

Universidade Estadual de Campinas

Instituto de Química

*Este exemplar corresponde à redação final
da tese defendida por Giuseppina Negri e
aprovada pela comissão julgadora.*


Prof^a. Dr^a. Concetta Kascheres

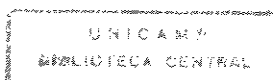
**Estudo da reatividade de α -acil-enaminocetonas
com nucleófilos capazes de formar compostos
heterocíclicos - Parte II.
(Volume I)**

Tese de Doutorado

Giuseppina Negri

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

1994



*Aos meus pais, Vincenzo e
Mariangela e aos meus irmãos :
Antonio, Imaculada e Emília pelo
apoio, compreensão e estímulo.*

"Olhai os lírios do campo, eles não fiam nem tecem, no entanto nem Salomão com toda a sua glória se vestiu como um deles."

"Tem pena do Coração de tua Santíssima Mãe, que está coberto de espinhos que os homens ingratos a todos os momentos lhe cravam, sem haver quem faça um ato de reparação para os tirar."

"O infortúnio é um degrau para o gênio, uma piscina para o cristão, um tesouro para o homem hábil e um abismo para o fraco"

Honoré de Balzac

Agradecimentos

- À direção do Instituto de Química, pelas condições materiais fornecidas.
- Ao Prof. Dr. Roy E. Bruns, pela ajuda na utilização da Quimiometria.
- Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelos auxílios concedidos.
- Aos alunos Marcos Roberto Rossan, Aline Coscione e Milena Heloísa Martins pela colaboração na preparação dos reagentes.
- A todos os funcionários do Instituto de Química, em especial a Maria Zelinda Martins Beck, Aparecido José de Almeida, Ilza Maria de Oliveira Souza (técnica do nosso laboratório), Paula Pilli, Francisco Adão de Camargo e Sônia.
- A todos os amigos do Instituto de Química, em especial a Inês, Jair, Joana D'Arc, Regina, Rodinei, Luciana, Márcia e Valmir, Adriana, Alana, Muftah, Íris, Aninha, Ana Maria, Eugênia, Fábio, Estevan, Conceição, Arildo, Marilene, Sílvio, Nunes, Raquel, Rita, Márcia, Luciana, Marcus.
- A todos os Amigos de Jundiaí, em especial a Rose, Eduardo, Emerson, Alexandre, Marcelo, Célio, Solange, Geraldo, Rita, Evaldo e Kátia, Alan e Maria Helena.
- Às amigas Thelma Pavesi, Nídia, Margareth e Nana pelo apoio e amizade.
- Em especial à Profa. Dra. Concetta Kascheres, pela Dedicada orientação, amizade e incentivos constantes demonstrados durante a execução deste trabalho.

RESUMO

As reações da 4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona com as α -diazocetonas correspondentes ($R^1\text{COCN}_2R^2$), forneceram as α -acil-enaminocetonas ($R^1R^2\text{CHCO}(\text{CH}_3\text{CO})\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$) (**134**, $R^1=R^2=\text{Ph}$; **135** $R^1=\text{CH}_3$ e $R^2=\text{Ph}$ e **136** $R^1=R^2=\text{CH}_3$), com bons rendimentos. Os cálculos feitos para estas cetoenaminonas, usando o método semi-empírico AM1, mostram que a carbonila ligada ao grupo CH_3 fica no plano da molécula, e portanto conjugada com a dupla ligação, enquanto que a carbonila ligada ao grupo mais volumoso fica perpendicular ao plano da molécula.

As reações das cetoenaminonas **134**, **135** e **136** com as hidrazinas foram realizadas em cinco solventes diferentes e acompanhadas através da Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massa (CG/EM).

Nestas reações obteve-se tanto os pirazóis **146** provenientes do ataque nucleofílico na carbonila ligada ao grupo CH_3 , quanto os pirazóis **149**, provenientes do ataque nucleofílico na carbonila ligada ao grupo COCHR^1R^2 . Além destes pirazóis, também obteve-se os pirazóis desacetilados **148**, formados com a perda do grupo CH_3CO e os pirazóis **150**, formados com a perda do grupo COCHR^1R^2 . Os pirazóis **148'** e **149'**, regioisômeros dos pirazóis **148** e **149**, também foram obtidos, porém em baixíssimos rendimentos. Pode-se constatar também a formação das acetamidas **151**, formadas provavelmente pelo ataque da metilamina liberada na reação à carbonila COCHR^1R^2 .

Métodos quimiométricos foram utilizados para analisar os resultados obtidos nas reações dos compostos **134**, **135** e **136** com as hidrazinas, utilizando solventes de diferentes polaridades e um solvente prótico, ou seja, benzeno, diclorometano, tetra-hidrofurano, metanol e dimetil-formamida. Observou-se a separação nítida de quatro grupos de produtos e solventes.

A cetoenaminona **138** contendo uma carbonila menos impedida [$(\text{PhCO})(\text{CH}_3\text{CO})\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)(\text{NHCH}_3)$] reagiu com as hidrazinas fornecendo compostos análogos aos obtidos nas reações das cetoenaminonas anteriores. A utilização de metanol e dimetil-formamida como solventes nestas reações levou também à formação dos pirazóis **162**, cujo mecanismo de formação não pode ser elucidado.

ABSTRACT

The reactions of 4-(methylamine)-3-penteno-2-one with several diazoketone ($R^1COCN_2R^2$) yielded the α -acyl-enaminoketones (R^1R^2)CHCO(CH₃CO)C=C(CH₃)NHCH₃ (**134** $R^1=R^2=Ph$; **135** $R^1=CH_3$ and $R^2=Ph$ and **136** $R^1=R^2=CH_3$) in good yielded. AM1 calculations show that the COCH₃ group is in the plane of the molecule and thus conjugated with the double bond, while the (R^1R^2CH)CO group remains perpendicular to the plane of the molecule.

Reactions of the α -acyl-enaminoketones **134**, **135** and **136** with hydrazine in five different solvents were accomplished with the goal of obtaining substituted pyrazoles and determining which of the carbonyls would be preferentially attached by the nucleophile. These reactions were accompanied by gas-chromatography/ mass spectrometry (GC/MS).

The results show formation the pyrazoles **146** by nucleophylic attack of the other carbonyl group. Besides these pyrazoles, the deacetylated pyrazoles **148** formed by the loss of CH₃CO group and the pyrazoles formed by the loss of COCHR¹R² group were also obtained. Very low yields of the **148'** and **149'** regioisomers of the pyrazoles **148** and **149** were obtained. The nucleophylic attack of the methylamine on the carbonyl bonded to the COCHCR¹R² group was also detected.

The results obtained in the reactions of the compounds **134**, **135** and **136** with the hydrazines using five different solvents were complex. Because of this, chemometrics was used to help understand the role of the solvent and the carbonyl group reactivities on the product formation.

Reactions of the α -acyl-enaminoketone **138** [(PhCO)(CH₃CO)C=C(CH₃)NHCH₃] with the hydrazine yielded analogous compounds. The unexpected formation of pyrazole **162** were detected when methanol and N,N-dimethylformamide were used as a solvent.

INDICE GERAL

Resumo	i
Abstract	ii
1 - Introdução	1
1 - Enaminonas	1
1.1 - Conceito	1
1.2 - Aplicações em sínteses	2
1.2.1 - Obtenção de 1,5 diidropirrol-2-onas 5-funcionalizadas	3
1.2.2 - Obtenção de diidropiranos	3
1.2.3 - Obtenção de 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas 1-substituídas utilizadas na síntese de alcalóides.	4
1.2.4 - Obtenção de piridinas.	5
1.2.5 - Obtenção de Pirróis	6
1.2.6 - Obtenção de 4-aril-2-pirimidinaminas, as quais são utilizadas no tratamento de asma	6
1.2.7 - Obtenção de diidroisocumarinas	7
1.2.8 - Obtenção de 1H-1-benzoazepinas	8
1.2.9 - Obtenção de 4-oxo-1,2,3,4-tetraidro- β -carbolinas	9
1.2.10 - Obtenção de 1,2-ditiol-3-tionas (tritionas)	10
1.2.11 - Obtenção de 3-carbetoxi-4-(1H)-piridonas e 4-pironas, as quais são requeridas para sistemas policíclicos que possuem atividade biológica.	10
1.2.12 - Obtenção regiosseletiva de ω -amino-alquil pirazóis.	11
1.2.13 - Obtenção de 3 ou 5-acilpirazóis e 1,2-diazabicyclo (3.2.0) hepta-2,6-dienos.	12
1.3 - Preparação de enaminocetonas	15
1.4 - Pirazóis	18
1.4.1 - Propriedades gerais	18
1.4.1.1 - Ressonância:	18
1.4.1.2 - Tautomerismo	19
1.4.1.3 - Caráter ácido-básico.	20
1.4.2 - Métodos de Preparação	21
1.4.2.1 - Síntese de aminopirazóis	21
1.4.2.2 - Síntese de pirazóis, utilizando 1,3-dinitroalcanos	21
1.4.2.3 - Síntese de 4-amino-3-hidroxipirazóis 5-substituídos	22
1.4.2.4 - Síntese de pirazóis biologicamente ativos utilizados na síntese de aminoácidos	23

1.4.2.5 - Síntese de pirazóis condensados	23
1.4.2.6 - Síntese de pirazóis a partir de compostos diazo	24
1.4.2.7 - Síntese direta de pirazóis substituídos	25
1.4.2.8 - Síntese de orto-hidroxibenzoilpirazóis	27
1.4.2.9 - Síntese de pirazóis trifluorometilados	27
1.4.2.10 - Síntese de pirazóis dissustituídos	28
1.4.2.11 - Síntese de pirazóis C-glicosídeos	28
1.4.2.12 - Síntese de 1-metil(ou fenil)-5-(penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il) pirazóis	29
1.5 - Efeito dos solventes	30
1.5.1 - Classificação dos solventes	30
1.5.1.1 - Classificação dos solventes em termos de ácido-base	30
1.5.1.2 - Teoria de Lewis para ácidos e bases	31
1.5.1.3 - classificação dos solventes em termos de interações específicas soluto/ solvente	32
1.5.2 - Efeitos dos solvente sobre os equilíbrios ceto-enolico	32
1.5.3 - Efeito de solventes sobre equilíbrios de isomerização cis/trans ou E/Z	33
1.5.4 - Efeito do solvente sobre outros equilíbrios tautoméricos	34
1.5.5 - Exemplos mais recentes da literatura que envolvem efeito de solvente	35
2 - Objetivo	39
3 - Reagentes	41
3.1 - Preparação	41
3.1.1 - Preparação das α -acil-enaminocetonas 134, 135 e 136	42
3.2 - Tentativa de síntese das alfa-acil-enaminocetonas 138 e 139 a partir da enaminona 137	44
3.3 - Preparação da alfa-acil-enaminocetona 138	46
3.4 - Tentativa de preparação da α -acil-enaminocetona 139	48
3.5 - Configurações dos reagentes	50
3.6 - Resultados obtidos através de cálculos semi-empíricos usando o método AM1.	52
4 - Reações das α-acil-enaminocetonas 134, 135 e 136 com as hidrazinas	59
4.1 - Reações das α -acil-enaminocetonas 134, 135 e 136 com metil-hidrazina	59
4.1.1 - Condições de reação	59
4.1.2 - Produtos obtidos	60
4.2-Reações das α -acil-enaminocetonas 134, 135 e 136 com fenil-hidrazina	74

4.2.1 - Condições de reação	74
4.2.2 - Produtos obtidos	74
4.3-Reações das α -acil-enaminocetonas 134, 135 e 136 com p-nitro-fenil-hidrazina	91
4.3.1 - Condições de reação	91
4.3.2 - Produtos obtidos	91
4.4 - Reações das α -acil-enaminocetonas 134, 135, 136 com o hidrato de hidrazina	101
4.4.1 - Condições de reação	101
4.4.2 - Produtos obtidos	101
4.5 - Mecanismo proposto para as reações das α -acil-enaminocetonas 134, 135 e 136 com as hidrazinas.	108
4.6 - Utilização da Quimiometria na Análise dos Resultados Obtidos	115
4.6.1 - Cálculos	117
4.6.2 - Resultados e Discussão	117
	130
5 - Reações da 3-benzoil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 138 com as hidrazinas.	
5.1 - Condições de reação	130
5.2- Produtos obtidos	131
	150
6 - Reações das α-acil-enaminocetonas 134, 135 e 136 com outros nucleófilos	
6.1 - Tentativa de Síntese de Pirimidinas	150
	154
7 - Reações da 3-acetil-4-(t-butil-amino)-3-penteno-2-ona 144 com as hidrazinas.	
	159
8 -Conclusão	
	160
9 - Parte experimental	
9.1 - Informações gerais	160
9.1.1 - Reagentes e Métodos	160
9.1.2 - Aparelhos	160
9.2 - Preparação dos reagentes	161
9.2.1 - Preparação da Monotosil-hidrazona de diacetila.	161
9.2.2 - Preparação da 3-diazo-2-butanona.	161
9.2.3 - Preparação da 2-monotosil-hidrazona de 1-fenil-1,2-propanodiona.	162
9.2.4 - Preparação da 1-fenil-2-diazo-1-propanona	162
9.2.5 - Preparação da benzil hidrazona	163
9.2.6 - Preparação da 2-diazo-1,2-difenil-etanona	163

9.2.7 - Preparação da 4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona	164
9.2.8 - Preparação de 3-acetil-1,1-difenil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona	164
9.2.9 - Preparação de 3-acetil-1-fenil-1-metil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona	165
9.2.10 - Preparação de 3-acetil-1,1-dimetil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona	166
9.2.11 - Preparação da 4-(t-butil-amino)-3-penteno-2-ona	167
9.2.12 - Preparação de 3-benzoil-4-(t-butil-amino)-3-penteno-2-ona	167
9.2.13 - Preparação de 3-benzoil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona.	168
9.2.14 - Preparação de 3-acetil-4-(t-butil-amino)-3-penteno-2-ona	169
9.3 - Reações das α -acil-enaminocetonas com as hidrazinas	170
9.3.1 - Reações das α -acil-enaminocetonas 134, 135, 136, 138 com a metil-hidrazina	170
9.3.1.1 - Reações da 3-acetil-1,1-difenil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 134 com a metil-hidrazina	170
9.3.1.2 - Reações de 3-acetil-1-fenil-1-metil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 135 com metil-hidrazina	171
9.3.1.3 - Reações de 3-acetil-1,1-dimetil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 136 com metil-hidrazina	173
9.3.1.4 - Reações da 3-benzoil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 138 com metil-hidrazina	175
9.3.2 - Reações das α -acil-enaminocetonas 134, 135, 136, e 138 com fenil-hidrazina.	177
9.3.2.1 - Reações da 3-acetil-1,1-difenil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 134 com fenil-hidrazina.	177
9.3.2.2 - Reações de 3-acetil-1-fenil-1-metil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 135 com fenil-hidrazina	179
9.3.2.3 - Reações de 3-acetil-1,1-dimetil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 136 com fenil-hidrazina	181
9.3.2.4 - Reações de 3-benzoil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 138 com fenil-hidrazina	182
9.3.3 - Preparação de N-metil-benzamida	185
9.3.4 - Reações das α -acil-enaminocetonas 134, 135, 136 e 138 com p-nitro-fenil-hidrazina	186
9.3.4.1 - Reações da 3-acetil-1,1-difenil-4-(metilamino)-3-penteno-2-ona 134 com p-nitro-fenil-hidrazina	186
9.3.4.2 - Reações de 3-acetil-1-fenil-1-metil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 135 com p-nitro-fenil-hidrazina	188
9.3.4.3 - Reações de 3-acetil-1,1-dimetil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 136 com p-nitro-fenil-hidrazina	189

9.3.4.4 - Reações de 3-benzoil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 138 com p-nitro-fenil-hidrazina	191
9.3.5 - Reações das alfa-acil-enaminocetonas 134, 135, 136, 138 com o hidrato de hidrazina	193
9.3.5.1- Reações da 3-acetil-1,1-difenil-4-(metil-amino)-3-penteno -2-ona 134 com o hidrato de hidrazina	193
9.3.5.2 - Reações de 3-acetil-1-fenil-1-metil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 135 com hidrato de hidrazina.	194
9.3.5.3 - Reações da 3-acetil-1,1-dimetil-4-(metil-amino)-3-penteno -2-ona 136 com hidrato de hidrazina	196
9.3.5.4 - Reações da 3-benzoil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 138 com o hidrato de hidrazina	198
9.3.6 - Reações das α -acil-enaminocetonas 135 e 136 com o hidrocloreto de benzamidina - Tentativa de Síntese de Pirimidinas	199
9.3.6.1 - Reação do Composto 135 com o hidrocloreto de Benzamidina.	199
9.3.6.2 - Reação do composto 136 com o hidrocloreto de benzamidina	200
9.4 - Síntese de 1-fenil-3-(metil-amino)-2-butenona	201
9.5 - Reações de 3-acetil-4-(t-butil-amino)-3-penteno-2-ona 144 com metil-hidrazina	202
9.6 - Reações da 3-acetil-4-(t-butil-amino)-3-penteno-2-ona 144 com fenil-hidrazina	202
9.7 - Integração usando Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massa	203
10 - Quimiometria	206
10.1 - Utilização dos Métodos Estatísticos Multivariados	206
10.2 - Matriz de dados	210
11 - Referências Bibliográficas	215
12 - Espectros	219
13 - Cromatogramas	266

INDICE DOS ESQUEMAS

Esquema 01: Mecanismo proposto para explicar a formação do composto <u>33</u>	10
Esquema 02: Mecanismo proposto para a formação de <u>44</u> e <u>47</u> .	14
Esquema 03: Mecanismo proposto para a formação de <u>46</u> .	14
Esquema 04: Caminho das reações para formar <u>121</u> e <u>122</u>	37
Esquema 05: Caminhos possíveis de reação para formar <u>124</u> e <u>125</u> .	37
Esquema 06: Formação do ceteno.	42
Esquema 07: Mecanismo proposto para a formação do composto <u>138</u> .	47
Esquema 08: Formação do composto <u>157</u>	96
Esquema 09: Mecanismo proposto para a formação dos pirazóis <u>149j-m</u> .	102
Esquema 10: Mecanismo proposto para a formação dos pirazóis <u>149</u> .	108
Esquema 11: Mecanismo proposto para a formação dos pirazóis <u>146</u> .	109
Esquema 12: Mecanismo proposto para explicar a formação das enaminonas desacetiladas <u>147</u> .	110
Esquema 13: Outro mecanismo proposto para explicar a formação da enaminona desacetilada <u>147</u> .	111
Esquema 14: Ataque intramolecular da hidrazina na carbonila ligada ao grupo CHR^1R^2 .	111
Esquema 15: Outro mecanismo proposto para explicar a formação dos pirazóis <u>148</u> .	112
Esquema 16: Desacetilação das cetoenaminonas.	113
Esquema 17: Mecanismo proposto para explicar a formação da acetamida <u>151</u> e do pirazol <u>150</u> .	114
Esquema 18: Mecanismo proposto para explicar a formação da acetamida <u>151</u> e do pirazol <u>150</u> .	114
Esquema 19: Mecanismo proposto para explicar a regeneração "in situ" da enaminona <u>137</u> .	115

INDICE DAS FIGURAS

Figura 001: Possíveis configurações das enaminocetonas.	1
Figura 002: Enaminonas com duas carbonilas	2
Figura 003: Formação do composto <u>6</u>	3
Figura 004: Formação dos compostos <u>9</u> e <u>10</u>	3
Figura 005: Caminho de formação dos compostos <u>9</u> e <u>10</u>	4
Figura 006: Formação do composto <u>12</u>	4
Figura 007: Formação dos diânions <u>14</u> e <u>15</u> e das piridinas <u>16</u>	5
Figura 008: Formação dos pirróis <u>19</u>	6
Figura 009: Formação do composto <u>23</u>	7
Figura 010: Centros vulneráveis ao ataque nucleofílico	7
Figura 011: Formação dos compostos <u>24</u> e <u>25</u>	8
Figura 012: Formação dos compostos <u>28</u> e <u>29</u>	9
Figura 013: Formação do composto <u>32</u>	9
Figura 014: Formação dos compostos <u>33</u>	10
Figura 015: Formação dos compostos <u>37</u> e <u>38</u>	11
Figura 016: Formação dos pirazóis <u>41</u> e <u>42</u>	12
Figura 017: Formação dos compostos <u>44</u> e <u>46</u>	13
Figura 018: Formação das enaminocetonas <u>51</u>	15
Figura 019: Formação das enaminocetonas <u>56</u>	16
Figura 020: Formação das enaminonas <u>60</u> e <u>61</u>	17
Figura 021: Formação das enaminocetonas <u>63</u>	17
Figura 022: Formação de β -enaminonas cíclicas <u>67</u>	18
Figura 023a: Pirazol	18
Figura 023b: Estruturas de ressonância de pirazóis.	19
Figura 024: Tautomerismo em pirazóis	19
Figura 025: Processos de tautomerismo em pirazóis.	20
Figura 026: Pirazol <u>70</u>	21
Figura 027: Formação de pirazóis <u>72</u>	22

Figura 028: Formação dos pirazóis <u>75</u>	22
Figura 029: Formação dos pirazóis <u>79</u>	23
Figura 030: Formação dos ácidos pirazólicos <u>84</u>	24
Figura 031: Formação dos pirazóis regioisoméricos <u>86</u> e <u>87</u>	24
Figura 032: Formação dos pirazóis <u>90</u>	25
Figura 033: Formação do pirazol <u>94</u>	26
Figura 034: Formação dos compostos <u>99</u> e <u>100</u>	27
Figura 035: Formação dos pirazóis <u>102</u>	27
Figura 036: Formação dos pirazóis <u>104</u>	28
Figura 037: Formação dos pirazóis <u>106</u> e <u>107</u>	29
Figura 038: Formação dos pirazóis <u>110</u>	29
Figura 040: Compostos 1,3-dicarbonílicos	33
Figura 041: Composto <u>116</u>	33
Figura 042: Isomerização E/Z	34
Figura 043: Equilíbrio lactona/ lactima	34
Figura 045: Formação dos pirazóis <u>121</u> e <u>122</u>	36
Figura 046: Formação dos pirazóis <u>124a</u> e <u>125a</u>	38
Figura 047: Compostos <u>126</u> e <u>127</u>	39
Figura 048: Diazocetonas <u>130</u> e <u>131</u>	41
Figura 049: Diazocetona <u>133</u>	41
Figura 050: Formação das cetoenaminonas <u>134</u> , <u>135</u> e <u>136</u>	43
Figura 051: Compostos <u>138</u> e <u>139</u>	45
Figura 052: Compostos <u>137</u> , <u>140</u> e <u>141</u>	45
Figura 053: Compostos <u>142</u> , <u>143</u> e <u>144</u>	46
Figura 054: Formação da enaminocetona <u>143</u>	46
Figura 055: Formação da enaminocetona <u>138</u>	47
Figura 056: Composto <u>145</u>	48
Figura 057: Formação do composto <u>144</u>	48
Figura 058: Enaminocetona <u>139</u>	49
Figura 059: Configurações das enaminocetonas	51
Figura 060: Estrutura determinada pela análise de “Raios X”	51

do composto 134

Figura 061: Pirazóis <u>146a</u> , <u>b</u> e <u>c</u> e pirazóis <u>149a</u> , <u>b</u> e <u>c</u>	60
Figura 062: Compostos <u>147</u> (<u>a</u> , <u>b</u> e <u>c</u>), <u>148</u> (<u>a</u> , <u>b</u> e <u>c</u>) e <u>150</u>	61
Figura 063: Composto <u>147c</u> e <u>148b</u>	63
Figura 064: Composto <u>151a</u> e <u>b</u>	64
Figura 065: Intermediário <u>152</u>	65
Figura 066: regioisômeros <u>149</u> , <u>149'</u> e <u>148</u> , <u>148</u>	65
Figura 067: Espectro da diferença de NOE do composto <u>149b</u> .	67
Figura 068: Espectro de massa do composto <u>149b</u> .	68
Figura 069: Espectro de massa do composto <u>149'b</u> .	69
Figura 070: Espectros de massa dos compostos <u>149c</u> e <u>149'c</u>	70
Figura 071: Espectro de massa do composto <u>148a</u> .	71
Figura 072: Interpretação do pico $m/z=144$ do espectro de massa do composto <u>148a</u> .	71
Figura 073: Fragmentação dos anéis pirazólicos	72
Figura 074: Espectro de massa do composto <u>148'b</u>	72
Figura 075: Compostos <u>146d-f</u> e <u>148d-f</u>	75
Figura 076: Formação da enaminona <u>147f</u>	78
Figura 077: Cromatograma obtido fazendo-se a reação da cetoenaminona <u>136</u> com metilamina.	79
Figura 078: Acetamida <u>151f</u>	79
Figura 079: Espectro de massa do composto <u>155</u>	80
Figura 080: Interpretação do pico em $m/z=108$ do composto <u>155</u>	81
Figura 081: Cromatogramas obtidos com a reação da cetoenaminona <u>135</u> com a fenil-hidrazina, usando benzeno como solvente.	82
Figura 082: Tentativa de síntese do pirazol <u>148b</u>	83
Figura 083: Regioisômeros <u>148</u> e <u>148'</u>	84
Figura 084: Espectro de diferença de NOE do composto <u>148e</u> .	85
Figura 085: Espectro de diferença de NOE do composto	86

<u>148d</u> , irradiando-se os prótons do CH ₃ .	
Figura 086: Espectro de massa do composto <u>148e</u> e interpretação do pico $m/z=169$	88
Figura 087: Espectro de massa do composto <u>148'e</u> .	89
Figura 088: Pirazóis <u>148g-i</u> e <u>150</u>	92
Figura 089: Produtos obtidos nas reações das cetoenaminonas <u>134</u> , <u>135</u> e <u>136</u> com a p-nitro-fenil-hidrazina	93
Figura 090: Formação dos compostos <u>148i</u> , <u>146i</u> e <u>149i</u>	95
Figura 091: Compostos <u>148g</u> , <u>150g</u> , <u>151g</u> e <u>157</u>	96
Figura 092: Pirazóis <u>148g-i</u> e <u>148'g-i</u>	97
Figura 093: Espectros de massa dos compostos <u>148i</u> e <u>148'i</u>	98
Figura 094: Interpretação do pico $m/z=143$ do espectro de massa do composto <u>148i</u>	99
Figura 095: Pirazóis <u>149j-m</u>	102
Figura 096: Equilíbrio ceto-enólico	106
Figura 097: Gráfico traçado com as duas componentes principais (CP1 e CP2), mostrando o número das reações.	121
Figura 098: Gráfico traçado com as duas componentes principais, (CP1 e CP2) mostrando o número das categorias.	122
Figura 099: Configurações para o composto <u>138</u>	131
Figura 100: RMN ¹ H do composto <u>162b</u> .	133
Figura 101: Espectro de massa do composto <u>162b</u> .	134
Figura 102: Espectro de massa do composto <u>162a</u> .	134
Figura 103: Espectro de massa do composto <u>162d</u> .	135
Figura 104: Uma sugestão que poderia explicar a formação dos pirazóis <u>162</u> .	135
Figura 105: Composto <u>138</u> com a benzamida <u>161</u> .	136
Figura 106: Outra sugestão que poderia explicar a formação dos pirazóis <u>162</u> .	136
Figura 107: Composto <u>160a</u> com a benzamida <u>161</u> .	137
Figura 108: Compostos <u>160a</u> , <u>158a</u> , <u>162a</u> e <u>161</u> .	138

Figura 109: Regioisômeros <u>160</u> - <u>160'</u> e <u>162</u> - <u>162'</u>	139
Figura 110: Espectro de RMN ¹ H do composto <u>160a</u> .	140
Figura 111: Espectro da diferença de NOE do composto <u>160a</u> .	140
Figura 112: Pirazóis <u>158b</u> e <u>160b</u> .	141
Figura 113: Pirazol <u>159b</u>	142
Figura 114: Enaminona desacetilada <u>145</u> .	142
Figura 115: Cromatograma obtido com a reação do composto <u>138</u> com fenil-hidrazina, usando diclorometano como solvente.	143
Figura 116: Regioisômeros <u>159b</u> e <u>159'b</u> .	143
Figura 117: Formação do intermediário <u>164</u> .	145
Figura 118: Pirazol <u>159c</u> .	146
Figura 119: Compostos <u>160c</u> , <u>158c</u> e <u>159c</u> .	147
Figura 120: Compostos <u>160d</u> , <u>158d</u> e <u>161</u> .	150
Figura 121: Pirimidina <u>165</u> .	150
Figura 122: Estruturas de ressonância de pirimidinas.	151
Figura 123: Pirimidinas <u>167</u> .	151
Figura 124: Tentativa de síntese das pirimidinas <u>168</u> e <u>169</u> .	152
Figura 125: Reação do composto <u>136</u> com benzamidina.	152
Figura 126: Reação do composto <u>135</u> com benzamidina.	154
Figura 127: Cetoenaminonas <u>139</u> e <u>144</u> .	156
Figura 128: Compostos <u>170a</u> , <u>171a</u> e <u>173</u> .	156
Figura 129: Compostos <u>170b</u> e <u>171b</u> .	157
Figura 130: Representação dos dados Y num espaço tridimensional, e do ponto central Y'.	207
Figura 131: Representação da primeira componente principal, num espaço tridimensional.	208
Figura 132: Representação das duas primeiras componentes principais num espaço tridimensional.	209

INDICE DE TABELAS

Tabela 01: Classificação dos solventes orgânicos de acordo com o comportamento ácido-base de Bronsted.	31
Tabela 02: Espectros de RMN ¹ H, IV e EM dos compostos <u>134</u> , <u>135</u> e <u>136</u> .	44
Tabela 03: Espectros de RMN ¹ H, IV e EM dos compostos <u>143</u> , <u>138</u> e <u>144</u> .	50
Tabela 04: Calores de formação para as α -acil-enaminocetonas	52
Tabela 05: Energia dos orbitais de fronteira para as α -acil-enaminocetonas <u>134</u> , <u>135</u> e <u>136</u> calculadas por AM1. (ev)	54
Tabela 06: Coeficientes dos sítios reativos nos orbitais de fronteira do composto <u>134</u> , calculados por AM1.	54
Tabela 07: Coeficientes dos sítios reativos nos orbitais de fronteira do composto <u>135</u> , calculados por AM1.	55
Tabela 08: Coeficientes dos sítios reativos nos orbitais de fronteira do composto <u>136</u> , calculados por AM1.	55
Tabela 09: Energia dos orbitais de fronteira (ev) e coeficientes dos sítios reativos nos orbitais de fronteira do composto <u>139</u> , calculados por AM1.	57
Tabela 10: Energia dos orbitais de fronteira e coeficientes dos sítios reativos nos orbitais de fronteira do composto <u>138</u> calculadas por AM1.	58
Tabela 11: Rendimentos obtidos através da integração dos cromatogramas para as reações das cetoenaminonas <u>134</u> , <u>135</u> e <u>136</u> com a metil-hidrazina	62
Tabela 12: Espectros de RMN ¹ H, IV e EM dos pirazóis <u>146a-c</u> e <u>149b-c</u> .	73
Tabela 13: Rendimentos obtidos através da integração dos cromatogramas obtidos com as reações das cetoenaminonas <u>134</u> , <u>135</u> e <u>136</u> com a fenil-hidrazina	76
Tabela 14: Espectros de RMN ¹ H , IV e EM dos pirazóis <u>146d-f</u> e <u>148d-f</u> .	90

Tabela 15: Rendimentos obtidos através da integração dos picos nos cromatogramas obtidos nas reações das cetoenaminonas <u>134</u> , <u>135</u> e <u>136</u> com a p-nitro-fenil-hidrazina	94
Tabela 16: Espectros de RMN ¹ H, IV e EM dos pirazóis <u>148g-i</u> , <u>150g</u> e <u>146i</u>	100
Tabela 17: Rendimentos obtidos através da integração dos cromatogramas obtidos com as reações das cetoenaminonas <u>134</u> , <u>135</u> e <u>136</u> com o hidrato de hidrazina	103
Tabela 18: Espectros de RMN ¹ H, IV e EM dos compostos <u>146j-m</u> e <u>149j-m</u> .	107
Tabela 19: Componentes Principais.	118
Tabela 20: Resultados obtidos nas reações da cetoenaminona <u>138</u> com as hidrazinas através da integração dos cromatogramas utilizando-se CG/EM.	132
Tabela 21: Dados de RMN ¹ H, IV e EM dos pirazóis <u>158</u> , <u>159</u> , <u>160</u> e <u>162</u> .	149
Tabela 22: Rendimentos obtidos nas reações do composto 144 com as hidrazinas através da integração dos picos nos cromatogramas obtidos, utilizando-se CG-MS.	155
Tabela 23: Matriz de dados	210

INTRODUÇÃO

1 - ENAMINONAS

1.1 - CONCEITO

Enaminonas são importantes intermediários sintéticos, particularmente na química de heterocíclicos. Estes compostos contêm o sistema $O=C(R^1)-CH=CH-NR^2R^3$, o qual consiste em três grupos funcionais conjugados. Possui três centros vulneráveis ao ataque eletrofílico (O, C α , N) e dois ao ataque nucleofílico (C=O, C β)⁽¹⁾.

