

Este exemplar corresponde a redação final da
tese defendida por Marcos Nogueira Eberlin
e aprovado pela comissão julgadora.
Concetta Kascheres 9/6/88

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
UNICAMP

ESTUDO DAS REAÇÕES DE α -DIAZOCETONAS COM
ENAMINONAS. REATIVIDADE E UTILIDADES SINTÉTICAS.
NOVO MÉTODO DE SÍNTESE DE PIRRÓIS

Marcos Nogueira Eberlin

TESE DE DOUTORAMENTO
1988

orientadora : Prof^ª. Dr^ª. Concetta Kascheres

À Lívia, Thaís e Lucilene.

AGRADECIMENTOS

- À direção do Instituto de Química, pelas condições materiais fornecidas;
- À Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP), pelos auxílios concedidos;
- À Rhodia S/A - Centro de Pesquisas, pelas análises elementares;
- Aos funcionários do Instituto, pelo apoio técnico;
- À Eliane Aparecida de Araújo, pela confecção das figuras;
- Aos alunos Rodinei Augusti e Margarete de Andrade, pela colaboração na preparação de reagentes;
- Ao Prof. Rogério Custodio, pela ajuda na utilização do VAX e do redator de textos;
- Ao Prof. Pedro Antonio Muniz Vazquez, pelo programa de representação espacial de moléculas;
- Ao amigo Claudimir Lúcio do Lago, pelo programa de normalização de espectros de massa e ao Aparecido, pela digitação;
- Aos colegas de laboratório: Mirtes, Mércia, Denise, Margarete, Claudimir, Regina, Valdir, José Guilherme, Rita, Gina e Luciana, pelo apoio e amizade;
- Ao Prof. Dr. Yuji Takahata, pela iniciação aos cálculos teóricos;
- Em especial à Prof^ã. Dr^ã. Concetta Kascheres, pela dedicada orientação, amizade e incentivo constantes demonstrados durante a execução deste trabalho.

SÍMBOLOS E ABREVIACÕES

Ac = Grupo Acetil

acac = Grupo Acetil Acetonato

AE = Análise Elementar.

CCD = Cromatografia de Camada Delgada

d = Sinal Duplo

DBN = 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno

DMF = Dimetil-Formamida

DMSO d_6 = Dimetil Sulfóxido Hexadeuterado

EM = Espectro de Massa

HOMO = Orbital Molecular Ocupado de Maior Energia

IV = Espectro de Absorção na Região Infravermelha

J = Constante de Acoplamento

l = Sinal Largo

LUMO = Orbital Molecular Desocupado de Menor Energia

m = Sinal Múltiplo

M^+ = íon Molecular

m/z = Razão Massa/Carga

MIKES = Espectro de Energia Cinética de íons já Analizados por Espectrometria de Massa

p.e. = Ponto de Ebulição

p.f. = Ponto de Fusão

p.p.m. = Parte Por Milhão

PTSA = Ácido *p*-Tolueno-Sulfônico

Py = Piridina

q = Sinal Quádruplo

RMN ^1H = Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

s = Sinal Simples

t = Sinal Triplo

TFA = Ácido Trifluor-Ácético

THF = Tetrahydro-Furano.

TMS = Tetrametil-Silano

Ts = Grupo *p*-Tolueno-Sulfonil

UV = Espectro de Absorção na Região Ultra-Violeta.

ÍNDICE

	página
RESUMO.....	1
ABSTRACT.....	3
CAPÍTULO 1	
Introdução.....	6
CAPÍTULO 2	
Objetivos do Trabalho.....	23
CAPÍTULO 3	
Reações da α -Diazocetona 1 com as Enaminonas Cíclicas 6.....	26
CAPÍTULO 4	
Cálculos Teóricos Utilizando os Métodos Semi-Empíricos HAM/3 e AM-1.....	31
4.1-Otimização das Geometrias.....	31
4.2-Resultados.....	32
4.2.1-Enaminonas cíclicas 2.....	32
4.2.2-Enaminonas Cíclicas 6.....	43
CAPÍTULO 5	
Reações das Enaminonas Acíclicas 2 e Cíclicas 6 com as α -Diazo cetonas 1, 7, 8 e 9 na Presença do Catalisador $\text{Cu}(\text{acac})_2$. Novo Método de Síntese de Pirróis.....	51

	página
5.1-Reações das Enaminonas Acíclicas 2 com a α -Diazocetona 1..	51
5.2-Reações das Enaminonas Cíclicas 6 com a α -Diazocetona 1...	53
5.3-Obtenção dos Pirróis 16 a partir dos Compostos 15.....	56
5.4-Reações das Enaminonas Cíclicas 6 com α -Diazocetonas 7 e 8	58
5.5-Reações da α -Diazocetona 9 com as Enaminonas 2g e 6a.....	60
5.6-Reações da Enaminona 2g com as α -Diazocetonas 7 e 8.....	60

CAPÍTULO 6

Reação da α -Diazocetona 10 com o Enamino éster 2g na Presença do catalisador $\text{Cu}(\text{acac})_2$. Exemplo da Utilidade Sintética deste Novo Método de Síntese de Pirróis. Obtenção do 1,4-Dihidro-Indeno[1,2-b]Pirrol 26a.....	68
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

CAPÍTULO 7

Reações do Diazo éster 11 com Enaminonas na Presença do Catalisador $\text{Cu}(\text{acac})_2$. Obtenção de Pirróis.....	74
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

CAPÍTULO 8

Parte Experimental.....	85
8.1-Informações Gerais.....	85
8.1.1-Reagentes e Métodos.....	85
8.1.2-Aparelhos.....	86
8.2-Preparação das Enaminonas.....	87
8.2.1-Preparação da Enaminona 33.....	87
8.2.1.1-Preparação do Sal de Sódio do Aceto-Acetaldeído...	87
8.2.1.2-Preparação do Hidrocloreto de Metil-Amina.....	87
8.2.1.3-Preparação da Enaminona.....	87

	página
8.2.2-Preparação da Enaminona 6a.....	88
8.2.3-Preparação da Enaminona 6b.....	88
8.2.4-Preparação da Enaminona 6c.....	89
8.2.4.1-Preparação da 3-Etoxi-2-Ciclopentenona.....	89
8.2.4.2-Método A.....	89
8.2.4.3-Método B.....	90
8.2.5-Preparação da Enaminona 6d.....	90
8.2.6-Preparação da Enaminona 6e.....	91
8.2.7-Preparação da Enaminona 6f.....	91
8.3-Preparação das α -Diazocetonas.....	92
8.3.1-Preparação da α -Diazocetona 1.....	92
8.3.2-Preparação da α -Diazocetona 7.....	92
8.3.2.1-Preparação da Tosil-Azida.....	93
8.3.2.2-Método A.....	93
8.3.3.3-Método B.....	94
8.3.3-Preparação da α -Diazocetona 8.....	94
8.3.3.1-Preparação da Monotosilhidrazona.....	94
8.3.3.2-Preparação da α -Diazocetona.....	95
8.3.4-Preparação da α -Diazocetona 9.....	95
8.3.4.1-Preparação da Monotosilhidrazona.....	95
8.3.4.2-Preparação da α -Diazocetona.....	96
8.3.5-Preparação da α -Diazocetona 10.....	96
8.3.5.1-Preparação do 1-Cloro-Indano.....	96
8.3.5.2-Preparação da 1-Indanona.....	97
8.3.5.3-Preparação do <i>n</i> -Butil-Nitrito.....	97
8.3.5.4-Preparação da Ceto Oxima 29.....	98
8.3.5.5-Preparação da α -Diazocetona.....	98

	página
8.3.6-Preparação do Diazo éster 11.....	99
8.4-Preparação do Pirrol 25.....	100
8.4.1-Preparação do 1-Fenil-2-Nitro-Propeno.....	100
8.4.2-Preparação do Pirrol.....	100
8.5-Reações das Enaminonas Cíclicas 6 com a α -Diazocetona 1 na Ausência de Catalisador.....	102
8.5.1-Reação com 6a. Obtenção dos Compostos 12a e 13a.....	102
8.5.2-Reação com 6b. Obtenção do Composto 12b.....	103
8.5.3-Reação com 6c. Obtenção do Composto 12c.....	104
8.5.4-Reação com 6d.....	104
8.5.5-Reação com 6e.....	104
8.6-Reações das Enaminonas Acíclicas 2 e Cíclicas 6 com as α -Diazocetonas 1, 7, 8 e 9 na presença de $\text{Cu}(\text{acac})_2$	105
8.6.1-Reações com a α -Diazocetona 1.....	105
8.6.1.1-Reação com 2a. Obtenção do Pirrol 14a.....	105
8.6.1.2-Reação com 2b. Obtenção do Pirrol 14b.....	106
8.6.1.3-Reação com 2f. Obtenção do Pirrol 14c.....	106
8.6.1.4-Reação com 2g. Obtenção do Pirrol 14d.....	107
8.6.1.5-Reação com 6a. Obtenção do Composto 15a.....	107
8.6.1.6-Reação com 6b. Obtenção de 15b e do Pirrol 16b....	108
8.6.1.7-Reação com 6c. Obtenção do Composto 15c.....	108
8.6.1.8-Reação com 6d. Obtenção do Pirrol 16d.....	109
8.6.2-Reações com a α -Diazocetona 7.....	110
8.6.2.1-Reação com 6a. Obtenção de 17a e do Pirrol 18a....	110
8.6.2.2-Reação com 6b. Obtenção de 17b e do Pirrol 18b....	111
8.6.2.3-Reação com 6c. Obtenção do Composto 17c.....	111
8.6.2.4-Reação com 2g. Obtenção dos Pirróis 24 e 25.....	112

	página
8.6.3-Reações com a α -Diazocetona 8.....	112
8.6.3.1-Reação com 6a. Obtenção do Composto 19a.....	112
8.6.3.2-Reação com 6b. Obtenção de 19b e do Pirrol 20b....	113
8.6.3.3-Reação com 6c.....	114
8.6.3.4-Reação com 2g. Obtenção do Pirrol 24.....	114
8.6.4-Reações com a α -Diazocetona 9.....	115
8.6.4.1-Reação com 2g. Obtenção do Pirrol 21.....	115
8.6.4.2-Reação com 6a. Obtenção de 22 e do Pirrol 23.....	115
8.7-Reações dos Compostos 15, 17, 19 e 22 com KOH Etanólico... 117	
8.7.1-Reação com 15a. Obtenção do Pirrol 16a.....	117
8.7.2-Reação com 15b. Obtenção do Pirrol 16b.....	117
8.7.3-Reação com 15c.....	117
8.7.4-Reação com 17a. Obtenção do Pirrol 18a.....	118
8.7.5-Reação com 17b. Obtenção do Pirrol 18b.....	118
8.7.6-Reação com 17c.....	118
8.7.7-Reação com 19a. Obtenção do Pirrol 20a.....	118
8.7.8-Reação com 19b. Obtenção do Pirrol 20b.....	118
8.7.9-Reação com 22. Obtenção do Pirrol 23.....	119
8.8-Reação da α -Diazocetona 10 com o Enamino éster 2g na Pre- sença de $\text{Cu}(\text{acac})_2$ e Preparação dos Indeno-Pirróis 27a e 28a Através do Método de Knorr.....	120
8.8.1-Reação de 10 com 2g. Obtenção do Indeno-Pirrol 26a....	120
8.8.2-Preparação do Indeno-Pirrol 28a.....	121
8.8.3-Preparação do Indeno-Pirrol 27a.....	121
8.9-Reações do Diazo éster 11 com Enaminonas na Presença de $\text{Cu}(\text{acac})_2$	123
8.9.1-Reação com 2f. Obtenção do Pirrol 32.....	123

8.9.2-Reação com 2g. Obtenção do Pirrol 31.....	123
8.9.3-Reação com 2a. Obtenção do Pirrol 32.....	124
8.9.4-Reação com 2b. Obtenção do Pirrol 31.....	124
8.9.5-Reação com 2c. Obtenção do Composto 37.....	124
8.9.6-Reação com 33. Obtenção do Pirrol 35.....	125
8.9.7-Reação com 6a. Obtenção do Composto 36.....	126

CAPÍTULO 9

Conclusão.....	127
----------------	-----

BIBLIOGRAFIA	128
--------------------	-----

APÊNDICE 1

Tabelas de m/z e Intensidade Relativa (i.r.) dos EM.....	134
----------------------------------------------------------	-----

APÊNDICE 2

Espectros.....	145
----------------	-----

FIGURAS

Figuras	página
1 - Centros Sujeitos a Ataque Eletrofílico e Nucleofílico em Enaminonas.....	6
2 - Quatro Isômeros Geométricos em Enaminonas.....	10
3 - Quatro Espécies Reativas Possíveis para α -Diazocetonas....	11
4 - Produtos das Reações da α -Diazocetona 1 com Enaminonas 2..	18
5 - Produtos da Reação de Enaminonas com Isocianato de Fenila.	21
6 - Mecanismo Sugerido para a Formação do íon de m/z 168 nos EM dos Compostos 12.....	27
7 - Produtos e Rendimentos das Reações das Enaminonas Cíclicas 6 com Difenilceteno.....	29
8 - Formas, Ângulos e Comprimentos de Ligação Utilizados para a Otimização de Geometria das Enaminonas pelo Método AM-1.	31
9 - Representação Espacial da Enaminona 2a com Geometria Otimizada pelo Método AM-1.....	32
10 - Diagrama dos Níveis de Energia dos Orbitais Moleculares das Enaminonas 2 e Difenilceteno Obtido pelo Método HAM/3.	35
11 - Diagrama dos Níveis de Energia dos Orbitais Moleculares das Enaminonas 2 e Difenilceteno Obtido pelo Método AM-1..	35
12 - Comprimentos de Ligação do Sistema conjugado Obtidos para Duas Enaminonas Através de um Estudo de Raios X e Utilizados para a Enaminona 2a-II.....	40
13 - Duas Formas de Ressonância para Enaminonas.....	41
14 - Representação Espacial da Enaminona 6a com Geometria Otimizada pelo Método AM-1.....	44

Figura	página
15 - Diagrama dos Níveis de Energia dos Orbitais Moleculares das Enaminonas 6 Obtido pelo Método HAM/3.....	47
16 - Diagrama dos Níveis de Energia dos Orbitais Moleculares das Enaminonas 6 Obtido pelo Método AM-1.....	47
17 - Mecanismo Sugerido para a Formação dos Pirróis 14.....	53
18 - Mecanismo Proposto para a Formação dos Pirróis 16 através do Tratamento dos Compostos 15 com Base.....	57
19 - Representação Geral dos Resultados Obtidos nas Reações Catalisadas das Enaminonas Cíclicas 6 com a α -Diazocetona 1.	58
20 - Isomerização de Cetocarbenos via Intermediários Oxireno...	61
21 - Mecanismo de Fragmentação Sugerido para a Formação do íon de m/z 118 ou 104 para os Pirróis 5-Fenil-Substituídos....	62
22 - MIKES do íon Molecular do Pirrol 24.....	63
23 - MIKES do íon de m/z 118 do Pirrol 24.....	63
24 - Preparação do Pirrol 25 através da Reação do 1-Fenil-2-Nitro-Propeno com a Enaminona 2g.....	64
25 - Provável Obtenção de 1,8-Dihidro-Indeno[2,1-b]Pirróis 27 através da Reação da Ceto Oxima 29 com β -Ceto ésteres.....	68
26 - Possíveis Produtos da Reação Catalisada da α -Diazocetona 10 com Enaminonas.....	69
27 - Provável Obtenção de 1,4-Dihidro-Indeno[1,2-b]Pirróis 26 através da Ceto Oxima 30 pelo Método de Knorr.....	69
28 - Obtenção do 1,8-Dihidro-Indeno[2,1-b]Pirrol 28a e 27a a partir da Ceto Oxima 29 pelo Método de Knorr.....	70
29 - Efeito Anisotrópico Desprotetor da Carbonila sobre o Próton C ⁴ -H Presente no Indeno-Pirrol 27a e Ausente no Indeno-Pirrol 26a.....	71

Figura	página
30 - Provável Participação do Carboetoxi Carbeno na Reação de Enaminonas com o Diazo éster 11.....	76
31 - Pirróis Formados na Reação do Diazo éster 11 com as Enamino Cetonas 2a e 2b.....	77
32 - Produtos Esperados na Reação da Enamino Cetona 33 com o Diazo éster 11.....	78
33 - Formação do íon de m/z 138 para o Pirrol 35 via "Efeito Orto" da Metila-C ²	79
34 - Obtenção do Pirrol 31 na Pirólise de Ácidos Dihidro-Pirídínicos.....	80
35 - Eliminação de Grupos COR na Formação de 2-Carboalcoxi-Pirróis.....	81
36 - Exemplo da Permanência do Grupo COR Ligado à Estrutura dos Pirróis Formados em Reações Envolvendo Oxiimino-Amidas e β-Dicetonas Cíclicas.....	81

TABELAS

Tabela	página
1 - Rendimentos das Reações da α -Diazocetona 1 com Enaminonas 2.....	19
2 - Calores de Formação para a Enaminona 2a Fixa nas Quatro Formas, Calculados pelo Método AM-1.....	32
3 - Comprimentos e Ângulos de Ligação Obtidos na Otimização de Geometria das Enaminonas 2 pelo Método AM-1.....	33
4 - Energias do LUMO e dos HOMO's Obtidas pelo Método HAM/3 para as Enaminonas 2.....	34
5 - Energias do LUMO e dos HOMO's Obtidas pelo Método AM-1 para as Enaminonas 2.....	36
6 - Energias do LUMO e dos HOMO's do Difenilceteno Obtidas pelos Métodos HAM/3 e AM-1.....	36
7 - Coeficientes do HOMO e Cargas Totais das Enaminonas 2 Calculados pelo Método HAM/3.....	38
8 - Coeficientes do HOMO e Cargas Totais das Enaminonas 2 Calculados pelo Método AM-1.....	38
9 - Coeficientes no Carbono α e no Nitrogênio e Energia do HOMO Obtidos para as Enaminonas com variações nos comprimentos de Ligação.....	40
10 - Deslocamento Químico dos Prótons Quelados N-H das Enaminonas 2.....	40
11 - Comprimentos de Ligação Otimizados pelo Método AM-1 e Fornecidos por Raios X para Duas Enaminonas.....	42
12 - Energias do HOMO Obtidas pelo Método HAM/3 para as Enaminonas 2 com Comprimentos de Ligação Padrões.....	43

Tabela

página

13 - Comprimentos e Ângulos de Ligação Obtidos na Otimização de Geometria das Enaminonas 6 pelo Método AM-1.....	44
14 - Energias dos HOMO's e do LUMO Obtidas pelo Método HAM/3 para as Enaminonas 6.....	46
15 - Energias dos HOMO's e do LUMO Obtidas pelo Método AM-1 para as Enaminonas 6.....	46
16 - Coeficientes do HOMO e do 2º-HOMO e Cargas Totais das Enaminonas 6 Obtidos pelo Método HAM/3.....	48
17 - Coeficientes do HOMO e do 2º-HOMO e Cargas Totais das Enaminonas 6 Obtidos pelo Método AM-1.....	48
18 - Energias do 1º e 2º-HOMO da Enaminona 2a nas Quatro Formas Obtidos pelo Método HAM/3.....	49
19 - Resumo Geral dos Resultados Obtidos nas Reações das α -Diazoacetonas 1, 7, 8 e 9 com as Enaminonas 2 e 6 na Presença de $\text{Cu}(\text{acac})_2$	65
20 - Resumo Geral dos Resultados Obtidos nas Reações do Diazoéster 11 com Enaminonas.....	83

ESPECTROS

Espectro	página
01 - EM do Composto 12a.....	146
02 - RMN ¹ H do Composto 12a.....	146
03 - IV do Composto 12a.....	146
04 - EM do Composto 13a.....	147
05 - RMN ¹ H do Composto 13a.....	147
06 - IV do Composto 13a.....	147
07 - EM do Composto 12b.....	148
08 - RMN ¹ H do Composto 12b.....	148
09 - IV do Composto 12b.....	148
10 - EM do Composto 12c.....	149
11 - RMN ¹ H do Composto 12c.....	149
12 - IV do Composto 12c.....	149
13 - EM do Composto 14a.....	150
14 - RMN ¹ H do Composto 14a.....	150
15 - IV do Composto 14a.....	150
16 - EM do Composto 14b.....	151
17 - RMN ¹ H do Composto 14b.....	151
18 - IV do Composto 14b.....	151
19 - EM do Composto 14c.....	152
20 - RMN ¹ H do Composto 14c.....	152
21 - IV do Composto 14c.....	152
22 - EM do Composto 14d.....	153
23 - RMN ¹ H do Composto 14d.....	153
24 - IV do Composto 14d.....	153
25 - EM do Composto 15a.....	154

Espectro

página

26 - RMN ¹ H do Composto 15a.....	154
27 - IV do Composto 15a.....	154
28 - EM do Composto 15b.....	155
29 - RMN ¹ H do Composto 15b.....	155
30 - IV do Composto 15b.....	155
31 - EM do Composto 15c.....	156
32 - RMN ¹ H do Composto 15c.....	156
33 - IV do Composto 15c.....	156
34 - EM do Composto 16a.....	157
35 - RMN ¹ H do Composto 16a.....	157
36 - IV do Composto 16a.....	157
37 - EM do Composto 16b.....	158
38 - RMN ¹ H do Composto 16b.....	158
39 - IV do Composto 16b.....	158
40 - EM do Composto 16d.....	159
41 - RMN ¹ H do Composto 16d.....	159
42 - IV do Composto 16d.....	159
43 - EM do Composto 17a.....	160
44 - RMN ¹ H do Composto 17a.....	160
45 - RMN ¹ H do Produto Bruto da Reação catalisada de 2g e 7..	160
46 - EM do Composto 17b.....	161
47 - RMN ¹ H do Composto 17b.....	161
48 - IV do Composto 17b.....	161
49 - EM do Composto 17c.....	162
50 - RMN ¹ H do Composto 17c.....	162
51 - IV do Composto 17c.....	162
52 - EM do Composto 18a.....	163

Espectro	página
53 - RMN ¹ H do Composto 18a.....	163
54 - IV do Composto 18a.....	163
55 - EM do Composto 18b.....	164
56 - RMN ¹ H do Composto 18b.....	164
57 - IV do Composto 18b.....	164
58 - EM do Composto 19a.....	165
59 - RMN ¹ H do Composto 19a.....	165
60 - IV do Composto 19a.....	165
61 - EM do Composto 19b.....	166
62 - RMN ¹ H do Composto 19b.....	166
63 - IV do Composto 19b.....	166
64 - EM do Composto 20a.....	167
65 - RMN ¹ H do Composto 20a.....	167
66 - IV do Composto 20a.....	167
67 - EM do Composto 20b.....	168
68 - RMN ¹ H do Composto 20b.....	168
69 - IV do Composto 20b.....	168
70 - EM do Composto 21.....	169
71 - RMN ¹ H do Composto 21.....	169
72 - IV do Composto 21.....	169
73 - EM do Composto 22.....	170
74 - RMN ¹ H do Composto 22.....	170
75 - IV do Composto 22.....	170
76 - EM do Composto 23.....	171
77 - RMN ¹ H do Composto 23.....	171
78 - IV do Composto 23.....	171
79 - EM do Composto 24.....	172

Espectro	página
80 - RMN ¹ H do Composto 24.....	172
81 - IV do Composto 24.....	172
82 - EM do Composto 25.....	173
83 - RMN ¹ H do Composto 25.....	173
84 - IV do Composto 25.....	173
85 - EM do Composto 26a.....	174
86 - RMN ¹ H do Composto 26a.....	174
87 - IV do Composto 26a.....	174
88 - EM do Composto 27a.....	175
89 - RMN ¹ H do Composto 27a.....	175
90 - IV do Composto 27a.....	175
91 - EM do Composto 28a.....	176
92 - RMN ¹ H do Composto 28a.....	176
93 - IV do Composto 28a.....	176
94 - EM do Composto 31.....	177
95 - RMN ¹ H do Composto 31.....	177
96 - IV do Composto 31.....	177
97 - EM do Composto 32.....	178
98 - RMN ¹ H do Composto 32.....	178
99 - IV do Composto 32.....	178
100 - EM do Composto 35.....	179
101 - RMN ¹ H do Composto 35.....	179
102 - IV do Composto 35.....	179
103 - EM do Composto 36.....	180
104 - RMN ¹ H do Composto 36.....	180
105 - IV do Composto 36.....	180
106 - EM do Composto 37.....	181

Espectro**página**

107 - RMN ¹ H do Composto 37.....	181
108 - IV do Composto 37.....	181

RESUMO

A diazo-difenil-etanona (1) reage com enaminonas acíclicas 2, fornecendo produtos do ataque eletrofílico do difenilceteno no carbono α (3) e/ou no nitrogênio (4 e 5) destas enaminonas. As reações com as enaminonas cíclicas 6 mostraram a grande preferência destas enaminonas em fornecer os produtos de reação no nitrogênio (12) em relação aos produtos de reação no carbono α (13). As reatividades das diferentes enaminonas acíclicas 2 estudadas mostraram ser consistentes com as energias do HOMO determinadas pelo método HAM/3, enquanto o método AM-1 mostrou uma concordância apenas parcial. As diferenças de seletividade de sítio observadas para as enaminonas 2, assim como a grande preferência das enaminonas 6 em reagir no nitrogênio, puderam ser explicadas em termos de coeficientes no HOMO em conjunto com argumentos estéricos.

As reações das enaminonas cíclicas 6 com a α -diazocetona 1, a 1-diazo-1-fenil-2-propanona (7), a 2-diazo-1-fenil-1-propanona (8) e a 3-diazo-2-butanona (9) na presença do catalisador $\text{Cu}(\text{acac})_2$ levaram a obtenção dos produtos de reação dos cetocarbenos correspondentes no nitrogênio destas enaminonas (15, 17, 19 e 22) e/ou dos pirróis 16, 18, 20 e 23. Tratamento dos compostos 15, 17, 19 e 22 com KOH em etanol levou a obtenção dos pirróis correspondentes para os produtos formados a partir das enaminonas cíclicas de seis membros (6a-c), mas não para a enaminona de cinco membros (6c). As reações com as enaminonas acíclicas 2 e a α -diazocetona 1 forneceram os pirróis 14 diretamente. Neste caso, o mecanismo pode envolver o ataque eletrofílico do cetocarbene no

nitrogênio e/ou no carbono α das enaminonas. Através da utilização das α -diazocetonas diferentemente substituídas 7 e 8 foi possível determinar que o enamino éster 2g reagiu preferencialmente no carbono α fornecendo os pirróis 25 e/ou 24. A reação de 2g com a α -diazocetona 9 levou a obtenção do pirrol 21.

A obtenção do 1,4-dihidro-indeno[1,2-b]pirrol 26a na reação catalisada do enamino éster 2g com a α -diazocetona 10 mostrou uma interessante aplicação sintética deste novo método de síntese de pirróis, que consiste na possibilidade de preparar pirróis isômeros aos obtidos pelo método de Knorr.

As reações catalisadas do diazoacetato de etila (11) com enaminonas levaram a obtenção dos pirróis 31, 32 e 35 e de compostos resultantes da reação do carbeno correspondente no carbono α das enaminonas (36 e 37). Apesar de termos elucidado alguns dos aspectos destas reações, não nos foi possível propor um mecanismo aceitável para a formação dos pirróis.

ABSTRACT

The diazodiphenylethanone (1) reacts with the acyclic enaminones 2 to form the products of diphenylketene electrophilic attack on the C α (3) and/or the nitrogen (4 and 5) position of the enaminone system. The cyclic enaminones 6 showed greater preference for reaction on nitrogen to form products 12 in comparison to C α reaction products (13). The reactivities of the different acyclic enaminones 2 studied were consistent with HOMO energies determined by the HAM/3 method, while the AM-1 method showed only partial agreement. The differences in site selectivity observed for enaminones 2 and the greater preference of enaminones 6 to react on nitrogen could be explained in terms of HOMO coefficients in conjunction with steric arguments.

The reactions of cyclic enaminones 6 with α -diazoketone 1, 1-diazo-1-phenyl-2-propanone (7), 2-diazo-1-phenyl-1-propanone (8) and 3-diazo-2-butanone (9) in the presence of the catalyst Cu(acac)₂ yielded the corresponding ketocarbene reaction products on the nitrogen of these enaminones (15, 17, 19 and 22) and/or the pyrroles 16, 18, 20 and 23. Treatment of the compounds 15, 17, 19 and 22 with KOH in ethanol led to the formation of the corresponding pyrroles for the compounds formed from six-membered enaminones (6a-c), but not for the five-membered (6c). The reactions of acyclic enaminones 2 and α -diazoketone 1 yielded the pyrroles 14 directly. In this case, the mechanism could either involve the electrophilic attack of the ketocarbene on the nitrogen and/or the C α position of the enaminone system. By using the α -diazoketones with different substituents (7 and 8), it could be determined that the enamino ester 2g reacted

preferentially on the C α yielding the pyrroles 25 and/or 24. The reaction of 2g with the α -diazoketone 9 led to the formation of pyrrole 21.

The formation of 1,4-dihydro-indene[1,2-b]pyrrole 26a in the catalysed reaction of the enamino ester 2g with 2-diazo-1-indanone (10) showed an important synthetic application of this new method of pyrrole synthesis, which consists in the possibility of preparing pyrroles isomeric to the pyrroles formed by the Knorr method.

The catalysed reactions of ethyl diazoacetate (11) with enaminones led to the formation of the pyrroles 31, 32 and 35 and the reaction products of the corresponding carbene on the C α position of the enaminones (36 and 37). Although we elucidated some aspects of these reactions, we could not suggest an acceptable mechanism for the formation of the pyrroles.

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

Enaminonas¹ e α -Diazocetonas² são compostos a muito tempo conhecidos e estudados, com vasta aplicação em sínteses, especialmente de compostos heterocíclicos. A presença da carbonila confere a estes dois sistemas conjugados uma maior estabilidade e também uma acentuada modificação nas suas propriedades químicas quando comparados a enaminas e diazoalcanos.

As diferentes espécies reativas que α -diazocetonas podem apresentar e os diferentes centros reativos que as enaminonas possuem, tanto nucleofílicos como eletrofílicos, conferem a estes dois sistemas conjugados uma variada e interessante reatividade. O bom número de publicações recentes mostram que o interêsse no estudo destes compostos continua vivo e motivante.

As ENAMINONAS reagem utilizando um ou mais de seus diferentes centros reativos (figura 1), dependendo da natureza dos reagentes envolvidos na reação e/ou as condições de reação, tais como a presença de ácidos ou bases.

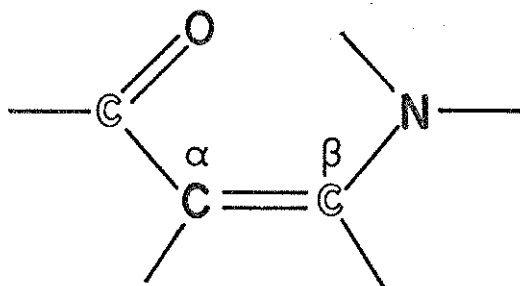
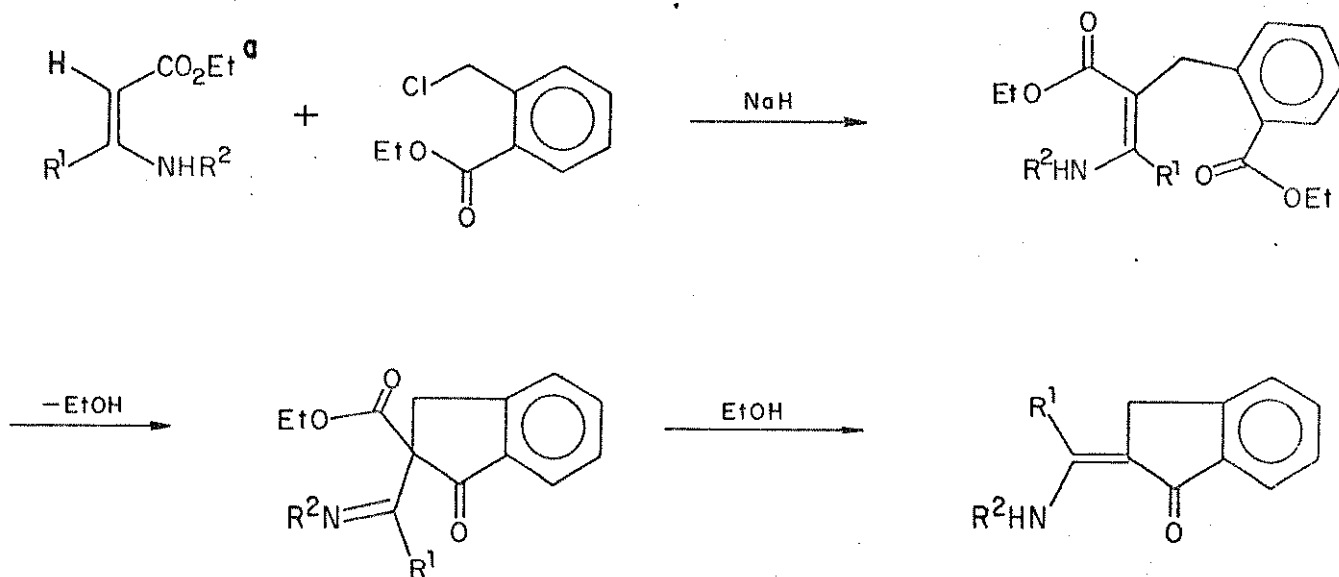
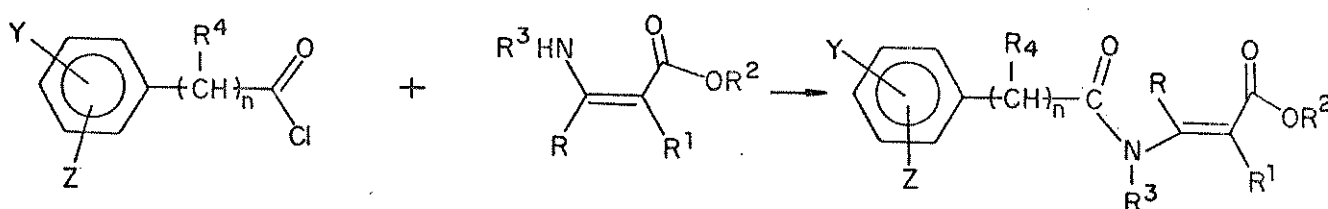


Figura 1 : Centros Sujeitos a Ataque Eletrofílico (O, C α , N) e Nucleofílico (C=O, C β) em Enaminonas.

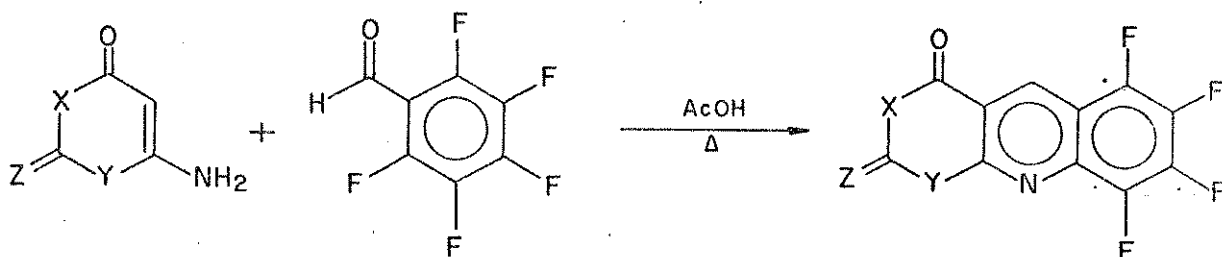
Por exemplo, enaminonas podem sofrer ataque eletrofílico no carbono α ;³



ataque eletrofílico no nitrogênio;⁴

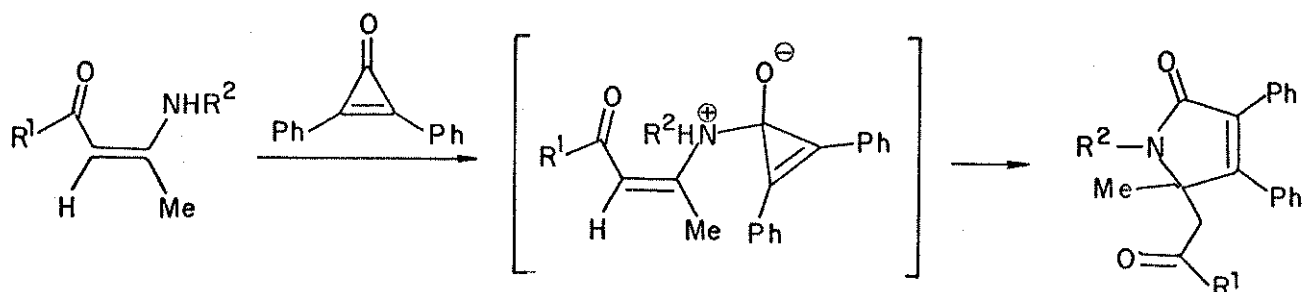


ataque eletrofílico no carbono α e no nitrogênio;⁵

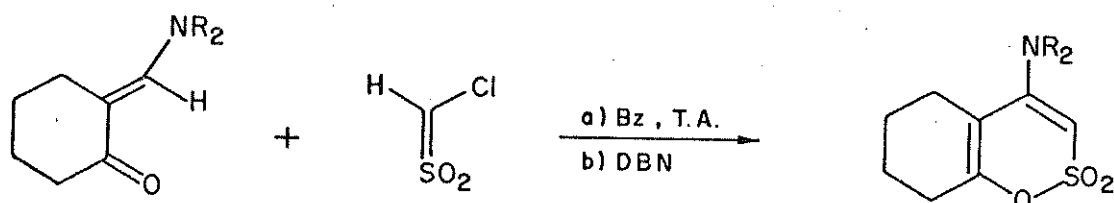


³Neste trabalho, a representação das enaminonas ou outro composto qualquer em uma determinada forma (configuração e/ou conformação), quando não especificado, foi feita por conveniência, sem a intenção de indicar ou sugerir a forma predominante.

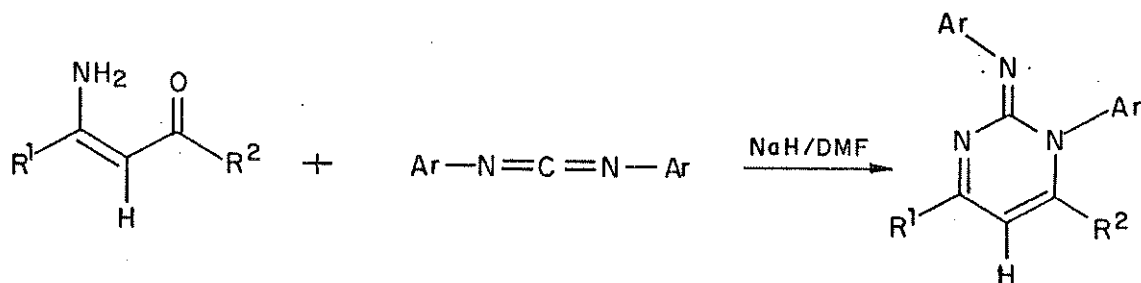
ataque eletrofílico no nitrogênio e ataque nucleofílico no carbono β ; 6



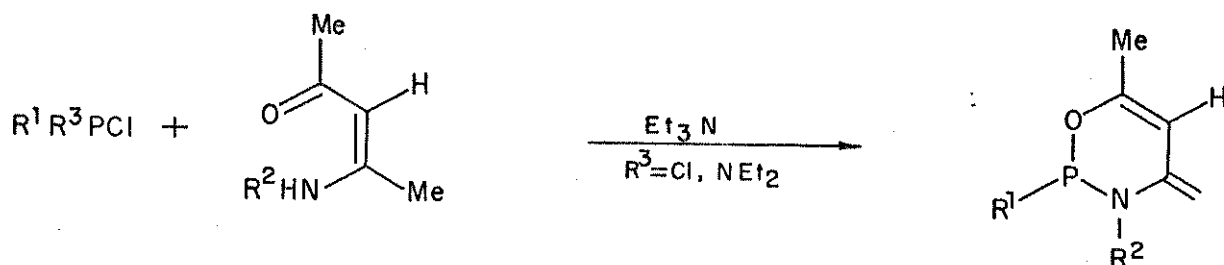
ataque eletrofílico no oxigênio e nucleofílico no carbono β (ou cicloadição 1,4-dipolar); 7



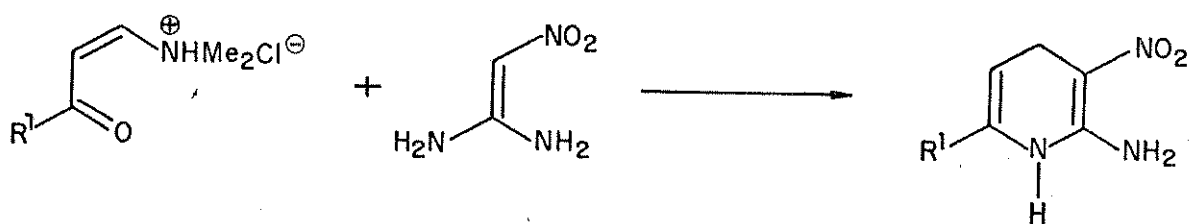
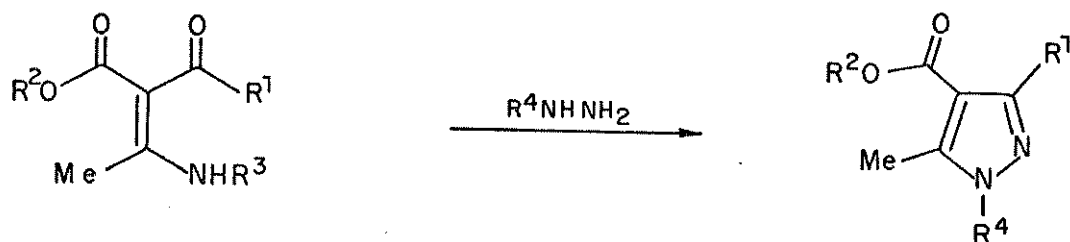
ataque eletrofílico no nitrogênio e nucleofílico na carbonila; 8



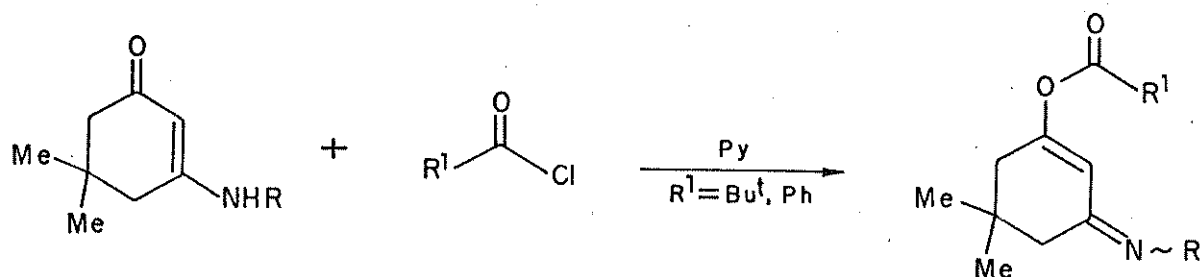
ataque eletrofílico no oxigênio e nitrogênio; 9



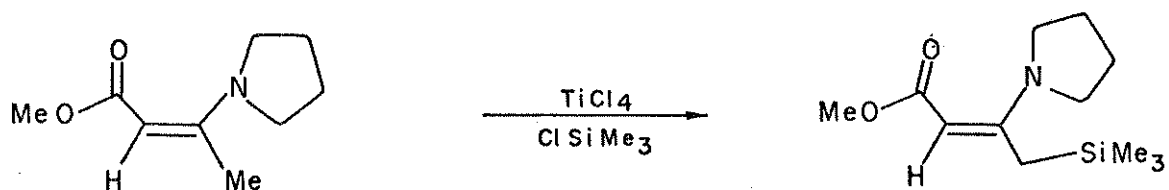
ataque nucleofílico na carbonila e no carbono β ; 10

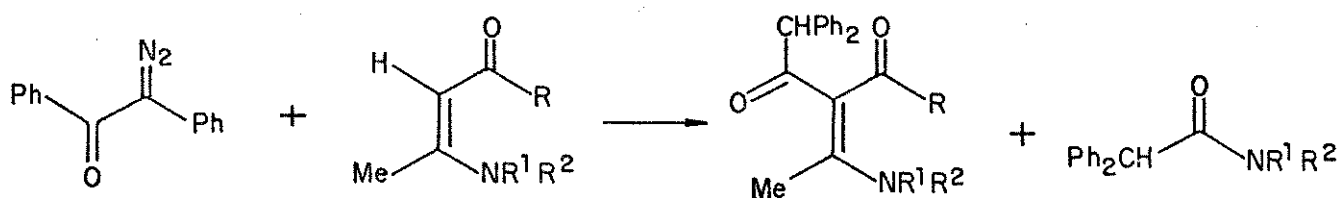


e ataque eletrofílico no oxigênio. 11



É conhecido que na presença de bases fortes, o carbono δ ou α' pode se converter em mais um centro sujeito a um ataque eletrofílico em enaminoas.¹ Recentemente Kang e Chan,¹² tratando enamino ésteres terciários com base forte (LDA) e trimetilclorosilano, conseguiram a sililação no carbono δ . Estes derivados C δ -sililados mostraram uma reatividade interessante, possibilitando a síntese de vários compostos aromáticos e heterocíclicos como mostram os exemplos a seguir.





1

2

3

4

R R¹ R²R R¹ R²R¹ R²

a	Me	H	H
b	Me	H	Me
c	Me	H	Bu ^t
d	Me	Et	Et
e	Me	(CH ₂) ₄	
f	OEt	H	H
g	OEt	H	Me
h	OEt	H	Bu ^t
i	OEt	Et	Et
j	OEt	(CH ₂) ₄	

a	Me	H	H
b	Me	H	Me
c	Me	H	Bu ^t
d	OEt	H	H
e	OEt	H	Me
f	OEt	H	Bu ^t

a	H	H
b	H	Me
c	H	Bu ^t
d	Et	Et
e	(CH ₂) ₄	

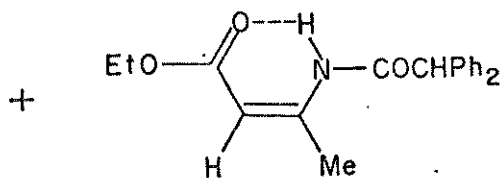
5 *cis-s-cis*

Figura 4 : Produtos das Reações da α -Diazocetona 1 com as Enaminonas 2.

Tabela 1 : Rendimentos (%) das Reações da α -Diazocetona 1 com as Enaminonas 2.

Enaminona 2	Produtos			Proporção 3:4+5	Rendimento Total
	3	4	5		
a	a,40	a,10	--	1:0.25	50
b	b,66	b,7	--	1:0.11	73
c	c,88	c,--	--	1:0	88
d	--	d,44	--	0:1	44
e	--	e,48	--	0:1	48
f	d,42	a,23	16	1:0.98	83
g	e,56	b,33	--	1:0.59	89
h	f,63	c,28	--	1:0.44	91
i	--	d,53	--	0:1	53
j	--	e,65	--	0:1	65

Recentemente Kang e Chan¹² obtiveram um resultado semelhante ao obtido no caso das amidas 4 na reação de cloreto de benzoíla com uma enaminona terciária, onde a benzoilamida correspondente foi obtida. A forma quelada para o composto 5 foi assumida devido à posição em campo baixo (11.85 ppm) de seu próton N-H no espectro de RMN ¹H.

Para as enaminonas primárias e secundárias (2a-c, f-h), que estão predominantemente na forma quelada *cis-s-cis*,³⁴ o rendimento total dos produtos e o rendimento relativo do produto 3 aumentou na

ordem de substituição no nitrogênio de $\text{NH}_2 < \text{NHMe} < \text{NHBU}^t$, enquanto que os rendimentos dos produtos de decomposição da α -diazocetona 1 diminuíram. Para a mesma substituição no nitrogênio, o rendimento total de produtos e a tendência em reagir no nitrogênio (produtos 4 e 5) foi maior para enamino ésteres (2f-h) do que enamino cetonas (2a-c). Como a formação destes produtos (3, 4, e 5) é competitiva com a formação dos produtos de decomposição de 1, um maior rendimento total de produtos indica uma maior reatividade da enamino frente ao difenilceteno. Portanto, enamino ésteres se mostraram mais reativos e a reatividade aumentou, tanto para enamino ésteres como enamino cetonas, na ordem $\text{NH}_2 < \text{NHMe} < \text{NHBU}^t$.

Enaminonas terciárias, que não formam ligação hidrogênio e que tendem a adotar a configuração *trans* menos impedida estericamente,³⁴ forneceram exclusivamente as amidas 4 resultantes de reação no nitrogênio. Dada a natureza não aquosa do meio reacional e a presença dos sinais correspondentes às amidas 4 no espectro de RMN ^1H do produto bruto das reações respectivas, a hipótese de formação destas amidas envolvendo hidrólise de reagentes ou produtos se mostra inválida.

A maior reatividade de enamino ésteres foi confirmada por um estudo competitivo onde quantidades equimolares da α -diazocetona 1, da enamino cetona 2a e do enamino éster 2g foram reagidas. Análise do espectro de RMN ^1H do produto bruto da reação mostrou a formação de 3e em quantidade aproximadamente duas vezes maior do que 3b.

Argumentos "clássicos" como efeito indutivo, formação de ligação hidrogênio, deslocalização eletrônica e impedimento estérico foram utilizados para explicar os resultados obtidos.

Recentemente Maquestiau, Eynde e Monclus,^{13c} estudando as reações de enaminonas com isocianato de fenila obtiveram resultados bastante concordantes com aqueles por nós obtidos nas reações com o difenilceteno. A reação com enaminonas primárias forneceu produtos de reação no carbono α e no nitrogênio. Enamino ésteres se mostraram mais reativos do que enamino cetonas (menor tempo de reação) e com maior tendência em reagir no nitrogênio. Um N-metil enamino éster forneceu somente o produto correspondente a reação no carbono α (figura 5).

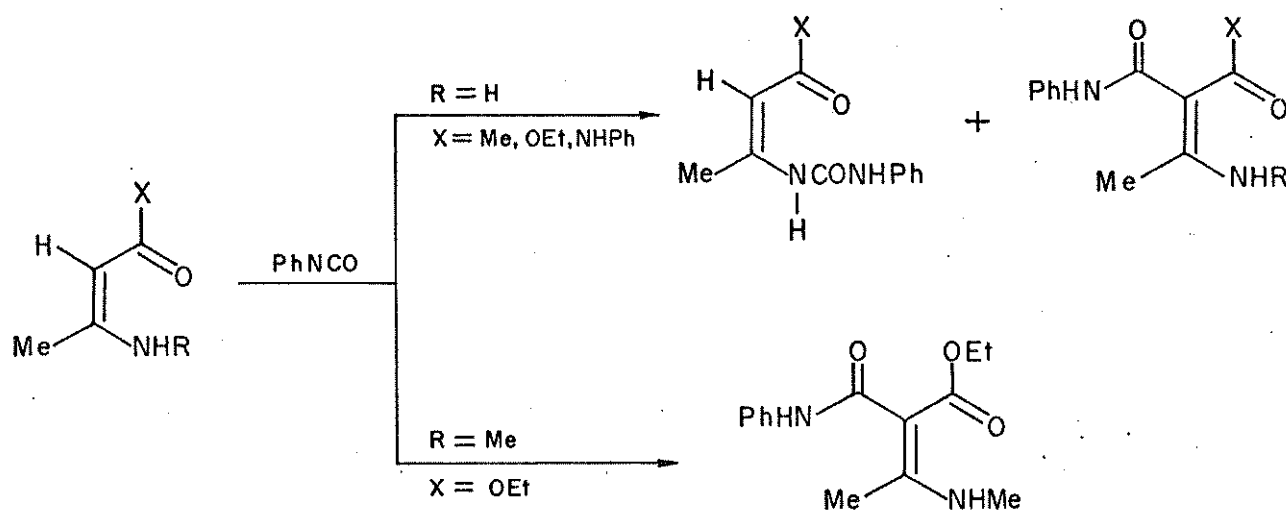
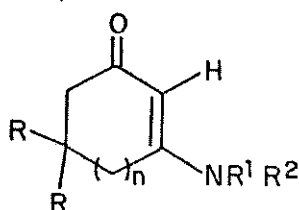


Figura 5 : Produtos da Reação de Enaminonas com Isocianato de Fenila

CAPÍTULO 2

OBJETIVOS DO TRABALHO

Como foi verificado em nosso estudo anterior,^{13a} os substituintes (na carbonila e no nitrogênio) e/ou a forma (conformação e configuração) influem na reatividade de enamionas frente ao eletrófilo difenilceteno. Com o objetivo de ampliar e melhor investigar esta constatação, decidimos estudar as reações com as enamionas cíclicas 6 diferentemente substituídas, as quais estão fixas na forma *trans-s-trans* e impossibilitadas estruturalmente de formar ligações hidrogênio intramoleculares.

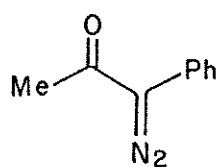


6

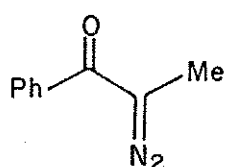
Para verificarmos se a teoria dos orbitais de fronteira poderia ser útil para explicar as diferenças em reatividade e seletividade de sítio observadas, foram realizados cálculos teóricos de orbitais moleculares através do método semi-empírico HAM/3 ("Hydrogenic Atoms in Molecules" - versão 3).³⁵ A escolha do HAM/3 foi baseada no fato deste método ser parametrizado para fornecer bons resultados para os cálculos de energia dos orbitais moleculares ocupados de mais alta energia e desocupados de mais baixa energia, incluindo o HOMO e o LUMO, os quais, segundo a teoria dos orbitais de fronteira,³⁶ são os orbitais de interêsse no estudo de reatividade. Boas correlações entre dados experimentais (espectros fotoeletrônicos) e diagramas de níveis de energia calculados pelo método HAM/3 tem sido obtidas.³⁷

Visto que o método HAM/3 não otimiza a geometria das moléculas estudadas, isto foi realizado através do método semi-empírico AM-1 ("Austin Model 1"),³⁸ um método de terceira geração especialmente indicado para moléculas com formação de ligação hidrogênio, o qual procura corrigir distorções apresentadas pelos métodos MINDO/3 e MNDO. Segundo os autores, estes dois últimos métodos tem a tendência de super-estimar a repulsão entre átomos quando se aproximam à distâncias próximas de seus raios de van der Walls. Isto acarretaria erros, principalmente em moléculas com formação de ligação hidrogênio, como é o caso das enaminonas. No método AM-1 isto foi contornado através de modificações na CRF ("Core Repulsion Function").

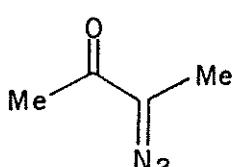
Estávamos interessados também no estudo das reações de enaminonas com α -diazocetonas na presença de catalisadores, os quais estabilizam os cetocarbenos formados e impedem a ocorrência do rearranjo de Wolff, tanto do ponto de vista mecanístico como também de aplicações sintéticas. Para isto foram realizadas as reações das enaminonas acíclicas 2 e cíclicas 6 com a α -diazocetona 1, com outras α -diazocetonas relacionadas (7-10) e com um diazo éster (11), na presença do catalisador acetilacetato de cobre II [Cu(acac)₂].



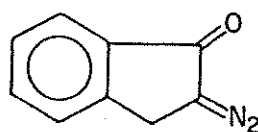
7



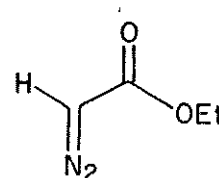
8



9



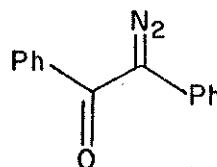
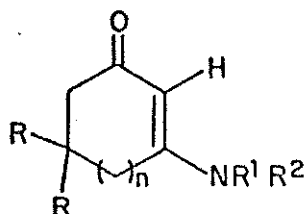
10



11

CAPÍTULO 3

REAÇÕES DA α -DIAZOCETONA 1 COM AS ENAMINONAS CÍCLICAS 6.



6a R=Me, R¹=R²=H, n=1

b R=R¹=R²=H, n=1

c R=R¹=R²=H, n=0

d R=R¹=Me, R²=H, n=1

e R=Me, R¹, R²=(CH₂)₄, n=1

1

A reação da enaminona cíclica primária 6a com a α -diazocetona 1 em cloreto de metileno livre de etanol^a e refluxo por 24 horas^b forneceu dois produtos que foram separados por CCD preparativa. O produto mais polar apresentou no espectro de massa (espectro 01) um provável íon molecular^c de m/z=333, indicando a formação de um aduto [1+1] menos nitrogênio, e o conjunto de sinais em m/z=167, 166, 165 e 152 característicos do íon Ph₂CH⁺ e seus íons produtos, 13a indicando a reação da enaminona 6a com o difenilceteno, formado *in situ* a partir da decomposição térmica da α -diazocetona 1 por perda de nitrogênio e rearranjo de Wolff.

^aNa presença de etanol se observa a formação competitiva do éster Ph₂CHCO₂Et. ^bToda a α -diazocetona se decompõe após este período. ^cÍon de maior m/z observado.

A presença no espectro de RMN ^1H (espectro 02) de dois sinais simples (1H)^a em campo baixo, atribuídos aos prótons CO-H (5.02 ppm) e Ph_2CH (6.52 ppm), um sinal largo (7.1 ppm, 1H) que desapareceu ao ser adicionado D_2O (NH) e a presença do íon em $m/z=168$ ^b (figura 6) no EM indicaram que a reação ocorreu no nitrogênio da enaminona. Com base nestas informações, a estrutura 12a foi atribuída a este composto.

