
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

Este exemplar corresponde à redação final da Tese defendida por Catarina dos Santos e aprovada pela comissão julgadora.

Campinas, 5 de *dezenbro* de 1995.

Roberto R. Netto



*"Síntese e R.M.N de Carbono-13 de haletos de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-
piridínios-5-substituídos"*

CATARINA DOS SANTOS

Tese de Mestrado

Prof. Dr. Roberto Rittner Neto

Orientador

1995



UNIDADE IQ
N.º CHAMADA: T. UNICAMP
Sa 59s
V. Ex.
T. B. 26703
P. 667/96
C. D. X.
P. 12/11/95
DATA 2/2/96
N.º CPO

CMO 83066-4

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA
UNICAMP

Santos, Catarina dos
Sa59s Síntese e R.M.N de carbono-13 de haletos de 1,1dimetil-
2,6-diidro-3-ceto-piridinios-5-substituidos / Catarina dos
Santos. -- Campinas, [SP : s.n.]. 1995.

Orientador: Roberto Rittner Neto.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de
Campinas. Instituto de Química.

1. Síntese de piridinios. 2. Sais de piridinios. 3. RMN de
¹³C. I. Rittner Neto, Roberto. II. Universidade Estadual de
Campinas. Instituto de Química. III. Título.

RESUMO

RESUMO

A presente Tese teve como objetivo principal a síntese e estudos de r.m.n. de ^{13}C dos haletos de N-acetonil-*N,N*-dimetilglicinas e haletos de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-piridínios-5-substituídas, que são intermediários sintéticos de diversas drogas, inclusive da piridostigmina - um agente anticolinesterásico - que nosso grupo pretende sintetizar. A maior parte dos compostos, até então inéditos, foi preparada através de adaptações de métodos sintéticos da literatura, e em bons rendimentos.

Para os haletos de N-acetonil-*N,N*-dimetilglicinas, utilizou-se os dados dos compostos já sintetizados por nosso grupo e para os haletos de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-piridínios-5-substituídos, utilizou-se 5,5-dimetil-2-cicloexen-1-onas-3-substituídas como analogia sintética e de ressonância.

A caracterização físico-química dos compostos sintetizados foi feita através de ponto de fusão, r.m.n. de carbono-13 e hidrogênio - 1, I.V. e análise elementar, quando necessária. A interpretação dos dados de r.m.n. de ^{13}C em termos de efeitos dos substituintes foi efetuada através de efeitos usuais descritos pela Físico-Química-Orgânica, com o auxílio do uso de efeitos empíricos, e através do uso de técnicas como HETCOR e COLOC, quando necessário. O cálculo empírico dos deslocamentos químicos dos carbonos metilênicos em posição α ao grupo amônio foi feita utilizando-se de regras de aditividade Hart e Ford.

ABSTRACT

ABSTRACT

The aim of this work has been the synthesis and ^{13}C n.m.r. studies of N-Acetyl-N,N-dimethylglycine halides and 1,1-dimethyl-2,6-dihidro-3-keto-piridinium halides with substituents in the carbon-5. These new compounds are intermediates in the synthesis of pyridostigmine, a anti-cholinesterasic agent, that our group wants to synthesize. Most of compounds was synthesized through the adaptation of literature synthetic methods, with good yields.

Then, to synthesize N-Acetyl-N,N-dimethylglycine halides, it was used the methods developed in our laboratory; and to synthesize 5-substitued-1,1-dimethyl-2,6-dihidro-3-keto-piridinium halides it was used the same methods of synthesis of 5,5-dimethyl-2-ciclohexen-1-onas with substituents in carbon-3.

Their characterization was perfomed through melting point, Hidrogen-1 and Carbon-13 n.m.r., I.R. and elemental analysis, when necessary. The interpretation of the substituent effects in the carbon-13 n.m.r. chemical-shifts were performed on the grounds of the usual concepts of Physical Organic Chemistry, by using substituents empirical effects and n.m.r. technics like HETCOR and COLOC. Empirical calculations of methylenic carbosns in α -position with respect of ammonium group was made by using Hart e Ford additivity relationships.

CATARINA DOS SANTOS

Endereço: Av. Dr. Hermann da Cunha Canto, 375 - J.Eulina

13063-150 - Campinas - São Paulo

Fone: (0192) 42-2174

Nascida em 19/04/65 em São Paulo (S.P.), solteira, de nacionalidade brasileira

FORMAÇÃO

- * 1991 Bacharel em Química Tecnológica e Licenciatura pela UNICAMP.
- * 1992 Início do curso de mestrado em Química Orgânica na UNICAMP.

EXPERIÊNCIA DIDÁTICA

- * março/ 95 até data atual - Aulas de Química e Física - EEPSG Dr. Honorino Fabbri
- * 1991 - Curso EL-767 e 867 - Prática de ensino de Química Estágio Supervisionado I e II
-Durante este período foram ministradas aulas em escolas da rede pública.

EXPERIÊNCIA PROFISSIONAL

- * março/1992 à setembro/1993 - abril/1994 até data atual - Mestrado
- Desenvolvimento de rota sintética, purificação e caracterização dos produtos obtidos por técnicas de infravermelho, ultravioleta e rmn de ^{13}C e ^1H , treinamento de alunos de iniciação científica. Noções básicas de uso de HPLC.
-

* outubro/1993 à março 1994 - Empresa : Lord Industrial Ltda.

- Síntese de pré-polímeros em escala piloto. Realização de testes de performance adesiva. Pesquisa e Desenvolvimento de novos adesivos. Atendimento ao cliente. Adaptação de formulações visando atender as necessidades dos clientes. Acompanhamento e orientação na execução de obras para clientes.

FORMAÇÕES DIVERSAS

* **Iniciação Científica**

- Síntese e caracterização de produtos obtidos em laboratórios de pesquisa na UNICAMP.

* **Informática**

- DOS; WINDOWS; WORD; EXCEL., MICROSOFT POWERPOINT.

* **Línguas**

- Inglês fluente.

CATARINA DOS SANTOS

Tudo tem o seu tempo determinado, e há tempo para todo propósito debaixo do céu:

- * Há tempo de nascer, e tempo de morrer; tempo de plantar, e tempo de arrancar o que se plantou;
- * tempo de matar, e tempo de curar; tempo de derribar, e tempo de edificar;
- * tempo de chorar, e tempo de rir; tempo de prantear, e tempo de saltar de alegria;
- * tempo de espalhar pedras, e tempo de ajuntar pedras; tempo de abraçar, e tempo de afastar-se de abraçar;
- * tempo de buscar e perder; tempo de guardar e tempo de deitar fora;
- * tempo de rasgar, e tempo de coser; tempo de estar calado, e tempo de falar;
- * tempo de amar, e tempo de aborrecer; tempo de guerra, e tempo de paz.

Tudo fez DEUS formoso no seu devido tempo!

Eclesiastes 3: 1-8,11

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Roberto Rittner pela orientação desta Tese.

Aos Professores e ao Diretor do Instituto de Química pelas oportunidades concedidas.

Aos Professores Carlos Roque e Anita J. Marsaioli pela amizade e atenção dispensadas.

À Sonia, Paula e ao Prof. Dr. Fred Fujiwara, pelos registros dos espectros de RMN de ^{13}C e ^1H .

À Ana Lucia D'elia V. R. de Souza pela verdadeira amizade e cumplicidade demonstradas durante toda a Tese.

Aos colegas Domingos, Pericles, Gil, Ivani, Milton e Zé Eduardo e tantos outros pela constante ajuda, incentivo, amizade e companheirismo, dentro e fora do laboratório.

Ao CNPQ pelas bolsas e auxílio concedidos.

Aos colegas e funcionários do Instituto de Química.

Aos meus pais , Rui , Janice e Tiago,
eu dedico esta Tese, fruto de muito trabalho
e esforço.

ÍNDICE

	página
Resumo.....	i
Abstract.....	ii

Capítulo 1 - Introdução e Objetivos

1.1 Introdução	1
1.2 Mecanismo de ação	2
1.3 Objetivos.....	3

Capítulo 2 - Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13

2.1 Introdução.....	6
2.2 Histórico.....	6
2.3 O Fenômeno da Ressonância.....	7
2.4.1 Espectro Desacoplado.....	10
2.4 RMN em Uma Dimensão.....	10
2.4.2 SFORD.....	10
2.4.3 DEPT.....	11
2.5 RMN em Duas Dimensões.....	12
2.5.1 HETCOR.....	12
2.5.2 COLOC.....	13

Capítulo 3 - Efeitos Empíricos dos Substituintes em RMN de Carbono-13

3.1 Deslocamento Químico.....	15
3.2 Efeitos Empíricos dos Substituintes.....	16
3.3 Métodos Empíricos de Cálculo.....	17

Capítulo 4 - Reações de Ciclização

4.1 Generalidades.....	19
4.2 Compostos análogos aos 1,1-dimetil-2,6-dihidro-3-ceto-piridínios-5-substituídos..	21
4.3 Sais de Piridínio.....	23

Capítulo 5 - Apresentação e Discussão dos Resultados

5.1 Síntese dos compostos.....	26
5.1.1 Esquema 5.1.....	28
5.1.2 Esquema 5.2.....	38
5.1.3 Esquema 5.3.....	43
5.2 Determinação dos Espectros de RMN.....	45
5.2.1 Espectros de RMN de ^1H	45
5.2.2 Espectros de RMN de ^{13}C	45
5.2.3 Espectros de I.V.....	46
5.3 Atribuição dos Sinais nos Espectros de RMN.....	46
5.3.1 Espectros de RMN de ^1H	46
5.3.1.1 Haletos de N-acetonil-N,N-dimetilglicinas.....	47

5.3.1.2 Haletos de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-piridínios-5-substituídos.....	49
5.3.2 Espectros de RMN de ^{13}C	49
5.3.2.1 Haletos de N-acetonil-N,N-dimetilglicinas.....	50
5.3.2.2 Haletos de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-piridínios-5-substituídos.....	53
Conclusões.....	60

Capítulo 6 - Parte Experimental

6.1 Instrumentação Geral.....	62
6.2 Espectros de RMN.....	63
6.2.1 Espectros de RMN de ^1H	63
6.2.2 Espectros de RMN de ^{13}C	63
6.3 Preparação de Amostras.....	65
6.4 Solventes.....	65
6.5 Compostos Purificados ou Sintetizados.....	65
Referências Bibliográficas.....	85
Apêndice A (Espectros de RMN de ^1H dos Compostos Sintetizados).....	92
Apêndice B (Espectros de RMN de ^{13}C dos Compostos Sintetizados).....	119
Apêndice C (Tabelas e Cálculos de Deslocamentos Químicos Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos Compostos Sintetizados).....	175

ABREVIações

ASTM - American Society for Testing Materials” (Sociedade Americana de Normas Técnicas).

COLOC - “Correlation via Long-Range Coupling - Correlação Heteronuclear HC a Longas Distâncias.

DEPT - “Distortionless Enhancement by Polarization Transfer” - Transferência de Polarização HC

d - dublete (espectros de RMN)

HETCOR - “Heteronuclear Correlation” - Correlação Heteronuclear HC

m - multiplete (espectros de RMN)

R - sinal de referência TMS (espectros de RMN)

S - sinal do solvente (espectros de RMN)

s - singlete (espectros de RMN)

SCS - “Substituent Chemical Shift” - Efeito Empírico do substituinte sobre o deslocamento químico de Carbono-13

t - triplete (espectros de RMN)

δ - deslocamento químico

ν - vibração de estiramento

As abreviações já consagradas em Química Orgânica ou na literatura científica, tais como **Me**(Metila), **vs** (versus), etc., não foram incluídas na lista acima.

CAPÍTULO 1
“INTRODUÇÃO E OBJETIVOS”

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1.1 Introdução

Desde a criação dos primeiros espectrômetros de RMN, estes têm sofrido uma contínua melhora na sua sensibilidade, resolução e velocidade, principalmente após a criação das técnicas de pulsos, a aplicação da transformada de Fourier e a incorporação de computadores. Estes aprimoramentos permitiram que a ressonância magnética nuclear se tornasse um método espectroscópico poderoso na caracterização estrutural. (Thomas, 1991)

A técnica de RMN de ^{13}C é muito usada devido ao seu grande potencial na caracterização estrutural de moléculas orgânicas. Nesta técnica, o deslocamento químico, que é o parâmetro mais facilmente determinado, é um reflexo direto da distribuição eletrônica ao redor do núcleo em observação e das características conformacionais e configuracionais da molécula. A espectroscopia de ^{13}C apresenta outras vantagens como a possibilidade de desacoplamento total, parcial e seletivo de prótons, que facilitam a atribuição de sinais.

No campo de estudo dos fármacos, a r.m.n. têm sido frequentemente utilizada, pois é um instrumento poderoso na identificação de drogas como narcóticos, colinérgicos, histaminas, tropanos, e outras. Muitos avanços são aplicados na indústria farmacêutica, como, por exemplo, estudos de modificações cristalinas e de transição de fase feitas com a ajuda RMN de estado-sólido, medidas de NOE para investigar interações de fármacos com membranas, relaxações nos estudos de fármaco-cinética e 3D para estudos de peptídios e proteínas (Wendisch, 1993).

CAP. I - INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Em nosso laboratório têm se desenvolvido estudos entre propriedades estruturais de compostos orgânicos e dados de RMN ^{13}C (Kaiser, 1992; Carneiro, 1991; Olivato et al, 1987; Rittner, 1987), sendo que alguns estudos preliminares entre RMN ^{13}C e atividade farmacológica de derivados de carbamatos e outros fármacos (Barbarini, 1993; Zanatta, 1981) também foram efetuados. Os derivados de carbamatos são bastante conhecidos por seu uso como inseticidas e agrotóxicos, intermediários na síntese de polímeros e agentes farmacológicos anticolinesterásicos (O'Brien, 1975; Quinn, 1987), sendo este último aspecto o que vem sendo mais estudado por nosso grupo.

Dos diversos carbamatos que são efetivamente utilizados como fármacos, a piridostigmina se destaca por sua larga aplicação e por ter sido até o momento pouquíssimo estudada. Na verdade, não se conhece nenhum derivado da piridostigmina quer do ponto de vista de utilização, quer do ponto de vista puramente acadêmico.

A Piridostigmina (I) é um agente colinérgico (Goodman e Gilman, 1991; Stryer, 1985; Breyer-Pfaff, 1985; Cronnelly et al, 1980; Korolkovas, 1974) que faz parte da lista de medicamentos essenciais da CEME, com distribuição restrita a hospitais universitários, ambulatórios especializados e centros de controle de intoxicações.

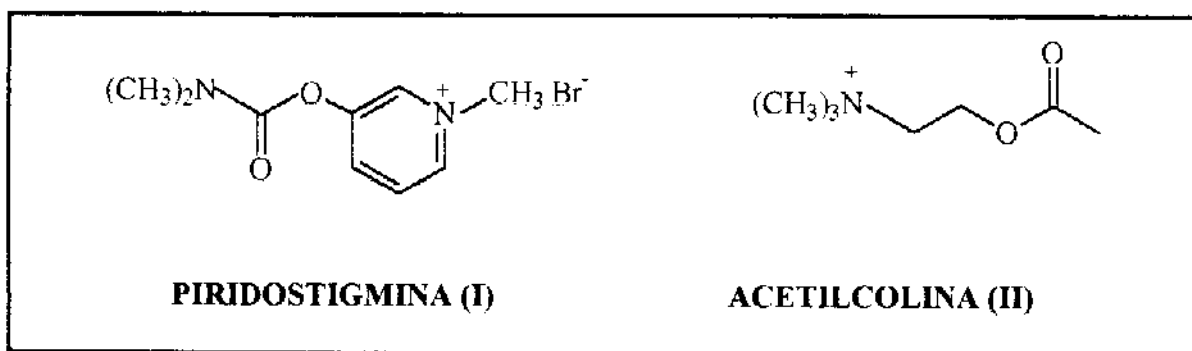
1.2 Mecanismo de ação

Agente colinérgico é aquele fármaco que direta ou indiretamente produz efeitos similares aos causados pela acetilcolina (II). A acetilcolina é responsável pela transmissão colinérgica, isto é, responsável pela condução dos impulsos nervosos nas junções sinápticas e nas conexões neuromusculares do sistema nervoso simpático.

Tais agentes podem ser divididos em agentes colinérgicos diretos (colinoniméticos) ou indiretos (anticolinesterásicos). Os primeiros são fármacos que devido à sua semelhança

CAP. I - INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

com a acetilcolina, exercem ação análoga a deste transmissor químico. No segundo está incluído a Piridostigmina, que é o representante mais simples dessa classe de compostos, onde estão incluídos os intermediários que abordamos nesta tese. Este tipo de fármaco provoca uma inibição da ação da acetilcolinesterase, deste modo, impede que esta enzima hidrolise a acetilcolina (Maxwell, 1993; Corbett et al, 1986 e 1973). Os agentes anticolinesterásicos possuem importante aplicação terapêutica em doenças como glaucoma, retenção urinária e *myastenia gravis* (Breyer-Pfäff et al 1985; Cronnelly et al, 1980).



1.3 Objetivos

A Piridostigmina encontra larga aplicação como anticolinesterásico, porém, estranhamente, não existem informações à respeito das possíveis rotas sintéticas e da relação estrutura-atividade na literatura, principalmente no caso dos derivados 5-substituídos. Este projeto, se insere exatamente neste contexto, pois estamos testando a viabilidade de uma rota sintética por nós proposta (ver **Esquema 4.7**, p. 25) e ao mesmo tempo estamos procurando obter o máximo de informações espectroscópicas à respeito dos intermediários desta rota, que por si só são bastante interessantes do ponto de vista sintético

CAP. I - INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

e de estudos de ressonância. Portanto, nesta tese serão abordados principalmente os seguintes intermediários: haletos de N-acetonil-N,N-dimetilglicinas (**III**) e haletos de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-piridínios-5-substituídos (**IV**).

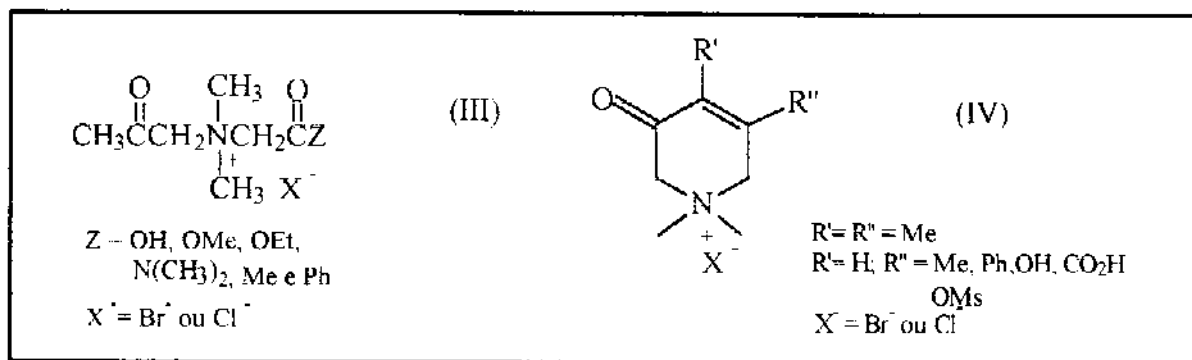


Figura 1.1 - Intermediários da Piridostigmina sintetizados nesta Tese.

Dentre os principais objetivos desta tese, podemos citar:

- Síntese dos sais cíclicos (**IV**) e dos sais de amônio quaternários (**III**) propostos na **Figura 1.1**.
- Caracterização físico-química dos produtos obtidos por ponto de fusão, espectros de infravermelho, R.M.N. de ¹H e ¹³C, HETCOR e COLOC, bem como análise elementar, quando necessário.
- De posse de uma atribuição inequívoca dos sinais de RMN de ¹³C serão determinados os efeitos dos substituintes nos compostos **III** e **IV**, para a confrontação com parâmetros eletrônicos e estéricos dos substituintes, a fim de se tentar compreender os mecanismos de transmissão destes efeitos em cada átomo de carbono dos sistemas moleculares em estudo.

CAP. I - INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Assim, esta tese foi organizada de modo a conter uma introdução à espectroscopia de ressonância magnética nuclear de carbono-13, um capítulo no qual são discutidos diversos efeitos estruturais que afetam os deslocamentos químicos, bem como os efeitos empíricos dos substituintes e alguns métodos de cálculo empírico desses deslocamentos químicos. Também será abordado um estudo à respeito de ciclizações intramoleculares e preparação dos compostos. Em seguida, apresentaremos uma análise de parâmetros eletrônicos e estéricos dos substituintes mais utilizados. Uma vez caracterizados os efeitos empíricos e os parâmetros eletrônicos e estéricos, apresentaremos os resultados obtidos e a sua discussão, bem como as conclusões obtidas.

Finalmente, descreveremos o trabalho experimental realizado e incluiremos nos apêndices os espectros e tabelas, apresentados em separado para não sobrecarregar o texto principal.

CAPÍTULO 2
"ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA
NUCLEAR DE CARBONO - 13"

*ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE
CARBONO-13*

2.1 Introdução

Antes de 1940, um químico que desejasse obter mais informações sobre a estrutura de um composto orgânico sintetizado em seu laboratório, geralmente recorria ao uso de reações químicas. Estas informações eram obtidas por meio de testes qualitativos - usados na identificação de grupos funcionais ou por meio de experimentos de degradação, como, por exemplo, análise elementar etc. De posse das informações obtidas por estas vias e depois de considerar todas as evidências químicas, o químico propunha uma ou mais estruturas prováveis. A confirmação final de uma estrutura era obtida quando uma substância era convertida em algum composto já conhecido ou por síntese independente.

Porém, atualmente, a determinação estrutural das substâncias químicas é feita principalmente por métodos instrumentais como: espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN), de Infravermelho (IV), de Ultravioleta-Visível (UV-VIS) e Espectrometria de Massa, sendo que as antigas técnicas usadas anteriormente pelos químicos, hoje em dia são usadas como técnicas complementares na identificação das estruturas das substâncias.

2.2 Histórico (Wendisch, 1993; Thomas, 1991)

A partir de 1945, com a detecção do fenômeno da Ressonância Magnética Nuclear por Bloch e Purcell, começou-se a se desenvolver uma nova e poderosa técnica de determinação de estruturas das substâncias que o químico obtinha em seu laboratório.

CAP. II - ESPECTROSCOPIA DE RMN DE CARBONO-13

O primeiro espectrômetro comercial de RMN usado nos laboratórios foi um espectrômetro de próton de onda contínua (CW), em 1953. Em 1965/66, Ernst divulgou o conceito da excitação do pulso seguido pela transformada de Fourier (FT). Com o uso desta técnica, os espectrômetros ganharam muito em sensibilidade tornando-se, assim, possível a detecção do sinal de RMN da maioria dos núcleos que possuíam momento magnetogírico.

O desenvolvimento e a introdução de modernas técnicas tais como multidimensional, pulsos múltiplos etc, trouxeram um conhecimento adicional e novas possibilidades de aplicação da RMN.

A RMN não só encontra bem sucedidas aplicações na química, como também encontra importantes aplicações na bioquímica, na biologia molecular, no controle do meio ambiente e ciência dos materiais. Esta técnica está exercendo também um importante papel no campo da medicina clínica, na diagnose de doenças como, por exemplo, o câncer, por ser considerada uma técnica não-invasiva, ao contrário de técnicas como a tomografia de emissão de próton ou a clássica tomografia computadorizada de raio-X.

2.3 O Fenômeno da Ressonância (Friebolin, 1991; Silverstein et al., 1991; King e Williams, 1989a; McQuarie, 1988; Abraham et al, 1988; Bunge. 1977)

Quando um núcleo possui um número atômico e número de massa ímpares, como, por exemplo, o ^{13}C e o ^1H eles possuem um spin nuclear (\mathbf{I}) diferente de zero.

O núcleo possui também um momento magnético nuclear (μ) gerado por sua carga e spin. O μ é representado pela **Equação 1**:

$$\mu = \frac{\gamma \mathbf{I} \hbar}{2\pi} \quad (1)$$

CAP. II - ESPECTROSCOPIA DE RMN DE CARBONO-13

onde γ é a constante magnetogirica característica de cada núcleo e h é a constante de Planck.

Para cada núcleo com spin, ele pode adotar $(2I + 1)$ estados quantizados de spin. No caso de núcleos como o ^{13}C e o ^1H , temos $I = \frac{1}{2}$, o que significa que temos a possibilidade de 2 estados de spin, ou seja, duas possibilidades de direção dos spins com relação ao campo magnético no qual está inserido este núcleo. Quando um campo magnético externo é aplicado a uma molécula contendo prótons, estes, deverão ter seus spins alinhados contra ou a favor do campo, e conseqüentemente o momento magnético nuclear (μ), alinhados contra ou a favor do campo também. Diz-se que quando um spin está alinhado com o campo ele é de menor energia ($I = + \frac{1}{2}$) e contra o campo ($I = - \frac{1}{2}$) o de maior energia.

O fenômeno da ressonância magnética nuclear ocorre quando um núcleo alinhado com o campo magnético B_0 , absorve energia, provocando a transição de spins de um estado de menor energia para um de maior energia.

Assim temos que:

$$\Delta E = \frac{\gamma h B_0}{2\pi} \quad (2)$$

Essa absorção de energia é igual a energia ΔE entre dois estados envolvidos. O ΔE é característico de cada núcleo e é função da força do campo aplicado, pois quanto mais forte o campo aplicado, maior o ΔE entre dois estados de spin.

Retomando a **Equação 2** e considerando que $\Delta E = h\nu$, temos a seguinte equação:

$$\nu = \frac{\gamma B_0}{2\pi} \quad (3)$$

que é a chamada condição de ressonância.

CAP. II - ESPECTROSCOPIA DE RMN DE CARBONO-13

Resumindo, o fenômeno da r.m.n., baseia-se na interação entre o momento magnético nuclear μ , que precessa em volta de um campo magnético B_0 , a uma frequência ν_0 - conhecida como frequência de Larmor, e uma pequena indução magnética B_1 , perpendicular a H_0 e girante a uma frequência ν_1 , na mesma direção de μ .

Na prática B_1 é um campo oscilante de radiofrequência, na direção x ou y. Porém tal campo pode ser considerado como um par de componentes circularmente polarizadas, girando no plano xy com igual velocidade angular, mas com direção oposta. Somente o componente que gira na mesma direção que o momento magnético μ é capaz de interagir com o momento magnético do núcleo.

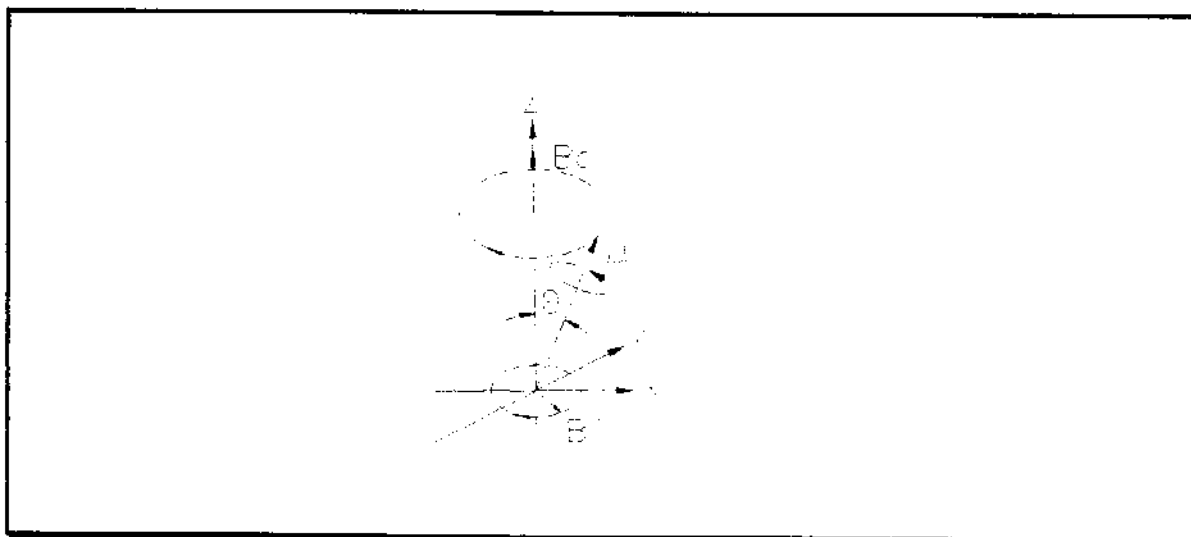


Figura 2.1 - Representação esquemática da precessão de Larmor.

A ressonância ocorre quando a frequência de B_1 é exatamente igual a ν_0 ($\nu_1 = \nu_0$). Em termos de energia, podemos considerar que o campo H_1 , de frequência ν_1 induz a transição entre os níveis de spin nuclear, com energia $h \nu_1$, igual a diferença entre os níveis adjacentes ΔE , quando a **Equação 3** é satisfeita.

2.4 RMN em Uma Dimensão (1D)

2.4.1 *Espectro Desacoplado* (King e Willians, 1989b; Abraham e Loftus, 1988)

Cada átomo de carbono em uma molécula orgânica pode estar acoplado não somente a prótons diretamente ligados a estes carbonos, mas também a prótons distantes a duas, três e quatro ligações. Devido a estes acoplamentos à longa distância, aparecem muitas vezes, multipletes com acoplamentos à longa distância não resolvidos e alguns casos sobrepostos.

A técnica de desacoplamento de ^1H em banda larga, fruto do aparecimento do desacoplador de prótons, permite o desacoplamento simultâneo de todos os prótons em uma amostra, produzindo, então, um singlete para cada átomo de ^{13}C (quando não há presença de núcleos como ^{31}P ou ^{19}F). O aumento da sensibilidade em um espectro em banda larga, devido ao desacoplamento e ao efeito nuclear Overhauser foi um dos fatores decisivos para a prática de RMN de ^{13}C .

2.4.2 *SFORD* (Silverstein et al, 1991, Abraham e Loftus, 1988)

Os desacoplamentos de ^1H em banda larga, conduzem a um aumento em sensibilidade em espectros de ^{13}C , mas há a perda de informações devido aos acoplamentos já que todos os sinais são convertidos em singletes.

A técnica **SFORD** (**Single-Frequency Off-Resonance Decoupling**) permite que haja a recuperação parcial dos acoplamentos **C-H**, enquanto retém a maior parte dos benefícios do desacoplamento em banda larga. Num experimento **SFORD**, o centro da frequência de irradiação dos prótons é deslocada a 500-1000 Hz longe dos prótons a serem irradiados. Nestes experimentos, os acoplamentos **C-H** a uma ligação retornam, permitindo

CAP. II - ESPECTROSCOPIA DE RMN DE CARBONO-13

a diferenciação entre C quaternário (singleto), CH (dublete), CH₂ (tripleto), CH₃(quarteto). Os acoplamentos observados $^1J_{CH}$ são reduzidos de seu valor original, fazendo com que acoplamentos C-H a longa distância se tornem muito pequenos para serem detectados, enquanto que os acoplamentos C-H a uma ligação sejam reduzidos a 10-30 Hz. Neste tipo de espectro a atribuição dos sinais é facilitada já que a sobreposição de sinais entre dois picos adjacentes é menor.

Esta técnica não é muito útil para moléculas muito grandes, porém multipletos isolados podem ser atribuídos com relativa facilidade.

2.4.3. DEPT (Sanders e Hunter, 1993; Willians, 1990a; Derome, 1988)

DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer) é uma técnica de transferência de polarização usada na observação de núcleos com baixa constante magnetogirica (γ) e que sejam vizinhos a núcleos como 1H , ^{19}F ou ^{31}P . No caso do ^{13}C ($\gamma_H \approx 4 \gamma_C$) a polarização pode produzir “sub-espectros” para cada grupo metila, metileno e metino. Isto ocorre quando uma determinada sequência de pulsos “transfere” a polarização dos hidrogênios para os núcleos de carbono a eles acoplados, aumentando o sinal do mesmo.

As intensidades dos grupos metilas, metilênicos e metínicos dependem da largura do pulso θ , isto é, em função desse ângulo, as transferências de polarização se dão com maior ou menor intensidade e dependendo da multiplicidade do sinal, θ maximiza ou minimiza os sinais dos carbonos. Obviamente, sinais de carbonos quaternários não podem ser observados.

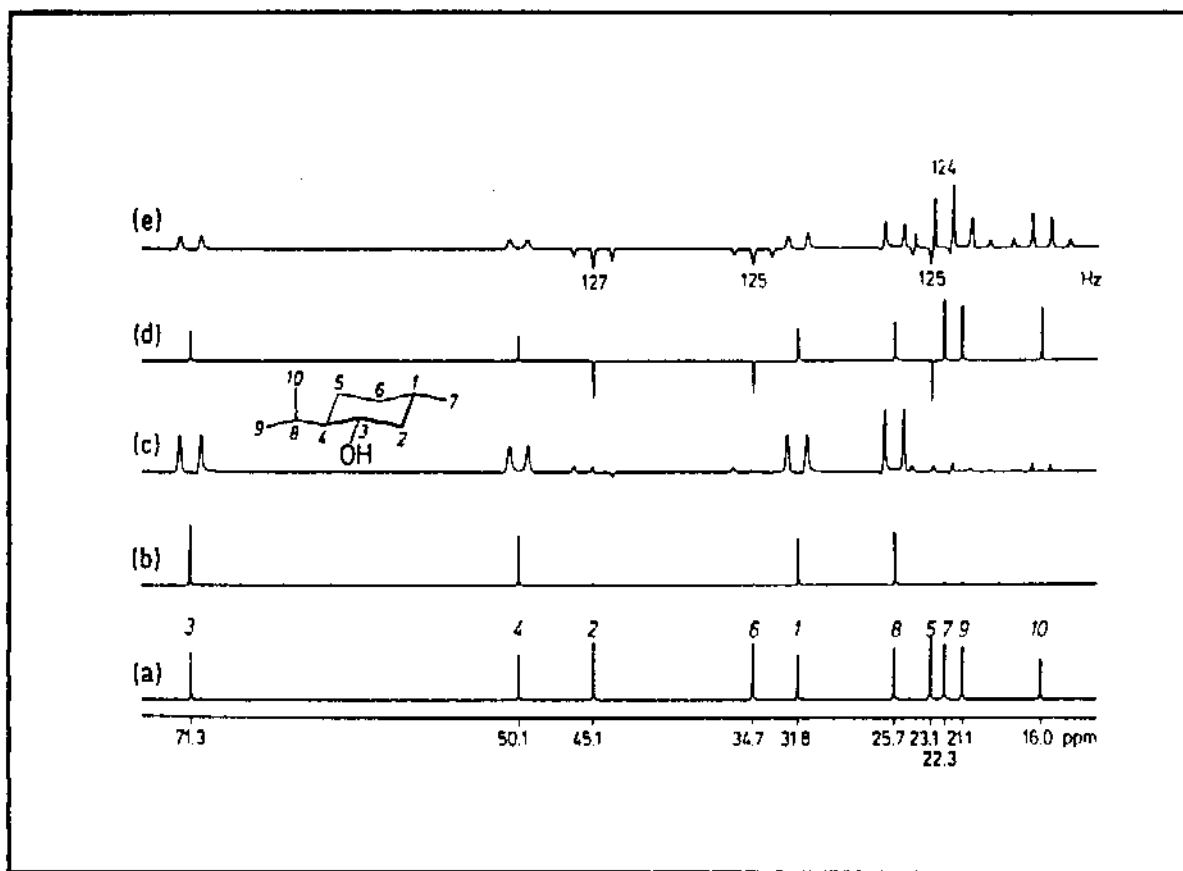


Figura 2. 2 - RMN de ^{13}C do (-) mentol em CDCl_3 ; (a) espectro desacoplado de ^1H ; (b,c) DEPT com $\theta = 90^\circ$ para a seleção de CH com ou sem desacoplamento de prótons, respectivamente; (d,e) DEPT com $\theta = 135^\circ$; sendo CH e CH_3 positivos e CH_2 negativos, com e sem desacoplamento de prótons, respectivamente. (Breitmaier e Volter, 1987)

Em suma, com o DEPT é possível determinar o grau de hidrogenação da molécula como na técnica SFORD, porém, com a vantagem de utilizar um tempo menor e sem a superposição de multipletes desta última.

2.5 RMN em Duas Dimensões (2D)

2.5.1 HETCOR (Williams e King, 1990b; Derome, 1988; Rutar, 1984)

A técnica **HETCOR** (**H**eteronuclear **C**orrelation) correlaciona através de um mapa de contorno, os deslocamentos químicos de prótons e carbonos, a uma ligação, com

CAP. II - ESPECTROSCOPIA DE RMN DE CARBONO-13

base nas constantes de acoplamentos spin-spin 1J . A sequência de pulsos é realizada de tal forma a remover os acoplamentos homonucleares H-H e os heteronucleares de prótons e carbono, sem contudo eliminar o experimento propriamente dito. Como os tempos entre os pulsos (delay) dependem da magnitude de 1J , é necessário que se selecione o valor adequado conforme o sistema em estudo (sp^3 , sp^2 ou sp) (Figura 2.3)

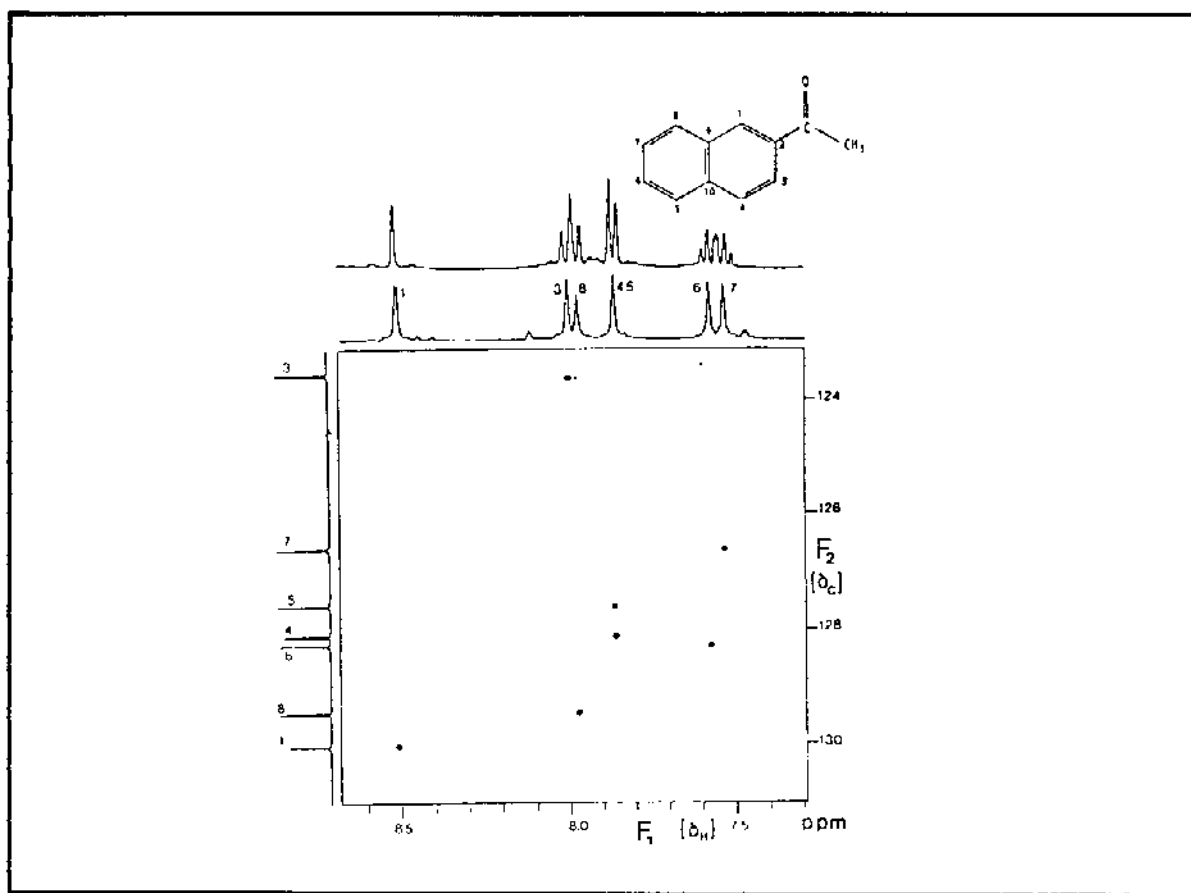


Figura 2.3 - Corte de um mapa de contorno HETCOR do 2-acetonafaleno. Os espectros em 1D de 1H e ^{13}C são incluídos nos eixos F1 e F2, respectivamente. (Bax, 1983)

2.5.2. COLOC (Kessler et al, 1984)

No experimento COLOC (Correlation via Long-Range Coupling) são correlacionados, através de um mapa de contorno, os deslocamentos químicos de 1H e ^{13}C ,

CAP. II - ESPECTROSCOPIA DE RMN DE CARBONO-13

a duas (2J) e três (3J) ligações. Em alguns casos, correlações entre ^{13}C e 1H diretamente acoplados também são observados. Além disso, carbonos quaternários também podem ser distinguidos. (Figura 2.4)

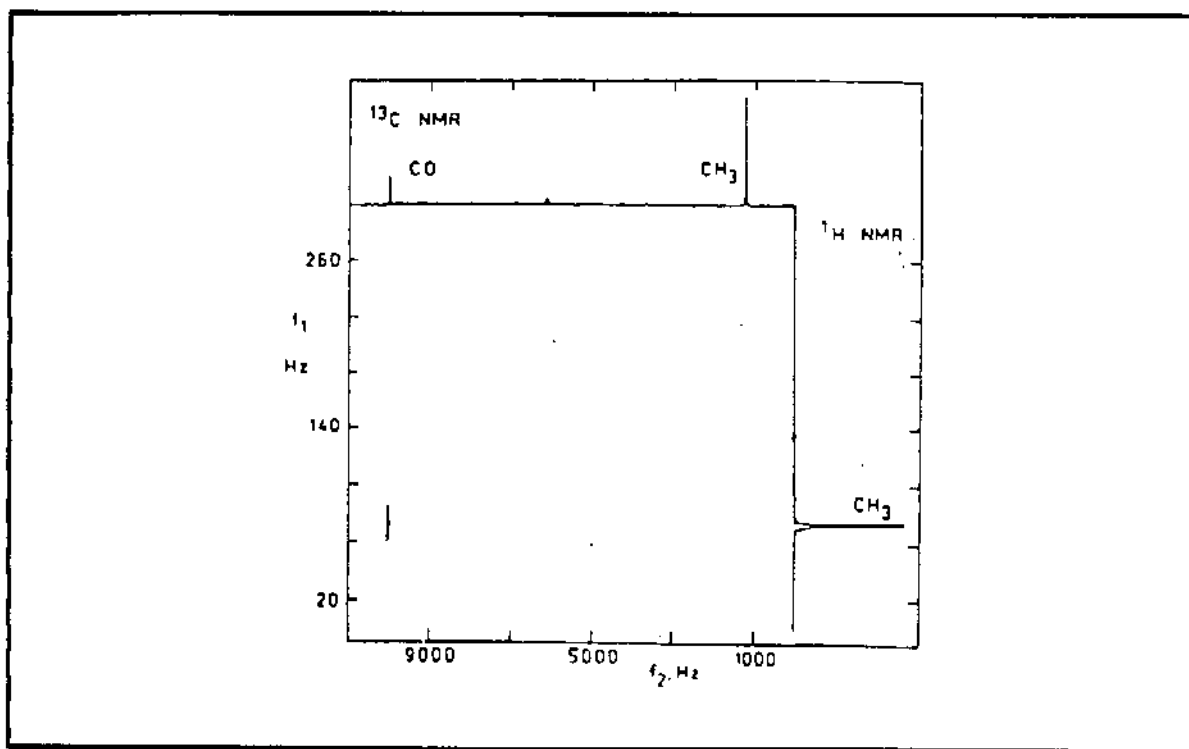


Figura 2. 4 - Espectro COLOC da acetona em benzeno deuterado (Schraml e Bellama, 1988)

CAPÍTULO 3
"EFEITOS EMPÍRICOS DOS SUBSTITUINTES EM RMN
DE CARBONO -13"

EFEITOS EMPÍRICOS DOS SUBSTITUINTES

EM R.M.N DE CARBONO -13

3.1. Deslocamento Químico

Um dos primeiros estudos de r.m.n. ¹³C que apareceu envolvendo carbono sp³, foi o estudo de alcanos de Grant e Paul, em 1964, onde uma série de hidrocarbonetos saturados lineares foi estudado, seguido pelos estudos de haloalcanos de Litchman e Grant e de álcoois primários por Eychart (Breitmaier e Volter, 1987; Stothers, 1972).

As primeiras investigações mencionando compostos contendo carbono sp² em r.m.n. de ¹³C datam de 1957 com os trabalhos de Holm e Lauterbur, onde eles verificaram o deslocamento químico de algumas olefinas e alguns compostos aromáticos. Mais tarde, Friedel e Retcofski determinaram os espectros de algumas olefinas ramificadas. Já Maciel comparou os deslocamentos químicos de ¹³C de etilenos monossubstituídos com benzenos também monossubstituídos e verificou a existência de boas correlações lineares, onde os efeitos indutivos, de ressonância e de grupos vizinhos eram semelhantes em ambas as séries (Braibante, 1987).

A classe das cetonas também foi intensamente estudada na literatura, sendo que as cetonas α,β-insaturadas estão entre os primeiros compostos a serem investigados por RMN. Por exemplo, em 1953, Meyer e col. reportaram os primeiros estudos a respeito da acroleína, crotonaldeído e tigraldeído; em 1959, Martin e Martin, estudaram algumas cetonas α,β-insaturadas em 25 MHz. Mais recentemente Loots, Weingarten e Levin usaram os deslocamentos de carbonos para calcular as deficiências eletrônicas do carbono

β, numa grande variedade de compostos cíclicos e acíclicos. Porém foram Geribaldi e Azzaro que se destacaram com diversos estudos de deslocamento químico de ¹³C e ¹H de 2-ciclohexen-1-onas-3-substituídas. (Patai e Rappoport, 1989).

3.2 Efeitos Empíricos dos Substituintes (Carneiro, 1991; Braibante, 1987; Rittner, 1985;)

As relações empíricas de aditividade apareceram da necessidade de se precisar qual ou quais efeitos influenciam os deslocamentos químicos de ¹³C e ¹H. Esses efeitos dependem da posição do substituinte em relação ao carbono que se está considerando, do grau de hidrogenação desse carbono e da classe de compostos que está sendo analisada.

Os parâmetros empíricos são definidos por uma letra grega (α, β, γ ...) com um subscrito X, que indica o substituinte, e dependem do tipo e da posição do substituinte em relação ao carbono considerado. Esses parâmetros se referem às diferenças de deslocamentos químicos entre o átomo de carbono de uma determinada molécula RX que contém um substituinte X na posição i e o respectivo carbono da molécula correspondente não substituída RH, calculados de acordo com a **Equação 4**.

$$\nu_x = \delta_c^i(RX) - \delta_c^i(RH) \quad (4)$$

Portanto, para se calcular os efeitos α, β e γ utiliza-se a equação descrita acima.

O efeito α é determinado pela eletronegatividade do substituinte, polarizabilidade, efeitos de campo elétrico e estéricos (Duddeck, 1986). Estes efeitos operam simultaneamente na determinação do efeito observado. Já no efeito β, por causa das variações aleatórias de seus valores não há muitos estudos sistemáticos e interpretações do significado físico do

CAP III -EFEITOS EMPÍRICOS DOS SUBSTITUINTES EM RMN ¹³C

mesmo. O efeito γ , por sua vez têm grande importância nos estudos de estereoquímica (Duddeck, 1986; Stothers, 1972).

3.3. Métodos Empíricos de Cálculo (Carneiro, 1991; Braibante, 1987)

Os cálculos empíricos servem para estimar os deslocamentos químicos dos ¹³C dos carbonos α , β , γ , δ , ϵ . Estes métodos utilizam-se de combinação de efeitos empíricos aditivos (α , β , γ ...), relações lineares, ou ainda cálculos mais elaborados.

Um dos primeiros métodos de cálculo empírico para deslocamento químico, foi proposto por Grant e Paul em 1964, para alcanos. Em 1971, Roberts e colaboradores, propuseram um método para carbonos sp^2 de olefinas, semelhante aos métodos desenvolvidos por Grant e Paul. Para aminas alifáticas, Eggert e Djerassi propuseram, em 1973, um método para o cálculo empírico dos seus deslocamentos químicos de ¹³C.

Em 1983, Rittner propôs o método do efeito global para o cálculo empírico dos deslocamentos químicos de qualquer carbono da cadeia alifática. Essa expressão é aplicável a praticamente todos os sistemas alifáticos, alicíclicos e ramificados, desde que se defina parâmetros para esses grupos.

Para esta tese, utilizou-se os cálculos de aditividade propostos por Hart. Neste método, os deslocamentos químicos de compostos como íons tetraquilamônio, tetraquilboreto e triaquilboranos podem ser computados dos deslocamentos químicos de alcanos correspondentes utilizando-se a **Equação 5**. (Hart e Ford, 1974)

$$\delta C(k) = A\delta C(k) + B \quad (5)$$

CAP III -EFEITOS EMPÍRICOS DOS SUBSTITUINTES EM RMN ¹³C

Onde $C(k)$ corresponde o carbono "k" de um tetralquilamônio que se deseja calcular a partir de um carbono "k" de um alcano correspondente, A e B são constantes tabeladas (vide *Apêndice C*).

Este tipo de cálculo de aditividade foi usado para explicar principalmente os deslocamentos químicos dos carbonos metilênicos e metílicos ligados diretamente ao grupo amônio dos haletos de N-acetonil-N,N-dimetilglicinas. Através deste calculo pôde-se entender o efeito do grupo amônio nesses carbonos.

CAPÍTULO 4
“REAÇÕES DE CIECIZACÃO”

REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO

4.1. Generalidades

A preparação de compostos cíclicos a partir de compostos alifáticos faz-se, em geral, em duas fases: primeiro, há a transformação de um determinado composto ou compostos de cadeia aberta num composto cíclico, em um processo chamado ciclização, segundo, a transformação do composto cíclico assim obtido, no composto que queremos. Este processo, permite que sejam obtidos compostos cíclicos com substituintes em posições em que seriam muito difíceis por outros métodos sintéticos.

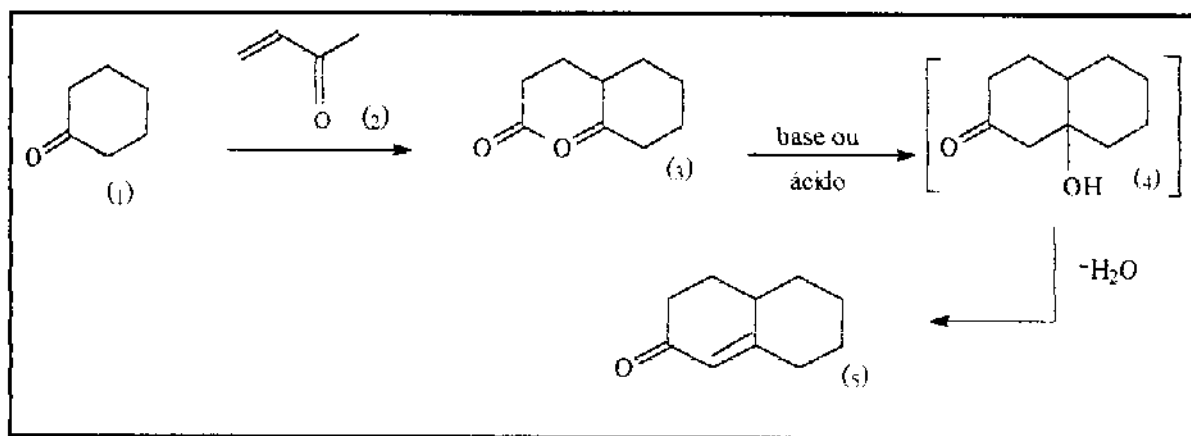
A ciclização pode ser um processo de cicloadição (Reação de Diels-Alder), onde basicamente, duas moléculas insaturadas se adicionam uma à outra, formando duas novas ligações σ a partir de dois pares de elétrons π , ou uma ciclização intramolecular. As reações de Diels-Alder são amplamente abordadas na literatura (Fallis, 1984; Bryer e Bennet, 1980; Oppolzer, 1977) e não serão abordadas aqui.

As ciclizações intramoleculares podem se processar da mesma maneira que uma condensação aldólica, isto é, há um ataque de um carbânion a um grupo carbonílico. O carbânion forma-se a partir da extração de um átomo de hidrogênio na posição α a um grupo carbonílico. Este grupo carbonílico, relativamente ao qual o hidrogênio ocupa posição α pode ser um aldeído, uma cetona, anidrido etc. (vide **Esquema 4.1**).

Um método clássico de ciclização que exemplifica a afirmação acima é a famosa anelação de Robinson (Rapson e Robinson, 1935). Esta envolve uma adição de Michael catalisada por base de um grupo metilênico da cetona (1) para vinilcetona (2) seguida por

CAP. IV - REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO

uma condensação aldólica ácido/base catalisada de (3), resultando (4) que após a desidratação resulta na octalona (5). A sequência é representada no **Esquema 4.1**.



Esquema 4.1 - Anelção clássica de Robinson (Rapson e Robinson, 1935)

Os métodos de ciclização são clássicos para a obtenção de compostos, como, por exemplo, pirroles através da reação de Paal-Knorr, pirimidinas através da reação de Traube, dihidropiridinas através da reação de Hantzsch (Katritzky, 1987) e etc. Estes compostos e outros que contêm anéis heterocíclicos de seis membros como piperidinas, indolizidinas, quinolizidinas têm sido populares alvos de sínteses, devido às potentes atividades biológicas apresentadas por estes compostos e à variedade de desafios na sua preparação. Já a síntese de enonas teve um rápido desenvolvimento na última década, pois também é muito importante na síntese de produtos naturais (Patai e Rappoport, 1989).

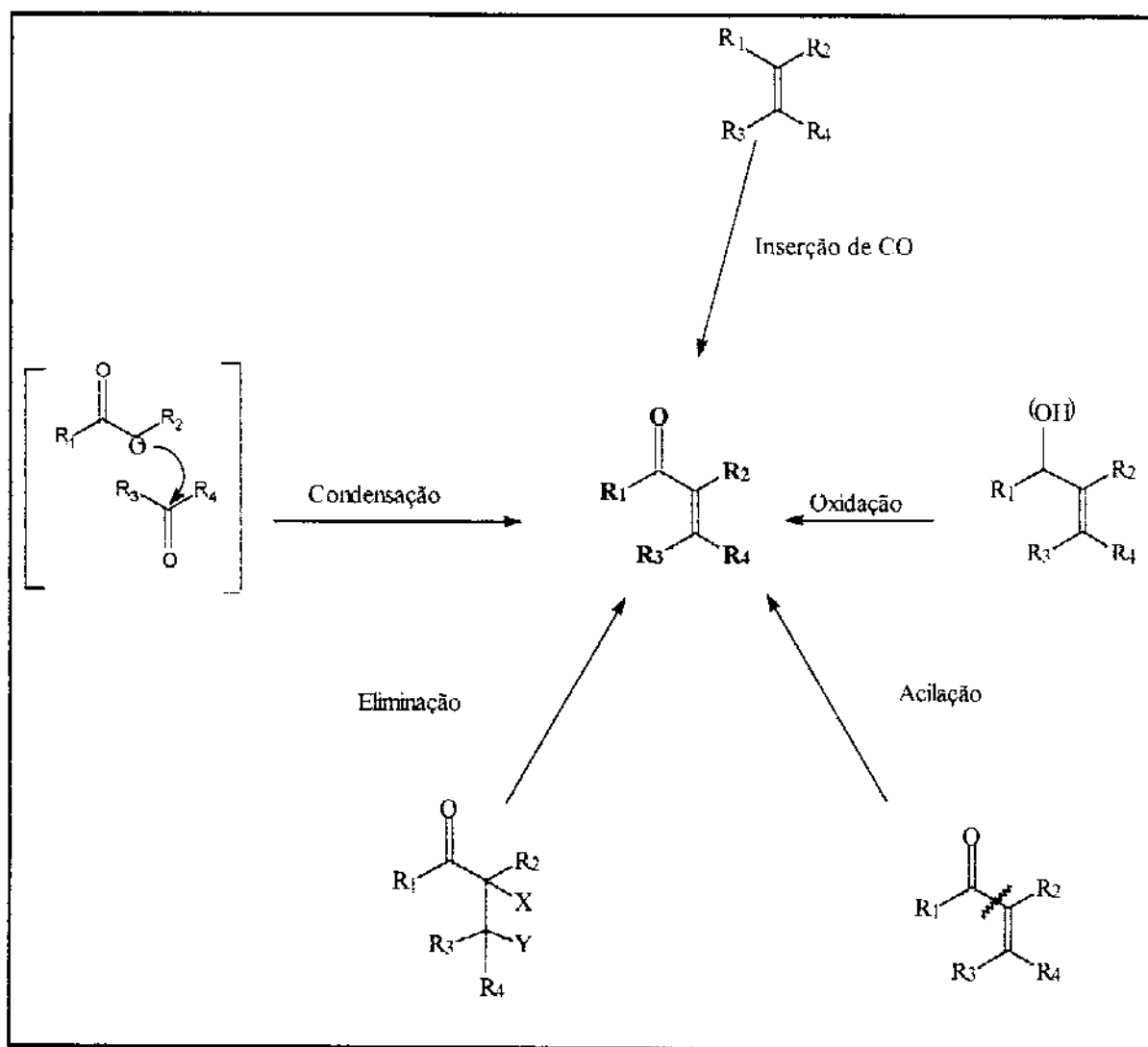
Os 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-piridínicos abordados nesta tese, são enonas cíclicas formadas através de um processo de ciclização de N-acetonil-N,N-dimetilglicinas.

A seguir, serão abordados alguns exemplos de compostos análogos aos estudados nesta tese, cuja compreensão de seus processos de síntese ajudaram a entender como se processava a síntese de nossos próprios compostos.

CAP. IV - REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO

4.2 Compostos análogos aos 1,1-dimetil-2,6-dihidro-3-ceto-piridínios-5-substituídos

Uma das rotas mais usadas em processo de ciclização certamente é a condensação aldólica. Embora descoberta muito tempo atrás, a reação continua a ser empregada com sucesso hoje, no processo de ciclização para formar cicloalquenonas de 5 ou 6 membros (Patai e Rappoport, 1989). O Esquema 4.2 sumariza as principais rotas de obtenção de enonas.

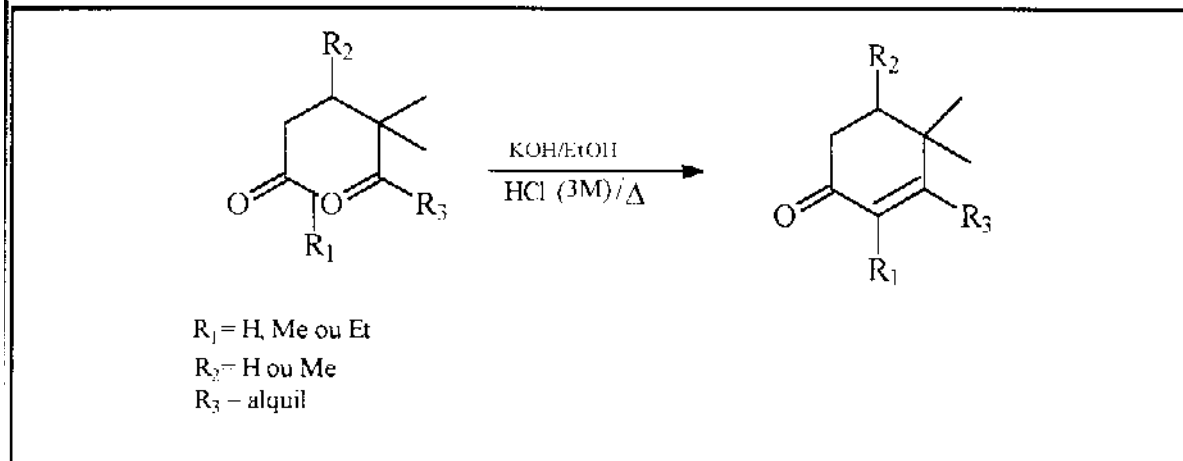


Esquema 4. 2 - Principais rotas de síntese de um sistema enona

Já os compostos 1,5-dicarbonílicos, utilizados nas sínteses de alguns compostos naturais, como, por exemplo, os terpenóides, são ciclizados às ciclohexenonas.

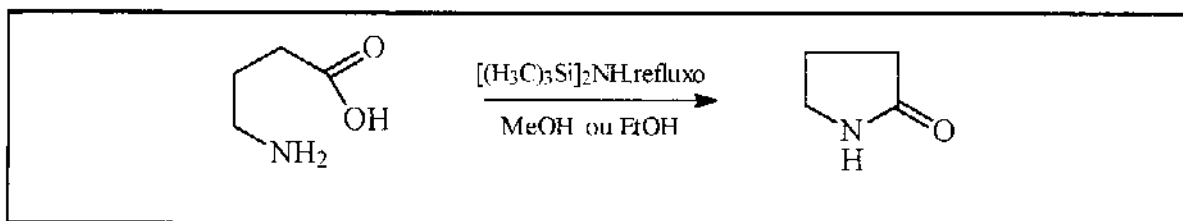
CAP. IV - REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO

Os δ -cetoésteres também são utilizados na ciclização à ciclohexenonas (Duhamel et al, 1986), através do uso de uma solução alcoólica de hidróxido de potássio (**Esquema 4. 3**).