Sabe-se que estes tipos de enaminonas podem existir em quatro configurações/conformações distintas^(2,3), como é mostrado na figura 1.

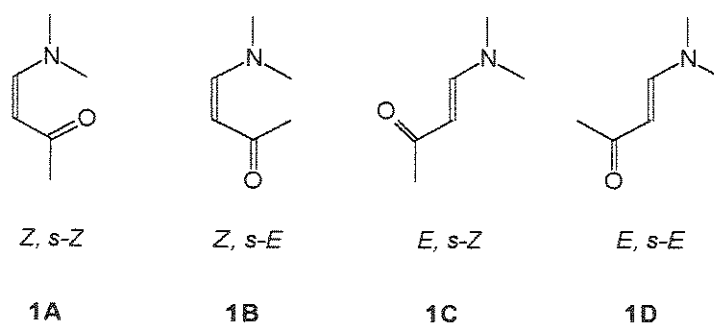


Figura 1 : Possíveis configurações das enaminocetonas.

A forma predominante é influenciada pelos substituintes e em muitos casos é sensível à influência do solvente.

A introdução de um segundo grupo carbonila, tal como para os enaminocarbaldeídos 2 ou enaminocetonas 3, faz com que estes compostos também

possam exibir duas orientações diferentes, como por exemplo em 2A-B⁽⁴⁾ mostrados na figura 2.

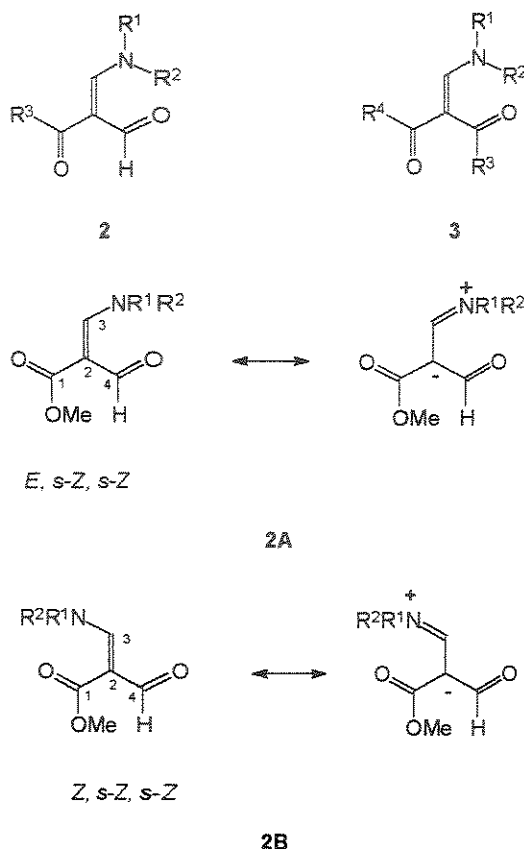


Figura 2: Enaminonas com duas carbonilas

A proporção dos isômeros 2A e 2B em solução dependem dos solventes, da temperatura, e do caráter do substituinte no C-2 e no nitrogênio⁽⁴⁾.

1.2 - APLICAÇÕES EM SÍNTESES

Nos últimos anos tem se verificado um maior interesse no estudo de enaminocetonas e novos exemplos de aplicações sintéticas foram publicados, principalmente na obtenção de heterocíclicos nitrogenados.

1.2.1 - Obtenção de 1,5 diidropirrol-2-onas 5-funcionalizadas

Os compostos **6** são obtidos através da cicloadição de **4** no carbono β e no nitrogênio das enaminonas **5** (figura 3). Neste caso, a enaminona **5** deve agir como uma espécie nucleofílica através do nitrogênio⁽⁵⁾.

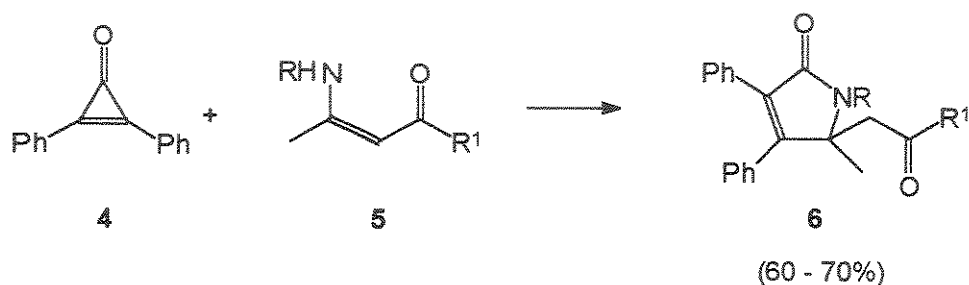


Figura 3: Formação do composto **6**

1.2.2 - Obtenção de diidropiranos

As reações de hetero Diels-Alder entre as N-monoacil e N,N-diacil enaminocetonas **7** com os dienófilos **8** forneceram os adutos diastereoisoméricos **9** e **10** em 78 - 98% de rendimento (figura 4), sendo que os adutos **10** são os produtos principais^(6, 7).

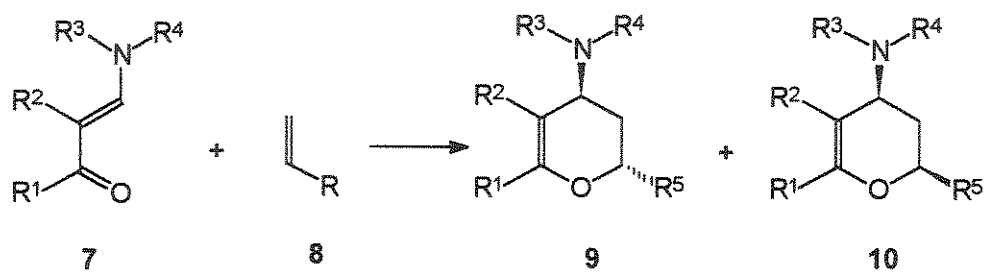


Figura 4: Formação dos compostos **9** e **10**

Os produtos **10** são presumivelmente formados através de um estado de transição endo-(E)-syn e os produtos trans **9** através de um estado de transição exo-(E)-anti numa reação cineticamente controlada. Como é mostrado na figura 5, assume-se que a formação destes adutos cis e trans ocorrem numa reação concertada.

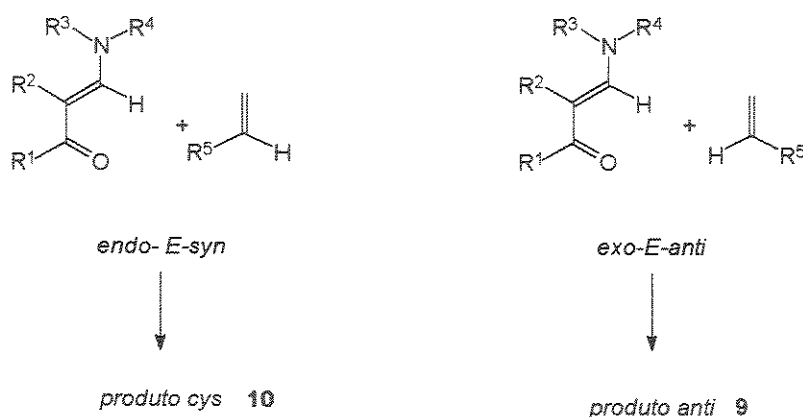


Figura 5 : Caminhos de formação dos compostos **9** e **10**

1.2.3 - Obtenção de 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas 1-substituídas utilizadas na síntese de alcalóides.

As reações das enaminocetonas N-aciladas **11** com ácido trifluoroacético ou ácidos de Lewis⁽⁸⁾ levam à obtenção de 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas-1-substituídas **12**, como é mostrado na figura 6.

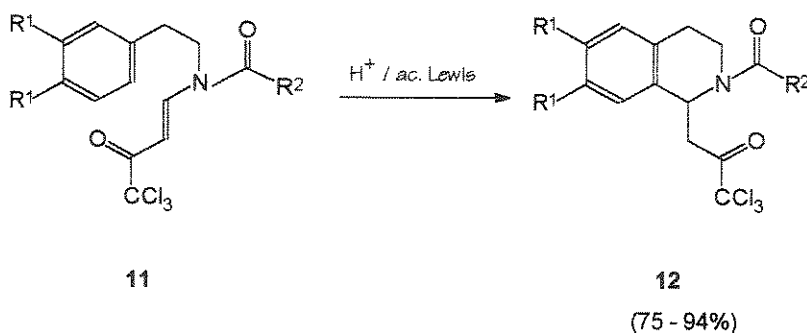


Figura 6 : Formação do composto **12**

1.2.4 - Obtenção de piridinas.

As piridinas **16** são obtidas a partir de um novo método, o qual é baseado no ataque eletrofílico de nitrilas nos diânions das β -(monoalquilamino) cetonas α,β -insaturadas **13**, com a ciclização posterior do produto de adição. A reação ocorre com rendimentos de 50 a 90% , tanto com o diânion α' **15** quanto com o γ **14**, os quais são gerados regioseletivamente^(9, 10).

Os diânions cinéticos α' **15** e os diânions termodinâmicos γ **14** são preferencialmente formados em THF a 20°C com um pequeno excesso de LTMP (condições α') ou de MeLi/TMEDA (condições γ) respectivamente, como é mostrado na figura 7.

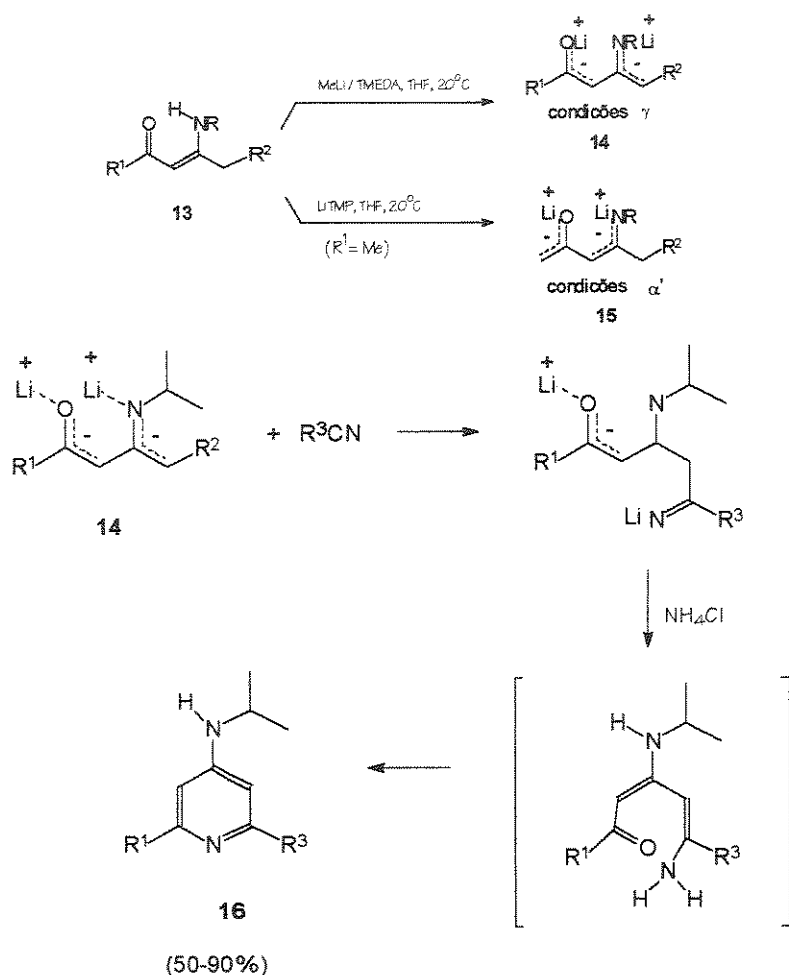


Figura 7: Formação dos diânions **14** e **15** e das piridinas **16**

1.2.5 - Obtenção de Pirróis

As reações de ceto carbenos do tipo **18** estabilizados com Cu(II), os quais são derivados de diazocetonas, com enaminonas levam à obtenção de pirróis **19** (figura 8).

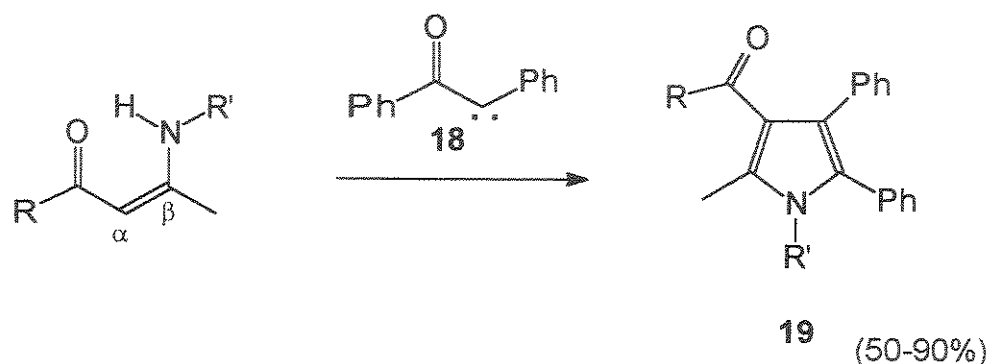


Figura 8: Formação dos pirróis **19**

Os pirróis são formados pelo ataque eletrofílico do ceto carbeno na posição C α do sistema enaminona⁽¹¹⁾.

1.2.6 - Obtenção de 4-aryl-2-pirimidinaminas, as quais são utilizadas no tratamento de asma.

A reação de N,N-dimetil acetal dimetilformamida **20** com um derivado acetil heteroarômático **21** forneceu a enaminona **22** (figura 9). As reações de **22** com as amidinas forneceram⁽¹²⁾ as pirimidinaminas **23**.

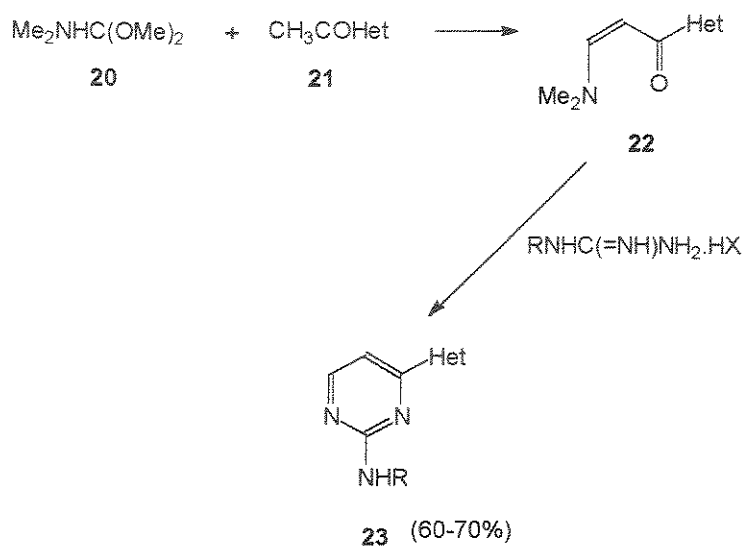


Figura 9: Formação do composto 23

1.2.7 - Obtenção de diidroisocumarinas

As diidroisocumarinas **24** e **25** foram obtidas através de um novo método sintético. Sendo sintetizadas através de enaminonas, pelas reações de anelação⁽¹³⁾ com o diânion do acetoacetato de etila.

Dois padrões de condensação A e B são possíveis na condensação de enaminonas⁽¹⁴⁾ como é mostrado na figura 10.

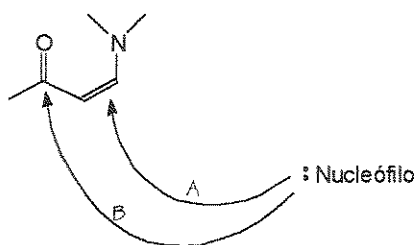


Figura 10: Centros vulneráveis ao ataque nucleofílico

As enaminonas **26** e **27** reagem com o diânion preparado através da reação do acetoacetato de etila com hidreto de sódio e butil-lítio. Os resultados obtidos nestas

reações mostram que estas reações procedem com o ataque do nucleófilo ocorrendo inicialmente no carbono β .

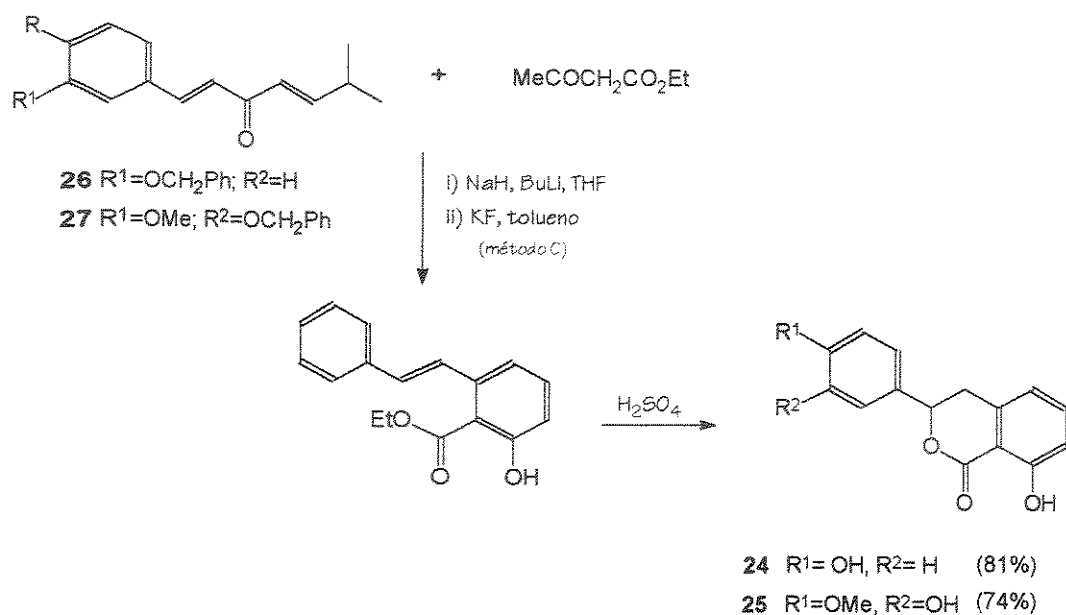


Figura 11: Formação dos compostos 24 e 25

1.2.8 - Obtenção de 1H-1-benzazepinas

Um novo método de síntese para 1H-1-benzazepinas **28** e **29** é obtido através da condensação do o-aminofenilacetaldeído dimetil acetal **30** com β -dicetonas (figura 12), seguidas pela ciclização das enaminocetonas formadas, em refluxo com ácido acético⁽¹⁵⁾.

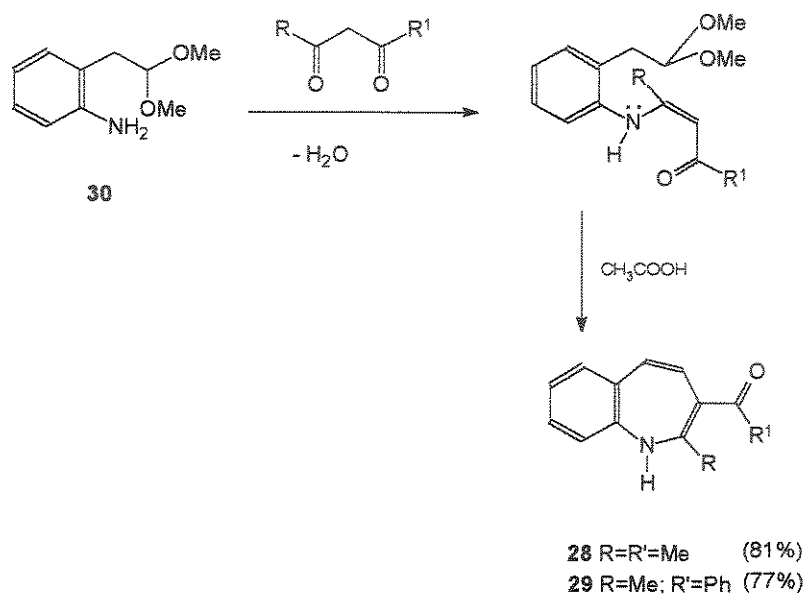


Figura 12: Formação dos compostos 28 e 29

1.2.9- Obtenção de 4-oxo-1,2,3,4-tetraidro-β-carbolinas

Este método consiste na introdução direta do grupo arila no sistema enaminona. A reação ocorre através da ciclização intramolecular das enaminonas 31 realizada com uma quantidade equimolar de acetato de paládio (II)⁽¹⁶⁾, dando as 4-oxo-1,2,3,4-tetraidro-β-carbolinas 32 (figura 13).

As enaminonas 31 foram preparadas pela condensação de anilinas com 1-benzil-piperidina-3,5-diona.

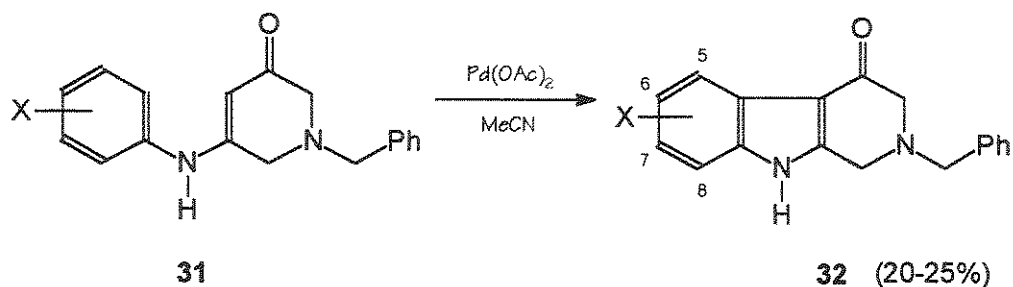


Figura 13: Formação do composto 32

1.2.10 - Obtenção de 1,2-ditiol-3-tionas (tritionas)

Um novo método para a síntese de derivados de 1,2-ditiol-3-tionas **33** é obtido pela reação de enamiononas **34** (figura 14) com dissulfeto de carbono na presença de uma base⁽¹⁷⁾.

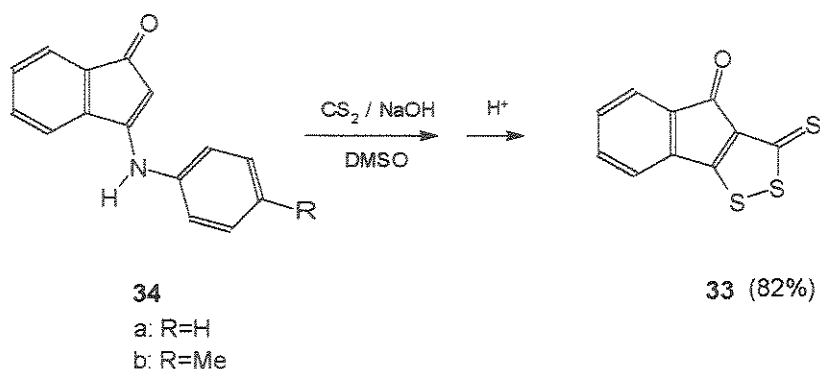
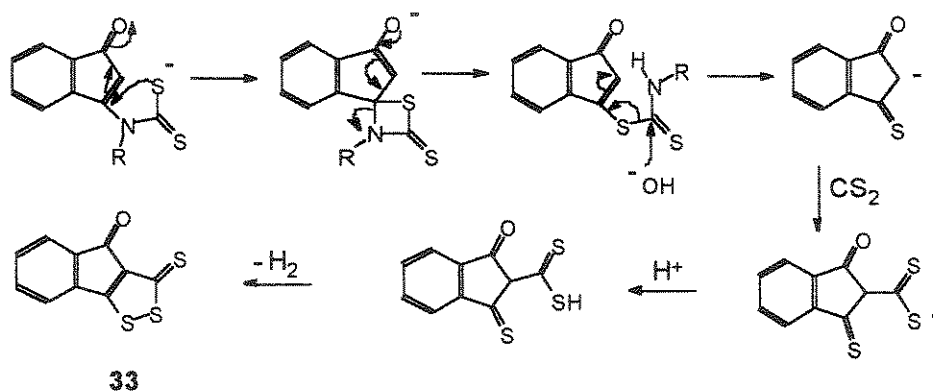


Figura 14: Formação dos compostos **33**

O mecanismo proposto para estas reações é mostrado no esquema 1.



Esquema 1 : Mecanismo proposto para explicar a formação do composto **33**

1.2.11 - Obtenção de 3-carbetoxi-4-(1H)-piridonas e 4-pironas, as quais são requeridas para sistemas policíclicos que possuem atividade biológica.

O tratamento dos compostos **35** com $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ na presença de RCOCl resulta numa C-acilação⁽¹⁸⁾, formando o composto **36**, o qual sem ser isolado pode ser

convertido a 3-carbetoxi-4-pironas **37**, utilizando-se ácido clorídrico aquoso ou para a piridona correspondente **38** (figura 15), utilizando-se acetato de amônia.

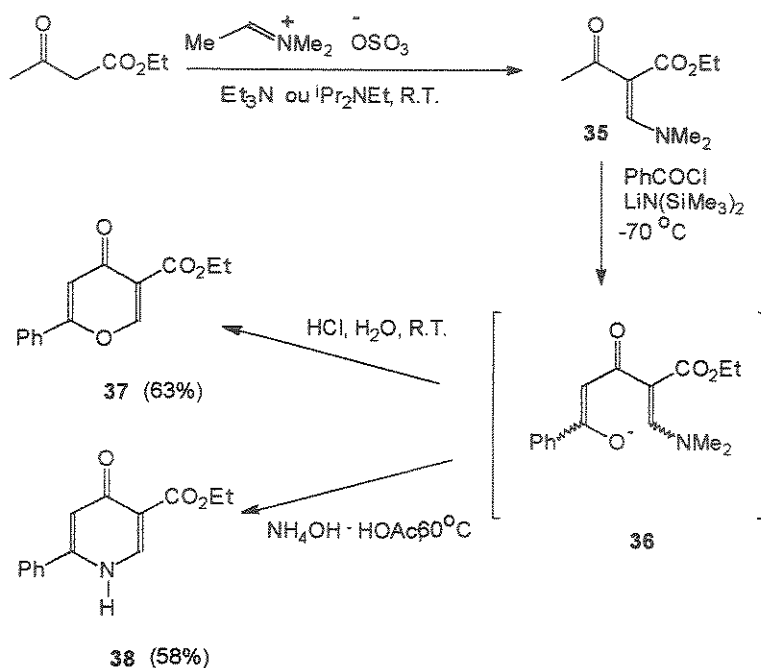


Figura 15: Formação dos compostos **37** e **38**

1.2.12 - Obtenção regiosseletiva de ω -amino-alkil pirazóis.

Os compostos **40** são sintetizados pelo tratamento das enaminonas **39** com cloreto fosfórico em DMF⁽¹⁹⁾. As reações destes compostos **40** com hidrazinas deram regioespecificamente tanto o 3[ω -amino-alkil] pirazol **41**, quanto o 5[ω -amino-alkil] pirazol **42** (figura 16). A direção destas reações de transformação do anel são governadas pela natureza do substituinte na hidrazina.

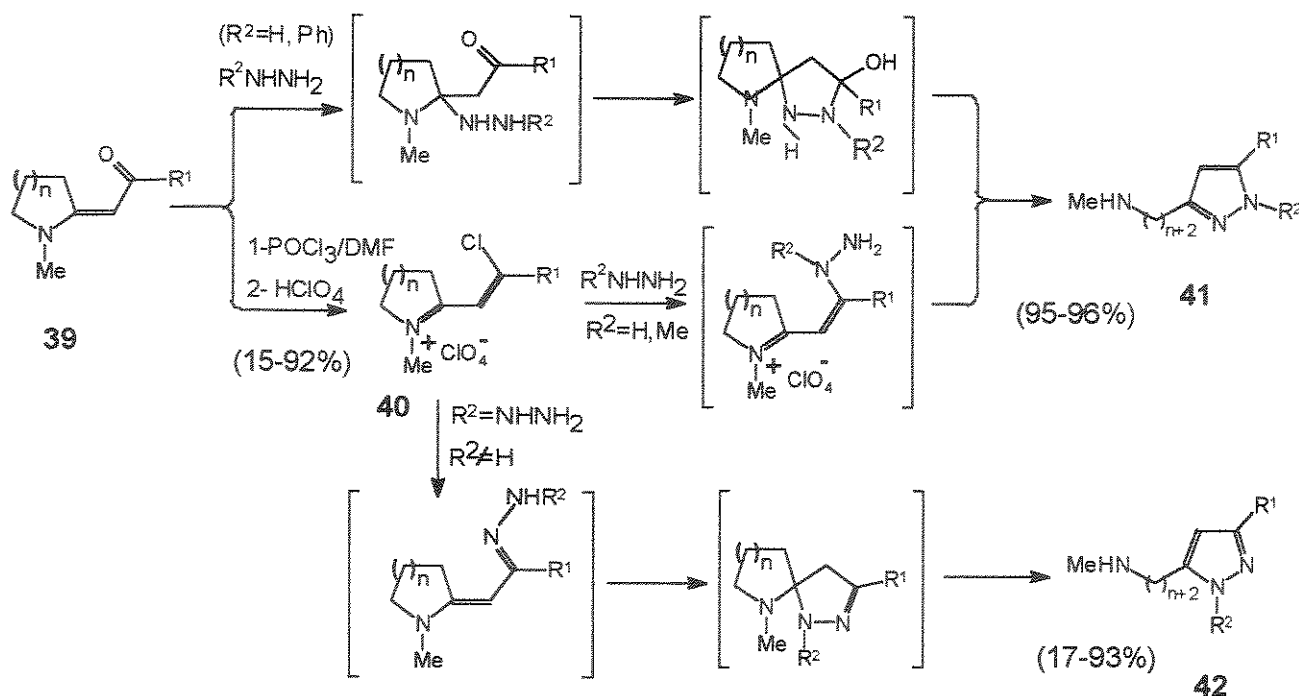


Figura 16: Formação dos pirazóis **41** e **42**

1.2.13 - Obtenção de 3 ou 5-acilpirazóis e 1,2-diazabicyclo (3.2.0) hepta-2,6-dienos.

