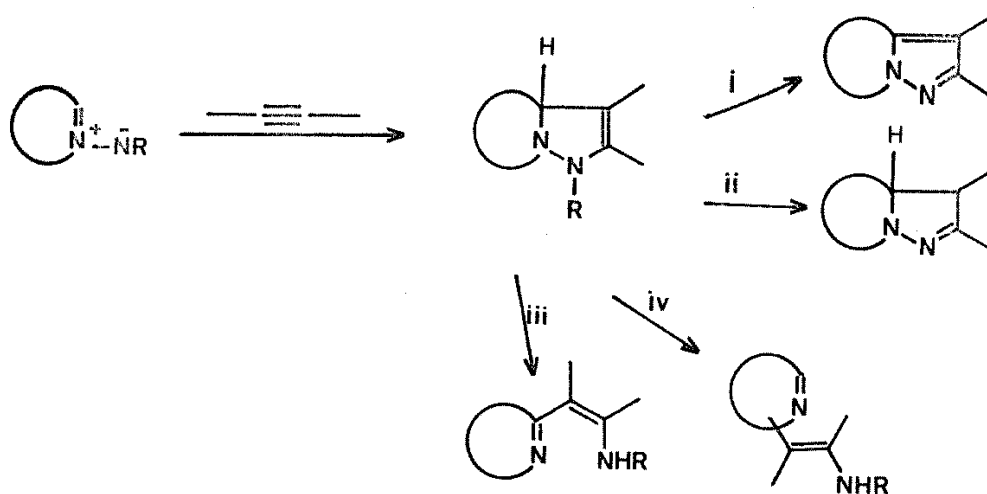
Embora o mesomerismo indique pontos de ataque eletrofílico no anel (Esquema IV), o sítio preferencial a esse tipo de reação ainda é o nitrogênio imínico, na grande maioria dos exemplos conhecidos (item 1.4.1). A nitração de N-ariliminas de piridina é um dos únicos exemplos de um anel arílico comportando-se como nucleófilo quando adjacente a um nitrogênio carregado negativamente<sup>22, 36</sup> (item V.4).

Já os ataques de nucleófilos ao anel ocorrem preferencialmente em C<sub>2</sub><sup>7, 37</sup> e em C<sub>4</sub><sup>13, 38</sup>. Normalmente, como no caso dos sais de Zincke e hidrazinas, há uma abertura do anel piridínio seguido de eventual reciclagem.

#### 1.1.4.4) Cicloadições 1,3-dipolares

A estrutura diazometálica das N-iminas heteroaromáticas confere-lhes um caráter 1,3-dipolar, descrito por Huisgen e col.<sup>39</sup>. Desde então, as cicloadições 1,3-dipolares têm sido as reações mais exploradas nessa classe de compostos.

A cicloadição de alcenos e alcinos ativados à N-íminas produzem diidropirazóis e tetraidropirazóis respectivamente<sup>7a, 40, 43</sup>. A aromaticidade do anel é quebrada num primeiro estágio da reação. Para alcançar uma posterior estabilização, o cicloaduto formado normalmente sofre uma segunda reação, que pode ocorrer de várias maneiras (i-iv, Esquema IX). Em alguns casos, este aduto primário pode ser isolado<sup>50a</sup>.



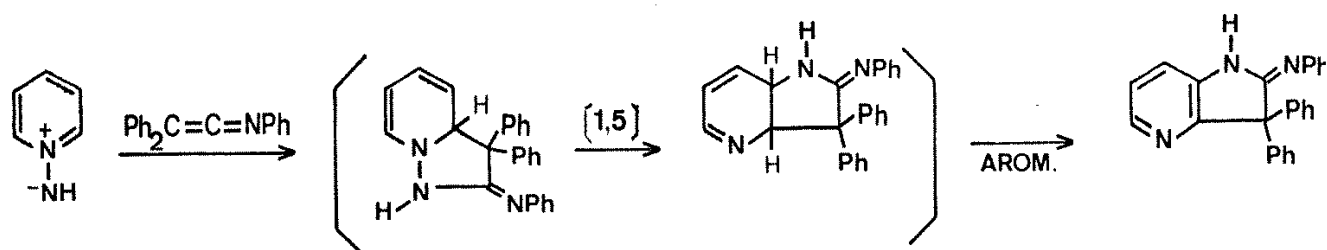
Esquema IX

- (i) aromatização via desidrogenação (R=H)
- (ii) transferência de hidrogênio (R=H)
- (iii) rearomatização por clivagem N-N
- (iv) rearomatização por rearranjo molecular

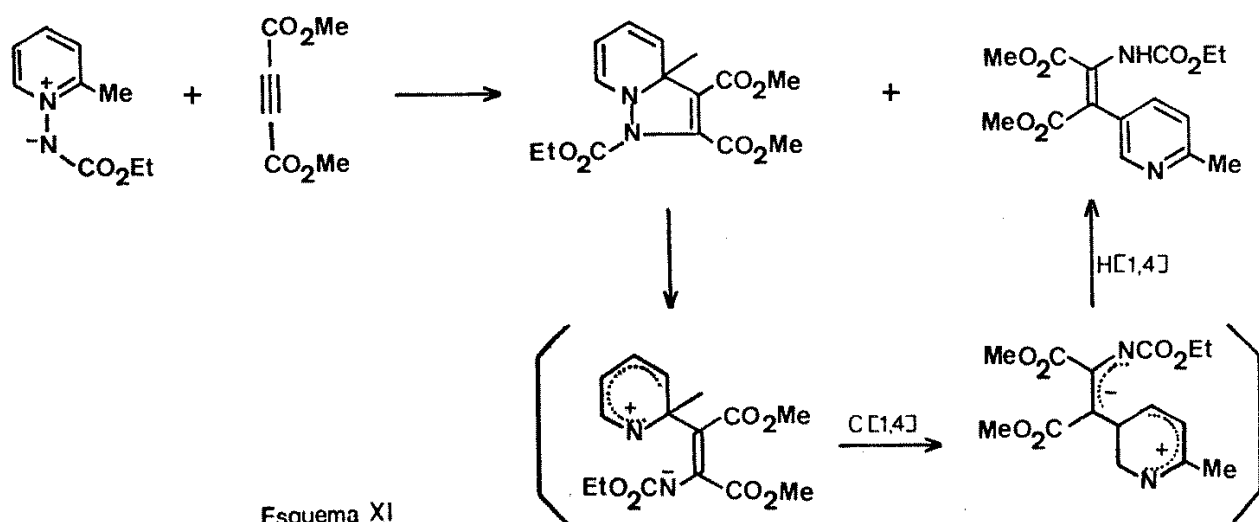
Os N-óxidos heteroaromáticos reagem da mesma maneira, e sempre o cicloaduto formado prefere alguma maneira para rearranjar-se (rearranjo sigmatrópico [1,3], [1,5], [3,5])<sup>42</sup>. Já os adutos diidro-

piridínicos derivados das cicloadições das N-íminas tendem à rearomatizar-se<sup>43</sup> quando o nitrogênio exocíclico possui um grupo H, CO<sub>2</sub>R ou SO<sub>2</sub>R, embora alguns casos de rearranjos sejam descritos.

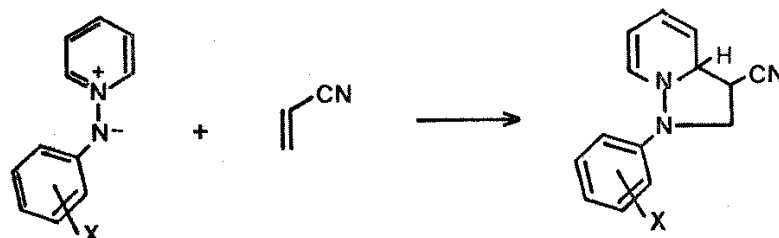
Por exemplo, a N-ímina de piridina reage com trifenilacetimidina, resultando num sistema 1,2-diidropiridínico que, incapaz de aromatizar, sofre um rearranjo sigmatrópico [1,5] e desidrogenação para dar derivado do 1H-pirrol[3,2-b]piridina<sup>44</sup> (Esquema X).



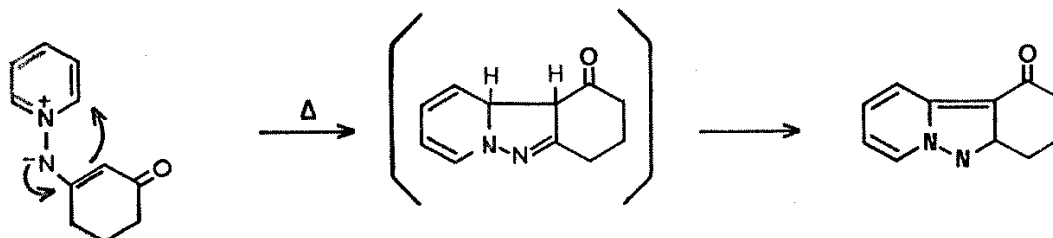
O aduto 1,2-diidro da reação de 1-(alcoxicarbonilímina) de 2-metilpiridina com dicarboxilato de acetileno também rearranja-se espontaneamente para uma mistura de 2-metil-5-(vinil)piridinas<sup>44a</sup>. O mecanismo sugerido está no Esquema XI e envolve uma ionização do intermediário, com clivagem N-N.



N-ariliminas de piridina dão os produtos normais de adição [3+2] com dipolarófilos. A influência de efeitos eletrônicos em tal adição é demonstrada pela menor reatividade da N-(4-nitrofenil)imina de piridina<sup>7a</sup> (Esquema XII).

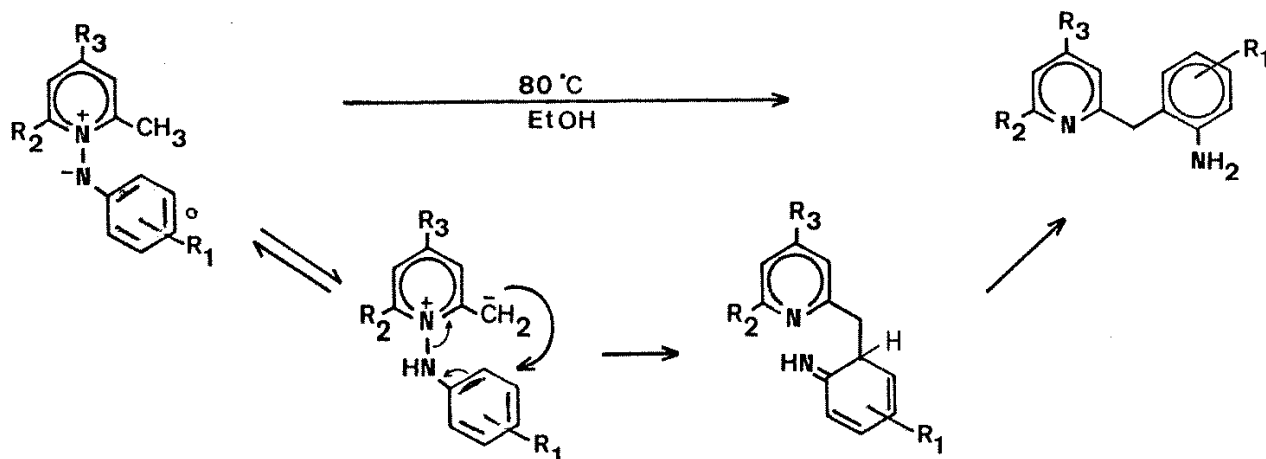


Outras reações intramoleculares de N-iminas heteroaromáticas também são descritas, como a termólise de  $\beta$ -cetoviniliminas cíclicas, que sofrem uma ciclização 1,5 intramolecular<sup>48</sup> para fornecer pirazóis (Esquema XIII).



Em um clássico exemplo, 2-(o-aminobenzil)piridinas são geradas com bom rendimento através do aquecimento de N-feniliminas de 2-metilpiridinas em etanol<sup>7, 4, 45</sup>. O mecanismo preciso é desconhecido, e o geralmente aceito envolve uma transferência de próton, seguida de um ataque nucleofílico intramolecular do metilcarbânion à posição

orto do anel fenílico, num rearranjo similar ao de Sommelet<sup>10</sup>. Esta proposição assenta-se no fato de que doadores de elétrons em R<sub>1</sub> e retiradores de elétrons em R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> favorecem o rearranjo (Esquema XIV)



#### 1.1.4.5) Outras Reações

N-íminas heteroaromáticas também podem gerar nitrenos através de clivagem térmica N-N<sup>46, 42a, 42c</sup>. A clivagem oxidativa da mesma ligação em N-fenilíminas de piridina resulta na amina heteroaromática e nitrobenzenos<sup>22, 47</sup>, enquanto que a clivagem redutiva conduz aos produtos hidrogenados por diversos procedimentos<sup>48, 34</sup>.

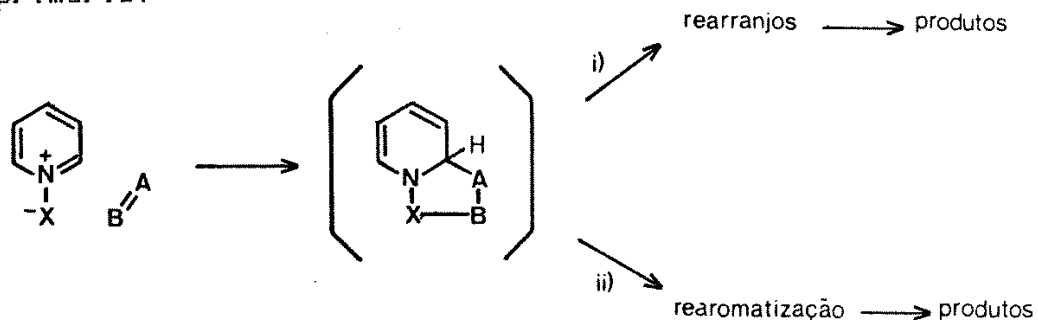
Uma importante classe de reações das N-íminas de piridina são as reações fotoquímicas, que, além da clivagem N-N, podem gerar alargamento do anel para produzir 1,2- ou 1,3-diazepinas ou migração 1,2 do nitrogênio imínico<sup>49</sup>.



## 1.2) OBJETIVOS

Assim como os N-óxidos<sup>50 a 53</sup>, as N-íminas oferecem a possibilidade de superar-se o obstáculo da baixa reatividade da piridina, principalmente frente a reagentes eletrofílicos, possibilitando a síntese de piridinas substituídas e funcionalizadas no anel.

No presente trabalho, é de nosso interesse explorar os rearranjos moleculares em derivados de N-íminas de piridina e seus sais correspondentes. Como já mencionado, o número de rearranjos descritos nas diversas reações destes compostos é bem mais limitado do que para os N-óxidos<sup>54</sup>, devido à competição com a rearomatização do aduto primário:



$X=O \implies$  rota (i) predominante

$X=NR \implies$  rota (ii) predominante para  $R=H$ ,  $SO_2R'$ ,  $COR'$

Se R não é um grupo abandonador, supõe-se que a rearomatização do aduto diidro seja impedida, aumentando a probabilidade deste intermediário rearranjar-se.

Desta maneira, nosso interesse concentra-se especialmente na síntese de N-aryl e N-alkilíminas e seus sais N-dissubstituídos como substratos para investigações mecanísticas, e como geradores de intermediários dihidropiridínicos na síntese de novos heterociclos nitrogenados.

II) SAIS DE N-AMINOPIRIDÍNIO MONOSSUBSTITUÍDOS NO NITROGÊNIO  
EXOCÍCLICO

Beyer e col. descrevem a ciclização térmica de moroarilidrazonas derivadas do dialdeído glutacônico em ácido acético glacial<sup>7a</sup>, obtendo N-fenilimina, N-(4-nitrofenilimina) e N-(2,4-dinitrofenil)imina de piridina; isoladas como os sais haletos correspondentes [Esquema II, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4-(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>].

Ácido acético glacial também foi utilizado por Schneider<sup>9b</sup>, Dimroth<sup>41</sup> e Carp<sup>34a</sup> na ciclização de intermediários derivados da reação de sais de pirílio com hidrazinas.

Posteriormente, várias comunicações utilizam a mesma sequência reacional na preparação de N-ariliminas<sup>34c</sup>, N-aciliminas e N-sulfoniliminas de piridina<sup>7d,e</sup>, além de somar esse processo como mais um método na obtenção de sais não substituídos de N-aminopiridínio<sup>7b</sup> e quinolínio<sup>7</sup>. Nesses trabalhos, a ciclização térmica é feita em uma mistura dioxano-água 4:1, e o substrato é a hidrazona correspondente do 5-(2,4-dinitroanilino)-2,4-pentadial (Esquemas II e XXI).

II.1) Resultados e Rendimentos

A sequência do Esquema II foi executada, e as hidrazonas obtidas (22 a 34) foram ciclizadas para as N-iminas correspondentes, isoladas como os tetrafluorboratos 35 a 41 (Tabela I)

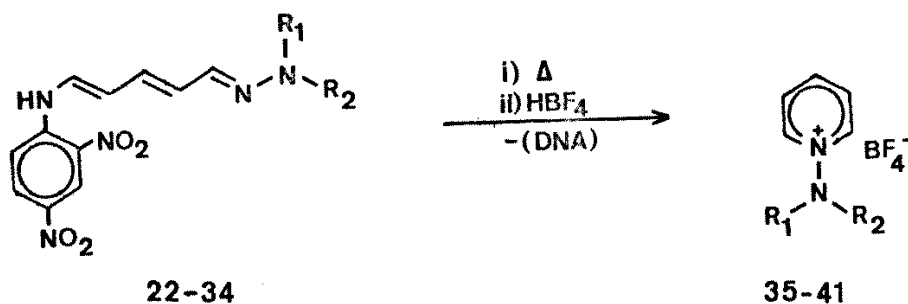


Tabela I -

|                            |                            | Hidrazonas      | Sais Prod. Ciclização |
|----------------------------|----------------------------|-----------------|-----------------------|
| $R_1 = H$                  | $R_2 = C_6H_5$             | 22              | 35 <sup>d</sup>       |
| $R_1 = H$                  | $R_2 = 4-NO_2C_6H_4$       | 23              | 36                    |
| $R_1 = H$                  | $R_2 = 2,4-(NO_2)_2C_6H_3$ | 24              | 37 <sup>c</sup>       |
| $R_1 = H$                  | $R_2 = 4-ClC_6H_4$         | 25              | 38                    |
| $R_1 = H$                  | $R_2 = 4-CH_3OC_6H_4$      | 26              | não obtido            |
| $R_1 = H$                  | $R_2 = CH_2C_6H_5$         | 27              | não obtido            |
| $R_1 = H$                  | $R_2 = H$                  | 28              | 5                     |
| $R_1 = H$                  | $R_2 = CH_3$               | 29              | não obtido            |
| $R_1 = H$                  | $R_2 = SO_2CH_3$           | 30 <sup>a</sup> | 39 <sup>c</sup>       |
| $R_1 = CH_3$               | $R_2 = SO_2CH_3$           | 31 <sup>a</sup> | 40                    |
| $R_1 = C_6H_5$             | $R_2 = COCH_3$             | 32              | 35                    |
| $R_1 = R_2 = C_6H_5$       |                            | 33              | não obtido            |
| $R_1 + R_2 = =C(C_6H_5)_2$ |                            | 34 <sup>b</sup> | 41                    |

(a) 30 e 31 foram obtidos por N-mesilação de 28 e 29 respectivamente (item II.4). 40 foi o único sal, onde o nitrogênio exocíclico é dissustituído, obtido diretamente da hidrazona N-dissustituída.

(b) o agente de clivagem de 14 foi a hidrazona da benzofenona (item III.3.3).

(c) 37 e 39 são isolados como N-iminas (37a e 39a), porém os ácidos conjugados (sais) podem ser cristalizados em meio fortemente ácido.

(d) 48% de rendimento para o brometo e 15% para o iodeto (HBr ou HI ao invés de  $\text{HBF}_4$ ; procedimento em dioxano-água).

O Experimento I resume o procedimento de ciclização em HOAc para os compostos da Tabela I.

Numa comparação entre ácido acético glacial e a mistura dioxano-água como solventes para a ciclização acima, o primeiro mostrou-se muito superior nos casos das aril e sulfonilhidrazonas. A tabela II resume os testes realizados e alguns resultados da literatura.

Tabela II

| Hidrazona   | Rendimentos do Prod. de Ciclização (%) |              | Produto                |
|---|--|--------------|------------------------|
|   | dioxano-água 4:1                       | HOAc         |                        |
| 22 <sup>d</sup>   | 25                                     | 65           | 35                     |
| 23 <sup>a,d</sup>   | 5                                      | 25           | 36                     |
| 24 <sup>d</sup>   | 1                                      | 22           | 37                     |
| 25  | 13                                     | 62           | 38                     |
| 26  | 0                                      | 0            | -                      |
| 29  | .                                      | 0            | -                      |
| 30  | .                                      | 39           | 39                     |
| 28 <sup>b</sup>   | 50 (picrato)                           | < 6 (iodeto) | 5                      |
| $\text{R}_1=\text{H}$ $\text{R}_2=\text{SO}_2\text{Ph}^c$ | 86                                     | -            | N-benzenosulfonilimina |
| $\text{R}_1=\text{H}$ $\text{R}_2=\text{COPh}^a$          | 83                                     | 72           | 12a                    |

Os rendimentos estão calculados sobre o sal de Zincke, uma vez que as hidrazonas 22 a 34 resultam na faixa de 82-95% e foram utilizadas sem purificação posterior.

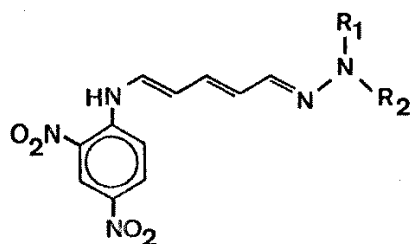
- (a) Refs. 34c (0% em dioxano-água e 48% por via indireta no mesmo solvente) e 7c      (b) Ref. 7b      (c) Ref. 7e  
(d) Ref. 7a. Os autores mencionam brevemente a faixa de 60-70% na ciclização de 22, 23 e 24 em HOAc.

## 11.2 - Caracterização das Hidrazonas Intermediárias

Nos trabalhos anteriores, onde são descritas algumas hidrazonas do tipo 22 a 34, não houve preocupação analítica com esses compostos. A ciclização térmica, que produz os sais 35 a 41, não requer alto grau de pureza no isolamento daquelas. Tratam-se em geral de sólidos negros e pouco solúveis na maioria dos solventes, e que são utilizados diretamente após filtração, lavagens sucessivas e secagem, sem recristalização. Este tratamento simples foi o único executado na obtenção dos dados espectroscópicos abaixo. Os pontos de fusão (decomposição em todos os casos) correspondem, portanto, a um valor abaixo do real.

A tabela III resume os dados de absorvância na região de ultravioleta e visível obtidos para os compostos 22-34 em  $\text{CHCl}_3$  e MeOH, além das absorvâncias mais características no IV para alguns deles.

Tabela III - Dados Analíticos e Espectrais de UV - Visível dos Derivados da Monohidrazona do 5-(2,4-Dinitroanilino)-2,4-pentadienal



| Composto | R <sup>1</sup>                  | R <sup>2</sup>   | $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$ (nm)   | Solvente                  | PF (°C) | IV (cm <sup>-1</sup> )                           |
|----------|---------------------------------|--|---|---------------------------|---------|--|
| 28       | H                               | H  | 397 (log $\epsilon$ = 5.07)<br>335 (log $\epsilon$ = 4.97)<br>259 (log $\epsilon$ = 4.85)<br>227 (log $\epsilon$ = 4.88)<br>210 (log $\epsilon$ = 4.81) | MeOH                      | 122-124 |  |
| 22       | H                               | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                    | 432 (log $\epsilon$ = 5.11)<br>355 (log $\epsilon$ = 5.20)<br>233 (log $\epsilon$ = 4.96)   | MeOH                      | 139-140 |  |
| 23       | H                               | p-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                  | 448 - 240<br>450 (longo)  | CHCl <sub>3</sub><br>MeOH | 152-153 |  |
| 24       | H                               | o,p(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> | 346 (log $\epsilon$ = 5.40)<br>262 (log $\epsilon$ = 4.96)  | CHCl <sub>3</sub>         | 170-172 |  |
| 29       | H                               | CH <sub>3</sub>  | 402 - 326   | MeOH                      | 87 - 88 |  |
| 31       | SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>  | 401 - 320   | MeOH                      | 150     | 1440(SO <sub>2</sub> ), 1340(C-SO <sub>2</sub> ) |
| 32       | COCH <sub>3</sub>               | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                    | 407 (log $\epsilon$ = 4.50)<br>322 (log $\epsilon$ = 4.38)<br>210 (log $\epsilon$ = 4.27)   | MeOH                      | 148-151 | 1665(C=O)  |
| 25       | H                               | p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                | 434 (log $\epsilon$ = 5.93)<br>360 (log $\epsilon$ = 5.89)<br>218 (log $\epsilon$ = 5.75)   | MeOH                      | 145     | 1130 (Ar-Cl)                                     |
| 26       | H                               | p-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 | 440 (log $\epsilon$ = 5.99)<br>368 (log $\epsilon$ = 5.95)<br>260 (log $\epsilon$ = 5.79)<br>227 (log $\epsilon$ = 5.78)                                | MeOH                      | 158     | 1230-1215-1195 (Ar-OCH <sub>3</sub> )            |
| 34       | -                               | =C(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>                  | 415 (log $\epsilon$ = 6.50)<br>208 (log $\epsilon$ = 7.53)  | MeOH                      | 100     |  |
| 27       | H                               | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                    | 413, 350, 340   | CHCl <sub>3</sub>         | 151-152 |  |
| 30       | H                               | SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                  | 402, 315, 260   | CHCl <sub>3</sub>         | 143-144 | 1145(SO <sub>2</sub> ), 1130(C-SO <sub>2</sub> ) |
| 33       | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>   | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                    | 468, 257  | CHCl <sub>3</sub>         | 100-101 |  |

Uma vez que estes compostos são bastante conjugados, observam-se absorbâncias na região do visível para a maioria deles. Devido aos sistemas hidrazo e amina presentes, tanto podem ocorrer transições  $\pi \rightarrow \pi^*$ , como  $n \rightarrow \pi^*$ .

As absorbâncias para a hidrazona não substituída 28 sofrem um deslocamento batocrômico quando da substituição de um hidrogênio por um grupo alquila (em 29 e 27) ou arila (em 22, 23, 24, 25 e 26), devido ao efeito indutivo +I nos primeiros e à conjugação aumentada nos últimos. Ambos os efeitos levam à diminuição de energia para a transição eletrônica.

Numa comparação entre esses derivados N-arílicos, verifica-se um efeito batocrômico nos compostos onde o grupo arila é substituído em *para* (23, 25 e 26) em relação a 22, devido ao aumento no mesomerismo do sistema.

Em 24, a presença do segundo grupo nitro em *orto* leva a um aumento da barreira de transição e um deslocamento hipsocrômico é observado. A posição torcida do anel em relação ao plano da cadeia conjugada, provocada pela interação entre o grupo  $\text{NO}_2$  em *orto* e o N-H ocasiona uma diminuição na conjugação. Esta não-coplanaridade sugere também o mesmo efeito observado em 33, onde o nitrogênio terminal porta dois grupos fenila.

O grupo acetila em 32 também ocasiona um efeito hipsocrômico em relação às absorbâncias de 22, e o mesmo ocorre com 31, quando comparado com 29, mas em menor escala.

Os espectros de IV das hidrazonas 22 a 34 são amplamente dominados pelas absorbâncias da 2,4-dinitroanilina [ $1570-1500 \text{ cm}^{-1}$  (f,

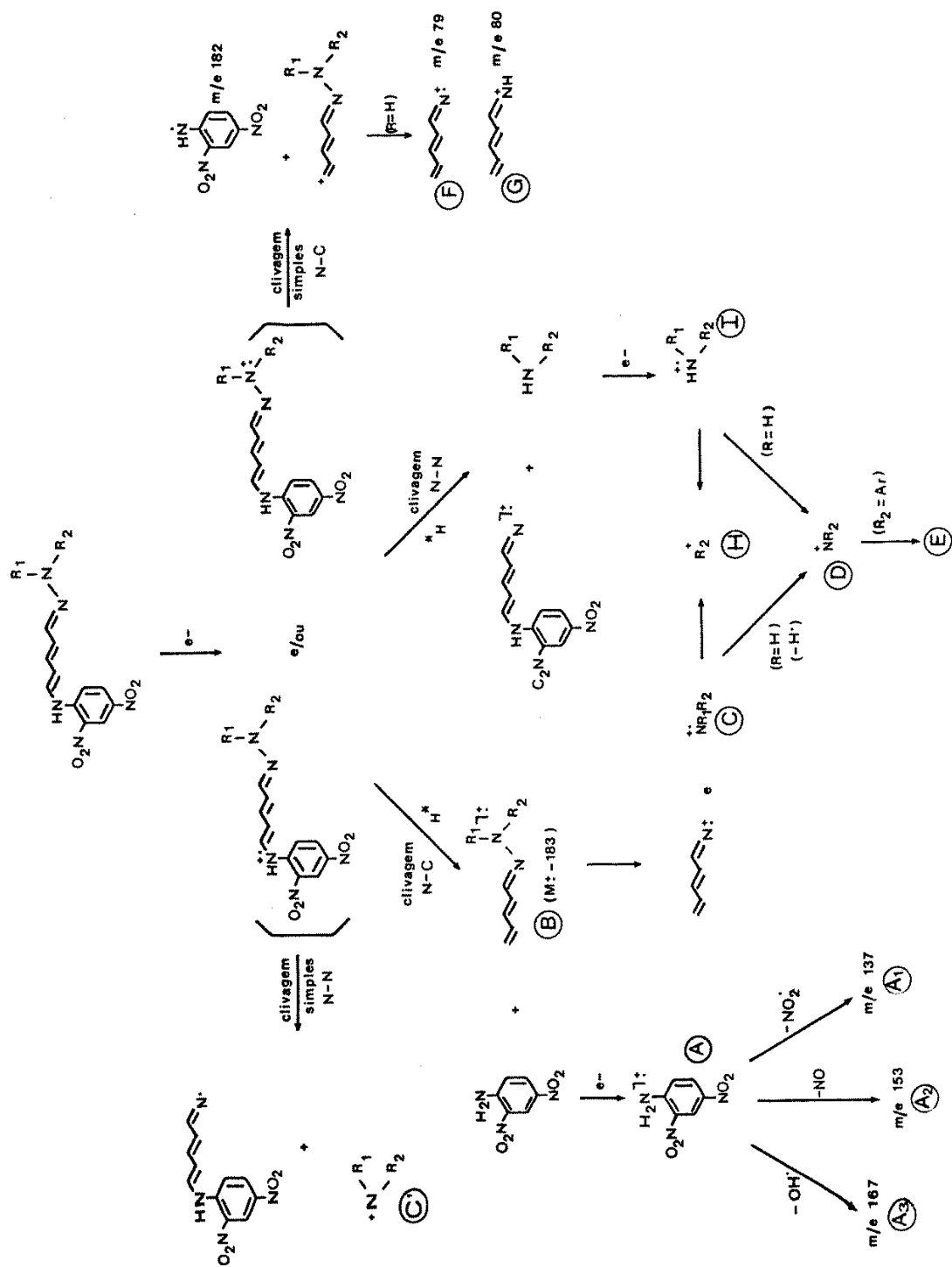
$\nu_{\text{as NO}_2}$ ), 1370-1300  $\text{cm}^{-1}$  (f,  $\nu_{\text{s NO}_2}$ ), 1600  $\text{cm}^{-1}$  (f,  $\nu_{\text{C-C arom}}$ ),  $\sim 1580 \text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C-C arom subst}}$ )<sup>52</sup>. Todos eles mostram absorvência para N-H entre 3400-3250  $\text{cm}^{-1}$ . Os espectros da maioria dos compostos não apresentam diferenças acentuadas entre eles. Em alguns casos, grupos funcionais específicos provocam bandas adicionais características (Tabela III).

Os espectros de massa das hidrazonas 22 a 34 mantêm algumas generalidades.

Duas fragmentações principais em sítios diferentes das moléculas caracterizam o comportamento destes compostos: quebra da ligação N-C e quebra de ligação hidrazo N-N (Esquema XV). Em ambos os processos, os rearranjos que conduzem à 2,4-dinitroanilina (A, m/e 183) e ao fragmento  $\text{HNR}_1\text{R}_2$  (B) ocorrem preferencialmente à clivagem simples<sup>53</sup>. O pico base na maioria dos casos é correspondente à fragmentação N-C traduzindo a maior labilidade desta ligação.

Portanto, nos espectros de massa dos compostos listados 22 a 34 (Tabela IV), pode-se verificar os picos correspondentes aos fragmentos derivados da 2,4-dinitroanilina ( $A_1, A_2, A_3$ )<sup>54a</sup>, os derivados da cadeia insaturada (F, G) e aqueles provenientes da fragmentação N-N (C, C') correspondentes à amina  $\text{HNR}_1\text{R}_2$ , ao nitreno ionizado (D), além de outros (E). Outros picos indicativos de grupos específicos, também presentes na molécula em alguns casos, foram registrados.



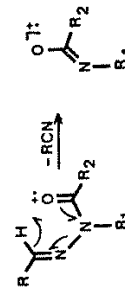


Esquema XV

TABELA IV - FRAGMENTAÇÃO DAS HIDRAZONAS 24 - 34

| Hidrazona       | M <sup>+</sup><br>(não ob<br>servado) | Pico<br>Base<br>(100%) | M <sup>+</sup> - 183<br>Complemen<br>tar |                           | Derivados da DMA<br>(Clivagem N - C) |                                   |                                   | Clivagem N - N |     |        |                 | Cadeia insaturada |  |           |           |           | Outros Ions |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |          |           |           |          |          |
|-----------------|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------|-----|--------|-----------------|-------------------|--|-----------|-----------|-----------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|----------|----------|
|                 |                                       |                        | A <sub>3</sub><br>m/e 167                | A <sub>2</sub><br>m/e 153 | A <sub>1</sub><br>m/e 137            | Antitina (I)<br>HNHR <sub>2</sub> | Nitrogênio (C)<br>NR <sub>2</sub> | G              | F   | H      | E               | Nitro-<br>no -HCN | Ar <sup>+</sup> (R <sub>2</sub> <sup>+</sup> ) | Outros    |           |           |             |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |          |           |           |          |          |
|                 |                                       |                        | %  | %                         | %                                    | m/e                               | %                                 | m/e            | %   | m/e 79 | m/e 80          | m/e 82            | %  | m/e 79    | m/e 80    | m/e 82    | %           | m/e 79    | m/e 80    | m/e 82    |           |           |           |           |           |           |           |          |           |           |          |          |
| 22              | 353<br>(0,5%)                         | 91                     | 170 (53%)                                | 3%                        | 19%                                  | 8%                                | 93                                | 47             | 91  | 100    | 31%             | 53%               | 47%  | 37%       | 77 (13%)  | 92 (1%)   | 183 (81%)   | 184 (6%)  | 86 (29%)  | 60        | 131 (20%) | 168 (7%)  | 77 (10%)  | 153 (29%) | 127 (7%)  | 124 (2%)  | 168 (3%)  | 154 (3%) | 183 (15%) | 183 (15%) | 107 (2%) | 109 (2%) |
| 23              | 398                                   | 183                    | 215 (26%)                                | 55%                       | 26%                                  | 13%                               | 138                               | 20             | 136 | 0      | 8%              | 43%               | 13%  | 16%       | 122 (34%) | 131 (109) | 183 (81%)   | 184 (6%)  | 86 (29%)  | 60        | 131 (20%) | 168 (7%)  | 77 (10%)  | 153 (29%) | 127 (7%)  | 124 (2%)  | 168 (3%)  | 154 (3%) | 183 (15%) | 183 (15%) | 107 (2%) | 109 (2%) |
| 24              | 443                                   | 183                    | 260 (30%)                                | 10%                       | 29%                                  | 0                                 | 183                               | 100            | 181 | 38     | 7%              | 56%               | 26%  | 0         | 167 (10%) | 153 (29%) | 183 (81%)   | 184 (6%)  | 86 (29%)  | 60        | 131 (20%) | 168 (7%)  | 77 (10%)  | 153 (29%) | 127 (7%)  | 124 (2%)  | 168 (3%)  | 154 (3%) | 183 (15%) | 183 (15%) | 107 (2%) | 109 (2%) |
| 25 <sup>a</sup> | 388<br>(0,4%)                         | 184                    | 204 (18%)                                | 8%                        | 3%                                   | 1%                                | 128                               | 9              | 126 | 2      | não registrados | 112 (0)           | 168 (3%)                                       | 154 (3%)  | 183 (15%) | 183 (15%) | 107 (2%)    | 109 (2%)  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |          |           |           |          |          |
| 26 <sup>a</sup> | 383                                   | 184                    | 199 (28%)                                | 8%                        | 3%                                   | 1%                                | 123                               | 13             | 121 | < 1    | não registrados | 107 (<1%)         | 168 (3%)                                       | 154 (3%)  | 183 (15%) | 183 (15%) | 107 (2%)    | 109 (2%)  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |          |           |           |          |          |
| 27              | 367                                   | 103 <sup>b</sup>       | 264 (0)                                  | 1%                        | 7%                                   | 2%                                | 107                               | 5              | 105 | 9      | 3%              | 20%               | 22%  | 7%        | 91 (16%)  | 76 (17%)  | 103-HCN     | 78 (13%)  | 51 (31%)  | 94 (5%)   | 184 (9%)  | 91 (30%)  | 78 (11%)  | 107 (45%) | 91 (21%)  | 64 (5%)   | 63 (7%)   | 184 (9%) | 107 (13%) | 108 (2%)  | 109 (2%) |          |
| 28              | 277                                   | 28                     | 249 (0)                                  | 7%                        | 20%                                  | 7%                                | -                                 | -              | -   | -      | 12%             | 70%               | 60%  | -         | -         | 184 (9%)  | 91 (30%)    | 78 (11%)  | 107 (45%) | 91 (21%)  | 64 (5%)   | 63 (7%)   | 184 (9%)  | 107 (13%) | 108 (2%)  | 109 (2%)  |           |          |           |           |          |          |
| 29              | 291                                   | 183                    | 108 (3%)                                 | 3%                        | 29%                                  | 6%                                | -                                 | -              | -   | -      | 12%             | 45%               | 25%  | -         | -         | 91 (30%)  | 78 (11%)    | 107 (45%) | 91 (21%)  | 64 (5%)   | 63 (7%)   | 184 (9%)  | 107 (13%) | 108 (2%)  | 109 (2%)  |           |           |          |           |           |          |          |
| 30              | 355                                   | 183                    | 172 (2%)                                 | 3%                        | 32%                                  | 5%                                | 95                                | 2              | 93  | 2      | 3%              | 16%               | 7%   | e         | 79 (16%)  | 91 (30%)  | 78 (11%)    | 107 (45%) | 91 (21%)  | 64 (5%)   | 63 (7%)   | 184 (9%)  | 107 (13%) | 108 (2%)  | 109 (2%)  |           |           |          |           |           |          |          |
| 31              | 369                                   | 183                    | 186 (23%)                                | 3%                        | 27%                                  | 7%                                | 109                               | 6              | 107 | 59     | 14%             | 40%               | 25%  | e         | 79 (40%)  | 108 (36%) | 64 (21%)    | 63 (13%)  | 78 (10%)  | 53 (8%)   | 43 (48%)  | 63 (23%)  | 65 (8%)   | 183 (36%) | 170 (12%) | 168 (58%) | 182 (48%) | 104 (2%) |           |           |          |          |
| 32              | 395                                   | 183                    | 212 (4%)<br>213 (2%)                     | 3%                        | 18%                                  | 6%                                | 135 <sup>d</sup>                  | 23             | 91  | 74     | 23%             | 40%               | 34%  | 30%       | 77 (9%)   | 78 (10%)  | 53 (8%)     | 43 (48%)  | 63 (23%)  | 65 (8%)   | 183 (36%) | 170 (12%) | 168 (58%) | 182 (48%) | 104 (2%)  |           |           |          |           |           |          |          |
| 33              | 429                                   | 169 <sup>c</sup><br>91 | 246 (4%)<br>212 (0)                      | 36%                       | 15%                                  | 3%                                | 169                               | 100            | 91  | 22     | 16%             | 0                 | 16%  | 6%        | 77 (5%)   | 65 (8%)   | 183 (36%)   | 170 (12%) | 168 (58%) | 182 (48%) | 104 (2%)  |           |           |           |           |           |           |          |           |           |          |          |
| 34 <sup>a</sup> | 441                                   | 184                    | 257 (0)<br>258 (0,3%)                    | 5%                        | 1%                                   | <1%                               | 181                               | 5              | 180 | 180    | 7%              | 7%                | não registrados                                | 182 (48%) | 104 (2%)  |           |             |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |          |           |           |          |          |

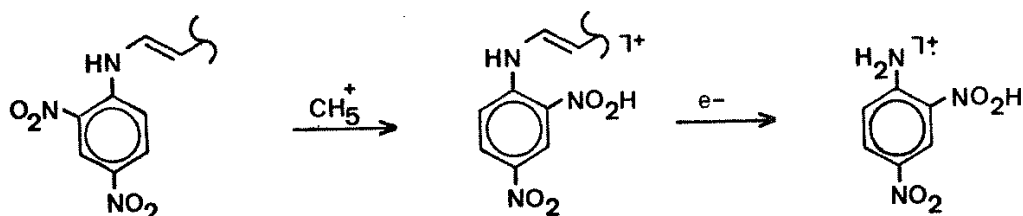
(a) espectro com ionização química; (b) m/e 103 = C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sup>+</sup> = HN<sup>+</sup>≡C-Ph  $\xrightarrow{-HCN}$  H-C≡N; (c) m/e 169 = Ph<sub>2</sub>N<sup>+</sup> (-H<sup>+</sup> → m/e 76); (d) rearranjo de McLafferty em acilhidrazonas<sup>55</sup>; (e) não devem perder HCN



Ao primeiro impacto eletrônico que origina o íon  $M^+$ , segue-se a fragmentação da molécula em tempo insuficiente para a detecção do íon molecular. Após liberar preferencialmente a 2,4-dinitroanilina (*A*), o fragmento complementar (*B*) pode ser detectado ( $M^+-183$ ).

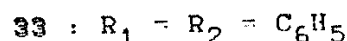
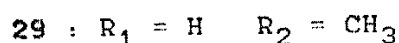
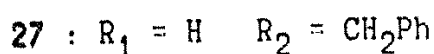
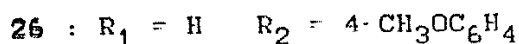
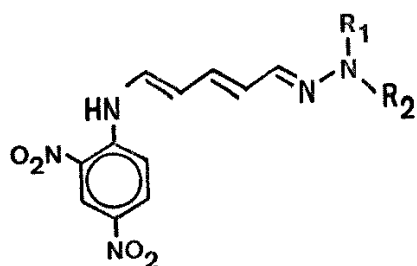
Já os fragmentos provenientes de *B* (*C*, *D*, *E*, assim como *F* e *G*) deveriam manter uma correspondência com os fragmentos originados das *N*-iminas sintetizadas pela expulsão de *A*. Esta relação é de fato observada ao se examinar os espectros de massa de *N*-iminas de piridina descritos na literatura<sup>19a,28,29,30</sup>.

No caso de 25, 26 e 34, o espectro foi obtido através de ionização química, com metano como a fonte de íons reagentes. O íon molecular aparece para 25 e 26 (<1%), mas o fato mais proeminente nestes espectros é o pico base com  $m/e$  184, que corresponde à 2,4-dinitroanilina protonada<sup>53</sup>:

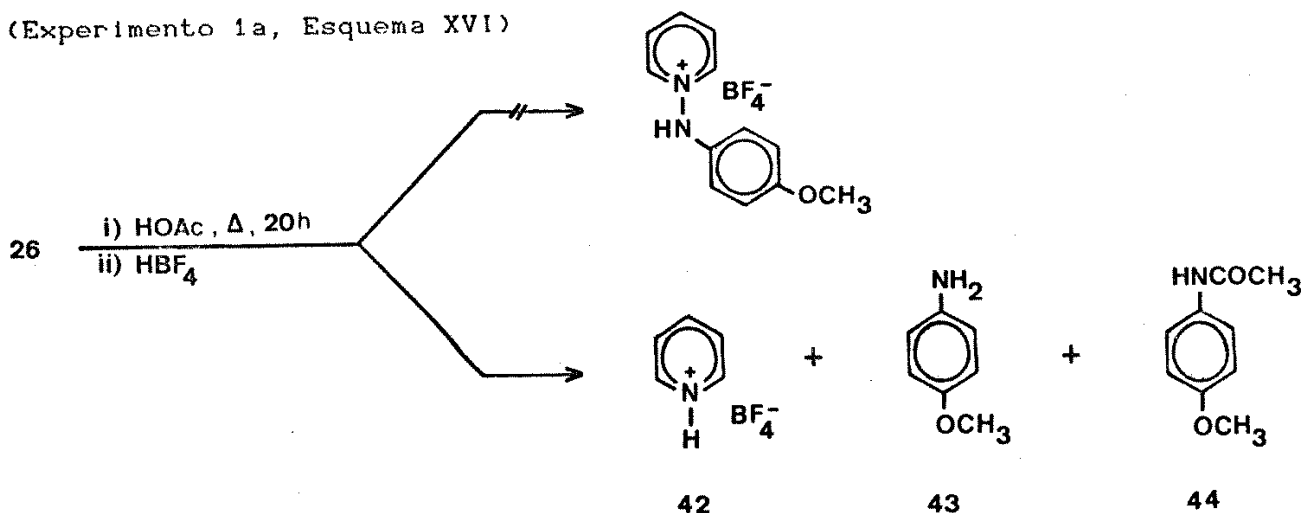


II.3) Tentativas de Ciclização de N-(4-metoxifenil)- (26), N-benzil- (27), N-metil- (29) e N,N-difenil- (33) hidrazonas do 5-(2,4-dinitroanilino)2,4-pentadienal

Nenhuma N-iminopiridina ou outro produto de ciclização foi isolado após o tratamento térmico das quatro hidrazonas abaixo em HOAc ou dioxano, embora DNA tenha sido liberada em todos os casos.



Sob refluxo em HOAc e tratamento com  $HBF_4$ , 26 resultou no tetrafluorborato de piridínio (42, identificado por pf, IV, RMN  $^1H$  e comparação com padrão preparado); 4-metoxianilina (43, detectada por CG e CCD) e N-acetil-4-metoxianilina (44), identificada por RMN  $^1H$ , IV e CG: comparação com padrão preparado a partir de p-anisidina e cloreto de acetila em  $CHCl_3$ ), ao lado de um resíduo negro intratável (Experimento 1a, Esquema XVI)

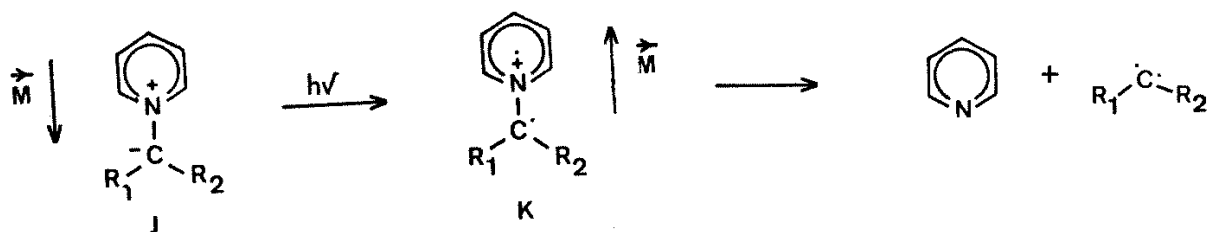


Esquema XVI

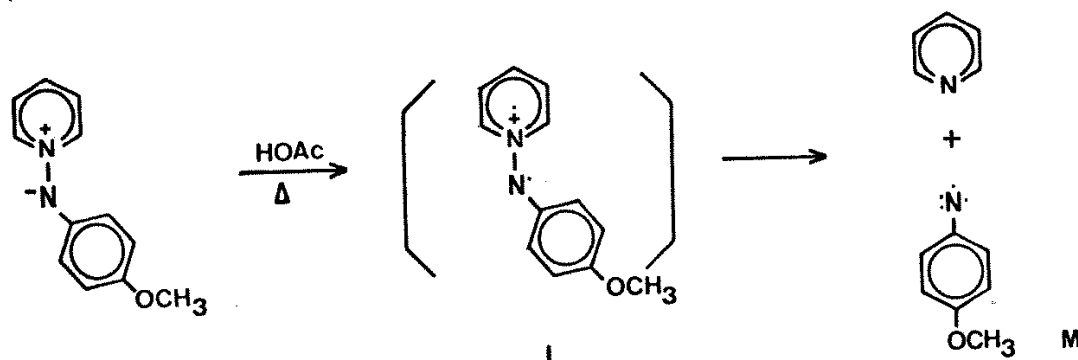
Ao lado de DNA, o sal 42 isolado nesta reação sugere que a ciclização de fato sucedeu. O produto sofreu clivagem nas condições reacionais, liberando p-anisidina 43, que sofre N-acetilação com aquecimento prolongado em HOAc, para produzir 44.

Um mecanismo que explica adequadamente os produtos observados deve envolver uma quebra homolítica da ligação N-N.

Kosower e Ramsey<sup>56a</sup> propõem a espécie *K* abaixo como o maior contribuinte à transição eletrônica em *J*, devido à sua baixa energia de formação e à alta sensibilidade às variações de solvente. Desta maneira, o momento de dipolo da molécula sofre uma inversão<sup>56b</sup>, e o diradical é formado, com eliminação de piridina:



Por analogia, as espécies nitrogenadas poderiam ser formadas sob alguma excitação. No caso específico da N-(4-metoxifenil)iminopiridina, uma espécie como *L* seria a intermediária na formação do diradical *M*, estabilizado em certa extensão pelo grupo oxigenado em *para* (Esquema XVII).



Esquema xvii

O desproporcionamento do solvente pelo nitreno formado conduz à anilina<sup>57</sup>. Alternativamente, a formação do nitreno singloto poderia conduzir a produtos de inserção na ligação dupla C=O do solvente, circunstancialmente não observados.

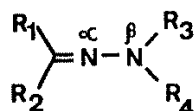
O resultado da ciclização de 26 repetiu-se em dioxano puro, ou usando-se ácido em meio não aquoso (HBF<sub>4</sub> em éter-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ausência de luz, 0 °C, 4h + Tamb, 12h). Em ambas as tentativas, o grau de polimerização da reação foi muito alto. Após extração aquosa, os produtos finais foram ínfimas quantidades de óleos avermelhados, que desdobraram-se em vários sinais em CCD (eluentes apolares), e não cristalizaram com adição de HBF<sub>4</sub> ou ácido pícrico (não analisados).

27 apresentou comportamento parecido com 26, e o produto de ciclização não foi obtido após inúmeras tentativas com refluxo em HOAc ou dioxano puro. A tentativa com 29 em HOAc também conduziu à quantidade muito pequena de um resíduo escuro que falhou em cristalizar em meio HBF<sub>4</sub> ou HI em vários solventes (água, álcool, éter). Já a ciclização do produto de mesilação de 29 (31), procedeu normalmente, e o sal 40 foi isolado (item II.4).

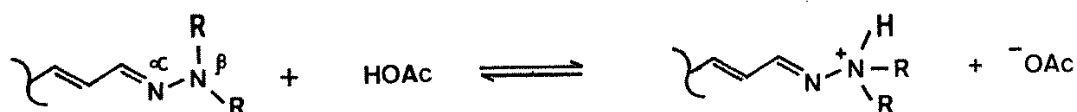
A não ocorrência da ciclização de 27 e 29 pode ser explicada em termos da basicidade dos nitrogênios do sistema hidrazona. As alquilidrazonas possuem o centro básico da molécula localizado em N β (sp<sup>3</sup>)<sup>\*</sup> devido ao efeito indutivo +I exercido pelo grupo alquila<sup>58a,b & 2</sup>:

-----

\* Note-se a N-alkilação exaustiva da hidrazina devido ao aumento da basicidade do nitrogênio, conforme introdução progressiva de grupos alquilas<sup>59</sup>. Também a maior dificuldade em alquilidrazinas, quando comparadas com aril- e acilidrazinas, para resultar em hidrazonas.



As aril-, acil- e sulfonyldrazonas, ao contrário, possuem o centro básico do sistema localizado em N  $\alpha$ , devido ao efeito mesomérico -M nas primeiras, e efeito conjugativo nas últimas<sup>59c</sup>. Em meio HOAc, portanto, a força básica da alquilidrazonas é aumentada, e pode-se postular a espécie protonada em equilíbrio<sup>70</sup>.



(R = H ou alquila)

N  $\beta$  quando protonado, bloqueia o poder nucleofílico de N  $\alpha$ , uma vez que cancela o efeito  $\alpha$  do par eletrônico<sup>59, 60a</sup> (N  $\beta$  passa a exercer efeito -I). Dessa maneira, o fechamento do anel piridínio não ocorre, e DNA deve ser liberada por outros meios, aumentando o grau de polimerização da reação.

Já o fracasso na ciclização de 33 carece maiores detalhes. São apenas patentes a liberação de DNA, a formação de resíduo polimérico escuro, e a obtenção em baixíssimo rendimento de óleos avermelhados que escurecem ao ar.

11.4) Mesilação e Ciclização de 28 e 29. Tentativas com 26 e 27. Acetilação e Ciclização de 22/32.

O tratamento das hidrazonas 26, 27, 28 e 29 com  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  em piridina\* ou piridina- $\text{CH}_3\text{CN}$  resultou com sucesso apenas nos casos de 28 e 29, quando 30 e 31 foram isolados e ciclizados para 39 e 40 (Experimento 2). As hidrazonas 26 e 27 foram recuperadas intactas após o mesmo tratamento (Esquema XVIII).

TABELA V

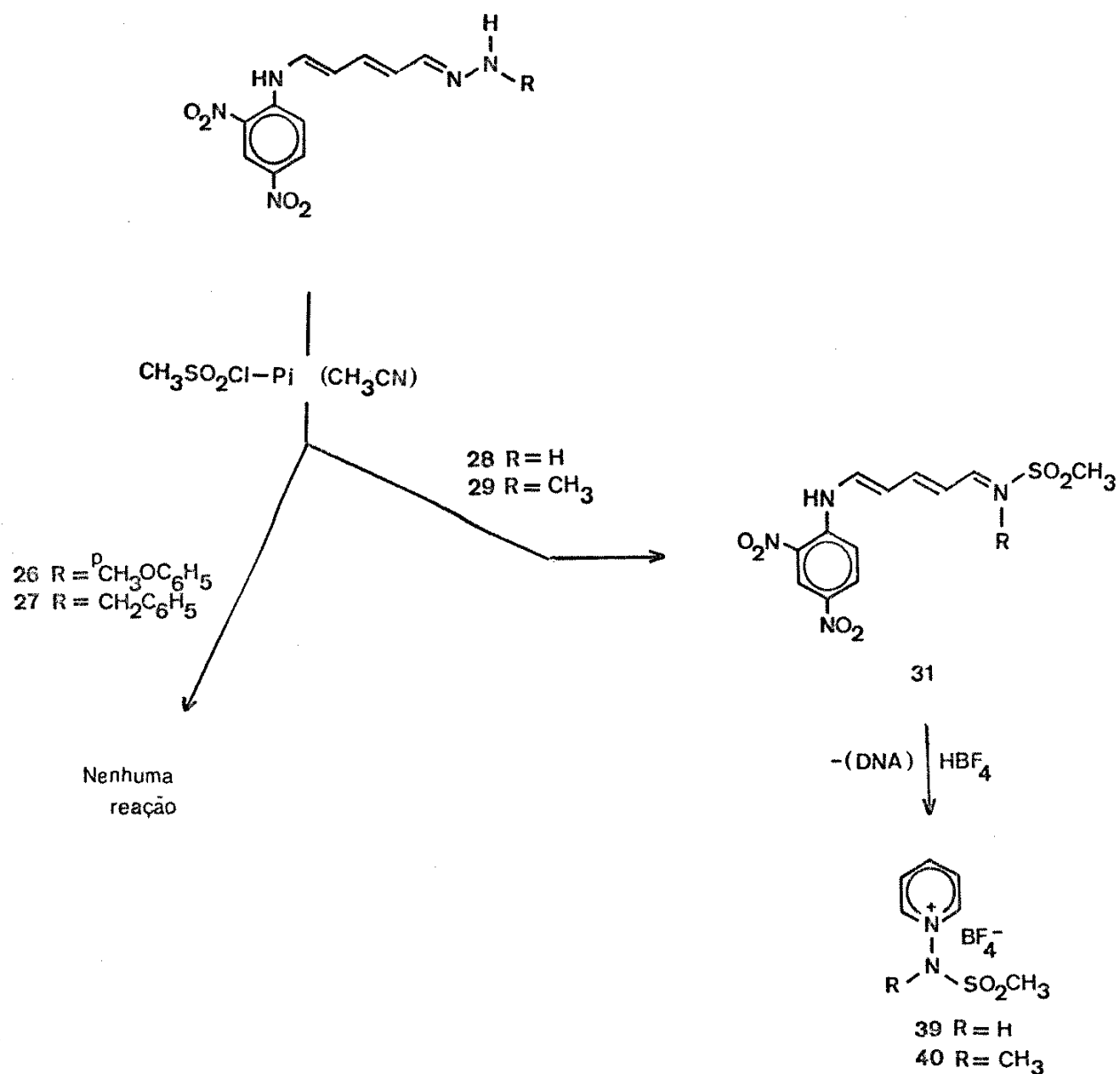
| Composto                         | PKa  |
|----------------------------------|------|
| 4-nitroanilina                   | 1,00 |
| ácido acético                    | 4,75 |
| hidrazina                        | 7,95 |
| metilhidrazina                   | 7,85 |
| fenilhidrazina                   | 5,10 |
| hidrazona da acetofenona         | 4,70 |
| hidrazona da benzofenona         | 3,85 |
| hidrazona da 4-metoxiacetofenona | 4,94 |

(Valores extraídos das referências 71a-b e 59, em água, 20-30 °C).

---

\* De acordo com condições usadas para a mesilação de álco-  
ois<sup>4a</sup>. Benzoilação análoga de hidrazonas são descri-  
tas<sup>4b,c</sup>.

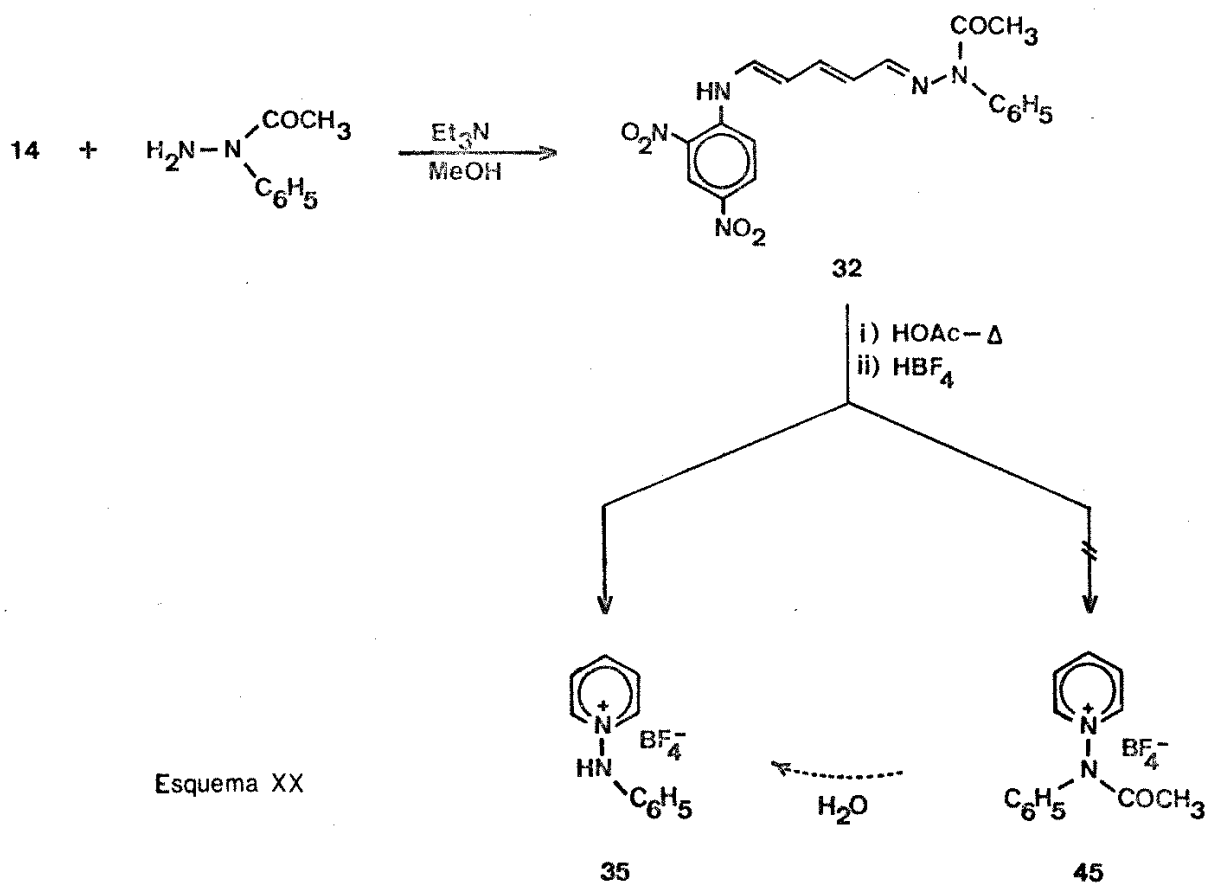
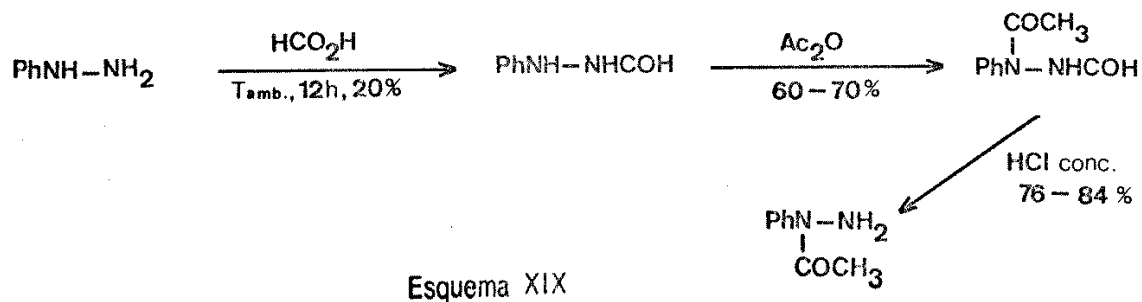




39 e 40 foram também sintetizados por outros meios (item III.3.2).

A reação de ciclização (nos moldes do Experimento I) de 32 em HOAc, seguida do tratamento com  $\text{HBF}_4$  ou HI, conduziu apenas ao sal não acetilado 35 (Esquema XX) 32 é obtido através da reação de 14 com N-acetil,N-fenilhidrazina previamente preparada (Esquema XIX, os rendimen-

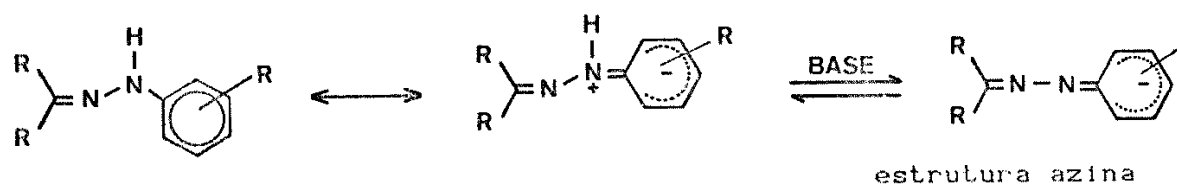
tos são da literatura<sup>54</sup>, e foram reprodutíveis). Nas mesmas condições de mesilação, a acetilação com cloreto de acetila procede apenas parcialmente e resulta numa mistura de 32 e 22 (pf, IV e massa).