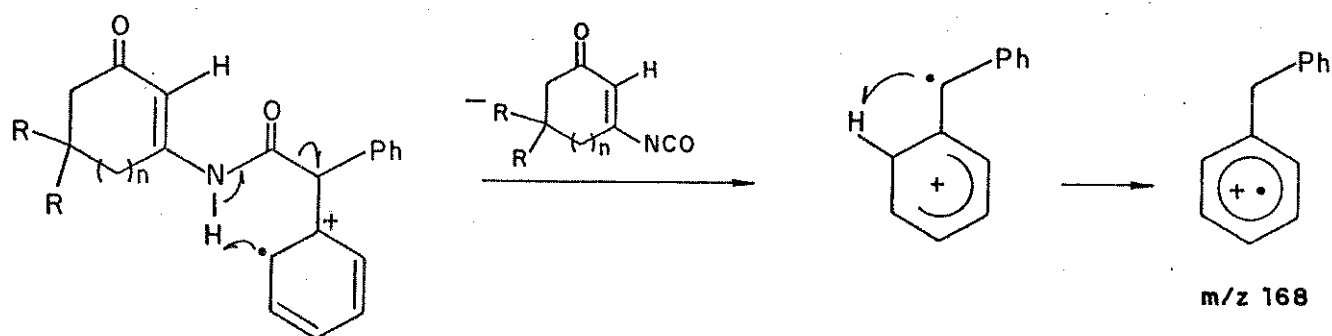
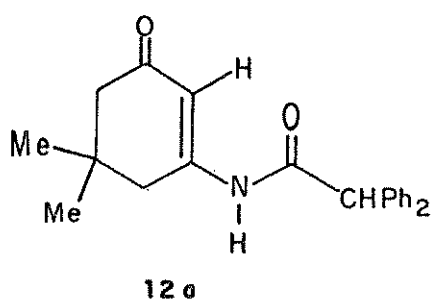
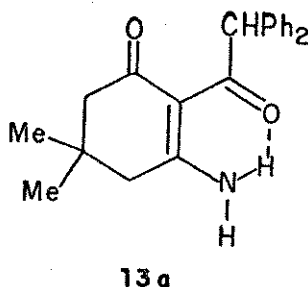


Figura 6 : Mecanismo Sugerido para a Formação do íon de $m/z=168$ nos EM dos Compostos 13.

O outro composto menos polar forneceu no EM (espectro 04) um íon molecular de mesma massa ($m/z=333$), indicando a formação de

^aIntegração correspondente a um próton. ^bEste íon foi também observado nos EM das amidas 4 primárias e secundárias e do composto 5.

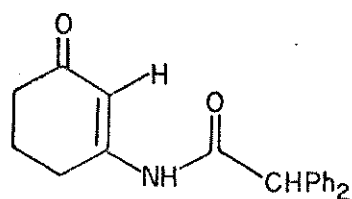
um produto isômero do composto 12a. A presença dos sinais característicos do grupo Ph_2CH e a ausência do sinal em $m/z=168$ no EM deste composto, juntamente com a presença no espectro de RMN ^1H (espectro 05) de somente um sinal simples em campo baixo (6.80 ppm, Ph_2CH) e de dois sinais largos (NH, 5.8 e 10.9 ppm) indicaram que a reação ocorreu com o difenilceteno no carbono α da enaminona. A estrutura 13a foi atribuída a este composto. A forma quelada foi assumida devido ao sinal do próton NH em ligação hidrogênio em 10.9 ppm.³⁴



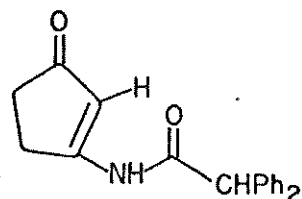
Além destes dois compostos obtidos, 20% da enaminona de partida foi recuperada. Os rendimentos dos compostos 12a e 13a foram de 73(91)^a% e 6(8)% respectivamente.

Nas reações com as enaminonas cíclicas primárias 6b e 6c nas mesmas condições foi possível isolar um único produto, os quais, através de informações semelhantes obtidas de seus espectros, foram identificados como produtos de reação do difenilceteno no nitrogênio destas enaminonas e atribuídas as estruturas 12b (espectros 07-09) e 12c (espectros 10-12), respectivamente. Além destes produtos, 45% da enaminona 6b e 20% da enaminona 6c foram recuperados. Os rendimentos foram de 53(96)% para 12b e 54(68)% para 12c.

^aOs rendimentos entre parênteses foram calculados descontando-se a fração da enaminona recuperada.



12b



12c

Nas reações realizadas com a enaminona cíclica secundária 6d e terciária 6e nenhum produto pode ser isolado, sendo obtidos somente produtos de decomposição da -diazocetona e recuperada grande parte das enaminonas de partida (90% e 100% respectivamente). A análise geral dos resultados obtidos (figura 7) mostra a grande tendência destas enaminonas cíclicas em reagir no nitrogênio e mostra que a reação é sensível a substituição neste centro, pois não ocorre para as enaminonas N-substituídas 6d,e.

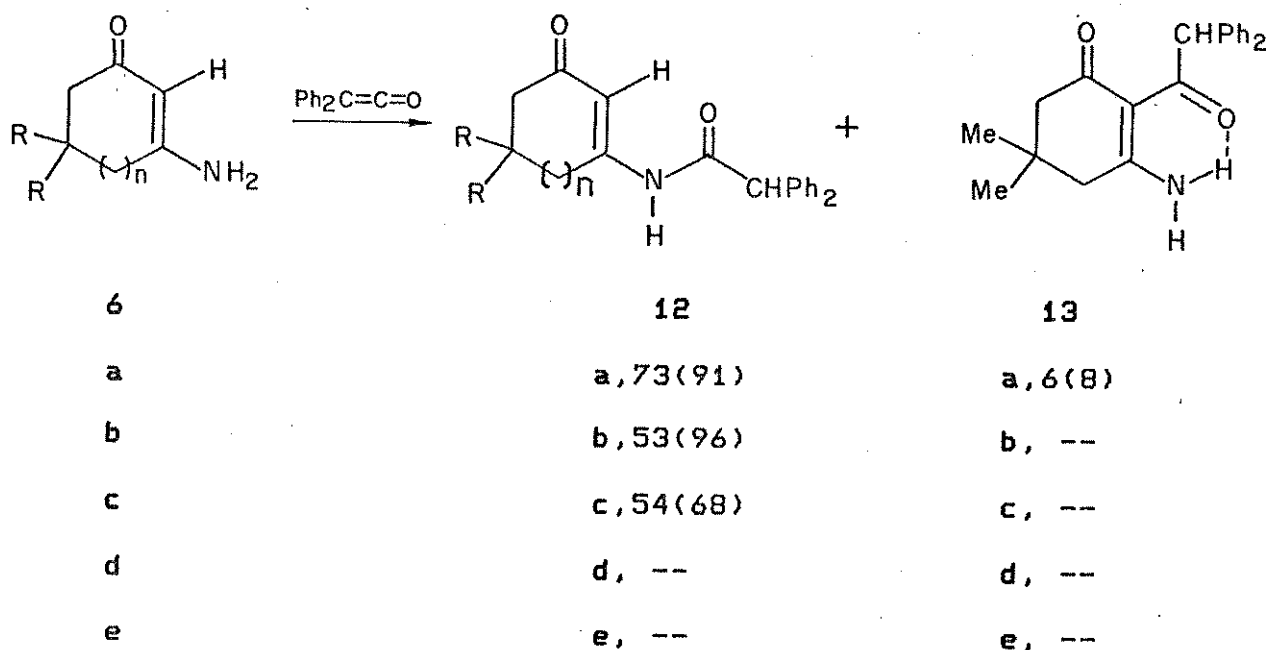


Figura 7 : Produtos e Rendimentos (%) das Reações das Enaminonas Cíclicas 6 com Difenilceteno.

CAPÍTULO 4

CÁLCULOS TEÓRICOS UTILIZANDO OS MÉTODOS SEMI-EMPÍRICOS HAM/3 E AM-1.

4.1-Otimização das Geometrias.

Através de diversos estudos do equilíbrio configuracional e conformacional de enaminonas através de RMN ^1H , IV e UV, foi bem estabelecido que as enaminonas primárias e secundárias(2) estão principalmente na forma quelada *cis-s-cis*.³⁴ As enaminonas cíclicas 6 estão fixas na forma *trans-s-trans*. Portanto, estas foram as formas utilizadas na elaboração dos dados de entrada para a otimização de geometria destas enaminonas pelo método AM-1, sendo ainda utilizados os comprimentos e ângulos de ligação padrões fornecidos por Pople e Beveridge ³⁹ (figura 8).

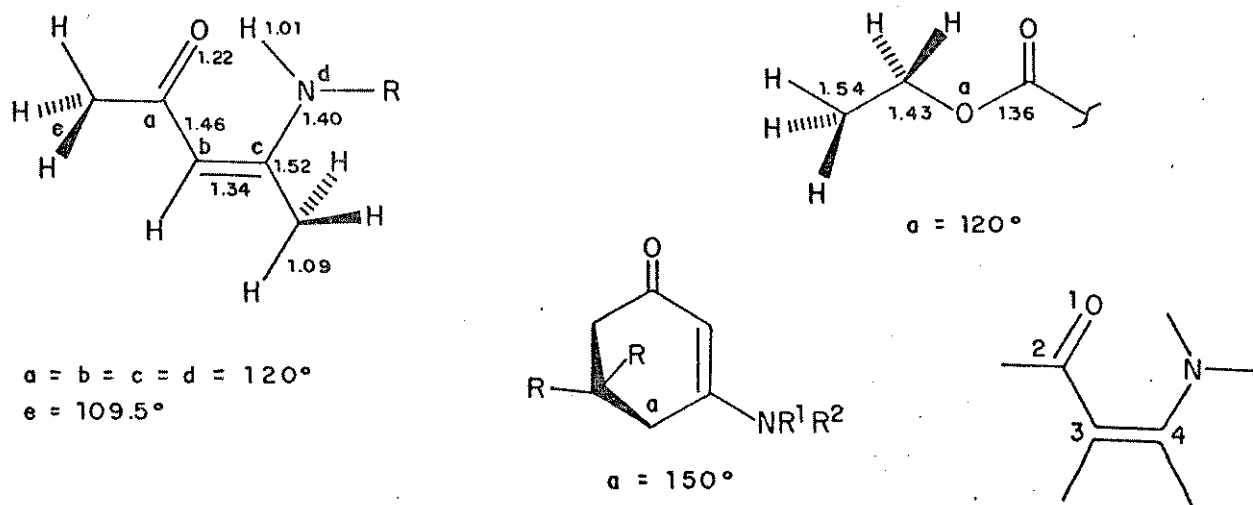


Figura 8 : Formas, Ângulos e Comprimentos de Ligação Utilizados para a Otimização de Geometria das enaminonas pelo Método AM-1.

4.2-Resultados

4.2.1-Enaminonas Acíclicas 2

A otimização de geometria manteve as enaminonas acíclicas 2a,b,f,g na conformação *s-cis*, como esperado. Um teste utilizando a enaminona 2a fixa nas quatro formas possíveis mostrou que a forma quelada *cis-s-cis* é realmente a mais estável (tabela 2).

Tabela 2 : Calores de Formação para a Enaminona 2a Fixa nas Quatro Formas Calculados pelo Método AM-1.

2a	Hf(Kcal/mol)
<i>cis-s-cis</i>	-41.85
<i>cis-s-trans</i>	-35.08
<i>trans-s-cis</i>	-37.09
<i>trans-s-trans</i>	-33.11

Os resultados da otimização mostraram para estas enaminonas um sistema conjugado praticamente planar, como pode ser observado na figura 9. Os resultados obtidos para os comprimentos e ângulos de ligação do sistema conjugado são apresentados na tabela 3.

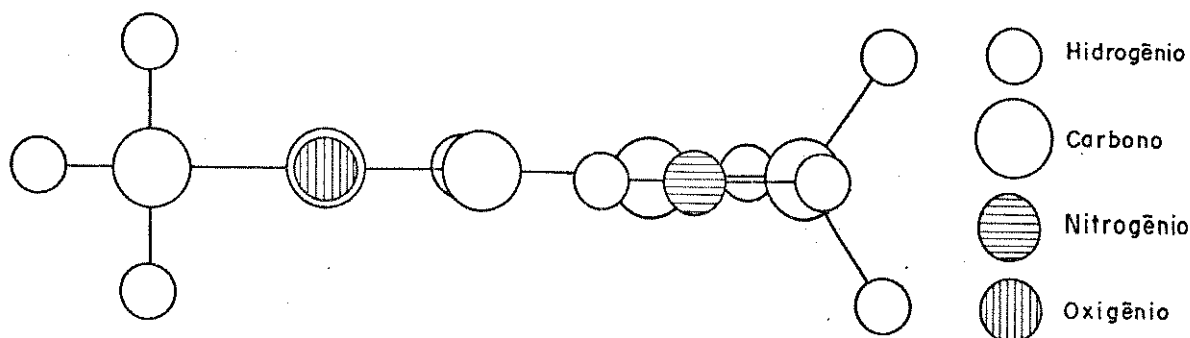


Figura 9 : Representação Espacial da Enaminona 2a com Geometria Otimizada pelo método AM-1.

Tabela 3 : Comprimentos e Ângulos de Ligação Obtidos na Otimização de Geometria das Enaminonas 2 pelo Método AM-1.

2	Comprimentos (Å)							Ângulos				
	C=C	C ² -C ³	C=C	C ⁴ -N	C ² -O	N-H	O--H	O=C-C ³	C ² -C=C	C=C-N	N-C ⁴ -C ⁵	O-C ² -C ³
a	1.246	1.448	1.374	1.364	-	0.994	2.142	124.6	125.5	124.1	117.4	-
b	1.247	1.448	1.375	1.369	-	0.999	2.117	124.7	125.9	123.6	118.2	-
c	1.247	1.445	1.381	1.365	-	1.003	2.082	124.9	126.8	122.2	121.7	-
f	1.243	1.445	1.372	1.364	1.373	0.994	2.173	129.7	123.7	123.9	117.6	113.1
g	1.243	1.445	1.373	1.370	1.374	0.999	2.145	129.8	124.0	123.3	118.6	113.2
h	1.244	1.443	1.379	1.366	1.375	1.003	2.114	130.3	124.7	122.1	121.8	113.0

Os resultados obtidos através dos métodos HAM/3 e AM-1 das energias do LUMO e dos HOMO's, utilizando as geometrias otimizadas pelo método AM-1, são apresentados nas tabelas 4 e 5 e nas figuras 10 e 11, respectivamente.

Análise de Reatividade.

A diferença de energia entre o HOMO das enaminonas e o LUMO do difenilceteno (Tabela 6) é menor do que a combinação inversa LUMO/HOMO e os primeiros foram os orbitais considerados nas análises de reatividade realizadas. Estes também são os orbitais esperados para interagirem dada a natureza eletrofílica de cetenos.

Tabela 4 : Energias do LUMO e dos HOMO's Obtidas pelo Método HAM/3 para as Enaminonas 2.

Energias (eV)				
2	LUMO	HOMO	2 ^o -HOMO	3 ^o -HOMO
a	0.328	-8.324	-8.791	-11.13
b	0.270	-8.020	-8.579	-10.72
c	-0.143	-7.902	-8.360	-10.53
f	0.307	-8.113	-9.351	-9.891
g	0.280	-7.863	-9.181	-9.744
h	-0.041	-7.824	-9.025	-9.606

Tabela 5 : Energias do LUMO e dos HOMO's Obtidas pelo Método AM-1 para as Enaminonas 2.

Energias (eV)				
2	LUMO	HOMO	2 ^o -HOMO	3 ^o -HOMO
a	0.466	-8.717	-10.08	-12.11
b	0.466	-8.545	-10.07	-11.52
c	0.525	-8.458	-9.975	-11.35
f	0.452	-8.864	-10.82	-10.84
g	0.435	-8.679	-10.80	-10.83
h	0.516	-8.597	-10.71	-10.77

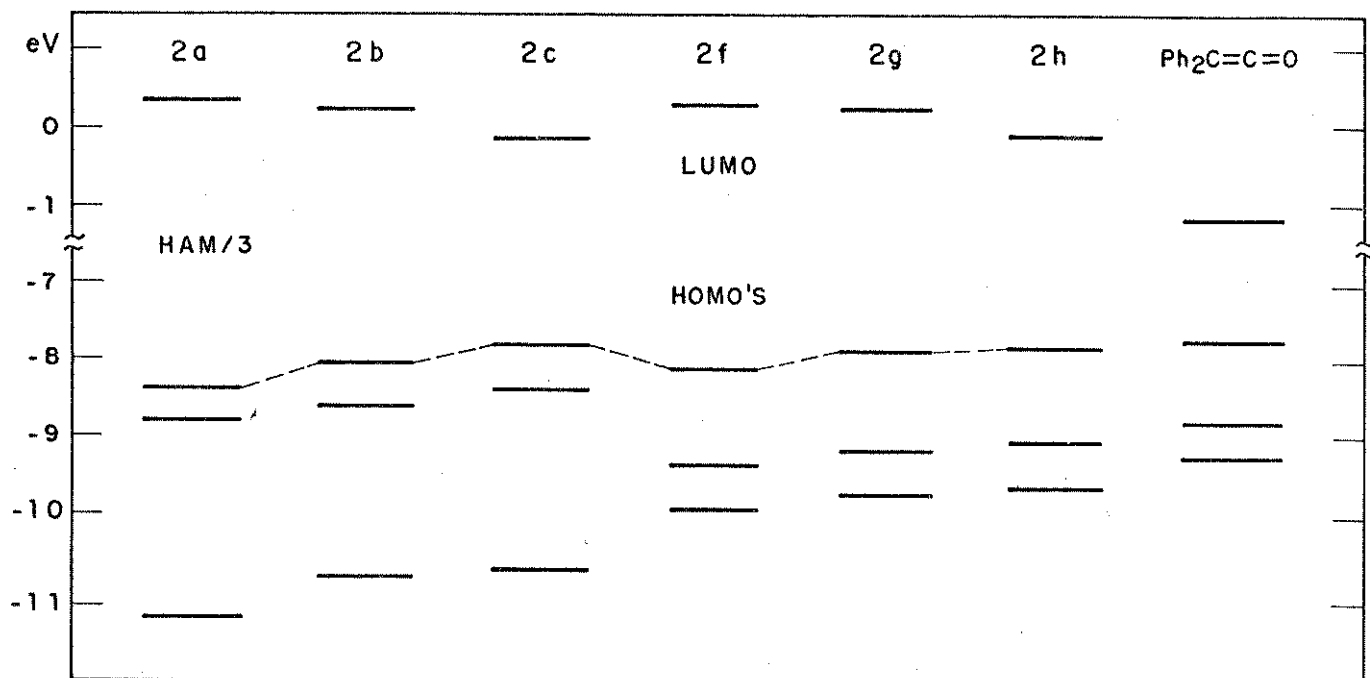


Figura 10 : Diagrama dos Níveis de Energia dos Orbitais Moleculares das Enaminonas 2 e do Difenilceteno Obtido pelo Método HAM/3.

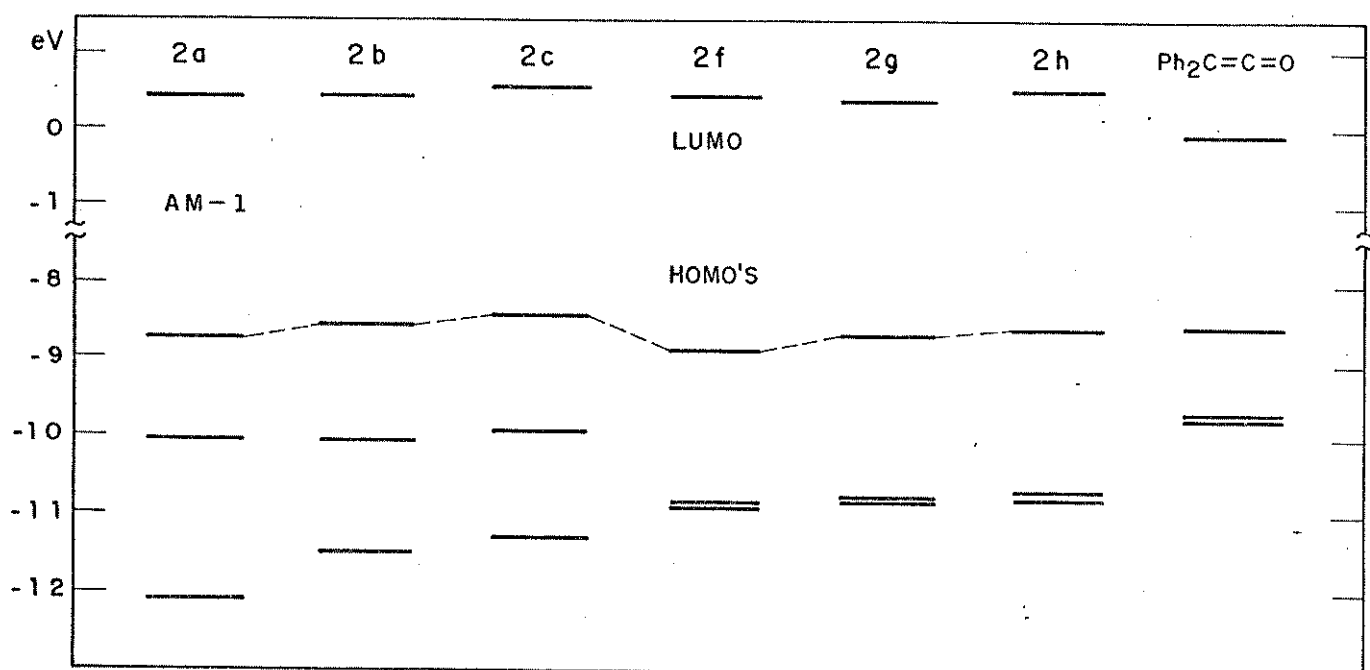


Figura 11 : Diagrama dos Níveis de Energia dos Orbitais Moleculares das Enaminonas 2 e do Difenilceteno Obtido pelo Método AM-1.

Tabela 6 : Energias do LUMO e HOMO's do Difenilceteno Obtidas pelos Métodos HAM/3 e AM-1.

	Energias (eV)			
	LUMO	HOMO	2º-HOMO	3º-HOMO
HAM/3	-1.172	-7.790	-8.810	-9.266
AM-1	-0.011	-8.551	-9.691	-9.766

A análise das energias do HOMO obtidas para as enaminonas 2 pelo método HAM/3 (figura 10) mostra que a energia deste orbital aumentou, com respeito a substituição no nitrogênio destas enaminonas, na ordem $\text{NH}_2 < \text{NHMe} < \text{NHBu}^t$, tanto para enamino cetonas quanto para enamino ésteres e que, para a mesma substituição no nitrogênio, enamino ésteres apresentaram um HOMO de maior energia do que enamino cetonas. Visto que, segundo a teoria dos orbitais de fronteira, uma maior energia do HOMO indica uma maior reatividade,³⁶ estes resultados são plenamente concordantes com a ordem de reatividade constatada experimentalmente (tabela 1).

Analisando agora as energias do HOMO fornecidas pelo método AM-1 (figura 11), verificamos que a energia deste orbital aumentou na mesma ordem de substituição no nitrogênio verificada para o método HAM/3. Porém, para a mesma substituição no nitrogênio, as enamino cetonas apresentaram um HOMO de maior energia do que os enamino ésteres, o que indica uma reatividade discordante da obtida através dos resultados experimentais, que mostraram maior reatividade para enamino ésteres. Portanto, podemos notar que o método HAM/3 foi

capaz de fornecer os melhores resultados em termos das energias do HOMO para estas enaminonas, método este, como já mencionado nos objetivos deste trabalho, especialmente parametrizado para este fim.

Análise de Seletividade de Sítio.

Os dois maiores coeficientes do HOMO, calculados pelos dois métodos, se localizam no carbono α (C^3) e no nitrogênio (tabelas 7 e 8), com valores maiores no carbono α , sendo estes dois coeficientes bem maiores do que os demais. Portanto, a reação nestes dois centros é consistente com um processo controlado pelo HOMO.

Como foi mencionado anteriormente, nas reações das enaminonas 2 com a α -diazocetona 1, o rendimento dos produtos de reação do difenilceteno no carbono (3) em relação ao rendimento dos produtos de reação no nitrogênio (4 e 5), aumentou, na ordem de substituição no nitrogênio de $NH_2 < NHMe < NHBu^t$, tanto para enamino cetonas como enamino ésteres. Porém, a análise dos coeficientes do HOMO e também das cargas totais, para os dois métodos utilizados, não explica esta diferença em seletividade de sítio observada. Tanto as enamino cetonas como os enamino ésteres $NHMe$ e $NHBu^t$ substituídas tem coeficientes no carbono α , em comparação aos coeficientes obtidos no nitrogênio, relativamente menores do que as enaminonas NH_2 substituídas, sendo a diferença maior obtida para as enaminonas $NHMe$ substituídas. Isto levaria a seguinte ordem de preferência em reagir no carbono α : $NHMe < NHBu^t < NH_2$, ou seja: $2b < 2c < 2a$ e $2g < 2h < 2f$.

Tabela 7 : Coeficientes dos HOMO's e Cargas Totais das Enaminonas 2
Calculadas pelo Método HAM/3

2	Coeficientes ^a					Carga Total				
	O	C=O	C α	C β	N	O	C=O	C α	C β	N
a	0.158	0.009	0.407	0.067	0.323	-0.439	0.281	-0.168	0.075	-0.140
b	0.151	0.008	0.390	0.048	0.346	-0.446	0.277	-0.162	0.074	-0.180
c	0.158	0.007	0.394	0.061	0.319	-0.456	0.269	-0.158	0.080	-0.142
f	0.116	0.007	0.411	0.068	0.335	-0.480	0.504	-0.128	0.056	-0.149
g	0.111	0.008	0.392	0.050	0.358	-0.484	0.501	-0.121	0.048	-0.193
h	0.115	0.006	0.399	0.064	0.331	-0.490	0.500	-0.114	0.066	-0.153

Tabela 8 : Coeficientes dos HOMO's e Cargas Totais das Enaminonas 2
Calculados pelo Método AM-1

2	Coeficientes					Carga Total				
	O	C=O	C α	C β	N	O	C=O	C α	C β	N
a	0.089	0.004	0.506	0.089	0.293	-0.371	0.282	-0.414	0.157	-0.377
b	0.080	0.005	0.466	0.064	0.317	-0.373	0.281	-0.414	0.156	-0.329
c	0.085	0.005	0.485	0.065	0.306	-0.377	0.282	-0.428	0.173	-0.322
f	0.064	0.003	0.510	0.088	0.301	-0.421	0.363	-0.370	0.156	-0.381
g	0.057	0.004	0.467	0.061	0.326	-0.422	0.363	-0.370	0.156	-0.332
h	0.060	0.004	0.487	0.064	0.314	-0.425	0.363	-0.386	0.173	-0.325

^aNa realidade utilizamos para efeito de análise de seletividade de sítio, a somatória dos coeficientes ao quadrado dos diferentes orbitais atômicos de um mesmo átomo no HOMO.

Uma explicação para esta diferença observada entre a ordem prevista e a experimental pode ser dada em termos de argumentos estéricos. Com o aumento do volume do grupo ligado ao nitrogênio, a reação neste centro é desfavorecida, o que provocaria mais reação no carbono α , fazendo com que as enaminonas NHMe e NHBu^t superem as enaminonas NH₂ substituídas na preferência em reagir no carbono α . Por outro lado, os resultados obtidos para os comprimentos otimizados das ligações do sistema conjugado das enaminonas (tabela 3) não foram concordantes com os que prevíamos baseados em argumentos que discutiremos mais adiante. Foi possível demonstrar, através de um teste realizado com a enaminona 2a com comprimentos padrões (I) e com comprimentos médios distorcidos (II, maiores comprimentos para as ligações duplas e menores para as ligações simples), obtidos através de um estudo de raios X de duas enaminonas⁴⁰ (I e II, figura 12), que estes comprimentos influem bastante nos coeficientes obtidos no carbono α e no nitrogênio do HOMO (tabela 9), pois um aumento considerável do coeficiente no carbono α em relação ao do nitrogênio foi verificado para 2a-II. Resultados semelhantes foram obtidos para as outras enaminonas. Pequena variação nos coeficientes nestes dois centros foi verificada quando comparamos a enaminona 2a-I com a enaminona 2c (comprimentos padrões), mostrando que os substituintes em si tem uma influência bem menor sobre estes coeficientes.

Quando comparamos os deslocamentos químicos dos prótons N-H em ligação hidrogênio no RMN ¹H das enaminonas 2 (tabela 10), verificamos que a posição deste próton está em campo sucessivamente mais baixo na ordem de substituição no nitrogênio de NH₂ < NHMe < NHBu^t, tanto para enamino cetonas como enamino ésteres, e em campo mais baixo para enamino cetonas em relação a enamino ésteres

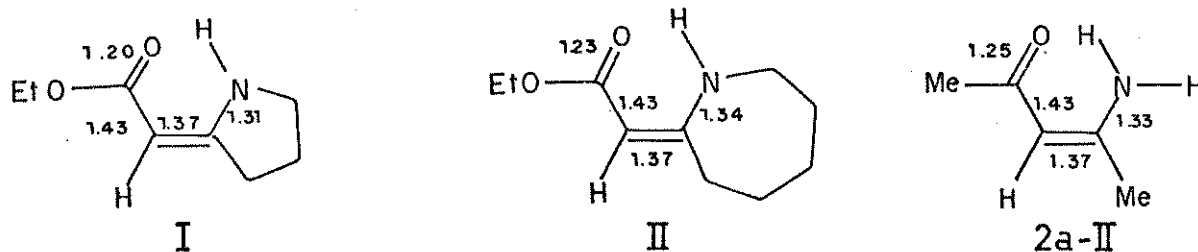


Figura 12 : Comprimentos de Ligação do Sistema Conjugado Obtidos para Duas Enaminonas de um Estudo de Raios X e Utilizados para 2a-II.

Tabela 9 : Coeficientes no Carbono α e no Nitrogênio e Energia do HOMO Obtidos para Enaminonas com Variações nos Comprimentos de Ligação .

	Energia do HOMO	Coeficientes	
	(eV)	C α	N
2a-I	-8.355	0.376	0.419
2a-II	-8.330	0.421	0.309
2c	-7.939	0.356	0.415

Tabela 10 : Deslocamento Químico (CCl₄)^a dos Prótons Quelados N-H das Enaminonas 2 (Sinal Largo).

	R ²	NHR ²		
		H	Me	Bu ^t
Enamino Cetona	2	a, 9.8	b, 10.6	c, 11.4
Enamino éster	2	f, 4.4-8.4 ^b	g, 8.4	h, 9.0

^aDeslocamento químico independente da concentração. ^bSinal largo com integração correspondente a dois prótons.

igualmente substituídos. Um maior deslocamento químico para este próton indica uma ligação hidrogênio mais forte.^{34d-f}

Se considerarmos que uma ligação hidrogênio mais forte significa uma maior contribuição da forma de ressonância B (figura 13) para estas enaminonas, é possível concluir que uma distorção maior nos comprimentos de ligação do sistema conjugado, em relação aos comprimentos padrões, deveria ser obtida na mesma ordem de aumento do deslocamento químico dos prótons N-H. De fato, foi verificado por IV que o deslocamento químico do próton quelado N-H é proporcional a diminuição na ordem das ligações C=O e C=C em enaminonas.^{34f}

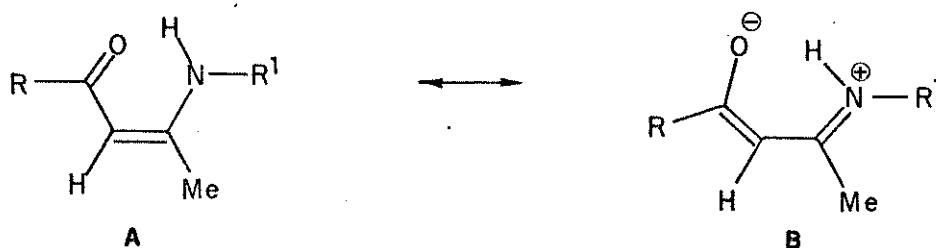


Figura 13 : Duas Formas de Ressonância para Enaminonas

Portanto, se estes argumentos são válidos, deveríamos obter maior distorção nos comprimentos de ligação na ordem 2a < 2b < 2c e 2f < 2g < 2h e, para a mesma substituição no nitrogênio, 2f < 2a, 2g < 2b e 2h < 2c e ainda, baseados no teste realizado com variações nestes comprimentos de ligação (tabela 9), deveríamos obter uma ordem semelhante de preferência em reagir no carbono α . Porém, pela observação da tabela 3, notamos que realmente a distância C=O...H-N diminuiu na ordem esperada, estando de acordo com uma ligação hidrogênio mais forte, mas a maior distorção prevista não se confirmou. Por exemplo, quando comparamos a enaminona 2a com 2b, verificamos um maior comprimento da ligação C⁴-N para 2b e

comprimentos próximos para as outras ligações, contrário ao esperado. Já a enaminona 2c tem os comprimentos das ligações C=O, C²-C³ e C=C um pouco mais distorcidos do que 2a e 2b, porém a ligação C⁴-N é ainda ligeiramente maior do que 2a. O mesmo acontece praticamente com os enamino ésteres. Isto deve estar acarretando a inversão na ordem de preferência em reagir no carbono α obtida nestes cálculos e, portanto, fica a dúvida de até que ponto o método AM-1 foi capaz de fornecer bons resultados para os comprimentos da ligação do sistema conjugado das enaminonas estudadas.

De fato, quando compararmos os resultados dos comprimentos de ligação obtidos do estudo de raio X de duas enaminonas (figura 12) com aqueles apresentados pelo método AM-1 (tabela 11), podemos verificar que este método forneceu resultados razoáveis para a maioria das ligações, entretanto, um comprimento significativamente maior foi calculado para a ligação C⁴-N.

Tabela 11 : Comprimentos de Ligação Otimizados pelo Método AM-1 e Fornecidos por Raios x para Duas enaminonas.

		Comprimentos (Å)				
Enaminona	método	C=O	C ² -C ³	C=C	C ⁴ -N	C ² -O
I	Raios X	1.202	1.429	1.365	1.313	1.350
	AM-1	1.243	1.445	1.363	1.374	1.373
II	Raios X	1.232	1.432	1.373	1.342	1.362
	AM-1	1.242	1.448	1.378	1.383	1.372

Em termos de reatividade, pequenos desvios entre os resultados dos comprimentos de ligação obtidos pelo método AM-1 em

relação aos comprimentos reais destes compostos não devem afetar a ordem obtida pela análise do diagrama dos níveis de energia obtido pelo método HAM/3, pois a energia do HOMO das enaminonas variou muito pouco com modificações nestes comprimentos, como pode ser verificado pelos resultados apresentados na tabela 9. A mesma ordem relativa das energias do HOMO foi obtida para as enaminonas com comprimentos padrões (tabela 12).

Tabela 12 : Energias do HOMO Obtidas pelo Método HAM/3 para as Enaminonas 2 com Comprimentos de Ligação Padrões.

2	Enaminona					
	a	b	c	f	g	h
Energia do HOMO (eV)	-8.335	-8.059	-7.939	-8.111	-7.860	-7.816

Para os dois métodos, os coeficientes no nitrogênio em comparação aos coeficientes no carbono α (e também as cargas totais), são relativamente maiores para enamino ésteres do que enamino cetonas igualmente substituídas no nitrogênio, embora as diferenças sejam pequenas, estando de acordo com os resultados obtidos experimentalmente, que mostraram a maior tendência de enamino ésteres em reagir no nitrogênio.

4.2.2-Enaminonas Cíclicas 6.

Os resultados obtidos na otimização de geometria das enaminonas cíclicas 6 pelo método AM-1 são apresentados na tabela 13.

Tabela 13 : Comprimentos e Ângulos de Ligação Obtidos na Otimização de Geometria das Enaminonas 6 pelo Método AM-1.

6	Comprimentos (Å)				Ângulos				
	C=O	C ² -C ³	C=C	C ⁴ -N	O=C-C ³	C ² -C=C	C=C-N	C ⁴ -N-X	Diedral C=C-N-X
a	1.241	1.458	1.364	1.385	121.7	122.1	122.1	116.8	-16.1
b	1.241	1.458	1.364	1.387	121.8	122.6	122.2	116.4	-16.5
c	1.232	1.466	1.371	1.369	127.5	110.5	127.2	117.4	15.8
d	1.241	1.454	1.366	1.387	121.8	122.8	121.3	115.7	8.2
e	1.242	1.454	1.367	1.386	121.8	122.8	122.4	120.8	15.9

Estes resultados mostram para estas enaminonas um nitrogênio não planar, o que pode ser verificado pelo ângulo diedral C=C-N-X (X=H,C), que mede quanto X esta fora do plano C=C-N. Isto pode ser visto claramente através da representação espacial da enaminona 6a apresentada na figura 14. Isto indica para o nitrogênio uma hibridação entre sp^2 e sp^3 , o que deve acarretar uma menor conjugação de seu par de elétrons não compartilhados pelo sistema conjugado da enaminona.

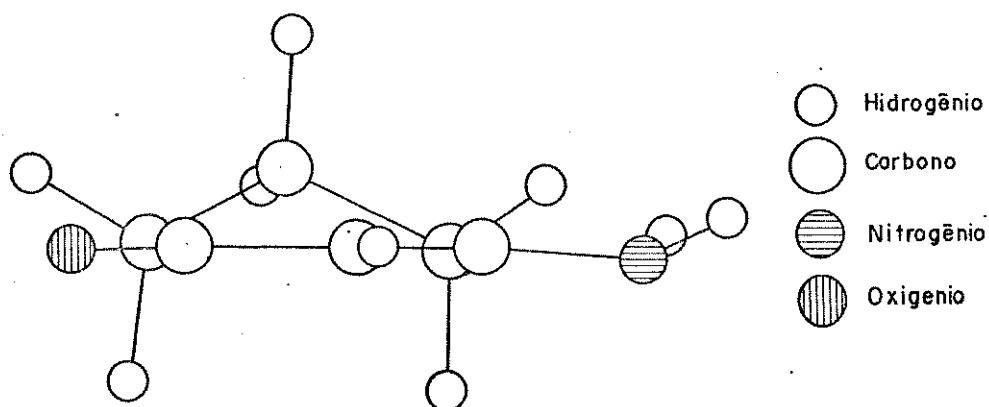


Figura 14 : Representação Espacial da Enaminona 6a com Geometria Otimizada pelo Método AM-1

Os resultados obtidos pelos métodos HAM/3 e AM-1 para as energias dos HOMO's e LUMO para estas enaminonas com geometria otimizada pelo método AM-1 são apresentados nas tabelas 14 e 15 e nas figuras 15 e 16. Os resultados de coeficientes e cargas totais são apresentados nas tabelas 16 e 17.

Os dois maiores coeficientes no HOMO destas enaminonas cíclicas, pelos dois métodos, também se localizam no carbono α e no nitrogênio, com maiores valores no carbono . Em termos de cargas totais, estas enaminonas apresentam valores relativamente maiores no nitrogênio em comparação às enaminonas acíclicas, e isto pode ser consequência da não planaridade do nitrogênio, como já discutido. Os resultados não explicam, porém, a preferência quase exclusiva destas enaminonas em reagir com o difenilceteno no nitrogênio.

Em termos de energia, a maior diferença em relação às enaminonas acíclicas é a grande proximidade da energia do 2^o-HOMO à energia do 1^o-HOMO, obtidas pelo método HAM/3. Portanto, este orbital (2^o-HOMO) deve ser também considerado em análises de reatividade.³⁶ O alto coeficiente no oxigênio deste orbital poderia explicar resultados descritos na literatura, que mostram a maior tendência de enaminonas cíclicas *trans-s-trans* em fornecer sais O-alkilados em alkilações, quando comparadas às acíclicas^{1a} e também a formação de produtos O-acylados¹¹ ou derivados COA-acylados via intermediários O-acylados instáveis.⁴¹ Cálculos efetuados pelo método HAM/3 utilizando a enaminona 2a nas quatro formas possíveis e com ângulos e comprimentos padrões mostraram que energias mais próximas do 2^o-HOMO em relação ao 1^o-HOMO são obtidas nas conformações *s-trans* (tabela 18).

Tabela 14 : Energias dos HOMO's e do LUMO Obtidas pelo Método HAM/3 para as Enaminonas 6.

6	Energias (eV)			
	LUMO	HOMO	2 ^o -HOMO	3 ^o -HOMO
a	-0.248	-8.372	-8.477	-11.06
b	0.023	-8.520	-8.616	-11.21
c	0.397	-8.656	-8.782	-11.15
d	-0.296	-8.131	-8.318	-10.72
e	-0.448	-7.973	-8.154	-10.30

Tabela 15 : Energias dos HOMO's e do LUMO Obtidas pelo Método AM-1 para as Enaminonas 6.

6	Energias (eV)			
	LUMO	HOMO	2 ^o -HOMO	3 ^o -HOMO
a	0.257	-8.985	-10.14	-11.80
b	0.223	-9.028	-10.16	-11.82
c	0.276	-9.002	-10.19	-11.90
d	0.284	-8.761	-10.08	-11.46
e	0.353	-8.568	-10.01	-10.96

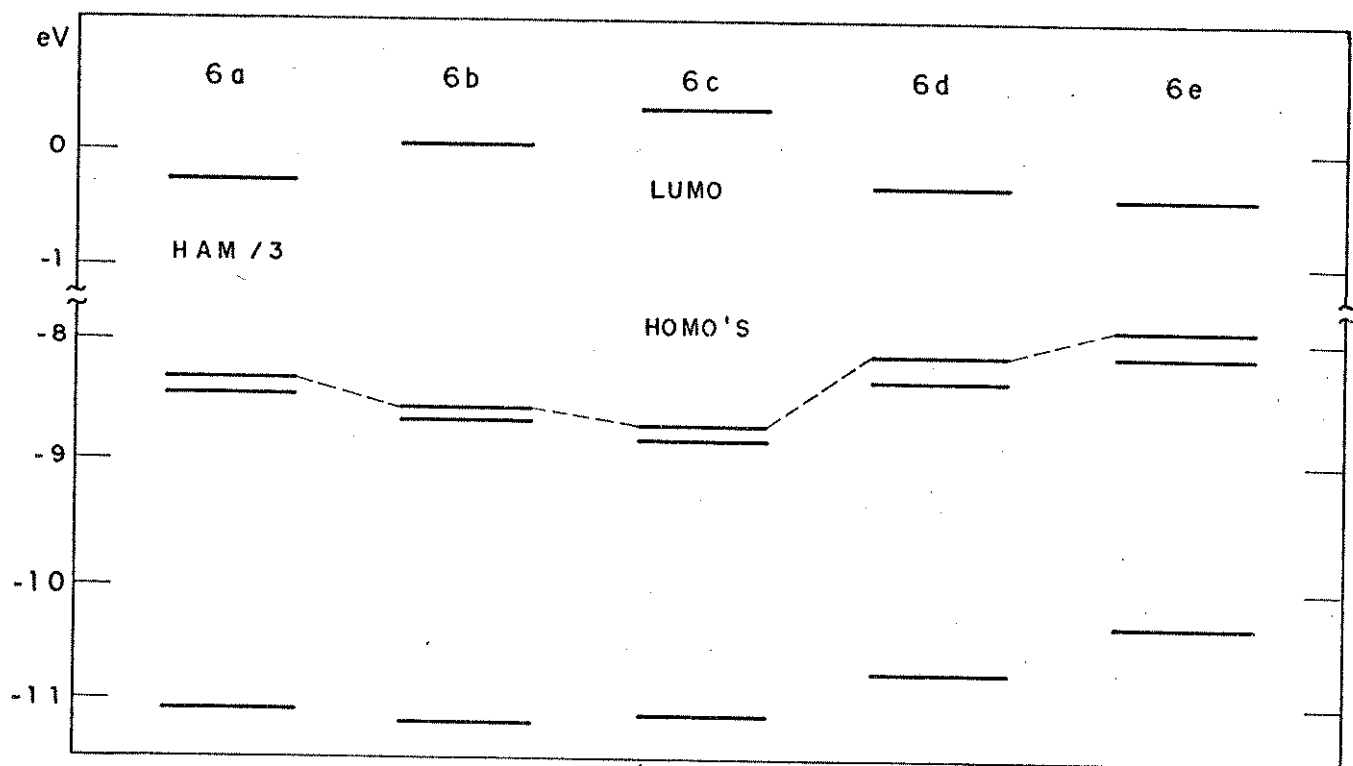


Figura 15 : Diagrama dos Níveis de Energia dos Orbitais Moleculares das Enaminonas 6 Obtido pelo Método HAM/3.

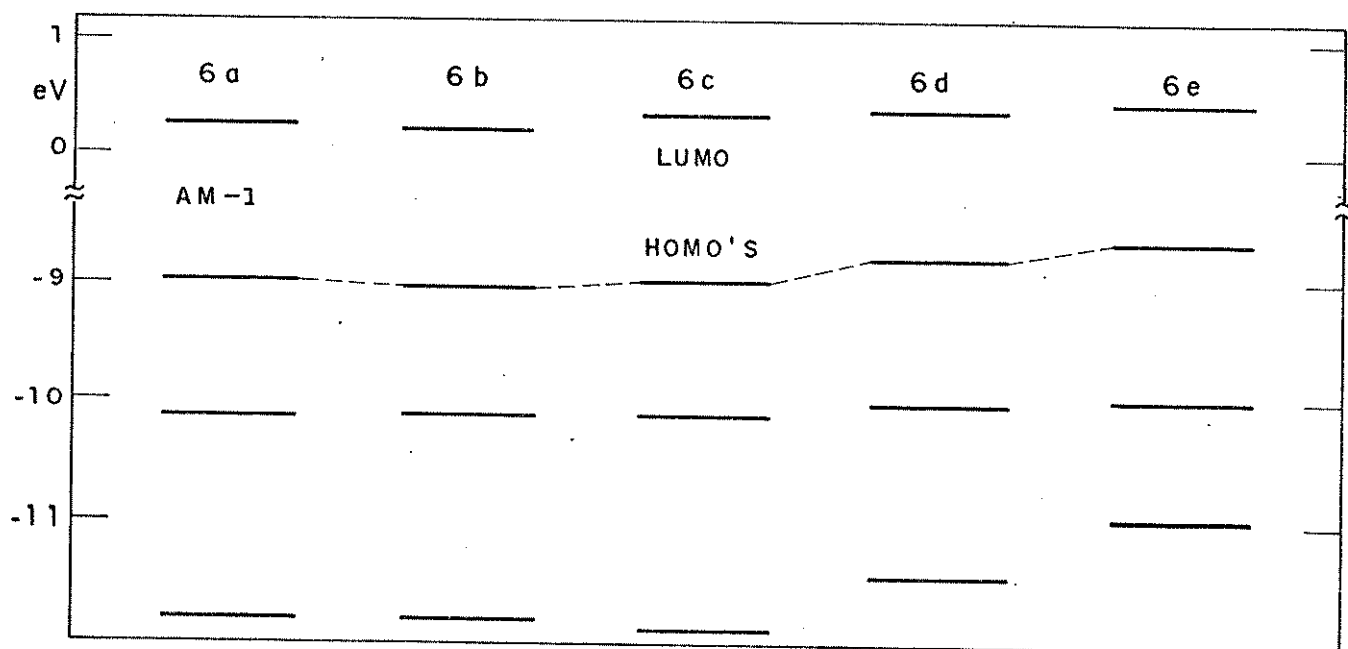


Figura 16 : Diagrama dos Níveis de Energia dos Orbitais Moleculares das Enaminonas 6 Obtido pelo Método AM-1.

Tabela 16 : Coeficientes do HOMO e 2^o-HOMO e Cargas Totais das Enaminonas 6 Obtidos pelo Método HAM/3.

6	Coeficientes					Cargas Totais				
	O	C=O	C α	C β	N	O	C=O	C α	C β	N
a	0.186	0.003	0.359	0.096	0.307	-0.407	0.285	-0.114	0.055	-0.167
	0.811	0.005	0.078	0.005	0.011					
b	0.223	0.004	0.341	0.088	0.295	-0.396	0.285	-0.118	0.056	-0.173
	0.762	0.007	0.102	0.012	0.031					
c	0.175	0.003	0.381	0.094	0.304	-0.376	0.283	-0.125	0.055	-0.155
	0.804	0.008	0.082	0.004	0.003					
d	0.154	0.004	0.354	0.075	0.351	-0.412	0.280	-0.108	0.061	-0.210
	0.841	0.005	0.064	0.001	0.002					
e	0.152	0.003	0.345	0.063	0.364	-0.419	0.277	-0.114	0.067	-0.251
	0.839	0.005	0.064	0.001	0.004					

Tabela 17 : Coeficientes do HOMO e 2^o-HOMO e Cargas Totais das Enaminonas 6 Obtidos pelo Método AM-1.

6	Coeficientes					Cargas Totais				
	O	C=O	C α	C β	N	O	C=O	C α	C β	N
a	0.085	0.001	0.468	0.129	0.282	-0.321	0.279	-0.356	0.100	-0.352
	0.553	0.055	0.125	0.006	0.009					
b	0.086	0.001	0.465	0.130	0.287	-0.319	0.277	-0.354	0.094	-0.349
	0.544	0.057	0.126	0.008	0.009					
c	0.087	0.001	0.479	0.127	0.278	-0.306	0.275	-0.362	0.084	-0.346
	0.563	0.054	0.142	0.010	0.005					
d	0.077	0.001	0.432	0.094	0.317	-0.324	0.281	-0.366	0.116	-0.320
	0.549	0.056	0.125	0.007	0.009					
e	0.071	0.002	0.404	0.072	0.337	-0.327	0.280	-0.363	0.125	-0.266
	0.546	0.056	0.134	0.007	0.009					

Tabela 18 : Energias do 1^o e 2^o-HOMO da Enaminona 2a nas Quatro Formas Obtidas pelo Método HAM/3.

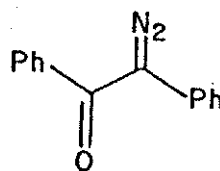
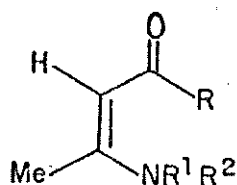
2a	Energias		
	HOMO	2 ^o -HOMO	ΔE
<i>cis-s-cis</i>	-8.355	-9.603	1.248
<i>cis-s-trans</i>	-8.376	-8.804	0.428
<i>trans-s-cis</i>	-8.554	-9.495	0.941
<i>trans-s-trans</i>	-8.317	-8.817	0.500

Portanto, para explicar os resultados obtidos nas reações destas enaminonas cíclicas com o difenilceteno, a possibilidade de uma reação inicial reversível no oxigênio formando intermediários que podem reagir posteriormente não pode ser descartada. Isto torna as análises destas reações difíceis. Contudo, algumas considerações podem ser feitas, como a possibilidade do ataque no carbono α destas enaminonas estar sendo inibido pelo desenvolvimento de interações 1,3-diaxiais no estado de transição, devido ao sistema cíclico das enaminonas. Isto pode explicar porque a enaminona N-Me substituída 6d, apesar de possuir um HOMO de maior energia do que as enaminonas primárias 6a-c, não reagiu com o difenilceteno. A reação no carbono α pode estar sendo inibida pelas interações 1,3-diaxiais e a reação no nitrogênio pode estar sendo inibida pelo impedimento estérico neste centro causado pelo grupo metila, fazendo com que a reação desta enaminona com o difenilceteno se torne lenta em comparação as outras reações envolvendo o difenilceteno e que levam a formação dos produtos de decomposição da α -diazocetona 1.

CAPÍTULO 5

REAÇÕES DAS ENAMINONAS ACÍCLICAS 2 E CÍCLICAS 6 COM AS α -DIAZOCETONAS 1,7,8 E 9 NA PRESENÇA DO CATALISADOR $\text{Cu}(\text{acac})_2$. NOVO MÉTODO DE SÍNTESE DE PIRRÓIS.

5.1-Reações das Enaminonas Acíclicas 2 com a α -Diazocetona 1.



2 a, $R=\text{Me}, R^1=R^2=\text{H}$

1

b, $R=R^2=\text{Me}, R^1=\text{H}$

f, $R=\text{OEt}, R^1=R^2=\text{H}$

g, $R=\text{OEt}, R^1=\text{H}, R^2=\text{Me}$

A reação da enaminona 2b com a α -diazocetona 1 em CH_2Cl_2 livre de etanol sob refluxo e na presença do catalisador $\text{Cu}(\text{acac})_2^{\text{a}}$ forneceu, após separação por cromatografia de coluna, e além dos produtos de decomposição de 1,^b um sólido branco cujo espectro de massa (espectro 16) apresentou um íon molecular de m/z 289, indicando a formação de um aduto [1+1] menos nitrogênio e água.

^aUm estudo comparativo mostrou que o $\text{Cu}(\text{acac})_2$ é um dos catalisadores mais eficientes em decomposições de α -diazocetonas.⁴² ^bSingh,⁴³ estudando a decomposição catalisada [$\text{Cu}(\text{acac})_2$] da α -diazocetona 1, identificou como produtos da reação os compostos $\text{PhCOPhC}=\text{N}=\text{N}=\text{CPhCOPh}$ (10%) e $\text{cis-PhCOPhC}=\text{CPhCOPh}$ (60%).

O espectro de RMN ^1H (espectro 17) apresentou três sinais simples (3H) em 1.92, 2.58 e 3.43 ppm, atribuídos a três metilas desacopladas, um sinal múltiplo em 7.18 ppm (10H) atribuído aos prótons aromáticos das fenilas, mas com multiplicidade não característica de um grupo benzoíla,⁴⁴ e a ausência do próton vinílico e do próton N-H do sistema enaminona. O espectro de IV (espectro 18) não apresentou absorções características do sistema enaminona entre 1700 e 1500 cm^{-1} e apresentou uma absorção de carbonila conjugada em 1640 cm^{-1} . Com base nas informações obtidas pela análise destes espectros, a estrutura do pirrol 14b foi atribuída a este composto. O rendimento foi de 37%. A utilização de CuSO_4 como catalisador nesta reação levou a obtenção de 14b em menor rendimento (11%).

O mecanismo que sugerimos para a formação do pirrol 14b (figura 17) envolve o ataque eletrofílico do benzoilfenilcarbênio (complexado com o catalisador), formado pela decomposição catalítica da α -diazocetona 1, no carbono α (caminho a) e/ou no nitrogênio (caminho b) da enaminona, seguido de ciclização e aromatização pela eliminação de água. Para a α -diazocetona 1 igualmente substituída, os dois caminhos levam ao mesmo pirrol e, portanto, não é possível determinar qual dos dois caminhos predomina ou se ambos ocorrem simultaneamente.

De forma análoga, as reações das enaminonas acíclicas 2a,f,g com a α -diazocetona 1, nas mesmas condições utilizadas para a enaminona 2b, forneceram produtos que foram identificados, através das informações obtidas de seus espectros, como sendo os pirróis 14a (21%, espectros 13-15), 14c (14%, espectros 19-21) e 14d (71%, espectros 22-24), respectivamente.

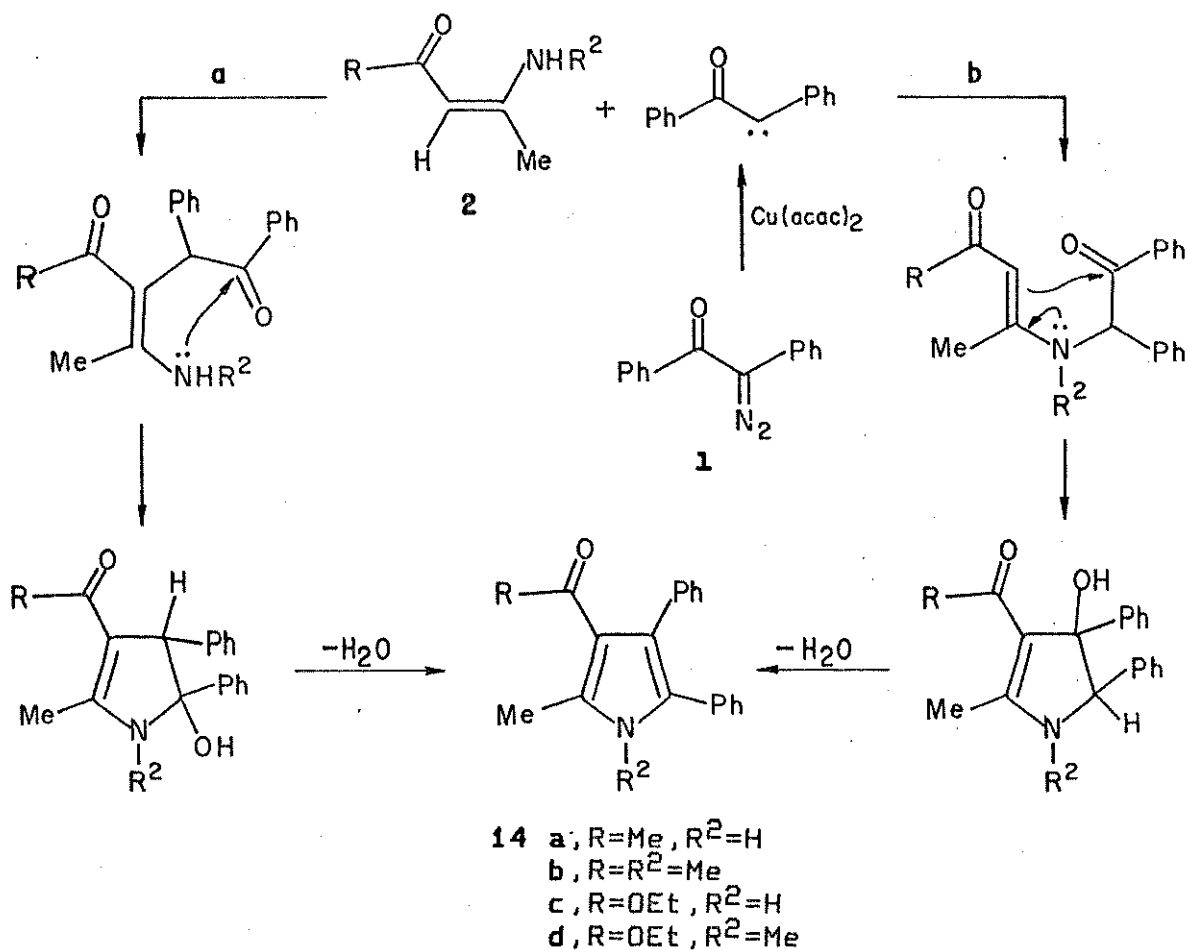
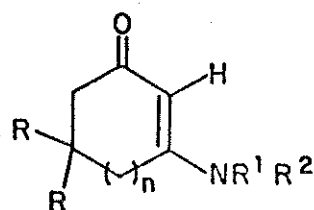


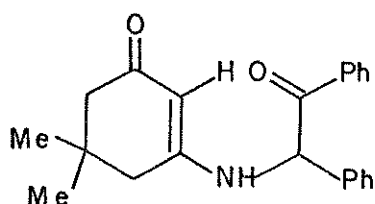
Figura 17 : Mecanismo Sugerido para a Formação dos Pirróis 14.