As reações de trimetilsilildiazometanos de lítio com várias⁽²⁰⁾ β -morfolinas - (e piperidinas) cetonas- α,β insaturadas **43** forneceram 3 ou 5 acil pirazóis **44**, enquanto as reações com derivados β -pirrolidinos **45** forneceram principalmente 1,2-diazabicyclos (3.2.0) hepta-2,6-dienos **46**, como é mostrado na figura 17.

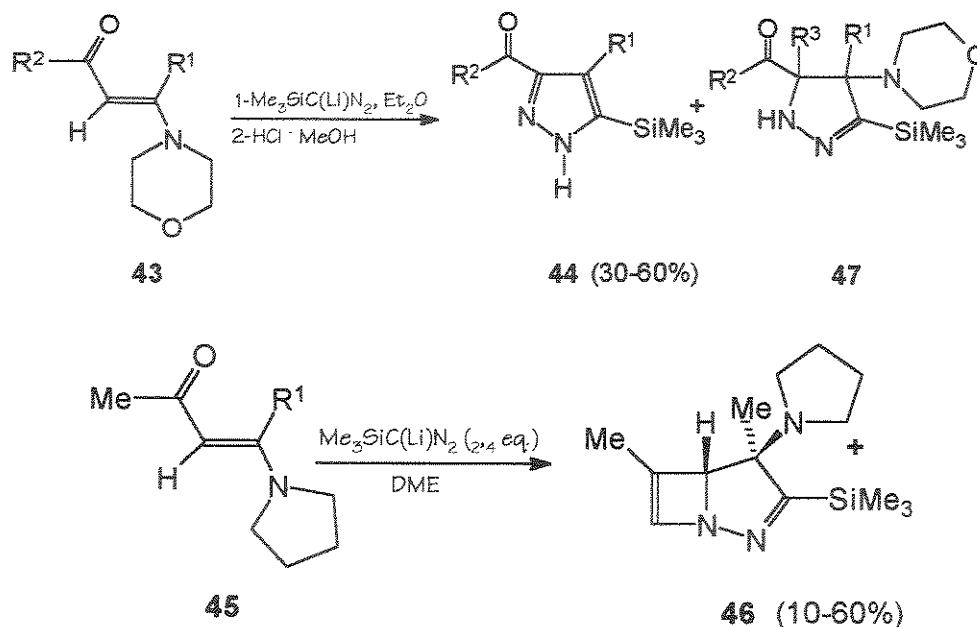
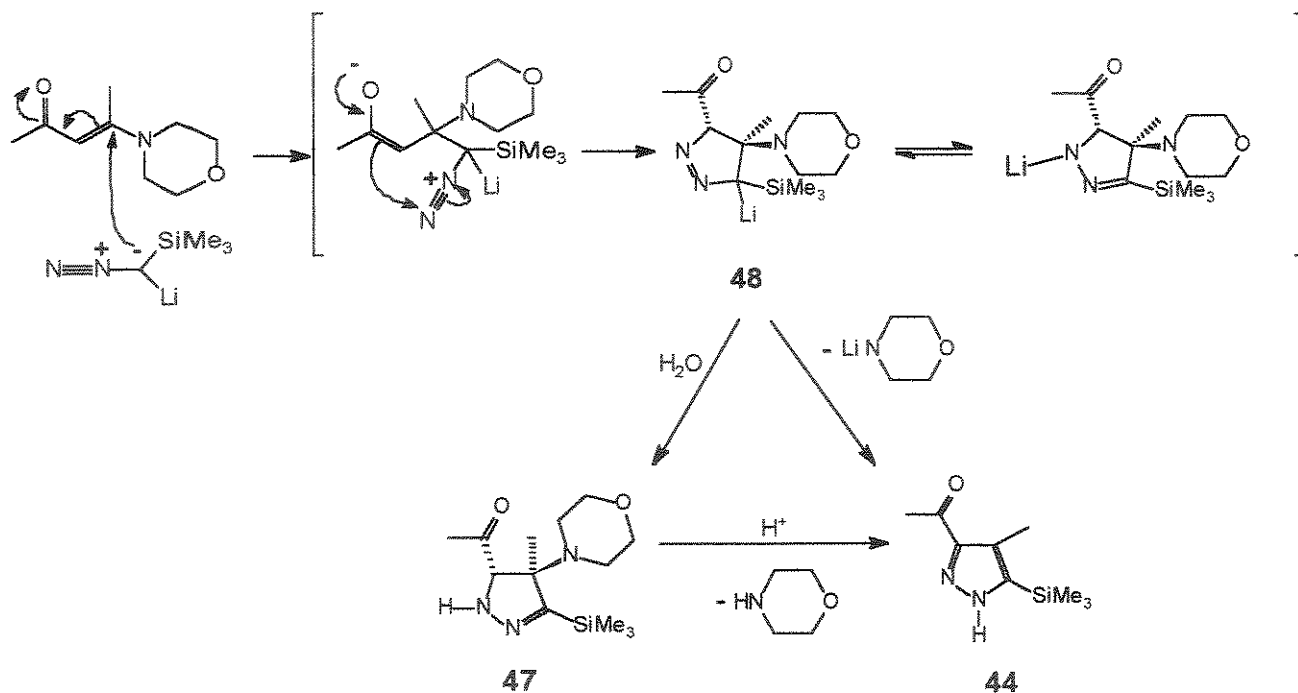


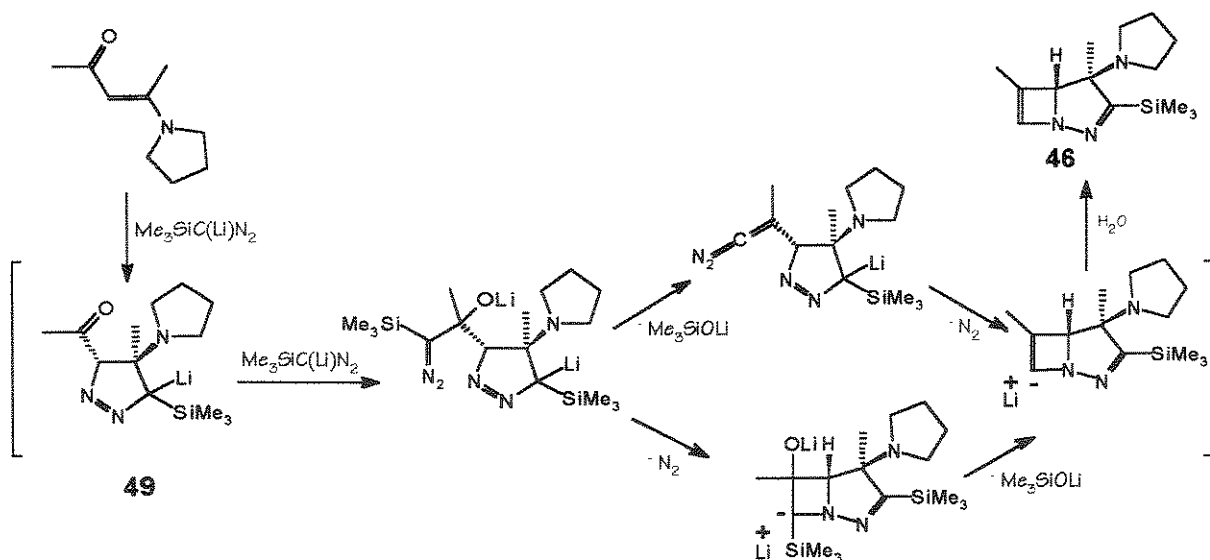
Figura 17: Formação dos compostos **44** e **46**

O mecanismo proposto para a formação dos compostos **44** e **47** é mostrado no esquema 2. A adição de Michael do TMSC(Li)N₂ no carbono β da enaminona seguido de uma ciclização dá o intermediário pirazolina **48**. A abstração do próton da posição α em relação à carbonila no intermediário **48** é favorecida levando à formação dos pirazóis **44**.



Esquema 2 : Mecanismo proposto para a formação de 44 e 47.

O mecanismo proposto para a obtenção do composto 46 é apresentado no esquema 3. Um possível intermediário nesta reação seria a pirazolina 49.



Esquema 3 : Mecanismo proposto para a formação de 46.

O solvente escolhido para fazer estas reações foi o 1,2-dimetoxietano, embora o tetraidrofurano também possa ser usado. Porém, observou-se que o uso de éter ou hexano, torna estas reações menos seletivas, dando uma mistura de 44 e 46.

1.3 - PREPARAÇÃO DE ENAMINOCETONAS

As enaminonas são comumente preparadas através das reações de 1,3-dicetonas com aminas⁽²¹⁾.

Uma nova série⁽²²⁾ de enaminonas **51** foram sintetizadas através dos precursores β -dicarbonílicos cíclicos **50**, os quais foram condensados com vários tipos de aminas (figura 18). Muitos destes compostos apresentaram atividade como anticonvulsantes sem apresentar nenhuma toxidez.

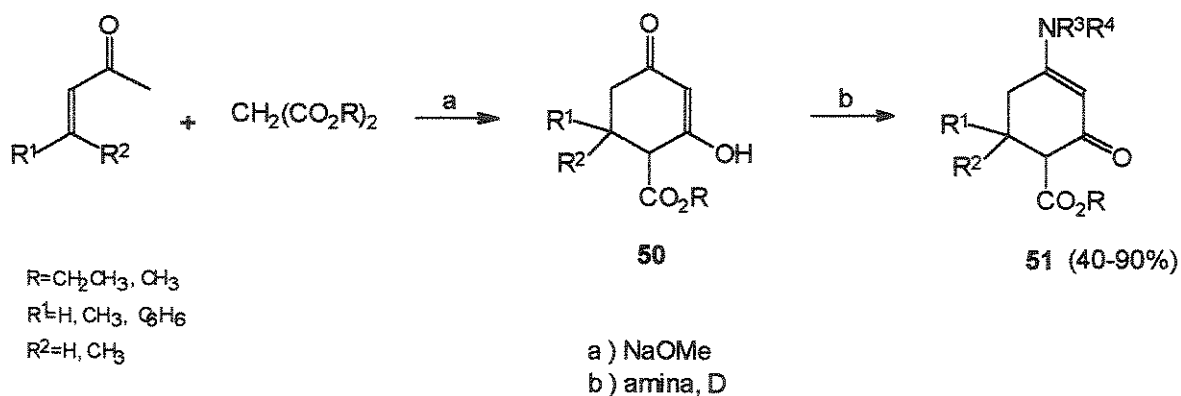


Figura 18: Formação das enaminocetonas **51**

Entre outros métodos de síntese, mais recentes na literatura, podemos citar:

As enaminocetonas **56** foram preparadas em 61-97% de rendimento pela condensação das aminas **55** com os enóis éteres **54** (figura 19), os quais

podem ser sintetizados facilmente pelas reações dos cloretos de acila **52** com os etil vinil éteres **53**⁽⁴⁾.

Nestas reações ocorre a formação dos dois isômeros *E* e *Z*, porém os resultados mostram que os isômeros *E* são obtidos preferencialmente.

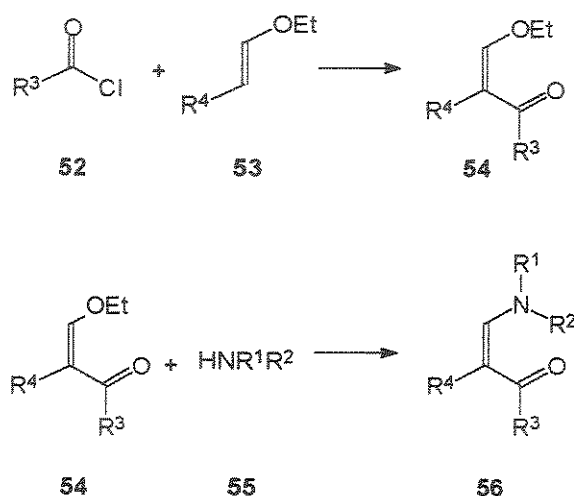


Figura 19: Formação das enaminocetonas **56**

O tratamento de β -enaminocetonas **57** com uma base de lítio produz tanto o diânion α' **58** quanto o diânion γ **59**. O isômero **58** é favorecido cineticamente e o isômero **59** é favorecido termodinamicamente.

A possibilidade de gerar seletivamente diânions α' **58** e γ **59** de enaminocetonas **57** permitem um completo regiocontrole na reação com aldeídos e cetonas na síntese de β' -hidroxi- β -enaminocetonas **60** e δ -hidroxi- β -enaminocetonas **61** (figura 20). As condições necessárias para gerar o diânion **58** são a utilização de uma base impedida, tal como tetrametilpiperidina de lítio (LTPM), como também a presença de um substituinte volumoso (ex. grupo fenil) no nitrogênio. Estas reações dão rendimentos de 50 a 90% mesmo com compostos carbonílicos enolizáveis⁽²³⁾.

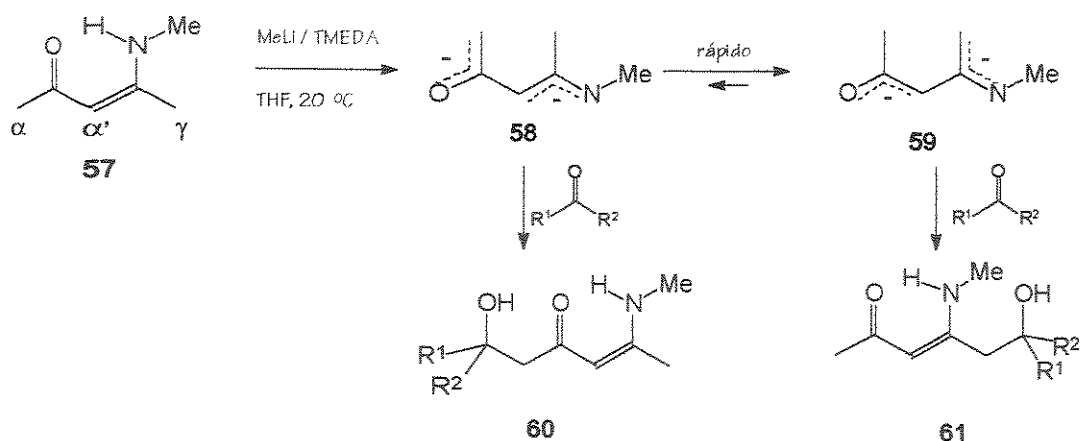
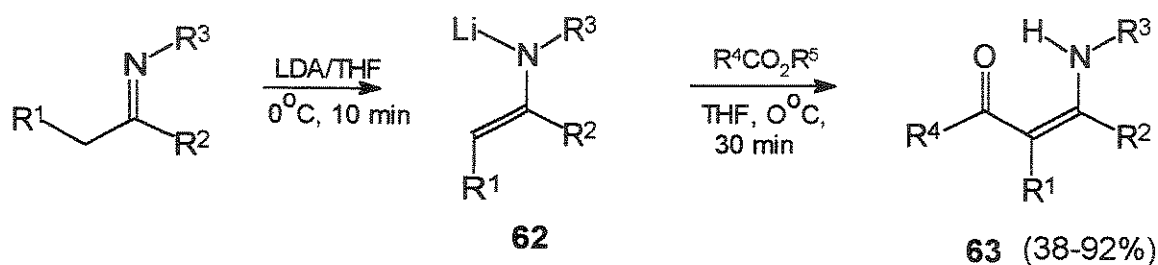


Figura 20: Formação das enaminonas **60** e **61**

As reações das iminas- α -metaladas **62** com ésteres⁽²⁴⁾ em condições suaves deram as enaminocetonas **63** (figura 21).



$R^1=H$
 $R^2=Me$
 $R^3=iPr$
 $R^4=Pr, 4-Cl-C_6H_4, PhCH_2, Me, Pr$

Figura 21 : Formação das enaminocetonas **63**

β -enaminocetoésteres cíclicos **64** preparados pela condensação entre éteres lactâmicos **65** e β -cetoésteres **66** são descarboxilados sem desacilação

(figura 22), pela termólise na presença de ácido bórico dando as β -enaminonas cíclicas **67**⁽²⁵⁾.

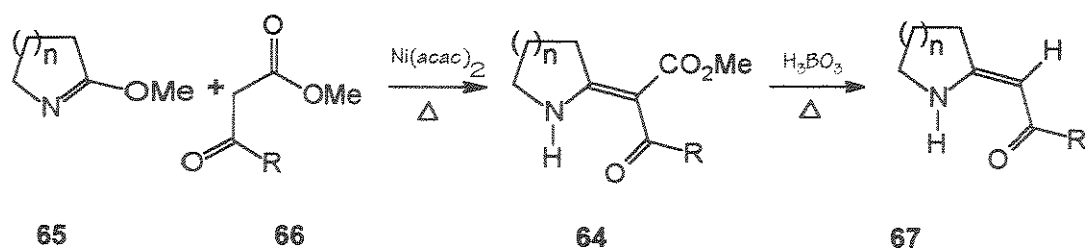


Figura 22: Formação de β -enaminonas cíclicas **67**

1.4 - PIRAZÓIS

Sistemas aromáticos de cinco membros (figura 23a) com dois átomos de nitrogênio no anel são conhecidos como diazóis e o isômero no qual estes nitrogênios estão adjacentes é conhecido como pirazol⁽²⁶⁾.

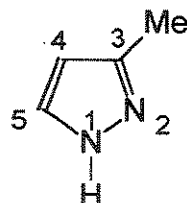


Figura 23a: Pirazol

1.4.1 - PROPRIEDADES GERAIS

1.4.1.1 - Ressonância:

Em termos de ligação de valência é possível representar este heterocíclico como um híbrido de cinco estruturas ressonantes, como é mostrado na figura 23b.

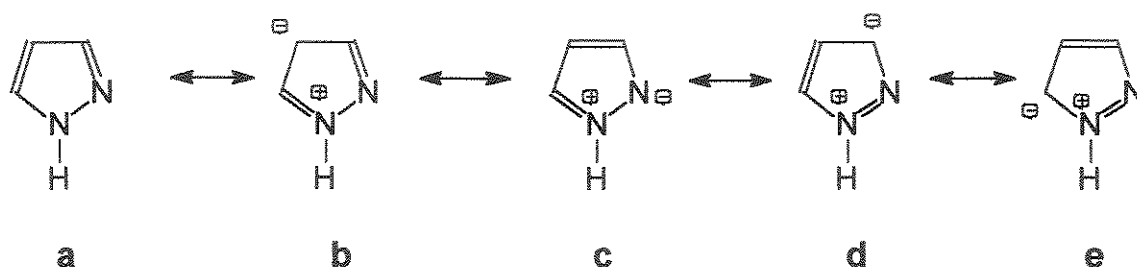


Figura 23b : Estruturas de ressonância de pirazóis.

1.4.1.2 - Tautomerismo

O tautomerismo em pirazóis é devido à mobilidade do átomo de hidrogênio⁽²⁷⁾. Tanto na fase gasosa quanto na fase líquida temos o seguinte equilíbrio, mostrado na figura 24.

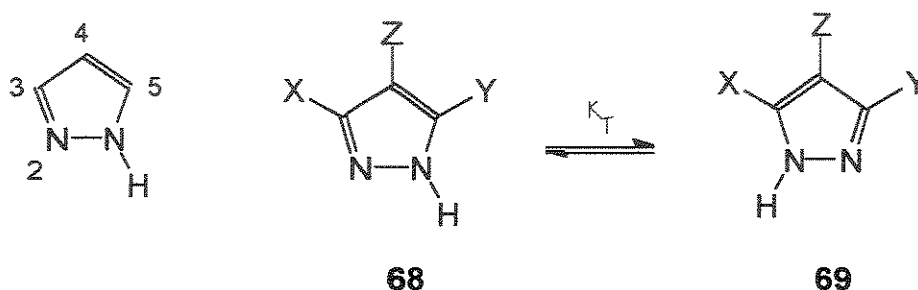


Figura 24: Tautomerismo em pirazóis

O equilíbrio entre **68** e **69** pode ser explicado por dois processos tautoméricos diferentes, cada um envolvendo uma dupla transferência de próton num dímero cíclico como mostrado na figura 25. No primeiro processo não-degenerado dois tautômeros **a** formam um homodímero, o qual reage para formar um homodímero consistindo de dois tautômeros **b** (processo **aabb**). O segundo processo é degenerado e envolve heterodímeros consistindo de um tautômero **a** e um tautômero **b** (processo **abba**).

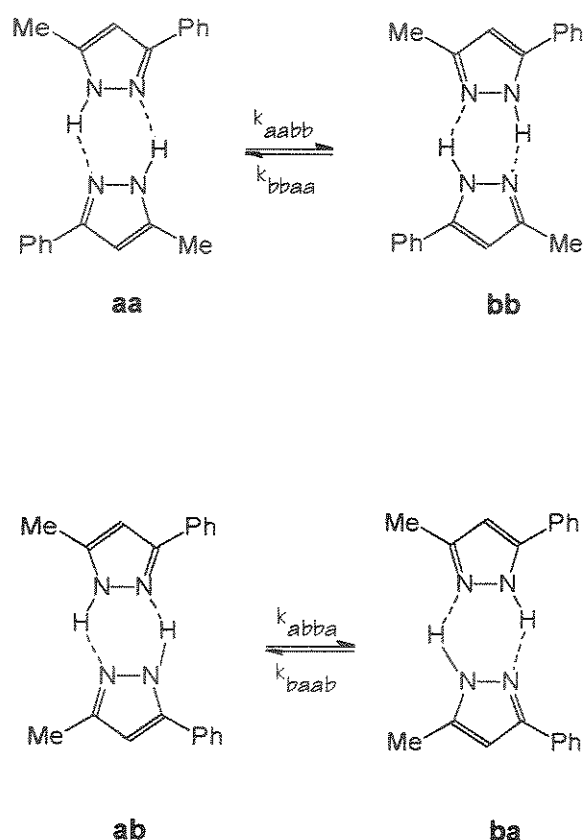
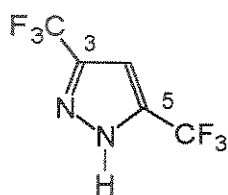


Figura 25: Processos tautoméricos em pirazóis.

4.1.3 - Caráter ácido-básico.

Os pirazóis, devido à proximidade de um centro ácido (N-H) e um centro básico (N:) em sua estrutura, são muito utilizados no estudo de propriedades ácido-base. Os grupos metila e trifluorometila ligados ao anel aromático dos pirazóis têm fortes efeitos sobre a basicidade, mas apenas o trifluorometila aumenta a acidez dos pirazóis, a tal ponto que o composto **70** (figura 26) é um ácido de força comparável ao ácido bromídrico ou ácido trifluoroacético⁽²⁸⁾.



70

Figura 26: Pirazol 70

1.4.2 - Métodos de Preparação

As hidrazinas e seus derivados têm sido muito utilizados na síntese de heterocíclicos, sendo uma das rotas mais utilizadas para a síntese de pirazóis^(29,30).

Entre os métodos mais recentes que utilizam hidrazinas para fazer a síntese de pirazóis, podemos citar:

1.4.2.1 - Síntese de aminopirazóis

Os aminopirazóis **72**, que possuem atividade bactericida, foram sintetizados⁽³¹⁾ através das reações da β -enamino-nitrilas **71** com as hidrazinas.

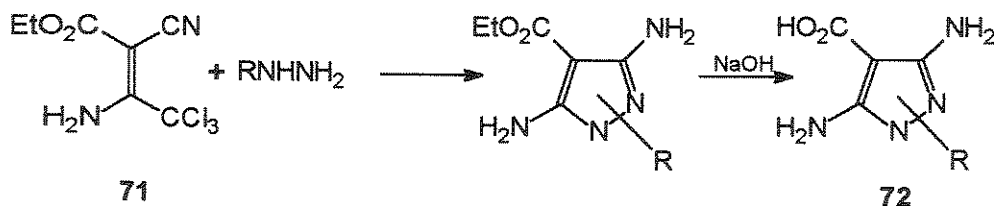


Figura 27: Formação de pirazóis 72

1.4.2.2 - Síntese de pirazóis, utilizando 1,3-dinitroalcanos

Os 1,3-dinitroalcanos **74** são preparados pelo tratamento das nitroolefinas **73** com um excesso de nitroetano (usado como solvente) na presença de uma quantidade catalítica de trietilamina. O tratamento destes adutos com

razina ou metil-hidrazina dão os pirazóis **75** (figura 28). Com fenil-hidrazina a reação é mais lenta e obtém-se uma mistura de produtos complexos⁽³²⁾.

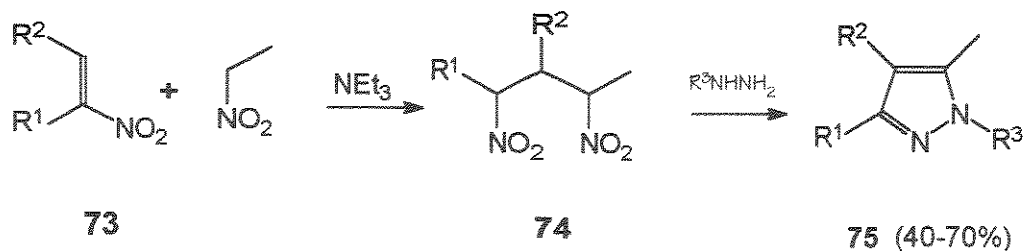


Figura 28: Formação dos pirazóis **75**

1.4.2.3 - Síntese de 4-amino-3-hidroxipirazóis 5-substituídos

Os 2-amino- β -ceto-ésteres **78** foram obtidos dos β -ceto-ésteres apropriadamente substituídos **76**, através da formação e redução das oximas **77** (figura 29). As reações destes 2-amino- β -ceto-ésteres **78** com hidrazinas formaram os pirazóis **79**⁽³³⁾.

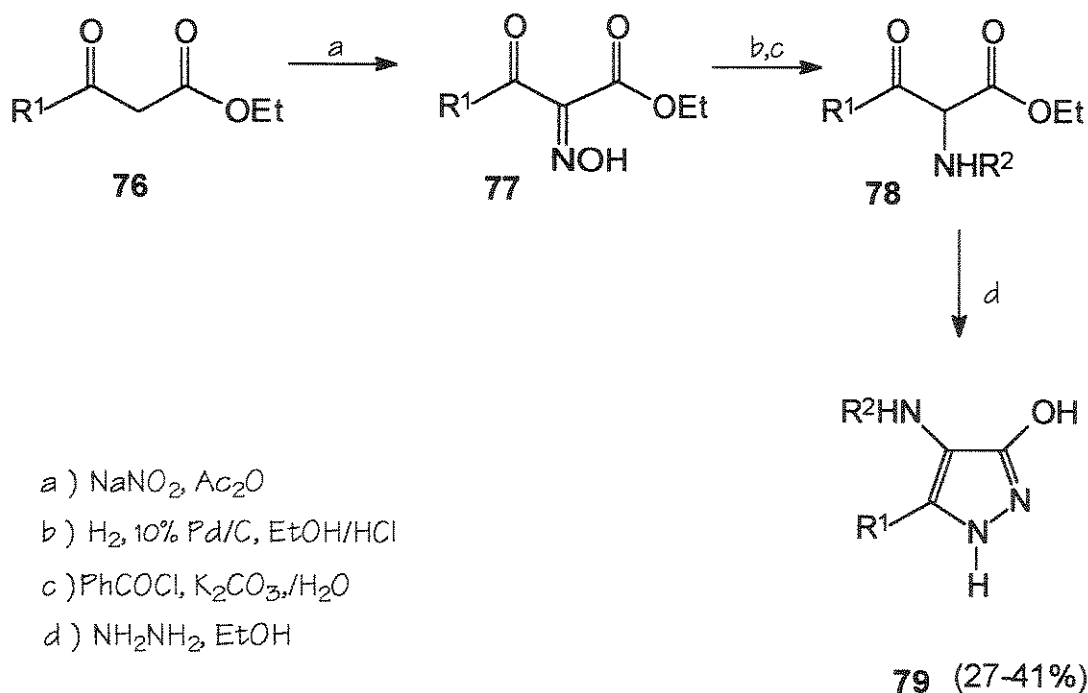


Figura 29: Formação dos pirazóis **79**

1.4.2.4 - Síntese de pirazóis biologicamente ativos utilizados na síntese de aminoácidos

O diânion derivado da 1-benzoil-acetona **80** reage com o composto **81** formando as β -dicetonas **82**. As reações das dicetonas **134** com fenil-hidrazina ou difenil-hidrazina formaram os pirazóis **83**.

A alquilação destes pirazóis (figura 30) com bromoacetato de metila e a hidrólise subsequente produziram os ácidos pirazólicos **84**.

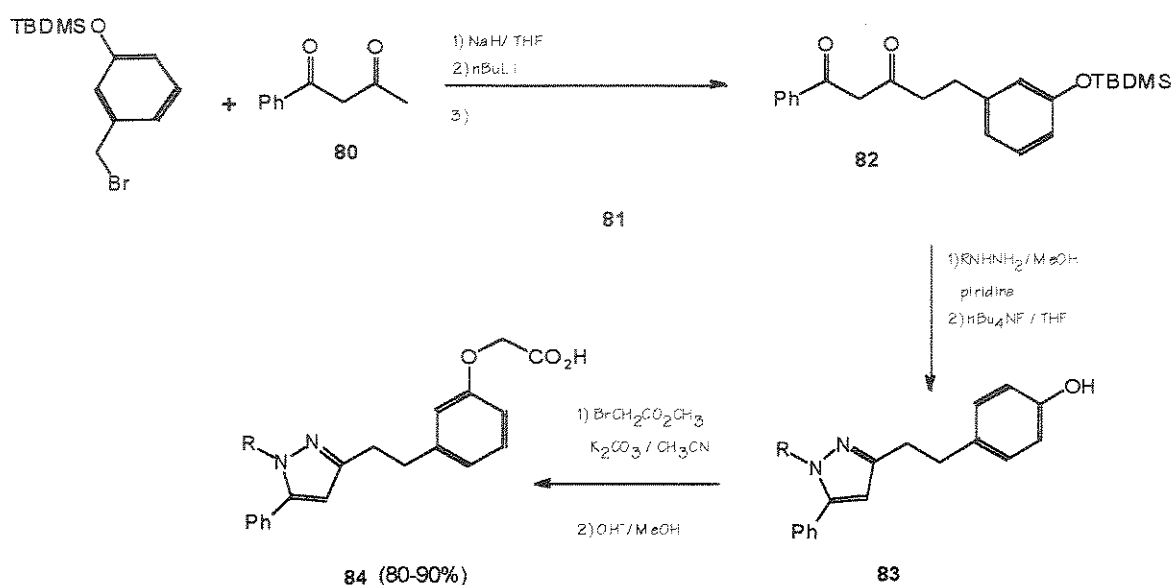


Figura30: Formação dos ácidos pirazólicos **84**

Entre outros métodos publicados recentemente para a síntese de pirazóis podemos citar:

1.4.2.5 - Síntese de pirazóis condensados

A reação do composto **85** (figura 31) com cloreto de hidrazonoíla forneceu os pirazóis regioisoméricos **86** e **87** numa ⁽³⁵⁾ proporção de 8:1 num rendimento combinado de 62%.