Estes resultados podem ser racionalizados também em função das diferentes basicidades de alquil e arilidrazonas.

As mesilações de 28 e 29 ocorrem da mesma maneira que para os álcoois, sugerindo valores de pKas próximos para esses compostos (Tabela V).

Nas aril- e sulfonilidrazonas, o abaixamento do pKa desativa N β frente a eletrófilos como o cloreto de metanosulfonila. O pKa das arilidrazonas aproxima-se do valor das azinas que são bases muito fracas<sup>58c</sup>:



Um ataque eletrofilico ao N β de arilidrazonas é realizado mais eficientemente mediante uso de base forte e solventes polares; os melhores resultados sendo obtidos com utilização de contra-íons metálicos<sup>63</sup>.

Para o caso do derivado 27 o fracasso na mesilação pode ser atribuído em grande parte ao impedimento estérico pelo grupo benzila.

A única tentativa de acetilação de 22 com  $\text{CH}_3\text{COCl}$  em  $\text{CH}_3\text{CN}$ -piridina procedeu apenas parcialmente, resultando numa mistura onde predomina o produto de partida.

A obtenção de 32 resultou diretamente da adição de N-acetil-, N-fenilidrazina a 14. Contudo, a ciclização térmica de 32 em HOAc seguida de tratamento com  $\text{HBF}_4$  ou HI conduziu ao sal não acetilado 35. O produto ciclizado 45 deve sofrer hidrólise no meio reacional, ou mesmo

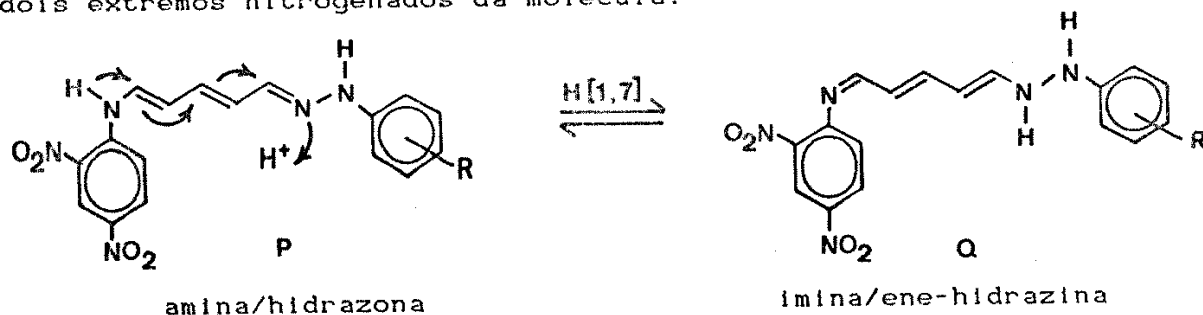
na acidificação final. É conhecido que cloretos de N-acetil,N-alkilaminopiridínio são hidrolisados em solução de HCl, para resultar nas N-alkilimininas correspondente<sup>12a,13a</sup> (tem III.1.3).

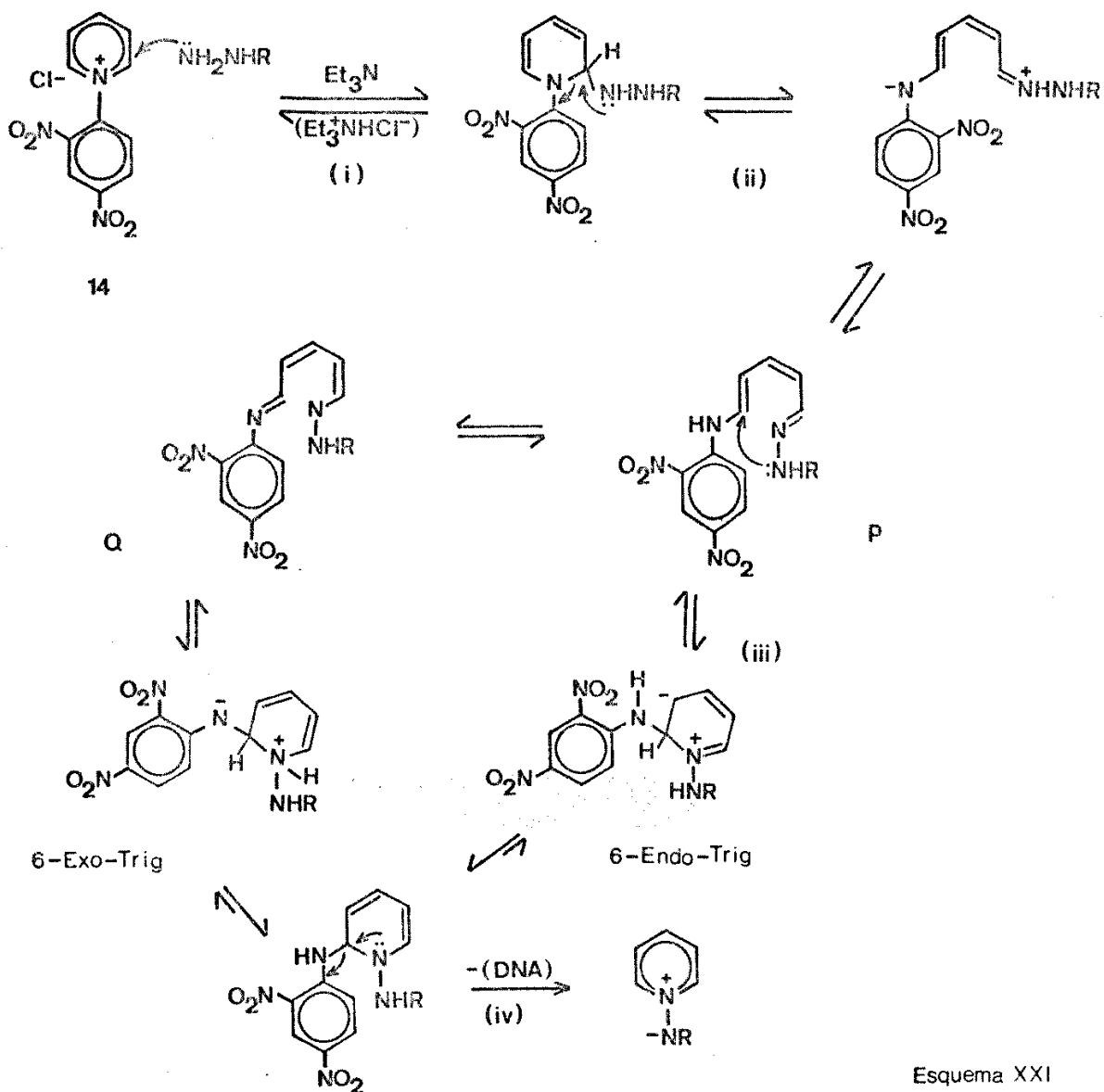
### 11.5) Mecanismo da Ciclização. Discussão.

O mecanismo da transformação dos Esquemas II e XXI envolve uma adição inicial à posição 2 do anel piridínio (I) e abertura do mesmo catalisada por base (II). A ciclização 6-*ENDO-TRIG*<sup>65</sup> da hidrazona intermediária (III) é função da nucleofilicidade do N  $\alpha$  ( $sp^2$ ) da hidrazona, e em parte é ativado pela estabilidade do grupo abandonador como ânion 2,4-dinitroanilinato (Esquema XXI, passo via P).

No presente trabalho, o meio prótonico favoreceu a obtenção de N-arilimininas e N-sulfonilimininas de piridina. A ciclização favorecida demonstra um efeito catalítico do solvente.

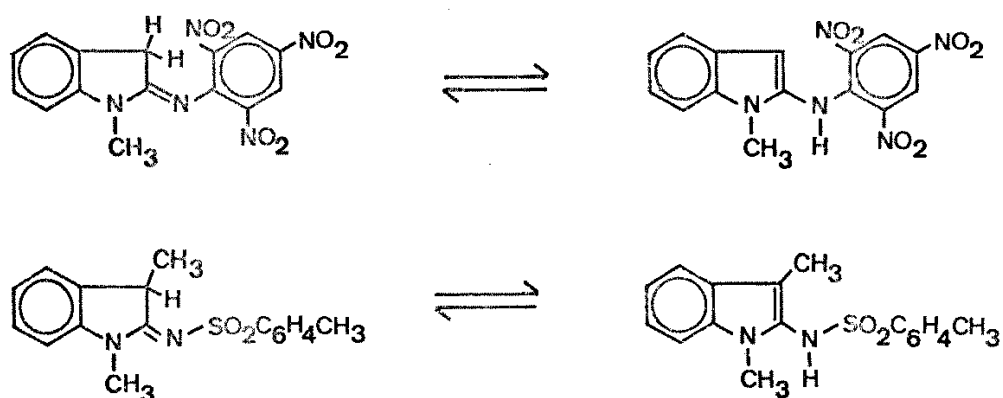
A nucleoficidade de N  $\alpha$ , ao contrário do caso das alquilhidrazonas, não decresce em HOAc, e alguma tendência à protonação ocorreria neste centro<sup>70e</sup>. Desta maneira, num processo assistido pela ionização da ponta DNA, a ene-hidrazina tautomérica Q poderia resultar no meio reacional, num equilíbrio que repousa na diferença de pKa's entre os dois extremos nitrogenados da molécula:





Assim, não é fora de propósito a ciclização  $\delta$ -Endo-Trig, que, embora desfavorecida pela regra de Baldwin, resultaria nos mesmos produtos finais (Passo via Q, Esquema XXI); apenas envolvendo um intermediário como Q. Nas alquilidrazonas, o centro básico deslocado para N  $\beta$  dificultaria este equilíbrio, e a ciclização bloquear-se-ia em HOAc.

Ao lado do fato de que a diminuição da extensão da ionização da ponta DNA é compensada pela basicidade de N  $\alpha$ , existem exemplos de tautômeros análogos, envolvendo picriliminas e tosyliminas conjugadas<sup>6,6,67</sup>, como abaixo:



Esquema XXII

Incluindo-se que solventes polares favorecem a forma imino e apolares favorecem a enamina para os exemplos estudados.

### 11.6) Conclusões

Durante as considerações até aqui expostas, assumiu-se que a geometria da cadeia insaturada fosse na forma totalmente trans, baseando-se em determinação análoga da cadeia do glutaconaldeído correspondente\*.

---

\* A cadeia trans é assumida mediante valores das constantes de acoplamento entre os prótons olefínicos em RMN <sup>1</sup>H<sup>7b</sup>.

A partir dos rendimentos superiores em HOAc para as arilhidrazonas, é plausível que  $Q$  seja o intermediário envolvido na ciclização. Barluenga e col. também descrevem a formação do anel tetraidropiridínico N-substituído a partir do acrilato de metila e ene-hidrazinas geradas do tautômero hidrazo na presença de ácido de Lewis<sup>68</sup>.

O sistema ene-hidrazina ganhou muita importância na síntese de heterociclos, quando da sua confirmação como intermediário chave na síntese de Fisher para indóis<sup>69</sup>.

Neste sentido, hidrazonas, onde N  $\alpha$  está bastante conjugado com duplas ligações (como em 22 a 34), podem constituir-se em substratos muito úteis no estudo do equilíbrio tautomérico hidrazona/ene-hidrazina. Este tautomerismo suscitou polêmica durante muitos anos<sup>62-70</sup>, e só mais recentemente sua existência em meio neutro foi comprovada por métodos espectroscópicos acurados<sup>70</sup> (NMR  $^1H$  à baixa temperatura e IV).

Um experimento adicional foi realizado. Os espectros de UV das hidrazonas 22 (R=H), 23 (R=NO<sub>2</sub>) e 26 (R=OCH<sub>3</sub>) foram medidos em MeOH puro e em uma mistura de MeOH-HOAc (Apêndice II): Os espectros de cada composto acima foram corridos em intervalos de tempo até 2 dias. Não houve variação detectável no caso de 22 e 23, porém no caso de 26, a adição de HOAc provocou um aumento na intensidade de absorbância da banda em 227 nm (AII-9).

Embora especule-se que um sistema como *Q*, onde a cadeia insaturada está conjugada com a 2,4-dinitroanilina seja responsável por uma maior absortividade molar que no caso de *F*, a questão do tautomerismo proposto só poderia ser esclarecida por uma análise de composição das bandas, ou através de outros métodos espectroscópicos.

O cromóforo 2,4-dinitroanilina apresenta absorções em 345, 336, 257 e 226.5 nm (EtOH)<sup>70</sup>.



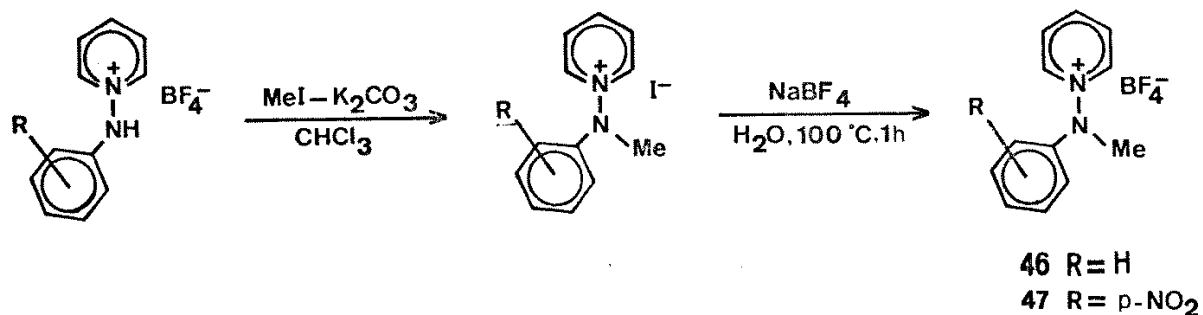
III) Sais de N-aminopiridínio dissustituídos no nitrogênio exocíclico

Na síntese dos sais N-dissustituídos de N-aminopiridínio foram exploradas as reações de diversas N-amilinas de piridina (geradas dos sais monossustituídos por ação de base) com diversos eletrófilos. Com exceção da nitração, o centro reacional foi sempre o nitrogênio exocíclico.

III.1) Resultados

III.1.1) Metilação

A metilação<sup>72</sup> de 35 e 36 foi executada com  $\text{CH}_3\text{I}$ , em presença de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (Experimento 3). Este procedimento não funcionou para 37, que foi recuperado quantitativamente. Os iodetos resultantes foram convertidos nos tetrafluorboratos por tratamento com solução aquosa saturada de  $\text{NaBF}_4$  (Esquema XIII). Os rendimentos obtidos estão na Tabela VI.



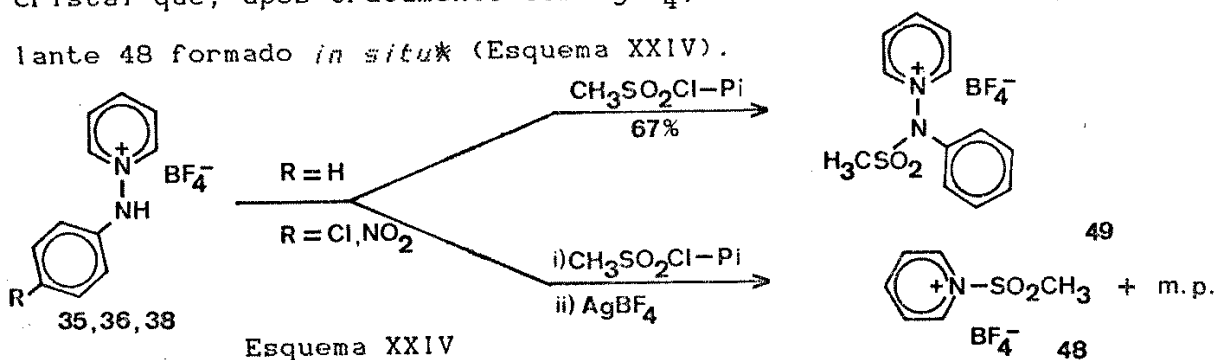
Esquema XIII

TABELA VI

| Substrato | Produto | Rendimento (BF <sub>4</sub> <sup>-</sup> ) |
|-----------|---------|--|
| 35        | 46      | 65%  |
| 36        | 47      | 22%  |
| 37        | --      | 0%   |

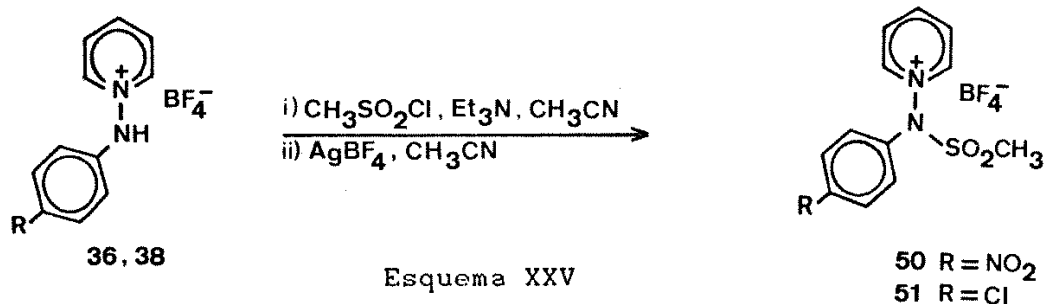
## III.1.2) Mesilação

35 pode ser mesilado para 49 em 67%, de maneira análoga à mesilação de álcoois, com CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl em piridina<sup>64a</sup>, sem necessidade de troca de ânions (Experimento 4) Este procedimento falhou para os casos de 36 e 38, quando o substrato inicial foi recuperado, ao lado de um cristal que, após tratamento com AgBF<sub>4</sub>, revelou-se como o agente mesilante 48 formado *in situ*\* (Esquema XXIV).



50 e 51 foram obtidos a partir de 36 e 38, usando-se uma base mais forte, seguida de tratamento com AgBF<sub>4</sub> em CH<sub>3</sub>CN (Esquema XXV, Experimento 5).

\* Tetrafluorborato de N-(metanosulfonyl)piridínio (48) libera piridina e CO<sub>2</sub> quando tratado com solução de NaHCO<sub>3</sub>, e mesila fenol em piridina-benzeno (CCD, vários sistemas de solventes).



O sal 50, como cloreto, mostrou-se muito suscetível à hidrólise. Este fato impede seu isolamento, desde que este é altamente higroscópico, e a água absorvida do ar é suficiente para reconduzi-lo à imina 36a, fortemente avermelhada.

Para a N-imina dinitrada 37a, esta variação no procedimento para a mesilação também não funcionou (mesmo em presença de AgBF<sub>4</sub>), e o composto de partida foi recuperado quantitativamente.

### III.1.3) Benzenosulfonação, Difenilfosfinilação, Benzoilação, Acetilação e Nitração de tetrafluorborato de N-(fenilamino)piridínio (35)

A benzenossulfonação de 35 procede produzindo 53% de 52 em piridina<sup>73</sup> ou 70% em meio aquoso alcalino (Schotten-Baumann)<sup>73</sup> (Experimento 6a,b).

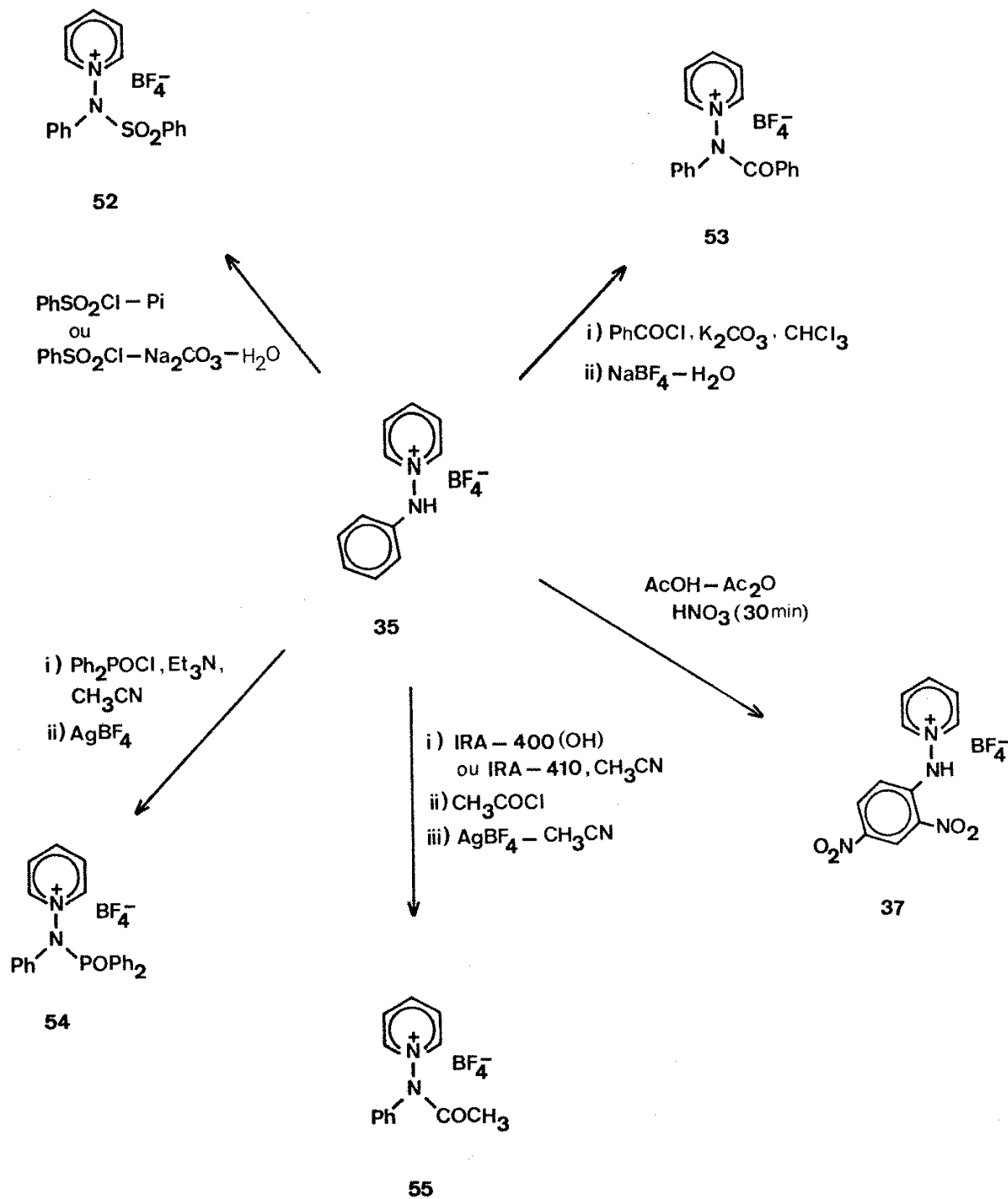
Reagindo com cloreto de benzoíla em presença de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e posterior troca de ânions em meio aquoso, 35 forneceu o derivado 53 (Experimento 7).

Sob o mesmo procedimento usado na mesilação de 36 e 38, incluindo tratamento com AgBF<sub>4</sub>, 35 e cloreto de difenilfosfinila resultaram em 54 (Experimento 8).

Após várias tentativas infrutíferas, a acetilação de 35 foi possível pelo tratamento com excesso de cloreto de acetila da N-imina gerada após eluição do sal em coluna de troca aniônica. A troca de ânions foi efetuada com  $\text{AgBF}_4$  em meio anidro, para resultar 55 (Experimento 9).

A nitração de 35, efetuada nas mesmas condições que para N-imina de piridina<sup>13b</sup> (Experimento 10) levou ao produto 36 (e 37), cuja identificação está baseada na similaridade de  $\text{p}f$  e dos espectros de IV e massa com o composto obtido a partir de 23 (e 24).

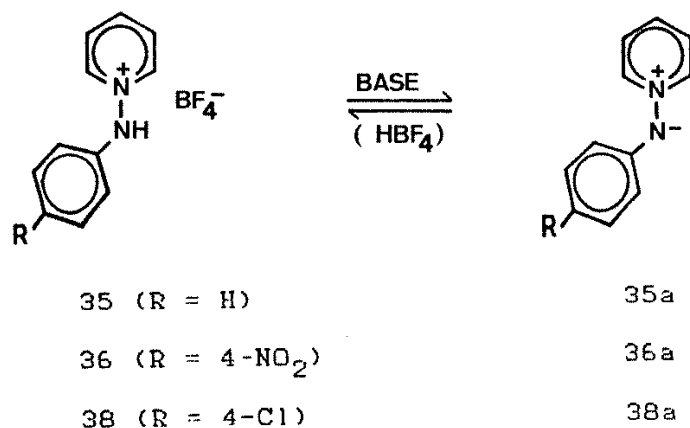
Os resultados deste ítem estão no Esquema XXVI



Esquema XXVI

### III.2) Discussão

As reações exploradas que conduziram à N-dissubstituição nas N-ariliminopiridinas refletem a ordem de nucleofilicidade dessas bases nitrogenadas geradas *in situ*:



Os rendimentos obtidos nas metilações de 35a, 36a e 37a (Tabela VI) com iodeto de metila podem ser interpretados dessa maneira. A força da base e o poder nucleofílico do nitrogênio exocíclico nessas N-ariliminas estão relacionados com a distribuição da carga negativa no substituinte arílico. Grupos retiradores de elétrons, à maneira dos C-ilídeos de piridínio<sup>32</sup>, diminuem a carga localizada no nitrogênio exocíclico, e estabilizam o composto.

De fato, as iminas 37a e 58a são sólidas, com pontos de fusão relativamente altos, ao passo que 35a, 36a e 38a são sólidos deliquescentes, escurecendo quando expostos ao ar.

Os resultados da mesilação de 35a, 36a e 38a corroboram os aspectos de nucleofilicidade acima, e relaciona também os graus de acidez dos prótons N-H nos sais 35, 36, 37 e 38\*.

Nos mesmos moldes da mesilação de 36 e 38, 35 pode ser fosfilado para 54, com rendimento de 42%. Esta eficiência parece ser favorecida pela adição rápida do cloreto de difenilfosfinila sobre a imina formada. Uma adição lenta leva à formação de um sólido relativamente estável, onde a trietilamina compete com 35a para resultar num aduto (provavelmente  $\text{Ph}_2\text{PON}^+\text{Et}_3\text{Cl}^-$ ) que é hidrolisado durante a extração para o ácido difenilfosfinílico. Neste experimento específico, a adição equimolar de  $\text{AgBF}_4$  regenerou o produto de partida 35 em 82%.

A benzenossulfonação e benzilação de 35 não ofereceram maiores problemas pelos métodos escolhido, salvo a necessidade da troca de ânions para o último processo.

O tratamento de 35 com anidrido acético, ou cloreto de acetila em piridina, conduziu à recuperação do produto de partida. Também tentativas de acetilação em meio heterogêneo ( $\text{CH}_3\text{COCl}$ ;  $\text{CH}_3\text{COCl}-\text{CHCl}_3-\text{K}_2\text{CO}_3$ ) foram infrutíferas, e o material de partida foi sempre recuperado. A extração do produto reacional em meio aquoso resultou invariavelmente sem sucesso, ou na recuperação de parte do produto de partida (66-100%).

---

\* Resultado coerente com os cálculos teóricos realizados (item V.3).

Porém, a acetilação de 35 foi possível após passagem do sal por uma coluna de troca iônica, e aparentemente o produto acetilado 55 pode ser obtido em meio anidro e não nucleofílico.

Estes resultados estão de acordo com a fácil hidrólise observada para o produto acetilado formado na ciclização de 32 (item II.3).

A reação de nitração ocorre de fato no anel arílico, em conformidade com os resultados descritos na literatura<sup>22</sup>, indicando a distribuição de carga negativa no substituinte aromático como fator determinante na obtenção do produto termodinâmico (item V.4).

Em todos os sais de piridínio sintetizados, a escolha do tetrafluorborato como ânion tem origem em três fatores. Sais orgânicos com  $\text{BF}_4^-$  como contra-íon raramente apresentam higroscopia, um fato comum nos haletos correspondentes (principalmente cloretos). Além disso, o tetrafluorborato caracteriza-se por ser essencialmente não nucleofílico, o que evita sua interferência em reações subsequentes que envolvam a formação de centros eletrofílicos sensíveis<sup>74</sup>.

A cristalização preferencial do tetrafluorborato foi realizada com sucesso sob concentrações altas de  $\text{NaBF}_4$  e aquecimento para provocar a solubilização dos haletos orgânicos em água. Uma alternativa utilizada com êxito em alguns casos foi a utilização de solução aquosa saturada de  $\text{Pb}(\text{BF}_4)_2$  em água ou mistura água-álcool. Nos substratos hidrolisáveis, a metátese com  $\text{AgBF}_4$  em  $\text{CH}_3\text{CN}$  soma este solvente aos álcoois, normalmente utilizados para efetivar a troca de ânions. Esta é a terceira vantagem dos tetrafluorboratos orgânicos: são mais solúveis que os haletos na maioria dos solventes; um fato corroborado nos derivados de N-aminopiridínio manipulados.

Em todos procedimentos de troca aniônica, os rendimentos foram satisfatórios.

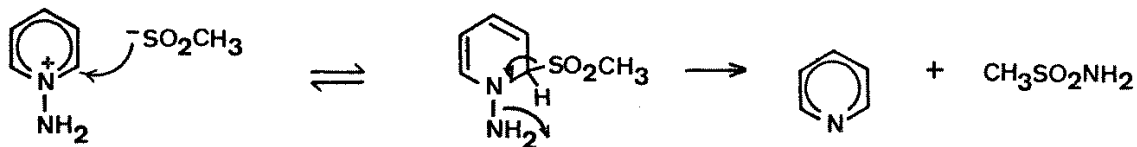
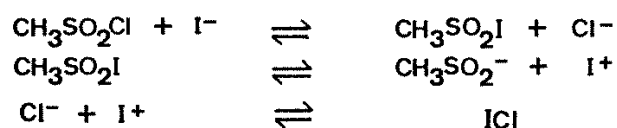


### III.3) Outros sais derivados de N-aminopiridíneo. Alquilação e Arilação de N-sulfoniliminas de piridina.

N-imina de piridina (5a), gerada a partir do iodeto de N-aminopiridíneo, pode ser arilsulfonada em bons rendimentos em solução aquosa e acetona<sup>12c,13b</sup> (63-84%). Porém, N-(metanosulfonil)imina de piridina 39a não pode ser preparada da mesma maneira.

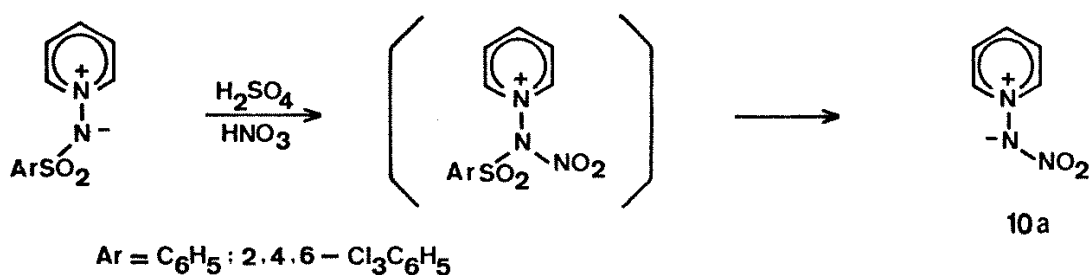
Katritzky e col.<sup>13b</sup> descrevem o isolamento do picrato correspondente a 39 em 28% após aquecimento prolongado do cloreto de N-aminopiridíneo em excesso de  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ . Abramovitch e col.<sup>12c</sup> descrevem a obtenção de 39a após mesilação da N-imina de piridina gerada *in situ* pelo método de Gols em 19%, após purificação em coluna de alúmina. O procedimento via 14 e hidrazina, descrito no ítem II.1 pode ser citado como o melhor deles em termos de rendimento. A hidrazona 28, após mesilação (como no Exp.2) foi ciclizada em seguida (como no Exp.1), resultando em 39% de 39a, após purificação em coluna de alúmina ou sílica. Da mesma maneira, N-tosilimina e N-benzoilimina de piridina foram obtidas em 68% e 72% de rendimentos, respectivamente.

Lunt<sup>75</sup> menciona que N-imina gerada do iodeto de N-aminopiridíneo não pode ser mesilada devido à metátese entre cloreto e o iodeto de mesila. Após redissociação, o ânion metanosulfonato liberado é nucleofílico o suficiente para efetuar uma adição ao substrato e promover a desaminação, com eliminação de metanosulfonamida :

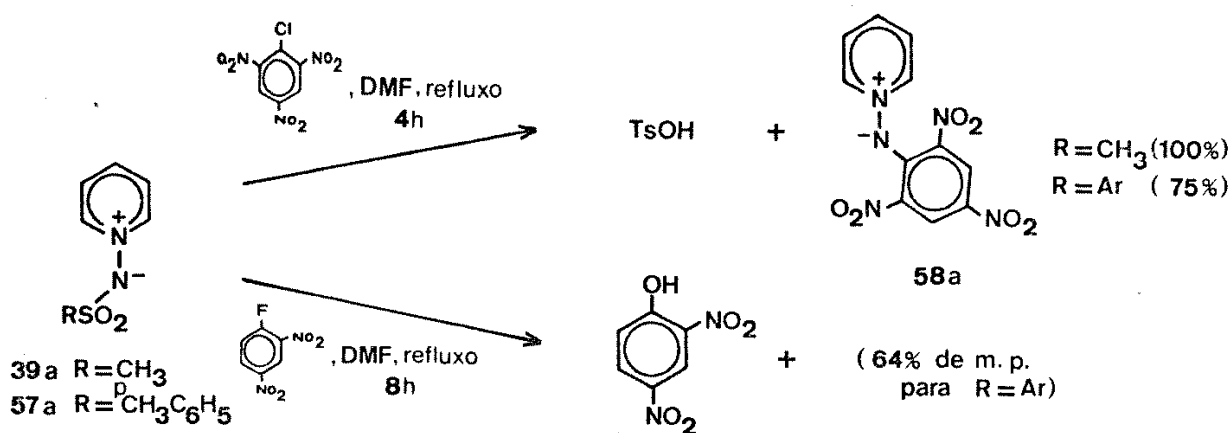


A proposição de Lunt está correta, desde que a mesilação do tetrafluorborato de N-aminopiridínio conduziu a 48% de 39a (Exp.11). O maior problema nesta reação parece ser a baixa atividade da N-imina de piridina como nucleófilo, uma vez que larga quantidade do agente mesilante 48 é isolado conjuntamente. O tetrafluorborato correspondente 39 é cristalizado em meio fortemente ácido (HBF<sub>4</sub>), e apresenta higroscopia.

Assim como as N-iminas carboxiladas e carboniladas de piridina as sulfoniliminas também são bases muito fracas (ítem I.1.3). Devido à baixa reatividade do nitrogênio nessas bases, existem poucos exemplos na literatura sobre ataque eletrofílico a este centro. Por exemplo, N-benzenosulfonilimina de piridina sofre N-nitração<sup>11b</sup>, seguida de perda do grupo sulfonila, para resultar na nitroimina 10a :



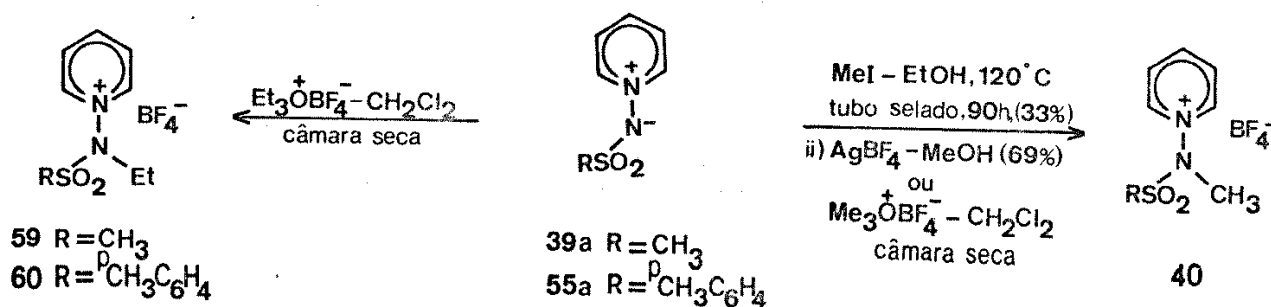
N-mesilimina e N-tosilimina de piridina (39a e 57a) comportam-se de maneira análoga, ao reagir com cloreto de picrila em DMF. O produto isolado em ambos os casos foi a picrilimina 58a (Esquema XXVIII) O grupo sulfonila provavelmente sofre hidrólise durante a extração do produto. Já a reação de 39a e 57a com 2,4-dinitrofluorbenzene em DMF não ocorre, e o produto de partida é recuperado, ao lado de 2,4-dinitrofenol, como produto de hidrólise daquele devido à umidade no solvente (Experimento 12a-b).



Esquema XXVIII

A exemplo de 37a, 39a e 57a também falharam em reagir com excesso de  $\text{CH}_3\text{I}$  à temperatura ambiente ou refluxo em  $\text{CHCl}_3$ . Abramovitch e col.<sup>76</sup> realizaram a N-metilação de bases correlatas com  $\text{CH}_3\text{I}$  em etanol a  $120^\circ\text{C}$ , num tubo selado e tempo prolongado. De fato, este procedimento funcionou para o caso de 39a, embora em rendimento moderado. Após troca de ânions com  $\text{AgBF}_4$ , 40 foi obtido e caracterizado (Esquema XXIX, Experimento 13).

Contudo, o melhor resultado foi obtido na metilação de 39a com o metilante de Meerwein, que produziu 40 quantitativamente. Também tetrafluorborato de trietiloxonio\* converteu 39a e 55a diretamente nos sais etilados em ótimos rendimentos<sup>76</sup> (Esquema XXIX, Experimento 14).



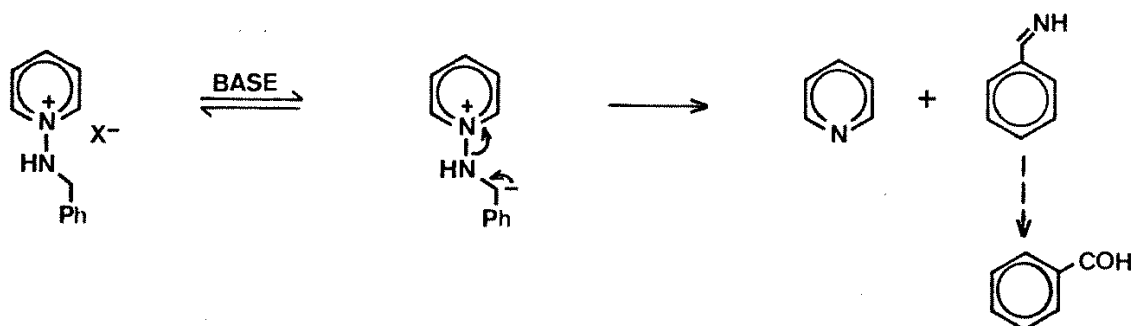
Esquema XXIX

A arilação fracassada das sulfonilimininas com 2,4-dinitrofluorbenzeno corrobora mais uma vez a baixa atividade nucleofílica dessas espécies, que é superada com um eletrófilo mais eficaz, como o cloreto de picrila<sup>77</sup>. A trinitrofenilimina 58a isolada tem sua estrutura sugerida por analogia com a literatura<sup>22, 74a</sup>. Deve resultar da hidrólise da sulfonamida no meio reacional não anidro, e eliminação do ácido sulfônico correspondente (detectado por CCD), num processo similar ao da obtenção de 10a na nitração de arilsulfonilimininas<sup>44b</sup>. O 2,4-dinitrofenol advém igualmente da hidrólise do 2,4-dinitrofluorbenzeno.

\* Preparado em conjunto, e outras vezes cedido pelo Dr. D. Patel

39a também não reagiu com cloreto de t-butila e presença de  $\text{AgBF}_4$  ou  $\text{AlCl}_3$ , sob refluxo, em  $\text{CH}_3\text{CN}$ , sendo isolados uma provável mistura dos reagentes no primeiro caso\* e o cloreto 39 no segundo (RMN  $^1\text{H}$ , IV, pf).

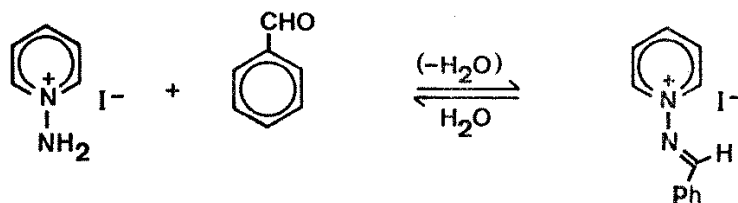
Adicionalmente, algumas tentativas de benzilação, de 5a sumarizadas na tabela do Experimento 15, foram executadas com catálise básica, seguida de troca de ânions *in situ*. Em todas as reações, os produtos foram extraídos com rendimentos muito baixos, e em nenhum caso foram identificados. A detecção por CG apontou basicamente a provável formação dos mesmos compostos em cada caso, embora em proporções diferentes. O anel piridínio, revelado prontamente por RMN  $^1\text{H}$  e IV, não foi observado em nenhum dos produtos. Com o uso de  $\text{NaH}$ , a detecção cromatográfica (CG) indicou a presença do benzaldeído ( $t_R = 3,21$  min). Estes fatos sugerem que o grupo benzila age como desaminante, em analogia ao que ocorre com N-benzilóxido de piridínio em meio básico<sup>78</sup>:



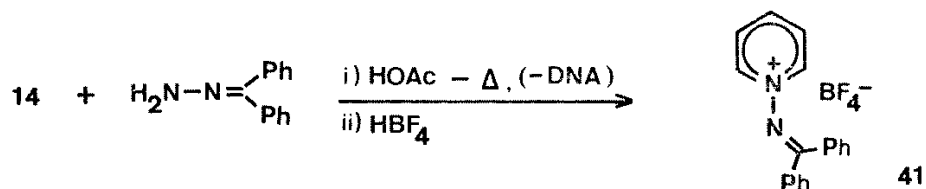
\* Suspeitou-se da formação de um complexo 39a- $\text{AgBF}_4$ , porém o mesmo sólido não se formou numa simples mistura de 39a e  $\text{AgBF}_4$ , sob resfriamento e tempo prolongado.

## III.4) Sais de N-iminopiridídio

Alguns exemplos de sais de N-(benzilideno)aminopiridíneo são descritos na literatura. Obtidos a partir da condensação de sais de N-aminopiridíneo e benzaldeídos<sup>7a,b</sup> a hidrólise do produto reverte a reação para os compostos de partida:



No presente trabalho, encontramos que sais do tipo acima são passíveis de obtenção via clivagem do sal de Zincke, onde uma hidrazona substitui uma hidrazina no Esquema II. Dessa maneira, o sal 41 pode ser obtido em bom rendimento mediante adição da hidrazona da benzofenona a 14 e posterior ciclização (Esquema abaixo, Experimento 1).



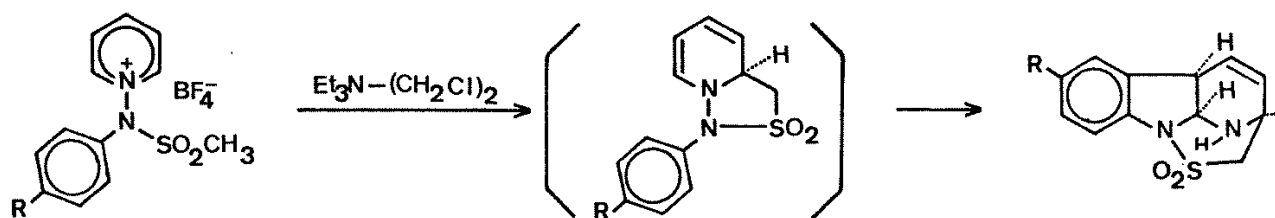
41 não está descrito na literatura, embora a condensação de sais de N-aminopiridíneo com cetonas, produzindo compostos análogos já seja mencionada<sup>7a</sup>.

Este tipo de composto é estável a ácidos, e de fato 41 mostrou-se inerte quando tratado com ácido trifílico, e também com  $\text{Et}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ . Porém, algumas tentativas de solvólise de 41 em etileno-glicol ou DMSO resultaram no isolamento da benzofenona (RMN <sup>1</sup>H, IV, massa).

IV) REARRANJO [3,3] EM SAIS DE N-(ARIL)N-(METANSULFONIL)AMI-  
NOPIRIDÍNIO

IV.1) RESULTADOS

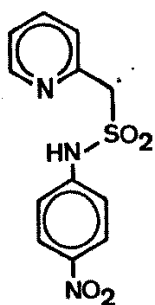
O tratamento dos tetrafluorboratos 49, 50 e 51 com trietilamina em solventes não aquosos resultou em intermediários 1,2-dihidropiridínicos, onde a rearomatização é bloqueada. Um rearranjo díaza-Cope [3,3] é então provocado para resultar os tetraciclos 61, 62 e 63, como abaixo (Experimento 16a-c):



49 R = H  
50 R = NO<sub>2</sub>  
51 R = Cl

61 R = H  
62 R = NO<sub>2</sub>  
63 R = Cl

No caso de 50 (R = NO<sub>2</sub>), um segundo produto foi isolado da mesma reação, cuja estrutura foi identificada como 2-[N-(p-nitrofenil)sulfonilamido]metilpiridina 64:



64

Os rendimentos da reação de produção de 61 foram tomados em vários solventes:

|                                   |     |
|-----------------------------------|-----|
| Acetona                           | 15% |
| CH <sub>3</sub> CN                | 31% |
| DMF                               | 45% |
| (CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub> | 60% |

Os dados físicos e espectroscópicos para os compostos 61 a 64 estão no Apêndice I, e alguns de seus espectros estão no Apêndice II.

A caracterização e identificação destes compostos está baseada principalmente nos dados espectroscópicos de alta resolução obtidos para 61, e nas reações subsequentes com 61 e 63 (N-etilação, redução; próximo ítem). A confirmação final da estrutura de 61, e por conseguinte dos correlatos 62 e 63, foi obtida por difração de Raios-X, cuja projeção está no Apêndice I (AI-8).

61 incorpora um sistema tetraidro- $\alpha$ -carbolina fundido nas posições 2 e 9 a um anel 1,1-dióxido-1,2,4-tiodiazínico em forma de barco, onde todas as junções são *cis*. O espectro de IV de 61 mostra bandas para N-H (3340 cm<sup>-1</sup>) e SO<sub>2</sub> (1335 e 1140 cm<sup>-1</sup>). O espectro de massa tem picos correspondentes a m/e 248 (M<sup>+</sup>; 41%), 184 (M<sup>+</sup> - SO<sub>2</sub>, 2%) e 169 (M<sup>+</sup> - SO<sub>2</sub> - 15, 100%).

O espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz auxiliado com experimentos de dupla irradiação) mostra prótons aromáticos correspondentes ao anel aromático<sup>79</sup>, entre 7,33 e 7,07 ppm (AII-21 até AII-21g).

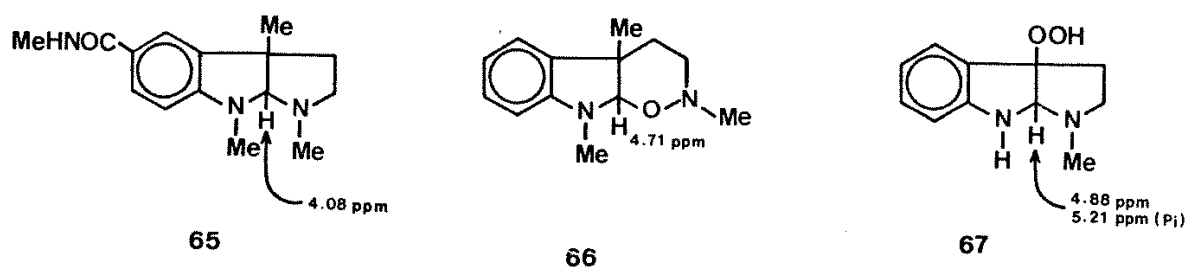
Um conjunto de picos definidos aparece na região olefínica, causado por absorções dos prótons da dupla ligação (5,98 e 5,76 ppm) e



do próton ligado ao carbono entre os dois átomos de nitrogênio (5,70 ppm). Segundo a numeração dos prótons no Apêndice 1, o ângulo diédrico previsto pela equação de Karplus entre os prótons H<sub>1</sub> (5,70 ppm) e H<sub>2</sub> (3,86 ppm) é 22° (6,8 Hz, fusão cis)<sup>54\*</sup>.

Alguns sistemas cíclicos que possuem um carbono flanqueado por dois nitrogênios, ou um nitrogênio e um oxigênio, também são descritos. Assim, o próton metínico correspondente à H<sub>1</sub> nos alcalóides fisostigmina (65), geneserina (66)<sup>84a</sup> e o peróxido 67<sup>82</sup>, aparecem em 4,08, 4,71 e 4,88 ppm (em CDCl<sub>3</sub>), respectivamente. H<sub>1</sub> em 62 (5,70 ppm) e 63 (5,60 ppm) também estão desblindados com intensidades próximas.

Também como característico em estruturas rígidas, os prótons metilênicos H<sub>12</sub> e H<sub>13</sub> aparecem na região alifática (3,78 e 3,14 ppm, J = 13,5 Hz, acoplamento geminal, < H-C-H = 109°)<sup>54</sup>.



Também as absorções em RMN <sup>13</sup>C dos carbonos metínicos de 61 (77,9 ppm, CDCl<sub>3</sub>) e 65 (98,1 ppm) ocorrem em regiões próximas<sup>83</sup>, contudo o centro saturado mais desprotegido pertence ao sistema metilnodiamina.

---

\* Para o cis-2,3-dihidro,2,3-dimetilindol, o próton correspondente a H<sub>2</sub> em 61 absorve em campo mais forte (2,88 ppm)<sup>80</sup>.

#### IV.2) CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA DOS PRODUTOS OBTIDOS

Sob agitação com excesso de MeI (24h, Tamb), 61 forneceu rendimento muito baixo de um sólido amarelado que incorpora o grupo metila (espectro de massa), é insolúvel em  $\text{CHCl}_3$ , e fornece precipitado amarelo com solução de  $\text{AgNO}_3$  em acetona-álcool\*. A fração solúvel em  $\text{CHCl}_3$  resulta na recuperação de ~90% do material de partida.

Com um eletrófilo mais ativo, como o tetrafluorborato de trietiloxônio, 61 foi etilado em ótimo rendimento para o sal 69, que, após lavagem com solução aquosa alcalina e extração com  $\text{CHCl}_3$ , produziu a amina terciária 70 (Experimento 17).

A acetilação de 61 resultou 68 em 72% com uso de  $\text{AcCl}$ , após tratamento do substrato com  $\text{NaH}$  em THF (Experimento 18).

O composto 61 mostrou-se muito resistente à ação de vários oxidantes, sendo recuperado muitas vezes no meio reacional\*\*.

-----

\* pf 188-190 °C (não corrigido). IV (KBr): 3500-3400(l), 3000(l), 2800, 2730, 1695, 1665, 1490, 1445, 1410, 1335, 1155, 1085, 920, 775, 625  
 Massa : m/e 263, 262, 254, 248, 198, 197, 185, 184, 169, 168, 156, 130, 128, 127

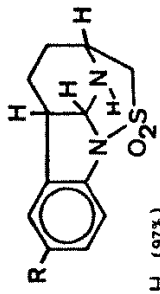
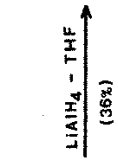
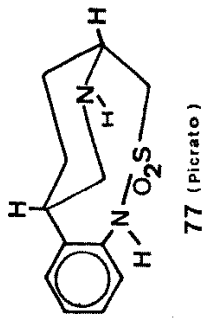
\*\* Foram testados cloranil em vários solventes<sup>84a,b</sup>, NBS<sup>84c</sup> e  $\text{KMnO}_4$  em benzeno-éter de coroa<sup>84d</sup>. O único resultado foi obtido com  $\text{KMnO}_4$  (adição progressiva) em  $\text{H}_2\text{O}$ -MeOH, após 10 dias de refluxo, porém os produtos não foram determinados.

Frente à redução, contudo, o sistema N-CH-N presente nos tetraciclos confere aos derivados de 61 uma suscetibilidade especial. Assim, 61, 63 e 70 sofrem clivagem redutiva quando tratados com hidretos metálicos ( $\text{LiAlH}_4$  em THF, e  $\text{NaBH}_4$  ou  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  em MeOH-THF), para resultar em 73, 74 e 76, respectivamente (Esquema XXX).

A hidrogenólise catalítica de sistemas N-CH-N (como na aldol-triiperidina<sup>85</sup>, com  $\text{H}_2, \text{Ni-Ra}$ ), ou N-CH-O ( $\text{Pt, H}_2$ )<sup>82</sup>, também provoca clivagem semelhante. Porém, o sistema presente em 61 e 63 resiste ao tratamento com Níquel de Raney em atmosfera de hidrogênio. Nestas condições, apenas a hidrogenação da dupla ligação ocorre como única reação em 61 e 63.

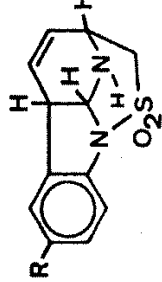
Estes resultados, como também a N-etilação, estão no Esquema XXX. O procedimento para a clivagem com hidretos está resumida no Experimento 19, e para a hidrogenação catalítica no Experimento 20. Os dados físicos e espectroscópicos para os compostos obtidos estão no Apêndice I.

O aspecto mais singular na identificação espectroscópicas dos produtos de redução localiza-se na determinação do sítio reacional. As mudanças nas feições dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  na região entre 4,5 - 6,0 ppm são claramente indicativas dessas transformações. Assim, após a hidrogenação, desaparecem os picos correspondentes aos prótons olefínicos, restando apenas o sinal de  $\text{H}_1$ . Similarmente, após a clivagem redutiva, os picos remanescentes são aqueles gerados pelos prótons da dupla ligação  $\text{H}_9$  e  $\text{H}_{10}$ .

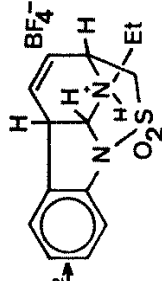
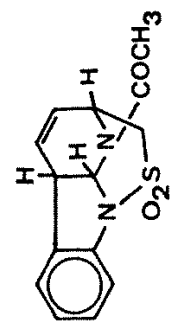
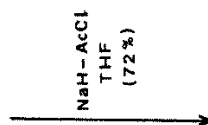


71 R=H (97%)  
72 R=Cl (60%)

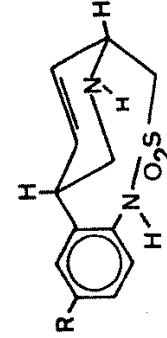
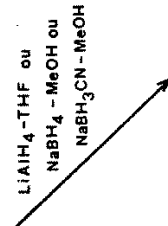
$\xrightarrow[\text{EtOH}]{\text{H}_2, \text{Ni-Ra}}$



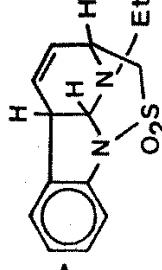
61 R=H  
63 R=Cl



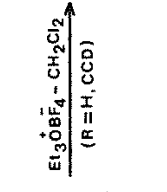
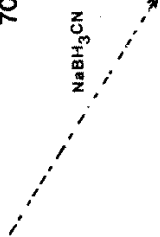
69



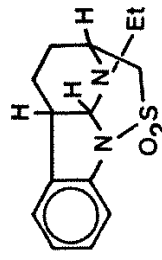
73 R=H (46%)(Picrato)  
74 R=Cl (64%)



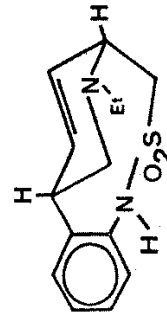
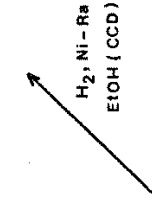
70



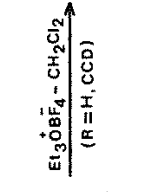
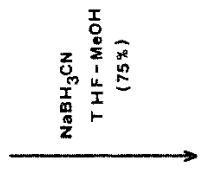
76



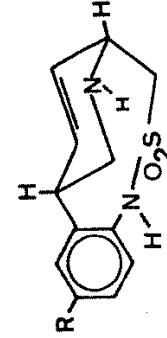
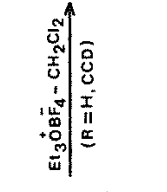
75



76



76



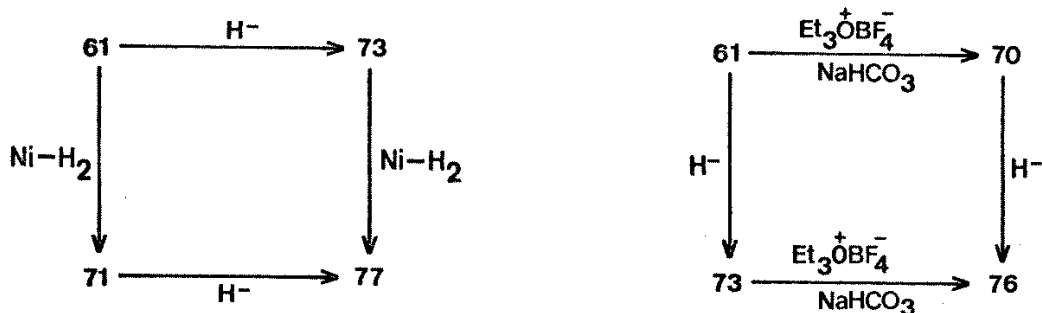
73 R=H (46%)(Picrato)  
74 R=Cl (64%)

A direção da clivagem redutiva em 61 está determinada com base nas propriedades espectrais de 73 [IV : 3380 (N-H), 1320, 1130  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{SO}_2$ )] e por analogia com a clivagem de sistemas similares<sup>86</sup>. A direção oposta, onde o núcleo indólico persiste, também é conhecida<sup>84b,82</sup>.

Outra característica destes compostos de 9 membros é a existência de duas (ou mais) conformações em solução, sugerida pelos espectros de RMN  $^1\text{H}$  de 73 e 76 e RMN  $^{13}\text{C}$  de 76 (discussão no Apêndice I-14). Ambos compostos foram estabilizados como os picratos correspondentes, por tratamento com ácido pícrico 10% em EtOH, e 73 forneceu análise elementar satisfatória (AI-15, AI-16 e AI-17).

Numa comparação entre os hidretos utilizados,  $\text{LiAlH}_4$  mostrou-se superior em vários aspectos : rapidez da reação, rendimentos obtidos e facilidade de purificação do produto. A redução das aminas secundárias 61, 63 e 71 é bloqueada depois de algum tempo, com a mancha correspondente ao produto de partida em CCD permanecendo inalterada após dias. Isto é devido à formação competitiva do ânion no nitrogênio secundário, que desativa o ataque nucleofílico do hidreto ao carbono  $\alpha$ ; fato reforçado pela clivagem mais rápida e eficiente de 70 e 75.

Adicionalmente, as interconversões A e B abaixo, foram rapidamente conferidas através de CCD, IV e RMN (Experimento 21) :



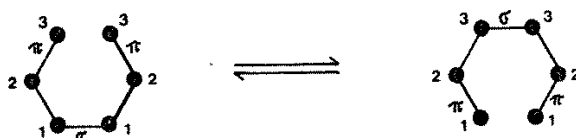
Já o composto acetilado 68 mostrou-se resistente à redução com hidretos, mesmo sob o tratamento prolongado (até 7 dias) e progressivo com  $\text{LiAlH}_4$  em THF (monitorado por CCD, 90% recuperado).

### IV.3) DISCUSSÃO

#### IV.3.1) Rearranjo sigmatrópico [3.3]

O rearranjo molecular térmico em sistemas 1,5-hexadienos foi descoberto por Cope<sup>87</sup> e está incluído na categoria geral de reações sigmatrópicas [3.3]; onde também inserem-se outras variantes do mesmo rearranjo (quando os substratos possuem heteroátomos: oxi-Cope, aza-Cope, etc).

A ordem [i,j] do rearranjo, conforme definido por Woodward e Hoffmann<sup>88</sup>, refere-se à extensão da migração da ligação  $\sigma$  ao longo do sistema  $\pi$ , durante o processo de reorganização molecular<sup>89</sup>:



O rearranjo [3.3] pode ser entendido como a interação de dois "componentes", que possuem os orbitais de fronteira com simetria apropriada. Esses dois componentes podem ser compreendidos como dois radicais alílicos, onde cada sistema  $3\pi$  está disperso sobre três átomos de carbono<sup>90</sup>.

No diagrama de Huckel (Figura 1),  $\Psi_2$  descreve o SOMO\* no sistema alílico. Neste caso, este orbital está preenchido com 1 elétron.

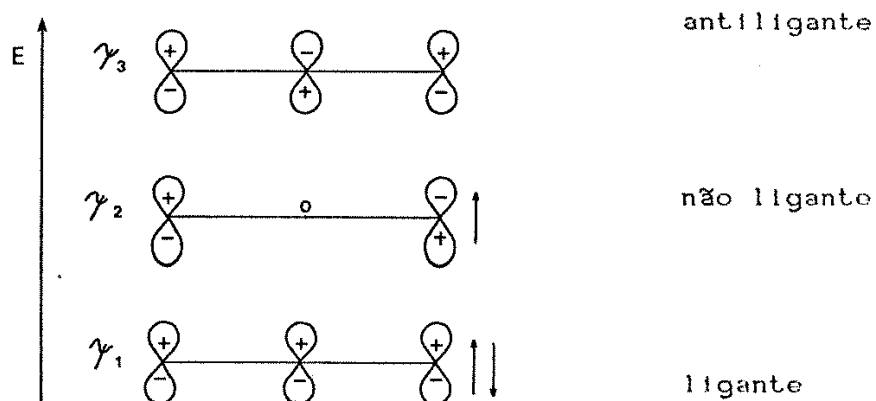


Figura 1

Desta maneira, no estado de transição, as fases relativas dos orbitais alílicos são mantidas de modo que a formação da nova ligação e a ruptura da ligação anterior ocorram na mesma face do sistema orbital reagente (Figura 2).

---

\* *Single Occupied Molecular Orbital*: O.M. ocupado por único elétron. Orbital fronteira de um radical<sup>60c</sup>.