Esquema 4. 3 - Ciclização de um composto 1,5-dicarbonílico (Duhamel et al, 1986)

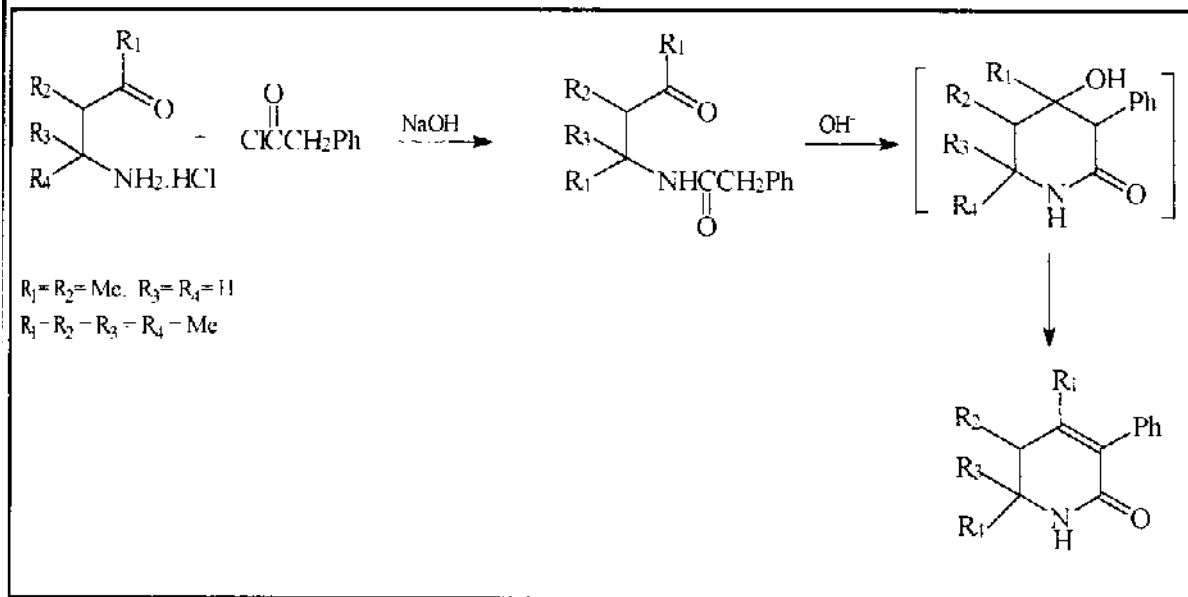
Wada descreve a obtenção de ciclohexenonas a partir de sililenoléteres, onde o processo de ciclização emprega NaH/THF (Wada et al, 1992). Num processo de ciclização também é possível o controle da enantioseletividade dos compostos formados, dependendo, é claro do substituinte utilizado (Agami et al, 1987).



Esquema 4. 4 - Ciclização de um aminoácido (Pellegata et al, 1978)

Os aminoácidos também têm sido intensivamente utilizados como intermediários na síntese de compostos cíclicos. Através da ciclização dos aminoácidos, se conseguiu produzir morfólinas a partir de serina, tiazina a partir de cisteína (Kogami e Okawa, 1987), lactamas (Pellegata et al, 1978; Shamma e Rosentock, 1961) (**Esquema 4.4**). Nas lactamas do tipo 5,6-Diidro-2(1H)-piridinonas, também são utilizados métodos de ciclização intramolecular (Fyssiuk, 1993) (**Esquema 4. 5**).

CAP. IV - REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO



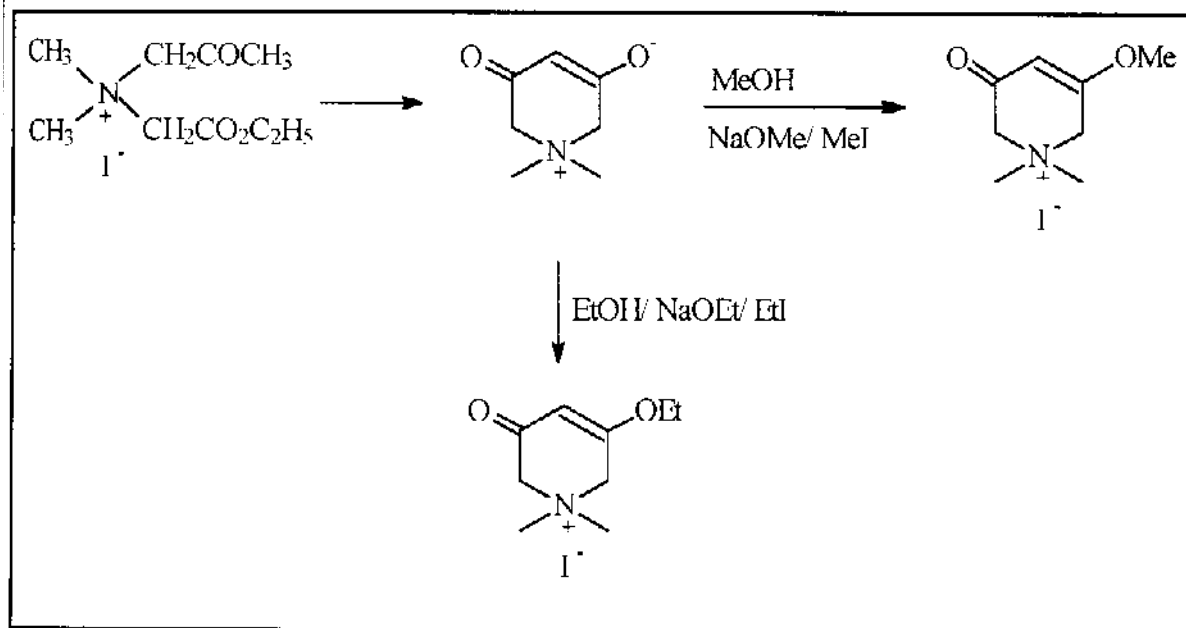
Esquema 4. 5 - Obtenção de uma lactama a partir do método de ciclização intramolecular (Fyssiuk, 1993)

No entanto, vale relembrar que a ciclização intramolecular é apenas uma das diversas maneiras utilizadas para a síntese de compostos cíclicos. Para alguns compostos como, por exemplo, as 5,6-Diidro-2(1H)-piridinonas são utilizados tanto métodos de cicloadição (Marson et al, 1994; Paulvannan e Stille, 1994), como os de ciclização intramolecular, na sua síntese.

4.3 Sais de Piridínio

Os primeiros estudos à respeito dos sais de amônio quaternários e os correspondentes compostos cíclicos formados a partir deles, datam do início do século, quando Gustafsson conseguiu a formação de iodeto de 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio a partir de iodeto de N-acetonil-N,N-dimetilglicinato de etila, utilizando o método da ciclização intramolecular (Gustafsson, 1937). A partir deste composto cíclico forma-se o produto metoxilado correspondente (Esquema 4. 6).

CAP. IV - REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO



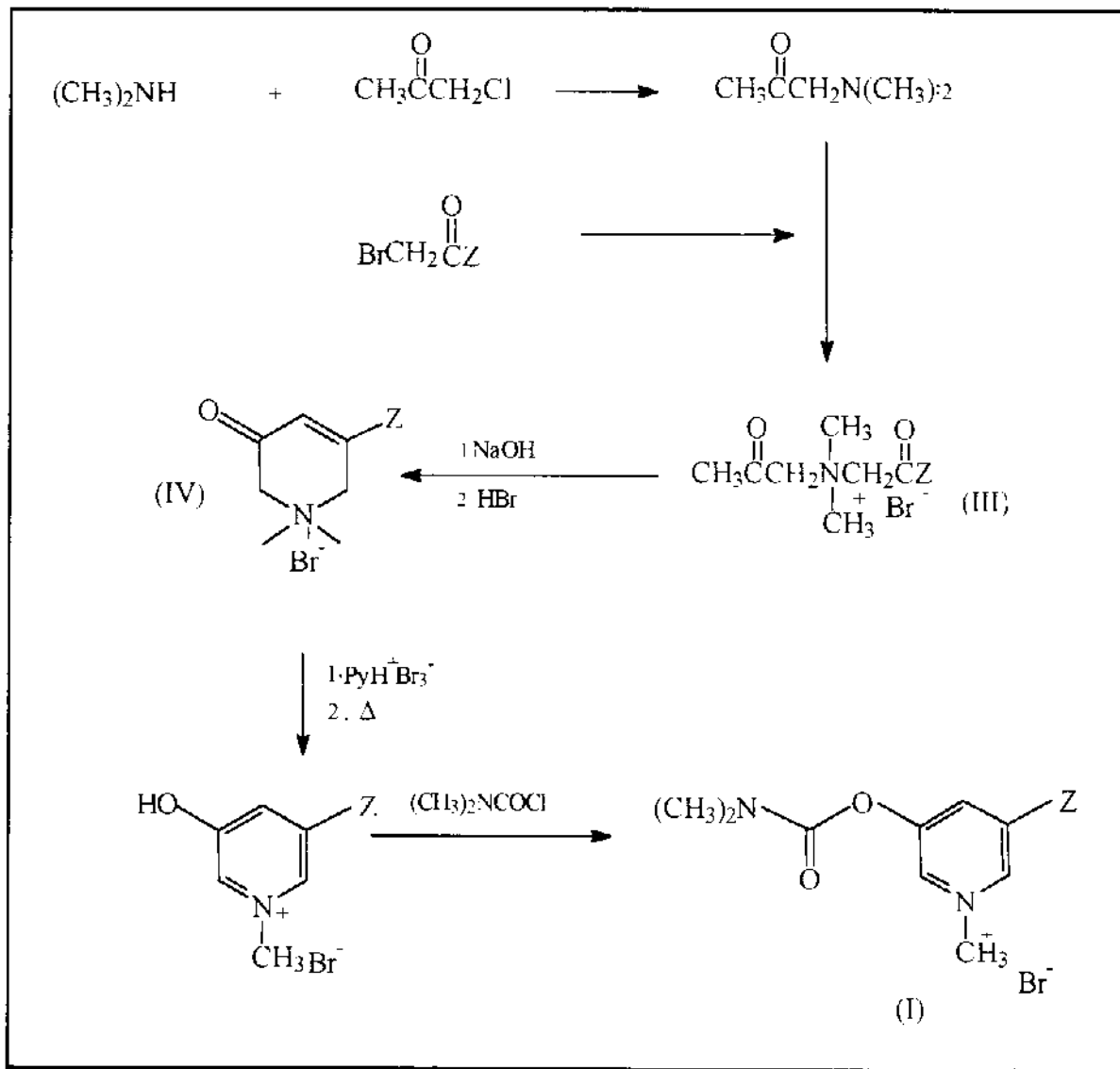
Esquema 4.6- Síntese de alguns iodetos de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-piridínio-5-substituídos sintetizados por Gustafsson, 1937.

Curiosamente, este tipo de síntese só foi retomado por Mistryukov e Katvalyan muito tempo depois, como intermediários na síntese de compostos piperidínicos, mais especificamente o 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-metil-piridínio (Mistryukov e Katvalyan, 1969). Em 1977, White registrou patente onde também se usava tais compostos cíclicos na obtenção de derivados piperidínicos (White, 1977)

O primeiro trabalho de nosso grupo sobre compostos cíclicos semelhantes foi a síntese de derivados de 1-metil-3-oxidopiridínio com atividade 1,3-dipolar, utilizados na síntese de troponas e tropolonas (Dennis et al, 1976). Em seguida essa mesma rota foi explorada na tese de Doutorado de H.R.Freire (Freire, 1982), onde foram obtidos compostos cíclicos com substituintes fenílicos p-substituídos. Em continuação a esse trabalho, resolveu-se utilizar a mesma rota para a obtenção de derivados cíclicos com substituintes

CAP. IV - REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO

não fenílicos, que posteriormente serão empregados na obtenção de derivados da Piridostigmina (Esquema 4.7).



Esquema 4. 7 - Rota Sintética proposta inicialmente para a obtenção de derivados da Piridostigmina.

CAPÍTULO 5
"APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS"

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

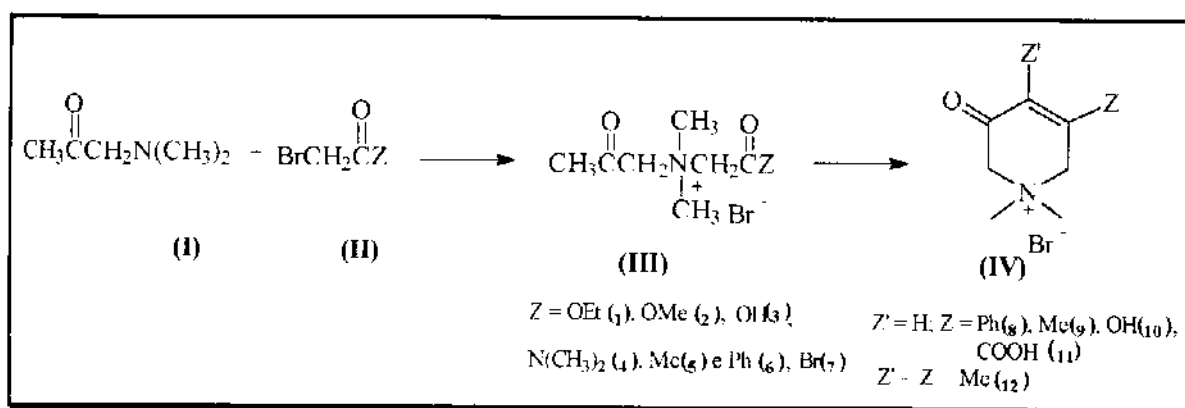
5.1 Síntese de compostos

As rotas sintéticas usadas na preparação dos haletos de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-piridínios 5-substituídos, e dos haletos de N-acetonil-N,N-dimetil-glicinas estão ilustradas nos **Esquemas 5.1 a 5.3**. Dados como: rendimento obtido, ponto de ebulição, ponto de fusão, análise elementar, estão incluídos na Parte Experimental.

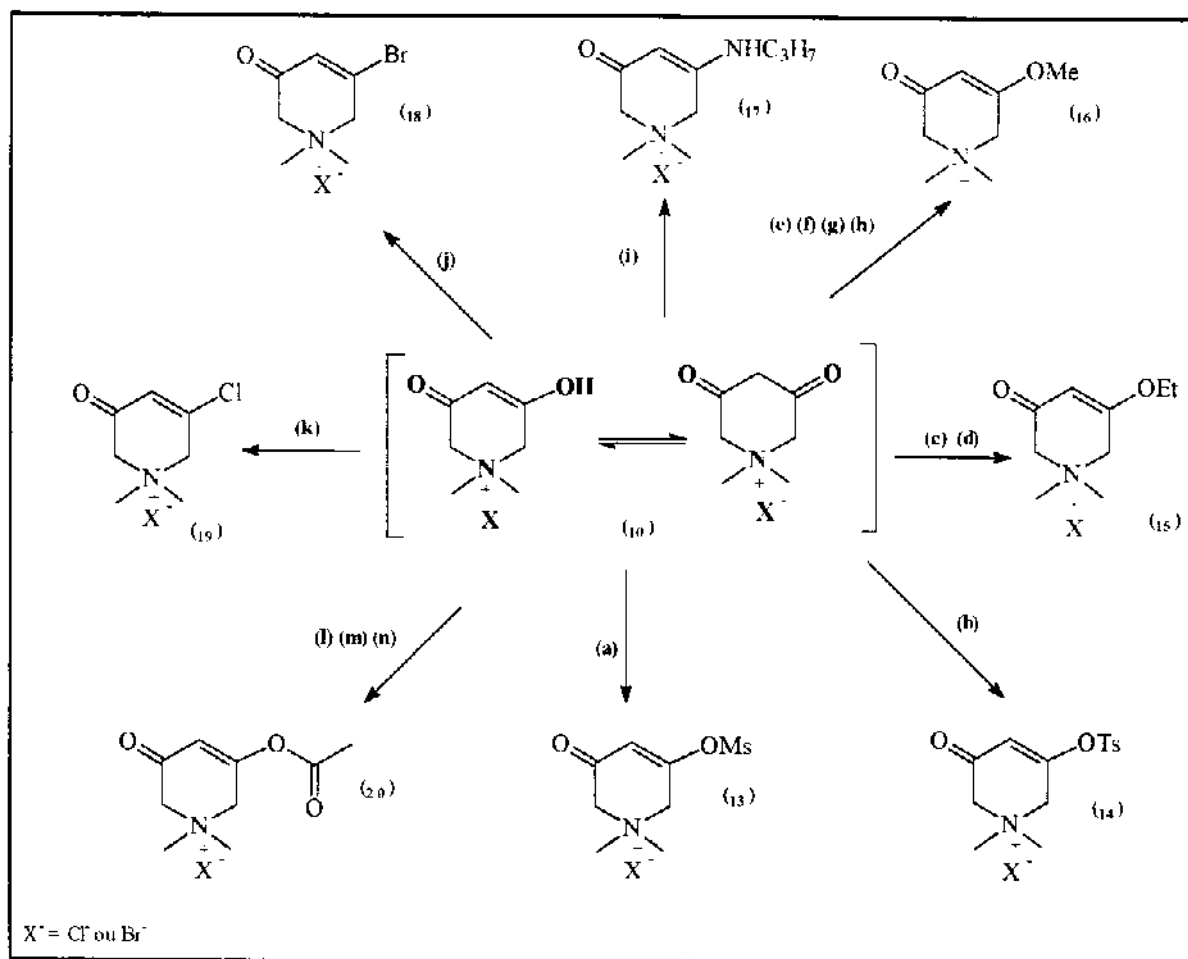
Para obtenção das N-acetonil-N,N-dimetil-glicinas substituídas utilizou-se a rota proposta no **Esquema 5.1**, sendo que esta rota também foi utilizada para obtenção de alguns 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-piridínios 5-substituídos.

Já os **Esquemas 5.2 e 5.3** mostram sínteses realizadas na tentativa de obtenção de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-piridínios com os substituintes Z = OMe e OEt; OMs; OCOCH₃; halogênios (Br, Cl e I); N(CH₃)₂ e NiC₃H₇ e CN a partir de 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio e 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-metil-piridínio. A seguir será fornecida uma descrição mais detalhada sobre a preparação dos compostos sintetizados nesta Tese, enfatizando as eventuais dificuldades encontradas nas rotas sintéticas.

CAP. V - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

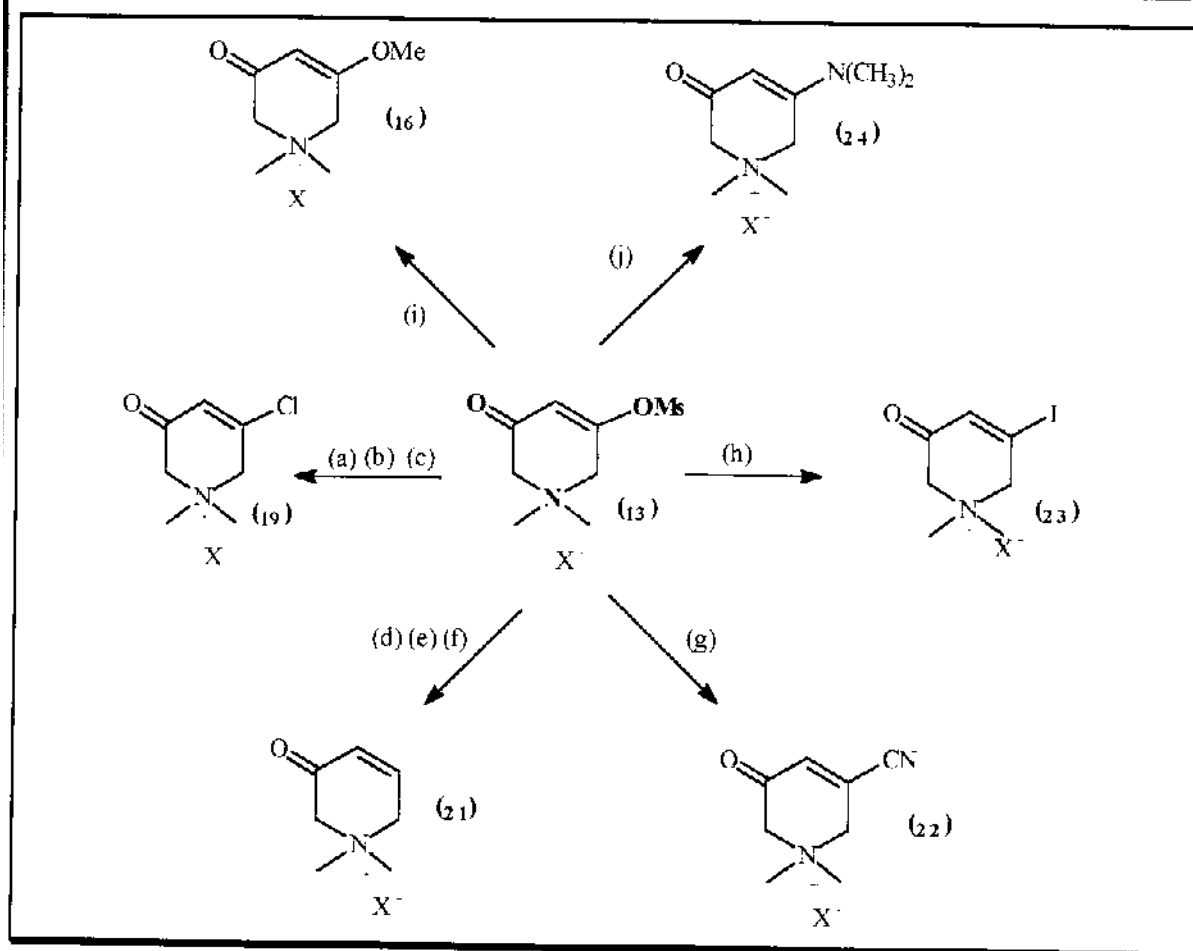


Esquema 5.1 - Rota proposta para a obtenção de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-piridínios 5-substituídos (Dennis et al, 1976; Freire, 1982)



Esquema 5.2 - Rota proposta para obtenção de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-piridínios a partir da 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio: (a) MsCl, K₂CO₃ em CH₂Cl₂ (b) TsCl, Py em DMF (c) EtONa/ EtOH/ EtI (d) EtOH, ac. p-tolueno-sulfônico em Bz (e) (CH₃O)₂SO₂, K₂CO₃ em acetona (f) NaOMe/MeOH/ MeI (g) (CH₃O)₂SO₂, NaOMe/MeOH (h) (CH₃O)₂SO₂, NaOH em H₂O (i) NH₂C₃H₇ em Bz (j) PBr₃ (k) PCl₃ (l) CH₃COCl, Py em CH₂Cl₂ (m) CH₃COCl, K₂CO₃ em CH₂Cl₂ (n) idem ao 'm' com refluxo.

CAP. V - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS



Esquema 5.3 - Rota proposta para obtenção de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-piridínios a partir da 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio: (a) TEBA /BF₃, Et₂O (b) LiCl/DMF (c) LiCl/ DMSO (d) NaBH₄/ Etileno Glicol (e) NaBH₄/ EtOH (f) NaBH₄/ EtOH/Δ (g) NaCN/DMSO (h) KI, MeOH (i) (CH₃)₂NH aq (40%) e K₂CO₃ (j) NaOMe/MeOH.

5.1.1 Esquema 5.1

Escolheu-se a rota proposta no **Esquema 5.1** para obtenção dos brometos de N-acetonil-N,N-dimetil-glicinas e de alguns 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-piridínios. Os brometos de N-acetonil-N,N-dimetil-glicinas (**III**) foram obtidas a partir da dimetilaminoacetona (**I**) e dos α-bromoderivados (**II**) do composto carbonílico correspondente. Uma vez obtidos, através de um processo de ciclização aldólica intramolecular em meio básico obteve-se o 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-piridínio 5-substituído correspondente.

CAP. V - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

dimetilaminoacetona (Scudder, 1992; Allinger et al, 1978)

A dimetilamina reage com a cloroacetona por meio de uma substituição nucleofílica, favorecendo a formação da dimetilaminoacetona.

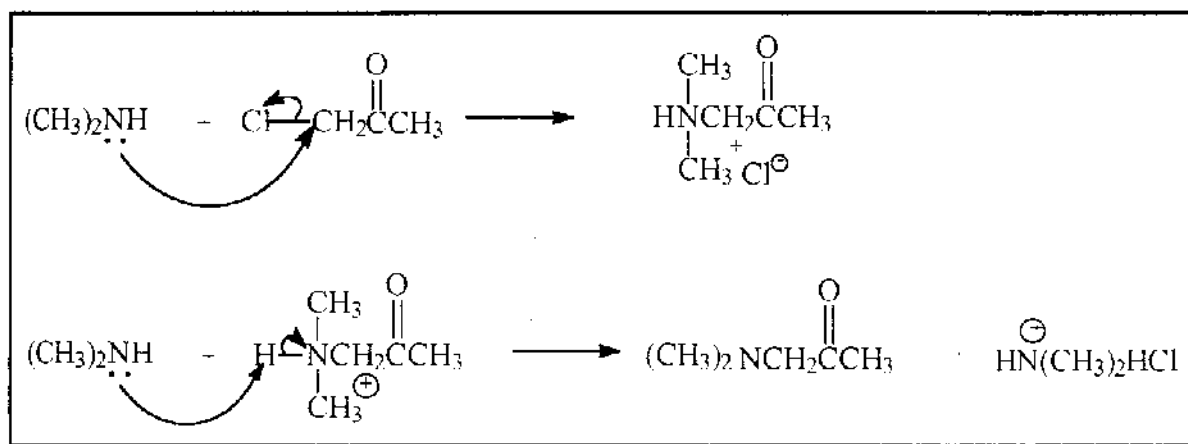


Figura 5.1 - Mecanismo de formação da dimetilaminoacetona.

Durante esta reação além da formação da dimetilaminoacetona há também o aparecimento do cloridrato de dimetilamina como subproduto de reação. Para que haja a formação de maior quantidade da primeira, costuma-se manter uma proporção de dimetilamina e cloroacetona em torno de 2:1, pois em uma solução de excesso de amina, os sais de amônio formados inicialmente, são convertidos na dimetilaminoacetona livre que é o produto desejado. Mantém-se, também, sob controle, a temperatura do meio reacional, pois além da dimetilamina ter baixo ponto de ebulição (cerca de 7°C), minimiza-se a formação de produtos secundários.

α - bromoderivados

CAP. V - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Alguns α - bromoderivados necessários às sínteses dos brometos de N-acetonil-N,N-dimetil-glicinas como o bromoacetato de etila e de metila, brometo de bromoacetila, brometo de fenacila e bromopiruvato de metila eram de origem comercial e foram purificados de maneira usual. Sintetizou-se a bromoacetona, a 1-bromo-2-butanona e a N,N-dimetil- α -bromoacetamida.

Na bromoacetona, o mecanismo mais aceito para condições usadas nesta Tese é:

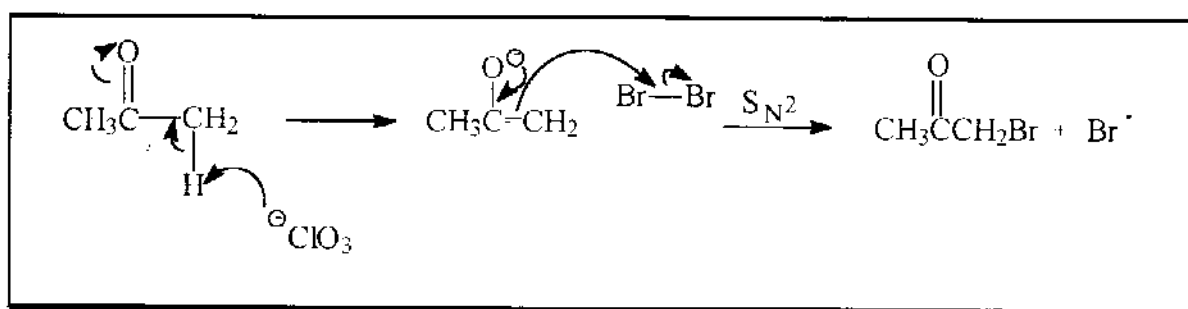


Figura 5. 2 - Mecanismo de formação da bromoacetona (Scudder, 1992)

Nesta reação, a etapa inicial que controla a velocidade da reação é a remoção de um próton do carbono α por uma base para formar um enolato, que por sua vez, é rapidamente consumido nas etapas seguintes. Nesta reação, a base usada foi o íon clorato (gerado quando se coloca o clorato de sódio em água). Para se iniciar a reação, tornou-se necessário elevar a temperatura da mistura para 50°C apenas no início da reação. Caso fosse mantido esse acréscimo na temperatura da reação poderia haver a formação de mais produtos dibromados e tribromados (reação de halofórmio), portanto manteve-se a temperatura da mistura em torno de $35-40^\circ\text{C}$.

Já a 1-bromo-2-butanona, sendo uma cetona não simétrica, pode desprotonar para formar dois enolatos possíveis, e a escolha de qual enolato, depende se a desprotonação é mantida sobre controle cinético ou termodinâmico.

CAP. V - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

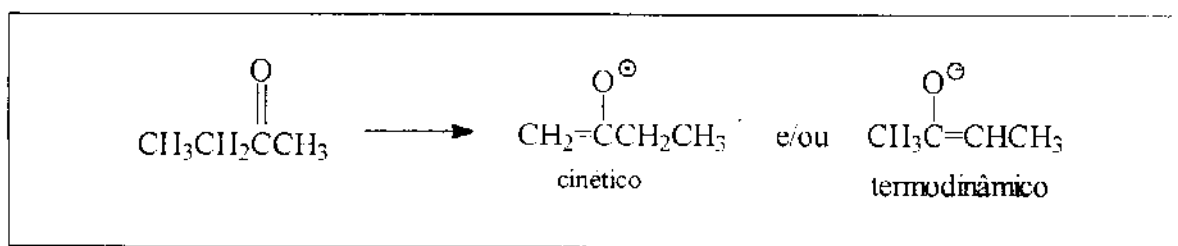


Figura 5. 3 - Enolatos formados a partir da 1-bromo-2-butanona (Scudder, 1992)

O enolato termodinâmico é o mais estável, por ser o mais substituído. O enolato cinético é o resultado da desprotonação do hidrogênio ácido mais acessível, porém é necessário lembrar que não somente os hidrogênios do grupo metila são mais acessíveis do que um hidrogênio de um centro mais substituído, mas também eles possuem um alinhamento de orbitais mais favorável a desprotonação.

A desprotonação da cetona deve ser rápida e completa para a formação do enolato gerado pelo controle cinético e, se possível, não deve haver equilíbrio entre os dois tipos de enolatos. Para tanto, as condições usadas para maximizar a formação do enolato cinético foram as seguintes: temperatura mantida em torno de 20°C (temperaturas maiores favorecem a formação da 3-bromo-butanona, além de produtos poli-bromados), adição lenta de bromo (adição muito rápida provocaria a formação de HBr que favoreceria a formação do produto termodinâmico) e uso de uréia como base retiradora de H^+ . O ácido acético funciona como "iniciador" da reação, já que não podemos usar o mesmo artifício que usamos na bromoacetona, isto é, o aumento de temperatura. O mecanismo mais aceito na formação deste é:

CAP. V - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

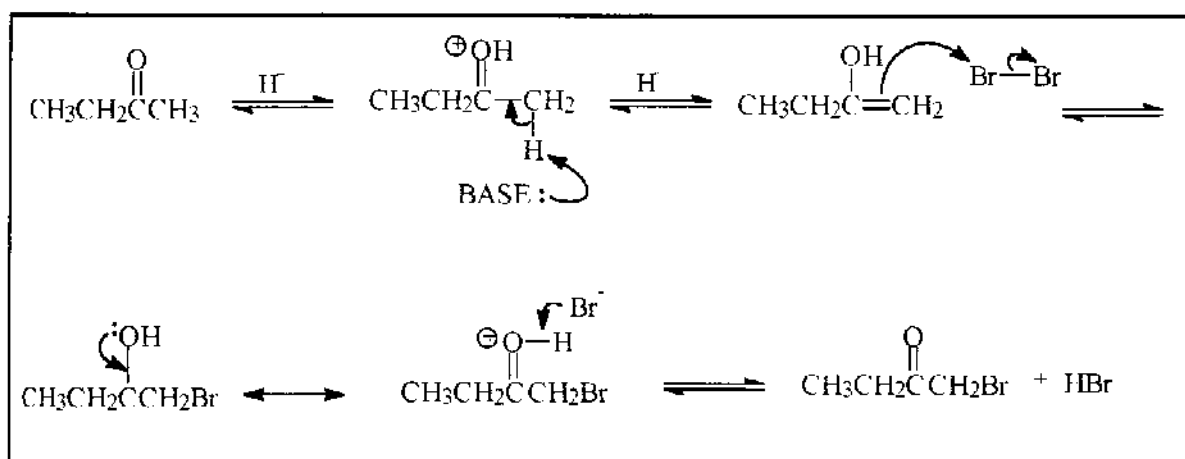


Figura 5. 4- Mecanismo de formação da 1-bromo-2-butanona (Scudder, 1992)

Na formação da N,N-dimetil- α -bromoacetamida, sendo um processo de acilação de aminas, ela pode ocorrer de duas maneiras e a escolha de um ou de outro mecanismo está diretamente ligada ao agente acilante.

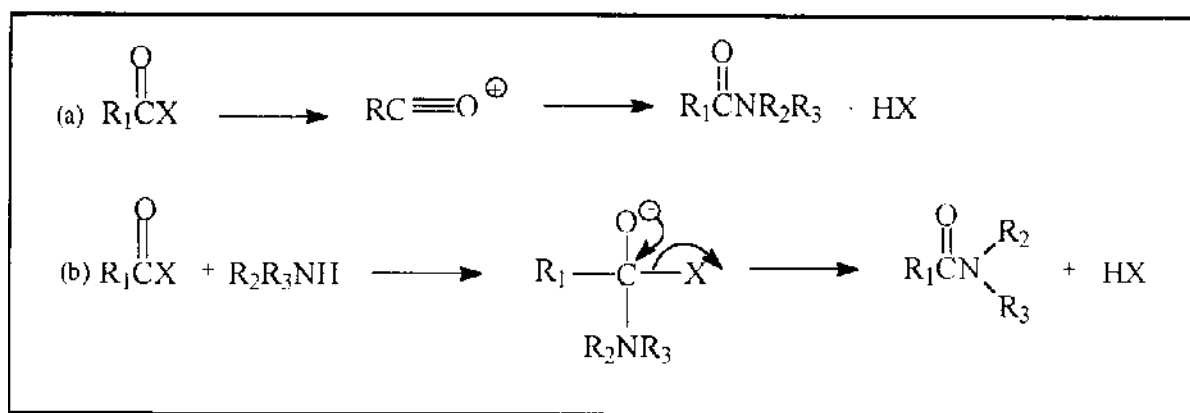


Figura 5. 5 - Mecanismos de acilação de aminas (Martins, 1982)

A equação (a) envolve a dissociação de R_1COX , em um processo $\text{S}_{\text{N}}1$ seguido pelo rápido ataque da amina ao acílio formado. Este caminho aplica-se somente para agentes acilantes onde X tem uma grande estabilidade, como por exemplo, tetrafluoroborato de acila. No entanto, quase todas as acilações de aminas seguem o mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$ representado pela equação (b). A reação ocorre pela adição nucleofílica do nitrogênio da

CAP. V - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

amina ao átomo de carbono carbonílico, seguida da eliminação de um halogeneto de hidrogênio (Martins, 1982)

As amidas são muito menos básicas do que as aminas correspondentes, graças à retirada de elétrons do nitrogênio por ressonância. Em consequência disto, uma segunda acilação pelo halogeneto de acila em excesso não ocorre, em condições usuais (Martins, 1982).

Para se obter bons rendimentos, geralmente se costuma remover o ácido formado, por adição de excesso de amina como por adição de aminas terciárias. No caso da N,N-dimetil- α -bromoacetamida, utilizamos um excesso de amina para este fim, acarretando a formação de brometo de dimetilamina. A temperatura baixa (em torno de -40°C), também é vital para um bom rendimento reacional, pois à temperatura ambiente ocorre uma alquilação da amina, ao invés da acilação que levaria a formação da N,N-dimetil- α -bromoacetamida.

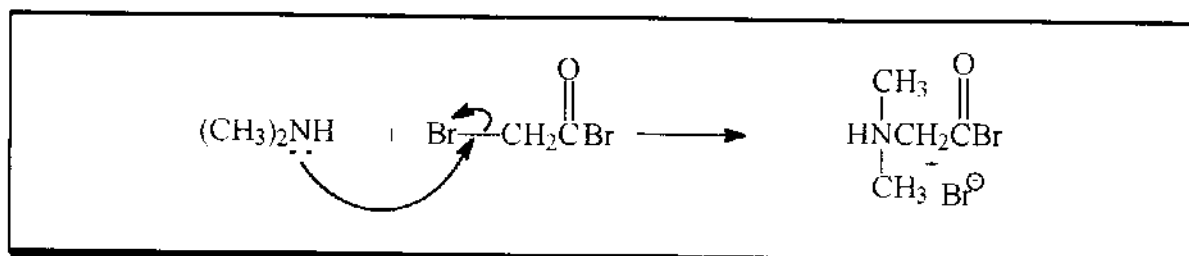


Figura 5. 6 - Mecanismo de alquilação do brometo de bromoacetila.

brometos de N-acetonil-N,N-dimetil-glicinas

Obteve-se os brometos de N-acetonil-N,N-dimetil-glicinas pela adição de uma solução etérea do α -bromoderivado, correspondente ao substituinte que se desejava obter, sobre uma outra solução, também etérea de dimetilaminoacetona; em uma temperatura que poderia variar de 0°C até -40°C . Por exemplo, no caso da obtenção do brometo de N-

CAP. V - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

acetoniil-N,N-dimetil-glicinato de etila utilizou-se bromoacetato de etila e dimetilaminoacetona. O mecanismo desta reação é típico de uma substituição nucleofílica.

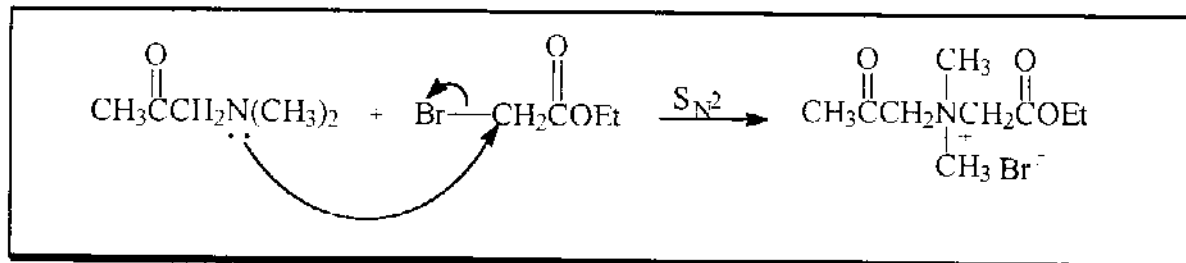


Figura 5. 7 - Mecanismo de formação do brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicinato de etila

Neste caso, um par de elétrons do nitrogênio é usado para formar uma nova ligação carbono-nitrogênio, a ligação carbono-halogênio é quebrada, e o halogênio ganha um par de elétrons extra. Por este motivo, o nitrogênio adquire carga positiva e o halogênio carga negativa (Scudder, 1992; Allinger et al 1978).

Por este método obtivemos os sais de amônio quaternários com Z = OMe, OEt, Ph, Me e N(CH₃)₂, e não foi possível obter apenas o sal com Z = Br, pois ao se tentar purificar o composto havia uma rápida decomposição do mesmo a temperatura ambiente.

Já para a obtenção do produto com Z = OH, utilizamos o brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicinato de etila, num processo de hidrólise do grupo etoxila.

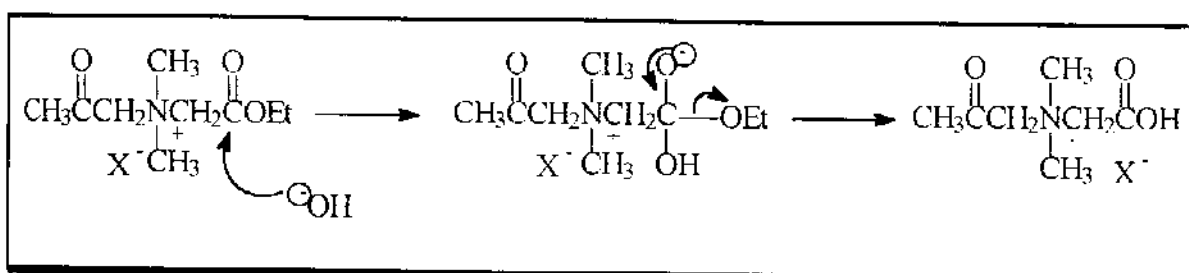


Figura 5. 8 - Mecanismo de obtenção do brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicina.

CAP. V - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

baletos de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-piridínios

Um dos fatores determinantes para que uma reação aconteça é quando as partes da molécula colidem. Se um nucleófilo e um eletrófilo fazem parte da mesma molécula, eles colidem muito mais eficientemente do que moléculas separadas, mesmo em soluções concentradas. Geralmente processos de ciclização intramolecular com 5,6, ou 7 membros são muito mais favorecidos do que os correspondentes em processos intermoleculares; dependendo somente da rigidez conformacional da molécula no estado de transição e nas restrições de alinhamento de orbitais que o processo envolve. (Scudder, 1992).

No processo de ciclização do brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicinato de etila, a desprotonação é feita com etóxido de sódio em etanol, havendo a formação de um íon enolato, que cicliza, após a sua hidrólise gera o aldol, e numa posterior desidratação resulta na cetona conjugada, o brometo de 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio. (Gustafsson, 1937)

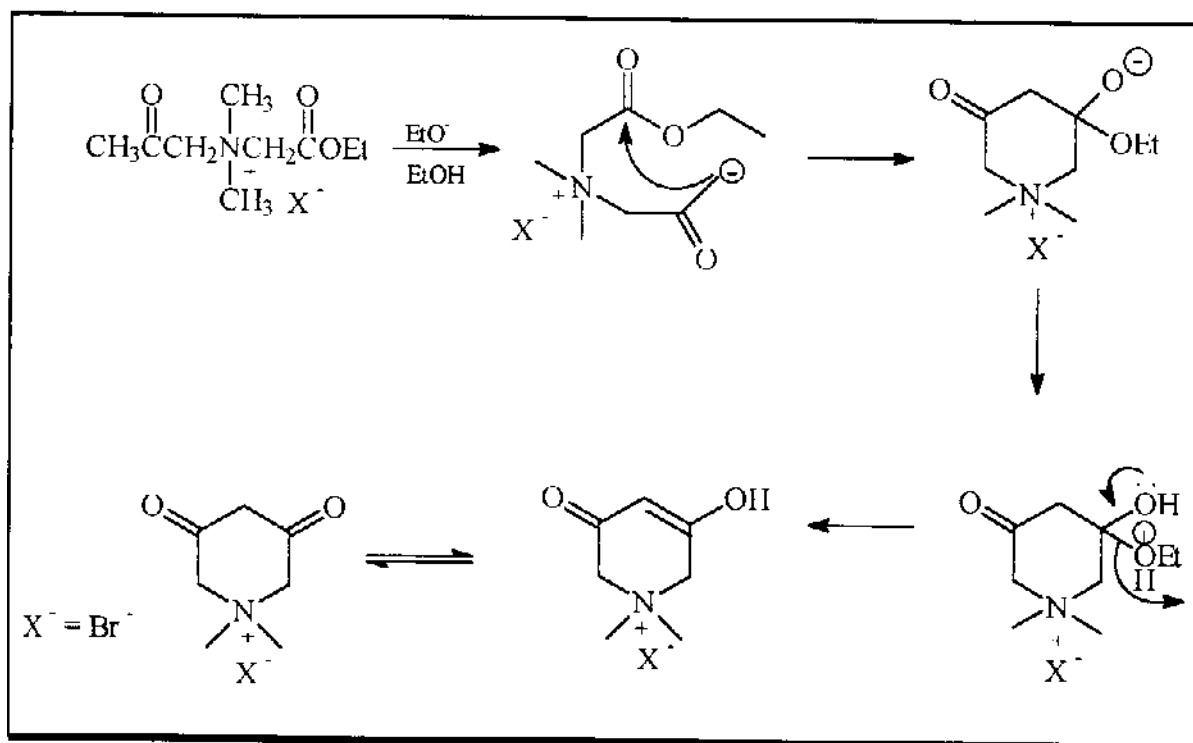


Figura 5. 9 - Mecanismo de ciclização do brometo de 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio

CAP. V - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A ciclização é um processo governado pelas regras de fechamento de anel, propostas por Baldwin (Baldwin e Lusch, 1982; Baldwin, 1976). Apesar de existirem três possibilidades de ciclização (**Figura 5.10**), duas delas (**Figura 5.10a**) e (**Figura 5.10b**) não se formam, porque conduzem a formação de anéis de 4 membros. A última (**Figura 5.10c**) que leva a formação de um anel de 6 membros, é muito mais favorável que as duas primeiras, como se pôde constatar das ciclizações de produtos desta Tese.

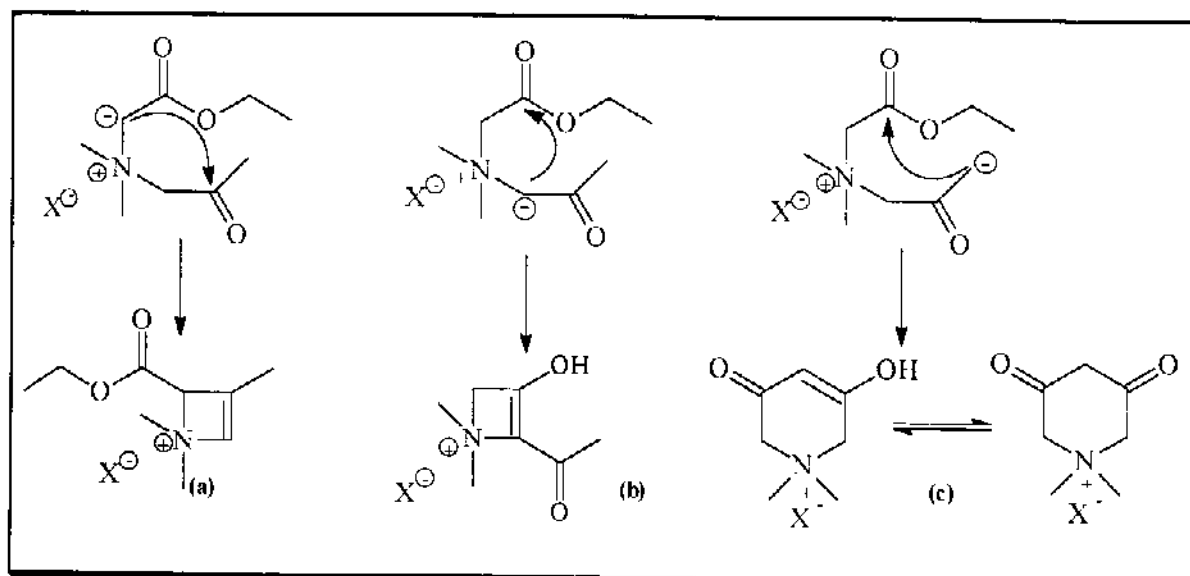


Figura 5.10 - Possíveis caminhos para a formação do enolato do brometo de 1,1-dimetil-3,5-dicetopiperidínio

Porém, estas ciclizações só dão bons resultados para grupos de saída que não sejam bons abandonadores como os Z - Me, Ph e COOH. Para estes grupos o processo de ciclização utilizando um meio básico, seguido de acidificação, se mostrou uma boa rota para obtenção dos produtos desejados. No entanto, mesmo para alguns grupos este tipo de ciclização ainda reserva algumas surpresas. Na obtenção do composto cíclico, brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-4,5-dimetil-piridínio, observou-se as mesmas regras usadas para entender o exemplo anterior, e aqui também podemos ter 4 possibilidades de formação de compostos cíclicos. (**Figura 5.11**)

CAP. V - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

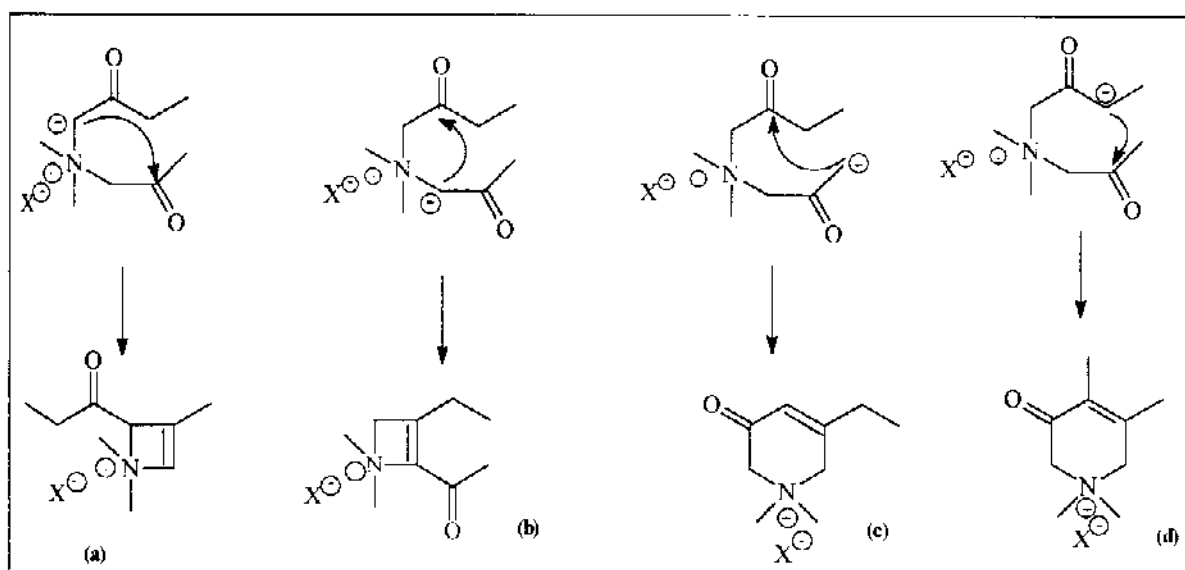


Figura 5.11 - Possíveis caminhos para a formação de enolatos do 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-4,5-dimetil-piridínio

Das duas já sabemos que não são formadas, pois não são favorecidas (Figura 5.11a e 5.11b), porém qual das outras duas possibilidades se formaria? Através dos dados obtidos na identificação dos compostos chegou-se a conclusão que o produto formado era o da Figura 5.11d, pois é o enolato mais substituído, portanto mais estável, ou em outras palavras, se forma a olefina mais substituída, que é a termodinamicamente mais estável.

Outro fato a ser acrescentado é a ocorrência de formação de compostos cíclicos a partir de seus correspondentes sais de amônio abertos, em solventes polares como o D_2O e o DMSO. Isto aconteceu quando as amostras dos haletos de N-acetonil-N,N-dimetilaminoacetona e N-acetonil-N,N-dimetil-N-fenacilamônio foram solubilizadas com estes solventes para a obtenção de espectros de r.m.n. de 1H e ^{13}C . A explicação é que nesses meios haveria também a formação do enolato e conseqüentemente a formação do composto cíclico.

5.1.2 Esquema 5.2

Frente ao interesse de se obter produtos com outros substituintes e devido a impossibilidade de se obtê-los via ciclização, já que os substituintes como NR_2 , OR , OCOCH_3 são bons grupos de saída e possivelmente seriam hidrolisados durante o processo, escolheu-se partir do brometo 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio para se obter compostos com tais substituintes (ver p 27). O mesmo processo pode ser aplicado para substituintes como halogênios (Br, Cl e I) - muito difíceis de se obter na forma de sal de cadeia aberta, e também os substituintes ciano e hidrogênio cujos correspondentes α -bromo derivados usados na obtenção do sal de cadeia aberta são muito tóxicos.

Para tanto, escolheu-se como análogo sintético as reações de obtenção de cicloexen-1-onas-3-substituídas, já que elas possuem parte da molécula similar aos haletos de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-piridínios-5-substituídos e são bastante estudadas na literatura.

Na etapa seguinte será apresentada uma discussão de cada reação conforme o descrito no Esquema 5.2. Convém esclarecer primeiro que, o haleto de 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio é sensível a polaridade do solvente, podendo apresentar um equilíbrio ceto-enólico, equilíbrio este constatado através de espectros de r.m.n. de ^{13}C em D_2O , como será explicado mais adiante.

cloreto de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-mesil-piridínio (12) (Kowalski e Fields, 1981)

O mesilato foi preparado a partir do brometo de 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio utilizando-se cloreto de mesila dissolvido em diclorometano e carbonato de potássio a temperatura ambiente. A mesilação ocorre facilmente mesmo não havendo a dissolução do brometo de 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio no meio reacional, podendo até ser detectado visualmente, pois o primeiro é levemente amarelado, e o mesilato é branco. A adição de etanol gera o éster de cloreto de mesila, sendo facilmente evaporado junto com o diclorometano. Mais trabalhosa é a eliminação do carbonato, que é colocado no meio reacional para catalisar a reação pela abstração dos íons H^+ . Depois de diversas tentativas o melhor procedimento encontrado para separá-lo do mesilato foi a conversão do mesmo em cloreto de potássio e recristalização em metanol/éter.

cloreto de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-tosil-piridínio (13) (Falorni e Lardicci, 1986)

Na tentativa de obtenção do cloreto de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-tosil-piridínio, adicionou-se lentamente o cloreto de tosila a uma solução de brometo de 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio e piridina em DMF, sendo este último solvente utilizado para melhorar a dissolução do sal piperidínio. A piridina tem a mesma função que o carbonato de potássio no processo de mesilação, isto é, a abstração do H^+ , papel este compartilhado pelo DMF. Porém, após criteriosa extração e evaporação dos solventes, onde não se verificou a presença do produto, partiu-se para o tratamento da fase aquosa. Desta fase, resultou um óleo preto muito difícil de tratar, mesmo após diversas tentativas de recristalização, não possibilitaram a obtenção de um produto mais puro.

CAP. V - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-etóxi-piridínio (14) (Gannon e House, 1955; Gustafsson, 1937)

Na primeira tentativa, recorreu-se ao método de Gustafsson. Neste método, ele descreve a obtenção do iodeto de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-etoxi-piridínio, pela dissolução do iodeto de 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio em EtONa/EtOH seguido da adição de iodeto de etila e refluxo. Porém, a despeito dos esforços no sentido da obtenção do produto etoxilado a partir brometo de 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio, não se conseguiu nenhum resultado positivo. Apesar da descrição de Gustafsson, acredita-se que este não seja um bom método de obtenção do produto etoxilado, pois o grupo etóxi não é uma base suficientemente dura para o ataque à dupla do enol (o equilíbrio ceto-enólico forma-se em presença de meio básico ou em solvente polares). A segunda tentativa de obtenção do produto foi o uso do método de eterificação clássica, utilizando benzeno/EtOH num processo catalisado pelo ácido p-tolueno-sulfônico (Gannon e House, 1955) partindo do mesmo reagente usado na primeira tentativa. Porém, a reação não se efetivou, devido em parte, a pouca dissolução do brometo de 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio no meio reacional.

brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-metóxi-piridínio (15) (Gustafsson, 1937; Ikan, 1969; Kowalski e Fields, 1981; Ahuwalá e Arora, 1981)

Com a não obtenção do produto etoxilado descrito acima, tentou-se obter o produto com o substituinte metóxi. Uma vez que o grupo metóxi pode ser considerado uma base mais dura em relação ao etóxi, ele, teoricamente, teria maior facilidade para atacar o centro

CAP. V - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

enólico. Utilizando-se o método descrito por Gustafsson para a obtenção do iodeto de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-metóxi-piridínio (procedimento similar ao descrito para a obtenção do produto etoxilado) e pela análise do i.v. constatou-se a presença do produto (1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-metóxi-piridínio i.v. (nujol) $\nu_{C=C}$ 1615 cm^{-1} $\nu_{C=O}$ 1639 cm^{-1} , literatura para o 3-etoxi-5,5-dimetil-ciclohexen-1-ona em CHCl_3 $\nu_{C=C}$ 1603 cm^{-1} $\nu_{C=O}$ 1642 cm^{-1}) (Nakanishi e Solomon, 1977), no sal obtido após a evaporação do solvente. Porém, não se conseguiu obter o produto com a pureza necessária para a total caracterização do composto, mesmo após as tentativas de purificação. Para a purificação utilizou-se diversos métodos como a recristalização (MeOH/éter, EtOH/éter, etc.), separação por HPLC e extração usando soxlet (MeOH seco, éter seco e acetona) por 60h. A grande dificuldade encontrada foi a grande formação de iodeto e brometo de sódio em comparação ao produto, tornando o processo de purificação muito difícil, já que a solubilidade do metóxi-derivado é bastante próxima a esses dois sais inorgânicos.

Outras reações foram feitas para se tentar obter um produto mais puro, como o uso de sulfato de dimetila no lugar do iodeto de metila, sulfato de dimetila e carbonato de potássio em acetona (Ahwala e Arora, 1981). Por último, utilizou-se sulfato de dimetila em solução aquosa de carbonato de sódio e hidróxido de sódio, porém em nenhuma das tentativas, obteve-se o produto desejado.

brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-propilamino-piridínio (16) (Croosley e Haas, 1903)

Na tentativa de se introduzir um substituinte do tipo NHR ou NR_2 , procurou-se sintetizar o brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-propilamino-piridínio a partir de

CAP. V - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

brometo de 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio, que não houve reagiu devido à pouca solubilidade do sal no meio reacional.

brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-bromo-piridínio (17) (Croosley e Haas, 1903)

Nesse caso foi utilizado tribrometo de fósforo em tetracloreto de carbono, porém mesmo sob refluxo, houve pouca solubilização do brometo de 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio, e portanto não houve a formação do produto halogenado. Mesmo quando se trocou o tetracloreto de carbono por anidrido acético, a pouca solubilidade do reagente ao meio acarretou a não formação do produto desejado.

cloroeto de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-cloro-piridínio(18) (Croosley e Haas, 1903)

Apesar dos problemas encontrados na preparação do produto bromado, resolveu-se testar novamente essa reação, só que com tricloreto de fósforo para obtenção do sal de piridínio clorado, com resultados igualmente negativos.

cloroeto de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-acetoxi-piridínio(19) (Oliver e colab 1990)

Em vista dos bons resultados obtidos na mesilação sem haver a total dissolução do produto, resolveu-se tentar a obtenção do produto acetilado nas mesmas condições. Porém, novamente, não se obteve resultados positivos. Ao se tentar a adaptação de um procedimento específico de introdução de grupo acetoxi em cicloexenonas, também não se obteve resultados positivos, novamente por problemas de dissolução. O ataque do grupo mesil é tão favorável que não existe a necessidade da dissolução do sal de piperidínio no meio reacional, enquanto que para a formação do sal acetoxilado haveria a necessidade de

CAP. V - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

uma boa dissolução do produto e o uso de refluxo, como é usado na obtenção de cicloexenonas acetoxiladas.

5.1.3 Esquema 5.3

cloreto de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-cloro-piridínio(18) (Kowalski e Fields, 1981; Falorni e Lardicci, 1986).

O composto mesilado em presença de uma solução com excesso de ions cloretos fornecidos pelo TEBA (cloreto de trietilbenzilamônio) e catalisado por trifluoreto de boro eterato deveriam gerar um meio propicio à formação do produto desejado. No entanto, novamente isto não aconteceu, por causa da baixa solubilidade do composto mesilado. Ao se testar a solubilidade do mesilato em outros solventes, não se encontrou nenhum que fosse compatível com o catalisador, isto é, que não reagisse com ele, tornando-o inativo para a reação.

Na segunda tentativa, fez-se o uso do cloreto de lítio e DMF seco, porém apesar do nosso composto ser bastante solúvel neste meio reacional, não se obteve o produto clorado, justamente porque não tínhamos um álcool primário, mas sim um álcool em uma estrutura α,β -insaturada. Procurou-se até uma mudança de solvente (DMSO), também com resultados negativos.

cloreto de 1,1-dimetil-2,5,6-triidro-3-ceto-piridínio(20) (Chen et al, 1984)

Procurou-se reduzir o cloreto de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-mesil-piridínio com boroidreto de sódio em etanol, porém sem resultados positivos. Sabendo que o etileno glicol dissolvia o mesilato, resolveu-se usá-lo como solvente de reação, e uma vez mais

CAP. V - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

recuperou-se o produto de partida, Na verdade, o etileno além de dissolver o mesilato, agiu também como grupo de proteção, que era facilmente removido assim que o meio era acidificado. A presença de dois grupos volumosos como o mesil e o grupo de proteção formado pelo etileno, impediram a ação do boroidreto de sódio, não havendo, portanto, reação.

haletos de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-metóxi, ciano e iodo-piridínios (15), (21), (22),

(Kowalski e Fields, 1981; Stevens et al, 1986)

Ao se gerar um meio reacional com MeONa/ MeOH esperava-se uma fácil saída do grupo mesila. Porém, o grupo mesil quando se liga ao sistema α,β insaturado do brometo de 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio, forma um produto bastante estável, pouco suscetível a ataques de grupos como o metóxi, ciano e iodo.

cloreto de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-dimetilamino-piridínio(23) (Kowalski e Fields, 1981)

Aqui se fez uma tentativa de reação de catálise de transferência de fase. Porém, apesar do mesilato dissolver bem na fase aquosa juntamente com o carbonato e a dimetilamina, não houve a formação do produto.

De uma maneira geral, pode-se dizer que o fator que limitou, em grande parte, o sucesso das reações descritas nos **Esquemas 5. 2 e 5. 3**, com certeza foi a solubilidade dos sais, já que as reações foram feitas a partir de análogos existentes na literatura. Os sais de piridínio são bastante polares devido à presença de um grupo amônio juntamente com um sistema α,β -insaturado. Tal polaridade, como já descrito anteriormente, permitiu poucas

CAP. V - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

alternativas de dissolução para o haleto de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-metil-piridínio e 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio. Acredita-se que para viabilizar as reações com moléculas deste tipo será necessário a introdução de algum grupo na molécula que reduza a polaridade do sistema, permitindo uma maior solubilidade dos sais, e portanto maior facilidade de obtenção dos produtos desejados.