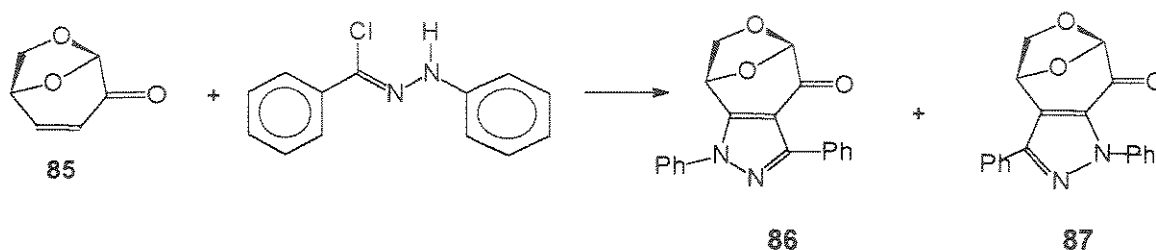
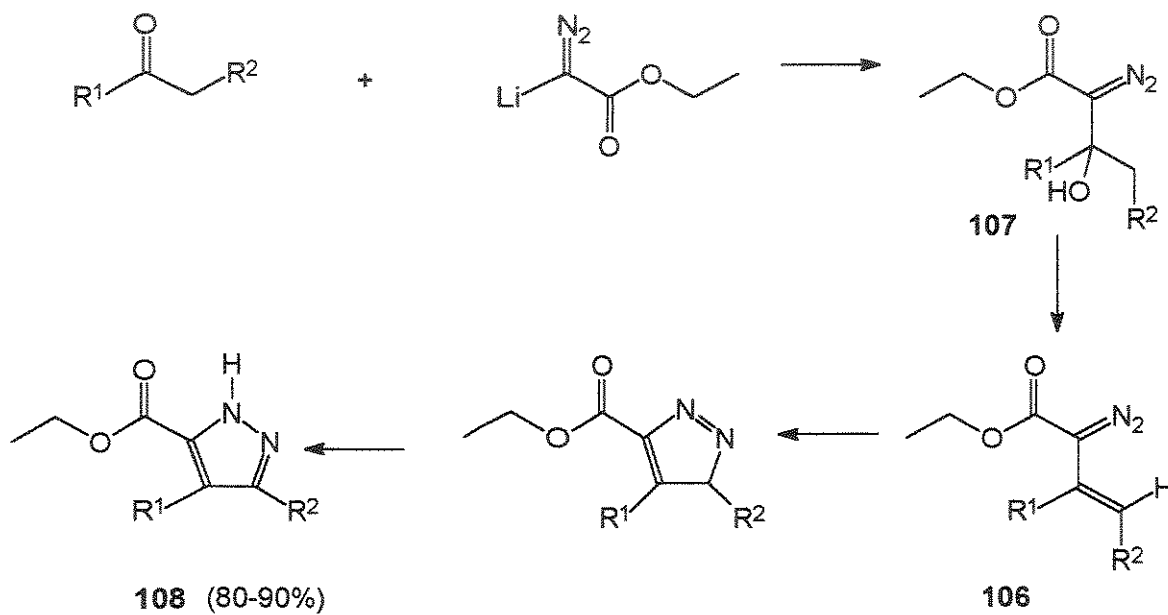


Figura31: Formação dos pirazóis regioisoméricos 86 e 87

1.4.2.6 - Síntese de pirazóis a partir de compostos diazo

Uma variedade de diazo ésteres vinílicos **89** são preparados pela desidratação⁽³⁶⁾ do diazo álcool **88**. O aquecimento destes diazo ésteres em octano a 110°C forneceram os pirazóis **90** (figura 32) .



- 108** a: $\text{R}_1=\text{H}$; $\text{R}_2=\text{CH}_3$
 b: $\text{R}_1=\text{CH}_3$; $\text{R}_2=\text{H}$
 c: $\text{R}_1=\text{H}$; $\text{R}_2=\text{Ph}$
 d: $\text{R}_1=\text{Ph}$; $\text{R}_2=\text{H}$

Figura 32: Formação dos pirazóis 90

A reação do composto **91** com di-*tert*-butildiazometano forneceu o composto **92** em 92% de rendimento. A formação de **93** é explicada pela migração do grupo *tert*-butila no intermediário **92** (figura 33). A dessulfurização reductiva com níquel de Raney forneceu o pirazol **94** em 95% de rendimento⁽³⁷⁾.

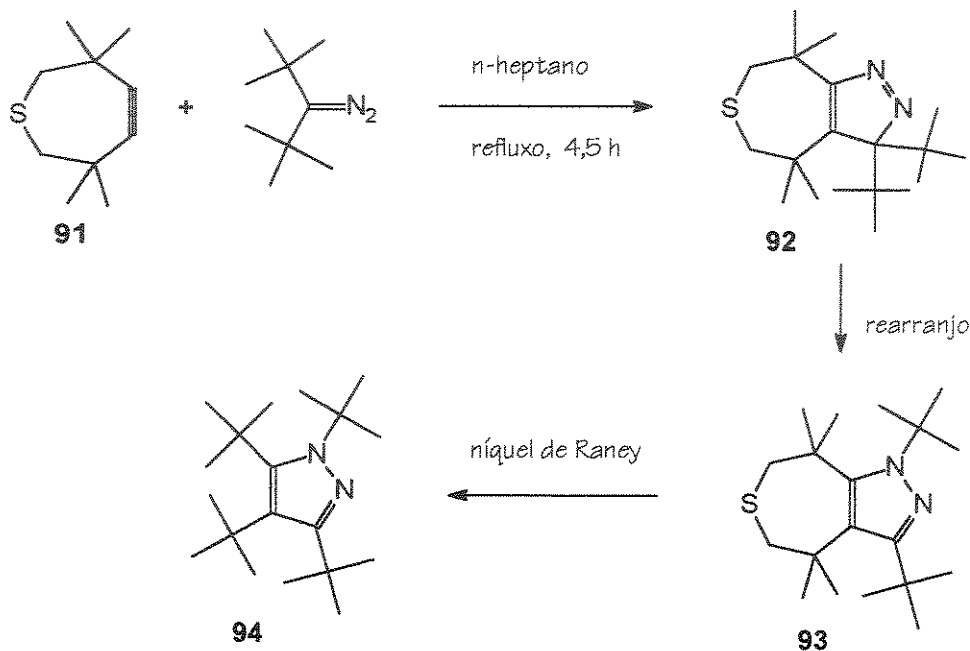


Figura 33: Formação do pirazol **94**

1.4.2.7 - Síntese direta de pirazóis substituídos

Azoalcenos conjugados **95** reagem com trifenilfosfina, dando adutos 1,4 que são produzidos pelo ataque nucleofílico da trifenilfosfina no sistema azo-eno dos azoalcenos **95** e podem tautomerizar na forma hidrazônica correspondente. O aquecimento dos compostos **96** em diferentes solventes, provavelmente produzem os intermediários **97a-b** formados pelo ataque nucleofílico do nitrogênio sobre o grupo éster. Em acetonitrila sob refluxo, os intermediários **97a** ciclizam, formando os intermediários **98**, os quais são formados de acordo com um típico mecanismo de Wittig. A perda de óxido de trifenilfosfina leva, então, à formação dos pirazóis **99**.

Quando a reação é realizada em metanol sob refluxo, ocorre a eliminação de moléculas de álcool dos intermediários **97b** (figura 34), formando os compostos **100**⁽³⁸⁾.

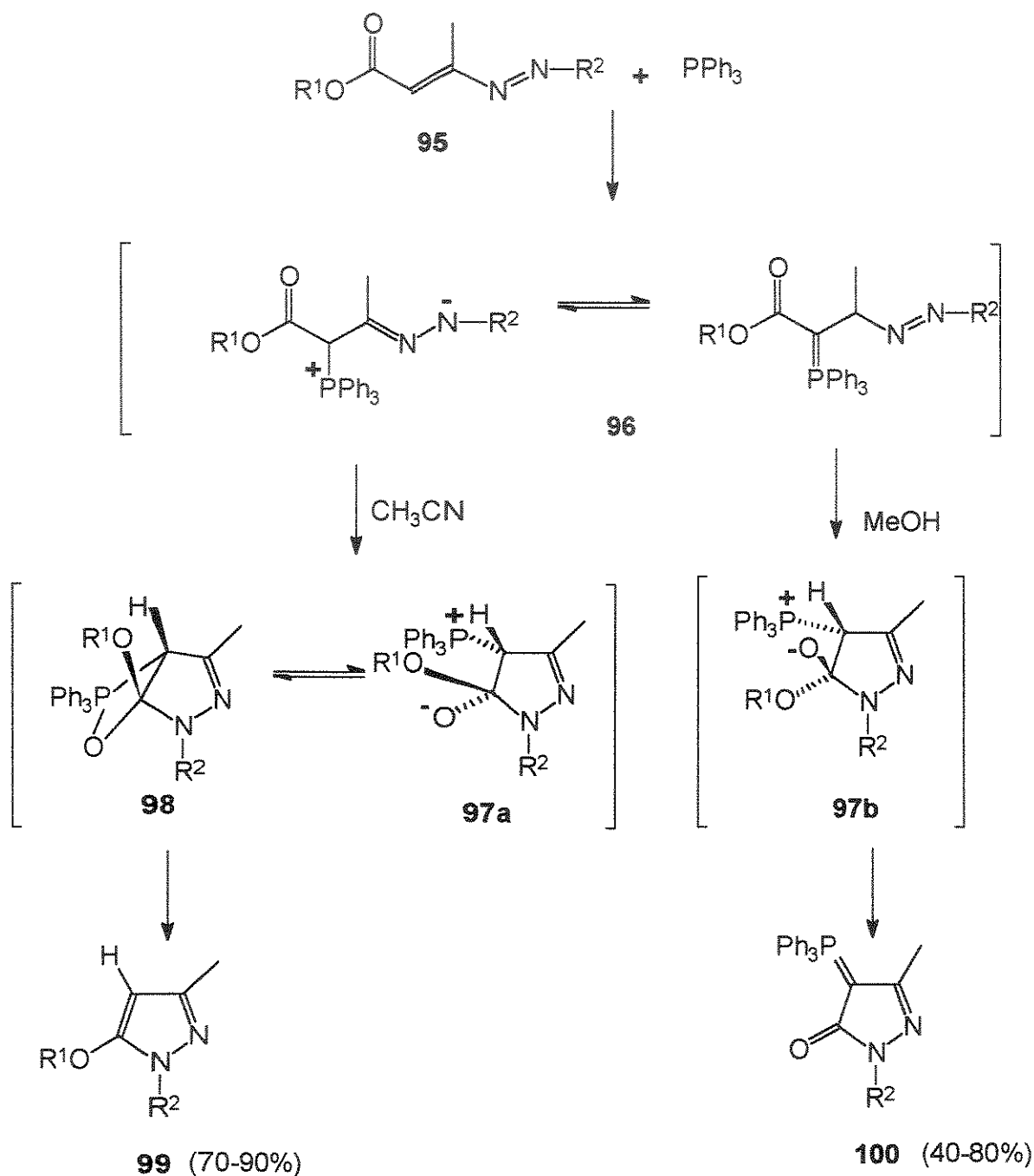


Figura34: Formação dos compostos **99** e **100**

1.4.2.8 - Síntese de orto-hidroxibenzoilpirazóis

Uma nova síntese de orto-hidroxibenzoilpirazóis **102** em uma única etapa pode ser obtida através de 2-arylidenos-benzofuran-3-onas **101** (figura 35), as quais sofrem uma cicloadição 1,3-dipolar com difenilnitrilimina, seguida pelo rearranjo do aduto formado⁽³⁹⁾.

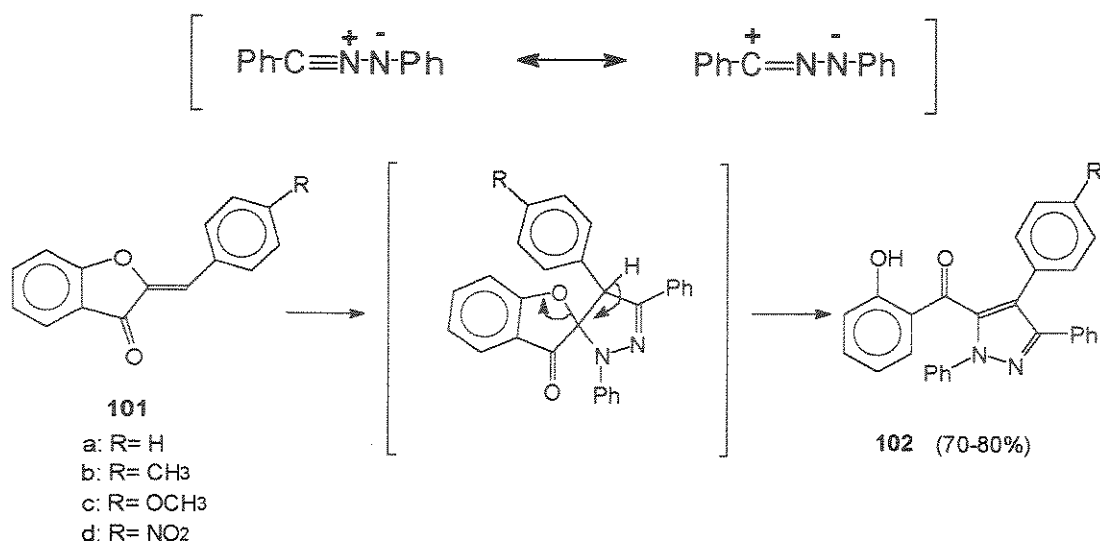


Figura 35: Formação dos pirazóis **102**

1.4.2.9 - Síntese de pirazóis trifluorometilados

Acilhidrazonas **103** na presença de piridina e anidrido trifluoroacético deram os pirazóis **104**. Observou-se que estas reações não ocorrem sem piridinas⁽⁴⁰⁾.

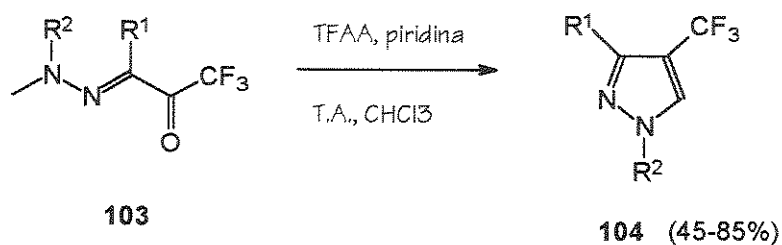


Figura 36: Formação dos pirazóis **104**

1.4.2.10 - Síntese de pirazóis dissustituídos

Os pirazóis 1,3 e 1,5 dissustituídos **106** e **107** foram preparados pela ciclocondensação de cetonas α,β -acetilênicas **105** com fenil-hidrazinas⁽⁴¹⁾. A proporção dos pirazóis isoméricos na mistura é convenientemente controlada simplesmente variando as condições da reação (figura 37). As reações destas cetonas α,β -acetilênicas **105** com as fenil-hidrazinas substituídas em meio neutro seguida pela adição de ácido levam exclusivamente aos pirazóis 1,5 dissustituídos **107**.

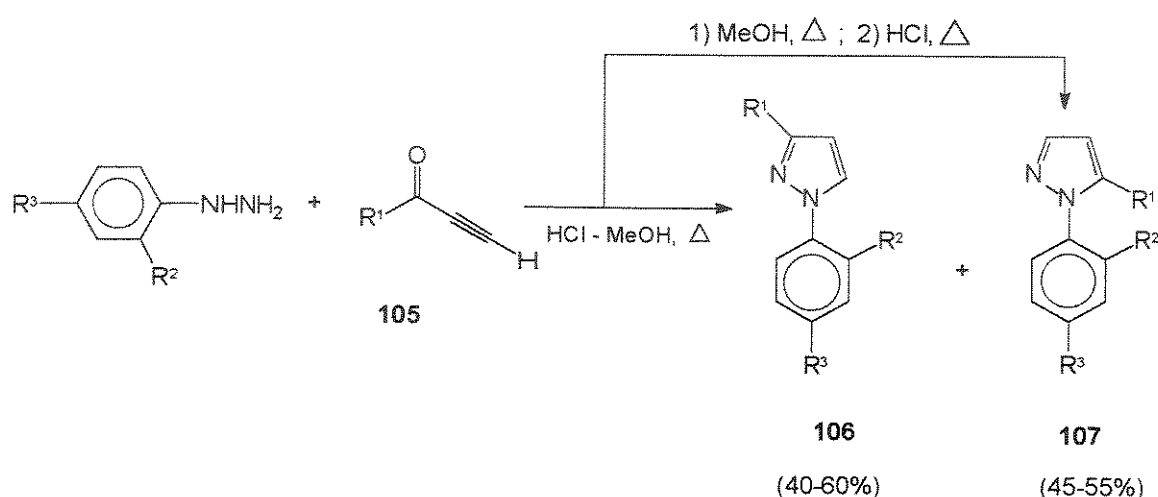


Figura 37: Formação dos pirazóis **106** e **107**

1.4.2.11 - Síntese de pirazóis C-glicosídeos

Os compostos **108** sob tratamento⁽⁴²⁾ com tetraacetato de chumbo na presença de um excesso acrilato de metila, fornec eram os 3-glicosil-1-p-nitrofenil-pirazolinas-5-carboxilatos **109** (figura 38), os quais foram prontamente oxidados aos pirazóis correspondentes **110**.

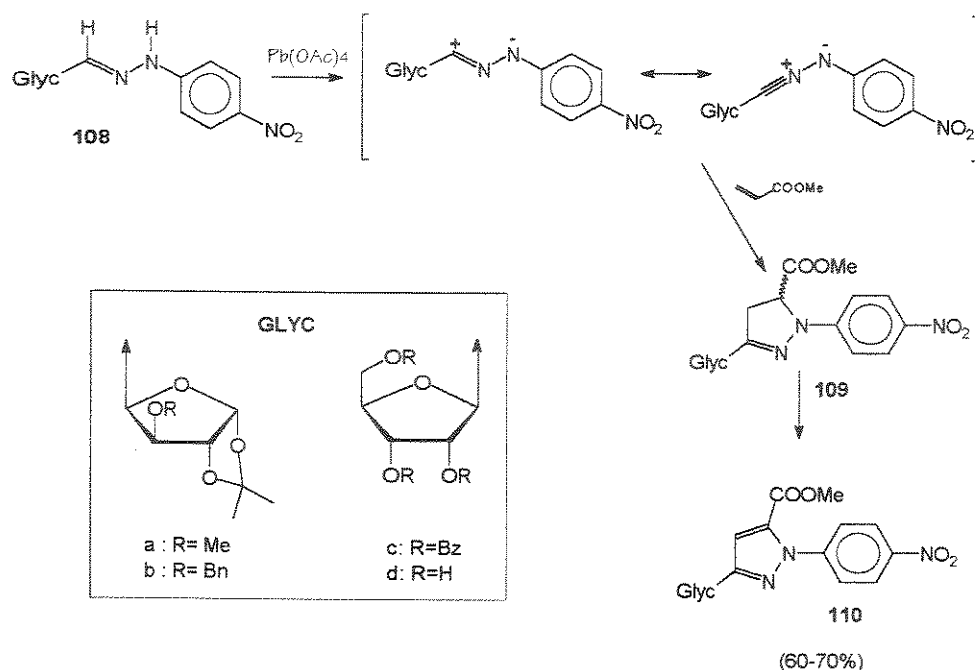


Figura 38: Formação dos pirazóis **110**

1.4.2.12 - Síntese de 1-metil(ou fenil)-5-(penta-O-acetil-D-galactopentitol-1-il) pirazóis

Os compostos **112** reagiram com metil (ou fenil) hidrazonas **111** em metanol ou acetato de butila sob refluxo⁽⁴³⁾ dando os pirazóis **114** (figura 39). O intermediário **113** é formado através de um aduto tipo Michael do composto **112** com as hidrazonas **111**.

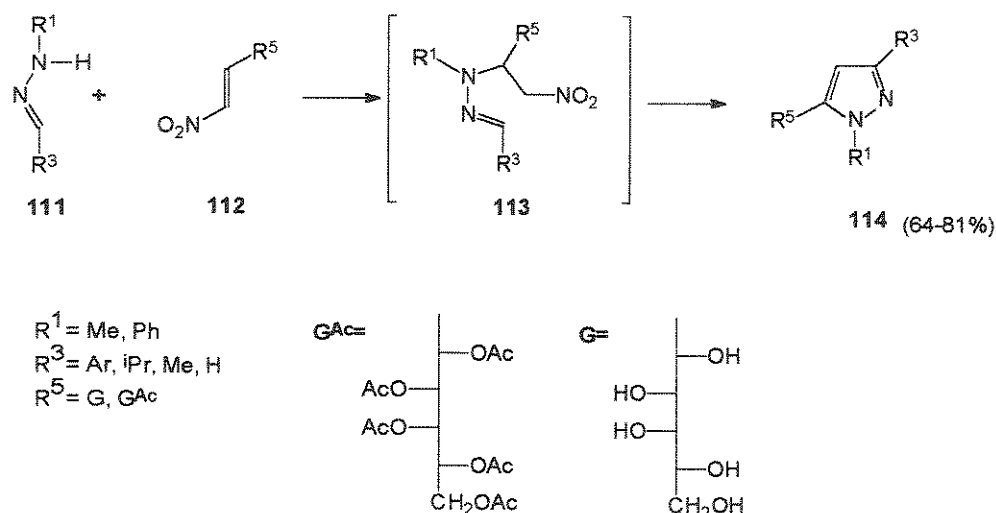


Figura 39: Formação dos pirazóis **114**

1.5 - EFEITO DOS SOLVENTES

1.5.1 - CLASSIFICAÇÃO DOS SOLVENTES

Os solventes orgânicos podem ser caracterizados por propriedades, tais como, ponto de fusão e ebulição, pressão de vapor, calor de vaporização, índice de refração, densidade, viscosidade, tensão superficial, momento de dipolo, constante dielétrica, polarizabilidade, condutividade específica, etc^(44,45).

Solventes cujas moléculas possuem um momento de dipolo permanente são designados dipolares e os apolares são os que não possuem momento de dipolo. Os valores dos momentos de dipolo aumentam indo dos hidrocarbonetos para os solventes contendo grupos dipolares tais como: C-O, C-N, N-O, S-O ou P-O.

1.5.1.1 - CLASSIFICAÇÃO DOS SOLVENTES EM TERMOS DO COMPORTAMENTO ÁCIDO-BASE

Esta classificação dos solventes foi primeiro proposta por Bronsted, que dividiu-os entre 4 tipos, tomando como base suas propriedades ácidas e básicas⁽⁴⁶⁾.

Os solventes, os quais são ácidos mais fortes (+) e bases mais fracas (-) que a água são chamados solventes protogênicos, enquanto aqueles, que são bases mais fortes (+) e ácidos mais fracos (-) que a água são designados solventes protofílicos.

A dimetilformamida e o tetraidrofurano são classificados como apróticos dipolares protofílicos, o benzeno e o diclorometano são classificados

como apróticos inertes. O metanol sofre auto-ionização possuindo características tanto ácidas quanto básicas.

Tabela 1: Classificação dos solventes orgânicos de acordo com o comportamento ácido-base de Bronsted.

Designação do solvente	Acidez relativa	Basicidad e relativa	Exemplos
Anfiprótico neutro	+	+	H ₂ O, CH ₃ OH, (CH ₃) ₃ COH, HOCH ₂ CH ₂ OH, C ₆ H ₅ OH
Anfiprótico protogênico	+	-	H ₂ SO ₄ , HCOOH, CH ₃ COOH
Anfiprótico protofilico	-	+	NH ₃ , HCONH ₂ , CH ₃ CONHCH ₃ , H ₂ N-CH ₂ CH ₂ -NH ₂
Aprótico protofilico dipolar	-	+	HCON(CH ₃) ₂ , CH ₃ SOCH ₃ , piridina, (C ₂ H ₅) ₂ O, tetraidrofurano
Aprótico protofóbico dipolar	-	-	CH ₃ CN, CH ₃ COCH ₃ , CH ₃ NO ₂ , C ₆ H ₅ NO ₂
Aprótico inerte	-	-	hidrocarbonetos alifáticos, C ₆ H ₆ , Cl-CH ₂ CH ₂ -Cl, CCl ₄ , CH ₂ Cl ₂

1.5.1.2 - TEORIA DE LEWIS PARA ÁCIDOS E BASES

Pearson dividiu os ácidos e bases de Lewis em dois grupos, duros e moles, de acordo com sua eletronegatividade e polarizabilidade⁽⁴⁷⁾. A utilidade desta divisão surge de uma regra simples concernente à estabilidade dos complexos ácido-base de Lewis: ácidos duros preferem se coordenar às bases duras e ácidos moles preferem se coordenar às bases moles.

Os solventes podem ser classificados como doadores de elétrons ou aceptores de acordo com sua constituição química. Um solvente doador de elétrons solvata preferencialmente uma molécula aceptora de par de elétrons ou íons.

1.5.1.3 - CLASSIFICAÇÃO DOS SOLVENTES EM TERMOS DE INTERAÇÕES ESPECÍFICAS SOLUTO / SOLVENTE

Parker dividiu os solventes de acordo com suas interações específicas com ânions e cátions, a saber, solventes dipolares apróticos, solventes próticos e solventes apolares apróticos⁽⁴⁸⁾.

Um solvente apolar aprótico é caracterizado por uma baixa constante dielétrica e um baixo momento de dipolo. Neste grupo podemos incluir os hidrocarbonetos aromáticos e alifáticos e seus derivados halogenados.

Ao contrário, solventes dipolares apróticos possuem uma grande constante dielétrica e momentos de dipolo consideráveis. Eles são usualmente solventes doadores de pares de elétrons e portanto, solvatam cátions devido à presença de pares de elétrons desemparelhados. Entre os mais importantes solventes dipolares apróticos estão acetona, acetonitrila e N,N-dimetilformamida.

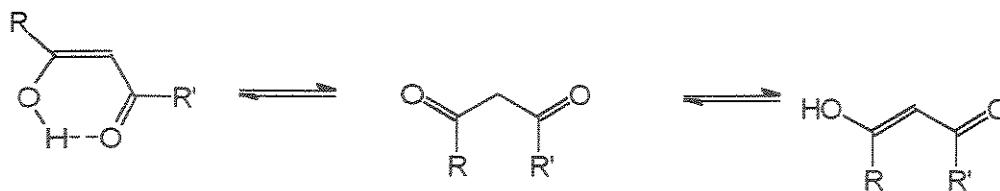
Os solventes próticos possuem átomos de hidrogênio ligados a elementos eletronegativos (O-H e N-H) e portanto formam pontes de hidrogênio muito facilmente. Nesta classe de solventes podemos incluir a água, amônia, álcoois, ácidos carboxílicos e amidas primárias. Eles são bons solvatores de ânions devido à sua habilidade de formar pontes de hidrogênio.

A observação de que os solventes próticos solvatam melhor os ânions que os solventes dipolares apróticos e que o inverso é verdadeiro para a solvatação do cátion, tem levado a regras úteis na seleção de solventes para reações específicas.

1.5.2 - EFEITOS DOS SOLVENTES SOBRE OS EQUILÍBRIOS CETO-ENÓLICOS

Em geral, compostos 1,3 dicarbonílicos 115, os quais incluem β -dialdeídos, β -cetoaldeídos, β -dicetonas e ésteres β -cetocarboxílicos podem existir

em solução em três formas tautoméricas como é mostrado na figura 40. A proporção ceto/enol frequentemente depende da polaridade do solvente.

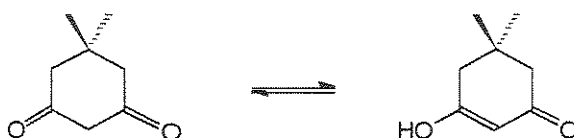


115

Figura 40: Compostos 1,3-dicarbonílicos

Alguns dados medidos através de RMN^1H indicam que para estes compostos 1,3-dicarbonílicos acíclicos tais como 115, temos uma maior concentração de enol nos solventes apolares apróticos do que nos dipolares próticos ou dipolares apróticos⁽⁴⁹⁾. Portanto, a diluição com um solvente dipolar aprótico, tal como N,N-dimetilformamida reduz a concentração do enol na solução.

As 1,3 dionas cíclicas 116 com anéis de 4 a 6 membros (figura 41), mostram exatamente a dependência oposta sobre a polaridade do solvente, pois nestes compostos as ligações hidrogênio intramoleculares são dificultadas pelos efeitos estruturais. Neste caso, a concentração do enol é maior nos solventes polares do que nos solventes apolares⁽⁵⁰⁾.



116

Figura 41: Composto 116

1.5.3 - EFEITO DE SOLVENTES SOBRE EQUILÍBRIOS DE ISOMERIZAÇÃO CIS/TRANS OU E/Z

Para o 3-tert-butil-aminopropenal 117 a barreira de ativação, separando os isômeros s-cis e s-trans são geralmente pequenos⁽⁵¹⁾ (figura 42).



117

Figura 42: Isomerização E/Z

Estas amidas vinílicas existem na forma E-s-E em solventes polares tais como o metanol e como uma mistura Z-s-Z e E-s-E em solventes apolares. Como esperado a forma mais dipolar E-s-E é estabilizada em solventes polares.

1.5.4 - EFEITO DO SOLVENTE SOBRE OUTROS EQUILÍBRIOS TAUTOMÉRICOS

Efeitos de solventes similares àqueles descritos para o equilíbrio ceto/enólico podem também ser encontrados para outros tautomerismos: ex: lactama/lactima, azo/hidrazona, equilíbrio anel/cadeia.

Um dos estudos clássicos⁽⁵²⁾ do tautomerismo lactama/lactima é a determinação do equilíbrio 2-hidroxipiridina (118a) e 2-piridona (118b), como é mostrado na figura 43.

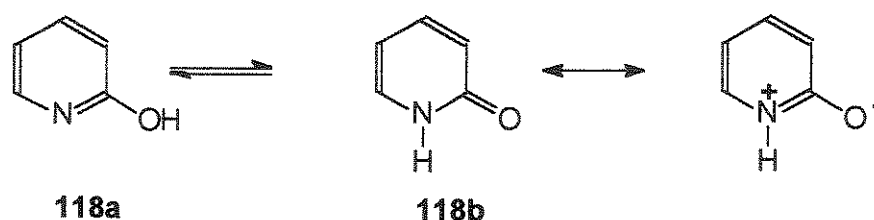
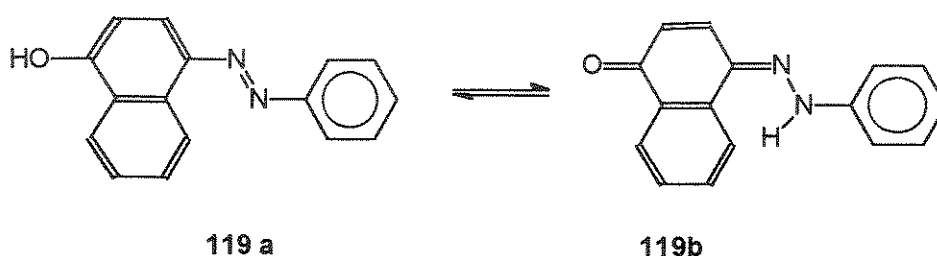


Figura 43: Equilíbrio lactona/ lactima

Considerando-se o equilíbrio 118a indo para 118b em solventes de várias polaridades, descobriu-se que o aumento da polaridade do solvente mudava o equilíbrio em direção à forma piridona. Esta forma é mais dipolar que a forma hidroxí devido à contribuição das cargas separadas na forma mesomérica. Solventes que formam ligações hidrogênio têm um papel importante desde que doadores de prótons tendem a estabilizar a forma oxo, enquanto aceptores estabilizam a forma hidroxí.

Devido aos compostos azo serem importantes como corantes, o tautomerismo azo/hidrazona tem sido muito estudado⁽⁵³⁾.