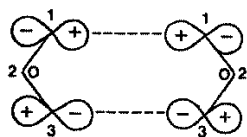
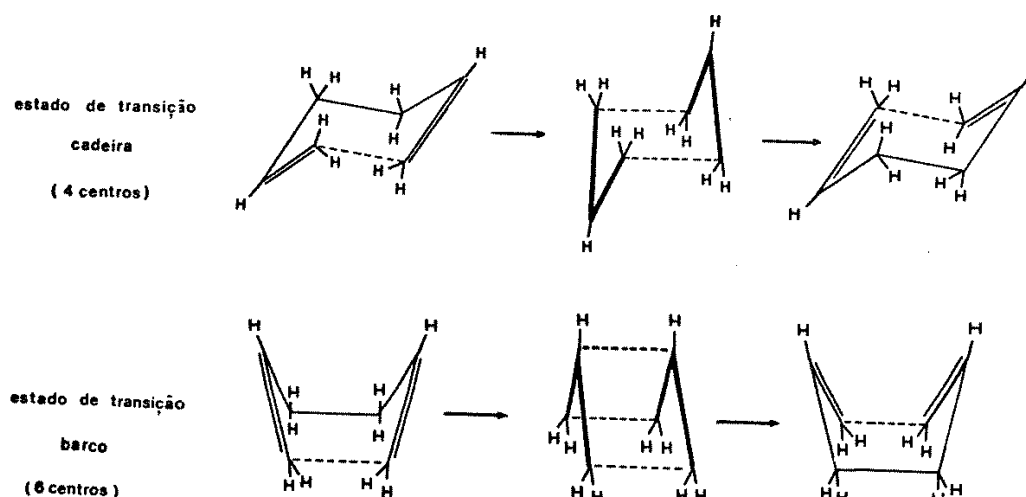


Figura 2

Na terminologia de Woodward e Hoffmann, esta interação é classificada de *suprafacial* e pode ser notada do ponto de vista orbital como uma reação  $\pi^2 + \sigma^2 + \pi^2$ , onde o índice numérico representa os elétrons envolvidos nos tipos de orbitais especificados para o sistema reagente<sup>91</sup>.

Numa clássica investigação estereoquímica do rearranjo de Cope, Doering e Roth<sup>92</sup> concluíram que o estado de transição cadeira (4 centros) é favorável em relação ao barco (6 centros) por uma energia de ativação  $\geq 5,7$  Kcal/mol. Poucas exceções existem onde os rearranjos de Cope observados passam por intermediários de 6 centros<sup>93</sup>. Através de cálculos teóricos, Fukui<sup>94a</sup> e Dewar<sup>94b</sup> chegaram à conclusões análogas:

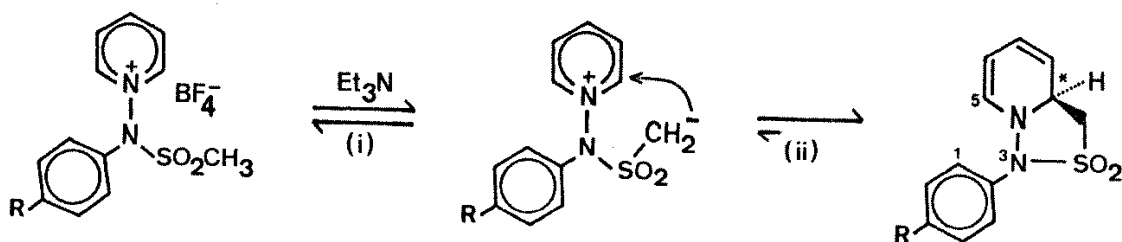




#### IV.3.2) Mecanismo de formação de 61, 62 e 63

A formação de 61, 62 e 63 a partir de 49, 50 e 51, envolve as várias etapas abaixo:

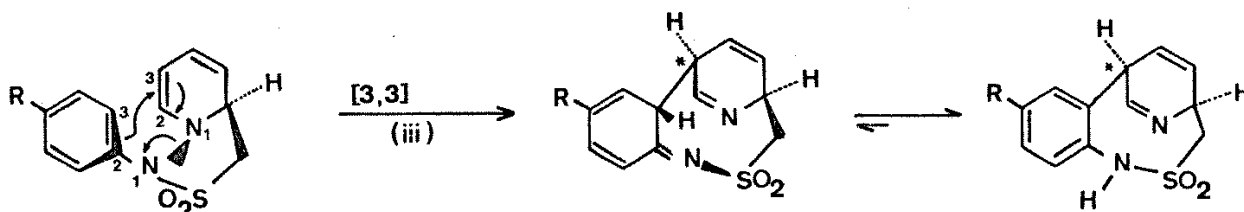
(I) Formação do carbânion no grupo metanosulfônico pela ação da base:



criação de centro quiral

(II) Adição nucleofílica intramolecular do carbânion ao sistema  $\alpha$ -imínio, e formação do intermediário 1,2-dihidropiridínico, com quebra da aromaticidade. Como resultado, a reibridização dos átomos de nitrogênio e C  $\alpha$  do anel, através da formação de um novo ciclo, provoca uma mudança drástica na geometria molecular. O anel 1,2,3-tiodiazina formado é largo e flexível, e uma certa mobilidade do anel arila é permitida.

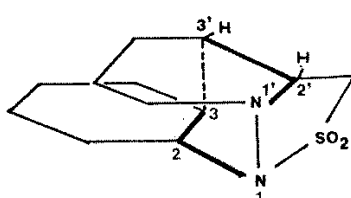
(III) A interação intramolecular HOMO-LUMO do sistema 1,5-diaza-alfílico atinge o nível ligante entre os carbonos terminais do sistema, e um rearranjo [3,3] suprafacial é provocado em condições muito suaves de reação:



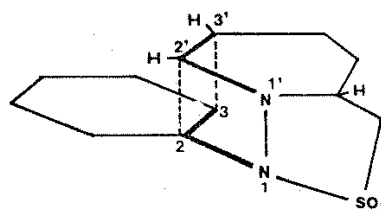
formação de centro quiral

A partir disto, a rota sintética imita a síntese de Fisher para indóis, que passa pelo intermediário ene-hidrazina<sup>69</sup>, já citado (item 11.5). Um segundo centro quiral é formado, e a estereoquímica relativa ao primeiro centro é definida como *cis*\*.

A preferência do sistema em passar por um intermediário de 4 centros (cadeira) ou 6 centros (barco), é função da energia envolvida no deslocamento em plano paralelo do núcleo fenílico em relação ao anel piridínico. Este movimento está condicionado à certa inversão do nitrogênio da sulfonamida, e por isso, à rigidez do sistema tricíclico:



4 centros



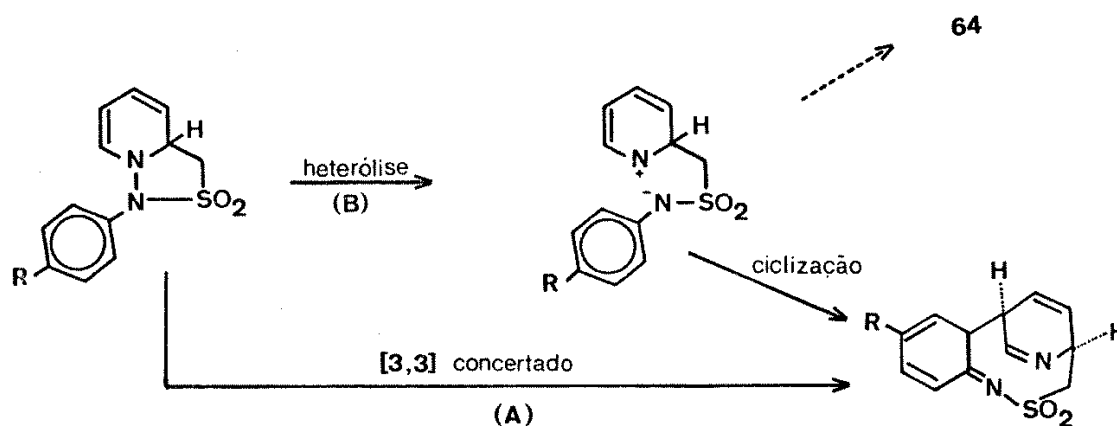
6 centros

---

\* Os rearranjos de Claisen análogos em éteres alílicos cíclicos requerem que a nova ligação C-C seja formada *cis* à ligação C-O original<sup>95</sup>.

Embora o intermediário em forma de barco seja preferido em sistemas acíclicos, não é possível uma extensão desta previsão para o caso do intermediário 1,2-dihidropiridínico bastante rígido gerado.

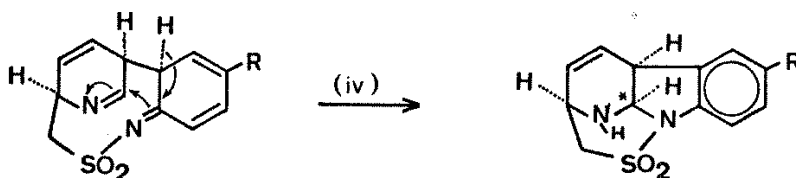
Ainda não é possível definir-se se o rearranjo desta etapa (III) é concertado (rota A) ou passo a passo (rota B). A sulfonamida isolada no caso do nitroderivado argumenta em favor de certa participação da heterólise N-N (rota B) no mecanismo do rearranjo\*:




---

\* É conhecido também que grupos retiradores de elétrons em para no anel arila decrescem a velocidade dos rearranjos de Claisen em compostos similares<sup>96</sup>.

(iv) Adição nucleofílica do nitrogênio à função imina remanescente do anel piridínico; que pode ocorrer antes da transferência de prótons, assistida pela rearomatização do anel arílico:



criação de centro quiral

O terceiro centro quiral é criado; também *cis* aos outros centros já existentes, determinado pela rigidez do sistema. A estereoquímica relativa final é então determinada no primeiro estágio (i), com o ataque nucleofílico do carbânion ao anel piridínio. A síntese total é por isso racêmica.

Os rearranjos sigmatrópicos, por se tratarem de reações concertadas e independente da maioria dos fatores que normalmente influem em reações de multi-etapas, já foram classificados como "reações sem mecanismo"<sup>74</sup>. Uma das suas características é a independência que mantém em relação ao solvente utilizado<sup>77</sup>. Os diferentes rendimentos na obtenção de 61, de acordo com a polaridade do solvente, dizem respeito, portanto, à estabilização de intermediários outros, como a imina subsequente ou mesmo o carbânion antecedente ao rearranjo.

#### IV.4) CONCLUSÕES

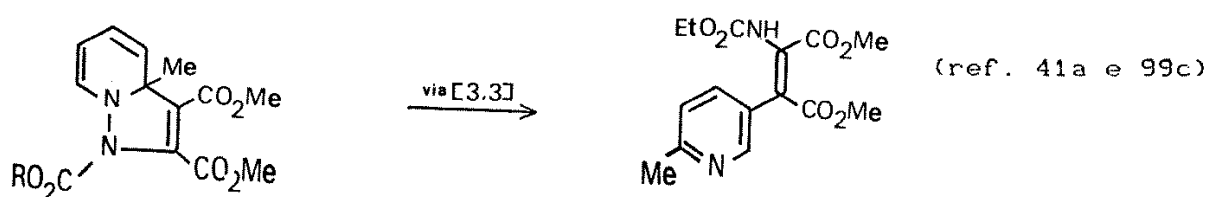
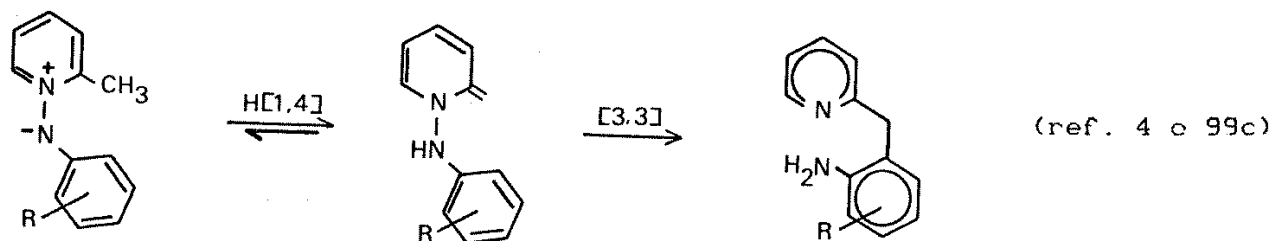
O grupo fenilamino do substrato original transforma-se em um anel indolina. Este fato revela como perspectiva sintética, a síntese de indolinas e indóis usando-se sais de N-arilaminopiridínio como precursores. Até o presente momento, este parece ser o único exemplo descrito deste tipo específico de transformação nestes compostos<sup>33</sup>. Os substratos não apresentam muitas dificuldades para serem sintetizados, e as condições de reação utilizadas são extremamente brandas.

É interessante notar que os sistemas  $\alpha$ -carbolínicos gerados são bem menos frequentes que os isoméricos  $\beta$ , além de polifuncionais. O sistema de junção N-CH-N está presente em vários alcalóides e antibióticos naturais<sup>5298</sup>, que apresentam atividades farmacológicas.

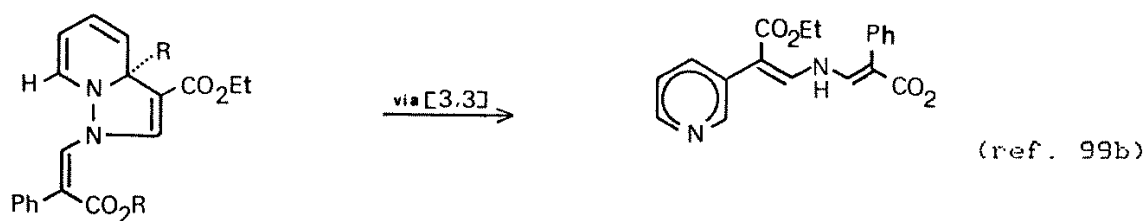
Quanto ao aspecto mecanístico, o rearranjo [3.3], a partir dos resultados aqui expostos, somam formalmente mais um caminho sigmatrópico aos já descritos para sistemas diidropiridínicos.

Embora este trabalho descreva pela primeira vez um rearranjo deste tipo em sais de piridínio<sup>33</sup>, alguns exemplos existentes na literatura sobre este tópico podem perfeitamente traduzir rearranjos do mesmo tipo.

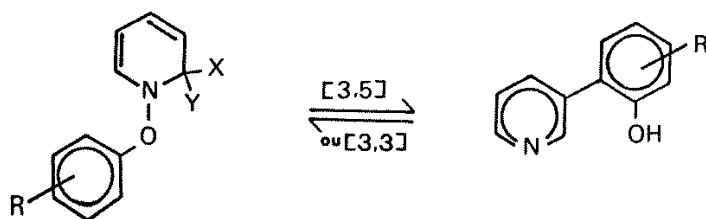
Por exemplo, os esquemas XI (pág.15) e XIV (pág.17) poderiam incluir este caminho sigmatrópico como alternativa às espécies ionizadas propostas (com maior energia de formação).



Analogamente:



Outros casos, descritos como rearranjos [3.5], podem também ser visualizados como rearranjos [3.3]:



(X = H, Y = N<sub>3</sub> : ref. 99a)

V) ASPECTOS TEÓRICOS DA ESTRUTURA E REATIVIDADE DE N-IMINAS  
DE PIRIDINA E SAIS DE N-(ARILAMINO)PIRIDÍNIO

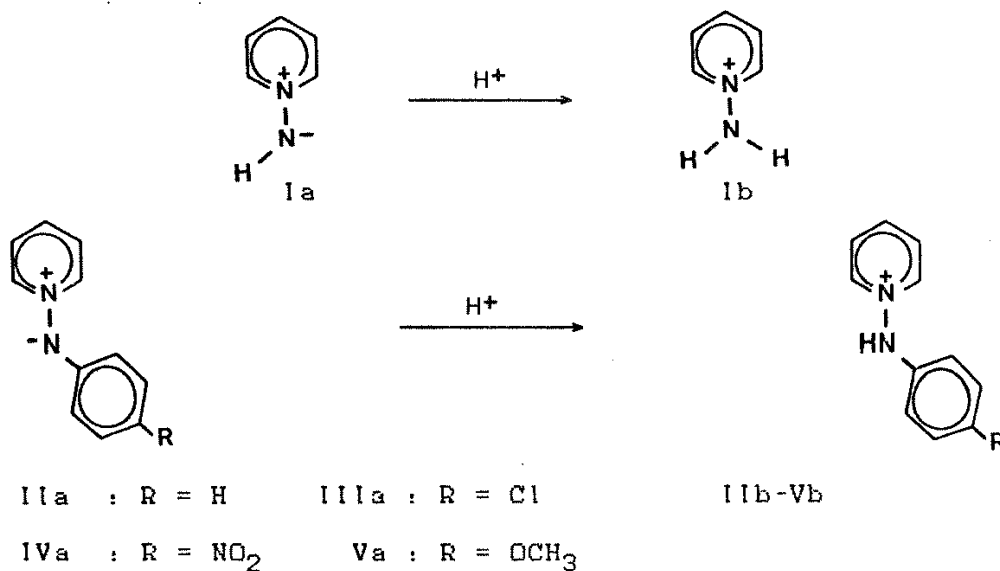
V.1) INTRODUÇÃO

N-imina de piridina (Ia), N-fenilimina de piridina (IIa), N-(p-clorofenil)imina de piridina (IIIa), N-(p-nitrofenil)imina de piridina (Va), N-(p-metoxifenil)imina de piridina (Va) e os cátions resultantes da protonação destas espécies (Ib, IIb, IIIb, IVb e Vb respectivamente) foram os compostos estudados, utilizando-se o método MNDO (*Modified Neglect of Differential Overlap*)<sup>104</sup>.

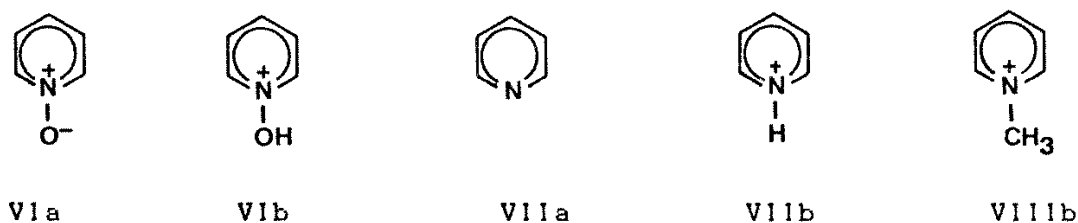
Os cálculos, efetuados com otimização de todos os parâmetros geométricos, forneceram as informações abaixo:

|                                      |  |             |
|--------------------------------------|--|-------------|
| Calor de formação ( $\Delta H_f^0$ ) |  |             |
| Potencial de ionização (PI)          |  | Tabela VII  |
| Momento de dipolo                    |  |             |
| Comprimentos e ângulos de ligações   |  | Tabela VIII |
| Distribuição eletrônica              |  | Tabela IX   |
| (carga eletrônica líquida)           |  |             |
| Energias dos orbitais moleculares e  |  |             |
| coeficientes de Orbitais Atômicos    |  | Tabela X    |
| nos Orbitais Moleculares             |  |             |

Investigou-se os efeitos observados no anel piridínio em função da passagem da espécie lídeo para sal de piridínio, através da protonação do nitrogênio imínico, para as espécies abaixo:



Os mesmos cálculos foram realizados para N-óxido de piridina (VIa-b), para a piridina (VIIa-b) e para o cátion 1-metilpiridínio (VIIIb).



## V.2) RESULTADOS

As informações mais pertinentes estão nas Tabelas VII-X. A Figura 3 mostra algumas projeções das moléculas de IVa, Va e Vb\*

\*Segundo programa desenvolvido pelo Prof. Pedro A.M. Vazquez (UNICAMP)



TABELA VII - CONSTANTES FÍSICAS ELETRÔNICAS PARA OS DIVERSOS PRODUTOS DE QUATERNARIZAÇÃO DA PIRIDINA (VIIIa)

|                                    | Ia    | IIa   | IIIa | IVa   | Va   | VIa  | VIIa | Ib    | IIb   | IIIb  | IVb   | Vb    | VIb   | VIIb  | VIIIb |
|------------------------------------|-------|-------|------|-------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| $\Delta H^{\circ f}$<br>(kcal/mol) | 75.10 | 100.4 | 92.7 | 111.2 | 61.4 | 41.9 | 25.9 | 209.9 | 236.4 | 231.9 | 260.1 | 197.7 | 185.0 | 184.7 | 185.1 |
| PI(ev)                             | 8.00  | 7.91  | 8.15 | 8.22  | 7.85 | 8.77 | 9.69 | 15.2  | 12.8  | 12.8  | 13.5  | 12.0  | 15.3  | 15.2  | 15.0  |
| Momento de<br>Dipolo (D)           | 2.55  | 2.80  | 4.57 | 10.5  | 2.95 | 3.91 | 1.99 | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     |

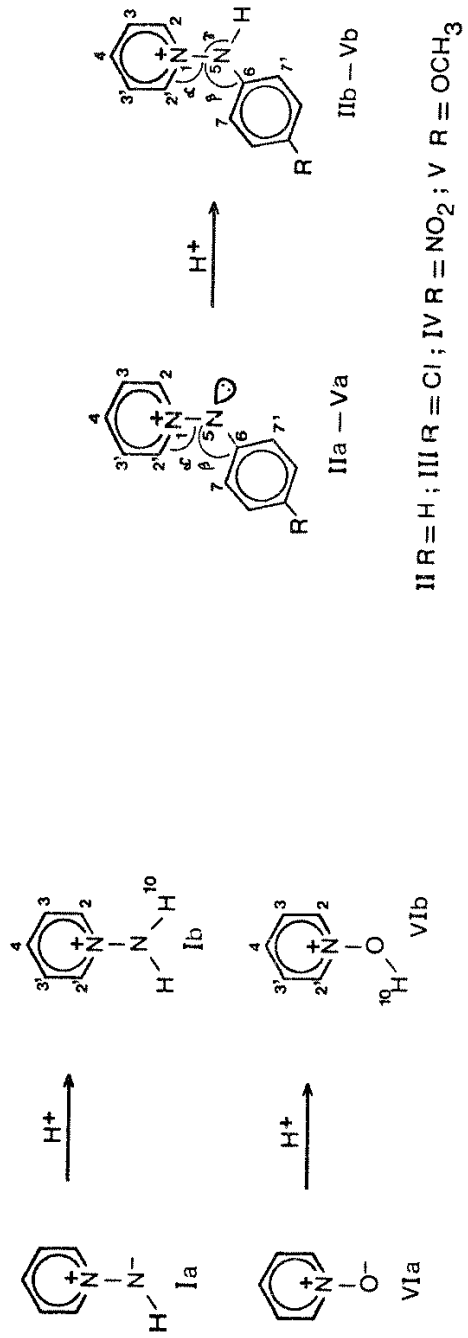


TABELA VIII - COMPRIMENTOS E ÂNGULOS DE LIGAÇÕES PARA N-ÓXIDO, N-IMINA E N-ARILIMINAS DE PIRIDINA E PRODUTOS PROTONADOS  
CORRESPONDENTES

|                       | Ia     | IIa     | IIIa    | IVa     | Va      | VIa     | Ib      | IIb     | IIIb    | IVb     | Vb      | VIb   |
|-----------------------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---|
| $r_{N_1-N_5(O)}$ (Å)  | 1.2900 | 1.3970  | 1.3005  | 1.3191  | 1.3012  | 1.22816 | 1.3903  | 1.4034  | 1.4034  | 1.3997  | 1.4063  | 1.32253   |
| $r_{N_1-C_2}$ (Å)     | 1.4058 | 1.4028  | 1.4008  | 1.3967  | 1.4012  | 1.40268 | 1.3984  | 1.3969  | 1.3959  | 1.3968  | 1.3936  | 1.40065   |
| $r_{N_1-C_2'}$ (Å)    | 1.4109 | 1.4127  | 1.4111  | 1.4039  | 1.4095  | 1.40864 | 1.3891  | 1.3631  | 1.3889  | 1.3900  | 1.3879  | 1.39959   |
| $\alpha$              | 115.8° | 113.9°  | 114.2°  | 113.7°  | 113.5°  | 120.5°  | 115.0°  | 114.3°  | 114.3°  | 114.3°  | 114.2   | 118.7°  |
| B                     | 122.5° | 121.5°  | 120.9°  | 123.4°  | 122.0°  | -       | 109.9°  | 114.7°  | 114.9°  | 115.0°  | 114.7°  | 111.2°  |
| Y                     | -      | -       | -       | -       | -       | -       | 109.8°  | 108.1°  | 108.2°  | 108.3°  | 108.0°  | -   |
| $\chi_{C_6N_5N_1C_2}$ | 180.1° | -175.4° | -165.7° | -155.3° | -188.8° | -       | -122.8° | -113.0° | -118.1° | -118.1° | -118.1° | 94.2°<br>(C <sub>4</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> H) |
| $\chi_{C_2C_6N_5N_1}$ | -      | -113.9° | -110.6° | -152.0° | -63.0°  | -       | -121.3° | -103.2° | -103.2° | -103.3° | -103.2° | -   |

TABELA IX - CARGA ELETRÔNICA LÍQUIDA NO ANEL PIRIDÍNIO EM N-ÓXIDO, N-ÍMINA E N-ARILIMINAS DE PIRIDINA E PRODUTOS PROTONADOS CORRESPONDENTES

|                    | Ia       | Iia      | IIia     | IVa      | Va       | VIa      | Ib       | IIb      | IIIb     | IVb      | Vb       | VIb      |
|--------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| N <sub>s</sub> (O) | -0.32951 | -0.32588 | -0.34175 | -0.36128 | -0.33079 | -0.41990 | -0.11429 | -0.09516 | -0.09845 | -0.10381 | -0.08688 | -0.12261 |
| N <sub>t</sub>     | 0.15270  | 0.15939  | 0.15560  | 0.11865  | 0.15276  | 0.25004  | -0.10697 | -0.08559 | -0.09064 | -0.09384 | -0.08900 | -0.05692 |
| C <sub>2</sub>     | -0.14666 | -0.11974 | -0.10722 | -0.03816 | -0.10632 | -0.07529 | 0.11087  | 0.11086  | 0.11629  | 0.11513  | 0.11545  | 0.16422  |
| C <sub>2'</sub>    | -0.06014 | -0.03943 | -0.02799 | 0.02974  | -0.02902 | -0.07504 | 0.20842  | 0.19200  | 0.19445  | 0.19650  | 0.19127  | 0.16450  |
| C <sub>3</sub>     | 0.00894  | -0.00470 | -0.01025 | -0.04065 | -0.01071 | -0.02257 | -0.08181 | -0.08619 | -0.08773 | -0.08500 | -0.08970 | -0.09467 |
| C <sub>3'</sub>    | -0.00644 | -0.02008 | -0.02545 | -0.05345 | -0.02517 | -0.02293 | -0.10755 | -0.10812 | -0.10872 | -0.10760 | -0.10943 | -0.09499 |
| C <sub>4</sub>     | -0.13450 | -0.11707 | -0.10458 | -0.05429 | -0.10745 | -0.09608 | 0.10786  | 0.09712  | 0.10063  | 0.10544  | 0.09530  | 0.11392  |
| H <sub>1o</sub>    | -        | -        | -        | -        | -        | -        | 0.15379  | 0.15810  | 0.15996  | 0.16430  | 0.15438  | 0.23093  |
| H <sub>2</sub>     | 0.09986  | 0.10443  | 0.10489  | 0.11416  | 0.10691  | 0.11546  | 0.13711  | 0.14845  | 0.13395  | 0.13426  | 0.13207  | 0.15254  |
| H <sub>2'</sub>    | 0.11601  | 0.11696  | 0.11873  | 0.12561  | 0.11750  | 0.11620  | 0.15589  | 0.13310  | 0.15050  | 0.15169  | 0.14918  | 0.15239  |

TABELA X - ENERGIAS DOS ORBITAIS FRONTEIRASE COEFICIENTES DOS ORBITAIS ATÔMICOS EM  $p_z$  (SALVO QUANDO INDICADO) PARA N-ÓXIDO, N-IMINA E N-ARILIMINAS DE PIRIDINA E PRODUTOS PROTONADOS CORRESPONDENTES

|      | Orbital Fronteira | Energia Orbital (ev) | Coeficiente do Orbital Atômico |            |            |            |            |
|------|-------------------|----------------------|--------------------------------|------------|------------|------------|------------|
|      |                   |                      | $C_{N_1}$                      | $C_{C_2}$  | $C_{C'_2}$ | $C_{C_4}$  | $C_N (0)$  |
| Ia   | HOMO              | -8.00                | -0.1073                        | -0.4125    | -0.4000    | 0.4420     | 0.6671     |
|      | LUMO              | -0.28                | 0.4684                         | -0.4419    | 0.0159     | 0.4275     | -0.4302    |
| IIa  | HOMO              | -7.91                | -0.0850                        | -0.3787    | -0.3674    | 0.3956     | 0.6386     |
|      | LUMO              | -0.45                | 0.5025                         | -0.3334    | -0.1815    | 0.4794     | -0.4073    |
| IIIa | HOMO              | -8.15                | 0.0965                         | 0.3725     | 0.3584     | -0.3890    | -0.6448    |
|      | LUMO              | -0.65                | -0.5015                        | 0.3503     | 0.1842     | -0.4850    | 0.3877     |
| IVa  | HOMO              | -8.22                | 0.0416                         | 0.2697     | 0.2661     | 0.2687     | -0.5191    |
|      | LUMO              | -1.47                | 0.4774                         | -0.3559    | -0.2824    | 0.4927     | -0.2372    |
| Va   | HOMO              | -7.85                | 0.0597                         | 0.3464     | 0.3335     | -0.3528    | -0.5902    |
|      | LUMO              | -0.63                | -0.4898                        | 0.3329     | 0.2015     | -0.4701    | 0.3617     |
| VIa  | HOMO              | -8.77                | 0.2252                         | 0.3792     | 0.3824     | -0.4483    | 0.3896     |
|      | LUMO              | -0.48                | -0.5234                        | 0.2056     | 0.3273     | -0.5293    | -0.6507    |
| Ib   | HOMO              | -15.17               | 0.0128                         | -0.5310    | 0.4999     | 0.0402     | 0.0007     |
|      | LUMO              | -6.04                | 0.4406                         | -0.4630    | -0.4549    | 0.5792     | 0.0026(y)  |
| IIb  | HOMO              | -12.78               | 0.0540(x)                      | -0.0251(y) | 0.0122(y)  | -0.0042(z) | -0.0652(y) |
|      | LUMO              | -5.60                | -0.4500                        | 0.4517     | 0.4464     | -0.5812    | -0.0107(s) |
| IIIb | HOMO              | -12.83               | -0.1059(x)                     | 0.0529(y)  | -0.0240(y) | 0.0078     | 0.1161(y)  |
|      | LUMO              | -5.72                | -0.4484                        | 0.4587     | 0.4455     | -0.5800    | -0.0048(s) |
| IVb  | HOMO              | -13.50               | 0.0175(x)                      | -0.0085(x) | 0.0035(y)  | -0.0033    | -0.0298(y) |
|      | LUMO              | -5.97                | -0.4452                        | 0.4595     | 0.4520     | -0.5795    | -0.0056(x) |
| Vb   | HOMO              | -11.95               | -0.1024(x)                     | 0.0530(y)  | -0.0287(y) | 0.0073     | -0.0040(s) |
|      | LUMO              | -5.49                | -0.4517                        | 0.4559     | 0.4390     | -0.5813    | -0.0027(y) |
| VIb  | HOMO              | -15.33               | -0.0058(y)                     | 0.5171     | -0.5160    | 0.0026(y)  | 0.0151(y)  |
|      | LUMO              | -6.25                | -0.4338                        | 0.4613     | 0.4632     | -0.5764    | 0.0616(x)  |

### V.3) DISCUSSÃO

V.3.1) Da Tabela VII pode ser extraída a ordem abaixo de  $Hf^0$  e PI para os compostos estudados:

$$\Delta Hf^0 : IVa,b > IIIa,b > IIa,b > Ia,b > Va,b > VIa,b$$

$$PI (= -E_H) : VIa > IVa > IIIa > IIa > Ia > Va \\ VIb > Ib > IVb > IIIb > IIb > Vb$$

O diagrama da Figura 4 mostra as variações nas energias do HOMO e do LUMO para as N-íminas e seus respectivos sais. A energia do HOMO ( $E_H$ ), através do teorema de Koopmans<sup>100</sup> é representada através do negativo PI, e o abaixamento de energia deste orbital que ocorre com a protonação, implica diretamente numa maior estabilidade cinética<sup>60b</sup> dos compostos protonados. Assim, o potencial nucleofílico decresce consideravelmente com a protonação.

O maior aumento no PI devido à protonação ocorre em Ia (7,17 ev) e está relacionado com o sistema  $\pi$  adicional presente nos derivados N-arílicos, que contribui para diminuir tal diferença nestes últimos (5,28 a 4,10 ev).

Por outro lado, há um aumento da mesma extensão na afinidade eletrônica. Este aumento de eletrofilicidade está representado no abaixamento concomitante da energia do LUMO ( $E_L$ ) com a protonação (Figura 4).

A localização dos sítios eletrofílicos nas moléculas protonadas é descrita pelos átomos que possuem maior coeficiente de LUMO na série b; assim como na série a, o maior coeficiente de HOMO indica os centros mais propícios aos ataques eletrofílicos. É interessante notar que, no anel piridínio, os mesmos sítios nucleofílicos tornam-se eletrofílicos com a protonação (C<sub>2</sub>, C<sub>2'</sub>, C<sub>4</sub>, Tabela X).

Encontra-se na literatura uma descrição da "estabilidade" dos C-ilídeos isoeletrônicos de piridínio como função direta da capacidade de atrair elétrons pelos substituintes no carbono ilídico. Esta observação aparentemente é válida também para os N-ilídeos análogos.

**V.3.2)** Os resultados experimentais (item 11.3) fazem pressupor que a ciclização de 26 ocorreu de fato, porém o produto (Va ou Vb) não suporta as mesmas condições reacionais que os outros compostos. O par Va-b é aquele com o maior valor de  $E_H$ , o que o relaciona diretamente com uma maior labilidade. As informações sobre o cátion Vb não sugerem alguma discrepância notável de valores calculados em relação aos outros sais. Já para a N-imina Va, o ângulo diédrico (C<sub>7</sub>C<sub>6</sub>N<sub>5</sub>N<sub>1</sub>) que fornece a posição relativa dos dois anéis da molécula é muito menor (63°) do que os outros da mesma série. Para a imina IVa (menor  $E_H$ ), este ângulo é o maior (152°).

Embora esses valores relacionem-se de alguma forma com a estabilidade de tais compostos, não é possível uma correlação imediata entre eles. Uma sugestão possível é que um menor ângulo  $C_7C_6N_5N_1$  talvez favoreça uma transferência de carga intramolecular, como no esquema XVII.

**V.3.3)** O ângulo diédrico  $C_6N_5N_1C_2$  fornece a posição relativa do par eletrônico e a nuvem  $\pi$  do anel piridínio, levando-se em consideração que  $\alpha$  e  $\beta$  não variam significativamente nas N-iminas (Tabela VIII). Ia contém esta interação num plano paralelo ( $180,1^\circ$ ). Os desvios do paralelismo ( $155,3^\circ-188,8^\circ$ ) nas ariliminas podem originar-se de vários fatores; entre eles a interação estérica do anel arílico e  $H_2$ .

Os valores dos ângulos  $\beta$  ( $120^\circ-123^\circ$ ) indicam que o nitrogênio exocíclico nas iminas Ia-Va, considerando-se qualitativamente a Teoria da Ligação de Valência, possuem geometria trigonal plana, com um par de elétrons ocupando um dos vértices do triângulo. Com a protonação,  $N_5$  passa a constituir o centro de um campo tetraédrico; evidenciado nos valores de  $\beta$  ( $109^\circ-115^\circ$ ) e  $\gamma$  ( $108^\circ-109^\circ$ ).

O valor do ângulo  $\alpha$  é menor que  $120^\circ$  ( $113^\circ-114^\circ$ ), tanto nas iminas quanto nos sais, provavelmente também devido à interação entre o grupo arila e  $H_2$ .

**V.3.4)** Embora  $N_5$  em IVa concentre maior densidade de carga do que nos outros ilídeos (Tabela IX), este composto é o que oferece maior resistência à protonação, ou seja, IVb é o produto protonado que

contém o hidrogênio mais ácido entre os sais N-arilados. A maior carga positiva líquida em  $H_{10}$  de IVb corrobora este fato.

A carga eletrônica negativa líquida em  $N_5$  está na seguinte ordem: IVa > IIIa > Va > Ia > IIa. Por outro lado, em todas as iminas, o maior coeficiente para o HOMO também pertence a  $N_5$  (Tabela X), e justamente IVa é o que apresenta menor valor entre eles (Ia > IIIa > IIa > Va > IVa).

Este fato indica que a protonação das N-iminas Ia-Va, assim como as reações desses compostos com a maioria dos eletrófilos, que se processam neste centro, são controladas pela energia dos orbitais de fronteira.

V.3.5) Os prótons da posição « do anel piridínio podem ter a acidez avaliada através da densidade eletrônica que possuem. Os valores para  $H_2$  chegam a equiparar-se a  $H_{10}$  para a série dos sais (Tabela XII). A eliminação do próton  $H_{10}$  diminui a acidez de  $H_2$  e  $H_2'$ , porém sabe-se que estes prótons trocam com deutério mesmo sem a presença de base\*.

---

\* Já a ação de base é necessária para trocar os prótons equivalentes na N-nitroimina de piridina (10a), que possui cálculos semelhantes por CNDO/2<sup>16</sup>.



V.3.6) Com apenas ocasionais exceções ( $C_3$  em Ia e  $C_3$  em IVa), todos os átomos de carbono do anel piridínio nas N-íminas portam cargas líquidas negativas, ficando a carga positiva concentrada exclusivamente em  $N_1$ .

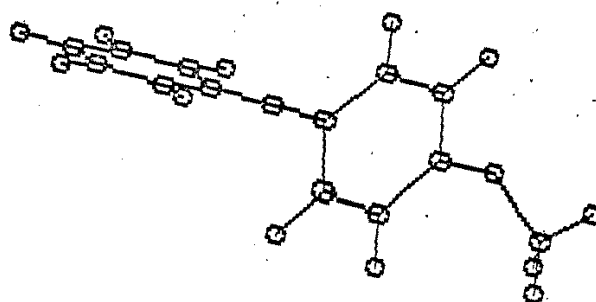
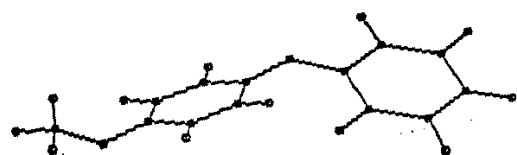
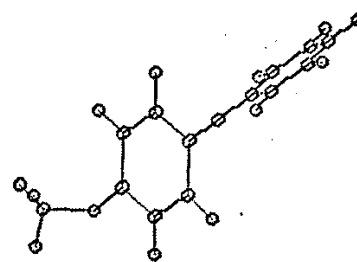
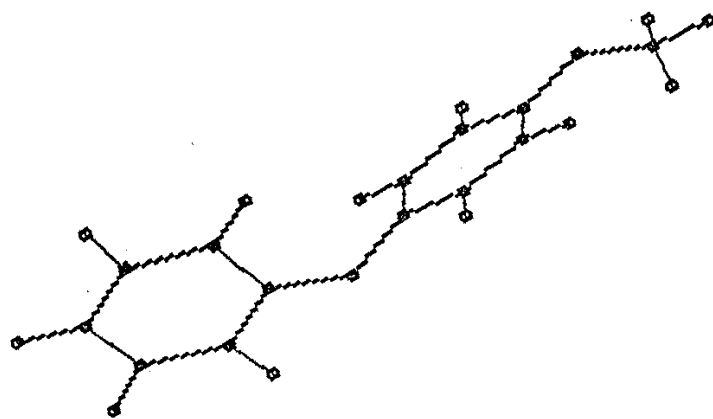
Ao contrário do N-óxido de piridina, onde o maior coeficiente de participação no HOMO pertence a  $C_4$ ; nas N-íminas este localiza-se em  $N_5$ , denotando ser este o principal centro nucleofílico da molécula\*.

Um ataque eletrofílico em  $N_5$  altera significativamente a distribuição eletrônica no anel piridínio, principalmente no  $C_2$ ,  $C_2$  e  $C_4$ . Agora tratam-se de centros altamente propícios para ataques nucleofílicos. A diminuição dos coeficientes dos O.A. nesses centros no HOMO e aumento significativo no LUMO, demonstram isto.

A ausência do anel arílico confere uma exceção ao composto Ia, que, a exemplo do N-óxido de piridínio, revela também um aumento na participação de  $C_2$  no HOMO com a protonação.

---

\* Quando o nitrogênio exocíclico porta grupos retiradores de elétrons (ex: CN, COR,  $CO_2R$ ), o sítio de protonação da molécula pode ser deslocado para o substituinte<sup>101</sup>.



$\text{I}_a$  - p-metoxifenilimina de piridina

$\text{V}_b$  cátion p-metoxifenilimínio de piridina

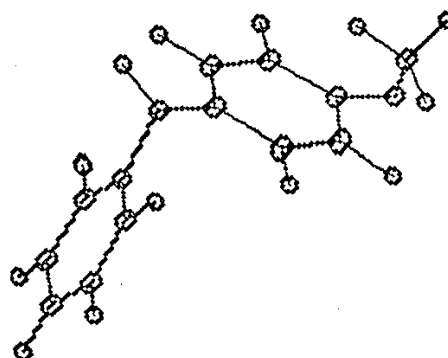
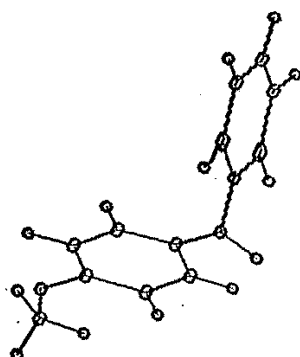
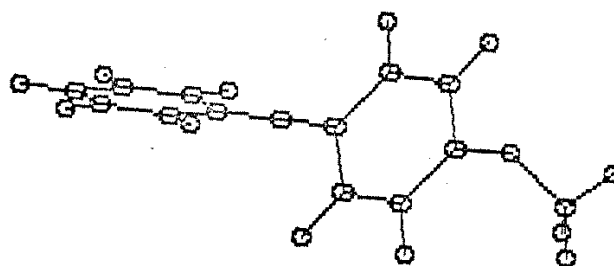
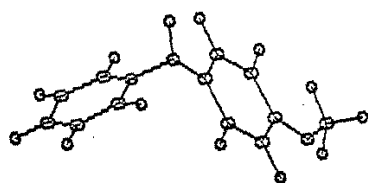
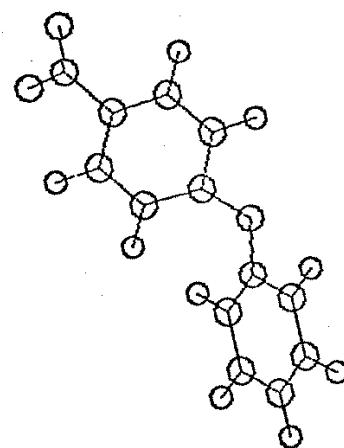
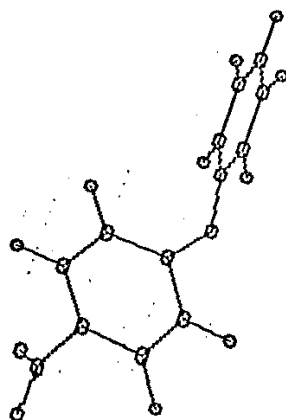
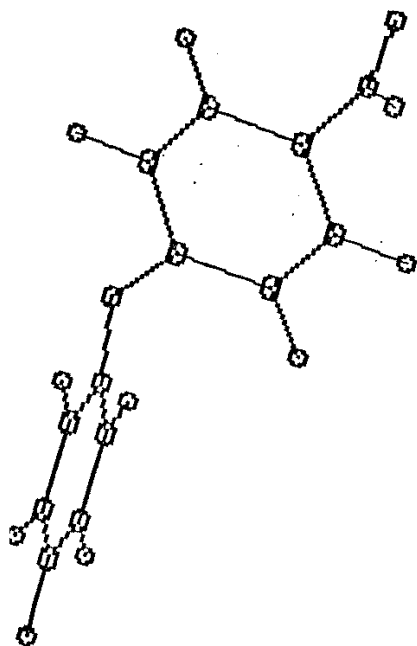


Figura 3



IVa - p-nitrofenilimina de piridina

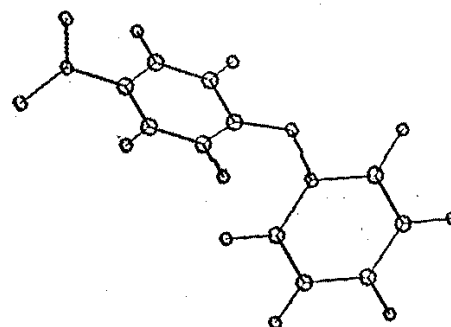
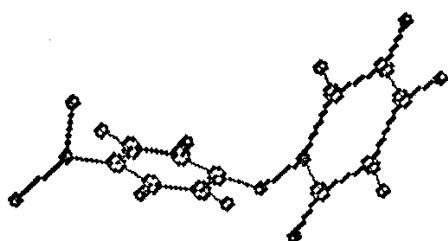
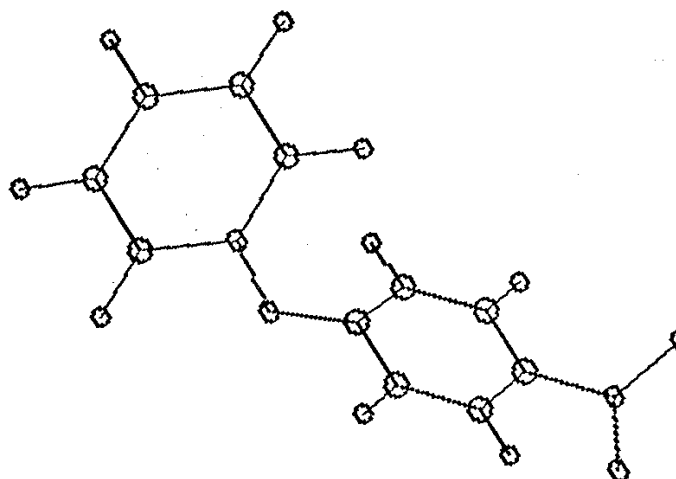
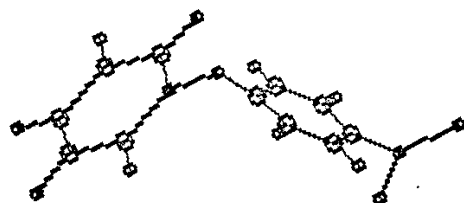


Figura 3 (cont.)

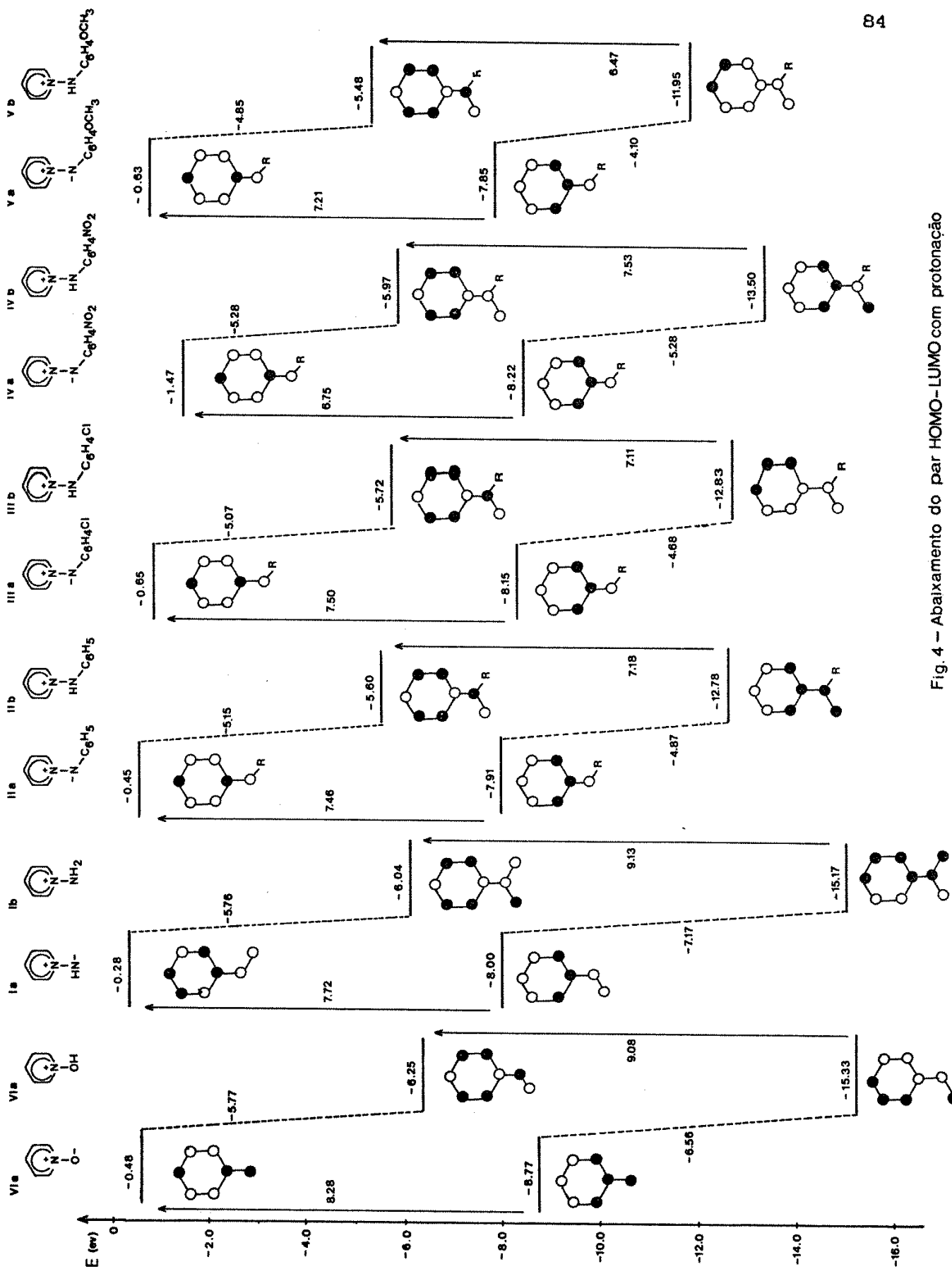


Fig. 4 - Abaixamento do par HOMO-LUMO com protonação

## V.4) UTILIZAÇÃO DAS INFORMAÇÕES TEÓRICAS

### V.4.1) Regioseletividade da Nitração de Ia, IIa e VIa

Com base na Teoria de Perturbação, Klopman e Salem<sup>60d</sup>, definiram que a variação de energia ( $\Delta E$ ) causada pela formação parcial de uma ligação entre duas moléculas, pode ser definida como a soma de três termos:

$$E = - E_{OC-OC} + E_{Coul} + E_{OC-VZ} \quad \text{onde:}$$

$E_{OC-OC}$  = Termo de repulsão de camada fechada. Provém da interação dos orbitais preenchidos de uma molécula com orbitais preenchidos da outra

$E_{Coul}$  = Repulsão ou atração coulômbica; importante quando os reagentes são íons ou moléculas polares

$E_{OC-VZ}$  = Representa a interação de todos os orbitais preenchidos com os não preenchidos

Em interações controladas pelas energias dos orbitais de fronteira, o terceiro termo é largamente predominante, e representa a maior contribuição ao  $\Delta E$ . A parte dominante deste terceiro termo é fornecida pelas interações de primeira ordem, entre o HOMO de uma molécula e o LUMO de outra.

Utilizando o modelo conceitual de Sustmann<sup>60e</sup>, o uso da expressão simplificada abaixo (que leva em conta apenas o terceiro termo da equação acima) é lícito na determinação da regioseletividade de

cicloadições [3+2]<sup>103</sup>, através da comparação entre os valores obtidos a partir dos modos alternativos de aproximação entre os substratos:

$$\Delta E = 2 \sum (C_{HO} \cdot C_{LU} \cdot \beta)^2 / (E_{HO} - E_{LU}) \quad \text{onde:}$$

C = coeficiente de participação do O.A. no sítio reagente

$\beta$  = integral de ressonância (característica dos átomos que perfazem a ligação)

E = energia dos O.M.

Qualquer condição que aumente o numerador e diminua o denominador da equação acima, torna maior o ganho energético, e traduz uma interação mais favorável.

Esta mesma simplificação é utilizada por Zugravescu e col. na determinação do sítio de protonação de C-ilídeos de piridínio<sup>104</sup>.

Da mesma maneira os produtos provenientes de diferentes orientações nas nitrações de Ia, IIa e VIa oferecem uma oportunidade para a aplicação da equação simplificada acima. A nitração é uma reação típica do Tipo III (Sustman), desde que é controlada pelo LUMO do eletrófilo<sup>105</sup>. As aproximações de ataque a-g da Figura 5 foram utilizadas para os cálculos efetuados e uma avaliação da regioseletividade do ataque eletrofílico do NO<sub>2</sub><sup>+</sup> ao substrato foi inferida.

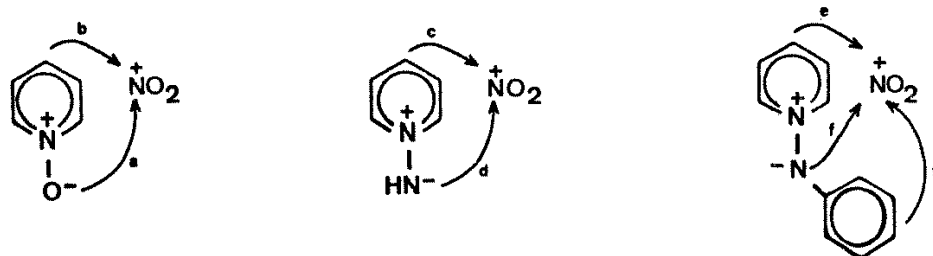
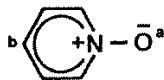
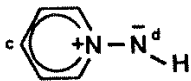
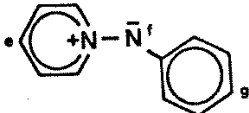


Figura 5

Utilizando-se os valores de  $\beta$  da literatura<sup>104</sup>, e com uma variação na distância de aproximação\* da espécie  $\text{NO}_2^+$  e o substrato entre 1,3 e 3,0 Å, foram calculados  $\Delta E$ 's para todas as aproximações da Figura 3. Em todos os casos, a variação com a distância foi gradativa (0,1 Å), e os valores de  $\Delta E$  tomados para comparação, foram correspondentes à  $R_{AB} = 1,3 \text{ \AA}$ , desde que a variação em  $\Delta E$  foi progressiva.

A Tabela XI traz estes valores de  $\Delta E$ , calculados para as aproximações a-g, e também as condições experimentais para as nitrações.

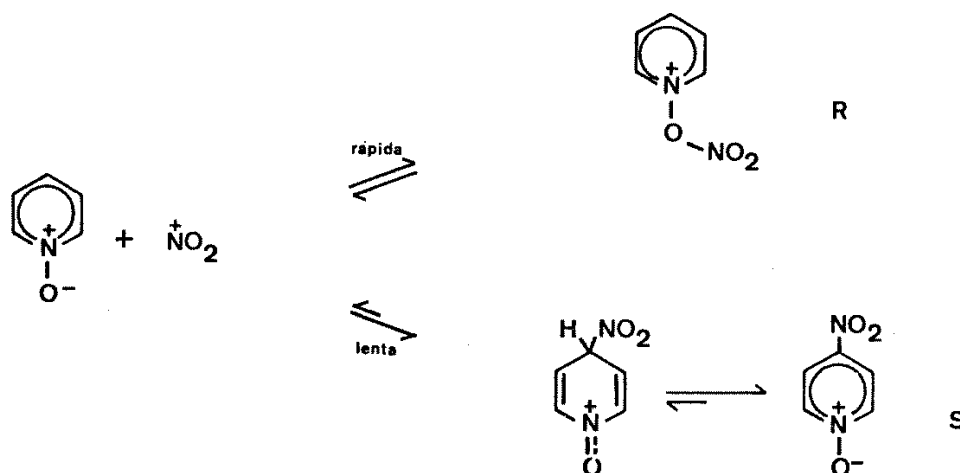
Tabela XI

|   | Aproximação | $\Delta E$ (ev) | Condições Experimentais                            | Ref. |
|---|-------------|-----------------|--|------|
|   | a           | -41,7           | $\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{KNO}_3$             |      |
|   | b           | -9,82           | $\geq 100^\circ\text{C}$ , 7h                      |      |
|  | c           | -3,21           | $\text{HNO}_3 + \text{Ac}_2\text{O} + \text{AcOH}$ | 13b  |
|   | d           | -12,6           | 1-3h, Tamb   |      |
|  | e           | -2,39           | $\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{HNO}_3$             | 22   |
|   | f           | -10,7           | $0^\circ\text{C}$ - Tamb                           |      |
|   | g           | -0,82           | 10 min   |      |

\* Esta varredura inclui uma variação na Integral de Recobrimento entre os átomos reagentes, que depende da distância entre eles. O valor de  $\beta$  é diretamente proporcional à Integral de Recobrimento.

Dos valores obtidos, pode-se inferir que a reação mais rápida do eletrófilo com os substratos ocorre sempre no nitrogênio exocíclico.

Para VIa, a aproximação mais favorecida do  $\text{NO}_2^+$  não corresponde ao produto obtido N-óxido de 4-nitropiridina. A aproximação do  $\text{NO}_2^+$  pelo oxigênio deve ocorrer como reação inicial. Porém o produto resultante R não suporta as condições reacionais; o equilíbrio cinético é atingido, e a redissociação condiciona o novo ataque irreversível a  $\text{C}_4$ , conduzindo ao produto termodinâmico S:



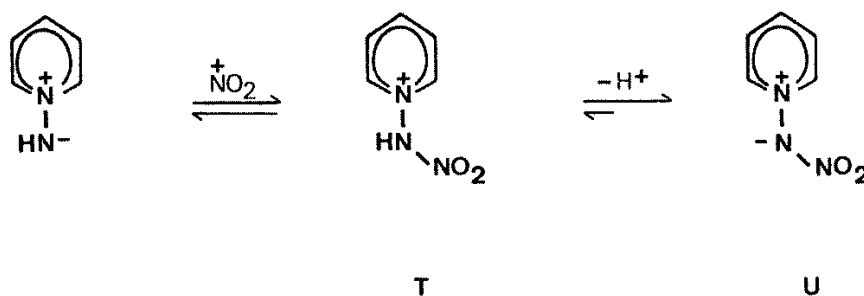
Uma inspeção na literatura confirma este resultado. A aproximação inicial de uma variedade de eletrófilos ocorre de fato no nitrogênio, resultando adutos, que, de acordo com o reagente e as condições, podem ser estáveis ou sofrer reações posteriores\*.

---

\* Pág. 143 e seção III3A da ref. 45.



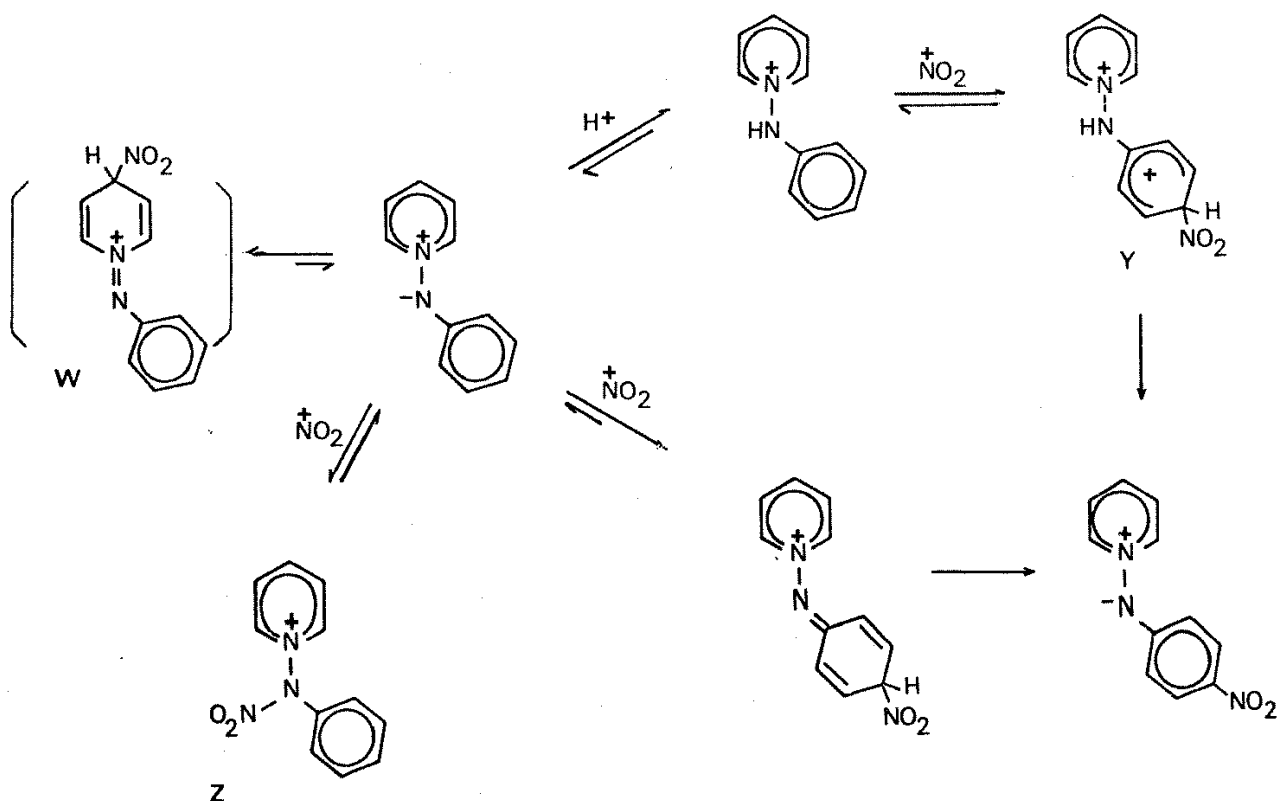
Um fato que corrobora esta observação é a própria nitração da N-imina Ia. Os resultados apontam novamente o nitrogênio como sítio original ao ataque eletrofílico. No entanto, neste caso, a dissociação do produto cinético T ocorre com eliminação do próton, e a N-nitroimina U formada é estável nas condições reacionais, sendo isolada como único produto:



Em ambos os casos acima, rápidos cálculos com os dados de  $C_H$ ,  $C_L$ ,  $E_H$  e  $E_L$  (Tabela X e fórmula acima) apontam que a nitração ocorre na base livre, em contrapartida à possibilidade de nitração do produto protonado.

A exemplo do N-óxido de piridina, o produto favorecido de N-nitração de Ila trata-se provavelmente de um aduto lábil Z, e sua re-dissociação conduziria ao produto termodinâmico. Contudo, a próxima alternativa energética inclui a reação em  $C_4$  do anel piridínio, que também não ocorre antes que o anel fenílico seja trinitrado<sup>22</sup>. Se a nitração é em Ila, esta não deve ser totalmente governada pela energia de interação HOMO-LUMO, que aponta outros centros preferenciais de reação. Os termos de repulsão e atração coulômbica provavelmente seriam relevantes o suficiente para serem considerados neste caso.

Considerando-se que haja 100% de protonação de IIa no meio reacional fortemente ácido, há a possibilidade da nitração ocorrer no substrato protonado, ou seja, em IIb. No composto protonado, os maiores coeficientes de O.A. no HOMO localizam-se exclusivamente no anel fenílico. Porém, cálculos executados considerando-se o  $C_H$  do carbono da posição para ( $C_H = 0,229$ ; onde experimentalmente ocorre a nitração inicial da fenila), fornecem um valor de  $E = +0,23$  ev, que desfavoreceria a princípio uma preferência por esta rota, entre várias competitivas. Uma objeção adicional reside na alta energia livre do intermediário dicatiônico  $\gamma$ . Neste caso, também seria válido o mesmo argumento citado para Ia, e a nitração não seria governada apenas pelo termo de interação HOMO-LUMO, uma vez que IIb é uma molécula carregada positivamente.