5.2 Determinação dos Espectros de RMN

5.2.1 *Espectros de R.M.N. de ¹H*

Estes espectros foram determinados de maneira usual, com finalidade de se comprovar a identidade dos compostos obtidos. Os solventes utilizados na preparação das amostras variaram segundo o composto, conforme o descrito na *Parte Experimental* (cap. 6). Os espectros dos compostos sintetizados se encontram nos *Apêndices A*, os deslocamentos químicos obtidos experimentalmente e os descritos na literatura se encontram no *Apêndice C*.

5.2.2 *Espectros de R.M.N. de ¹³C*

Estes espectros também foram determinados de maneira usual, cujas condições variaram ligeiramente em função do equipamento utilizado. As condições e os solventes utilizados na preparação das amostras se encontram descritas detalhadamente na *Parte Experimental*.

Os espectros dos compostos obtidos se encontram no *Apêndice B* e os deslocamentos químicos obtidos experimentalmente, calculados pela regra de aditividade e

CAP. V - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

os descritos pela literatura, para os compostos sintetizados, se encontram também no *Apêndice C*.

5.2.3 Espectros de I. V.

Os espectros de I.V. dos compostos sintetizados foram determinados de maneira usual, sendo que os valores das principais bandas de absorção de cada composto são indicadas na *Parte Experimental*. Não são indicadas as bandas de absorção para os compostos amplamente descritos na literatura.

5.3 Atribuição dos Sinais nos Espectros de RMN

5.3.1 Espectros de RMN de ^1H

A atribuição de sinais nos espectros de RMN de ^1H foi feita seguindo os seguintes critérios:

- * intensidade do sinal (integração);
- * deslocamento químico e multiplicidade do sinal;
- * aditividade dos efeitos dos substituintes;
- * confronto com os dados da literatura.

No entanto, a obtenção dos espectros r.m.n. de ^1H dos compostos apresentados nesta Tese apresentou algumas dificuldades na sua obtenção como:

- * dificuldade na atribuição dos grupos metilênicos, pois os hidrogênios destes grupos trocavam rapidamente pelo deutério dos solventes;
- * no caso dos haletos de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-piridínios-5-susbtituídos, também houve a troca dos hidrogênios vinílicos do sistema conjugado;

CAP. V - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

- * baixa solubilidade desses compostos em solventes pouco polares como clorofórmio. No caso do uso de solventes muito polares como D₂O e DMSO em alguns sais de amônio abertos ocorria sua ciclização;
- * a natureza higroscópica dos compostos ocasionou o aparecimento de sinais correspondentes aos hidrogênios da H₂O na região central do espectro.

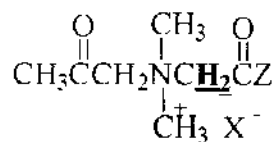
5.3.1.1 haletos de N-acetonil-N,N-dimetilglicinas

Apesar de existirem poucos dados de r.m.n. de ¹H de compostos similares na literatura (Strzalko, Pouet e Simonnin, 1976; Hart e Ford, 1974; Simeral e Maciel, 1974) a atribuição dos mesmos não foi difícil, pois os deslocamentos químicos de uma maneira geral coincidem com os valores tabelados dos livros didáticos. Para as metilas do grupo acetil os valores encontrados giram em torno de 2,06-2,10 ppm, no caso dos prótons do grupo amônio o deslocamento químico está em torno de 3,10-3,49 ppm, os valores dos substituintes Z são compatíveis com os valores tabelados (Pretsch et al, 1983). Já para os grupos metilênicos usou-se cálculos de aditividade (vide *Apêndice C*). Os cálculos dos deslocamentos químicos para esses grupos estão listados na **Tabela 5.1**.

Os cálculos de aditividade efetuados foram considerados satisfatórios, já que os valores variaram em torno de 0,3 ppm (em média) dos valores experimentais para os valores calculados. Para o composto com o substituinte fenil, já sintetizado por nosso grupo (Haydeé, 1982) os valores dos deslocamentos químicos também se mostraram compatíveis.

CAP. V - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

Tabela 5. 1 - Valores calculados e experimentais para os grupos metilênicos vizinhos às carbonilas substituídas.^a (Parikh, 1974)



Substituinte Z	experimental	calculado
OEt	4,77	4,60
	4,70	
	5,02	
OMe	4,60	4,60
	4,64	
OH	3,92	4,84
N(CH ₃) ₂	4,48	4,55
	4,78	
	4,90	
Me ^b	5,22	4,90
Ph	5,60	5,12
	5,89	

^aEm ppm relativo ao TMS, para o D₂O, DMSO e CDCl₃/MeOH 0,01% nesta sequência.

^bCDCl₃/MeOH 0,01%

5.3.1.2 haletos de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-piridínios-5-substituídos

Para os haletos de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-piridínios-5-substituídos usou-se para atribuição a analogia com o deslocamento químico de r.m.n. de ¹H das 5,5-dimetil-2-cicloexen-1-onas, para os grupos vinílicos e metilênicos (Azzaro et al 1978).

CAP. V - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

Como pode ser observado na **Tabela 5.2**, temos os deslocamentos químicos dos prótons vinílicos bem próximos ao de seus análogos.

Tabela 5.2 - Comparação entre os prótons vinílicos de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-piridínios-5-substituídos e os 5,5-dimetil-2-cicloexen-1-onas-3-substituídas.^a

Substituinte Z	1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-piridínios-5-substituídos	5,5-dimetil-2-cicloexen-1-onas-3-substituídas
CH ₃ ^b	6,34–6,12	5,68
Ph ^c	6,88–6,90	6,38
OH	5,13–5,08	5,53–5,08
COOR	6,66	6,76–6,16

^a Em ppm relativo ao TMS (DMSO)

^b DMSO e D₂O

^c DMSO e CDCl₃/CF₃COOH 0,01%

Os grupos amônio exibem deslocamentos químicos similares aos dos sais abertos.

Para a atribuição de sinais do brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-4,5-dimetil-piridínio utilizamos os deslocamentos químicos de 3-metil-2-cicloexen-1-onas e de 2-metil-2-cicloexen-1-onas, e ainda do brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-metil-piridínio, num procedimento semelhante aos dos outros compostos.

5.3.2 Espectros de r.m.n. de ¹³C

Para a aquisição dos espectros de r.m.n. de ¹³C, além dos cuidados usuais tomados na aquisição dos espectros de r.m.n. de ¹H, houve a necessidade de se estar atento a um outro problema: o tempo de relaxação das carbonilas, que por ser grande tornou, por muitas vezes a obtenção dos espectros uma tarefa demorada (cerca de 12h para a obtenção de um

CAP. V - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

simples espectro de carbono-13). Para minimizar este problema, utilizou-se quantidades maiores de amostra (70-100mg por amostra), quando o usual é em torno de 20-30mg (10mmol).

5.3.2.1 haletos de N-acetonil-N,N-dimetilglicinas

Os deslocamentos químicos de r.m.n. de ^{13}C dos haletos de N-acetonil-N,N-dimetilglicinas, aparecem em 5 grupos de sinais: àqueles correspondentes aos carbonos carbonílicos em campo baixo (170-200 ppm relativo ao TMS), facilmente atribuídos devido ao seus deslocamentos químicos característicos, os grupos metilênicos ligado ao nitrogênio (61-69 ppm), ao qual será discutido mais adiante, as metilas ligadas ao grupo amônio (cerca de 52 ppm) e por último a metila ligada à carbonila (cerca de 28 ppm) e os substituintes "Z", cujos sinais são bastante característicos

Para a elucidação das estruturas recorreu-se:

- * ao uso de deslocamentos químicos tabelados de r.m.n. de ^{13}C ;
- * de COLOC, HETCOR, SFORD e DEPT;
- * cálculos de aditividade.

Primeiramente, a comparação dos deslocamentos químicos dos compostos obtidos com valores tabelados, permitiu que se tivesse uma visão mais geral da estrutura que estava sendo estudada. O DEPT permitiu-nos também uma melhor diferenciação dos grupos metilênicos em relação ao resto do conjunto. O SFORD também serviu para esta função, principalmente quando o solvente usado era D_2O , e onde o acerto do aparelho para o DEPT se mostrou, por vezes, mais difícil. A técnica COLOC foi usada em 2 ocasiões para a identificação dos haletos de N-acetonil-N,N-dimetilglicina e N-acetonil-N,N-dimetil-

CAP. V - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

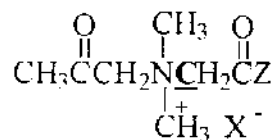
glicinato de etila. Nessas ocasiões, havia dúvidas à respeito de qual grupo metilênico ficava mais próximo da carbonila vizinha ao substituinte. Constatou-se que os grupos metilênicos com carbonilas vizinhas aos substituintes, possuem deslocamento químico de campo mais alto que os outros grupos metilênicos ligados ao grupo acetila, confirmando as previsões feitas inicialmente para estes compostos. Novos experimentos COLOC não foram feitos, devido ao fato de consumirem muito tempo para a sua obtenção e durante este tempo a troca de grupos metilênicos por deutério, era muito frequente, ocasionando dificuldades na aquisição e atribuição do espectro.

Para tanto, para confirmar a atribuição dos haletos de N-acetonil-N,N-dimetilglicinas, lançou-se mão dos cálculos de aditividade. Estes métodos empíricos, têm sido, muitas vezes, criticados, mas para elucidar as estruturas destes compostos, como em nosso caso, mostrou-se ser uma ferramenta bastante útil pois confirmou as estruturas inicialmente propostas para os haletos de N-acetonil-N,N-dimetilglicinas. Convém lembrar que o método utilizado aqui, é uma adaptação do método proposto por Hart e Ford (Hart e Ford, 1974), cujos cálculos para sistemas contendo tetraquilamônios, não incluíam sistemas cetônicos ou contendo substituintes fenílicos, portanto, o que foi feito, na verdade, foi se calcular o efeito do grupo amônio e depois se somar aos deslocamento químicos de sistema cetônicos análogos (vide *Apêndice C*).

Este efeito foi calculado a partir da diferença entre o valor do deslocamento químico do grupo tetrametilamônio (calculado: 55,10; literatura 56,13) (Simeral e Maciel, 1973) (correlacionado a partir do 2,2-dimetil-propano) e o alceno correspondente. Os resultados dos cálculos estão devidamente expostos na **Tabela 5.3** (cálculos no *Apêndice C*).

CAP. V - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

Tabela 5. 3 - Valores calculados e experimentais para os grupos metilênicos



Substituinte Z	experimental	calculado ^a
OII ^b	63,99	58,85
OMe	61,37	58,73
	61,52	
OEt	64,58	58,36
	61,53	
	61,33	
N(CH ₃) ₂	60,76	57,36
	61,10	
	61,35	
Me	67,62	68,16
	68,48	
Ph	66,13	64,56
	66,15	

^a Hart e Ford, 1974

^bRecalculado para o solvente CDCl₃/TMS

5.3.2.2 haletos de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-piridínio-5-substituído

Para as atribuições de r.m.n. de ¹³C dos haletos de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-piridínios-5-substituídos, a exemplo das atribuições de r.m.n. de ¹H, usou-se a mesma

CAP. V - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

analogia com os deslocamentos químicos de r.m.n. de ^{13}C com as 5,5-dimetil-2-cicloexen-1-onas substituídas correspondentes (Azzaro et al., 1978).

Como se pode ver nas tabelas de deslocamentos químicos de r.m.n. de ^{13}C do *Apêndice C*, os grupos carbonílicos dos compostos sintetizados nesta Tese, apresentaram um deslocamento químico em torno de 180-200 ppm, no entanto, nos trabalhos de Azzaro et al para as 2-cicloexen-1-onas, com substituintes análogos aos nossos compostos o deslocamento para estas carbonilas gira em torno de 199,34-200,10 ppm (Azzaro et al, 1978, Torri e Azzaro, 1974). Por que haveria uma variação tão grande de deslocamentos químicos entre as carbonilas destes compostos, já que eles possuem estruturas similares? O fato é que, apesar das semelhanças estruturais entre os mesmos, na verdade, houve algumas diferenças no tratamento das amostras, que ajudam a explicar o fato. Para Azzaro, o fato de suas amostras poderem ter sido solúveis em clorofórmio deuterado, minimizaram as possíveis interações entre amostra/solvente já este é um solvente que interage pouco com a amostra. Porém, nos compostos sintetizados nesta Tese, este foi um fato que não pôde ser evitado já que as amostras se mostraram ser mais solúveis em solventes como D_2O e DMSO.

No entanto, isto, de maneira alguma mostrou ser uma desvantagem, pois permitiu-nos a detecção de alguns aspectos interessantes da interação solvente/amostra. Um exemplo particularmente interessante é aquele que podemos observar no comportamento dos deslocamentos químicos do brometo de 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio. Quando se usou pela primeira vez D_2O para a obtenção dos espectros, notamos claramente a presença de um equilíbrio ceto-enólico. Já ao usarmos DMSO (o intuito inicial, na verdade, era a obtenção de um melhor espectro, sem as trocas usuais do grupo metilênico por deutério),

CAP. V - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

constatou-se que a obtenção de um espectro totalmente simétrico e na forma enólica, de onde se chegou a conclusão que o solvente favorece a essa forma.

Voltando, se verificarmos os deslocamentos químicos das carbonilas de outros sais de piridínio, sem contar com deslocamento químico do brometo de 1,1-dimetil-3,5-dicetopiperidínio, notamos que esses deslocamentos variam dentro da faixa de 187,49-190,4 ppm que são valores bem mais razoáveis em comparação com as 5,5-dimetil-2-ciclohexen-1-onas.

Para justificar os deslocamentos químicos das carbonilas dos haletos de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-piridínios-5-substituídos, basta lembrar que, dentro de um sistema saturado o oxigênio diminui a densidade eletrônica do carbono diretamente ligado a ele, porém quando ligado à sistemas conjugados, o efeito retirador de elétrons exercido pelo oxigênio é compensado pela deslocalização fazendo com que as carbonilas exibam um deslocamento químico para campo mais alto, e o carbono-3 seja mais desblindado que o carbono-2. (Figura 5.12) (Torri e Azzaro, 1974; Stothers, 1972)

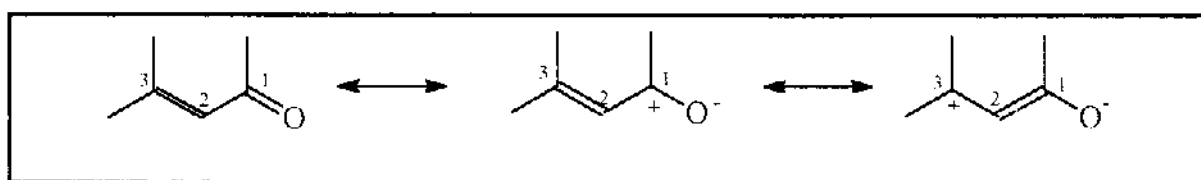


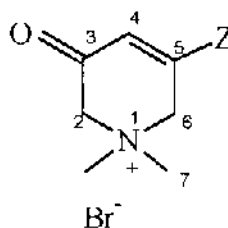
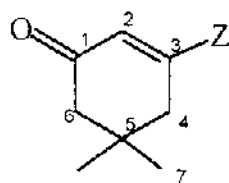
Figura 5. 12 - Conjugação de um sistema α,β-insaturado.

Tal tendência foi verificada para os deslocamentos químicos dos compostos sintetizados para esta Tese, como pode ser verificada na Tabela 5.4. Por este motivo é que podemos justificar a similaridade dos deslocamentos químicos dos carbonos dos sistemas conjugados dos dois compostos. Mesmo com a introdução de uma metila no carbono vinílico do sistema, notou-se que não há uma maior diferença no deslocamento químico, pois a variação de deslocamentos entre o haleto de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-metil-

CAP. V - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

piridínio e o haleto de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-4,5-dimetil-piridínio é de apenas 5 ppm, isto é, uma participação muito pequena do efeito indutivo da metila no sistema conjugado. (Torri e Azzaro, 1974).

Tabela 5.4 - Deslocamentos químicos dos carbonos do sistema conjugado das 5,5-dimetil-2-cicloexen-1-onas^a e haleto de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-piridínios-5-substituídos^b (Azzaro et al, 1978; Torri e Azzaro, 1974)



Substituinte	cicloexenonas			Substituinte	sais de piridínio		
	C ₁	C ₂	C ₃		C ₃	C ₄	C ₅
Me	199,78	125,62	160,22	Me	187,71	123,55	155,54
2-Me ^c	190,3	128,7	156,3	4,5-dimetil	187,49	129,15	147,64
3-Me ^c	190,5	135,4	144,7				
Ph	199,62	124,37	157,41				
OFt	199,34	101,54	176,21	Ph	188,09	121,58	151,11
—	—	—	—	OH	179,32	98,56	179,32
CO ₂ CH ₃	200,10	132,29	146,65	OMs ^d	186,35	126,22	149,71
				COOH	190,48	124,73	152,30

^a Em CDCl₃/TMS

^b DMSO

^c 2-cicloexen-1-ona (sem os grupos metilas no C-5)

^d D₂O

Torri e Azzaro propuseram para as 2-cicloexen-1-onas duas formas conformacionais

(Figura 5. 13).

CAP. V - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

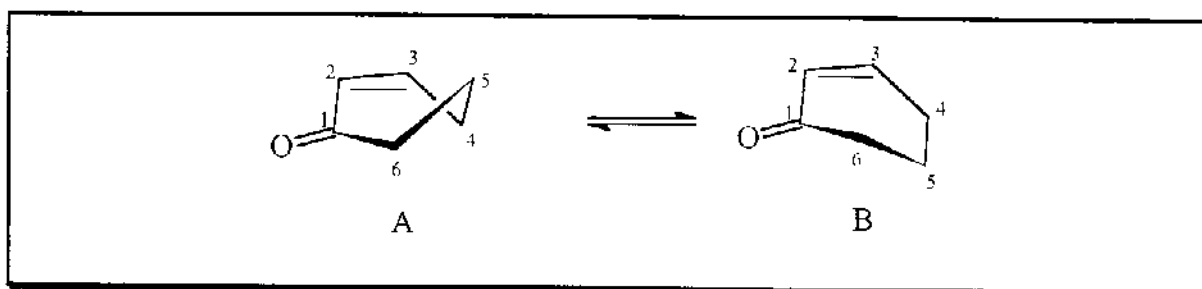


Figura 5.13 - Duas conformações possíveis para as 2-cicloexen-1-onas. (Torri e Azzaro, 1974)

Onde os deslocamentos químicos dos carbonos dependem das populações dos confôrmeros A e B. Se as duas formas têm energia semelhantes a interconversão é rápida. Levando-se em conta que se tivermos um sistema s-trans, que é planar, os carbonos que se movimentam na 2-cicloexen-1-ona são os carbonos C-4, C-5 e C-6. (Torri e Azzaro, 1974)

Se levarmos em conta que, nos haletos de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-piridínios-5-substituídos, o grupo amônio está no lugar do C-5, e que os carbonos pertencentes ao sistema vinílico, também são planares, chegamos a conclusão que a interconversão do grupo dimetilamino é rápida também, pois o deslocamento químico das duas metilas ligadas a este grupo exibem um sinal único que varia de 52,02-54,74, caso fosse lenta, certamente haveria a diferenciação das duas metilas (Figura 5.14).

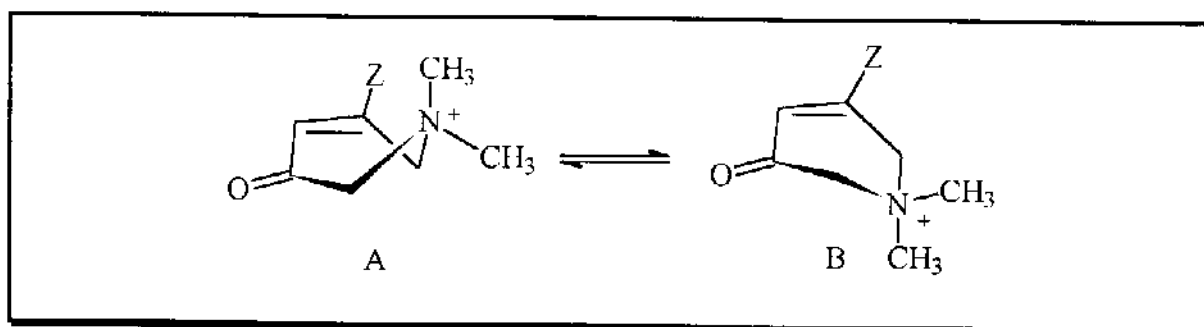


Figura 5.14 - Duas possíveis conformações para os sais de piridínio

CAP. V - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

Para o espectro do haleto de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-4,5-dimetil-piridínio, usamos os deslocamentos químicos das 5,5-dimetil-2-cicloexen-1-onas com substituintes metílicos nas posições 2 e 3.

Ao se observar as **Tabelas 5.5 e 5.6**, a seguir, pudemos notar uma certa constância nos valores dos efeitos de grupo amônio sobre os grupos metilênicos vizinhos à carbonila, o que confirmou a atribuição inicialmente proposta para estes grupos. Onde o efeito mostrou valores diferenciados foi considerado como sendo o de grupos metilênicos vizinhos ao carbono substituído. Paralelamente, foi efetuado o cálculo de Hart e Ford, que apesar de não ter sido criado para sistemas cíclicos, surpreendentemente, apresentou resultados razoáveis para os carbonos metilênicos próximos ao substituinte. Porém, para os carbonos metilênicos vizinhos à carbonila estes resultados já não se mostraram tão bons, o que era esperado.

Para os cálculos de r.m.n. de ^{13}C dos haletos de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-piridínios utilizou-se a **Tabela C.6** (*Apêndice C*), e a **Equação 7** abaixo:

$$\delta_c = A\delta_{c(k)} - B \quad (7)$$

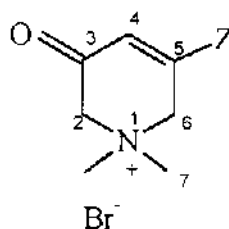
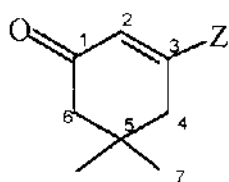
onde A e B são constantes tabcladas e C (k) é deslocamento químico do alcano análogo correspondente. Por exemplo, o ion tetraetilamônio é correlacionado com o 3,3-dietilpentano. Na tabela, α refere-se ao carbono diretamente ligado ao nitrogênio.

O cálculo foi feito de maneira mais simples do que os haletos de N-acetonil-N,N-dimetilglicinas, pois ao contrário deste último, as 5,5-dimetil-2-cicloexen-1-onas são bastante parecidas, em termos de esqueleto estrutural, com os haletos de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-piridínios. Por este motivo, foi feito uma aplicação direta dos cálculos de aditividade de Hart e Ford, em ambos os carbonos metilênicos. O cálculo não foi feito para

CAP. V - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

o cloreto de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-metil piridínio, porque não existe na literatura dados de r.m.n. de ^{13}C para 2-cicloexen-1-onas mesiladas.

Tabela 5. 5 - Deslocamentos químicos dos grupos metilênicos de cicloexenonas e sais de piridínio.
(Azzaro et al, 1978, Torri e Azzaro, 1974)



cicloexenonas			sais de piridínio				
Substituinte Z	R ₃ CH ₂ CZ	R ₃ CH ₂ CO	Substituinte Z	R ₃ NCH ₂ CZ		R ₃ NCH ₂ CO	
	exp.	exp.		exp.	calc.	exp.	calc.
Me	45,35	50,85	Me	62,39	66,77	65,32	71,44
				(59,78)		(62,71)	
Ph	42,23	50,90	4,5- dimetil	63,04	66,77	65,28	71,44
				(60,43)		(62,67)	
OEt	43,04	50,83	Ph	60,19	64,12	65,57	71,48
				(57,58)		(62,96)	
CO ₂ CH ₃	38,83	51,43	OH	64,02	64,81	64,02	71,42
				(61,42) ^a		(61,42)	
				OMs	63,22		68,40
CO ₂ H	38,83	51,43	CO ₂ H	65,69	63,19	66,59	72,84
				(63,08)		(63,98)	

^aOs valores entre parentêses foram calculados a partir da equação:

$$^b \delta_{\text{CDCl}_3} = \delta_{\text{DMSO}} - 2,61$$

CAP. V - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

No caso dos grupos metilênicos ligados próximo à carbonila, verificou-se que os valores dos efeitos dos grupos amônio eram próximos, e que os grupos metilênicos próximos ao substituinte possuíam valores variáveis (Tabela 5.6). Os valores dos efeitos foram calculados através da seguinte relação (Equação 6):

$$\delta_{\text{N}(\text{CH}_3)} = \delta_{\text{CH}_2(\text{piridínios})} - \delta_{\text{CH}_2(\text{cicloexenonas})} \quad (6)$$

Com essa relação, obtivemos o efeito do grupo amônio nos grupos metilênicos dos dois compostos.

Tabela 5. 6 - Efeitos do grupo amônio e dos substituintes nos carbonos metilênicos.

Substituinte	R ₃ NCH ₂ CZ	R ₃ NCH ₂ CO
OH	18,38	10,59
Me	14,43	11,86
4,5-dimetil ^a	17,69	14,38
Ph	15,35	12,06
COOH	24,25	12,55

^a calculado a partir do 3-metil-2-cicloexen-1-ona

De uma maneira geral, se observamos os deslocamentos químicos dos grupos metilênicos dos dois compostos, vemos que os grupos amônio fazem com que haja uma “desblindagem” de tais grupos com relação aos sais de piridínio. Tal efeito é esperado, pois núcleos com carga positiva exercem este efeito. A variação nesses valores fica por conta do efeito que cada substituinte exerce no grupo metilênico correspondente. No caso dos grupos metilênicos vizinhos às carbonilas a variação permanece constante. Nos grupos metilênicos vizinhos aos substituintes, grupos doadores de elétrons como a hidroxila, fenila e metila (os dois primeiros por ressonância, o último por efeito indutivo) tendem a reduzir

CAP. V - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

o efeito indutivo exercido pelo grupo amônio. Já um grupo retirador de elétrons como o carbóxi, tendem a reforçar este efeito.

Conclusões

Os resultados deste trabalho, discutidos nos itens anteriores, foram aqui resumidos, visando fornecer uma visão sucinta das principais observações e conclusões obtidas.

Analisando a Tese como um todo, podemos concluir que a grande maioria dos objetivos foi alcançada satisfatoriamente.

Um dos objetivos foi a síntese dos haletos de N-acetonil-N,N-dimetilglicinas e dos haletos de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-piridínios-5-substituídos, usando rotas sintéticas que envolvem reações usuais de laboratório, sem a necessidade de autoclave, altas temperaturas etc. Grande parte dos compostos foi preparada através de adaptações de métodos sintéticos da literatura e com bons rendimentos. Em alguns casos o rendimento foi prejudicado devido à necessidade de purificações adicionais, principalmente por se usar recristalização. A caracterização físico-química dos compostos sintetizados foi feita através de ponto de fusão c/ou ebulição, r.m.n. de ^{13}C e r.m.n. de ^1H , IV e análise elementar, quando necessária.

Embora alguns derivados dos haletos de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-piridínios-5-substituídos não terem sido obtidos por problemas já discutidos anteriormente, as reações nos deram um melhor entendimento de onde a rota poderá ser aperfeiçoada para futuros trabalhos.

Outro objetivo alcançado satisfatoriamente foi com relação a atribuição dos sinais de r.m.n. de ^{13}C dos compostos obtidos nesta Tese. Com a obtenção de mais compostos

CAP. V - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

com substituintes diferentes, poderão ser feitos alguns outros estudos mais aprofundados com relação a efeito dos substituintes nos deslocamentos químicos. Para a atribuição dos sinais de r.m.n. dos compostos obtidos nesta Tese, utilizamos os parâmetros empíricos de aditividade e comparação com compostos análogos da literatura.

Com esses dados chegamos as seguintes conclusões:

- * pelos deslocamentos químicos apresentados os carbonos pertencentes ao sistema conjugado dos sais de piridínio, estes não sofrem efeitos pronunciados com a presença de um grupo amônio na molécula;
- * o efeito do grupo amônio se faz mais presente nos grupos metilênicos vizinhos (posição α) tanto nos sais de piridínio, como nos sais de amônio abertos;
- * os deslocamentos químicos dos grupos dimetilamino nas duas séries estudadas possuem sinais únicos devido à rápida interconversão dos confôrmeros.

Finalizando, a síntese de compostos com sais de amônio quaternários em sua estrutura, é bem pouco estudada na literatura de uma maneira geral, devido, talvez, à problemas similares aos já comentados nesta Tese. Porém, nosso grupo têm tentado desenvolver alternativas viáveis para se obter estes compostos, já que além de ser um esqueleto estrutural de grande importância na obtenção da piridostigmina, esta poderá vir uma rota mais simples de obtenção de compostos com este esqueleto.

CAPÍTULO 6
"PARTE EXPERIMENTAL"

PARTE EXPERIMENTAL

6.1 Instrumentação Geral

Ponto de fusão - Microquímica, Modelo MQAPF - 301;

Espectros de infravermelho - Perkin Elmer 1600 FTIR;

Evaporador rotativo Büchi 461;

Balança Analítica - CG - Libror 210;

Balança eletrônica digital - CG modelo Libror EL-600;

HPLC - Waters 600 E System Controller

* fluxo: 2,0 ml/min

* $\lambda = 205 \text{ nm}$

* detector: u.v.

* coluna: C₁₈ Bondapak

* fase móvel: MeOH:Água (90:10)

MeOH:Água (70:30)

* número de injeções: 8

HPLC - Varian 9050/9010

* fluxo: 1,0 ml/min

* $\lambda = 254,24 \text{ nm}$

* detector: u.v.

* coluna: MCH 10

* fase móvel: MeOH

MeOH: Água (90:10)

* número de injeções: 8

6.2. Espectros de Ressonância Magnética Nuclear

6.2.1 *Espectros de r.m.n. de ^1H*

Os espectros de r.m.n. de ^1H foram determinados em um espectrômetro Bruker modelo AC 300/P e Varian modelo Gemini-300 em condições usuais. Erro nos valores de Δ : $\pm 0,02$ ppm.

6.2.2 *Espectros de r.m.n. de ^{13}C*

Os espectros de r.m.n. de ^{13}C foram determinados em espectrômetro Varian modelo Gemini-300 e Bruker AC 300/P. As características essenciais e as condições típicas de trabalho foram:

Gemini-300

- * frequência: 75,5 MHz;
- * lock interno: tubo capilar contendo D_2O ;
- * temperatura : 21°C;
- * velocidade de rotação da amostra: 20 rps;
- * tubo de amostra: diâmetro externo de 5mm;

CAP. VI - PARTE EXPERIMENTAL

- * ângulo de pulso: 44°;
- * largura de varredura: 18761,7 Hz;
- * intervalo adicional entre dois pulsos consecutivos: zero;
- * tempo de aquisição: 0,8 s
- * número de transientes acumulados: 256 -1921;
- * número de pontos de dados: 32000
- * erro médio nos valores de δ : $\pm 0,1$ ppm.

Bruker Ac 300 P

- * frequência : 75,5 MHz;
- * lock interno: tubo capilar contendo D₂O;
- * temperatura: 24°C;
- * velocidade de rotação da amostra: 20 rps;
- * tubo de amostra: diâmetro externo de 5 mm;
- * largura de varredura: 18518,5 Hz
- * modo: transformada de Fourier;
- * ângulo do pulso: 45°;
- * intervalo adicional entre dois pulsos consecutivos: 5s;
- * tempo de aquisição: 0,8 s;
- * número de transientes acumulados: 256-1921;
- * número de pontos dados: 64 K;
- * erro médio nos valores de d : $\pm 0,565$ ppm.

CAP. VI - PARTE EXPERIMENTAL

6.3. Preparação de Amostras

As amostras utilizadas na determinação dos espectros de r.m.n. foram preparadas conforme está descrito abaixo, dependendo do núcleo em observação e do composto em estudo.

• *r.m.n. de ^1H*

solventes: D_2O ; DMSO; CDCl_3 em 1% (v/v) de TMS e 0,01% (v/v) de MeOH;

substrato: ca. 1M.

• *r.m.n. de ^{13}C*

solventes: D_2O ; DMSO; CDCl_3 em 1% (v/v) de TMS e 0,01% (v/v) de MeOH;

D_2O com capilar de CCl_4/TMS ;

substrato: ca. 1M.

6.4. Solventes

Nas sínteses dos compostos foram utilizados solventes de qualidade técnica ou p.a., purificados segundo procedimentos usuais.

6.5. Compostos purificados ou Sintetizados

6.5.1 *Reagentes Sintetizados*

Dimetilaminoacetona (Freire, 1982)

Adicionou-se uma solução de 3,6g de monocloroacetona (2,2 ml; 80 mmol) em 8,0 ml de éter seco, sobre uma solução de dimetilamina (5,0 ml; 400 mmol) em 75 ml

CAP. VI - PARTE EXPERIMENTAL

de éter seco, sob agitação constante e banho de gelo. Deixou-se, então, a mistura reacional em repouso no freezer por mais 3 dias. Formou-se um precipitado de cloridrato de dimetilamina, que foi filtrado e posteriormente lavado em éter seco. Combinou-se as duas porções etéreas, secou-se com sulfato de magnésio anidro e por fim, evaporou-se o solvente no evaporador rotativo. Destilou-se o resíduo, obtendo-se 3,2g (40%) p.e. 42°C/30 mmHg de dimetilaminoacetona.

r.m.n. de ^1H : δ (CCl_4/TMS): 2,93 (2H, s, $\text{NCH}_2\text{-CO}$), 2,23 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{-N}$), 2,09 (3H, s, CH_3CO)

i.v. (filme): $\text{vc}=\text{o}$ 1720 cm^{-1}

Cloreto de benziltriethylamônio (Ross e Finkelstein, 1957)

Refluxou-se 1,3g de cloreto de benzila (10mmol) e 1,0g de trietilamina (10mmol) em 6,0 ml de acetona por 24h. Filtrou-se e lavou-se o produto bruto em acetona. Recristalizou-se o produto em benzeno/etanol, obteve-se 1,7g (75%) p.f. 188°C de cloreto de benziltriethylaminônio.

r.m.n. de ^1H : δ (CDCl_3/TMS) 7,25 (5H, m, Ar) 4,9 (2H, s, CH_2Ph) 3,4 (9H, q, CH_3) 1,5 (6H, t, NCH_2)

i.v. (KBr): $\text{vc}=\text{c}$ (Ar) 1611, 1483 cm^{-1}

Ar. mono-subst. 756,2 e 712,3 cm^{-1}

CAP. VI - PARTE EXPERIMENTAL

6.5.2 α - bromoderivados

Bromoacetona (Catch et al, 1948)

Adicionou-se 4,79g de bromo (1,54 ml; 30 mmol) sobre uma solução contendo 3,53g de acetona (4,46 ml; 10 mmol), 9,0 ml de água e 1,22g de clorato de potássio. Elevou-se a temperatura da mistura inicialmente a 50°C e depois, durante a adição, manteve-se a mesma em torno de 35-40°C. Após a adição estar completa, esperou-se a decantação do óleo formado que foi lavado com uma solução aquosa de óxido de magnésio saturada. Fez-se uma extração com água e secagem com cloreto de cálcio anidro. Destilou-se o óleo residual e obteve-se 2,24 g (40%) p.e. 66°C/40 mmHg de bromoacetona.

r.m.n. de ^1H : δ (CCl_4/TMS) 3,7 (2H, s, CH_2Br), 2,3 (3H, s, CH_3CO)

1-Bromo-2-butanona (Zav'yalov et al, 1989)

À uma solução contendo 2,3 ml de 2-butanona (1,85g; 25,6 mmol), 2,5g de uréia (4,17 mmol) e 10 ml de ácido acético, sob agitação constante e banho de gelo, adicionou-se 1,4 ml de bromo (2,2g; 2,75 mmol). Manteve-se a temperatura da mistura em torno de 20°C, até a descoloração da mesma. Diluiu-se essa mistura em água, e em seguida, extraiu-se a mesma com diclorometano, lavou-se o extrato com uma solução de carbonato de sódio saturada e secou-se com sulfato de magnésio. Evaporou-se o solvente e destilou-se o produto (60°C/30 mmHg) obtendo-se uma mistura de 2,75g de 1-Bromo-2-butanona (95%) e 3-Bromo-2-butanona (5%).

CAP. VI - PARTE EXPERIMENTAL

r.m.n. de ^1H : δ (CCl_4/TMS)

1-Bromo-2-butanona 3,93 (2H, s, CH_2Br) 2,68 (2H, q, CH_2CO) 1,11 (3H, t, CH_3)

3-Bromo-2-butanona 4,43 (1H, q, CHBr) 2,37 (3H, s, CH_3) 1,74 (3H, d, CH_3)

N,N-Dimetil- α -bromoacetamida (Martins, 1982)

Adicionou-se sobre uma solução de 15,7g de brometo de bromoacetila (80 mmol) em 75 ml de éter etílico, uma solução de 7,0g de dimetilamina (10,0 ml; 200 mmol) dissolvida em 20 ml de éter, sob agitação constante e banho de gelo seco e acetona, durante 6h, havendo, durante este período, a precipitação de brometo de dimetilamina. Manteve-se a mistura reacional em geladeira por mais 3 dias para que se completasse a precipitação. Em seguida, filtrou-se o precipitado e lavou-se com éter seco. Secou-se a fração etérea com sulfato de magnésio. Feito isto, evaporou-se o éter em evaporador rotatório e procedeu-se a destilação do líquido residual obtendo-se 2,8g (22%) a $70^\circ\text{C}/0,75\text{mmHg}$ de N,N-dimetil- α -bromoacetamida.

r.m.n. de ^1H : δ (CCl_4/TMS): 3,78 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-}\alpha$), 3,12 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-N}$), 2,94 (3H, s, CH_3N)

i.v. (filme): $\nu_{\text{C=O}}$ 1646 cm^{-1}

6.5.3 haletos de N-acetonil-N,N-dimetilglicinas

Brometo de N-acetonil-N,N-dimetil-glicinato de etila (1) (Freire, 1982; Dennis et al 1976)

Adicionou-se uma solução de 1,65 g de bromoacetato de etila (10 mmol) em 5,0 ml de éter sobre uma solução etérea de 1,0g de dimetilaminoacetona (10 mmol). Manteve-se a temperatura do banho em torno de 0°C e agitação constante durante 6h. Em

CAP. VI - PARTE EXPERIMENTAL

seguida, deixou-se a mistura reacional em repouso por 3 dias no freezer. Formaram-se cristais brancos que foram filtrados em funil de Buchner e depois lavados com éter seco. Recristalizou-se o produto obtido em etanol/éter. Obteve-se 2,31g (87%) do produto desejado. p.f. 118°C.

Análise Elementar (calculado % C 40,31 H 6,76 N 5,22)

(encontrado % C 40,67 H 6,89 N 5,22)

r.m.n. de ^1H : δ (CDCl_3/TMS) 5,59 (2H, s, $\text{NCH}_2\text{COCH}_3$) 5,02 (2H, s, $\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$) 4,26 (2H, q, OCH_2) 3,76 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) 2,31 (3H, s, CH_3) 1,31 (3H, t, CH_3CH_2)

i.v. (KBr): $\nu_{\text{C=O}}$ (COOEt) 1750 cm^{-1}

$\nu_{\text{C=O}}$ 1733 cm^{-1}

Brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicinato de metila (2)

1,53g de bromoacetato de metila (10 mmol) em 5,0 ml de éter, 1,0g de dimetilaminoacetona (10 mmol) em 15 ml de éter. Seguiu-se o mesmo procedimento descrito para o brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicinato de etila. Obteve-se 1,08 g (60%) do produto. p.f. 74-77°C.

Análise Elementar (calculado % C 37,81 H 6,34 N 5,51)

(encontrado % C 37,0 H 6,67 N 5,27)

r.m.n. de ^1H : δ (CDCl_3/TMS) 4,61 (2H, s, $\text{NCH}_2\text{COCH}_3$) 4,57 (2H, s, $\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$) 3,62 (3H, s, OCH_3) 3,21 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) 2,05 (3H, s, CH_3)

i.v. (filme): $\nu_{\text{C=O}}$ (COOMe) 1749 cm^{-1}

$\nu_{\text{C=O}}$ 1732 cm^{-1}

CAP. VI - PARTE EXPERIMENTAL

Brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicina(3)

Colocou-se 0,06g de brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicinato de etila (2,2 mol) em solução em 5,0 ml de solução de NaOH (2M). Manteve-se a temperatura do banho em torno de -20°C , sob agitação constante durante 5h. Neutralizou-se a mistura reacional com uma solução de HBr 50%. Formou-se um precipitado que foi recristalizado em etanol/éter. Obteve-se 0,02g (54%) p.f. $309-310^{\circ}\text{C}$.

r.m.n. de ^1H : δ ($\text{D}_2\text{O}/\text{CCl}_4/\text{TMS}$) 4,60 (2H, s, CH_2CO) 3,92 (2H, s, CH_2CO_2) 3,10 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) 2,01 (2H, s, CH_3CO)

i.v. (filme): $\nu_{\text{C=O}}$ (ácido) 1730 cm^{-1}

$\nu_{\text{C=O}}$ 1630 cm^{-1}

Brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicinamida(4)

0,5 g de dimetil- α -bromoacetamida (3 mmol) em 5,0 ml de éter, 0,3g de dimetilaminoacetona (3 mmol) em 15 ml de éter. Manteve-se a temperatura em torno de -40°C . Utilizou-se o mesmo procedimento descrito para o brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicinato de etila. Obteve-se 0,4g (50%) p.f. $132-134^{\circ}\text{C}$.

Análise Elementar (calculado % C 40,46 H 7,17 N 10,48)

(observado % C 40,19 H 7,81 N 10,08)

r.m.n. de ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{MeOH}/\text{TMS}$): δ 5,17 (2H, s, $\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$) 4,90 (2H, s, CH_2COCH_3) 3,25 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) 2,96 (3H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)$ syn) 2,81 (3H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)$ anti) 2,13 (3H, s, CH_3)

i.v. (filme): $\nu_{\text{C=O}}$ 1731 cm^{-1}

$\nu_{\text{C=O}}$ (amida) 1656 cm^{-1}

CAP. VI - PARTE EXPERIMENTAL

Brometo de N-acetonil-N,N-dimetilaminoacetona(5)

1,53g de bromoacetona (10 mmol) em 5,0 ml de éter, 1,0g de dimetilaminoacetona (10 mmol) em 15 ml de éter. Manteve-se a temperatura do banho em torno de -40°C . Em seguida, fez-se o mesmo procedimento descrito para o brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicinato de etila. Obteve-se 1,8g (82%) p.f. $142-146^{\circ}\text{C}$.

Análise Elementar (calculado % C 40,35 H 6,77 N 5,88)

(observado % C 40,72 H 6,52 N 5,90)

r.m.n. de ^1H : δ ($\text{CDCl}_3/\text{MeOH}/\text{TMS}$) 5,22 (4H, s, CH_2CO) 3,42 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) 2,29 (3H, s, CH_3)

i.v. (nujol): $\text{vc}=\text{o}$ 1738 cm^{-1}

Brometo de N-acetonil-N,N-dimetil-N-fenacil-amônio(6)

2,0g de brometo de fenacila (10 mmol) em 5,0 ml de éter, 1,02g de dimetilaminoacetona (10 mmol) em 13 ml de éter. O mesmo procedimento descrito no brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicinato de etila. Recristalização em metanol/éter. Obteve-se 2,56g (84%) p.f. $156-157^{\circ}\text{C}$.

r.m.n. de ^1H : δ ($\text{CDCl}_3/\text{MeOH}/\text{TMS}$) 8,02 (2H, m Ar) 7,48 (2H, m Ar) 7,51 (2H, m Ar) 5,89 (2H, s, CH_2COAr) 5,54 (2H, s, CH_2COAc) 3,47 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) 2,29 (3H, s, CH_3CO)

i.v. (nujol): $\text{vc}=\text{o}$ (Alq) 1726 cm^{-1}

$\text{vc}=\text{o}$ (Ar) 1694 cm^{-1}

Brometo de N-acetonil-N,N-dimetil-brometo de glicirila(7)

2,0 g de brometo de bromoacetila (10mmol) em 5,0 ml de éter, 1,0g de dimetilaminoacetona (10mmol) em 15 ml de éter. Manteve-se a temperatura do banho em torno de -20°C . Em seguida, o mesmo procedimento usado para os anteriores, porém o produto se decompôs muito rápido para uma boa identificação.

6.5.3 haletos de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-piridínios-5-substituídos

Brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-fenil-piridínio(8)

Adicionou-se 5,0 ml de uma solução de NaOH (2M) sobre 2,0g de brometo de N-acetonil-N,N-dimetil-N-fenacilamônio (7 mmol). Manteve-se essa mistura reacional a 0°C , sob agitação constante até o aparecimento de uma cor azul intensa. Em seguida, neutralizou-se a mistura com HBr 50%. Formou-se um precipitado amarelo, que foi filtrado à vácuo em um funil de Buchner. Recristalizou-se em etanol/éter obtendo-se 1,2g (64%) do sal cíclico. p.f. 204°C .

r.m.n. de ^1H : δ (DMSO) 7,82 (2H, m Ar) 7,58 (2H, m Ar) 7,55 (1H, m Ar), 6,88 (1H, s, olefínico) 5,13 (2H, s, NCH_2CAr) 4,48 (2H, s, NCH_2CO) 3,42 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$)

i.v. (nujol): $\nu_{\text{C=O}}$ (α,β insat) 1659 cm^{-1}

$\nu_{\text{C=O}}$ 1653, 1572 cm^{-1}

CAP. VI - PARTE EXPERIMENTAL

Brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-metil-piridínio(9)

2,0g de brometo de N-acetonil-N,N-dimetilamino-acetona (8 mmol). O mesmo procedimento do brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-fenil-piridínio. Recristalização em n-butanol. Obteve-se 1,3 g (70 %). p.f. 84-89⁰C.

Análise Elementar (calculado % C 43,65 H 6,41 N 6,36)

(encontrado % C 43,46 H 6,05 N 6,06)

r.m.n. de ¹H: δ (DMSO) 6,34 (1H, s, olefínico) 4,64 (2H, s, COCH₂N) 4,46 (2H, s, NCH₂CCH₃) 3,38 (6H, s, N(CH₃)₂) 2,10 (3H, s, CH₃)

i.v. (nujol) ν_{c=O} (α,β insat) 1685 e 1638 cm⁻¹.

Brometo de 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio(10) (Gustafsson, 1937)

Adicionou-se uma solução de 1,5g (5,6mmol) de brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicinato de etila dissolvido em 40 ml de etanol quente em uma outra solução de 1,2 g de sódio metálico (50 mmol) em 25 ml de etanol. Formou-se um precipitado, que após o resfriamento foi filtrado. Neutralizou-se a solução restante com HBr/Etanol 1:1 evaporou-se o solvente até se obter um óleo alaranjado. Recristalizou-se o óleo em etanol. Juntou-se o precipitado e o produto recristalizado, obtendo-se 1,0g (68%) do brometo de 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio. p.f. 191-193⁰C.

r.m.n de ¹H: δ (DMSO) 5,13 (1H, s, olefínico) 4,02 (4H, s, CH₂) 3,24 (6H, s, N(CH₃)₂)

i.v.(nujol): ν_{c=O} (α,β insat) 1727,8 e 1629,1 cm⁻¹

ν_{c=C} 1546 cm⁻¹

CAP. VI - PARTE EXPERIMENTAL.

Brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-carboxi-piridínio(11)

2,0g de bromopiruvato de etila (10mmol) em 5,0 ml de éter em 1,0g de dimetilaminoacetona (10 mmol). O mesmo procedimento descrito para o brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-4,5-dimetil-piridínio. Obteve-se 2,0g (78%) p.f. 204-208^oC
r.m.n. de ¹H: δ (DMSO) 6,66 (1H, s, olefínico) 4,74(2H, s, CH₂N) 4,56 (2H, s, CII₂CO) 3,40 (6H, s, N(CH₃)₂)
i.v (Nujol) νc=o (α,β insat) 1637 cm⁻¹

Brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-4,5-dimetil-piridínio(12)

Adicionou-se uma solução de 1,5g de 1-Bromo-2-butanona (10 mmol) em 5,0 ml de éter sobre uma solução de 1,0g de dimetilaminoacetona (4,5 mmol) em 15 ml de éter. Manteve-se a temperatura do banho em torno de 0^oC e agitação constante durante 6h. Deixou-se a mistura reacional em repouso no freezer por um dia. Evaporou-se o solvente, e ao óleo formado adicionou-se 2,0 ml de uma solução NaOH (2M), tendo o cuidado de se manter a temperatura da mistura em torno de 0^oC. Em seguida, neutralizou-se a mistura com HBr 50%. Formou-se um precipitado levemente amarelado. Recristalizou-se o mesmo com etanol/éter obtendo-se 1,6g (70%) p.f. 123-126^oC.

Análise Elementar (calculado % C 46,16 H 6,88 N 5,98)

(encontrado % C 45,29 H 6,74 N 5,26)

r.m.n. de ¹H: δ (DMSO) 4,65 (2H, s, NCH₂CO) 4,50 (2H, s, NCH₂CCH₃) 3,47 (6H, s, N(CH₃)₂) 1,96 (3H, s, CH₃(CO)C=C-CH₃) 1,76 (3H, s, CII₃(CO)C=C-CII₃)

i.v. (KBr) νc=o 1728 cm⁻¹

νc=o (α,β insat) 1617 cm⁻¹ e 1639 cm⁻¹

CAP. VI - PARTE EXPERIMENTAL

Cloreto de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-mesil-piridínio(13) (Kowalski e Fields, 1981)

Em 1,0g de brometo de 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio (4,5 mmol), adicionou-se 8,5g (74 mmol) de cloreto de metanosulfonila dissolvido em diclorometano, e em seguida 2,0g (7 mmol) de carbonato de potássio sob agitação constante, por aproximadamente 5h. Após este período, destruiu-se o cloreto de mesila com etanol e evaporou-se o solvente. Lavou-se o sólido formado diversas vezes com acetonitrila. Dissolveu-se o produto formado em água, neutralizou-se o carbonato com HCl diluído e evaporou-se a água. Recristalizou-se em metanol/éter e obteve-se 0,6g (70%) p.f. 304^oC

r.m.n. de ¹H: δ 3,39 (6H, s, N(CH₃)₂) 2,36 (3H, s, SCH₃)

i.v. (KBr) : ν_{C=O} 1652 cm⁻¹

ν_{S=O} 1202 cm⁻¹

Brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-tosil-piridínio(14) (Falorni e Lardicci, 1986)

1,0g de 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio (4,5 mmol) em uma solução de 2 ml de DMF e 3,3ml de piridina, adicionou-se 0,95g de cloreto de p-toluenosulfonila (5 mmol) em pequenas porções durante 10 min, sob banho de gelo e sal e agitação constante. Após a adição, manteve-se a reação sob temperatura ambiente. Depois, gelou-se novamente a mistura, fez-se uma hidrólise com HCl 10%. Extraiu-se a mistura com acetato de etila e depois com éter. Evaporou-se o solventes, porém não o produto não estava em nenhum dos óleos obtidos nessas duas frações. Evaporou-se a água da fração aquosa e tentou-se purificar o óleo preto obtido. Apesar das tentativas de purificação, não se conseguiu purificar o produto.

CAP. VI - PARTE EXPERIMENTAL

Brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-etóxi-piridínio(15) (Gustafsson, 1937; Gannon e House, 1955)

1a. tentativa

Refluxou-se uma mistura de 1,05g de 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio (4,5 mmol), 0,04g de ácido p-toluenosulfônico em 5ml de etanol em 17 ml de benzeno num Dean-Stark. Evaporou-se o solvente e obteve-se um i.v., onde ficou constatado que era o reagente de partida.

2a. tentativa

Dissolveu-se 1,0g de brometo de 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio (4,5mmol) em excesso de etóxido de sódio. Adicionou-se, então, excesso de iodeto de etila e agitou-se por dois dias sob um suave refluxo. Neutralizou-se a mistura reacional em HBr/EtOH 1:1 até a neutralização. Recristalizou-se uma vez em etanol/éter e obteve-se um espectro de i.v. que, no final, demonstrou ser o produto de partida.

Brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-metóxi-piridínio(16) (Gustafsson, 1937; Ikan, 1969; Kowalski e Fields, 1981; Ahuwala e Arora, 1981)

1a. tentativa

Sobre uma solução de 1,3g (56,6 mmol) de sódio metálico em 50 ml de metanol seco, adicionou-se uma suspensão de 3,5g (11,3 mmol) do cloreto de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-metil-piridínio em 30 ml de metanol seco. após 1h de agitação retirou-se uma alíquota da suspensão, neutralizou-se com HBr/EtOH 1:1, evaporou-se o solvente, e obteve-se um espectro de infra-vermelho do sólido resultante, porém só se obteve o

CAP. VI - PARTE EXPERIMENTAL

mesilato de partida. Repetiu-se o mesmo procedimento para 5h, 12h e 24h, porém com resultado idêntico.

2a. tentativa

Dissolveu-se 1,0g de 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio (4,5mmol) em excesso de metóxido de sódio. Adicionou-se, então, excesso de iodeto de metila e agitou-se por dois dias a 40°C. Neutralizou-se a mistura reacional em HBr/EtOH 1:1 até a neutralização. Recristalizou-se uma vez em etanol/éter e obteve-se um espectro de i.v. onde se caracterizou-se a formação do produto desejado. Porém, não se conseguiu obter um produto mais puro para que as análises fossem completadas, apesar de todos os esforços empreendidos neste sentido.

i.v. (nujol): $\nu_{C=C}$ 1615 cm^{-1}

$\nu_{C=O}$ 1639 cm^{-1}

lit.(5,5-dimetil-3-etóxicicloexen-1-ona) i.v.(CHCl_3): $\nu_{C=C}$ 1603 cm^{-1}

(Naganishi e Solomon, 1977)

(CHCl_3) $\nu_{C=O}$ 1642 cm^{-1}

3a. tentativa

Refluxou-se 1,0g de brometo de 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio (4,5 mmol), 0,84g de sulfato de metila (0,6 ml; 6,6 mmol) e 4,0g de carbonato de potássio em 25 ml de acetona seca durante 5h. Evaporou-se o solvente, identificou-se o sal obtido por i.v. e verificou-se que se tratava do produto de partida.

4a. tentativa

CAP. VI - PARTE EXPERIMENTAL

O mesmo procedimento acima só que se usou NaOMe/MeOH no lugar do carbonato de potássio e acetona, também sem resultados positivos.

5a. tentativa

A uma solução preparada com 1,0g de brometo de 1,1-dimetil-3,5-dicetopiperidínio (4,5 mmol), 0,15g de hidróxido de sódio e 0,43g de carbonato de sódio em 5,45 ml de água, adicionou-se com agitação constante 0,84g de sulfato de dimetila (0,6 ml, 6,6 mmol) durante 20 min. a mistura reacional foi refluxada durante 45 min. Neutralizou-se a mistura com HCl 5% e evaporou-se o solvente. Porém, o sólido formado era o reagente de partida.

Brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-propilamino-piridínio(17) (Lida et al, 1982)

1a. tentativa

Refluxou-se uma mistura de 1,0g de brometo de 1,1-dimetil-3,5-dicetopiperidínio (4,5 mmol), 0,27g de propilamina (0,2 ml; 4,6 mmol) em 20 ml de benzeno seco, utilizando-se um Dean-Stark por 3h. Evaporou-se o solvente e verificou-se, por iv, que o produto bruto assim obtido, na verdade era o reagente de partida.

2a. tentativa

Mesmo procedimento do anterior, porém adicionou-se mais 10 ml de metanol seco para a solubilização do reagente de partida, porém, novamente, não se obteve resultados satisfatórios.

Brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-bromo-piridínio(18) (Croosley e Haas, 1903)

1a. tentativa

Refluxou-se 1,6g de brometo de 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio (9 mmol), 5,5 ml de tetracloreto de carbono e 0,85g de tribrometo de fósforo (3mmol) durante 2h. Evaporou-se o solvente, e com o produto bruto obtido, verificou-se por i.v. que se tratava do produto de partida.

2a. tentativa

Refluxou-se 1,6g de brometo de 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio (9 mmol), 30 ml de anidrido acético e 0,85g de tribrometo de fósforo (3mmol) durante 2h. Evaporou-se o solvente, recristalizou-se o produto bruto obtido em etanol/éter, porém só se obteve o reagente de partida.

Cloreto de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-cloro-piridínio(19) (Crossley e Haas, 1903; Kowalski e Fields, 1981; Falorni e Lardicci, 1986)

1a. tentativa

Refluxou-se 2,0g de brometo de 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio (9 mmol), 5,5 ml de tetracloreto de carbono e 0,45g de tricloreto de fósforo (3mmol) durante 2h. Procedimento semelhante ao brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-bromo-piridínio, também com resultados igualmente negativos.

CAP. VI - PARTE EXPERIMENTAL

2a. tentativa

Manteve-se sob agitação uma mistura de 1,0g de cloreto 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-metil-piridínio (3,23 mmol), 1,83g de cloreto de trietil benzil amônio (8,1 mmol), 1,4g de trifluoreto de boro eterato (10 mmol) em 16 ml de diclorometano. Após uma hora de agitação, retirou-se uma alíquota, evaporou-se o solvente, e obteve-se um infravermelho do sólido resultante. Repetiu-se o mesmo procedimento 5h, 12h e 24h, porém em todos os casos recuperou-se o reagente de partida.

3a. tentativa

Refluxou-se 0,5 g de cloreto de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-metil-piridínio (1,88 mmol), 0,88g de cloreto de lítio (2,37 mmol) em 40 ml de DMF seco a 85-90°C durante 8h. Resfriou-se a mistura reacional, hidrolizou-se a mesma com água e evaporou-se o solvente. Com o sólido resultante fez-se um espectro de i.v. donde se concluiu que não houve reação.

4a. tentativa

O mesmo procedimento da anterior, só que se utilizou DMSO seco no lugar da DMF, porém através do i.v., notou-se que não houve reação, isto é, obteve-se somente o reagente de partida.

CAP. VI - PARTE EXPERIMENTAL.

Cloreto de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-acetoxi-piridínio(20) (Oliver et al, 1990)

1a. tentativa

A uma solução de 1,1g de 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio (5 mmol), 2,0g de carbonato de potássio (14,5 mmol) em 10 ml de diclorometano, adicionou-se 0,39g de cloreto de acetila (0,36 ml; 5 mmol) em 5 ml de diclorometano. Adicionou-se a esse óleo um pouco de metanol seco até cessar a evolução de bolhas. Neutralizou-se a solução com HCl diluído. Evaporou-se o solvente. O espectro de infravermelho do óleo formado mostrou que se tratava do reagente de partida.

2a. tentativa

Deixou-se uma mistura de 0,3g de brometo de 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio (1,35 mmol), 4,0 ml de cloreto de acetila e 0,7g de carbonato de potássio (5 mmol) em agitação constante durante 8h. Procedimento igual ao da 2a. tentativa, também sem resultados positivos.

3a. tentativa

Procedimento igual ao da 2a. tentativa, porém, neste caso, usou-se refluxo durante 8h, sem resultados positivos.

4a. tentativa

A uma solução de 1,1g de brometo de 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio (5 mmol), 0,44g de piridina (5,5 mmol) em 10 ml de diclorometano, adicionou-se uma outra solução de 0,39g de cloreto de acetila (0,36 ml; 5 mmol) em 5 ml de diclorometano.

CAP. VI - PARTE EXPERIMENTAL

Depois de uma agitação de 2h, evaporou-se o solvente em evaporador rotativo e filtrou-se o óleo obtido em sílica, passando-se primeiro diclorometano e depois metanol. Depois de evaporados os solventes verificou-se, por i.v., que se tratava do produto de partida.

Cloreto de 1,1-dimetil-2,5,6-triidro-3-ceto-piridínio(21) (Chen et al, 1984)

1a. tentativa

Agitou-se uma suspensão de 0,5g de brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-metil-piridínio (2 mmol), 8,5 ml de etanol e 55 mg de boroidreto de sódio (1,45 mmol) por 2h. Removeu-se o etanol sob vácuo, adicionou-se 9,0 ml de uma solução de hidróxido de sódio 0,02 M. Evaporou-se novamente o solvente, adicionou-se 5 ml de uma solução de HCl/EtOH 10% e manteve-se a agitação por mais 1h. Neutralizou-se com uma solução de carbonato de potássio 10 % e evaporou-se o solvente. Obteve-se um espectro de i.v. do produto bruto e verificou-se que, na verdade, se tratava do produto de partida.

2a. tentativa

Utilizou-se condições e quantidades de reagentes similares ao da reação acima, porém utilizou-se como solvente o etileno-glicol. Porém, também se verificou que se tratava do reagente de partida.

3a. tentativa

Repetiu-se o mesmo procedimento da 1a. tentativa, porém utilizou-se refluxo, e os resultados também não foram igualmente satisfatórios.

Cloreto de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-ciano-piridínio(22) (Stevens et al. 1986)

Refluxou-se 0,62g de cloreto de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-metil-piridínio (1mmol) e 0,25g de cianeto de sódio (2,5 mmol) em 2,5 ml de DMSO seco durante 12 h, porém não houve a formação do produto.

Iodeto de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-iodo-piridínio(23)

Refluxou-se uma mistura de 1,0g de cloreto de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-metil-piridínio (3,23 mmol), 0,53g de iodeto de potássio (3 mmol) em 20 ml de metanol e 10 ml de etileno glicol. Retirou-se alíquotas 6h, 24h e 48h após o início da reação, evaporou-se o solvente e pelo i.v., verificou-se que em nenhuma das situações se obteve o produto desejado.