5.2-Reações das Enaminonas Cíclicas 6 com a α -Diazocetona 1



- 6 a**, R=Me, R¹=R²=H, n=1
b, R=R¹=R²=H, n=1
c, R=R¹=R²=H, n=0
d, R=R¹=H, R²=Me, n=1
e, R=Me, R¹, R²=(CH₂)₄, n=1
f, R=Me, R¹=H, R²=CH₂Ph, n=1

A reação da enaminona cíclica 6a com 1 em CH_2Cl_2 livre de etanol, sob refluxo e na presença de $\text{Cu}(\text{acac})_2$ forneceu, após separação por cromatografia de coluna, um sólido branco cujo espectro de massa (espectro 25) mostrou um íon molecular de m/z 333, indicando a não formação do pirrol esperado, mas de um aduto [1+1] menos nitrogênio. Os espectros deste composto forneceram informações importantes que permitiram identificar este produto como resultante do ataque eletrofílico do benzoilfenilcarbeno no nitrogênio da enaminona, fornecendo o composto 15a. O espectro de RMN ^1H (espectro 26) mostrou a presença de um próton em campo baixo (5.18 ppm), atribuído ao próton vinílico do sistema enaminona, a presença de um sinal múltiplo em 5.9-6.3 ppm (2H, $-\text{NHCHPhCOPh}$), que se transformou em um sinal simples (6.00 ppm, 1H) após adição de D_2O e a presença de sinais dos prótons aromáticos característicos do grupo benzoíla.⁴⁴ O espectro de IV (espectro 27) apresentou absorções características do sistema enaminona e o espectro de massa (espectro 25) mostrou os íons em m/z 228 ($\text{M} - \text{PhCO}$)⁺ e m/z 105 (PhCO)⁺. O rendimento foi de 91%.

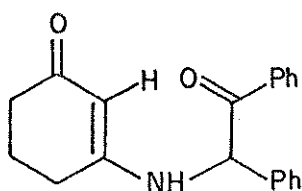


15a

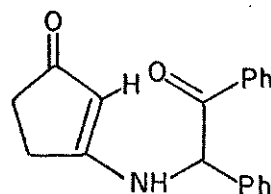
Apesar do acetato de ródio [$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$] se mostrar muito eficiente em catalisar decomposições de α -diazocetonas, especialmente em reações envolvendo ciclizações intramoleculares, como foi mostrado na introdução deste trabalho, a sua utilização nesta reação levou somente a obtenção dos produtos de decomposição da α -diazocetona 1, sem evidências da formação de 15a.

O múltiplete em 5.9-6.3 ppm que aparece no RMN ^1H do composto 15a é decorrente da sobreposição do sinal largo do próton N-H e do sinal acoplado do próton vizinho. Com a adição de D_2O , desaparece o sinal do próton N-H e conseqüentemente o acoplamento, sendo observado, então, somente um sinal simples para o próton -HCPH-.

De forma análoga, as reações da α -diazocetona 1 com as enaminonas cíclicas primárias 6b,c nas mesmas condições forneceram também os produtos de reação do benzoilfenilcarbêno no nitrogênio destas enaminonas, ou seja, os compostos 15b (81%, espectros 28-30) e 15c (32%, espectros 31-33), respectivamente.

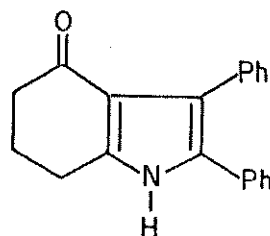


15b



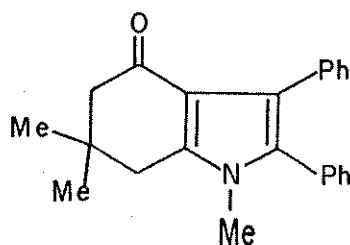
15c

Na reação com a enaminona 6b também foi isolado um outro sólido branco cujo espectro de massa (espectro 37) apresentou um íon molecular de m/z 287 (aduto [1+1] menos nitrogênio e água), indicando, juntamente com as informações do espectro de IV (espectro 39) e RMN ^1H (espectro 38), a formação direta do pirrol 16b. O rendimento foi de 3%.



16b

A reação da enaminona cíclica secundária 6d com a α -diazocetona 1 nas mesmas condições forneceu somente um produto, o qual, através das informações obtidas pela análise de seus espectros (espectros 40-42), foi identificado como sendo o pirrol 16d. Uma parte da enaminona de partida foi recuperada. O rendimento foi de 20(28)%.



16d

Nas reações realizadas com a enaminona cíclica secundária 6f e terciária 6e, nenhum produto pode ser isolado e foi recuperada praticamente toda a enaminona de partida.

5.3-Obtenção dos Pirróis 16 a Partir dos Compostos 15.

A análise das estruturas dos compostos 15 mostra que estes devem ser intermediários na formação dos pirróis 16. Aquecimento do composto 15a sob refluxo em benzeno, tolueno e também ácido acético glacial não levou a obtenção do pirrol 16a correspondente. A formação única e direta do pirrol 16d na reação envolvendo a enaminona cíclica secundária 6d e o isolamento destes intermediários (compostos 15) para as enaminonas primárias 6a,b,c fez com que suspeitássemos que a formação de ligação hidrogênio intramolecular nos compostos 15 estaria dificultando a ciclização. De fato, tratamento dos compostos 15a,b com solução de KOH em etanol, com a finalidade de retirar o próton N-H,

seguido de neutralização e adição de água, levou a obtenção dos pirróis 16a (espectros 34-36) e 16b, em altos rendimentos (95 e 87%, respectivamente). O mecanismo proposto para esta reação é apresentado na figura 18.

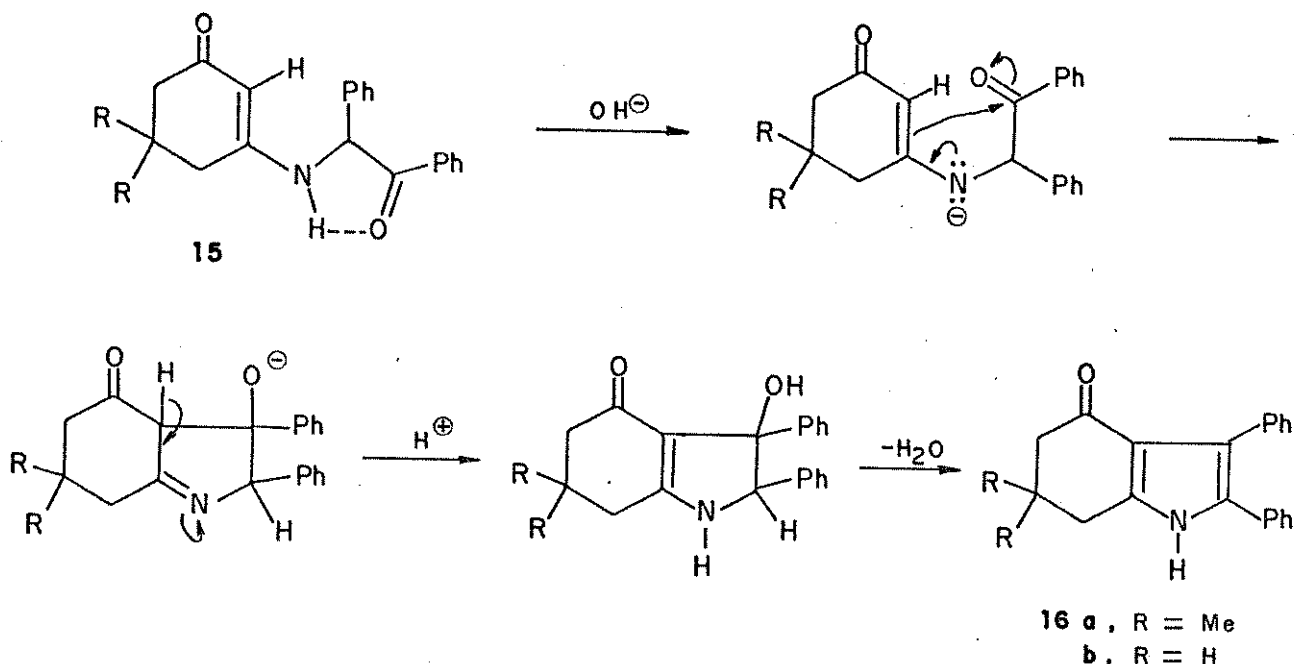


Figura 18 : Mecanismo Proposto para a Formação dos Pirróis 16 Através do Tratamento dos Compostos 15 com Base.

Para o composto 15c, tratamento semelhante levou a obtenção de uma mistura complexa de produtos, sem evidências da formação do pirrol esperado. A utilização de outras bases (NaH, NEt₃ e alumina básica) ou de diferentes condições, como alta diluição e menor concentração da base (KOH), não proporcionaram também a obtenção do pirrol correspondente na reação com este composto. Talvez o aumento da tensão para o sistema de dois anéis de cinco membros condensados que se formaria neste caso diminua a velocidade da reação, favorecendo a ocorrência de processos competitivos intermoleculares.

Uma representação geral dos resultados obtidos nas reações das enaminonas cíclicas **6** com a α -diazocetona **1** na presença de $\text{Cu}(\text{acac})_2$ é apresentada na figura 19.

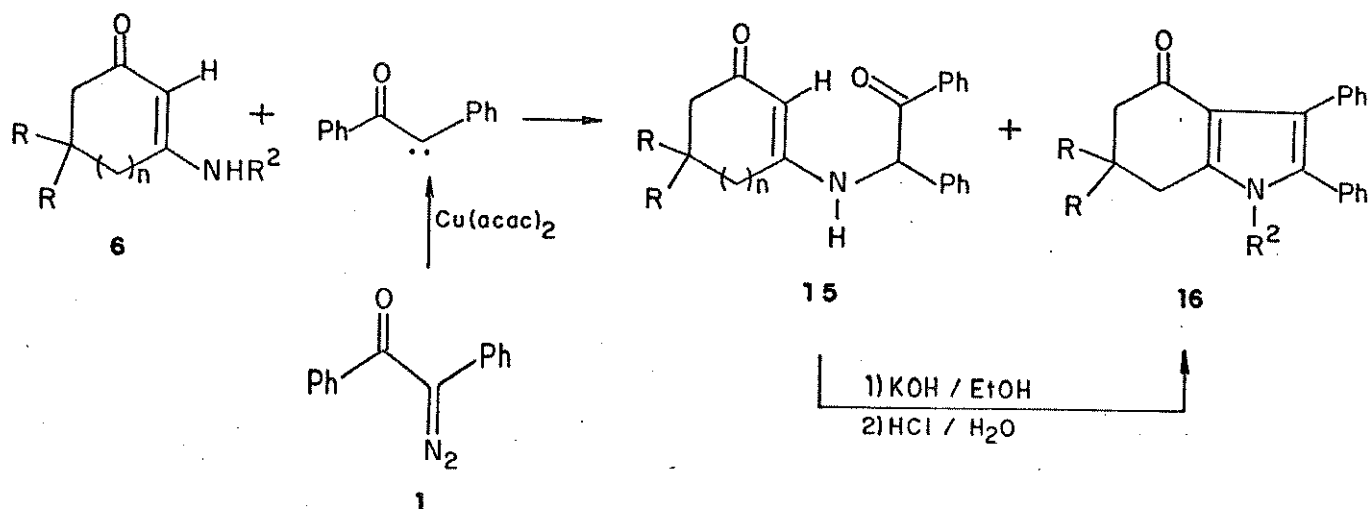
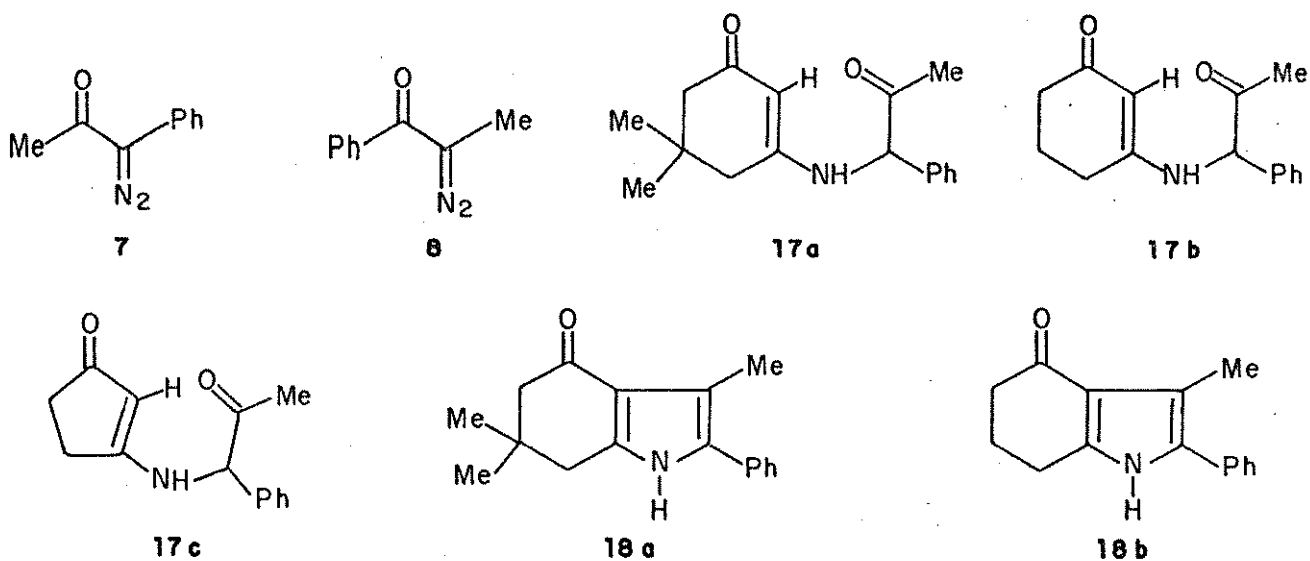


Figura 19 : Representação Geral dos Resultados Obtidos nas Reações Catalisadas das Enaminonas Cíclicas **6** com a α -diazocetona **1**.

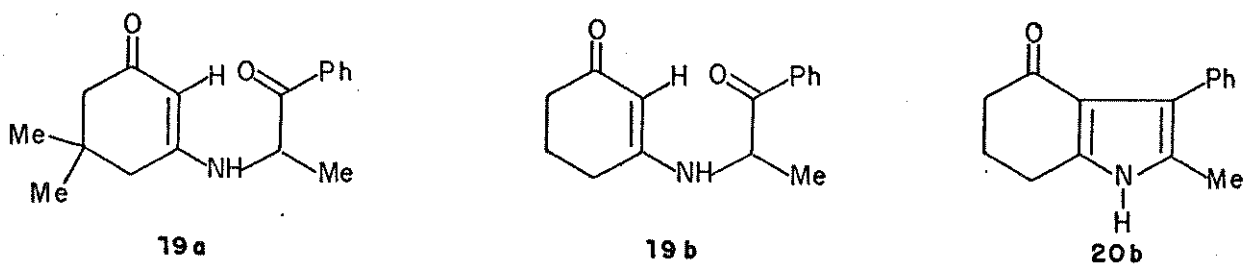
5.4-Reações das Enaminonas Cíclicas **6** com as α -Diazocetonas **7** e **8**.

Com o objetivo de investigar a generalidade deste novo método de síntese de pirróis, as α -diazocetonas **7** e **8** foram testadas. A reação da α -diazocetona **7** com a enaminona **6a** nas mesmas condições (refluxo por 2 dias) forneceu o composto **17a** ($\sim 25\%$,^a espectros 43-44) e o pirrol **18a** (5%, espectros 52-54). A reação com a enaminona **6b** forneceu o composto **17b** (55%, espectros 46-48) e o pirrol **18b** (11% , espectros 55-57) e a reação com a enaminona **6c** forneceu o composto **17c** (70%, espectros 49-51).

^ao composto **17a** não pode ser purificado adequadamente.

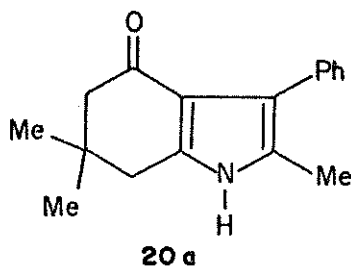


A reação da α -diazocetona **8** com a enaminona **6a** nas mesmas condições utilizadas para a α -diazocetona **7** forneceu o composto **19a** [59(86)%, espectros 58-60) e a reação com a enaminona **6b** forneceu o composto **19b** [54(98%), espectros 61-63] e o pirrol **20b** [2(3)%, espectros 67-69]. Contudo, na reação com a enaminona **6c**, nenhum produto pode ser isolado ou identificado e 60% da enaminona de partida foi recuperada.

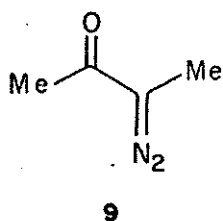


Tratamento com KOH/EtOH converteu os compostos **17a,b** e **19a,b** nos pirróis correspondentes [18a(\sim 90%), 18b(90%), **20a** (91%, espectros 64-66) e **20b**(92%)] em altos rendimentos. Porém, apesar do composto **17c** possuir uma carbonila mais reativa (MeCO-) do que a carbonila do composto **15c** (PhCO-), o que poderia facilitar a

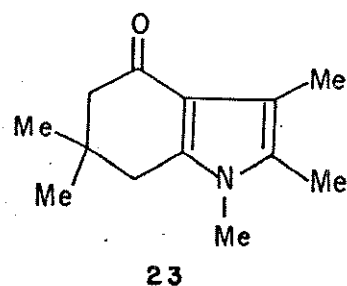
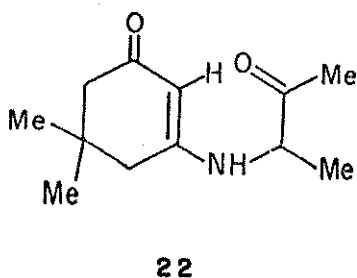
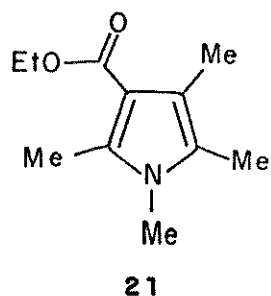
ciclização, tratamento de 17c com KOH forneceu também uma mistura complexa de produtos, sem evidências da formação do pirrol esperado.



5.5-Reações da α -Diazocetona 9 com a Enaminonas 2g e 6a.



A reação da α -diazocetona 9 com a enaminona 2b na presença do catalisador $\text{Cu}(\text{acac})_2$ e refluxo em CH_2Cl_2 durante três dias forneceu o pirrol 21 (23%, espectros 70-72) e a reação com a enaminona 6a forneceu o composto 22 [32(40)%, espectros 73-75] e o pirrol 23 [2(3)%, espectros 76-78]. Tratamento com KOH/EtOH converteu o composto 22 no pirrol 23 em 85% de rendimento.



5.6-Reações da Enaminona 2g com as α -Diazocetonas 7 e 8.

Os resultados obtidos nas reações das enaminonas cíclicas 6 com as α -diazocetonas 7 e 8 mostraram que os cetocarbenos correspondentes não sofreram isomerização que poderia ocorrer via um intermediário Oxireno^{2a} (figura 20), pois produtos resultantes desta isomerização não foram obtidos. Isto nos permitiu verificar a posição de reação das enaminonas acíclicas 2 (carbono α e/ou nitrogênio, figura 17). A enaminona 2g foi escolhida por apresentar o melhor rendimento na reação com a α -diazocetona 1.

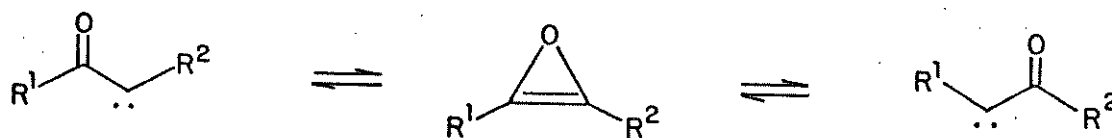
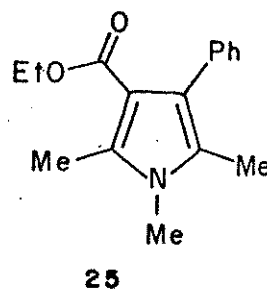
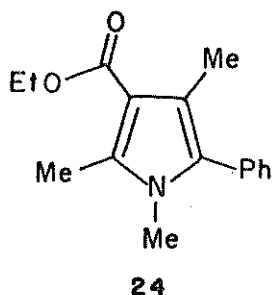


Figura 20 : Isomerização de Cetocarbenos via intermediários Oxireno.

A reação de 2g com a α -diazocetona 8 na presença de Cu(acac)₂ e refluxo em CH₂Cl₂ por 2 dias forneceu um sólido branco cujas informações obtidas de seus espectros (espectros 79-81) indicaram a formação do pirrol 24 (via ataque eletrofílico do cetocarbene no carbono α da enaminona) ou 25 (via ataque no nitrogênio).



O espectro de massa deste pirrol mostrou um íon em m/z 118, que foi também observado nos espectros de massa dos pirróis N-Me, 5-fenil substituídos (14b,d ; 16d). Para os pirróis N-H, 5-fenil substituídos (14c ; 16a,b e 18a,b), o íon em m/z 104 correspondente foi também observado, o que nos levou a propor a estrutura $RN^+ \equiv CPh$ para estes íons (figura 21). Isto nos indicou a estrutura 24 como mais provável para o pirrol obtido. O espectro de MIKE⁴⁵ do íon molecular deste pirrol (figura 22) não mostra a formação deste fragmento provavelmente devido a alta energia de ativação necessária para a sua formação, que exigiria a quebra de três ligações σ .⁴⁶ O espectro de MIKE deste íon (m/z 118, figura 23) mostra como fragmento mais intenso o íon de m/z 77 ($PhC \equiv NMe^+ \rightarrow Ph^+ + MeCN$), fragmentação esta coerente com a estrutura proposta para este íon.

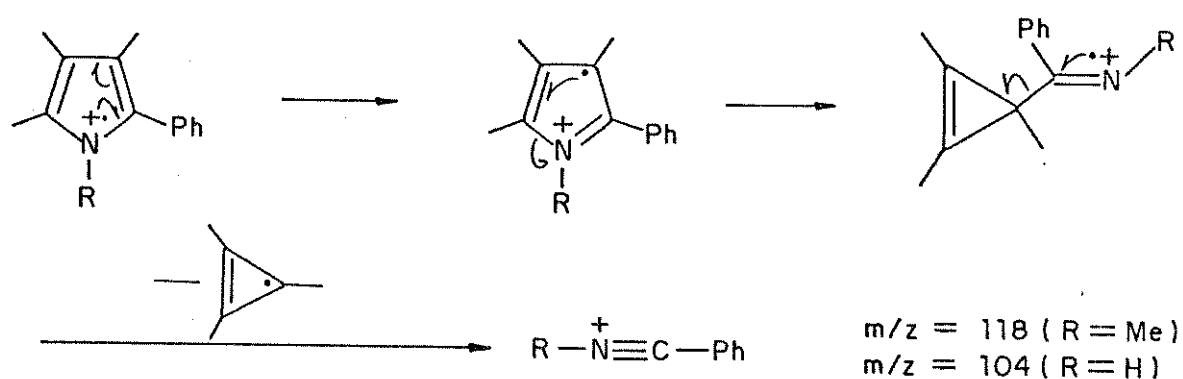


Figura 21 : Mecanismo de Fragmentação Sugerido para a Formação do íon de m/z 118 ou 104 para os Pirróis 5-Fenil Substituídos.

Para confirmar a estrutura deste composto, uma amostra autêntica do pirrol 25 foi preparada através de uma síntese independente⁴⁷ mostrada na figura 24. Este pirrol (espectros 82-84)

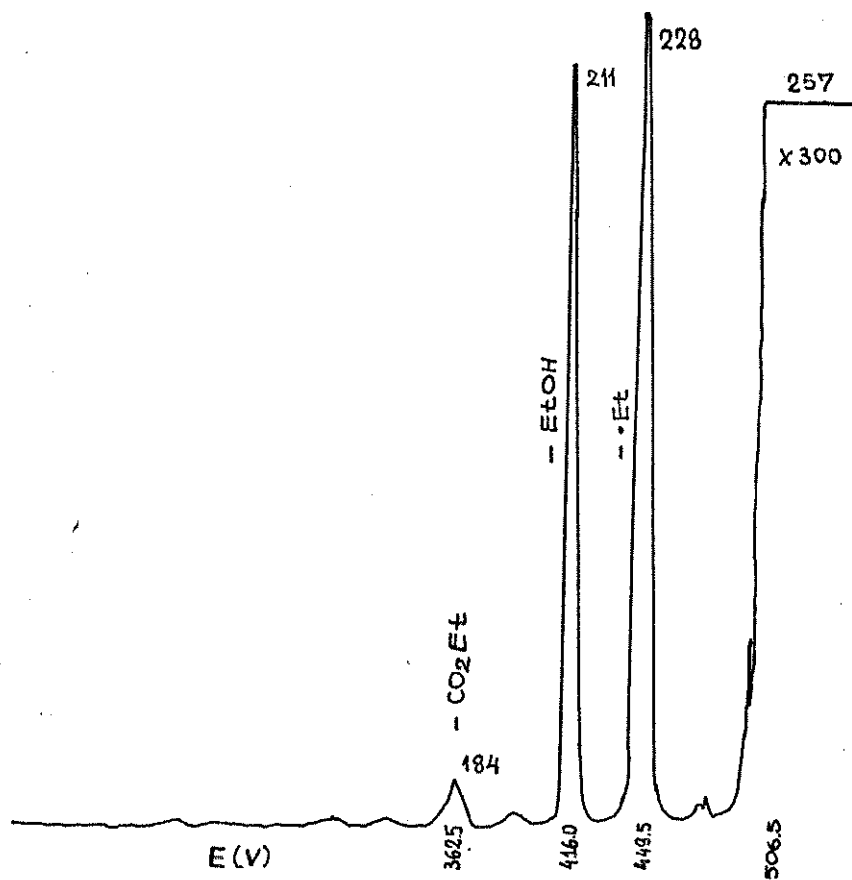


Figura 22 : MIKES do íon Molecular do Pirrol 24.

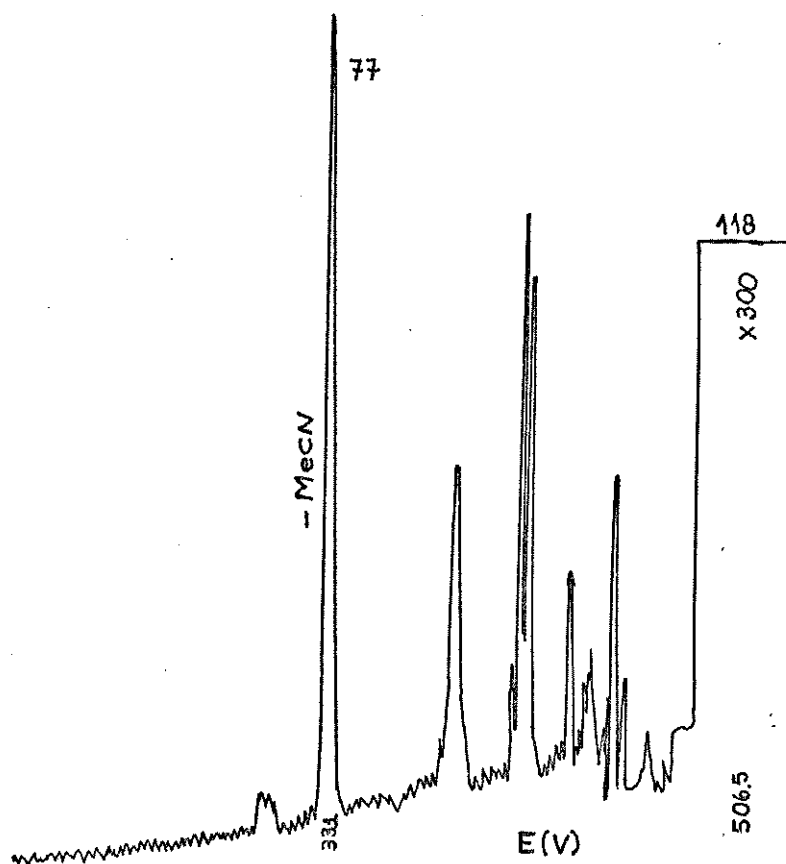


Figura 23 : MIKES do íon de m/z 118 do Pirrol 24.

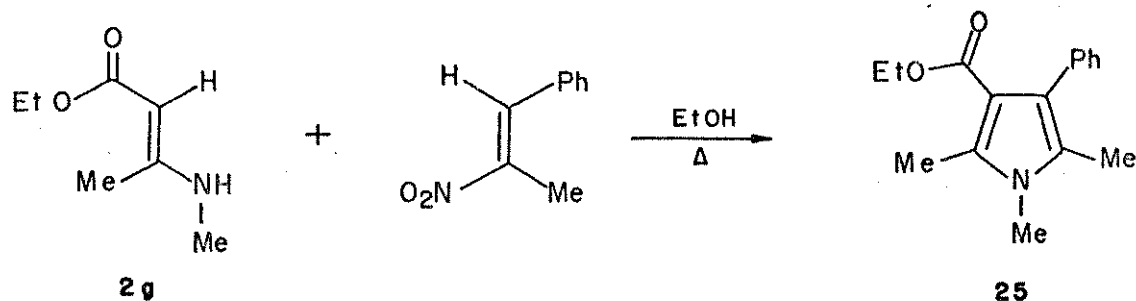


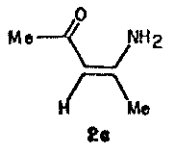
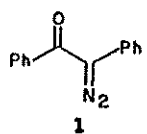
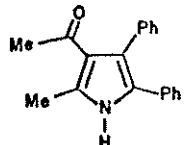
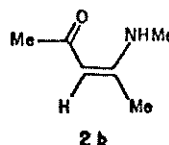
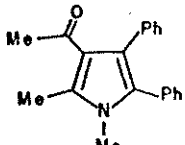
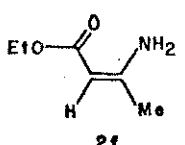
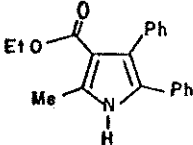
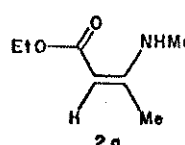
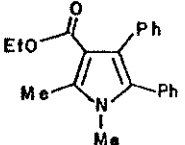
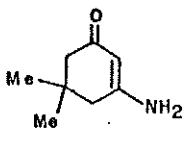
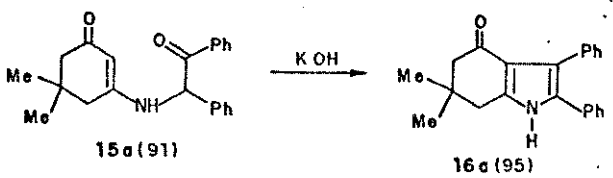
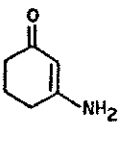
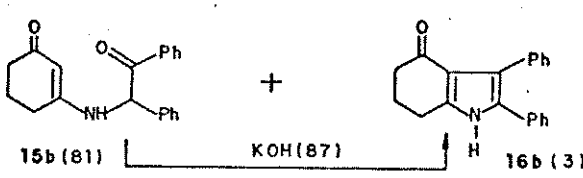
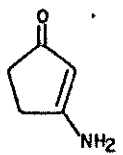
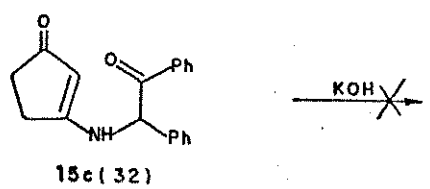
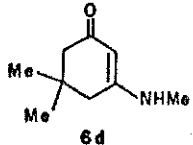
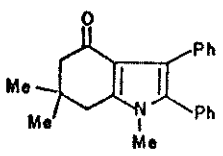
Figura 24 : Preparação do Pirrol 25 Através da Reação do 1-Fenil-2-Nitro-Propeno com a Enaminona 2g.

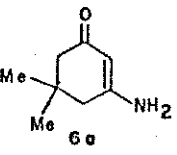
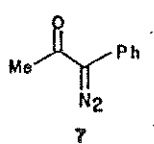
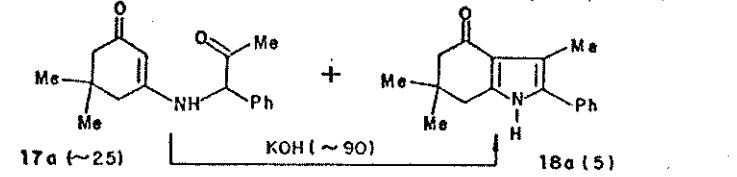
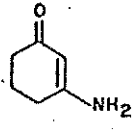
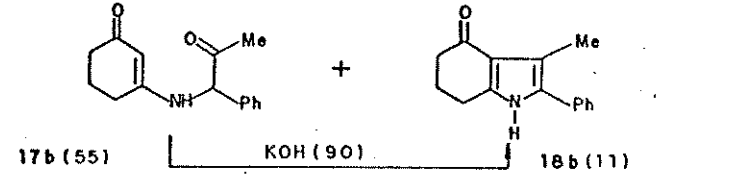
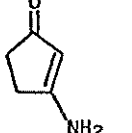
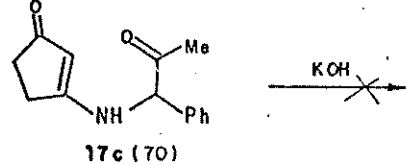
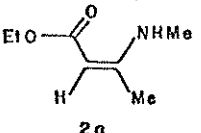
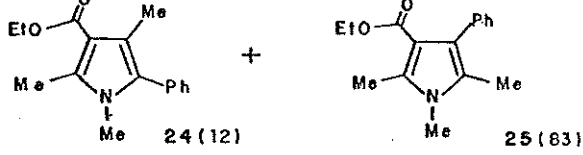
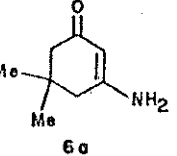
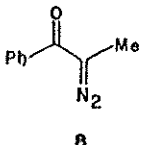
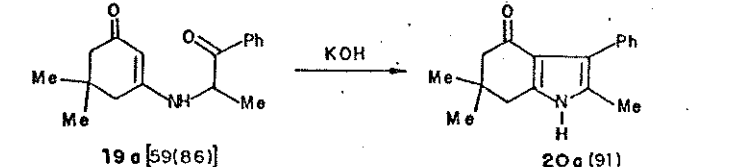
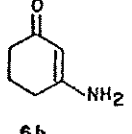
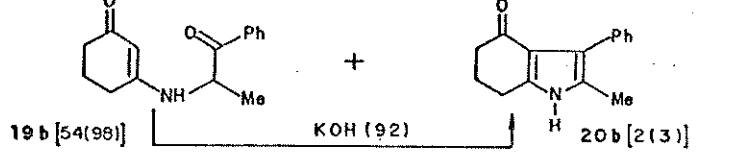
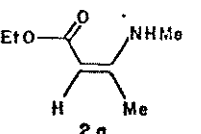
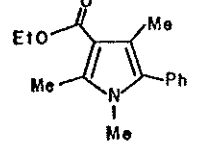
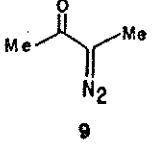
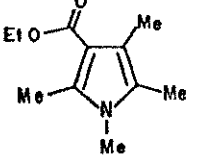
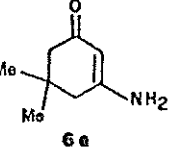
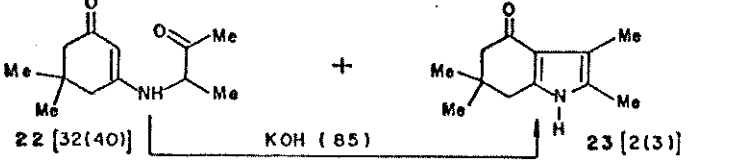
mostrou ser um isômero do composto obtido na reação de 2g com a α -diazocetona 8, confirmando que esta reação ocorreu via ataque do cetocarbeno no carbono α de 2g fornecendo o pirrol 24 (37% de rendimento).

A reação da enaminona 2g com a α -diazocetona 7 nas mesmas condições forneceu uma mistura dos pirróis 24 e 25 na proporção de 1:7, respectivamente (estimado pela integração dos sinais dos prótons N-Me no espectro de RMN ^1H do produto bruto da reação, espectro 45). O rendimento total foi de 95%. O pirrol mais abundante (25) foi obtido puro por cristalização em hexano frio. A presença do pirrol 24 foi confirmada pela adição à mistura de uma pequena quantidade deste pirrol (obtido na reação de 2g e 8), sendo verificado um aumento das intensidades dos sinais a ele atribuídos no espectro de RMN ^1H . Novamente, o pirrol 25 era o produto esperado da reação no carbono α , confirmando a grande preferência da enaminona acíclica 2g em reagir neste centro.

Um resumo das reações catalisadas das α -diazocetonas 1, 7, 8 e 9 com as enaminonas 2 e 6 é apresentado na tabela 19.

Tabela 19 : Resumo dos Resultados Obtidos nas Reações das α -Diazoacetonas 1, 7, 8 e 9 com as Enaminonas 2 e 6 na Presença de $\text{Cu}(\text{acac})_2$.

Enaminona	α -Diazoacetona	Produtos (Rendimentos %)
 <p>2a</p>	 <p>1</p>	 <p>14a (21)</p>
 <p>2b</p>	1	 <p>14b (37)</p>
 <p>2f</p>	1	 <p>14c (14)</p>
 <p>2g</p>	1	 <p>14d (71)</p>
 <p>6a</p>	1	 <p>15a (91) $\xrightarrow{\text{KOH}}$ 16a (95)</p>
 <p>6b</p>	1	 <p>15b (81) + $\xrightarrow{\text{KOH}(87)}$ 16b (3)</p>
 <p>6c</p>	1	 <p>15c (32) $\xrightarrow{\text{KOH}}$ Product</p>
 <p>6d</p>	1	 <p>16d [20 (28)]</p>

 <p>6a</p>	 <p>7</p>	 <p>17a (~25) + 18a (5) KOH (~90)</p>
 <p>6b</p>	<p>7</p>	 <p>17b (55) + 18b (11) KOH (90)</p>
 <p>6c</p>	<p>7</p>	 <p>17c (70) KOH</p>
 <p>2g</p>	<p>7</p>	 <p>24 (12) + 25 (83)</p>
 <p>6a</p>	 <p>8</p>	 <p>19a [59(86)] + 20a (91) KOH</p>
 <p>6b</p>	<p>8</p>	 <p>19b [54(98)] + 20b [2(3)] KOH (92)</p>
 <p>2g</p>	<p>8</p>	 <p>24 (37)</p>
<p>2g</p>	 <p>9</p>	 <p>21 (23)</p>
 <p>6a</p>	<p>9</p>	 <p>22 [32(40)] + 23 [2(3)] KOH (85)</p>

CAPÍTULO 6

REAÇÕES DA α -DIAZOCETONA 10 COM O ENAMINO ÉSTER 29 NA PRESENÇA DO CATALISADOR $\text{Cu}(\text{acac})_2$. EXEMPLO DA UTILIDADE SÍNTÉTICA DESTE NOVO MÉTODO DE SÍNTESE DE PIRRÓIS. OBTENÇÃO DO 1,4-DI-HIDRO-INDENO[1,2-b]PIRROL 26a.

O método de Knorr,⁴⁸ um dos métodos mais gerais utilizados na síntese de pirróis, envolve a reação de ceto oximas com compostos β -dicarbonílicos na presença de Zn/HOAc . A utilização da ceto oxima 29 neste método não foi encontrada na literatura, porém sua reação com β -ceto ésteres poderia levar a obtenção dos 1,8-dihidro-indeno[2,1-b]pirróis 28 e 27 (figura 25).

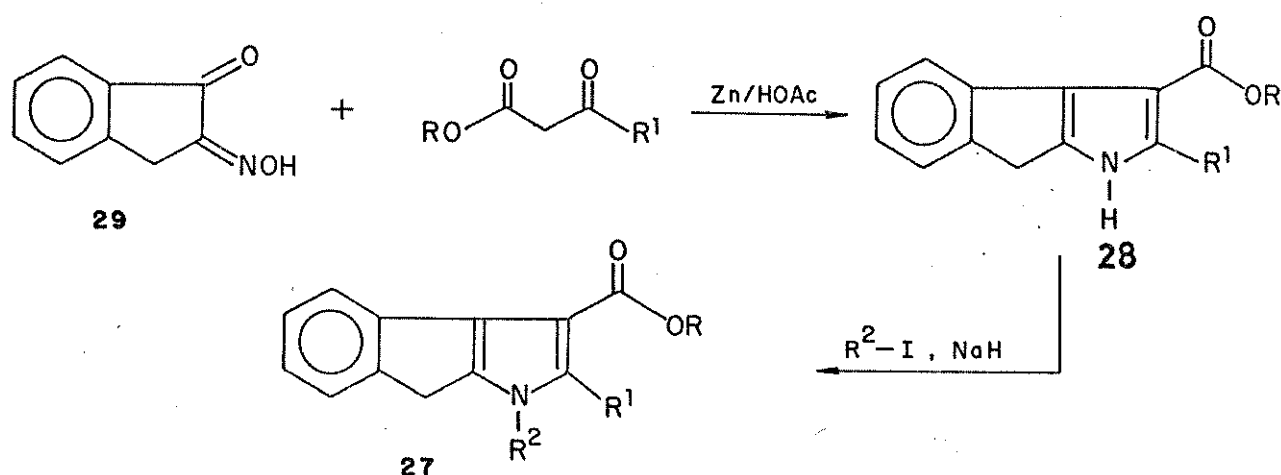


Figura 25 : Provável Obtenção de 1,8-Dihidro-Indeno[2,1-b]Pirróis 28 e 27 através da Reação da Ceto Oxima 29 com β -Ceto ésteres.

A α -diazocetona 10 é obtida a partir da ceto oxima 29. Caso esta α -diazocetona, através do cetocarbênio correspondente, reagisse com enamionas no nitrogênio, seriam obtidos os mesmos indeno-pirróis 27 fornecidos pela ceto oxima 29 através do método de Knorr, mas caso a reação ocorresse no carbono α , seriam obtidos os

indeno-pirróis 26 isômeros (figura 26), o que permitiria considerar este novo método como um método alternativo para a síntese de pirróis isômeros aos obtidos pelo método de Knorr.

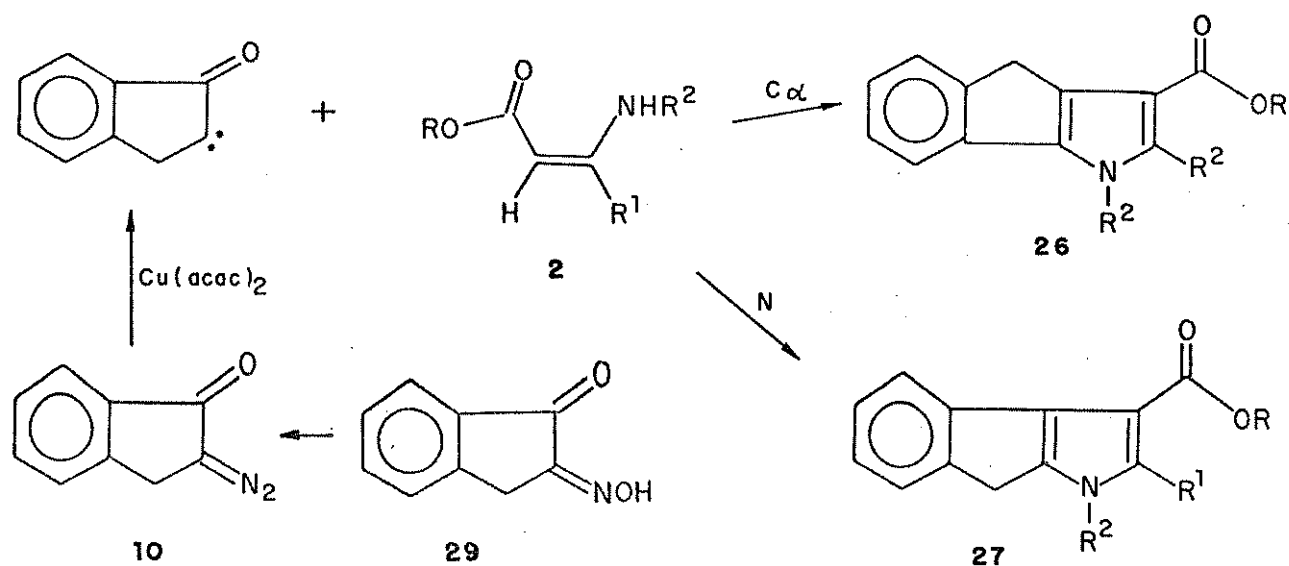


Figura 26 : Possíveis Produtos da Reação Catalisada da α -Diazocetona 10 com Enaminonas

Isto se torna particularmente importante neste caso devido a provável impossibilidade de síntese da ceto oxima 30,^a a qual poderia também ser utilizada, através do método de Knorr, para a síntese dos indeno-pirróis 26 (figura 27).

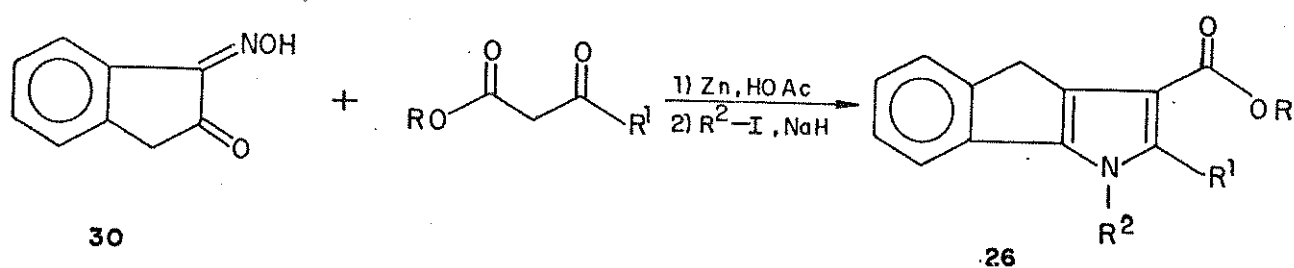


Figura 27 : Provável Obtenção de 1,4-Dihidro-Indeno[1,2-b]Pirróis 26 através da Ceto oxima 30 pelo Método de Knorr.

^aA ceto oxima 30 não é descrita na literatura.

Para verificar a validade desta interessante possibilidade de aplicação sintética deste novo método de síntese de pirróis, foi realizada a reação da α -diazocetona 10 com o enamino éster 2g na presença do catalisador $\text{Cu}(\text{acac})_2$ e refluxo em CH_2Cl_2 por 4 dias. Foi obtido um sólido bêge claro, cujo íon molecular em m/z 255 no EM (espectro 85), correspondente a um aduto [1+1] menos nitrogênio e água, a ausência no IV (espectro 87) das absorções características do sistema conjugado enamino e os sinais do RMN ^1H (espectro 86) indicaram a formação do indeno-pirrol 26a ou 27a ($\text{R}=\text{Et}, \text{R}^1=\text{R}^2=\text{Me}$). O rendimento foi de 25%.

A formação de 26a foi considerada mais provável devido a preferência do enamino éster 2g em reagir com cetocarbonos no carbono α , demonstrada nas reações envolvendo as α -diazocetonas 7 e 8, e foi também confirmada, pois este produto mostrou ser isômero do indeno-pirrol 27a (espectros 88-89), o qual foi obtido pela metilação do indeno-pirrol 28a ($\text{R}=\text{Et}, \text{R}^1=\text{Me}$; espectros 91-93), este preparado pelo método de Knorr através da reação da ceto oxima 29 com acetoacetato de etila (figura 28).

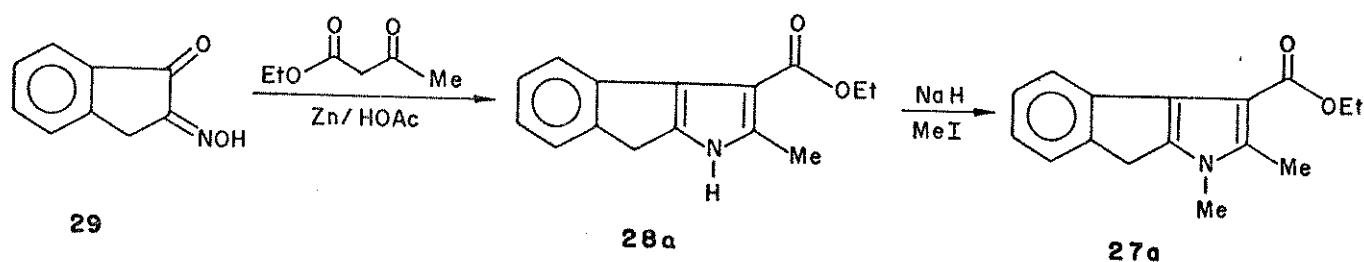


Figura 28 : Obtenção do 1,8-Dihidro-Indeno[2,1-b]Pirrol 28a e 27a a partir da Ceto Oxima 29 pelo Método de Knorr.

Apesar de não haver dúvidas quanto as atribuições de estruturas dos compostos 26a e 27a, os espectros de RMN ^1H fornecem

uma boa confirmação destas estruturas. No espectro de RMN ^1H de 27a (espectro 89), e também no espectro de 28a (espectro 92), são observados dois sinais de prótons aromáticos : um a 7.0-7.6 ppm (3H) e outro a 8.0 ppm (1H), este último anormalmente mais desprotegido do que os demais. Um modelo molecular deste composto mostra claramente que isto se deve ao efeito anisotrópico desprotetor da carbonila do grupo carboetoxi sobre o próton $\text{C}^4\text{-H}$, como é mostrado na figura 29.

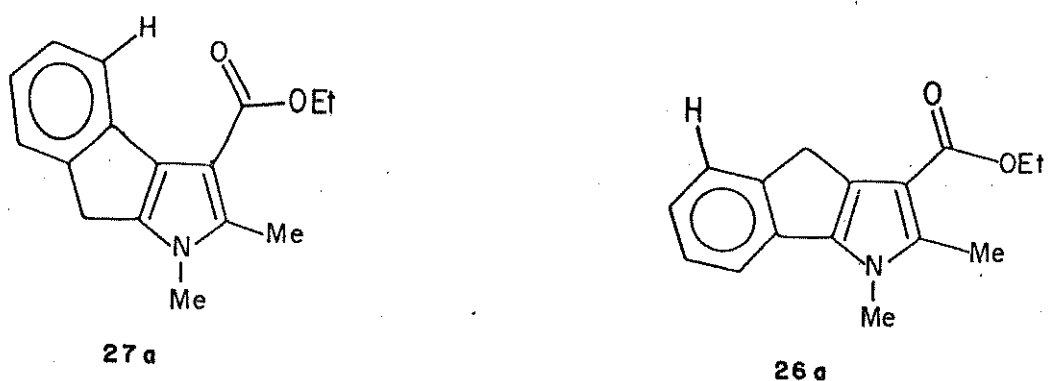


Figura 29 :Efeito Anisotrópico Desprotetor da Carbonila sobre o Próton $\text{C}^4\text{-H}$ Presente no Indeno-Pirrol 27a e Ausente no Indeno-Pirrol 26a.

Já no espectro de 26a (espectro 85), todos os prótons aromáticos absorvem numa faixa mais restrita (7.0-7.6 ppm). A presença do grupo metileno entre o anel benzeno e o anel pirrol nas posições verificadas para 26a separa o próton $\text{C}^4\text{-H}$ da carbonila, cancelando a desproteção (figura 29).

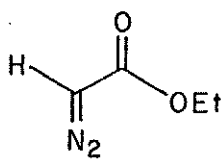
Nos espectros de massa destes compostos (espectros 85 e 88), uma diferença marcante foi verificada na intensidade relativa muito maior do íon de m/z 182, correspondente a perda de $\cdot\text{CO}_2\text{Et}$ (ou $\cdot\text{Et}$ e CO_2), obtida para o composto 27a. Este fragmento pode ser útil, então, na distinção de dihidro-indeno-pirróis isômeros [2,1-b] e [1,2-b]-3-carboalcoxi substituídos.

Estes resultados mostram que esta reação pode se constituir num importante caminho sintético para a obtenção de dihidro-indeno-pirróis, classe esta de compostos que apresenta poucos exemplos citados na literatura e que tem despertado interesse na sua utilização, e de seus derivados, como produtos biologicamente ativos.⁴⁹ Ainda em comparação ao método de Knorr, este novo método pode ser também útil, além de casos análogos em que a ceto oxima não é acessível, em situações onde se deseja obter os dois pirróis isômeros através da mesma ceto oxima, como ocorreu no nosso caso, onde os indeno-pirróis **26a** e **27a** foram obtidos a partir da ceto oxima **29**. Em casos onde as duas ceto oximas forem de fácil acesso, este novo método pode ainda ser preferido por fornecer melhores rendimentos ou quando os reagentes forem sensíveis as condições ácidas redutivas (Zn/HOAc) utilizadas pelo método de Knorr.

CAPÍTULO 7

REAÇÕES DO DIAZO ÉSTER 11 COM ENAMINONAS NA PRESENÇA DO CATALISADOR $\text{Cu}(\text{acac})_2$. OBTENÇÃO DE PIRRÓIS.

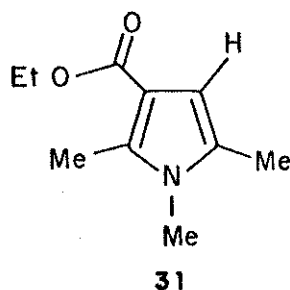
Como foi visto nos capítulos anteriores, as reações de α -diazocetonas com enaminonas catalisadas por $\text{Cu}(\text{acac})_2$ levaram a obtenção de pirróis. Com o objetivo de estudar o comportamento de diazo ésteres nestas reações, foram realizadas as reações do diazo éster 11 com algumas enaminonas.



11

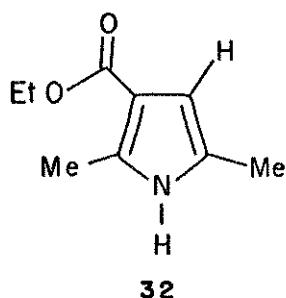
A reação do diazo éster 11 com o enamino éster 2g na presença de $\text{Cu}(\text{acac})_2$ em CH_2Cl_2 livre de etanol e aquecimento a temperatura de 55-60 °C por 3 dias em uma ampôla selada, levou ao isolamento de um sólido branco facilmente separado por cromatografia de coluna do restante mais polar da mistura de produtos obtida, da qual nenhum outro produto pode ser isolado ou identificado. O espectro de massa deste composto (espectro 94) apresentou um íon molecular de m/z 181 e dois fragmentos de alta intensidade relativa correspondentes a perda de um radical etil (m/z 152) e de um radical etoxi (m/z 136), evidenciando a presença provável de um grupo carboetoxi vizinho à uma metila em um anel aromático ("efeito *ortho*").⁵⁰ O espectro de RMN ^1H (espectro 95) mostrou os sinais característicos de um grupo etoxi, de três metilas não acopladas (3H, s) e de um próton em campo baixo (6.23 ppm) acoplado com pequena constante de acoplamento. O espectro de IV

(espectro 96) apresentou uma absorção de carbonila de éster conjugada (1700 cm^{-1}), ausência das absorções características do sistema enaminona e da ligação N-H. Com base nestas informações, a estrutura do pirrol 31 foi atribuída a este composto.



A formação do pirrol 31 foi confirmada por comparação do seu ponto de fusão [p.f. 31 = $48-9^{\circ}\text{C}$ (lit.⁵¹ 48°C)] e também pela praticamente coincidência de seu espectro de RMN ^1H com o espectro descrito na literatura⁵¹ [CDCl_3/TMS : 1.30(3H,t); 2.15(3H,s); 2.48(3H,s); 3.35(3H,s); 4.23(2H,q); 6.21 (1H,q, $J=0.8\text{ Hz}$)].

A reação do diazo éster 11 com o enamino éster 2f nas mesmas condições forneceu um sólido branco cujos dados espectrais (espectros 97-99) indicaram a formação do pirrol 32, confirmada também pela comparação de seu ponto de fusão [p.f. 32 = $118-9^{\circ}\text{C}$ (lit.⁵¹ $118-20^{\circ}\text{C}$)] e também pela praticamente coincidência de seu espectro de RMN ^1H com o descrito na literatura⁵¹ [1.32(3H,t); 2.17(3H,s), 2.47(3H,s); 4.27(2H,q); 6.18(1H,d), 8.3(1H,s)].



Não nos foi possível elaborar um mecanismo para explicar a formação destes pirróis. O diazo éster 11 deve perder nitrogênio e fornecer o carbeno correspondente, o qual deve estar envolvido na reação (figura 30), porém a origem de alguns "fragmentos" da estrutura destes pirróis, como discutiremos adiante, não é clara. Com o intuito de melhor entender esta reação, alguns de seus aspectos foram investigados através de variações estruturais nas enamionas utilizadas.