V.4.2) RMN  $^{13}\text{C}$  de sais derivados de N-aminopiridínio. Correlação entre densidade de carga e deslocamento químico para os carbonos do anel piridínio

Neste ítem, são apresentados e discutidos os valores de deslocamento químico para os átomos de carbonos do anel piridínio em alguns sais derivados de N-aminopiridínio. Foram verificados os efeitos de substituição do nitrogênio exocíclico nos carbonos do anel heteroarômático. A variação destes deslocamentos em relação às diferentes

N-substituições foram racionalizadas em conjunto com dados da literatura, e uma correlação com os valores de densidade eletrônica sobre os átomos de carbono especulada.

A Tabela XII resume os deslocamentos químicos dos sais estudados, até onde foram possíveis de determinação nos espectros DFL e SFORD ou DA.

Os espectros foram obtidos num aparelho modelo Varian XL-100, operando em transformada de Fourier com 8K. DMSO foi o solvente e também referência interna para a maioria dos casos (também MeOH e  $\text{H}_2\text{O}$ ).

Em todos os espectros,  $\text{C}_4$  e  $\text{C}_2$  aparecem como os sinais em região de menor blindagem, e foram diferenciados pelas intensidades relativas.

A posição  $\text{C}_3$  é a menos afetada pela quaternarização do nitrogênio do anel. O sinal para  $\text{C}_3$  aparece entre aqueles do anel arila nas N-ariliminas, ligeiramente desprotegido em relação ao benzeno (128,7 ppm) e  $\text{C}_3$  da piridina (124,3 ppm), e suas assinalações nem sempre foram completamente diferenciadas.

TABELA XII - DESLOCAMENTOS QUÍMICOS DOS CARBONOS EM SAIS DERIVADOS DE N-AMINOPIRIDÍNIO

|  | C <sub>2</sub> | C <sub>3</sub>                         | C <sub>4</sub> | C <sub>6</sub>  | C <sub>7</sub>  | C <sub>8</sub>             | C <sub>9</sub> | C <sub>10</sub> |
|--|----------------|--|----------------|-----------------|-----------------|----------------------------|----------------|-----------------|
|  | 146.3<br>(7.4) | 129.9<br>(1.3)<br>ou<br>129.7<br>(1.1) | 146.5<br>(6.0) | 145.3           | 115.4           | 129.7<br>ou<br>129.9       | 123.9          | -               |
|  | 147.3<br>(8.6) | 130.9<br>(2.3)                         | 147.9<br>(7.4) | 145.2           | 118.5           | 130.9                      | 129.1          | -               |
|  | 147.2<br>(8.3) | 130.2<br>(1.6)                         | 147.6<br>(7.1) | 150.7           | 113.7           | 126.0                      | 142.1          | -               |
|  | 138.9          | 128.6                                  | 140.5          | -               | -               | -                          | -              | -               |
|  | 148.3<br>(1.4) | 130.3<br>(-0.4 ou<br>-0.2)             | 149.6<br>(3.1) | 137.3<br>(-8.0) | 127.8<br>(12.4) | 130.3<br>(-0.4 ou<br>-0.2) | 130.7<br>(6.8) | 39.9            |
|  | 149.4<br>(1.4) | 131.6<br>(0.7)                         | 151.1<br>(3.2) | 137.1<br>(-8.1) | 131.2<br>(12.7) | 131.6<br>(-0.7)            | (8.0)          | 42.1            |
|  | 149.1<br>(1.9) | 130.7<br>(0.5)                         | 149.1<br>(1.5) | 142.9<br>(-7.8) | 124.7<br>(11.0) | 125.5<br>(0.5)             | 150.4<br>(8.3) | 41.4            |
|  | 146.5          | 130.1<br>ou<br>129.7                   | 147.5          | 147.5           | 116.2           | 129.7<br>ou<br>130.1       | 124.0          | 43.0            |
|  | 146.6          | 129.5                                  | 148.8          | 39.2            | 36.5            | -                          | -              | -               |
|  | 148.5          | 131.1                                  | 150.6          | 48.9            | 13.6            | 39.3                       | -              | -               |

Os valores entre parêntesis traduzem a magnitude da proteção (-) ou desproteção (+) quando da substituição do primeiro H em Ib pelo grupo Ar, e do segundo H pelo grupo CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>.

As assinalações para o agrupamento arílico foram baseadas principalmente no efeito de aditividade\* exercido pelos grupos Cl e NO<sub>2</sub> sobre o anel, e a substituição de H<sub>10</sub> pelo grupo metanosulfonila\*\*.

Os dados listados na Tabela XII indicam:

- (i) A substituição de um hidrogênio em Ia por um grupo arila acarreta uma desproteção geral nos carbonos do anel piridínio (+8,6 a +7,4 ppm em C<sub>2</sub>; +1,8 a +1,1 ppm em C<sub>3</sub>; +7,4 a +6,0 ppm em C<sub>4</sub>).
- (ii) A substituição do hidrogênio pelo grupo metila ocasiona ligeira desproteção em todos os carbonos do anel piridínio (+2,0 a +1,9 ppm em C<sub>2</sub>; +0,4 a +0,7 ppm em C<sub>3</sub>; +3,5 a +1,5 ppm em C<sub>4</sub>), mas provoca um efeito mais intenso em C<sub>7</sub> do agrupamento arílico (+11,0 a +12,7 ppm). C<sub>6</sub>, ao contrário sofre um efeito de proteção (-7,8 a -8,1 ppm).
- (iii) A inclusão de um grupo metila no nitrogênio exocíclico da N-fenilimina de piridina provoca também uma desproteção em C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub> e C<sub>7</sub>, quando comparados com IIb; porém em menor escala que o grupo metila.

---

\* Ref. 24a, pág. 197.

\*\* Contribuição de C. Kaiser (Codetec) nas assinalações efetuadas (SBPC, 1987).

- (iv) Entre os substratos N-metilados, o grupo alquila provoca absorções para  $C_4$  em campo ligeiramente mais baixo que o grupo arila, enquanto que as variações em  $C_2$  e  $C_3$  são muito pequenas para serem racionalizadas.

A relação geral de proteção nos núcleos de carbono do anel piridínio, quando quaternarizado por outro nitrogênio, é no sentido  $C_3 > C_2 > C_4$ . Esta mesma relação se mantém na piridina protonada<sup>24</sup> e no cátion N-metilpiridínio<sup>25</sup>. Contudo, o grupo  $NH_2$  exerce um efeito de proteção (-11,4 ppm) em  $C_2$  maior que aqueles causado pela protonação (-7,8 ppm) e N-metilação (-4,5 ppm).

Os efeitos que a quaternarização do heterociclo provoca em  $C_2$  e  $C_4$ , também estão no sentido contrário à blindagem de  $H_2$  e  $H_4$  (Tabela XIII). Enquanto  $H_2$  aparece como um dubleto mais desprotegido que o tripleto de  $H_4$  (item 1.1.3),  $C_2$  sofre um "inesperado" efeito de proteção em relação a  $C_4$  que absorve em campo mais baixo, quando comparados com a piridina.

Alguma discussão a esse respeito com base na equação de Karplus e Pople<sup>105</sup> abaixo, pode ser encontrada na literatura.

$$\sigma_p^{AA} = - e^2 h^2 / 2m^2 c^2 (\Delta E)^{-1} \langle r^{-3} \rangle_{2p} (Q_{AA} + \sum_{B \neq A} Q_{AB})$$

\*  $\sigma_p^{AA}$  representa o termo paramagnético resultante da distribuição não esférica de elétrons (elétrons p), que normalmente é dominante na contribuição geral à blindagem de um núcleo, que ainda inclui o termo para o efeito diamagnético e outros para efeitos de vizinhança e deslocalização eletrônica).

onde:

$\Delta E$  = energia de excitação média

$\langle r^{-3} \rangle_{2p}$  = valor médio das dimensões do orbital 2p

$Q_{AA}$  = representa a densidade local de carga

$Q_{AB}$  = ordem de ligação para as ligações observadas do átomo de carbono A ao átomo B adjacente

Pugmire e Grant<sup>106</sup> atribuem tal efeito em  $C_2$  a uma diminuição na ordem de ligação C-N (termo  $Q_{AB}$  na equação, e < 20% de acordo com a ref. 107), que sobrepuja os efeitos de polarizabilidade no anel carregado positivamente. Em contrapartida, Jones e col.<sup>107</sup> descrevem que no ânion fenilato, isoeletrônico da piridina, a protonação causa o mesmo efeito de proteção nos carbonos  $\alpha$  ao par eletrônico, em função de um aumento na ordem de ligação. Desta maneira, os autores isolam o termo de variação da energia de excitação  $\Delta E$  na equação acima como o principal responsável pela proteção em  $C_2$ , uma vez que os deslocamentos de  $C_2$  (e  $C_1$ ) não podem ser atribuídos aos efeitos de polarização de carga. Esta conclusão seria suportada pela similaridade na variação nos deslocamentos de C  $\alpha$  nos pares piridina-piridínio e fenilato-benzeno.

Por sua vez,  $\Delta E$  é um fator difícil de ser estimado, e depende da determinação cuidadosa da natureza dos estados excitados\*.

---

\* Cálculos de  $\Delta E$  (Energia Efetiva de Excitação), utilizando-se valores empíricos de deslocamento químico de  $^{13}C$ , são descritos para uma série de compostos<sup>108</sup>.

Para o caso dos compostos estudados, não foi possível uma determinação da ordem de ligação N-C  $\alpha$ , porém uma idéia qualitativa advém das medidas do comprimento de ligação N-C  $\alpha$  (média entre N-C<sub>2</sub> e N-C<sub>2</sub>). Comparada com a piridina (1,3527 Å), há um aumento de 2% (cátion piridínio) a 3% (cátion N-amilaminopiridínio, Tabela VIII). Normalmente, um aumento no comprimento de ligação reflete uma diminuição na ordem de ligação. Dessa maneira, a proteção em C<sub>2</sub> devido à quaternarização do nitrogênio pode ter contribuição de ambos os fatores mencionados acima.









Por outro lado, alguns trabalhos reportando correlações entre os deslocamentos químicos e as densidades eletrônicas ao redor dos núcleos de carbono foram realizados, também com base em Karplus-Pople.

Especificamente, em sistemas aromáticos, a blindagem é governada primariamente pela densidade eletrônica  $\pi$ , e relações lineares entre esses parâmetros já foram obtidas<sup>109</sup>. Esta correlação foi estendida por Alger, com inclusão da contribuição da densidade eletrônica  $\sigma$  no deslocamento químico dos carbonos em sistemas aromáticos<sup>100</sup>.

Uma correlação de deslocamento químico com a densidade eletrônica sobre os átomos de C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> e C<sub>4</sub> do anel piridínio foi estabelecida para os compostos da Tabela XIII, que sumariza os valores de densidade  $\pi$  e  $\sigma$  obtidos por MNDO.



Tabela XIII - Densidades eletrônicas  $\pi$  e  $\sigma$  nos carbonos do anel piridínio para a piridina quaternarizada por diversos grupos.

| Composto<br>[ $\Delta E$ ] (ev)   | Carbono do Anel Piridínio | Carga $\sigma$ | Carga $\pi$ | $\pi + \sigma$ | $\frac{\pi}{\sigma}$ | $\frac{\pi}{\sigma + \pi}$ | $C_H$   | $C_L$  | Deslocamento $^{13}C$ (ppm) | Deslocamento $^1H$ (ppm) |
|---|---------------------------|----------------|-------------|----------------|----------------------|----------------------------|---------|--------|-----------------------------|--------------------------|
| <br>(VIIa)<br>[9.69]   | C <sub>4</sub>            | 3.0650         | 0.9403      | 4.0053         | 0.307                | 0.235                      | 0.0010  | 0.0028 | 136.4 <sup>a</sup>          | 7.64 <sup>c</sup>        |
|   | C <sub>2</sub>            | 3.0320         | 0.9038      | 3.9359         | 0.298                | 0.230                      | 0.4842  | 0.5195 | 150.3 <sup>a</sup>          | 8.60 <sup>c</sup>        |
|   | C <sub>3</sub>            | 3.08131        | 1.0455      | 4.1268         | 0.339                | 0.253                      | 0.51536 | 0.4797 | 124.3 <sup>a</sup>          | 7.25 <sup>c</sup>        |
| <br>(VIIb)<br>[9.18]   | C <sub>4</sub>            | 3.1052         | 0.7922      | 3.8974         | 0.255                | 0.203                      | 0.0028  | 0.5844 | 148.5 <sup>a</sup>          | 9.04 <sup>c</sup>        |
|   | C <sub>2</sub>            | 2.9855         | 0.8649      | 3.8503         | 0.290                | 0.225                      | 0.5196  | 0.4568 | 142.6 <sup>a</sup>          | 9.23 <sup>c</sup>        |
|   | C <sub>3</sub>            | 3.0941         | 0.9926      | 4.0867         | 0.321                | 0.243                      | 0.4797  | 0.1425 | 129.1 <sup>a</sup>          | 8.50 <sup>c</sup>        |
| <br>(VIIIB)<br>[9.15]  | C <sub>4</sub>            | 3.1015         | 0.7972      | 3.8987         | 0.257                | 0.205                      | 0.0061  | 0.5786 | 145.8 <sup>b</sup>          | -                        |
|   | C <sub>2</sub>            | 2.9861         | 0.8683      | 3.8544         | 0.332                | 0.225                      | 0.51763 | 0.4546 | 145.8 <sup>b</sup>          | -                        |
|   | C <sub>3</sub>            | 3.0941         | 0.9962      | 4.0904         | 0.290                | 0.224                      | 0.4817  | 0.1408 | 128.5 <sup>b</sup>          | -                        |
| <br>(Ib)<br>[9.13]     | C <sub>4</sub>            | 3.1034         | 0.7888      | 3.8922         | 0.254                | 0.203                      | 0.0402  | 0.5792 | 140.5                       | 8.34                     |
|   | C <sub>2</sub>            | 2.9777         | 0.8585      | 3.8362         | 0.288                | 0.224                      | 0.5154  | 0.4590 | 138.9                       | 8.82                     |
|   | C <sub>3</sub>            | 3.0956         | 0.9991      | 4.0947         | 0.323                | 0.244                      | 0.4828  | 0.1334 | 128.6                       | 8.10                     |
| <br>(VIb)<br>[9.08]   | C <sub>4</sub>            | 3.1042         | 0.7819      | 3.8861         | 0.252                | 0.201                      | 0.0059  | 0.5764 | -                           | -                        |
|   | C <sub>2</sub>            | 2.9759         | 0.8598      | 3.8357         | 0.289                | 0.224                      | 0.5165  | 0.4624 | -                           | -                        |
|   | C <sub>3</sub>            | 3.0957         | 0.9991      | 4.0948         | 0.323                | 0.244                      | 0.4826  | 0.1253 | -                           | -                        |
| <br>(IIb)<br>[7.18]  | C <sub>4</sub>            | 3.0997         | 0.8032      | 3.9029         | 0.259                | 0.206                      | d       | 0.5812 | 146.5                       | 8.20                     |
|   | C <sub>2</sub>            | 2.9877         | 0.8609      | 3.8486         | 0.288                | 0.224                      | d       | 0.4490 | 146.3                       | 8.95                     |
|   | C <sub>3</sub>            | 3.0949         | 1.0014      | 4.0963         | 0.324                | 0.245                      | d       | 0.1483 | 129.9                       | 8.60                     |
| <br>(IIIb)<br>[7.11] | C <sub>4</sub>            | 3.0998         | 0.7995      | 3.8994         | 0.258                | 0.205                      | d       | 0.5800 | 147.9                       | 8.35                     |
|   | C <sub>2</sub>            | 2.9856         | 0.8592      | 3.8448         | 0.288                | 0.224                      | d       | 0.4521 | 147.5                       | 9.30                     |
|   | C <sub>3</sub>            | 3.0941         | 1.0042      | 4.0988         | 0.325                | 0.245                      | d       | 0.1444 | 130.9                       | 8.85                     |
| <br>(IVb)<br>[7.53]  | C <sub>4</sub>            | 3.1017         | 0.7928      | 3.8946         | 0.256                | 0.204                      | d       | 0.5895 | 147.6                       | 9.80                     |
|   | C <sub>2</sub>            | 2.9841         | 0.8601      | 3.8442         | 0.288                | 0.224                      | d       | 0.4558 | 147.2                       | 9.28                     |
|   | C <sub>3</sub>            | 3.0927         | 1.0044      | 4.0972         | 0.325                | 0.245                      | d       | 0.1382 | 130.2                       | 8.35                     |

Os valores de C<sub>2</sub> e C<sub>3</sub> representam uma média entre os dois valores fornecidos pelos cálculos ( $C_2C_2'$  e  $C_3C_3'$ , respectivamente). Para C<sub>L</sub> e C<sub>H</sub> estão considerados seus valores modulares (a) ref.24a, pgs.240 e 247; (b) ref.25; (c) ref.24c; (d) ver tabela X

As relações obtidas de deslocamento químico vs. densidade  $\pi$  e densidade eletrônica total podem ser vistas nos gráficos das Figuras 6 e 7.

As retas paralelas ao eixo das ordenadas (tracejadas) no gráficos superiores das Figuras 6 e 7 apontam que as variações nos deslocamentos químicos em cada núcleo do anel piridínio correspondem à variações muito pequenas de carga  $\pi$  (2,2% para  $C_4$  e 1,1% para  $C_2$ ) ou total (0,43% para  $C_4$  e 0,48% para  $C_2$ ). Pode-se dizer que há uma relativa independência dos deslocamentos medidos (no intervalo 120-160 ppm) com a carga sobre cada núcleo específico.

As distâncias entre os valores para a piridina e essas retas traduzem a média de diminuição da densidade eletrônica no anel piridina quando quaternarizado pelos grupos estudados.

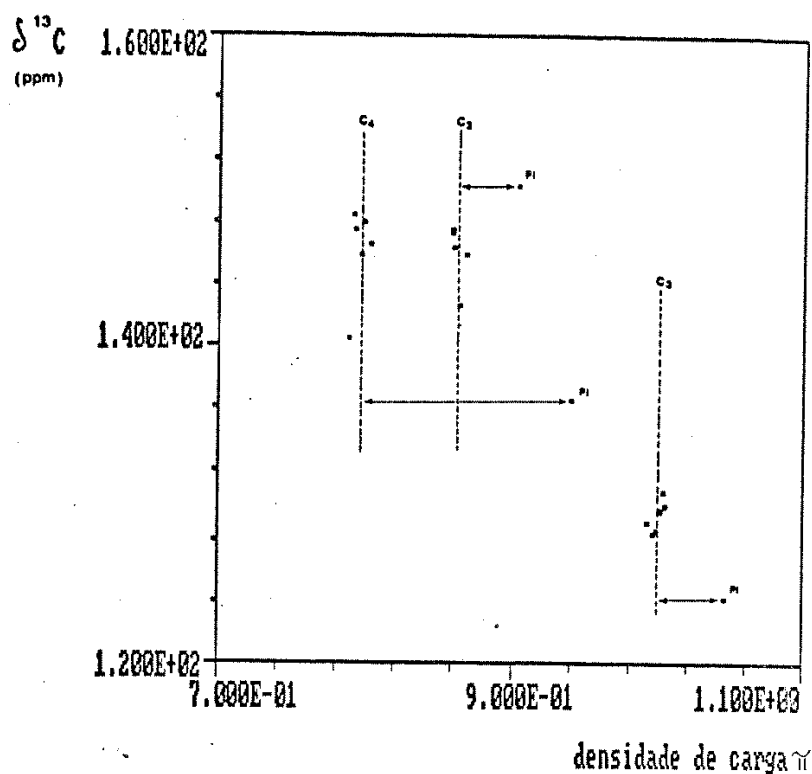
Uma relação genérica entre a carga sobre cada núcleo e o deslocamento químico pode ser inferida através do método de regressão linear. As retas traçada nos gráficos inferiores das Figuras 6 e 7 traduzem linearidades com correlação de 0,89 e 0,93 para os casos dos deslocamentos químicos vs. densidade  $\pi$  e densidade total de carga, respectivamente.

Em termos de carga  $\pi$ , há uma relação de proteção de 87,4 ppm por unidade de carga. A mesma relação é de 74,6 ppm quando se considera a carga total.

Adam e col.<sup>111</sup>; entre cátions, ânions e moléculas neutras, encontrou os valores de 60 e 64 ppm/elétron para esta correspondência em anéis de 5 e 6 membros, respectivamente.

Uma relação linear também é sugerida por Lauterbur para azinas não protonadas<sup>112</sup>. O mesmo estudo, realizado por Stothers entre

outros autores<sup>113</sup>, para derivados do naftaleno, também conduzem à melhor correlação geral com a carga total do que com a carga  $\pi$ ; embora, nenhuma correlação tenha sido considerada boa<sup>109</sup> em particular. Os autores sugerem que outros fatores, como ordem de ligação e interações estéricas podem ser importantes.



### RESULTADOS

$m = -9.748\text{E}+01$   
 $b = 2.183\text{E}+02$   
 $r = -.894464$

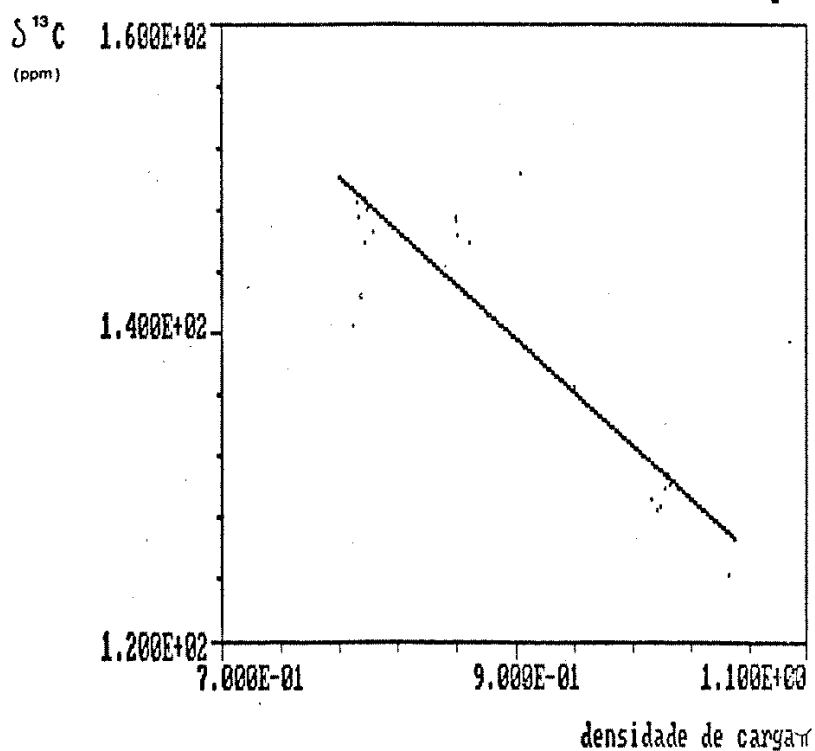


FIGURA 6 - Correlação entre deslocamento químico e densidade eletrônica  $\pi$  para os carbonos de piridinas quaternarizadas

10/9/16

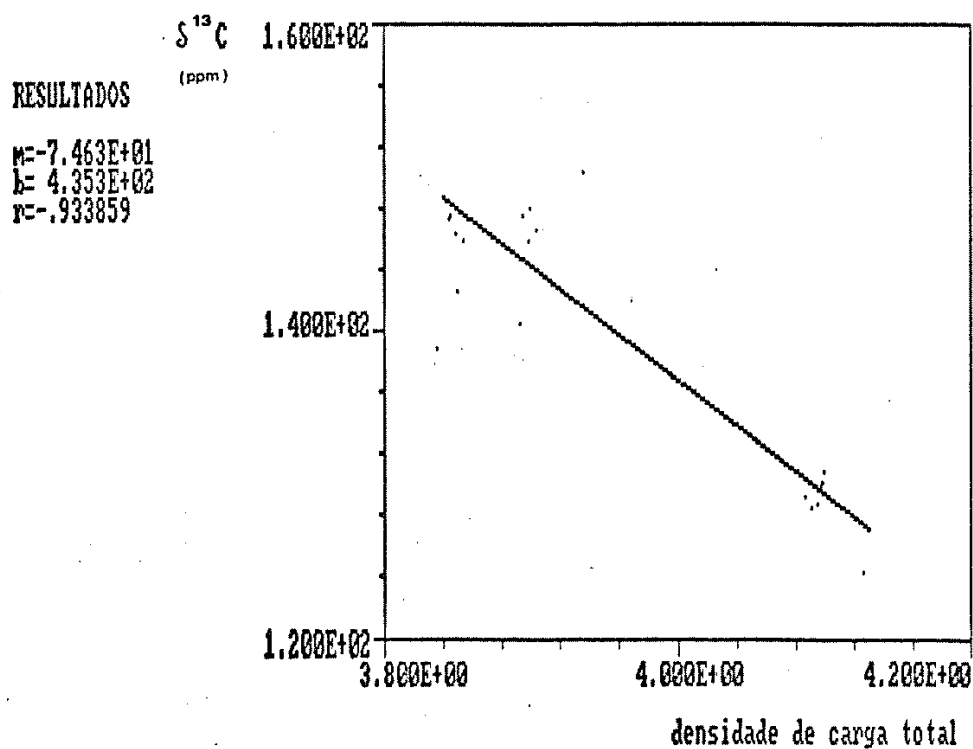
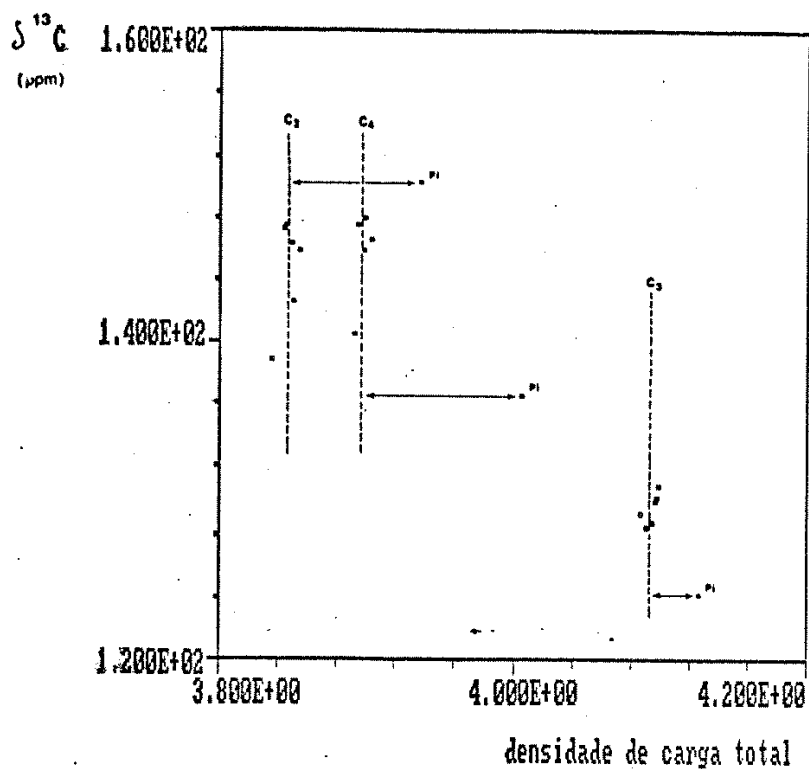


FIGURA 7 - Correlação entre deslocamento químico e densidade eletrônica total para os carbonos de piridinas quaternarizadas

## EXPERIMENTOS

## (1) Obtenção de sais de N-(aril)aminopiridínio. Exemplo: obtenção de 35

20g de 2,4-dinitroclorobenzeno e 20 ml de piridina são dissolvidos em 20 ml de acetona e refluxados. Após 1h coleta-se um sólido amarelo claro e recoloca-se o filtrado para refluxar 15h. Ao final, mais sólido precipita, correspondendo ao sal de Zincke 14 (Y=H). Rendimento por volta de 95%, pf 203-204°C (lit. 204-207°C). IV(KBr) 3425, 3370, 3100, 30780, 3000, 2925, 2840, 1615, 1605, 1480, 1360, 1320, 1265, 1240, 1170, 1145, 1120, 1080, 1025, 935, 910, 850, 835, 780, 765, 740, 680, 645, 520  $\text{cm}^{-1}$ .

14,1g de 14 (Y=H) são dissolvidos em 100 ml de MeOH e resfriados a 0°C. 10,8g (10 ml, 0,10 moles) de fenilidrazina em 100 ml de MeOH são adicionados, e então adiciona-se 7 ml (0,05 moles) de  $\text{Et}_3\text{N}$ . Agitação a esta temperatura durante 2h e à Tamb durante a noite conduzem a um sólido negro (32g, 82%) correspondente à 5-(2,4-dinitrofenil)-2,4-pentadienalidrazona, que é lavada com MeOH, água e éter etílico nesta ordem. Este sólido é dissolvido em uma mistura de 300 ml de HOAc, e deixado refluxar uma média de 30 horas. O solvente é evaporado, e o resíduo dissolvido em 200 ml de água. Filtração da 2,4-dinitroanilina e tratamento do filtrado com carvão ativado conduzem a uma solução que é concentrada por evaporação. Adição de  $\text{HBF}_4$  e cristalização resultam em 35. Os rendimentos obtidos, assim como para as reações em dioxano-água, ao invés de HOAc, estão na Tabela II. Algumas iminas (sulfonilinas e nitroariliminas de piridina) cristalizam antes da adição do ácido final.

(1a) Para o caso do uso de p-metoxifenilidrazina, na reação acima, um produto cristalino foi isolado após a adição de  $\text{HBF}_4$ , identificado como o tetrafluorborato de piridínio 42, pf(EtOH) 220-222°C) IV (KBr): 3400(l), 3040, 2850-2750(l), 1630, 1530, 1485, 1330, 1290, 1250, 1160-1000(l,  $\text{BF}_4^-$ ), 750, 675  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN (DMSO- $d_6$ ) = 9,03 (d, 2H), 8,75 (t, 1H), 8,25 (d, 2H), 7,70 (t- $\text{D}_2\text{O}$ ).

A água-mãe, evaporada até a exaustão solidificou outro sólido, identificado como sendo a N-acetil-p-anisidina 44 identificado por RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,8 (s, e, 1H, t- $\text{D}_2\text{O}$ , NH), 7,4 (d, 2H), 6,8 (d, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), idêntico ao padrão preparado a partir de  $\text{AcOCl}$  + p-anisidina em  $\text{CHCl}_3$ , 2h, Tamb. A p-anisidina 43 (assim como 44), foi detectada por CCD (sílica, vários eluentes) e CG (amostras puras e misturas com padrão:  $t_R$  15,6 min e 29,1 min, respectivamente; mesmas condições de operação do cromatógrafo do Experimento 15). Os rendimentos não foram medidos.

## (2) Mesilação da hidrazona 29

3,4g ( $1,17 \times 10^{-2}$  moles) de 29 em 15 ml de piridina foram resfriados com banho de gelo, seguidos de adição de 1,08 ml (1,6g;  $1,4 \times 10^{-2}$  moles; 1,2 eqv) de  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ . O banho de gelo foi mantido por mais 2h, e a agitação foi mantida durante a noite à Tamb. O sólido negro resultante (65-75%), filtrado e lavado com uma mistura de acetona-

éter, foi identificado como **31**. Da mesma forma, **28** resultou **30**; e **26** e **27** foram recuperados em mais de 95%.

### (3) Metilação de **35** e **36**

392 mg (1,28 mmoles) de **35**, 3 ml de MeI e 200 mg de  $K_2CO_3$  foram agitados em 10 ml de  $CHCl_3$  durante 30h. Após isso, evaporação do solvente e diluição do resíduo em  $CHCl_3$  ou  $CH_2Cl_2$ , filtração e concentração conduziram a 103 mg (22%) do iodeto N-metilado, pf 208°C. RMN ( $CF_3COOH$ ) 9,10 (d,2H), 8,80 (d,1H), 8,40 (m,4H), 6,85 (m,2H), 3,85 (s, 3H).

Tratamento do iodeto com solução aquosa concentrada de  $NaBF_4$  (1h, 100°C), conduziu ao tetrafluorborato **46** correspondente.

Este procedimento, também foi utilizado para o caso de **36**. Os rendimentos estão na Tabela VI.

### (4) Mesilação de **35**

3,42g (2,31 ml, 0,03 moles) de cloreto de mesila são adicionados em porções durante 30 min sobre uma solução em agitação de 5,16g (0,02 moles) de **35** em 20 ml de piridina. Agitação durante a noite à Tamb, remoção parcial do solvente e adição de água conduzem a 4,4g (67%) de cristais correspondentes ao tetrafluorborato de (N-fenil, N-mesilamino)piridínio **49**.

### (5) Mesilação de **38** e **36**

A uma solução de 146 mg de **38** em 5 ml de  $CH_3CN$  e 5 ml de piridina foram adicionados 0,7 ml (0,5 mmoles) de  $Et_3N$  à Tamb. A solução adquire uma cor vermelha escura. 0,045 ml (0,58 mmoles) de cloreto de mesila foram então adicionados e a solução passa a uma coloração levemente avermelhada. Após 30 min à Tamb, 98 mg (0,05 mmoles) de  $AgBF_4$  em 2 ml de  $CH_3CN$  foram adicionados. A mistura foi então aquecida durante 1h (70-80°C). Resfriamento, filtração do  $AgCl$  precipitado (celite) e evaporação do solvente conduziram a um resíduo que cristalizou em MeOH-éter para produzir 120 mg de **51**, como um cristal incolor. Recuperação da água-mãe eleva o rendimento para 81%. Rendimento pouco abaixo foi obtido para o caso **36**.

### (6) Benzenossulfonação de **35**

(6a) 258 mg (1 mmol) de **35** foram adicionados em porções sobre uma solução de 0,2g (2,4 mmoles) de  $Na_2CO_3$  em 1,5 ml de água a 0°C. A solução torna-se vermelha. Adição em seguida durante 20 min de 0,228g (0,165 ml, 1,3 mmoles) de cloreto de benzenossulfonila. Forma-se um precipitado amarelo claro que é agitado mais 30 min a 0°C e 1h à Tamb. Filtração leva a 280 mg de um sólido incolor lavado com MeOH/ $CHCl_3$  e seco a vácuo. Teste negativo de  $Ag^+$  e IV confirmam o fluorborato ao invés do cloreto.

(6b) A uma solução de 258 mg (1 mmol) de **35** em 2,5 ml de piridina a 0°C foram adicionados 353 mg (0,255 ml, 2 mmoles) de cloreto de benzenosulfonila. Agitação vigorosa por 2h a 0°C, adição de gelo moído, resfriamento e redução do volume conduzem a cristais incolores. A água-mãe fornece mais 100 mg (53% total) do mesmo produto, idêntico ao obtido em 6a.

#### (7) Benzilação de **35**

258 mg de **35**, 703 mg (0,58 ml, 5 mmoles) de cloreto de benzoíla e 0,69g (5 mmoles) de  $K_2CO_3$  em 8 ml de  $CHCl_3$  foram refluxados durante 7h. Após isto, 2 ml de água foram adicionados, e a solução de duas fases agitada 2h à Tamb. Mais água foi adicionada e uma extração com  $CH_2Cl_2$  procedeu-se, até a coloração da fase orgânica desaparecer. Evaporação e secagem resultaram um resíduo escuro que foi tratado com 6 ml de solução concentrada de  $NaBF_4$  durante 1h a 90-100°C. Com resfriamento, um sólido marrom cristalizou, e foi extraído com  $CH_2Cl_2$  (2 x 25 ml). Recristalização em  $CH_2Cl_2$ -MeOH produziu 220 mg (55-60%) de **53**.

#### (8) Difenílfosfinilação de **35**

258 mg (1 mmol) de **35** e 0,14 ml de  $Et_3N$  foram agitados 30 min à Tamb em 5 ml de  $CH_3CN$ . A solução fortemente avermelhada foi resfriada em banho de gelo, e uma solução de 0,19 ml (1 mmol) de  $Ph_2POCl$  em 5 ml de  $CH_3CN$  foram adicionados durante aproximadamente 5 min. A solução muda a coloração para amarelo claro e um precipitado aparece. Uma pequena amostra deste precipitado foi identificada como  $Et_3NH^+Cl^-$  (IV, teste com  $Ag^+$ ). Após 30 min a mistura total foi tratada com 195 mg (1 mmol, 1 eqv) de  $AgBF_4$  em 3 ml de  $CH_3CN$  à Tamb, para remover o íon cloreto presente. Após 1h de agitação à Tamb, a mistura reacional foi filtrada (celite), e o resíduo do filtrado evaporado forneceu 200 mg de um sólido incolor em MeOH-éter, correspondente a **54** (41,5%).

#### (9) Acetilação de **35**

Resina Amberlite IRA-400-Cl (12g) foi tratada com solução 12% de NaOH (Tamb, durante a noite), filtrada, lavada várias vezes com água, etanol, secas no ar e empacotadas em uma pequena coluna.

250 mg de **35** foi dissolvida em  $CH_3CN$  seco (80 ml) e eluído nesta coluna. A solução coletada foi dividida em duas partes iguais. Uma delas foi evaporada até exaustão, para fornecer um óleo vermelho instável, correspondente à imina **35a** em aproximadamente 86%. A segunda metade foi tratada com  $CH_3COCl$  (2 ml) à Tamb, com agitação. Após 1h o solvente foi removido, e o resíduo (óleo amarelo claro) foi redissolvido em 10 ml de  $CH_3CN$ , e tratado com 105 mg de  $AgBF_4$  (0,55 mmoles, equivalente a quantidade da imina presente) em 5 ml de  $CH_3CN$ . Após 1h de agitação à Tamb, o  $AgCl$  foi filtrado e removido (celite), e o resíduo do filtrado cristalizou 110 mg (64%) de **55** em EtOH.



**(10) Nitração de 35**

1,29g (5 mmoles) de **35** dissolvidos em uma mistura de 15 ml de  $\text{Ac}_2\text{O}$  e 5 ml de  $\text{AcOH}$  foram adicionados a uma mistura de 15 ml de  $\text{Ac}_2\text{O}$  e 3,2g de  $\text{HNO}_3$  resfriados com banho de gelo-sal. A mistura foi mantida entre 0 e  $-10^\circ\text{C}$  durante 1h e mais 1h em banho de gelo. Um precipitado amarelo é formado. Filtração e lavagem conduzem ao composto **36** (idêntico ao obtido pelo Experimento 1: pf, IV, RMN  $^1\text{H}$ ), contendo algumas impurezas de possíveis produtos polinitrados. Segundo o procedimento de Okamoto, em  $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-HNO}_3$ , o sólido isolado, após 30 min em banho de gelo produziu um mistura complexa de sinais em RMN  $^{13}\text{C}$ , denotando uma nitração menos controlada.

**(11) Mesilação do tetrafluorborato de N-aminopiridínio**

9,97g (54,8 mmoles) de tetrafluorborato de N-aminopiridínio (**5a**), em 60 ml de piridina foram resfriados a  $0^\circ\text{C}$ . Então 7,5g (5,1 ml, 65,7 mmoles) de cloreto de mesila foram adicionados durante 20-30 min sob agitação vigorosa. A agitação é mantida a  $0^\circ\text{C}$  durante 1h e então mais 1h à Tamb. A mistura solidifica em uma pasta rósea. Purificação em coluna de sílica ou alumina (eluente: clorofórmio, *flask column*) conduzem a 37-45% de **39** na forma de um sólido incolor.

**(12) Nitroarilação de 39a e 57a**

**(12a)** 250 mg (1 mmol) de **57a** e 248 mg (1 mmol) de cloreto de picrila foram refluxados durante 4h em 8 ml de DMF (monitoria por CCD). Remoção do solvente com o auxílio de vácuo ( $100^\circ\text{C}$ ) resultou num resíduo vermelho escuro, que foi tratado com solução saturada de  $\text{NaBF}_4$  (2 ml) em presença de MeOH (2 ml). Rápida filtração a quente leva a cristalização de 220 mg (72%) de **58a**.

A mesma reação com **39a** resultou **58a** em rendimento próximo ao quantitativo.

**(12b)** A mesma reação acima entre **39a** e **57a** com 2,4-dinitrofluorbenzeno (refluxo 8h em DMF) não ocorreu, e **57a** foi recuperado (64%), ao lado de 2,4-dinitrofenol (CCD, RMN  $^1\text{H}$ ).

**(13) Metilação de 39a com MeI**

2,4g de **39a**, 15 ml de  $\text{CH}_3\text{I}$  e 15 ml de EtOH foram selados dentro de uma ampola de vidro e submetidos a  $100^\circ\text{C}$  durante 90h (banho de areia). Resfriamento da mistura conduz a um sólido amarelo (1,4g; 32%), que dá teste positivo com  $\text{Ag}^+$ . O espectro de RMN ( $\text{D}_2\text{O}$  ou TFA) indica a formação do iodeto requerido, pf  $177\text{-}178^\circ\text{C}$ , porém com presença ainda de pequena parte de **39a** (pf, RMN). Após uma recristalização (EtOH), o pico devido a **39a** no espectro de RMN diminui sensivelmente.

328 mg do produto recristalizado foram tratados com 195 mg (1 mmol) de  $\text{AgBF}_4$  para resultar em 69% de **40**.

## (14) Alquilação de 39a e 57a com reagente de Merwein

Uma suspensão de 132g de 39a foi tratada com excesso de tetrafluorborato de trietiloxônio em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , numa câmara seca à Tamb. Após 2h de agitação, EtOH foi adicionado à mistura, e um precipitado incolor é formado (176 mg), correspondente a 59. A mesma reação com 57a produz o correspondente etilado, também em ótimo rendimento. Tetrafluorborato de trimetiloxônio conduz 39a a 40 quantitativamente.

## (15) Tentativas de benzilação de tetrafluorborato de N-aminopiridínio (5a)

| Base                              | Solv.                  | Troca de Ânions                       | tempo Temp.         | Produtos Detectados ( $t_R$ , min) |                  |                 | Exp.           |
|-----------------------------------|------------------------|---------------------------------------|---------------------|------------------------------------|------------------|-----------------|----------------|
|                                   |                        |                                       |                     | A                                  | B                | C               |                |
| $\text{K}_2\text{CO}_3$<br>2,5eqv | $\text{CH}_3\text{CN}$ | $\text{Pb}(\text{BF}_4)_2$<br>excesso | 3d+12h<br>+ Tamb    | 27,97<br>(5426)                    | 28,24<br>(72420) | 41,92<br>(5379) | ---            |
| $\text{Et}_3\text{N}$             | $\text{CH}_3\text{CN}$ | $\text{AgBF}_4$<br>1 mmol             | 30min+1h<br>refluxo | 27,37<br>(621)                     | 28,92<br>(42360) | 41,12<br>(4452) | ---            |
| $\text{NaH}$<br>1 eqv             | THF                    | $\text{HBF}_4$                        | 12<br>refluxo       | ---                                | 29,00<br>(522)   | 41,89<br>(8636) | 3,21<br>(3389) |

Os valores ( ) representam as áreas relativas dos picos obtidos.

Cromatógrafo (coluna de Carbowax) operando com T inicial de  $100^\circ\text{C}$  (mantida constante 10 min) e T final de  $250^\circ\text{C}$ , com aumento de  $5^\circ\text{C}/\text{min}$ , T injeção =  $250^\circ\text{C}$  e T det =  $250^\circ\text{C}$ .

## (16) Tratamento de 49, 50 e 51 com base: Rearranjo sigmatrópico [3.3]

(16a) Em uma solução de 35 (190 mg, 0,56 mmoles) em 5 ml de  $(\text{CH}_2)_2\text{Cl}_2$  foram adicionados 0,23g (0,31 ml, 2,26 mmoles) de  $\text{Et}_3\text{N}$  em 5 ml de  $(\text{CH}_2)_2\text{Cl}_2$  a  $0^\circ\text{C}$  durante 20 min. A agitação 2h a esta temperatura e mais 6h a Tamb, produziu, após evaporação do solvente, um resíduo avermelhado que foi extraído com  $\text{CHCl}_3$ , resultando em outro resíduo que cristaliza em  $\text{CHCl}_3$ -éter ou benzeno-éter ou acetona, correspondente a 61 (60%). O primeiro resíduo também pode ser purificado por coluna de sílica ou alumina (eluente: éter ou benzeno-acetato 2:1). Este experimento foi repetido em acetona,  $\text{CH}_3\text{CN}$  e DMF como solventes, mas o melhor rendimento foi este reportado acima. A utilização de fenóxido de potássio como base, também conduziu ao mesmo resultado.

(16b) Este experimento, realizado com 51 conduziu a 62% de 63, acompanhado de uma impureza minoritária não identificada; porém, a possibilidade de um composto análogo à sulfonamida 64 foi descartada por RMN  $^1\text{H}$ . 63 foi purificado por CCD (sílica, benzeno-AcOEt-éter 2:2:1), extração com  $\text{CHCl}_3$ .

(16c) 381 mg de **50** foram tratadas com 0,7 ml (5 mmoles) de  $\text{Et}_3\text{N}$  em 10 ml de  $(\text{CH}_2)_2\text{Cl}_2$  da mesma maneira que no Experimento 16a. A mistura vermelha escura foi evaporada, e o resíduo cristalizado em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH, produzindo 130 mg de um cristal contendo principalmente 2 componentes. Separados por CCD (sílica, benzeno-AcOEt-éter 2:2:1), correspondentes a **62** (menor Rf) e **64** (maior Rf). O primeiro foi purificado novamente por CCD (sílica, MeOH 2% em  $\text{CHCl}_3$ ).

#### (17) Etilação de **61** com o reagente de Meerwein

Nos mesmos moldes do Experimento 14, 260 mg (1,05 mmoles) de **61** em 7 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foram tratados com excesso de  $\text{Et}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  numa câmara seca. Após destruição do excesso de etilante com EtOH, o sólido insolúvel resultante foi filtrado e purificado em sohx-let ( $\text{CHCl}_3$ ) para resultar em 79-94% de **69**.

#### (18) Acetilação de **61**

30 mg de NaH (a partir de 48 mg de dispersão 60% em óleo, lavados várias vezes com hexano) e 150 mg (0,6 mmoles) de **61** foram suspensos em 10 ml de THF, e agitados 30 min à Tamb. A mistura foi resfriada (banho de gelo), e 2 ml de  $\text{CH}_3\text{COCl}$  foram adicionados. A mistura alcançou a Tamb e foi agitada 2h. Remoção do solvente e do excesso de  $\text{CH}_3\text{COCl}$  conduziram a um resíduo que foi lavado com  $\text{NaHCO}_3$  5% e extraído com  $\text{CHCl}_3$  para produzir um óleo amarelo. Purificado por "coluna seca" (*dry column*,  $\text{CHCl}_3$ -éter-MeOH 15:5:1), e extraído com  $\text{CHCl}_3$ -MeOH, o produto foi 126 mg (72%) de um outro óleo amarelo que cristaliza em acetona-hexano-AcOEt, correspondente a **68**.

#### (19) Clivagens redutivas de **61**, **63** e **70**

As reações com  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ,  $\text{NaBH}_4$  e  $\text{LiAlH}_4$  foram realizadas da mesma maneira para todos os substratos. As reações com  $\text{LiAlH}_4$  foram executadas em THF ou éter secos, usando excesso de hidreto e um tempo de reação de 1-4h. Ao final o excesso de hidreto foi destruído com adição de álcool e água. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi dissolvido em água. O pH foi ajustado com HCl 10% de 2-3, e então aumentado novamente até 7-8 com o uso de  $\text{NaHCO}_3$ . A fase aquosa foi extraída com  $\text{CHCl}_3$  (3 vezes). Em todos os casos houve produto de partida remanescente (CCD, Rf sempre superior ao produto de partida em eluentes apolares) e os cálculos de rendimentos do Esquema XXX não leva em conta este fato. As reduções com os boridretos foram executadas em MeOH ao invés de THF. A maioria dos produtos foi purificada por CCD.

#### (20) Hidrogenação da dupla ligação

A maioria das hidrogenações executadas utilizou EtOH como solvente,  $\text{H}_2$  sob pressão atmosférica durante a noite, e quantidade pequena de Níquel de Raney como catalisador. Os resíduos obtidos, após filtração do catalisador (celite) e evaporação do solvente, foram pu-

rificados por CCD (algum material de partida remanescente), ou cristalizados diretamente quando possível, em solventes convenientes.

(21) De acordo com os procedimentos descritos, algumas interconversões entre os sistemas estudados no Esquema XXX, foram adicionadas às informações estruturais. Assim, os produtos de redução com hidretos foram subseqüentemente hidrogenados, e vice-versa. Também os produtos de redução com hidretos foram N-etilados com o reagente de Merwein, e alternativamente, comparados com os produtos de redução dos compostos já etilados. Estes testes foram monitoriados por RMN  $^1\text{H}$ , CCD e CG, apresentando boas correlações. Entre os sistemas de solventes utilizados :  $\text{CHCl}_3$ -éter-MeOH 10:10:1, Benzeno-AcOEt 2:1, 3:1 e 4:1. Também misturas deliberadas entre os compostos obtidos e padrões foram verificadas. Nas condições de operação do Experimento 15, 70, 71, 73, 76 e 77 apresentaram  $t_R$  de 35,61; 21,58; 24,29; 35,29 e 19,99 min., respectivamente.

## REFERÊNCIAS

- (1) (a) Carey, F.A.; Sundberg, R.J.; "Advanced Organic Chemistry", part A, Plenum Press, N.York, 2<sup>o</sup> ed., 1984, pag 313 .  
 (b) Zugravescu, I.; Petrovanu, M.; "N-Ylid Chemistry", ed Academiei Republicii Socialiste România, McGraw-Hill Book Company, Bucarest, 1976  
 (c) Johnson, A.W.; "Ylid Chemistry" em "Organic Chemistry - a Serie of Monographs", vol 7, Academic. Press, New York, 1976  
 (d) Muncker, W.K.; "Top. in Curr. Chem. 1970, 14, 295
- (2) (a) Timpe, H.J.; Z. Chem. 1972, 12, 250  
 (b) McKillip, W.J.; Sedor, E.A.; Culberston, B.M.; Wowzonek, S.; Chem. Rev. 1973, 73, 255  
 (c) Timpe, H.J.; Adv. Heterocycl. Chem.; 1981, 29, 71
- (3) (a) Schneider, W.; Soebach, F.; Ber. 1921, 543, 2285; C.A. 1922, 16, 1247  
 (b) Schneider, W.; Doenhardt, W.; Sussenguth, O.; Nitzsche, H.; Ross, A.; Sack, A.; Leutheusser, E.; Ann. 1924, 438, 115.  
 (c) Schneider, W.; Weiss, K.; Ber. 1928, 61B, 2445; C.A. 1929, 23, 1640  
 (d) Schneider, W.; Riedel, W.; Ber. 1941, 74B, 1252; C.A. 1942, 36, 4819
- (4) Dimroth, K.; Arnoldy, G.; Eicken, S.; Schiffler, G.; Ann. 1957, 604, 221; C.A. 1957, 51, 16467
- (5) (a) Katritzky, A.; Agha, B.; DeVille, J.Y.; Lunt, E.; Knyayhanshil, M.I.; Tymyanshii, V.R.; Pyshchev, A.I.; Chem. Heterocycl. Compds.; 1985, 20, 1245  
 (b) Molina, P.; Tarraga, A.; Pena, M.L.; Synthesis, 1986, 234  
 (c) Katritzky, A.; Sengupta, S.; J. Heterocycl. Chem. 1986, 23, 169
- (6) (a) Zincke, T.; Ann. 1903, 330, 361  
 (b) Zincke, T.; Moller, W.; Heuser, G.; Ann. 1904, 333, 296
- (7) (a) Beyer, H.; Leverens, K.; Schilling, H.; Angew. Chem. 1961, 73, 272  
 (b) Tamura, Y.; Tsujimoto, N.; Mano, M.; Chem. Pharm. Bull. Jpn. 1971, 19, 130  
 (c) Tamura, Y.; Tsujimoto, N.; Uchimura, M.; ibidem 1971, 19, 143  
 (d) Tamura, Y.; Miki, Y.; Honda, T.; Ikeda, M.; J. Heterocycl. Chem. 1972, 9, 865  
 (e) Knauss, E.; Redda, K.; ibidem, 1976, 13, 1237
- (8) Agai, B.; Lempert, K.; Tetrahedron 1972, 28, 2069
- (9) Gols, R.; Meuwsen, A.; Chem. Ber. 1959, 92, 2521; Org. Synth., 1963, 43, 1; coll vol V, 43
- (10) (a) Carpino, L.A.; J. Am. Chem. Soc. 1960, 82, 3133

- (b) Tamura, Y.; Minamikawa, Miki, Y.; Matsugashita, S.; Ikeda, M.; *Tetrahedron Lett.* 1972, 4133
- (c) Tamura, Y.; Minamikawa, J.; Sumoto, K.; Fujii, S.; Ikeda, M.; *J. Org. Chem.* 1973, 38, 1239
- (11) Klotzer, W.; Baldinger, H.; Karpitcha, E.M.; *Synthesis*, 1982, 592
- (12) (a) Okamoto, T.; Hirobe, M.; Mizushina, C.; Osawa, A.; *Yakugaku Zasshi*, 1963, 83, 308; *C.A.* 1963, 59, 5130.  
(b) Sasaki, T.; Kanematsu, K.; Kakehi, A.; Ichikawa, I.; Hayakawa, K.; *J. Org. Chem.* 1970, 35, 426  
(c) Abramovitch, R.A.; Takaya, T.; *J. Org. Chem.* 1972, 37, 2022
- (13) Okamoto, T.; Hirobe, M.; Tamai, Y.; Yabe, E.; *Chem. Pharm. Bull. Jpn.*, 1966, 14, 506
- (14) (a) Ikeda, M.; Tsujimoto, N.; Tamura, Y.; *Org. Mass Spectrom.* 1971, 5, 389  
(b) Epsztein, J.; Lunt, E.; Katritzky, A.R.; *Tetrahedron* 1970, 26, 1665
- (15) Klingsberg, E. ed., "Heterocyclic Compounds - Pyridine and its derivatives", Part II, Interscience Publ., New York, 1961
- (16) (a) Gleiter, R.; Schmidt, D.; Streith, J.; *Helv. Chim. Acta*, 1971, 54, 1645  
(b) Catteau, J.P.; Lablache-Combier, A.; *Tetrahedron*, 1975, 31, 2909  
(c) Arriau, J.; Deschamps, J.; Duke, J.R.C.; Epszajn, J.; Katritzky, A.R.; Lunt, E.; Mitchell, J.W.; *Tetrahedron Lett.* 1974, 3865
- (17) Huisgen, R.; Grashley, R.; Krischke, R.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1971, 506
- (18) (a) Tamura, Y.; Tsujimoto, N.; Ikeda, M.; *Chem. Comm.* 1971, 310  
(b) Tamura, Y.; Tsujimoto, N.; Sumida, Y.; Ikeda, M.; *Tetrahedron* 1971, 28, 21  
(c) Streith, J.; Luttinger, T.P.; Nastasi, M.; *J. Org. Chem.* 1971, 36, 2962  
(d) Tamura, Y.; Hayashi, H.; Minamikawa, J.; Ikeda, M.; *J. Heterocycl. Chem.* 1974, 11, 781
- (19) Becker, H.G.D.; Timpe, H.J.; *J. Prakt. Chem.*; 1970, 312, 1112
- (20) (a) Epszajn, J.; Katritzky, A.R.; Lunt, E.; Mitchell, J.W.; Roch, G.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1973, 2622  
(b) Epszajn, J.; Katritzky, A.R.; *Tetrahedron Lett.* 1969, 4739  
(c) Timpe, H.J.; *Z. Chem.* 1971, 11, 340
- (21) (a) Laughlin, R.G.; *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 4268  
(b) Katritzky, A.R.; Kinns, M.; Lunt, E.; *Org. Magn. Reson.* 1975, 7, 569

- (22) Okamoto, T.; Hayashi, S.; Horikiri, H.; Hirobe, M.; *Yakugaku Zasshi*, 1971, 91, 216; C.A. 1971, 74, 99819
- (23) Dias, S.A.; Downs, A.W.; McWhinnie, W.R.; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1975, 162
- (24) (a) Stothers, J.B.; "Carbon-13 NMR Spectroscopy", de "Organic Chemistry, a Serie of Monographs", vol. 24, Academic Press, New York, 1972  
(b) Mathias, A.; Gil, V.M.S.; *Tetrahedron Lett.* 1965, 3163  
(c) Pretzsch, E.; Seibl, I.; Simon, W.; Clerc, T.; "Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds", Springer-Verlag, Heidelberg, 1983.
- (25) Takeuchi, Y.; Dennis, N.; *Org. Magn. Reson.*; 1976, 8, 21
- (26) Cuahley, R.J.; Naugler, D.; Ortiz, C.; *Can. J. Chem.* 1975, 53, 3419
- (27) (a) Matsubayashi, G.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1981, 54, 915  
(b) Matsumoto, K.; Uchida, T.; Uno, C.; *Heterocycles* 1982, 19, 1849
- (28) Ikeda, M.; Tsujimoto, N.; Tamura, Y.; *Org. Mass Spectrom.* 1971, 5, 935
- (29) Ikeda, M.; Kato, S.; Sumida, Y.; Tamura, Y., *ibidem*, 1971, 15, 1383
- (30) Ikeda, M.; Tsujimoto, N.; Tamura, Y.; *ibidem*, 61
- (31) Moller, J.; Becher, J.; Loshe, C.; Lempert, K.; Kgai, B.; *Acta Chim. Scand.* 1973, 27, 3647
- (32) Surpateanu, G.; Catteau, J.P.; Karafiloglou, P.; Lablache-Combier, A.; *Tetrahedron*, 1976, 32, 2647
- (33) Abramovitch, R.A.; Siani, A.C.; Huttner, G.; Zsolnai, L.; Miller, J.; *J. Org. Chem.* 1986, 51, 4739
- (34) (a) Leonte, C.; Carp, E.; *Rev. Roum. Chim.* 1978, 23, 1461  
(b) Banks, R.E.; Hitchen, S.M.; *Fluorine Chem.* 1978, 12, 159  
(c) Tamura, Y.; Tsujimoto, N.; Uchimura, M.; *Yakugaku Zasshi*, 1971, 91, 72; C.A. 1971, 74, 99804
- (35) (a) Abramovitch, R.A.; Inbasekaran, M.N.; Kato, S.; Singer, G.M.; *J. Org. Chem.* 1977, 41, 1717  
(b) Abramovitch, R.A.; Inbasekaran, M.N.; Kato, S.; Radzikowa, T. A.; Tomazik, P.; *ibidem* 1983, 48, 690
- (36) Okamoto, T.; Harikiri, H.; Hayashi, S.; Hirobe, M.; *Yakugaku Zasshi*, 1971, 91, 210; C.A. 1971, 74, 99818

- (37) (a) van Bergen, T.J.; Kellogg, R.M.; *J. Org. Chem.* 1971, 36, 1705  
(b) Snieckus, V.; Kan, G.; *Tetrahedron Lett.* 1970, 2267
- (38) Tamura, Y.; Miki, Y.; Nakamura, K.; Ikeda, M.; *J. Heterocycl. Chem.* 1976, 13, 23
- (39) (a) Huisgen, R.; Grashley, R.; Krishke, R.; *Tetrahedron Lett.* 1962, 387  
(b) Huisgen, R.; *Angew. Chem.* 1963, 75, 621
- (40) (a) Sasaki, T.; Kanematsu, K.; Kakehi, A.; *J. Org. Chem.* 1971, 36, 2451  
(b) Krishke, R.; Grashley, R.; Huisgen, R.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1977, 498  
(c) Boekelheide, V.; Fedoruk, N.A.; *J. Org. Chem.* 1968, 33, 2062  
(d) Potts, K.T.; Youzwak, H.P.; Zurawel, S.J.; *J. Org. Chem.* 1980, 45, 90
- (41) (a) Sasaki, T.; Kanematsu, K.; Kakehi, A.; *J. Org. Chem.* 1971, 36, 2978  
(b) Tamura, Y.; Miki, Y.; Nishikawa, Y.; Ikeda, M.; *J. Heterocycl. Chem.* 1976, 13, 317  
(c) Tamura, Y.; Miki, Y.; Ikeda, M.; *ibidem* 1975, 12, 119  
(d) Huisgen, R.; Grashley, R.; Krischke, R.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1977, 505
- (42) (a) Abramovitch, R.A.; Shinkai, I.; *Acc. Chem. Res.* 1976, 9, 192  
(b) Abramovitch, R.A.; Shinkai, I.; van Dahn, R.; *J. Heterocycl. Chem.* 1976, 13, 171  
(c) Hisano, T.; Masuoka, T.; Ichikawa, M.; Hamana, M.; *Heterocycles* 1980, 14, 19
- (43) (a) Yamashita, Y.; Hayashi, T.; Masumara, M.; *Chem. Lett.* 1980, 1133  
(b) Kascheres, A.J.; Marchi, D.; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1976, 276
- (44) Barker, M.W.; McHenry, W.E.; *J. Org. Chem.* 1979, 44, 1175
- (45) Katritzky, A.R.; Lagowsky, J.M.; "Chemistry of Heteroaromatic N-oxides", de "Organic Chemistry - A Serie of Monographs", vol 19, Acad. Press, London, 1971
- (46) (a) Kan, G.; Thomas, M.T.; Snieckus, V.; *J. Chem. Soc. D*, 1971, 1022  
(b) Angadiyavar, G.S.; Sukumaran, K.B.; George, M.V.; *Tetrahedron Lett.* 1971, 633
- (47) Bird, C.W.; Sheikh, M.A.; *Tetrahedron Lett.* 1975, 1333



- (48) (a) Gait, S.F.; Peck, M.E.; Rees, C.W.; Storr, R.C.; J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1975, 19  
(b) Fetter, J.; Lempert, K.; Moller, J.; Tetrahedron, 1975, 2559  
(c) Timpe, H.J.; Z. Chem. 1972, 12, 333  
(d) Bauer, H.; Bedford, G.R.; Katritzky, A.R.; J. Chem. Soc.; 1964, 751
- (49) (a) Nastasi, M.; Heterocycles 1976, 4, 1509  
(b) Streith, J.; ibidem 1977, 6, 2021  
(c) Streith, J.; Pure Appl. Chem. 1977, 49, 305
- (50) (a) Abramovitch, R.A.; Shinkai, I.; J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 3227  
(b) Abramovitch, R.A.; Grins, G.; Rogers, R.B.; Shinkai, I.; J. Am. Chem. Soc. 1976, 98, 5671  
(c) Abramovitch, R.A.; Tomasik, P.; J. Heterocycl. Chem. 1975, 12, 501  
(d) Abramovitch, R.A.; Rogers, R.B.; Singer, G.M.; J. Org. Chem. 1975, 40, 41  
(e) Abramovitch, R.A.; Singer, G.M.; J. Am. Chem. Soc. 1969, 91, 5672  
(f) Abramovitch, R.A.; Singer, G.M.; J. Org. Chem.; 1974, 39, 1796  
(g) Abramovitch, R.A.; Shinkai, I.; J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 5265
- (51) (a) deVries, H.J.F.; Chem. Ber. 1894, 27, 1521  
(b) Behrand, R.; Reinsberg, W.; Annalen 1910, 377, 207
- (52) Nakanishi, K.; Philippa, H.S.; "Infrared Absorption Spectroscopy", Holden-Day, Inc., 2nd. ed., San Francisco, 1977
- (53) William, D.H.; Howe, I.; "Principles of Organic Mass Spectrometry", McGraw-Hill, London, 1972
- (54) Silverstein, R.M.; Bassier, G.L.; Morrill, T.C.; "Spectrometric Identification of Organic Compounds", John Wiley and Sons, New York, 1981, 4th ed.,
- (55) Pysalo, H.; Houkanen, E.; Acta Chem. Scand. B, 1976, 8, 792
- (56) (a) Kosower, E.M.; Ramsey, B.G.; J. Am. Chem. Soc. 1959, 81, 856  
(b) Henrick, C.A.; Ritchie, E.; Taylor, W.C.; Aust. J. Chem.; 1967, 20, 2455
- (57) Pryor, W.A.; "Free Radicals", McGraw-Hill, New York, 1966; pag. 167
- (58) (a) Hansberg, H.F.; Cochran, E.L.; Szmant, H.H.; J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 5048  
(b) Smith, P.A.; Most Jr., E.E.; J. Org. Chem. 1957, 22, 358  
(c) Szmant, H.H.; McGinnis, C.; J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 2890
- (59) Patai, S. (ed); "The Chemistry of the hydrazo, azo and azoxy groups", John Wiley and Sons, London, 1975, caps. 7, 16 e 18