Cloreto de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-dimetilamino-piridínio(24) (Kowalski e Fields, 1981)

Em uma solução de 0,64g de cloreto de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-metil-piridínio (2,18 mmol) em 10 ml de diclorometano adicionou-se 0,65g de uma solução de dimetilamina 40% (0,76 ml; 2,7 equiv) seguido por 0,809g de carbonato de potássio (2,7 equiv; 5,77 mmol) à temperatura ambiente. Após 5h de agitação retirou-se uma alíquota da mistura, evaporou-se o solvente e verificou-se por infra-vermelho que se tratava do reagente de partida. continuou-se a agitação por 12h e 24h onde novamente foi extraído uma alíquota com resultados semelhantes, isto é, não houve reação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ◇ Abraham, R. J.; Fisher, J. e Loftus, P. *Introduction to NMR Spectroscopy*, Wiley: Chichester, 1988.
- ◇ Agami, C.; Platzer, N. e Sevestre, H. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, *2*, 358-60
- ◇ Ahuwala, V. K. e Arora, K. K. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1437-1439
- ◇ Allinger, N. L.; Cava, M.P.; De Jongh, D.C.; Johnson, C.R.; Lebel, N.A. e Stevens, C.L. *Química Orgânica, 2a. ed.*, Guanabara Dois: Rio de Janeiro, 1978.
- ◇ Azzaro, M; Geribaldi, S. e Videau, B. *Synthesis* **1981**, 880-881.
- ◇ Azzaro, M; Gal, J.F.; Geribaldi, S e Novo-Kremer, N. *Spectrochim. Acta* **1978**, *34A*(2), 157-66.
- ◇ Baldwin, J. E. *J.Chem.Soc.Chem.Commun.* **1976**, 734-738.
- ◇ Baldwin, J. E. e Lusch, M.J. *Tetrahedron* **1982**, *38* (19), 2939-2947.
- ◇ Barbarini, J. F. Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Campinas, 1993.
- ◇ Bax, A. *J. Magn. Reson.* **1983**, *53*, 517-520.
- ◇ Bonacorso, H. G.; Caro, M.S.B.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Spectroscopy Lett* **1993**, *26*(8), 1381-1392.
- ◇ Braibante, M. E. F. Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Campinas, 1987.
- ◇ Breitmaier, E. e Voelter, N. *Carbon-13 NMR Spectroscopy, 3a. ed.*; VCH Verlagsgesellschaft: Weinheim, 1987.
- ◇ Breyer-Pfaff, U.; Maier, U.; Brinkmann, A. M. e Schumm, F. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1985**, *37*, 495-501.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ◇ Brycer, G e Bennet, J. N. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 63-97.
- ◇ Bunge, A. V. *Introdução à química Quântica*, Edgard Blücher: São Paulo, 1977.
- ◇ Canto, E. L. e Rittner, R. *Magn. Reson. Chem.* **1989**, *11*, 1104-1105.
- ◇ Carneiro, P. I. B. Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Campinas, 1991.
- ◇ Catch, J. R.; Elliot, D. F.; Hey, D. H. e Jones, R. H. *J. Chem. Soc.* **1948**, 272-275.
- ◇ Cavallo, A. S. e Solladié G. *Org. Magn. Resson.* **1975**, *7*, 18-22.
- ◇ Chen, L. C.; Wang, E. C.; Lin, J. H. e Wu, S. S. *J. Chin Chem. Soc.* **1984**, *31* (3) 281-286.
- ◇ Corbett, C. F. *Farmacodinâmica*, Artes Médicas: São Paulo, 1973.
- ◇ Corbett, J. R.; Wright, K. e Bailic, A. C. *The Biochemical Mode of Action of Pesticides*, 2a. ed, Academic: London, 1986.
- ◇ Cronnelly, R.; Stanski, D.R.; Sheiner, L.B. *Clin. Pharmacol. Ther.* **1980**, *28*, 78-81.
- ◇ Croosley, A. W. e Haas, P. *J. Chem. Soc.* **1903**, *83*, 494-505.
- ◇ Dennis, N.; Katritzky, A. R. e Rittner, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1976**, 2329-2334.
- ◇ Derome, A. E. *Modern NMR Techniques for Chemistry Research*, Pergamon: Oxford, 1988.
- ◇ Duddeck, H. *Top Stereochem.* **1986**, *16*, 219-235.
- ◇ Duhamel, P.; Hennequin, L.; Poirier, J.M.; Tavel, G. e Vottero, C. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4777-4786.
- ◇ Fallis, A. G. *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 183-234.
- ◇ Falorni, M. e Lardicci, L. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5291-5296.
- ◇ Freire, H. R. Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Campinas, 1982.
- ◇ Friebolin, H. *Basic One and Two Dimensional NMR Spectroscopy*, VCH Verlagsgesellschaft: Weinheim, 1991.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ◇ Fyssiuk, A. S. *Mendeleev Commun.* **1993**, 249-251.
- ◇ Gannon, W F. e House, H. O. *Org Synth. Coll.* **1955**, 539-541.
- ◇ Geribaldi, S. e Azzaro, M. *Spectrochim. Acta* **1982**, 38A, 779-783.
- ◇ Goodman, A. e Gilman, A. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 8a. ed, Ed. Guanabara-Koogan: Rio de Janeiro, 1991.
- ◇ Gustaffson, C. *Berichte* **1937**, 70, 1591-1599.
- ◇ Hart, D. J. e Ford, W. T. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 363-366.
- ◇ Iida, H; Yuasa, Y e Kibayashi, C. *Synthesis* **1982**, 6, 471-472.
- ◇ Ikan, R. *Natural Products - A Laboratory Guide*, Academic: New York, 1969.
- ◇ Jackman, L. M. and Sternhell, S. *Applications of Nuclear Magnetic Resonance in Organic Chemistry*, Pergamon: Oxford, 1969.
- ◇ Kaiser, C. R. Tese de Doutorado, Universidade de Campinas, 1992.
- ◇ Katrizky, A.R.; Ostercamp, D. L. e Yousaf, T.I. *Tetrahedron* **1987**, 43 (22), 5171-5186
- ◇ Kessler, II; Griesinger, C; Zarbock, J.; Loosli, H. *J. Magn. Reson.* **1984**, 57, 331-334.
- ◇ (a) King, R. W. e Williams, K. R. *J. Chem. Educ.* **1989**, 66, A 243-249.
- ◇ (b) King, R. W. e Williams, K. R. *J. Chem. Educ.* **1989**, 66, A 213-219.
- ◇ Kogami, Y. e Okawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 2963-2965.
- ◇ Korolkovas, A.; *Fundamentos de Farmacologia Molecular*, Ed. da Universidade de São Paulo: São Paulo, 1974.
- ◇ Kowalski, C. e Fields, K. W. *J. Org Chem.* **1981**, 46, 197-201.
- ◇ Marson, C. M; Grabowska, U. e Fallah, A. *J. Org. Chem* **1994**, 59, 291-296.
- ◇ Martins, M. A. P. Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo, 1982.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ◇ Maxwell, D.M.; Brecht, K.M.; Doctor, B.P. e Wolfe, A. D. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1993**, *264*, 1085-89.
- ◇ Mc Quarie, D. A. *J. Chem Educ.* **1988**, *65*, 426-433.
- ◇ Mistryukov, E. A. e Katvalyan, G. T. *Izv Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim* **1969**, *12*, 2800-2804.
- ◇ Morrison, R. e Boyd, R. *Química Orgânica*, 8a. ed., Fundação Calouste Gulbekian: Lisboa, 1983.
- ◇ Nakanishi, K e Solomon, P. H. *Infrared Absorption Spectroscopy*, Holden-Day: S. Francisco, 1977.
- ◇ O'Brien, R. D. *Pure and Appl. Chem.* **1975**, *42* (1-2), 1-16.
- ◇ Olivato, P. R.; Guerrero, S. A. e Rittner R. *Magn. Resson. Chem.* **1987**, *25*, 179 - 181.
- ◇ Oliver, J. E.; Wilzer, K. R. e Waters, R. M.; *Synthesis* **1990**, *12*, 1117-19.
- ◇ Oppolzer, W. *Angew Chem. Inter. Ed.* **1977**, *16*, 10-23.
- ◇ Parikh, V.M. *Absorption Spectroscopy of Organic Molecules*, Addison-Wesley: London, 1974.
- ◇ Patai, S. e Rappoport, Z. *The Chemistry of Enones*, John Wiley & Sons: Chichester, 1989, vol 1 e 2.
- ◇ Paulvannan, K. e Stille, J. *J. Org. Chem* **1994**, *59*, 1613-1620.
- ◇ Pellegata, R.; Pinza M. e Pifferi, G. *Synthesis* **1978**, 614-616.
- ◇ Pretsch, E.; Seibl, J.; Clerc, T.; Simon, W. *Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds*, Springer-Verlag: New York, 1983.
- ◇ Quinn, D. M. *Chem. Rev.* **1987**, *85*, 955-979.
- ◇ Rapson W.S. e Robinson R. J. *Chem. Soc.* **1935**, 1285-1288.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ◇ Rittner, R. *Química. Nova* **1985**, 170-183.
- ◇ Rittner, R. *Recent Developments in Organic NMR*, Ed. da Unicamp: Campinas, SP, 1987.
- ◇ Ross, S. D. e Finkelstein, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 6547-6556.
- ◇ Rutar, V. *J. Magn. Reson.* **1984**, 58, 306-314.
- ◇ Sanders, J. K. M. e Hunter, B. K. *Modern NMR Spectroscopy*, 2a. ed. Oxford University: Oxford, 1993.
- ◇ Schraml, H. e Bellama, J. M. *Two Dimensional Spectroscopy*, Wiley: New York, 1988.
- ◇ Scudder, P. H. *Electron Flow in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons: New York, 1992.
- ◇ Shamma, M. e Rosenstock, P.D. *J. Org. Chem* **1961**, 26, 718-725.
- ◇ Silverstein, R. M.; Bassler, G. C.; Morrill, T. C. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 5a. ed., John Wiley & Sons: New York, 1991.
- ◇ Simeral, I. e Maciel, G. E. *Org. Magn. Resson.* **1974**, 6, 226-232.
- ◇ Stevens, R.; Beaulieu, N.; Chan, W. H.; Daniewski, A. R.; Takeda, T.; Walder, A.; Williard, P.G. e Zutter, U. *J. Am. Chem. Soc* **1986**, 108, 1039-1049.
- ◇ Stothers, J. B. *Carbon-13 NMR Spectroscopy*, Academic: New York, 1972, vol. 1 e 2.
- ◇ Stryer, L. *Bioquímica*, 2a. ed, Ed. Reverté: Barcelona, 1985.
- ◇ Strzalko, T. B.; Pouet, M. J. e Simonin, M. P. *Org. Mag. Reson.* **1976**, 8, 120-125.
- ◇ Thomas, C. N. *J. Chem. Educ.* **1991**, 68 (8), 631-634.
- ◇ Torri, J. e Azzaro, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1974**, 1633-1637.
- ◇ Ueda, M.; Oikawa, H.; Kawaharasaki, N. e Imai, Y. *Bull Chem. Soc. Jpn*, **1983**, 2485-2489

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ◇ Wada, E.; Funakoshi, J e Kanemasa, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 2456-2464.
- ◇ Wendisch, D. A. *Appl. Spectr. Rev.* **1993**, *28*, 166-168.
- ◇ White, A. C. British Patent Specification 1 578 444, 1977
- ◇ (a) Williams, K. R. e King R. W. *J. Chem. Educ.* **1990**, *67*, A 125-137.
- (b) Williams, K. R. e King R. W. *J. Chem. Educ.* **1990**, *67*, A 93-99.
- ◇ Zanatta, N. Tese de Mestrado, Universidade de São Paulo, 1981.
- ◇ Zav'yalov, S. I.; Ezhova, G. I.; Dorefeeva, I V.; Zavoziin. A.G. e Rummyantscva, E. E. *Bull of Acad. of Sciences of the USSR* **1989**, *38* (10), 2204-2205.

"APÊNDICES"

APÊNDICE A

INTRODUÇÃO

Os **Apêndices A-C** contêm informações que suplementam o conteúdo desta Tese.

Nos **Apêndices A e B** apresentamos os espectros de RMN de Hidrogênio-1 e Carbono-13, respectivamente.

No **Apêndice C** são apresentados os valores de deslocamentos químicos de Hidrogênio-1 e Carbono-13 observados experimentalmente e calculados pela regra de aditividade dos efeitos do substituinte.

APÊNDICE A
"ESPECTROS DE RMN DE HIDROGÊNIO-1 DOS
COMPOSTOS SINTETIZADOS"

APÊNDICE A

INDICE

	página
Figura A-1. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do N,N-dimetil- α -bromoacetamida (CCl_4).....	96
Figura A-2. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil glicinato de metila ($\text{D}_2\text{O}/\text{CCl}_4/\text{TMS}$).....	97
Figura A-3. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil glicinato de metila (DMSO).....	98
Figura A-4. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil glicinato de etila ($\text{D}_2\text{O}/\text{DSS}$).....	99
Figura A-5. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil glicinato de etila (DMSO).....	100
Figura A-6. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil glicinato de etila (CDCl_3).....	101
Figura A-7. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil glicina ($\text{D}_2\text{O}/\text{CCl}_4/\text{TMS}$).....	102
Figura A-8. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil glicinamida ($\text{D}_2\text{O}/\text{CCl}_4/\text{TMS}$).....	103
Figura A-9. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil glicinamida (DMSO).....	104

APÊNDICE A

Figura A-10. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil glicinamida ($\text{CDCl}_3/\text{MeOH}$ 0,01%).....	105
Figura A-11. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil aminoacetona ($\text{CDCl}_3/\text{MeOH}$ 0,01%).....	106
Figura A-12. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil aminoacetona (D_2O).....	107
Figura A-13. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil-N-fenacil-amônio ($\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$ 0,01%).....	108
Figura A-14. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil-N-fenacil-amônio (DMSO).....	109
Figura A-15. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-metil-piridínio (DMSO).....	110
Figura A-16. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do brometo de 1,1-dimetil-2,6 diidro-3-ceto-5-metil-piridínio ($\text{D}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOH}/\text{CCl}_4/\text{TMS}$).....	111
Figura A-17. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do brometo de 1,1-dimetil-2,6 diidro-3-ceto-4,5-dimetil-piridínio (DMSO).....	112
Figura A-18. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do brometo de 1,1-dimetil-2,6 diidro-3-ceto-5-fenil-piridínio (D_2O).....	113
Figura A-19. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-fenil-piridínio (DMSO).....	114
Figura A-20 Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do brometo de 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio ($\text{D}_2\text{O}/\text{CCl}_4/\text{TMS}$).....	115

APÊNDICE A

Figura A-21 Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do brometo de 1,1-dimetil-3,5-dicetopiperidínio (DMSO).....	116
Figura A-22. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do brometo de 1,1-dimetil-2,6diidro-3-ceto-5-carboxi-piridínio (DMSO).....	117
Figura A-23. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do cloreto de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-metil-piridínio (DMSO).....	118

APÊNDICE A

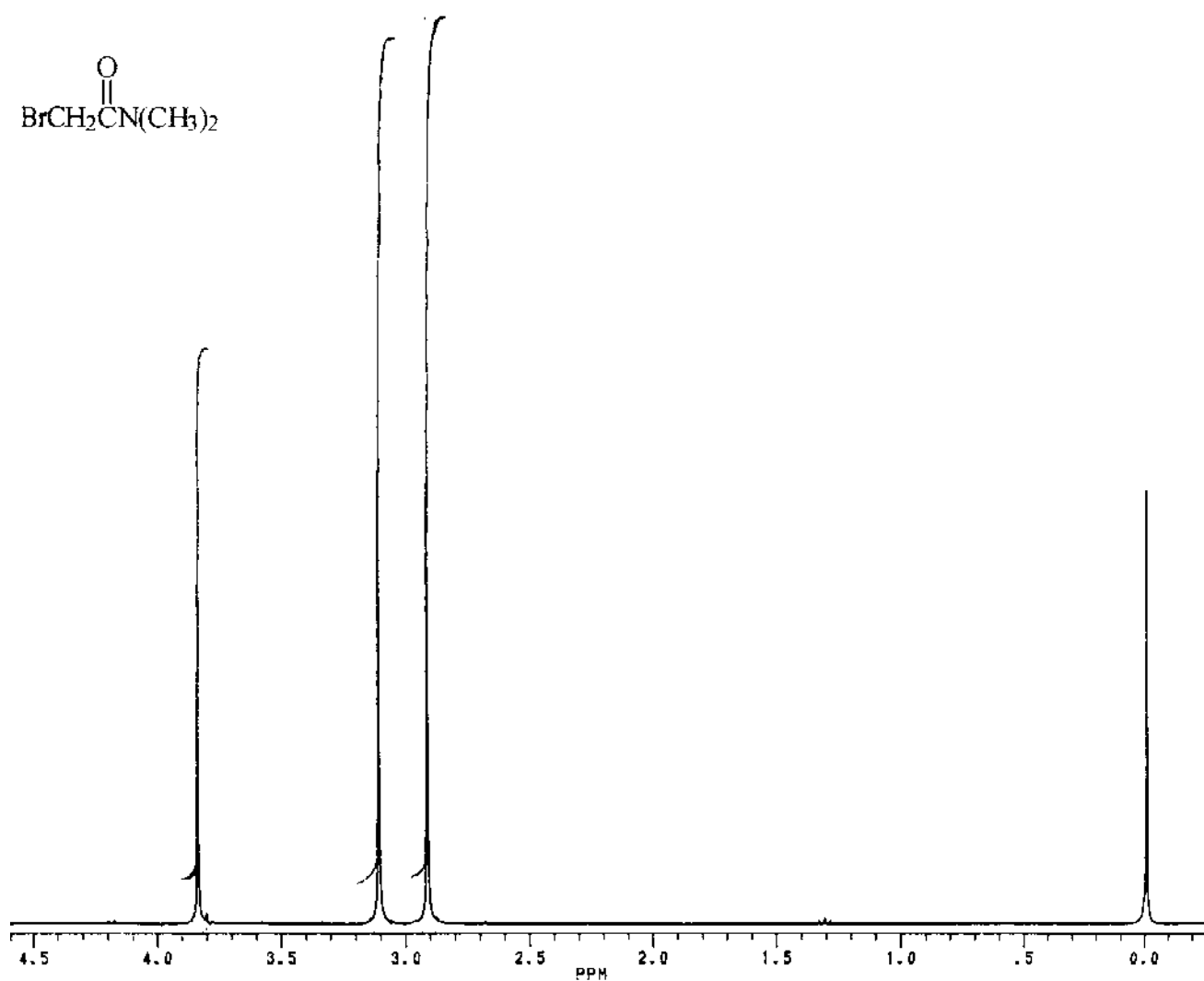


Figura A-1. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do N,N -dimetil- α -bromoacetamida (CCl_4)

APÊNDICE A

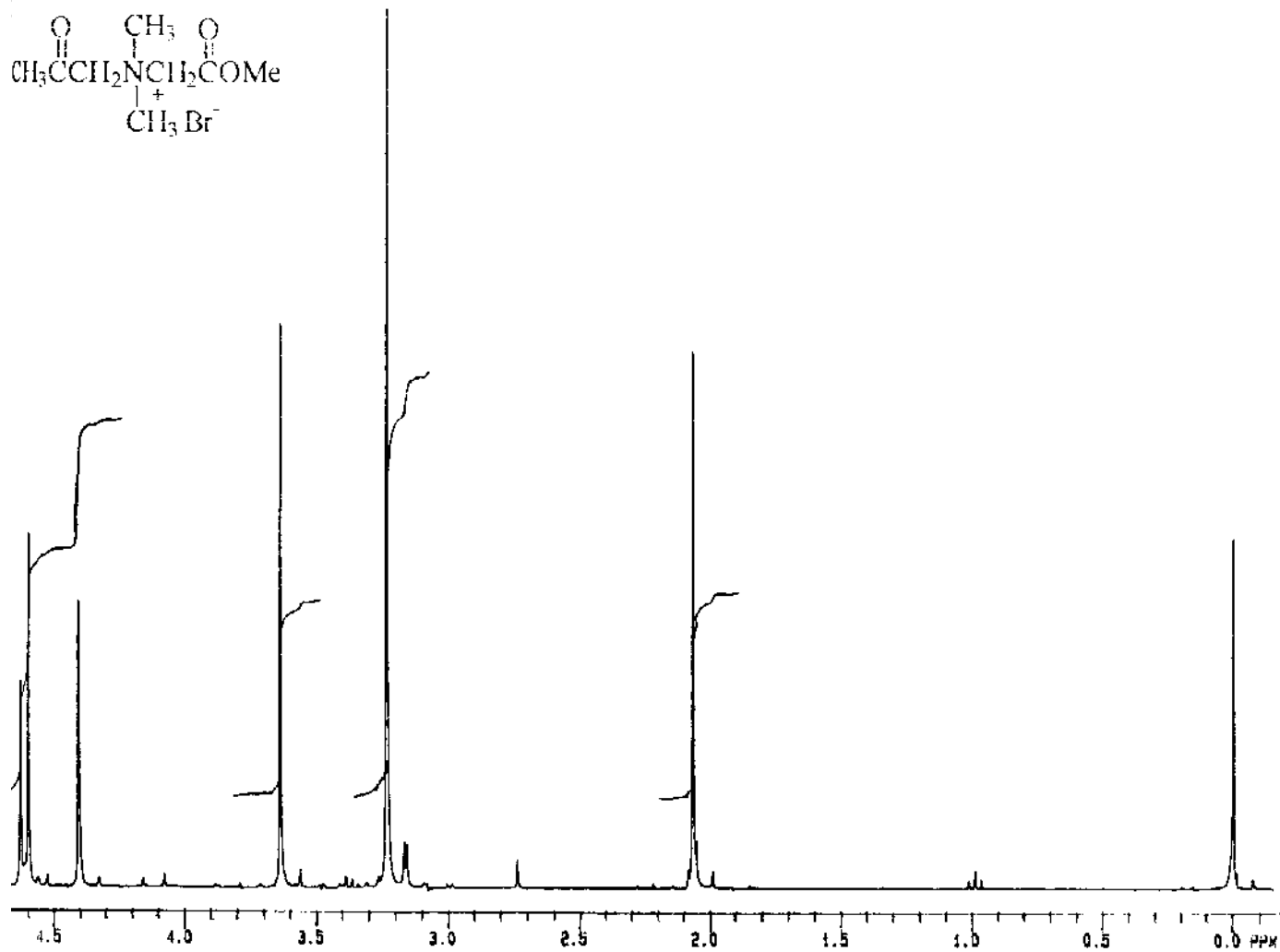


Figura A-2. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil glicinato de metila ($\text{D}_2\text{O}/\text{CCl}_4/\text{TMS}$)

APÊNDICE A

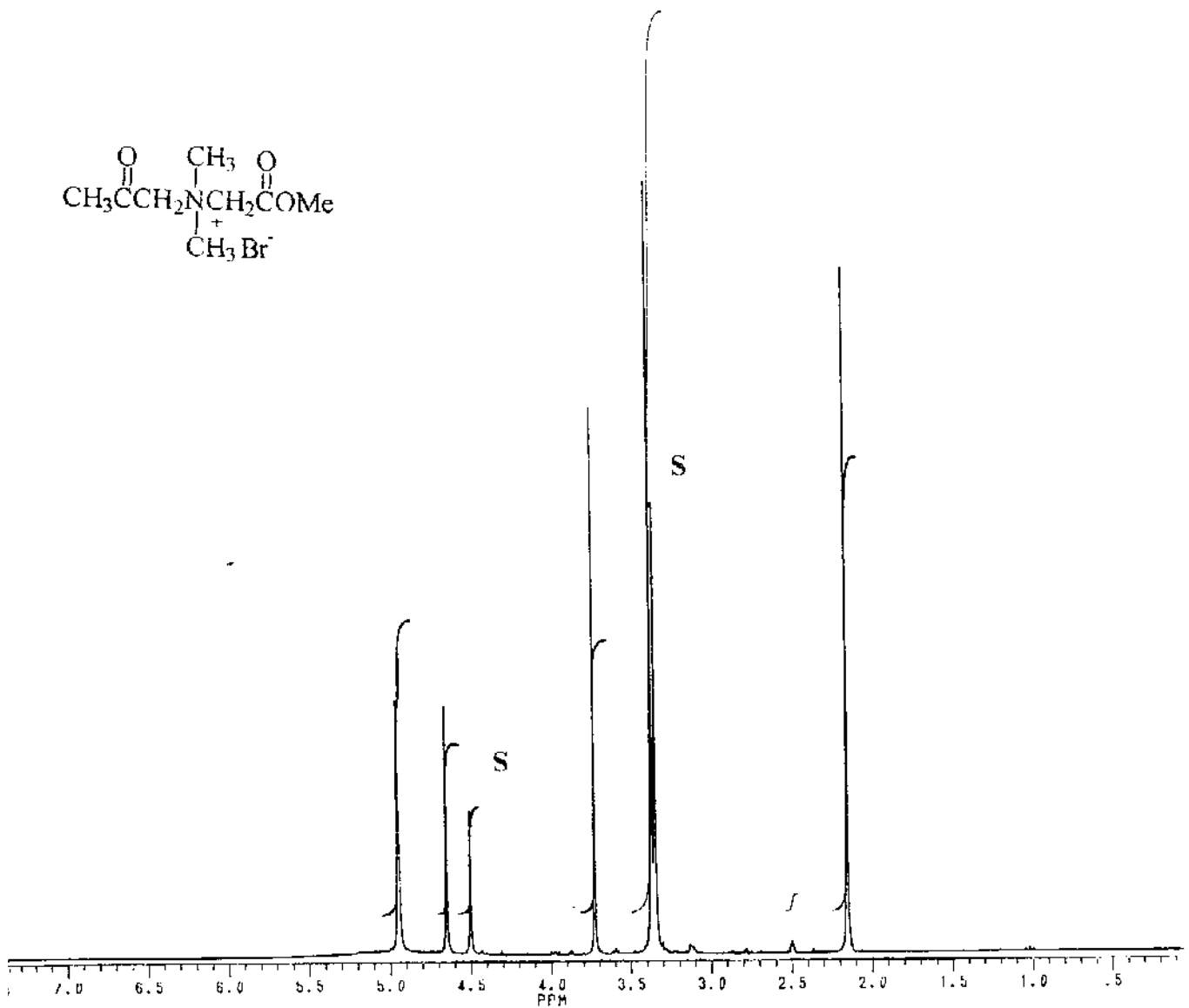


Figura A-3. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil glicinato de metila (DMSO)

APÊNDICE A

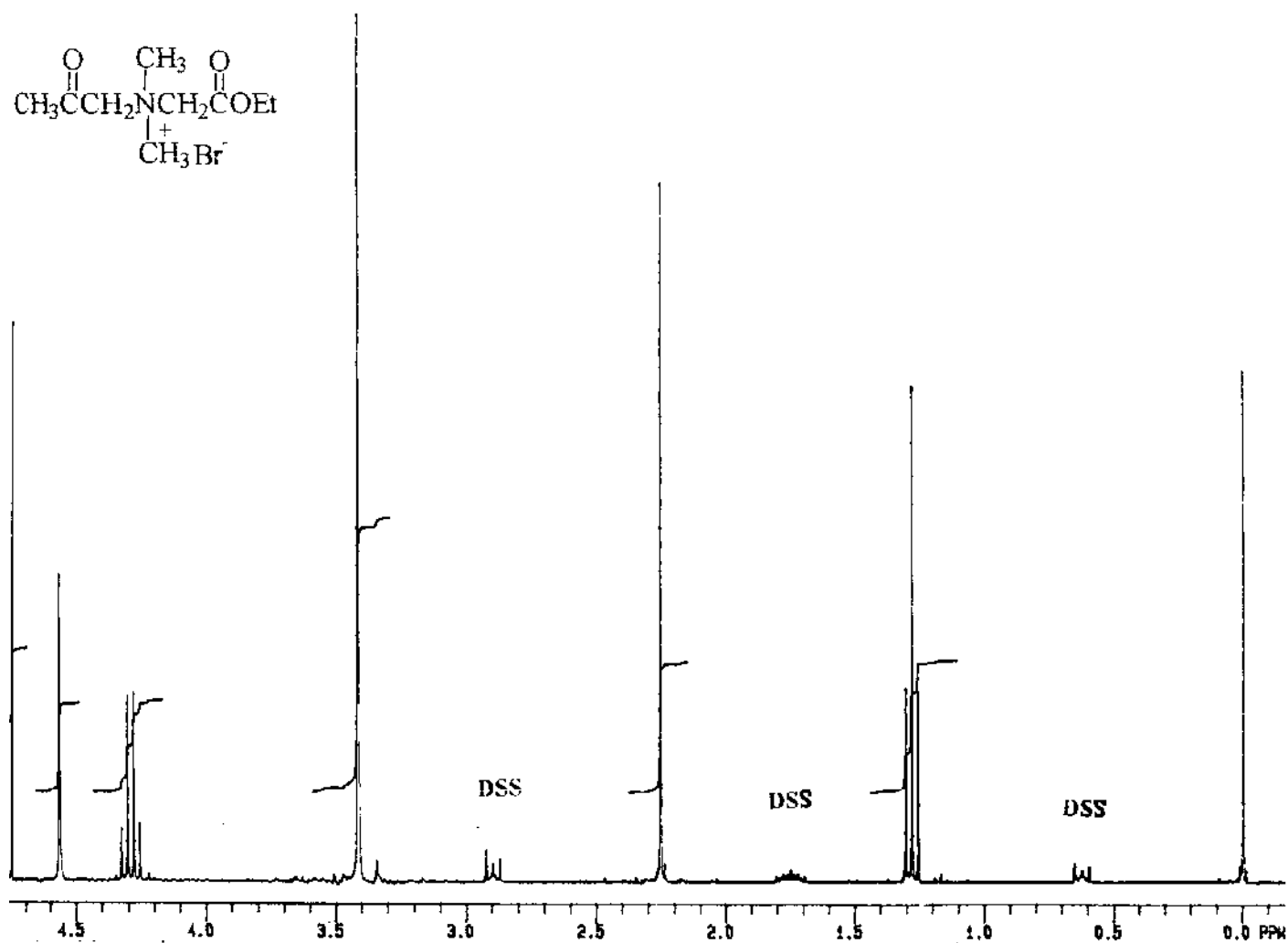


Figura A-4. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil glicinato de etila ($\text{D}_2\text{O}/\text{DSS}$)

APÊNDICE A

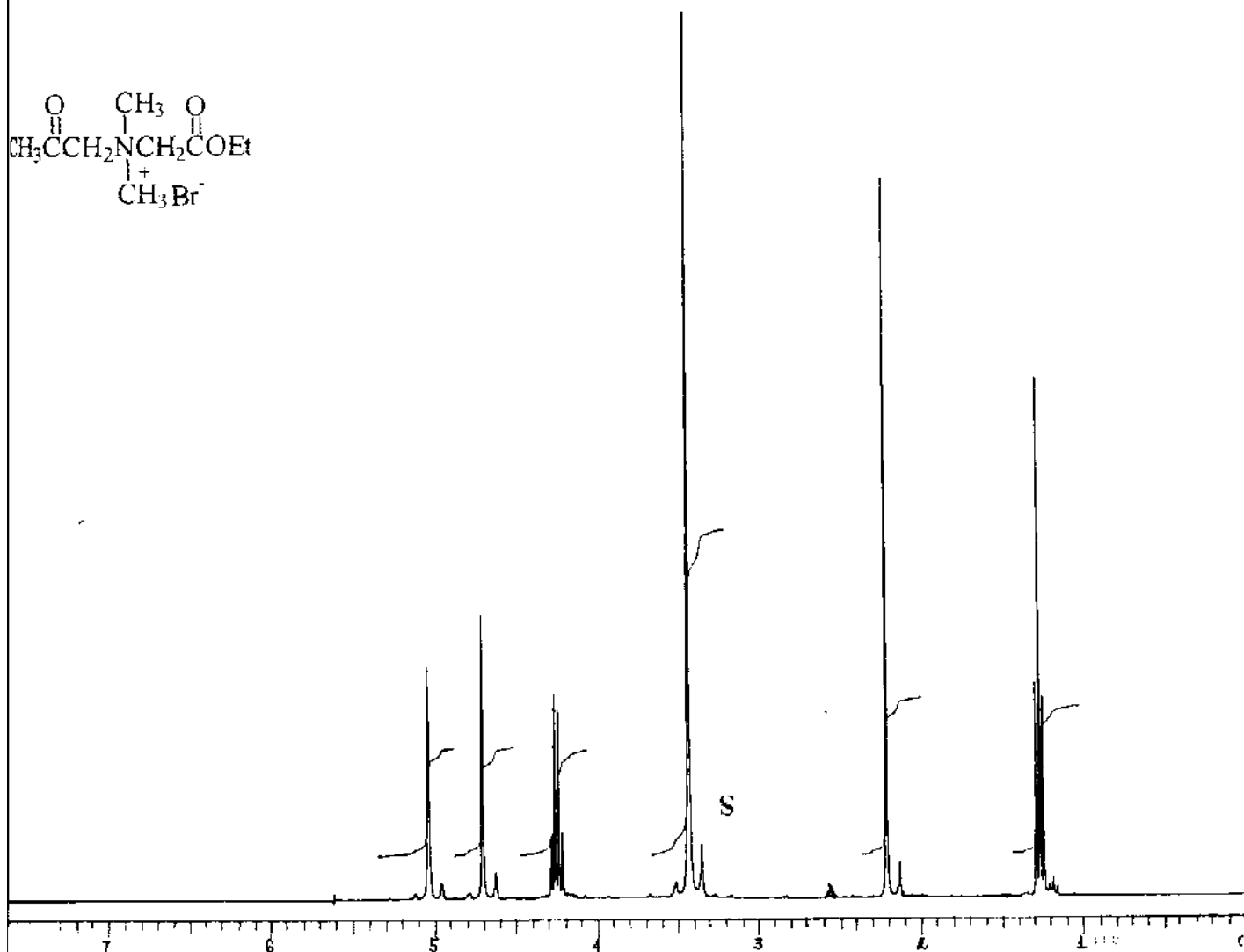


Figura A-5. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil glicinato de etila (DMSO)

APÊNDICE A

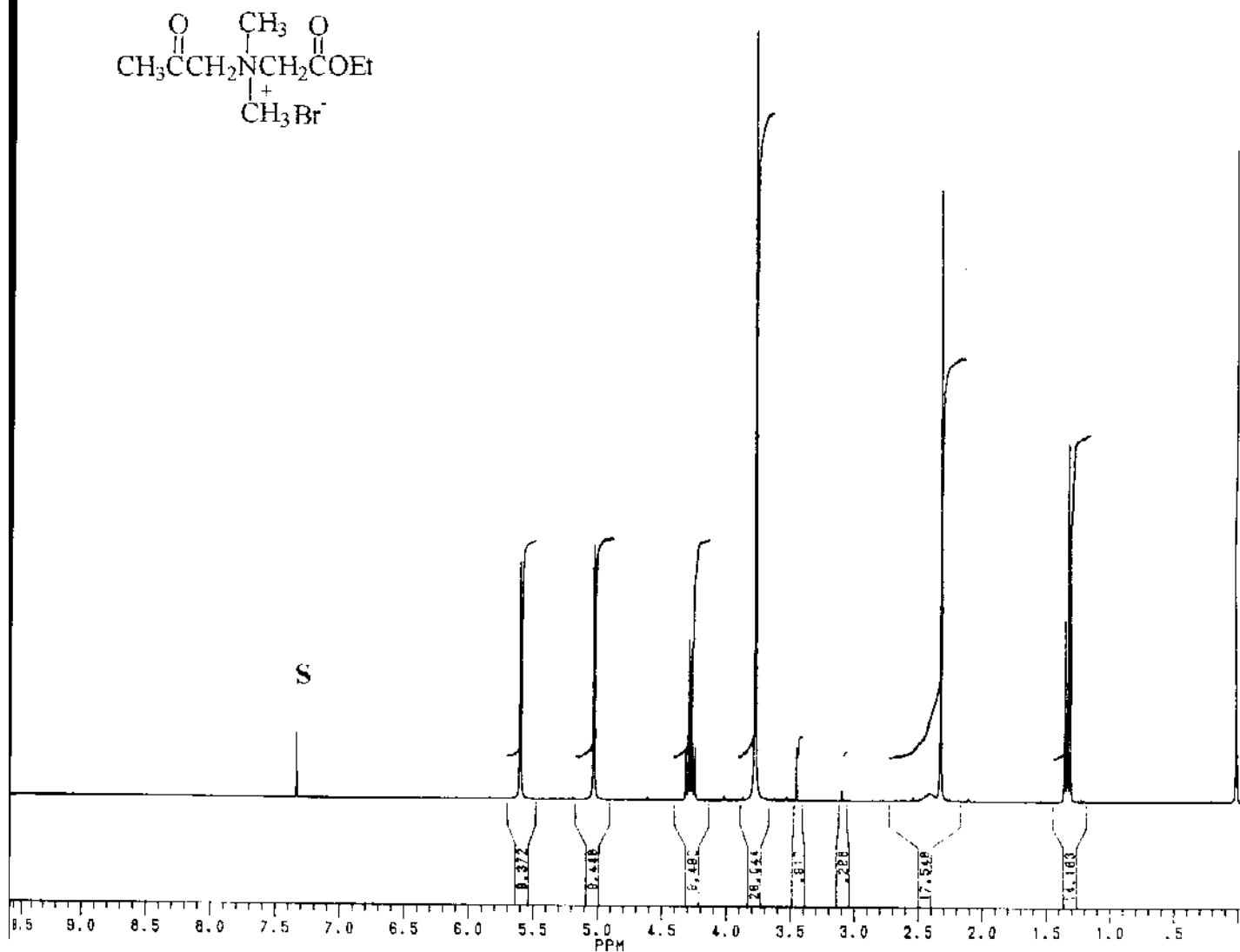


Figura A-6. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil glicinato de etila (CDCl_3)

APÊNDICE A

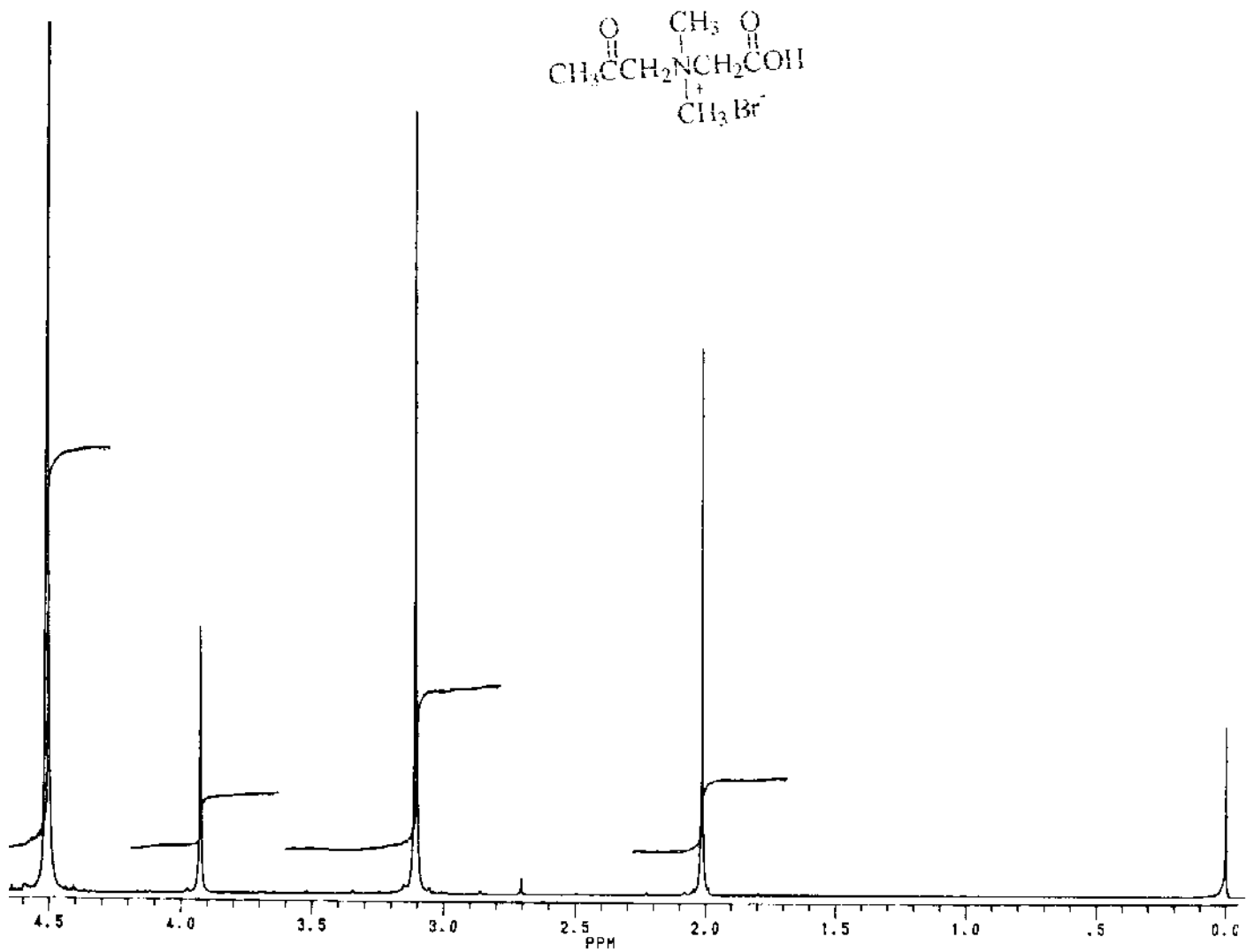


Figura A-7. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil glicina ($\text{D}_2\text{O}/\text{CCl}_4/\text{TMS}$)

APÊNDICE A

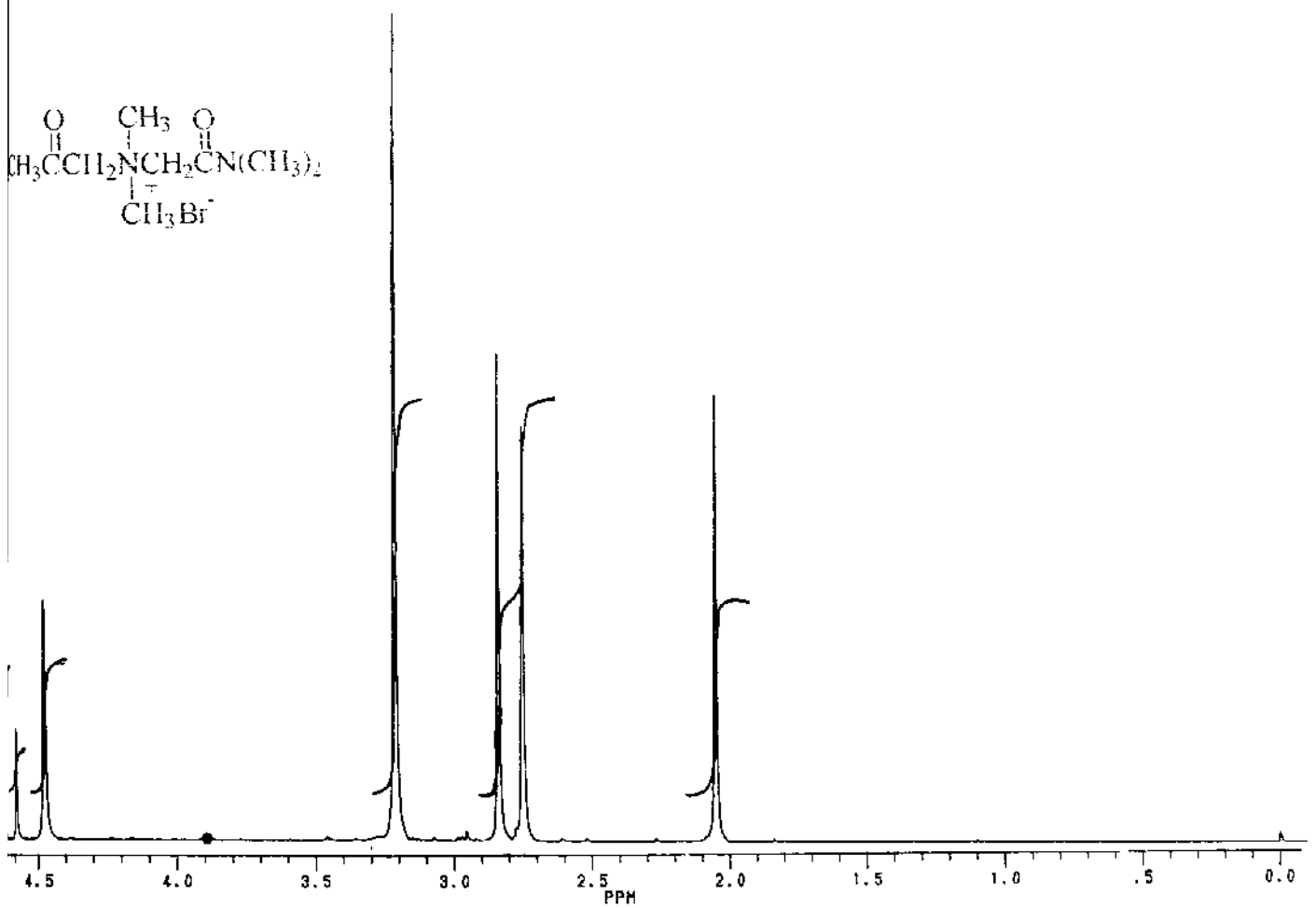


Figura A-8. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil glicinamida ($\text{D}_2\text{O}/\text{CCl}_4/\text{TMS}$)

APÊNDICE A

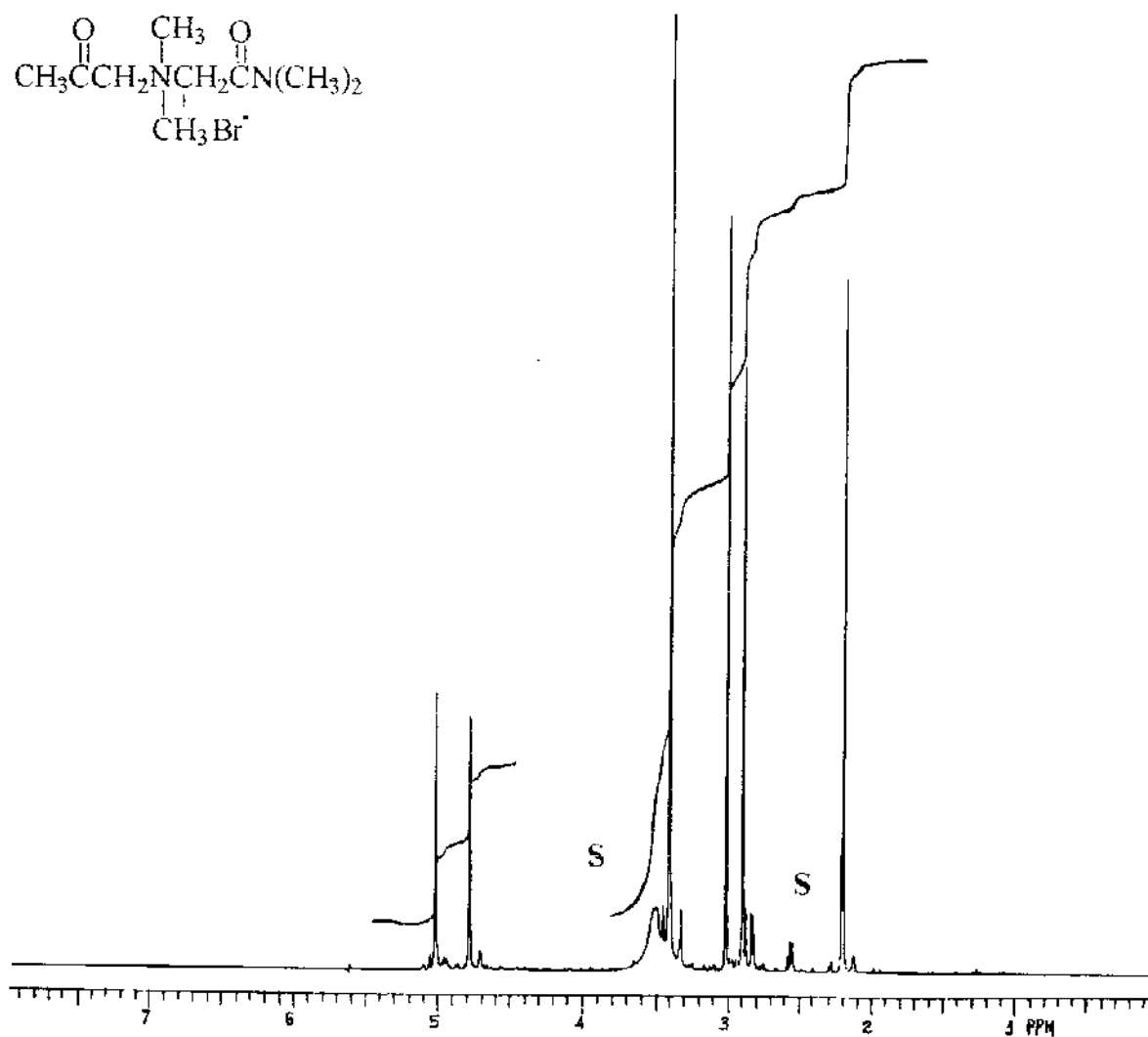


Figura A-9. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil glicinamida (DMSO)

APÊNDICE A

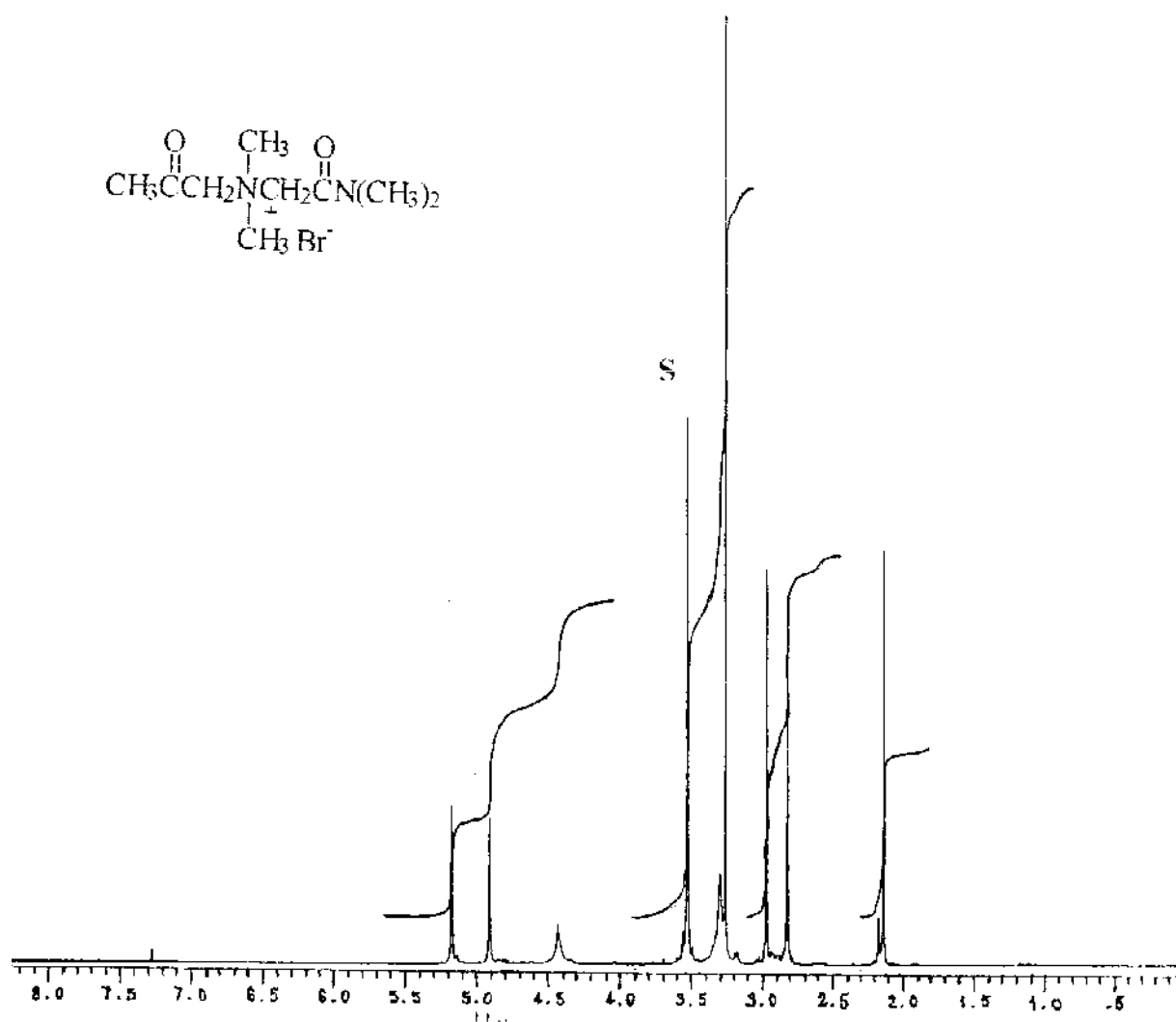


Figura A-10. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicinamida ($\text{CDCl}_3/\text{MeOH}$ 0,01%).

APÊNDICE A

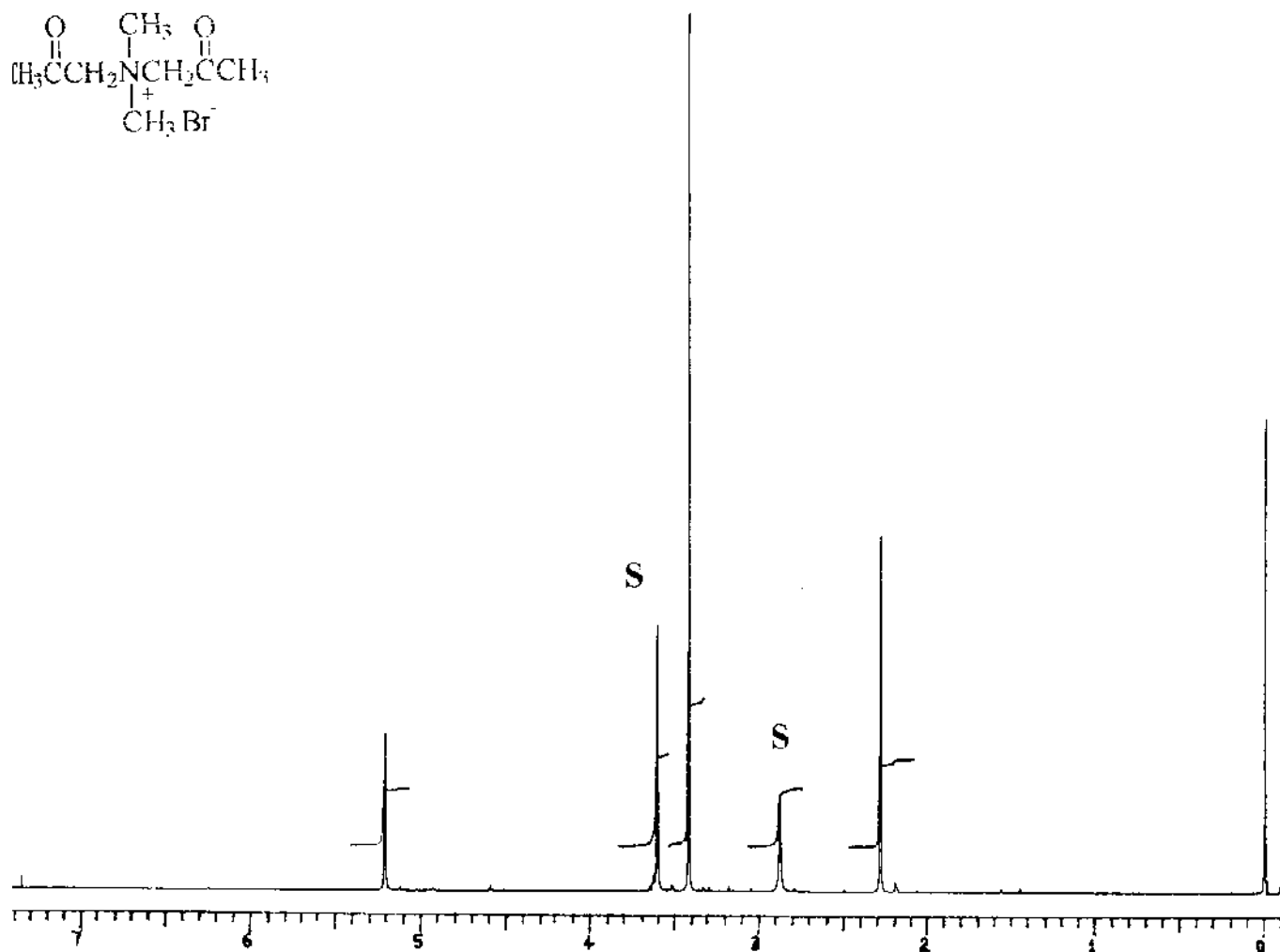


Figura A-11. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil aminoacetona ($\text{CDCl}_3/\text{MeOH}$ 0,01%)

APÊNDICE A

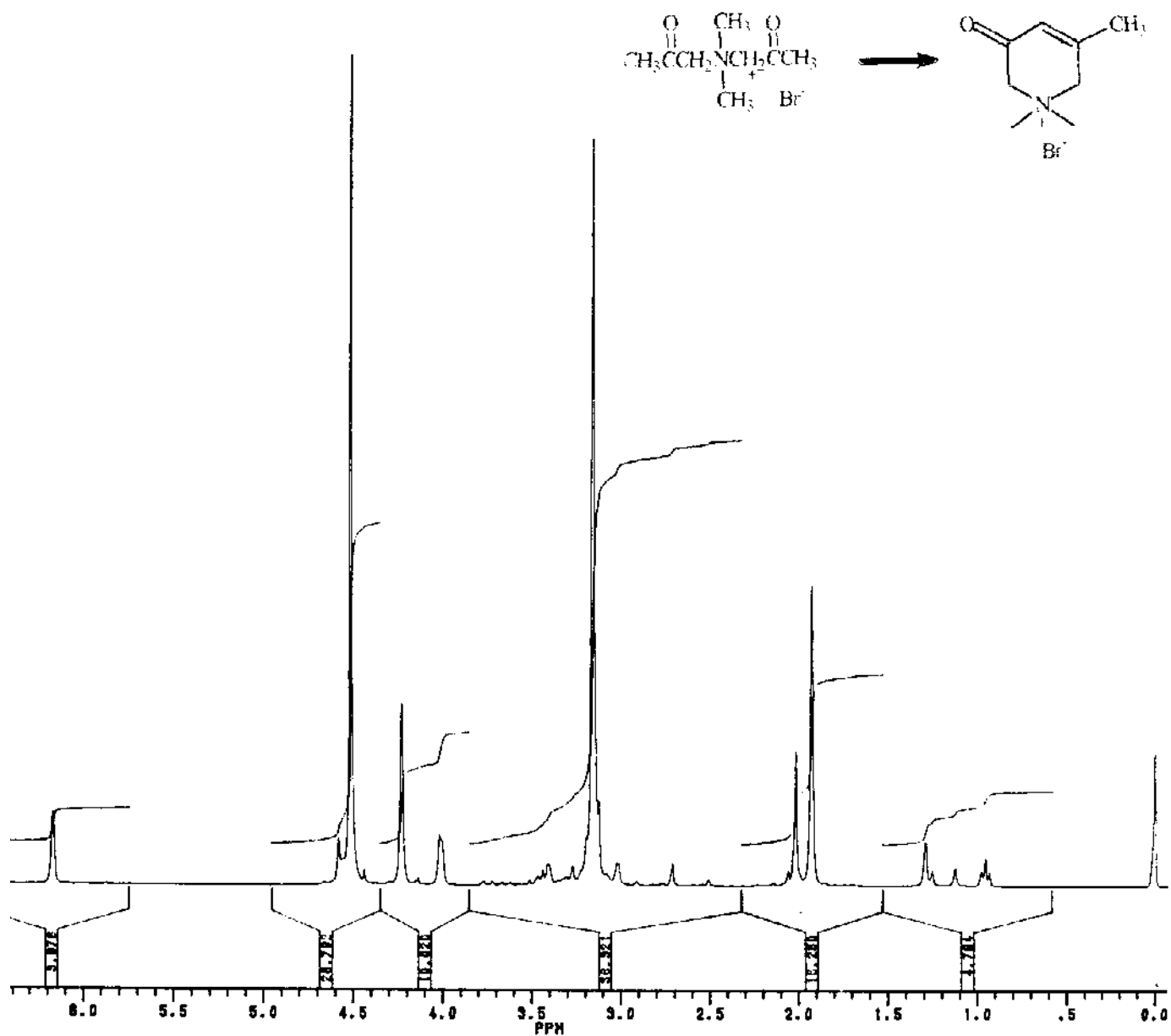


Figura A-12. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil aminoacetona (D₂O). (Houve a formação do sal cíclico correspondente dentro do tubo de ressonância).