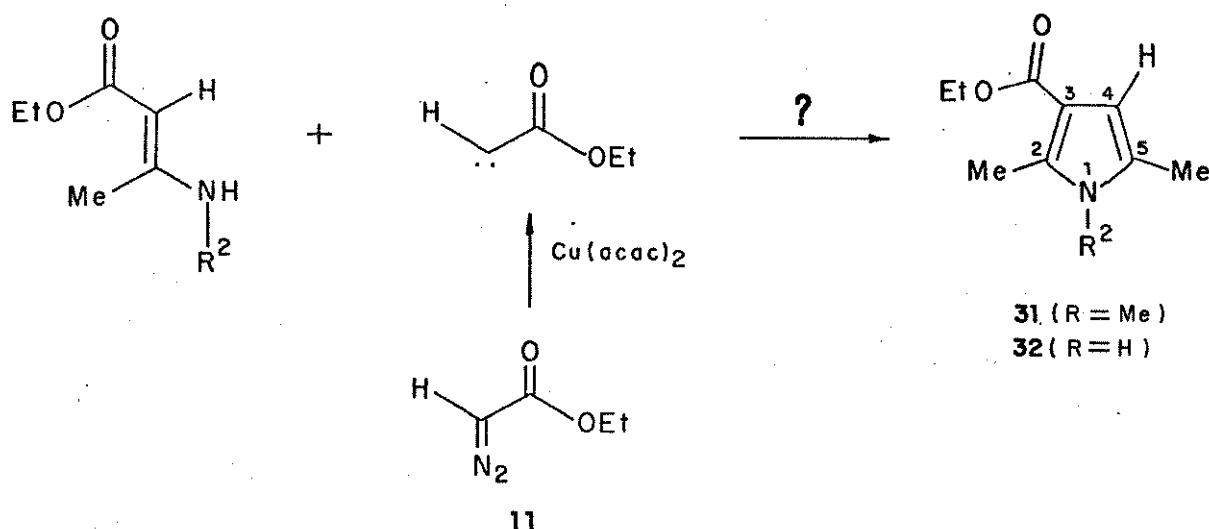


Figura 30 : Provável Participação do Carboetoxicarbeno na Reação de Enaminonas com o Diazo éster 11.

Inicialmente achávamos que, no esqueleto dos pirróis 31 e 32, o fragmento originado dos enamino ésteres seria correspondente a $\text{EtOCOC}^3\text{C}^2(\text{Me})\text{NR}^2$, sendo o restante originado, de alguma forma, do diazo éster. Para verificar este ponto, as reações com as enamino cetonas 2b e 2a foram realizadas nas mesmas condições e foi verificada a formação dos mesmos pirróis 31 e 32, respectivamente (figura 31). A obtenção dos mesmos pirróis tanto para os enamino ésteres como enamino cetonas indicou que no esqueleto destes pirróis o grupo $\text{C}^3\text{-CO}_2\text{Et}$ é

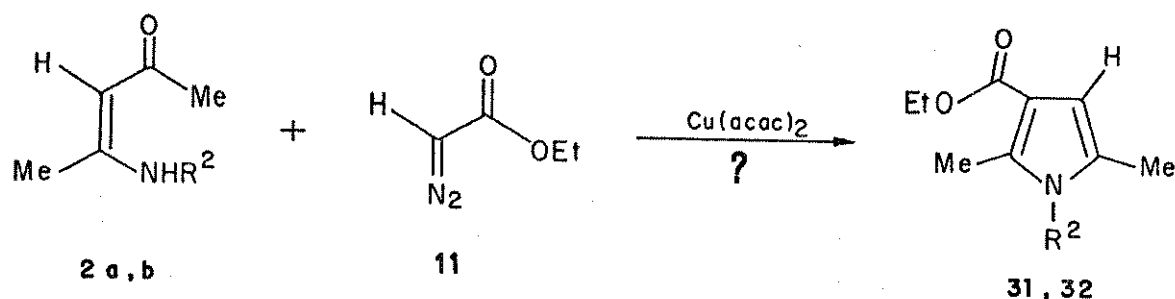
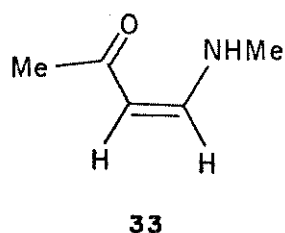


Figura 31 : Pirróis Formados na Reação do Diazo Éster 11 com as Enamino Cetonas 2a e 2b.

proviniente do diazo éster, e não do enamino éster, e que o fragmento originado das enaminoas seria correspondente a $\text{C}^4\text{HC}^5(\text{Me})\text{NR}^2$. A posição do grupo $\text{C}^3\text{-CO}_2\text{Et}$ indica que uma das etapas da reação deve envolver o ataque eletrofílico do carboetoxicarbênio no carbono das enaminoas.

Com o objetivo de investigar também a origem do fragmento $\text{C}^2\text{-Me}$, foi realizada a reação do diazo éster 11 com a enamino cetona 33, a qual não é substituída no carbono



Esperávamos que a reação com 33 poderia levar a formação do pirrol 34 ou 35 (figura 32). A formação do pirrol 34 poderia indicar que o fragmento $\text{C}^2\text{-Me}$ nos pirróis anteriores ou o fragmento $\text{C}^2\text{-H}$ neste pirrol seria originado via um ataque nucleofílico de um intermediário da reação no carbono β de uma segunda molécula de enaminoa. A formação do pirrol 35, além de descartar a hipótese

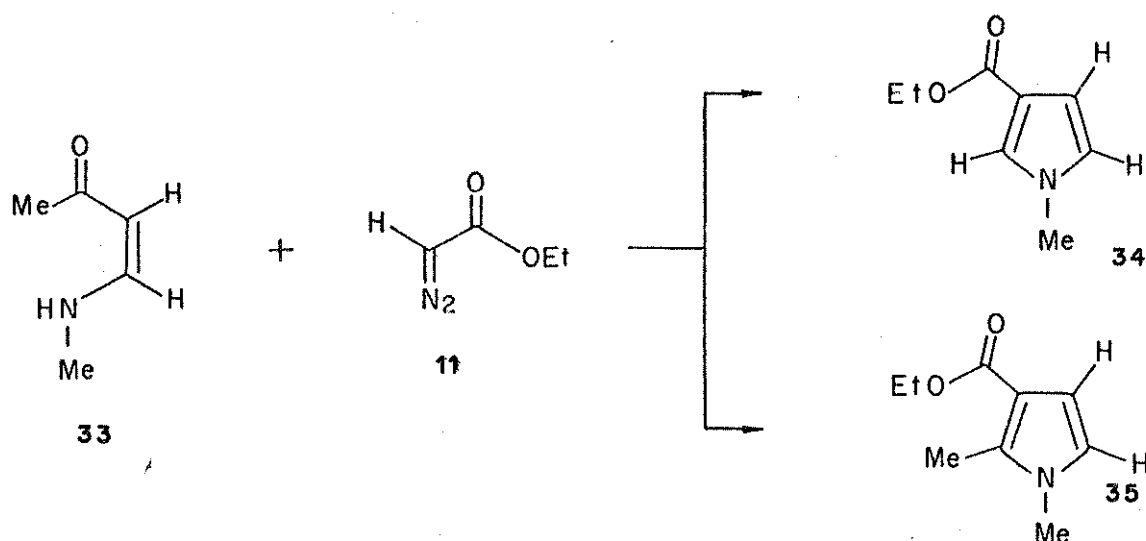


Figura 32 : Produtos Esperados na Reação da Enamino Cetona 33 com o Diazo éster 11.

anterior, indicaria que este fragmento seria, de alguma forma, proveniente do diazo éster 11. Um ataque nucleofílico na carbonila das enaminonas estaria descartado visto que o fragmento C^2 -Me aparece na estrutura dos pirróis obtidos tanto nas reações com enamino cetonas como enamino ésteres.

A formação do pirrol 35 (espectros 100-102) nesta reação indicou que o fragmento C^2 -Me deve ser mesmo proveniente do diazo éster, além de confirmar que o fragmento $C^4HC^5(Me,H)NR^2$ provém das enaminonas. O espectro de RMN 1H do pirrol 35 (espectro 101) se mostrou praticamente idêntico ao descrito na literatura⁵² [$CCDCl_3/TMS$: 1.33(3H,t); 2.50(3H,s); 3.50(3H,s); 4.26(2H,q); 6.49(1H,d, $J=2.5$ Hz); 6.51(1H,d, $J=2.5$ Hz)]. A alta intensidade relativa do íon em m/z 138 presente no EM deste pirrol (espectro 100), correspondente a perda pelo íon molecular do radical etil, confirma a posição do grupo carboetoxi vizinho a uma metila, pois a formação deste íon é explicada pelo "efeito *orto*" da metila.^{50,13a} (figura 33).

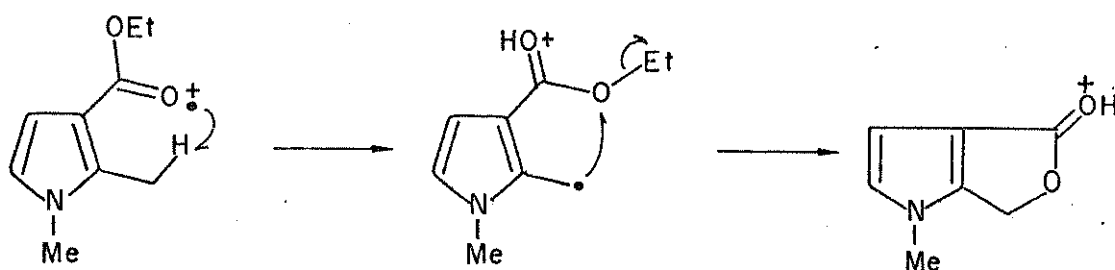
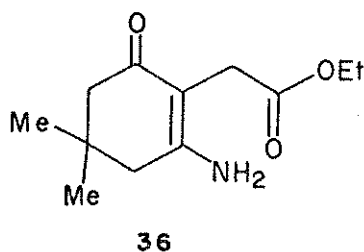


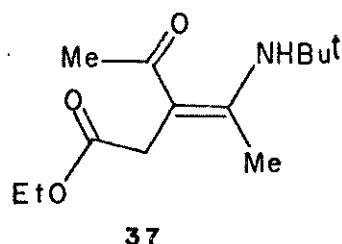
Figura 33 : Formação do íon de m/z 138 para o Pirrol 35 via "efeito *orto*" da metila- C^2 .

A identificação do fragmento das estruturas dos pirróis obtidos que provém das enaminonas mostra que seus grupos COR devem ser eliminados em uma das etapas da reação. A reação do diazo éster 11 com uma enaminona cíclica, caso levasse a formação de um pirrol análogo, poderia fornecer uma boa indicação de como ocorre esta eliminação, visto que neste caso este grupo deveria se manter ligado a estrutura do pirrol formado devido a natureza cíclica da enaminona. Porém, o único produto isolado na reação do diazo éster 11 com a enaminona cíclica 6a foi o correspondente a reação do carboetoxi carbênio no carbono α desta enaminona (36, espectros 103-105).



A reação do diazo éster 11 com a enamino cetona 2c levou a obtenção do produto de reação do carboetoxi carbênio no carbono α desta enaminona (37, espectros 106-108). O impedimento estérico no nitrogênio devido ao substituinte Bu^t pode estar impedindo a reação de prosseguir até a formação do pirrol correspondente. Este resultado

mostra que uma das etapas desta reação deve ser realmente o ataque do carboetoxicarbênio no carbono α das enaminonas.



Apesar da eliminação de grupos COR (R=Me, OEt) ocorrida nestas reações ser aparentemente estranha, exemplos deste fato foram encontrados na literatura em sínteses de pirróis. Biellmann e Callot⁵¹, por exemplo, estudando a decomposição térmica de ácidos dihidropiridímicos, observaram a formação considerada "obscura" do pirrol 31 como um dos produtos de pirólise (figura 34). Sua formação requer a perda dos grupos CHCO_2 e CO_2Et (ou CO_2 e CHCO_2Et), sendo que os autores não sugeriram um mecanismo para esta reação.

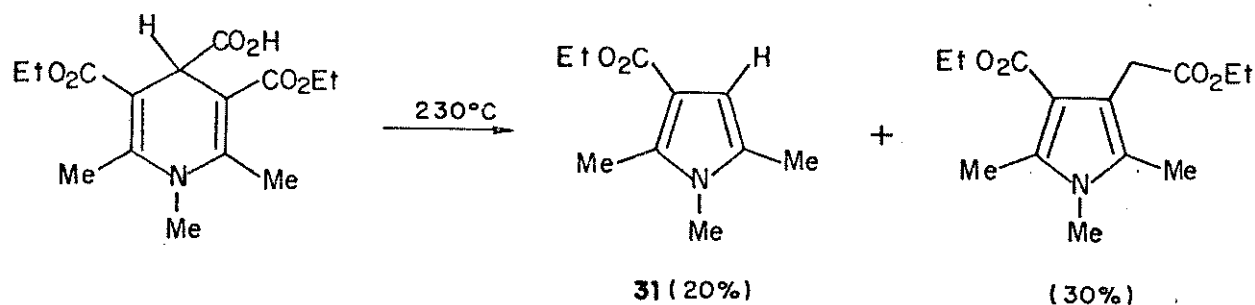


Figura 34 : Obtenção do Pirrol 31 na Pirólise de Ácidos Dihidro-Piridímicos.

Pirróis 2-Carboalcoxi substituídos tem sido obtidos através da reação de β -dicetonas com oxiimino acetoacetatos,⁵³ onde o mecanismo da reação sugerido mostra a eliminação de grupos COR (R=Me, OEt) na forma ácida HOCOR (figura 35). A força motriz da reação é devido a formação do anel pirrol estável.

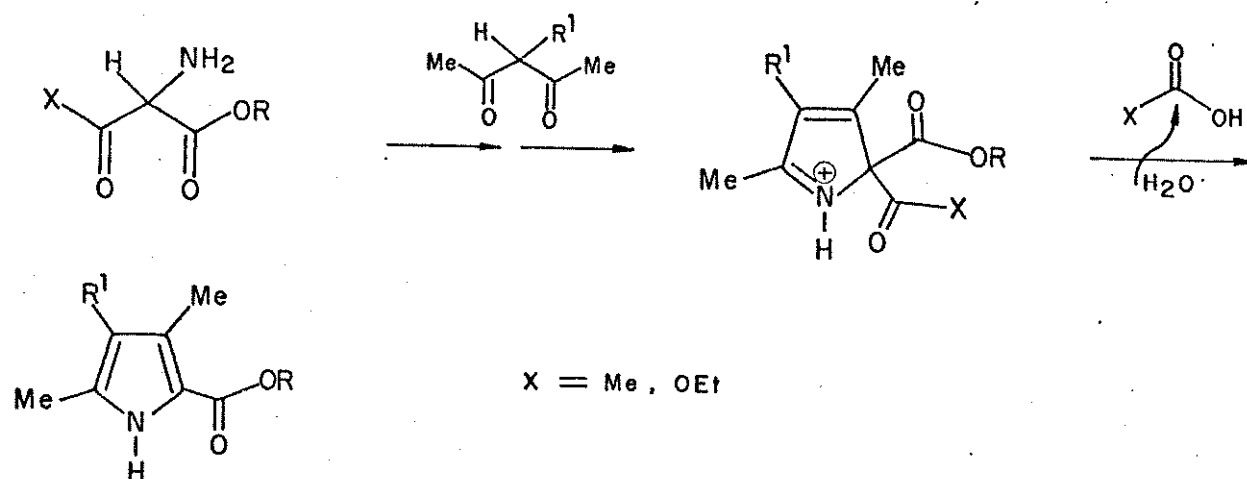


Figura 35 : Eliminação de Grupos COR na Formação de 2-Carboalcoxi Pirróis.

Recentemente, Paine e colaboradores,⁵⁴ através do uso de β -dicetonas cíclicas nestas reações, mantiveram estes grupos ligados à estrutura dos pirróis formados (figura 36).

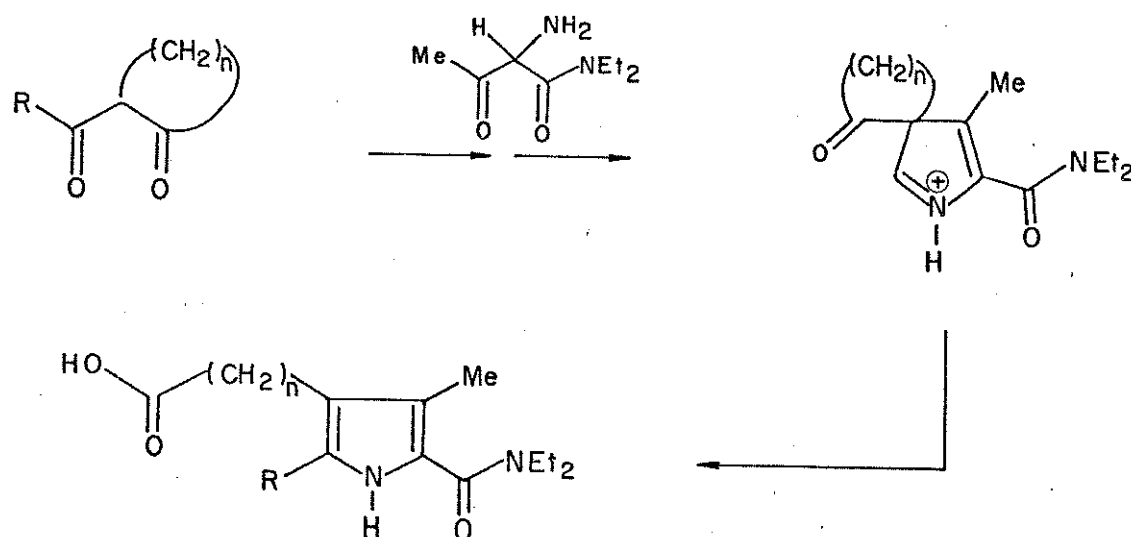
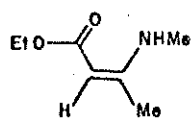
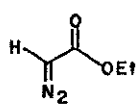
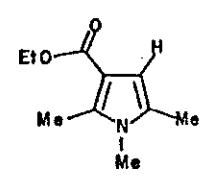
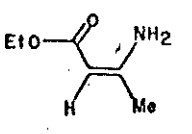
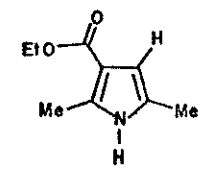
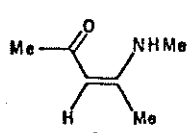
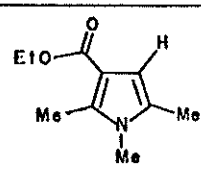
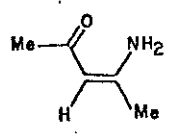
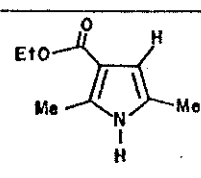
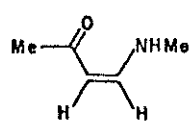
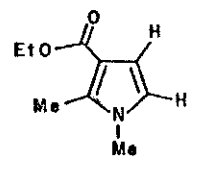
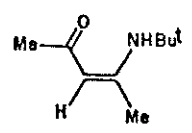
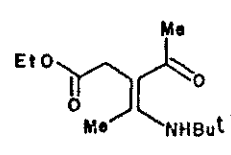
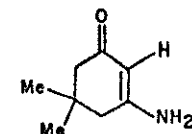
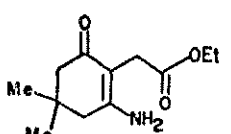


Figura 36 : Exemplo da Permanência do Grupo COR Ligado a Estrutura dos Pirróis Formados em Reações Envolvendo Oxiimino Amidas e β -Dicetonas Cíclicas.

Apesar dos exemplos verificados na literatura, não nos foi possível sugerir a formação de intermediários análogos e que poderiam explicar a eliminação dos grupos COR verificada nas reações por nós estudadas. Isto, aliado ao fato de não ter sido possível também esclarecer de que maneira o fragmento C^2 -Me é incorporado a estrutura dos pirróis, nos impossibilitou a elaboração de um mecanismo aceitável para estas reações, embora tenhamos possivelmente elucidado a procedência dos fragmentos que compoem a estrutura destes pirróis, como foi discutido anteriormente.

Um resumo geral dos resultados obtidos nas reações do diazoacetato de Etila (11) com enaminonas é apresentado na Tabela 20.

Tabela 20 : Resumo Geral dos Resultados Obtidos nas Reações do Diazoéster 11 com Enaminonas.

Enaminona	Diazoéster	Produto (Rendimento) ^a
 <p>2 g</p>	 <p>11</p>	 <p>31 (25)</p>
 <p>2 f</p>	11	 <p>32 (36)</p>
 <p>2 b</p>	11	 <p>31 (50)</p>
 <p>2 a</p>	11	 <p>32 (25)</p>
 <p>33</p>	11	 <p>35 (25)</p>
 <p>2 c</p>	11	 <p>37 (45)</p>
 <p>6 a</p>	11	 <p>36 (18)</p>

^a mg de produto por mmol de Enaminona utilizado.

CAPÍTULO 8

PARTE EXPERIMENTAL

8.1- Informações Gerais

8.1.1- Reagentes e Métodos

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

Nas separações cromatográficas realizadas em coluna foi utilizada alumina neutra em quantidade em torno de vinte vezes maior do que a mistura inicial e utilizados como eluentes misturas de hexano, cloreto de metileno e metanol, iniciando com uma mistura de cloreto de metileno/hexano 1:5 e com aumento sucessivo da polaridade até cloreto de metileno/metanol 5:1. Nestas condições, o catalisador $\text{Cu}(\text{acac})_2$ ficou retido na alumina. As enaminonas cíclicas 6 recuperadas eluíram com cloreto de metileno/metanol 100:5 e os produtos de decomposição das -diazocetonas, nas reações catalisadas ou não, eluíram com cloreto de metileno/hexano entre 1:5 e 5:1.

Nas separações cromatográficas realizadas em camada delgada (CCD) foi utilizado gel de sílica PF₂₅₄ (Merck) distribuído sobre placas de vidro de 20X5 cm, eluente clorofórmio e reveladas com lâmpada ultravioleta (254 nm) e/ou por pirólise com solução de ácido sulfúrico/metanol 1:1.

Todos os produtos sólidos obtidos, quando não especificado, foram recristalizados com cloreto de metileno e hexano.

8.1.2-Aparelhos

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

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

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) foram obtidos em aparelho Varian modelo T-60 ou XL-100 ou Bruker modelo AW-80. Os solventes utilizados são especificados caso a caso. Os deslocamentos químicos são fornecidos em unidades ppm, e as constantes de acoplamento (J) em Hertz.

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

Os espectros de energia cinética de íons já analisados por massa (MIKES) foram obtidos a 70 eV, voltagem de aceleração de 3 KV e voltagem inicial do analisador eletrostático entre 506-7 V. A massa do íon produto foi calculada pela relação $m_2 = m_1 \cdot E_2 / E_1$, onde m_2 = massa do íon produto, m_1 = massa do íon precursor, E_1 = voltagem do analisador eletrostático para o íon precursor e E_2 = mesma voltagem para o íon produto.

As análises elementares foram realizadas pelo laboratório do centro de pesquisas - setor análise da Rhodia s/a - Paulínia.

8.2-PREPARAÇÃO DAS ENAMINONAS

As enaminonas acíclicas 2 foram preparadas de acordo com os procedimentos descritos em nosso trabalho anterior.^{13a}

8.2.1-Preparação da 4-(Metil-Amino)-3-Buteno-2-ona (33).⁵⁵

8.2.1.1-Preparação do Sal de Sódio do Aceto-Acetaldeído^{55a,b}

Formiato de etila recém destilado (20 ml ; 0.248 mol) e acetona recém destilada (18 ml ; 0.245 mol) foram lentamente adicionados sobre sódio metálico (5,5 g) em benzeno seco (80 ml) com agitação manual. O sólido gelatinoso formado foi filtrado a vácuo e seco em estufa a 70-80 °C por 30 minutos e em seguida pulverizado sob atmosfera anidra (corrente de nitrogênio). Foi obtido um sólido bege claro higroscópico (20 g ; 76% de rendimento).

8.2.1.2-Preparação do Hidrocloreto de Metil-Amina.

Uma solução aquosa a 40% de metil-amina (10 ml) foi neutralizada com ácido clorídrico concentrado sob banho de gelo e sal. Após evaporação da água, o sólido branco obtido foi seco em estufa a 50-60 °C por 1 hora (6.1 g ; 70% de rendimento).

8.2.1.3-Preparação da Enaminona.^{55c}

O sal de sódio do aceto-acetaldeído (6.8 g ; 63 mmol), hidrocloreto de metil-amina (4.1 g ; 61 mmol) e sulfato de sódio anidro (8.0 g) foram agitados em CH_2Cl_2 (60 ml) por 20 horas. Após filtração e evaporação do solvente, o óleo obtido foi destilado a vácuo, sendo obtido um óleo amarelo claro (2.8 g ; 46% de rendimento).

p.e. = 60-4 °C / 3 mmHg (lit. ^{55c} 92-3 °C / 9 mmHg).

8.2.2-Preparação da 3-Amino-5,5-Dimetil-2-Ciclohexenona (6a). ⁵⁶

À uma solução de 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (5,8 g ; 41,5 mmol) em benzeno (40 ml) sob refluxo foi borbulhada amônia por 3 horas. A água formada foi removida continuamente em um coletor Dean-Stark. Após evaporação do solvente, o produto obtido foi dissolvido em cloreto de metileno (250 ml) a quente. Após separação da parte insolúvel, a solução foi concentrada e em seguida resfriada, ocorrendo a cristalização de um sólido amarelo claro (2,8 g ; 49% de rendimento).

p.f. = 164-5 °C (lit. ⁵⁶ 164-5 °C)

8.2.3-Preparação da 3-Amino-2-Ciclohexenona (6b). ⁵⁷

À uma suspensão de 1,3-ciclohexanodiona (5,0 g ; 44,6 mmol) em benzeno (50 ml) sob refluxo foi borbulhado amônia por 4 horas. A água formada foi recolhida continuamente em um coletor Dean-Stark. O óleo vermelho obtido foi lavado com benzeno quente (3 X 50 ml) e em seguida dissolvido em clorofórmio quente. Após resfriamento

da solução e adição de hexano, ocorreu a formação de um sólido marron, que após sucessivas recristalizações em clorofórmio quente/hexano forneceu 1,40 g de um sólido amarelo (28% de rendimento).

p. f. = 116-8°C (lit.⁵⁷ 118-9°C)

8.2.4-Preparação da 3-Amino-2-Ciclopentenona (6c).

A preparação desta enamionona foi realizada pelo método descrito na literatura (A)⁵⁸ e através de uma adaptação do método geral utilizado para as enamiononas cíclicas (B).^{1a}

8.2.4.1-Preparação da 3-Etoxi-2-Ciclopentenona.

1,3-ciclopentanodiona (1,00 g ; 10 mmol) e ácido *p*-tolueno sulfônico (35 mg) foram dissolvidos em benzeno (8 ml) e etanol absoluto (1,5 ml). A solução foi refluxada por 13 horas e a água formada foi recolhida continuamente em um coletor Dean-Stark. Após neutralização com solução de NaHCO₃ a 5% (10 ml), a fase orgânica foi tratada com Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado, sendo obtido um óleo incolor (0,89 g; 69% de rendimento).

RMN ¹H (CCl₄/TMS) : 1.42(3H,t,J=7Hz) ; 2.2-2.7(4H,m);
4.05(2H,q,J=7Hz); 5.20(1H,s).

8.2.4.2-Método A

3-etoxi-2-ciclopentenona (0,89g ; 7,06 mmol) foi dissolvida em etanol saturado com amônia (10 ml) à uma temperatura de -15 °C. Esta solução foi transferida para uma autoclave (resfriada a -20 °C) e aquecida a 130 °C por 18 horas. Após evaporação do solvente, o produto obtido foi recristalizado em CH₂Cl₂/hexano, sendo obtido um sólido bêge (0,320 g ; 47% de rendimento).

p.f. = 195-200 °C dec. (lit.⁵⁸ 235-7 °C)

RMN ¹H (DMSO d₆) : 2.0-2.6(4H,m) ; 4.8(1H,s); 7.0- 7.6
(1H,l).

IV (KBr): 3210, 3110, 1690, 1630, 1550.

8.2.4.3-Método B

À uma suspensão de 1,3-ciclopentanodiona (1,5 g ; 1,53 mmol) em benzeno (50 ml) sob refluxo foi borbulhada amônia por 4 horas. A água formada foi removida continuamente em um coletor Dean-Stark. Após evaporação do solvente, o produto obtido foi recristalizado com CH₂Cl₂/hexano, sendo obtido um sólido bêge (0,500g ; 33% de rendimento).

p.f. = 195-200 °C dec.

8.2.5-Preparação da 5,5-Dimetil-3-Metil-Amino-2-Ciclohexenona (6d).-

5,5-Dimetil-1,3-Ciclohexanodiona(2,5 g ; 17,9 mmol) foi dissolvida em benzeno (5 ml) saturado com metil-amina (por extração de uma solução aquosa a 40% da amina). A solução foi refluxada por 6

horas, sendo a água formada removida continuamente através de um coletor Dean-Stark. Após este período, foi adicionado mais benzeno saturado com metil-amina (5 ml) e o refluxo mantido por mais 3 horas. Com o resfriamento da solução, ocorreu a cristalização do produto, que foi filtrado e recristalizado com CH_2Cl_2 /hexano. Foi obtido um sólido bêge claro (1,61 g ; 59% de rendimento).

p. f. = 150-2 °C (lit.⁵⁹ 152-3 °C)

8.2.6-Preparação da 5,5-Dimetil-3-N-Pirrolidinil-2-Ciclohexenona(6e)⁶⁰

Uma solução de 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (5,0 g ; 35,7 mmol) e pirrolidina (3,4 ml ; 44,4 mmol) em benzeno (75 ml) foi refluxada por 2 horas. A água formada foi removida continuamente através de um coletor Dean-Stark. Após evaporação do solvente, o produto obtido foi recristalizado com CH_2Cl_2 /hexano, sendo obtido um sólido bêge (3,7 g ; 54% de rendimento).

p. f. = 134-6 °C (lit.⁶⁰ 131-3 °C)

8.2.7-Preparação da 3-Benzil-Amino-5,5-Dimetil-3-Ciclohexenona (6f)⁶¹

Uma solução de 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (1,4 g ; 10 mmol) e benzil-amina (2,3 ml ; 21 mmol) em benzeno (30 ml) foi refluxada por 48 horas. A água formada foi removida continuamente em um coletor Dean-Stark. Após evaporação do solvente, o produto bruto foi recristalizado em CH_2Cl_2 /hexano, sendo obtido um sólido amarelo (1,7 g ; 75% de rendimento).

p. f. = 129-31 °C (lit.⁶¹ 130-1 °C)

8.3-PREPARAÇÃO DAS α -DIAZOCETONAS

8.3.1-Preparação da Diazo-Difenil-Etanona (1).⁶²

Monotosilhidrazona de benzila^a (6,1 g ; 16 mmol) foi dissolvida em CH₂Cl₂ (300 ml) e a esta solução foi adicionada alumina básica (170 g). A suspensão formada foi agitada por 4 horas,^b quando uma C.C.D. (Rf hidrazona = 0.5 , Rf diazo = 0.6) indicou que a reação havia se completado. A solução foi decantada e a alumina lavada com CH₂Cl₂ (2 X 200 ml). O solvente foi evaporado e o óleo laranja obtido purificado por cromatografia em coluna (eluente : CH₂Cl₂/hexano 1:1). As frações laranjas foram juntadas e o solvente evaporado até 1/4 do volume. Com adição de hexano e resfriamento da solução, houve a cristalização de um sólido laranja (2,0 g ; 56% de rendimento), que foi mantido sob refrigeração.

p.f. = 81-2°C (lit.⁶² 79°C)

IV (KBr) : 2080, 1640.

8.3.2-Preparação da 1-Diazo-1-Fenil-2-Propanona (7).

Esta α -diazocetona foi preparada por dois métodos. O método A utiliza uma base forte (etóxido de sódio) em meio anidro (etanol), enquanto que o método B utiliza como base NaOH aquoso e catalisador de transferência de fase.

^aA monotosilhidrazona de benzila foi preparada segundo o procedimento descrito em nosso trabalho anterior.^{13a} ^bFoi notado que o tempo de reação varia muito com a alumina utilizada, tornando-se necessário o acompanhamento da reação por C.C.D.

8.3.2.1-Preparação da Tosilazida.⁶³

Cloreto de *p*-tolueno-sulfonila (20,6 g ; 108 mmol) foi dissolvido em etanol anidro (120 ml) e a esta solução foi adicionada lentamente uma solução de NaN₃ (8,73 g ; 134 mmol) em água (25 ml). A solução resultante foi então vertida sobre uma solução de NaCl saturada e deixada em repouso por 30 minutos. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e tratada com sulfato de sódio anidro, sendo obtido um óleo incolor (15,1 g ; 71 % de rendimento).

RMN ¹H (CCl₄/TMS) : 2.43 (3H,s) ; 7.3(2H) e 7.75(2H, sistema AA' XX').

8.3.2.2-Método A⁶⁴

Sódio (1,1 g) foi dissolvido em etanol anidro (20 ml) à temperatura de 0°C e a esta solução foi adicionado lentamente uma solução de 1-fenil-2-propanona⁶⁵ (3,7 g ; 28 mmol) em etanol anidro (5 ml), mantendo a temperatura da mistura inferior a 0 °C. A solução resultante foi então adicionada à uma solução de tosilazida (5,7 g ; 29 mmol) em etanol anidro (10 ml), mantendo a temperatura da mistura inferior a -10 °C. A agitação foi mantida por mais 15 minutos e a solução vertida em água destilada (150 ml). Após extração com éter etílico (2 X 100 ml), tratamento com sulfato de sódio anidro e evaporação do solvente, foi obtido um óleo laranja. Após dissolução do óleo em CH₂Cl₂/hexano 1:10 e resfriamento da solução, ocorreu a cristalização de um sólido laranja (1,8 g ; 40% de rendimento).

p.f. = 56-8°C (lit.⁶⁴ 59-60°C)

8.3.2.3-Método B⁶⁶

1-fenil-2-propanona (0,804 g ; 6,0 mmol), tosilazida (1,172 g ; 6,0 mmol) e iodeto de tetra-*n*-butil-amônio (54 mg) foram dissolvidos em benzeno (20 ml) e CH₂Cl₂^a (2 ml). A solução foi resfriada a 0°C, sendo adicionado então uma solução desoxigenada^b de NaOH 10M (1,2 ml). A agitação foi mantida por 15 horas à temperatura de 0 °C. Após este período, a solução foi vertida sobre água (25 ml), sendo a fase orgânica lavada com água (2 X 30 ml) com agitação suave.^c A fase orgânica foi então tratada com sulfato de sódio anidro e, após evaporação do solvente até 1/4 do volume, adição de hexano e resfriamento da solução, ocorreu a cristalização de um sólido laranja (450 mg ; 47% de rendimento).

p.f. = 57-8°C (lit.⁶⁴ 59-60°C)

RMN ¹H (CCl₄/TMS) : 2.3(3H,s); 7.05-7.45(5H,m).

8.3.3-Preparação da 1-Fenil-2-Diazo-1-Propanona (8).⁶⁷

8.3.3.1-Preparação da 2-Monotosilhidrazona de 1-Fenil-1,2-Propanodiona.

Tosilhidrazina (3,44 g ; 18,5 mmol) dissolvida em metanol (50 ml) foi lentamente adicionada (2 horas) à uma solução de 1-fenil-1,2-propanodiona (4,12g ; 27,8 mmol) em metanol (50 ml) resfriada em torno de 0°C. A agitação foi mantida por mais 2 horas à

^aA adição de CH₂Cl₂ foi feita para evitar a solidificação do benzeno à temperatura da reação (0°C).

^bBorbulhamento de nitrogênio por 20 minutos. ^cAgitação vigorosa provoca a formação de emulsão estável.

temperatura ambiente. Após evaporação do solvente a 1/3 do volume, ocorreu a cristalização do produto, que foi recristalizado em CH_2Cl_2 /hexano. Foi obtido um sólido branco (4,92 g ; 84% de rendimento).

p.f. = 163-4 °C (lit.⁶⁷ 162-4 °C)

8.3.3.2-Preparação da α -Diazocetona.

2-Monotosilhidrazona de 1-fenil-1,2-propanodiona (4,92 g ; 15,5 mmol) foi dissolvida em CH_2Cl_2 (300 ml) e a esta solução adicionada alumina básica (150 g). A suspensão foi agitada por 4 horas, quando uma C.C.D. (R_f hidrazona = zero, R_f diazo = 0,8) indicou que a reação havia se completado. O solvente foi decantado e a alumina lavada com CH_2Cl_2 (2 X 200 ml). O solvente foi evaporado, sendo obtido um óleo amarelo (1,40 g ; 56% de rendimento).

RMN ^1H (CDCl_3/TMS) : 2.1(3H,s); 7.2-7.7(5H,m).

8.3.4-Preparação da 3-Diazo-2-Butanona (9).⁶²

8.3.4.1-Preparação da Monotosilhidrazona de Diacetila.

Tosilhidrazina (10,8 g ; 58 mmol) dissolvida em metanol (80 ml) foi lentamente adicionada (2 horas) à diacetila (5,1 ml ; 58 mmol), sendo a temperatura mantida em torno de -10 °C. A agitação foi mantida por mais 2 horas à temperatura ambiente após o término da adição. Com o resfriamento da solução, ocorreu a formação de um sólido

branco (0,70 g ; p.f.=175-190 C), que foi descartado. Com a evaporação de metade do volume do solvente e resfriamento da solução, ocorreu a cristalização do produto, que foi recristalizado em CH₂Cl₂/hexano, sendo obtido um sólido branco (8,7 g ; 59% de rendimento).

p.f. = 134-6°C (lit.⁶² 135-6°C)

8.3.4.2-Preparação da α -Diazocetona.

Alumina básica (100 g) foi adicionada a uma solução de monotosilhidrazona de diacetila (2,5 g ; 10 mmol) em CH₂Cl₂ (150 ml). A suspensão foi agitada por uma hora, quando uma C.C.D. (Rf hidrazona = zero , Rf diazo = 0.15) indicou que a reação havia se completado. O solvente foi decantado e a alumina lavada com CH₂Cl₂ (2 X 60 ml). Após evaporação do solvente^a, foi obtido um óleo amarelo (0,80 g ; 81% de rendimento).

RMN ¹H (CCl₄/TMS) : 1.95(3H,s); 2.15(3H,s).

8.3.5-Preparação da 2-Diazo-1-Indanona (10).

8.3.5.1-Preparação do 1-Cloro-Indano.⁶⁸

Ácido clorídrico gasoso foi borbulhado em indeno recém destilado⁶⁹ (80 g ; 0,70 mol) à temperatura de 5-10 C até consumo

^aDevido a volatilidade da diazocetona, a evaporação do solvente foi realizada no evaporador rotativo com a temperatura do banho em torno de 10°C.

total do Indeno^a (22 horas). Após desgaseificação da mistura pela passagem de nitrogênio, o produto bruto foi destilado a vácuo, sendo obtido um óleo incolor (64 g ; 61% de rendimento).

p.e. = 85-95 °C / 7-8 mmHg (lit.⁶⁸ 90-103 °C / 15mmHg)

8.3.5.2-Preparação da 1-Indanona.⁶⁸

1-Cloro-indano (64 g ; 0,42 mol) foi adicionado lentamente a uma solução de anidrido crômico (80 g ; 0,80 mol), ácido acético glacial (80 ml) e água (80 ml), sendo a temperatura da mistura mantida em torno de 35-40 °C através de resfriamento externo. Após o término da adição, a agitação foi mantida por mais 15 minutos e a solução em seguida diluída com água (250 ml). O ácido presente foi neutralizado com NaHCO₃ sólido. O produto foi então extraído com CH₂Cl₂ (3 X 300 ml). Após evaporação do solvente, o produto bruto foi destilado a vácuo, sendo obtido um óleo amarelo claro (24 g ; 44% de rendimento), que cristalizou com resfriamento.

p.e. = 98-100 °C / 8 mmHg (lit.⁶⁹ 125-6 °C / 17 mmHg)

8.3.5.3-Preparação do *n*-Butil-Nitrito.⁷⁰

Nitrito de sódio (38 g ; 0,55 mmol) foi dissolvido em água (150 ml) e a solução resfriada em torno de 0 °C em um banho de gelo e sal. A esta solução foi então adicionada lentamente uma solução de *n*-butanol (47,5 ml ; 0,50 mol), ácido sulfúrico concentrado (14 ml)

^a0 consumo de Indeno foi acompanhado por RMN ¹H da mistura reacional.

e água (10 ml), sendo a temperatura da mistura mantida entre 0-2 °C. Após o término da adição, a fase orgânica foi lavada com água (2 X 50 ml) e com uma solução de NaHCO₃ (0,2 g) e NaCl (2,5 g) em água (50 ml) e em seguida tratada com sulfato de sódio anidro. Foi obtido um óleo incolor (36 g ; 70% de rendimento).

RMN ¹H (CCl₄/TMS) : 0.8-1.8(7H,m); 4.7(2H,t).

8.3.5.4-Preparação da 2-Oximino-1-Indanona (29).⁷¹

n-Butil-nitrito (1,5 ml ; 13 mmol) foi adicionado a uma solução de 1-indanona (3,1 g ; 24 mmol) em 2-metoxi-etanol (20 ml) e HCl concentrado (6 ml). Após a separação de um sólido, foi adicionado mais *n*-butil-nitrito (1,5 ml ; 13 mmol) e a agitação mantida por mais meia hora. A mistura foi então vertida sobre água e gelo (300 ml), ocorrendo a cristalização do produto, que foi filtrado e seco ao ar. Foi obtido um sólido bege (3,0 g ; 80% de rendimento).

p. f. = 190-200 °C (lit.⁷¹ 190-215 °C dec.)

8.3.5.5-Preparação da α -Diazocetona.⁷¹

2-Oximino-1-indanona (3,0 g ; 19 mmol) foi dissolvida em solução aquosa de NaOH 0,32 M (60 ml ; 0,80 g de NaOH) e a solução resfriada a 0-1 °C. A esta solução foi então adicionada uma solução de amônia 15 M (2,5 ml) e em seguida adicionada lentamente uma solução de hipoclorito de sódio 5% (2,5 ml). A agitação e o resfriamento foram mantidos por mais meia hora e a agitação mantida por mais duas horas à

temperatura ambiente. O sólido bêge escuro formado foi filtrado e sêco ao ar. Após purificação por cromatografia em coluna (eluente : CH_2Cl_2 /hexano 4:1) e cristalização em CH_2Cl_2 /hexano 1:5 com resfriamento, foi obtido um sólido amarelo (1,35 g ; 46% de rendimento).

p.f. = 88-9°C (lit.⁷¹ 86-8°C).

IV (KBr) : 2100, 1660.

8.3.6-Preparação do Diazoacetato de Etila (11).⁷²

Glicimato de etila hidroclorado⁷³ (5,5 g ; 40 mmol) foi dissolvido em água (10 ml) e a esta solução adicionado CH_2Cl_2 (25 ml). A mistura foi resfriada a -5°C e sobre esta solução adicionada lentamente uma solução de nitrito de sódio (3,26 g) em água (10 ml). Em seguida foi adicionada uma solução de H_2SO_4 5% (4 ml) lentamente, não permitindo que a temperatura da mistura fosse superior a 1°C, e a agitação mantida por mais 10 minutos após o término da adição. A fase orgânica foi lavada com solução de NaHCO_3 5% (30 ml) e em seguida tratada com sulfato de sódio anidro. Após evaporação do solvente, foi obtido um óleo amarelo (3,64 g ; 80% de rendimento).

IV (filme) : 2100, 1700.

RMN ^1H (CCl_4 /TMS) : 1.27(3H,t); 4.18(2H,q,); 4.67(1H,s).

8.4-PREPARAÇÃO DO PIRROL 25

8.4.1-Preparação do 1-Fenil-2-Nitro-Propeno.⁷⁴

Benzaldeído (1,06 g ; 1,016 ml ; 10 mmol), nitro-etano (0,75 g ; 0,72 ml ; 10 mmol) e 2 gotas de *n*-butil-amina foram dissolvidos em etanol anidro (2 ml) e a solução refluxada por 8 horas. O solvente foi evaporado e o produto cristalizado em CH₂Cl₂/Hexano 1:5 com resfriamento. Foi obtido um sólido branco (0,57 g ; 35% de rendimento).

p.f. = 55-60°C (lit.⁷⁴ 65°C).

8.4.2-Preparação do 3-Carboetoxi-4-Fenil-1,3,5-Trimetil-Pirrol (25).⁴⁷

Uma solução de 1-fenil-2-nitro-propeno (330 mg ; 2,0 mmol) em etanol anidro (3 ml) foi lentamente adicionada à uma solução do 3-(metil-amino)-2-butenato de etila (2g, 300 mg ; 2,1 mmol) em etanol anidro (1 ml). A agitação foi mantida por mais 6 horas após o término da adição. O solvente foi evaporado e o óleo amarelo resultante purificado por cromatografia em coluna (eluente CH₂Cl₂/hexano 1:1). Após evaporação do solvente, o óleo incolor obtido foi dissolvido em hexano e, com o resfriamento da solução, houve a cristalização de um sólido branco (445 mg ; 83% de rendimento).

p.f. = 53-5°C (lit.^{47a} 42°C).

IV (KBr) : 1690, 1535, 1285, 1175, 1065, 700.

RMN ^1H (CDCl_3/TMS) : 0.98(3H,t,J=7); 2.10(3H,s); 2.55
(3H,s) ; 3.48(3H,s); 4.04(2H,q,
J=7) ; 7.32(5H,s).

EM : Apêndice 1

8.5-REAÇÕES DAS ENAMINONAS CÍCLICAS 6 COM A DIAZO-DIFENIL-ETANONA 1 NA AUSÊNCIA DE CATALISADOR.

Procedimento Geral : A enaminona 6 (1.00 mmol) e a α -diazocetona 1 (1.00 mmol) foram dissolvidas em CH_2Cl_2 livre de etanol (50 ml) e a solução refluxada por 24 horas. Após evaporação do solvente, os produtos foram separados por cromatografia em coluna.

8.5.1-Reações com a 3-Amino-5,5-Dimetil-2-Ciclohexenona (6a). Obtenção da 3-(1,1-Difenil-Acetil-Amino)-5,5-Dimetil-2-Ciclohexenona (12a) e 3-Amino-2-(1,1-Difenil-Acetil)-5,5-Dimetil-2-Ciclohexenona (13a).

Foram obtidos dois sólidos brancos e recuperados 20% da enaminona de partida.

12a [243 mg , 73(91)% de rendimento]

Eluente : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:3 (CCD preparativa, $R_f=0.43$).

p.f. = 205-6 °C.

IV (KBr) : 3280, 3200, 3105, 3010, 2950, 1720, 1620, 1530, 1215, 1165, 1125, 750, 705.

RMN ^1H (CDCl_3/TMS) : 1.05(6H,s); 2.20(2H,s); 2.37(2H,s); 5.02(1H,s); 6.52(1H,s); 7.1(1H,l), 7.29(10H,s).

EM : Apêndice 1

AE ($\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_2$) : C 79.1(79.3)^a, H 7.0(7.0), N 3.9(4.2).

^aPorcentagens obtidas e requeridas (entre parênteses).

13a [21 mg , 6(8)% de rendimento]

Eluente : CH₂Cl₂/MeOH 100:3 (CCD preparativa, Rf=0.57).

p.f. = 191-3 °C.

IV (KBr) : 1630, 1580, 1490, 1190, 745, 705.

RMN ¹H (CDCl₃/TMS) : 0.98(6H,s); 2.25(2H,s); 2.38(2H,s);
5.8(1H,l); 6.80(1H,s); 7.25(10H,s);
11.0(1H,l).

EM : Apêndice 1

AE (C₂₂H₂₃NO₂) : C 79.0(79.3), H 6.8(7.0), N 4.0(4.2).

8.5.2-Reacção com a 3-Amino-2-Ciclohexenona (6b).

Obtenção da 3-(1,1-Difenil-Acetil-Amino)-2-Ciclohexenona (12b).

Foi obtido um sólido branco [162 mg , 53(96)% de rendimento) e recuperados 45% da enaminona de partida.

Eluente : CH₂Cl₂/MeOH 100:1

p.f. = 216-7 °C.

IV (KBr) : 3280, ,1705, 1620, 1510, 1220, 1185, 1135,
745, 705.

RMN ¹H (CDCl₃/TMS) : 1.7-2.7(6H,m); 5.07(1H,s); 5.85(1H,
1); 6.57(1H,s); 7.30(10H,s).

EM : Apêndice 1

AE (C₂₀H₁₉NO₂) : C 78.5(78.7); H 6.4(6.3); N 4.3(4.6).

8.5.3-Reação com 3-Amino-2-Ciclopentenona (6c).

Obtenção da 3-(1,1-Difenil-Acetil-Amino)-2-Ciclopentenona (12c).

Foi obtido um sólido branco [198 mg , 54(68)% de rendimento] e recuperados 20% da enaminona de partida.

Eluente : CH₂Cl₂/MeOH 100:2

p. f. = 216-7 °C.

IV (KBr) : 3240, 3180, 3080, 3000, 1710, 1665, 1605,
1520, 1180, 1140, 750, 705.

RMN ¹H (CDCl₃/2 gotas de CH₃OD/TMS) : 2.2-2.8 (4H,m) ;
5.08(1H,s); 6.35 (1H,s); 7.25(10H,s).

AE (C₁₉H₁₇NO₂) : C 78.5(78.3), H 6.1(5.9), N 4.9(4.8).

8.5.4-Reação com a 5,5-Dimetil-3-Metil-Amino-2-Ciclohexenona (6d).

Nenhum produto pode ser isolado e foram recuperados 90% da enaminona de partida.

8.5.5-Reação com a 5,5-Dimetil-3-N-Pirrolidinil-2-Ciclohexenona (6e).

Nenhum produto pode ser isolado e foram recuperados aproximadamente toda a enaminona de partida.

8.6 - REAÇÕES DAS ENAMINONAS ACÍCLICAS 2 E CÍCLICAS 6 COM AS
 α -DIAZOCETONAS 1, 7, 8, 9 NA PRESENÇA DE $\text{Cu}(\text{acac})_2$.

Procedimento Geral : Uma solução da α -diazocetona (1,50 mmol) em CH_2Cl_2 livre de etanol (5ml) foi lentamente adicionada a uma solução sob refluxo da enaminona (1,00 mmol) e $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (0,30 mmol) em CH_2Cl_2 livre de etanol [40 ml (200 ml para 6d)]. O refluxo foi mantido por mais 24 horas nas reações com a α -diazocetona 1 e 48 horas nas reações com as outras α -diazocetonas. Após evaporação do solvente, os produtos foram separados por cromatografia em coluna.

8.6.1-Reações com a Diazo-Difenil-Etanona (1).

8.6.1.1-Reação com a 4-Amino-3-Penteno-2-ona(2a).

Obtenção do 3-Acetil-4,5-Difenil-2-Metil-Pirrol (14a).

Foi obtido um sólido branco (58 mg ; 21% de rendimento).

Eluente : CH_2Cl_2 /hexano 4:1

p.f. = 170-1 °C (lit.⁷⁵ 167-170 °C)

IV (KBr) : 3180, 1635, 1450, 1190, 700.

RMN ^1H (CDCl_3 /TMS) : 1.85(3H,s), 2.55(3H,s), 7.10(5H,s),
 7.30(5H,s); 8.8(1H,l).

EM : Apêndice 1

8.6.1.2-Reação com 4-(Metil-Amino)-3-Penteno-2-ona (2b). Obtenção do 3-Acetil-4,5-Difenil-1,2-Dimetil-Pirrol (14b).

Foi obtido um sólido branco (107 mg , 37% de rendimento).

Eluente : CH₂Cl₂/hexano 3:7

p.f. = 131-2 °C

IV (KBr) : 1640, 1505, 1390, 1150, 950, 760, 705.

RMN ¹H (CDCl₃/TMS) : 1.92(3H,s), 2.58(3H,s), 3.43(3H,s),
7.18(10H,m).

EM : Apêndice 1

AE (C₂₀H₁₉NO) : C 82.8(83.0), H 6.8(6.6), N 4.6(4.8)

8.6.1.3-Reação com 3-Amino-2-Butenoato de Etila (2f). Obtenção do 3-Carboetoxi-4,5-Difenil-2-Metil-Pirrol (14c).

Foi obtido um sólido branco (43 mg , 14% de rendimento).

Eluente : CH₂Cl₂/hexano 4:1

p.f. = 204-5 °C (lit.⁷⁶ 203-4 °C).

IV (KBr) : 3310, 1675, 1190, 1105, 700.

RMN ¹H (CDCl₃/TMS) : 1.00(3H,t,J=7 Hz), 2.58(3H,s); 4.03
(2H,q,J=7 Hz), 7.12(5H,s); 7.23(5H,
s), 8.35(1H,l).

EM : Apêndice 1

8.6.1.4-Reação com 3-(Metil-Amino)-2-Butenoato de Etila (2g). Obtenção do 3-Carboetoxi-4,5-Difenil-1,2-Dimetil-Pirrol (14d).

Foi obtido um sólido branco (265 mg, 71% de rendimento)

Eluente : CH₂Cl₂/hexano 1:4

p.f. = 118-20 °C (lit.⁷⁷ 116.5-117.5 °C).

IV (KBr) : 1675, 1285, 1225, 1170, 1060, 705.

RMN ¹H (CCl₄/TMS) : 0.92(3H,t,J=7 Hz); 2.60(3H,s); 3.42
(3H,s); 3.93(2H,q,J=7 Hz); 6.9-7.3
(5H,m); 7.05(5H,s).

EM : Apendice 1

8.6.1.5-Reação com a 3-Amino-5,5-Dimetil-2-Ciclohexenona (6a). Obtenção do 3-(2-Oxo-1,2-Difenil-Etil-Amino)-5,5-Dimetil-2-Ciclohexenona (15a).

Foi obtido um sólido branco (303 mg , 91% de rendimento).

Eluente : CH₂Cl₂

p.f. = 184-6 °C.

IV (KBr) : 3360, 1675, 1610, 1575, 1510, 1250,700.

RMN ¹H (CDCl₃/TMS) : 1.02(3H,s); 1.08(3H,s); 2.13(2H,s);
2.30(2H,s); 5.18(1H,s) ; 5.9-6.3
(2H, m; D₂O , 6.00 ,1H,s); 7.2-7.6
(8H,m) ;7.9-8.1(2H, m).

EM : Apêndice 1

AE (C₂₂H₂₃NO₂): C 79.0(79.3), H 7.0(7.0), N 3.9(4.2).

8.6.1.6-Reação com a 3-Amino-2-Ciclohexenona (6b).

Obtenção do 3-(2-Oxo-1,2-Difenil-Etil-Amino)-2-Ciclohexenona (15b) e 2,3-Difenil-1,5,6,7-Tetrahydro-4H-Indol-4-ona (16b).

Foram obtidos dois sólidos brancos.

15b (247 mg , 81% de rendimento).

Eluente : CH₂Cl₂/MeOH 100:1

p.f. = 193-5 °C.

IV (KBr) : 3390, 1675, 1625, 1590, 1260, 1195,705.

RMN ¹H (CDCl₃/TMS) : 1.7-2.6(6H,m); 5.23(1H,s); 5.9-6.4(2H,m;D₂O,5.98,1H,s); 7.1-7.6(8H,m), 7.8-8.1(2H,m).

EM : Apêndice 1

AE (C₂₀H₁₉NO₂): C 78.4(78.7),H 6.4(6.3),N4.3(4.6).

16b (9 mg , 3% de rendimento).

Eluente : CH₂Cl₂

p.f. = 295-300 °C dec. (lit.⁷⁸ 308-10 °C).

IV (KBr) : 3300, 1630, 1600, 1480, 1470, 1430,700.

RMN ¹H (TFA/TMS) : 2.2-2.7(2H,m); 2.9-3.4(4H,m), 7.37(5H,s), 7.50(5H,s).

EM : Apêndice 1

8.6.1.7-Reação com 3-Amino-2-Ciclopentenona (6c).

Obtenção do 3-(2-Oxo-1,2-Difenil-Etil-Amino)-2-Ciclohexenona (15c).

Foi obtido um sólido branco (93 mg ,32% de rendimento).

Eluente : CH₂Cl₂/MeOH 100:2

p.f. = 160-2 °C.

IV (KBr) : 1690, 1650, 1565, 1250, 1205, 700.

RMN ¹H (CDCl₃/TMS) : 2.2-2.8(4H,m), 5.15(1H,s), 5.93
(1H,d,J=6 Hz: D₂O,1H,s), 6.7
(1H,l), 7.1-7.6(8H,m), 7.8-8.1
(2H,m).

EM : Apêndice 1

AE (C₁₉H₁₇NO₂): C 78.4(78.3), H 6.0(5.9), N 4.5(4.8)

8.6.1.8-Reação com a 3-(Metil-Amino)-5,5-Dimetil-2-Ciclohexenona (6d). Obtenção do 2,3-Difenil-1,6,6-Trimetil-1,5,6,7-Tetrahydro-4-H-Indol-4-ona (16d).

Foi obtido um sólido branco e recuperado 28% da enaminona de partida.

Eluente : CH₂Cl₂/hexano 3:2

p.f. = 221-2 °C.

IV (KBr) : 1650, 1505, 1485, 1465, 1445, 1415, 1370, 755,
705.

RMN ¹H (CDCl₃/TMS) : 1.22(6H,s); 2.38(2H,s); 2.70(2H,s);
3.37(3H,s); 6.9-7.4(10H,m).

EM : Apêndice 1

AE (C₂₃H₂₃NO): C 83.5(83.8), H 7.2(7.1), N 4.0(4.2).