- (60) Fleming, I.; "Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions", John Wiley and Sons, London, 1976; (a) pág. 77; (b) pág. 20; (c) pág. 101; (d) pág. 27; (e) pág. 41
- (61) (a) Fieser, L.F.; Fieser, M.; "Reagents for Organic Synthesis", vol. 1, John Wiley and Sons, Inc New York, 1967, pág. 662, e refs. lá contidas  
(b) Grammaticakis, P.; Bull. Soc. Chim. Fr. 1940, 526  
(c) El Khaden, H.; J. Org. Chem. 1964, 29, 2073
- (62) Buckingham, J.; Quart. Rev. 1969, 29, 2073
- (63) (a) Kenyon, W.G.; Hauser, C.R.; J. Org. Chem. 1965, 30, 292  
(b) Henoch, K.E.; Hampton, K.G.; Hauser, C.R.; J. Am. Chem. Soc. 1967, 89, 463
- (64) Osawa, A.; Hirobe, M.; Okamoto, T.; Yakugaku Zasshi, 1972, 92, 73; C.A. 1972, 76, 126730
- (65) Baldwin, J.E.; J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1976, 734
- (66) (a) Bailey, A.S.; Warr, W.A.; Allison, C.B.; Prout, C.K.; J. Chem. Soc. C 1970, 956  
(b) Harmon, H.E.; Wellman, G.; Gupta, S.K.; J. Org. Chem. 1973, 48, 11
- (67) Shalinyan, B.A.; Mirskova, A.N.; Russ. Chem. Rev. (Eng) 1979, 48, 107
- (68) Barluenga, J.; Palacios, F.; Viña, S.; Gotor, V.; J. Heterocycl. Chem. 1986, 23, 447
- (69) Robinson, B.; Chem. Rev. 1963, 63, 373
- (70) (a) Grammaticakis, M.P.; Bull. Soc. Chim. Fr. 1947, 14, 438  
(b) O'Connor, R.; J. Org. Chem. 1961, 26, 4375  
(c) O'Connor, R.; Rosenbrook Jr., W.; ibidem 1961, 26, 5208  
(d) Karabastos, G.J.; Taller, R.A.; J. Am. Chem. Soc. 1963, 85, 3624  
(e) Karabastos, G.J.; Vane, F.M.; Taller, R.A.; Hsi, N.; ibidem 1964, 86, 3351  
(f) Ahlbrecht, H.; Henk, H.; Chem. Ber. 1975, 108, 1659  
(g) Yakimovitch, S.I.; Nikolaev, V.N.; Afonina, O.A.; Zh. Org. Khim. 1979, 15, 922; C.A. 1979, 91, 56126  
(h) Yakimovitch, S.I.; Zerova, I.V.; ibidem 1980, 16, 1633; C.A. 1981, 94, 14958  
(i) Schroeder, W.A.; Wilcox, P.E.; Trueblood, K.N.; Dekker, A.O.; Anal. Chem. 1951, 23, 1740
- (71) (a) Werst, R. ed., Handbook of Chemistry and Physics, 52nd ed., The Chemical Rubber Co, Cleveland, 1971-1972  
(b) Hinman, R.L.; J. Org. Chem. 1958, 23, 1587

- (72) (a) Okamoto, T.; Hirobe, M.; Yamazaki, T.; Chem. Pharm. Bull. Jpn. 1966, 14, 512  
(b) Okamoto, T.; Hirobe, M.; Ohsawa, A.; ibidem 1966, 14, 518
- (73) (a) Adam, W.; Baeza, J.; Lin, J.; J. Am. Chem. Soc.: 1972, 94, 2000  
(b) Scheifele, H.J.; DeTar, D.F.; Org. Synth. coll. vol. IV, 34
- (74) Crivello, J.V.; Lam, J.H.W.; Macromolecules 1977, 10, 1307
- (75) Lunt, E.; Tese de PhD, University of East Anglia, England, 1968, pags. 182-183
- (76) Meerwein, H.; Org. Synth. coll. vol. V, 1080
- (77) Miller, J., "Aromatic Nucleophilic Substitution", Elsevier Publ. Co., London, 1968
- (78) (a) Potts, K.T.; Dugas,.; Surapanemi, C.R.; J. Heterocyc. Chem. 1973, 10, 821  
(b) Doughty, D.G.; Glover, E.E.; Vaughan, K.D.; J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1977, 78  
(c) Katritzky A.R.; Banerji, J.; Boonyarakvanich, A.; Cutler, A. T.; Dennis, N.; Rizvi, S.Q.A.; Sabongi, G.J.; Wilde, H.; J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1979, 399
- (79) Remers, W.A.; "Properties and Reaction of Indoles" em "Heterocyclic Compounds", W. J. Houliken ed., Jonh Wiley & Sons, 1972, vol. I, pág. 33.
- (80) Jackman, L.M.; Sternhell, S.; "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry", Pergamon Press, 2<sup>o</sup> ed., London, 1972, pág. 236
- (81) (a) Hootel , C.; Tetrahedron Lett. 1969, 2713  
(b) Witkop, B.; J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 2311
- (82) Nagakawa, M.; Yoshikawa, K.; Hino, T.; J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 6496
- (83) Stenberg, V.I.; Narain, N.K.; Singh, S.P.; Obenauf, R.H.; Albright, M.J.; J. Heterocycl. Chem. 1977, 14, 107
- (84) (a) Wolthuis, E.; J. Org. Chem. 1961, 26, 2215  
(b) Cross, A.D.; Carpio, H.; Crabb , P.; J. Chem. Soc. 1963, 5539  
(c) Filler, R.; Chem. Rev. 1963, 63, 21  
(d) Sam, D.J.; Simmons, H.F.; J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 4024
- (85) Schopf, C.; Arn, H.; Benz, G.; Krimm, H.; Naturwissenschaften 1951, 38, 186; C.A. 1952, 46, 5055
- (86) Abramovitch, R.A.; More, K.M.; Shinkai, I.; Srivasan, P.C.; Heterocycles 1976, 5, 95

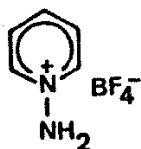
- (87) Cope, A.C.; Hardy, E.M.; J. Am. Chem. Soc. 1940, 62, 441
- (88) Woodward, R.B.; Hoffmann, R.; J. Am. Chem. Soc. 1965, 87, 2511
- (89) Rhoads, S.J.; Raulins, N.R.; Org. React., vol. 22, 1
- (90) Jefferson, A.; Scheinmann, F.; Quart. Rev. 1968, 22, 391
- (91) Caserio, M.; J. Chem. Ed. 1971, 48, 782
- (92) von Doering, W.E.; Roth, W.R.; Tetrahedron, 1962, 18, 67
- (93) Hill, R.K.; "Chirality Transfer via Sigmatropic Rearrangements" em "Asymmetric Synthesis", James D. Morrison ed., Academic Press, Inc., London, 1984, vol. 3, cap 8
- (94) (a) Fukui, K.; Fujimoto, H.; Tetrahedron Lett.; 1966, 251  
(b) Brown, A.; Dewar, M.J.S.; Schoeller, W.; J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 5516
- (95) Hill, R.K.; Edwards, A.G.; Tetrahedron Lett. 1964, 3239
- (96) Gilchrist, T.L.; Storr, R.C.; "Organic Reactions and Orbital Symmetry", 2<sup>o</sup> ed., Cambridge University, Cambridge, 1979, pág. 273
- (97) Przheval'skii, N.M.; Kletskii, M.E.; Gradberg, I.I.; Kostromina, L.Y.; Chem. Heterocycl. Cmpd. 1985, 21, 624
- (98) (a) Safe, S.; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1972, 1, 472  
(b) Houser, D.; Weher, H.P.; Sigg, H.P.; Helv. Chim. Acta 1970, 53, 1061  
(c) Houser, D.; Loosli, H.R.; Niklaus, P.; ibidem 1972, 55, 2182  
(d) Minato, K.; Matsumoto, M.; Katayama, T.; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1973, 1819  
(e) Culvenor, C.C.J.; Johns, J.A.; Lamberton, J.A.; Smith, L.W.; Austr. J. Chem. 1970, 23, 1279
- (99) (a) Abramovitch, R.A.; Miller, A.L.; Radzikowska, T.A.; Tomasik, P.; J. Org. Chem. 1979, 44, 465  
(b) Abramovitch, R.A.; Inbasekaran, M.N.; Tetrahedron Lett. 1977, 1109  
(c) Kakehi, A.; Ito, S.; Funahashi, T.; Ota, Y.; J. Org. Chem. 1976, 41, 1570  
(d) Sasaki, T.; Kanematsu, K.; Kakehi, A.; Ito, G.; Bull. Chem. Soc. Jpn. 1972, 45, 2050
- (100) Koopmans, T.; Physica, 1934, 104
- (101) Zugravescu, I.; Constantinescu, M.; Surpateanu, G.; Lablache-Comblie, A.; Devos, L.; Rev. Roum. Chim.; 1979, 24, 1089
- (102) (a) Sustmann, R.; Trill, H.; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1972, 11, 838  
(b) Sustmann, R.; Pure Appl. Chem.; 1974, 40, 569

- (103) (a) Arriau, J.; Maury, C.; Maury, G.; J. Heterocycl. Chem. 1979, 16, 1551  
(b) Constantinescu, M.; Surpateanu, G.H.; Lhchian, C.; Petrovanu, M.; Zugravescu, I.; Rev. Roum. Chim.; 1981, 26, 1451  
(c) Surpateanu, G.H.; Constantinescu, M.; Luchian, C.; Petrovanu, M.; Zugravescu, I.; Lablache-Comblie, A.; Rev. Roum. Chim. 1981, 26, 1169
- (104) Dewar, M.J.S.; Thiel, W.; J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 4899
- (105) Duddek, H.; "Topics in Stereochemistry", ACS Monographn 180, 1987, pag. 222
- (106) Pugmire, R.J.; Grant, D.M.; J. Am. Chem. Soc. 1968, 90, 697
- (107) Jones, A.J.; Grant, D.M.; Russel, .G.; Fraenkel, G.; J. Phys. Chem. 1969, 73, 1624
- (108) Baird, N.C.; Teo, K.C.; J. Magn. Reson. 1976, 29, 87
- (109) Nelson, G.L., Williams, E.A.; Prog. Phys. Org. Chem. 1976, 12, 234 a 239
- (110) Alger, T.D.; Grant, D.M.; Paul, E.G.; J. Am. Chem. Soc. 1966, 88, 5397
- (111) Adam, W.; Griminson, A.; Rodriguez, G.; Tetrahedron 1967, 23, 2513
- (112) Lauterbur, P.C.; J. Chem. Phys. 1965, 43, 360
- (113) (a) Wilson, N.K.; Stothers, J.B.; J. Mag. Reson. 1974, 15, 31  
(b) Droddrell, D.; Wells, P.R.; J. Chem. Soc. Perkin Trans. II, 1973, 1333

APÊNDICE I

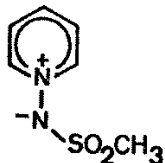
- Compostos -

No Apêndice I, o índice que aparece abaixo de alguns compostos, remete o leitor ao Apêndice II, onde alguns espectros estão expostos (ex: AII-14, para o composto 40).

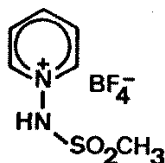
5

AII-16 (I')

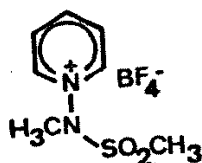
pf (MeOH) : 145.5-146 °C

IV (KBr) : 3340-2900 (l), 1630, 1610, 1580, 1500,  
1470, 1370, 1290, 1150-980 (l, BF<sub>4</sub><sup>-</sup>),  
775, 760, 665 cm<sup>-1</sup>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.28 (d, 2H), 8.80 (t, 1H), 8.35  
(t, 2H)39a

pf (EtOH) : 177-178 °C

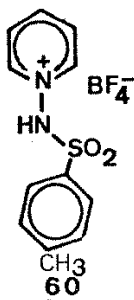
IV (KBr) : 3080-3050-3020(d), 1605, 1465, 1425,  
1320, 1265, 1150, 1110, 1075, 970, 910,  
805, 780, 720, 685 cm<sup>-1</sup>Massa : m/e 172(M<sup>+</sup>), 173(M+1), 174(M+2), 157, 93,  
79, 73, 72, 64, 59RMN <sup>1</sup>H (DMSO+Unisol) : 9,15 (d, 2H), 8,78(t, 1H),  
8,25(t, 2H), 2,78(s, 3H)  
(D<sub>2</sub>O) : 8,80 (d, 1H), 8,25 (t, 1H),  
8,25 (t, 2H), 2,78 (s, 3H)39

pf 174-175 °C

IV (KBr) : 3400(l), 3180(l), 2930, 2700, 1640,  
1480, 1435, 1415, 1360, 1330, 1165,  
1150-1000(BF<sub>4</sub><sup>-</sup>), 855, 770, 670 cm<sup>-1</sup>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : 9,10 (d, 2H), 8,75 (t, 1H), 7,15  
(s, t-D<sub>2</sub>O), 8,30 (s, 3H)40

AII-14

pf (MeOH) : 80-81 °C; I<sup>-</sup>: pf(MeOH) : 172-173 °CIV (KBr) : 3120, 3020, 2900, 1620, 1495-1485-1470(  
d), 1365, 1350, 1180, 1165, 1140-1060  
(l, BF<sub>4</sub><sup>-</sup>), 970, 840, 785, 770, 685, 670,  
570, 540, 520 cm<sup>-1</sup>Massa : m/e 186 (M<sup>+</sup>, 18), 122(27), 121(15),  
108(38), 107(49), 94(23), 93(100),  
92(21), 80(19), 79(58), 78(19), 77(17),  
66(17), 65(26), 64(18), 52(20), 51(14),  
49(33), 48(11)RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.50 (d, 2H), 8.90 (t, 1H), 8.40  
(t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.60  
(s, 3H)A.E. = C: 30,76% (calc 30,7%); H: 4,05% (calc 4,1%)  
N: 10,22% (calc 10,3%)



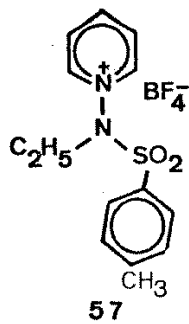
pf (MeOH) : 139 °C

IV (KBr) : 3080-3020 (d), 1600, 1580, 1525, 1365,  
1300, 1265, 1160 (SO<sub>2</sub>), 1120-1020  
(BF<sub>4</sub><sup>-</sup>), 875, 810, 980, 655, 685, 670,  
640 cm<sup>-1</sup>

Massa : m/e 200(6), 199(8), 184(22), 156(15),  
155(56), 92(11), 91(100), 79(25),  
78(8), 65(40), 52(19), 51(16), 49(35),  
44(9)

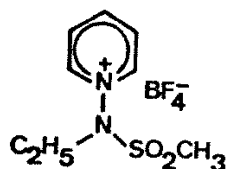
All-3

RMN <sup>1</sup>H (Unisol) : 9,0 (m,3H), 8,3 (m,2H), 7,5  
(m,4H), 4,0 (q,2H), 2,5 s,3H),  
1,1 (t,3H)



pf 234-236 °C

IV (KBr) : 3400-3300 (l), 3150-3100-3050 (d), 1610,  
1580, 1490, 1470, 1410, 1365, 1180,  
1160, 1140-1000 (d,l,BF<sub>4</sub><sup>-</sup>), 835, 810,  
775, 700, 680 cm<sup>-1</sup>



pf (EtOH) : 110 °C

IV (KBr) : 3120, 3070, 2980-2940, 1615, 1480,  
1360-1330(l,d), 1325, 1170, 1150,  
1120-1000 (BF<sub>4</sub><sup>-</sup>), 895, 785, 765, 670  
cm<sup>-1</sup>

Massa : m/e 220 (M-1), 172(43), 157(100), 93, 79,  
66, 65, 49

59

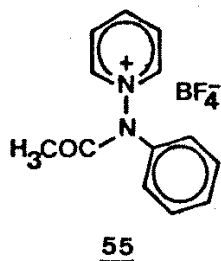
RMN <sup>1</sup>H (Unisol) : 9,6 (d,2H), 8,95 (t,1H), 8,40  
(t,2H), 3,50 (s,3H), 1,20 (t,3H)

All-3

All-17

A.E. = C: 33,50% (calc 33,4%); H: 4,56% (calc 4,6%)





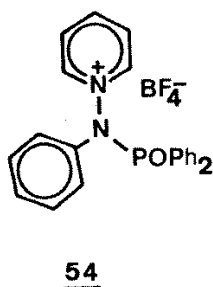
pf (EtOH-éter) : 104 °C

IV (KBr) : 3100-2950(l), 1710 (C=O), 1620, 1480, 1370, 1300-1280-1260 (d), 1150-1040 (BF<sub>4</sub><sup>-</sup>), 775, 705, 685 cm<sup>-1</sup>

Massa : m/e 214(3), 213 (M<sup>+</sup>,2), 212(4), 211(3), 170(34), 169(20), 135(18), 93(58), 91(11), 80(12), 79(100), 78(8), 52(27), 51(11), 43(4)

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : 9,60 (d,2H), 8,85 (t,1H), 8,30 (t,2H), 8,05-7,85 (m,2H), 7,70-7,45 (m,3H), 2,20 (s,3H)

A.E. = C: 52,00% (calc 52,0%); H: 4,42% (calc 4,8%)



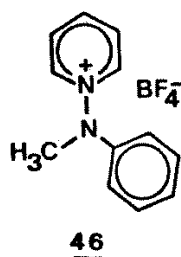
pf 151-152 °C

IV (KBr) : 3120, 3060-3040, 1620, 1475, 1435, 1200 (P=O), 1120-1040 (BF<sub>4</sub><sup>-</sup>), 970, 880, 770, 760, 730, 700, 665 cm<sup>-1</sup>

Massa : m/e 293 (M-78), 292( ), 220( ), 219(100), 199, 170, 152, 127, 77, 51

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 9,7 (d,2H), 8,5 (m,1H), 8,0 (m,8H), 7,4 (m,9H)

A.E. = C: 60,18% (calc 60,3%); H: 4,44% (calc 4,4%)



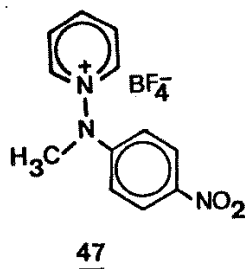
pf (MeOH) : 128 °C; iodeto : pf 145 °C(dec)

IV (KBr) : 3100-2980 (d), 1620, 1595, 1500, 1475, 1280, 1150-1040 (BF<sub>4</sub><sup>-</sup>), 765, 700, 635 cm<sup>-1</sup>

Massa : m/e 185 (M<sup>+</sup>,1), 184(1), 183(4), 107(63), 106(81), 105(8), 104(8), 93(25), 80(7), 79(100), 78(19), 77(31), 65(12), 52(40), 51(24), 50(15), 49(28)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 9,4 (d,2H), 8,85 (t,1H), 8,50 (m,2H), 7,60-6,90 (m,5H), 3,75

A.E. = C: 52,93% (calc 52,9%); H: 4,86% (calc 4,8%)



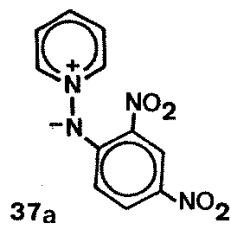
pf (MeOH) 208-209 °C; iodeto : pf 208 °C(dec)

IV (KBr) : 3150-3100(d), 1630, 1605, 1540, 1510, 1500, 1490, 1360, 1300, 1210, 1140-1040 (BF<sub>4</sub><sup>-</sup>), 880, 865, 800, 770, 710, 690 cm<sup>-1</sup>

Massa : m/e 135(27), 94(6), 93(100), 92(4), 77(3), 66(13), 65(10), 45(10)

RMN <sup>1</sup>H (CF<sub>3</sub>COOH) : 9,20 (d,2H), 8,90 (d,1H), 8,55-8,25 (m,4H), 6,90 (d,2H), 3,90 (s,3H)

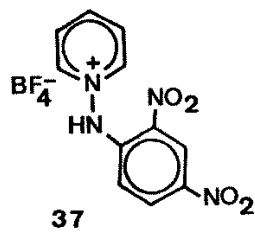
A.E. = C: 45,55% (calc 45,5%); H: 3,85% (calc 3,8%)



pf 250 °C

IV (KBr) : 3050-3010 (l), 1600, 1560, 1485, 1440, 1370, 1270, 1210, 1100, 1075, 1045, 915, 760, 735, 685 cm<sup>-1</sup>

Massa : m/e 260(M<sup>+</sup>,78), 261(10), 181(100), 168(25), 79(93)

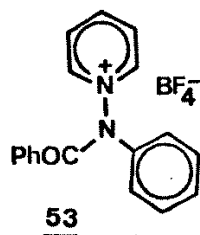


pf (MeOH-H<sub>2</sub>O-HBF<sub>4</sub>) : 228-229 °C

IV (KBr) : 3100(d), 3020, 1180-1020(l, BF<sub>4</sub><sup>-</sup>)

Massa : m/e 26(14), 260(100), 181(17), 168(17), 167(17), 79(47)

A.E. = C: 38,00% (calc 38,1%); H: 2,62% (calc 2,6%)



All-4  
All-6

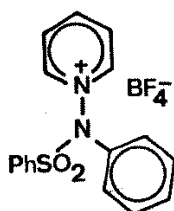
pf (MeOH) : 177,5 °C

IV (KBr) : 3000 (d), 1695 (C=O), 1630, 1500, 1490, 1455, 1335, 1310, 1290, 1140-1040 (BF<sub>4</sub><sup>-</sup>), 785, 730, 710, 690, 635 cm<sup>-1</sup>

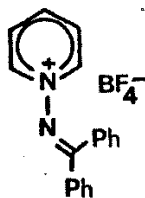
Massa : m/e 274(13), 197(51), 170(23), 169(12), 168(45), 124(18), 105(100), 91(13), 79(29)

RMN <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO] : 9,75 (d,2H), 9,00 (t,1H), 8,60-8,30 (m,2H), 7,90-7,60 (m,5H), 7,50-7,25 (m,5H)

A.E. = C: 59,62% (calc 59,7); H: 4,21% (calc 4,2%)

52

pf 150-151 °C

IV (KBr) : 1180 (SO<sub>2</sub>), 1140-1040 (BF<sub>4</sub><sup>-</sup>), 1380 cm<sup>-1</sup>Massa : m/e 311(M<sup>+</sup>), 251, 233, 170, 169, 168, 160, 141, 128, 115, 110, 79RMN <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)CO] : 9,5 (d,2H), 9,0 (m,1H), 8,4 (t,2H), 7,8 (m,5H), 7,6 (m,5H)A.E. = C: 51,15% (calc 51,3%); H: 3,69% (calc 3,8%)  
N: 7,07% (calc 7,0%)60

pf (EtOH) : 168 °C

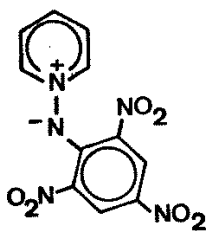
UV : max (CHCl<sub>3</sub>) = 272 nmIV (KBr) : 3100-3000, 1610, 1575, 1540, 1465, 1435, 1315, 1300, 1140-1020 (BF<sub>4</sub><sup>-</sup>), 780, 760, 720, 700, 680, 650 cm<sup>-1</sup>

Massa : m/e 200(15), 199(100), 181(10), 180(71), 178(7), 103(7), 96(21), 79(51), 77(34), 52(13), 51(18), 50(12), 49(13)

A11-5

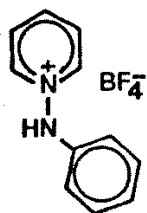
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>) = 9,00 (d,2H), 8,35 (t,1H), 8,15-7,25 (m,12H)

A.E. = C: 62,56% (calc 62,5%); H: 4,41% (calc 4,4%)

58a

pf ~235 °C

IV (KBr) : 2100-3000 (l), 2850, 2790, 1630, 1610, 1570, 1550, 1490, 1425, 1365, 1340, 1275, 1165, 1080, 1030, 925, 795, 750, 715 cm<sup>-1</sup>Massa : m/e 306 (M<sup>+</sup>), 260, 259, 250, 249, 248, 230, 229, 213, 185, 184, 169, 167, 142, 106, 105, 94, 93, 92, 80, 79, 78, 77

35

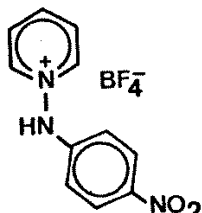
AII-1  
AII-2  
AII-18

pf (MeOH) : 127-128 °C; I<sup>-</sup>: pf = 179-181 °C(dec)  
Br<sup>-</sup>: pf = 183-185 °C(dec)

IV (KBr) : 3300 (NH), 3100-3030 (l), 2940(d), 1630,  
1600, 1510, 1470, 1450, 1240, 1150-1010  
(BF<sub>4</sub><sup>-</sup>), 795, 775, 690 cm<sup>-1</sup>

Massa : m/e 170(8), 93(6), 91(15), 80(11), 79(100),  
78(16), 77(28), 66(10), 52(38), 51(22),  
50(13), 49(27)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 10,35 (s,1H,t-D<sub>2</sub>O,NH), 8,95  
(d,2H), 8,60 (m,1H), 8,20 (m,2H),  
7,25 (m,2H), 8,80 (m,2H)

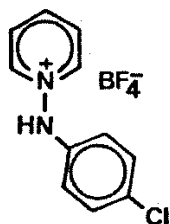
36

pf (MeOH-H<sub>2</sub>O) : 203-204 °C; picrato: 260,5-262 °C

IV (KBr) : 3070(d), 1620, 1585, 1500, 1460, 1335,  
1300,1270, 1140-1120-1180-1130(d,BF<sub>4</sub><sup>-</sup>),  
840, 765, 745 cm<sup>-1</sup>

Massa : m/e 216(12), 215(M<sup>+</sup>,100), 169(10),  
108(27), 90(51), 80(48), 79(40),  
78(15), 64(10), 63(31), 52(20), 51(11),  
49(21)

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : 9,30 (d,2H), 8,80 (d,2H), 8,45  
(m,1H), 8,25 (m,2H), 6,90  
(d,2H), 3,4(l)

38

AII-2

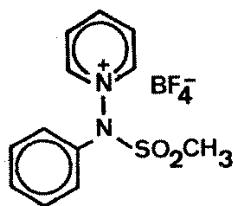
pf (MeOH-éter) : 134-135 °C

IV (KBr) : 3110, 1615, 1485, 1375 (SO<sub>2</sub>), 1175  
(SO<sub>2</sub>), 1140-1020 (BF<sub>4</sub><sup>-</sup>), 780, 685  
cm<sup>-1</sup>

Massa : m/e 284 (M<sup>+</sup>,7), 285(1), 283(7), 282(14),  
281(13), 205(24), 204(41), 203(48),  
202(100), 168(32), 167(14), 140(11)

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10,0 (d,2H), 9,10 (t,1H), 8,55  
(t,2H), 8,05 (d,2H), 7,75  
(d,2H), 3,80 (s,3H)

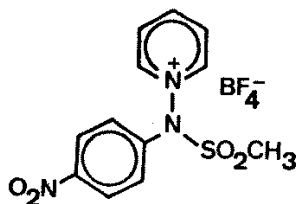
A.E. = C: 38,93% (calc 38,9%); H: 3,31% (calc 3,3%)

49

pf (MeOH) : 156 °C

IV (KBr) : 3150, 3090-3010 (d), 1630, 1485, 1380  
(SO<sub>2</sub>), 1290, 1185 (SO<sub>2</sub>), 1140-1040  
(BF<sub>4</sub><sup>-</sup>), 775, 715, 680, 630 cm<sup>-1</sup>Massa : m/e 248(26), 184(16), 183(60), 170(36),  
169(51), 156(22), 93(100), 80(33),  
79(31), 78(13), 77(30), 65(32), 64(20),  
63(11)RMN <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO] : 9,90 (d,2H), 9,05 (d,1H), 8,50  
(t,2H), 8,10-7,85 (m,2H),  
7,65-7,45 (m,3H), 3,75 (s,3H)

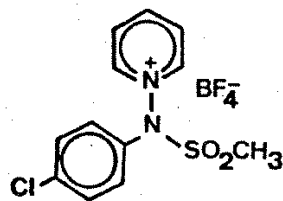
A.E. = C: 42,76% (calc 42,9%); H: 3,94% (calc 3,9%)

50

AII-5

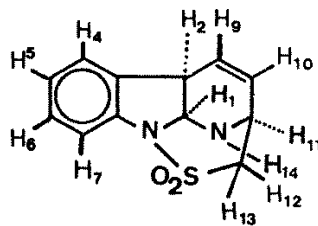
pf (CH<sub>3</sub>CN) : 168-169 °CIV (KBr) : 3120-3060, 1610, 1580, 1575, 1475, 1355  
(SO<sub>2</sub>), 1165 (SO<sub>2</sub>), 1120-1040 (BF<sub>4</sub><sup>-</sup>),  
975, 850, 765, 685, 665 cm<sup>-1</sup>Massa : m/e 128(8), 96(28), 81(19), 79(100),  
78(19), 65(11), 52(28), 51(14), 50(11),  
49(18), 48(9)RMN <sup>1</sup>H (unisol+DMSO-d<sub>6</sub>) : 9,85 (d,2H), 9,00 (t,1  
H), 8,35 (m,4H), 7,80  
(d,2H), 3,90 (s,3H)

A.E. = C: 37,89% (calc 37,8%); H: 3,18% (calc 3,2%)

51AII-2  
AII-4  
AII-14

pf (EtOH) : 134-135 °C

IV (KBr) : 3320 (NH), 3100-3040, 2820-2780, 1625,  
1600, 1495, 1475, 1465, 1240, 1150-1020  
(BF<sub>4</sub><sup>-</sup>), 930, 830, 800, 670 cm<sup>-1</sup>Massa : m/e 205 (M<sup>+</sup>,35), 204(26),203(100),2022(35),  
167(6), 128(22), 129(7), 127(12)RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : 9,30 (d,2H), 8,85 (t,1H), 8,35  
(t, 2H), 7,45 (d,2H), 6,85  
(d,2H)A.E. = C: 45,12% (calc 45,1%); H: 3,47  
(calc 3,4%)

**61**

AII-3  
 AII-19  
 AII-21a-g

pf (Acetona) : 167 °C

UV :  $\lambda_{\max}$  (CHCl<sub>3</sub>) = 248,5 e 281 nm

IV (KBr) : 3340 (NH), 1430, 1335 (SO<sub>2</sub>), 1225, 1185, 1160, 1140 (SO<sub>2</sub>), 960, 905, 760 cm<sup>-1</sup>

Massa : m/e 248(M<sup>+</sup>,41), 249(M+1,6), 250(M+2,2), 184(M-SO<sub>2</sub>,2),  
 183(7), 170(64), 169(100), 130(15), 115(6)

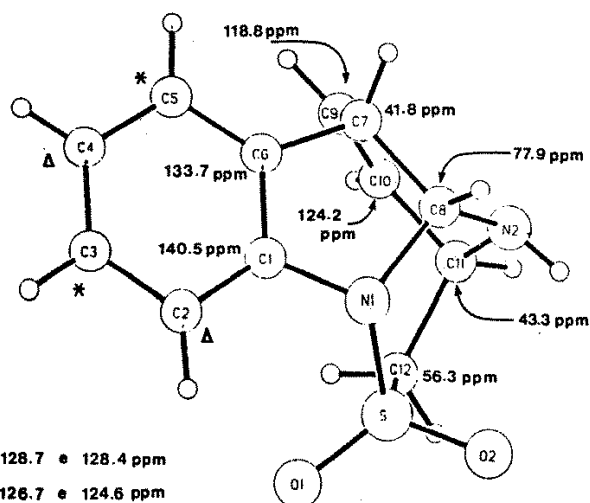
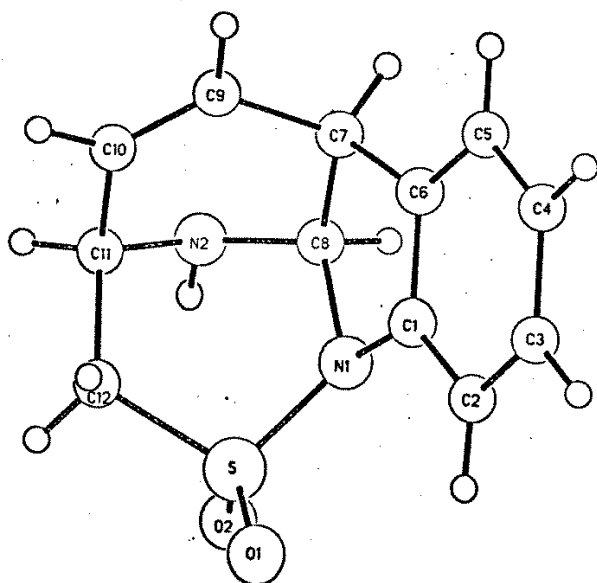
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :

7,33 (d, 1H, J = 7,9Hz)  
 7,25 (d, 1H, J = 7,9 Hz)  
 7,22 (t, 1H, J = 7,6 Hz)  
 7,07 (t, 1H, J = 7,6 Hz)  
 5,98 (dd, 1H, J<sub>10-9</sub> = 9,9 Hz; J<sub>10-4</sub> = 6,0 Hz)  
 5,76 (dd, 1H, J<sub>9-10</sub> = 9,9 Hz; J<sub>9-2</sub> = 3,2 Hz)  
 5,70 (d, 1H, J<sub>1-2</sub> = 6,8 Hz)  
 4,04 (dd, 1H, J<sub>11-10</sub> = 6 Hz; J<sub>11-12</sub> = 9,7 Hz)  
 3,86 (m, 1H)  
 3,68 (dd, 1H, J<sub>12-11</sub> = 9,7 Hz; J<sub>12-13</sub> = 13,5 Hz)  
 3,49 (NH, 1)  
 3,14 (dd, 1H, J<sub>13-12</sub> = 13,5 Hz; J<sub>13-11</sub> = 2 Hz)

H<sub>4</sub>  
 H<sub>7</sub>  
 H<sub>5</sub> ou H<sub>6</sub>  
 H<sub>6</sub> ou H<sub>5</sub>  
 H<sub>10</sub>  
 H<sub>9</sub>  
 H<sub>1</sub>  
 H<sub>11</sub>  
 H<sub>2</sub>  
 H<sub>12</sub>  
 H<sub>14</sub>  
 H<sub>13</sub>

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): assinalações numa das Figuras abaixo (R-X)

A.E. = C: 57,91% (calc 58,05%); H: 4,88% (calc 4,87%)



pf (MeOH-éter) - 211°C

UV :  $\lambda_{\text{max}}$  (CHCl<sub>3</sub>) = 250 e 293 nm

IV (KBr) : 3340 (NH), 2920, 1475, 1465, 1345 (SO<sub>2</sub>),  
1245, 1190, 1150 (SO<sub>2</sub>), 1090, 975, 920,  
890, 840, 825, 780, 760, 720, 700 cm<sup>-1</sup>

Massa : m/e 282(M<sup>+</sup>,32), 283(M+1,5), 284 (M+2,13),  
285(2), 217(M-65,7), 204(83), 205(42),  
206(25), 203(100), 182(6), 168(13),  
154(12), 140(9), 128(12), 115(10),  
80(12), 78(8), 75(10),

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 7,25 (m,3H), 6,00 (dd,1H), 5,80  
(dd,1H), 5,60 (d,1H), 4,00  
(t,1H), 3,85 (m,1H), 3,60 (dd,1  
H), 3,10 (dd,1H)

A.E. = C: 50,94% (calc 51,0%); H: 3,97% (calc 3,9%)

pf 275-276 °C

UV :  $\lambda_{\text{max}}$  (CHCl<sub>3</sub>): 243 e 326 nm

IV (KBr) : 3340 (NH), 3110-3040, 1595, 1510, 1470,  
1330 (SO<sub>2</sub>), 1335, 1320, 1300, 1275,  
1190, 1140 (SO<sub>2</sub>), 1070, 995-980-960 (d),  
905, 840, 825, 715, 700 cm<sup>-1</sup>

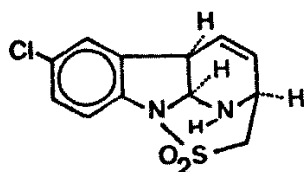
Massa : m/e 293 (M<sup>+</sup>,24), 294(M+1,3), 295(M+2,1),  
228(5), 216(11), 215(100), 214(73),  
175(7), 168(20), 154(6), 129(10)

RMN <sup>1</sup>H (Unisol+DMSO-d<sub>56</sub>) :

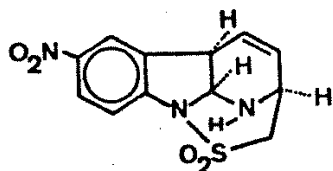
8,25 (dd,1H,H<sub>4</sub>), 8,10 (dt,1H,H<sub>6</sub>), 7,30(d,1H,H<sub>7</sub>),  
6,00 (dd,1H,H<sub>10</sub>), 5,85 (t,1H,H<sub>9</sub>), 5,70 (m,1H,H<sub>1</sub>),  
4,25 (s,1,1H,NH), 4,10 (t,1H,H<sub>11</sub>; J<sub>11-10</sub> = 5,7 Hz),  
3,90 (s,1H,H<sub>2</sub>), 3,85 (dd,1H,H<sub>12</sub>; J<sub>12-13</sub> = 13,4 Hz),  
3,00 (d,1H,H<sub>13</sub>)

All-23a,b

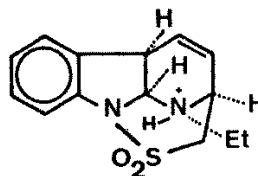
A.E. = C: 48,97% (calc 49,1%); H: 3,88% (calc 3,8%)



63



62



69

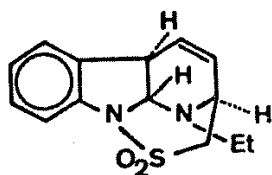
pf (EtOH) : 186 °C

IV (KBr) : 3450-3350 (1), 3120-2980, 1585, 1480, 1370, 1325 (SO<sub>2</sub>), 1265, 1290, 1160 (SO<sub>2</sub>), 1120-1040 (BF<sub>4</sub><sup>-</sup>), 765 cm<sup>-1</sup>

Massa : m/e 278(7), 277(18), 276(100), 248(19), 212(27), 211(22), 198(61), 197(86), 183(28), 170(32), 169(67), 168(87), 156(41), 130(71), 129(20), 115(23)

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : essencialmente o mesmo espectro de 70, mais um pico por volta de 4,6 ppm, devido à troca do N-H com a água presente no solvente,

A.E. = C: 46,06% (calc 46,2%); H: 4,73% (calc 4,7%)



70

pf 158-159 °C

IV (KBr) : 2960 (d), 1600, 1475, 1460, 1390, 1330 (SO<sub>2</sub>), 1315, 1235, 1220, 1135 (SO<sub>2</sub>), 960, 925, 895, 845, 800, 765, 740 cm<sup>-1</sup>

Massa : ver fragmentação de 69

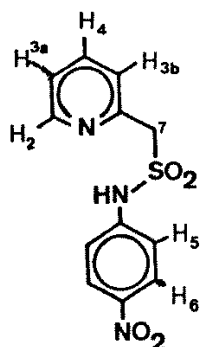
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 7,30-7,10 (m, 4H, H<sub>4</sub>-H<sub>7</sub>), 6,00-5,80 (m, 2H, H<sub>9</sub>-H<sub>10</sub>), 5,60 (d, 1H, H<sub>1</sub>), 3,90 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 3,60 (m, 1H, H<sub>12</sub>), 3,30 (d, 1H, H<sub>13</sub>), 3,20 (q, 2H), 1,20 (t, 3H)

AII-8

A.E. = C: 60,77% (calc 60,8%); H: 5,84% (calc 5,8%)

AII-12



**64**AII-7  
AII-25a,b

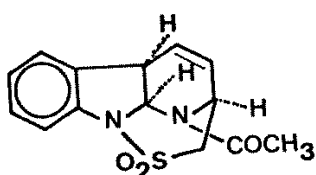
pf 217-218 °C

IV (KBr) : 3060, 2980-2900-2600 (1, ponte de H),  
1590, 1520-1490-1420 (d), 1435, 1385  
(SO<sub>2</sub>), 1290, 1210, 1145-1130-1100 (d,  
SO<sub>2</sub>), 1920, 840, 800, 790 cm<sup>-1</sup>

Massa : m/e 293(M<sup>+</sup>, 39), 294(M+1, 6), 295(M+2, 2),  
156 (39), 94(6), 93(100), 65(21),  
64(60), 63(7)

RMN <sup>1</sup>H (unisol-DMSO-d<sub>6</sub>) : 8,51 (d, 1H, J = 5,0 Hz,  
H<sub>2</sub>), 8,10 (d, 2H, J = 9,3  
Hz, H<sub>6</sub>), 7,68 (dt, 1H,  
J<sub>1</sub> = 7,8 Hz; J<sub>2</sub> = 1,8  
Hz, H<sub>4</sub>), 7,38 (d, 1H, J =  
7,8 Hz), 7,32 (d, 2H, J =  
9,3 Hz, H<sub>5</sub>), 7,26 (m, 1H,  
H<sub>3a</sub> ou H<sub>3b</sub>), 4,58 (s, 2H,  
H<sub>7</sub>), 2,40 (1, NH)

A.E. = C: 49,04% (calc 49,1%); H: 3,83% (calc 3,8%)

**68**

AII-26

pf = 196 °C

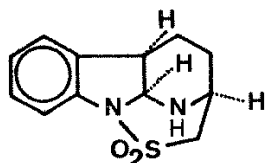
IV (KBr) : 3000, 1680 (C=O), 1480, 1430, 1370-1350-  
1340-1315 (d, SO<sub>2</sub>), 1230, 1175, 1160  
(SO<sub>2</sub>), 1125, 1005, 990, 980, 960, 950,  
905, 780, 760, 710, 645 cm<sup>-1</sup>

Massa : m/e 290 (M<sup>+</sup>, 4), 225(15), 184(7), 183(29),  
169(35), 168(15), 167(12), 157(11),  
156(10), 154(10), 130(17), 129(12),  
128(13), 127(6), 117(6), 115(14), 89(12),  
77(9), 63(8), 43(100)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 7,33-7,00 (m, 4H), 6,32 (d, 1H),  
5,95-5,78 (m, 2H), 5,53 (t, 1H),  
3,95-3,81 (m, 2H), 3,17 (d, 1H),  
2,33 (s, 3H)

A.E. = C: 57,97% (calc 58,0%); H: 4,86% (calc 4,9%)

pf (Acetona-Hexano) : 177 °C



71

AII-10  
AII-20  
AII-24a,b

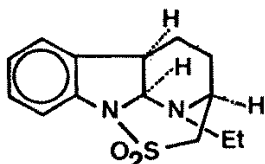
IV (KBr) : 3370 (NH), 2980-2960, 1600, 1480, 1465, 1450, 1410, 1390, 1340 (SO<sub>2</sub>), 1300, 1260, 1245, 1225, 1195, 1180, 1160-1150 (d,SO<sub>2</sub>), 1035, 980, 960, 905, 815, 775, 760, 700 cm<sup>-1</sup>

Massa : m/e 250 (M<sup>+</sup>,94), 251(M+1,14), 252(M+2,6), 172(95), 171(18), 168(11), 157(20), 156(11), 145(11), 144(29), 143(94), 131(35), 130(100), 129(17), 118(14), 117(35), 116(13), 115(15), 89(19), 77(21)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 7,40 (d,1H; J = 7,8 Hz), 7,22 (m,2H), 7,06 (m,1H), 5,55(d,1H, J = 8,2 Hz), 3,77 (m,1H), 3,68 (dd,1H), 3,49 (m,1H, simplifica-se de um sexteto para um quarteto quando se irradia sinal a 5,55 ppm), 3,00 (d,2H), 2,08 (m,2H), 1,50 (m,1H), 1,45 (m,1H), 0,87 (m,1H)

A.E. = C: 57,58% (calc 57,6%); H: 5,66% (calc 5,6%)

pf 155-156 °C



75

AII-10  
AII-25

IV (KBr) : 2980, 2960, 1600-1580, 1470, 1455, 1375, 1325 (SO<sub>2</sub>), 1230, 1215, 1135 (SO<sub>2</sub>), 955, 900, 870, 795, 750 cm<sup>-1</sup>

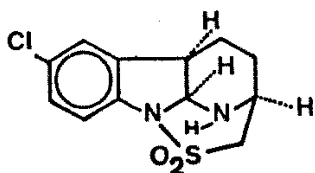
Massa : m/e 278(M<sup>+</sup>,63), 279(M+1,11), 280(M+2,4), 213(7), 200(53), 199(25), 185(18), 171(33), 170(11), 144(28), 143(100), 131(21), 130(59), 118(18), 117(48), 116(11), 115(12), 89(15), 77(18), 71(16), 70(12), 56(10)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 7,36 (d,1H), 7,18 (m,2H), 7,00 (m,1H), 5,65 (d,1H, J = 4,0 Hz), 3,93 (dd,1H), 3,78 (m,1H), 3,38 (m,1H), 3,24 (q,2H), 2,98 (d,1H), 1,98 (m,2H), 1,32 (m,2H), 1,14 (t,3H)

A.E. = C: 60,30% (calc 60,4%); H: 6,56% (calc 6,5%)

pf (Acetona-hexano) : 181-182 °C

IV (KBr) : 3375 (N-H), 2950, 1480, 1340 (SO<sub>2</sub>),  
1230, 1195, 1180, 1150 (SO<sub>2</sub>), 1085, 950,  
910, 840, 770, 755, 635 cm<sup>-1</sup>



72

AI-13

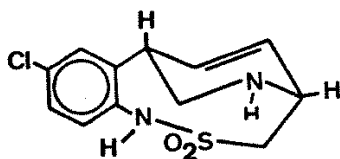
Massa : m/e 285(M<sup>+</sup>,15), 286(M+1,36), 288(2), 284(M-1,100), 208(32), 207(16), 206(96), 205(15), 191(11), 179(27), 178(18), 177(70), 167(13), 166(30), 165(32), 164(76), 163(16), 153(14), 152(9), 151(23), 150(8), 143(14), 142(14), 141(7), 130(10), 129(9), 128(11), 123(7), 117(12), 116(8), 115(17), 102(11), 101(9), 89(17), 77(7), 75(9), 57(10), 43(11), 42(14), 41(12)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 7,45-7,00 (m,3H), 5,55 (d,1H),  
3,65 (d,1H), 3,60-3,30 (m,3H),  
3,15-2,80 (m,2H), 2,40-1,70 (m,2H),  
1,60-1,05 (m,3H).

A.E. = C: 50,71% (calc 50,6%); H: 4,62% (calc 4,6%)

pf 81-83 °C

IV (CHCl<sub>3</sub>) : 3420 (N-H), 3380 (N-H), 2980-2960 (1),  
1490, 1310 (SO<sub>2</sub>), 1295, 1230, 1220,  
1165, 1145 (SO<sub>2</sub>), 1125, 1095, 1010,  
945, 850, 770, 690, 660, 640 cm<sup>-1</sup>



74

Massa : m/e 285 (M<sup>+</sup>,3), 286(M+1,2), 287(1),  
284(4), 220(4), 207(12), 206(11),  
205(37), 192(17), 191(17), 190(37),  
178(6), 177(9), 167(6), 166(32),  
165(13), 164(100), 156(14), 154(12),  
129(15), 128(13), 102(6), 101(5),  
80(60), 77(6)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 7,40-7,25 (m,3H), 6,40 (t,1H),  
5,80 (dd,1H), 4,25 (m,1H), 3,55-3,05  
(m,5H), 2,80 (d,1H), 1,30-0,80 (m)

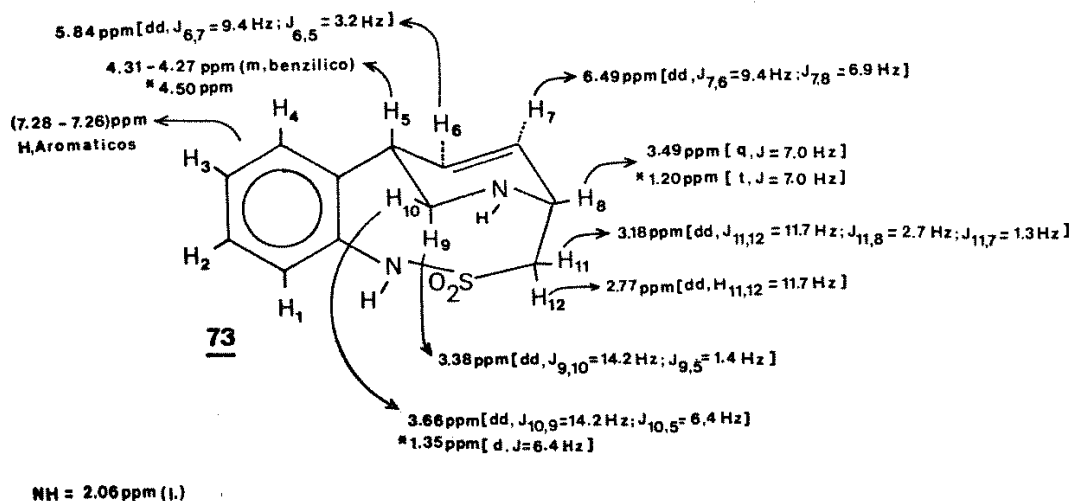
A.E. = C: 49,99% (calc 50,6%); H: 4,89% (calc 4,6%)

O espectro de RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) para 73 é complexo e sugere uma interconversão entre duas conformações, num processo lento. Há uma diferença nos espectros de uma amostra recentemente preparada de uma armazenada. A mesma diferença é observada no espectro de 76 (listado adiante)

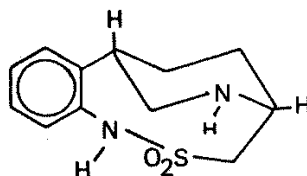
Os produtos de redução com hidreto mostraram um sinal em campo forte ( $< 1,0$  ppm), que varia de um tripleto inicial para um multipletto (em amostras frescas de 76 ele é um duplo dubleto bem definido).

As assinalações para os prótons de 73 foram auxiliadas por experimentos de dupla irradiação e expansão do espectro. Infelizmente, na amostra fresca estes sinais não foram irradiados. Após dez dias de armazenamento sob vácuo e à baixa temperatura, o espectro foi corrido novamente. O tripleto inicial (1,20 ppm) torna-se um multipletto, e esta variação é acompanhada por uma única mudança no espectro: o quarteto bem definido em 3,49 ppm é agora um dubleto largo (ou multipletto). A irradiação deste sinal remanescente provoca variações nos sinais correspondentes a um próton olefínico ( $\text{H}_7$ ), o que indica que este correspondente corresponde a  $\text{H}_8$ . O tripleto, agora um multipletto depois de dez dias, não sofre nenhuma variação, e a única explicação é que ambos estes sinais pertencem ao mesmo próton  $\text{H}_8$ , que através de uma interconversão estrutural do anel piperidínico, torna-se mais protegido\*.

Dois outros aspectos: um dubleto aparece em 1,35 ppm (muito perto do tripleto em questão), e que possui constante de acoplamento 6,4 Hz, exatamente a mesma de  $\text{H}_{10}$ ; também um próton  $\alpha$  ao nitrogênio. A feição do próton benzílico entre 4,31-4,27 ppm repete-se num sinal de intensidade muito menor, em 4,50 ppm. O singletto constante e indiferente que aparece em 2,00 ppm trata-se de  $\text{CH}_3\text{CN}$  residual utilizado na purificação do produto (All-27a i).



\* Uma análise detalhada das constantes de acoplamento e relações entre os ângulos diédricos seria indicada para uma possível sugestão das formas interconvertíveis.

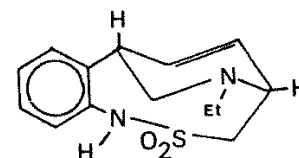
77

Os dados para 77 não estão bem resolvidos, devido à pequena quantidade de composto isolado. No espectro de IV ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) pode-se ver picos para  $\text{SO}_2$  a 1140 e 1360 ( $l$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) apresenta feição similar ao de 73, sem nenhuma absorção na região olefínica: 7,30 (m, 4H, aromáticos), 4,25 (m, 1H, benzílico), 3,90-3,30 (m, 6H), 3,10 (d,  $^\circ$  2H), 2,10-1,50 (m,  $^\circ$  5H), 1,40-1,10 (m, 5H)

77 pode ser estabilizado como picrato, pf 175-176  $^\circ\text{C}$ , em quantidade insuficiente para análise.

AII-9

76

pf (Benzeno-éter de petróleo): 107-108  $^\circ$

IV ( $\text{CHCl}_3$ ): 3380 (NH), 3020, 2970, 2800, 1485, 1390, 1320 ( $\text{SO}_2$ )

Massa : m/e 278 ( $M^+$ , 7), 279 ( $M+1$ , 1), 277(11), 200(22), 199(100), 171(12), 157(13), 156(35), 143(10), 130(68), 108(16)

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :

| Absorção/multiplicidade | Região    | Integração |
|-------------------------|-----------|------------|
| 7,15 - 7,05 (m)         | aromática | 4H         |
| 6,60 (m)                | olefínica | 1H         |
| 6,00 (m)                | " "       | 1H         |
| 5,90 - 5,70 (m)         | " "       | 4H         |
| 3,90 - 3,40 (m)         | alifática | 2H         |
| 3,30 - 2,30 (m)         | " "       | 2H         |
| 1,32 - 1,10 (dd)        | " "       | 2H         |
| 0,80 (t)                | " "       | 2H         |

Após armazenamento, muda a relação entre os prótons da região alifática e olefínica.

Também o espectro de  $^{13}\text{C}$  da amostra estocada mostra:

Região aromática: 12 a 14 picos

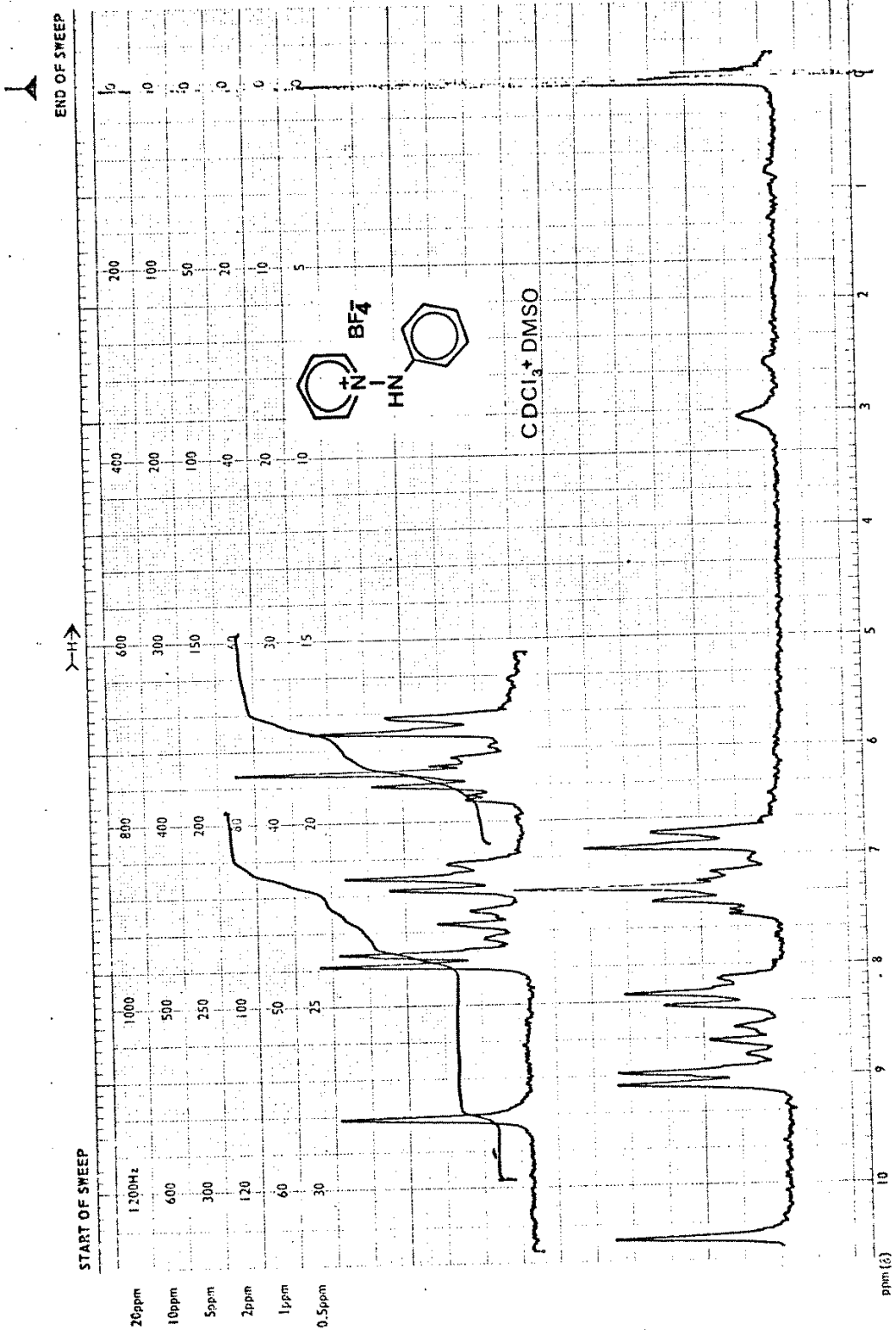
Região alifática: 11 a 14 picos

sugerindo a mistura diastereomérica (uma vez que há apenas uma mancha em CCD em muitos sistemas de solventes). O pico a 77,9 ppm, devido ao carbono entre os dois nitrogênios, desaparece completamente, fixando definitivamente o sítio de redução.