No caso do 4-fenilazo-1-naftol 119a um aumento na polaridade do solvente desloca o equilíbrio tautomérico para a forma hidrazona (119b) mais dipolar.



Em N,N-dimetilformamida, o composto azo é convertido em seu ânion mesomérico, devido à alta basicidade e alta constante dielétrica deste solvente.

1.5.5 - EXEMPLOS MAIS RECENTES DA LITERATURA QUE ENVOLVEM EFEITO DE SOLVENTE

Existem alguns exemplos da literatura, nos quais temos a síntese de pirazóis envolvendo reações com hidrazinas, que mostram que o solvente utilizado na reação pode afetar as proporções dos pirazóis obtidos, quando a molécula que

sofrerá o ataque nucleofílico possuir mais de dois sítios vulneráveis ao ataque nucleofílico.

As reações de acrilonitrilas **120** com hidrazinas formaram preferencialmente os pirazóis **121** e **122** (figura 45), os quais possuem atividade biológica. As proporções em que estes pirazóis são obtidos dependem do solvente usado e da natureza do substituinte tanto na acrilonitrila, quanto na hidrazina. De um modo geral, a formação dos pirazóis **122** foi favorecida pelo uso de ácido acético, enquanto o uso de etanol favoreceu a formação dos pirazóis **121**. O uso de hidrazina levou exclusivamente aos pirazóis **122**, enquanto utilizando metil-hidrazina obteve-se misturas cuja composição variou dependendo do substituinte na posição 3 da acrilonitrila e do solvente⁽⁵⁴⁾.

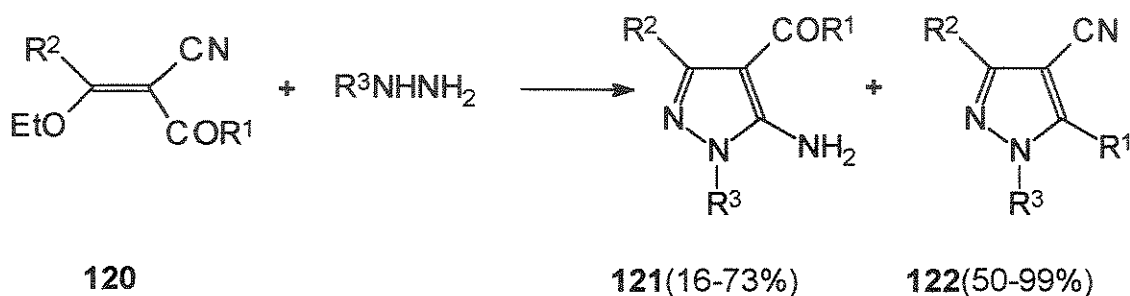
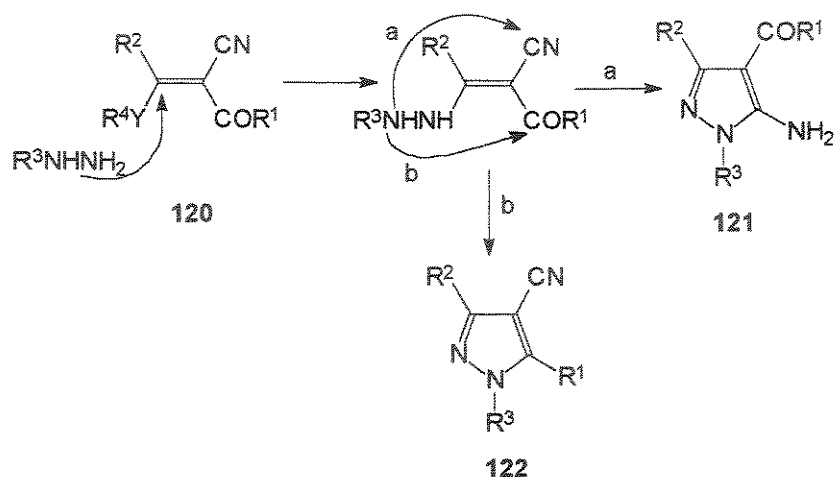


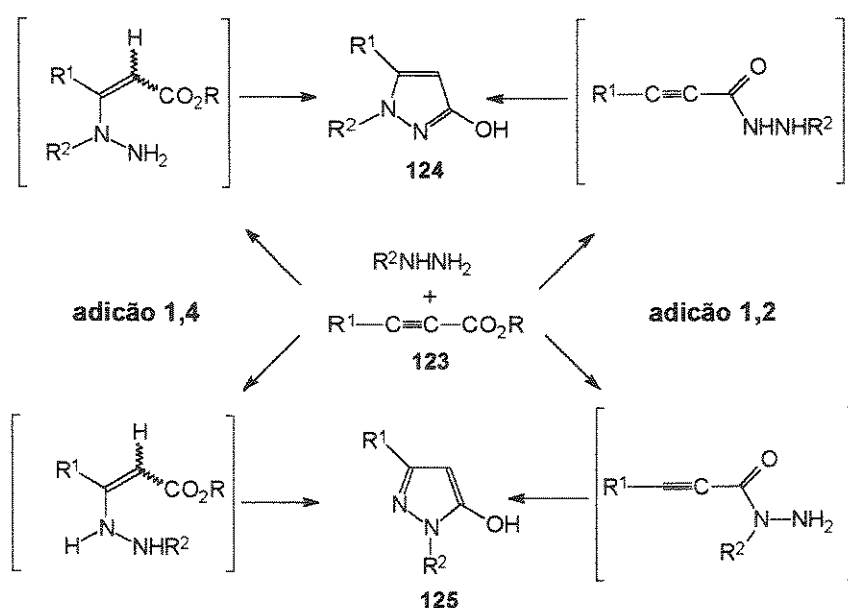
Figura 45: Formação dos pirazóis **121** e **122**

O caminho das reações é apresentado no esquema 4.



Esquema 4: Caminho das reações para formar 121 e 122

Há quatro maneiras possíveis de se adicionar uma alquilhidrazina num éster acetilênico **123**, tanto a adição 1,2 da hidrazina no grupo carbonila do éster quanto a adição 1,4 podem dar os produtos **124** e **125**, dependendo de qual nitrogênio da hidrazina está envolvido no ataque nucleofílico inicial, como é mostrado no esquema 5.



Esquema 5 : Caminhos possíveis de reação para formar 124 e 125.

De um modo geral, nestas reações os 3-hidroxi-pirazóis **124** foram obtidos como o principal ou único produto regioisomérico. No entanto, o solvente utilizado nestas reações influencia a proporção dos produtos regioisoméricos⁽⁵⁵⁾. Por exemplo, a reação do composto **123a** ($R^1=CH(CH_3)_2$ e $R=CH_3$) com a metil-hidrazina realizada numa mistura de água/etanol forneceu o 3-hidroxi-pirazol **124a** ($R^1=CH(CH_3)_2$ e $R^2=CH_3$) como produto principal, enquanto que esta mesma reação feita utilizando-se diclorometano como solvente forneceu o 5-hidroxi-pirazol **125a** ($R^1=CH(CH_3)_2$ e $R=CH_3$) como produto principal, como é mostrado na figura 46.

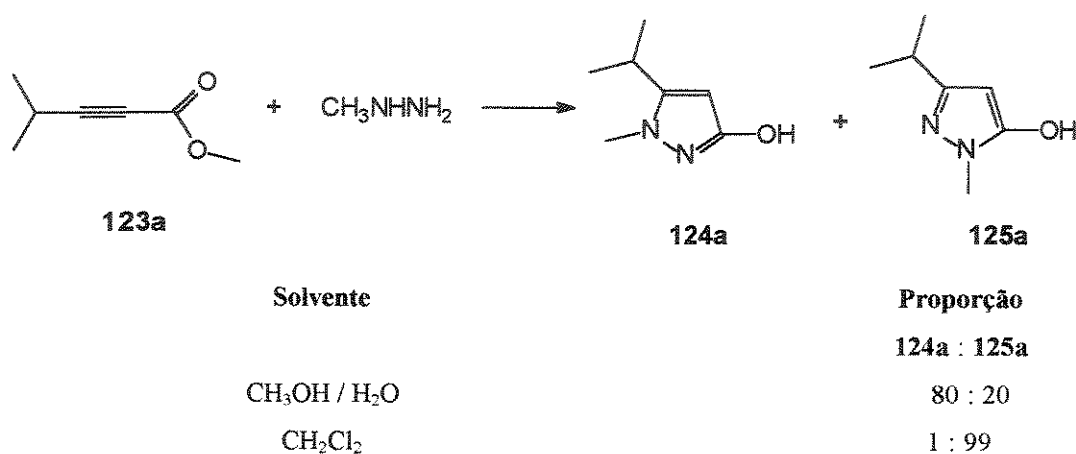


Figura 46: Formação dos pirazóis **124a** e **125a**

2 - OBJETIVO

Na literatura existem poucos exemplos de reações de compostos do tipo **126** e **127** (figura 47) que possuem duas carbonilas^(4, 56) e os poucos exemplos que existem mostram reações nas quais as duas carbonilas têm reatividade conhecidamente diferentes, pois é bem conhecido que aldeídos e cetonas são mais reativos do que os ésteres ao ataque nucleofílico.

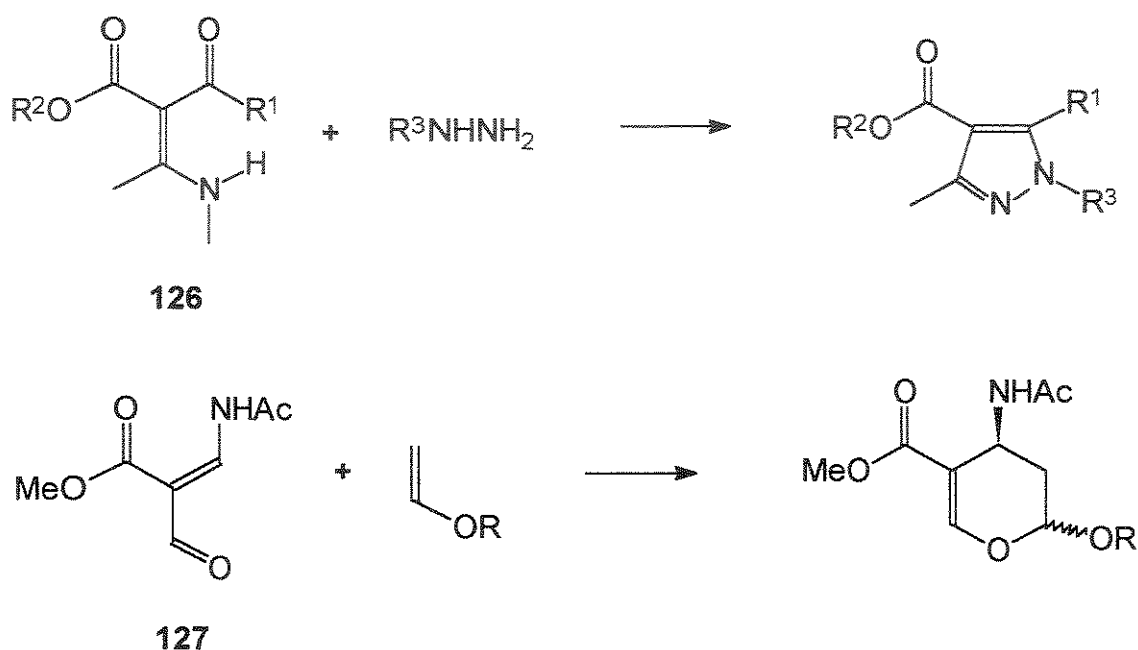


Figura 47: Compostos **126** e **127**

O estudo da reatividade das α -acil-enaminocetonas nos despertou interesse devido aos vários caminhos de reação possíveis para estes compostos decorrentes da diferença existente entre as duas carbonilas cetônicas que podem sofrer ataque nucleofílico.

Como plano geral de pesquisa, nosso objetivo foi o de reagir estas enaminocetonas com vários tipos de hidrazinas, para verificar qual das duas carbonilas é atacada preferencialmente durante um ataque nucleofílico, tentar averiguar os fatores que

promovem esta seletividade e a utilidade destes compostos, especialmente na síntese de heterocíclicos, como por exemplo, na síntese de pirazóis.

Considerando que o tipo de solvente poderia influenciar os resultados, isto é, que a proporção obtida de cada um dos pirazóis formados poderia variar de acordo com o solvente utilizado, decidimos estudar o efeito do solvente, utilizando: benzeno, diclorometano, tetraidrofurano, metanol e dimetilformamida como solventes. Além disso, também decidimos analisar o bruto das reações utilizando CG/EM (Cromatografia Gasosa Acoplada à Espectrometria de Massa) para podermos averiguar todos os produtos formados nestas reações e não apenas identificarmos os produtos obtidos em maior rendimento, os quais podem ser isolados utilizando-se cromatografia de coluna.

3 - REAGENTES

3.1- PREPARAÇÃO

As diazocetonas **130** e **131** (figura 48) foram preparadas através das reações das monotosilhidrazonas **128** e **129** com solução diluída de hidróxido de sódio⁽⁵⁷⁾.

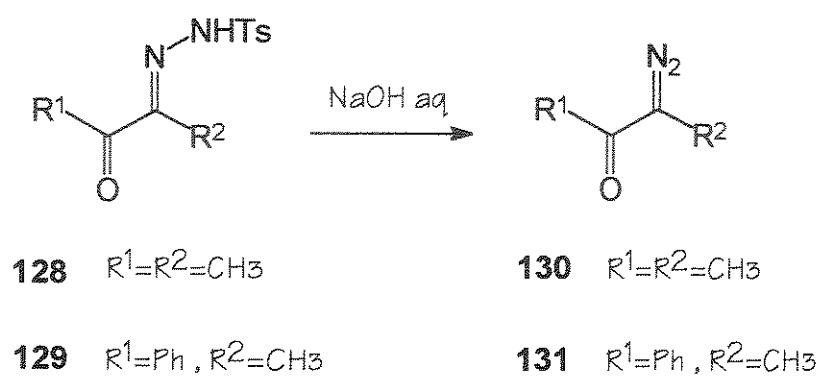


Figura 48: Diazocetonas 130 e 131

A 2-diazo-1,2-difenil etanona **133** foi preparada através da reação da monohidrazona de benzila **132** (figura 49) com óxido de mercúrio (II)⁽⁵⁸⁾.

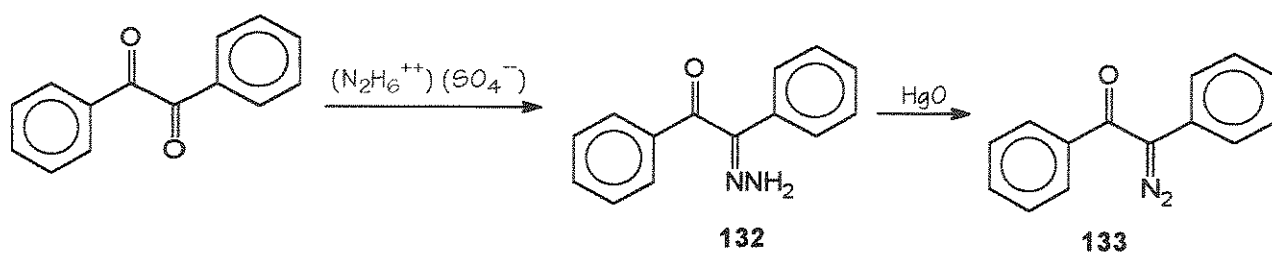
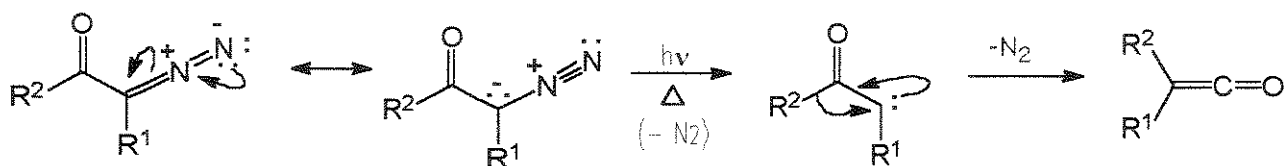


Figura 49: Diazocetona 133

3.1.1 - Preparação das α -acil-enaminocetonas 134, 135 e 136

Estes compostos foram preparados através das reações das alfas-diazocetonas 133, 131 e 130 com a 4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 137, a qual foi preparada pela reação de acetilacetona com metilamina. Estas reações foram realizadas em diclorometano e terminadas dois dias após o desaparecimento da absorção característica da ligação diazo em 2080 cm^{-1} no espectro de IV. A formação destes compostos sugere o ataque eletrofílico do ceteno formado pelo "rearranjo de Wolff", o qual envolve inicialmente a perda de N_2 para dar um cetocarbeno que se rearranja posteriormente ao ceteno, como é mostrado no esquema 6.



Esquema 6 : Formação do ceteno.

Para as alfa-acil-enaminocetonas formadas⁽⁵⁹⁾, a ausência do sinal do próton vinílico no RMN^1H , correspondente ao próton ligado no $\text{C}\alpha$, mostram que a reação ocorre através do ataque nucleofílico deste carbono α e, sendo assim, os orbitais que devem ser considerados são o HOMO da enaminona 137 e o LUMO dos cetenos. O HOMO da enaminona corresponde ao orbital molecular π . Com respeito à seletividade do sítio, os dois maiores coeficientes estão no carbono α e no nitrogênio, sendo maior no carbono α . Portanto, para esta enaminona 137, as alfa-acil-enaminocetonas formadas são consistentes

com um processo controlado pelo HOMO, no qual o ataque inicial ocorre no carbono α , como é mostrado na figura 50.

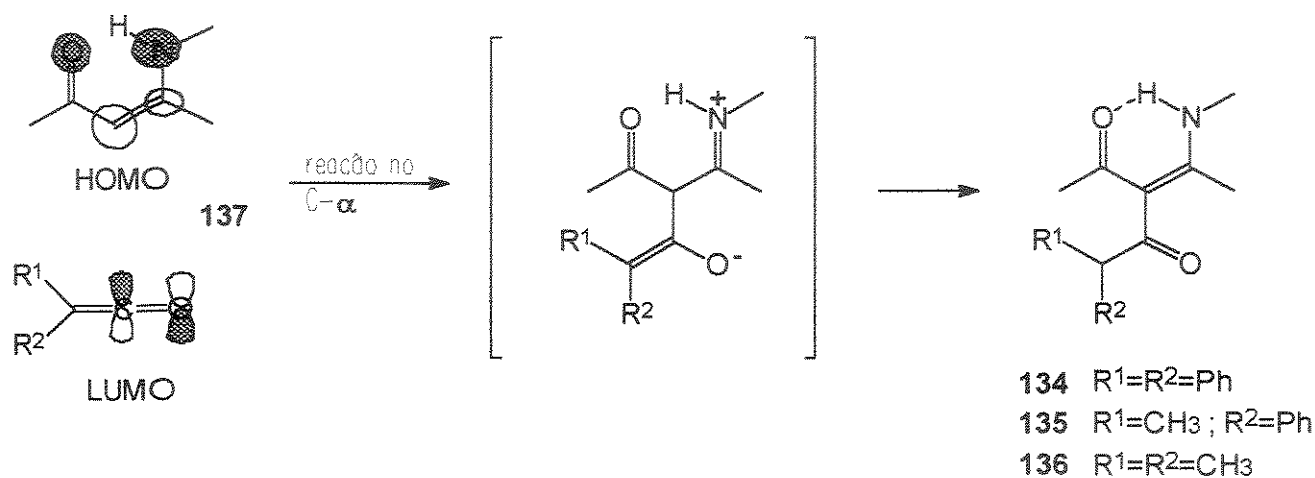


Figura 50: Formação das cetoenaminonas 134, 135 e 136

Os dados obtidos de IV, RMN¹H e EM para as cetoenaminonas **134**, **135** e **136** são apresentados na tabela 2.

**Tabela 2: Espectros de RMN¹H, IV e EM dos compostos
134, 135 e 136.**



Espectros de RMN¹H (δ em ppm)

com- posto	R1	R2	CH3	NCH3	CH	Ph	NH
134	Ph	Ph	1,8(3H,s), 3,0(3H,s)	2,9(3H,d,4Hz)	5,4(1H,s)	7,2 -7,6(10H,m)	12,4(1H,l)
135	Ph	CH3	1,5(3H,d,8Hz) 1,7(3H,s) 3,0(3H,s)	2,9(3H,d,4Hz)	4,1(1H,q,8Hz)	7,3(5H,s)	12,2(1H,l)
136	CH3	CH3	1,0(3H,d,8Hz) 1,9(3H,s) 3,1(3H,s)	3,0(3H,d,4Hz)	2,7(1H,m,8Hz)	—	12,3(1H,l)

Espectro de IV (ν em cm-1)

composto	C=C(C=O)C=O
134	1653 e 1595
135	1649 e 1581
136	1652 e 1575

Espectro de massa (em m/z)

com-posto	M ⁺	M ⁺ - (CHRR ¹)	M ⁺ - (CHRR ¹) - (CH ₂ CO)
134	307 (1%)	140 (100%)	98 (55%)
135	345 (5%)	140 (100%)	98 (50%)
136	183 (13%)	140 (96%)	98 (100%)

3.2 - Tentativa de síntese das alfa-acil-enaminocetonas 138 e 139 a partir da enaminona 137

Tentamos sintetizar outras enaminocetonas mais simples, tais como 138 e 139 (figura 51) e reagi-las com hidrazinas, para podermos analisar seu comportamento frente à um ataque nucleofílico.

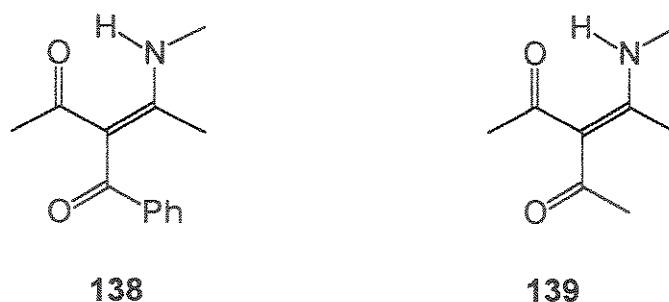


Figura 51: Compostos 138 e 139

Inicialmente, tentamos sintetizar a enaminona **138**, reagindo a enaminona **137** com cloreto de benzoíla^(60,61) porém, fazendo esta reação obtivemos como produto apenas a enaminona N-acilada **140**. Sendo assim, ao invés de obtermos uma C-acilação, obtivemos uma N-acilação.

Tentamos, também, sintetizar a enaminona **139**, reagindo a enaminona **137** com anidrido acético⁽⁶²⁾ porém, novamente, obtivemos apenas o produto N-acilado **141** (figura 52), ao invés do produto C-acilado.

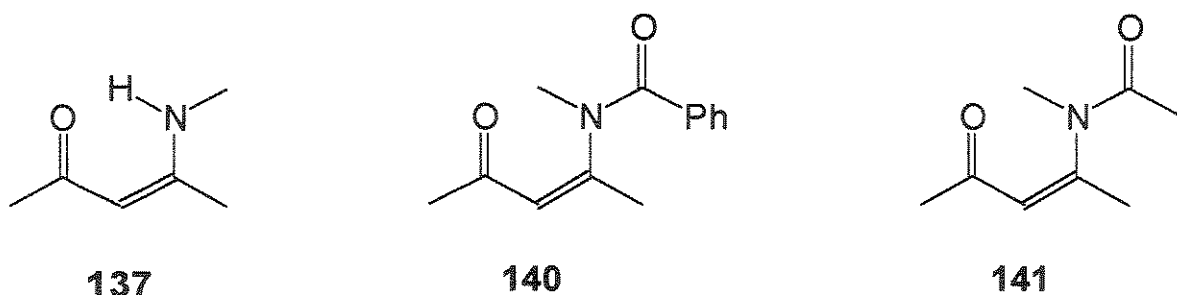


Figura52: Compostos 137 , 140 e 141

Substituímos, então, a enaminona **137** pela enaminona **142**, que possui um grupo t-butila ligado ao nitrogênio, pois achamos que a presença deste grupo volumoso, ligado ao nitrogênio, poderia favorecer a formação do produto C-acilado. E, de fato, nestas condições, obtivemos apenas a formação dos compostos C-acilados **143** e **144** (figura

53). Aachamos que isso ocorre, devido à presença deste grupo t-butila ligado ao nitrogênio, que deve impedir o ataque nucleofílico do nitrogênio, devido ao impedimento estérico.

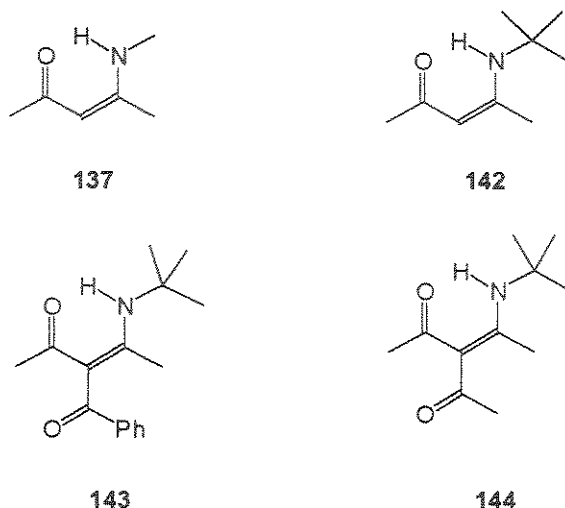


Figura 53: Compostos 142, 143 e 144

3.3 - Preparação da alfa-acil-enaminocetona 138

A alfa-acil-enaminocetona 143 foi então preparada pela reação da enaminona 142 com cloreto de benzoíla (figura 54), utilizando-se tetraidrofurano como solvente.

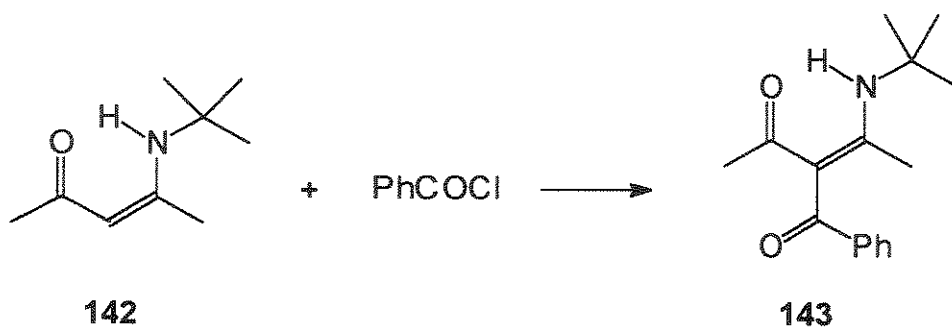


Figura 54: Formação da enaminocetona 143

A α -acil-enaminocetona 138 é obtida através de uma reação de transaminação, na qual trocamos o grupo tert-butila pelo grupo metila. Esta transaminação

é efetuada reagindo-se a enaminona 143 com um excesso de metilamina em diclorometano (figura 55).

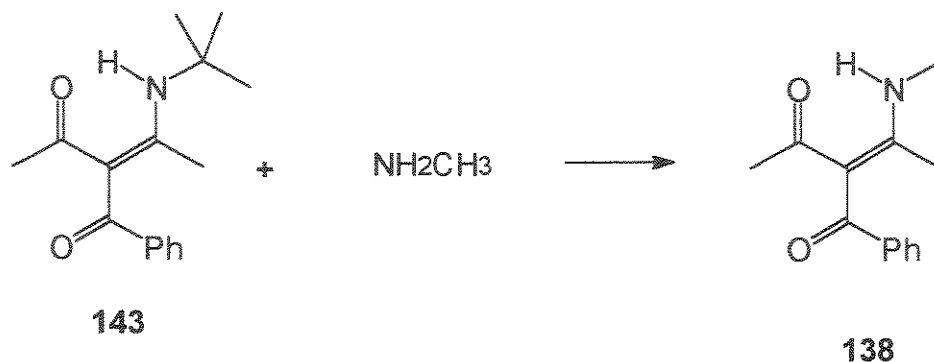
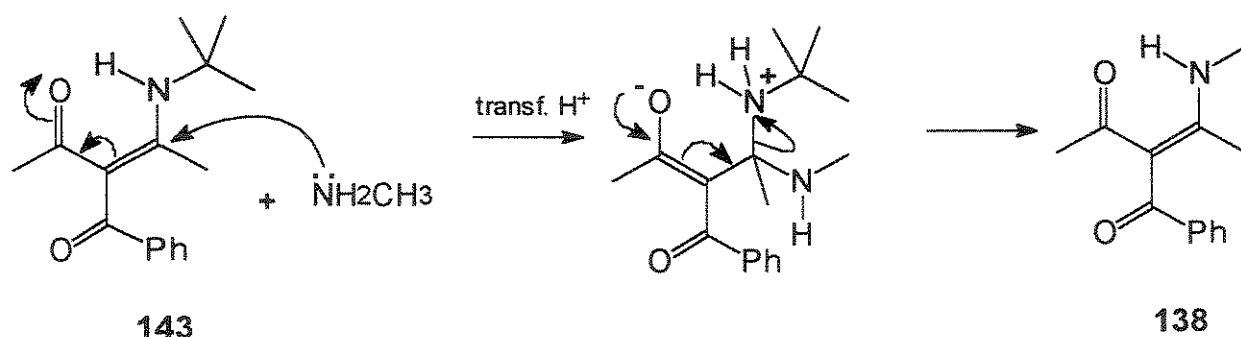


Figura 55: Formação da enaminocetona 138

Esta reação de transaminação é efetuada através do ataque nucleofílico da metilamina no carbono β da enaminona 143, e desta forma teremos a eliminação de t-butilamina e a formação da enaminona 138. O mecanismo é apresentado no esquema 7.



Esquema 7: Mecanismo proposto para a formação do composto 138.

Quando fizemos a reação da enaminona 143 com metilamina, sem utilizarmos o diclorometano como solvente, obtivemos a formação da enaminona desacetilada 145 (figura 56), pois através do ataque nucleofílico da metilamina teremos a formação de um intermediário, o qual deve adquirir uma conformação que favorece o ataque intramolecular da N-tert-butil-amina

na carbonila ligada ao grupo CH_3 , favorecendo a formação da N-tert-butilacetamida, a qual é eliminada formando a enaminona desacetilada **145**.

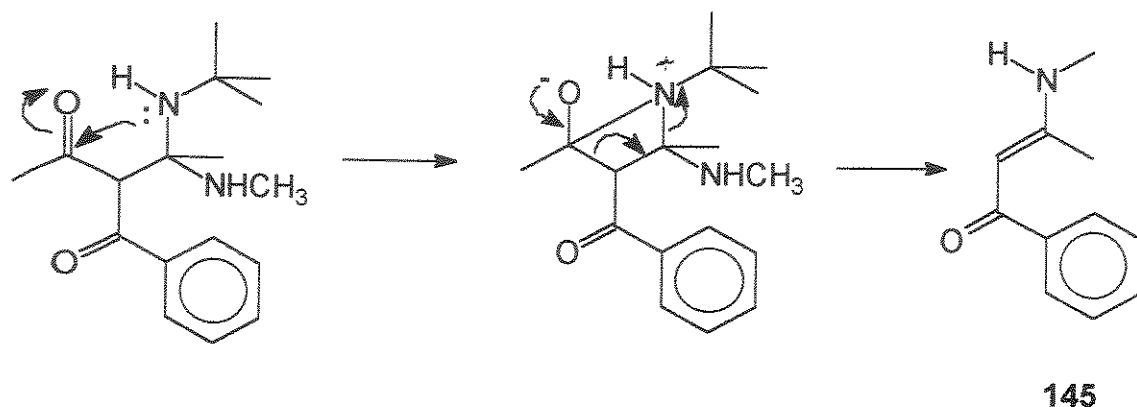


Figura 56: Formação do composto **145**

3.4 - Tentativa de preparação da α -acil-enaminocetona **139**

A α -acil-enaminocetona **144** foi preparada pela reação da enaminona **142** com anidrido acético (figura 57), utilizando-se diclorometano como solvente.