8.6.2-Reações com a 1-Diazo-1-Fenil-2-Propanona (7).

8.6.2.1-Reação com a 3-Amino-5,5-Dimetil-2-Ciclohexenona (6a). Obtenção do 3-(2-Oxo-1-Fenil-Propil-Amino)-5,5-Dimetil-2-Ciclohexenona (17a) e 2-Fenil-3,6,6-Trimetil-1,5,6,7-Tetrahydro-4H-Indol-4-ona (18a).

Foi obtido um óleo, que não pode ser purificado adequadamente (17a) e um sólido branco (18a).

17a (68 mg , 25% de rendimento).

Eluente : CH₂Cl₂/MeOH 100:1

RMN ¹H (CDCl₃/TMS) : 0.95(3H,s) ; 1.00(3H,s); 2.05(2H,s1); 2.08(3H,s); 2.25(2H,s1); 4.88(1H,s); 4.98(1H,d,J=5 Hz); 6.1(1H,1); 7.25(5H,s).

EM (Apêndice 1)

18a (13 mg , 5% de rendimento).

Eluente : CH₂Cl₂

p.f. = 238-40 °C.

IV (KBr) : 3150, 1630, 1475, 1140, 1070, 770, 705.

RMN ¹H (CDCl₃/TMS) : 1.12(6H,s); 2.35(2H,s); 2.45(3H,s); 2.68(2H,s); 7.2-7.4(5H,m); 8.3(1H,1)

EM : Apêndice 1

AE (C₁₇H₁₉NO): C 80.3(80.6), H 7.5(7.6), N 5.2(5.5).

8.6.2.2-Reação com 3-Amino-2-Ciclohexenona (6b).

Obtenção do 3-(2-Oxo-1-Fenil-Propil-Amino)-2-Ciclohexenona(17b) e 2-Fenil-3-Metil-1,5,6,7-Tetrahidro-4H-Indol-4-ona (18b).

Foi obtido um óleo (17b) e um sólido branco (18b).

17b (134 mg , 55% de rendimento).

Eluente : CH₂Cl₂/MeOH 100:1

IV (filme) : 1715, 1575, 1255, 1185, 740, 700.

RMN ¹H (CDCl₃/TMS) : 1.7-2.5(6H,m); 2.08(3H,s); 4.93
(1H,s); 4.98(1H,d,J=5 Hz); 6.1
(1H,l); 7.35(5H,s).

EM : Apêndice 1

AE (C₁₅H₁₇NO₂): C 73.9(74.1), H 6.9(7.0), N 5.4(5.8)

18b (25 mg , 11% de rendimento).

Eluente : CH₂Cl₂/MeOH 100:1

p.f. = 204-5 °C (lit.⁷⁶ 195 °C).

IV (KBr) : 3200, 1625, 1485, 765, 700.

RMN ¹H (CDCl₃/TMS): 1.8-3.0(6H,m); 2.45(3H,s); 7.2- 7.5
(5H,m); 8.6(1H,l).

EM : Apêndice 1

8.6.2.3-Reação com 3-Amino-2-Ciclopentenona (6c).

Obtenção do 3-(2-Oxo-1-Fenil-Propil-Amino)-2-Ciclopentenona (17c).

Foi obtido um sólido branco (160 mg , 70% de rendimento).

Eluente : CH₂Cl₂/MeOH 100:1

p.f. = 153-5 °C.

IV (KBr) : 3230, 1725, 1640, 1560, 1210, 1100,705.

RMN ¹H (CDCl₃/TMS) : 2.1-2.8(4H,m); 2.13(3H,s); 4.85(1H,s) ; 5.00(1H,d,J=5 Hz); 6.7(1H,l); 7.32(5H,s).

EM : Apêndice 1

AE (C₁₄H₁₅NO₂): C 73.0(73.3), H 6.4(6.6), N 5.8(6.1)

8.6.2.4-Reação com 3-(Metil-Amino)-2-Butenoato de Etila (2a). Obtenção do 3-Carboetoxi-5-Fenil-1,2,4-Trimetil-Pirrol (24) e 3-Carboetoxi-4-Fenil-1,2,5-Trimetil-Pirrol (25).

Foi obtido um óleo (163 mg, 95% de rendimento, eluente CH₂Cl₂/hexano 2:3) que, por integração no espectro de RMN ¹H mostrou ser uma mistura dos Pirróis 24 e 25, na proporção de 1:7. O Pirrol 25 (dados físicos idênticos aos descritos no item 8.4.2) foi obtido puro por cristalização em hexano frio.

8.6.3-Reações com a 2-Diazo-1-Fenil-1-Propanona (8).

8.6.3.1-Reação com a 3-Amino-5,5-Dimetil-2-Ciclohexenona (6a). Obtenção do 3-(2-Oxo-2-Fenil-1-Metil-Etil-Amino)-5,5-Dimetil-2-Ciclohexenona (19a).

Foi obtido um sólido branco [160 mg , 59(86)% de rendimento] e recuperados 32% da enaminona de partida.

Eluente : CH₂Cl₂/MeOH 100:1

p.f. = 163-5 °C.

IV (KBr) : 3260, 1690, 1550, 1450, 1270, 1150, 705.

RMN ¹H (CDCl₃/TMS) : 1.06(3H,s); 1.08(3H,s); 1.48(3H,d,
J=7 Hz); 2.20(2H,s1); 2.28(2H,s1);
5.13(1H,q1,J=7Hz); 5.18(1H,s) ; 5.8
(1H,l), 7.2-7.7(3H,m), 7.8-8.1(2,m).

EM : Apêndice 1

AE (C₁₇H₂₁NO₂): C 75.3(75.3), H 8.0(7.8), N 4.9(5.2)

8.6.3.2-Reação com 3-Amino-2-Ciclohexenona (6b).

Obtenção do 3-(2-Oxo-2-Fenil-1-Etil-Amino)-2-Ciclohexenona(19b) e
3-Fenil- 2-Metil-1,5,6,7-Tetrahydro-4H-Indol-4-ona (20b).

Foram obtidos dois sólidos brancos e recuperados 45% da enaminona de partida.

19b [131 mg , 54(98)% de rendimento].

Eluente : CH₂Cl₂/MeOH 100:2

p.f. = 153-5 °C.

IV (KBr) : 3360, 1680, 1620, 1580, 1515, 705.

RMN ¹H (CDCl₃/TMS) : 1.47(3H,d,J=7 Hz); 1.8-2.6(6H,m);
5.00(1H,q1,J=7 Hz) ; 5.22(1H,s);
5.8(1H,l); 7.2-7.7(3H,m); 7.8-8.1
(2H,m).

EM : Apêndice 1

AE (C₁₅H₁₇NO₂): C 74.2(74.1), H 7.0(7.0), N 5.6(5.8)

20b (5 mg , 2(3)% de rendimento).

Eluente : CH₂Cl₂/hexano 4:1

p.f. = 261-2 °C (lit.⁷⁸ 257 °C).

IV (KBr) : 3305, 1630, 1470, 765, 705.

RMN ¹H (CDCl₃/2 gotas de TFA/TMS) : 1.8-3.0(6H,m); 2.12
(3H,s), 7.28(5H,s).

EM : Apêndice 1

8.6.3.3-Reação com a 3-Amino-2-Ciclopentenona (6c).

Foi recuperado 60% da enaminona de partida e nenhum produto foi isolado.

8.6.3.4-Reação com 3-(Metil-Amino)-2-Butenoato de Etila (2a). Obtenção do 3-Carboetoxi-5-Fenil-1,2,4-Trimetil-Pirrol(24).

Foi obtido um sólido branco (95 mg , 37% de rendimento), que cristalizou em repouso na ausência de solvente. Não cristalizou em hexano frio.

Eluente : CH₂Cl₂/hexano 2:3

p.f. = 67-9 °C.

IV (KBr) : 1685, 1525, 1260, 1155, 1080, 765, 700.

RMN ^1H (CDCl_3/TMS) : 1.36(3H,t,J=7 Hz); 2.18(3H,s); 2.59
(3H,s); 3.34(3H,s) ; 4.31 (2H ,q
J=7Hz) ; 7.1-7.6(5H,m).

EM : Apêndice 1

AE($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2$): C 74.4(74.7), H 7.2(7.4), N 5.3(5.4).

8.6.4-Reações com a 3-Diazo-2-Butanona (9).

8.6.4.1-Reação com o 3-(Metil-Amino)-2-Butenoato de Etila (2g). Obtenção do 3-Carboetoxi-1,2,4,5-Tetrametil-Pirrol (21).

Foi obtido um sólido branco (45 mg , 23% de rendimento).

Eluente : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexano}$ 1:1

p. f. = 73-4 °C (lit.⁷⁹ 71-72.5 °C).

IV (KBr) : 1680, 1520, 1400, 1255, 1100, 1055, 775.

RMN ^1H (CCl_4/TMS) : 1.30(3H,t,J=7 Hz); 2.07(6H,s);
2.42(3H,s); 3.33(3H,s); 4.17(2H,
q,J=7 Hz).

EM : Apêndice 1.

8.6.4.2-Reação com 3-Amino-5,5-Dimetil-2-Ciclohexenona (6a). Obtenção do 3-(2-Oxo-1-Metil-Propil-Amino)-5,5-Dimetil-2-Ciclohexenona (22) e do 2,3,6,6-Tetrametil-1,5,6,7-Tetrahydro-4H-Indol-4-ona (23).

Foram obtidos dois sólidos brancos e recuperados 26% da enaminona de partida.

22 [66 mg , 32(40)% de rendimento].

Eluente : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:1

p. f. = 157-8 °C.

IV (KBr) : 3240, 1715, 1580, 1535, 1270, 1250, 1150

RMN ^1H (CDCl_3/TMS) : 1.05(6H,s); 1.4(3H,d,J=6 Hz); 2.15
(2H,s); 2.2(2H,s); 2.25(3H,s); 4.1
(1H,q1); 5.0(1H,s); 5.35 (1H,l).

EM : Apêndice 1

23 [5 mg , 2(3)% de rendimento].

p. f. = 233-4 °C (lit.⁸⁰ 231-2 °C).

IV (KBr) : 3240, 1625, 1470.

RMN ^1H (CDCl_3/TMS): 1.1(6H,s); 2.1(3H,s); 2.2(3H,s); 2.3
(2H,s); 2.6(2H,s); 8.05(1H,l)

EM : Apêndice 1

8.7-REAÇÕES DOS COMPOSTOS 15, 17, 19 e 22 COM KOH ETANÓLICO.

Procedimento Geral : A uma solução do composto (0.20 mmol) em etanol anidro (2 ml) foi adicionado KOH em pó (50 mg). Após 15 minutos de agitação, a mistura foi neutralizada com solução aquosa 20% de HCl e diluída em seguida com água destilada (30 ml). O sólido formado foi filtrado a vácuo e seco ao ar.

8.7.1-Reação com 15a. Obtenção do 2,3-Difenil-6,6-Dimetil-1,5,6,7-Tetrahydro-4H-Indol-4-ona (16a).

Foi obtido um sólido branco (95% de rendimento).

p.f. = 305-7 °C dec. (lit.⁸¹ 300 °C).

IV (KBr) : 3160, 1620, 1480, 1465, 700.

RMN ¹H (TFA/TMS) : 1.38(6H,s); 2.95(2H,s1); 3.08(2H,s1);
7.33(5H,s); 7.48(5H,s).

EM : Apêndice 1

8.7.2-Reação com 15b. Obtenção do Pirrol 16b.

Foi obtido um sólido branco (87% de rendimento). Dados físicos idênticos aos descritos no item 8.6.1.6.

8.7.3-Reação com 15c.

Foi obtida uma mistura oleosa polar, da qual nenhum produto pode ser isolado ou identificado.

8.7.4-Reação com 17a. Obtenção do Pirrol 18a.

Foi obtido um sólido branco (90% de rendimento). Dados físicos idênticos aos descritos no item 8.6.2.1.

8.7.5-Reação com 17b. Obtenção do Pirrol 18b.

Foi obtido um sólido branco (90% de rendimento). Dados físicos idênticos aos descritos no item 8.6.2.2

8.7.6-Reação com 17c.

Foi obtida uma mistura oleosa polar, da qual nenhum produto pode ser isolado ou identificado.

8.7.7-Reação com 19a. Obtenção do 3-Fenil-2,6,6-Trimetil-1,5,6,7-Tetrahidro-4H-Indol-4-ona (20a).

Foi obtido um sólido branco (91% de rendimento).

p. f. = 287-9 °C (lit. ⁸¹ 287-9 °C).

IV (KBr) : 3200, 1620, 1460, 700.

RMN ¹H (TFA/TMS) : 1.32(6H,s); 2.13(3H,s); 2.88(2H,s1);
2.98(2H,s1); 7.3-7.7(5H,m).

8.7.8-Reação com 19b. Obtenção do Pirrol 20b.

Foi obtido um sólido branco (92% de rendimento). Dados físicos idênticos aos descritos no item 8.6.3.2

8.7.9-Reação com 22. Obtenção do Pirrol 23.

Foi obtido um sólido branco (85% de rendimento). Dados físicos idênticos aos descritos no item 8.6.4.2

8.8 - REAÇÃO DA α -DIAZOCETONA 10 COM O ENAMINO ÉSTER 29 NA PRESENÇA DE $\text{Cu}(\text{acac})_2$ E PREPARAÇÃO DOS 1,4-DI-HIDRO-INDENO-PIRRÓIS 27a e 28a ATRAVÉS DO MÉTODO DE KNORR.

8.8.1 -Reação da 2-Diazo-1-Indanona (10) com o 3-(Metil-Amino)-2-Butenoato de Etila (29). Obtenção do 3-Carboetoxi-1,2-Dimetil-1,4-Dihidro-Indeno[1,2-b]Pirrol (26a).

A α -Diazocetona 10 (79 mg, 0.5 mmol) e o enamino éster 29 (72 mg, 0.5 mmol) e $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (50 mg) foram dissolvidos em CH_2Cl_2 livre de etanol (25 ml) e a solução refluxada por 4 dias. Após este período, o produto bruto foi submetido a uma separação por cromatografia em coluna. Foi obtido um sólido bege claro (32 mg, 25% de rendimento).

Eluente : CH_2Cl_2 /hexano 2:3

p.f. = 126-7 °C.

IV (KBr) : 1705, 1390, 1275, 1090, 765, 725.

RMN ^1H (CDCl_3 /TMS) : 1.35(3H,t,J=7 Hz); 2.6(3H,s); 3.6(2H,s); 3.75(3H,s); 4.3(2H,q, J=7 Hz); 7.0-7.5(4H,m).

EM : Apêndice 1

-Preparação dos Pirróis:

8.8.2 - Preparação do 3-Carboetoxi-2-Metil-1,8-Dihidro-Indeno[2,1-b]Pirrol (28a).⁸²

Uma solução de 2-oxiimino-1-indanona (29, 1.61 g, 10 mmol) em ácido acético glacial (50 ml) foi lentamente adicionada à uma mistura de zinco em pó (2.15 g), acetato de sódio (280 mg), acetoacetato de etila (1.30g, 1.27 ml, 10 mmol) e ácido acético glacial. Após o término da adição, a mistura foi refluxada por 1 hora. Após eliminação do zinco por decantação e filtração, a solução foi vertida em água (400 ml), ocorrendo a cristalização do produto, que foi filtrado e seco ao ar. Após purificação por cromatografia em coluna (eluente : CH₂Cl₂), foi obtido um sólido vermelho claro (120 mg, 5% de rendimento).

p.f. = 202-4 °C.

IV (KBr) : 3290, 1680, 1655, 1320, 1155.

RMN ¹H (CDCl₃/TMS) : 1.5(3H,t,J=7 Hz); 2.65(3H,s); 3.55
(2H,s); 4.4(2H,q,J=7 Hz) ; 7.0-7.4
(3H,m); 8.0(1H,m); 8.6(1H,l).

EM : Apêndice 1

8.8.3 - Preparação do 3-Carboetoxi-1,2-Dimetil-1,8-Dihidro-Indeno[2,1-b]Pirrol (27a) através da metilação do Indeno-Pirrol 28a.

À uma solução do indeno-pirrol 28a (50 mg, 0.20 mmol) em THF seco (2 ml) foi adicionado NaH (60 mg de suspensão a 50% em óleo). Após 2 minutos de agitação, foram adicionadas 2 gotas de MeI e

a agitação mantida por mais 10 minutos. O excesso de NaH foi destruído pela adição de etanol e a solução diluída com água, ocorrendo a cristalização do produto, que foi filtrado a vácuo e sêco ao ar. Após purificação por cromatografia em coluna (eluente : CH₂Cl₂/hexano 1:1), foi obtido um sólido bêge claro (46 mg , 87% de rendimento).

p.f. = 155-6 °C.

IV (KBr) : 1690, 1270, 1185, 1165, 785, 765.

RMN ¹H (CDCl₃/TMS) : 1.45(3H,t,J=7 Hz); 2.55(3H,s); 3.40
(2H,s1); 3.45(3H,s); 4.40(2H,q,J=7
Hz); 7.0-7.4(3H,m); 8.0(1H,m).

EM : Apêndice 1

8.9-REAÇÕES DO DIAZO ÉSTER 11 COM AS ENAMINONAS NA PRESENÇA DE
Cu(acac)₂.

Procedimento Geral : Diazoacetato de Etila (171 mg ; 1,50 mmol), Cu(acac)₂ (100 mg) e a enaminona (1,00 mmol) foram dissolvidos em CH₂Cl₂ livre de etanol (25 ml) e esta solução foi aquecida em uma ampôla selada a 55-60 °C por 3 dias. Os produtos foram separados por cromatografia de coluna.

8.9.1-Reação com 3-Amino-2-Butenoato de Etila (2f).

Obtenção do 3-Carboetoxi-2,5-Dimetil-Pirrol (32).

Foi obtido um sólido branco (36 mg).

Eluente : hexano:CH₂Cl₂ 1:1

p.f. = 118-9 °C (lit.⁵¹ 118-9 °C)

IV (KBr) : 3300, 1695, 1620, 1440, 1225, 1085, 805, 780.

RMN ¹H (CDCl₃/TMS) : 1.32(3H,t,J=7); 2.17(3H,s); 2.48
(3H,s); 4.25(2H,q,J=7); 6.20 (1H,
m); 8.4(1H,l).

EM : Apêndice 1

8.9.2-Reação com 3-(Metil-Amino)-2-Butenoato de Etila

(2g). Obtenção do 3-Carboetoxi-1,2,5-Trimetil-Pirrol (31).

Foi obtido um sólido branco (25 mg).

Eluente : hexano:CH₂Cl₂ 7:3

p.f. = 48-9 °C (hexano frio, lit.⁵¹ 48 °C).

IV (KBr) : 1705, 1690, 1435, 1225, 1190, 1065, 775.

RMN ^1H (CDCl_3/TMS) : 1.32(3H,t,J=7); 2.17(3H,s); 2.48
(3H,s); 3.37(3H,s); 4.23(2H,q,J=7);
6.23(1H,q1,J=7).

EM : Apêndice 1

8.9.3-Reação com 4-Amino-3-Penteno-2-ona (2a). Obtenção do 3-Carboetoxi-2,4-Dimetil-Pirrol (32).

Foi obtido um sólido branco (25 mg). Ver reação com o enamino éster 2f para dados físicos (item 8.9.1).

8.9.4-Reação com 4-(Metil-Amino)-3-Penteno-2-ona (2b). Obtenção do 3-Carboetoxi-1,2,4-Trimetil-Pirrol (31).

Foi obtido um sólido branco (50 mg). Ver reação com o enamino éster 2g para dados físicos (item 8.9.2).

8.9.5-Reação com 4-(t-Butil-Amino)-3-Penteno-2-ona(2c). Obtenção do 3-Acetil-4-(t-Butil-Amino)-3-Pentenoato de Etila(37).

Foi obtido um óleo (45 mg ; 15 % de rendimento).

Eluente : CH_2Cl_2

IV (filme) : 1730, 1590, 1365, 1285, 1235, 1190, 1155,
1025, 850.

RMN ^1H (CCl_4/TMS) : 1.23(3H,t,J=7); 1.43(9H,s); 2.03 (3H,
s); 2.08(3H,s); 3.13(2H,s); 4.12(2H,
q,J=7); 12.55(1H,l)

EM : Apêndice 1

8.9.6-Reação com 4-(Metil-Amino)-2-Buteno-2-ona (33).

Obtenção do 3-Carboetoxi-1,2-Dimetil-Pirrol (35).

O composto eluiu da coluna juntamente com Fumarato e Maleato de Etila (identificados pela análise do RMN ^1H), que foram eliminados por hidrólise branda : A mistura contendo o Pirrol, Fumarato e Maleato de Etila (100 mg) foi dissolvida em solução etanólica de KOH (3 ml ; 50 mg) e refluxada por 3 horas. Após neutralização com solução aquosa diluída de HCl, foi feita uma extração com CH_2Cl_2 (3 X 30 ml) e a fase orgânica tratada com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado, sendo obtido um óleo (25 mg), que foi purificado por cromatografia em coluna.

Eluente : hexano/ CH_2Cl_2 1:5

IV (filme) : 1695, 1530, 1420, 1250, 1255, 1065..

RMN ^1H (CCl_4/TMS) : 1.35(3H,t,J=7 Hz); 2.50(3H,s); 3.53
(3H,s); 4.25(2H,q,J=7 Hz); 6.50(2H,m)

EM : Apêndice 1

8.9.7-Reação com 3-Amino-5,5-Dimetil-2-Ciclohexenona

(6a). Obtenção do 2-Amino-4,4-Dimetil-6-Oxo-1-Ciclohexeno-Acetato de Etila (36).

Foi obtido um sólido branco (18 mg ; 8% de rendimento).

Eluente : CH₂Cl₂/MeOH 99:1

p.f. = 116-7 °C.

IV (KBr) : 3400, 3235, 1720, 1655, 1560, 1545, 1425,
1190.

RMN ¹H (CDCl₃/TMS) : 1.04 (6H, s); 2.02 (3H, t, J=7); 2.00
(2H, s); 2.04 (2H, s) ; 3.35 (2H, s);
4.08 (2H, q, J=7 Hz); 5.05 (2H, l).

EM : Apêndice 1

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos nas reações das enaminonas acíclicas e cíclicas com o difenilceteno e com os cetocarbenos, ambos formados a partir de α -diazocetonas em condições neutras, mostraram diferenças significativas na preferência destas enaminonas em reagir no carbono α ou no nitrogênio e estas observações podem ser úteis quando se planejam reações envolvendo estes compostos. Os resultados dos cálculos teóricos efetuados mostraram que a teoria de orbitais de fronteira pode ser utilizada para entender as diferenças em reatividade e seletividade de sítio observadas para estas enaminonas.

Os resultados obtidos nas reações catalisadas de α -diazocetonas com enaminonas representam o primeiro exemplo do uso de cetocarbenos na síntese de pirróis e se constituem também como um dos poucos exemplos de aplicação sintética de cetocarbenos via inserção intermolecular. A facilidade de preparação de uma grande variedade de α -diazocetonas e as condições neutras e brandas utilizadas permitem considerar este novo método como um método promissor na síntese de pirróis. Um exemplo de como este método pode ser útil foi constatado na reação com a 2-diazo-1-indanona, onde a preferência do enamino éster 2g em reagir com cetocarbenos no carbono α permitiu a síntese de um pirrol isômero ao obtido pelo método de Knorr.

Em relação às reações catalisadas do diazoacetato de etila com enaminonas, que também levaram, em alguns casos, à obtenção de pirróis, acreditamos que é necessária uma investigação mais minuciosa destas reações para que se possa chegar ao esclarecimento do mecanismo envolvido na formação dos pirróis.

BIBLIOGRAFIA

- 1-(a) J.V. Greenhill, *Chem. Soc. Rev.*, 6, 277 (1977) (b) V.G. Granik, *Russ. Chem. Rev. (Engl. transl.)*, 53, 383 (1984).
- 2-(a) H. Meier e K.P. Zeller, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 14, 32 (1975) (b) W.J. Baron, M. R. DeCamp, M.E. Hendrick, M. Jones, Jr., R. W. Levin e M.B. Sohn, em "*Carbenes*", ed. M. Jones, Jr. e R. A. Moss, Wiley, New York, vol. 1, p.95 (1973) (c) M. Regitz, em "*The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*", ed. S. Patai, Wiley, Chichester, p.751 (1978).
- 3-P. Brunerie, J. Célérier e G. Lhommet, *J. Heterocycl. Chem.*, 22, 447 (1985).
- 4-S.F. Lee e L.A. Henrich, Patente U.S. US4,358,606, *Chem. Abstr.*, 98, 53426 (1983).
- 5-J.B. Jiang e J. Roberts, *J. Heterocycl. Chem.*, 22, 159 (1985).
- 6-C. Kascheres, A. Kascheres e P.S.H. Pilli, *J. Org. Chem.*, 45, 5340 (1980).
- 7-A. Bargagna, P. Schenone, G. Bignardi e M. Longobardi, *J. Heterocycl. Chem.*, 20, 1549, (1983).
- 8-A. Kotoh, D. Sagane, Y. Omote e C. Kashima, *Synthesis*, 409 (1983).
- 9-F.S. Mukhametov, R.M. Eliscenkova e N. Rizpolozhenskii, Patente U.S.S.R. SU.1,198,080, *Chem. Abstr.*, 105, 172721 (1985).
- 10-(a) P. Plath e W. Rohr, *Synthesis*, 318, (1982) (b) H. Mertens, R. Troschutz e H.J. Roth, *Liebigs Ann. Chem.*, 380 (1986).
- 11-W. Walter e C.R. Saha, *Chem. Ber.*, 119, 1095 (1986).
- 12-G.J. Kang e T.H. Chan, *Can. J. Chem.*, 63, 3102 (1985).
- 13-(a) M.N. Eberlin, "Estudo das Reações de -Diazocetonas com Enaminonas", *Tese de Mestrado*, Universidade Estadual de Campinas

- (1984) (b) L. Kozerski, *Tetrahedron*, 32, 1299 (1976) (c) A. Maquestiau, J.-J. Vanden Eynde e M. Monclus, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 94, 575 (1985).
- 14-A.C. Coda, G. Desimoni, M. Pappalardo, P.P. Righetti, P.F. Seneci e G. Tacconi, *Tetrahedron*, 41, 2545 (1985).
- 15-M. Caron, *J. Org. Chem.*, 51, 4075 (1986).
- 16-M. Regitz e W. Schoder, *Synthesis*, 178 (1985).
- 17-G.S. Singh, e K.M. Mehrotra, *Indian J. Chem., Sect. B*, 24B, 129 (1985).
- 18-D. Becker, Z. Harel e D. Birnbaum, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 377 (1975).
- 19-W.E. Backmann e W.S. Struve, em "*Organic Reactions*", ed. R. Adams, vol. 1, p. 38, Wiley, New York (1966).
- 20-(a) G. Lowe e D.D. Ridley, *J. Chem. Soc. Perkin Transl. 1*, 2024 (1973) (b) G. Stork e R.P. Szajewski, *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 5787 (1974).
- 21-(a) G. Lawton, C.J. Moody e C.J. Pearson, *J. Chem. Soc. Perkin Transl. 1*, 877 (1987) (b) G. Lawton, C.J. Moody e D.J. Williams, *ibid.*, 885 (1987).
- 22-(a) A.L. Forman, Patente EP186,409, *Chem. Abstr.*, 105, 140711 (1986) (b) P.A. Grieco, D.L. Flynn e R.E. Zelle, *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 6414 (1984) (c) R.W. Ratcliffe, T.N. Salzman e B.G. Christensen, *Tetrahedron Lett.*, 21, 31 (1980).
- 23-D. Habich e W. Hartwig, *Tetrahedron*, 40, 3667 (1984).
- 24-G. Lawton, C. J. Moody e C.J. Pearson, *J. Chem. Soc. Perkin Transl. 1*, 899 (1987).
- 25-D.E. McClure, P.K. Lumma, B.H. Arison, J.H. Jones e J.J. Baldwin, *J. Org. Chem.*, 48, 2675 (1983).

- 26-L.T. Scott , M.A. Mintom e M.A. Kirms, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 6311 (1980).
- 27-M.A. McKervey , S.M. Tuladhar e M.F. Twohig , *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 129 (1984).
- 28-D.F. Taber, K. Raman e M.D. Gaul, *J. Org. Chem.*, **52**, 28 (1987).
- 29-C.A. Veale , A.L. Rheingold e J.A. Moore , *J. Org. Chem.*, **50**, 2141 (1985).
- 30-(a) M.C. Pirrung e J.A. Werner, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 6060 (1986)
(b) E.J. Roskamp e C.R. Johnson, *ibid.*, 6062.
- 31-T. Ibata e R. Sato, *Chemistry Letters*, 1129 (1978).
- 32-M.N. Eberlin e C. Kascheres, *J. Org. Chem.*, **53**, 2084 (1988).
- 33-S.B. Singh e K.N. Mehrotra, *Can. J. Chem.*, **60**, 1901 (1981).
- 34-(a) C. Kashima , H. Aoyama , Y. Yamamoto, T. Nishio e K. Yamada, *J. Chem. Soc. Perkin Transl. 2* , 665 (1975) (b) A. Gómez Sánchez , M. Tena Aldave e U. Scheidegger, *J. Chem. Soc. (C)*, 2570 (1968) (c) N. M.D. Brown e D.C. Nonhebel , *Tetrahedron* , **24** , 5655 (1968) (d) D. Smith e P.J. Taylor , *Spectrochim. Acta, Part A*, **32A** , 1477 (1976) (e) A. Gómez Sánchez , A.M. Valle e J. Bellanato , *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 15 (1973) (f) G.O. Dudek , *J. Org. Chem.* , **30**, 548 (1965) e referências contidas.
- 35-(a) L. Asbrink , C. Fridh e E. Lindholm, *Chem. Phys. Lett.* , **52**, 63 (1977) (b) *ibid.*, 69 (c) *ibid.*, 72. (d) E. Lindholm e L. Asbrink, "Molecular Orbitals and Their Energies Studied by the Semiempirical HAM Method", Springer-Verlag, Berlin (1985).
- 36-I. Fleming , "Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions", Wiley, Chichester (1976).

- 38-M.J.S. Dewar , E.G. Zoebisch , E.F. Healy e J.J.P. Stewart , *J. Am. Chem. Soc.* , 107, 3902 (1985).
- 39-(a) J.A. Pople e D.L. Beveridge, "Approximate Molecular Orbital Theory" , MacGraw , New York (1970) (b) J.A. Pople e M. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.* , 89, 4253 (1967).
- 40-M. Piloche-Levisalles , C. Bois , J.-P. Célérier e G. Lhômnet , *J. Heterocycl. Chem.* , 19, 481 (1982).
- 41-G.H. Alt e A.J. Speziale, *J. Org. Chem.* , 29, 798 (1964).
- 42-M. Takebayashi, T. Ibata, H. Kohara e B.H. Kim, *Bull. Chem. Soc. Jpn* , 40 , 2392 (1967).
- 43-S.B. Singh, *Indian J. Chem., Sect. B* , 20B, 810 (1981).
- 44-R. M. Silverstein , G. C. Bassler e T. C. Morrill , "Spectrometric Identification of Organic Compounds", 4ª edição, p. 189, Wiley, New York, (1981).
- 45-(a) I.H. Williams e R.D. Bowen , *Mass Spectrometry . Principles and Applications* , 2ª edição , McGraw (1981) (b) C. Kascheres , *Tese de Doutorado*, Universidade Estadual de Campinas (1978).
- 46-C. Kascheres e M.N. Eberlin, *Org. Mass Spectrom.* , 21, 439 (1986).
- 47-(a) H. Meyer , *Liebigs Ann. Chem.* , 1534 (1981) (b) C.A. Grob e K. Camenisch, *Helv. Chim. Acta* , 36, 49 (1953).
- 48-(a) R.A. Jones e G.P. Bean, "The Chemistry of Pyrroles", Academic, London (1977) (b) G.M. Badger , "The Chemistry of Heterocyclic Compounds " , Academic, New York (1961).
- 49-(a) A.N. Goinev, I.N. Mikhailova , I.S. Nikolaeva, E.A. Golovanova, L.M. Polokhina e G.N. Pershin , *Khim.- Farm. Zh.* , 16, 433 (1982), *Chem. Abstr.* 87, 22204 (b) J.C. Hilker, H.P. Langer e H.J. Neusch

- 50-H. Budzikiewicz, C. Djerassi e D.H. Williams, "Mass Spectrometry of Organic Compounds", Holden-Day, San Francisco (1967).
- 51-J.F. Biellmann e H.J. Callot, *Tetrahedron*, 26, 4809 (1970).
- 52-A.R. Mattocks, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 896 (1978).
- 53-J.B. Paine, III e D. Dolphin, *J. Org. Chem.*, 50, 5598 (1985).
- 54-J.B. Paine, III, J.R. Brough, K.K. Buller e E.E. Erickson, *J. Org. Chem.*, 52, 3986 (1987).
- 55-(a) S. Sugasawa, Patente Japan 680, *Chem. Abstr.*, 2198b (1953) (b) L. Claisen e N. Stylos, *Ber.*, 21, 1444 (1888) (c) E. Benary, *Ber.*, 63, 1573 (1930).
- 56-J.V. Greenhill, *J. Chem. Soc. (C)*, 2699 (1971).
- 57-K. Ramalingam, M. Balasubramanian e V. Baliah, *Indian J. Chem.*, 10, 62 (1972).
- 58-C. Ruangsiyanand, H.-J. Rimek e F. Zymalkowski, *Chem. Ber.*, 103, 2403 (1970).
- 59-O. Neilands, *Kim. Ser.*, 577 (1964), *Chem. Abstr.*, 62, 10348
- 60-N.J. Leonard e J.A. Adamcik, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 595 (1959).
- 61-I. Jirkovsky, *Can. J. Chem.*, 52, 55 (1974).
- 62-J.M. Muchowsky, *Tetrahedron Lett.*, 1773 (1966).
- 63-M. Regitz, J. Hocker e A. Liedhegener, *Org. Syn., Coll.*, vol. 5, 179 (1973).
- 64-M. Regitz, *Chem. Ber.*, 98, 1210 (1965).
- 65-L.P. Julian e J.J. Oliver, *Org. Syn., Coll.*, vol. 2, 391 (1948).
- 66-(a) H. Ledon, *Synthesis*, 347 (1974) (b) H. Ledon, *Org. Syn.*, 59, 67 (1979).
- 67-R. Augusti, *Relatório de Iniciação Científica*, Universidade Estadual

- 69-D.D. Perrin , W.L.F. Armarego e D.R. Perrin , " *Purification of Laboratory Chemicals*", 2ª edição, Pergamon, Oxford (1980).
- 70-W.A. Noyes, *Org. Syn., Coll.*, vol.2, 108 (1948).
- 71-M.P. Cava , R.L. Litle e D.R. Napier , *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 2260 (1958).
- 72-R. Adans e W.D. Langley, *Org. Syn., Coll.*, vol.1, 355 (1941).
- 73-I.B.S. Cunha , *Tese de Mestrado* , Universidade Estadual de Campinas (1987).
- 74-H.B. Hass, A.G. Susie e R.L. Heider, *J. Org. Chem.*, 15, 8 (1950).
- 75-K. Tomita e N. Yoshida, *Tetrahedron Lett.*, 1169 (1971).
- 76-D.M. McKinnon, *Can. J. Chem.*, 43, 2628 (1965).
- 77-M. Kawanisi, K. Matsunaga e N. Miyamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 45, 1240 (1972).
- 78-S. Hauptmann, H. Blume, G. Hartmann, D. Haendel e P. Franke, *Z. Chem.*, 6, 107 (1966).
- 79-J.A. Walters, *J. Med. Chem.*, 20, 1094 (1977).
- 80-K. Schoen e I.J. Pachter , Patente US 3,467,755 , *Chem. Abstr.*, 72, 3375 (1970).
- 81-P.F. Dos Santos Filho e U. Schuchardt, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 16, 647 (1977).
- 82-(a)H. Fischer, *Org. Syn., Coll.*, vol.2, 202 (1948) (b)A.H. Corwin e W.M. Quattlebaum, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, 58, 1083 (1936).

APÊNDICE 1

**Tabelas de m/z e Intensidade Relativa (i.r) dos
Espectros de Massa**

3-(1,1-Difenil-Acetil-Amino)-5,5-Dimetil-2-Ciclohexenona (12a)

m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.
67		3	165		25	194		24	305		10
83		2	166		25	195		4	318		2
124		3	167		100	249		8	333		18
152		12	168		39	250		2	334		4
153		2	169		5	290		2			

3-Amino-2-(1,1-Difenil-Acetil)-5,5-Dimetil-2-Ciclohexenona (13a)

m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.
55		4	110		2	166		100	333		19
83		27	152		2	167		17	334		5
84		3	165		7	168		2			

3-(1,1-Difenil-Acetil-Amino)-2-Ciclohexenona (12b)

m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.
138		4	166		15	195		3	306		3
152		11	167		100	249		6			
153		2	168		34	277		19			
160		2	169		4	278		4			
165		22	194		18	305		13			

3-(1,1-Difenil-Acetil-Amino)-2-Ciclopentenona (12c)

m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.
53		3	139		2	165		34	195		1
68		2	141		1	166		15	263		1
115		3	152		16	167		100	291		19
118		2	153		3	168		24	292		4
124		2	163		1	169		3			
128		2	164		2	194		8			

3-Acetil-4,5-Difenil-2-Metil-Pirrol (14a)

m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.
77		3	129		2	203		2	260		81
84		3	129.5		3	216		2	261		16
86		2	130		2	217		12	275		100
101		2	137.5		5	218		3	276		22

3-Acetil-4,5-Difenil-1,2-Dimetil-Pirrol (14b)

m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.
56	3		144.5	7		231	7		276		2
77	3		145	2		244	5		288		11
118	3		189	4		245	3		289		87
127	2		202	4		246	4		290		20
128	2		203	3		258	3		291		2
129.5	3		215	2		259	4				
136.5	4		216	3		274	100				
137	3		230	9		275	22				

3-Carboetoxi-4,5-Difenil-2-Metil-Pirrol (14c)

m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.
80	<0.1		130	2		230	16		277		12
101	2		189	3		231	6		278		2
103	2		190	2		232	3		305		100
104	4		202	2		258	6		306		23
127	4		203	2		259	4		307		3
128	2		216	2		260	12				
129	2		217	6		261	3				
129.5	5		218	2		276	42				

3-Carboetoxi-4,5-Difenil-1,2-Dimetil-Pirrol (14d)

m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.
80	<0.1		230	5		273	4		319		100
101	3		231	4		274	17		320		32
103	4		244	12		275	4		321		5
104	6		245	5		290	58				
118	5		246	4		291	14				
136.5	5		247	3		292	2				

3-(2-Oxo-1,2-Difenil-Etil-Amino)-5,5-Dimetil-2-Ciclohexenona (15a)

m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.
55	5		82	2		129	2		230		2
58	9		83	50		130	2		333		6
67	10		84	3		131	1		334		2
68	2		91	2		165	0.2				

3-(2-Oxo-1,2-Difenil-Etil-Amino)-2-Ciclohexenona (15b)

m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.
55	9		96	2		119	2		306	2	
67	3		104	3		172	9				
68	2		105	5		200	100				
77	4		106	5		201	14				
91	2		117	3		305	9				

3-(2-Oxo-1,2-Difenil-Etil-Amino)-2-Ciclopentenona (15c)

m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.
53	47		104	10		142	28		187	53	
54	13		105	42		144	17		291	100	
77	30		106	8		156	11		292	31	
81	16		129	15		158	30		293	4	
82	13		130	12		167	9				
91	15		131	8		165	11				
103	7		132	6		186	49				

2,3-Difenil-6,6-Dimetil-1,5,6,7-Tetrahidro-4H-Indol-4-ona (16a)

m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.
70	<0.1		105	4		229	2		314	7	
73	11		127	5		230	53		315	100	
75	6		128	2		231	11		316	26	
77	5		129.5	4		232	2		317	3	
101	2		157.5	8		258	4				
103	4		202	3		259	23				
104	9		228	2		260	8				

2,3-Difenil-1,5,6,7-Tetrahidro-4H-Indol-4-ona (16b)

m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.
77	2		143.5	4		231	13		287	100	
104	6		202	3		232	2		288	23	
115	3		203	2		258	2		289	3	
115.5	2		228	2		259	11				

2,3-Difenil-1,6,6-Trimetil-1,5,6,7-Tetrahidro-4H-Indol-4-ona (16d)

m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.
73	31		118	10		273	21		331	3	
77	14		164.5	12		274	7				
101	12		244	38		328	12				
103	10		245	10		329	100				
104	13		246	3		330	26				

3-(2-Oxo-1-Fenil-Propil-Amino)-5,5-Dimetil-2-Ciclohexenona (17a)

m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.
60	<0.1		84	3		215	6		244	3	
67	7		105	77		228	100		270	2	
77	22		106	10		229	17		271	10	
79	3		159	8		230	2		272	6	
83	50		200	3		243	11				

3-(2-Oxo-1-Fenil-Propil-Amino)-2-Ciclohexenona (17b)

m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.
43	74		86	5		129	5		172	14	
49	10		91	12		130	3		173	3	
51	13		95	5		131	3		199	23	
55	23		96	15		133	3		200	100	
58	21		103	9		143	4		201	18	
65	5		104	33		144	2		202	5	
67	8		105	62		145	3		215	3	
68	6		106	27		146	3		216	5	
75	4		107	5		147	3		225	5	
77	39		111	3		148	14		242	2	
78	6		113	5		149	5		243	10	
79	8		115	3		155	2		244	2	
83	6		117	8		156	3				
84	8		122	8		170	9				
85	3		128	3		171	12				

3-(2-Oxo-1-Fenil-Propil-Amino)-2-Ciclopentenona (17c)

m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.
43	28		89	2		116	0.9		156	2	
53	7		91	4		117	1		158	4	
58	7		101	3		128	3		186	100	
75	8		103	4		129	2		187	14	
77	4		104	8		130	1		229	13	
79	2		105	2		131	1				

2-Fenil-3,6,6-Trimetil-1,5,6,7-Tetrahidro-4H-Indol-4-ona (18a)

m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.
70	<0.1		115	2		169	66		210	3	
77	8		126.5	3		170	11		248	3	
83	3		127	3		194	3		252	5	
84	3		128	3		196	5		253	100	
99	3		166	3		197	56		254	20	
104	27		167	3		198	14		255	2	
105	5		168	17		199	2				

2-Fenil-3-Metil-1,5,6,7-Tetrahidro-4H-Indol-4-ona (18b)

m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.
70	<0.1		98.5	3		129	2		197	17	
75	8		101	4		141	2		198	3	
77	5		103	5		142	2		224	8	
81	3		104	15		149	3		225	100	
83	3		105	2		154	3		226	17	
83.5	3		112.5	5		168	10		227	2	
84	28		113	2		169	33				
86	16		115	2		170	5				
97	2		128	2		196	2				

3-(2-Oxo-2-Fenil-1-Metil-Etil-Amino)-5,5-Dimetil-2-Ciclohexenona (19a)

m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.
55	8		78	2		86	5		124	4	
56	3		79	3		97	4		165	7	
57	3		80	2		105	25		166	100	
67	12		81	5		106	3		167	12	
68	5		82	5		110	3		271	13	
69	3		83	35		122	2		272	3	
77	14		84	8		123	3				

3-(2-Oxo-2-Fenil-1-Metil-Etil-Amino)-2-Ciclohexenona (19b)

m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.
51	5		95	5		111	3		195	2	
55	15		96	7		136	3		197	2	
77	16		97	3		137	6		223	2	
78	3		105	29		138	100		225	5	

3-Fenil-2,6,6-Trimetil-1,5,6,7-Tetrahidro-4H-Indol-4-ona (20a)

m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.
55	4		127	10		168	58		252	4	
77	6		128	6		169	26		253	100	
81	2		141	2		170	6		254	20	
82	3		152	2		196	6		255	2	
83	3		153	2		197	71				
105	6		154	28		198	16				
126.5	7		167	7		238	3				

3-Fenil-2-Metil-1,5,6,7-Tetrahidro-4H-Indol-4-ona (20b)

m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.
70	<0.1		98.5	5		127	5		170	3	
75	9		101	5		128	4		180	2	
77	5		102	2		129	2		181	1	
81	10		103	6		136	3		182	3	
82	3		104	10		137	4		183	2	
83	5		105	4		138	6		196	2	
83.5	8		111	2		149	4		197	35	
84	4		112.5	10		152	2		198	5	
85	4		113	3		153	2		224	8	
95	4		115	3		154	2		225	100	
96	2		121	2		167	6		226	21	
97	4		123	3		168	41		227	2	
98	4		126	2		169	17				

3-Carboetoxi-1,2,4,5-Tetrametil-Pirrol (21)

m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.
50	<0.1		75	5		108	1		152	2	
53	3		77	3		110	1		166	100	
55	3		79	3		120	2		167	13	
56	31		80	2		121	18		194	3	
58	56		81	2		122	13		195	53	
60	4		95	2		123	3		196	7	
65	4		103	2		148	2				
66	2		104	2		149	10				
67.5	4		106	2		150	46				

3-(2-Oxo-1-Metil-Propil-Amino)-5,5-Dimetil-2-Ciclohexenona (22)

m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.
60	<0.1		83	67		107	1		167	12	
67	21		84	6		108	1		194	2	
68	6		85	2		109	1		196	4	
75	3		95	1		110	10		209	19	
77	3		96	2		111	1		210	3	
79	3		97	2		122	1				
80	3		101	1		123	2				
81	4		103	2		124	2				
82	6		104	3		166	100				

2,3,6,6-Tetrametil-1,5,6,7-Tetrahidro-4H-Indol-4-ona (23)

m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.
75	2		104	2		131	2		149	1	
77	5		105	1		132	3		160	2	
78	2		106	4		133	2		161	1	
79	4		107	100		134	6		162	1	
80	3		108	11		135	100		176	4	
81	3		117	1		136	16		190	3	
91	3		118	2		144	2		191	52	
92	1		120	1		146	2		192	7	
93	1		122	2		147	1				
103	2		130	2		148	4				

3-Carboetoxi-5-Fenil-1,2,4-Trimetil-Pirrol (24)

m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.
80	<0.1		128	5		184	10		230	2	
105	4		143	3		185	4		256	4	
106	5		159	2		211	8		257	100	
107	5		167	2		212	30		258	19	
115	3		168	6		213	5		259	2	
116	2		169	4		226	2				
118	14		182	6		228	53				
119	2		183	18		229	11				

3-Carboetoxi-4-Fenil-1,2,5-Trimetil-Pirrol (25)

m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.
50	<0.1		105.5	3		167	2		212	18	
56	14		106	2		168	6		213	4	
58	14		114.5	2		169	3		228	65	
75	7		115	3		182	8		229	12	
77	3		127	3		183	4		230	2	
89	2		128	4		184	6		256	3	
91	2		129	1		195	0.8		257	100	
101	3		141	27		196	1		258	17	
102	1		152	1		197	1		259	3	
103	5		153	1		198	2				
104	6		154	1		210	2				
105	2		155	1		211	4				

3-Carboetoxi-1,2-Dimetil-1,4-Dihidro-Indeno[1,2-b]Pirrol (26a)

m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.
70	<0.1		104.5	4		153	6		210	16	
75	13		105	10		154	4		211	3	
76	2		115	6		155	2		212	1	
77	4		116	3		164	1		225	2	
86	1		126	2		165	2		226	100	
87	1		127	4		166	9		227	23	
88	4		128	4		167	10		228	3	
89	2		129	3		168	3		254	2	
89.5	2		139	6		180	12		255	91	
90	2		140	6		181	18		256	16	
101	4		141	3		182	33		257	2	
103	6		151	2		183	5				
104	9		152	6		209	1				

3-Carboetoxi-1,2-Dimetil-1,8-Dihidro-Indeno[2,1-b]Pirrol (27a)

m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.
100	<0.1		139	23		167	12		211	4	
104.5	7		140	12		168	4		226	78	
105	12		141	16		180	18		227	17	
115	30		152	9		181	22		255	52	
127	5		153	6		182	100		256	11	
128	6		154	4		183	18				
129	5		166	10		210	19				

3-Carboetoxi-2-Metil-1,8-Dihidro-Indeno[2,1-b]Pirrol (28)

m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.
100	<0.1		139	35		166	24		212	70	
115	44		140	22		167	41		213	19	
128	20		141	22		168	100		241	37	
127	26		153	11		169	19		242	9	
126	13		154	15		196	20				

3-Carboetoxi-1,2,5-Trimetil-Pirrol (31)

m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.
50	1		60	3		81	1		136	56	
51	3		65	5		92	2		137	5	
52	3		66	3		93	3		152	100	
53	2		67	11		94	1		153	12	
54	2		67.5	5		106	3		166	1	
55	3		68	4		107	11		180	2	
56	21		75	2		108	13		181	71	
57	2		77	2		109	3		182	9	
58	3		79	2		135	4				

3-Carboetoxi-2,5-Dimetil-Pirrol (32)

m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.
51	4		65	4		95	2		139	10	
52	5		66	2		120	9		152	1	
53	6		67	10		121	7		166	2	
60	2		92	2		122	76		167	82	
60.5	3		93	12		123	7		168	9	
61	1		94	14		138	100				

3-Carboetoxi-1,2-Dimetil-Pirrol (35)

m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.
80	<0.1		91	14		138	80		168	7	
88	3		92	4		139	10				
89	2		122	100		152	6				
90	11		123	9		167	65				

2-Amino-4,4-Dimetil-6-Oxo-1-Ciclohexenoacetato de Etila (36)

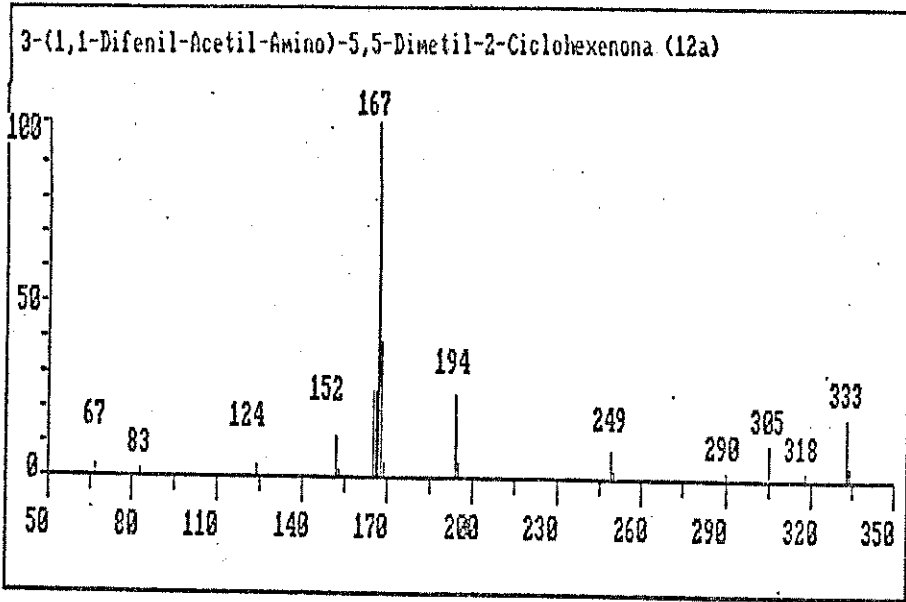
m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.
60	<0.1		94	2		113	2		179	100	
67	7		95	2		122	1		180	21	
68	16		96	30		123	10		181	2	
69	5		97	4		124	2		182	2	
70	2		103	2		136	3		225	27	
75	3		104	3		141	3		226	0.4	
83	5		108	3		152	7				
93	1		112	2		153	7				

3-Acetil-4-(t-Butil-Amino)-3-Pentenoato de Etila (37)

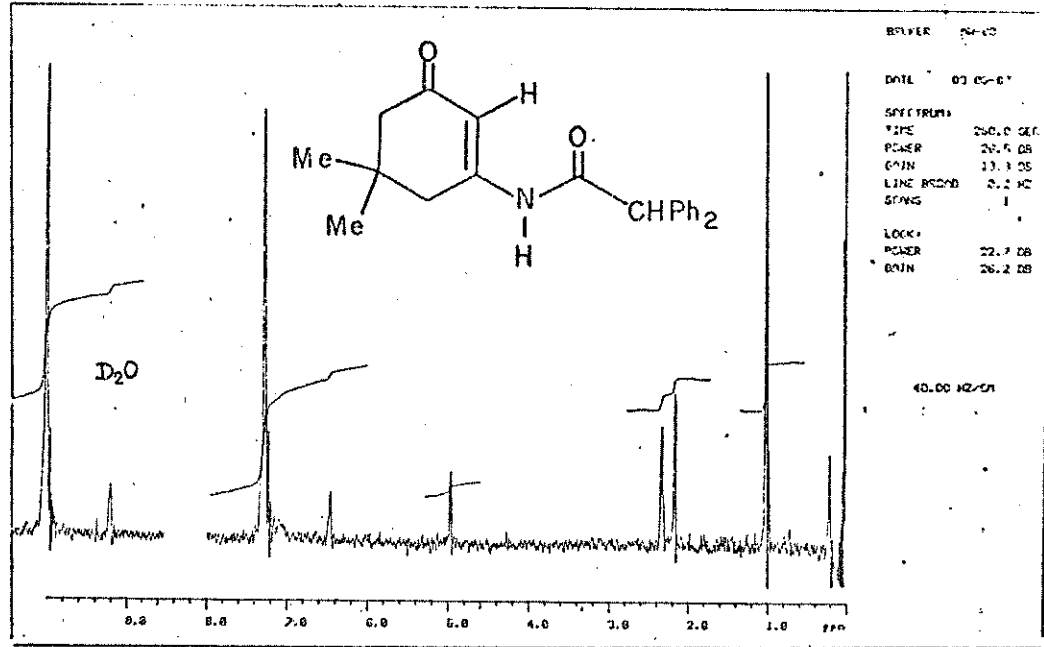
m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.	m/z	Alt.	Rel.
42	6		69	9		114	5		184	4	
43	18		96	2		138	2		185	4	
53	2		97	2		139	3		188	3	
55	2		98	6		140	2		241	16	
57	18		110	3		142	3		242	2	
58	3		111	1		144	2				
67	3		112	100		168	40				
68	2		113	7		169	5				