APENDICE II

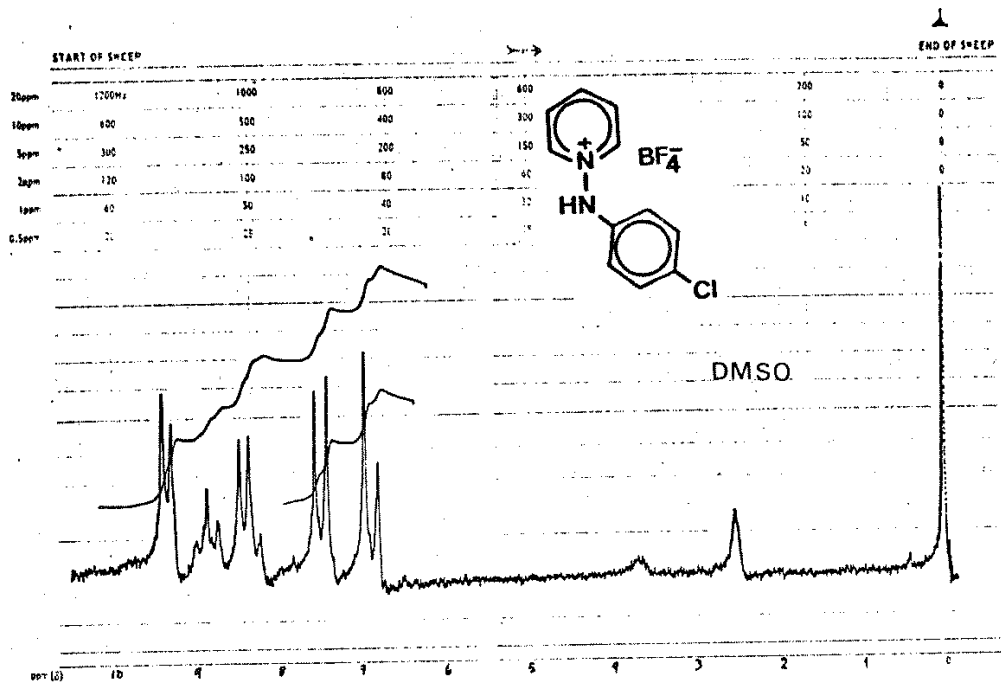
- Espectros -

EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER

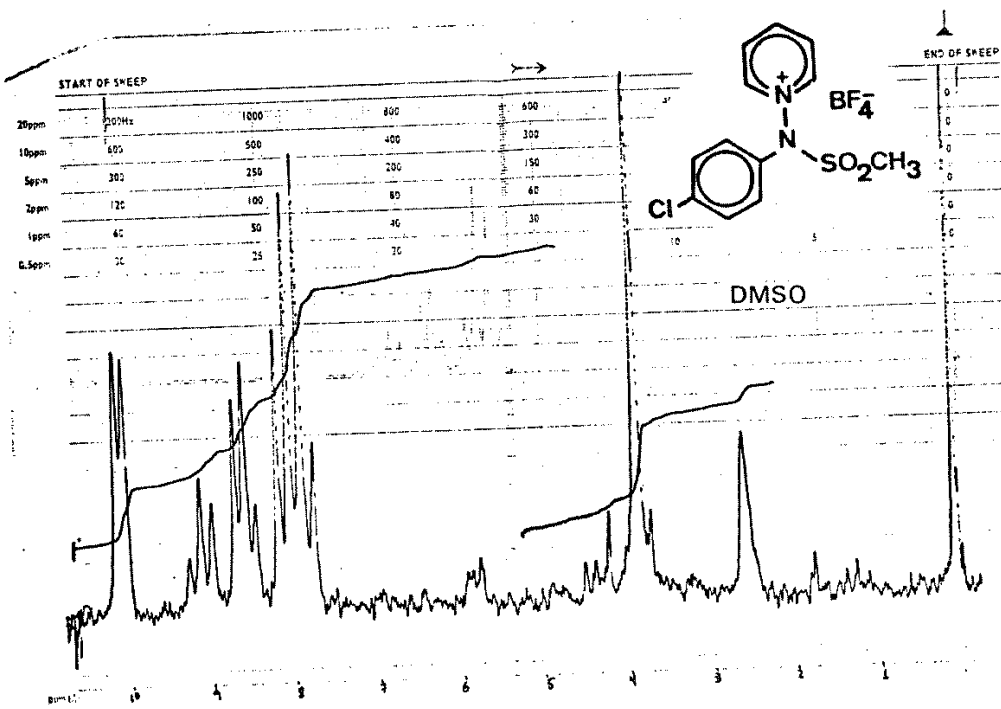


WILMAD GLASS CO., INC.  
U.S. PAT. 40 AND 04 ROAD  
DURHAM, N.C. 06310 U.S.A.  
Printed in U.S.A.  
1-79 150 AP

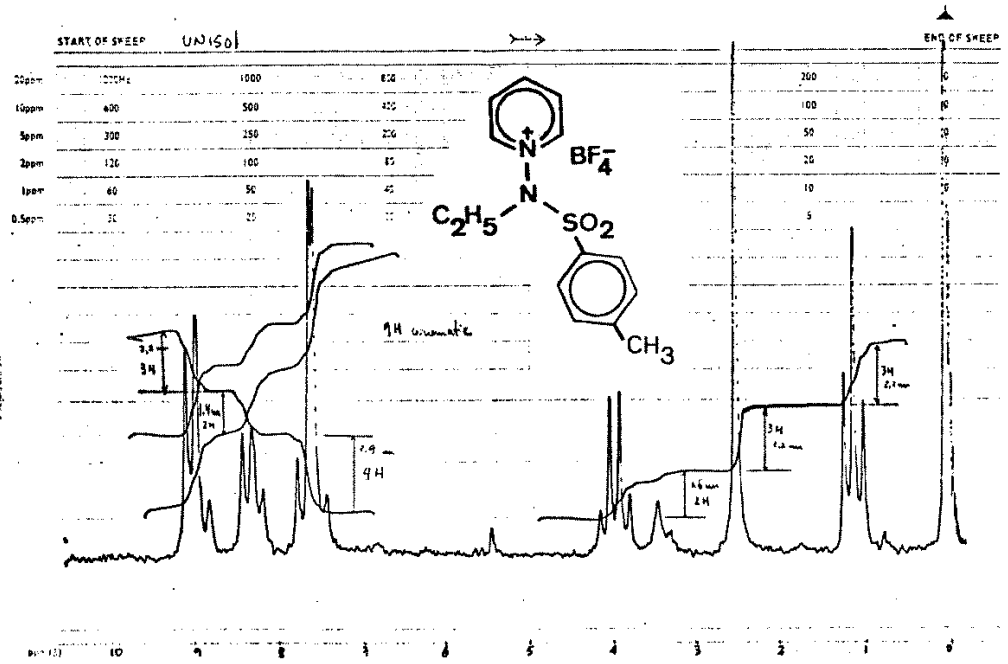
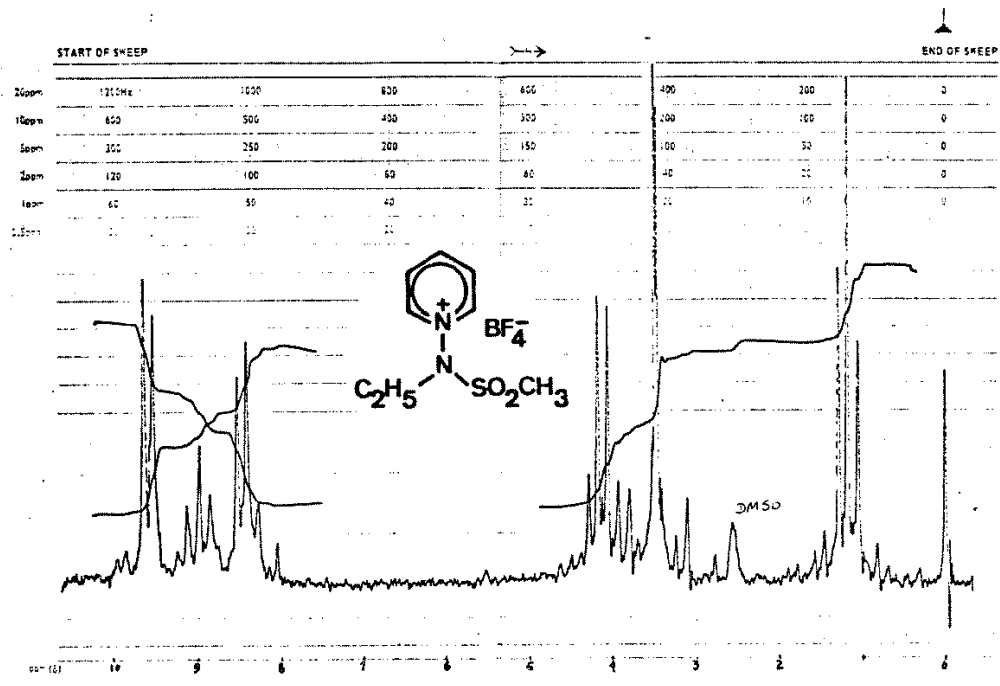
CHART NO. WCV-369K-10

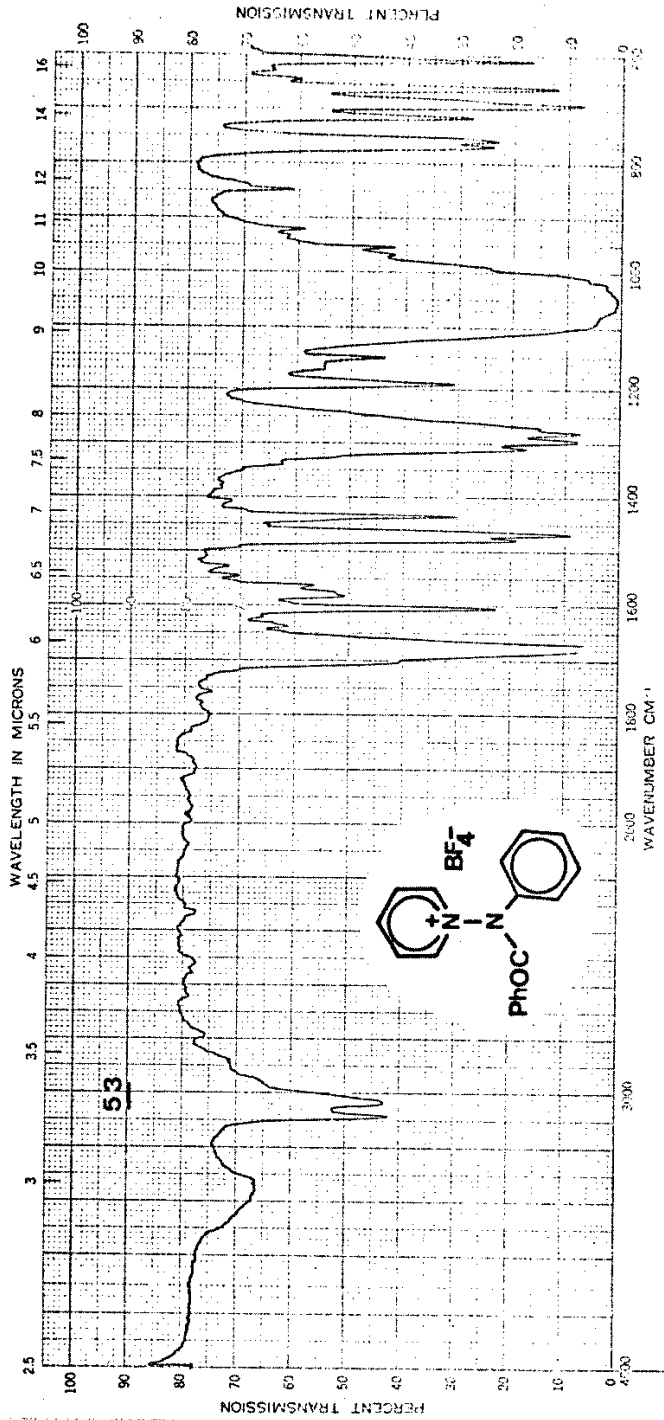
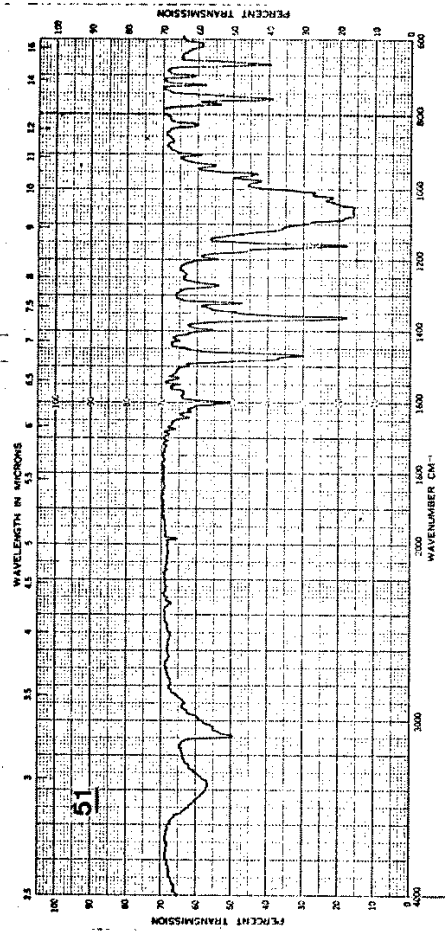


111-140 60 MHz NMR SPECTROMETER

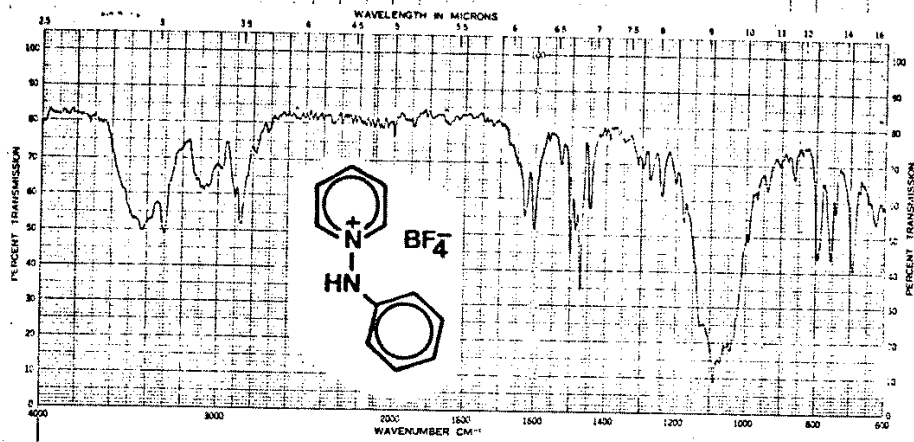




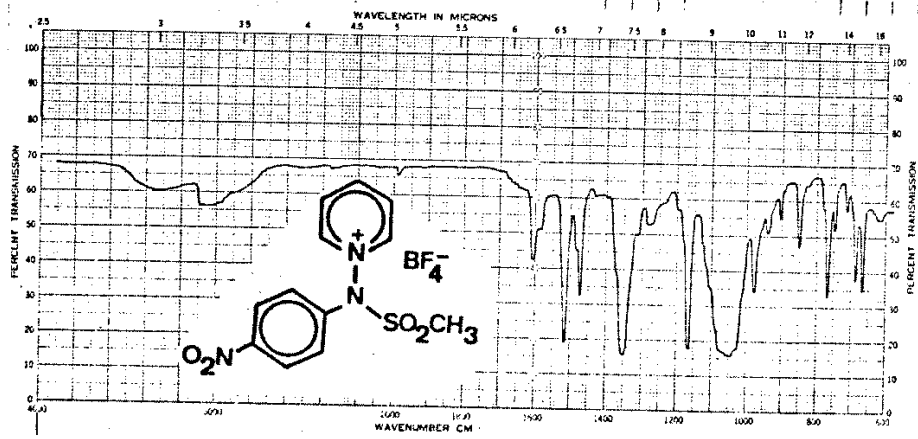




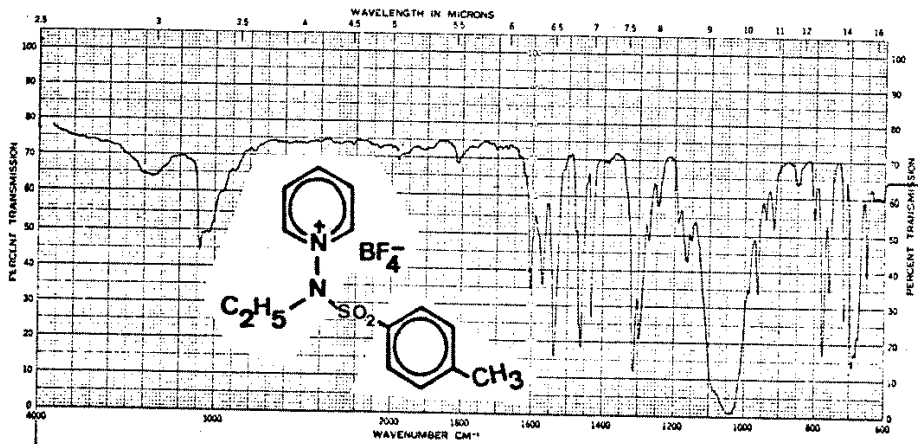
35



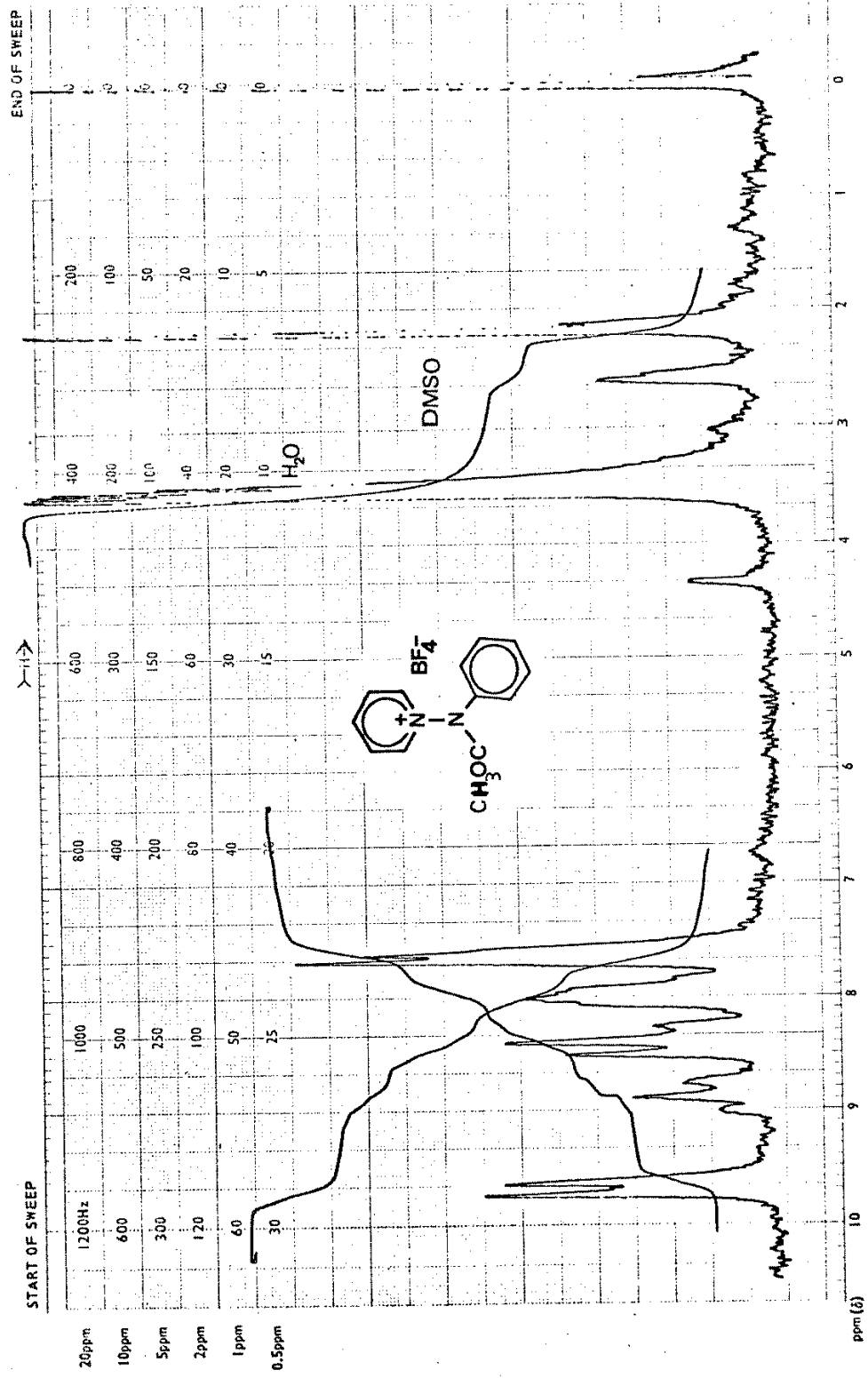
50

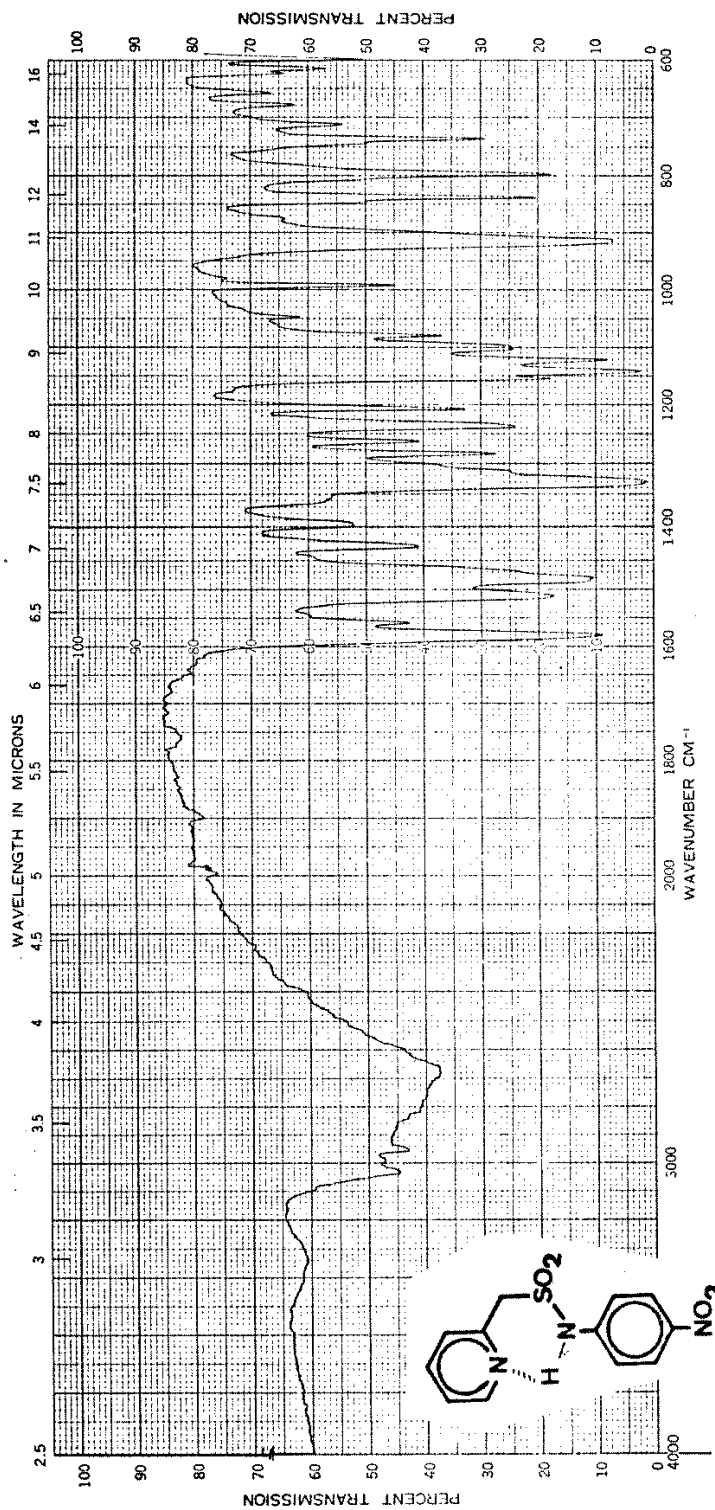


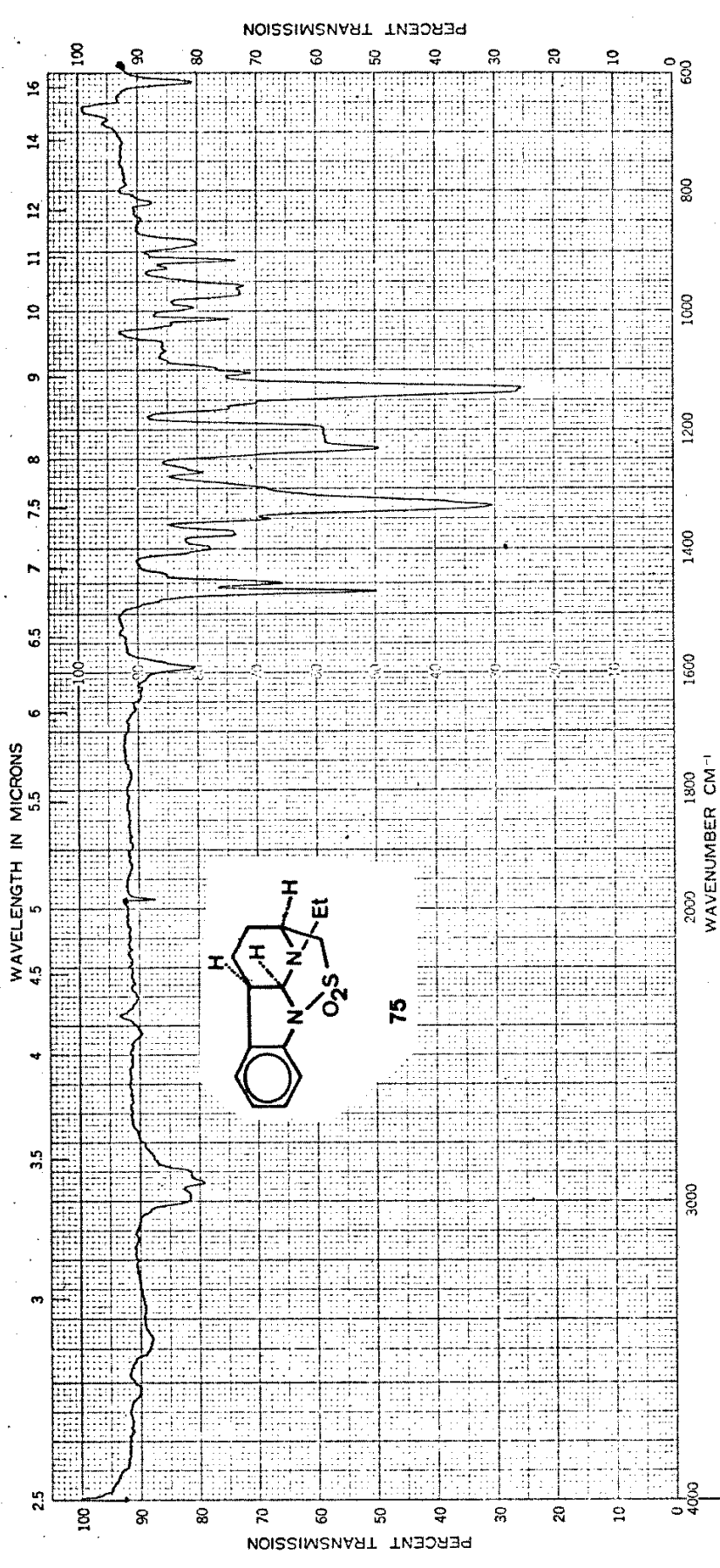
60

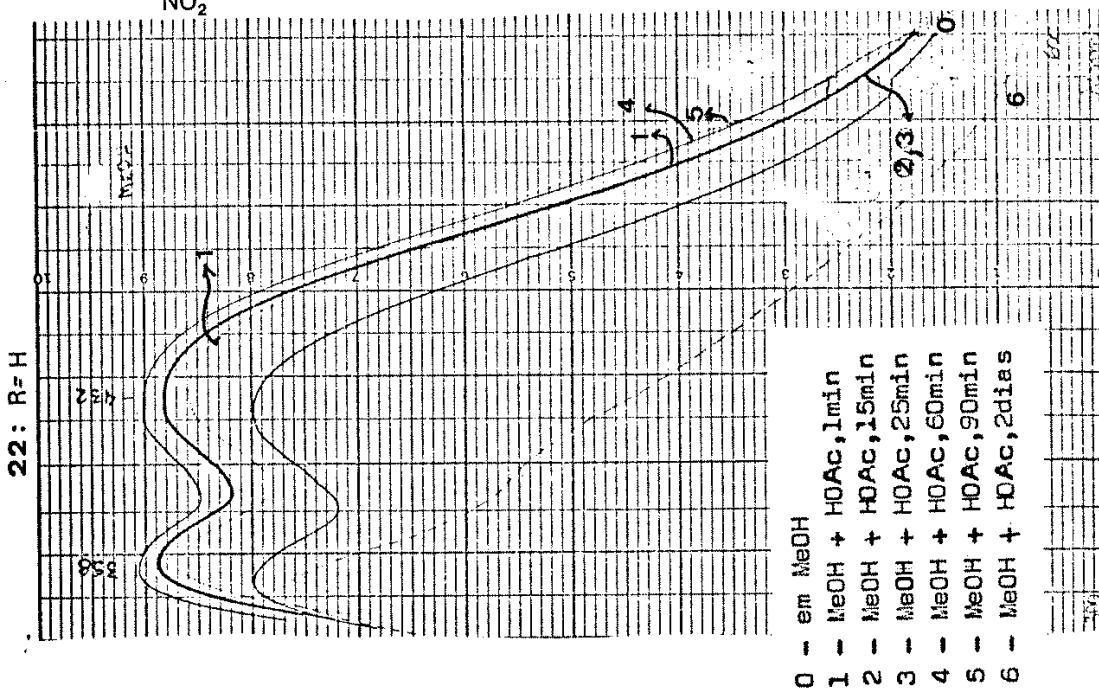
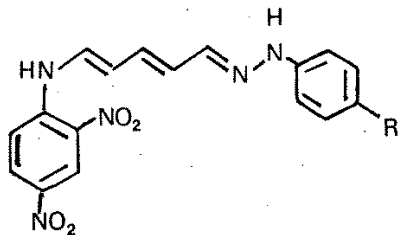
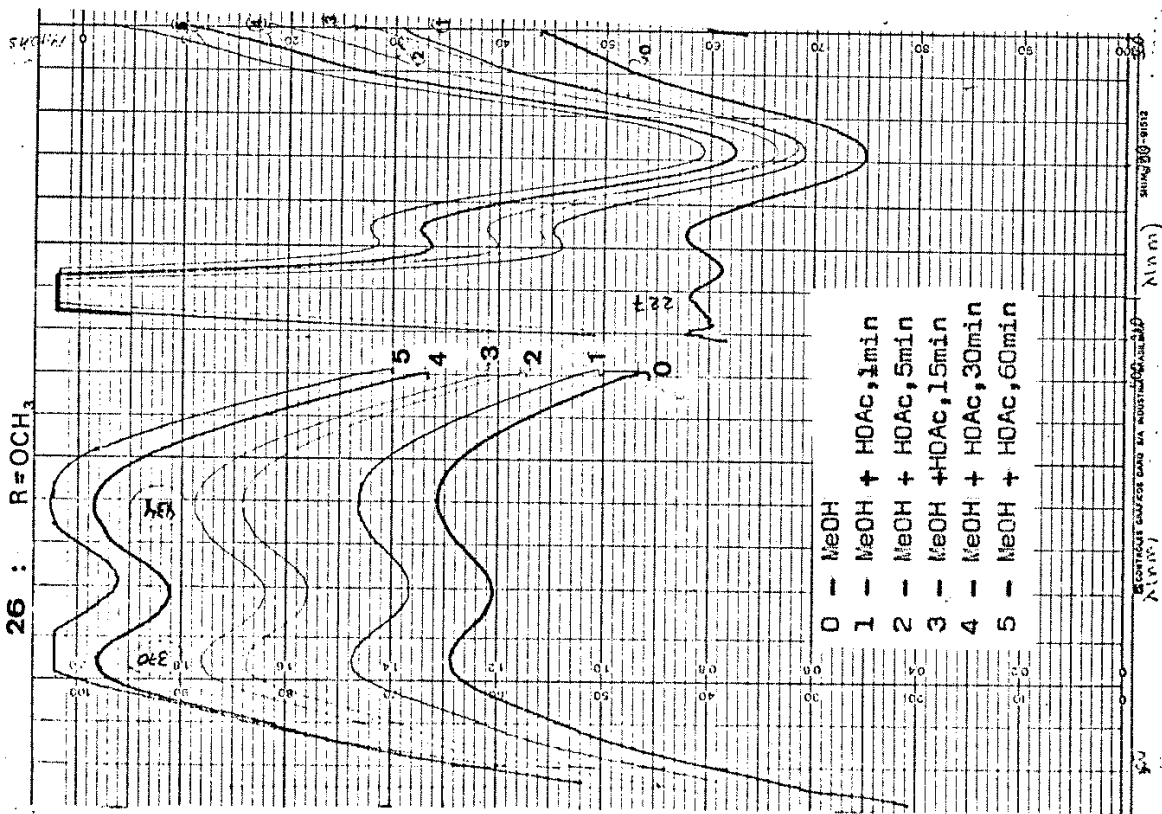


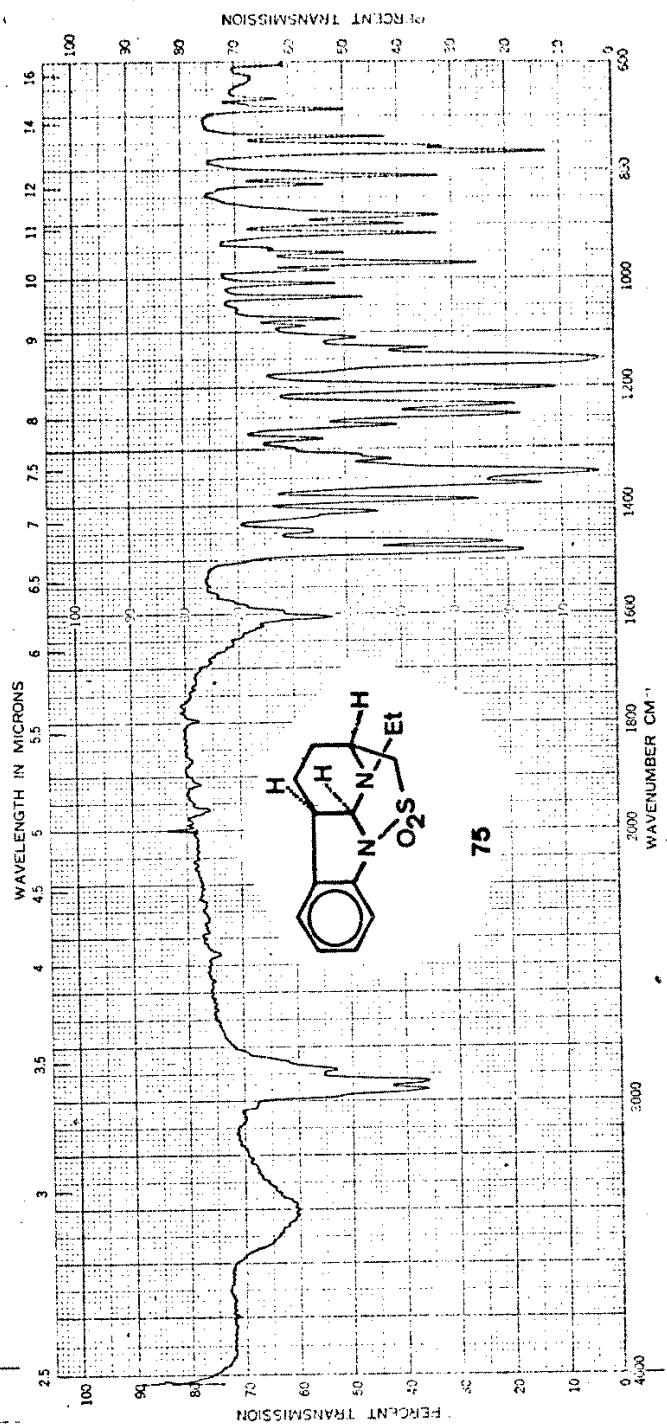
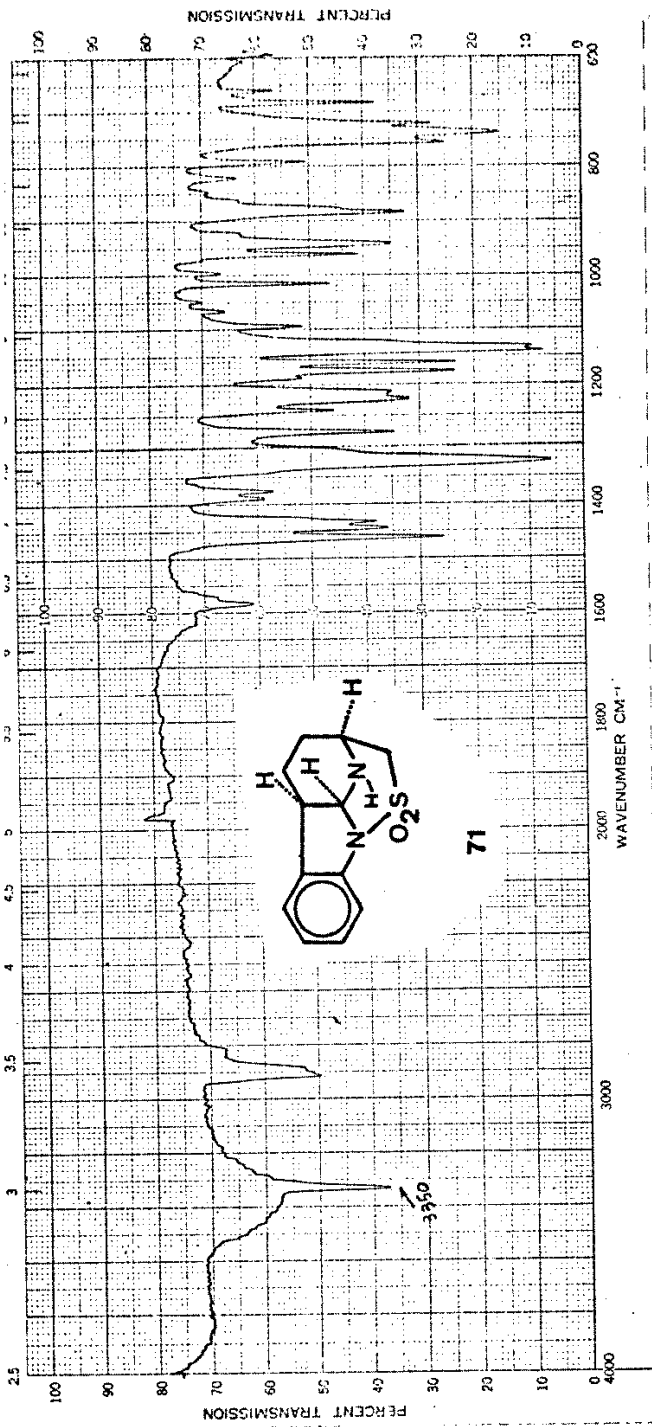
EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER



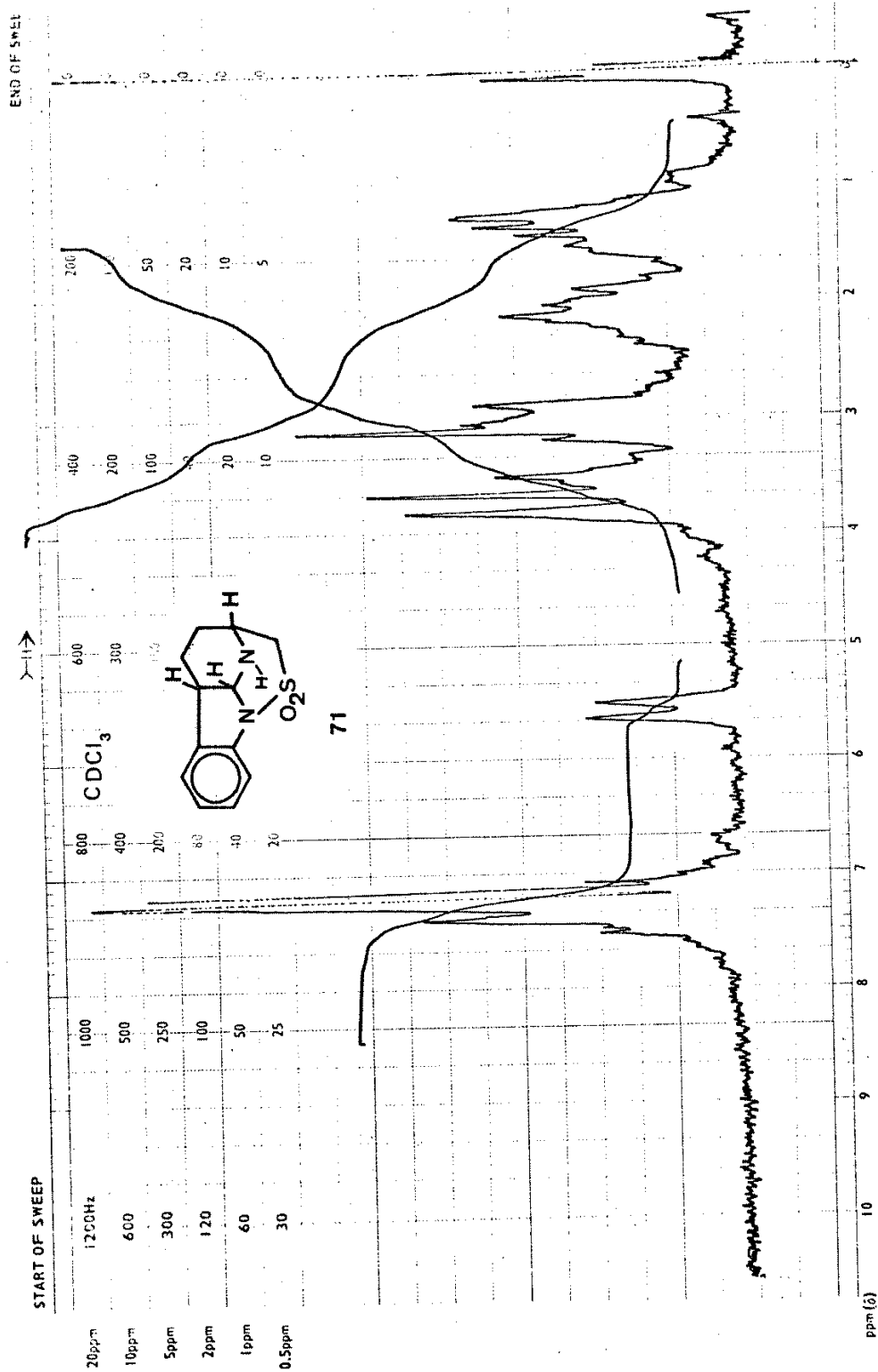




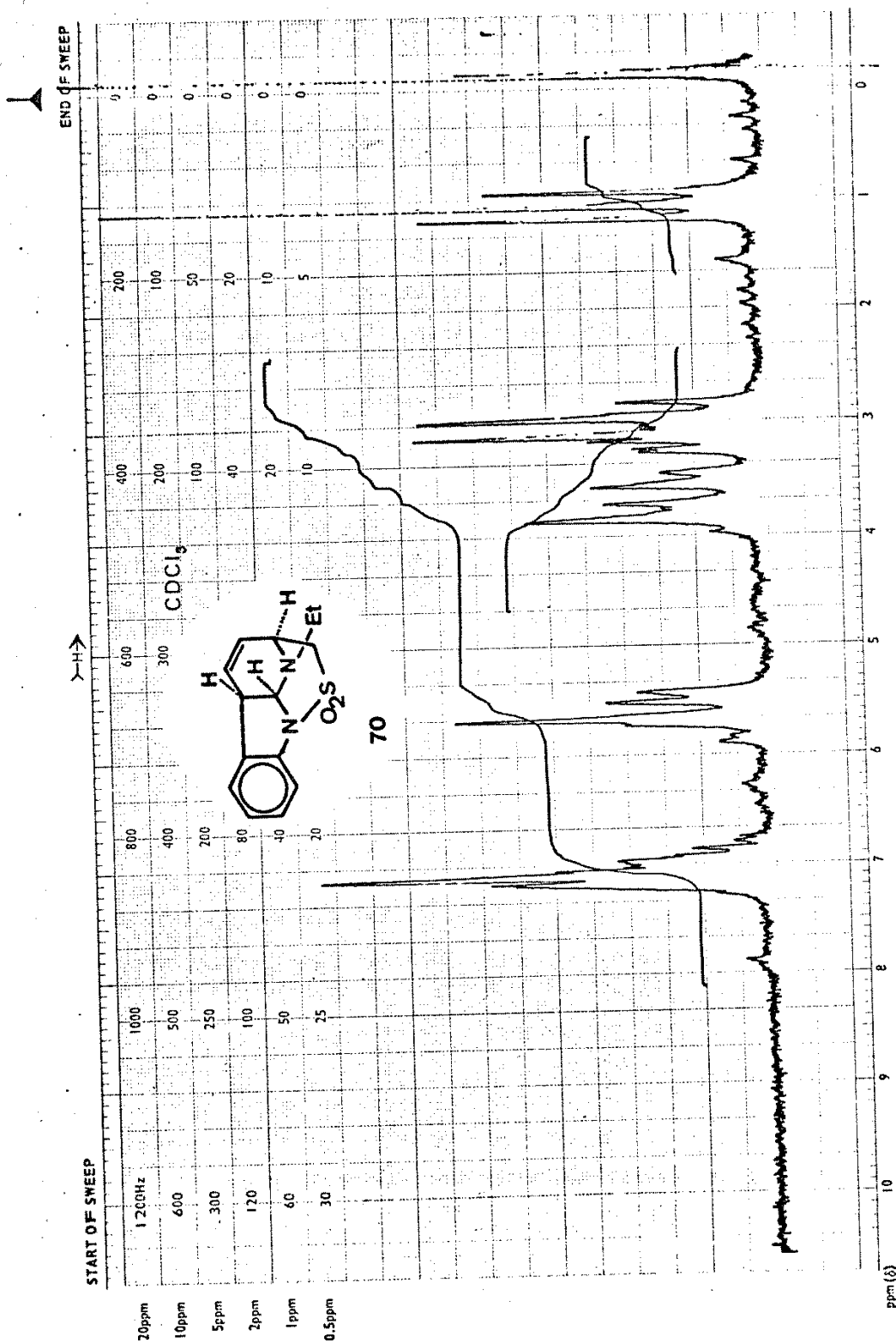




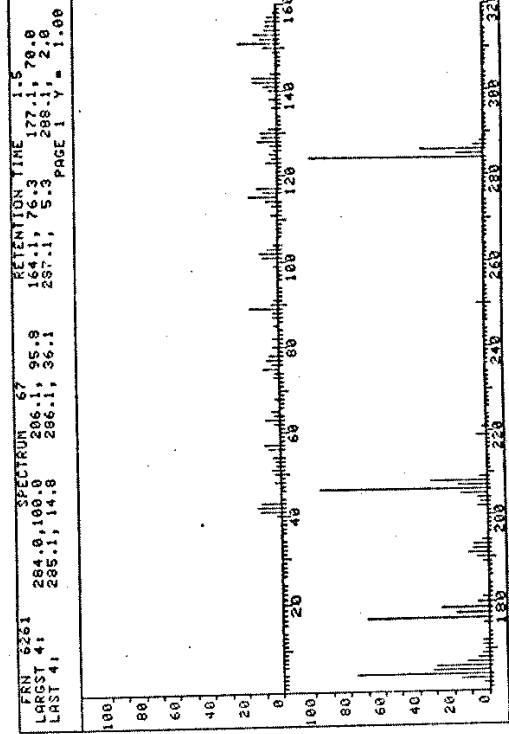
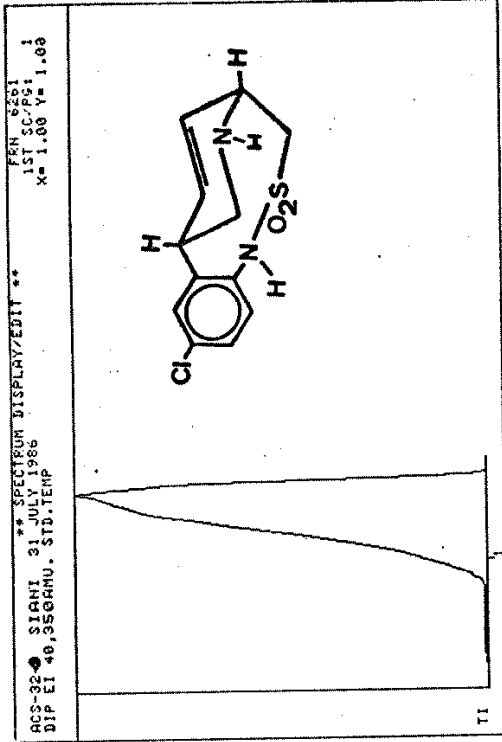




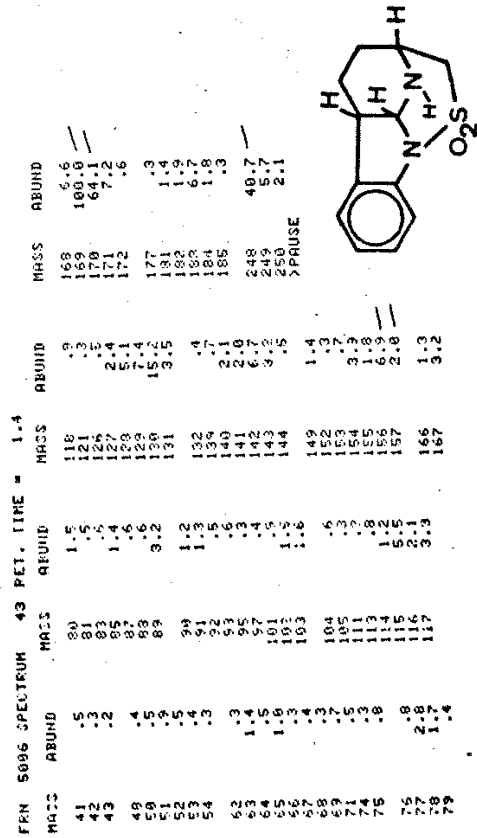
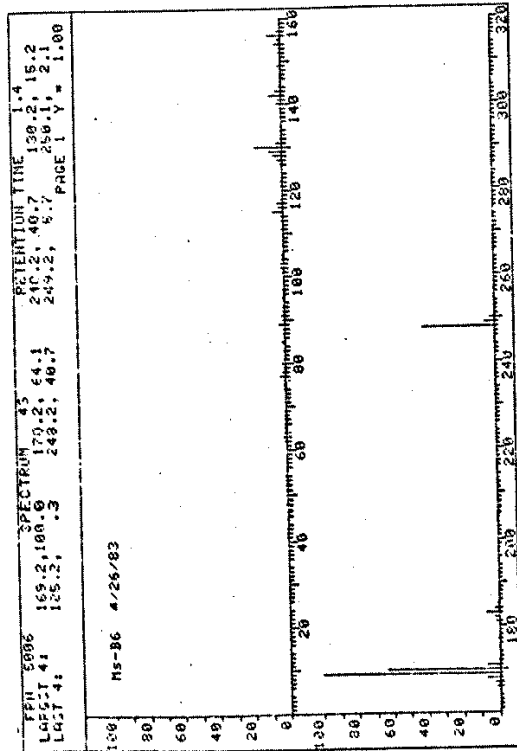
EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER



74 - Massa



61 - Massa



PWA INSTRUM 4032  
 TRU SRC VDT 5122  
 ACQ TIME(S) 0.500  
 PLS TIME(S) 15.500  
 PRT TIME(S) 15.500  
 NO. TRANS 17.448  
 DATA LENGTH 6102.400  
 PRT LENGTH 6102.400  
 SS HF 20

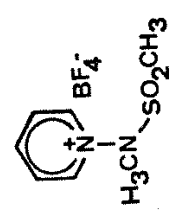
PLOT  
 VERT SCALE 41  
 START (HZ) 5120.0  
 FINISH(HZ) 0.0  
 MODUL. EXP 1.0

TMRSH(CD) 310  
 OFFSET(HZ) 3712  
 P. FREQ(HZ) 51200  
 BC 1 33 3780.0 150.048  
 2 54 3784.2 148.998  
 3 45 3597.5 149.004  
 4 33 1016.0 40.232  
 5 36 944.7 37.491  
 6 35 3894.4 147.059

*Abund 100*  
*From 0.5 Zeeman*  
*tbl. 10/10/66*  
*at 400-450 ppm*

DMSO

DFL



(ver Tabela XII)

SFORD

PWA INSTRUM 4032  
 TRU SRC VDT 5120  
 ACQ TIME(S) 0.500  
 PLS TIME(S) 15.500  
 PRT TIME(S) 15.500  
 NO. TRANS 17.448  
 DATA LENGTH 6102.400  
 PRT LENGTH 6102.400  
 SS HF 20

PLOT  
 VERT SCALE 41  
 START (HZ) 5120.0  
 FINISH(HZ) 0.0  
 MODUL. EXP 1.0

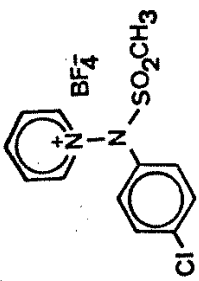
STANI

M.M.TBF

*Abund 100*

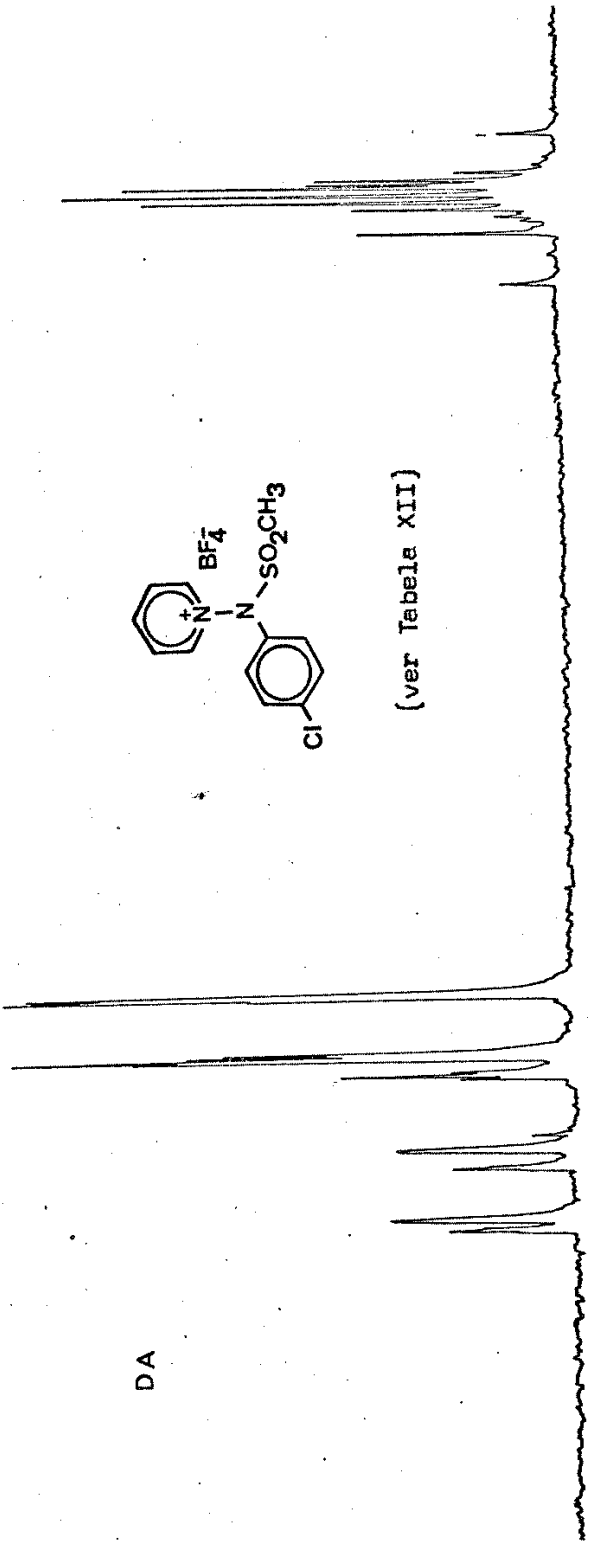
D.A.

| PLS | THRESH(CHZ)= | 1.0         |
|-----|--------------|-------------|
| NO. | INT.         | OFFSET(CHZ) |
| 1   | 14           | 4327.9      |
| 2   | 29           | 4322.2      |
| 3   | 17           | 4316.6      |
| 4   | 42           | 4291.4      |
| 5   | 41           | 4289.5      |
| 6   | 12           | 4152.0      |
| 7   | 28           | 4145.4      |
| 8   | 18           | 4141.7      |
| 9   | 41           | 4325.1      |
| 10  | 40           | 4071.0      |
| 11  | 10           | 4056.3      |
| 12  | 26           | 3822.3      |
| 13  | 53           | 3811.9      |
| 14  | 28           | 3672.6      |
| 15  | 100          | 3832.5      |
| 16  | 128          | 3227.7      |
| 17  | 88           | 3820.3      |
| 18  | 93           | 3614.7      |
| 19  | 11           | 3805.9      |
| 20  | 74           | 3652.0      |
| 21  | 129          | 3656.5      |
| 22  | 123          | 3552.1      |
| 23  | 124          | 3547.7      |
| 24  | 13           | 1698.7      |
| 25  | 45           | 1557.7      |
| 26  | 14           | 1510.4      |



(ver Tabel II)

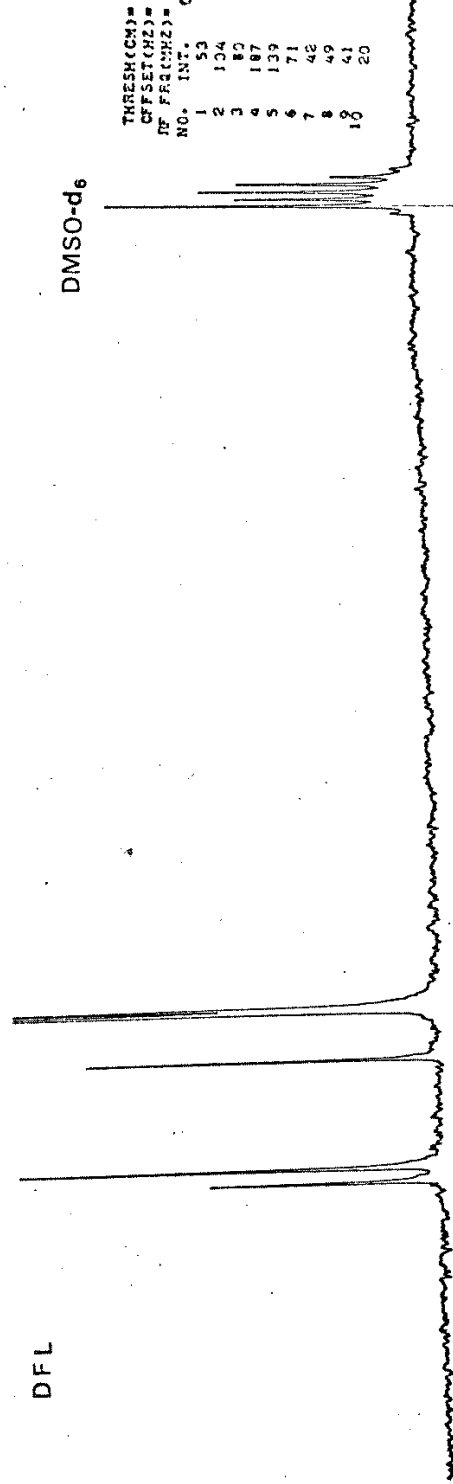
DA

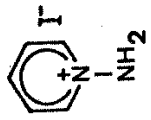


DFL

DMSO-d<sub>6</sub>

| THRESH(CHZ)=  | 2.0     |             |         |
|---------------|---------|-------------|---------|
| OFFSET(CHZ)=  | 414.4   |             |         |
| RF FREQ(CHZ)= | 25.2000 |             |         |
| NO.           | INT.    | OFFSET(CHZ) | PPM     |
| 1             | 50      | 3820.3      | 151.524 |
| 2             | 104     | 3778.3      | 149.743 |
| 3             | 80      | 3657.6      | 137.608 |
| 4             | 187     | 3329.6      | 132.133 |
| 5             | 139     | 3319.0      | 131.712 |
| 6             | 71      | 1073.0      | 42.596  |
| 7             | 42      | 1054.1      | 41.833  |
| 8             | 49      | 1033.1      | 40.999  |
| 9             | 41      | 1012.1      | 40.164  |
| 10            | 20      | 990.9       | 39.328  |





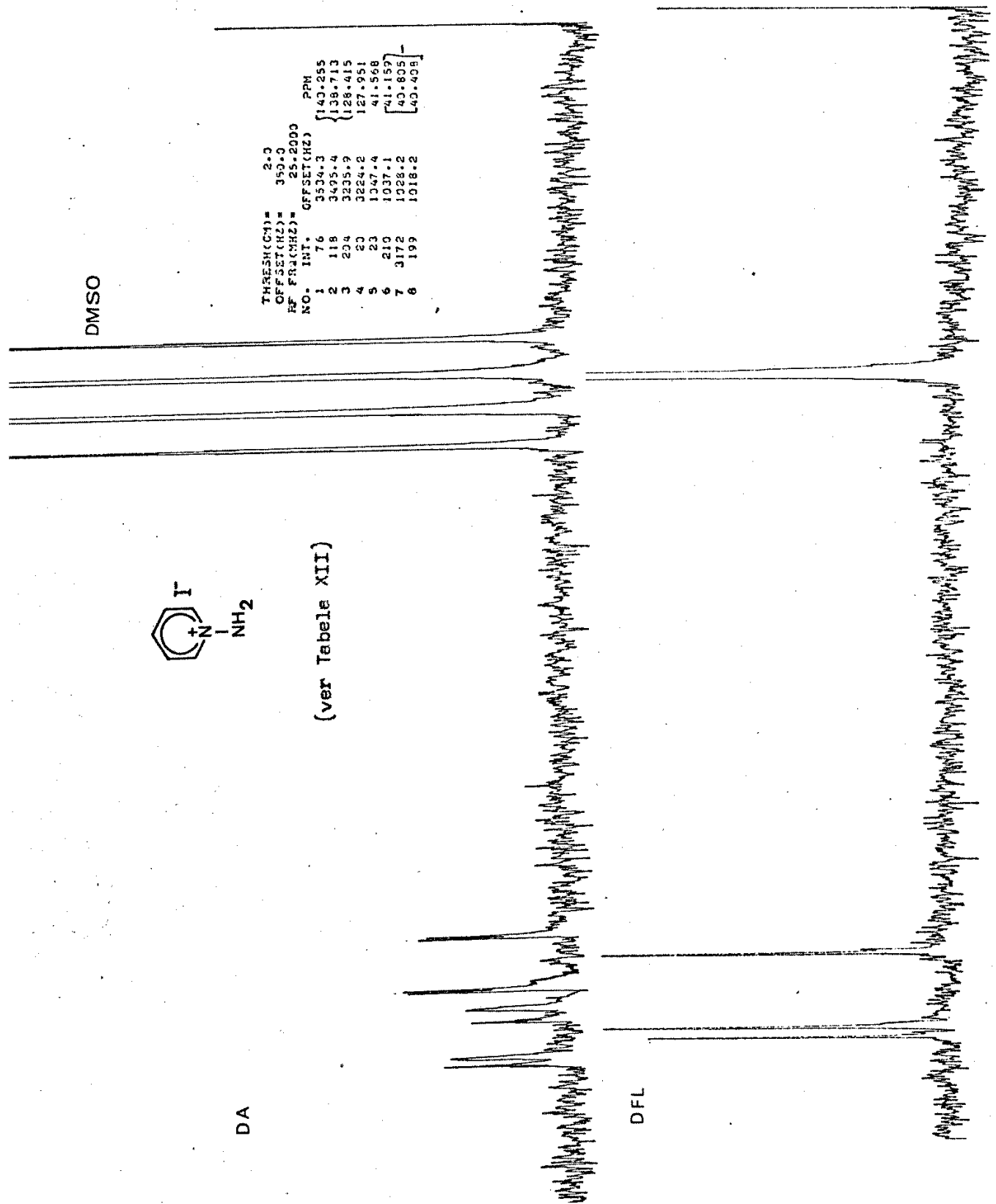
(ver Tabele XII)

DA

DFL

DMSO

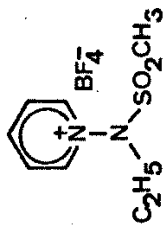
| NO. | INTI. | OFFSET(HZ) | PPM      |
|-----|-------|------------|----------|
| 1   | 76    | 3534.3     | {143.255 |
| 2   | 118   | 3495.4     | {138.713 |
| 3   | 234   | 3235.9     | {128.415 |
| 4   | 23    | 3224.2     | 127.951  |
| 5   | 23    | 1347.4     | 41.568   |
| 6   | 210   | 1037.1     | [41.159] |
| 7   | 3172  | 1028.2     | [43.805] |
| 8   | 199   | 1018.2     | [43.408] |



DFL

DMSO-d<sub>6</sub>

| NO. | INT. | OFFSET(HZ) | PPM     |
|-----|------|------------|---------|
| 1   | 53   | 3773.7     | 149.558 |
| 2   | 109  | 3715.7     | 147.453 |
| 3   | 107  | 3228.5     | 120.131 |
| 4   | 54   | 1226.5     | 47.551  |
| 5   | 18   | 1007.9     | 41.170  |
| 6   | 37   | 1016.9     | 43.255  |
| 7   | 11   | 1039.5     | 45.274  |
| 8   | 44   | 925.9      | 35.582  |
| 9   | 42   | 974.9      | 38.237  |
| 10  | 60   | 885.2      | 33.209  |
| 11  | 24   | 592.8      | 22.593  |
| 12  | 47   | 372.8      | 13.815  |
| 13  | 14   | 343.5      | 13.015  |



(ver Tabele XII)

SFORD

DFL

DMSO-d<sub>6</sub>

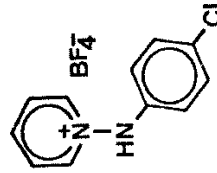
DFL

>LS

| NO. | INT. | OFFSET(HZ) | PPM     |
|-----|------|------------|---------|
| 1   | 54   | 3690.4     | 146.451 |
| 2   | 85   | 3687.4     | 146.331 |
| 3   | 24   | 3660.9     | 145.279 |
| 4   | 112  | 3273.0     | 125.858 |
| 5   | 106  | 3268.5     | 129.709 |
| 6   | 50   | 3121.5     | 123.873 |
| 7   | 108  | 2938.1     | 115.426 |
| 8   | 1093 | 1020.4     | 40.493  |

DA

(ver Tebela XII)