APÊNDICE A

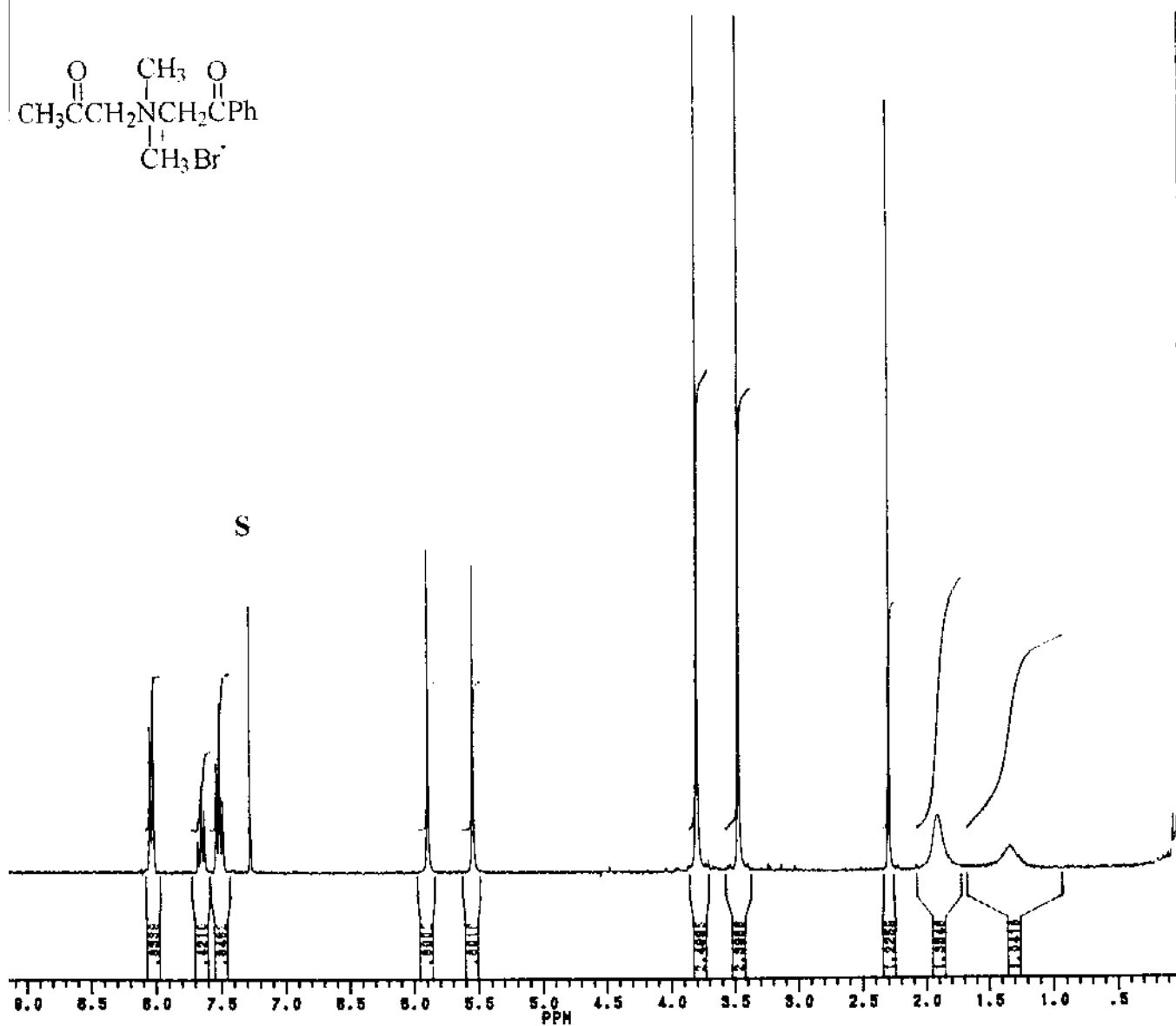


Figura A-13. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil-N-fenacil amônio ($\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$ 0,01%)

APÊNDICE A

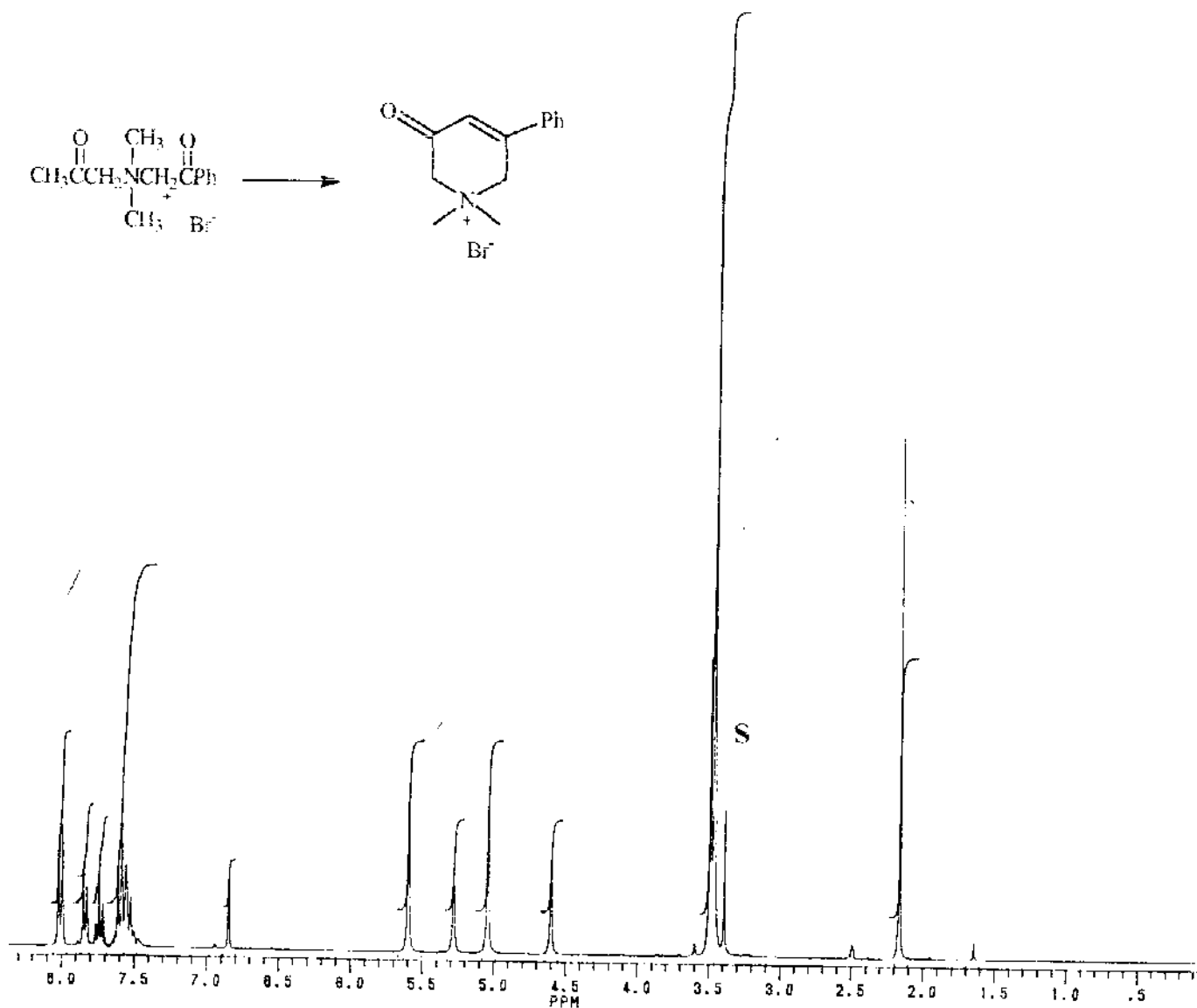


Figura A-14. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil-N-fenacil-amônio (DMSO). (Houve a formação do sal cíclico correspondente dentro do tubo de ressonância).

APÊNDICE A

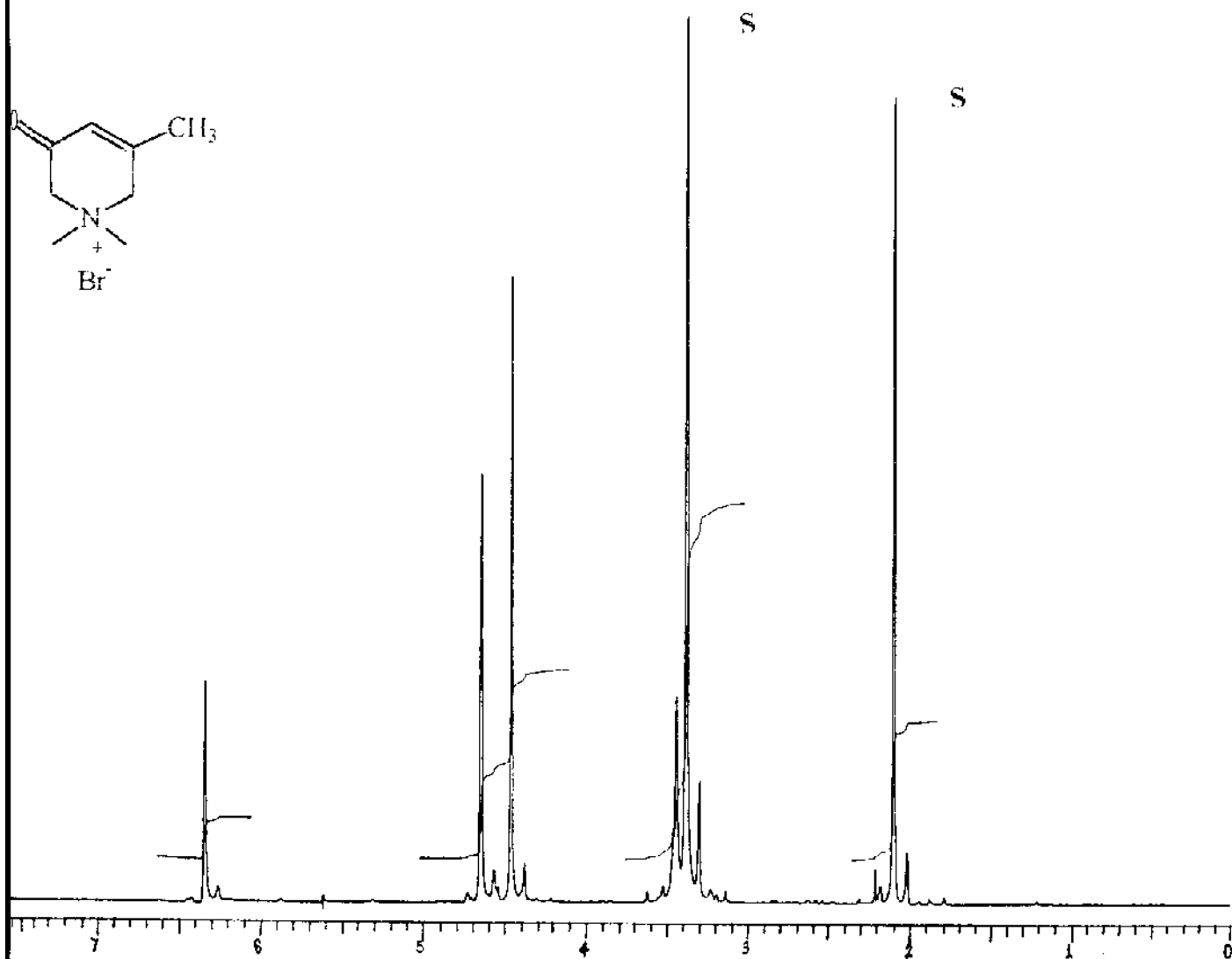


Figura A-15. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-metil-piridínio (DMSO)

APÊNDICE A

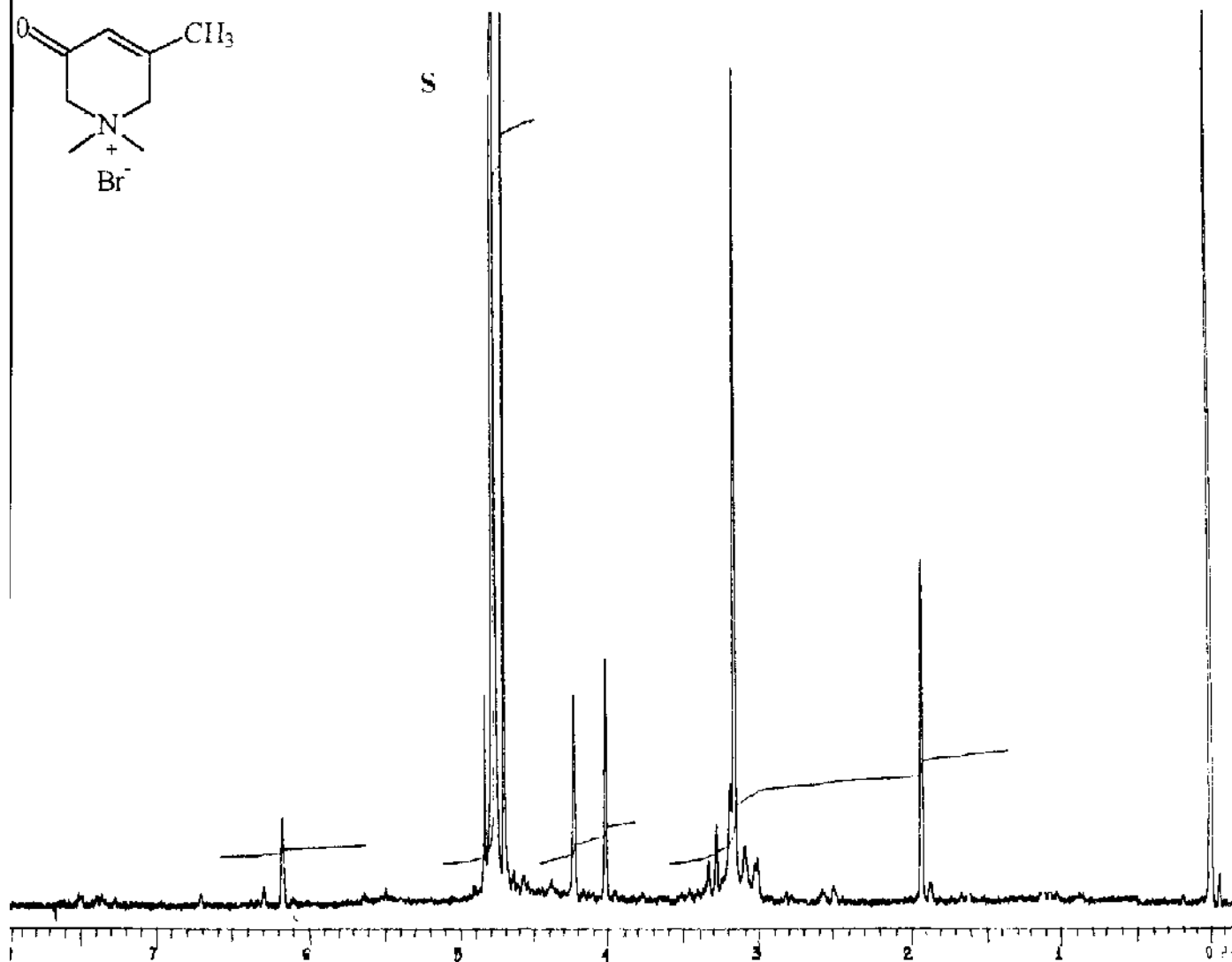


Figura A-16. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-metil-piridínio (D₂O/CF₃COOH/CCl₄/TMS)

APÊNDICE A

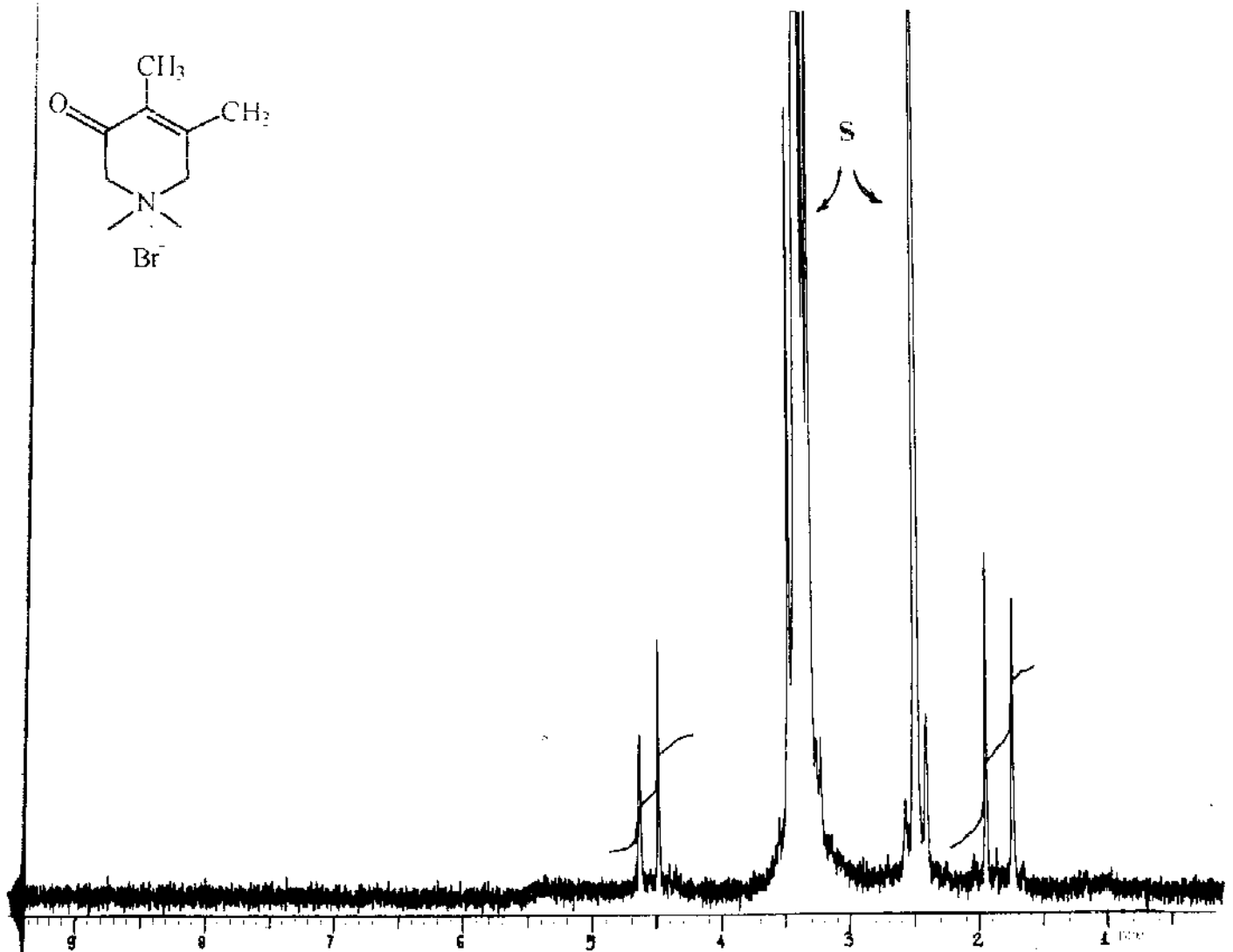


Figura A-17. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-4,5-dimetil-piridínio (DMSO)

APÊNDICE A

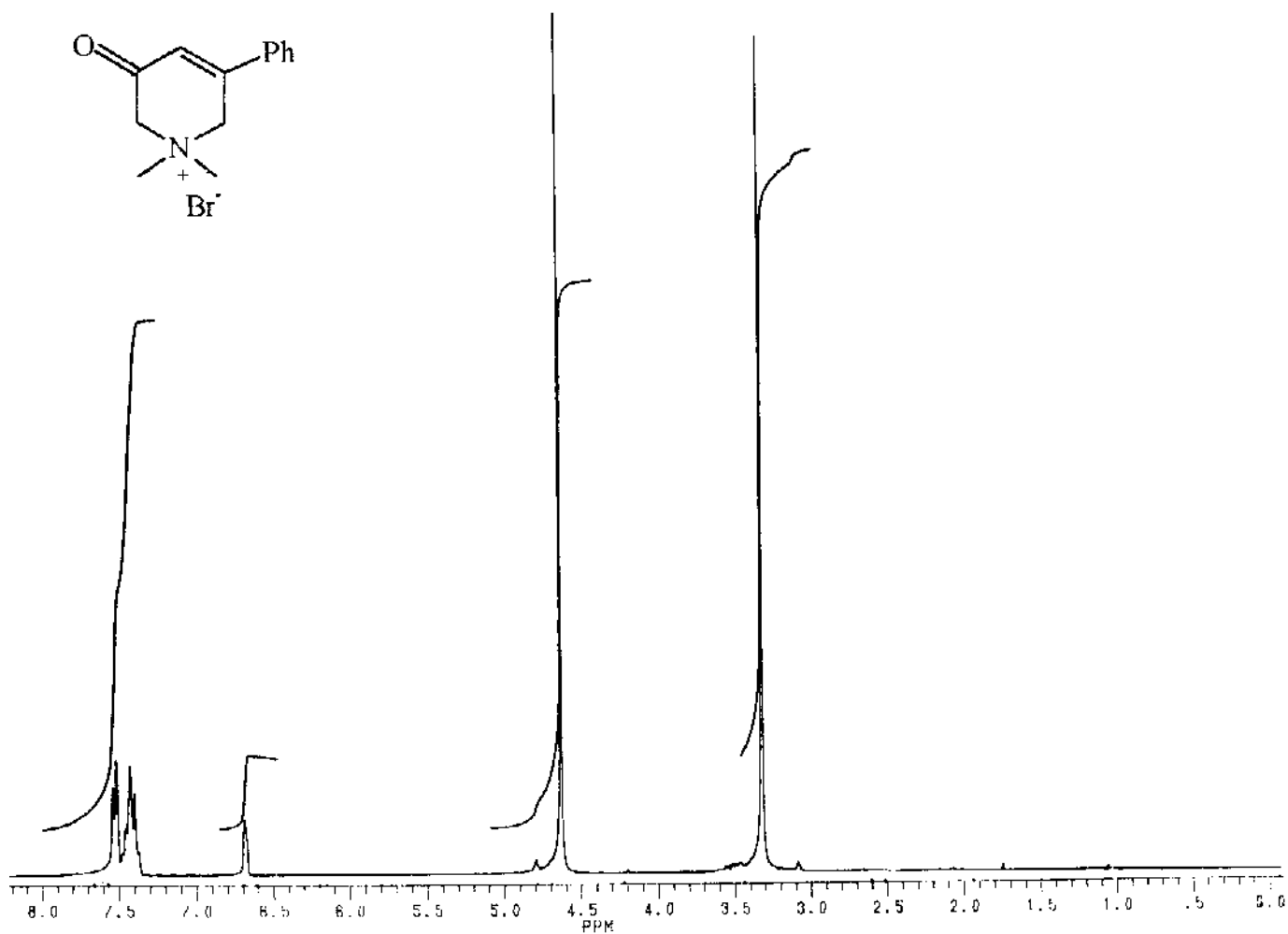


Figura A-18. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-fenil-piridínio (D_2O)

APÊNDICE A

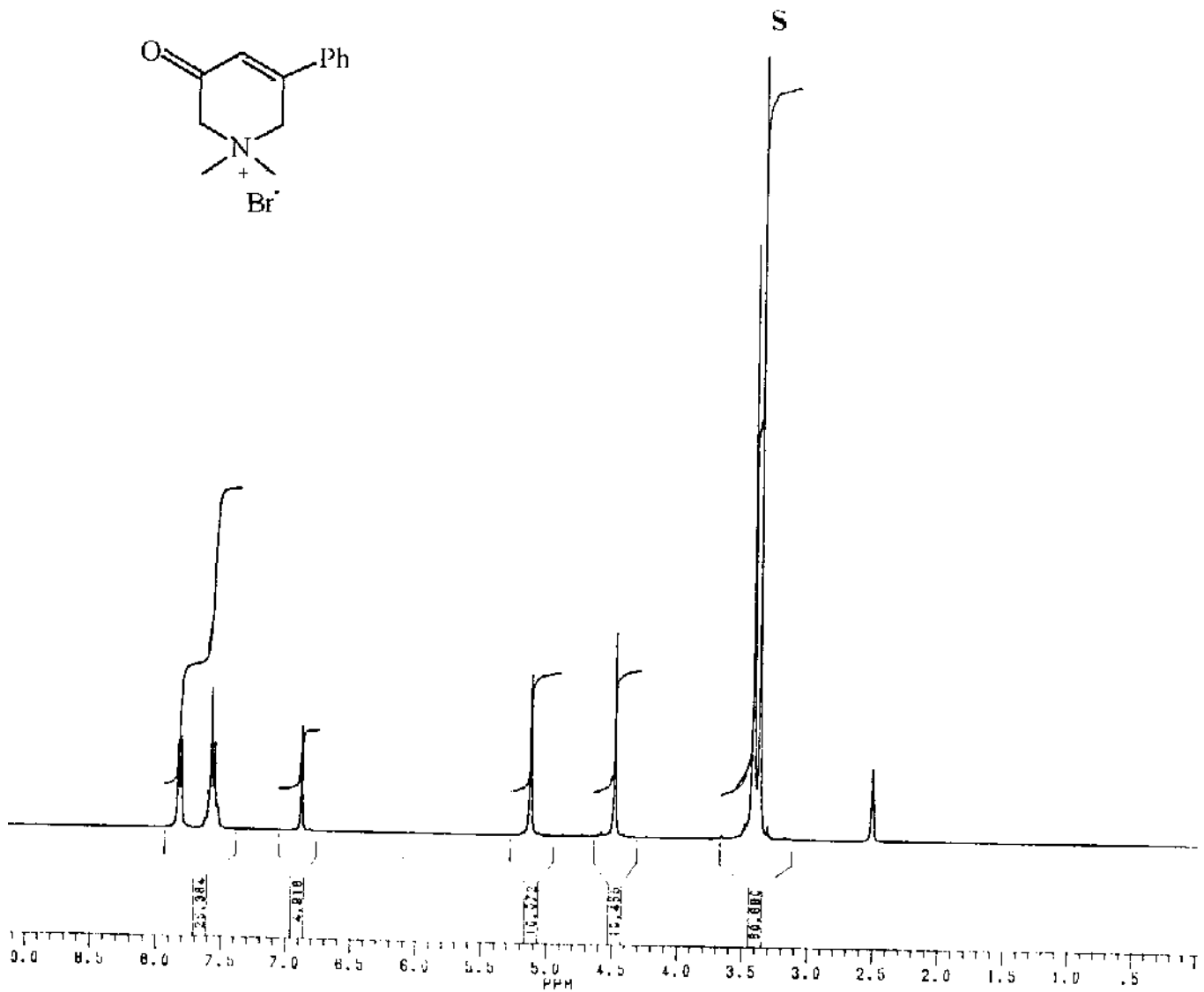


Figura A-19. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-fenil-piridínio (DMSO)

APÊNDICE A

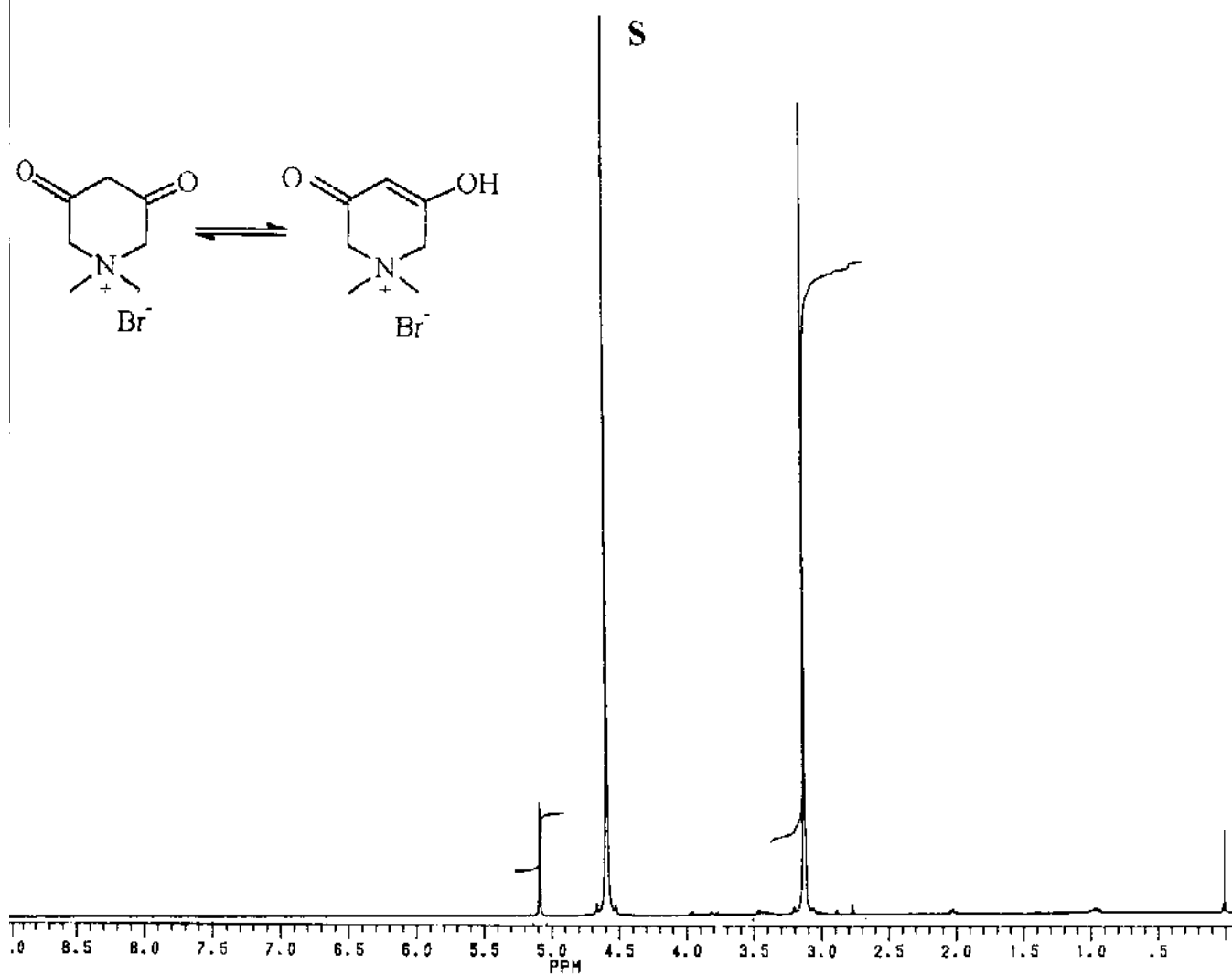


Figura A-20. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do brometo de 1,1-dimetil-3,5-dicetopiperidínio ($\text{D}_2\text{O}/\text{CCl}_4/\text{TMS}$)

APÊNDICE A

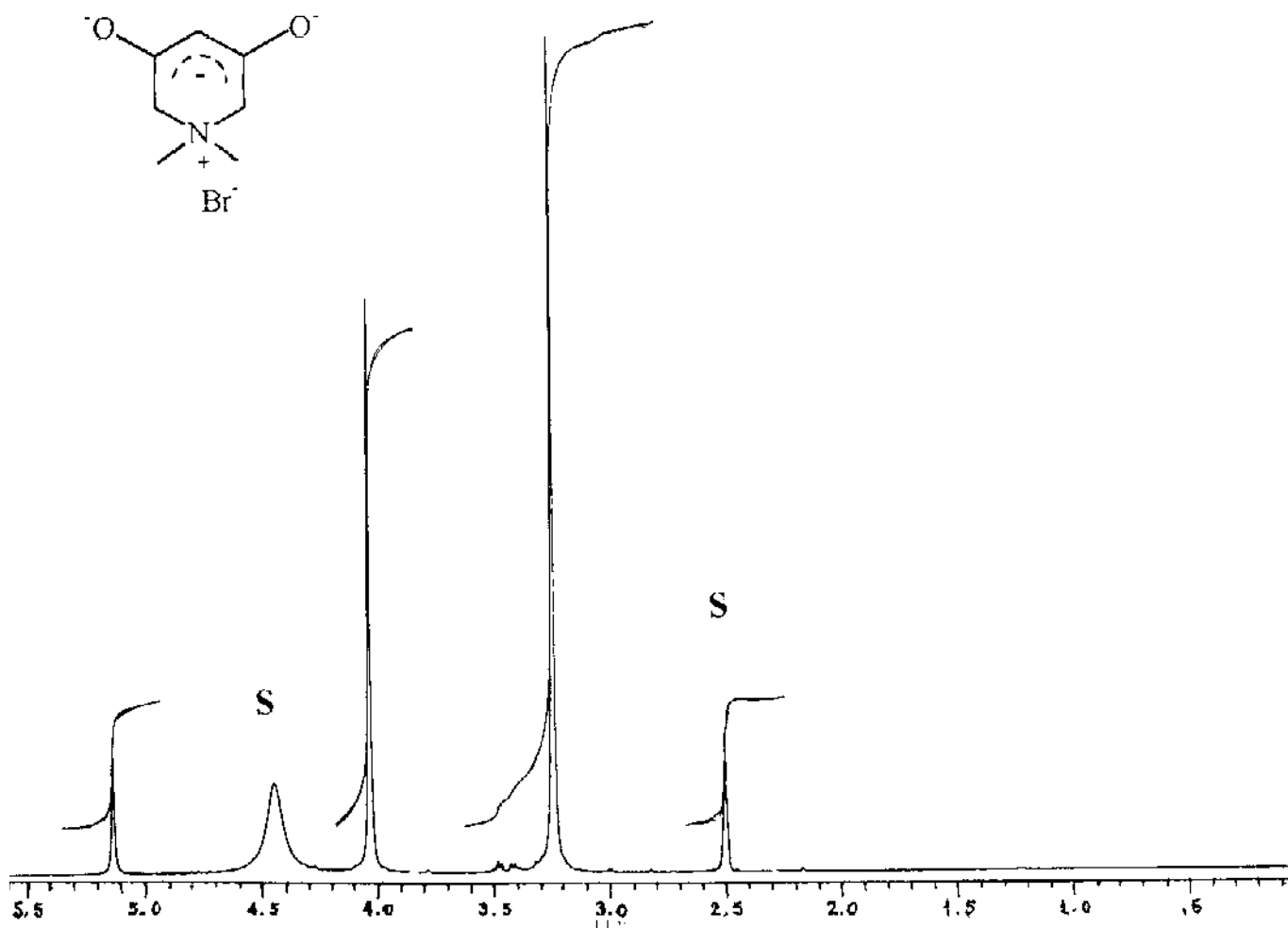


Figura A-21. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do brometo de 1,1-dimetil-3,5-dicetopiperidínio (DMSO)

APÊNDICE A

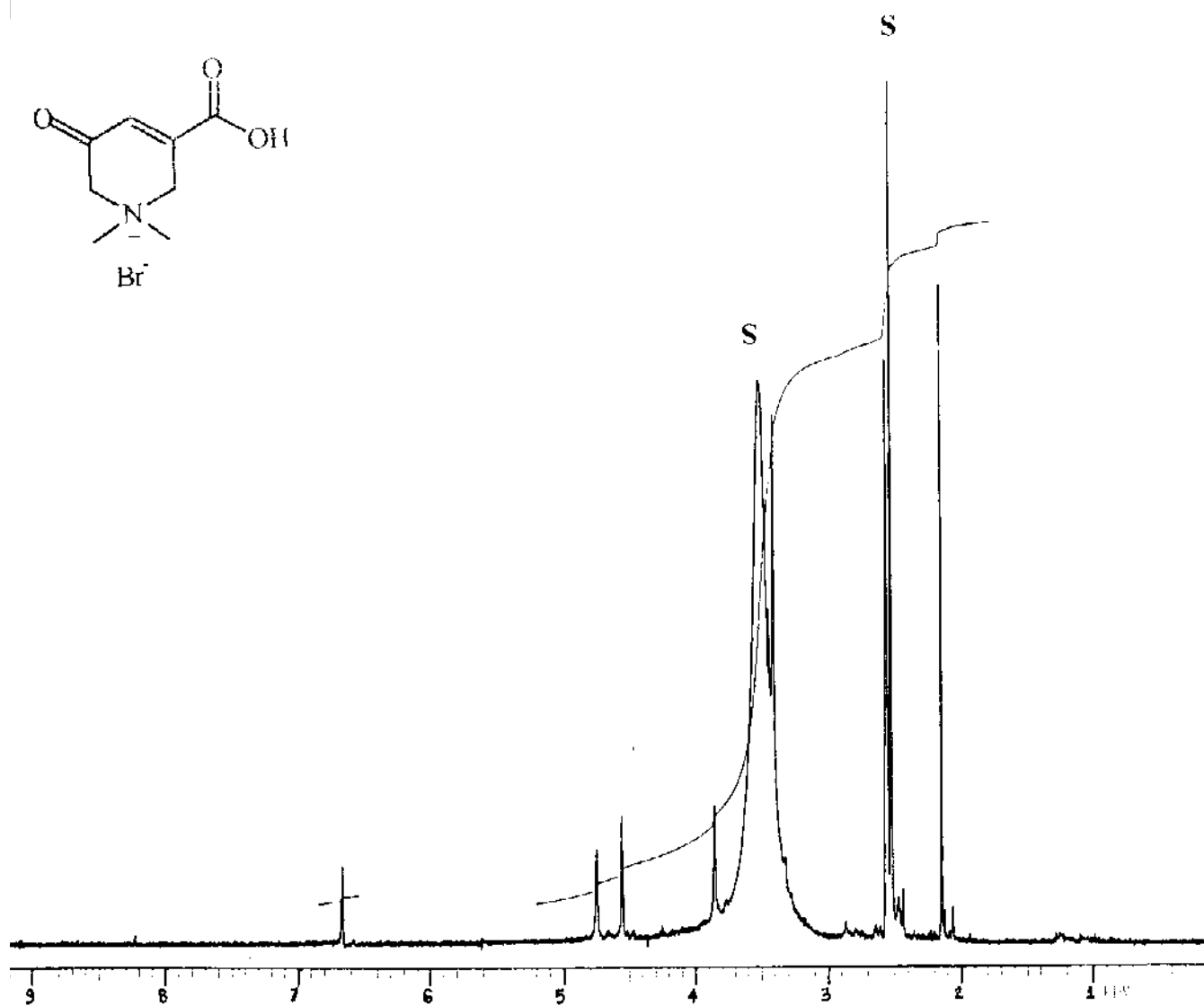


Figura A-22. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-carboxi-piridínio (DMSO)

APÊNDICE A

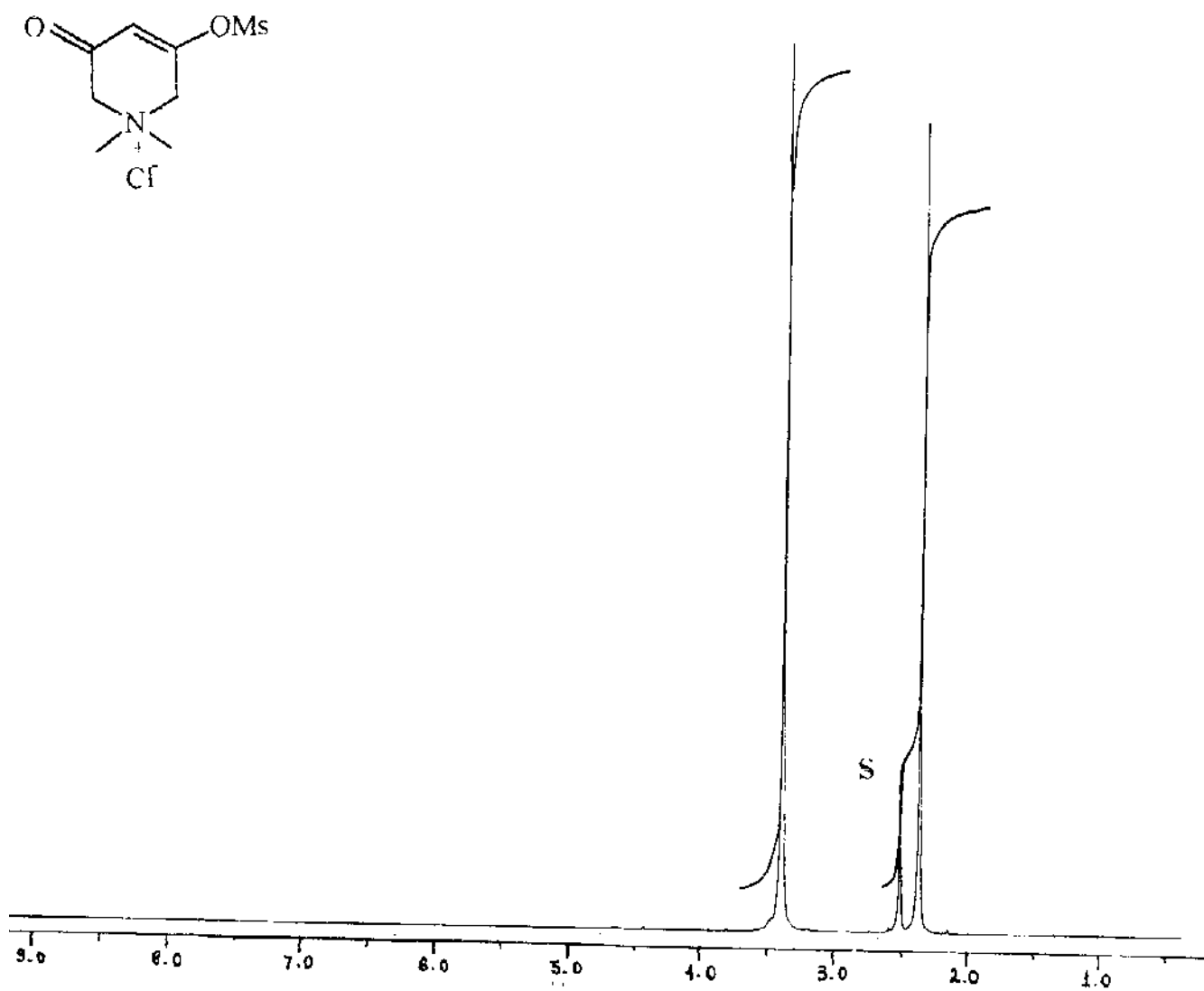


Figura A-23. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do cloreto de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-mesil-piridínio (DMSO)

APÊNDICE B
"ESPECTROS DE RMN DE CARBONO -13 DOS
COMPOSTOS SINTETIZADOS"

APÊNDICE B

INDICE

	página
Figura B-1. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do N,N-dimetil- α -bromoacetamida (CCl_4).....	125
Figura B-2. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) totalmente acoplado do N,N-dimetil- α -bromoacetamida (CCl_4).....	126
Figura B-3. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil glicinato de metila ($\text{D}_2\text{O}/\text{CCl}_4/\text{TMS}$).....	127
Figura B-4. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons (DEPT 90) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil glicinato de metila (D_2O).....	128
Figura B-5. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil glicinato de metila (DMSO).....	129
Figura B-6. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons (DEPT 90 e 135) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil glicinato de metila (DMSO).....	130
Figura B-7. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicinato de etila ($\text{D}_2\text{O}/\text{DSS}$).....	131
Figura B-8. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento parcial de prótons (SFORD) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicinato de etila ($\text{D}_2\text{O}/\text{DSS}$).....	132

APÊNDICE B

Figura B-9. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicinato de etila (DMSO)	133
Figura B-10. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons (DEPT 90 e 135) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil glicinato de etila (DMSO).....	134
Figura B-11. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicinato de etila (CDCl_3).....	135
Figura B-12 Mapa de Contornos HETCOR do brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicinato de etila (CDCl_3).....	136
Figura B-13 Expansão da Figura B-12.....	137
Figura B-14 Mapa de Contornos COLOC do brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicinato de etila (CDCl_3).....	138
Figura B-15. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicina ($\text{D}_2\text{O}/\text{CCl}_4/\text{TMS}$).....	139
Figura B-16. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento parcial de prótons (SFORD) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicina ($\text{D}_2\text{O}/\text{CCl}_4/\text{TMS}$).....	140
Figura B-17 Mapa de Contornos HETCOR do brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicina ($\text{D}_2\text{O}/\text{CCl}_4/\text{TMS}$).....	141
Figura B-18 Expansão da Figura B-17.....	142
Figura B-19. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicinamida ($\text{D}_2\text{O}/\text{CCl}_4/\text{TMS}$).....	143

APÊNDICE B

Figura B-20. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento parcial de prótons (SFORD) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicinamida ($\text{D}_2\text{O}/\text{CCl}_4/\text{TMS}$) . . .	144
Figura B-21. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicinamida (DMSO).....	145
Figura B-22. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do (DEPT 90 e 135) brometo de N-acetonil-N,N-dimetil glicinamida (DMSO).....	146
Figura B-23. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicinamida ($\text{CDCl}_3/\text{MeOH}$ 0,01%).....	147
Figura B-24. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons (DEPT 90 e 135) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil glicinamida ($\text{CDCl}_3/\text{MeOH}$ 0.01%).....	148
Figura B-25. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de N-acetonil-N,N-dimetilaminoacetona (D_2O).....	149
Figura B-26. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de N-acetonil-N,N-dimetilaminoacetona ($\text{CDCl}_3/\text{MeOH}$ 0.01%).....	150
Figura B-27. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de N-acetonil-N,N-dimetilaminoacetona ($\text{CDCl}_3/\text{MeOH}$ 0.01%)	151
Figura B-28. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil-N-fenacil-amônio (DMSO).....	152
Figura B-29. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons (DEPT 90 e 135) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil-N-fenacil-amônio (DMSO).....	153
Figura B-30 Mapa de Contornos HETCOR do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil-N-fenacilamônio (DMSO).....	154

APÊNDICE B

Figura B-31 Expansão da Figura B-30.....	155
Figura B-32. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil-N-fenacil-amônio ($\text{CDCl}_3/\text{MeOH}$ 0,01%).....	156
Figura B-33. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons (DEPT 90 e 135) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil-N-fenacil-amônio ($\text{CDCl}_3/\text{MeOH}$ 0,01%).....	157
Figura B-34. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-metil-piridínio ($\text{D}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOH}/\text{CCl}_4/\text{TMS}$)... ..	158
Figura B-35. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-metil-piridínio (DMSO).....	159
Figura B-36. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons (DEPT 90 e 135) do brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-metil-piridínio (DMSO).....	160
Figura B-37. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-4,5-dimetil-piridínio (DMSO).....	161
Figura B-38. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento (DEPT 90 e 135) de prótons do brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-4,5-dimetil-piridínio (DMSO).....	162
Figura B-39. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-fenil-piridínio (DMSO).....	163
Figura B-40. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons (DEPT 90 e 135) do brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-fenil-piridínio (DMSO). ..	164

APÊNDICE B

Figura B-41. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-fenil-piridínio ($\text{D}_2\text{O}/\text{CCl}_4/\text{TMS}$).....	165
Figura B-42. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-fenil-piridínio ($\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$ 0,01 %).....	166
Figura B-43. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons (DEPT 90 e 135) do brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-fenil-piridínio ($\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$ 0,01 %).....	167
Figura B-44. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio (D_2O).....	168
Figura B-45. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio (DMSO).....	167
Figura B-46. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento parcial de prótons (SFORD) do brometo de 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio (DMSO).....	169
Figura B-47. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons (DEPT 90 e 135) do brometo de 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio (DMSO).....	170
Figura B-48. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do cloreto de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-metil-piridínio (D_2O).....	171
Figura B-49. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-carboxi-piridínio (DMSO).....	173
Figura B-50. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons (DEPT 90 e 135) do brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-carboxi-piridínio (DMSO).....	173

APÊNDICE B

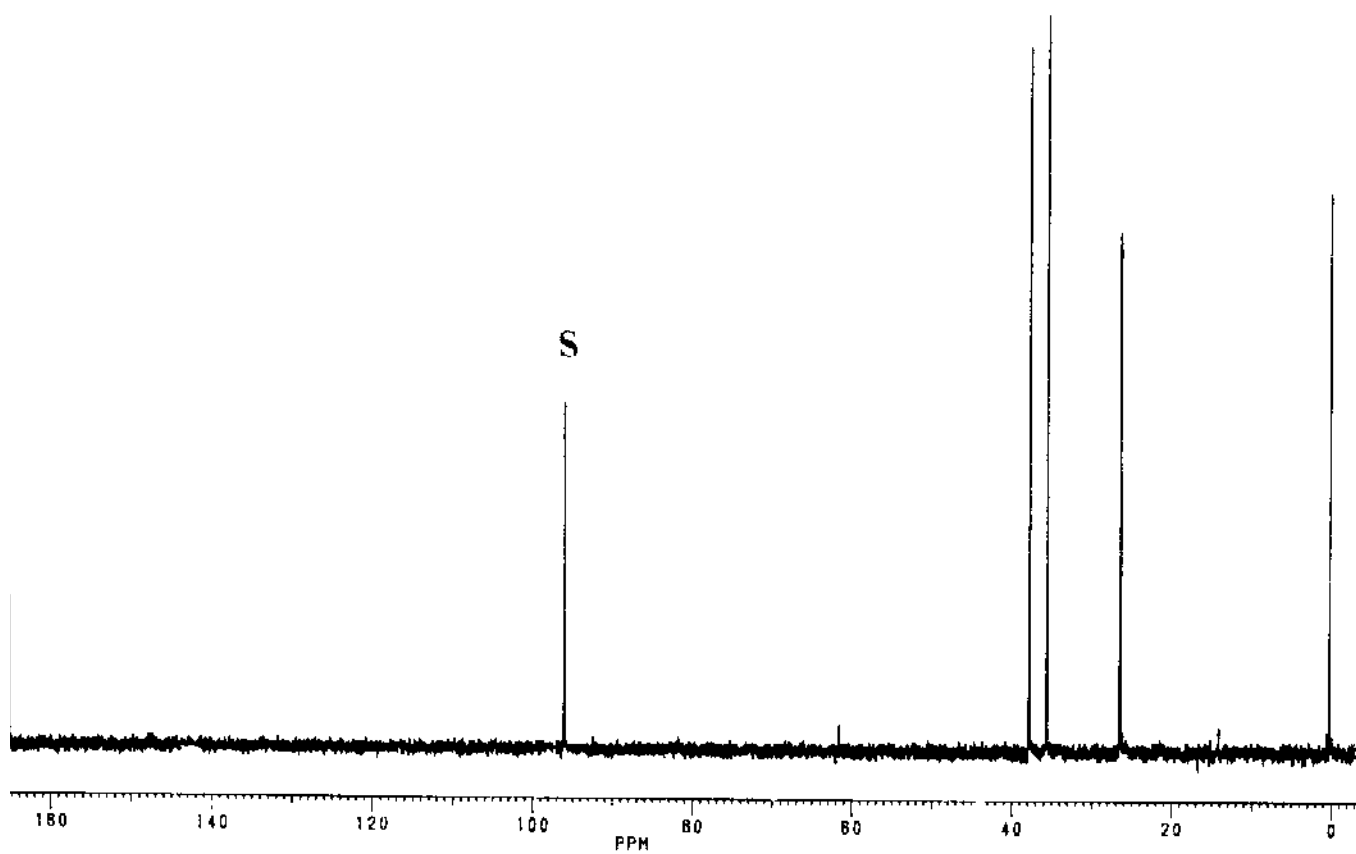
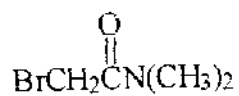


Figura B-1. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do N,N-dimetil- α -bromoacetamida (CCl_4)

APÊNDICE B

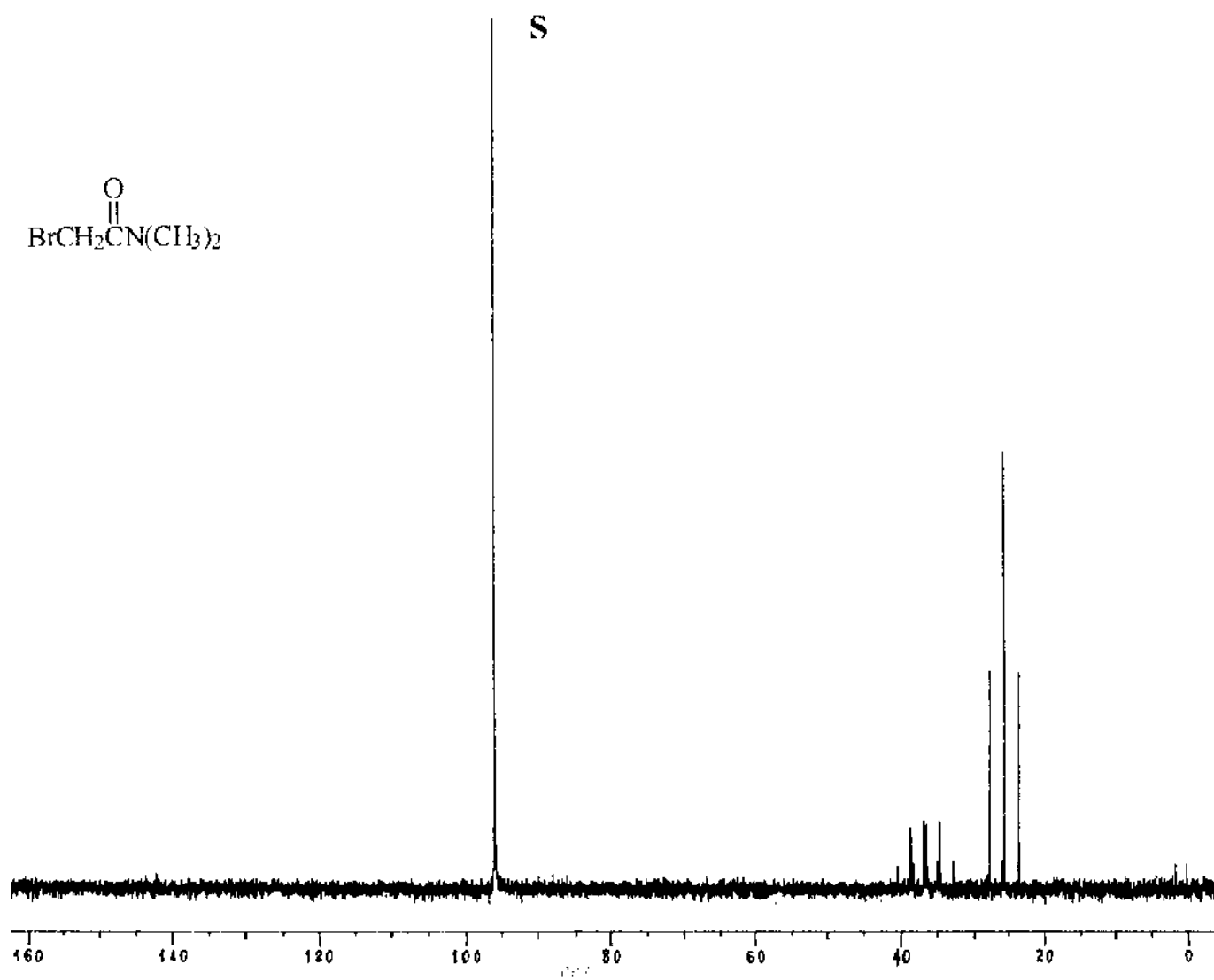


Figura B-2. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) totalmente acoplado de prótons do N,N-dimetil- α -bromoacetamida (CCl_4)

APÊNDICE B

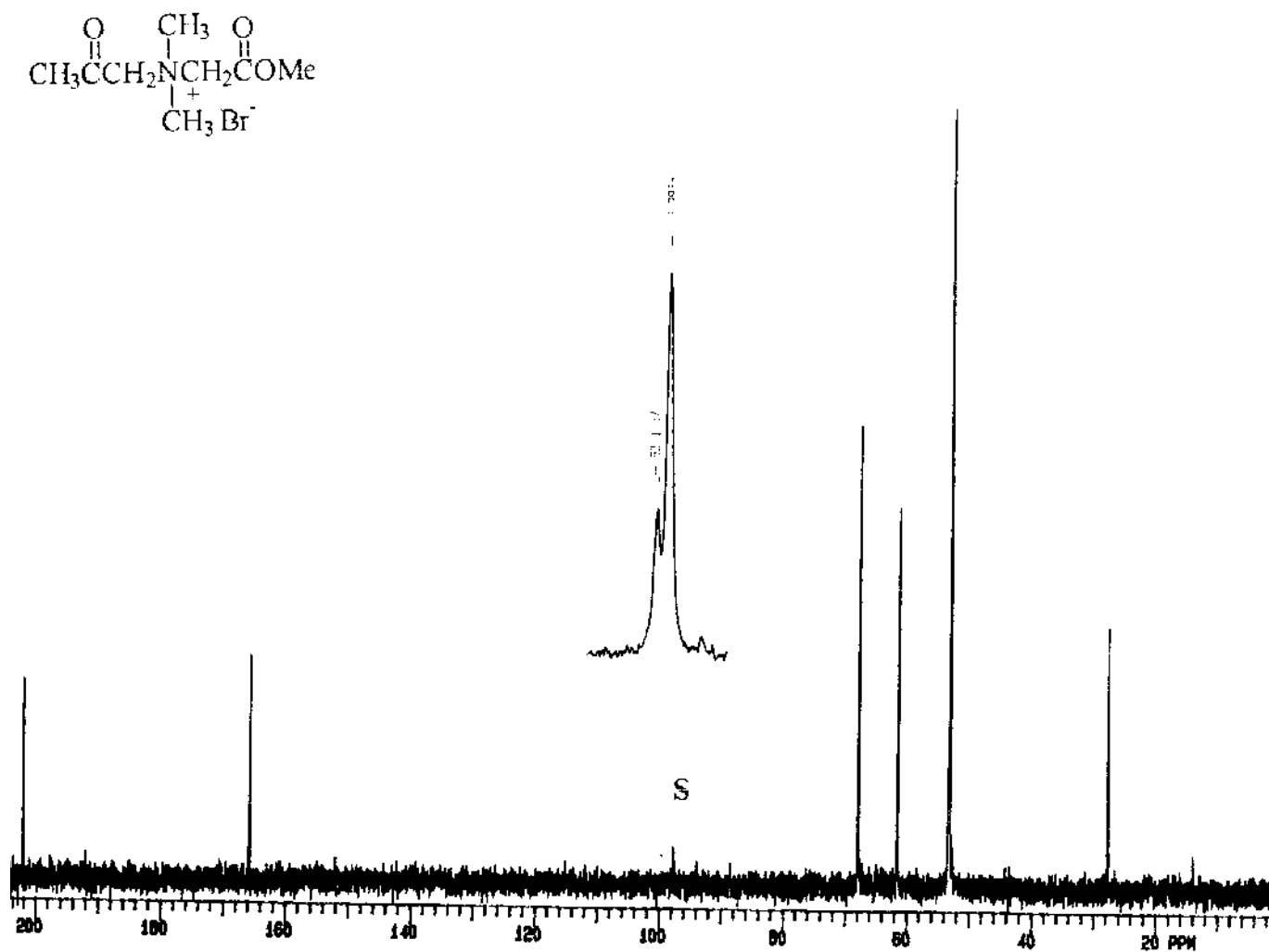


Figura B-3. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do N-acetonil-N,N-dimetilglicinato de metila ($\text{D}_2\text{O}/\text{CCl}_4/\text{TMS}$)

APÊNDICE B

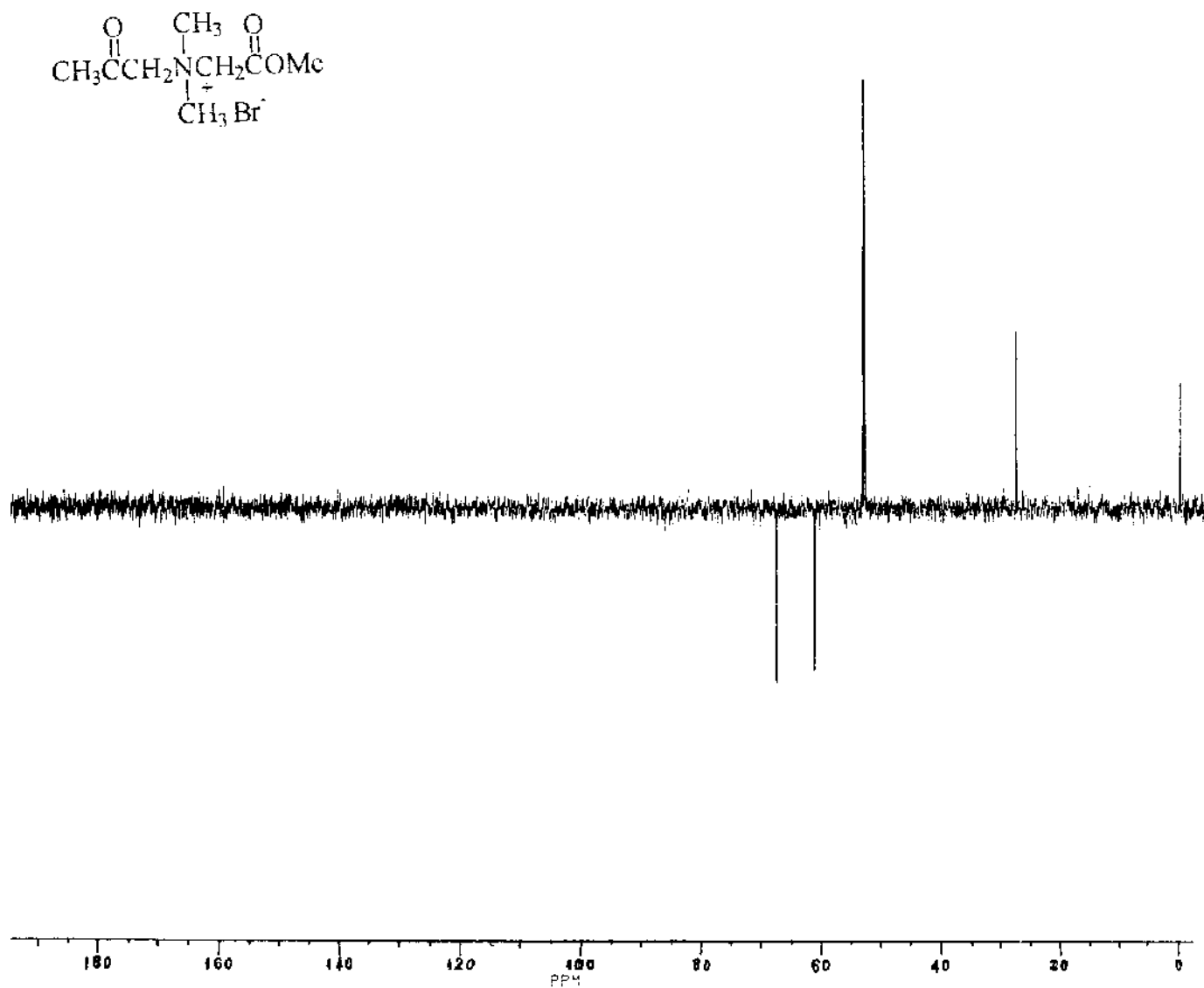


Figura B-4. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons (DEPT 90) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicinato de metila (D_2O)