APÉNDICE 2

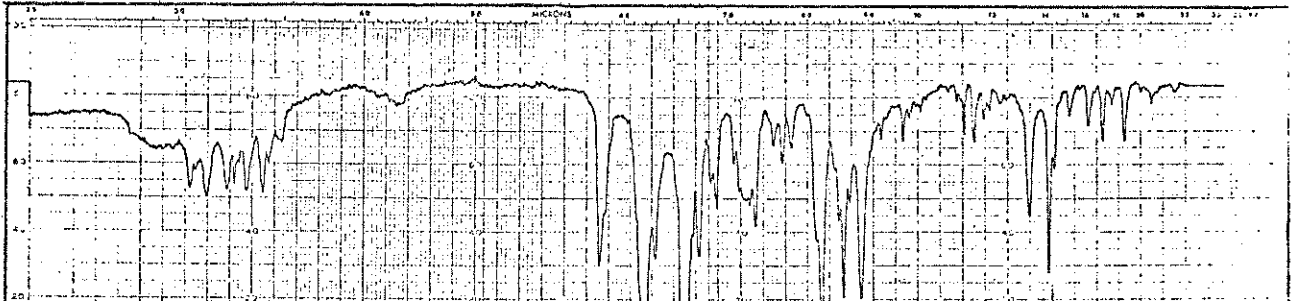
Espectros

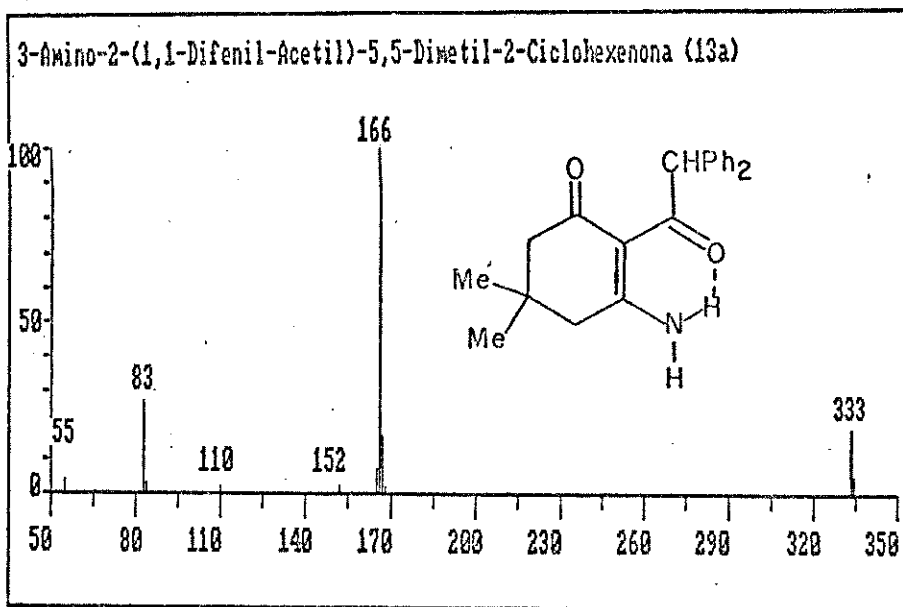


01-Espectro de Massa do composto 12a

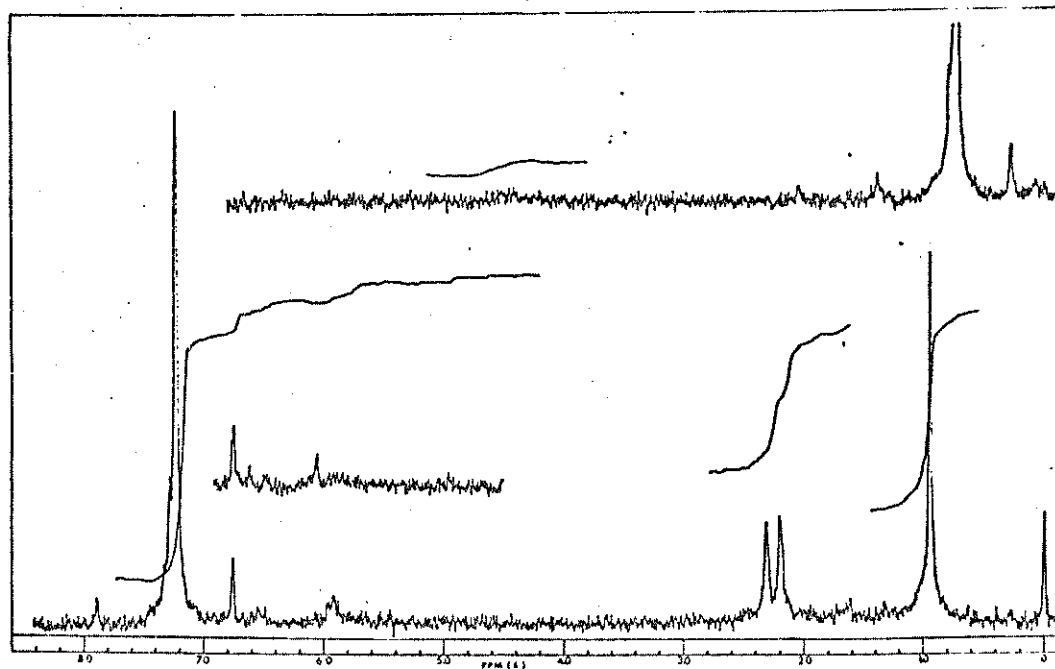


02-Espectro de RMN 1H do composto 12a

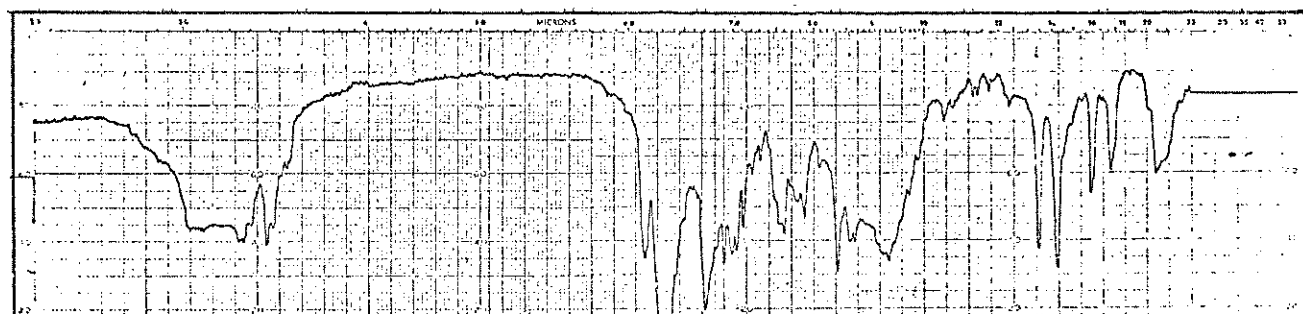


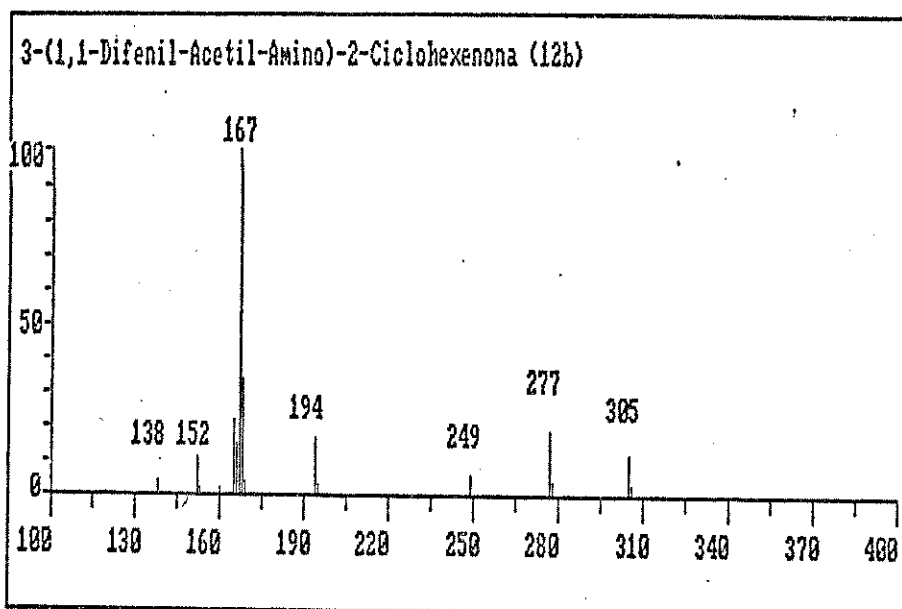


04-Espectro de Massa do composto 13a

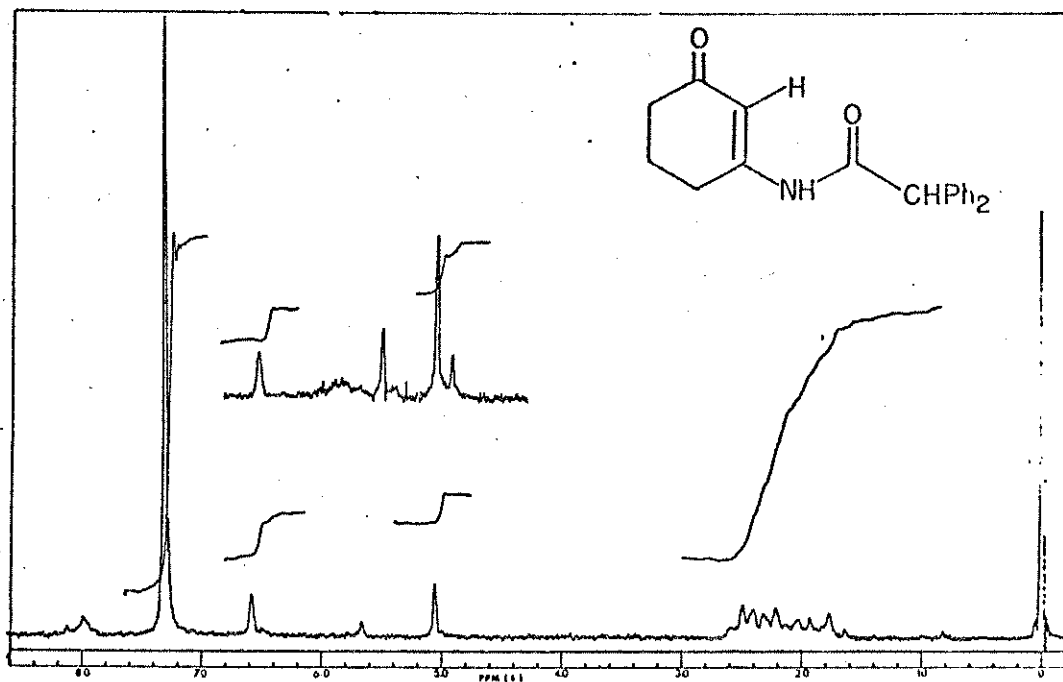


05-Espectro de RMN 1H do composto 13a

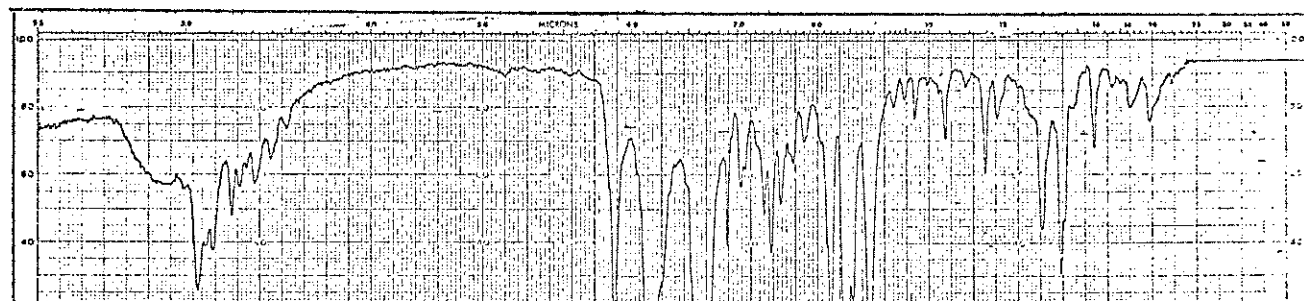


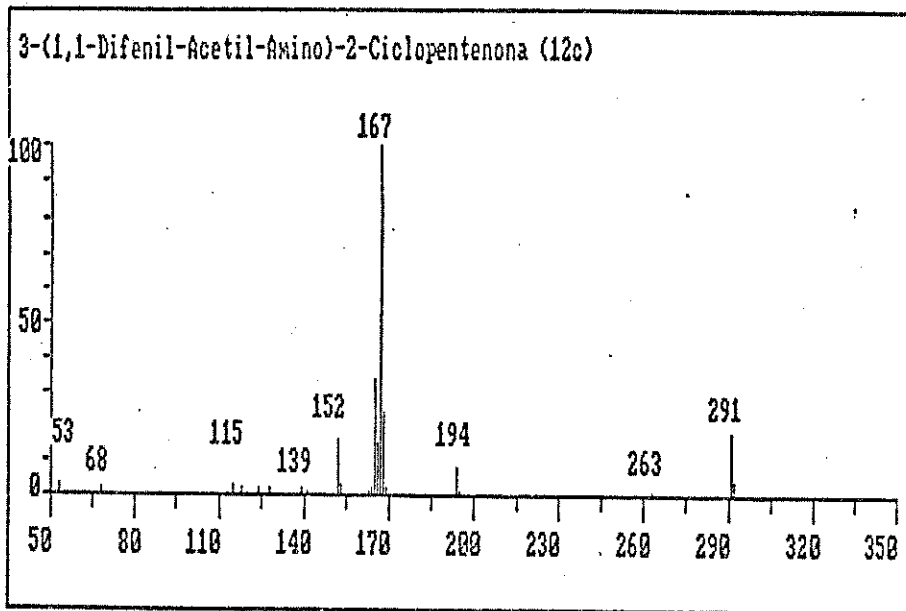


07-Espectro de Massa do composto 12b

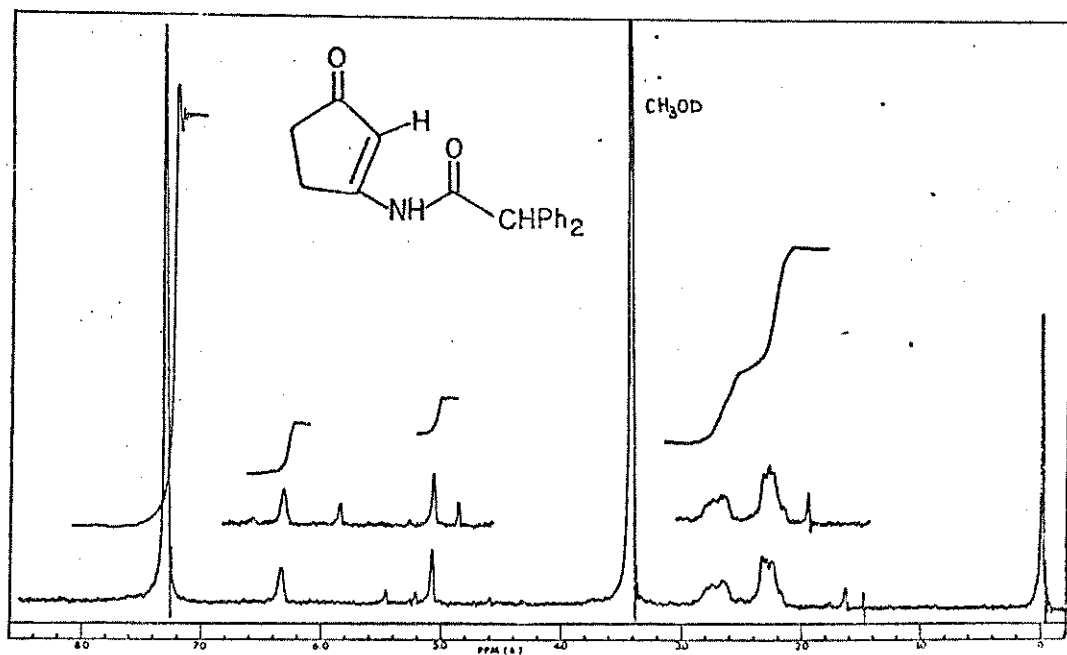


08-Espectro de RMN 1H do composto 12b

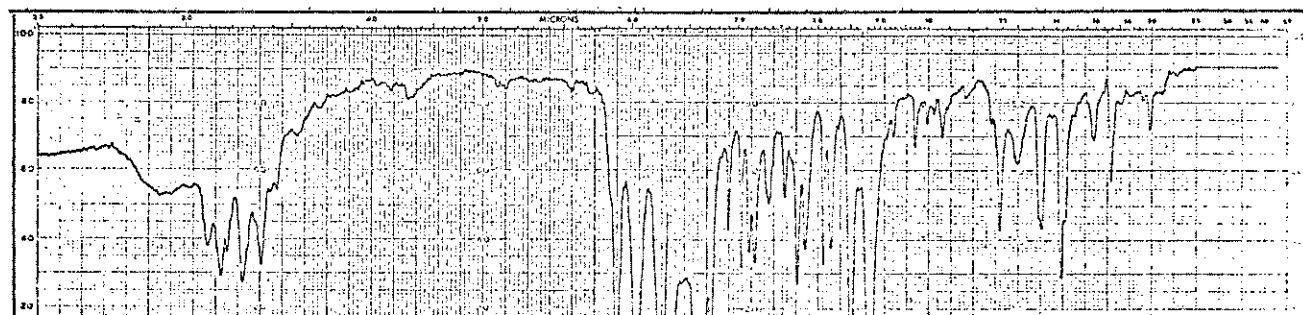


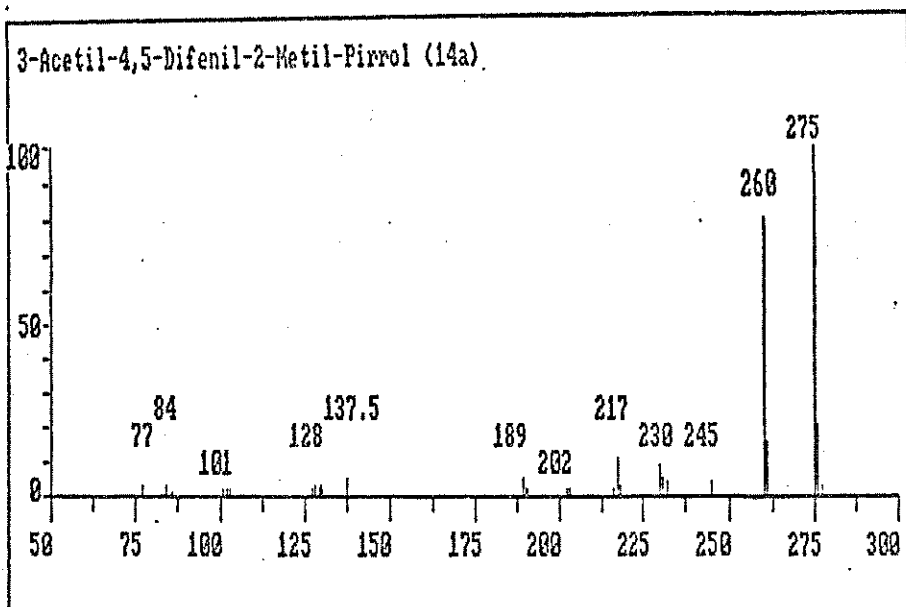


10-Espectro de Massa do composto 12c

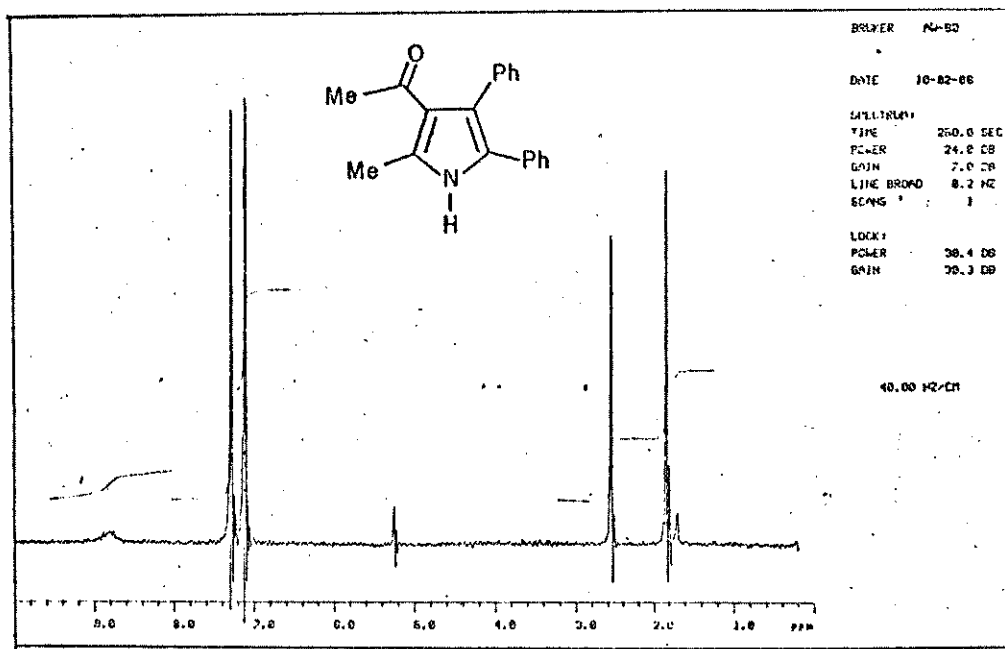


11-Espectro de RMN 1H do composto 12c

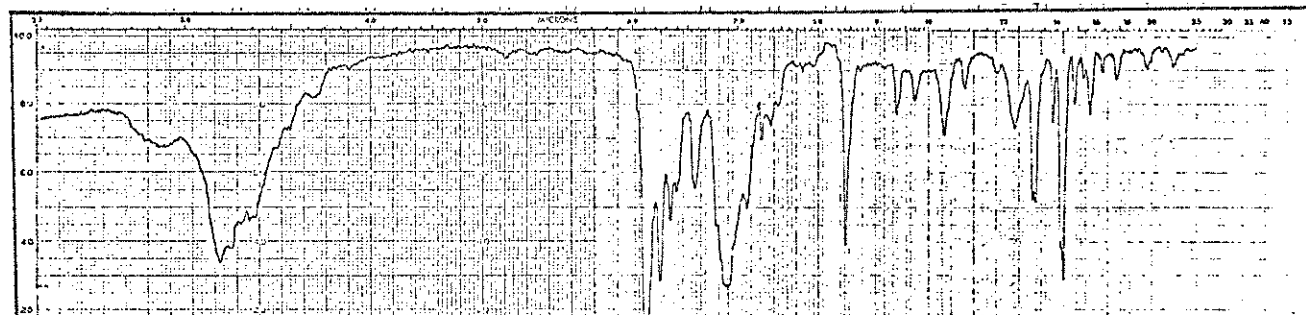


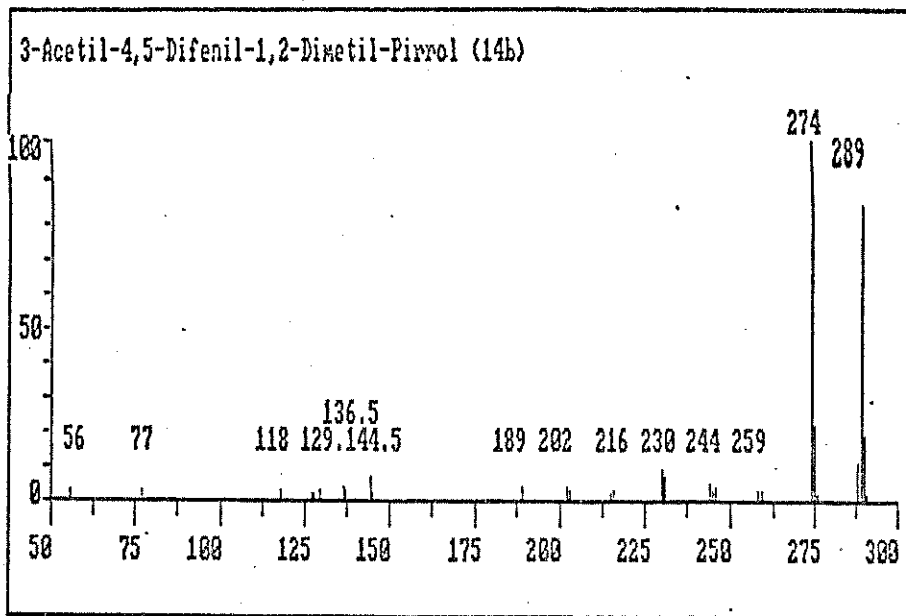


13-Espectro de Massa do composto 14a

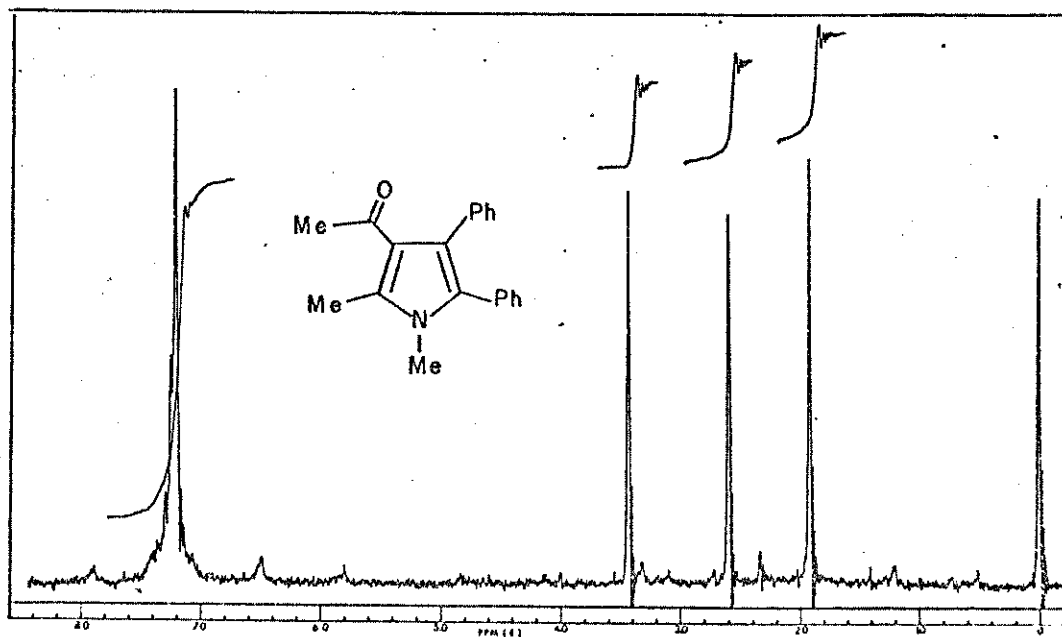


14-Espectro de RMN 1H do composto 14a

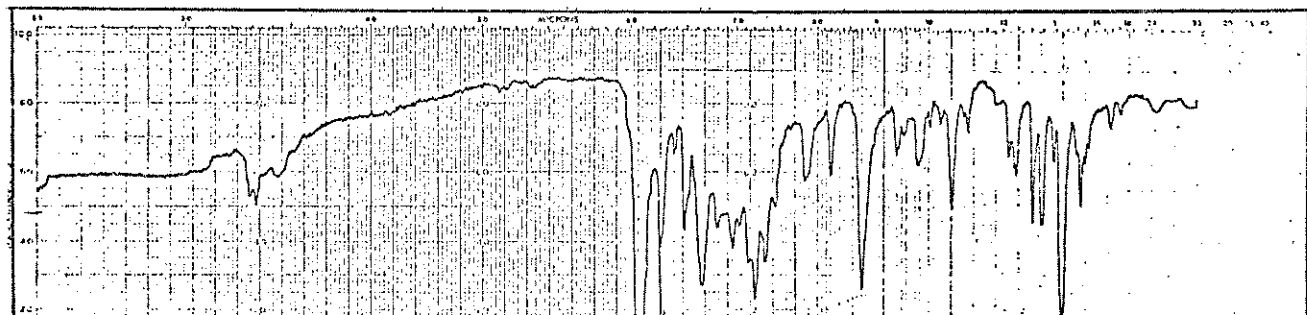


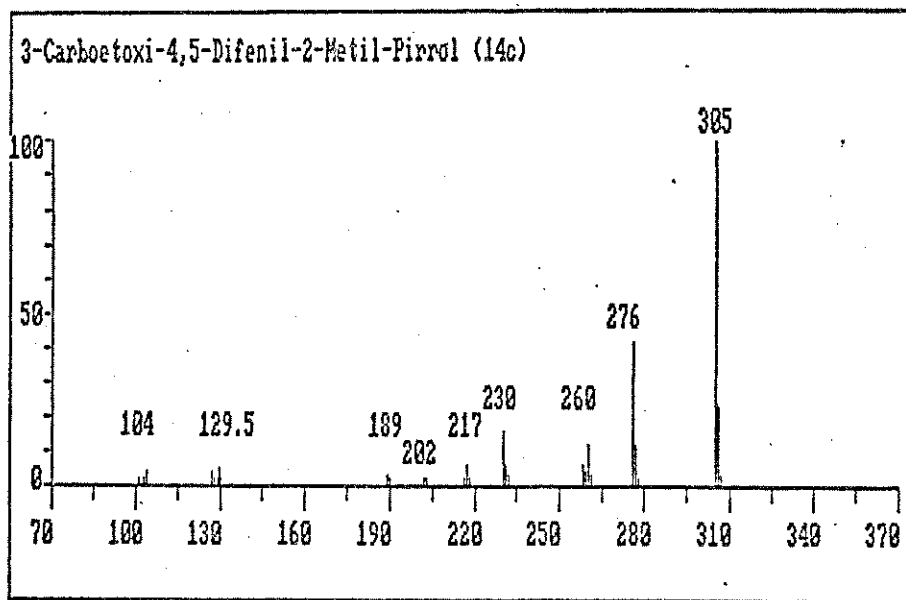


16-Espectro de Massa do composto 14b

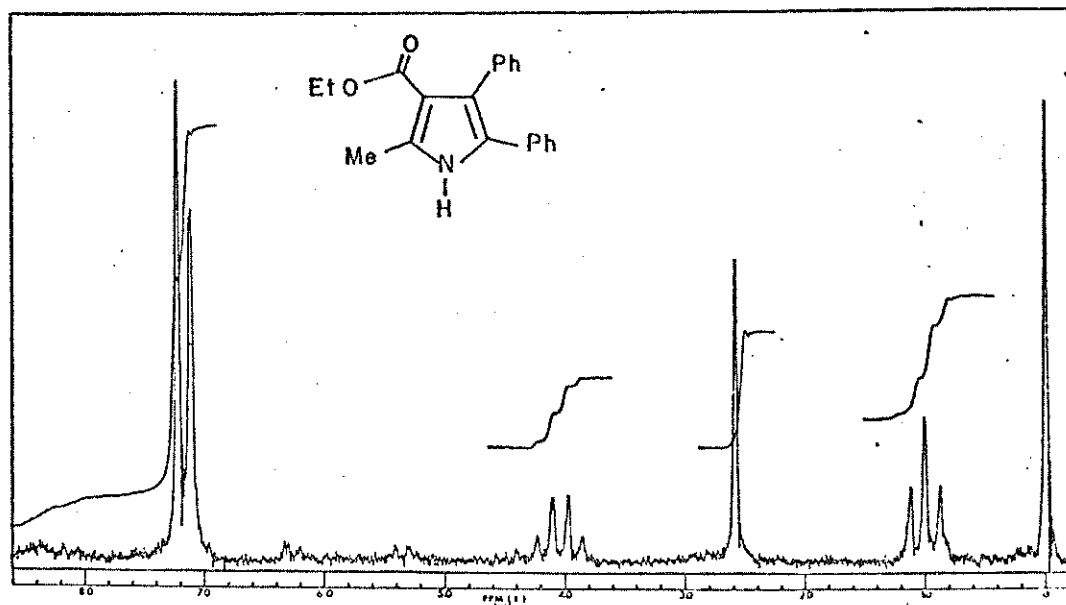


17-Espectro de RMN 1H do composto 14b

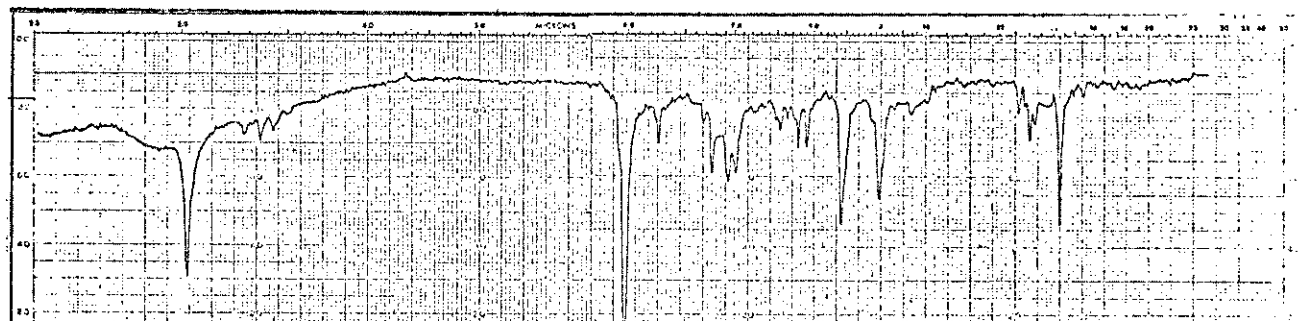




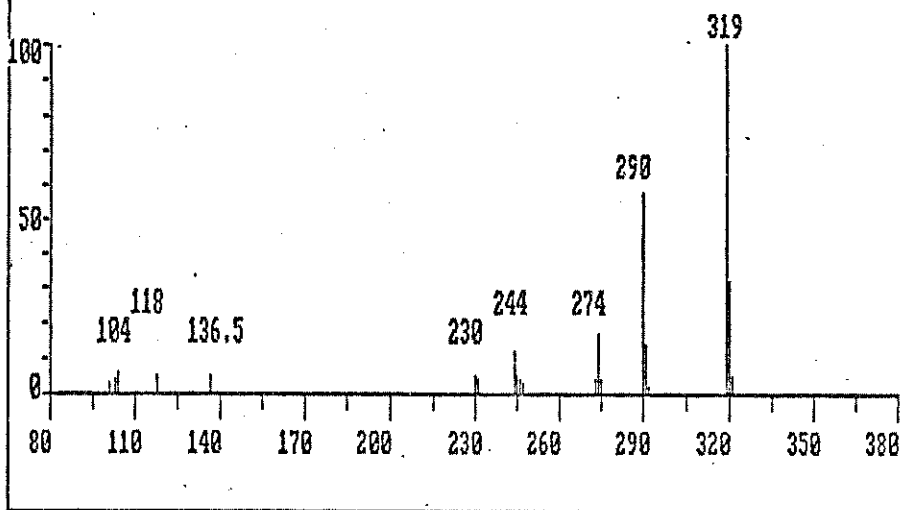
19-Espectro de Massa do composto 14c



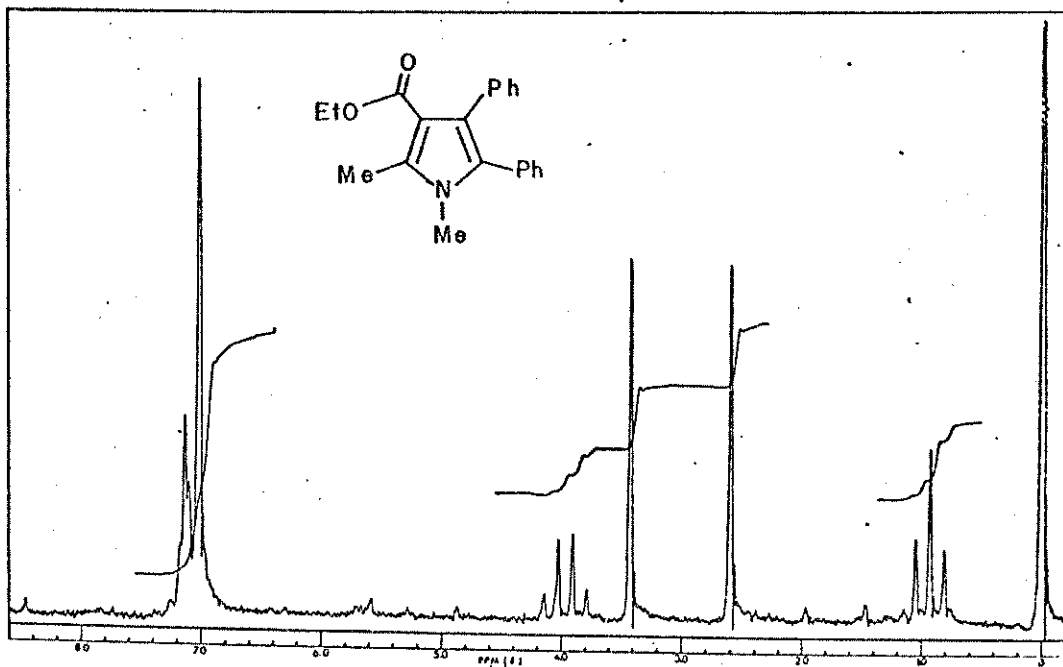
20-Espectro de RMN 1H do composto 14c



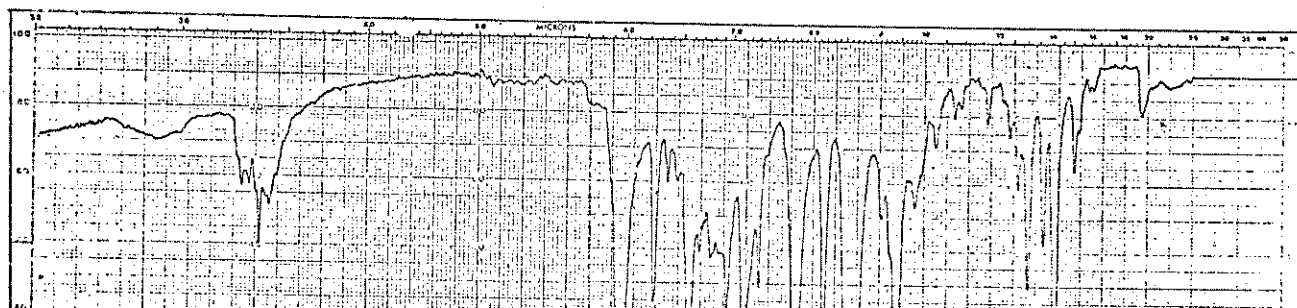
3-Carboetoxi-4,5-Difenil-1,2-Dimetil-Pirrol (14d)