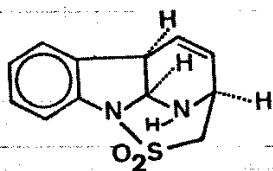
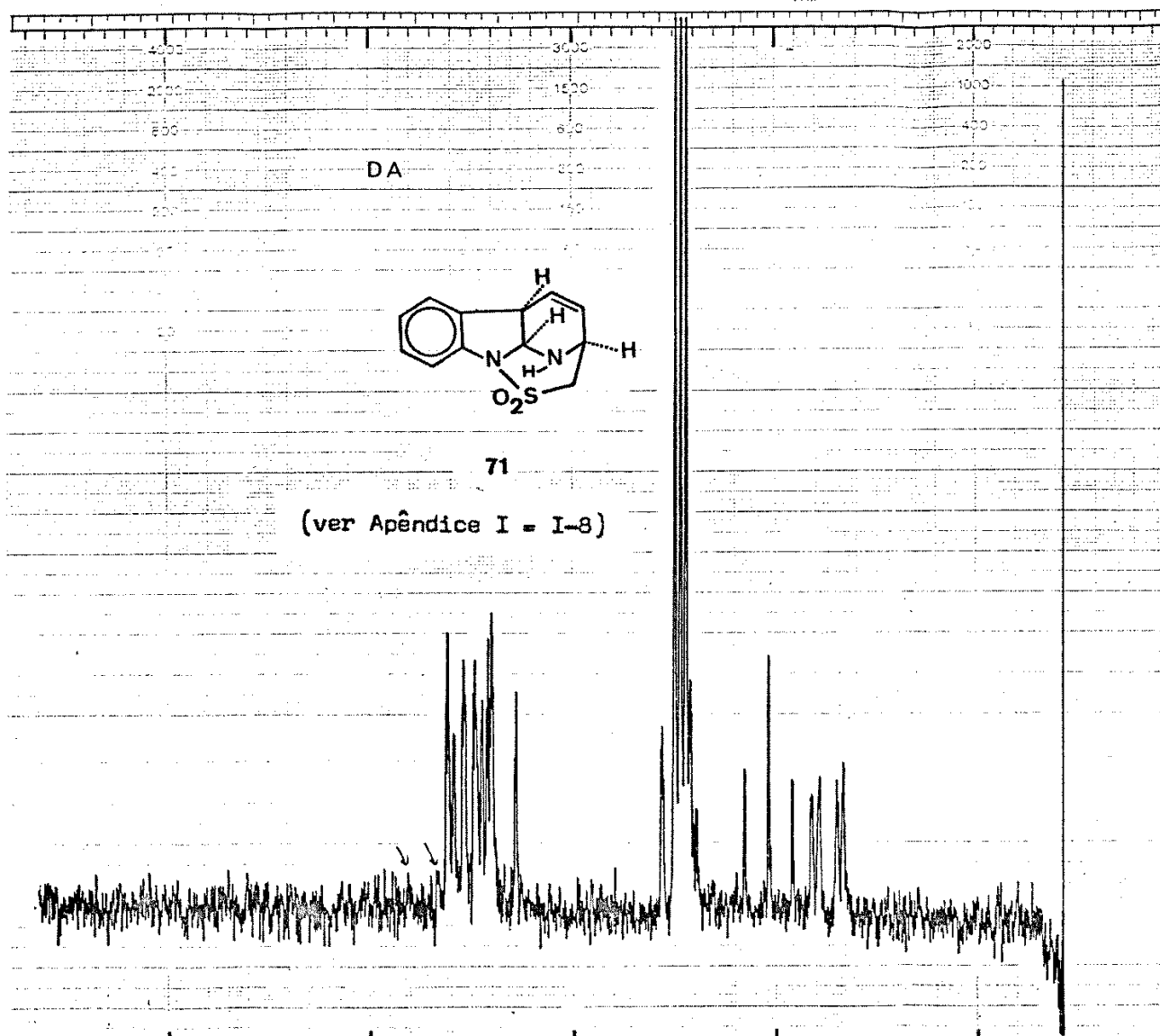
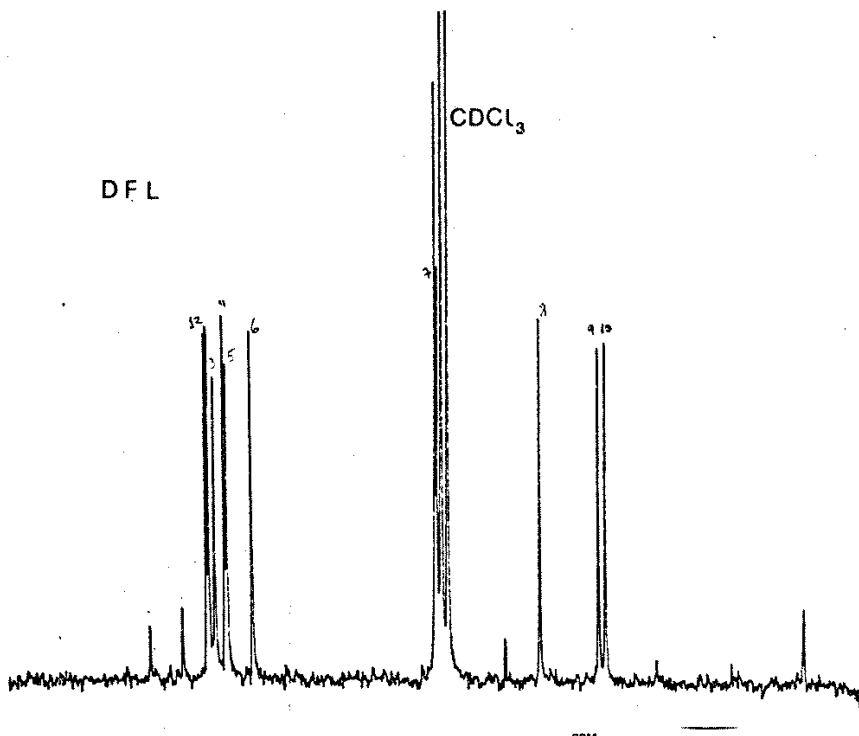
(ver Tebela XII)

DFL

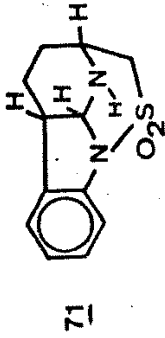
>LS

| NO. | INT. | OFFSET(HZ) | PPM     |
|-----|------|------------|---------|
| 1   | 55   | 3738.8     | 148.370 |
| 2   | 105  | 3728.3     | 147.953 |
| 3   | 41   | 3671.2     | 145.689 |
| 4   | 155  | 3311.8     | 131.426 |
| 5   | 23   | 3265.5     | 129.592 |
| 6   | 84   | 2997.8     | 118.967 |
| 7   | 29   | 1054.1     | 41.833  |
| 8   | 34   | 1033.1     | 40.779  |
| 9   | 31   | 1012.1     | 40.164  |





CHCl<sub>3</sub>

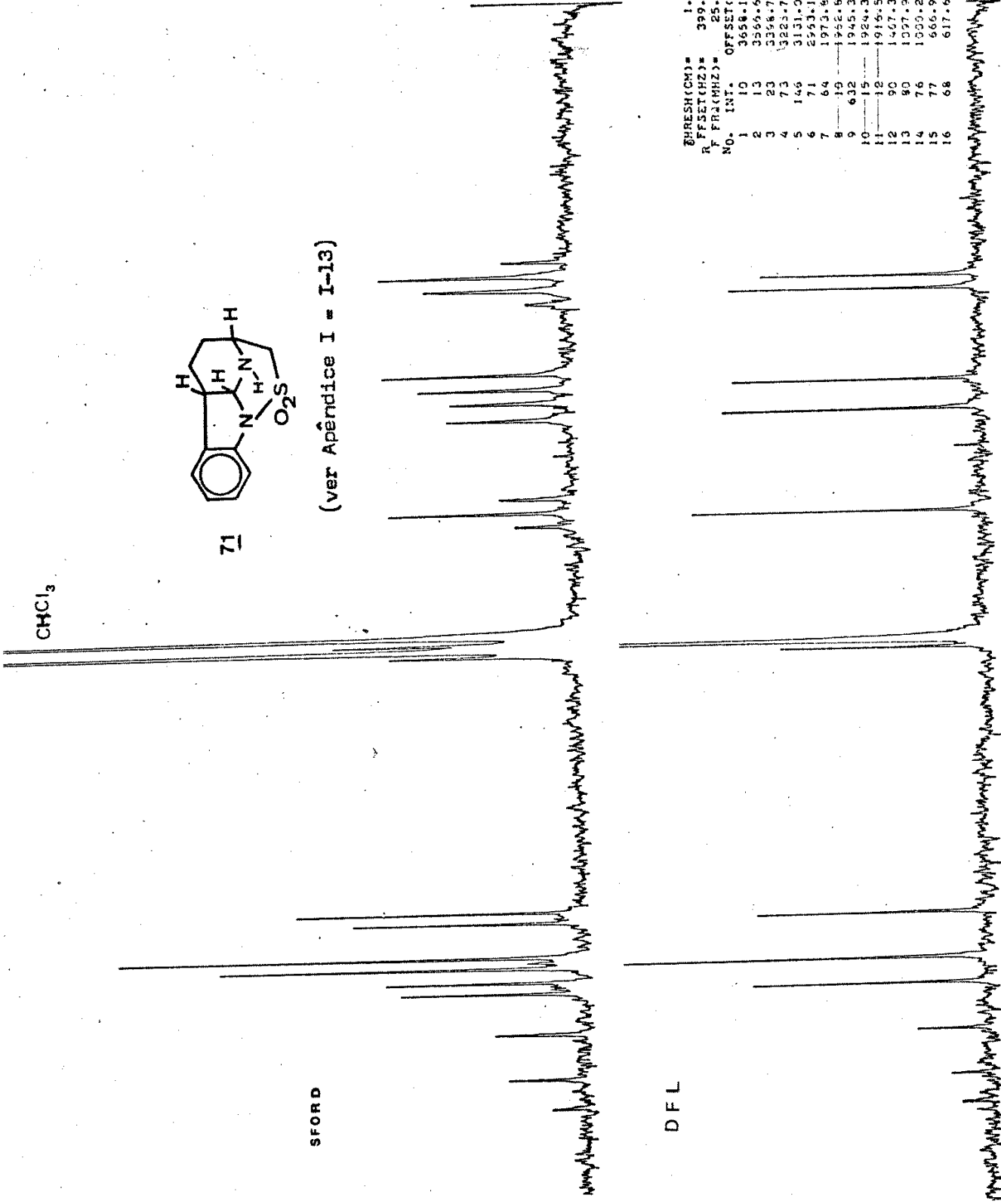


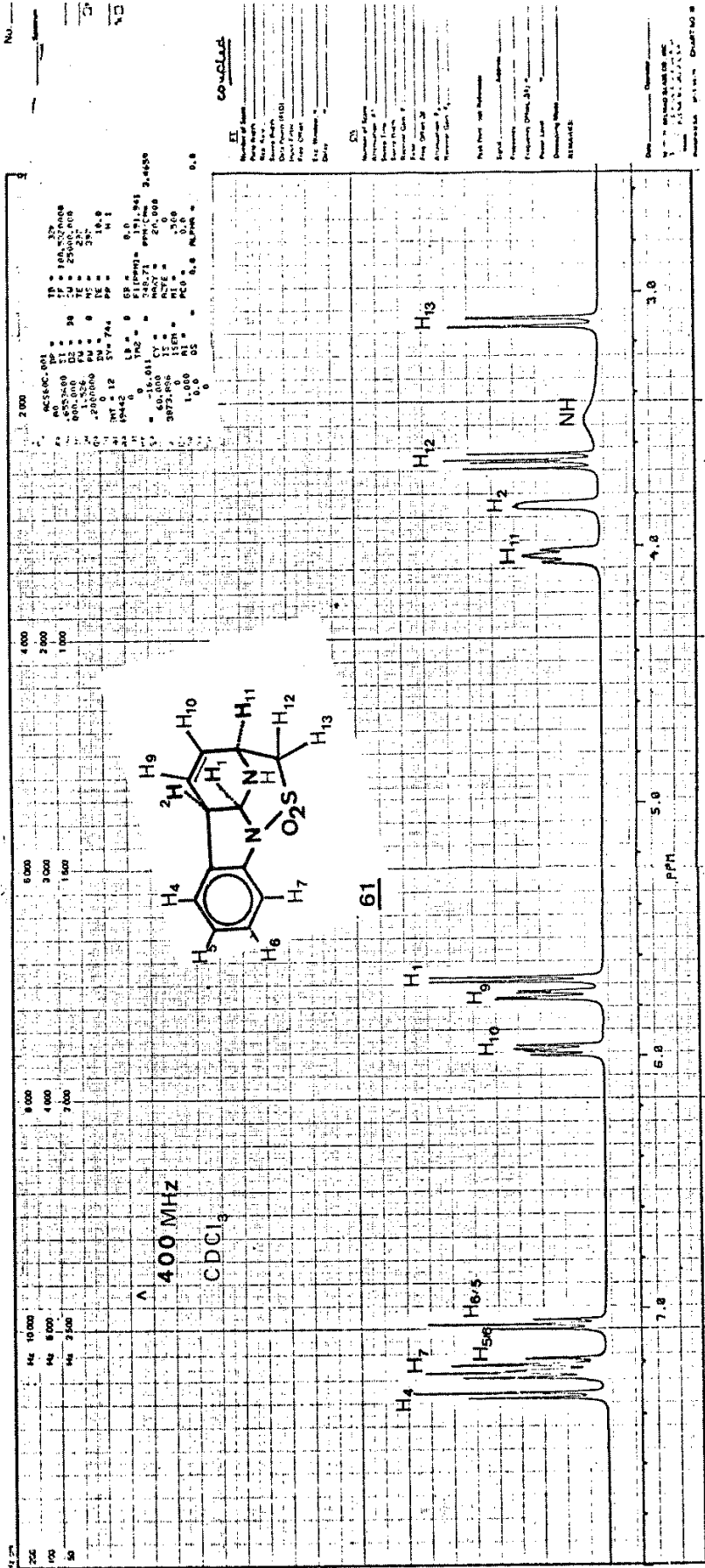
(ver Apêndice I = I-13)

SFORD

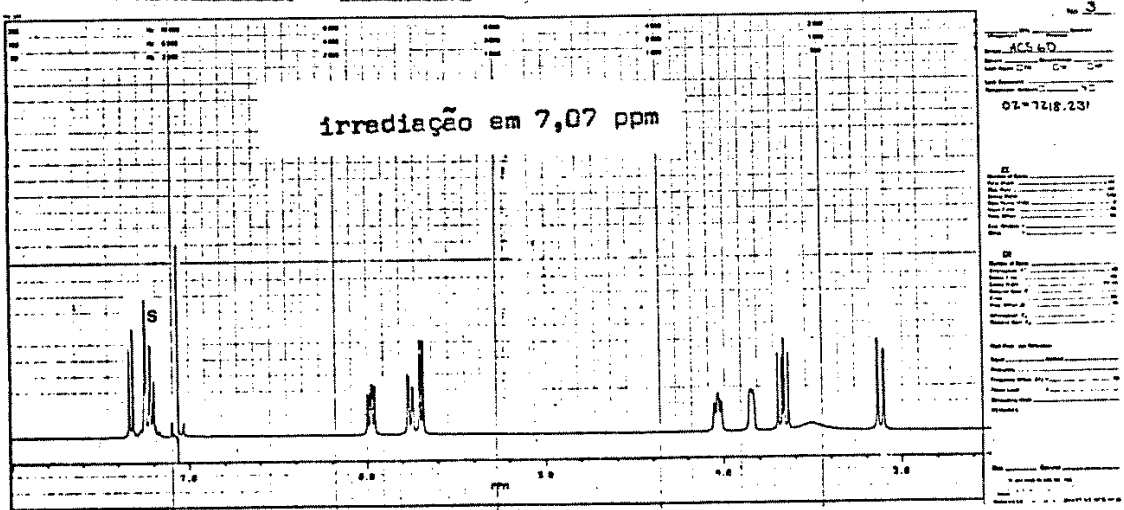
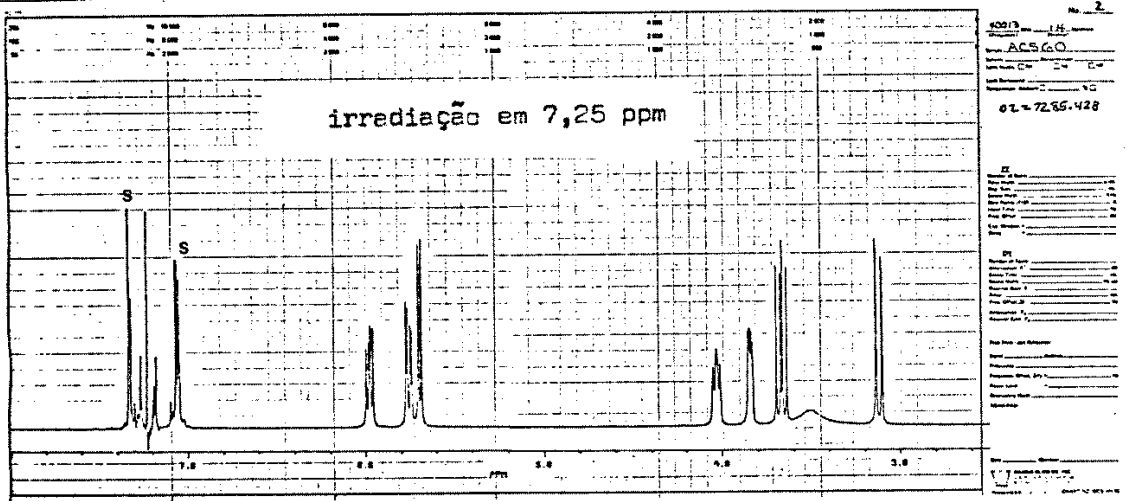
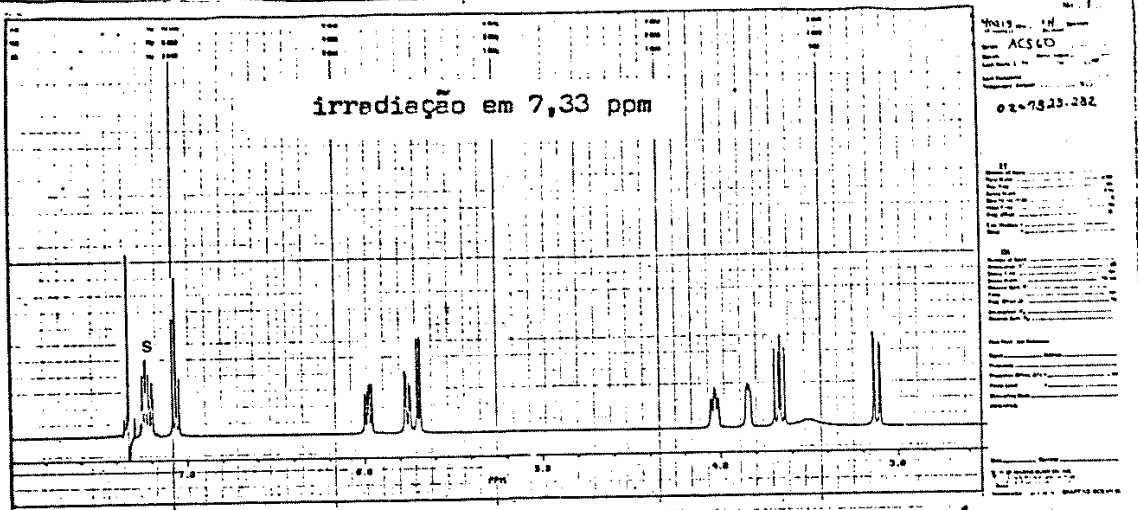
DFL

| NO. | INT. | OFFSET(HZ)                | PPM     |
|-----|------|---------------------------|---------|
| 1   | 10   | 3658.1                    | 145.167 |
| 2   | 13   | 3366.6                    | 141.536 |
| 3   | 23   | 3336.7                    | 134.674 |
| 4   | 73   | 3323.7                    | 128.008 |
| 5   | 143  | 3131.0                    | 124.850 |
| 6   | 71   | 2938.1                    | 117.588 |
| 7   | 64   | 1873.8                    | 78.327  |
| 8   | 19   | 1852.6                    | 77.894  |
| 9   | 632  | 1945.3 - cnd <sub>1</sub> | 77.193  |
| 10  | 15   | 1924.3                    | 76.365  |
| 11  | 12   | 1915.9                    | 75.555  |
| 12  | 90   | 1667.3                    | 55.328  |
| 13  | 80   | 1577.9                    | 42.588  |
| 14  | 76   | 1500.2                    | 37.893  |
| 15  | 77   | 866.9                     | 26.455  |
| 16  | 68   | 617.6                     | 24.510  |





11-21a/g : Irradiação seletiva dos picos (a notação s refere-se aos sinais simplificados)

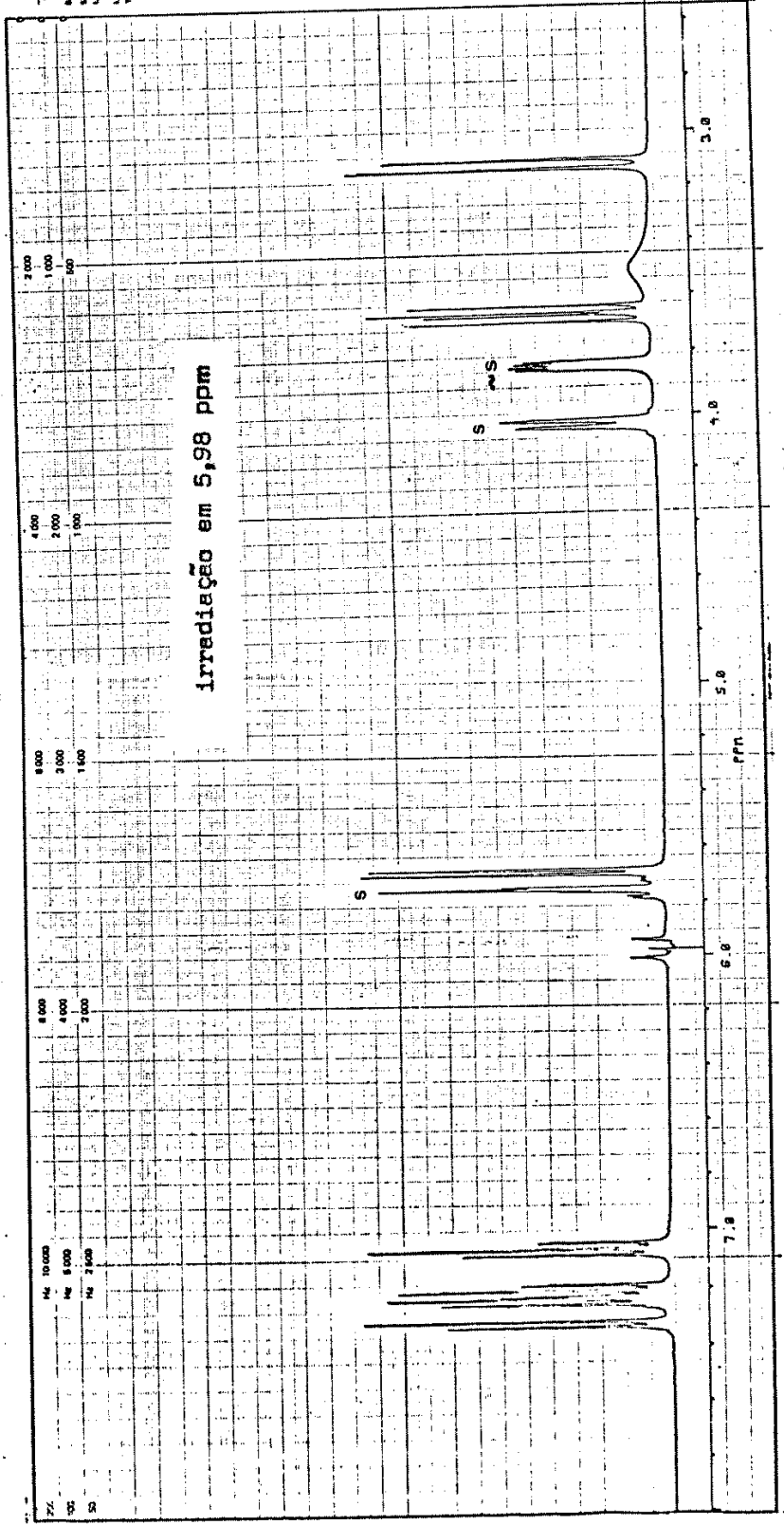


No. 54  
 400.13 (Frequency) 101 (Resonance)  
 Sample ACS 60  
 Salt CS<sub>2</sub> Concentration 0.1%  
 Salt Molar % 0.1%  
 Lock Compound NO  
 Temperature (°C) 20  
 O2 = 6783.649

FF  
 Number of Bars \_\_\_\_\_  
 Pulse Width \_\_\_\_\_  
 Mod. Rate \_\_\_\_\_  
 Delay Between P.D. \_\_\_\_\_  
 Total Pulse \_\_\_\_\_  
 Total Time \_\_\_\_\_  
 Exp. Number \_\_\_\_\_  
 Date \_\_\_\_\_

OX  
 Number of Bars \_\_\_\_\_  
 Pulse Width \_\_\_\_\_  
 Mod. Rate \_\_\_\_\_  
 Delay Between P.D. \_\_\_\_\_  
 Total Pulse \_\_\_\_\_  
 Total Time \_\_\_\_\_  
 Exp. Number \_\_\_\_\_  
 Date \_\_\_\_\_

Peak Pos. and Reference \_\_\_\_\_  
 Signal \_\_\_\_\_  
 Frequency (MHz, kHz) \_\_\_\_\_  
 Power Level \_\_\_\_\_  
 Coupling Mode \_\_\_\_\_  
 REMARKS \_\_\_\_\_

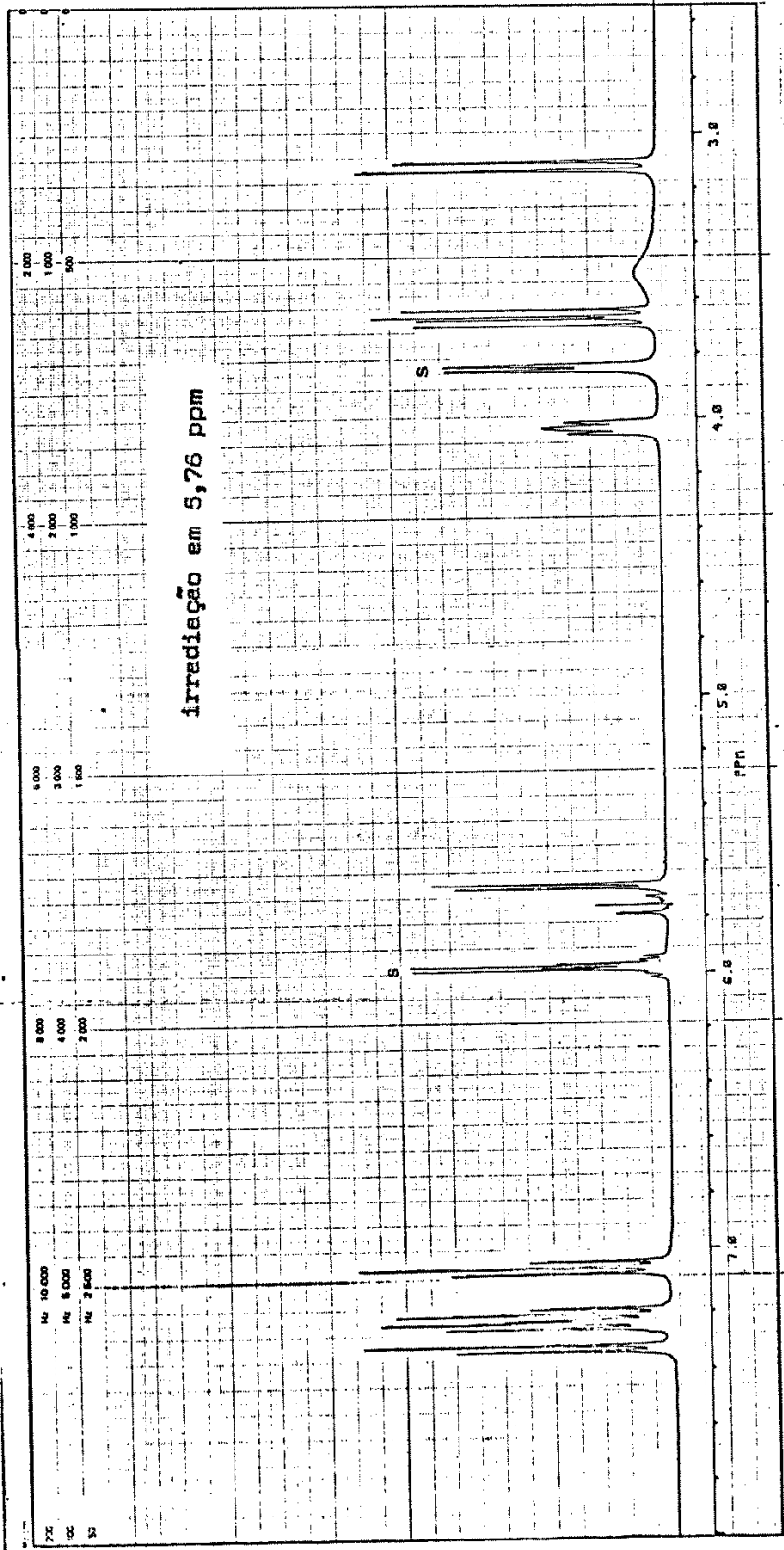


Date \_\_\_\_\_ Operator \_\_\_\_\_  
 INSTRUMENT MODEL NO. \_\_\_\_\_  
 SERIAL NO. \_\_\_\_\_  
 MANUFACTURED BY GEARING INSTRUMENTS

4000 MHz 5  
 Frequency 1 H  
 Sample ACS60  
 Solvent CDCl<sub>3</sub>  
 Lock Mode Off  On   
 Lock Gain 0  
 Lock Temperature 40  
 Temperature 40

Q2 = 6694.443

Name \_\_\_\_\_  
 Date \_\_\_\_\_  
 Date Purch (YMD) \_\_\_\_\_  
 Pkg. Order # \_\_\_\_\_  
 Exp. Order # \_\_\_\_\_  
 Qty \_\_\_\_\_  
 Unit \_\_\_\_\_  
 Price \_\_\_\_\_  
 Total \_\_\_\_\_  
 Tax \_\_\_\_\_  
 Net \_\_\_\_\_  
 Gross \_\_\_\_\_  
 Freight \_\_\_\_\_  
 Insurance \_\_\_\_\_  
 Other \_\_\_\_\_  
 Total \_\_\_\_\_  
 Payment Method \_\_\_\_\_  
 Payment Order # \_\_\_\_\_  
 Order # \_\_\_\_\_  
 Invoice # \_\_\_\_\_  
 Quantity \_\_\_\_\_



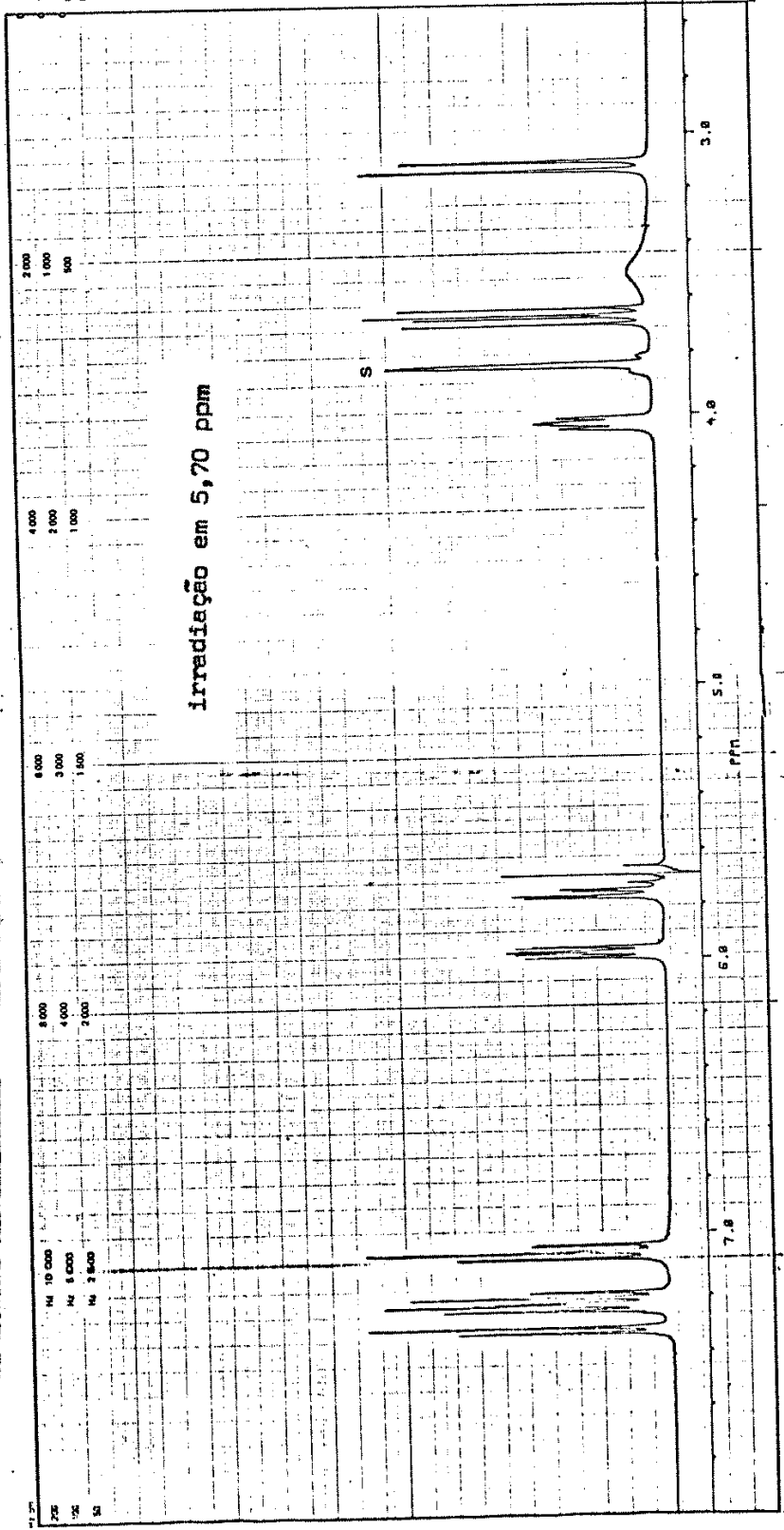
Date \_\_\_\_\_  
 Order # \_\_\_\_\_  
 Invoice # \_\_\_\_\_  
 Quantity \_\_\_\_\_

No. 6

(Frequency) MHz \_\_\_\_\_  
 Model ACS 60  
 Lock Number  7M  8M  9M  
 Lock Compensated  10M  
 Laboratory Address \_\_\_\_\_ No. \_\_\_\_\_

DZ-6669.208

**PI**  
 Name of Buyer \_\_\_\_\_  
 Name of Seller \_\_\_\_\_  
 Date of Sale \_\_\_\_\_  
 Date of Receipt \_\_\_\_\_  
 Date of Issue \_\_\_\_\_  
 Date of Order \_\_\_\_\_  
**SW**  
 Number of Lines \_\_\_\_\_  
 Acquisition Time \_\_\_\_\_  
 Sample Rate \_\_\_\_\_  
 Reference Gain \_\_\_\_\_  
 Frequency \_\_\_\_\_  
 Amplitude \_\_\_\_\_  
 Reference Gain \_\_\_\_\_  
 Peak Area and Reference \_\_\_\_\_  
 Legend \_\_\_\_\_  
 Frequency Offset, MHz \_\_\_\_\_  
 Power Level \_\_\_\_\_  
 Operating Mode \_\_\_\_\_  
 REMARKS \_\_\_\_\_



Date \_\_\_\_\_  
 Operator \_\_\_\_\_  
 Laboratory Address \_\_\_\_\_  
 Model No. \_\_\_\_\_  
 Frequency Offset, MHz \_\_\_\_\_  
 Power Level \_\_\_\_\_  
 Operating Mode \_\_\_\_\_  
 REMARKS \_\_\_\_\_

No. 7

SPD 13 4000 1.44  
Thomson

Model ACS 60  
Serial 0133

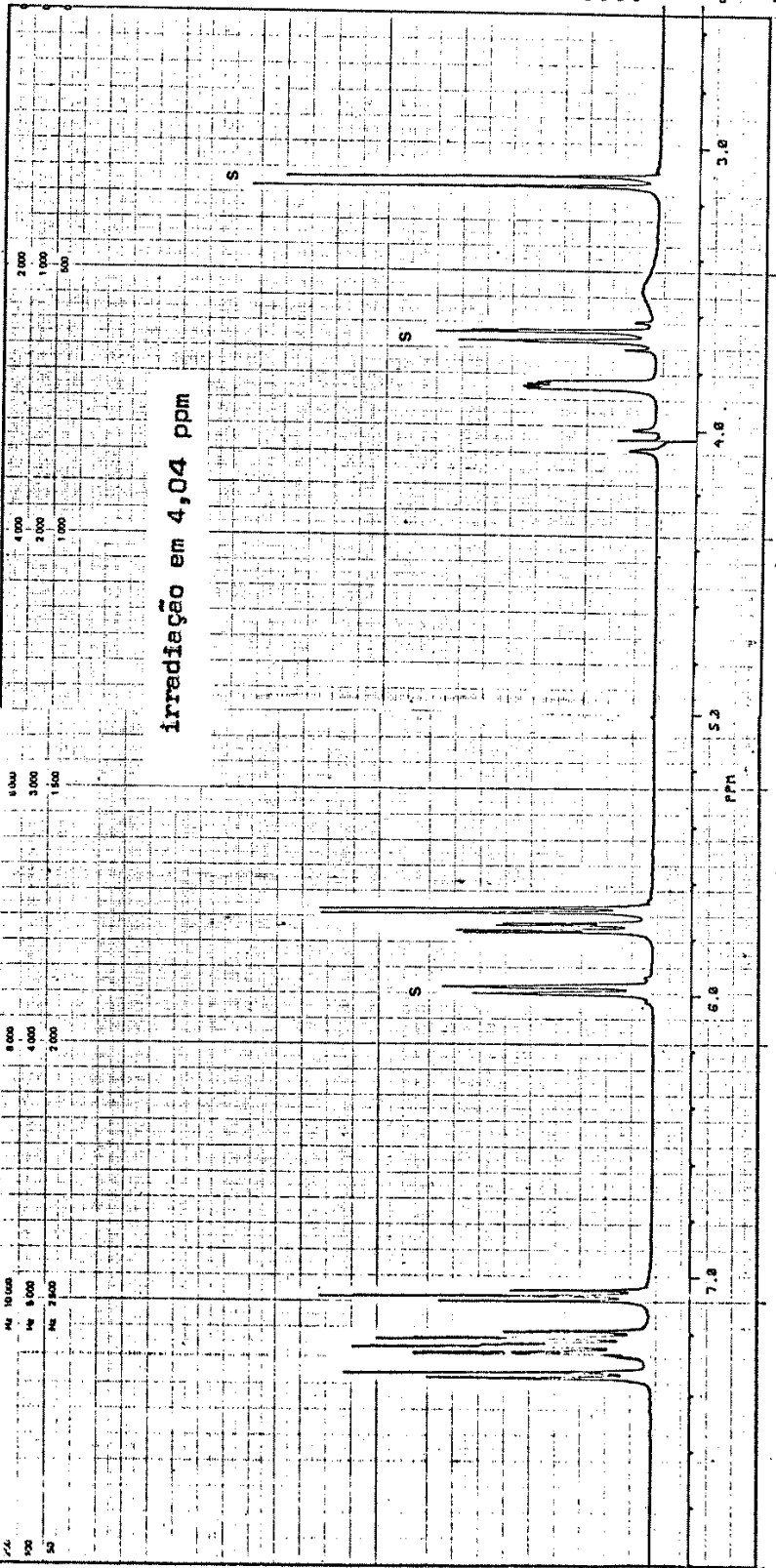
Lock Output  %  
Temperature

02 = 6008744

Name \_\_\_\_\_  
 Job No. \_\_\_\_\_  
 Date Recd. \_\_\_\_\_  
 Date Recd. (1952) \_\_\_\_\_  
 Heat No. \_\_\_\_\_  
 Prod. Other \_\_\_\_\_  
 Ckt. No. \_\_\_\_\_  
 Qty. \_\_\_\_\_  
 No. of Pages \_\_\_\_\_  
 Absorption % \_\_\_\_\_  
 Sample No. \_\_\_\_\_  
 Project No. \_\_\_\_\_  
 File No. \_\_\_\_\_  
 Absorption % \_\_\_\_\_  
 Project No. \_\_\_\_\_

Pack. Prod. and Supplier \_\_\_\_\_  
 Special \_\_\_\_\_  
 Frequency (MHz) \_\_\_\_\_  
 Power (Watt) \_\_\_\_\_  
 Operating Mode \_\_\_\_\_  
 Remarks \_\_\_\_\_

Date \_\_\_\_\_  
 Operator \_\_\_\_\_  
 Thomson Laboratories, Inc.  
 Springfield, Mass. U.S.A.





No. 1  
 40013  
 Instrument ACS 60  
 Serial - 2000  
 Last Made 1/1/54  
 Line Company  
 Temperature Ambient

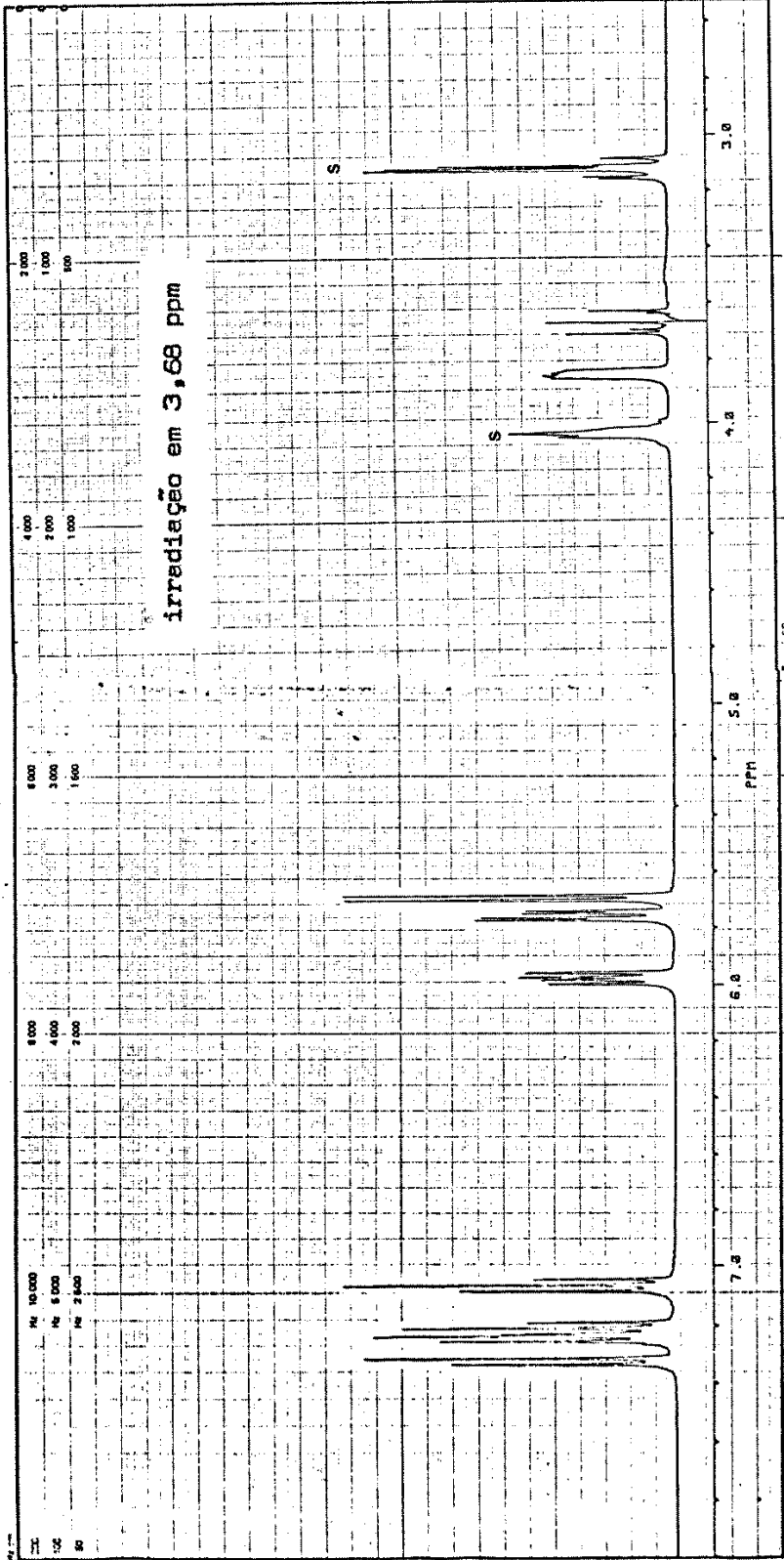
02 = 5860.199

ET  
 Number of Beams  
 Net Wt.  
 Sample No.  
 Input Filter  
 Fine Drive  
 Eye Window  
 Date

EX  
 Number of Beams  
 Net Wt.  
 Sample No.  
 Input Filter  
 Fine Drive  
 Eye Window  
 Date

Post Paid and Postage  
 Signal  
 Address  
 Frequency Ohio, 317  
 Power Line  
 Detector Mode  
 H/SCALE

Ohio  
 P. O. Box 1000  
 Columbus, Ohio 317  
 H/SCALE



No. 11

VOCAL 14 60

Sample CS 60

Lab. No. 5635-664

Temp. 30

II

Number of Runs \_\_\_\_\_

Run No. \_\_\_\_\_

Sample Name \_\_\_\_\_

Sample Weight \_\_\_\_\_

Sample Temp. \_\_\_\_\_

Preparation \_\_\_\_\_

Prepared By \_\_\_\_\_

Analyst \_\_\_\_\_

Date \_\_\_\_\_

III

Number of Runs \_\_\_\_\_

Run No. \_\_\_\_\_

Sample Name \_\_\_\_\_

Sample Weight \_\_\_\_\_

Sample Temp. \_\_\_\_\_

Preparation \_\_\_\_\_

Prepared By \_\_\_\_\_

Analyst \_\_\_\_\_

Date \_\_\_\_\_

Peak Pos. and Reference \_\_\_\_\_

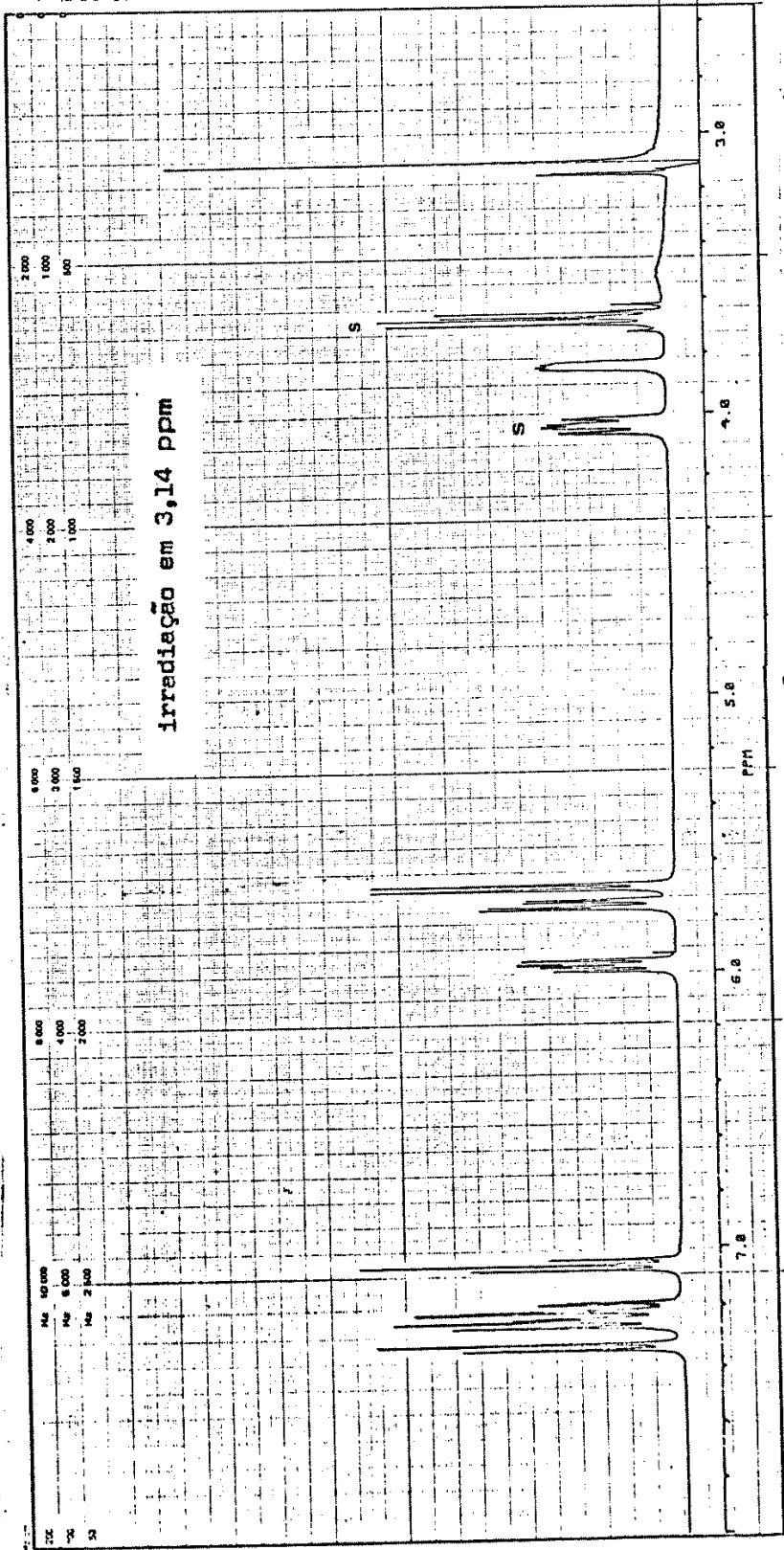
Signal \_\_\_\_\_

Frequency Offset, MHz \_\_\_\_\_

Power Level \_\_\_\_\_

Operating Mode \_\_\_\_\_

RTMARS



Date \_\_\_\_\_

Operator \_\_\_\_\_

Checked by \_\_\_\_\_

Approved by \_\_\_\_\_

RTMARS

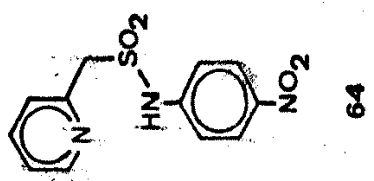
2.942  
0.165  
0.201  
0.165  
0.081  
-0.137  
-0.125  
-0.295

1.2544

2.5852  
2.4413  
2.4831  
2.4012

4.5821

9.519  
8.527  
8.519  
8.5076  
8.5033  
8.1515  
8.1207  
8.0958  
8.0858  
7.6925  
7.6884  
7.4292  
7.4020  
7.4635  
7.4499  
7.4278  
7.4168  
7.2912  
7.2855  
7.2670  
7.2613  
7.2555



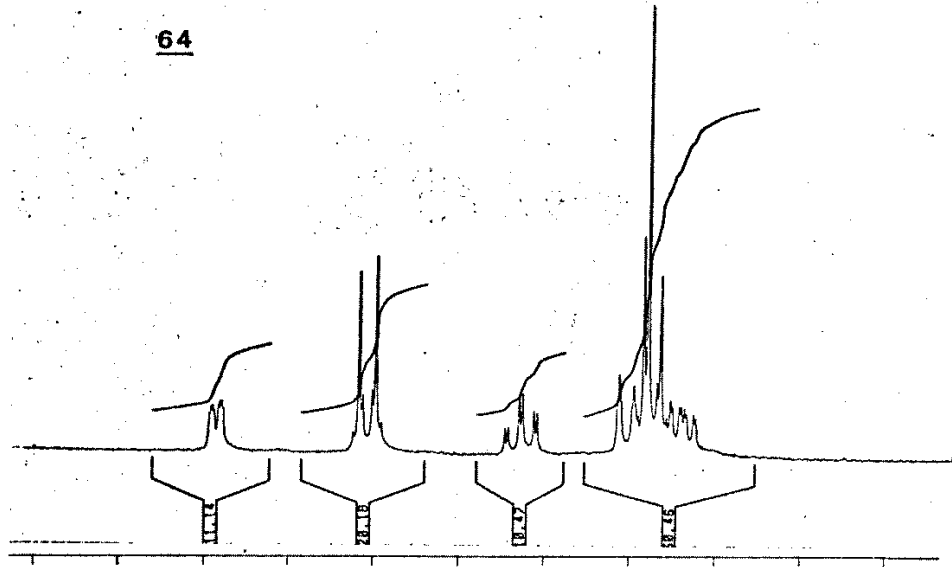
12.0 1.0 2.0 3.0 4.0 5.0 6.0 7.0 8.0 9.0 10.0 PPM

ppm

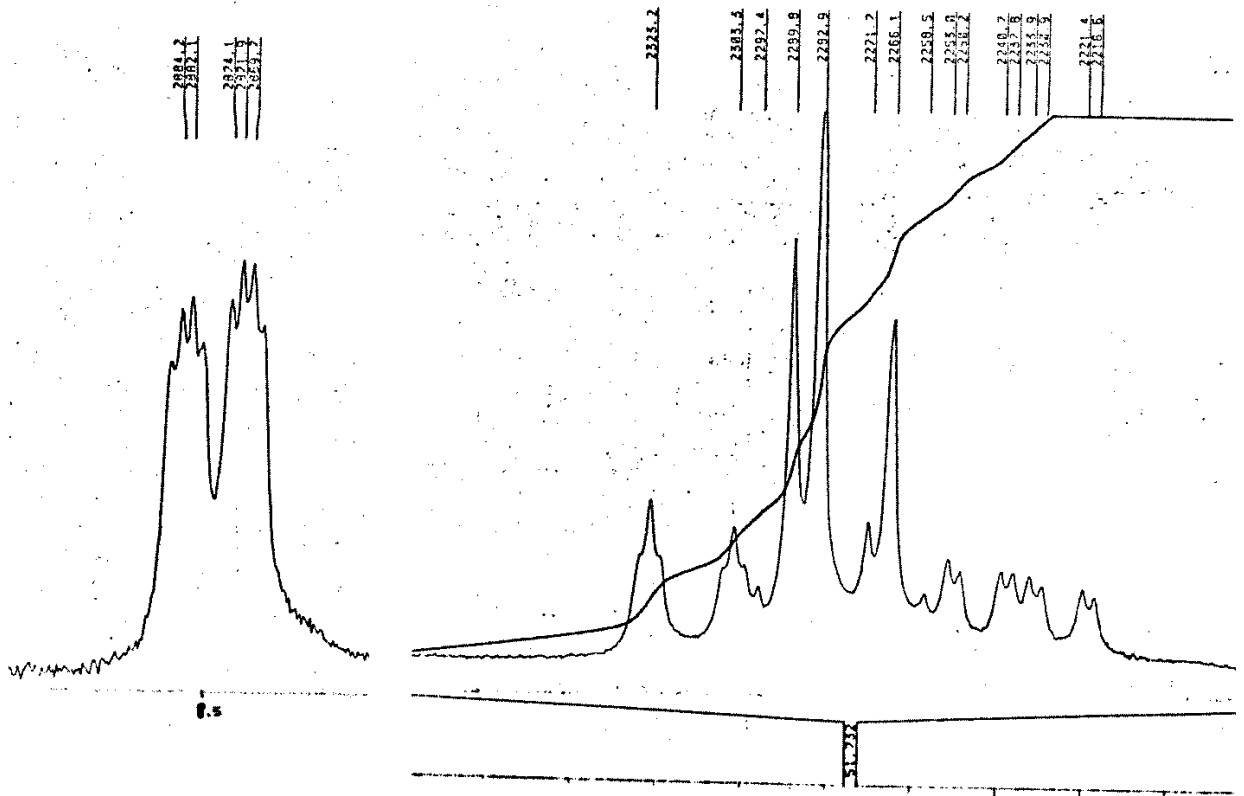
-NO2 8 UNISOL. DMSO TMS ANTONIO CARLOS SIANI



64



espectro expandido de 64 (região aromática) - 200 MHz





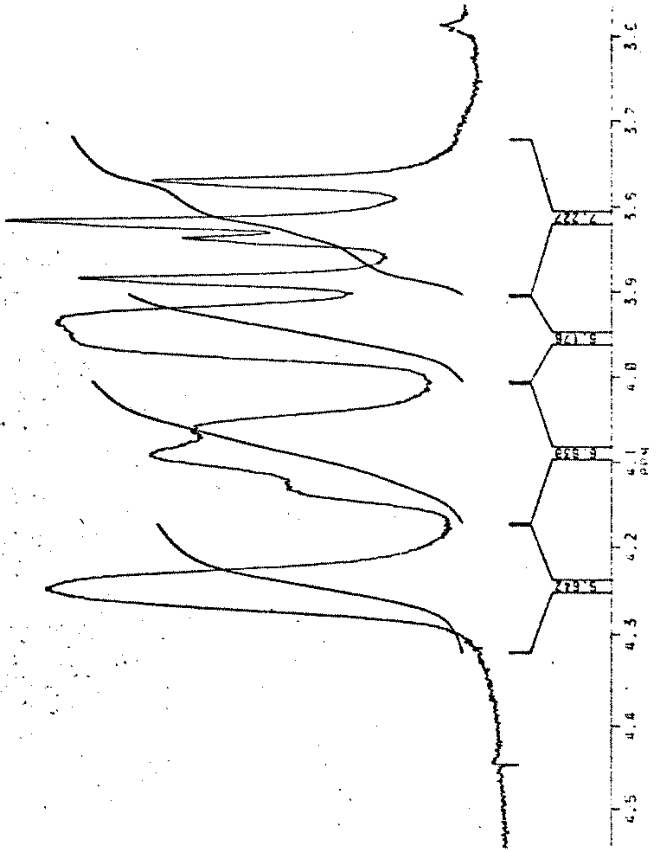
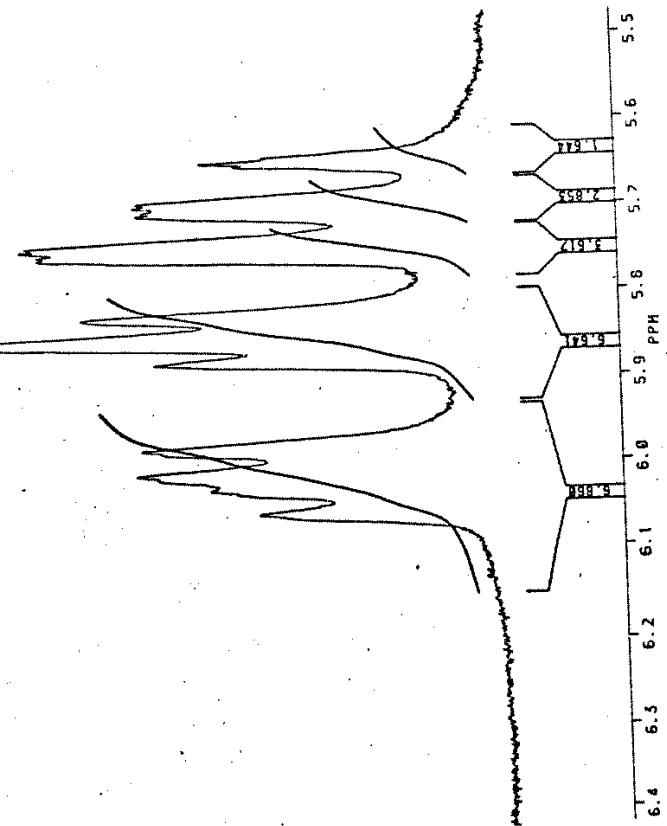
62 -- espectro expandido (200 MHz)

11-23a

DOWN - NO2

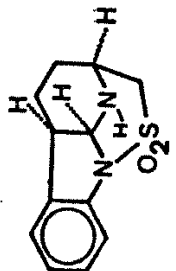
| SAMPLE A | CDCL3-UNISOL-DMSO | TMS |
|----------|-------------------|-----|
| 1282.8   |                   |     |
| 1135.2   |                   |     |
| 1126.1   |                   |     |
| 1128.2   |                   |     |
| 1155.2   |                   |     |
| 1151.1   |                   |     |
| 1153.8   |                   |     |
| 1161.2   |                   |     |
| 1173.2   |                   |     |
| 1123.2   |                   |     |

| SAMPLE A | CDCL3-UNISOL-DMSO | TMS | SIANI |
|----------|-------------------|-----|-------|
| 850.86   |                   |     |       |
| 819.16   |                   |     |       |
| 813.46   |                   |     |       |
| 298.22   |                   |     |       |
| 222.91   |                   |     |       |
| 268.53   |                   |     |       |
| 264.49   |                   |     |       |
| 254.92   |                   |     |       |



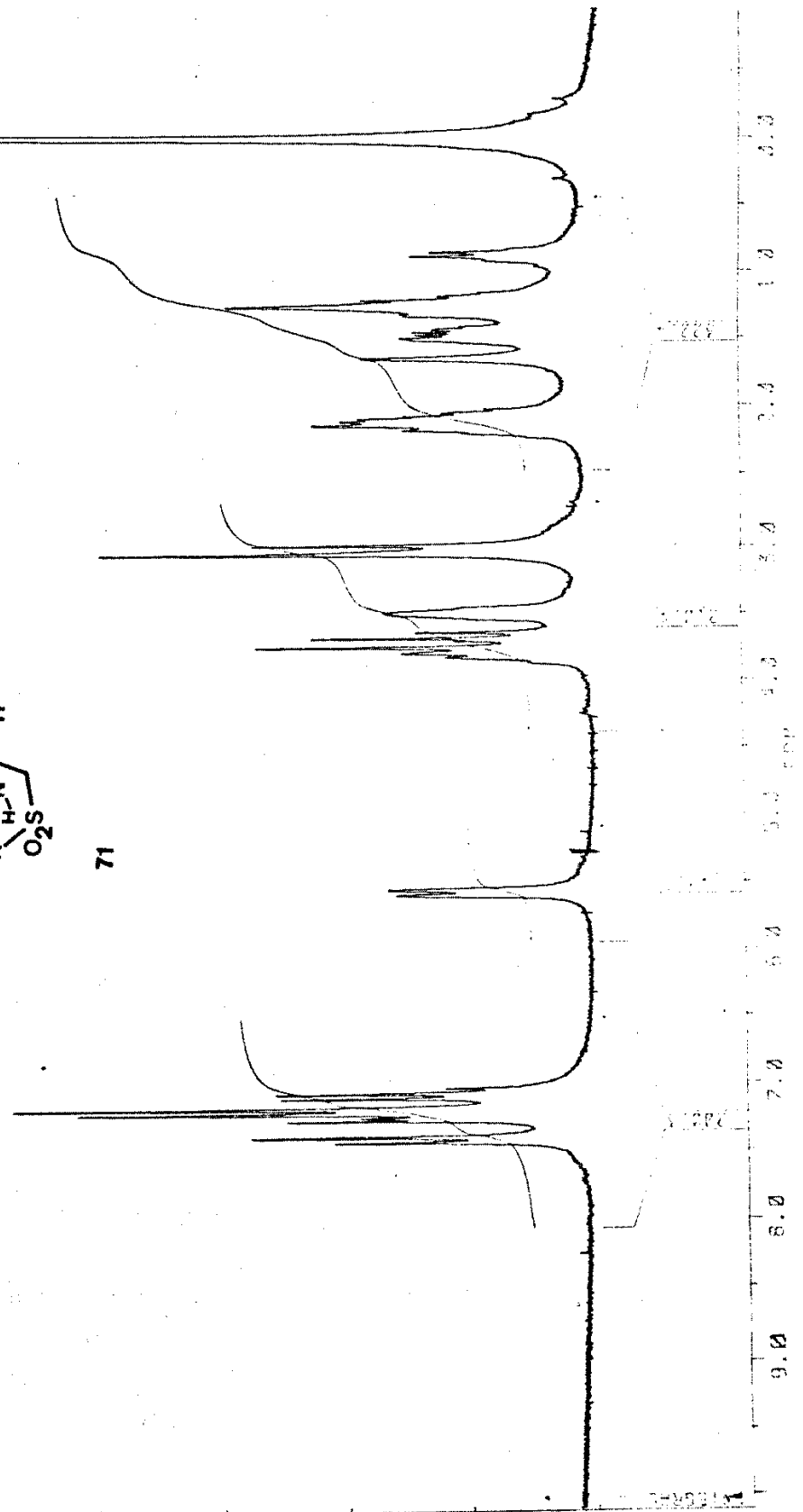
ACS 27 CDCL3 TMS 40 DECOUPLING ANTONIO CARLOS SIANI