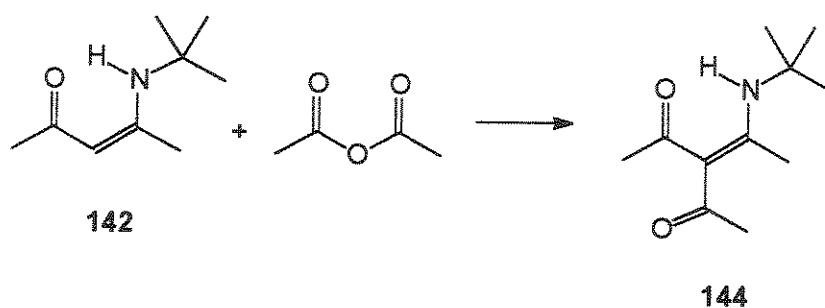


Figura 57: Formação do composto **144**

A reação de transaminação na qual pretendíamos obter a α -acil-enaminocetona **139** não deu o resultado esperado (figura 58), com a recuperação dos reagentes.

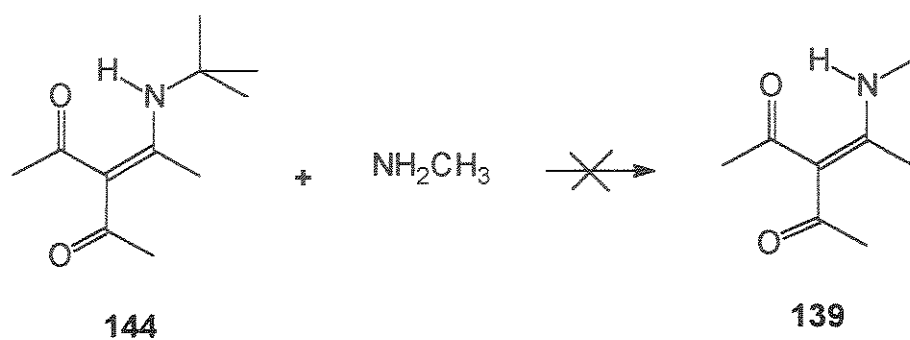


Figura 58: Enaminocetona 139

Os dados obtidos de IV, RMN^1H e EM para os compostos **143**, **138** e **144** são apresentados na tabela 3.

Tabela 3: Espectros de RMN¹H, IV e EM dos compostos 143, 138 e 144.



Espectro de RMN¹H

(δ em ppm)

com-posto	R ¹	R	CH ₃	NHR	Ph	NH
143	Ph	C(CH ₃) ₃	1,7(3H,s) 3,0(3H,s)	1,4(9H,s)	7,3-7,9(5H,m)	12,5(1H,l)
138	Ph	CH ₃	1,8(3H,s) 1,9(3H,s)	3,0(3H,d, 4,8Hz)	7,2-7,8(5H,m)	12,4(1H,l)
144	CH ₃	C(CH ₃) ₃	2,2(9H,s)	1,4(9H,s)	--	12,6(1H,l)

Espectro de IV

(ν em cm⁻¹)

composto	C=C(C=O)C=O
143	1641 e 1597
138	1638 e 1590
144	1663 e 1599

Espectro de Massa

(em m/z)

com-posto	M+	M+ - C(CH ₃) ₃	+O ≡ C - Ph	C ₇ O ₂ H ₁₀
143	259 (40%)	202 (100%)	105 (55%)	
138	317 (55%)	---	105 (100%)	
144	197 (30%)	140 (30%)	---	126(100%)

3.5 - Configurações dos reagentes

Duas configurações (Z,E) são possíveis para as alfa-acil-enaminocetonas 134, 135, 136 e 138, em relação à ligação dupla carbono-carbono (figura 59). Os espectros de RMN¹H (tabelas 2 e 3) mostram apenas um sinal para cada CH₃C e um sinal para o próton NH com integração 1, o que indica que uma das duas configurações predomina. A posição do sinal NH em campo baixo (12,0 a 12,6 ppm) indica a formação de ligações hidrogênio intramoleculares.



Figura 59: configurações das enaminocetonas

Através da estrutura determinada por difração de raios-X do composto 134 (figura 60), constatamos que ele possui a configuração E e que o grupo COCHPh_2 fica perpendicular ao sistema enaminona. Os cálculos teóricos feitos, baseados na Teoria de Orbitais Moleculares, utilizando o método semi-empírico AM1, mostraram que os calores de formação para estes compostos na configuração E são menores do que os obtidos para estes compostos na configuração Z, como é mostrado na tabela 4.

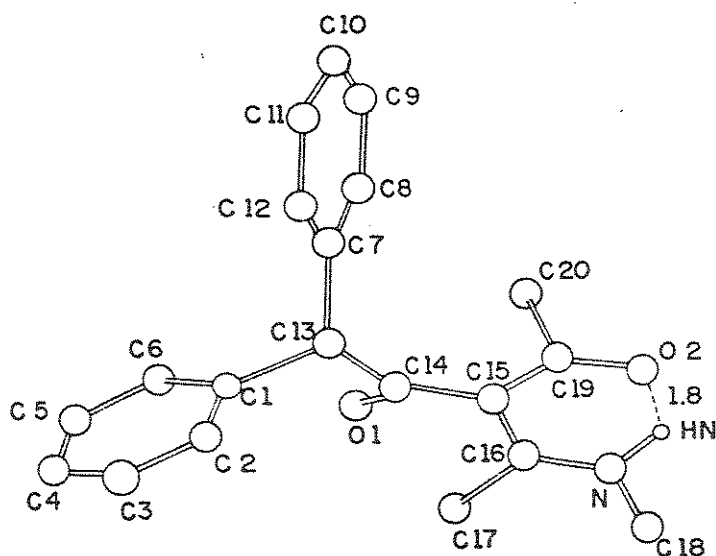


Figura 60 : Estrutura determinada por difração de raios-X do composto 134.

Tabela 4: Calores de formação para as α -acil-enaminocetonas

Composto	Configuração E (Kcal)	Configuração Z (Kcal)
134	- 7,242026	- 5,140735
135	-43,651863	-40,169569
136	-79,969216	--
138	-37,416200	-35,937477

3.6 - Resultados obtidos através de cálculos semi-empíricos usando o método AM1.

De acordo com a teoria da perturbação, as maiores contribuições para realizar as ligações quando dois reagentes se aproximam um do outro, envolvem as atrações de cargas opostas dos sítios reativos e as interações entre os orbitais ocupados de um reagente e os orbitais desocupados do outro, com os HOMO's e LUMO's correspondendo às mais importantes interações devido à proximidade de seus níveis de energia. Quando a interação HOMO/LUMO é o fator governante da reatividade, a reação é controlada pelos orbitais de fronteira. Então, um método que calcula os níveis de energia dos orbitais de fronteira como também a densidade eletrônica de cada átomo é necessário num estudo de reatividade.

Os métodos semi-empíricos AM1, MNDO, MINDO/3 e SINDO, têm sido muito utilizados no estudo da reatividade química e do mecanismo de reação. O método AM1 parece ser um dos métodos mais confiáveis para o cálculo das estruturas geométricas, calores de formação, momentos de dipolo, e outras propriedades das moléculas. Estes cálculos não consideram o efeito do solvente.

O método semi-empírico AM-1 (Austin Model 1) ⁽⁶³⁾, é um método de terceira geração, especialmente indicado para moléculas com formação de ligação de hidrogênio, o qual procura corrigir as distorções apresentadas pelos métodos MINDO/3 e MNDO.

Os cálculos feitos para as α -acil-enaminocetonas 134, 135 e 136, utilizando o método AM1, mostraram que os dois maiores coeficientes do 1° HOMO se localizam no carbono α e no nitrogênio, sendo maior no carbono α . Portanto, a reação nestes dois centros é consistente com um processo controlado pelo HOMO, durante um ataque eletrofílico. Os dois maiores coeficientes do LUMO, se localizam no carbono β e na carbonila ligada ao grupo CH₃, com valores maiores no carbono β . Portanto, a reação nestes dois centros é consistente com um processo controlado pelo LUMO, durante um ataque nucleofílico. Os resultados obtidos são apresentados nas tabelas 5 a 8.

Através dos cálculos teóricos, pudemos constatar que a carbonila ligada ao grupo CH₃ está no plano da molécula e portanto, está conjugada com a dupla ligação, enquanto a carbonila ligada ao grupo mais volumoso fica perpendicular ao plano da molécula, provavelmente devido a um efeito espacial, o que não permite que esta carbonila fique conjugada com a dupla ligação. Isto torna estas duas carbonilas cetônicas eletronicamente diferentes, e sendo assim, suas reatividades durante um ataque nucleofílico também deverão ser diferentes.

Para todos os compostos a geometria inicial foi obtida usando ângulos de ligação e comprimentos de ligação padrão e assumindo a ligação de hidrogênio intramolecular.

Tabela 5: Energia dos orbitais de fronteira para as α -acil-enaminocetonas **134**, **135** e **136** calculadas por AM1. (ev)

Composto	HOMO	2°HOMO	3°HOMO	LUMO	2°LUMO	3°LUMO
134	-8,80	-9,480	-9,53	0,118	0,251	0,351
135	-8,79	-9,557	-9,83	0,155	0,251	0,395
136	-8,83	-10,140	-10,65	0,131	0,956	1,786

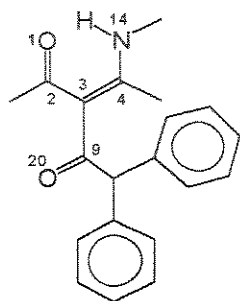


Tabela 6: Coeficientes dos sítios reativos nos orbitais de fronteira do composto **134**, calculados por AM1.

orb	HOMO	2°HOMO	3° HOMO	LUMO	2° LUMO	3° LUMO
O1	0,24(pz)	-0,10(py)	0,06(py)	0,24(pz)	-0,21(pz)	0,01(px)
C2	0,06(pz)	0,03(py)	0,02(py)	-0,29(pz)	0,27(pz)	-0,02(s)
C3	0,65(pz)	0,14(px)	0,11(px)	-0,24(pz)	0,20(pz)	0,01(pz)
C4	0,22(pz)	0,02(pz)	-0,02(pz)	0,49(pz)	-0,37(pz)	-0,02(py)
C9	-0,05(pz)	0,12(pz)	-0,09(pz)	-0,10(pz)	-0,08(s)	-0,20(py)
N14	-0,48(pz)	-0,06(pz)	0,05(pz)	-0,21(pz)	0,15(pz)	0,01(pz)
O20	-0,07(px)	-0,19(pz)	0,12(pz)	0,06(py)	0,04(pz)	0,15(py)

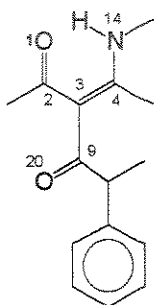


Tabela 7: Coeficientes dos sítios reativos nos orbitais de fronteira do composto 135, calculados por AM1.

orb	HOMO	2°HOMO	3° HOMO	LUMO	2° LUMO	3° LUMO
O1	-0,27(pz)	0,09(py)	0,02(py)	-0,30(pz)	0,13(pz)	-0,04(pz)
C2	0,07(pz)	-0,03(py)	-0,009(py)	0,36(pz)	-0,16(pz)	0,05(pz)
C3	0,68(pz)	0,145(px)	-0,03(pz)	0,29(pz)	-0,11(pz)	0,03(pz)
C4	0,23(pz)	-0,01(s)	0,003(py)	-0,60(pz)	0,21(pz)	-0,09(pz)
C9	-0,04(pz)	-0,12(pz)	-0,01(px)	-0,07(py)	-0,07(pz)	-0,01(py)
N14	-0,51(pz)	0,03(pz)	0,04(pz)	0,27(pz)	-0,09(pz)	0,03(pz)
O20	0,08(px)	0,18(px)	0,02(px)	0,07(py)	-0,05(pz)	0,01(py)

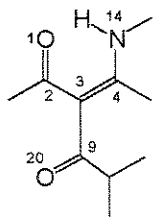


Tabela 8: Coeficientes dos sítios reativos nos orbitais de fronteira do composto 136, calculados por AM1.

orb	HOMO	2°HOMO	3° HOMO	LUMO	2° LUMO	3° LUMO
O1	0,26(pz)	0,56(py)	-0,51(py)	0,32(pz)	-0,04(px)	-0,40(pz)
C2	-0,06(pz)	-0,18(py)	0,13(py)	-0,39(pz)	0,09(s)	0,65(pz)
C3	-0,66(pz)	0,34(px)	-0,22(py)	-0,32(pz)	0,09(py)	-0,38(px)
C4	-0,23(pz)	0,04(px)	0,13(py)	0,62(pz)	-0,11(s)	0,29(pz)
C9	-0,04(pz)	-0,14(px)	-0,15(pz)	0,05(py)	0,72(py)	-0,05(pz)
N14	-0,50(pz)	0,09(px)	-0,07(py)	-0,27(pz)	0,07(s)	-0,08(pz)
O20	-0,08(px)	0,34(pz)	0,38(pz)	-0,06(py)	-0,53(py)	0,041(px)

Embora não tenhamos conseguido sintetizar a α -acil-enaminocetona **139**, fizemos os cálculos para essa enaminocetona utilizando o método semi-empírico AM1. Os cálculos mostraram que os dois maiores coeficientes do HOMO se localizam no carbono α e no nitrogênio, sendo maior no carbono α . Os resultados obtidos são mostrados na tabela 9. E os maiores coeficientes do LUMO se localizam no carbono β e na carbonila conjugada com a dupla ligação (C2) ligada ao grupo CH_3 , sendo maior no carbono β .

Para este composto **139**⁽⁶⁴⁾, os cálculos foram feitos de duas maneiras. No cálculo A, o grupo acetila, o qual está trans em relação ao nitrogênio, foi colocado 90° fora do plano $\text{O}^{(1)}\text{C}^{(2)}\text{C}^{(3)}\text{C}^{(4)}\text{N}$ e no cálculo B, este mesmo grupo acetila foi colocado no plano, com $\text{O}^{(20)}\text{C}^{(9)}\text{C}^{(3)}\text{C}^{(4)}$ possuindo um ângulo diedral de 0° . Nos dois casos, a estrutura otimizada é diferente. Em A, o ângulo diedral para $\text{O}^{(1)}\text{C}^{(2)}\text{C}^{(3)}\text{C}^{(4)}$ é -7° , enquanto o ângulo diedral para $\text{O}^{(20)}\text{C}^{(9)}\text{C}^{(3)}\text{C}^{(4)}$ é -93° . Em B, estes mesmos ângulos são 14° e 53° respectivamente. Entretanto, as entalpias de formação são praticamente as mesmas ($-72,03$ kcal em A versus $-71,7$ kcal em B). Os dois cálculos mostraram que existe uma grande tendência no sentido de manter o grupo carbonila quelado intramolecularmente no plano da molécula.

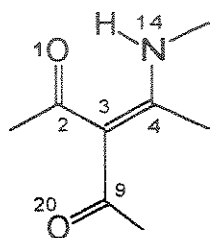


Tabela 9: Energia dos orbitais de fronteira (ev) e coeficientes dos sítios reativos nos orbitais de fronteira do composto 139, calculados por AM1.

Energ. (ev)	-8.830	-10.200	-10.780	0.132	0.936	1.898
orb	HOMO	2°HOMO	3° HOMO	LUMO	2° LUMO	3° LUMO
O1	0,27(pz)	0,65(py)	0,40(py)	-0,33(pz)	-0,04(pz)	-0,40(pz)
C2	0,06(pz)	-0,20(py)	-0,09(py)	0,40(pz)	0,09(s)	0,64(pz)
C3	-0,68(pz)	0,31(px)	-0,19(px)	0,33(pz)	0,08(pz)	-0,42(pz)
C4	-0,23(pz)	-0,06(py)	-0,14(py)	-0,65(pz)	0,10(pz)	0,30(pz)
C9	-0,04(pz)	-0,14(px)	0,12(pz)	0,02(pz)	0,73(py)	-0,05(pz)
N14	0,53(pz)	0,08(px)	0,07(py)	-0,31(pz)	0,6(s)	-0,10(s)
O20	0,07(px)	0,31(px)	-0,51(px)	-0,03(px)	-0,54(pz)	0,05(pz)

Os cálculos usando o método semi-empírico AM1, para a α -acil-enaminocetona **138**, mostraram que os dois maiores coeficientes do 1° HOMO se localizam no carbono α e no nitrogênio. Portanto, a reação nestes dois centros é consistente com um processo controlado pelo HOMO, durante um ataque eletrofílico. Os dois maiores coeficientes do LUMO se localizam no carbono 9, isto é, no carbono do grupo CO ligado ao grupo fenila, e no oxigênio ligado ao carbono 9, a carbonila ligada ao grupo fenila. Os resultados obtidos são mostrados na tabela 10.

Através dos cálculos teóricos, também pudemos constatar que a carbonila ligada ao grupo CH_3 está no plano da molécula, e portanto está conjugada com a dupla ligação, enquanto a carbonila ligada ao grupo fenila fica perpendicular ao plano da

molécula, o que não permite que esta carbonila fique conjugada com a dupla ligação, e isto torna estas duas carbonilas cetônicas eletronicamente diferentes.

Sendo assim, fazendo as reações deste composto **138** com nucleófilos, estamos comparando a reatividade de uma carbonila aromática com uma tipo enaminona. Sabe-se que carbonilas ligadas a anéis aromáticos são pouco reativas, no entanto, para esta α -acil-enaminocetona, em termos relativos, a carbonila ligada ao grupo fenila torna-se mais reativa.

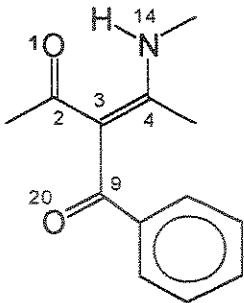


Tabela 10: Energia dos orbitais de fronteira e coeficientes dos sítios reativos nos orbitais de fronteira do composto 138 calculadas por AM1.

Ener (ev)	-8.820	-9.870	-9.880	-0.276	0.145	0.358
orb	HOMO	2°HOMO	3° HOMO	LUMO	2° LUMO	3° LUMO
O1	-0,27(pz)	-0,008(py)	-0,07(py)	-0,02(px)	0,33(pz)	-0,005(pz)
C2	0,06(pz)	0,002(py)	0,02(py)	0,04(s)	-0,40(pz)	0,006(pz)
C3	0,69(pz)	0,004(px)	-0,03(px)	0,02(py)	-0,32(pz)	0,004(pz)
C4	0,23(pz)	0,001(px)	0,01(py)	-0,04(s)	0,66(pz)	-0,010(pz)
C9	-0,02(pz)	-0,002(py)	0,01(px)	0,37(py)	-0,02(pz)	0,001(py)
N14	-0,53(pz)	0,002(px)	-0,01(pz)	0,01(s)	-0,31(pz)	-0,005(pz)
O20	-0,08(px)	-0,10(py)	-0,20(py)	-0,33(py)	0,03(px)	-0,002(py)

4- REAÇÕES DAS α -ACIL-ENAMINOCETONAS 134, 135 E 136 COM AS HIDRAZINAS

4.1 - REAÇÕES DAS α -ACIL-ENAMINOCETONAS 134, 135 E 136 COM METIL-HIDRAZINA

4.1.1 - Condições de reação

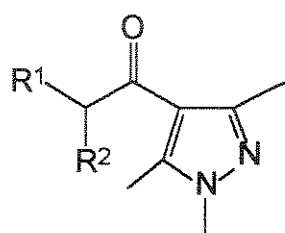
As reações dos compostos 134, 135 e 136 com metil-hidrazina foram realizadas em cinco solventes: benzeno, diclorometano, tetraidrofurano, metanol e dimetilformamida, em uma proporção de 1 da α -acil-enaminocetona para 4 do nucleófilo. Inicialmente, estas reações foram feitas utilizando-se tetraidrofurano como solvente, porém, ao utilizarmos diclorometano como solvente, constatamos que a proporção obtida para cada um dos pirazóis formados nestas reações era influenciada pelo solvente utilizado na reação. Isto levou-nos a fazer estas reações utilizando-se 5 solventes diferentes e a acompanhá-las usando CG/EM na tentativa de podermos identificar todos os produtos e possivelmente os intermediários formados durante a reação.

Então, estas reações foram acompanhadas utilizando-se CG/EM (cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa) e verificou-se que a reação ocorre à temperatura ambiente, com a mistura reacional permanecendo em repouso durante dois dias.

4.1.2 - Produtos obtidos

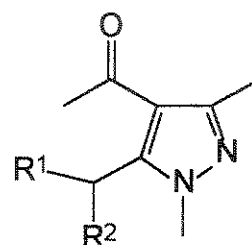
Fazendo as reações destas cetoenaminonas **134**, **135** e **136** com a metil-hidrazina, obtivemos os pirazóis **146a**, **b**, **c**, provenientes do ataque nucleofílico no carbono β e na carbonila ligada ao grupo CH_3 , como também os pirazóis **149a**, **b**, **c**, provenientes do ataque nucleofílico no carbono β e na carbonila ligada ao grupo mais volumoso (CHR^1R^2) (figura 62). Nestas reações, de um modo geral, obtivemos principalmente os pirazóis **146a**, **b**, **c**.

Supomos que o ataque nucleofílico da hidrazina ocorre inicialmente no carbono β , pois os cálculos, usando o método semi-empírico AM1, feitos para os compostos **134**, **135** e **136**, mostraram que no 1ºLUMO, os dois maiores coeficientes estão no carbono β e na carbonila ligada ao grupo CH_3 , sendo maior no carbono β .



146

- a) $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{Ph}$
- b) $\text{R}^1=\text{CH}_3$; $\text{R}^2=\text{Ph}$
- c) $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CH}_3$



149

- a) $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{Ph}$
- b) $\text{R}^1=\text{CH}_3$; $\text{R}^2=\text{Ph}$
- c) $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CH}_3$

Figura 61: Pirazóis **146a**, **b** e **c** e pirazóis **149a**, **b** e **c**

Além destes dois pirazóis, também obtivemos os pirazóis desacetilados **148** provenientes da perda do grupo acetila (CH_3CO). Através dos cromatogramas obtidos, acompanhando estas reações com CG/EM, pudemos constatar a presença das enaminonas desacetiladas **147**. Portanto podemos supor que as enaminonas desacetiladas **147** reagem com metil-hidrazina, fornecendo os pirazóis desacetilados **148** (figura 62).

Podemos constatar, também, através dos resultados mostrados na tabela 11, que nestas reações não obtivemos o outro pirazol análogo **150**, o qual seria formado através da perda do grupo COCHR^1R^2 .

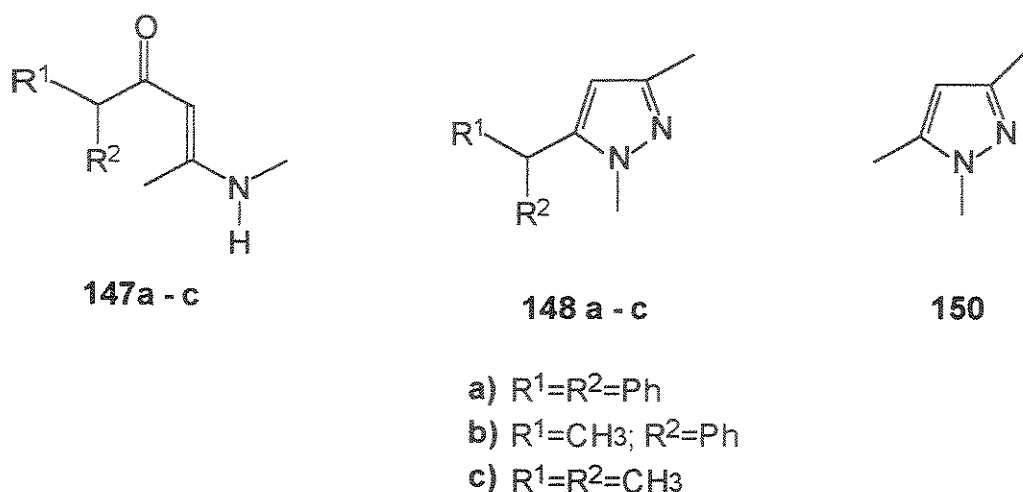
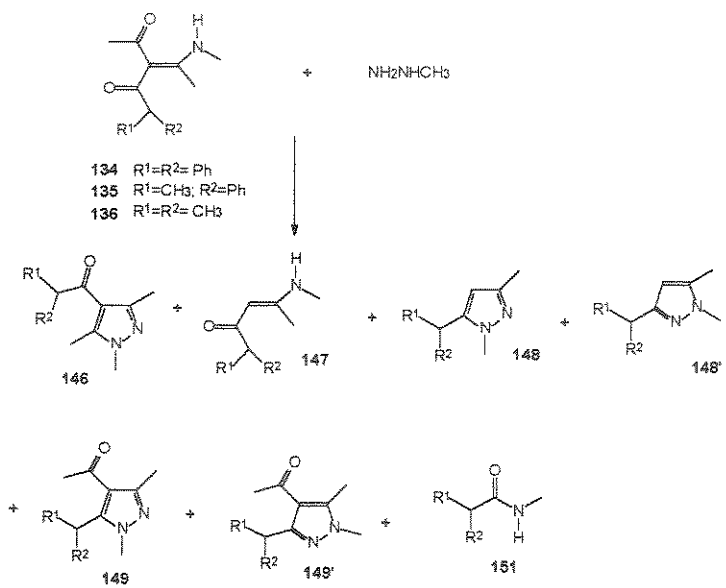


Figura 62: Compostos 147 (a, b e c), 148 (a, b e c) e 150

Os rendimentos obtidos nas reações destes compostos com metil-hidrazina, os quais foram obtidos utilizando-se a integração dos picos obtidos nos cromatogramas, são mostrados na tabela 11.

Tabela 11 : Rendimentos
obtidos através da integração
dos cromatogramas para as
reações das enaminonas 134,
135 e 136 com a metil-
hidrazina



Enaminona	Solv.	Pir.	146	147	148	148'	149	149'	151
134	Bz	a	78%	-	1%	-	14%	-	5%
135	Bz	b	60%	-	-	-	7%	-	25%
136	Bz	c	37%	3%	-	-	37%	-	-
134	CH ₂ Cl ₂	a	70%	-	-	-	8%	-	11%
135		b	58%	-	16%	1%	17%	3%	4%
136		c	58%	-	-	-	25%	2%	-
134	THF	a	73%	-	-	-	14%	-	4%
135	THF	b	43%	-	4%	-	43%	2%	7%
136	THF	c	39%	-	1%	-	49%	-	-
134	MeOH	a	42%	-	9%	4%	-	-	9%
135	MeOH	b	52%	-	23%	7%	5%	-	7%
136	MeOH	c	35%	20%	7%	-	9%	2%	-
134	DMF	a	62%	-	-	-	19%	-	8%
135	DMF	b	32%	-	-	-	55%	1%	6%
136	DMF	c	24%	-	-	-	73%	1%	-

Quando fizemos as reações da α -acil-enaminocetona **135** com a metil-hidrazina em diclorometano e metanol, obtivemos a formação do pirazol **148b**, sendo que em diclorometano, o pirazol desacetilado **148b** foi obtido com 16% de rendimento, e em metanol, este mesmo pirazol **148b** foi obtido em 23% de rendimento.

Fazendo a reação da cetoenaminona **136** com a metil-hidrazina em metanol, obtivemos a enaminona desacetilada **147c**, com 20% de rendimento. Supomos que isso ocorre, porque o metanol diminui a nucleofilicidade do N-substituído da metil-hidrazina, favorecendo, desta forma, o ataque da metilamina liberada na reação na carbonila ligada ao grupo CH_3 pois a metilamina ataca melhor esta carbonila, devido à interação duro-duro bem favorecida. Sendo assim,, desta forma, teremos a formação da enaminona desacetilada **147c** (figura 63).

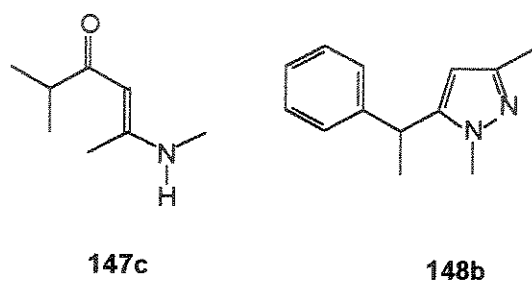
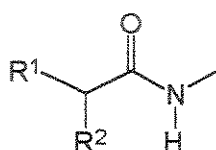


Figura 63: Composto **147c** e **148b**

Ao analisarmos os resultados obtidos na tabela 11, constatamos que obtivemos os pirazóis **148 a-c** e as enaminonas desacetiladas **147 a-c** em baixos rendimentos,mostrando que para este nucleófilo temos pouca desacetilação. Supomos que a desacetilação das cetoenaminonas seja afetada pela nucleofilicidade do nitrogênio substituído da hidrazina, pois quanto menor for a nucleofilicidade deste nitrogênio teremos maior rendimento das enaminonas desacetiladas **147** e conseqüentemente dos pirazóis desacetilados **148**.

Nestas reações, também pudemos constatar a formação das acetamidas **151a-b** (figura 64), geralmente em baixos rendimentos, que provavelmente são formadas através do ataque da metilamina na carbonila mais impedida.



151 a-b

a) $R^1=R^2=Ph$

b) $R^1=CH_3; R^2=Ph$

Figura 64: Composto 151a e b

Nas reações da cetoenaminona 134 com a metil-hidrazina, em todos os solventes utilizados, obtivemos, principalmente, o pirazol 146a, isto provavelmente ocorre porque neste composto o hidrogênio ligado ao grupo $COCH(Ph)_2$ é mais ácido, sendo assim, para este composto, teremos um equilíbrio ceto-enólico, o que torna esta carbonila menos reativa durante um ataque nucleofílico. Portanto, podemos supor que, como o N-substituído da metil-hidrazina é bastante nucleofílico, ele ataca a carbonila ligada ao grupo CH_3 , porque ela está mais propensa a sofrer o ataque nucleofílico. Em metanol, o composto 146a é obtido em menor rendimento porque este solvente diminui a nucleofilicidade do N-substituído da metil-hidrazina, através de ligações hidrogênio.

A metil-hidrazina é menos reativa do que o hidrato de hidrazina.

Apenas quando fizemos as reações das cetoenaminonas 135 e 136 com metil-hidrazina em tetraidrofurano e em dimetilformamida obtivemos, preferencialmente, os pirazóis 149b e 149c, o que indica que nestes solventes, o N-substituído da metil-hidrazina ataca, preferencialmente a carbonila ligada ao grupo CHR^1R^2 . Supomos que isso ocorre porque a dimetilformamida e o tetraidrofurano tornam o N-substituído da metil-hidrazina mais nucleofílico, favorecendo, desta forma, o ataque na carbonila ligada ao grupo mais volumoso CHR^2R^1 . Quando utilizamos benzeno, diclorometano e metanol como solventes obtivemos,

principalmente, os pirazóis **146b** e **146c**, supomos que isso ocorre porque estes solventes tornam o N-substituído da metil-hidrazina menos nucleofílico, permitindo que, dessa forma, ocorra uma rotação (carbono sp^3), no intermediário **152** (figura 65), formado quando a metil-hidrazina se liga ao carbono β , tornando possível que o ataque do segundo nitrogênio ocorra na carbonila menos impedida ligada ao grupo CH_3 .