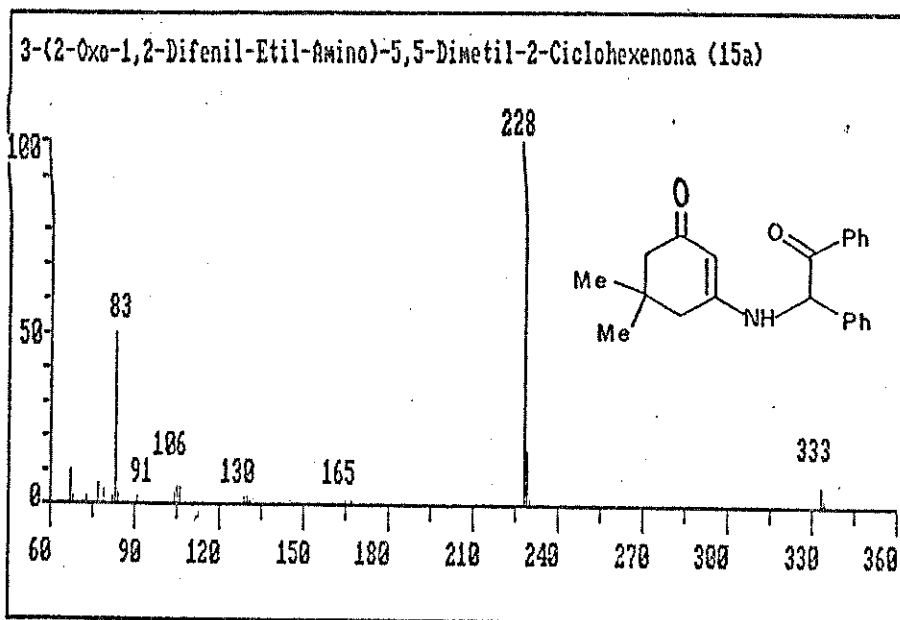


22-Espectro de Massa do composto 14d

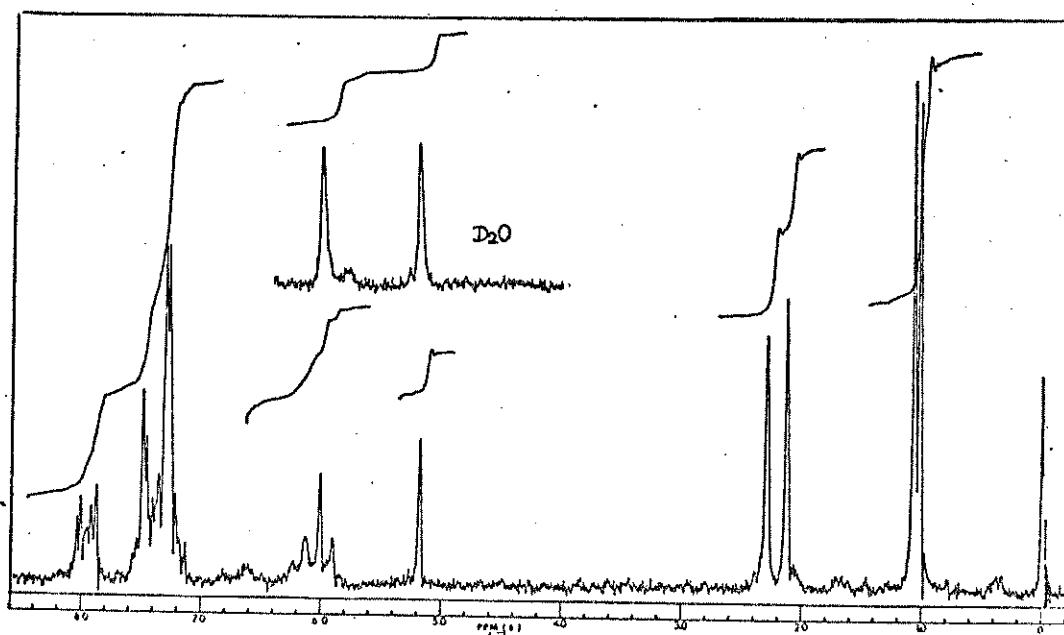


23-Espectro de RMN 1H do composto 14d

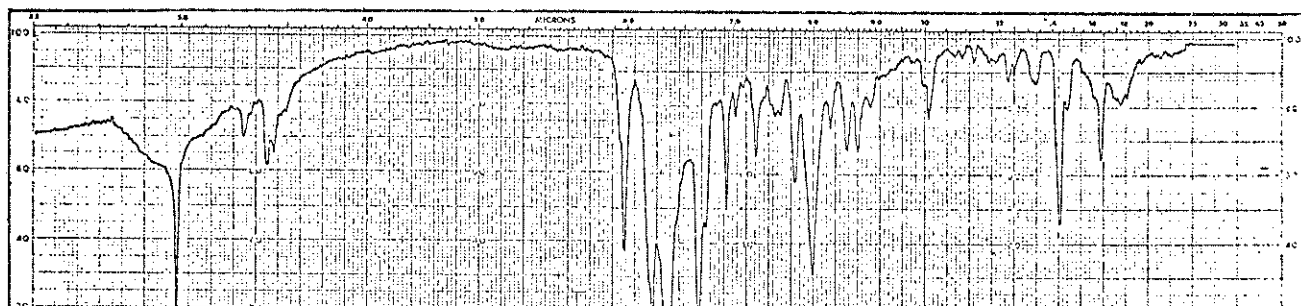


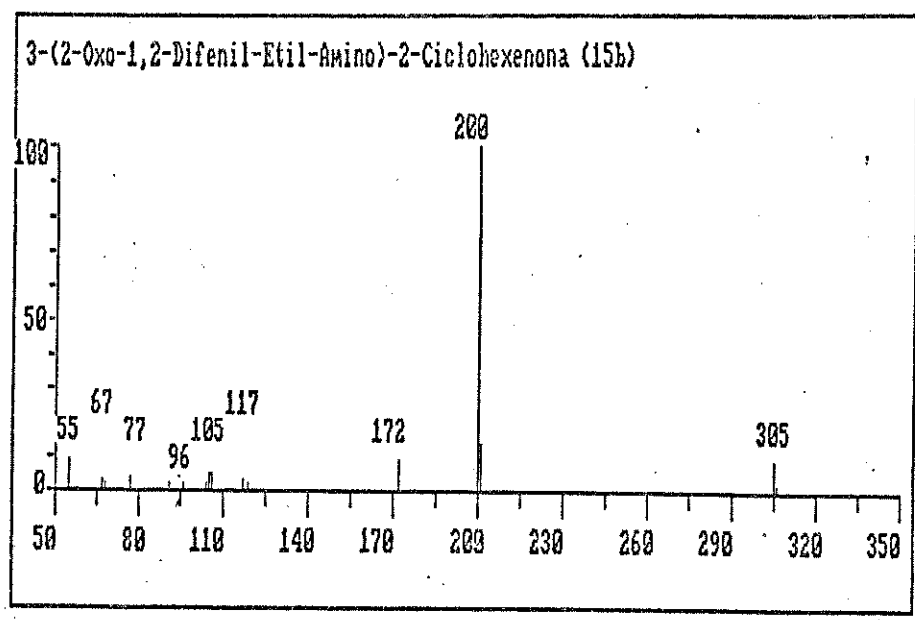


25-Espectro de Massa do composto 15a

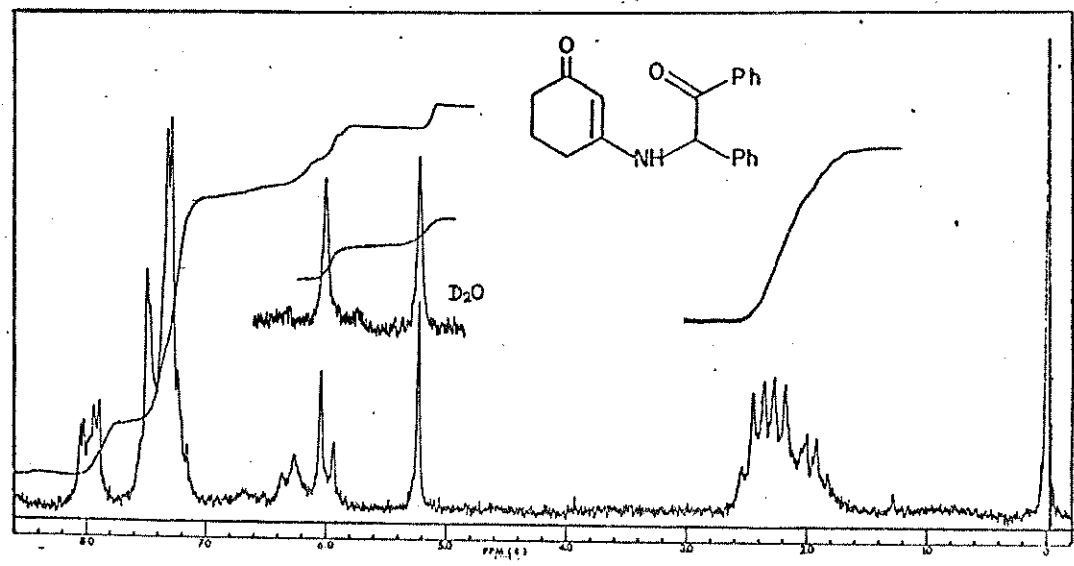


26-Espectro de RMN 1H do composto 15a

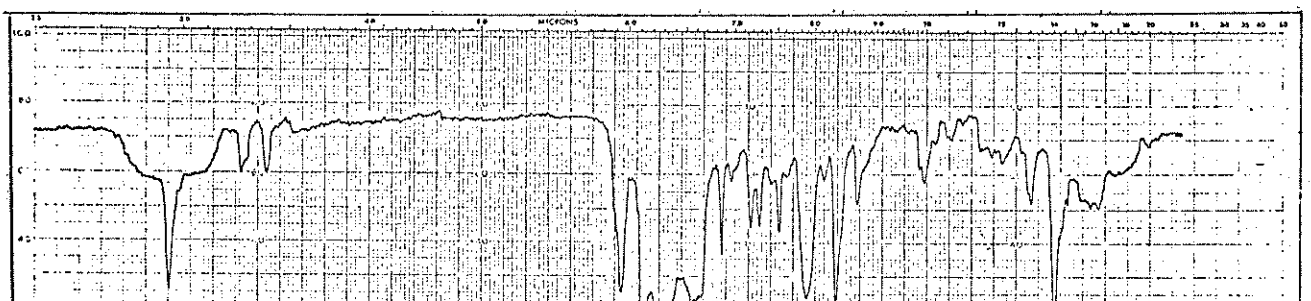


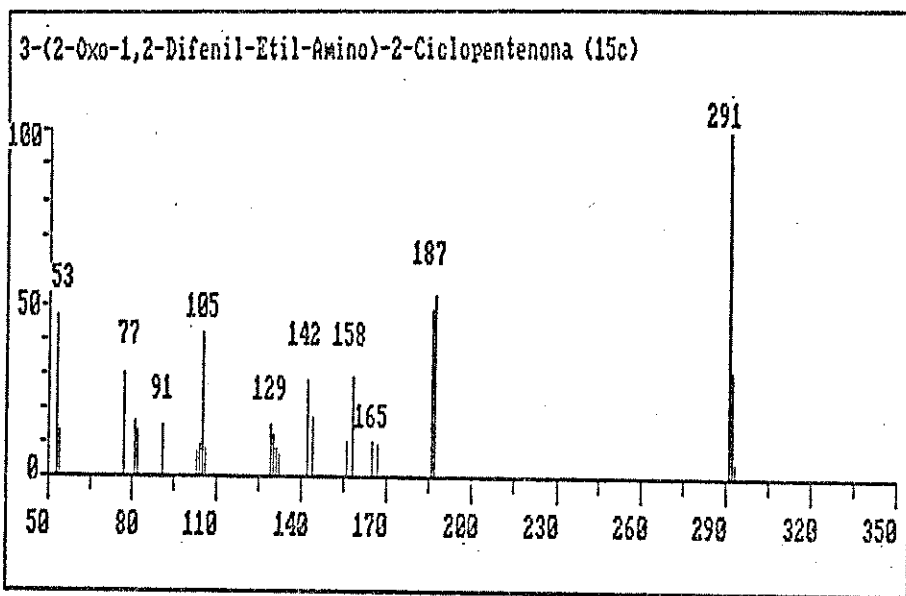


28-Espectro de Massa do composto 15b

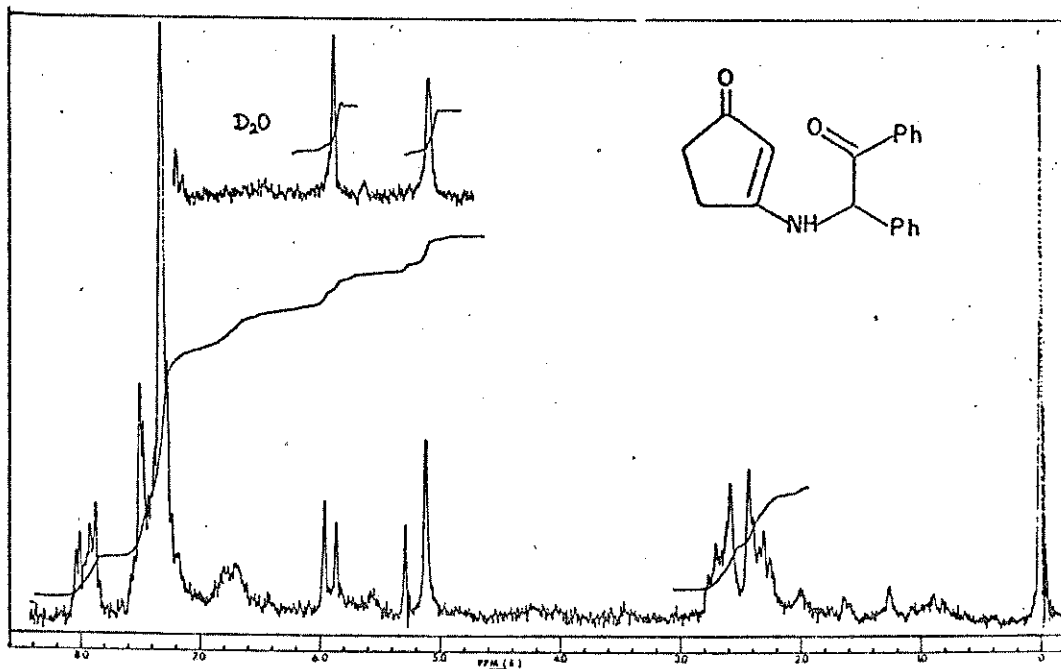


29-Espectro de RMN 1H do composto 15b

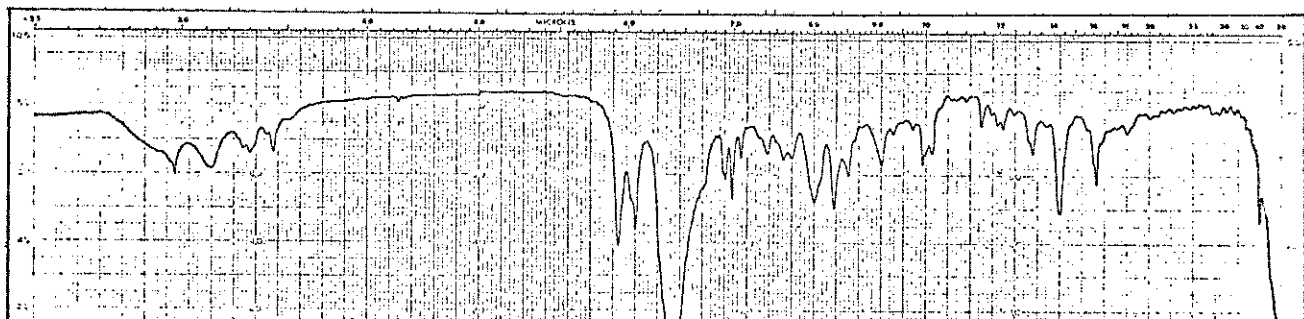


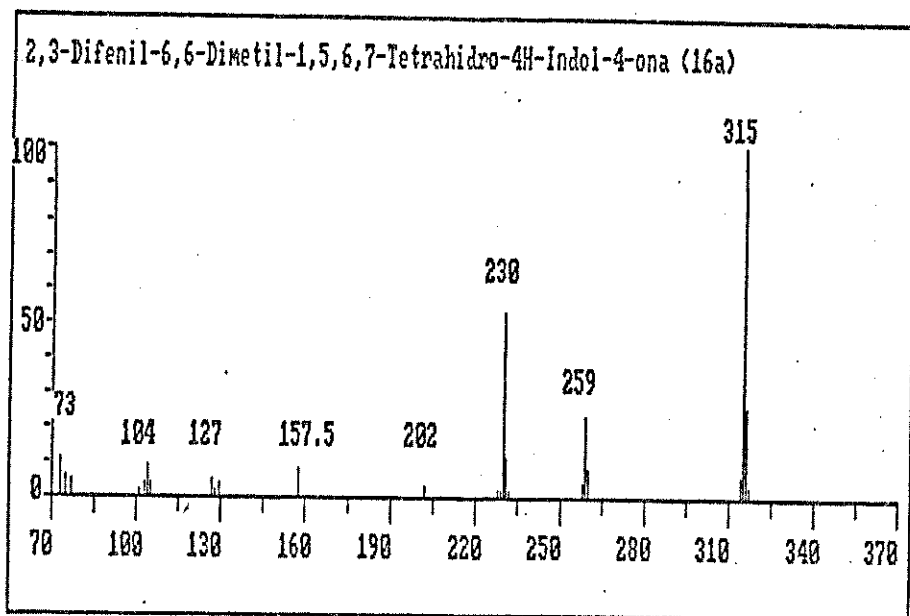


31-Espectro de Massa do composto 15c

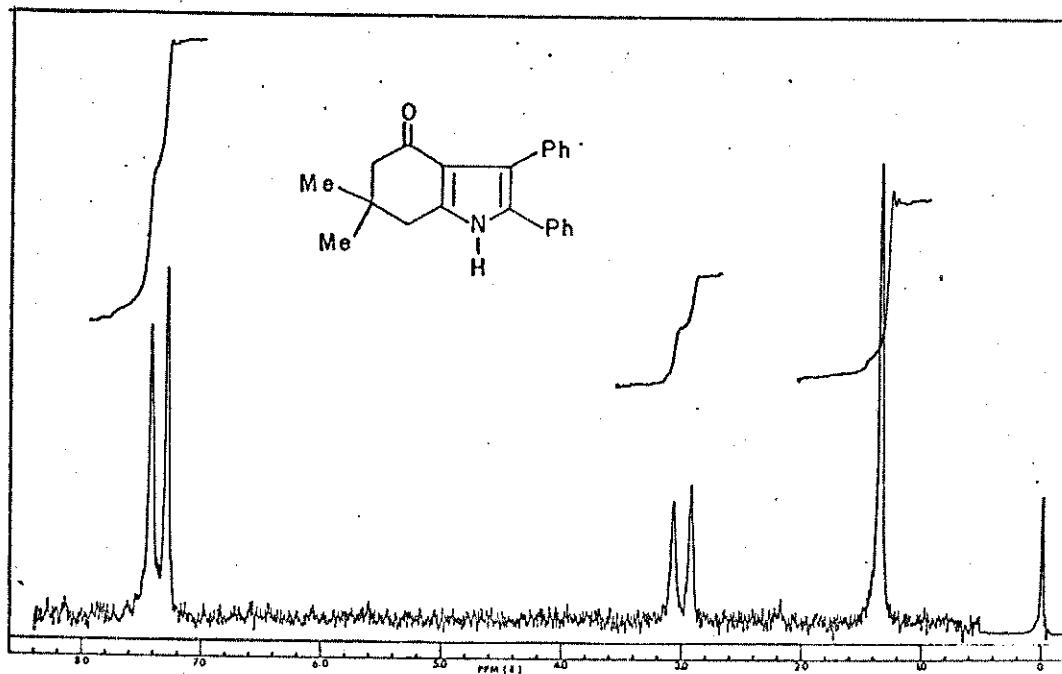


32-Espectro de RMN 1H do composto 15c

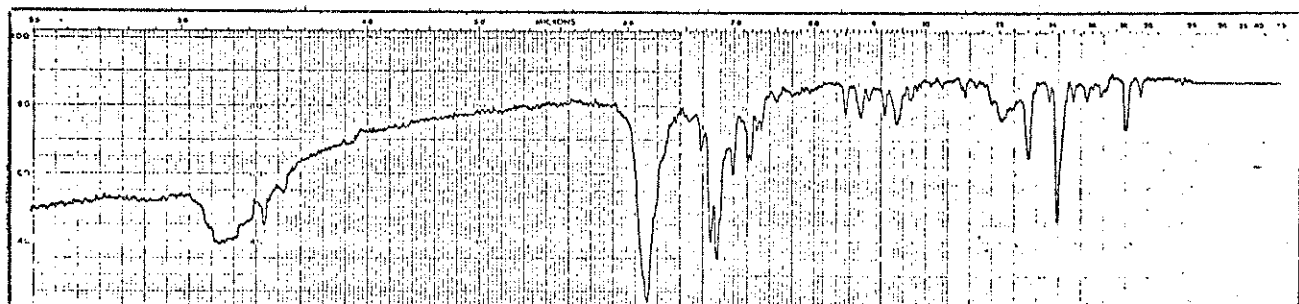


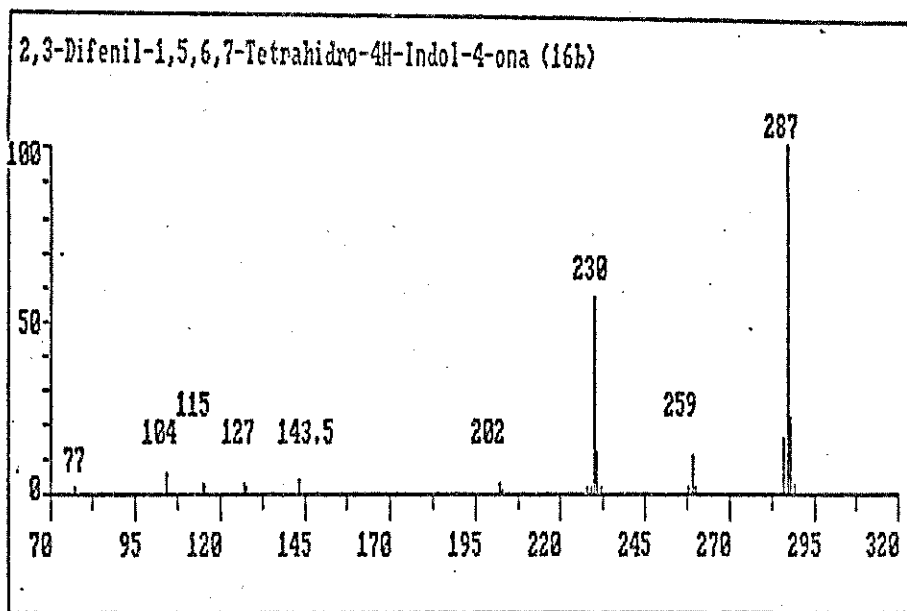


34-Espectro de Massa do composto 16a

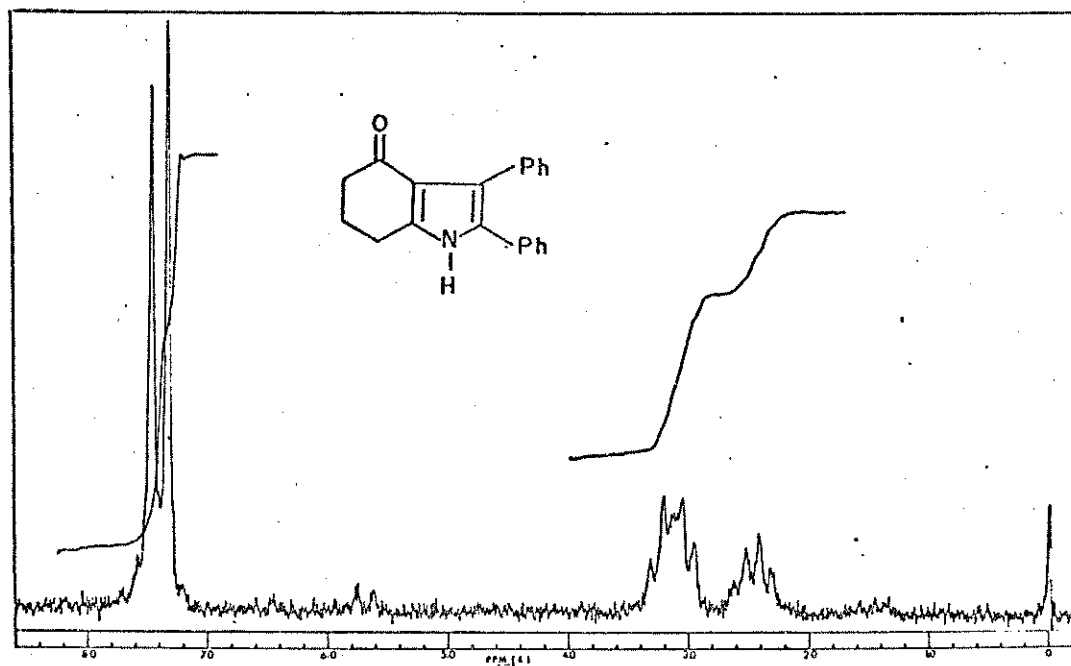


35-Espectro de RMN 1H do composto 16a

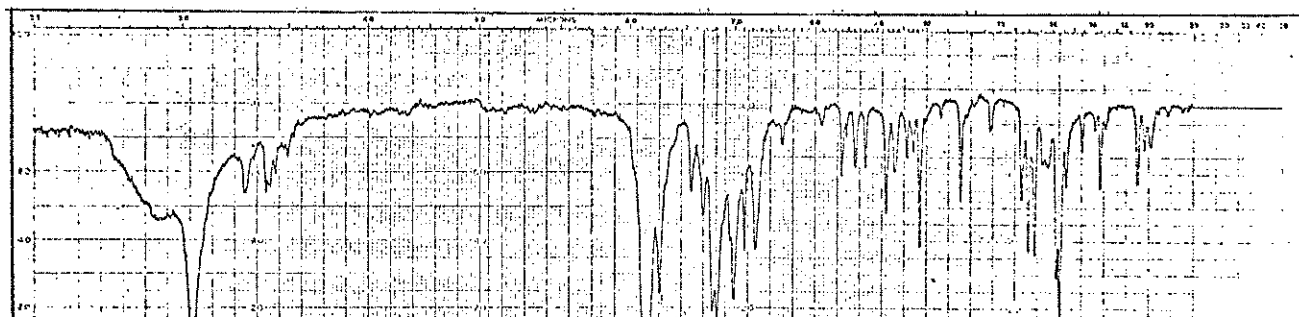


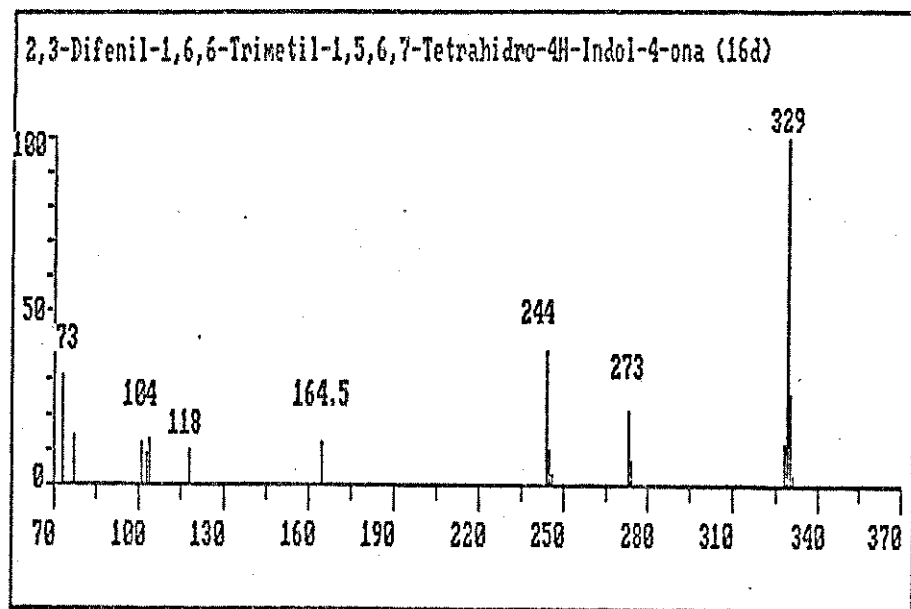


37-Espectro de Massa do composto 16b

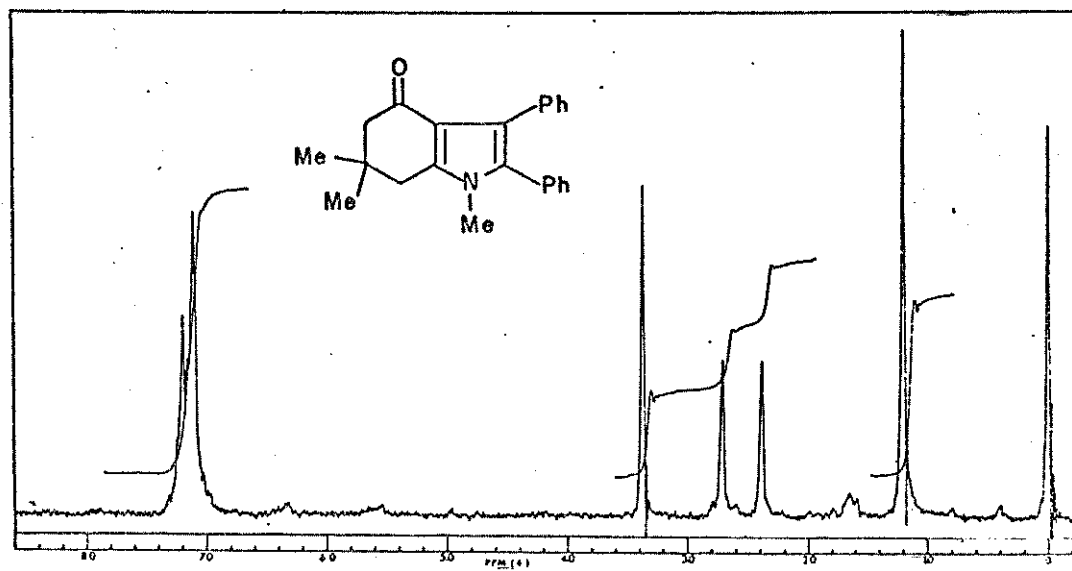


38-Espectro de RMN 1H do composto 16b

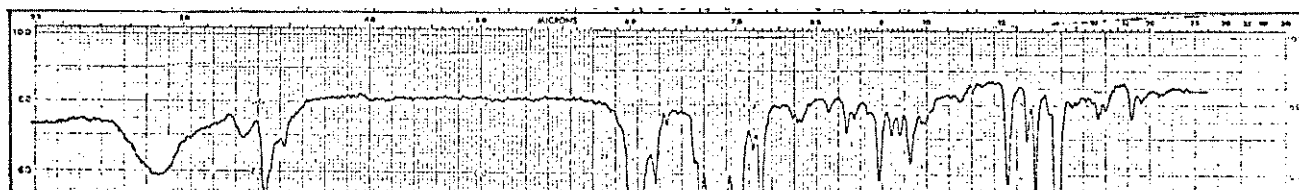


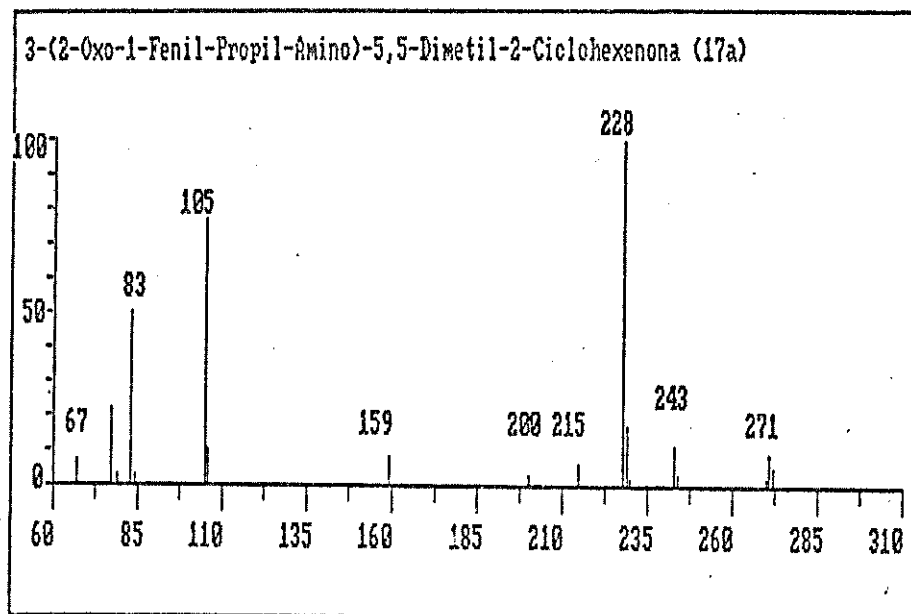


40-Espectro de Massa do composto 16d

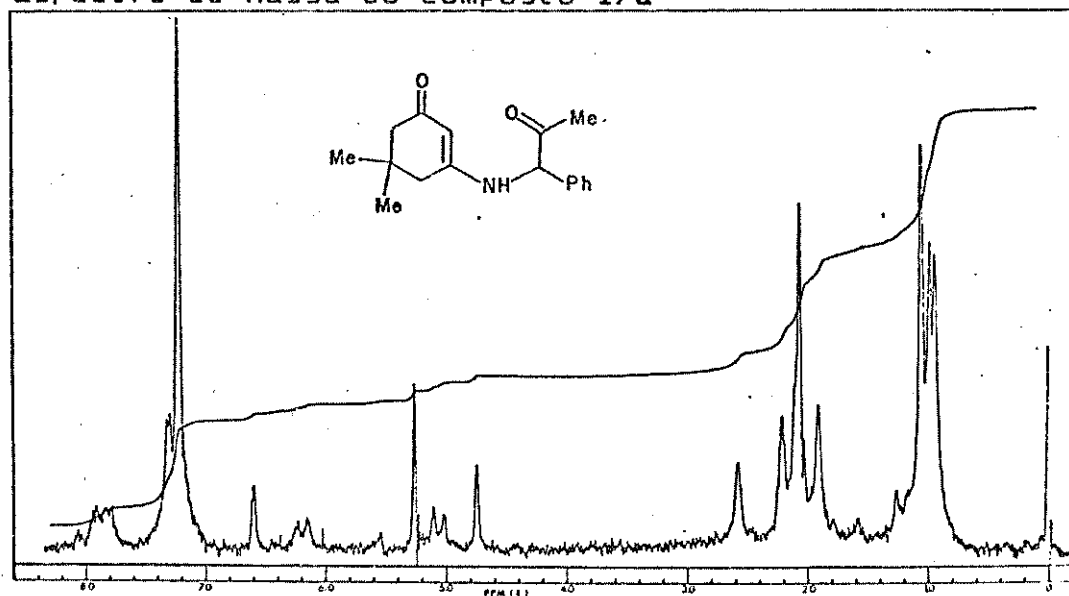


41-Espectro de RMN 1H do composto 16d

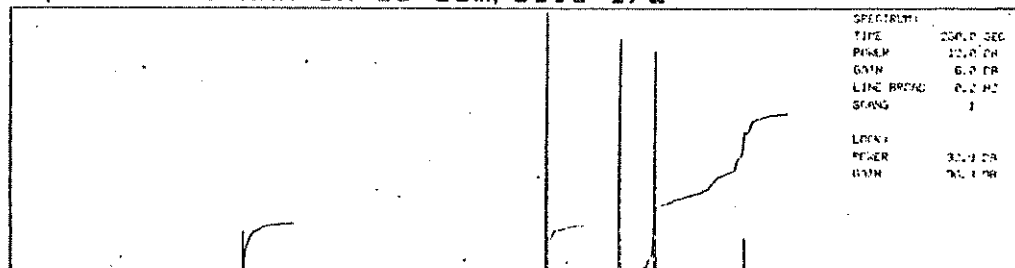


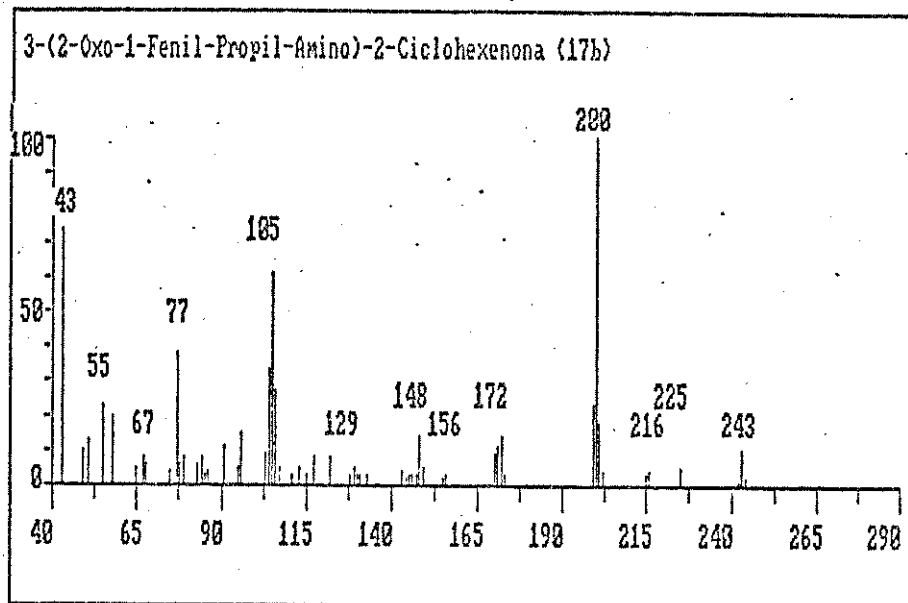


43-Espectro de Massa do composto 17a

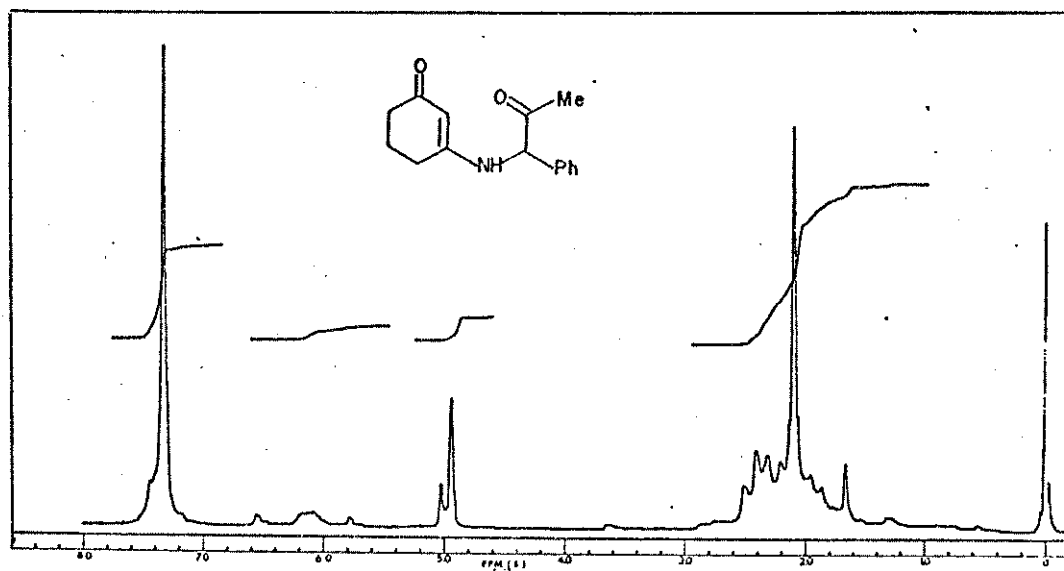


44-Espectro de RMN 1H do composto 17a

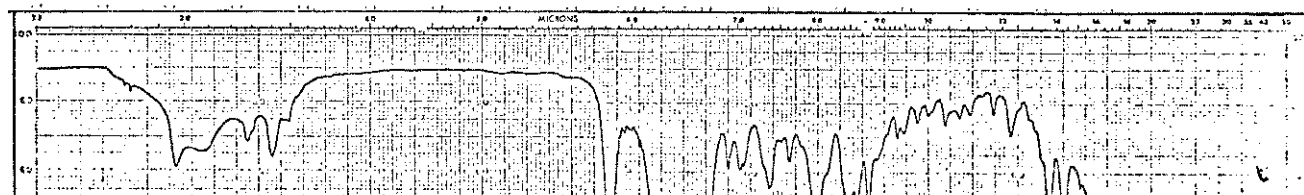


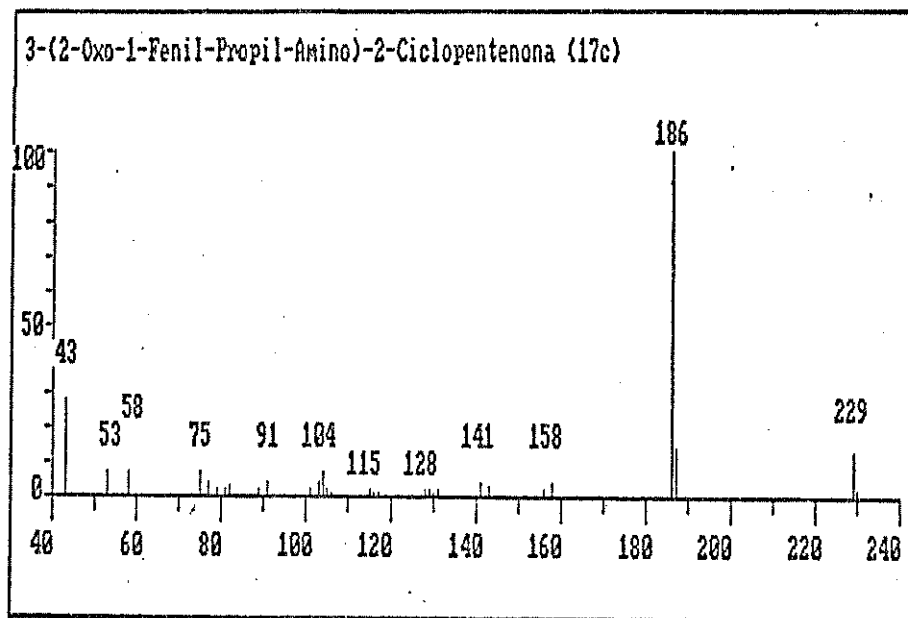


46-Espectro de Massa do composto 17b

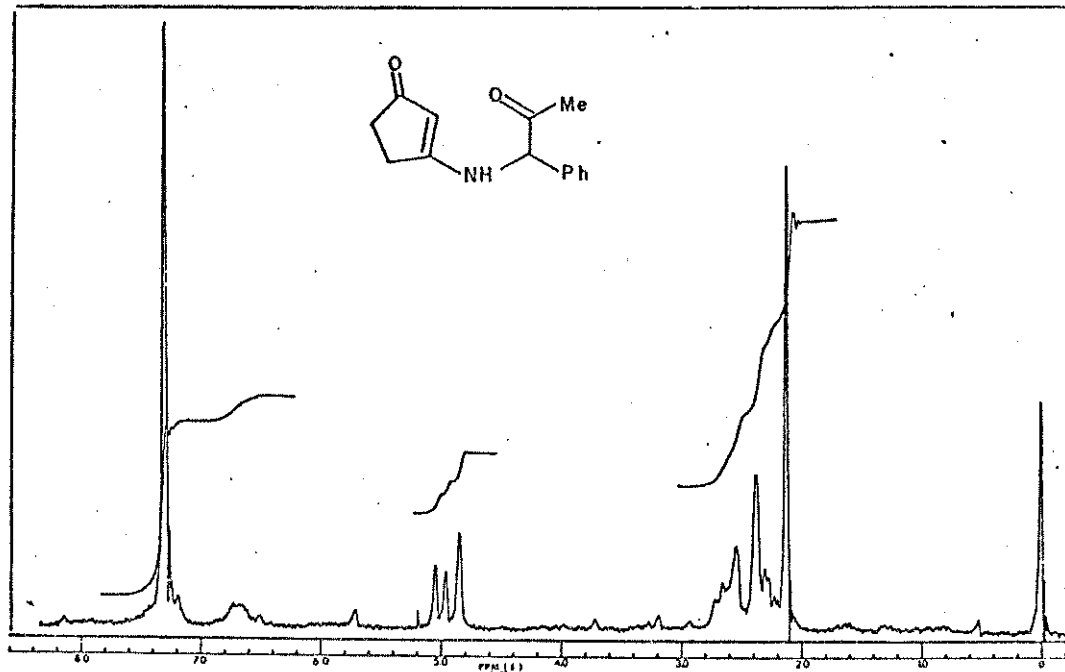


47-Espectro de RMN 1H do composto 17b

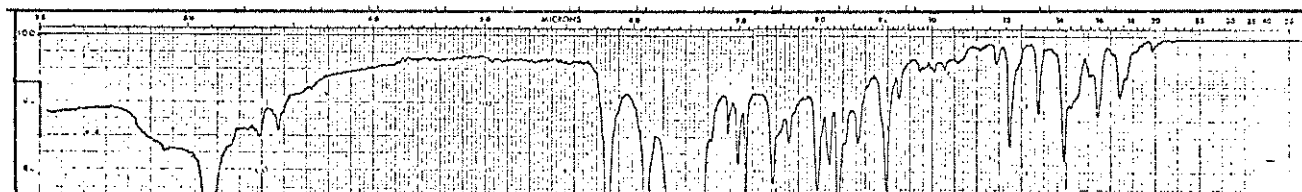


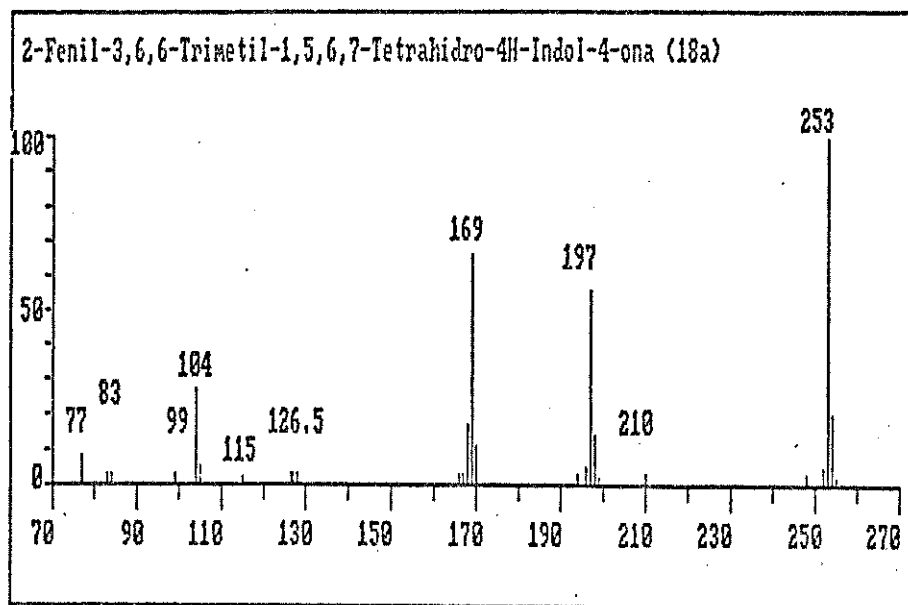


49-Espectro de Massa do composto 17c

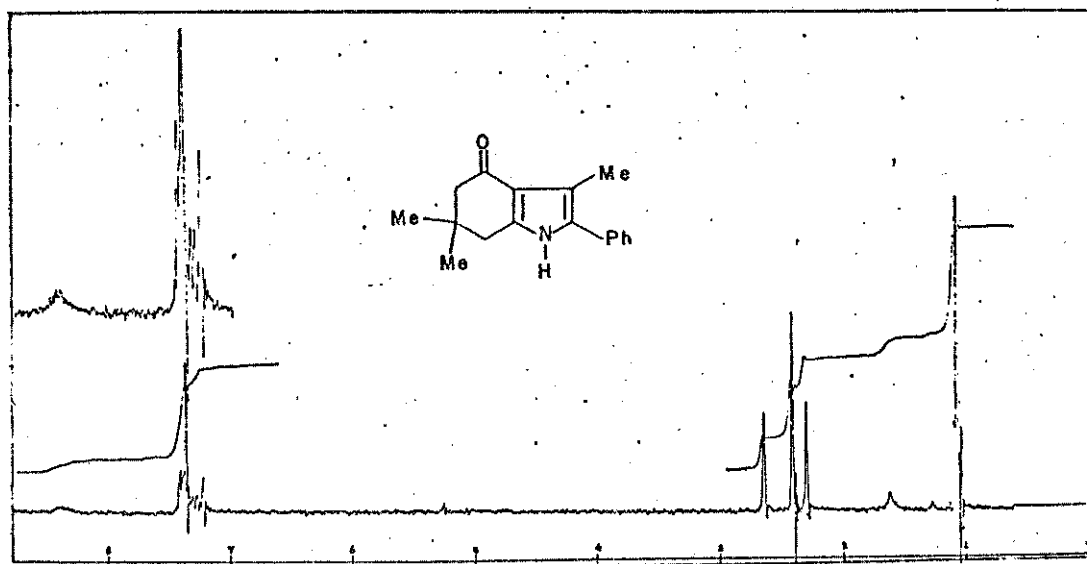


50-Espectro de RMN 1H do composto 17c

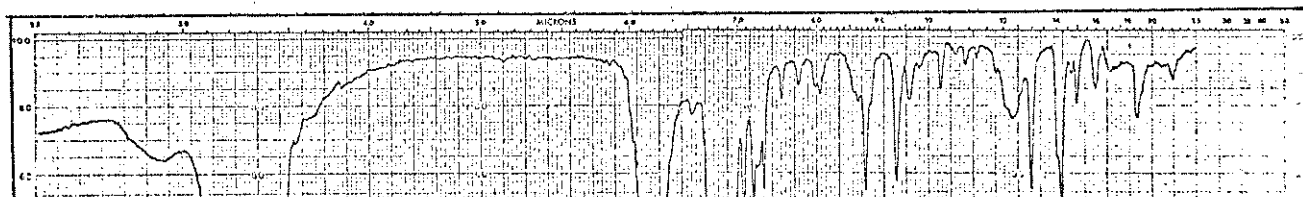


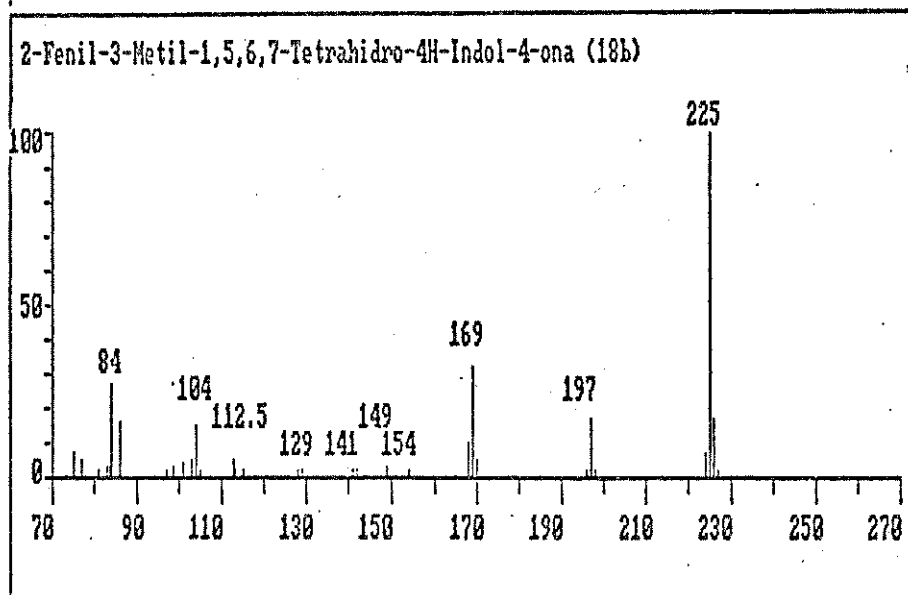


52-Espectro de Massa do composto 18a

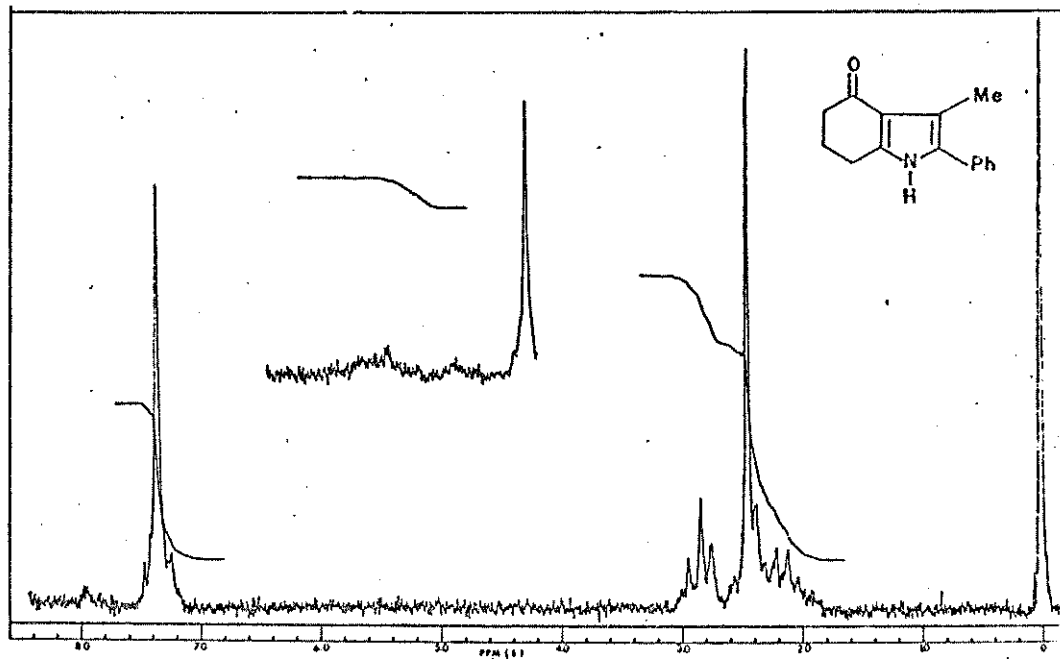


53-Espectro de RMN 1H do composto 18a

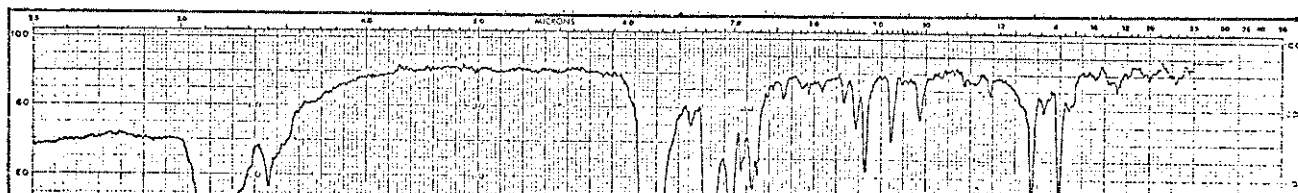


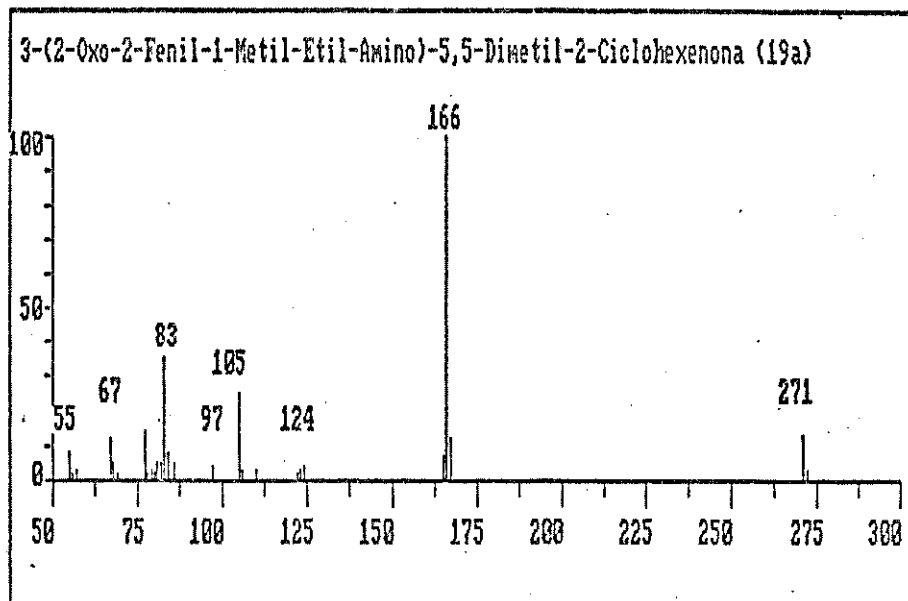


55-Espectro de Massa do composto 18b

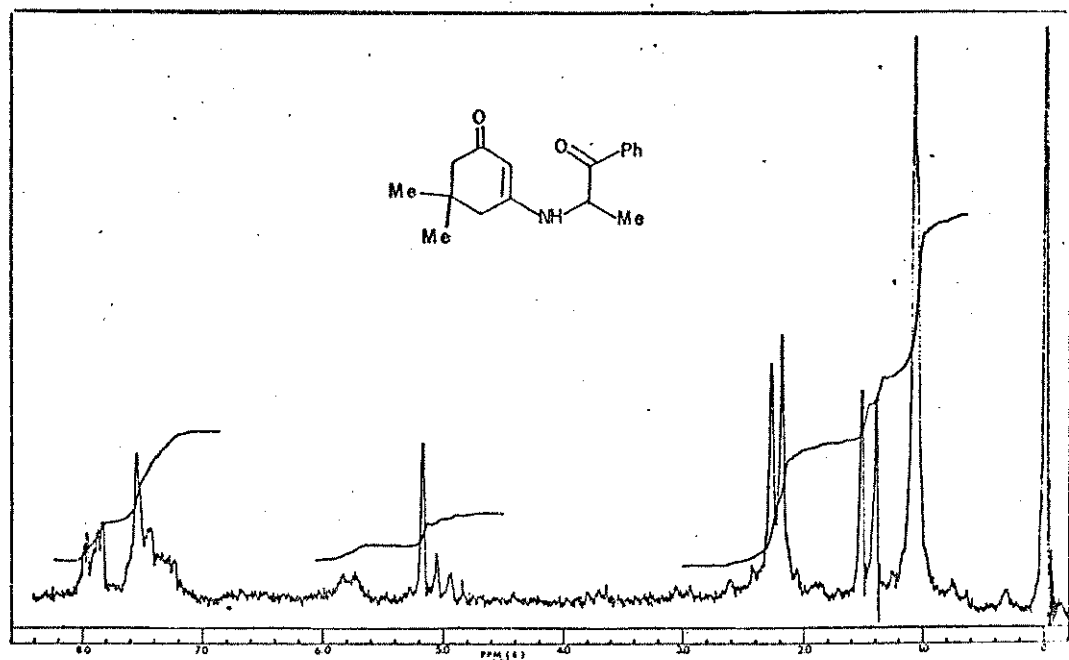


56-Espectro de RMN. 1H do composto 18b

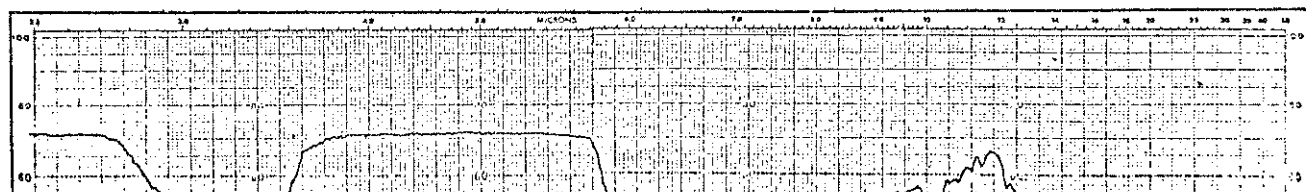


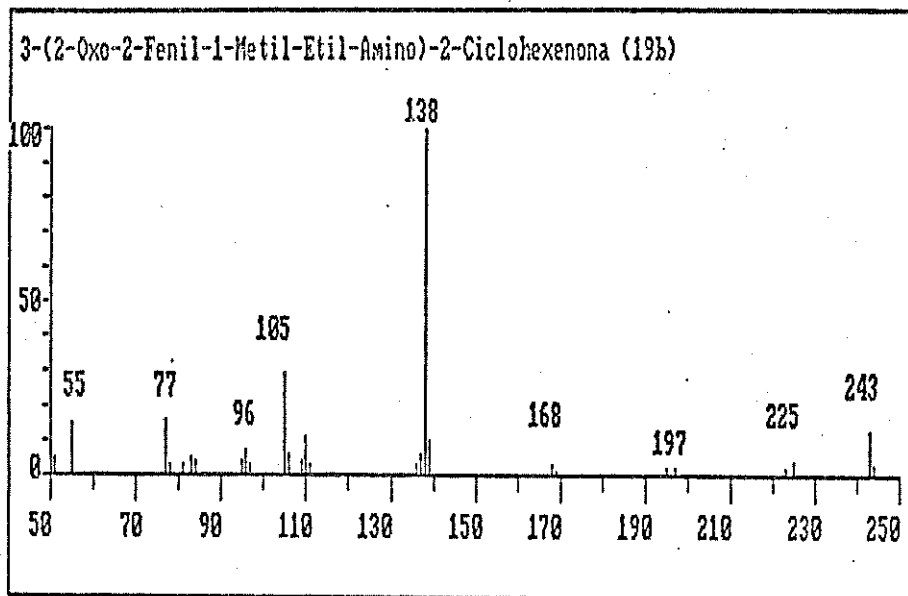


58-Espectro de Massa do composto 19a

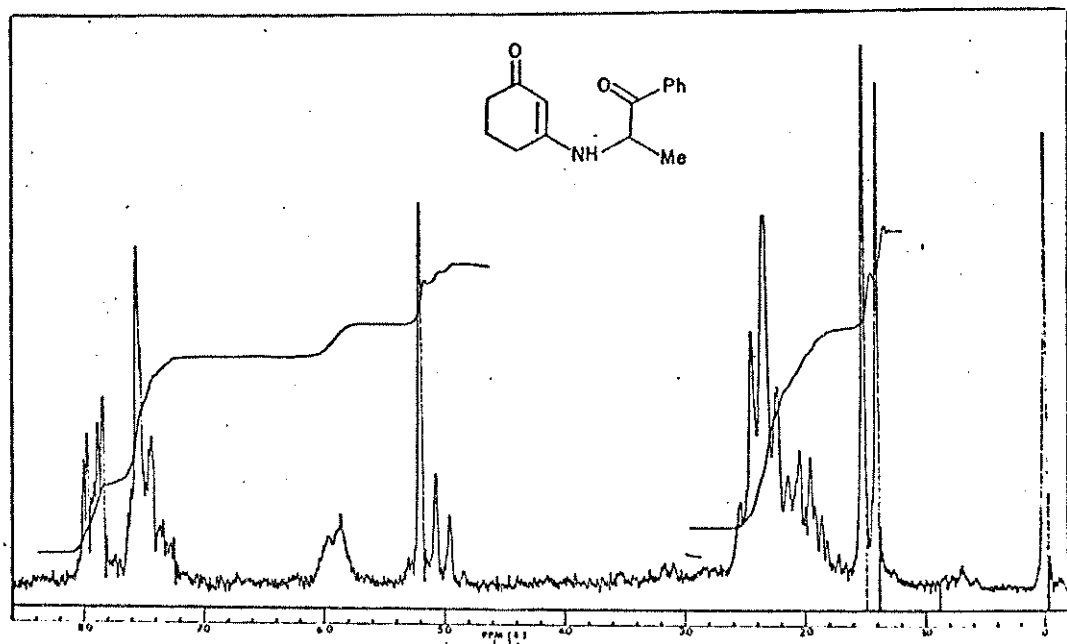


59-Espectro de RMN 1H do composto 19a

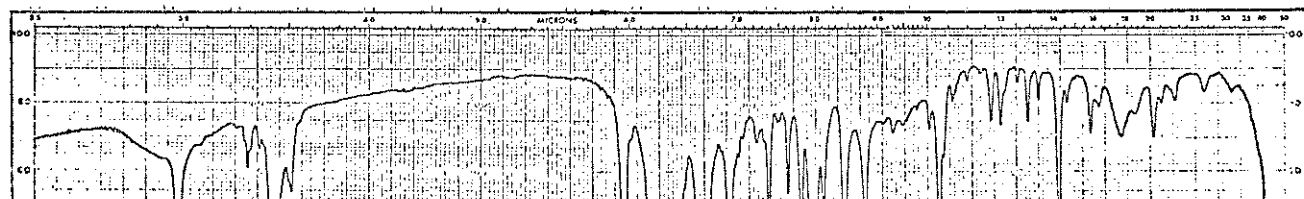


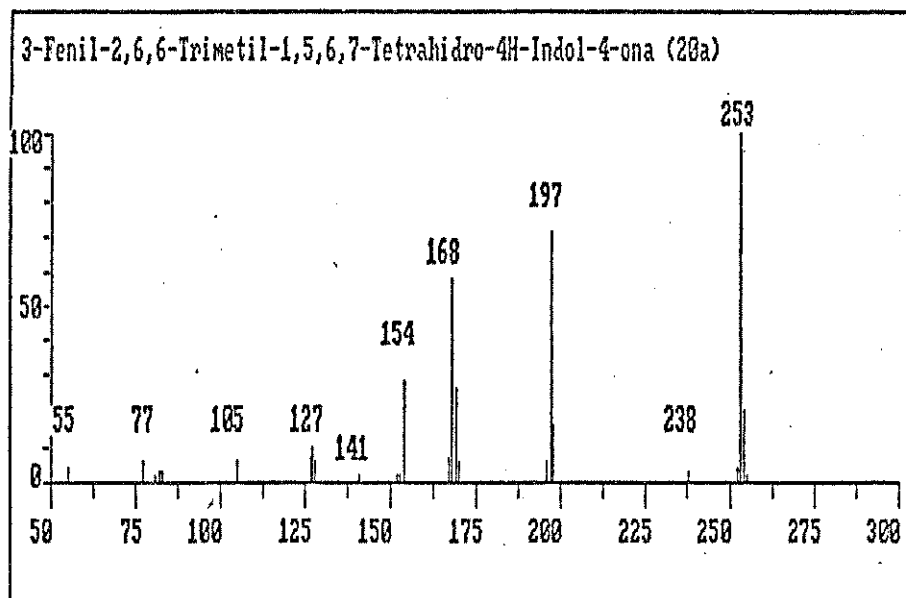


61-Espectro de Massa do composto 19b

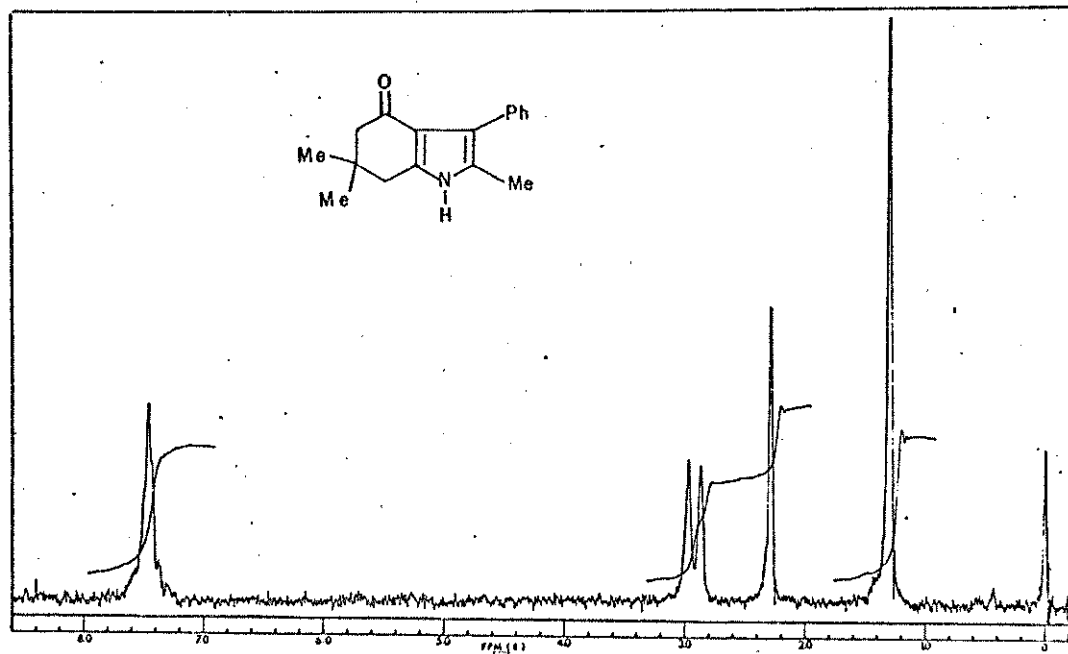


62-Espectro de RMN 1H do composto 19b

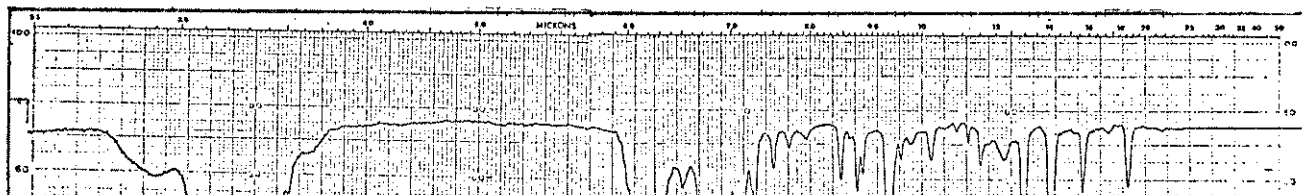