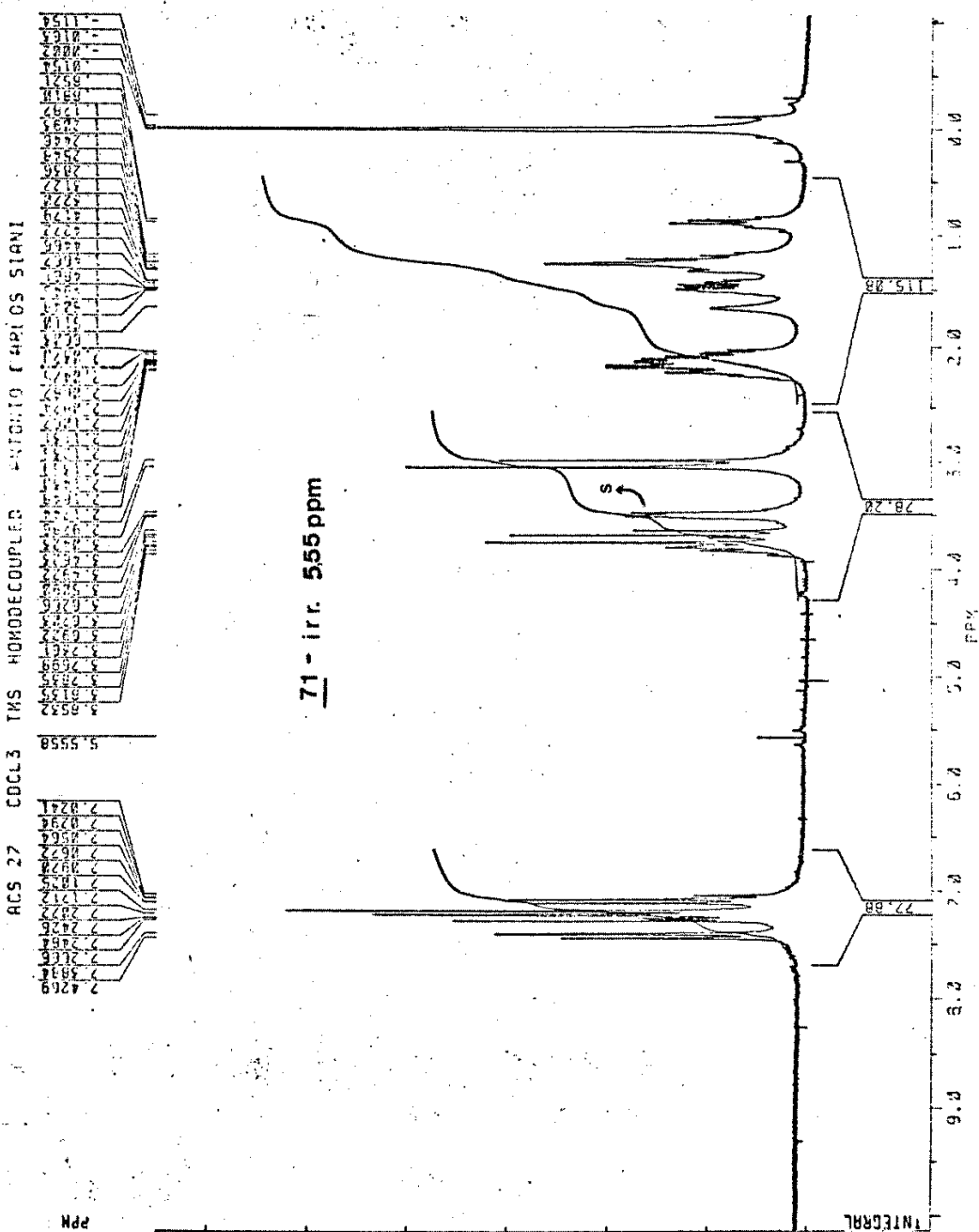
|        |        |
|--------|--------|
| 2.4248 | 3.8115 |
| 2.4858 | 3.7283 |
| 2.2656 | 3.2559 |
| 2.2400 | 3.2559 |
| 2.2047 | 3.6592 |
| 2.1688 | 3.6592 |
| 2.0976 | 3.6244 |
| 2.0658 | 3.4281 |
| 2.0247 | 3.0398 |
| 2.0247 | 2.9269 |
| 2.0247 | 2.1958 |
| 2.0247 | 2.1745 |
| 2.0247 | 2.1559 |
| 2.0247 | 2.1466 |
| 2.0247 | 2.0826 |
| 2.0247 | 2.0693 |
| 2.0247 | 2.0478 |
| 2.0247 | 2.0164 |
| 2.0247 | 1.6392 |
| 2.0247 | 1.5161 |
| 2.0247 | 1.4921 |
| 2.0247 | 1.4661 |
| 2.0247 | 1.4459 |
| 2.0247 | 1.4263 |
| 2.0247 | 1.3126 |
| 2.0247 | 1.2555 |
| 2.0247 | 1.2095 |
| 2.0247 | 1.1793 |
| 2.0247 | 0.8812 |
| 2.0247 | 0.8501 |



71

PPM

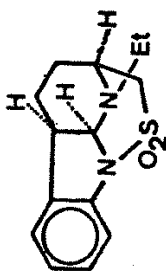




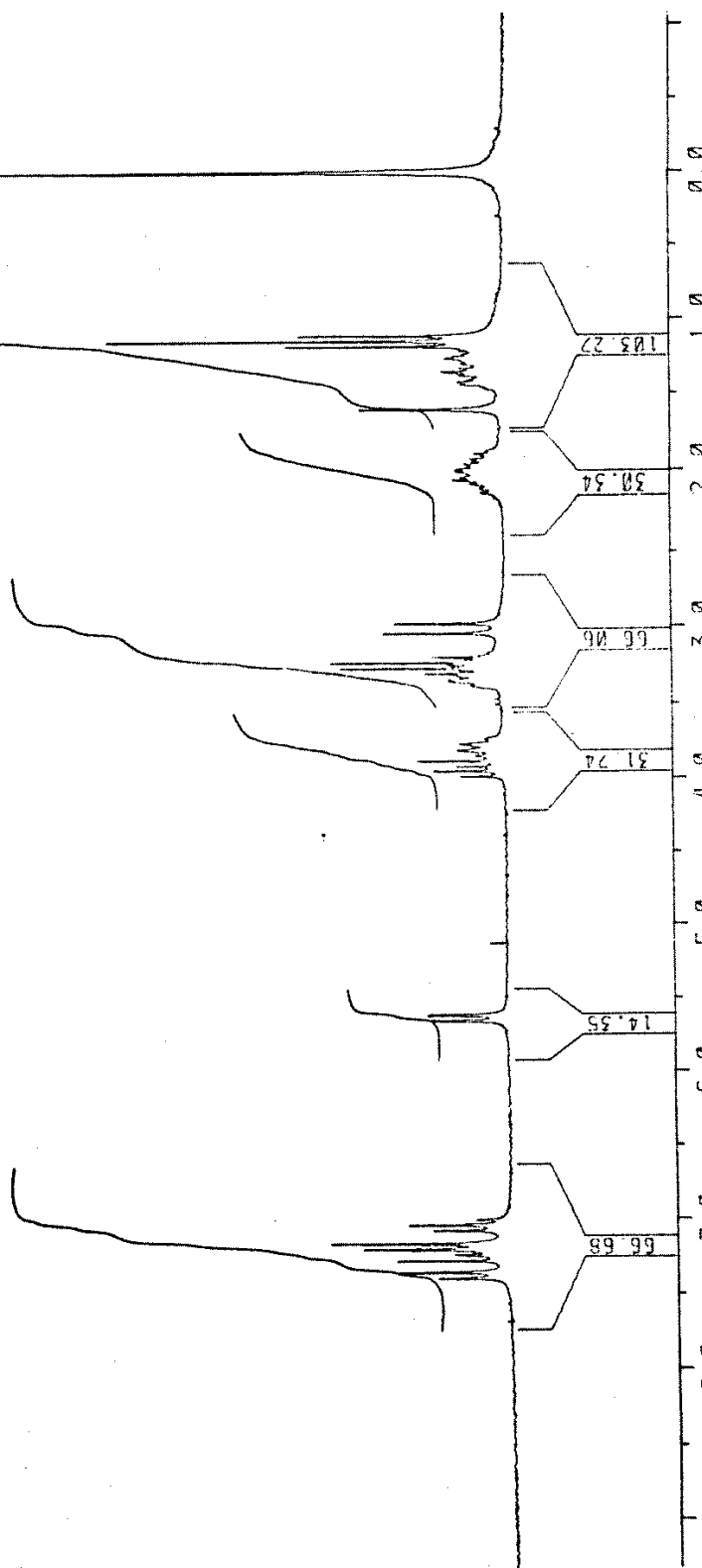


ET-NI CDCL3 TMS ANTONIO CARLOS SIANI

7.3290  
 7.3404  
 7.2630  
 7.2270  
 7.2196  
 7.1835  
 7.1473  
 7.0621  
 7.0583  
 7.0265  
 7.0167  
 6.9903  
 5.6444  
 5.6371  
 5.6048  
 5.5972  
 5.1155  
 3.9796  
 3.9421  
 3.9146  
 3.8770  
 3.8439  
 3.8032  
 3.7657  
 3.7444  
 3.5884  
 3.2966  
 3.2605  
 3.2248  
 3.1692  
 3.0335  
 2.9685  
 2.9605  
 2.9065  
 2.8235  
 2.813  
 1.9976  
 1.9872  
 1.9672  
 1.9529  
 1.9353  
 1.9207  
 1.8884  
 1.6000  
 1.4342  
 1.4144  
 1.3978  
 1.3867  
 1.3697  
 1.3460  
 1.3237  
 1.2905  
 1.2794  
 1.2567  
 1.2300  
 1.2083  
 1.1284  
 1.1430  
 1.1069  
 1.0703  
 -.0002

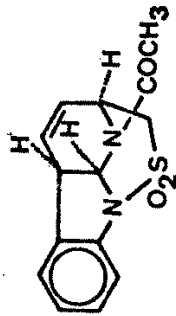


76

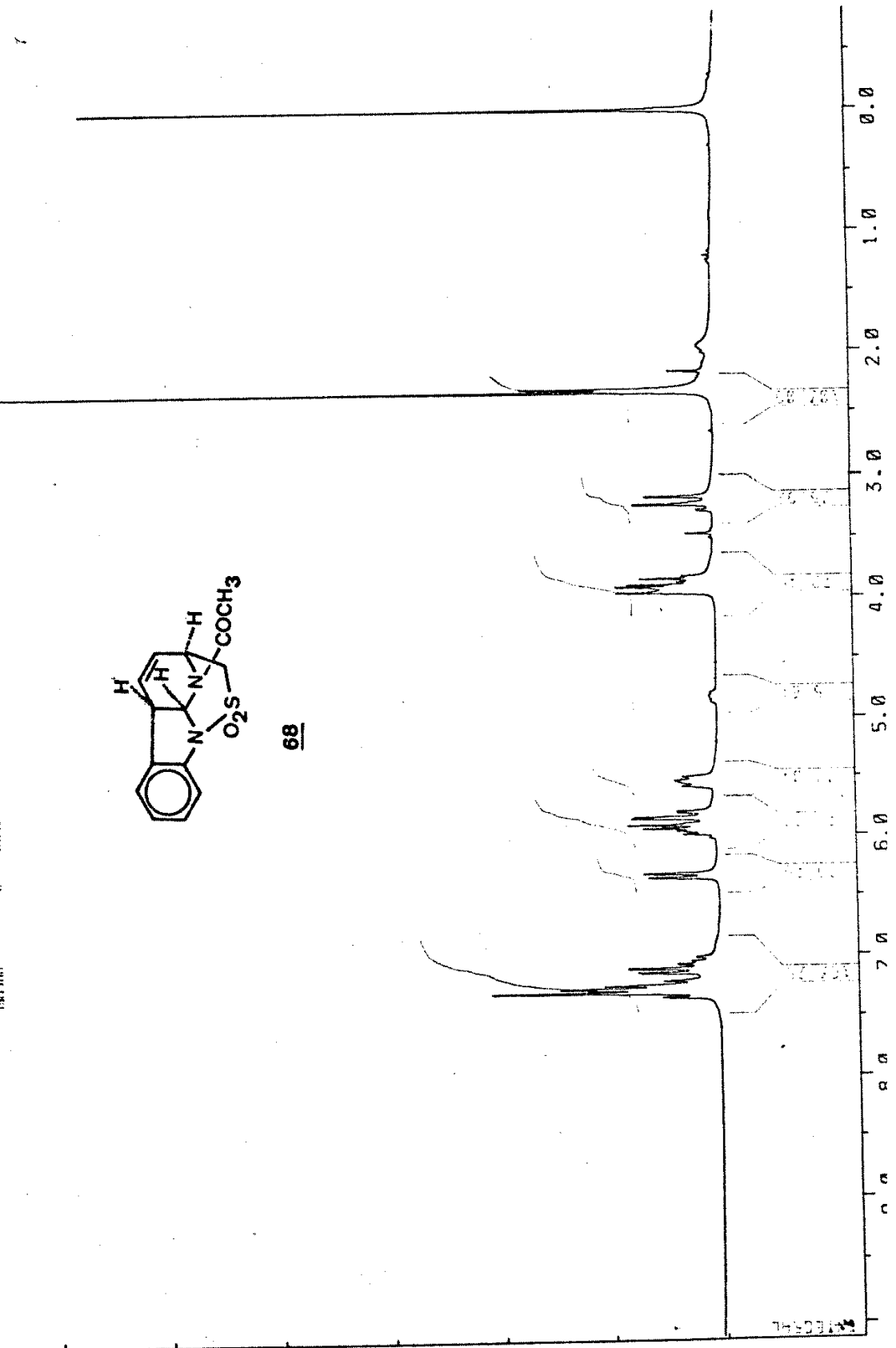


ACS 29 C00L5 FMS NO DECOUPLING ANTONIO CARLOS SIANI

|        |         |
|--------|---------|
| 7.3316 | 2.2971  |
| 7.2971 | 7.2765  |
| 7.2679 | 7.2662  |
| 7.2629 | 7.2401  |
| 7.2012 | 7.1941  |
| 7.1375 | 7.1315  |
| 7.1014 | 7.0955  |
| 7.0555 | 7.0599  |
| 7.0416 | 7.0030  |
| 6.5446 | 6.3119  |
| 6.1101 | 5.9793  |
| 5.9506 | 5.9301  |
| 5.8992 | 5.8461  |
| 5.8461 | 5.8322  |
| 5.7953 | 5.7818  |
| 5.5727 | 5.5269  |
| 5.4951 | 4.8996  |
| 3.9513 | 3.9023  |
| 3.8852 | 3.8629  |
| 3.8555 | 3.8140  |
| 3.6140 | 3.4589  |
| 3.2687 | 3.2606  |
| 3.2192 | 3.2129  |
| 3.1536 | 3.1470  |
| 2.3331 | 2.3090  |
| 2.1634 | 2.1610  |
| 2.0028 | 1.9524  |
| 0.0004 | -0.0019 |



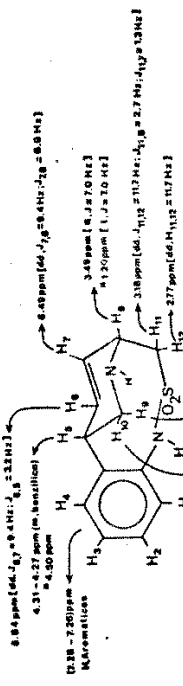
68



INTEGRAL

9.0 8.0 7.0 6.0 5.0 4.0 3.0 2.0 1.0 0.0

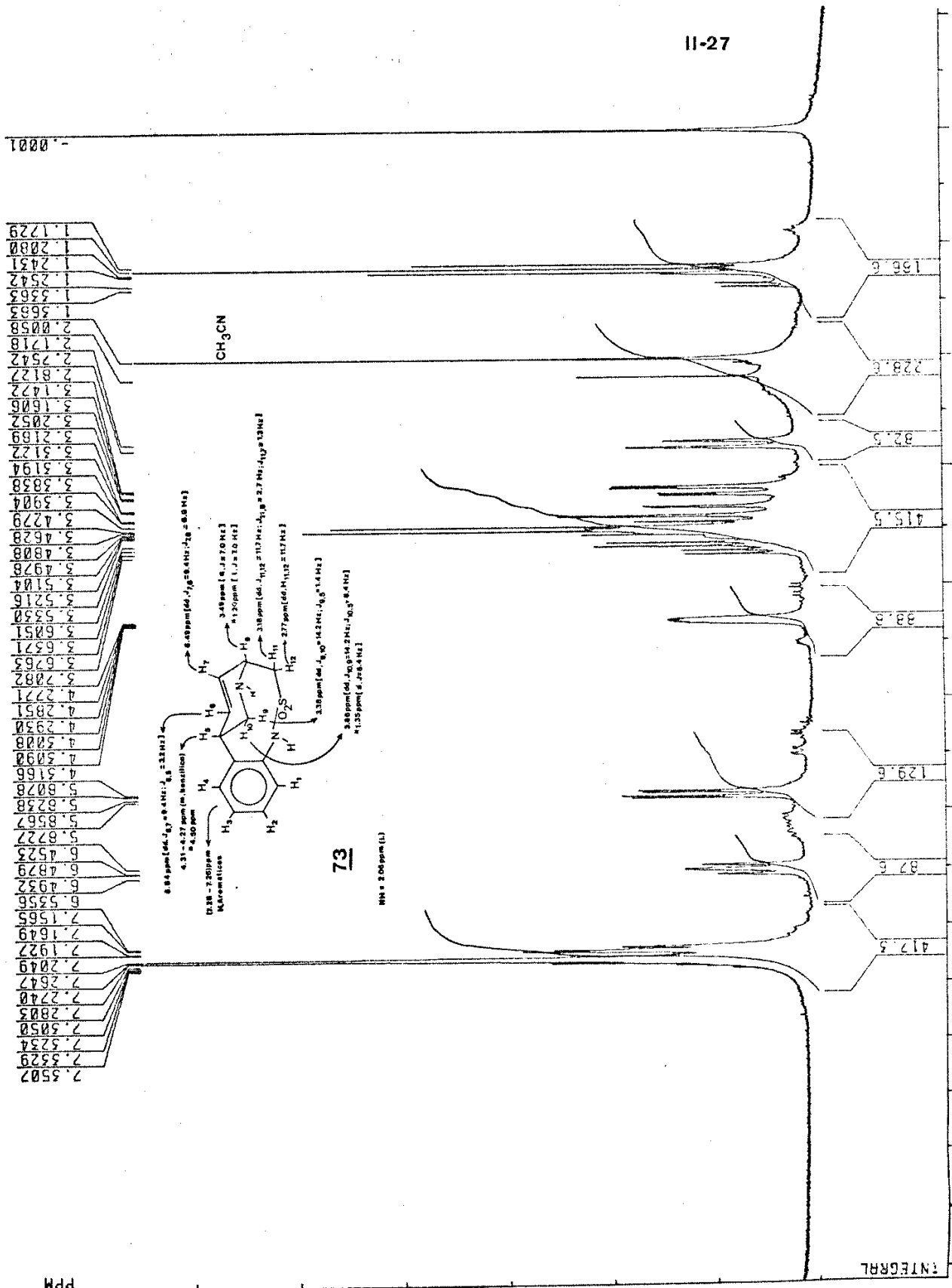
7.5507  
7.5329  
7.5234  
7.5050  
7.2803  
7.2740  
7.2647  
7.2049  
7.1927  
7.1649  
7.1565  
6.5556  
6.4932  
6.4879  
6.4523  
5.8227  
5.8157  
5.8078  
5.8028  
4.5090  
4.5090  
4.2930  
4.2851  
4.2721  
3.7082  
3.6763  
3.6321  
3.6051  
3.5330  
3.5216  
3.5104  
3.4978  
3.4808  
3.4628  
3.4279  
3.3904  
3.3838  
3.3194  
3.3122  
3.2189  
3.2052  
3.1606  
3.1472  
2.8127  
2.7542  
2.7118  
2.0058  
1.5683  
1.5363  
1.2542  
1.2431  
1.2080  
1.1729



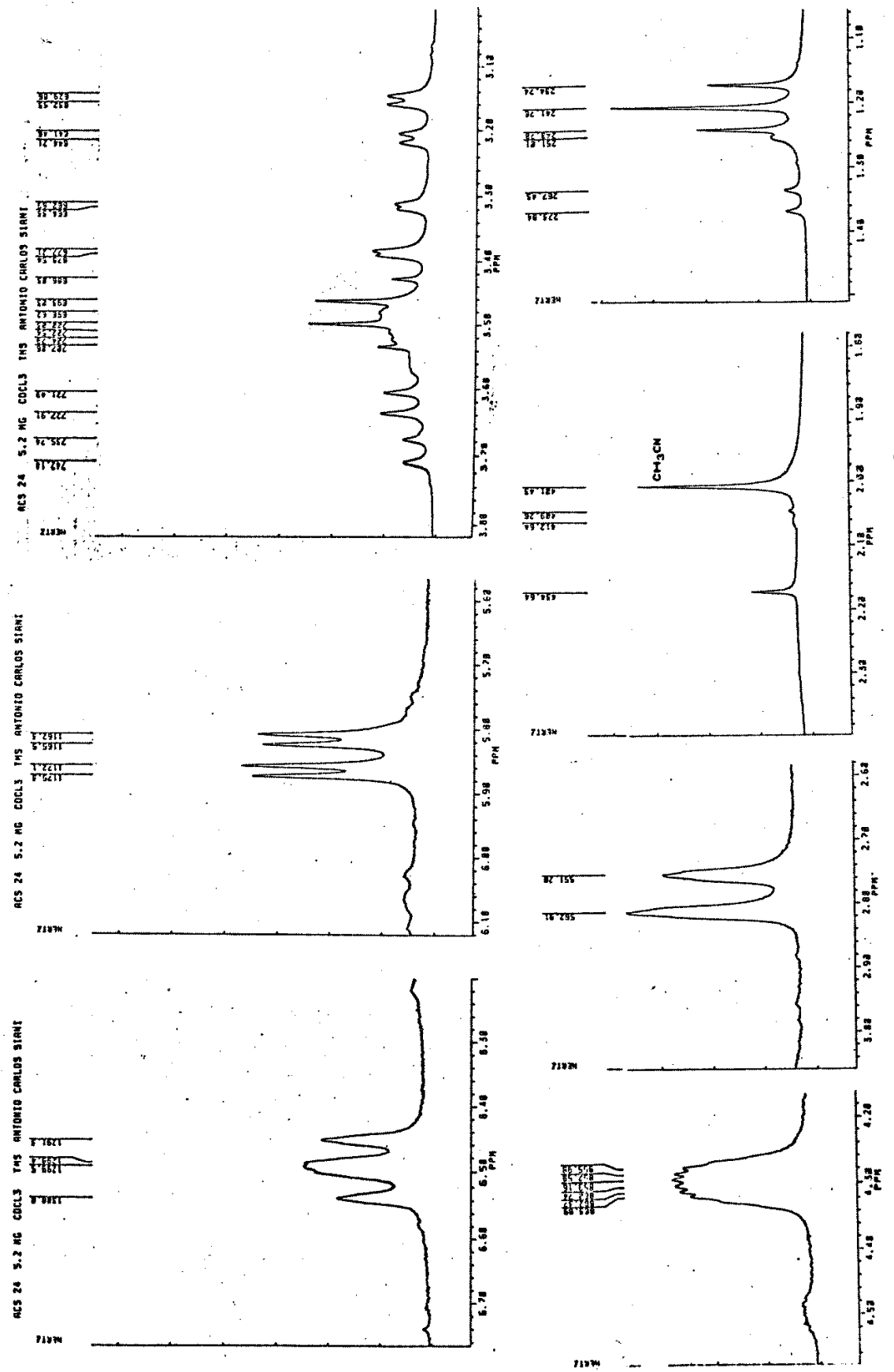
73

MS = 200 ppm (L)

CH<sub>3</sub>CN

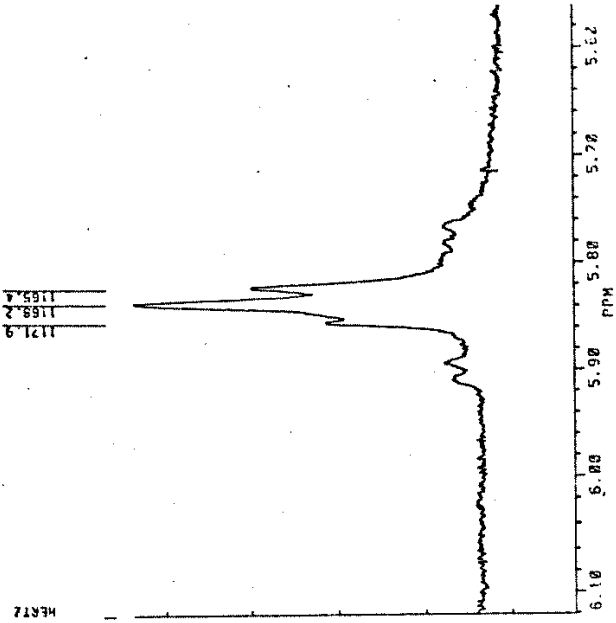


**Espectro expandido de 73 (200 MHz)**

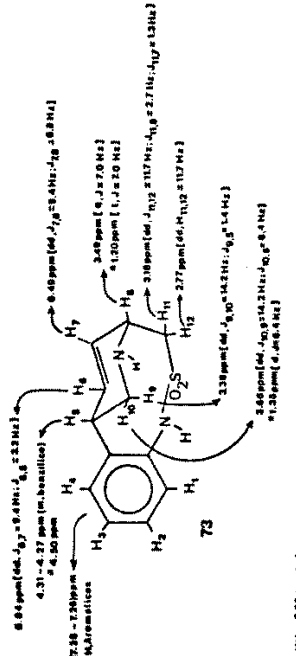
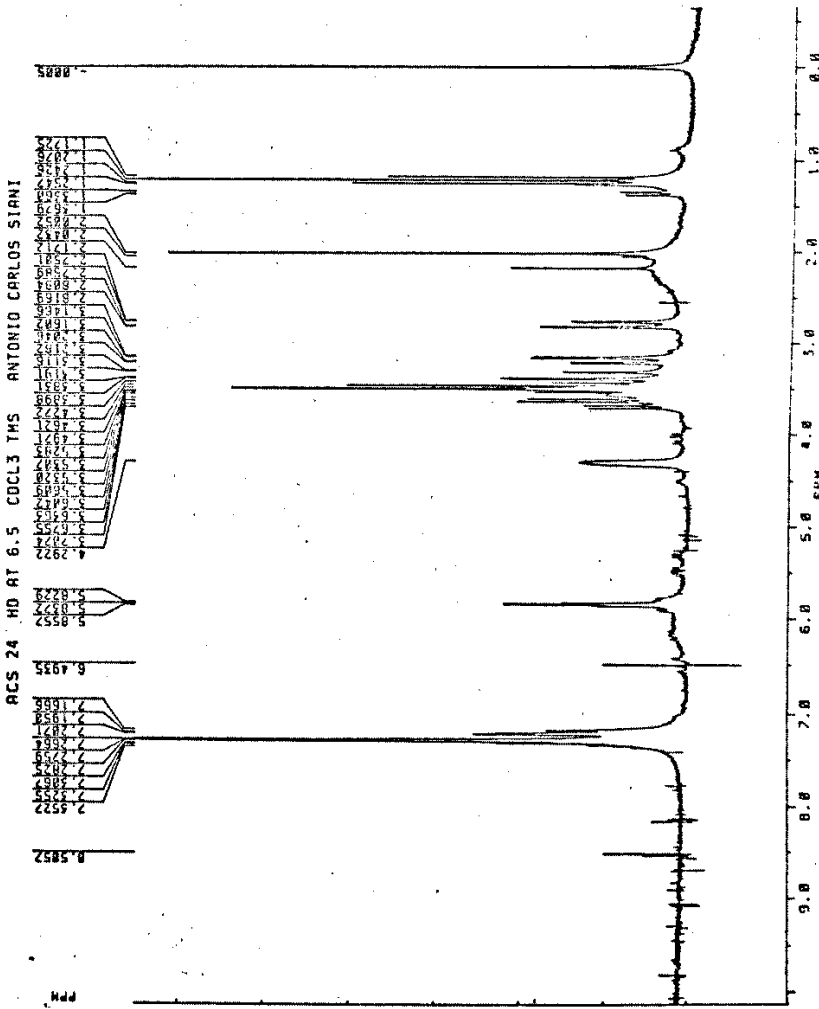
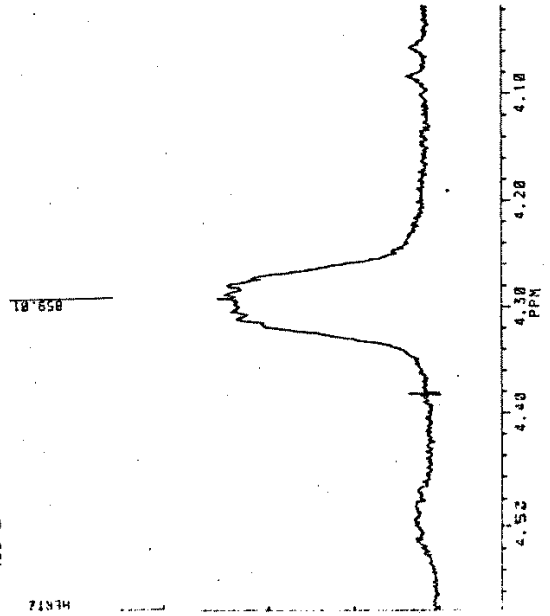


73 - irradiação em 6,5 ppm

ACS 24 HD AT 6.5 CDCL3 TMS ANTONIO CARLOS SIANI

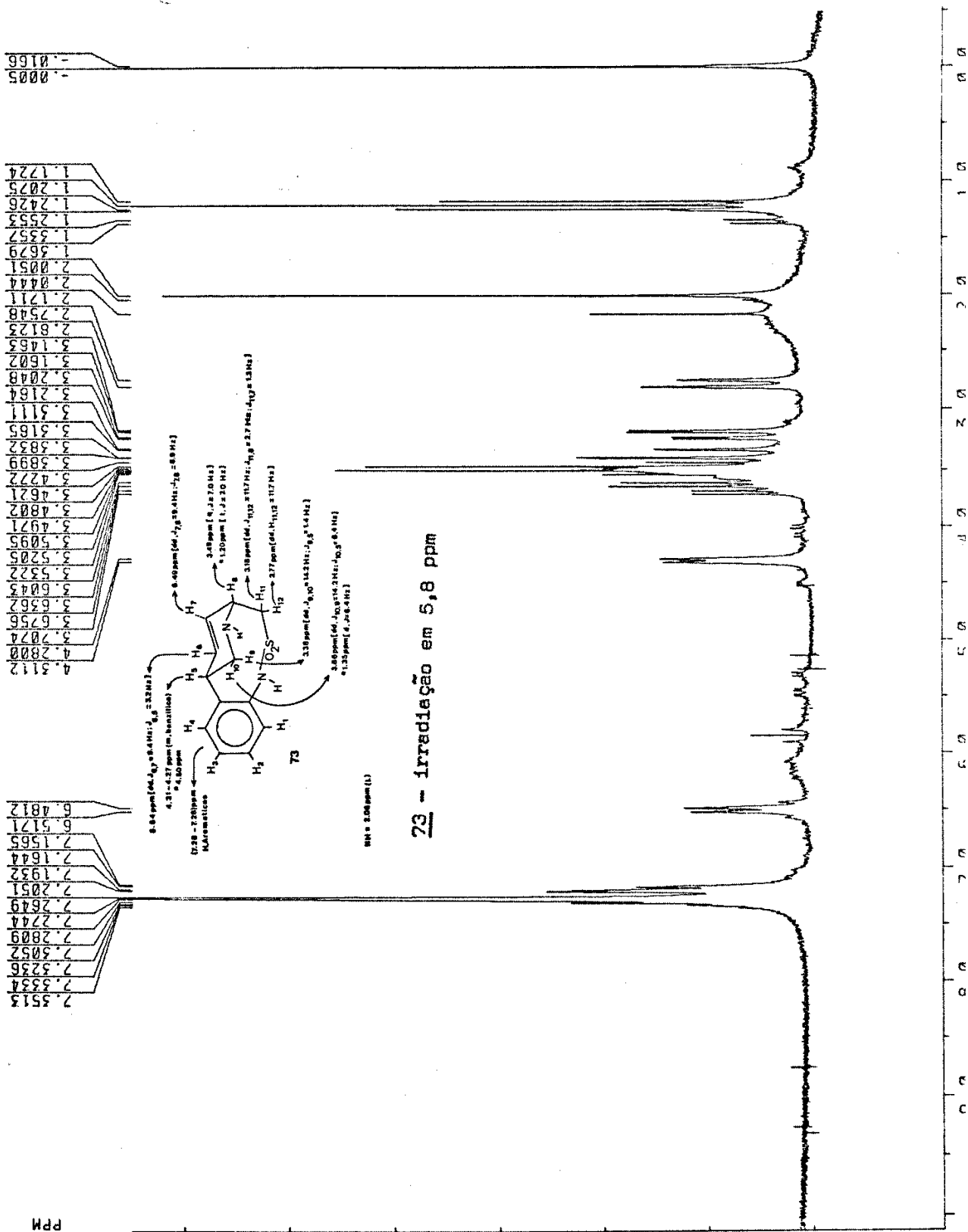


ACS 24 HD AT 6.5 CDCL3 TMS ANTONIO CARLOS SIANI



100 MHz 300K (L)

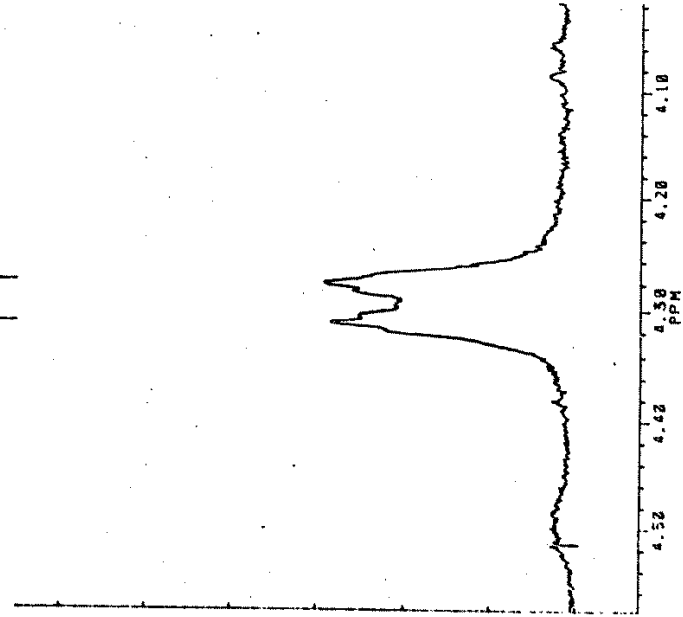
ACS HD 5.6PPM CDCL3 TMS ANTONIO CARLOS SIANI



ACS HD 5.8PPM CDCL3 TMS ANTONIO CARLOS SIANI

858.57  
882.82

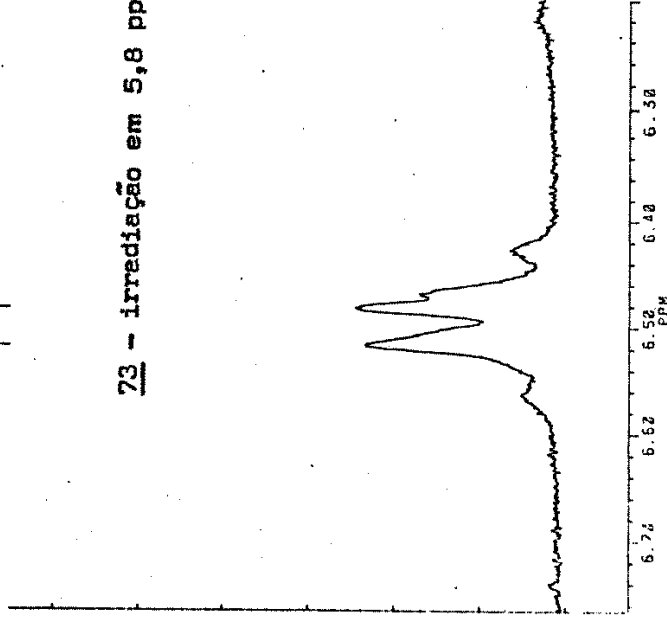
HERTZ



ACS HD 5.8PPM CDCL3 TMS ANTONIO CARLOS SIANI

1292.1  
1384.3

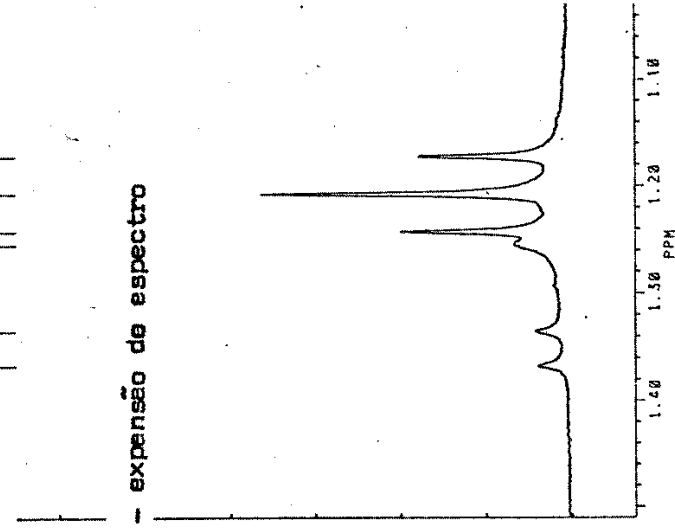
HERTZ



ACS HD 5.8PPM CDCL3 TMS ANTONIO CARLOS SIANI

223.26  
267.32  
251.23  
248.88  
241.66  
234.64

HERTZ

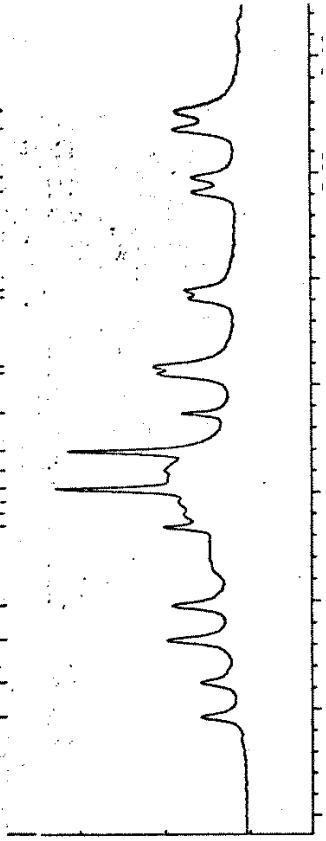


73 - irradiação em 5,8 ppm - expansão de espectro

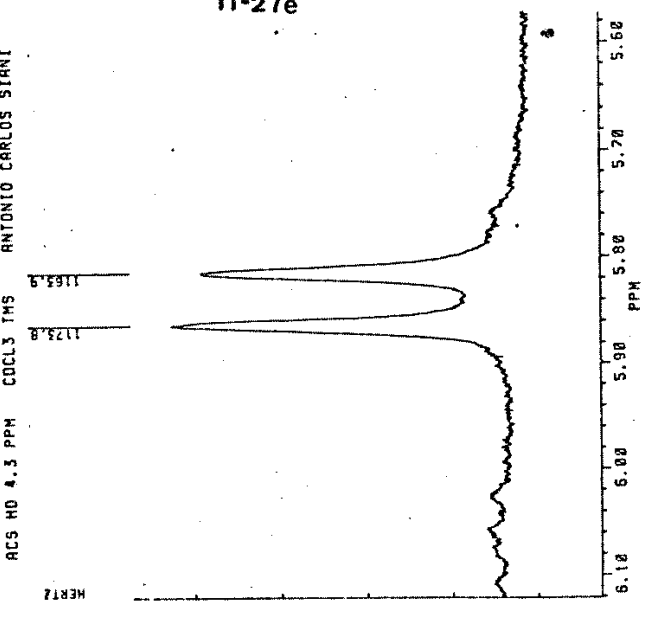
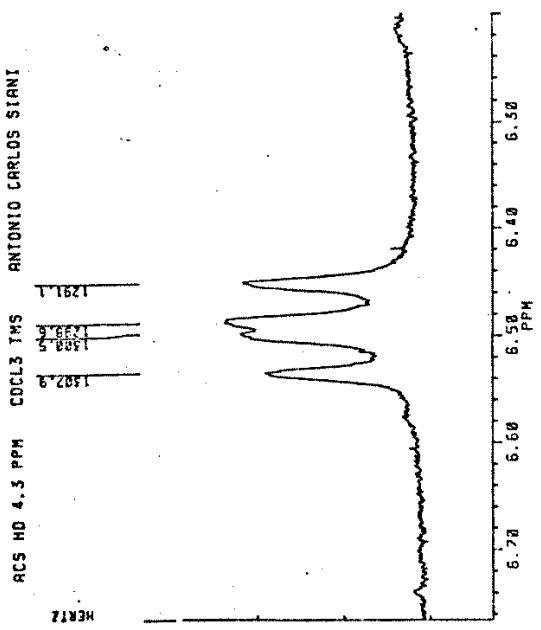
ACS HD 5.8PPM CDCL3 TMS ANTONIO CARLOS SIANI

241.98  
245.62  
722.22  
721.53  
285.91  
284.24  
277.77  
277.53  
522.51  
522.69  
535.92  
529.45  
527.14  
554.14  
557.82  
564.38  
561.53  
572.45

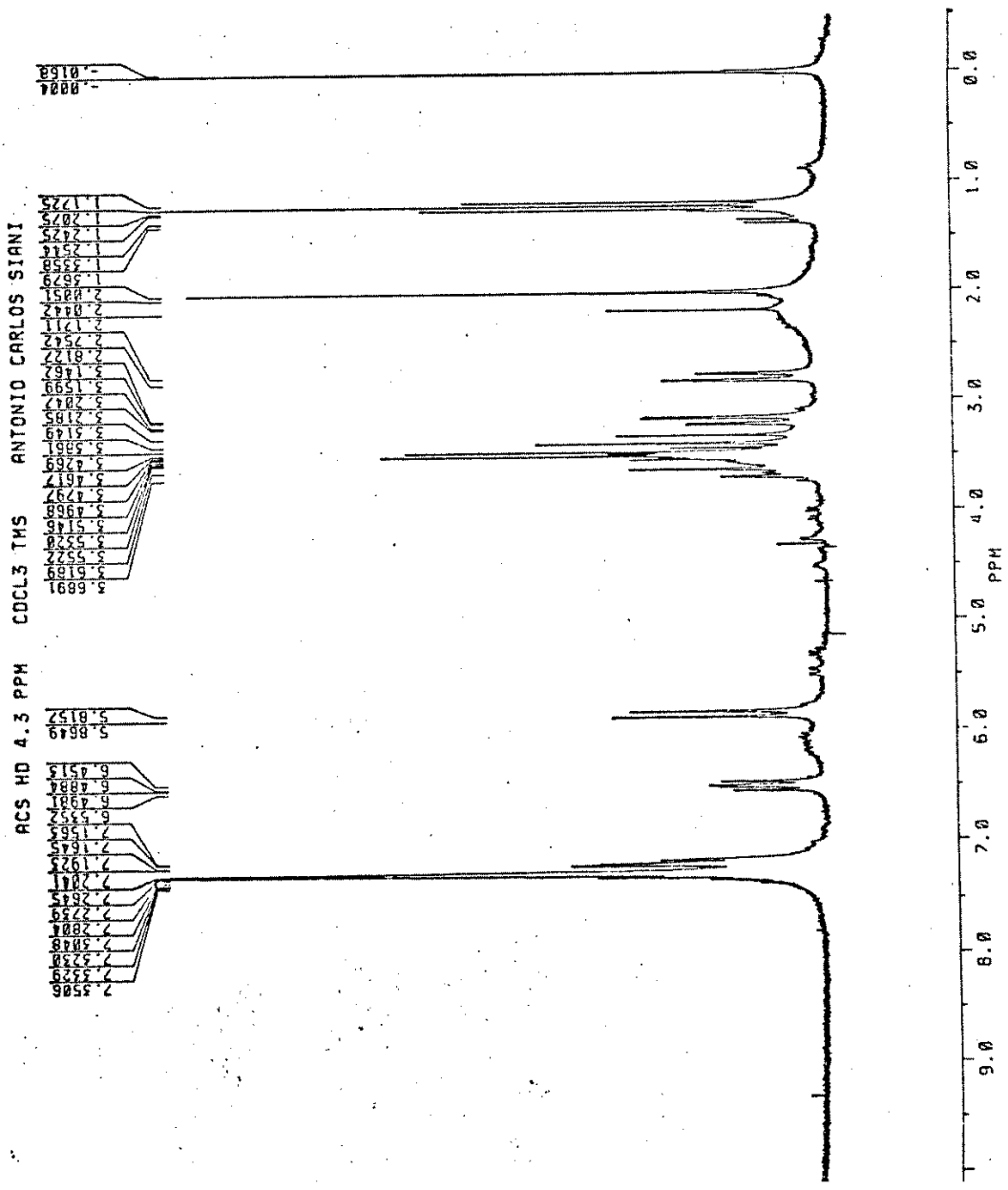
HERTZ



73 - irradiação em 4,3 ppm

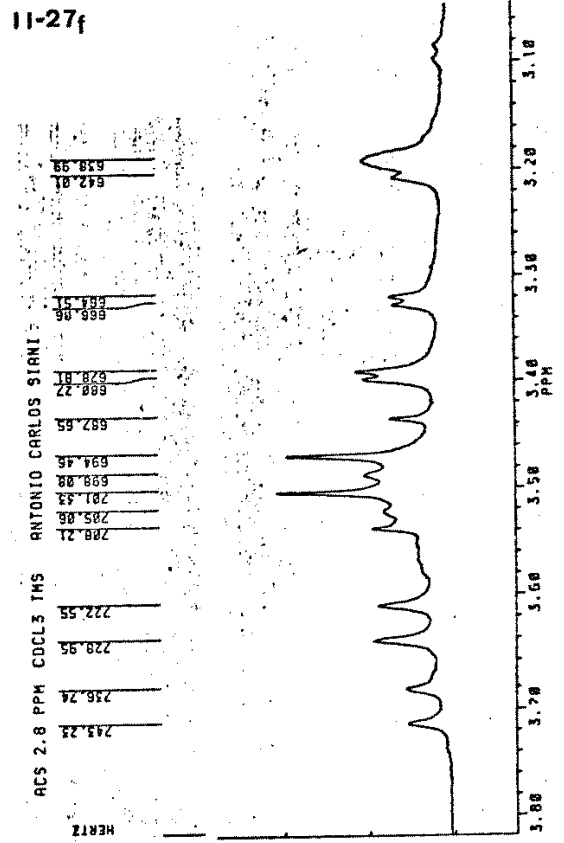
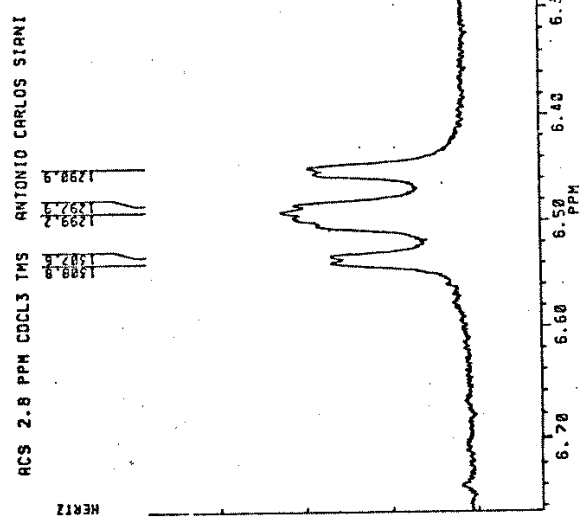
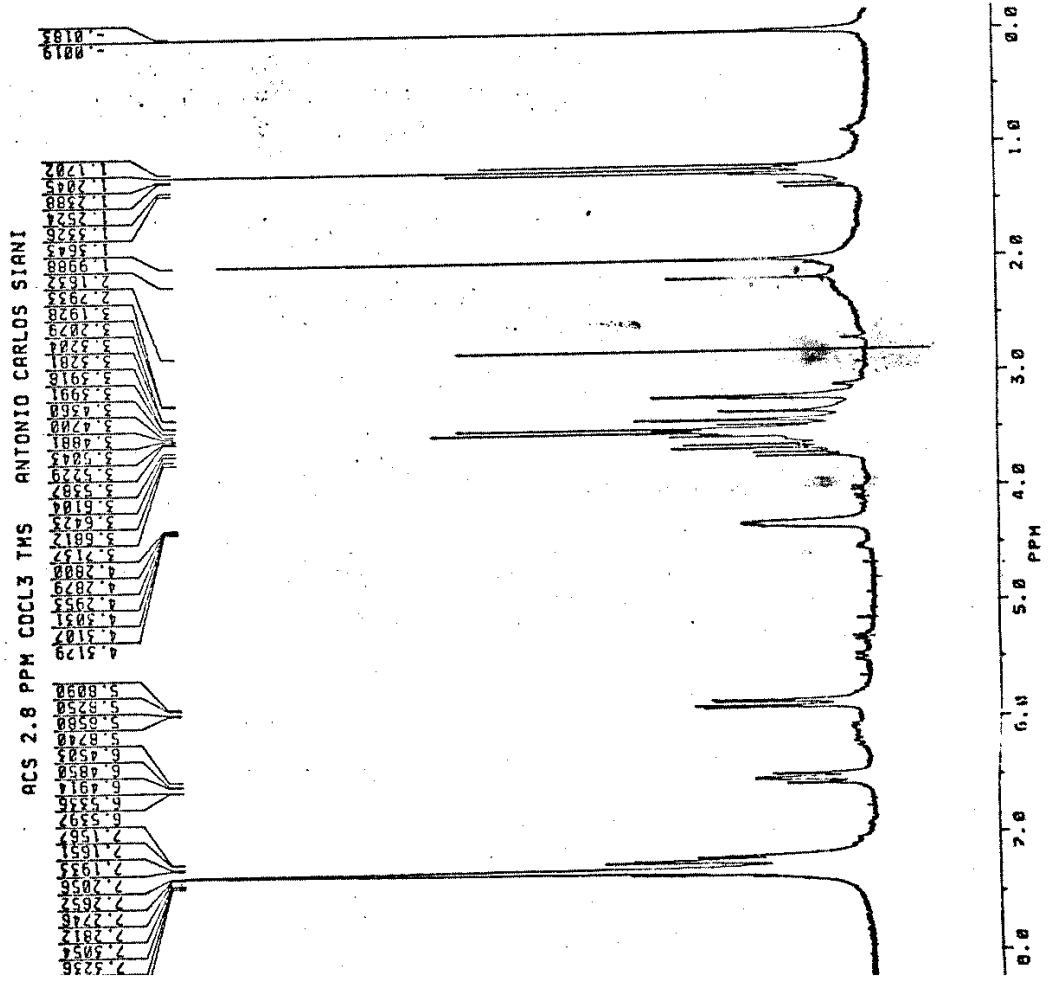


11-27e





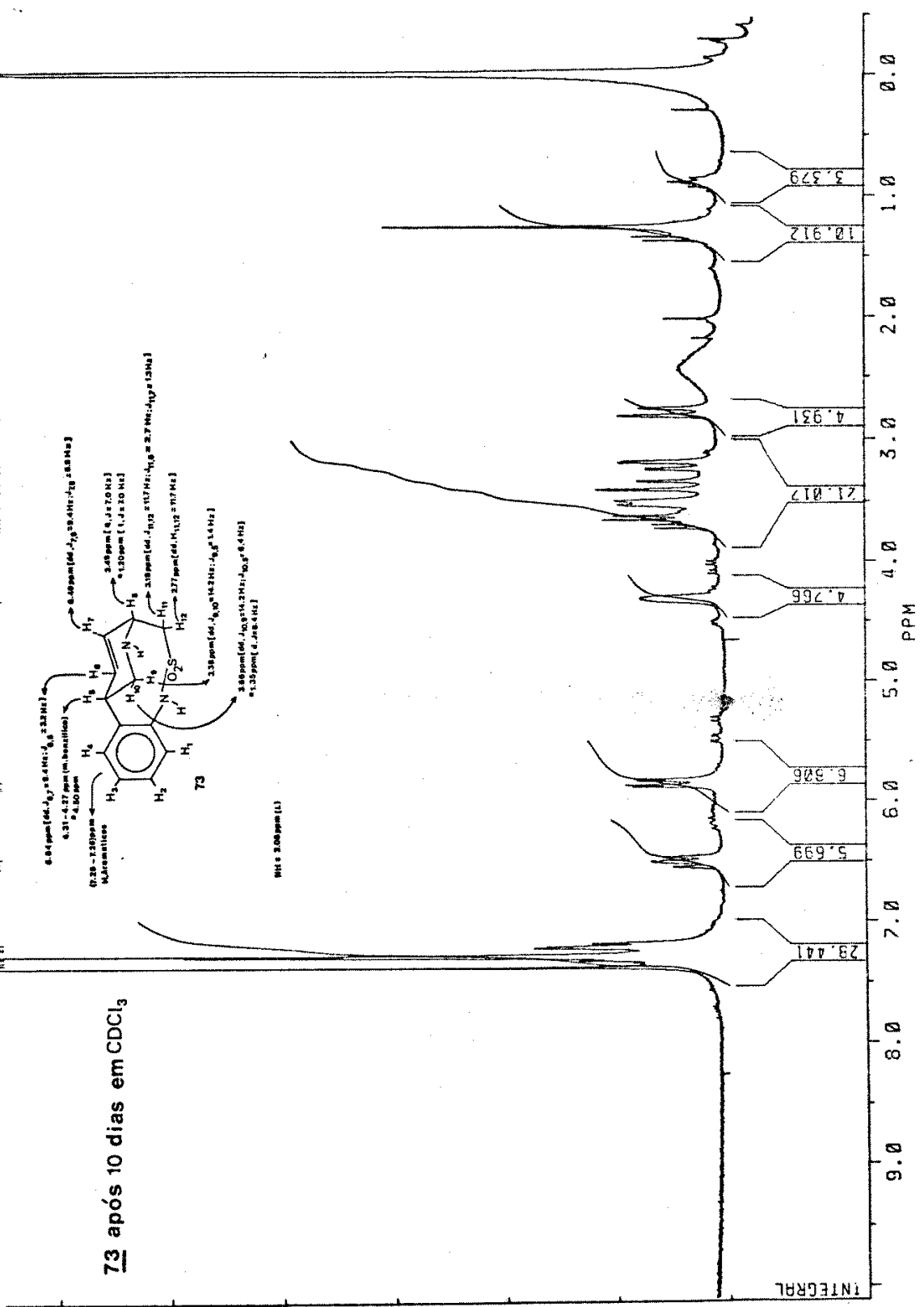
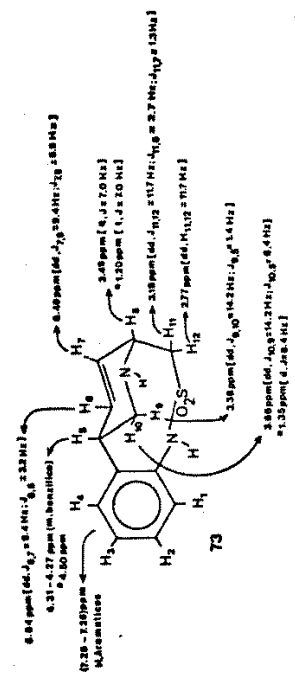
23 - Irradiação em 2,8 ppm



11-27f

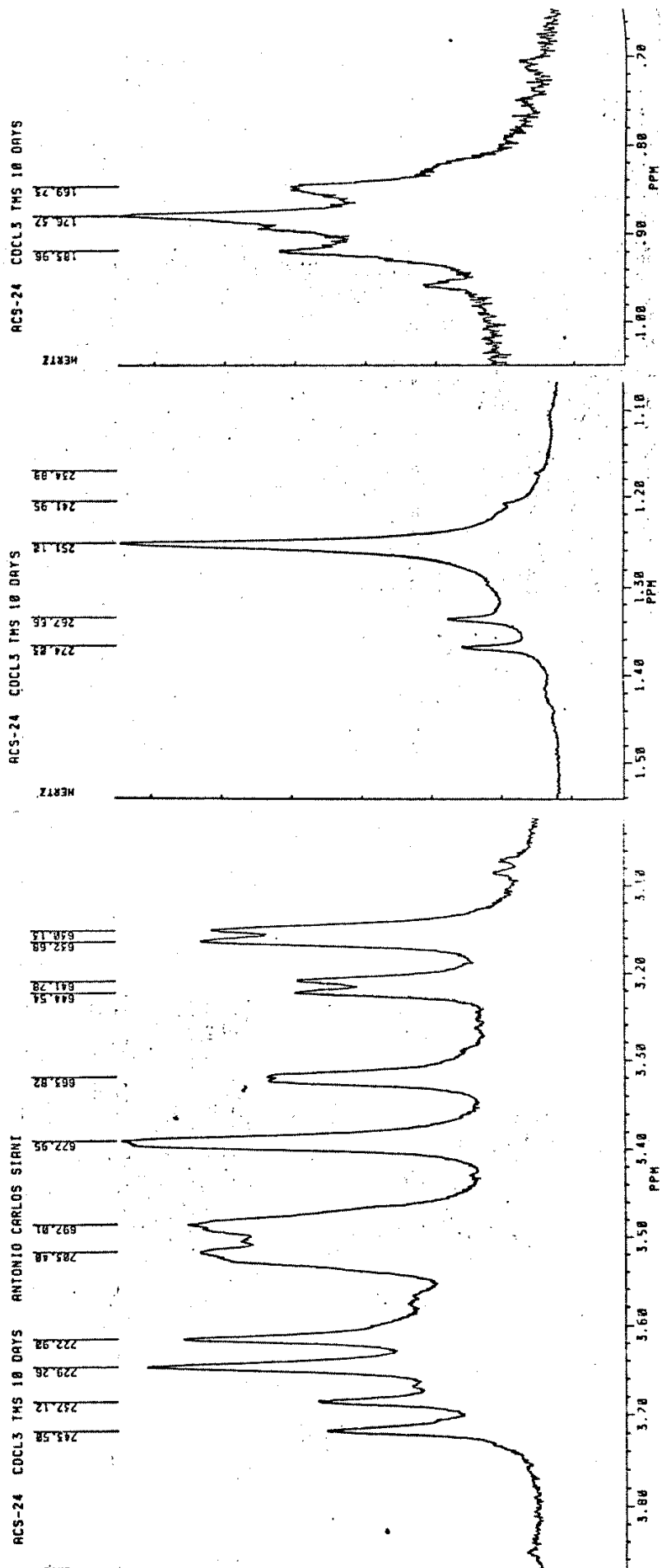
ACS-24 CDCL3 TMS 10 DAYS ANTONIO CARLOS SIANI

|        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |        |        |         |
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|---------|
| 2.5625 | 2.5552 | 2.5252 | 2.5065 | 2.2823 | 2.2758 | 2.2619 | 2.2058 | 2.1939 | 2.1661 | 5.8740 | 5.8583 | 5.8249 | 5.8092 | 4.2990 | 3.2150 | 3.6531 | 3.6439 | 3.6121 | 3.5142 | 3.4827 | 3.3875 | 3.3699 | 3.2289 | 3.2069 | 3.1613 | 3.1406 | 2.8180 | 2.7599 | 2.4359 | 2.3632 | 2.1219 | 2.0129 | 1.3693 | 1.3574 | 1.2542 | 1.2099 | 1.1736 | 0.9192 | 0.8813 | 0.163 | 0.0001 | 0.0166 | -0.2967 |
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|---------|



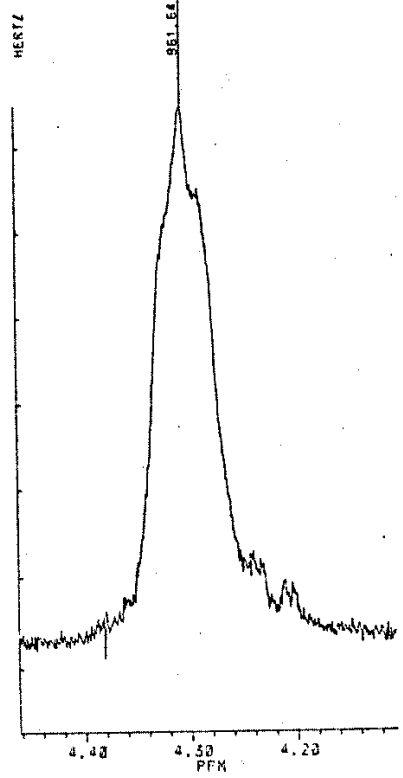
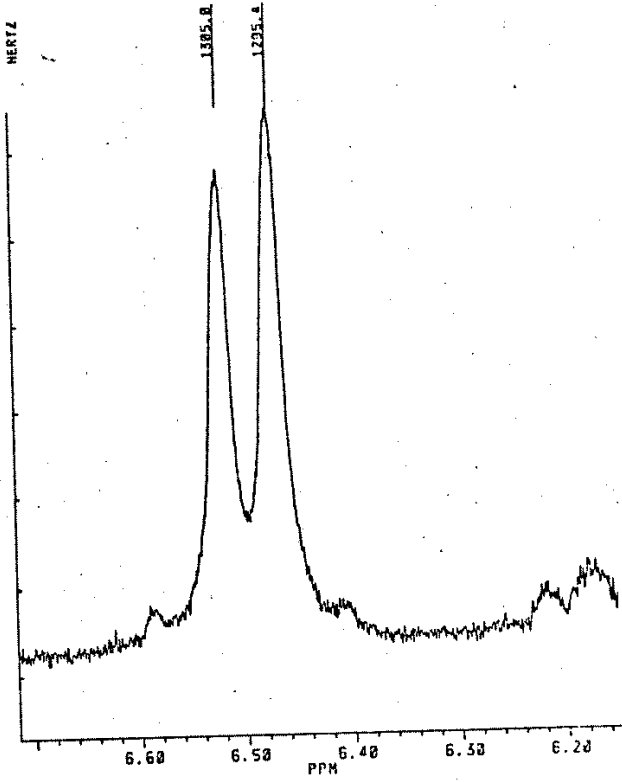
INTEGRAL

73 (dez dias) - expansão do espectro (200 MHz)



ACS-24 CDCL3 TMS 10 DAYS HD ANTONIO CARLOS SIANI

ACS-24 CDCL3 TMS 10 DAYS HD



**73 (dez dias) - irradiação em 3,5 ppm**

ACS-24 CDCL3 TMS 10 DAYS HD ANTONIO CARLOS SIANI