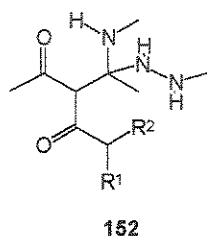


Figura 65: Intermediário 152

Dependendo da posição do grupo metila nos compostos **148 a-c** e nos compostos **149 a-c**, podemos ter um par de regioisômeros **148** e **148'** e **149** e **149'**, como é mostrado na figura 66. Temos portanto, dois tipos de regioisômeros: regioisômeros tipo A (**148** e **148'**) e regioisômeros tipo B (**149** e **149'**).

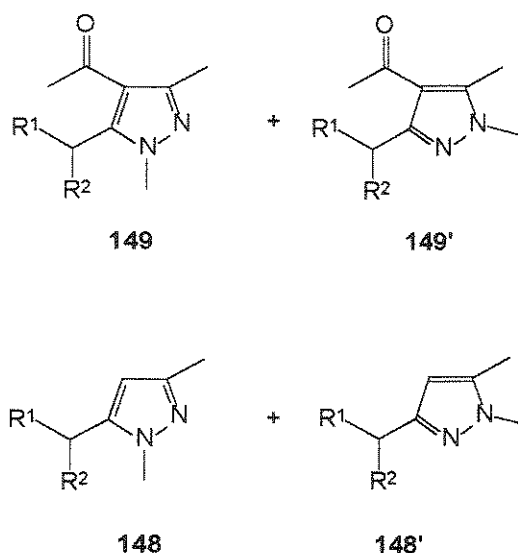


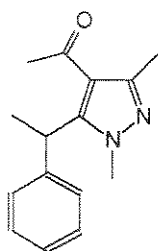
Figura 66: regioisômeros 148, 148' e 149, 149'

Através dos cromatogramas obtidos, pudemos constatar a formação dos dois regioisômeros, porém, baseados nos cálculos teóricos, que mostraram que no 1º LUMO os dois maiores coeficientes se localizam no carbono β e na carbonila ligada ao grupo CH₃, tendo um valor maior no carbono β , podemos supor que o ataque inicial do nucleófilo ocorre no carbono β , e que os pirazóis obtidos preferencialmente são os regioisômeros tipo A (148 e 149).

O espectro do NOE (Nuclear Overhauser Enhancement) é proposto como um método simples para a discriminação entre pirazóis assimétricos, pois o aumento dos sinais no espectro do NOE, providencia informações sobre a proximidade espacial dos núcleos, considerando o número de ligações entre eles⁽⁶⁵⁾.

O NOE consiste na variação da intensidade do sinal de absorção de um spin nuclear produzida, quando o sinal de absorção de outro spin, que interacciona com o primeiro, através de um processo de relaxação dipolar, é saturado por um campo β_2 . Sendo um aspecto de relaxação nuclear, é uma troca na intensidade de uma ressonância quando as transições do outro são perturbadas de alguma forma. Os mecanismos, os quais dirigem a relaxação, estão relacionados ao movimento molecular, o qual é ao acaso⁽⁶⁵⁾.

O espectro da diferença de NOE para o composto 149b é mostrado na figura 67. Neste espectro podemos observar que, ao irradiarmos o sinal em 3,3 ppm, atribuído ao grupo metila ligado ao nitrogênio na posição 1 do anelpirazólico, constatamos um incremento do sinal para o próton benzílico em 5,5 ppm de 0,2% de intensidade e incrementos de 0,5% de intensidade para os prótons do grupo metila em 1,65 e do grupo fenila em 7,1 ppm, os quais estão ligados ao grupo CH(CH₃)Ph. Portanto, através deste resultado, podemos sugerir que o grupo CH(CH₃)Ph fica na posição 5 do anel pirazólico. Este resultado também nos leva a sugerir que o regioisômero formado preferencialmente é o regioisômero A, o que está de acordo com nossa suposição de que o ataque inicial ocorre no carbono β .



149 b

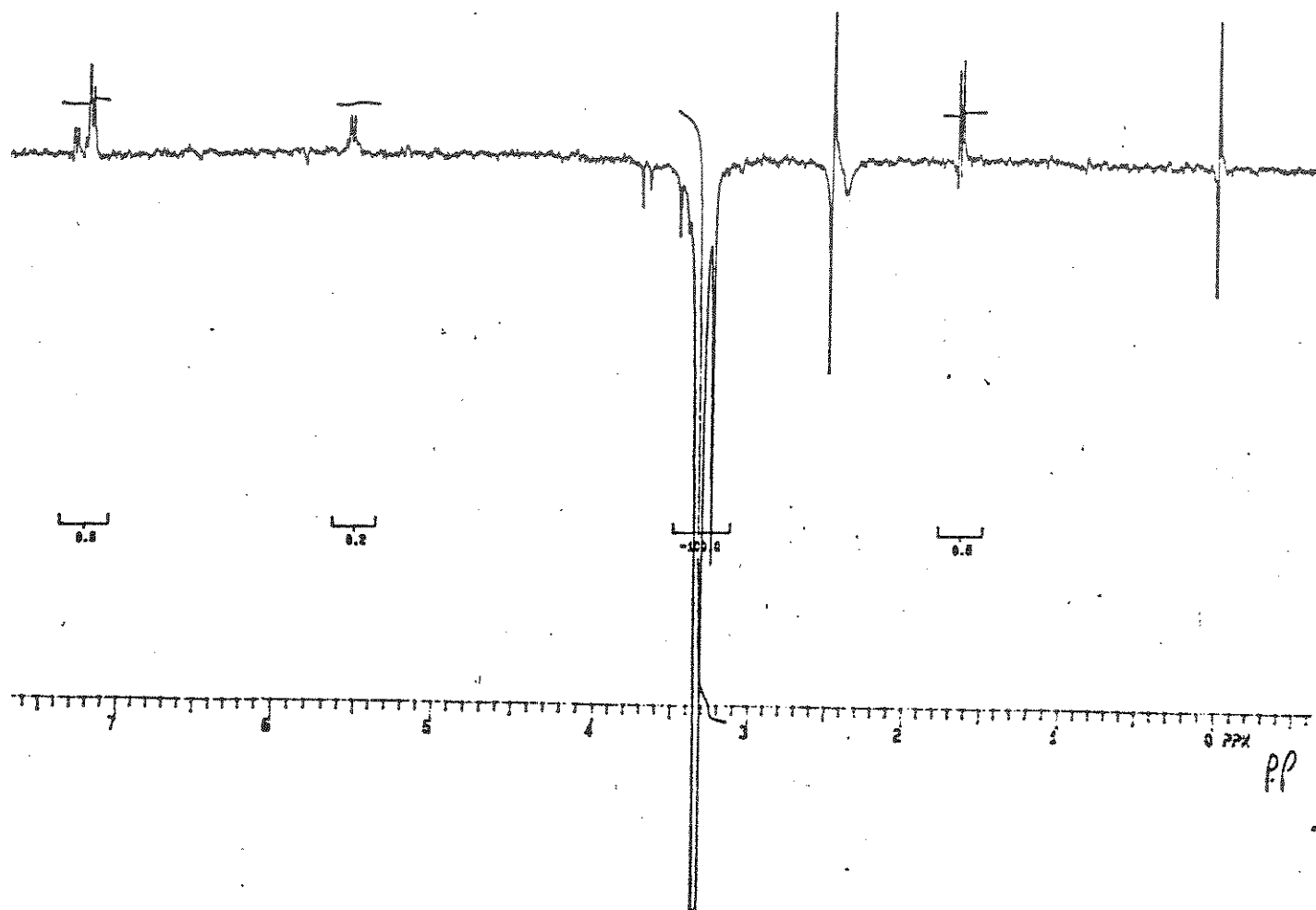


Figura 67 : Espectro da diferença de NOE do composto 149b.

Outro motivo que nos leva a sugerir o regioisômero **149** como a estrutura correta é a análise dos espectros de massa do composto **149b** (figura 68) e do composto **149'b** (regioisômero B, figura 69).

Através do cromatograma obtido no CG/EM e do produto obtido pela reação da cetoenaminona **135** com metil-hidrazina usando tetraidrofurano como solvente, constatamos que o pirazol que nós supomos ser o **149b** foi obtido com 43% de rendimento, e o pirazol que nós supomos ser o **149'b** foi obtido com 2% de rendimento.

O espectro de massa do composto **149b** apresentou o íon molecular em $m/z=242$ (48%) correspondente a um aduto 1+1 com perda de água e da amina NH_2CH_3 .

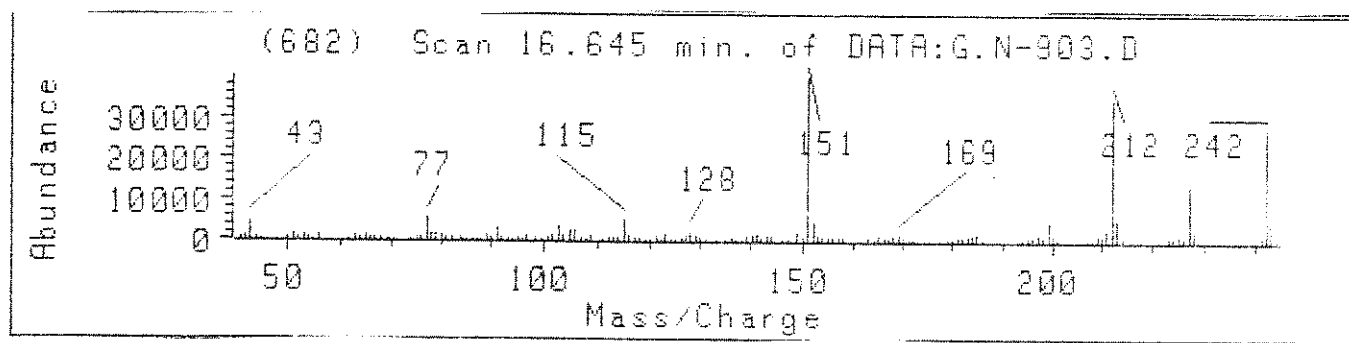
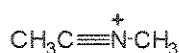


Figura 68 : Espectro de massa do composto **149b**.

O espectro do composto, que sugerimos ser o **149'b** (figura 69), apresentou íon molecular $m/z=242$ (100%) correspondente a um aduto 1+1 com perda de água e da amina NH_2CH_3 e um fragmento em $m/z=56$ (23%), correspondente ao íon imínio **153**, através do qual nós sugerimos que este composto é o regioisômero **149'b**.



153

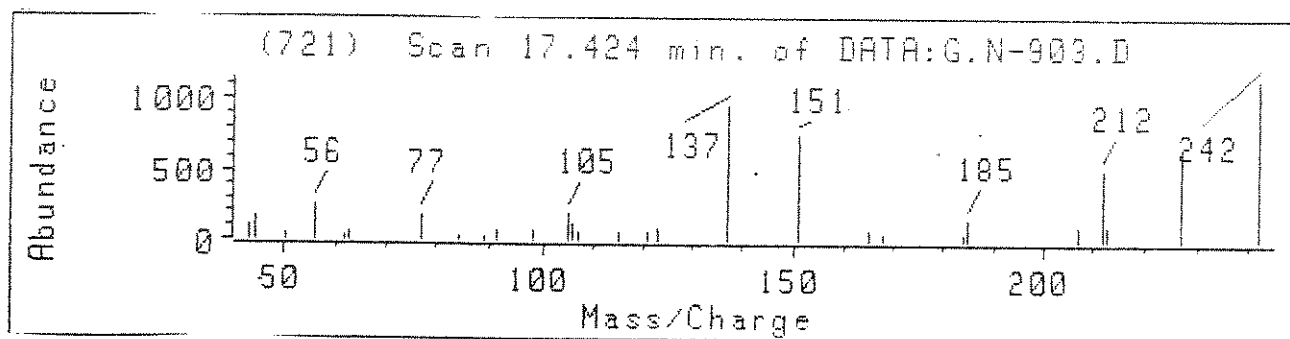


Figura 69 : Espectro de massa do composto 149'b.

Os espectros de massa dos compostos **149c** e **149'e** são mostrados na figura 70. O espectro de massa do composto **149'e** também apresentou um fragmento em $m/z=56$, correspondente ao íon **153**.

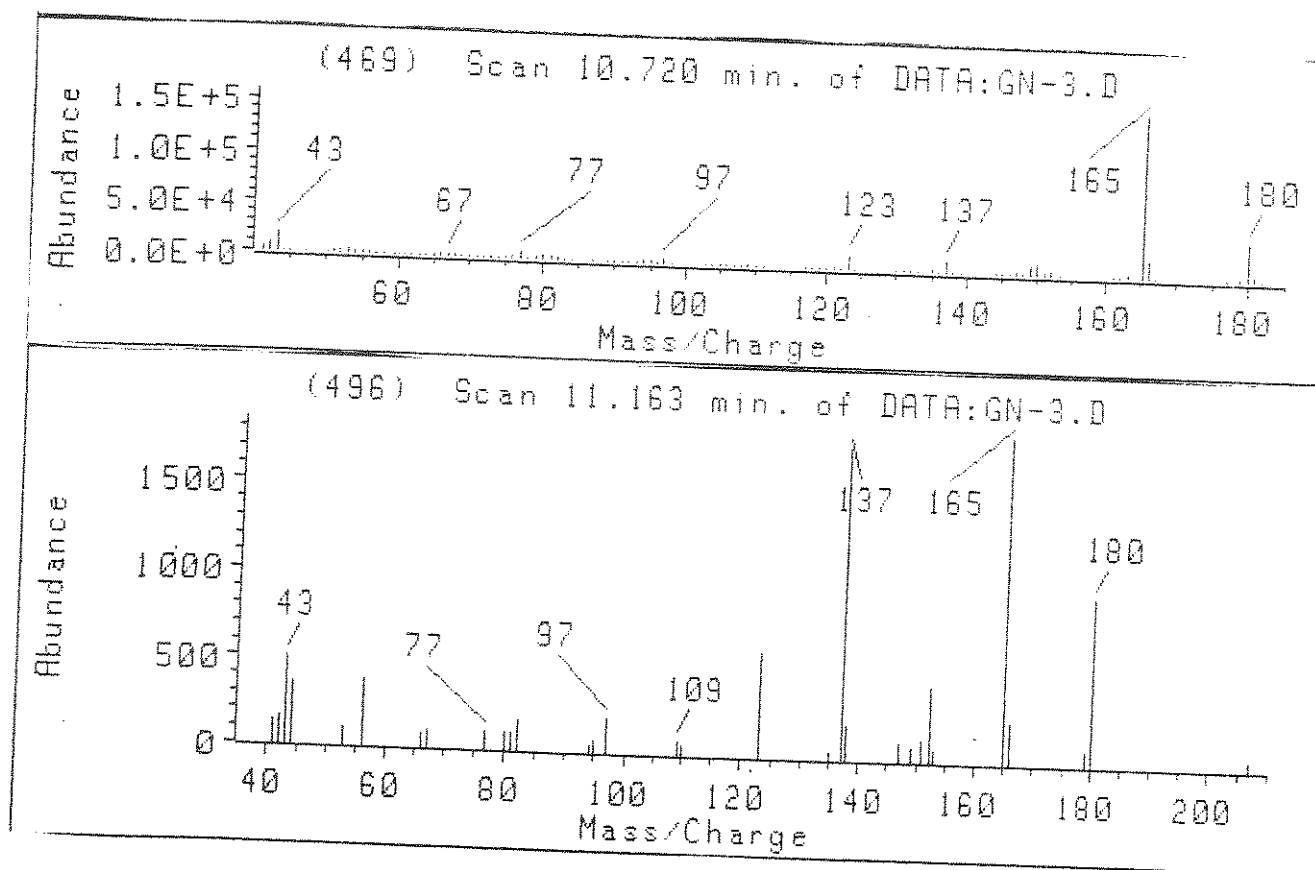


Figura 70: Espectros de massa dos compostos 149c e 149'e

Os espectros de massa dos compostos 149'b e c apresentam um fragmento em $m/z=137$ (~90%) correspondente 'a $M^+ - CHR^1R^2$, mostrando que a fragmentação pela perda deste grupo é favorecida quando ele está na posição 3 do anel, ou seja, na posição β em relação ao nitrogênio substituído do anel pirazólico.

Como foi citado anteriormente, através dos cromatogramas obtidos, pudemos constatar a formação dos pirazóis desacetilados **148a-b** (regioisômeros tipo A), os quais foram obtidos preferencialmente, e **148'a-b** (regioisômeros tipo B).

Sugerimos que o regioisômero A é obtido preferencialmente, pois o espectro de massa do composto **148a** (figura 71), apresentou um fragmento em $m/z=144$ (10%) correspondente à perda de acetonitrila do fragmento **154** que possui o íon $m/z=185$ (70%), como é mostrado na figura 72.

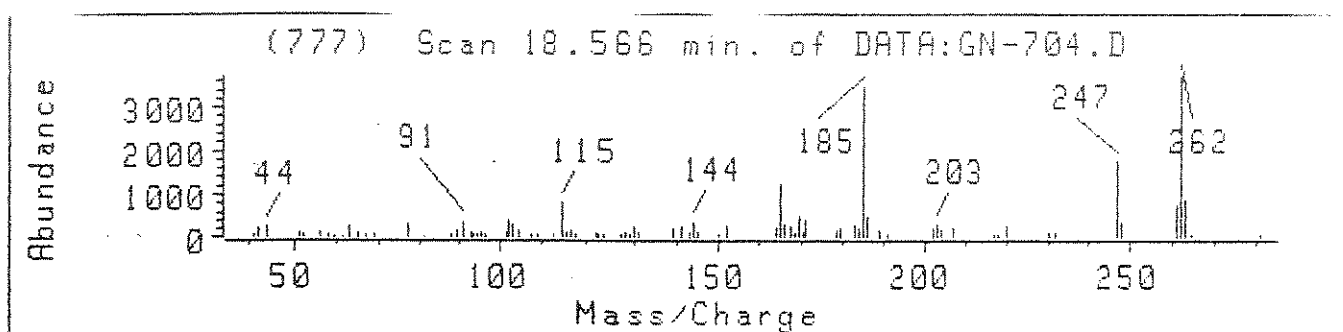


Figura 71 : Espectro de massa do composto 148a.

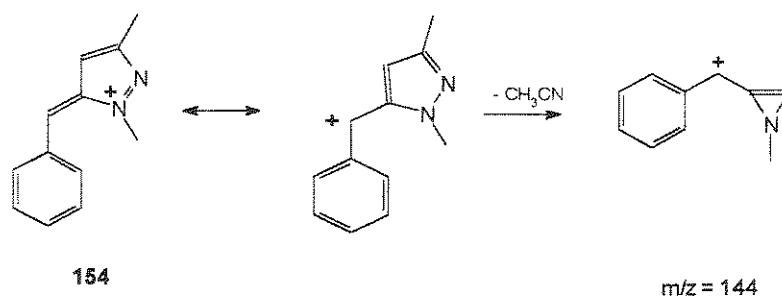


Figura 72 : Interpretação do pico $m/z=144$ do espectro de massa do composto 148a.

Estas fragmentações dos anéis pirazólicos, envolvendo a perda de cianetos, já é conhecida na literatura ⁽⁶⁶⁾, como é mostrado na figura 73.

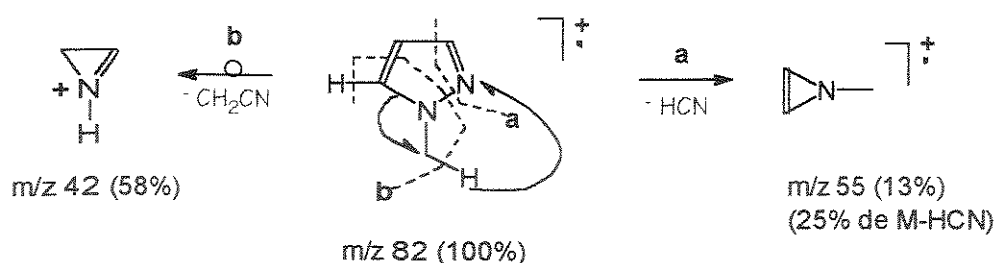


Figura73: Fragmentação dos anéis pirazólicos

O espectro de massa do composto 148'b (figura 74) apresentou um fragmento em $m/z=56$, correspondente ao íon 153.

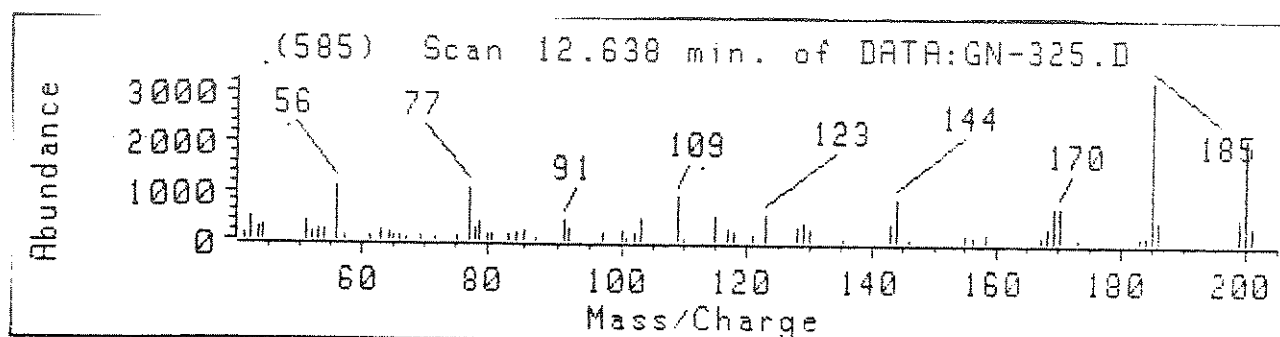


Figura 74: Espectro de massa do composto 148'b

Os pirazóis 146a-c e 149b-c foram separados utilizando-se cromatografia de coluna, não conseguimos isolar o pirazol 149a, pois ele é obtido em baixos rendimentos. Os pirazóis 149b-c eluem primeiro, pois são menos polares que os pirazóis 146a-c. Os dados obtidos de RMN¹H, IV e EM para estes pirazóis são apresentados na tabela 12.

Tabela 12: Espectros de RMN¹H, IV e EM dos pirazóis 146a-c e 149b-c.

Espectros de RMN¹H
(δ em ppm)

Pirazóis	R ¹	R ²	CH ₃	NCH ₃	CH	Ph
146a	Ph	Ph	2,3 (3H,s); 2,5 (3H,s)	3,6(3H,s)	5,6(1H,s)	7,2(10H,s)
146b	Ph	CH ₃	1,4(3H,d,78Hz); 2,3 (3H,s); 2,4 (3H,s)	3,6(3H,s)	4,2(1H,q, 8Hz)	7,2(5H,s)
146c	CH ₃	CH ₃	1,1 (6H,d,8Hz); 2,3 (3H,s); 2,4 (3H,s)	3,6(3H,s)	3,0(1H,m, 8Hz)	--
149b	Ph	CH ₃	1,6 (3H,d,8Hz); 2,4 (6H,s)	3,2 (3H,s)	5,6(1H,q, 8Hz)	7,2(5H,m)
149c	CH ₃	CH ₃	1,3 (6H,d,8Hz); 2,3 (6H,s)	3,7(3H,s)	3,6(1H,m, 8Hz)	--

Espectros de IV
(ν em cm⁻¹)

Pirazóis	R ¹	R ²	C=O
146a	Ph	Ph	1640
146b	Ph	CH ₃	1654
146c	CH ₃	CH ₃	1655
149b	Ph	CH ₃	1655
149c	CH ₃	CH ₃	1654

Espectros de massa
(em m/z)

Pirazóis	R ¹	R ²	M ⁺	M ⁺ - (CHR ¹ R ²)	+ CHR ¹ R ²
146a	Ph	Ph	304 (1%)	137 (100%)	167 (2%)
146b	Ph	CH ₃	242 (1%)	137 (100%)	105 (2%)
146c	CH ₃	CH ₃	180 (5%)	137 (100%)	43 (5%)

Pirazóis	M ⁺	M ⁺ - CH ₃	M ⁺ - 91
149a	304 (47%)	289 (17%)	213 (100%)
149b	242 (31%)	227 (16%)	151 (100%)
149c	180 (27%)	165 (100%)	----

4.2-REAÇÕES DAS α -ACIL-ENAMINOCETONAS 134, 135 E 136 COM FENIL-HIDRAZINA

4.2.1 - Condições de reação

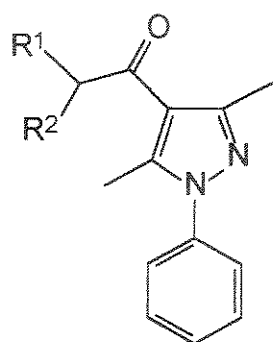
As reações dos compostos 134, 135 e 136 com fenil-hidrazina foram feitas usando como solventes benzeno, diclorometano, tetraidrofurano, metanol e dimetilformamida, em uma proporção de 1 da α -acil-enaminocetona para 4 do nucleófilo.

Estas reações foram acompanhadas utilizando-se CG/EM e verificou-se que a reação ocorre à temperatura ambiente com a mistura reacional permanecendo em repouso durante 8 dias.

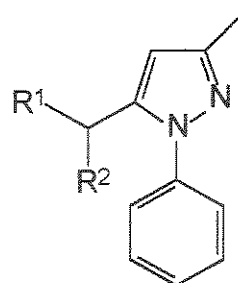
4.2.2 - Produtos obtidos

Ao fazermos as reações das cetoenaminonas 134, 135 e 136 com a fenil-hidrazina obtivemos os pirazóis 146d-f e os pirazóis desacetilados 148d-f (figura 75).

Com este nucleófilo não obtivemos os pirazóis 149d-e, os quais são formados pelo ataque do nucleófilo no carbono β e na carbonila ligada ao grupo CHR^1R^2 . Apenas o pirazol 149f é formado com baixos rendimentos. Supomos que isso ocorre porque o N-substituído da fenil-hidrazina é menos nucleofílico e, desta forma, a reação na carbonila ligada ao grupo CHR^1R^2 não é favorecida.



146 d -f

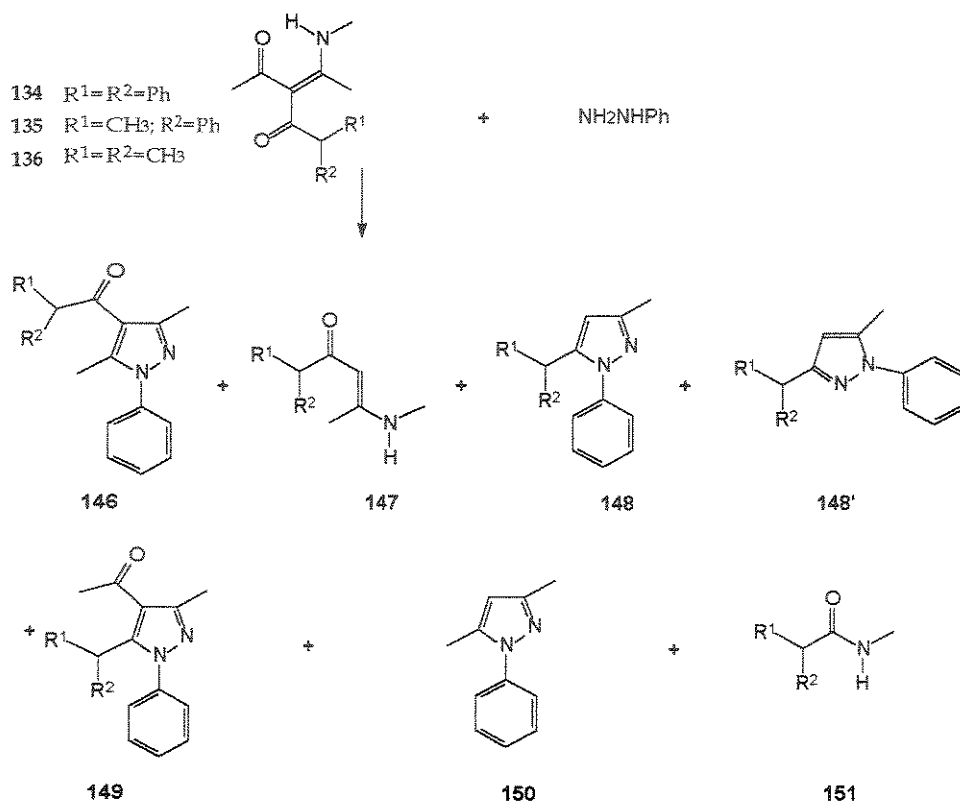


148 d -f

Figura 75: Compostos 146d-f e 148d-f

Os rendimentos obtidos nas reações destes compostos com fenil-hidrazina, os quais foram obtidos utilizando-se a integração dos picos obtidos nos cromatogramas, são mostrados na tabela 13.

Tabela 13: Rendimentos obtidos através da integração dos cromatogramas obtidos com as reações das cetoenaminonas 134, 135 e 136 com a fenil-hidrazina



Enaminona	Solv.	Pir.	146	147	148	148'	149	150	151
134	Bz	d	21%	-	39%	-	-	10%	11%
135	Bz	e	1%	-	51%	2%	-	8%	-
136	Bz	f	30%	2%	24%	4%	4%	4%	-
134	CH ₂ Cl ₂	d	20%	-	39%	-	-	18%	14%
135	CH ₂ Cl ₂	e	8%	4%	61%	-	-	19%	6%
136	CH ₂ Cl ₂	f	33%	-	38%	-	-	5%	-
134	THF	d	56%	-	9%	-	-	14%	7%
135	THF	e	57%	4%	25%	-	-	14%	-
136	THF	f	54%	-	15%	-	8%	-	-
134	MeOH	d	27%	-	26%	-	-	9%	8%
135	MeOH	e	21%	-	39%	-	-	13%	10%
136	MeOH	f	30%	-	44%	-	-	14%	-
134	DMF	d	61%	-	6%	-	-	13%	8%
135	DMF	e	28%	6%	4%	-	-	14%	21%
136	DMF	f	38%	-	6%	-	-	10%	-

Através dos resultados obtidos, os quais são mostrados na tabela 13, podemos constatar que, de um modo geral, os solventes benzeno, diclorometano e metanol favorecem a formação dos pirazóis desacetilados **148d-f**, enquanto que o tetraidrofurano e a dimetilformamida favorecem a formação dos pirazóis **146d-f**.

Podemos observar que usando fenil-hidrazina como nucleófilo obtivemos os produtos desacetilados em maior rendimento, supomos que isso ocorre devido ao fato do N-substituído da fenil-hidrazina ser menos nucleofílico do que o N-substituído da metil-hidrazina.

Constatamos que nestas reações todos os solventes estão favorecendo o ataque nucleofílico na carbonila conjugada ligada ao grupo CH_3 . Os solventes tetraidrofurano e dimetilformamida estão favorecendo o ataque do N-substituído da fenil-hidrazina nesta carbonila, e isto conseqüentemente favorece a formação dos pirazóis **146d-f**, enquanto que o benzeno, o diclorometano e o metanol tornam o N-substituído da fenil-hidrazina menos nucleofílico, e desta forma favorecem o ataque nucleofílico da metilamina sobre a carbonila ligada ao grupo CH_3 da cetoenaminona, fazendo com que haja a formação das enaminonas desacetiladas **147d-f**, pela perda do grupo (CH_3CO) , na forma de $\text{CH}_3\text{CONHCH}_3$. As reações destas enaminonas desacetiladas **147d-f** com a fenil-hidrazina fornecem os pirazóis desacetilados **148d-f**.