APÊNDICE B

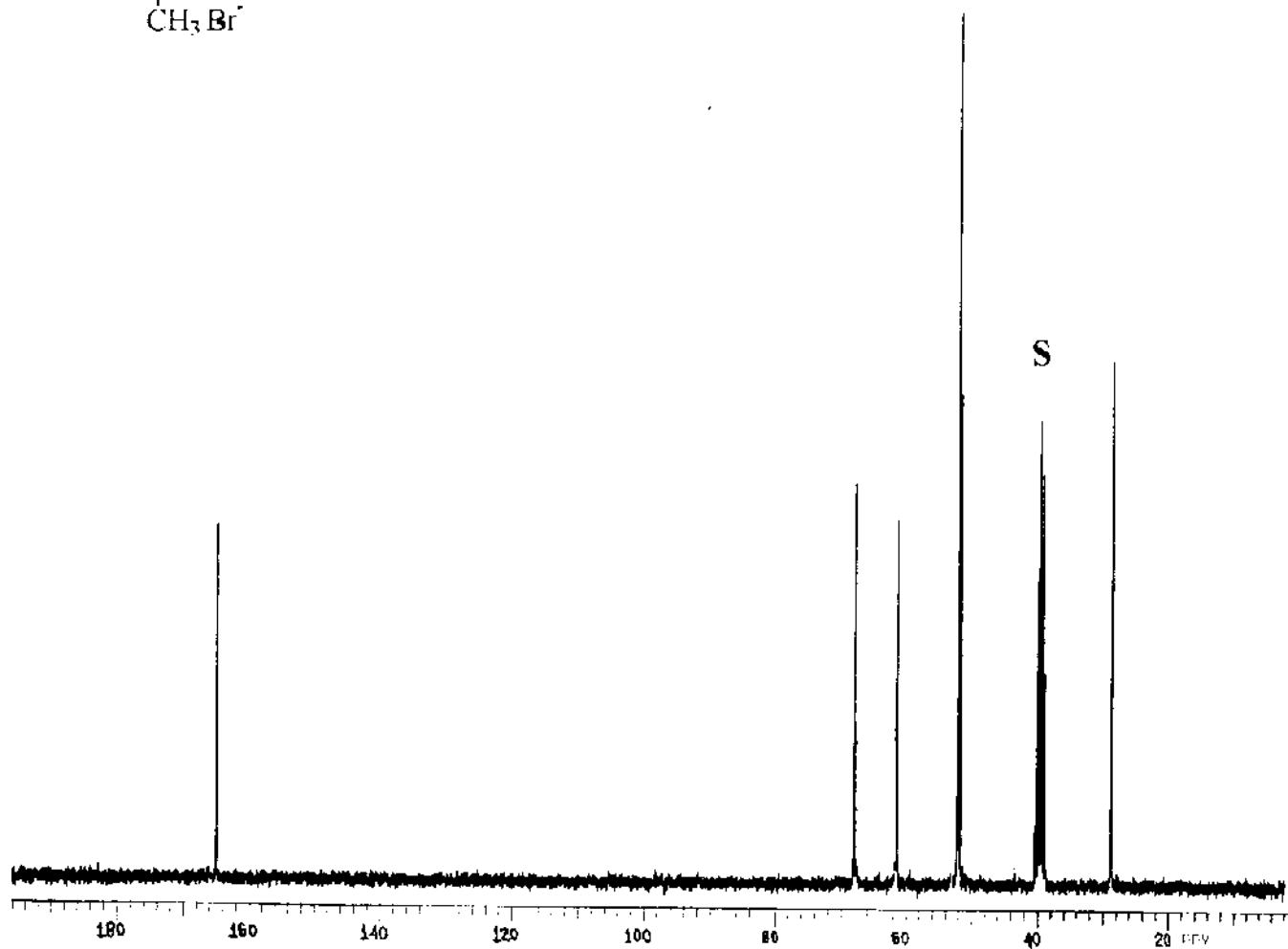
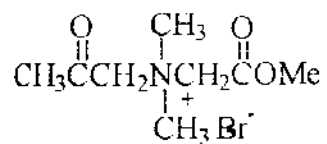


Figura B-5. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicinato de metila (DMSO)

APÊNDICE B

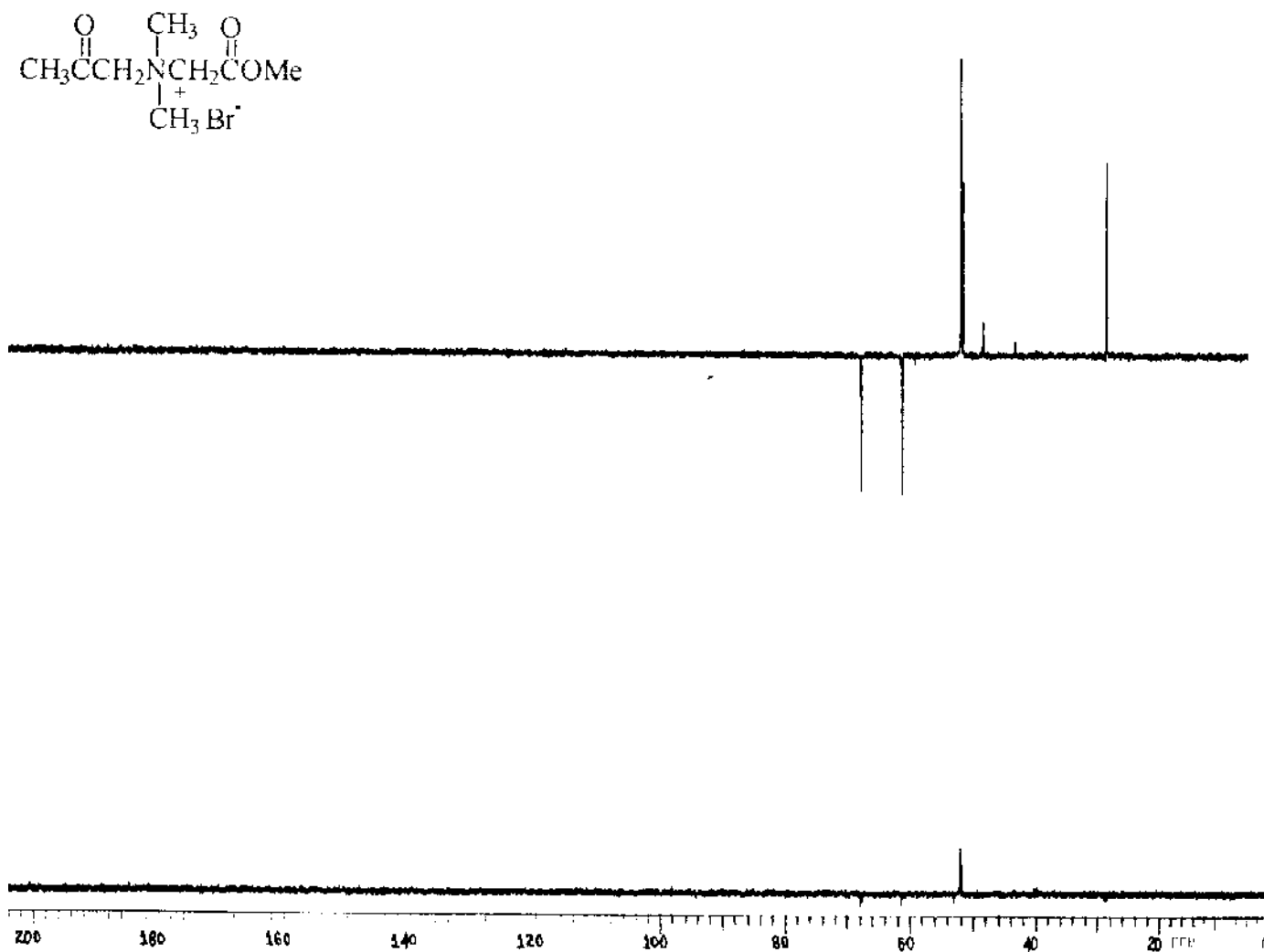


Figura B-6. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons (DEPT 90 e 135) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicinato de metila (DMSO)

APÊNDICE B

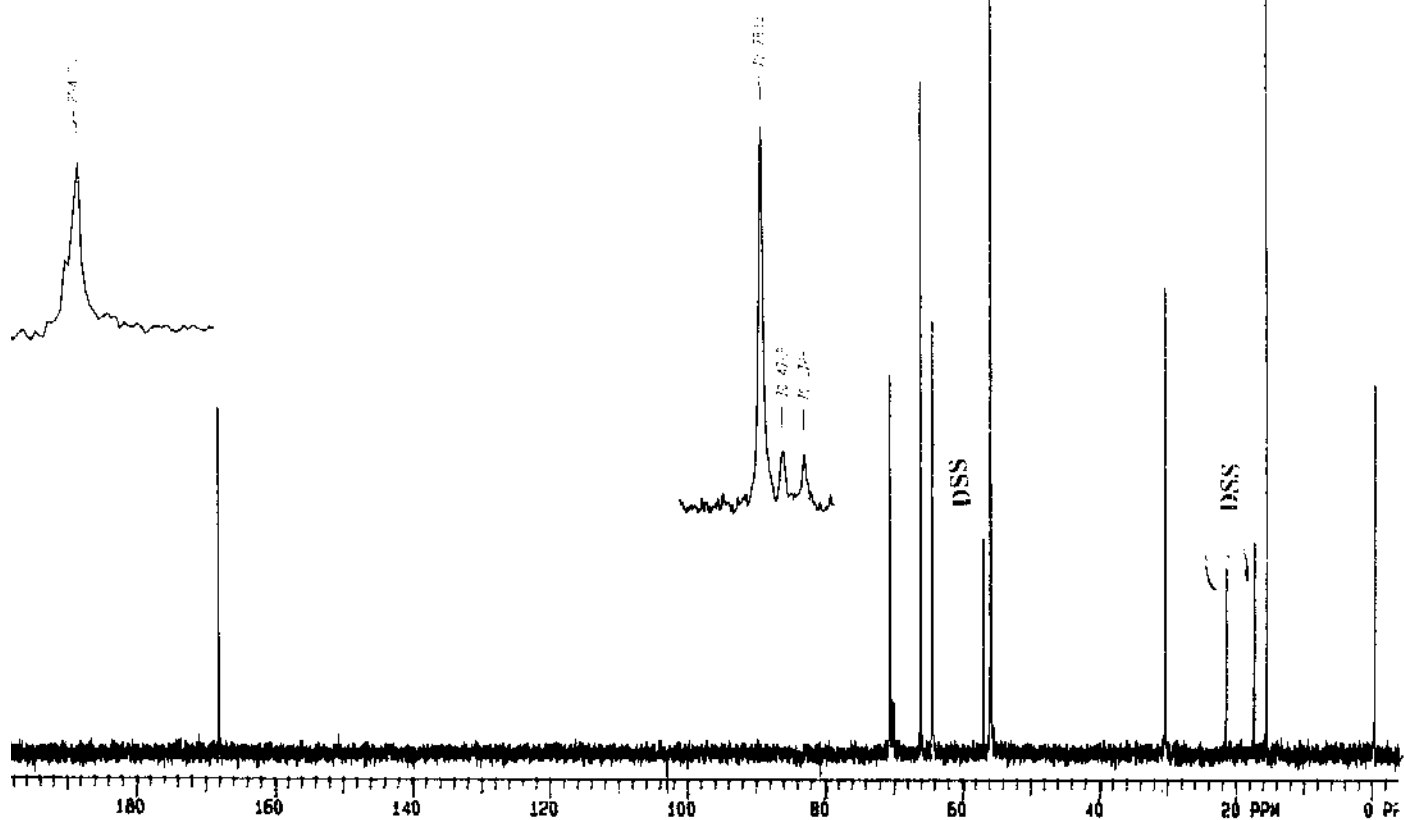
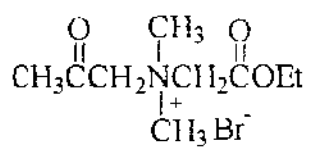


Figura B-7. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicinato de etila ($\text{D}_2\text{O}/\text{DSS}$)

APÊNDICE B

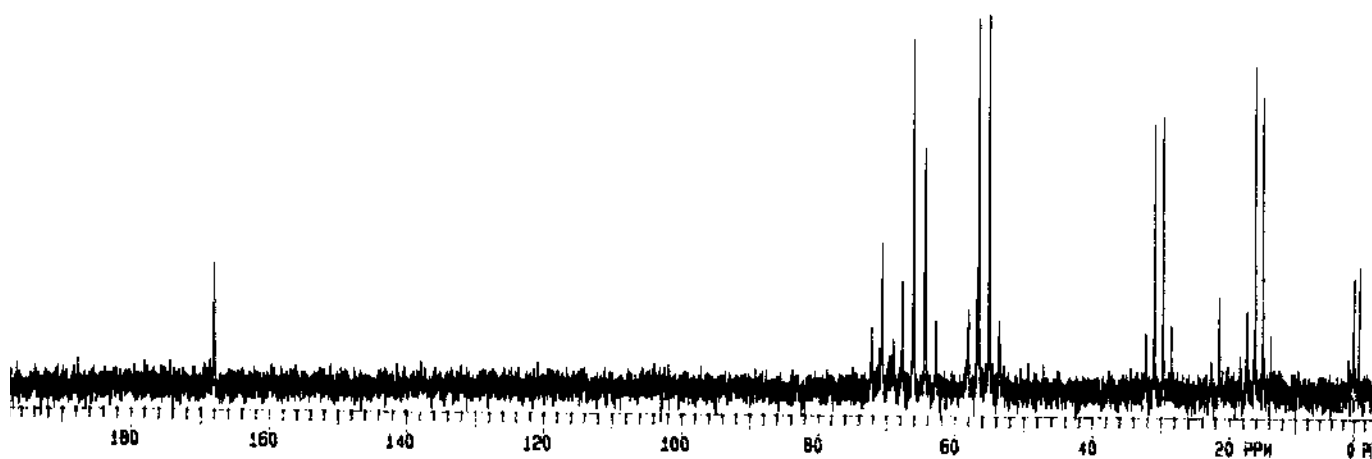
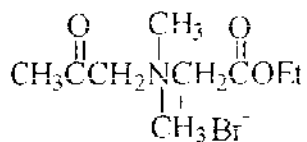


Figura B-8. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons (SFORD) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicinato de etila ($\text{D}_2\text{O}/\text{DSS}$)

APÊNDICE B

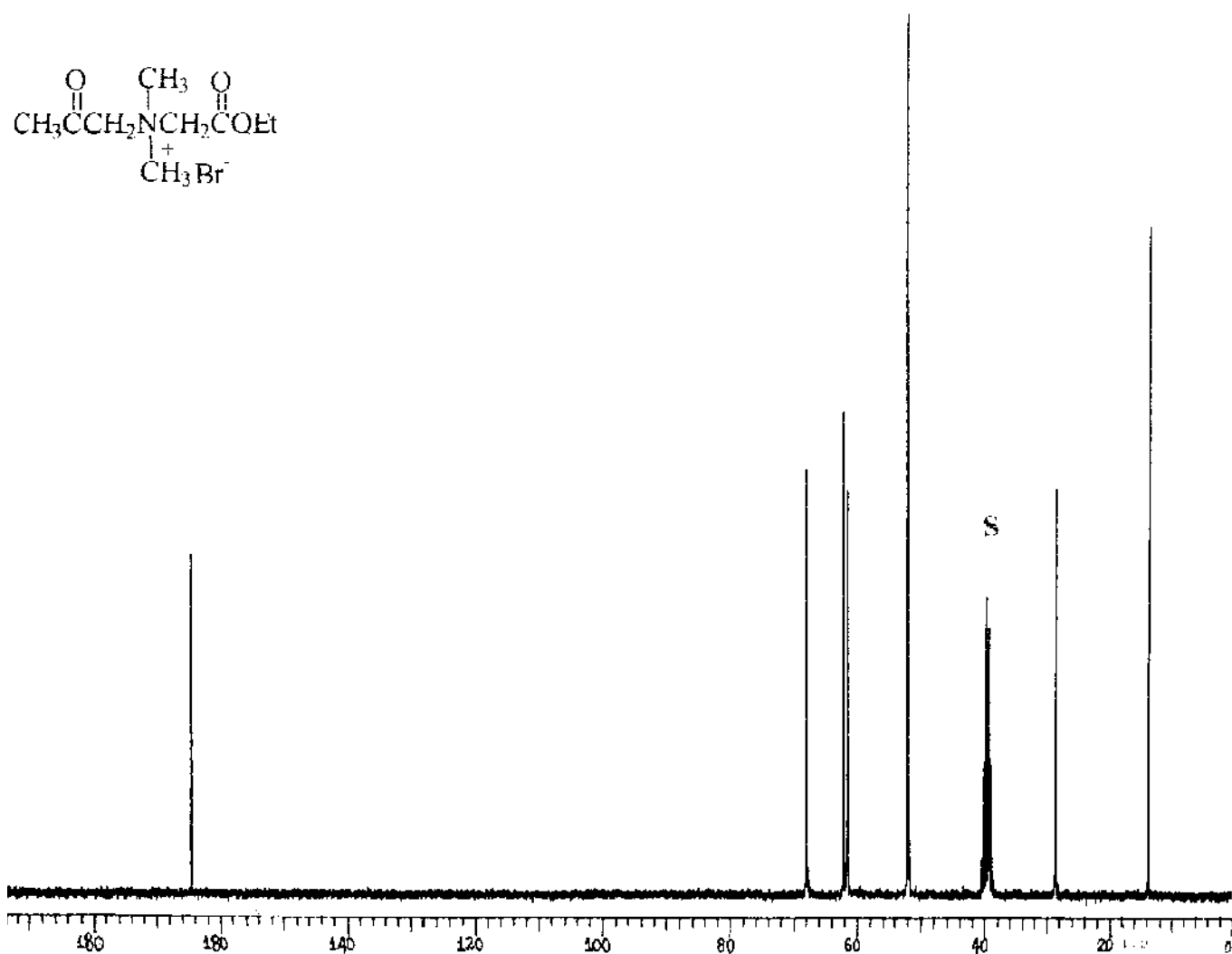


Figura B-9. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicinato de etila (DMSO)

APÊNDICE B

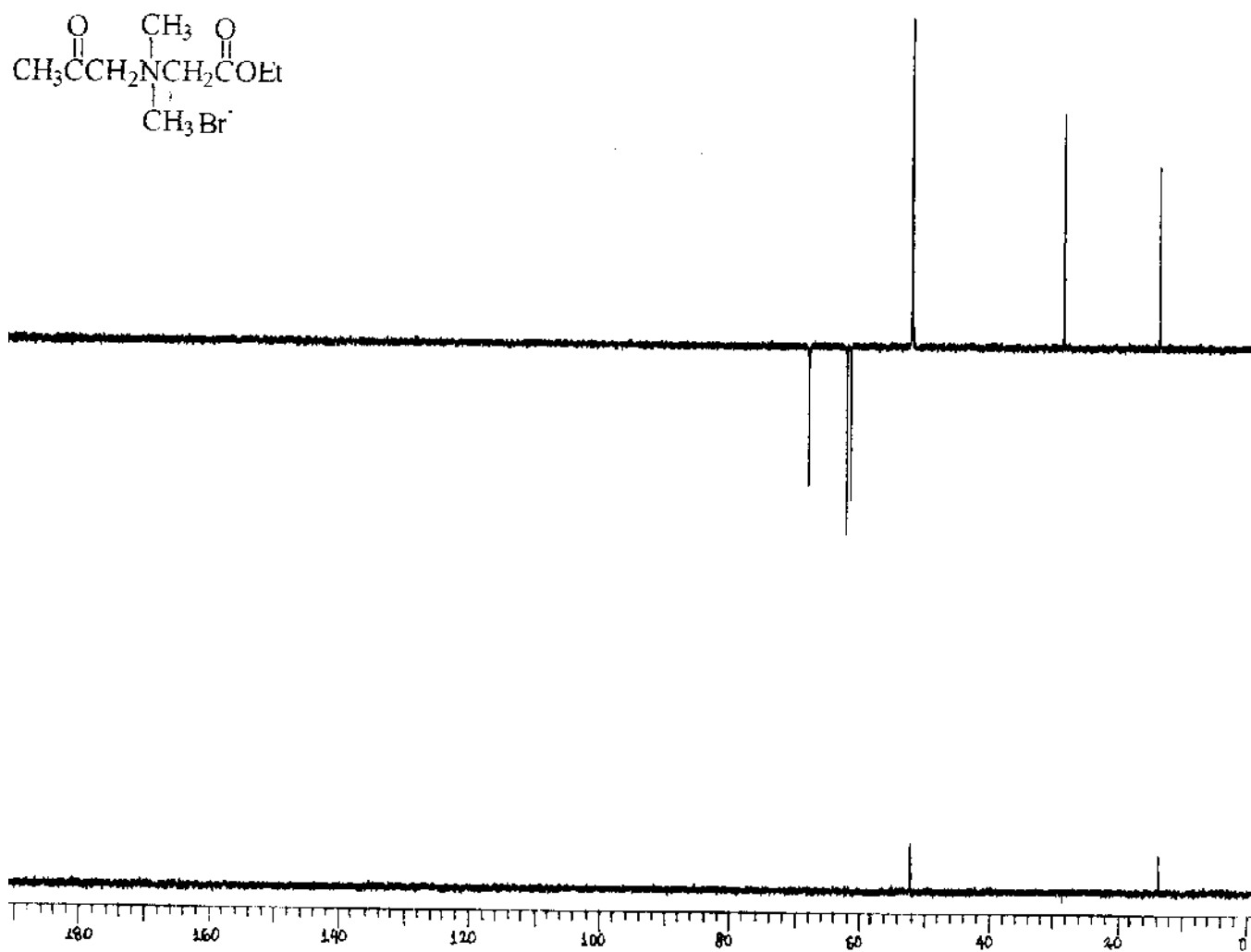


Figura B-10. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons (DEPT 90 e 135) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicinato de etila (DMSO)

APÊNDICE B

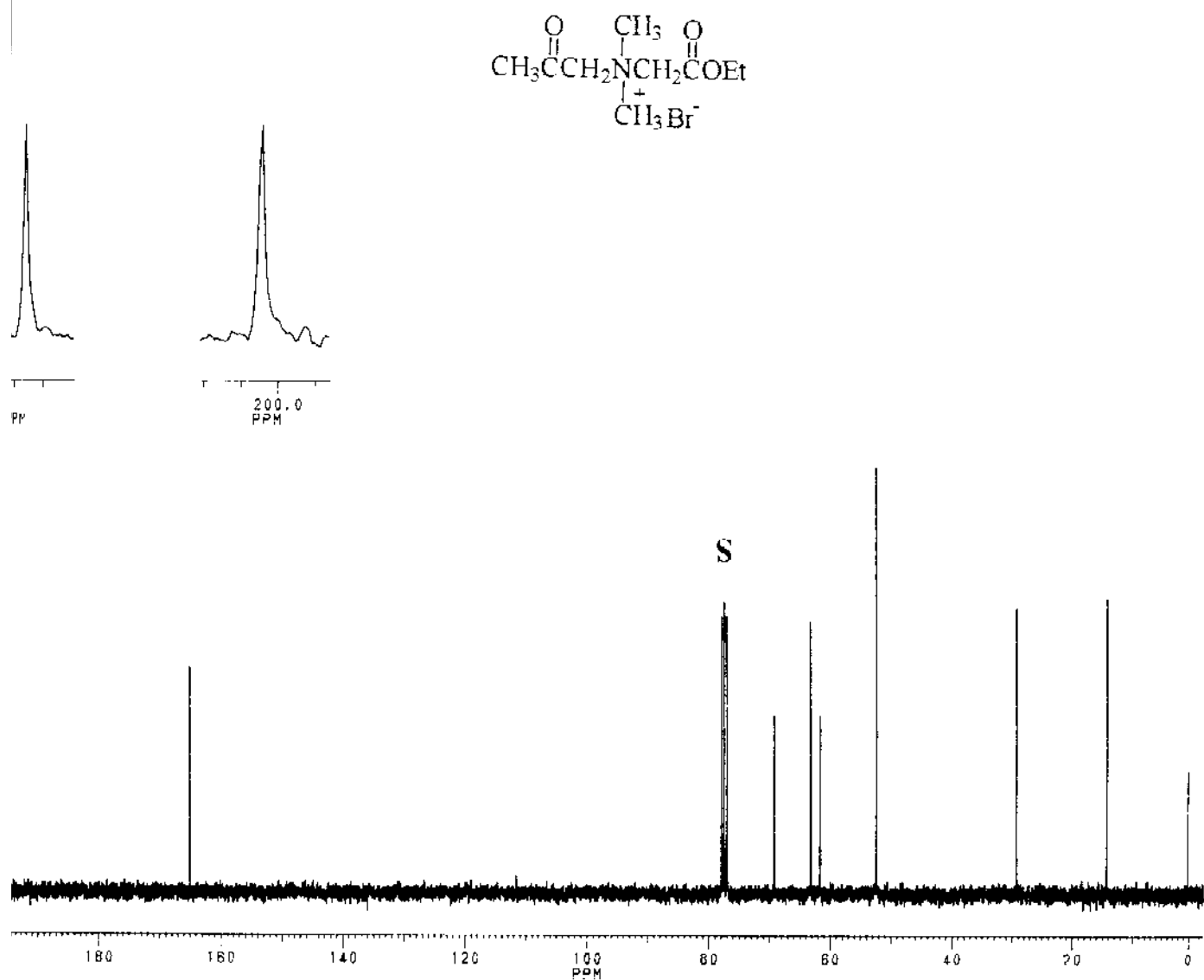


Figura B-11. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicinato de etila (CDCl_3)

APÊNDICE B

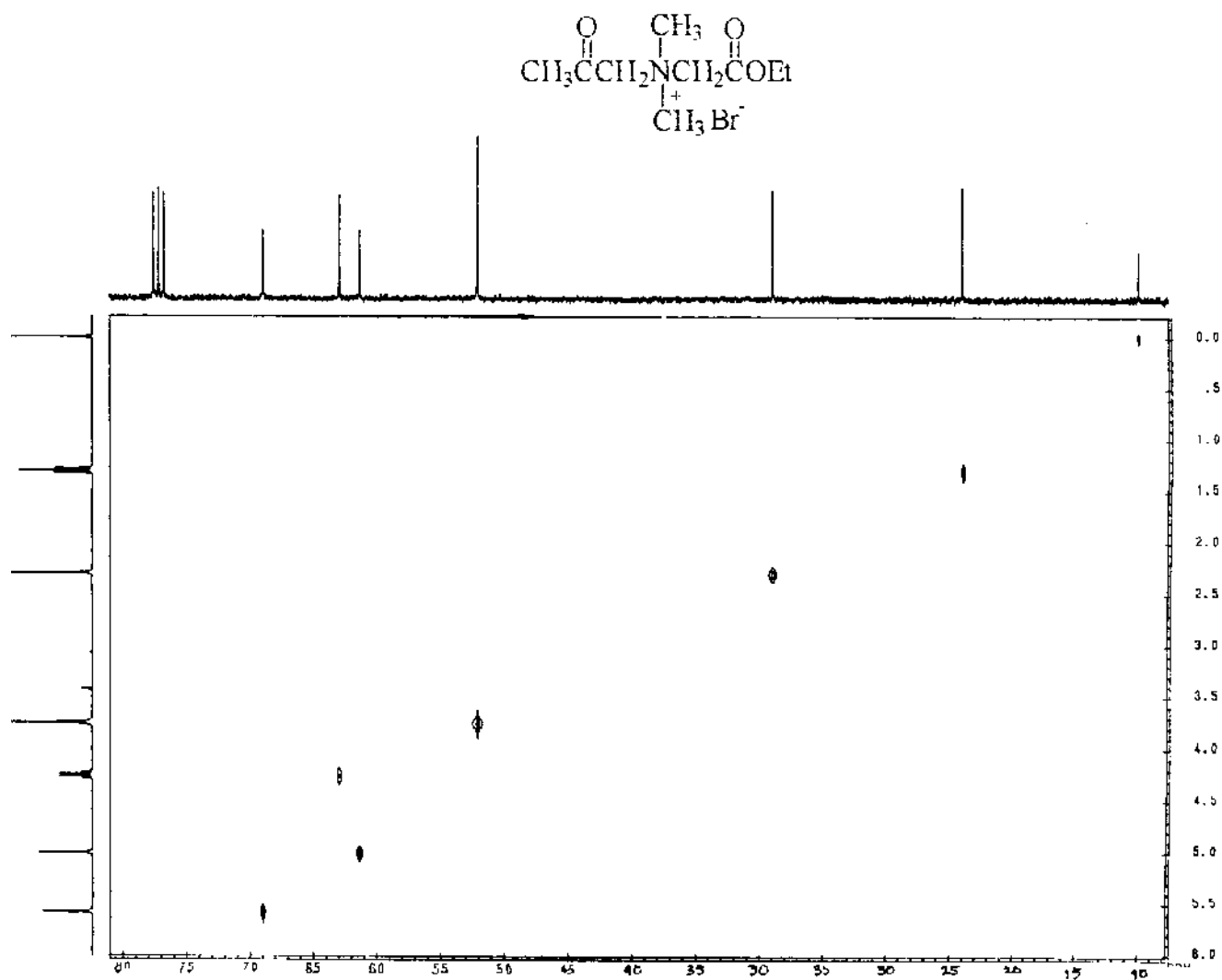


Figura B-12 Mapa de Contornos HETCOR do brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicinato de etila (CDCl_3)

APÊNDICE B

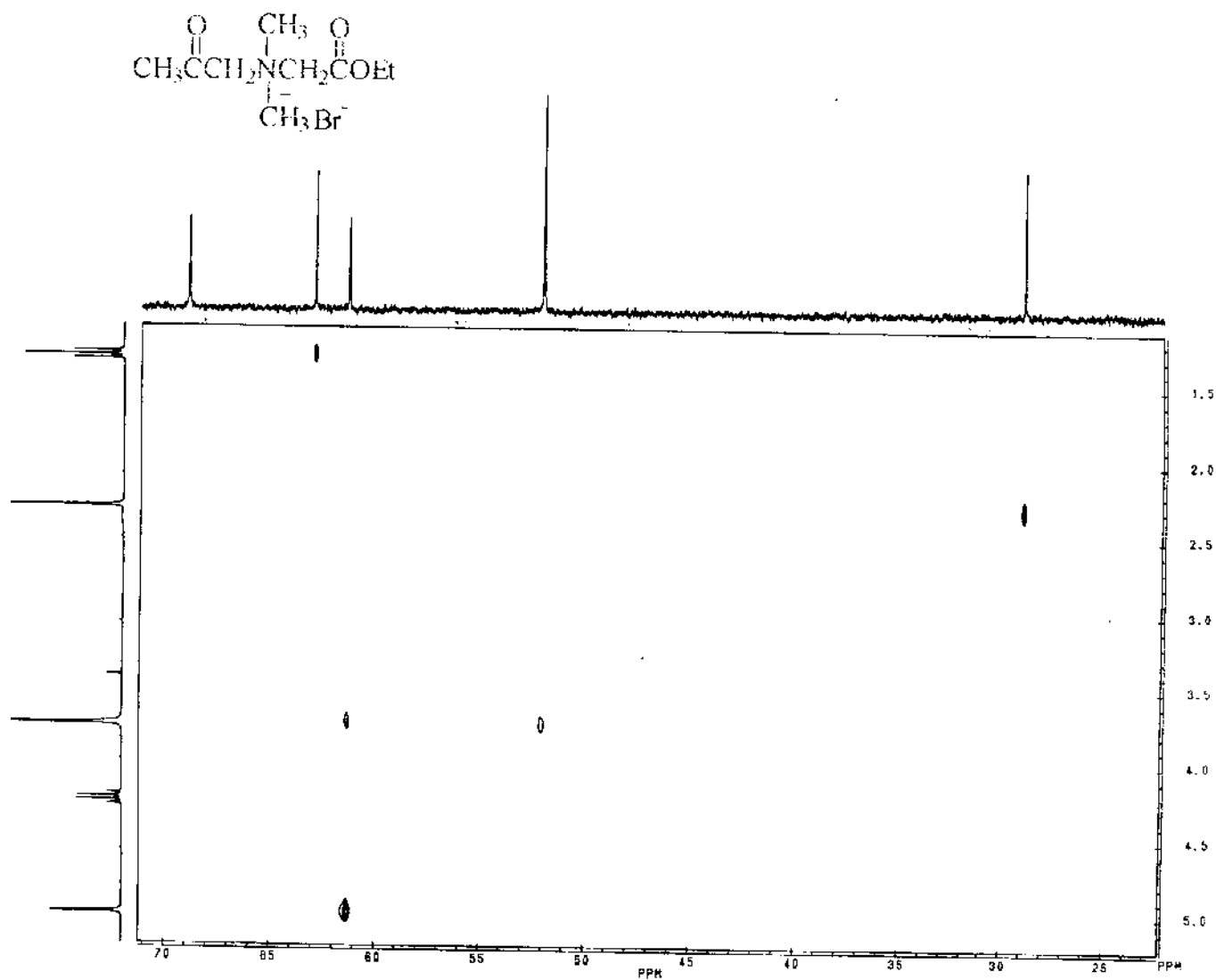


Figura B-13 Expansão da Figura B-12

APÊNDICE B

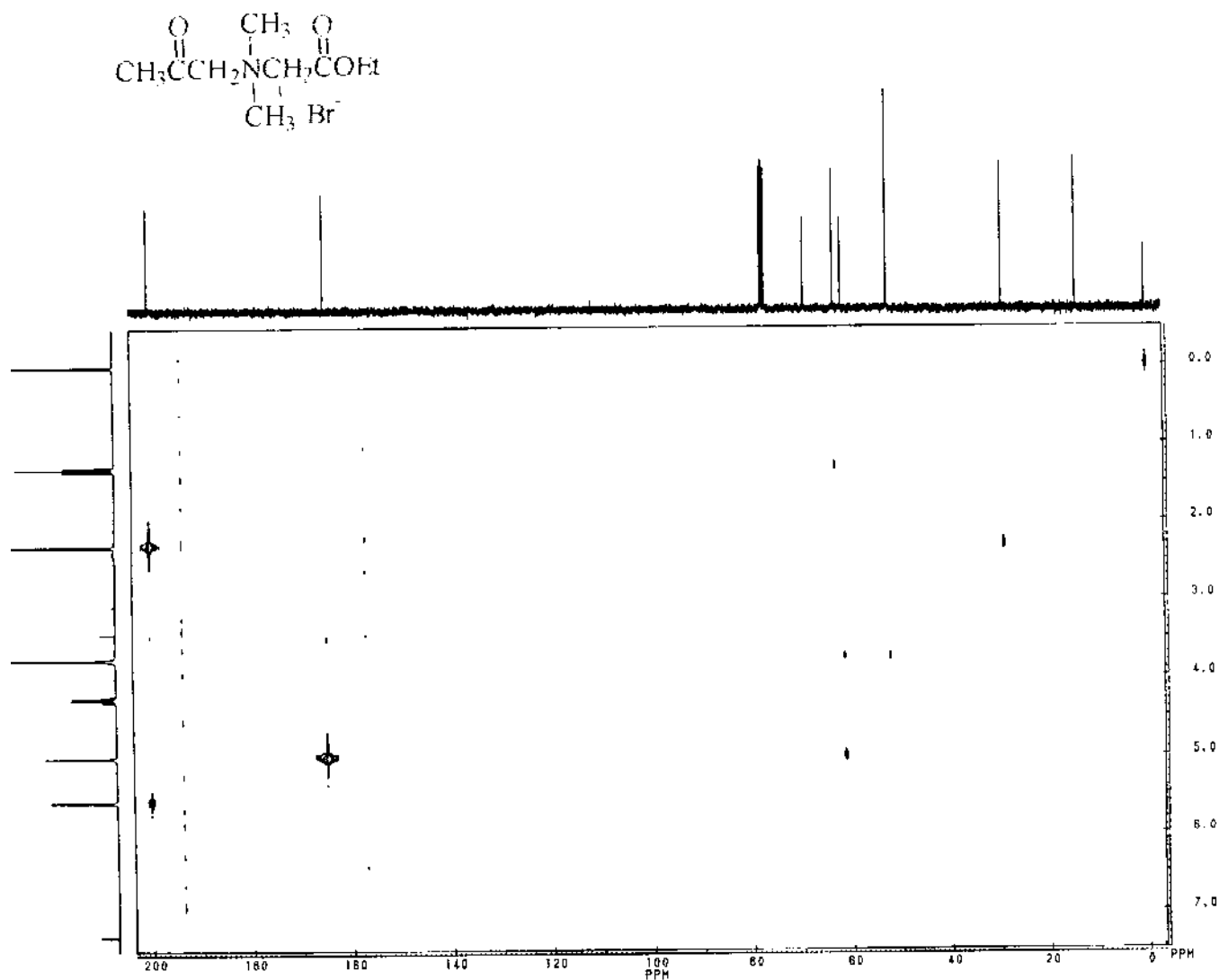


Figura B-14 Mapa de Contornos COLOC do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil-glicinato de etila (CDCl₃)

APÊNDICE B

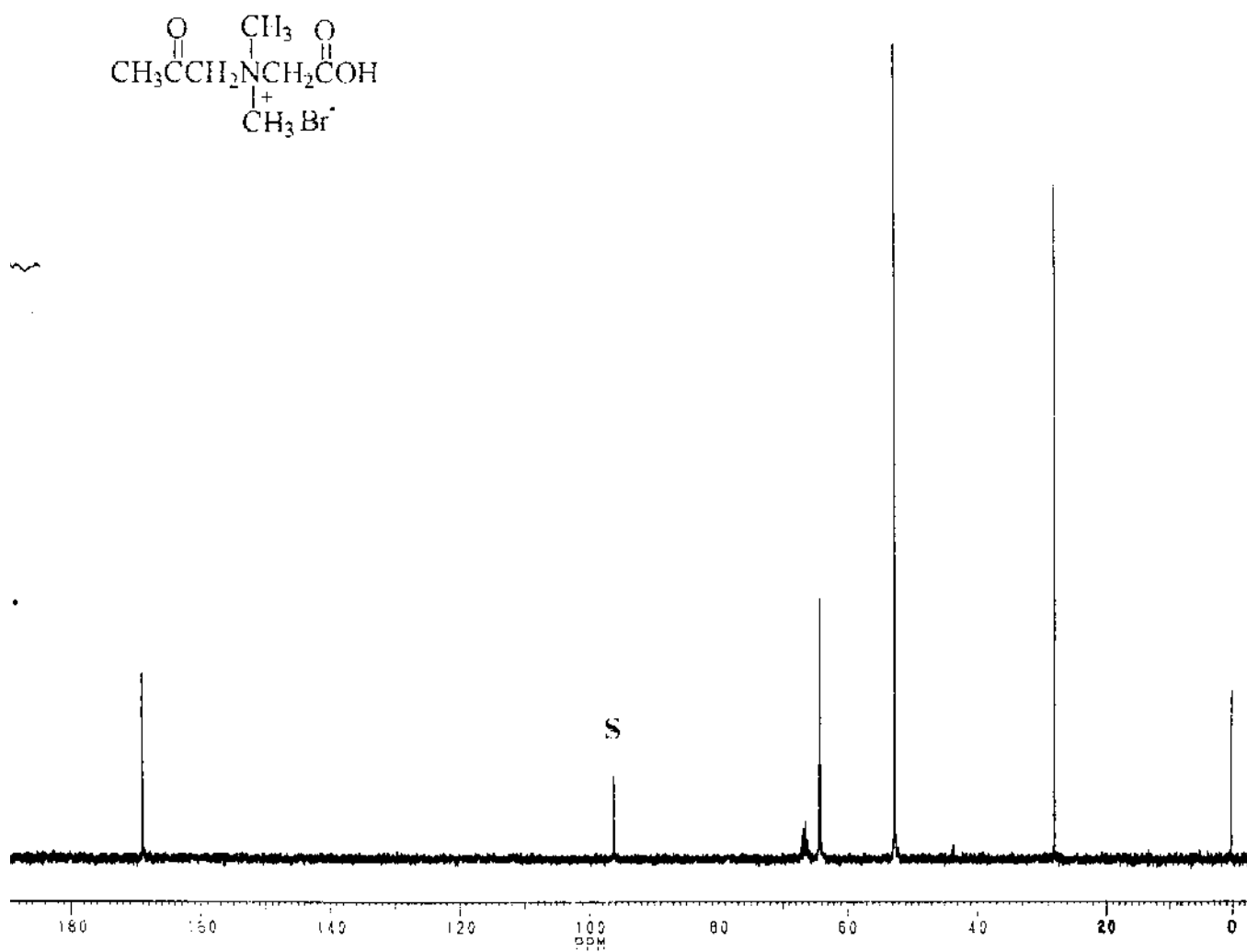


Figura B-15. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil-glicina ($\text{D}_2\text{O}/\text{CCl}_4/\text{TMS}$)

APÊNDICE B

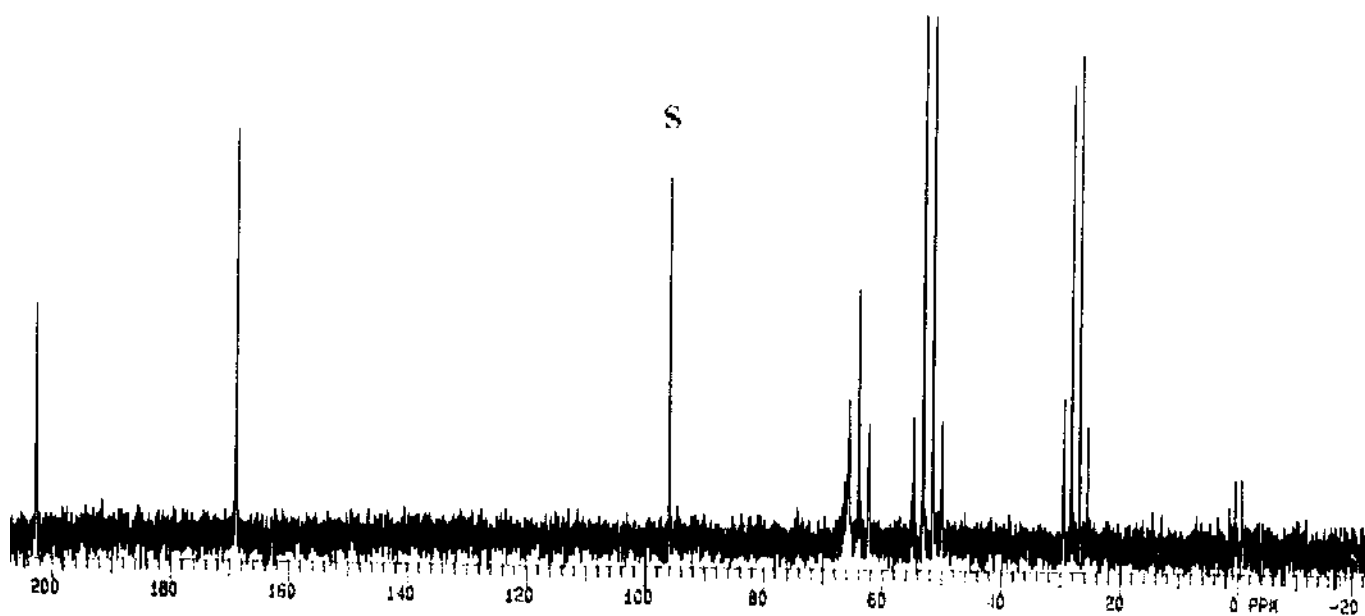
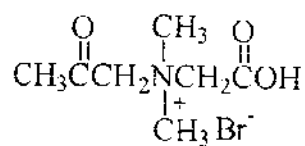


Figura B-16. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento parcial de prótons (SFORD) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil-glicina ($\text{D}_2\text{O}/\text{CCl}_4/\text{TMS}$)

APÊNDICE B

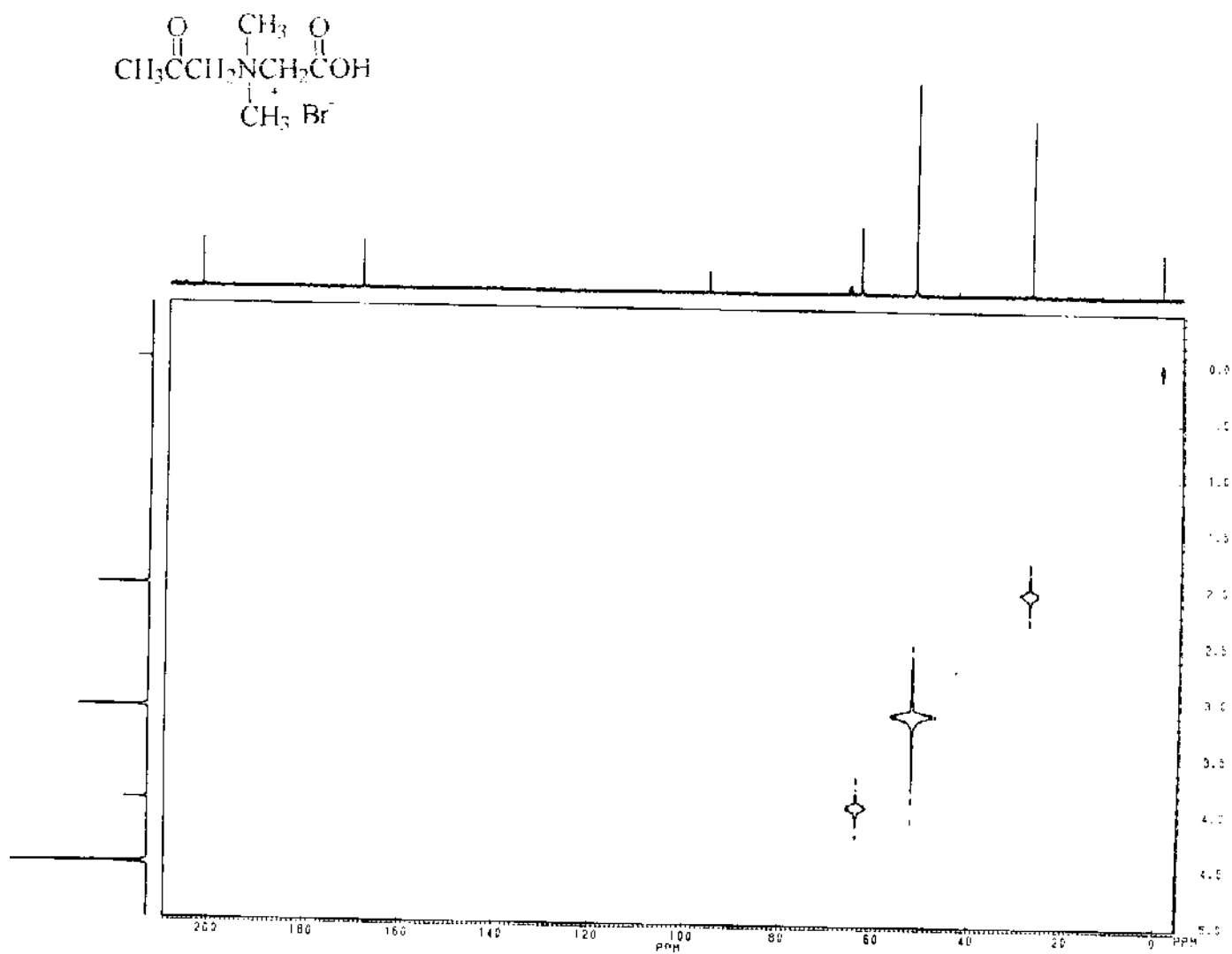


Figura B-17. Mapa de Contornos HETCOR do brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicina ($\text{D}_2\text{O}/\text{CCl}_4/\text{TMS}$)

APÊNDICE B

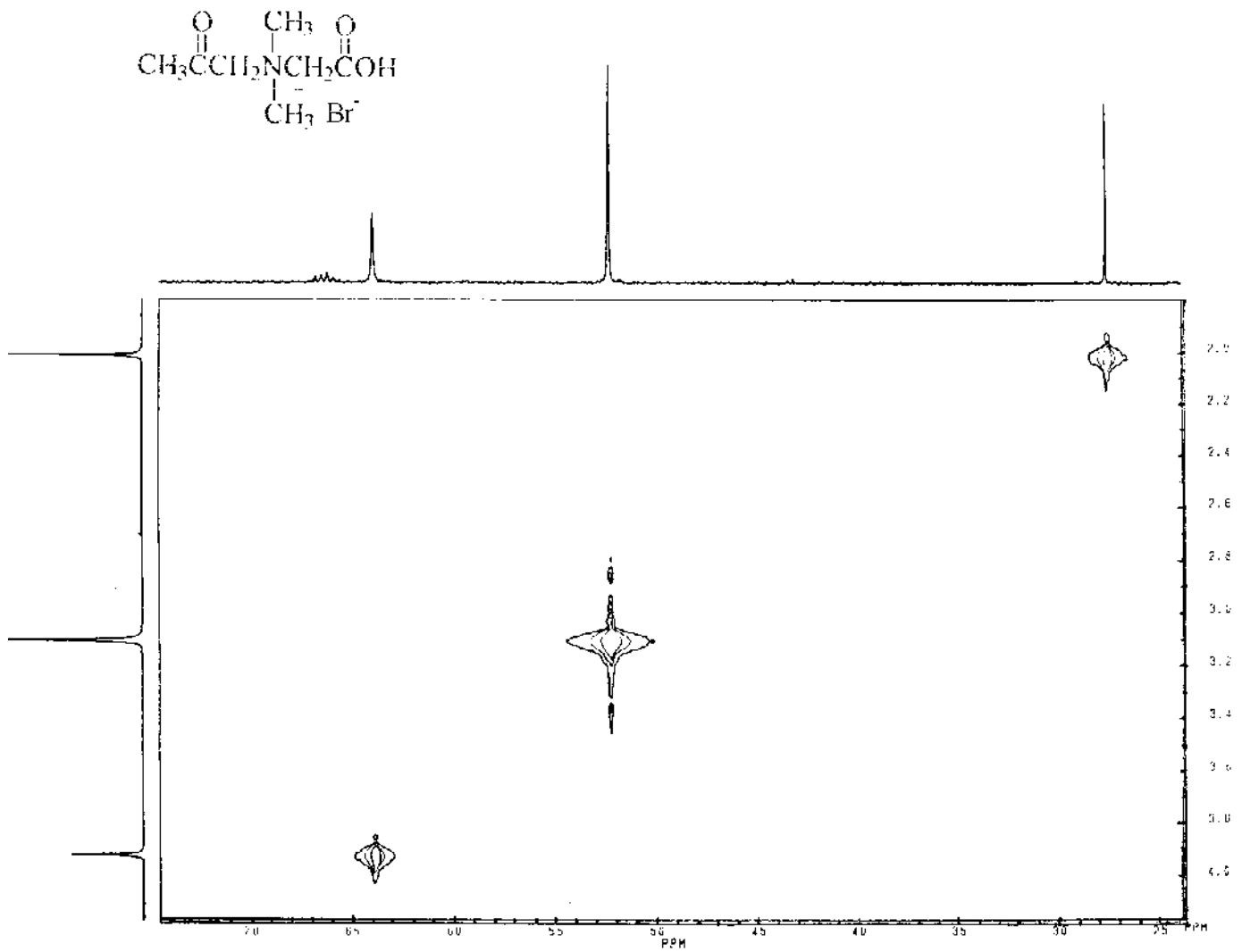


Figura B-18 Expansão da Figura B-17

APÊNDICE B

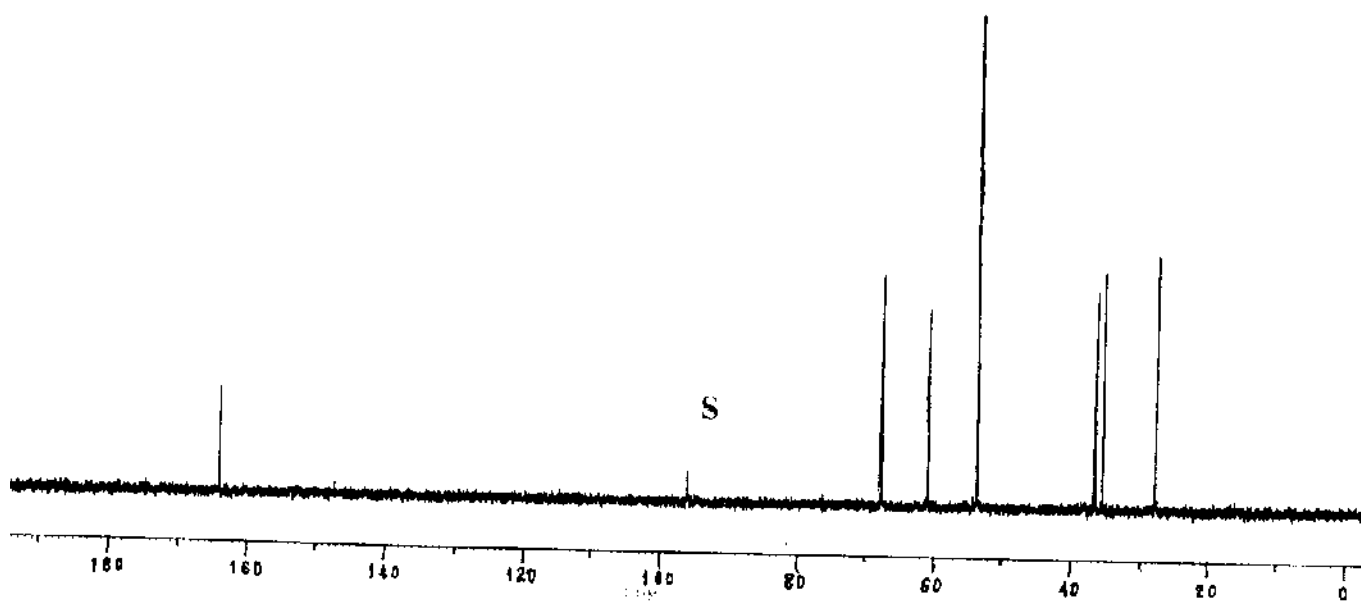
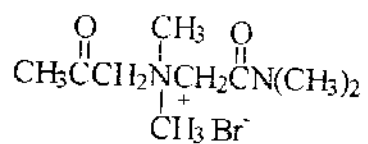


Figura B-19. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicinamida ($\text{D}_2\text{O}/\text{CCl}_4/\text{TMS}$)

APÊNDICE B

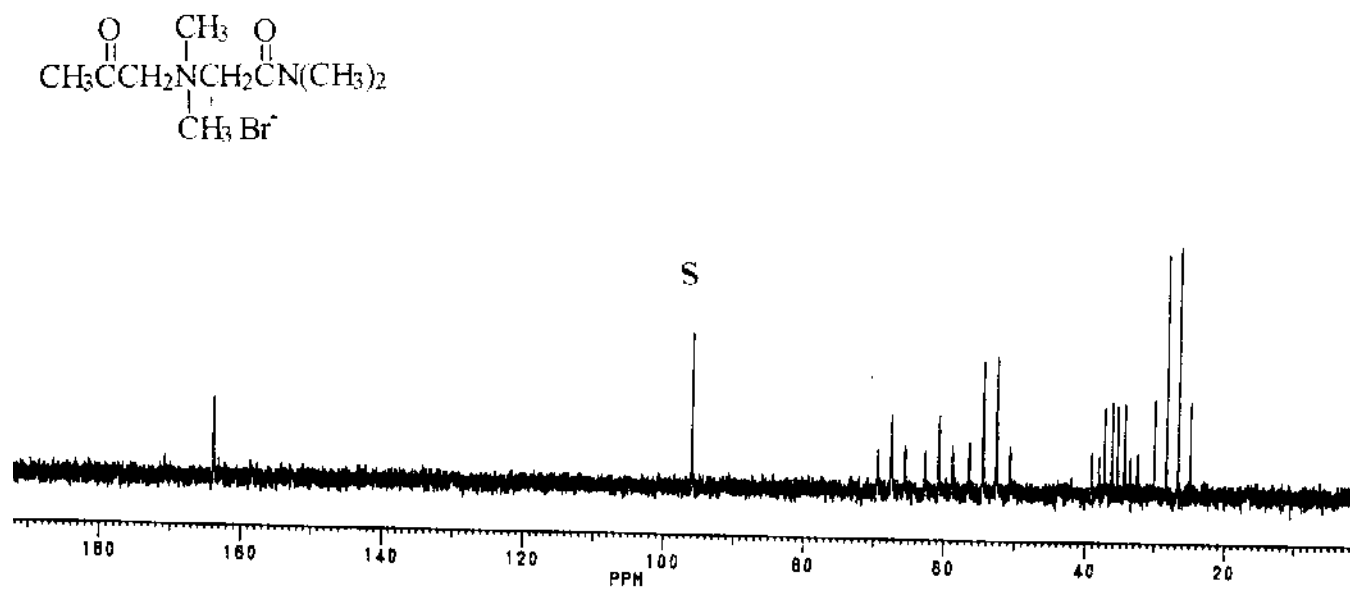


Figura B-20 Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento parcial de prótons (SFORD) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetilblicinamida ($\text{D}_2\text{O}/\text{CCl}_4/\text{TMS}$)

APÊNDICE B

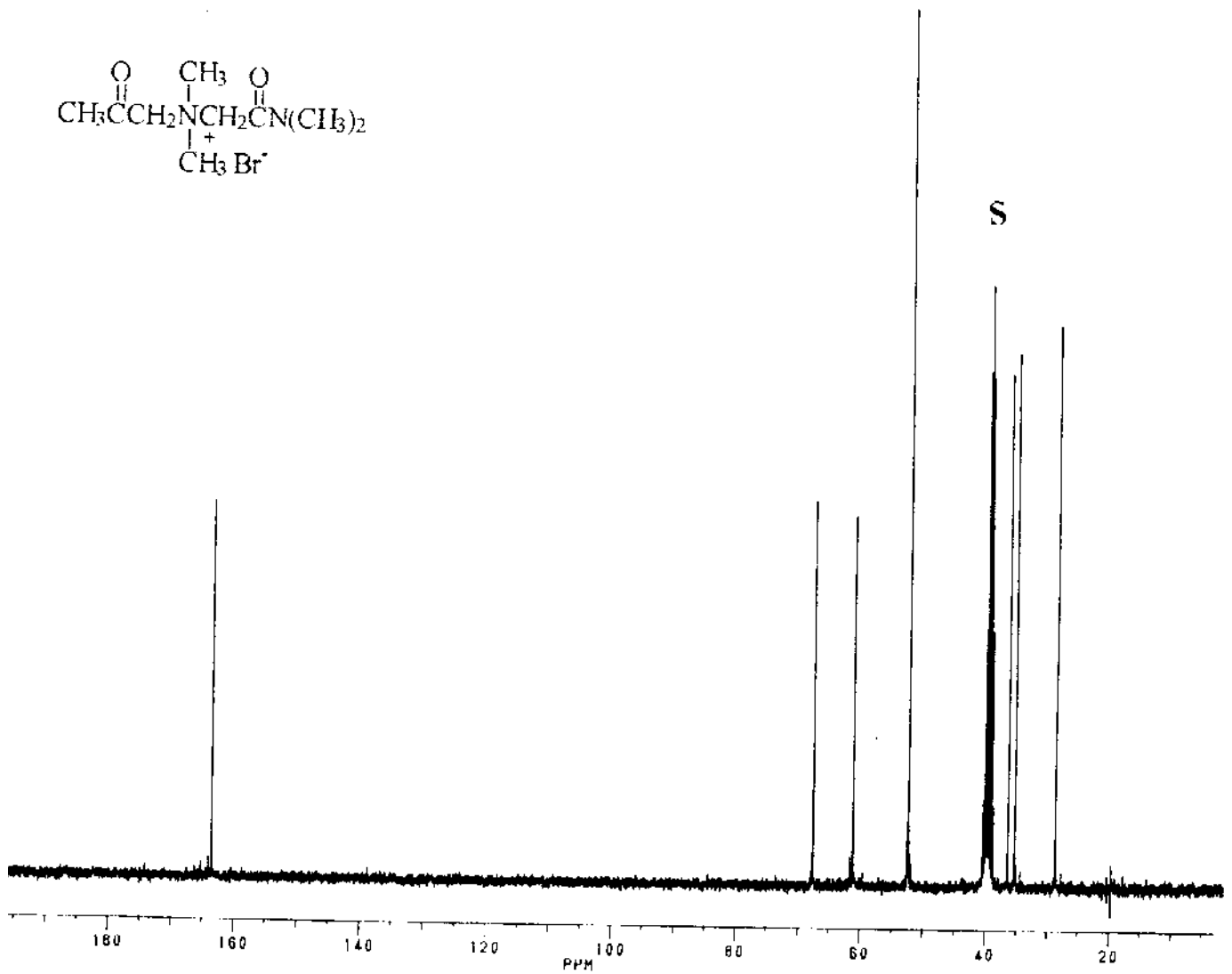


Figura B-21. Espectro de RMN de ^{13}C com desacoplamento de prótons do brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicinamida (DMSO)