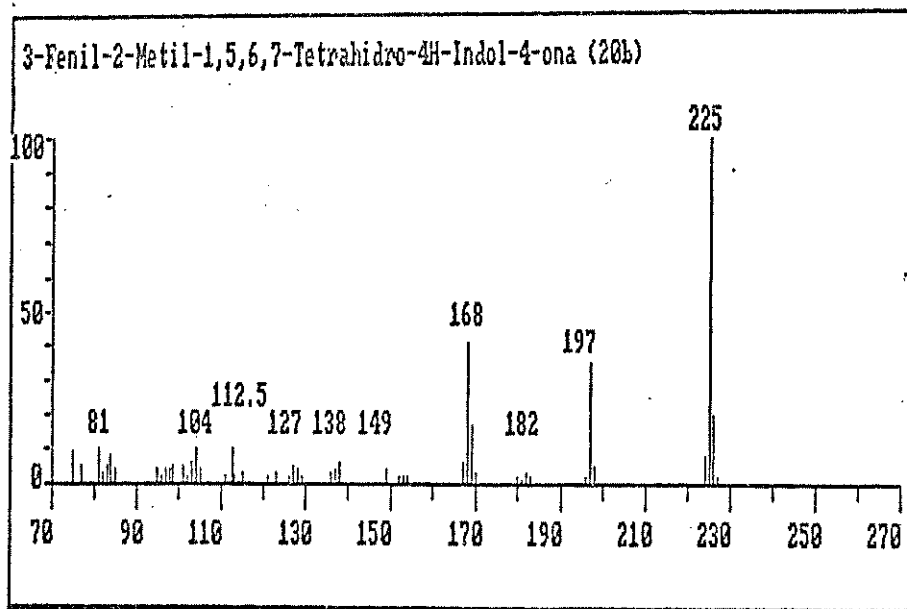


64-Espectro de Massa do composto 20a

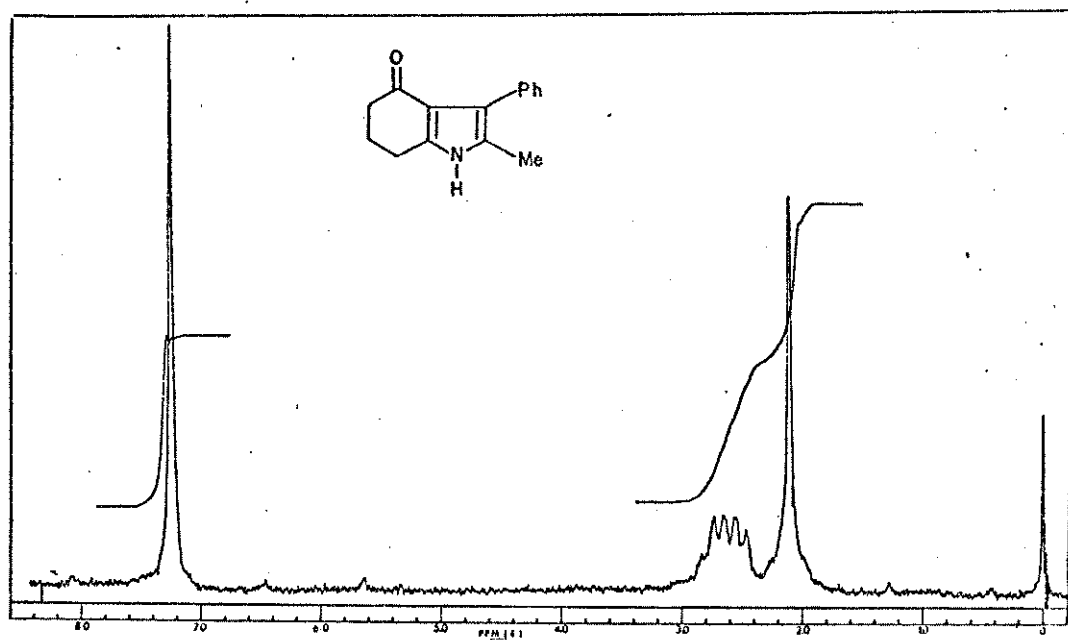


65-Espectro de RMN 1H do composto 20a

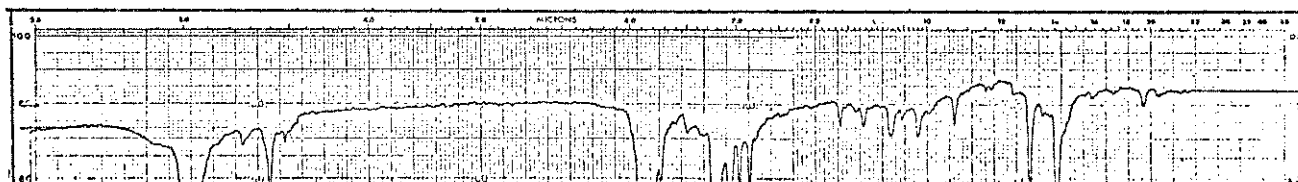


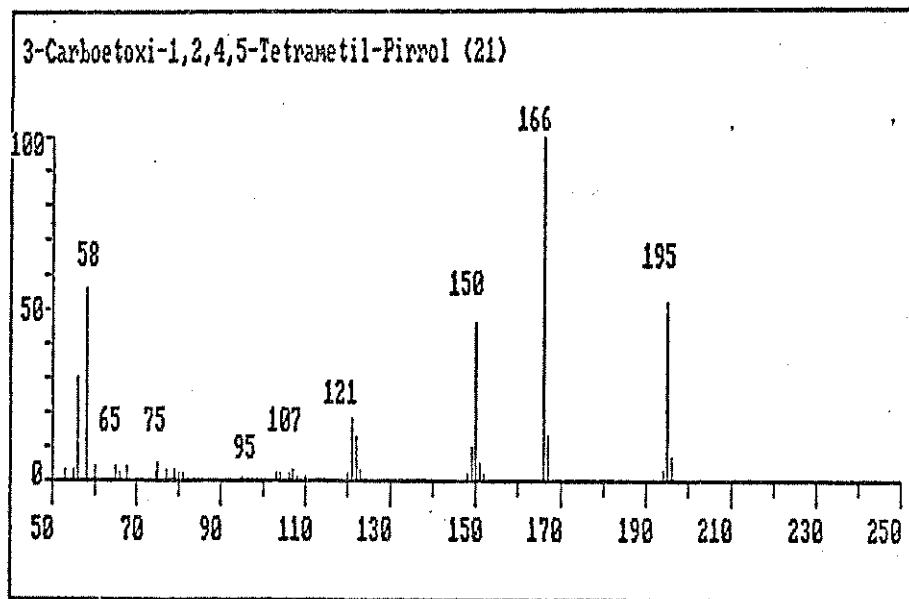


67-Espectro de Massa do composto 20b

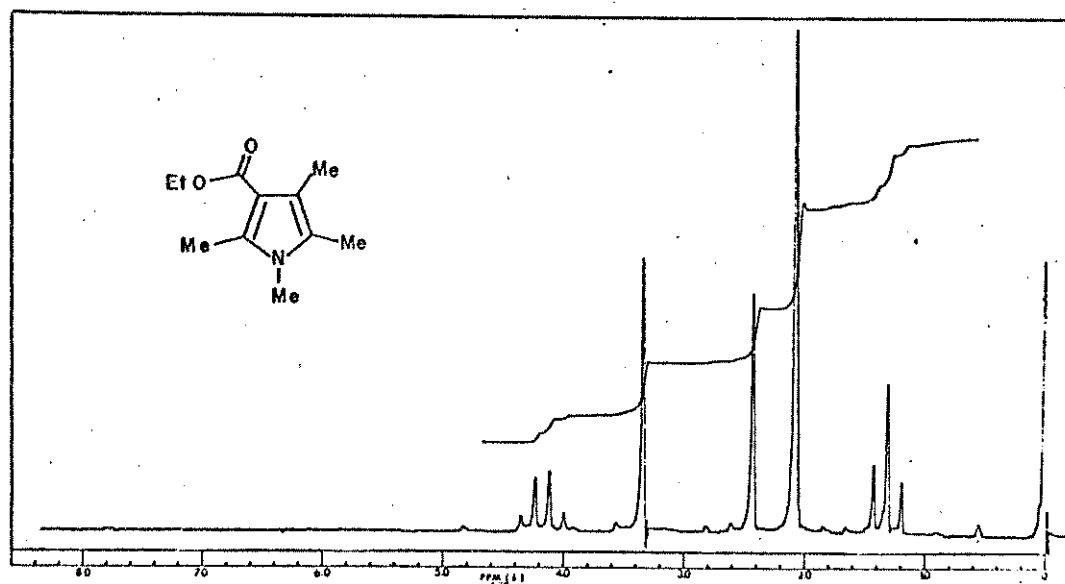


68-Espectro de RMN 1H do composto 20b

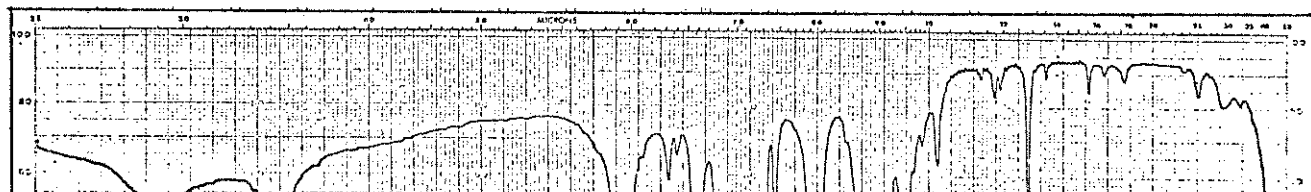


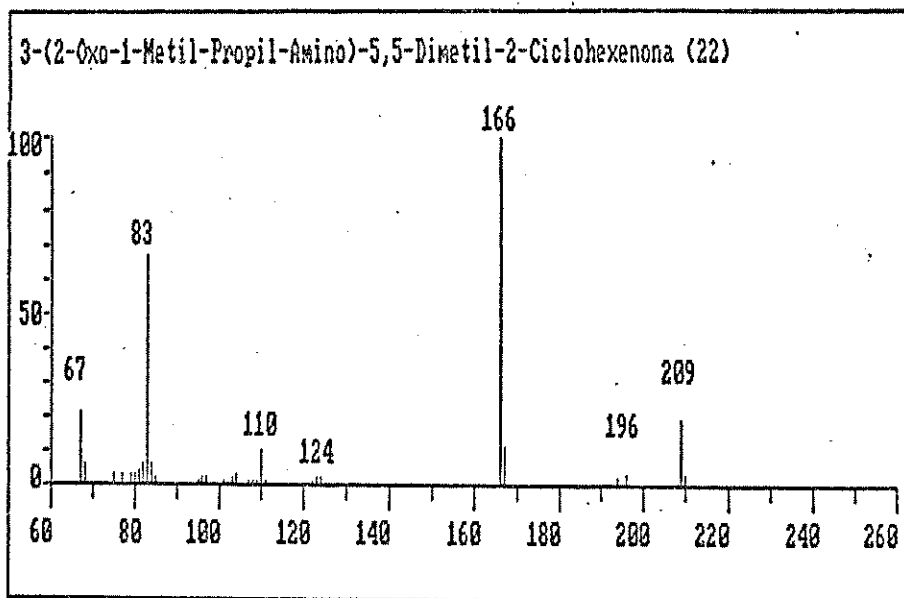


70-Espectro de Massa do composto 21

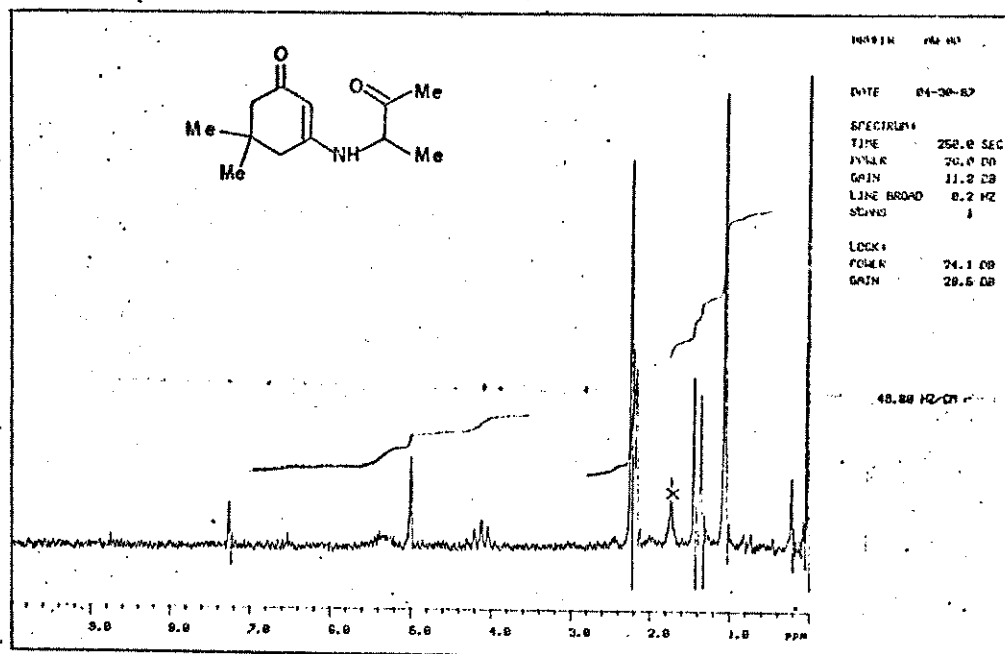


71-Espectro de RMN 1H do composto 21

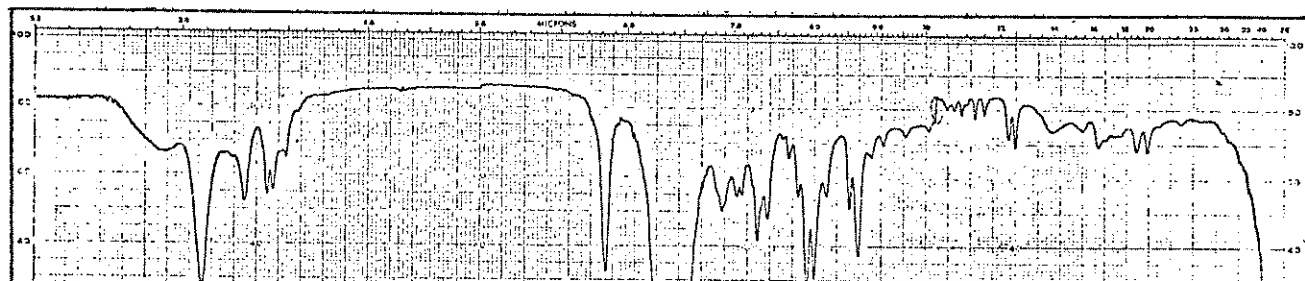


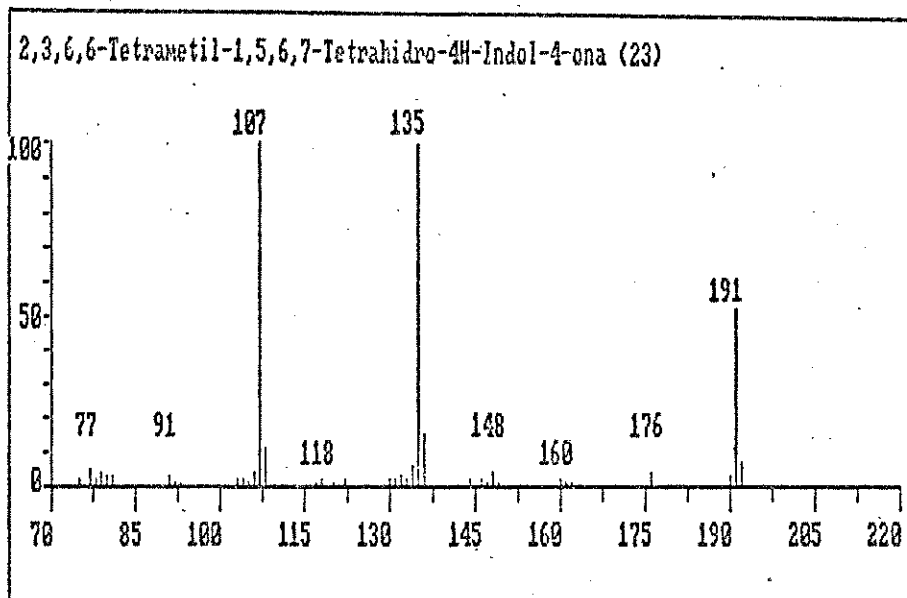


73-Espectro de Massa do composto 22

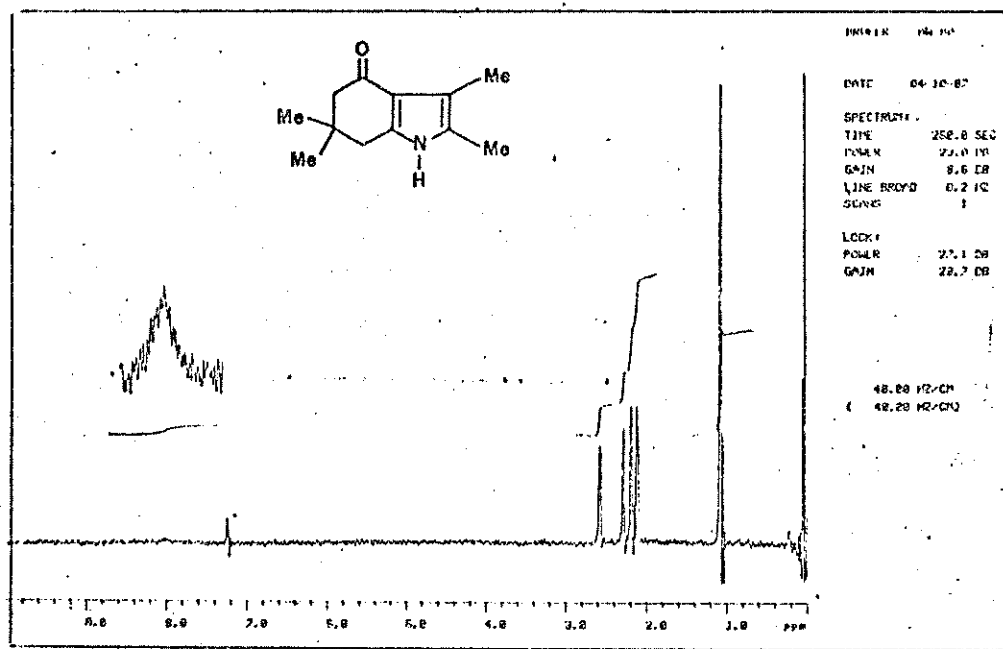


74-Espectro de RMN 1H do composto 22

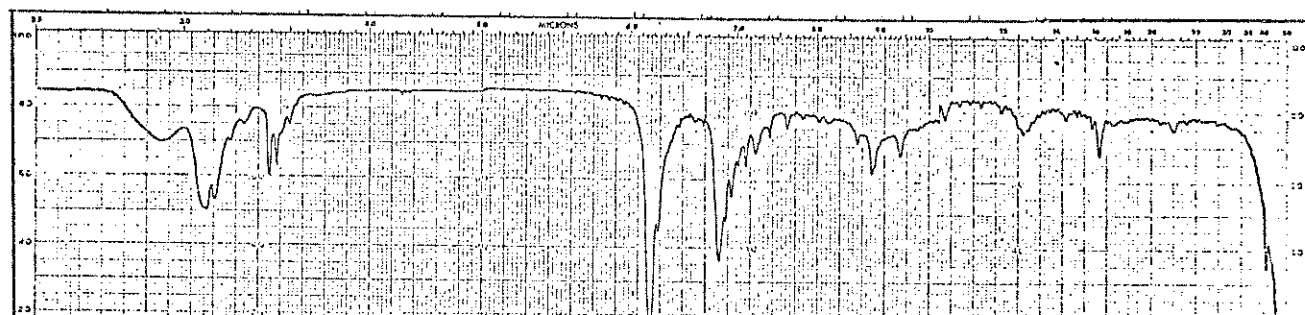


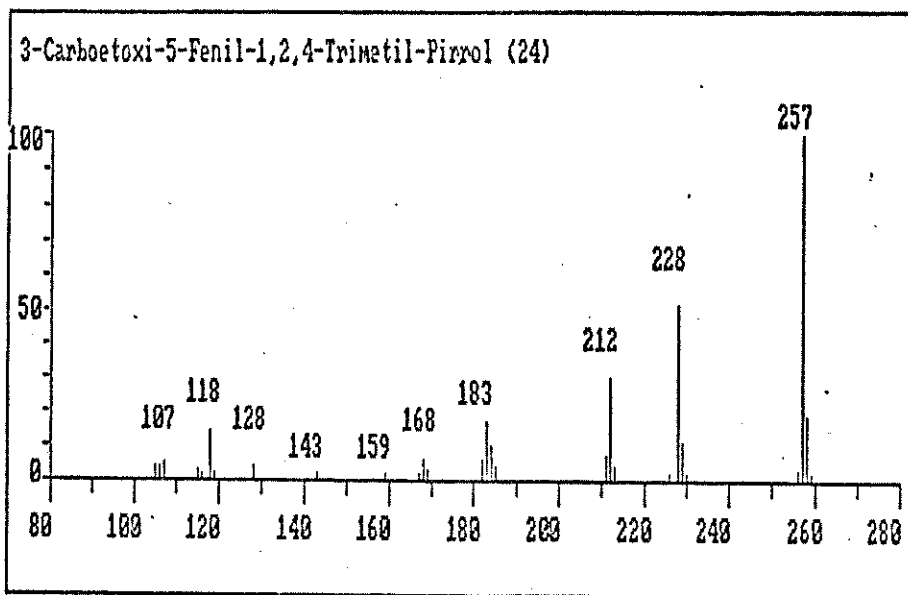


76-Espectro de Massa do composto 23

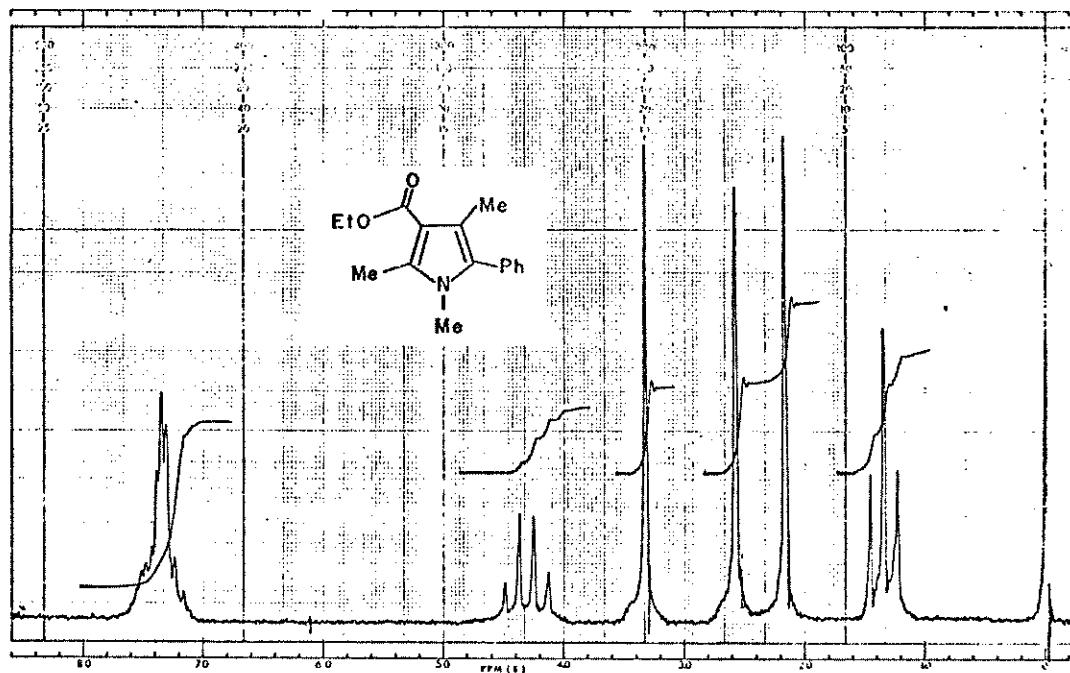


77-Espectro de RMN 1H do composto 23

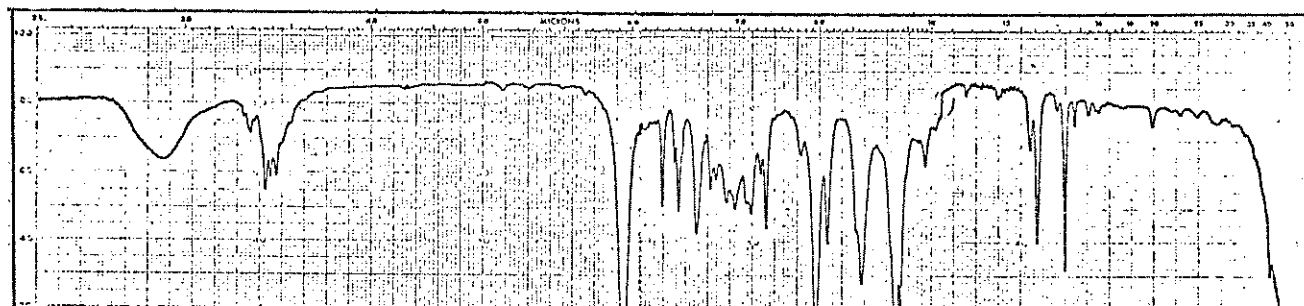


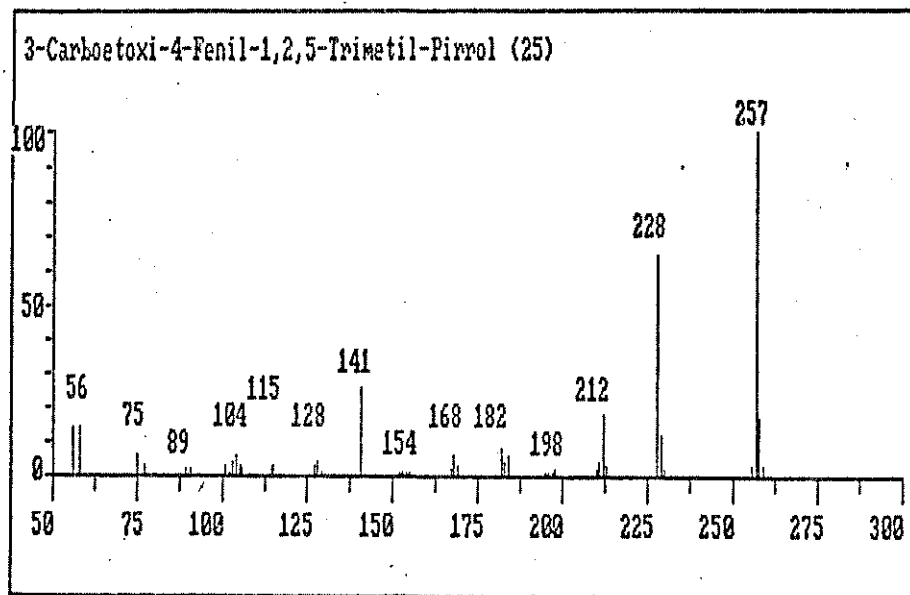


79-Espectro de Massa do composto 24

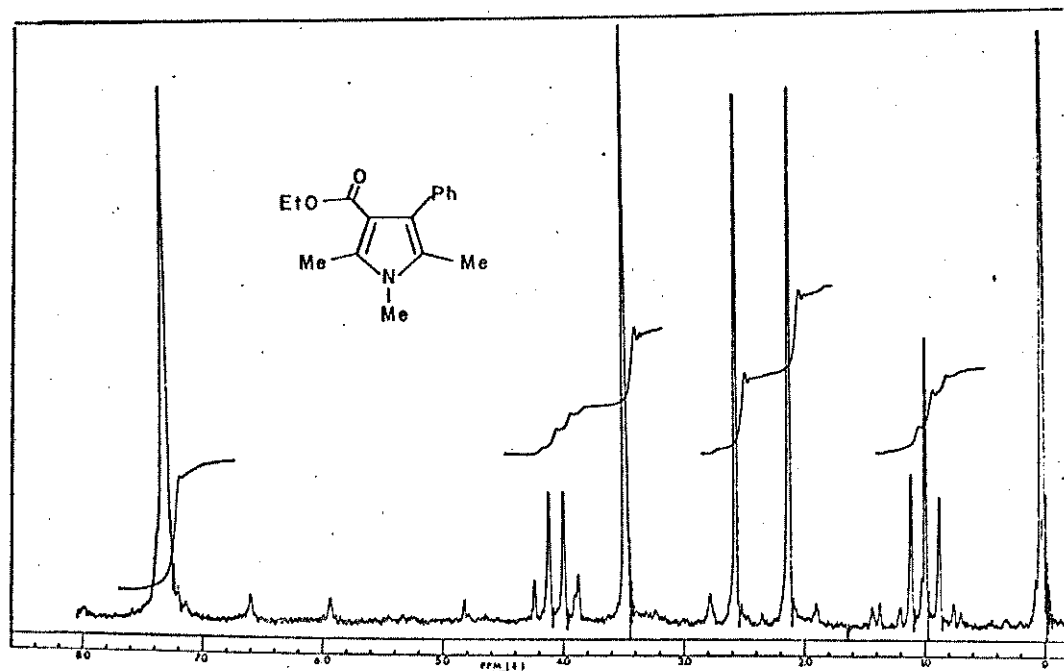


80-Espectro de RMN 1H do composto 24

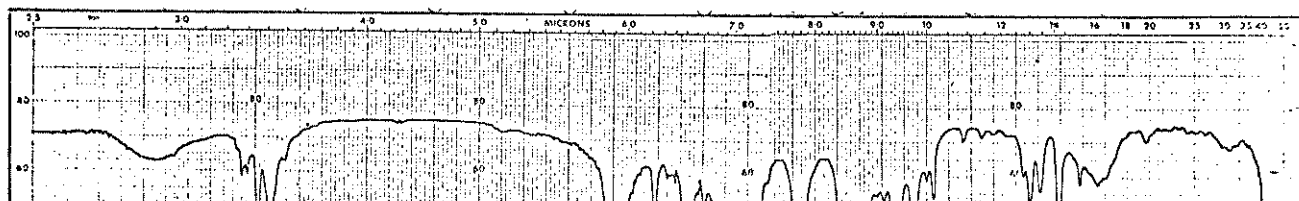


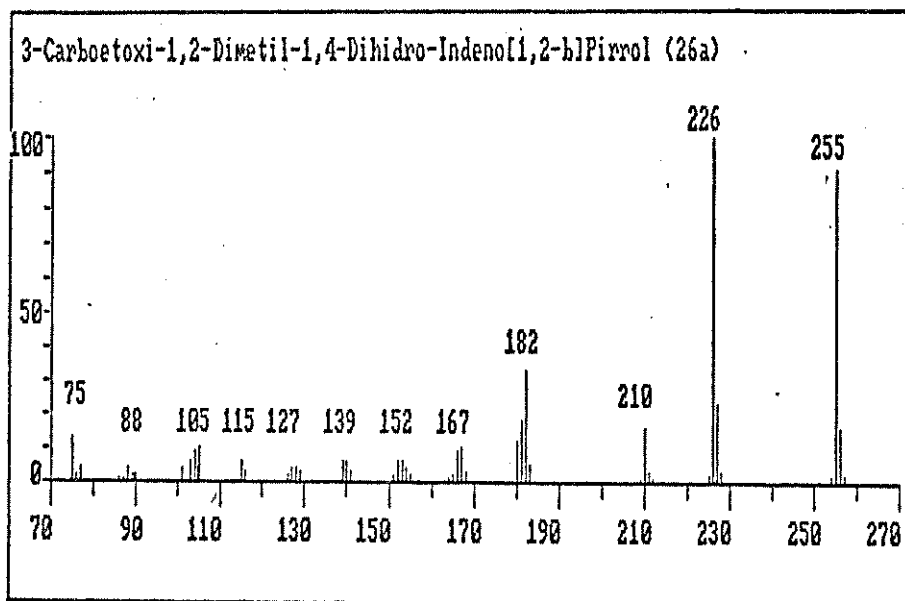


82-Espectro de Massa do composto 25

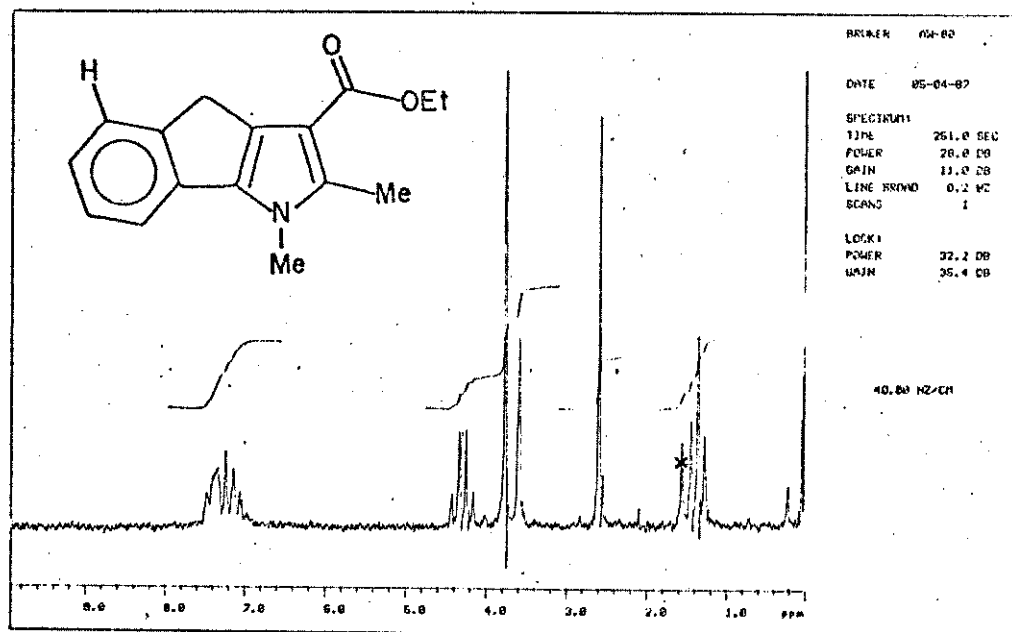


83-Espectro de RMN 1H do composto 25

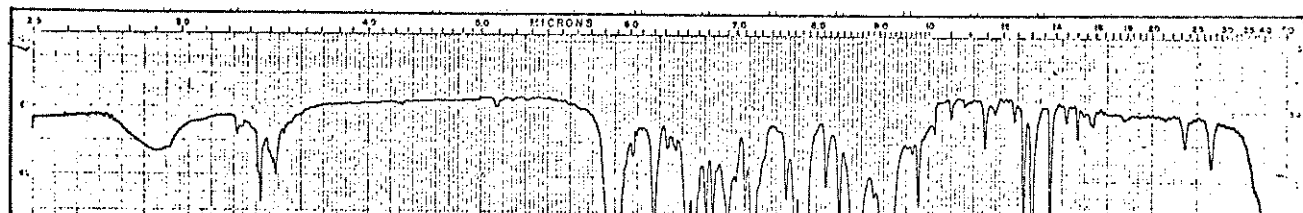


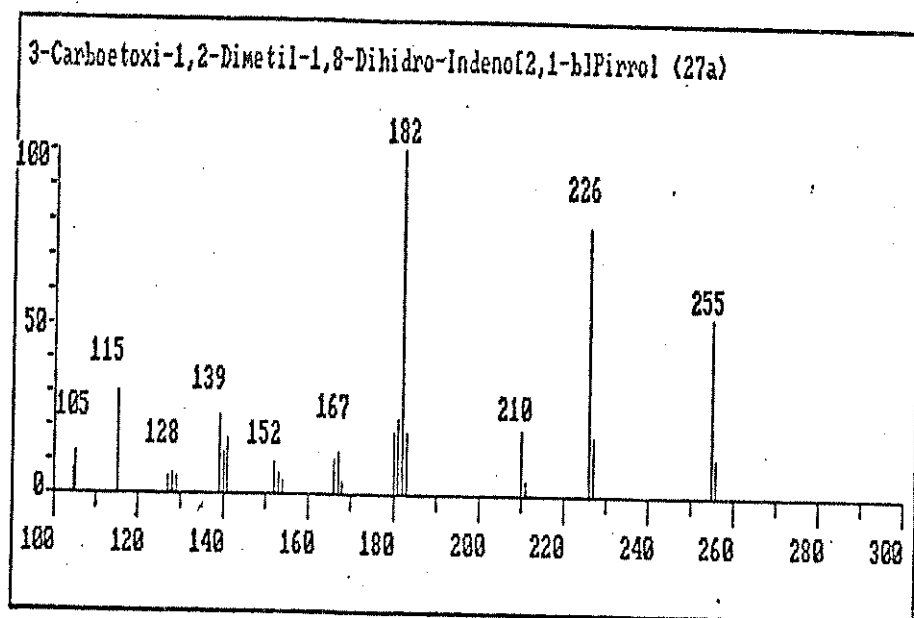


85-Espectro de Massa do composto 26a

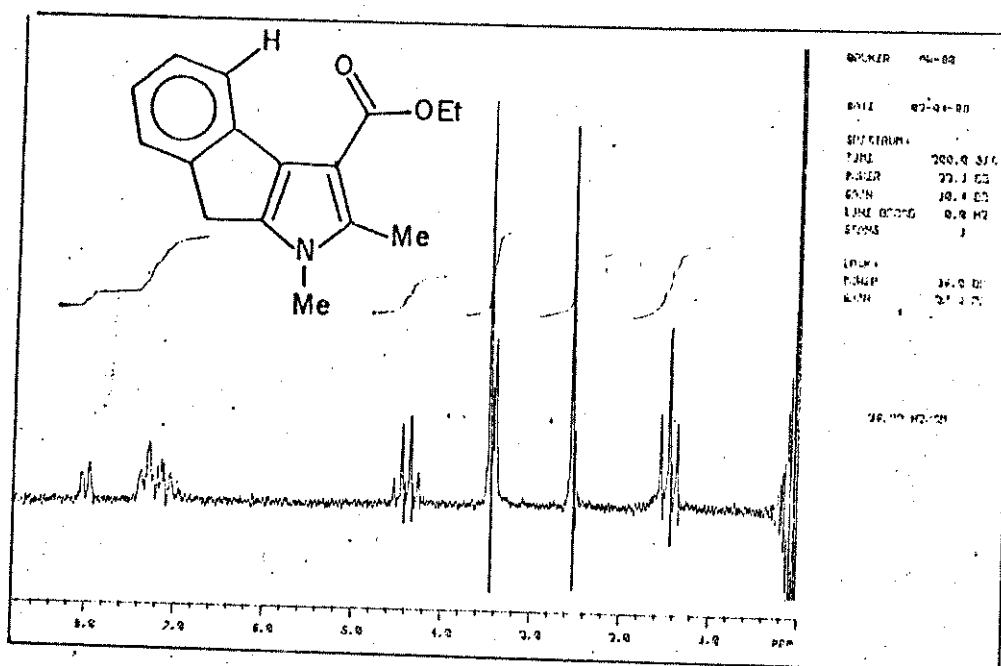


86-Espectro de RMN 1H do composto 26a

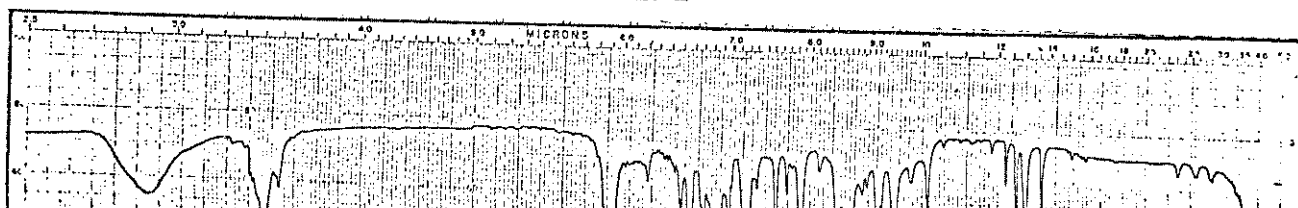


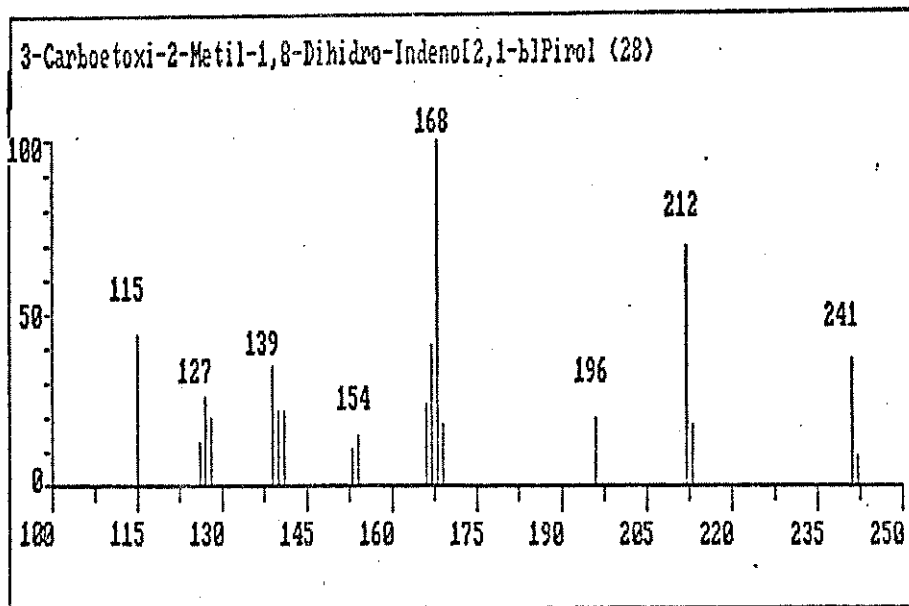


88-Espectro de Massa do composto 27a

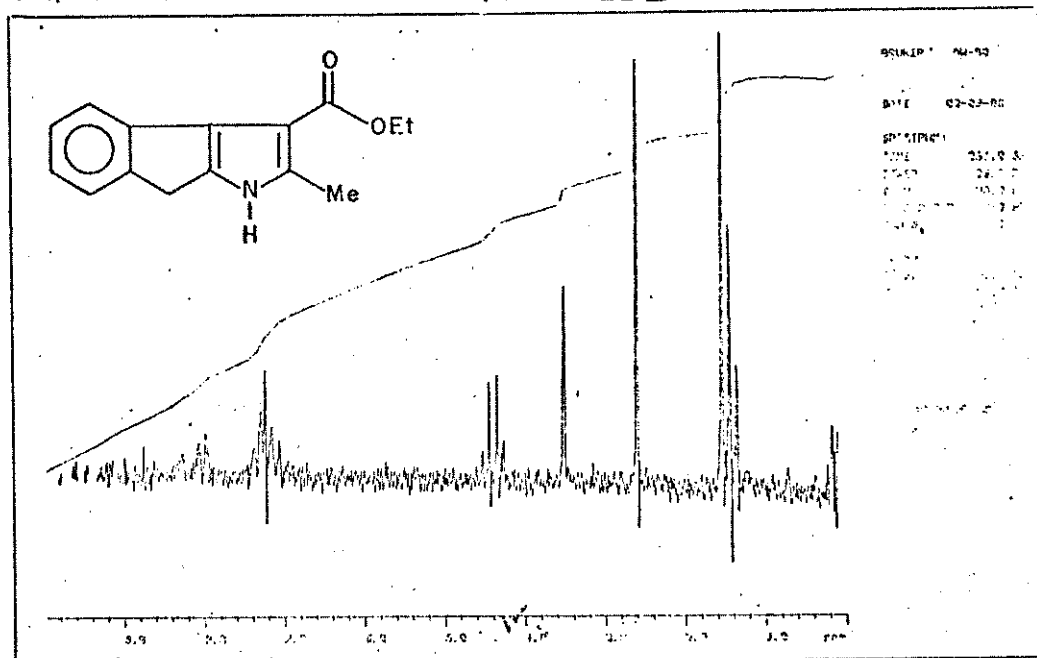


89-Espectro de RMN 1H do composto 27a

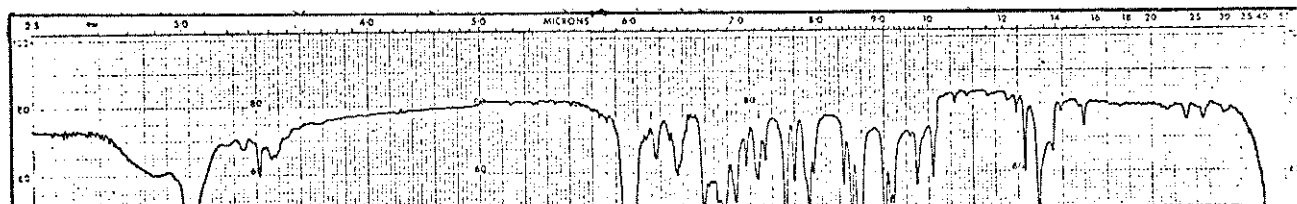


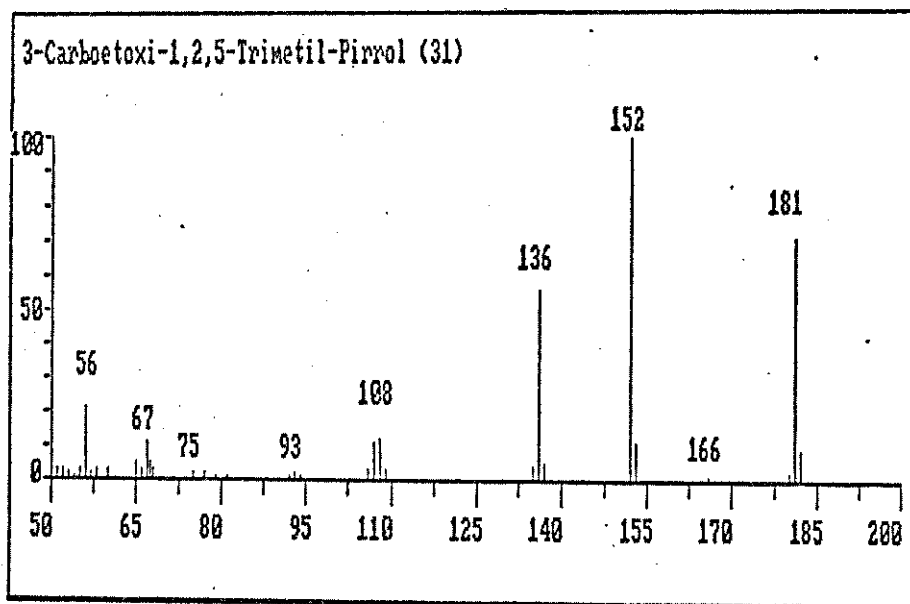


91-Espectro de Massa do composto 28a

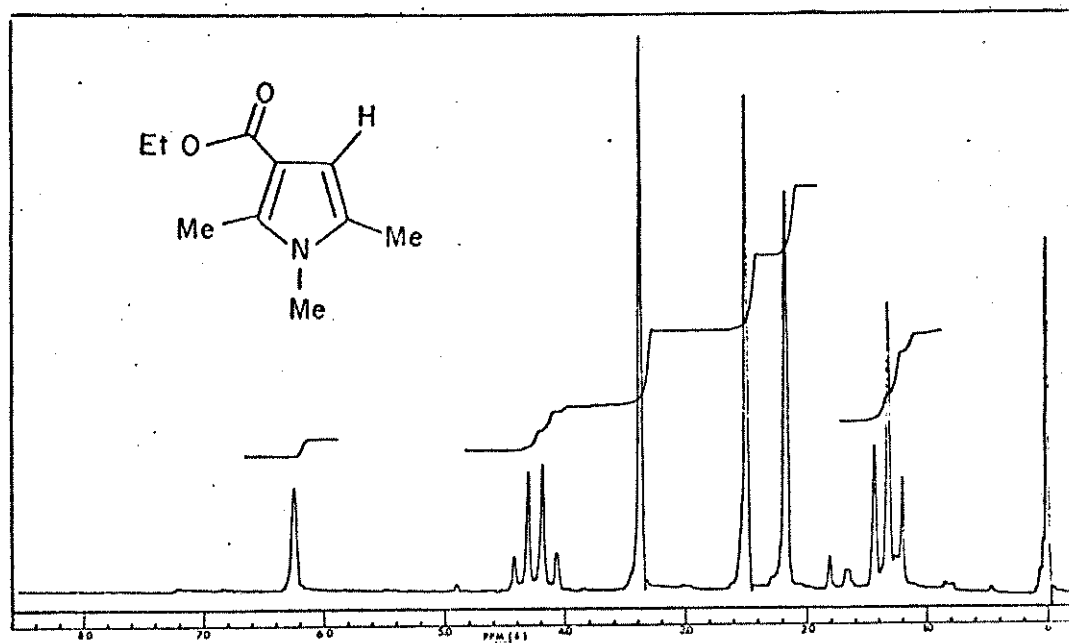


92-Espectro de RMN. 1H do composto 28a

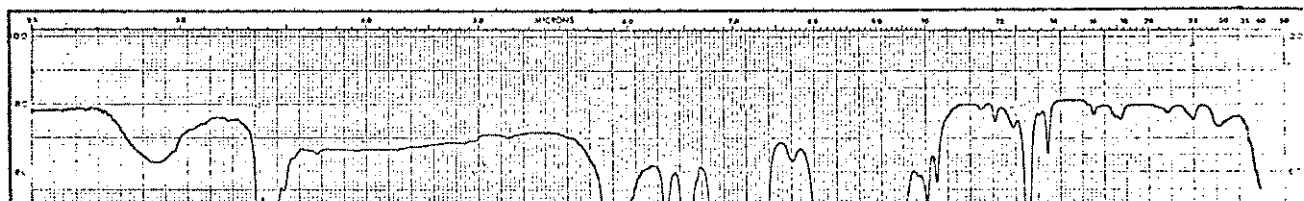


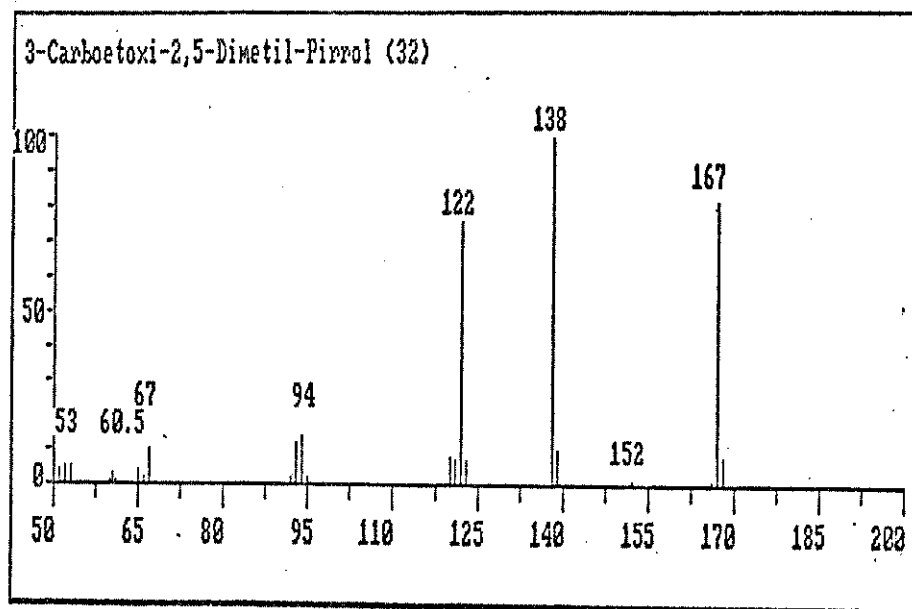


94-Espectro de Massa do composto 31

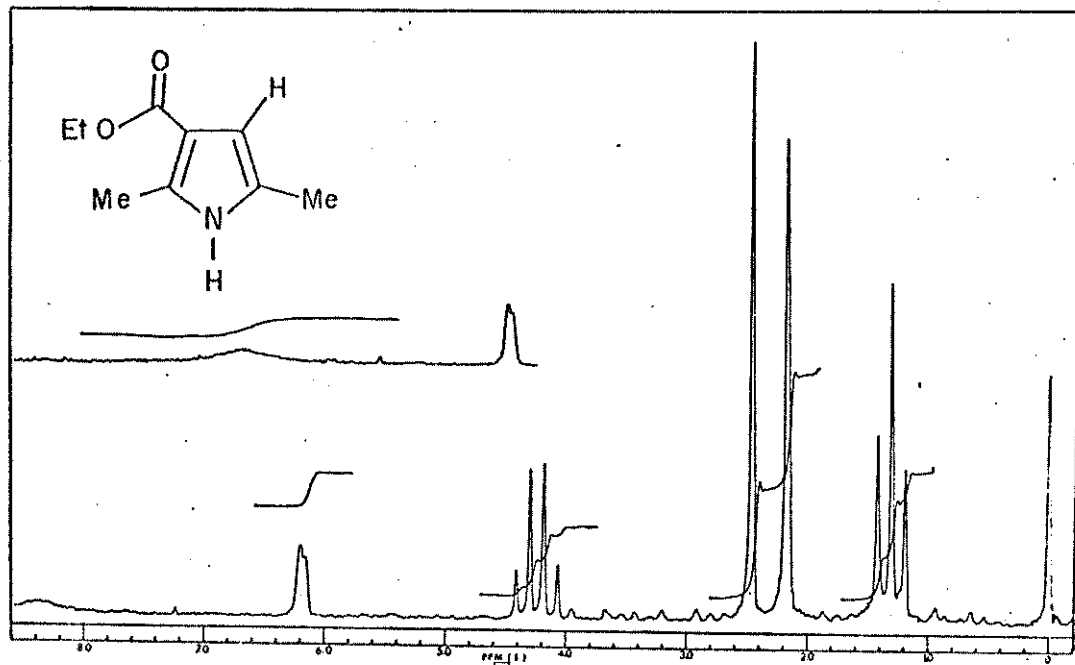


95-Espectro de RMN 1H do composto 31

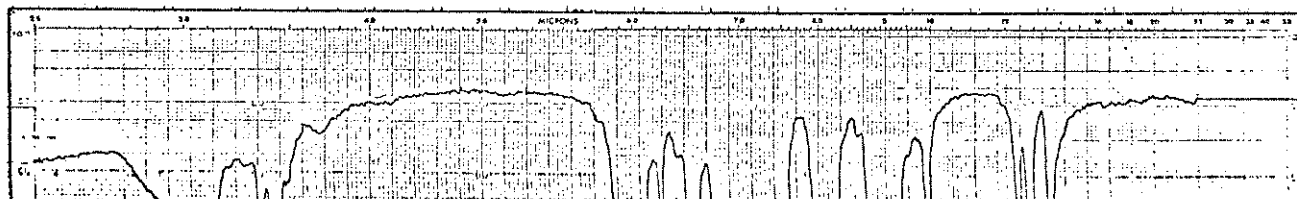


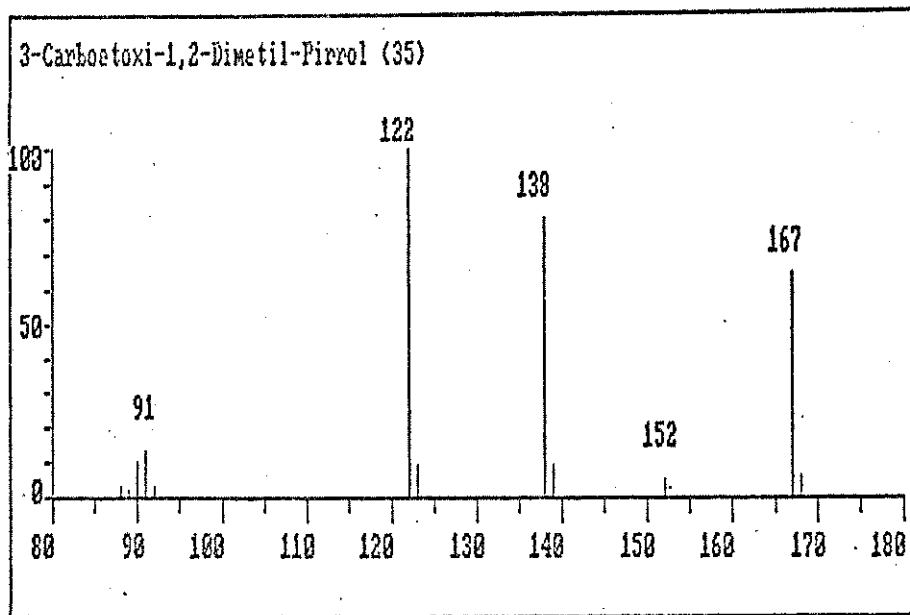


97-Espectro de Massa do composto 32

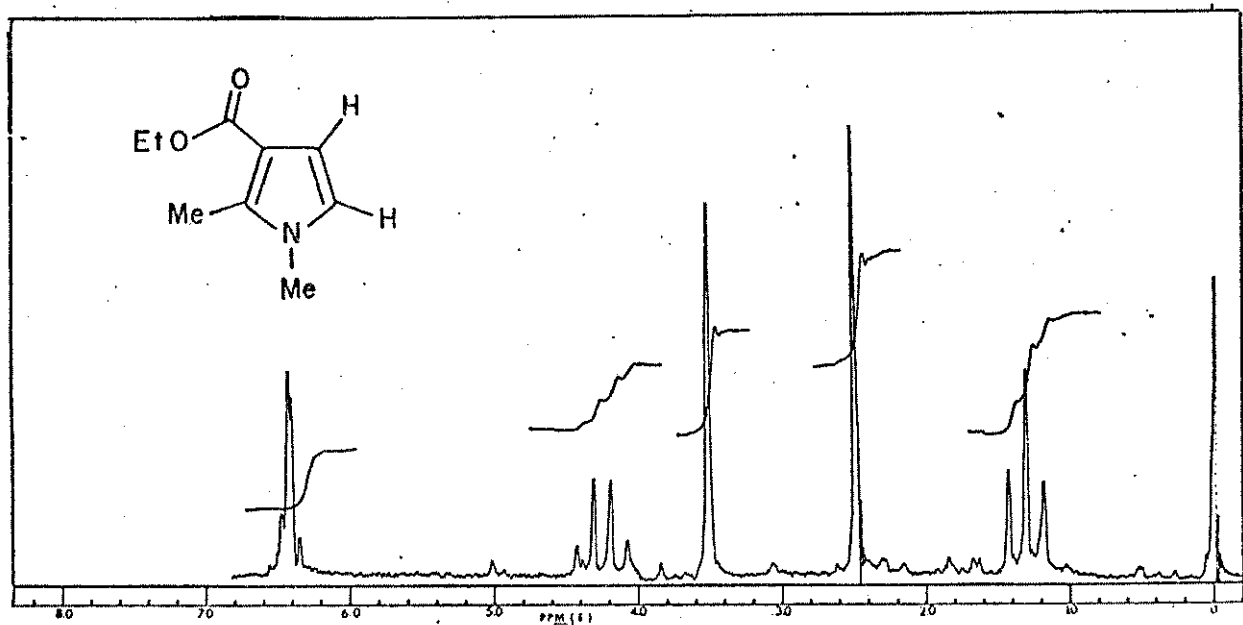


98-Espectro de RMN 1H do composto 32

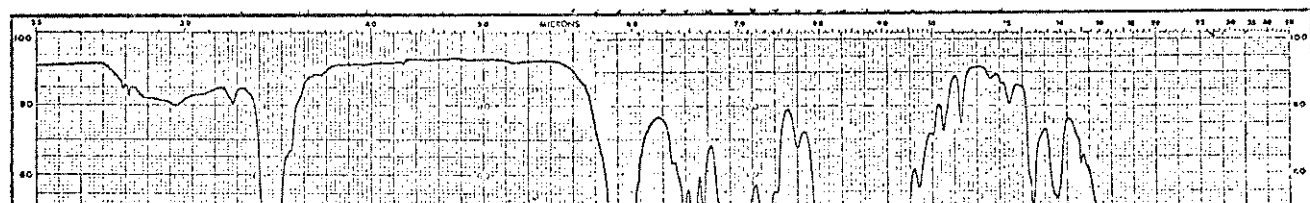


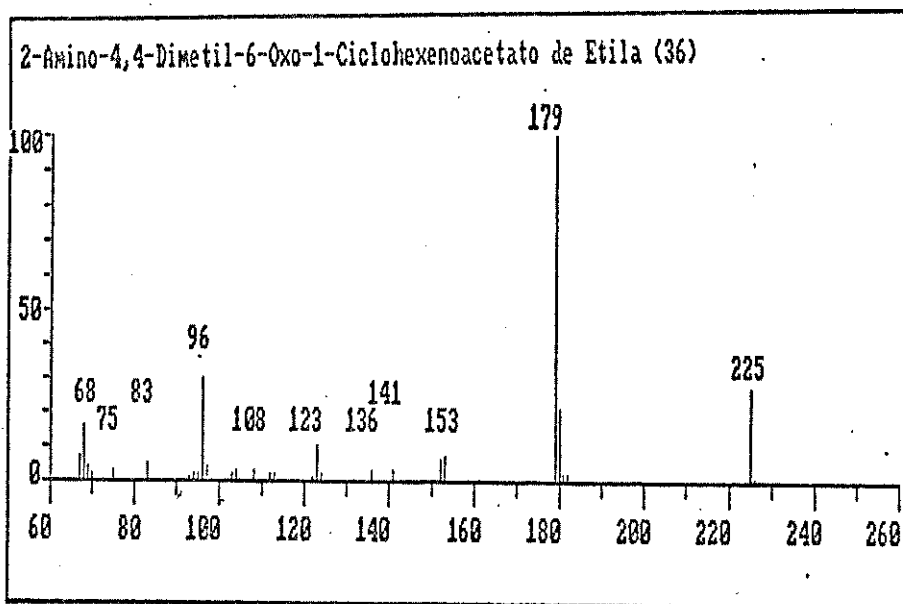


100-Espectro de Massa do composto 35

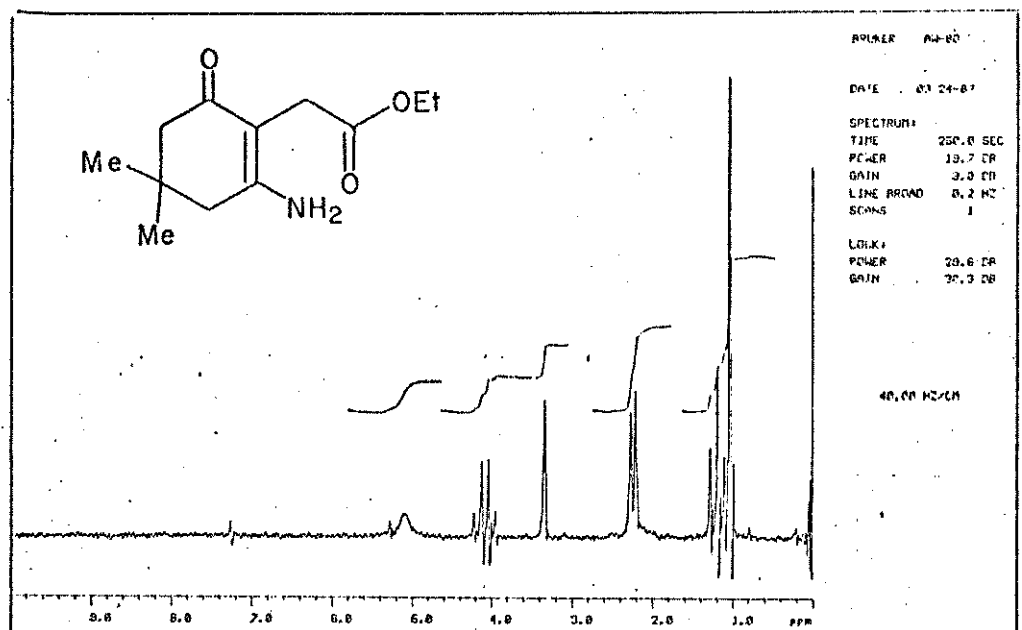


101-Espectro de RMN 1H do composto 35

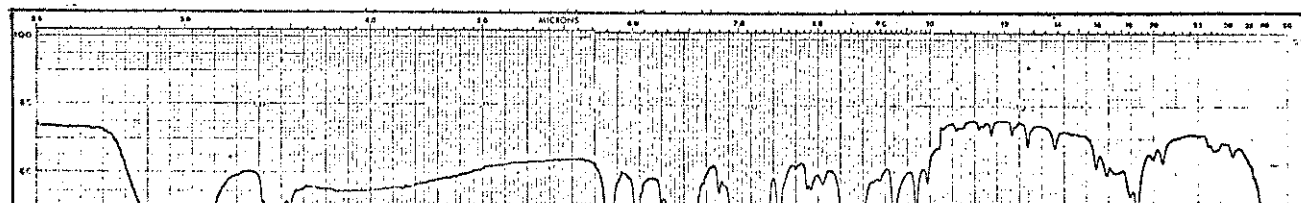


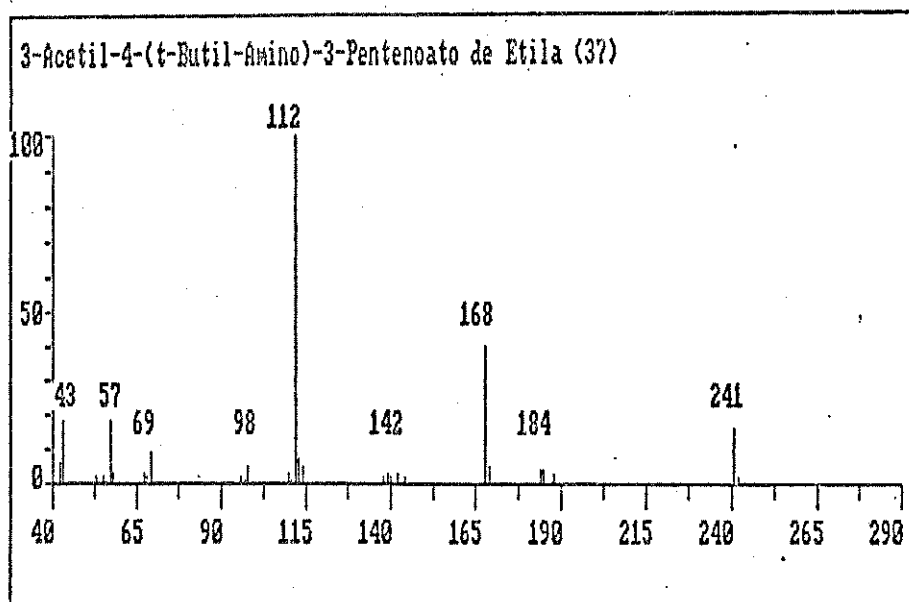


103-Espectro de Massa do composto 36

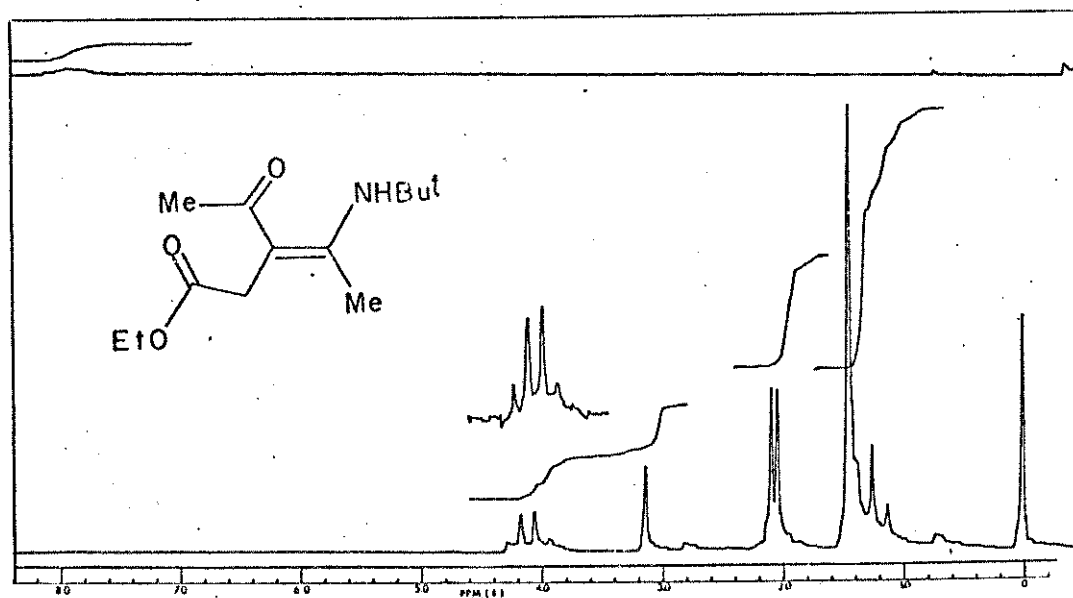


104-Espectro de RMN 1H do composto 36





106-Espectro de Massa do composto 37



107-Espectro de RMN 1H do composto 37