APÊNDICE B

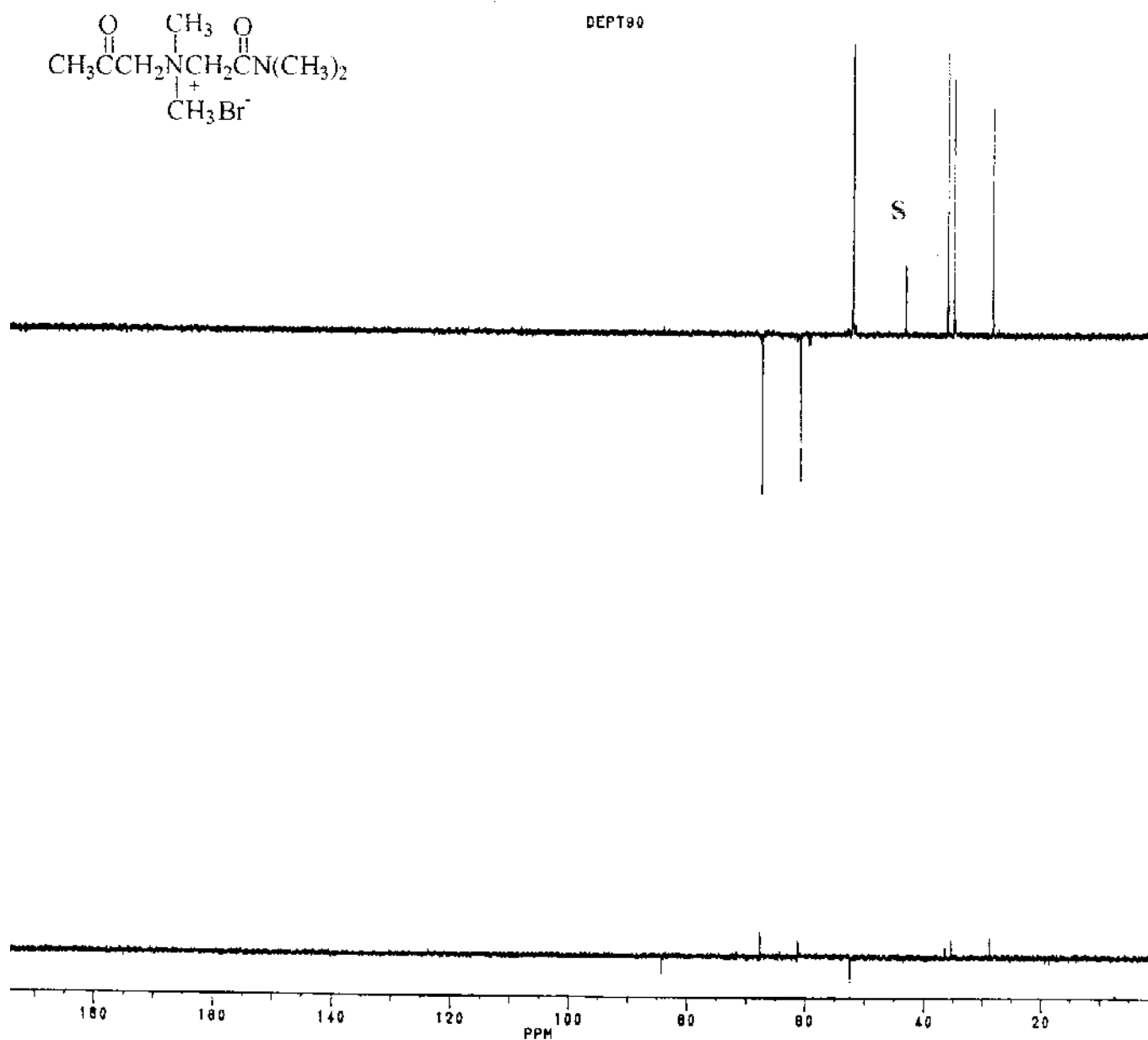


Figura B-22. Espectro de RMN de ^{13}C com desacoplamento de prótons (DEPT 90 e 135) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicinamida (DMSO)

APÊNDICE B

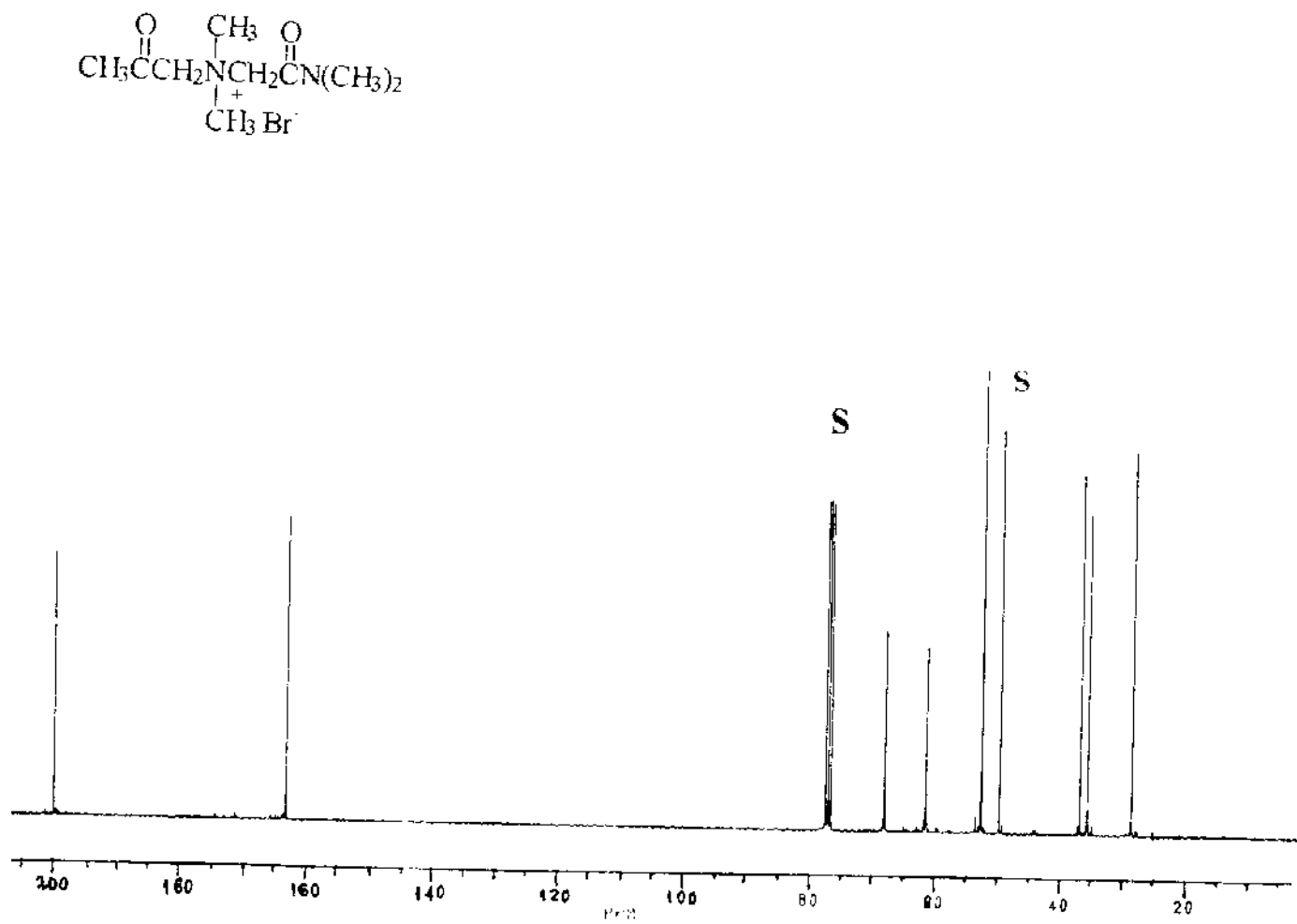


Figura B-23. Espectro de RMN de ^{13}C com desacoplamento de prótons do brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicinamida ($\text{CDCl}_3/\text{MeOH}$ 0,01%)

APÊNDICE B

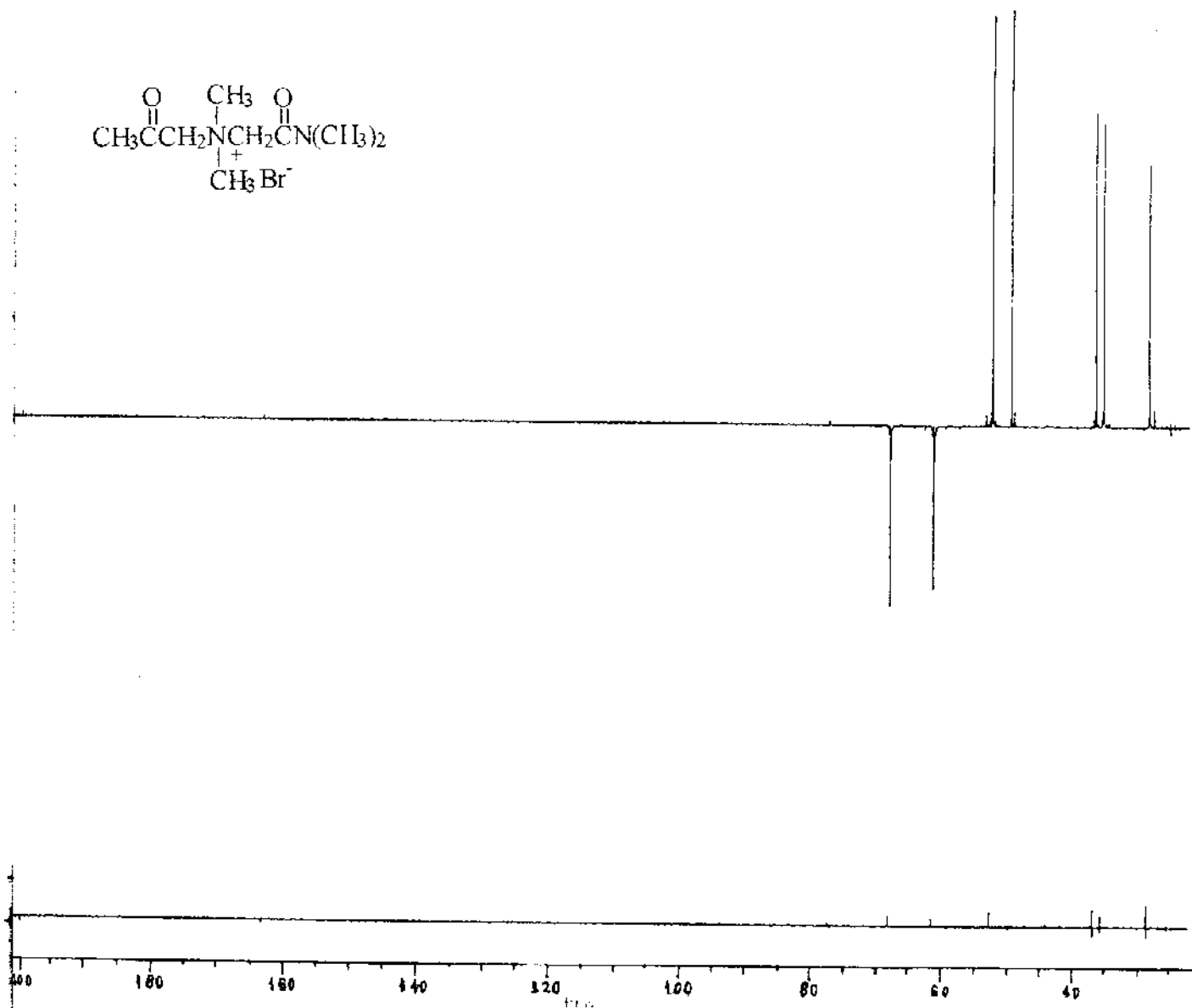


Figura B-24. Espectro de RMN de ^{13}C com desacoplamento de prótons (DEPT 90 e 135) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetilglicinamida ($\text{CDCl}_3/\text{MeOH}$ 0,01%).

APÊNDICE B

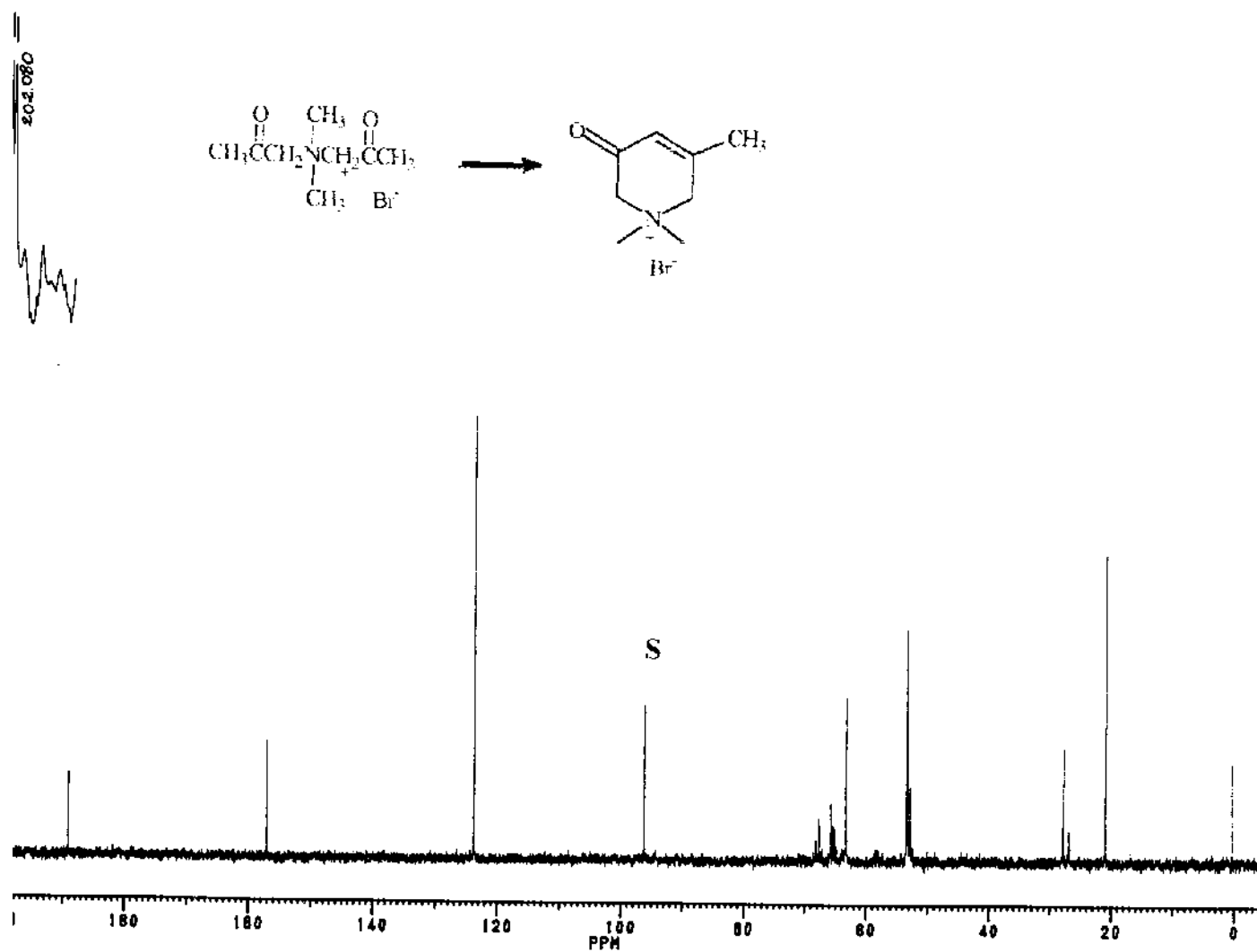


Figura B-25. Espectro de RMN de ^{13}C com desacoplamento de prótons do brometo de N-acetonil-N,N-dimetilaminoacetona ($\text{D}_2\text{O}/\text{CCl}_4/\text{TMS}$). (Houve a formação do sal cíclico correspondente dentro do tubo de ressonância).

APÊNDICE B

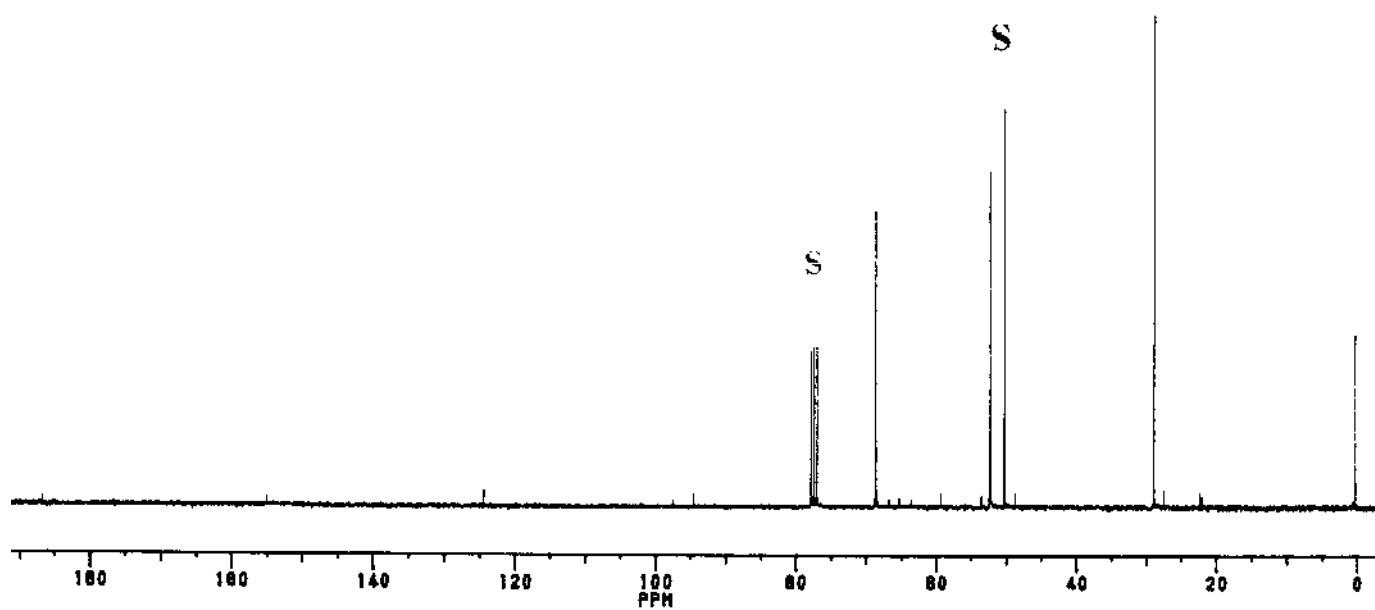
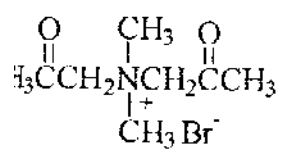


Figura B-26. Espectro de RMN de ^{13}C com desacoplamento de prótons do brometo de N-acetonil-N,N-dimetilaminoacetona ($\text{CDCl}_3/\text{MeOH}$ 0.01 %)

APÊNDICE B

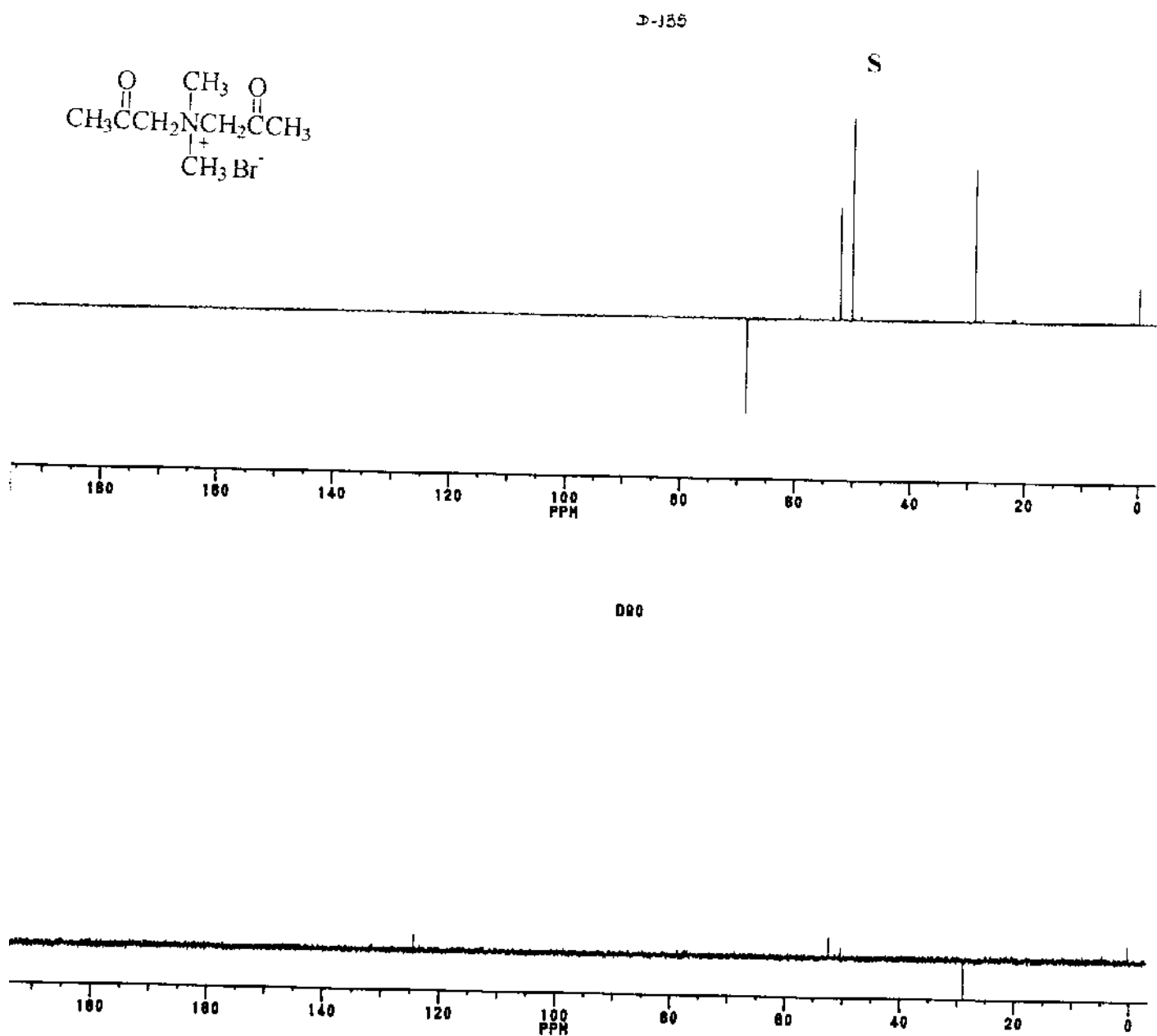


Figura B-27. Espectro de RMN de ^{13}C com desacoplamento de prótons do brometo de N-acetonil-N,N-dimetilaminoacetona ($\text{CDCl}_3/\text{MeOH}$ 0,01 %)

APÊNDICE B

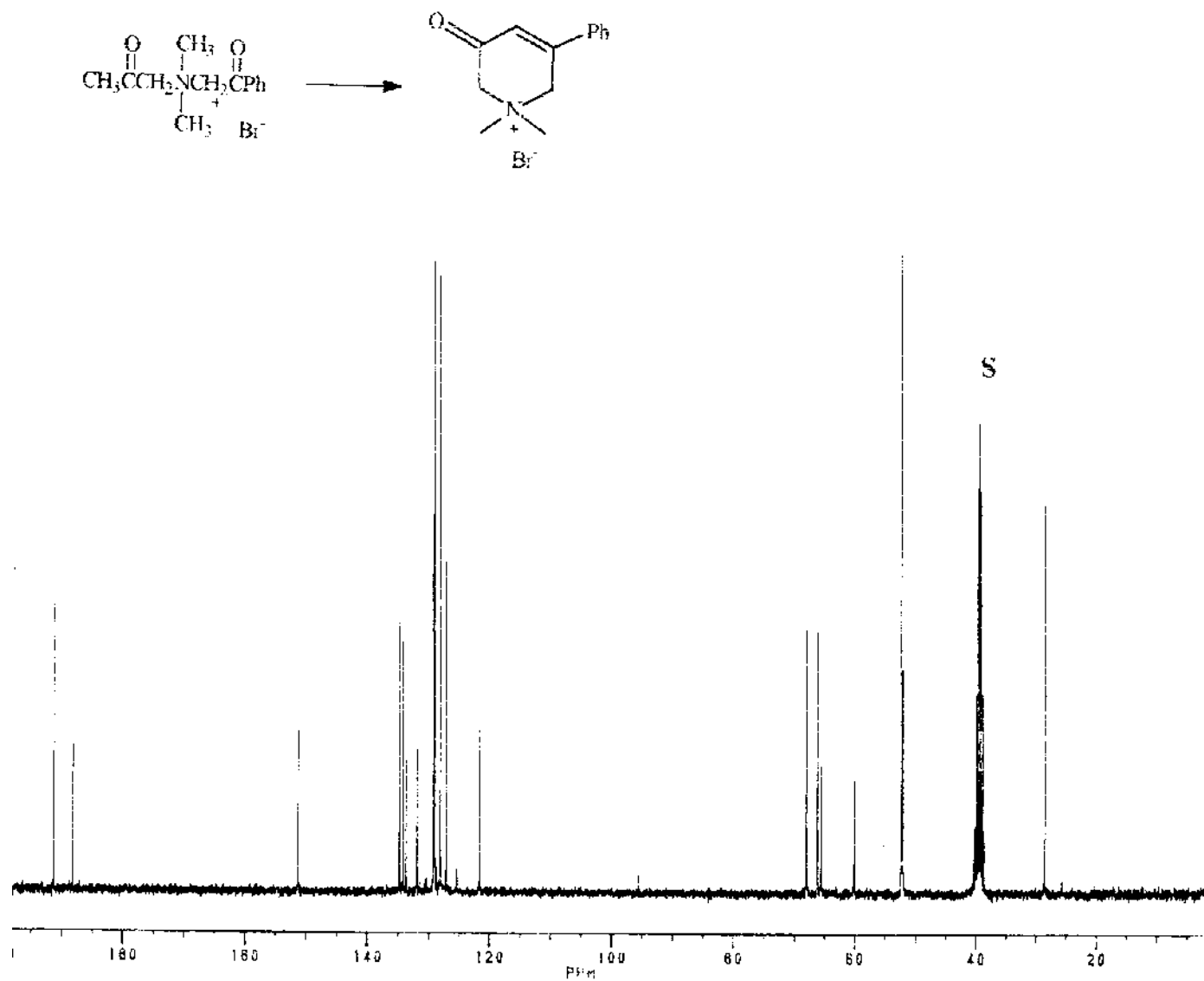


Figura B-28. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil-N-fenacil-amônio (DMSO). (Houve a formação do sal cíclico correspondente dentro do tubo de ressonância).

APÊNDICE B

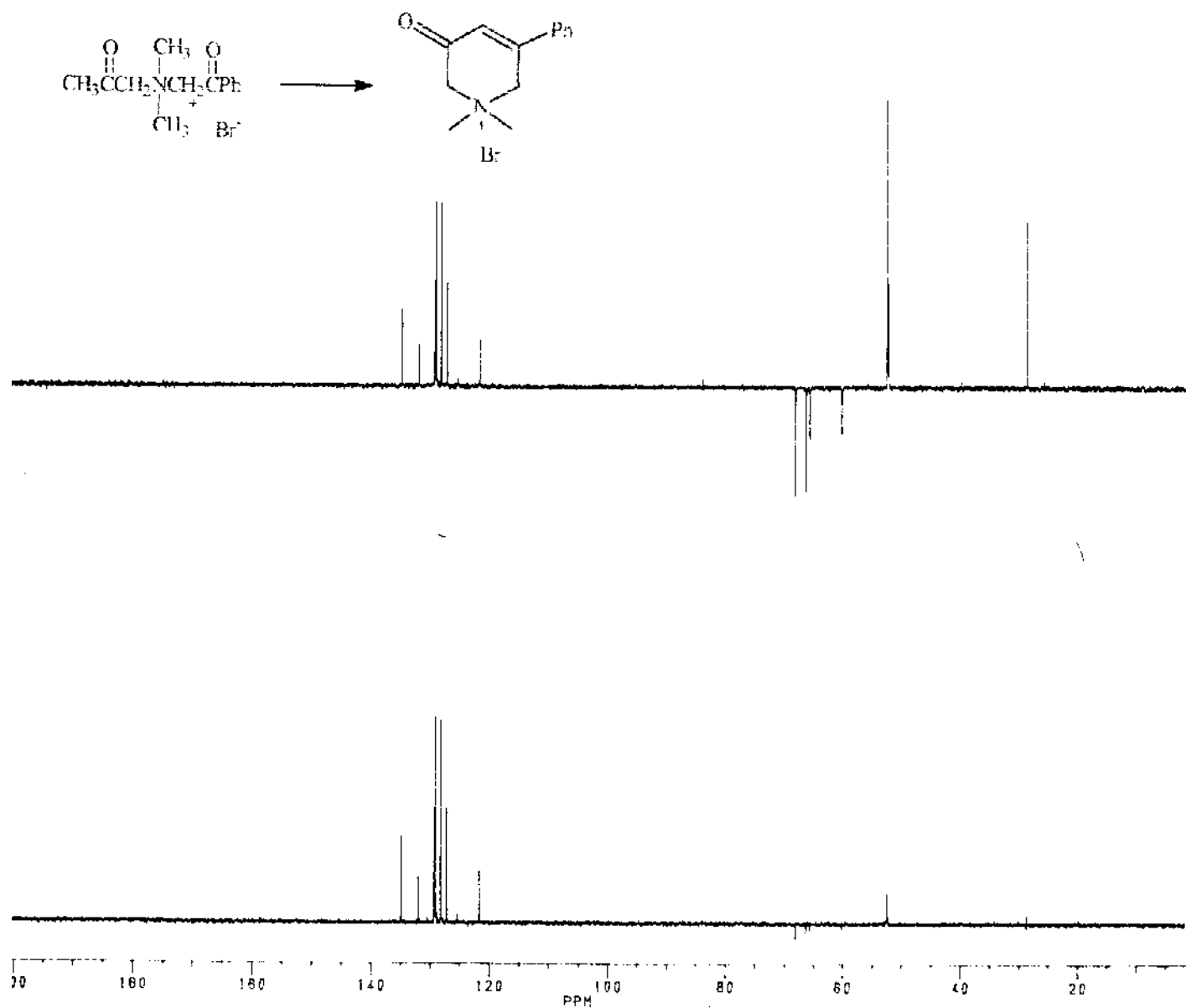


Figura B-29. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) com desacoplamento de prótons (DEPT 90 e 135) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil-N-fenacil-amônio (DMSO). (Houve a formação do sal cíclico correspondente dentro do tubo de ressonância).

APÊNDICE B

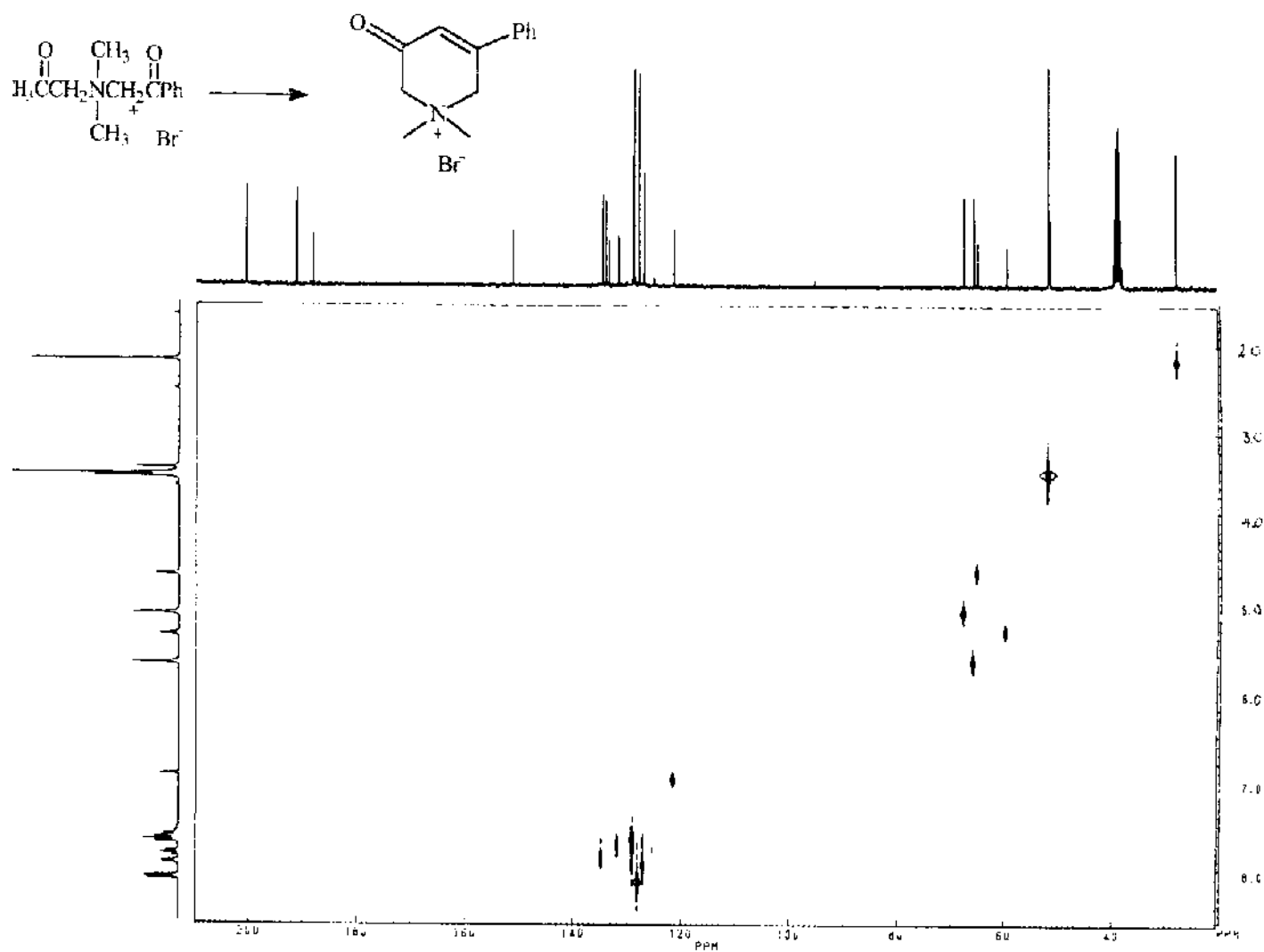


Figura B-30. Mapa de Contornos HETCOR do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil-N-fenacilamônio (DMSO). (Houve a formação do sal cíclico correspondente dentro do tubo de ressonância).

APÊNDICE B

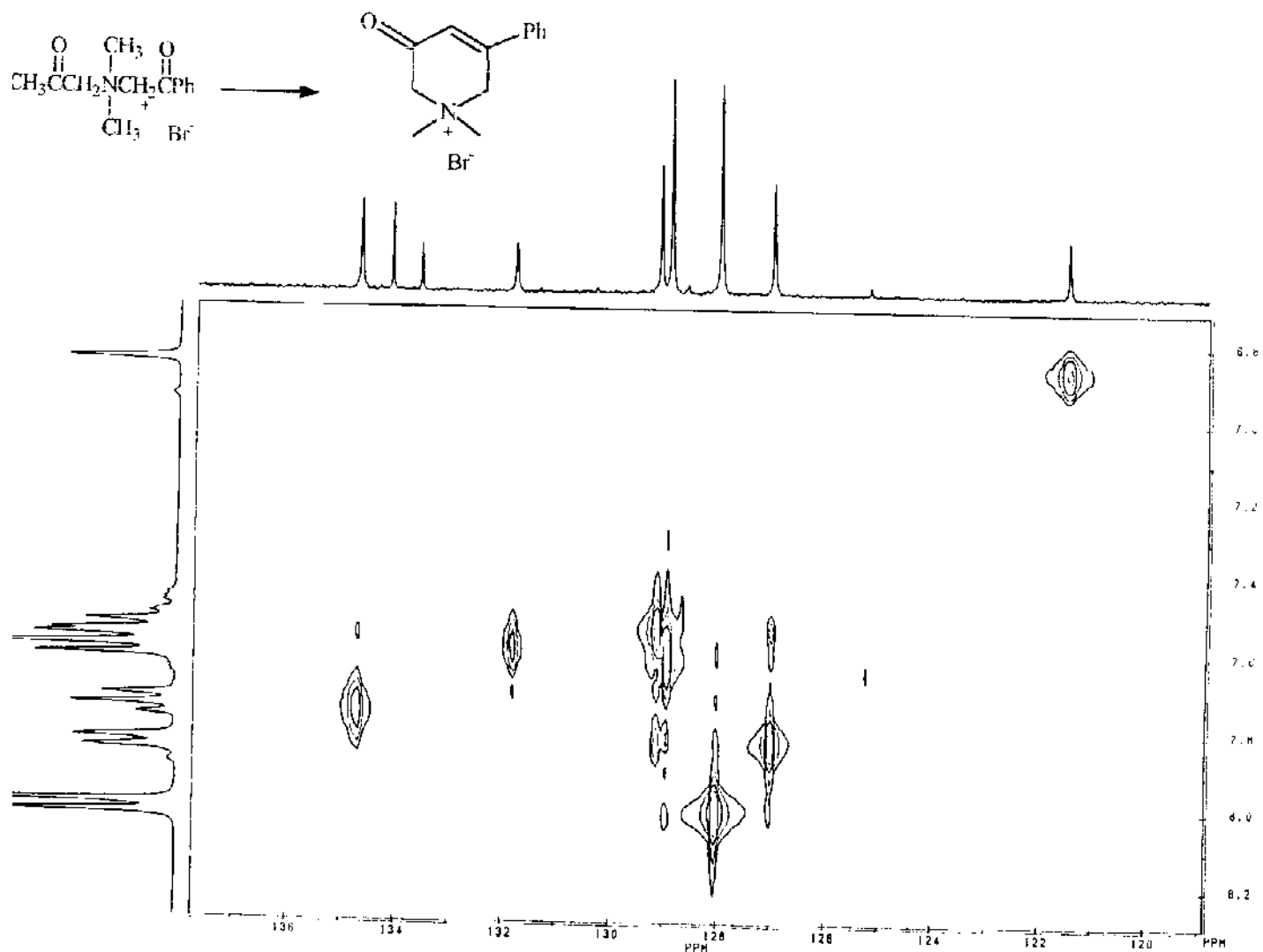


Figura B-31. Expansão da Figura B-30. (Houve a formação do sal cíclico correspondente dentro do tubo de ressonância).

APÊNDICE B

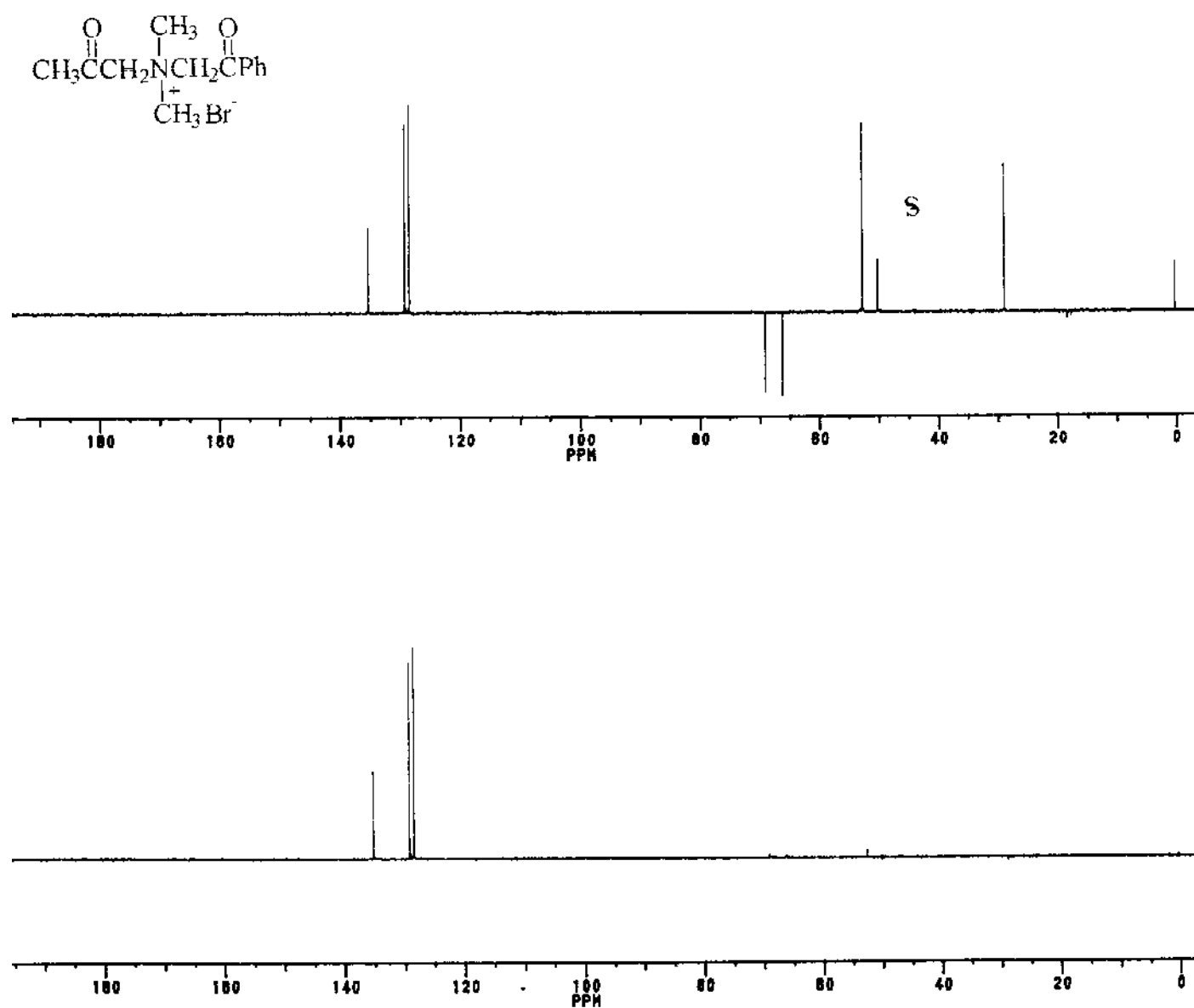


Figura B-32. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil-N-fenacil-amônio ($\text{CDCl}_3/\text{MeOH}$ 0,01%)

APÊNDICE B

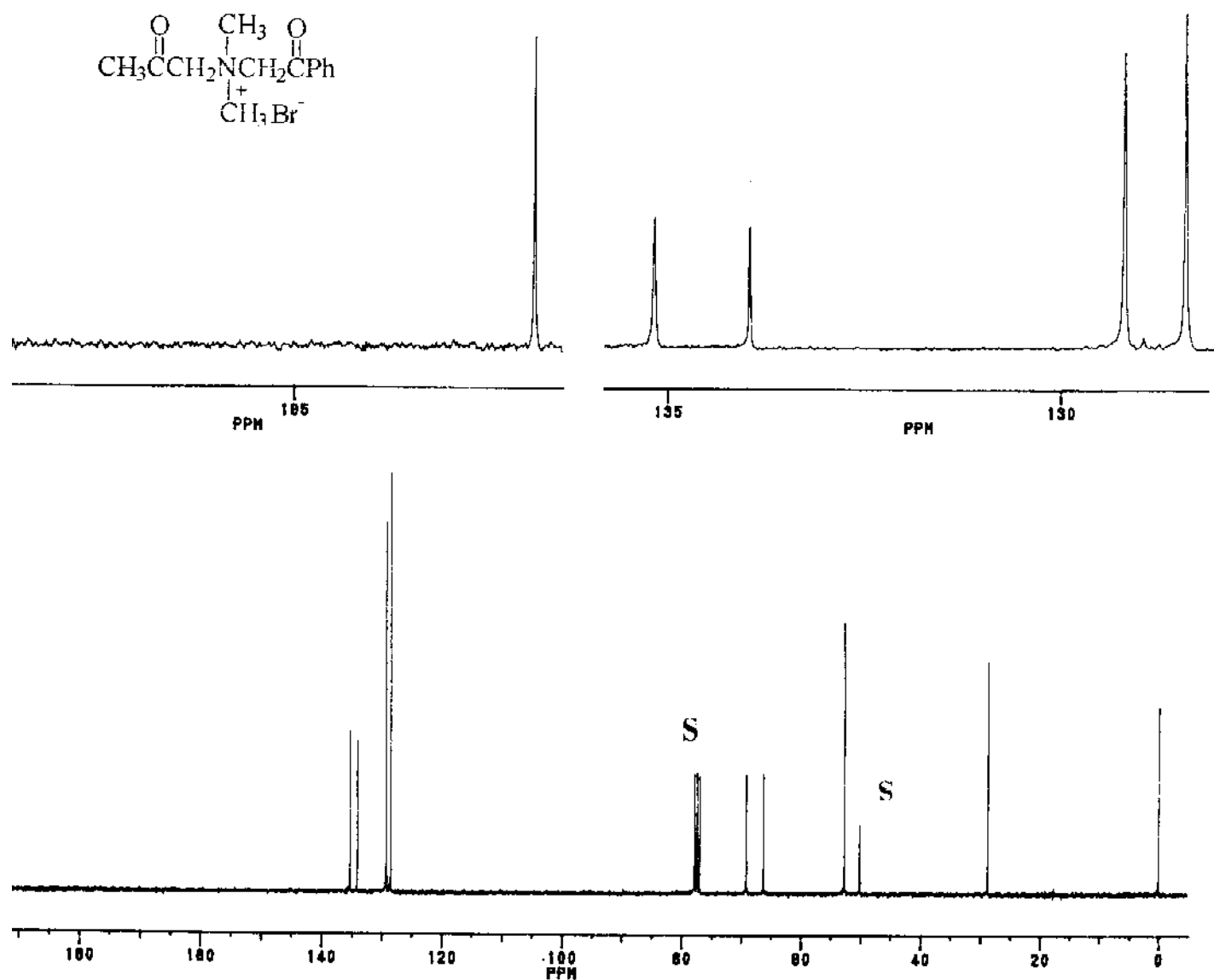


Figura B-33. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons (DEPT 90 e 135) do brometo de N-acetonil-N,N-dimetil-N-fenacil-amônio ($\text{CDCl}_3/\text{MeOH}$ 0,01%)

APÊNDICE B

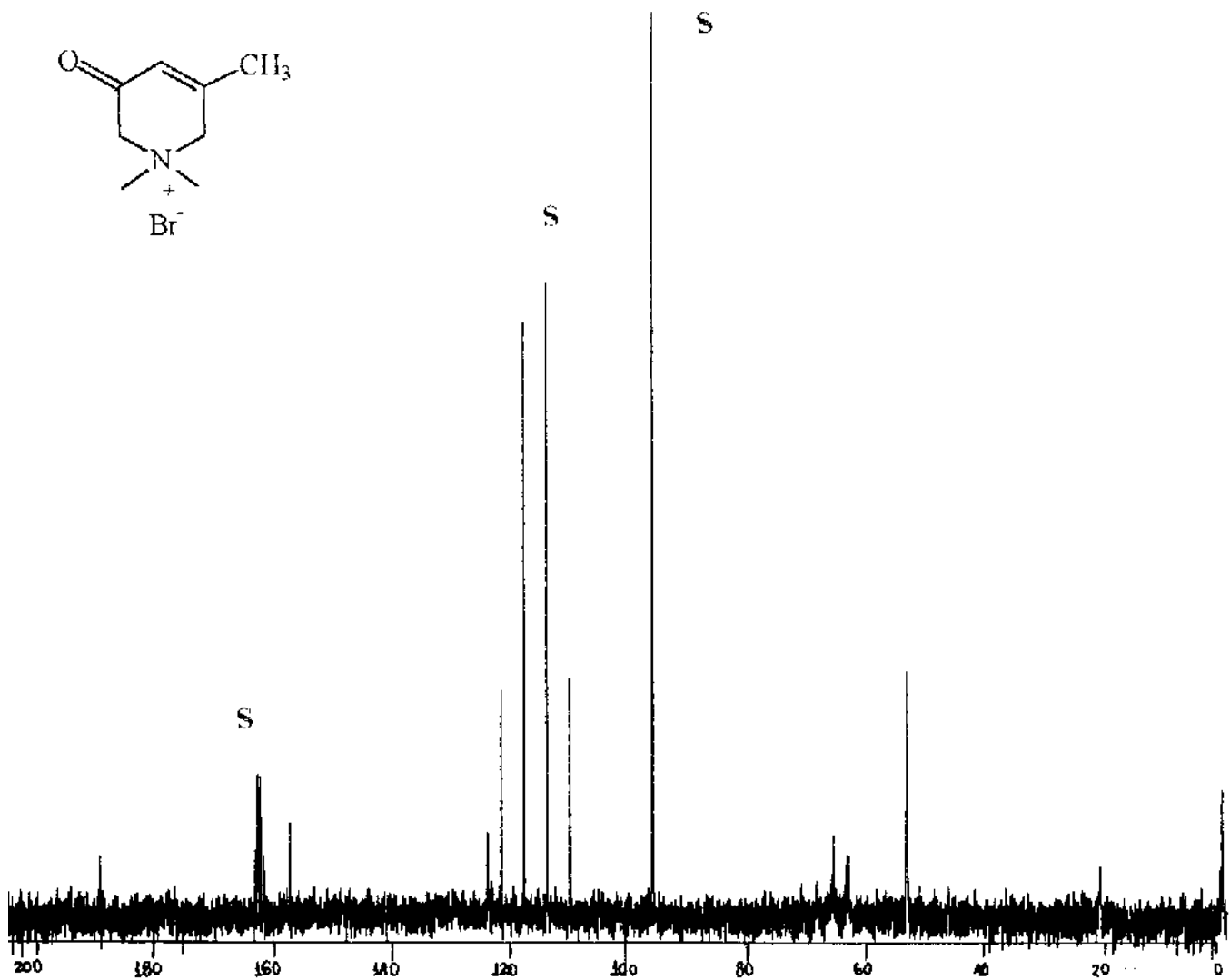


Figura B-34. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-metil-piridínio ($\text{D}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOH}/\text{CCl}_4/\text{TMS}$)

APÊNDICE B

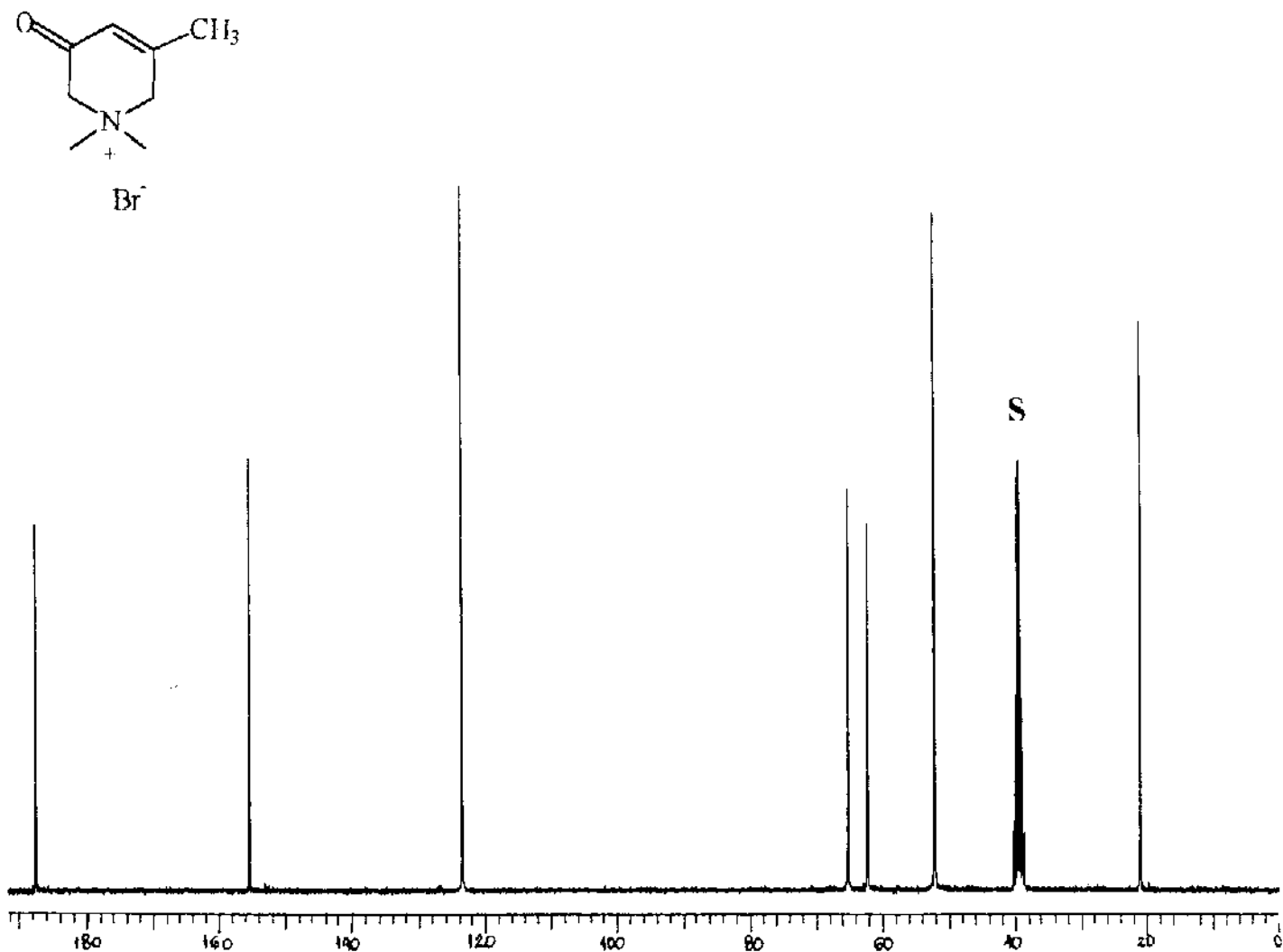


Figura B-35. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-dimetilpiridínio (DMSO)

APÊNDICE B

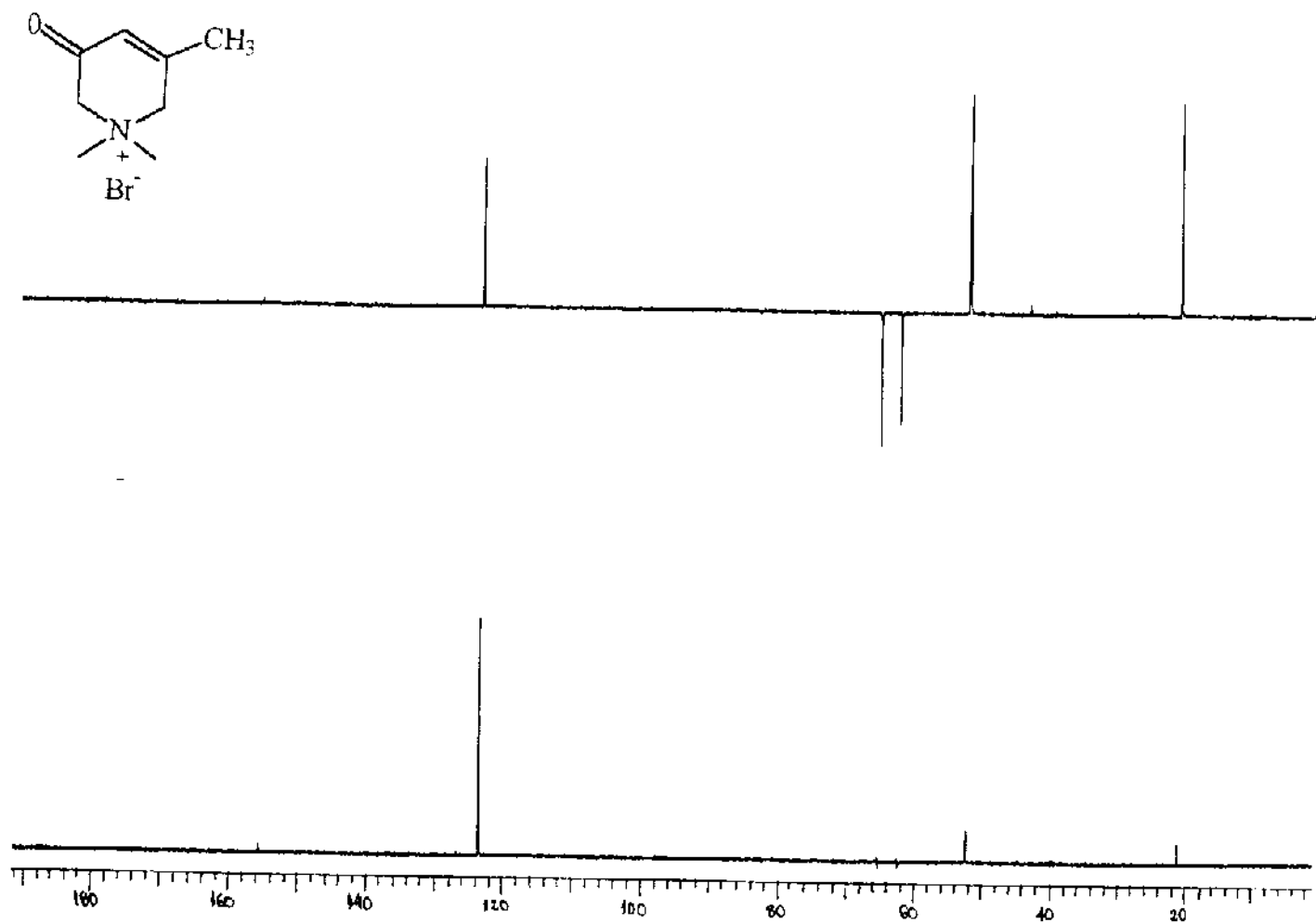


Figura B-36. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons (DEPT 90 e 135) do brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-metil-piridínio (DMSO)

APÊNDICE B

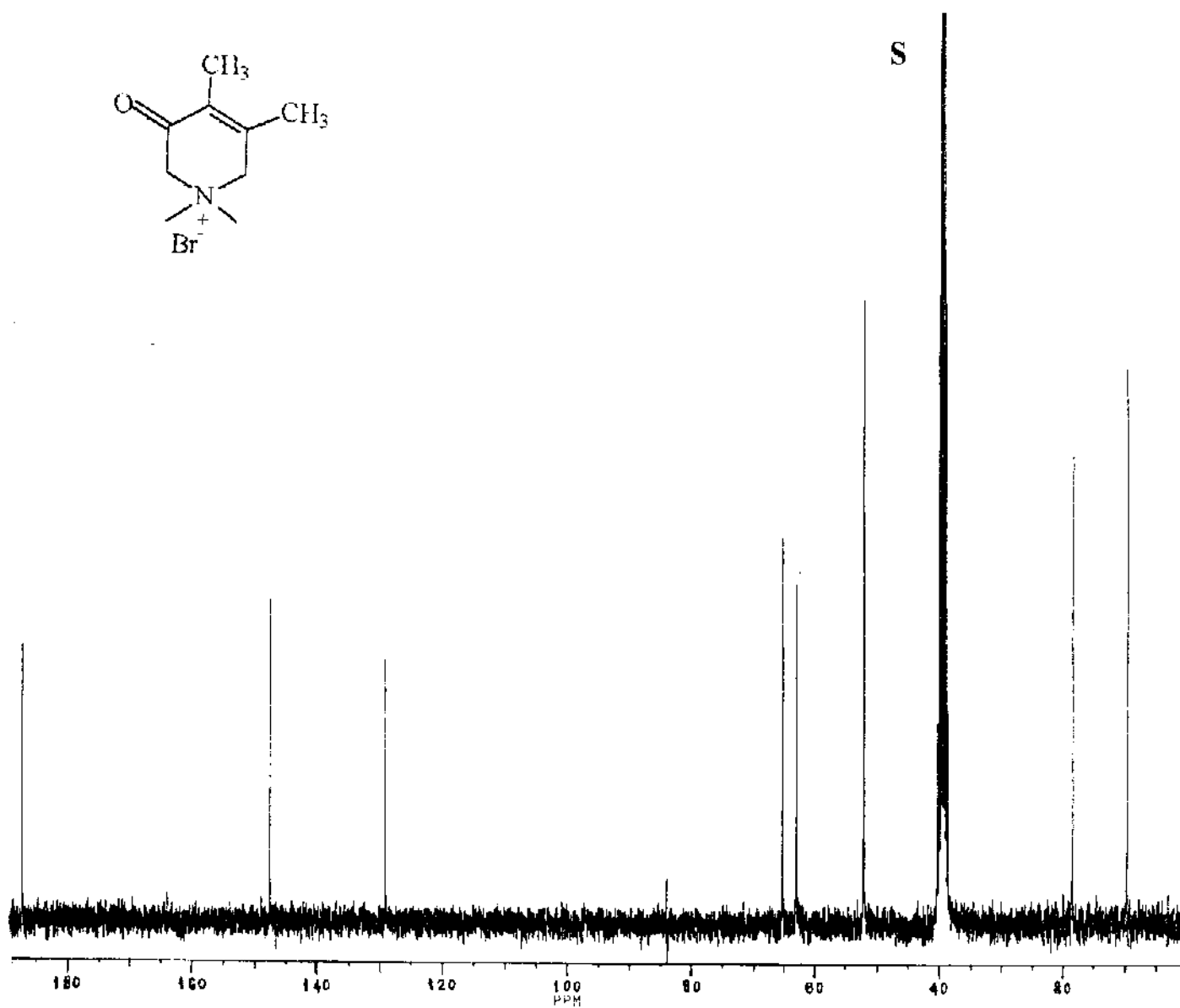


Figura B-37. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-4,5-dimetilpiridínio (DMSO)

APÊNDICE B

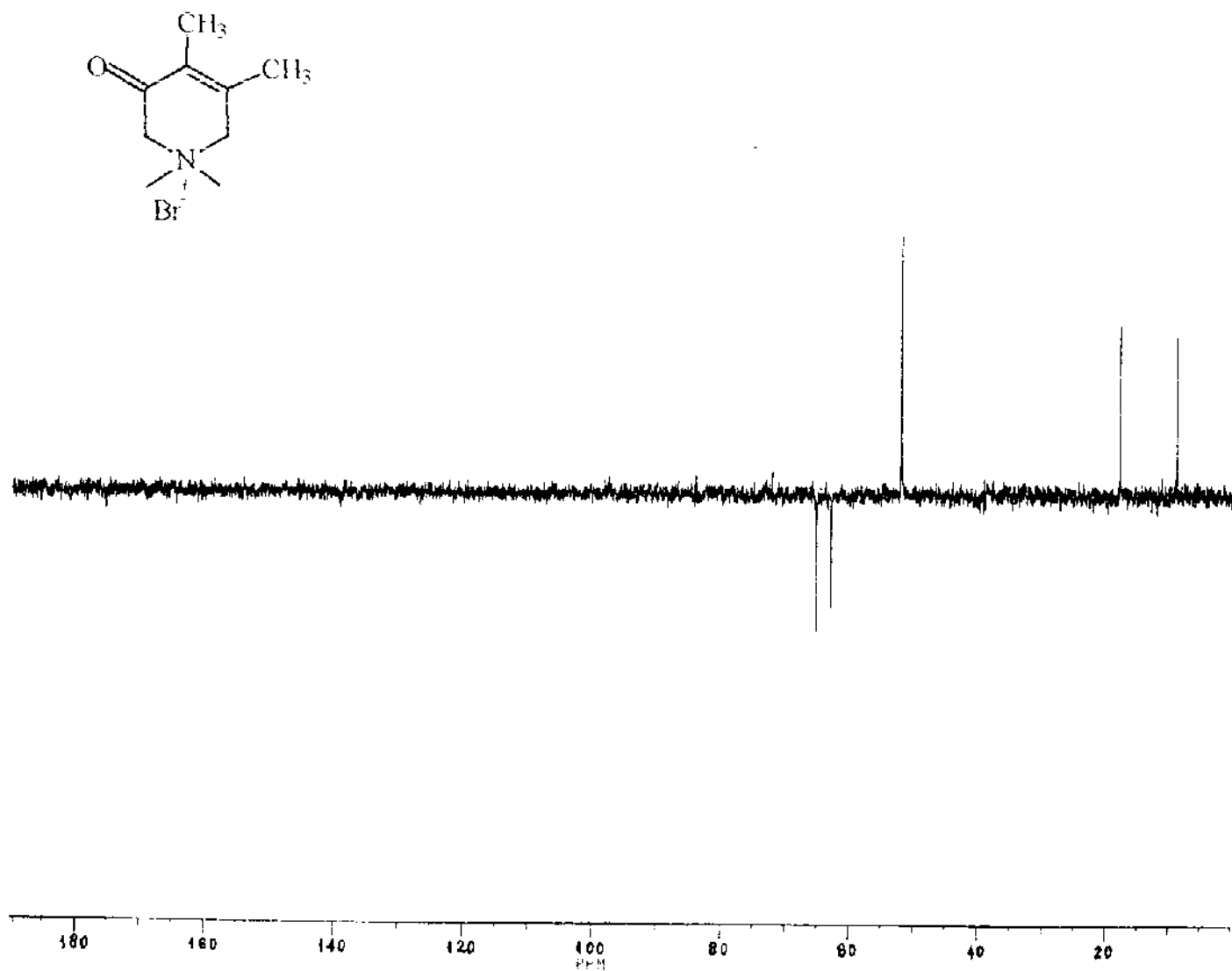


Figura B-38. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) com desacoplamento de prótons (DEPT 90 e 135) do brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-4,5-dimetilpiridínio (DMSO)

APÊNDICE B

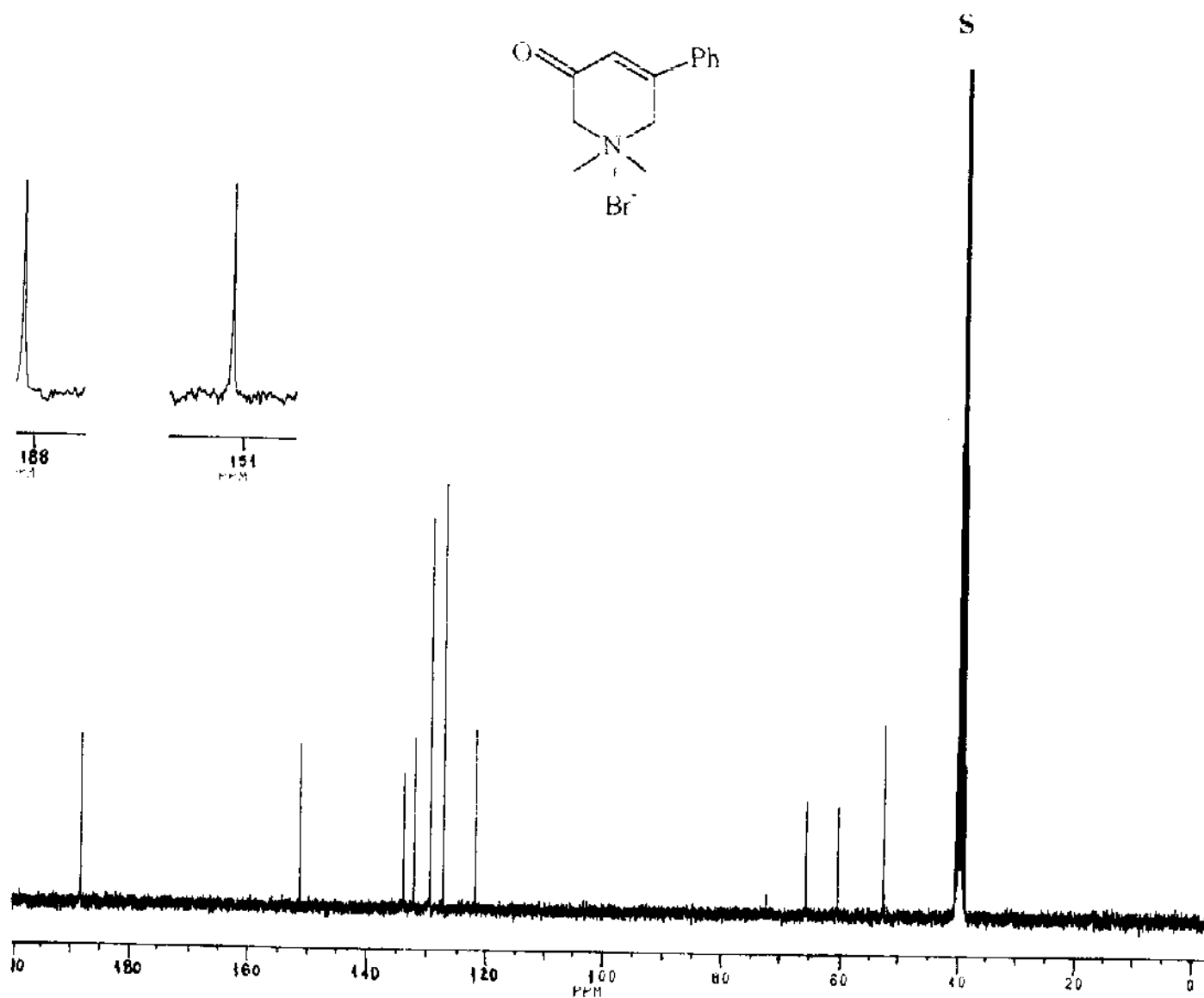


Figura B-39. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-fenil-piridínio (DMSO)

APÊNDICE B

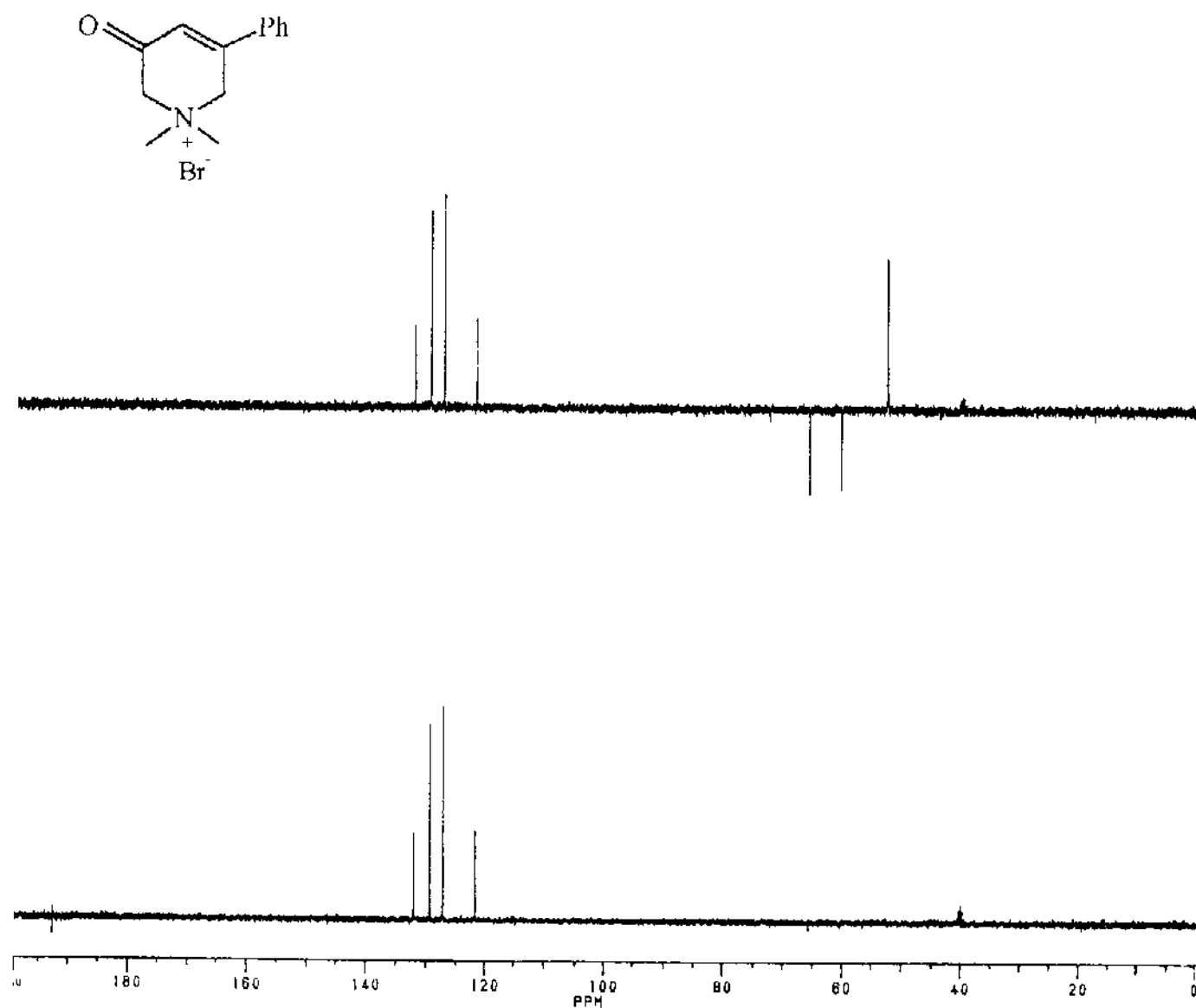


Figura B-40. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons (DEPT 90 e 135) do brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-cto-5-fenil-piridínio (DMSO)

APÊNDICE B

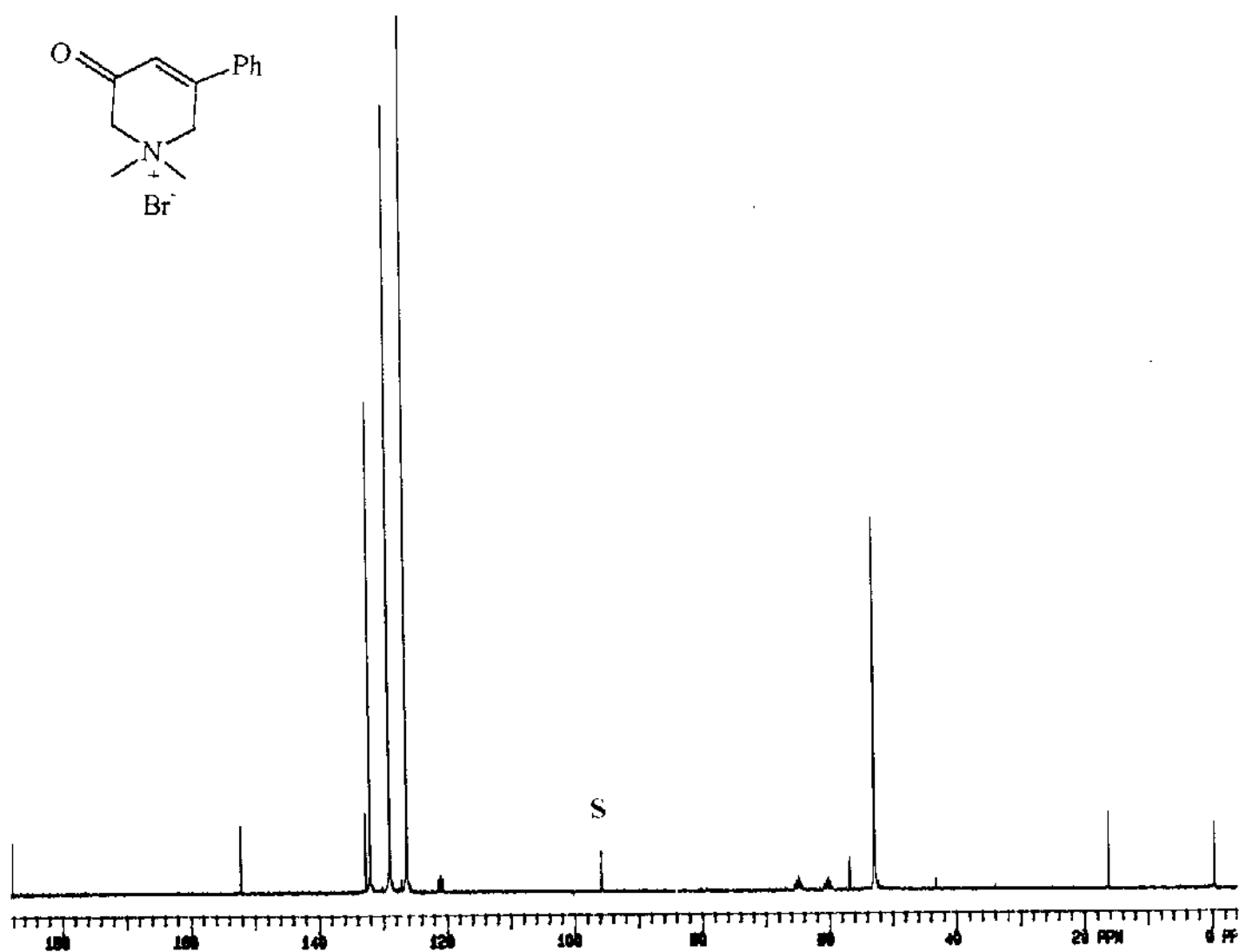


Figura B-41. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-fenil-piridínio (D₂O/CCl₄/TMS)

APÊNDICE B

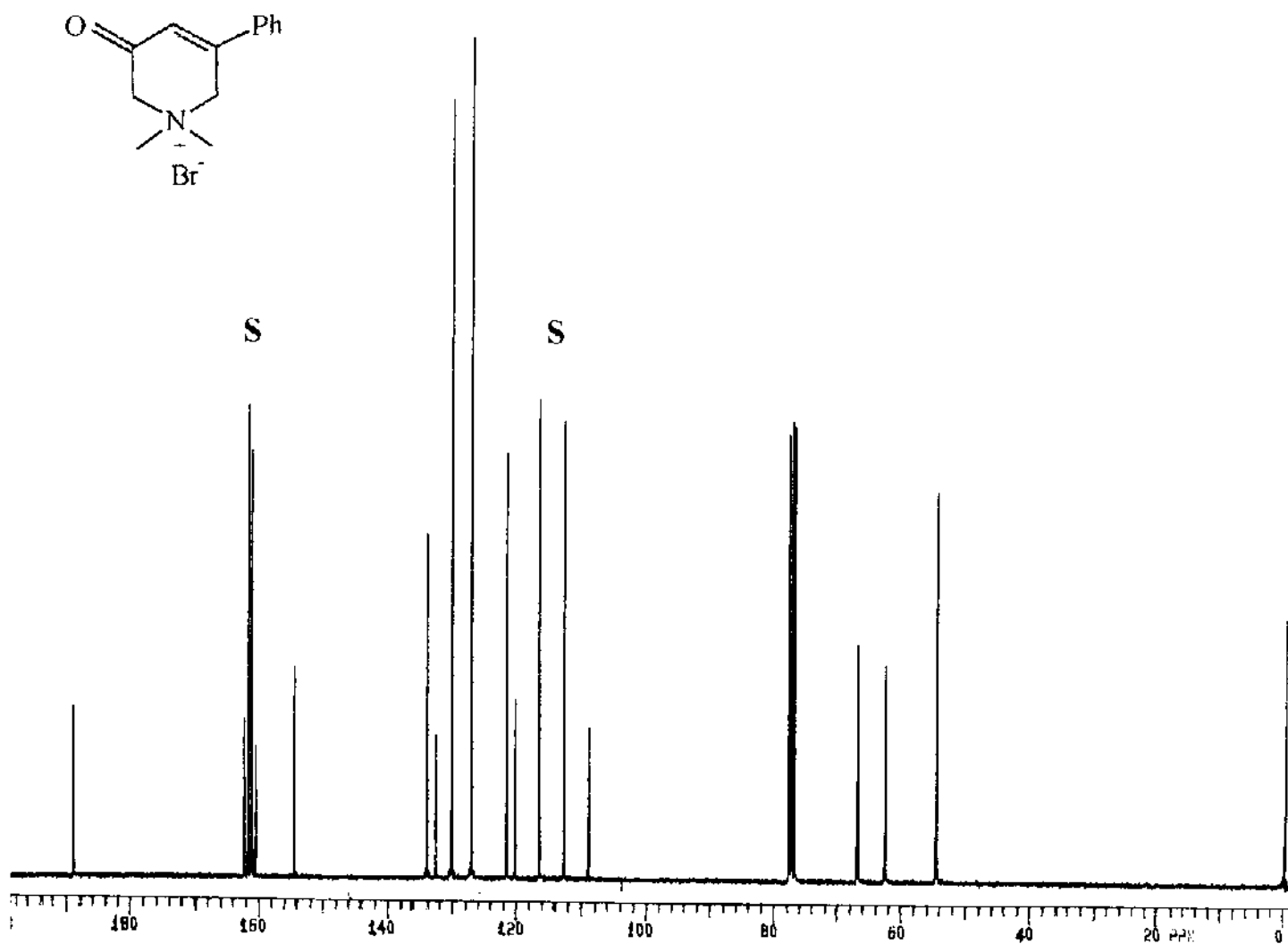


Figura B-42. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-fenil-piridínio (CDCl₃/CF₃COOH 0,01%)

APÊNDICE B

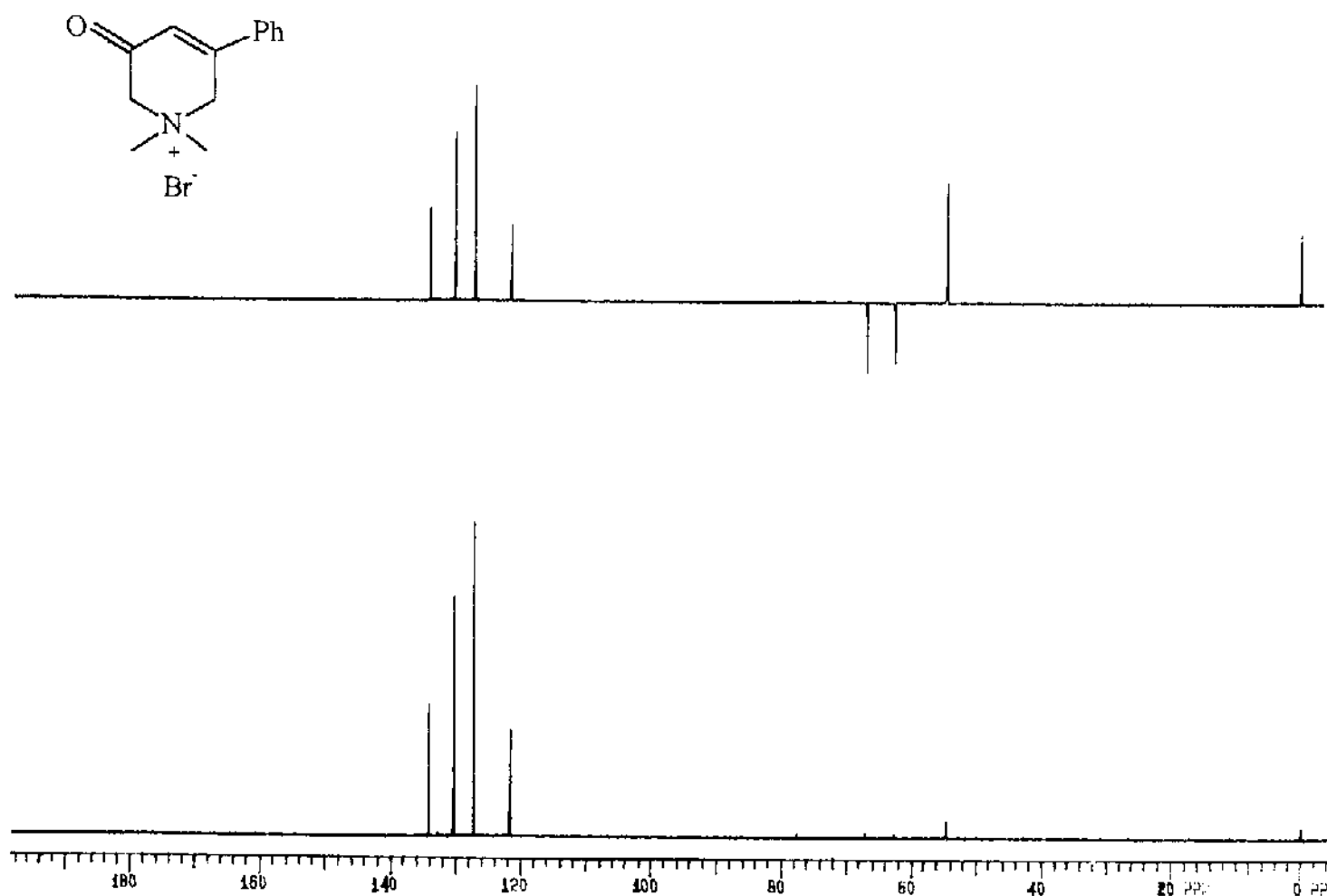


Figura B-43. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons (DEPT 90 e 135) do brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-fenil-piridínio ($\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$ 0,01%)

APÊNDICE B

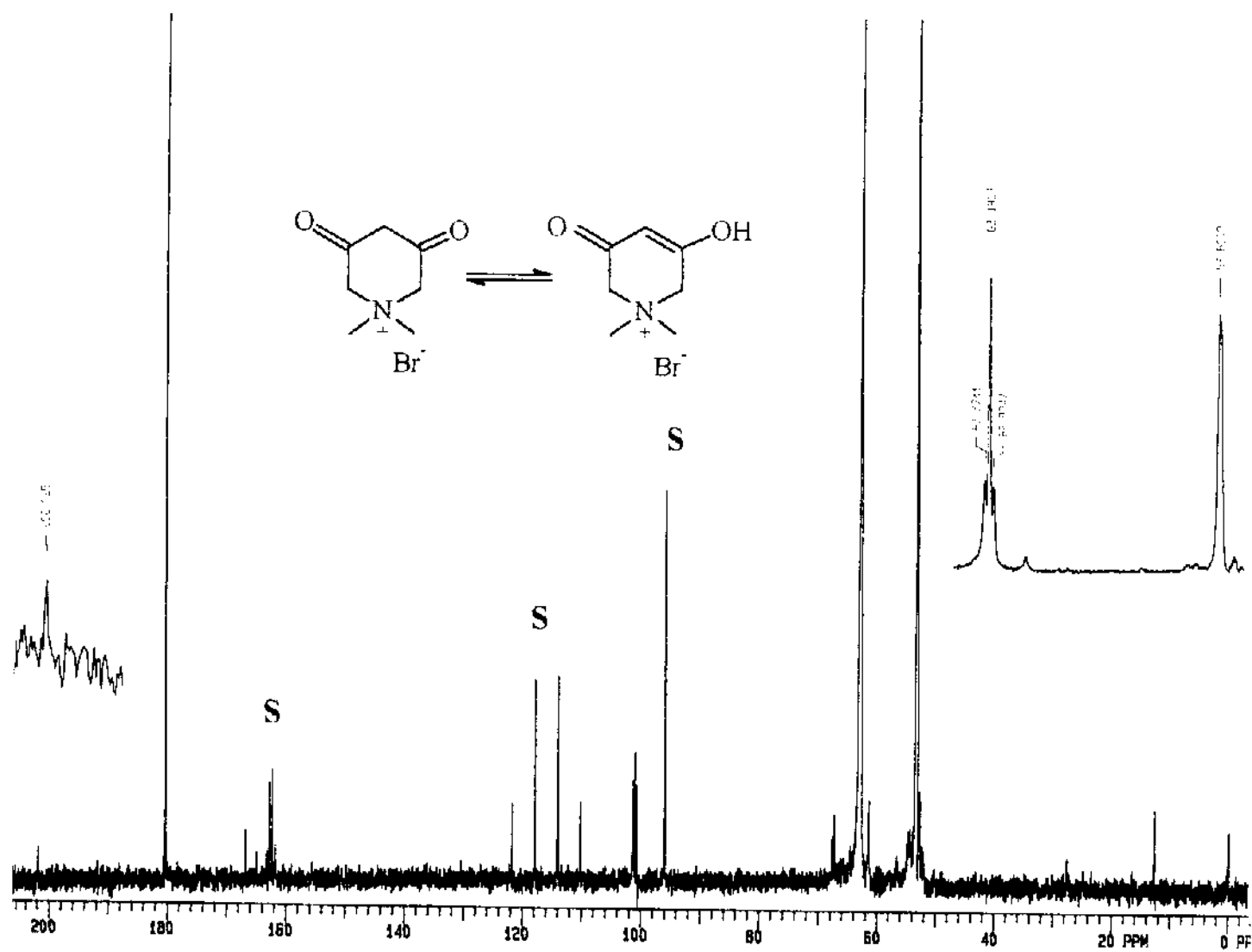


Figura B-44. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio (D_2O)

APÊNDICE B

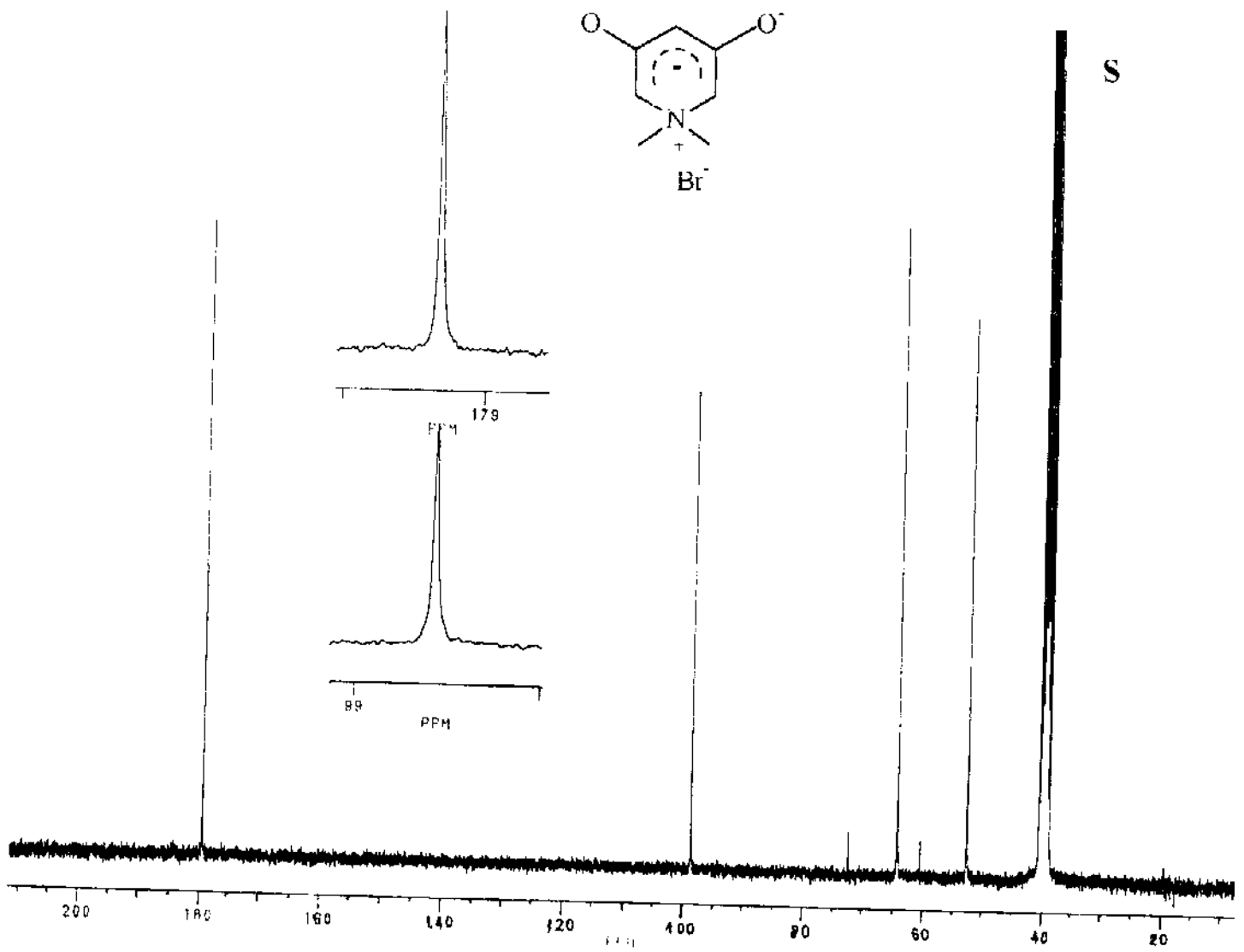


Figura B-45. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio (D_2O)

APÊNDICE B

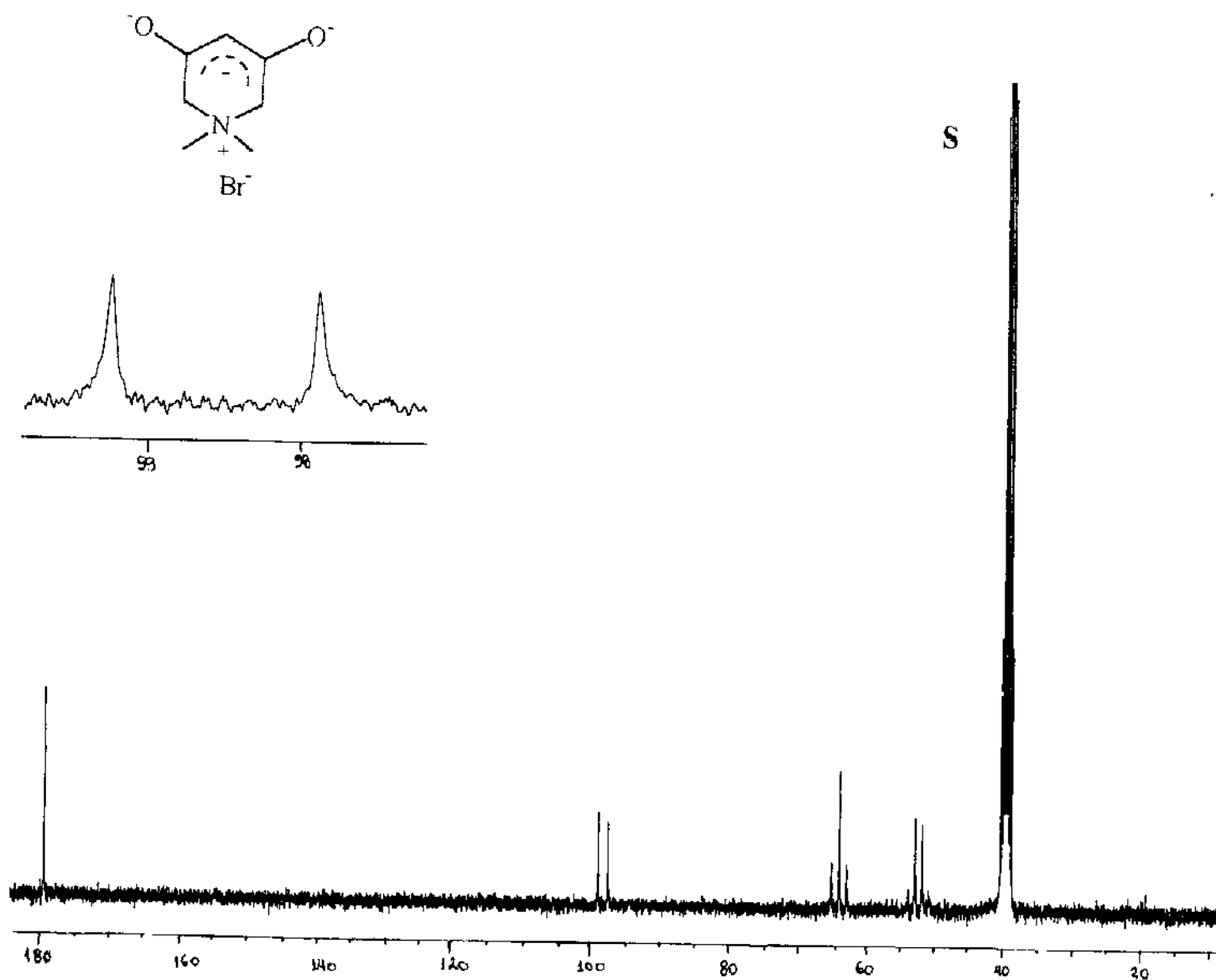


Figura B-46. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) com desacoplamento parcial de prótons (SFORD) do brometo de 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidínio (DMSO)

APÊNDICE B

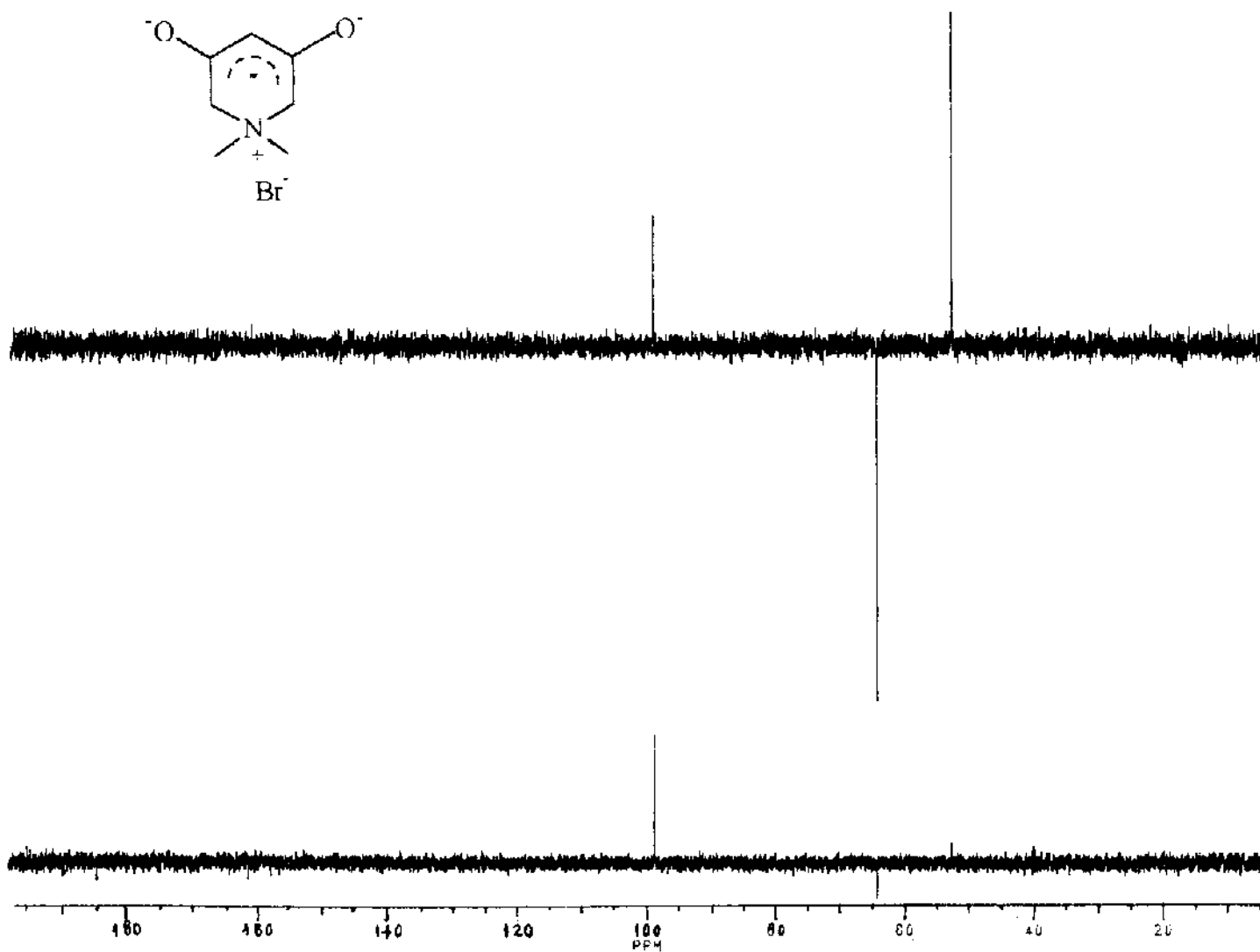


Figura B-47. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) com desacoplamento de prótons (DEPT 90 e 135) do brometo de 1,1-dimetil-3,5-diceto-piperidíniao (DMSO)

APÊNDICE B

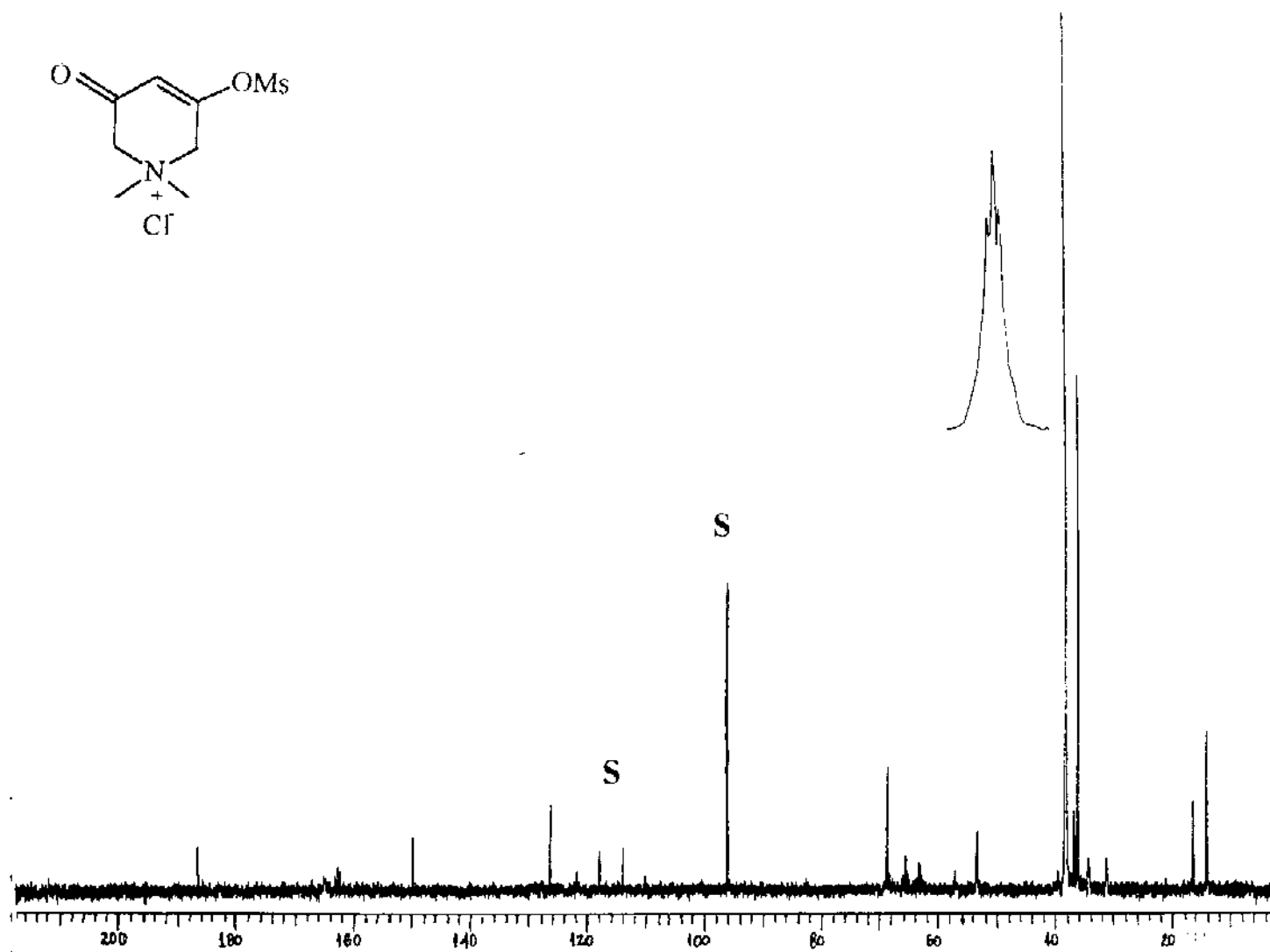


Figura B-48. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do cloreto de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-mesil-piridínio (D_2O)

APÊNDICE B

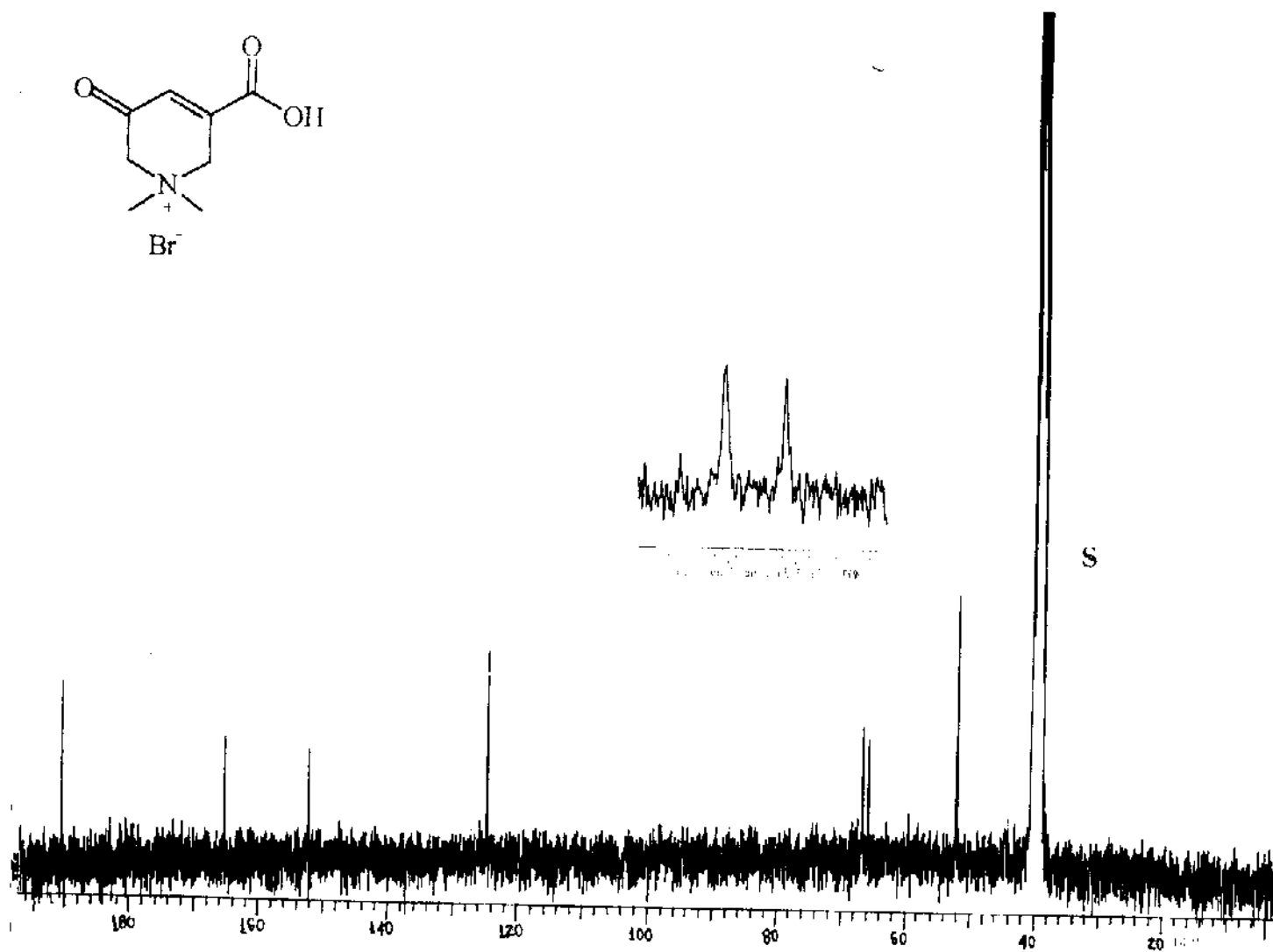


Figura B-49. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) com desacoplamento de prótons do brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-carboxi-piridínio (DMSO)

APÊNDICE B

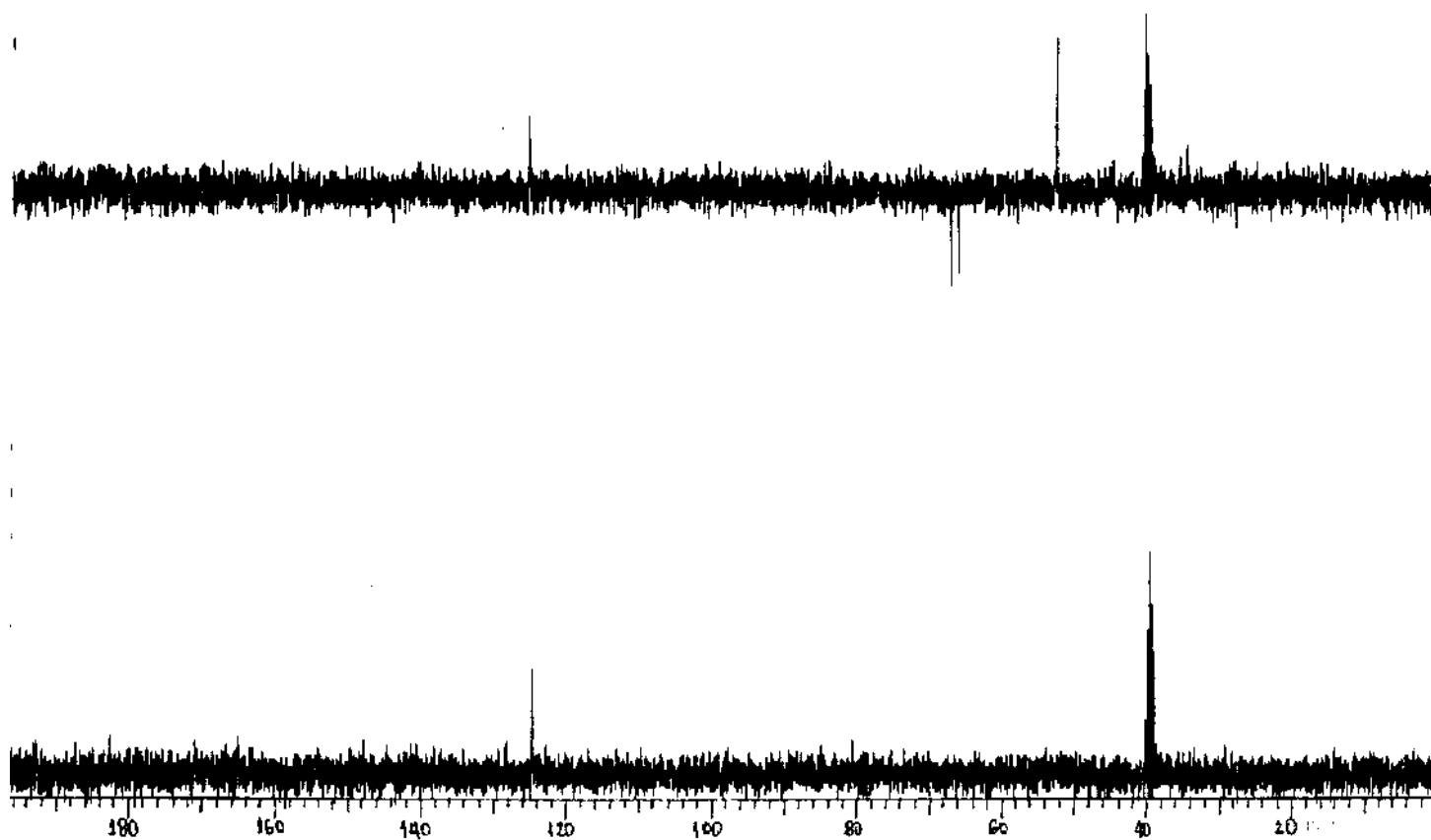
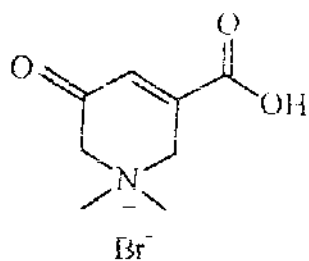


Figura B-50. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) com desacoplamento de prótons (DEPT 90 e 135) do brometo de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-5-carboxi-piridínio (DMSO)

APÊNDICE C
"TABELAS E CÁLCULOS DE DESLOCAMENTOS
QUÍMICOS DOS ESPECTROS DE RMN DE
CARBONO-13 E HIDROGÊNIO-1 DOS COMPOSTOS
SINTETIZADOS"

APÊNDICE C

TABELAS

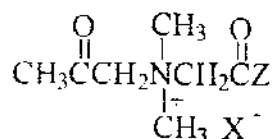


Tabela C.1 - Deslocamentos químicos^a de r.m.n. de ¹H dos haletos de N-acetonil-N,N-dimetil-glicinas.

Substituinte Z	CH ₂ COCH ₃	CH ₂ COZ	N(CH ₃) ₂	CH ₃ CO	outros	
OMe ^b	4,64	4,60	3,23	2,06	3,64	
	4,61	4,57	3,21	2,05	3,62	
OEt	4,82	4,77	3,42	2,26	1,28	4,37
	5,04	4,70	3,43	2,21	1,26	4,25
	5,95	5,02	3,76	2,31	1,31	4,26
OH ^c	4,60	3,92	3,10	2,01	_____	
N(CH ₃) ₂	4,70	4,48	3,22	2,06	2,75 ^(a)	2,84 ^{(s)^f}
	5,02	4,78	3,41	2,20	2,90 ^(a)	3,01 ^{(s)^f}
	5,17	4,90	3,25	2,13	2,81 ^(a)	2,96 ^{(s)^f}
Me ^c	_____	_____	3,16	2,02	_____	
	5,22	5,22	3,42	2,29	_____	
Ph ^d	5,04	5,60	3,49	2,16	8,00	7,58
	5,54	5,89	3,70	2,29	8,02	7,48
	5,10 ^e	5,50	3,68	2,30	7,80	

^a Em ppm relativo ao TMS, para o D₂O, DMSO e CDCl₃/MeOH 0,01% nesta sequência.

^b D₂O e CDCl₃/MeOH 0,01%

^c D₂O

^d DMSO e CDCl₃/MeOH 0,01%

^e Canto e Rittner, 1989

^f Bonacorso et al, 1993

APÊNDICE C

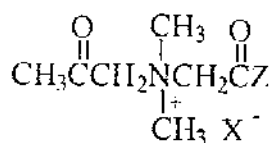


Tabela C. 2 - Deslocamentos químicos^a de r.m.n. de ¹³C dos haletos de N-acetonil-N,N-dimetil-glicinas.

Substituinte	carbonos carbonílicos			carbonos alifáticos					
	Z	Ac.	COZ	CH ₂ COCH ₃	CH ₂ COZ	N(CH ₃) ₂	CH ₃ CO	outros	
OMe	201,98	165,71	67,75	61,37	52,99	27,54	53,13		
	200,49	165,08	68,06	61,52	52,20	28,70	53,08		
OEt	204,95	168,13	70,78	64,58	56,03	30,56	15,78	66,29	
	200,42	164,51	68,01	61,53	52,09	28,65	13,80	62,15	
	200,04	164,85	68,93	61,33	52,06	28,94	13,94	62,92	
OH	202,70	168,70	66,50	63,99	52,36	27,67	_____		
N(CH ₃) ₂	202,20	163,89	67,50	60,76	53,57	27,64	35,30 ^d	36,36 ^d	
							(a)	(s)	
	200,71	163,45	67,52	61,10	52,30	28,54	35,15	36,26	
							(a)	(s)	
	200,10	163,14	67,95	61,35	52,49	28,40	34,65	35,44	
							(a)	(s)	
Me ^b	202,10	202,10	67,62	67,62	52,78	27,71	_____		
	200,09	200,09	68,48	68,48	52,19	28,74	_____		
Ph ^c	200,49	191,23	67,95	66,13	52,35	28,57	134,14	128,04	
							128,95	134,72	
	200,29	191,28	69,04	66,15	52,60	28,74	133,95	128,40	
							129,18	135,17	

^aEm ppm relativo ao TMS, para o D₂O, DMSO e CDCl₃/MeOH 0,01% nesta sequência.

^bD₂O e CDCl₃/MeOH 0,01%

^cDMSO e CDCl₃/MeOH 0,01%

^dBonaccorso et al. 1993

APÊNDICE C

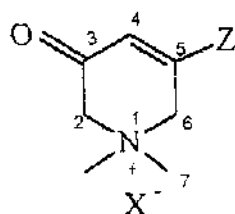


Tabela C. 3 - Deslocamentos químicos^a de r.m.n. de ¹H dos haletos de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-piridinos-5-substituidos.

Substituinte Z	H-6	H-4	H-2	N(CH ₃) ₂	outros	
Me ^b	4,64	6,34	4,46	3,38	2,10	
	4,22	6,12	4,01	3,16	1,92	
4,5-dimetil ^b	4,65	—	4,50	3,47	1,96	
	4,22	6,13	4,01	3,16	1,92	
Ph ^c	5,13	6,88	4,48	3,42	7,82	7,55
	—	6,67	—	3,30	7,53	7,41
	5,06	6,90	4,44	3,59	7,63	7,54
OH ^b	4,03	5,13	4,03	3,24	—	
	—	5,08	—	3,12	—	
OMs	—	—	—	3,39	2,36	
COOH	4,74	6,66	4,56	3,40	—	

^a Em ppm relativo ao DMSO

^b DMSO e D₂O / CF₃COOH 0,01%

^c DMSO, D₂O e CDCl₃ / CF₃COOH 0,01%

APÊNDICE C

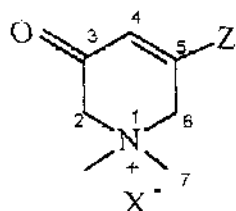


Tabela C. 4 - Deslocamentos químicos^a de r.m.n. de ¹³C dos haletos de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-piridinos-5-substituídos.

Substituinte									
Z	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	N(CH ₃) ₂	outros		
Me ^b	65,32	187,71	123,55	155,54	62,39	52,34	21,20		
	65,68	189,01	123,86	157,05	63,21	53,30	20,63		
4,5-dimetil	65,28	187,49	129,15	147,64	63,04	52,17	18,46	9,60	
Ph ^c	65,57	188,09	121,58	151,11	60,19	52,34	134,16	130,36	
							132,80	127,24	
	65,23	189,06	121,39	152,46	60,56	53,26	133,06	129,64	
							132,34	127,52	
	67,11	189,01	121,72	154,69	62,74	54,72	133,68	129,32	
							131,84	127,02	
OH ^b	64,02	179,32	98,56	179,32	64,02	52,39	_____		
	ceto	67,23	202,02	61,68	202,02	67,23	53,60	_____	
enol	63,19	202,02	101,04	180,79	63,19	53,60	_____		
OMs ^d	68,40	186,35	126,22	149,71	63,22	53,41	38,01		
COOH	66,59	190,48	124,73	152,30	65,69	52,02	165,39		

^a Em ppm relativo ao TMS para o DMSO

^b Em DMSO e D₂O

^c DMSO, D₂O e CDCl₃/CF₃COOH 0,01 %

^d D₂O

APÊNDICE C

Tabela C.5 - Valores aproximados de delta para os prótons de grupos CH₃, CH₂, CH em compostos monossustituídos.(Parikh, 1974)

R	CH ₃ R	R ^{''} CH ₂ R	R ^{''} CHR
SiR ₃	0,00		
-C	0,90	1,25	1,50
-C=C	1,70	1,90	
-C-C-R' (trans)	1,90		
R-C=C 	2,00		
-CO ₂ R	2,00	2,10	
-CN	2,00		
CO ₂ H	2,07	2,34	2,57
CONR ₂	2,02	2,05	
-COR'	2,10	2,40	2,48
-CHO	2,17	2,20	2,39
-C=C-R' (cis)	2,10		
-SR'	2,10	2,40	
-NR ₂	2,15	2,50	2,87
-I	2,15	3,15	4,20
Ph	2,34	2,62	2,87
-NHCOR	2,85	3,20	
-Br	2,70	3,30	4,10
-Cl	3,05	3,40	4,00
-OR'	3,30	3,35	3,80
-OH	3,38	3,56	3,85
-OCOR'	3,65	4,15	5,01
OPh	3,70	3,90	
OCOPh	3,90	4,23	5,12
-F	4,26		

R' e R'' são grupos alquila

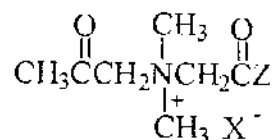
APÊNDICE C

Tabela C.6 - Valores das constantes de Hart para cálculos de deslocamentos químicos de tetralquilamônio. (Hart e Ford, 1974)

	k	A	B
Íon	α	0,849	28,27
Tetralquilamônio	β	0,880	0,41
	χ	0,977	-3,43
	δ	0,937	0,84

CÁLCULOS

Os cálculos de r.m.n. de ^1H dos prótons metilênicos haletos do N-acetonil-N,N-dimetilglicinas foram feitos a partir da **Tabela C.5**



Z = OR, R=Me ou Et

$$\delta = 2,50 + 2,10 = 4,60$$

Z = OH

$$\delta = 2,50 + 2,34 = 4,84$$

Z = N(CH₃)₂

$$\delta = 2,50 + 2,05 = 4,55$$

Z = Me

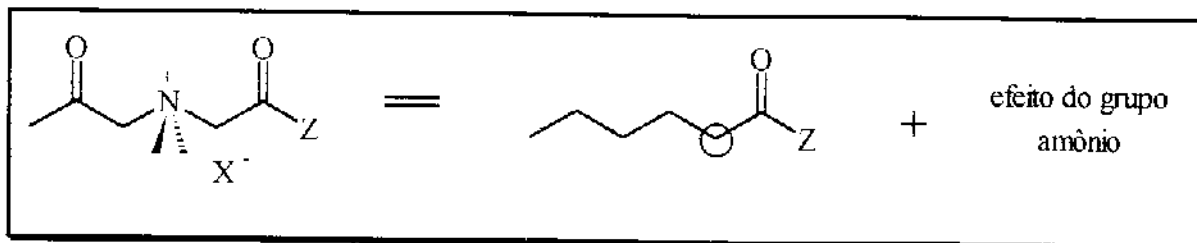
$$\delta = 2,50 + 2,40 = 4,90$$

Z = Ph

$$\delta = 2,50 + 2,62 = 5,12$$

APÊNDICE C

Os cálculos de r.m.n. de ^{13}C dos carbonos metilênicos dos haletos do N-acetonil-N,N-dimetilglicinas foram feitos a partir da **Tabela C.6** e do esquema abaixo:



Onde os valores dos grupos metilênicos foram calculados a partir da soma deslocamento de grupo metilênicos de cetonas correspondentes (assinalado com um círculo) (Carreiro, 1991) mais o efeito do grupo amônio. A maneira de se obter este efeito já foi apresentada nos resultados e discussão. Os resultados dos cálculos estão logo abaixo:

Z = OEt

$$\delta = 33,80 + 24,56 = 58,36$$

Z = OMe

$$\delta = 34,17 + 24,56 = 58,73$$

Z = OH

$$\delta = 34,29 + 24,56 = 58,85$$

Z = N(CH₃)₂

$$\delta = 32,80 + 24,56 = 57,36$$

Z = Ph

$$\delta = 30,00 + 24,56 = 54,56$$

Z = Me

$$\delta = 43,60 + 24,56 = 68,16$$

APÊNDICE C

Os cálculos de r.m.n. de ^{13}C dos carbonos metilênicos dos haletos do 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-piridínios também foram feitos a partir da **Tabela C.6** e diretamente dos deslocamentos químicos dos carbonos metilênicos das 5,5-dimetil-2-cicloexen-1-onas-3-substituídas.

Z = Ph

$$* \text{CH}_2\text{Z} \quad \delta = 35,85 + 28,27 = 64,12$$

$$* \text{CH}_2\text{CO} \quad \delta = 43,21 + 28,27 = 71,48$$

Z = Me

$$* \text{CH}_2\text{Z} \quad \delta = 38,50 + 28,27 = 66,77$$

$$* \text{CH}_2\text{CO} \quad \delta = 43,17 + 28,27 = 71,44$$

Z = OR

$$* \text{CH}_2\text{Z} \quad \delta = 36,54 + 28,27 = 64,81$$

$$* \text{CH}_2\text{CO} \quad \delta = 43,15 + 28,27 = 71,42$$

Z = CO₂R

$$* \text{CH}_2\text{Z} \quad \delta = 34,92 + 28,27 = 63,19$$

$$* \text{CH}_2\text{CO} \quad \delta = 44,57 + 28,27 = 72,84$$