Para podermos avaliar melhor como estava ocorrendo o processo de desacetilação das α -acil-enaminocetonas, e para testar se a nossa hipótese de que a metilamina liberada na reação pode atacar a carbonila ligada ao grupo CH_3 estava correta, decidimos reagir a cetoenaminona **136** com a metilamina usando diclorometano como solvente.

Fizemos, então, a reação da cetoenaminona **136** com metilamina, usando diclorometano como solvente, e através dos resultados obtidos utilizando-se CG/EM, pudemos constatar a formação da enaminona desacetilada **147f** em 66% de rendimento (figura 76). O cromatograma obtido é mostrado na figura 77.

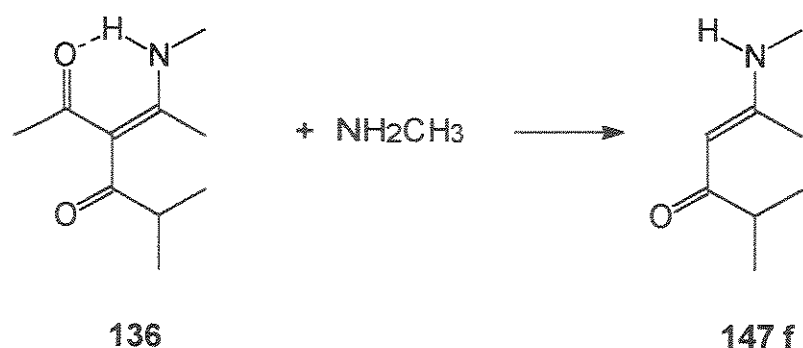


Figura 76: Formação da enaminona 147f

Supomos que a perda do grupo CH_3CO , formando a enaminona desacetilada **147f**, ocorre através do ataque da metilamina na carbonila conjugada ligada ao grupo CH_3 , formando a acetamida $\text{CH}_3\text{CONHCH}_3$, porém não detectamos esta acetamida no cromatograma obtido. Então, pegamos uma pequena quantidade desta acetamida, que é comercial, e injetamos na coluna cromatográfica, nas mesmas condições que as utilizadas quando injetamos nossas amostras.

Observamos que esta acetamida sai da coluna com um tempo de retenção de 4,42 minutos, portanto achamos que nós não conseguimos detectar a formação da N-metilacetamida nesta reação da cetoenaminona **136** com a metilamina, pois ela elui na coluna cromatográfica junto com o solvente utilizado na reação. De fato, em alguns dos cromatogramas que obtivemos, acompanhando as reações realizadas utilizando-se CG/EM, pudemos constatar que, realmente, esta acetamida sai da coluna junto com o solvente e por isso é difícil detectarmos sua formação.

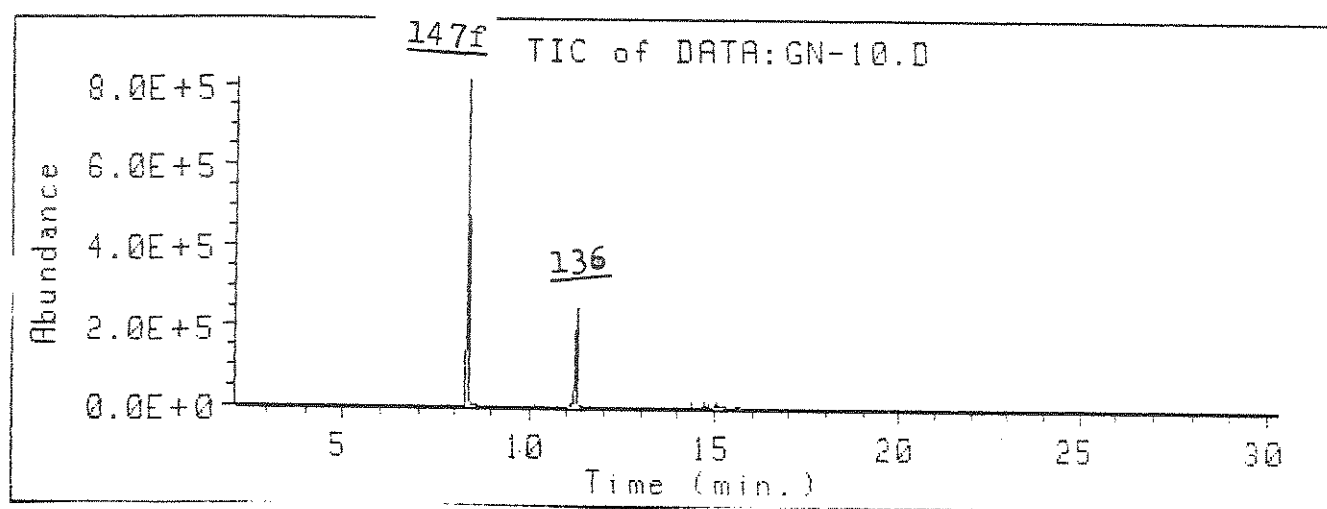
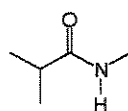


Figura 77 : Cromatograma obtido fazendo-se a reação da cetoenaminona 136 com metilamina.

Analizando o cromatograma obtido, pudemos constatar também que não conseguimos detectar a acetamida 151f (figura 78), que poderia ser obtida através do ataque da metilamina na carbonila ligada ao grupo $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

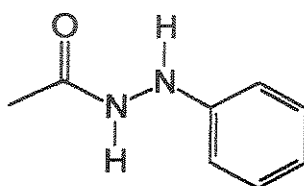


151 f

Figura 78: Acetamida 151f

Através dos cromatogramas obtidos ao acompanharmos as reações das enaminonas 134, 135 e 136 com este nucleófilo utilizando-se CG/EM, também pudemos constatar a formação do composto 155.

O espectro de massa (figura 79) do composto que sugerimos ser o 155 apresentou o íon molecular em $m/z=150$ (35%) e um fragmento em $m/z=108$ (100%), o qual supomos que seja formado como mostrado na figura 80. Supomos que o composto 155 seja formado através do ataque do nitrogênio não substituído da fenil-hidrazina na carbonila ligada ao grupo CH_3 das α -acil-enaminocetonas.



155

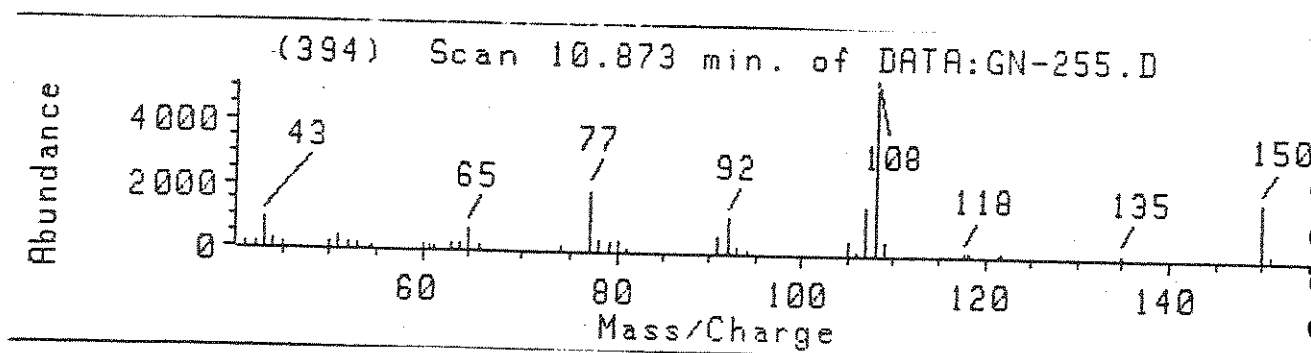


Figura 79: Espectro de massa do composto 155

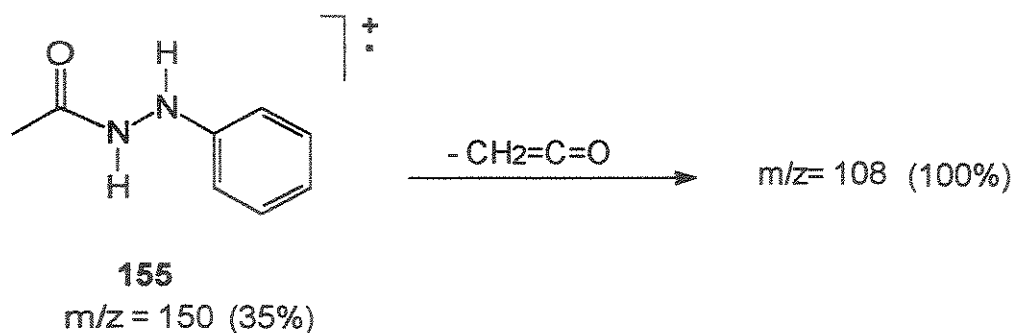
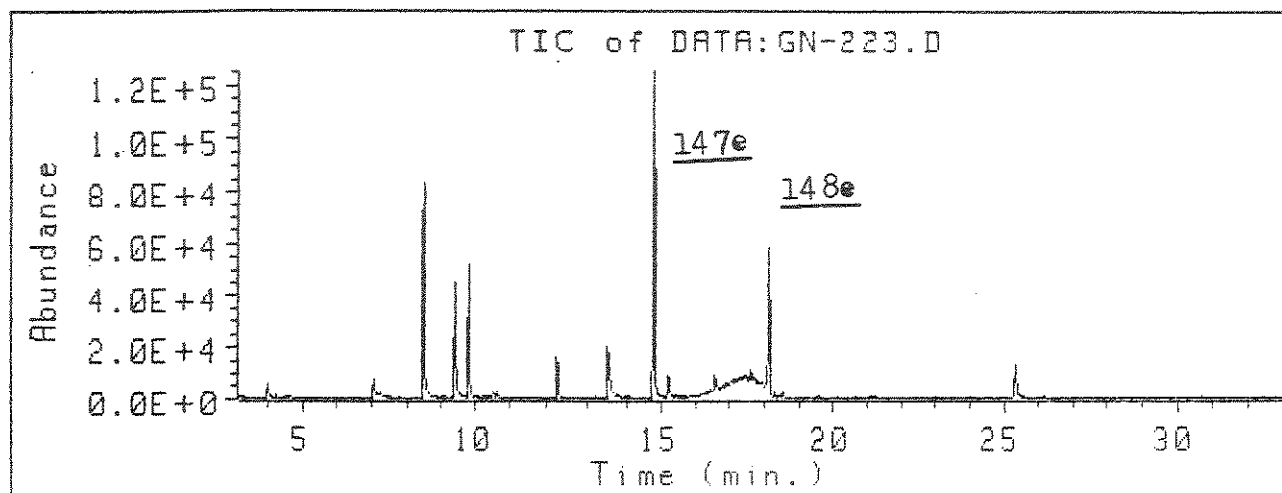


Figura 80 : Interpretação do pico em $m/z=108$ do composto 155

Para testar se a nossa hipótese, de que a enaminona desacetilada reage com a hidrazina para formar o pirazol desacetilado estava correta, fizemos a reação do composto 135 com fenil-hidrazina, na proporção de 1:4, em benzeno e, através do cromatograma obtido após 4 dias de reação, constatamos que a enaminona desacetilada 147e havia sido formada em 24% de rendimento e o pirazol desacetilado 148e havia sido formado em 14% de rendimento. Pelo cromatograma obtido não pudemos detectar quanto da cetoenaminona 135 permaneceu sem reagir. Acharmos que isto ocorreu porque este composto não passou pela coluna cromatográfica. Após mais 4 dias de reação, obtivemos o pirazol desacetilado 148e com 51% de rendimento. Através destes dados, podemos constatar que os pirazóis desacetilados devem ser obtidos através das reações das enaminonas desacetiladas 147d-f com a hidrazina. Os cromatogramas obtidos são mostrados na figura 81.

•após 4 dias de reação



•após 8 dias de reação

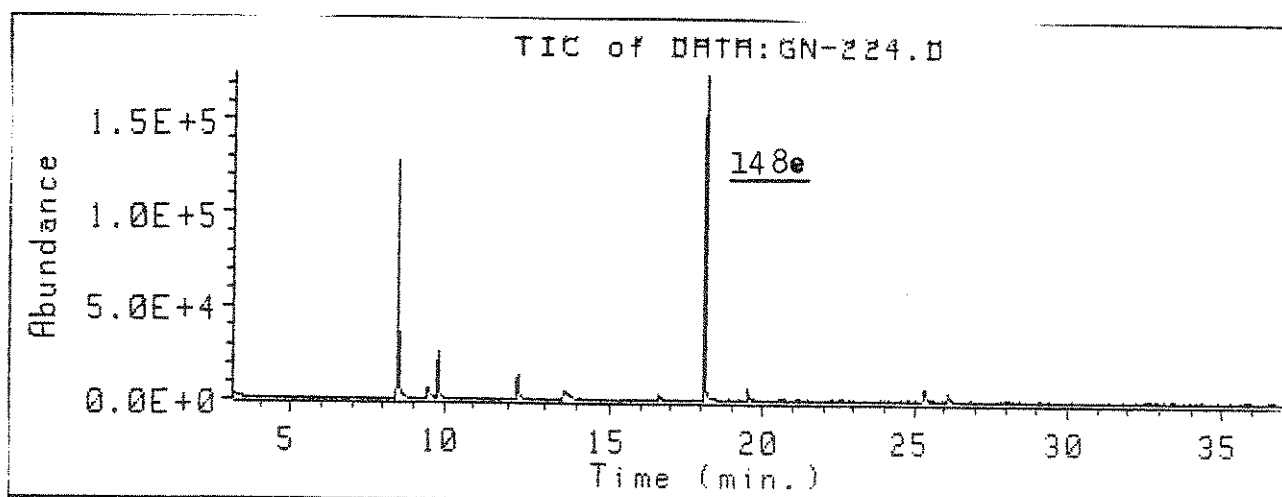


Figura 81 : Cromatogramas obtidos com a reação da cetoenaminona 135 com a fenil--hidrazina, usando benzeno como solvente.

Na tentativa de averiguarmos a veracidade desta hipótese, também fizemos a reação do pirazol **149b** com metilamina em diclorometano e, após 8 dias de reação, recuperamos o composto **149b** intacto. Isto nos indicou que o pirazol desacetilado **148b** não deve ser formado pela desacetilação do pirazol **149b**.

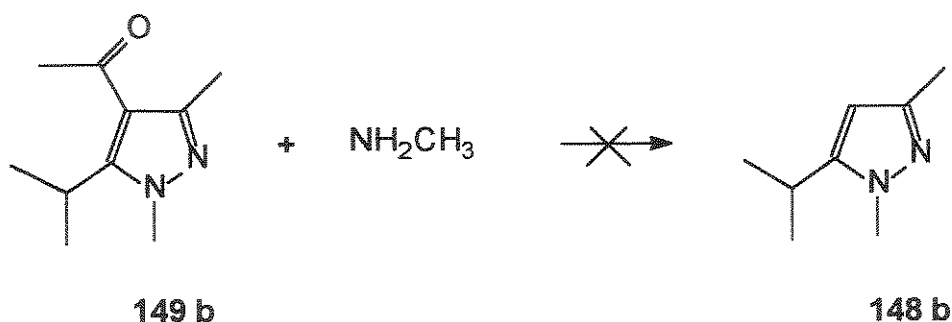


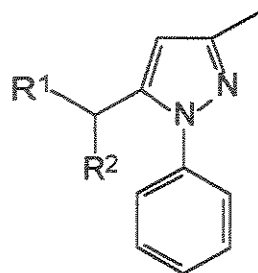
Figura 82: Tentativa de síntese do pirazol 148b

Durante o trabalho de mestrado, fizemos reações usando proporções 1:2, isto é, na proporção de 1 da α -acil-enaminocetona para 2 da fenil-hidrazina, utilizando tetraidrofurano como solvente. Constatamos que nestes casos, havia uma participação maior da amina liberada na reação, pois os pirazóis desacetilados **148** foram obtidos preferencialmente enquanto que os pirazóis desacetilados **146** foram obtidos em baixos rendimentos.

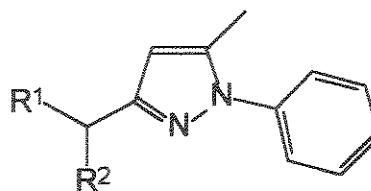
Dependendo da posição do grupo fenil nos pirazóis desacetilados **148 d-f**, podemos ter um par de regioisômeros, como é mostrado na figura 83.

Regioisômeros tipo A - 148d-f

Regioisômeros tipo B - 148'd-f



A 148 d - f



B 148' d - f

d) $R^1=R^2=Ph$

e) $R^1=CH_3$, $R^2=Ph$

f) $R^1=R^2=CH_3$

Figura 83: Regioisômeros 148 e 148'

Através da análise dos resultados obtidos com os cromatogramas, pudemos constatar a formação dos regioisômeros 148 e 148' também com este nucleófilo.

Novamente, podemos supor baseados nos resultados obtidos com os cálculos, usando o método semi-empírico AM1, que os pirazóis formados, preferencialmente, são os pirazóis 148d-f (regioisômeros tipo A).

O espectro de diferença de NOE do composto 148e é mostrado na figura 84.

FAA 100.00 MHz NUCLEONIC
DATE 12-02-78
SOLVENT CDCl₃
FILE 100.0

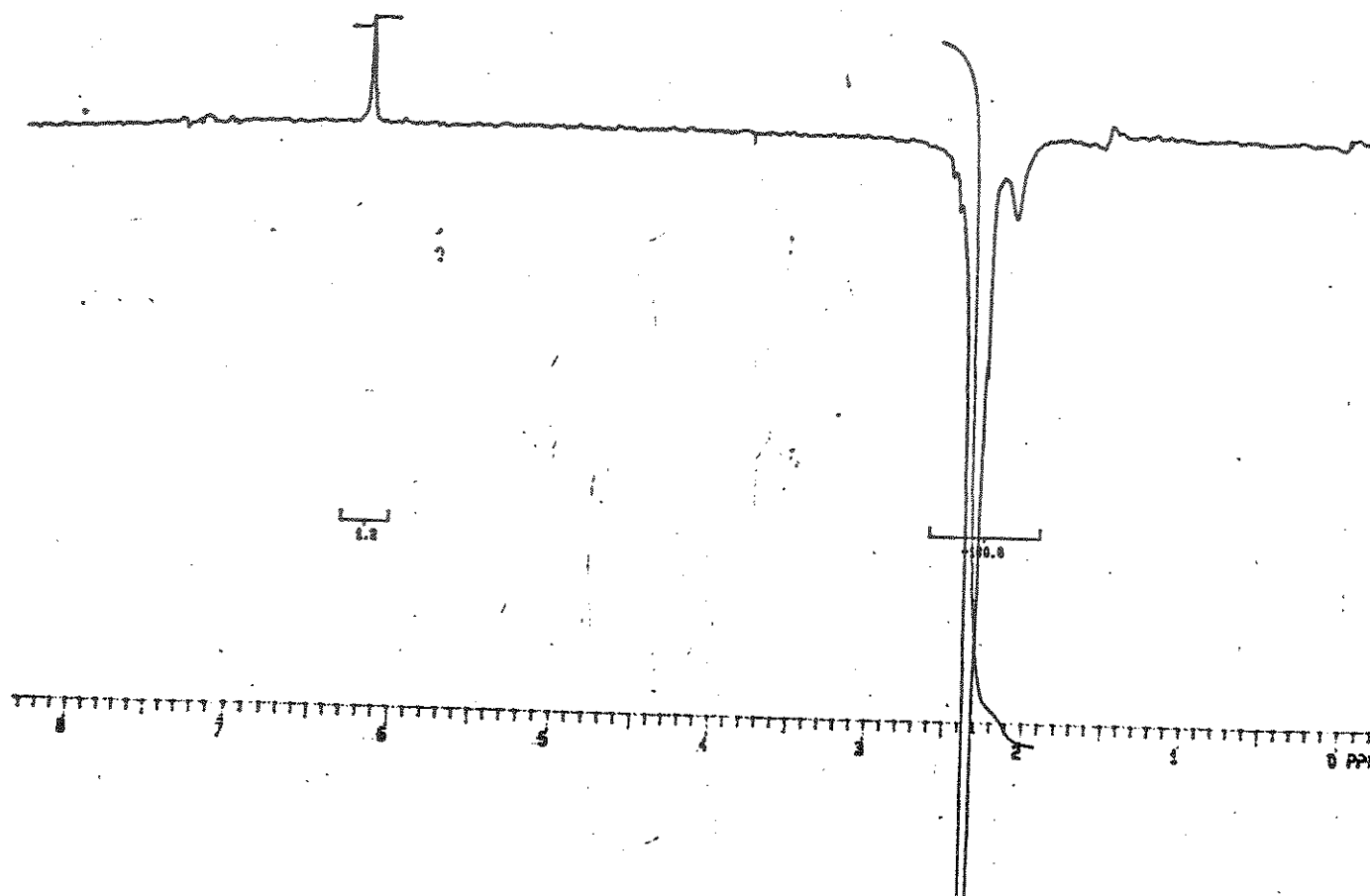


Figura 84 : Espectro de diferença de NOE do composto 148e.

Neste espectro, ao irradiarmos a metila ligada na posição 3 do anel pirazólico em 2,3 ppm, observamos apenas um incremento do sinal para o próton em 6,2 ppm de 1,2% de intensidade, o qual fica na posição 4 do anel pirazólico, e não observamos nenhum incremento do sinal para os prótons do grupo fenila, o que indica que, ao irradiarmos o grupo metila, não afetamos os prótons do grupo fenila, porque eles estão afastados deste grupo. Portanto, podemos supor que o grupo fenila está ligado ao nitrogênio na posição 1 do anel pirazólico.

Este resultado está de acordo com a nossa suposição de que o regioisômero formado preferencialmente nestas reações é o regioisômero **148e**.

O espectro de diferença de NOE do composto **148d** é mostrado na figura 85.

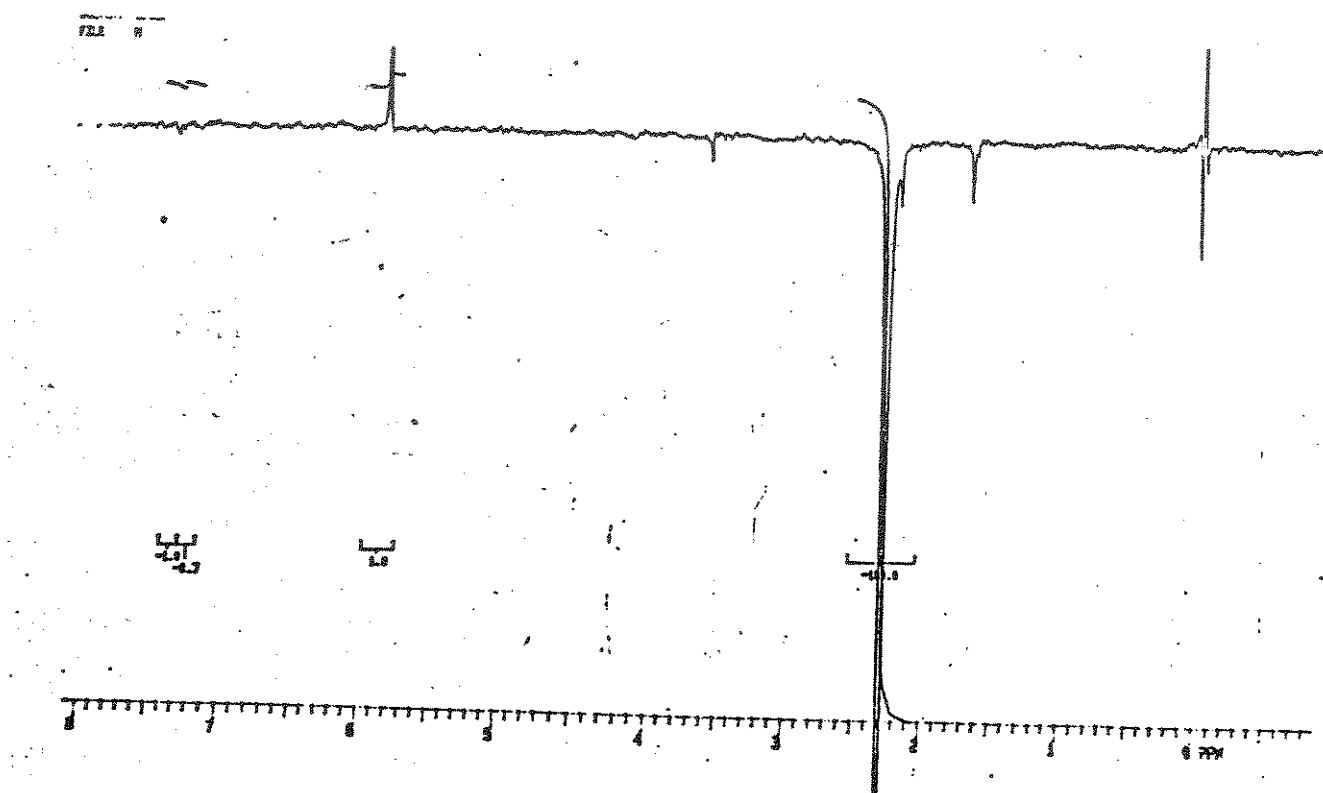


Figura 85 : Espectro de diferença de NOE do composto **148d**, irradiando-se os prótons do CH₃.

Neste espectro, ao irradiarmos a metila ligada ao anel pirazólico na posição 3, em 2,4 ppm, constatamos um incremento do sinal para o próton em 5,8 ppm, de 1,9% de intensidade, o qual fica na posição 4 do anel pirazólico.

Este espectro também apresenta NOE negativos para os prótons dos dois grupos fenilas em 7,1-7,4 ppm ligados ao grupo CH(Ph)₂ na posição 5 do anel pirazólico de intensidade -1,0% e -0,7%, respectivamente. Isto ocorre devido

ao segundo NOE que é sentido pelos prótons dos dois grupos fenila, devido ao fato destes prótons estarem espacialmente muito próximos do próton que está na posição 4 do anel pirazólico, e que está sofrendo os efeitos da irradiação do grupo metila. Como podemos observar, o próton ligado ao grupo $\text{CH}(\text{Ph})_2$ em 5,4 ppm não sofre este efeito, porque ele não está espacialmente próximo deste próton que fica na posição 4 do anel, e os dois grupos fenila são afetados quase que na mesma proporção, porque ora um ora outro grupo, devido à rotação (carbono sp^3) fica mais próximo deste próton na posição 4. Podemos observar, também que o sinal dos prótons do grupo fenila ligados no nitrogênio na posição 1 do anel pirazólico, não é afetado quando irradiamos os prótons do grupo metila. Este resultado também está de acordo com a nossa suposição de que o regioisômero tipo A é formado preferencialmente.

Outro motivo que nos leva a sugerir o regioisômero tipo A como o pirazol obtido preferencialmente é a análise dos espectros de massa dos compostos 148e-f e 148'e-f.

O espectro de massa do composto 148e (figura 86) possui um fragmento em $m/z=169$ (43%), o qual mostra que ocorre um efeito "orto", o que indica que o grupo $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$ fica na posição α em relação ao grupo fenil ligado ao nitrogênio do anel pirazólico ⁽⁵⁷⁾ como é mostrado na figura 86.

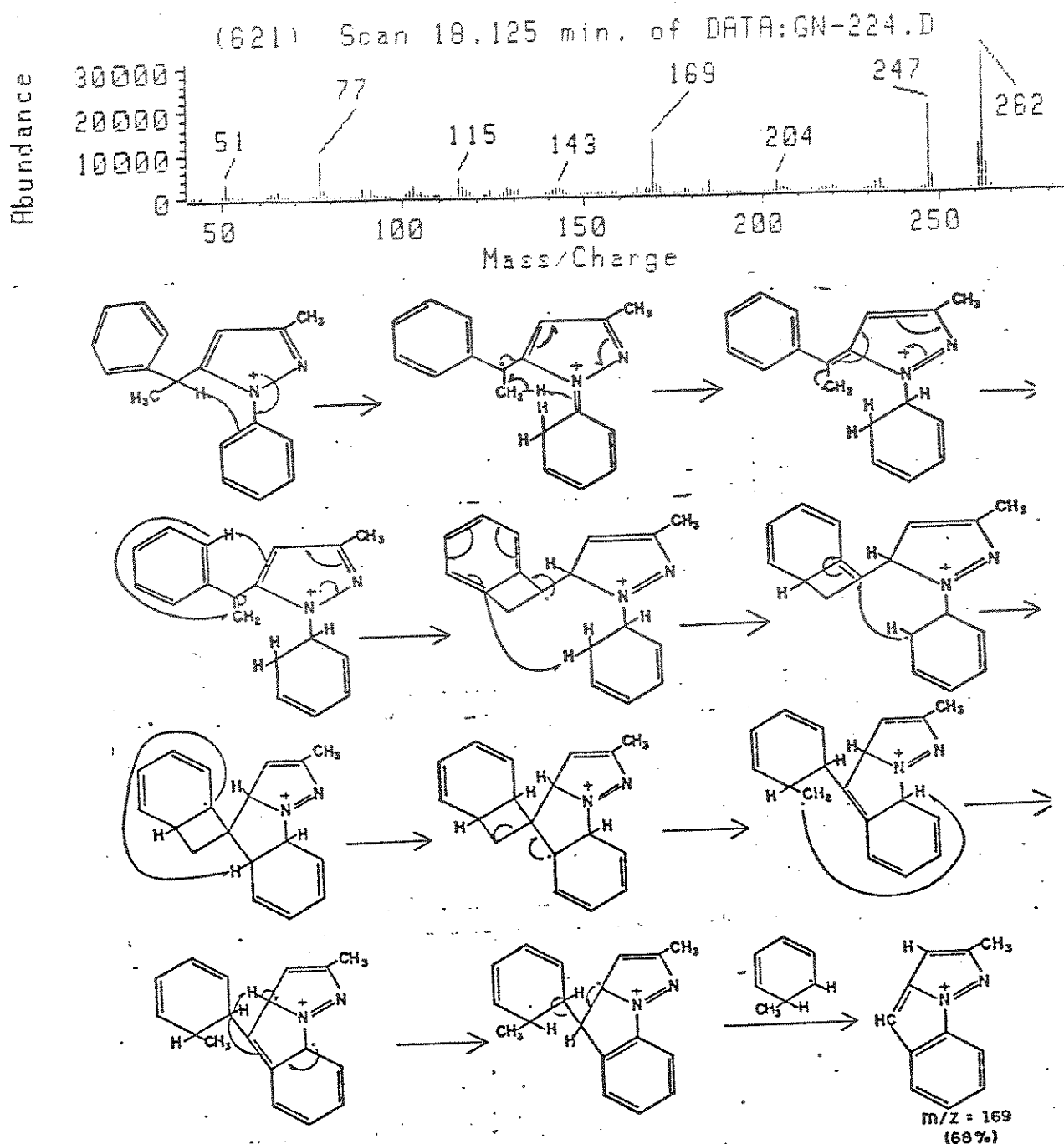


Figura 86: Espectro de massa do composto 148e e interpretação do pico $m/z=169$

(As estruturas são colocadas apenas para ajudar na visualização. Na verdade não se sabe quais são as estruturas envolvidas)

O espectro de massa do composto 148'e (figura 87) é muito diferente e não possui este fragmento em $m/z=169$. Neste espectro temos um fragmento em $m/z=118$ (23%), o qual foi atribuído ao íon 156.

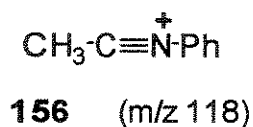
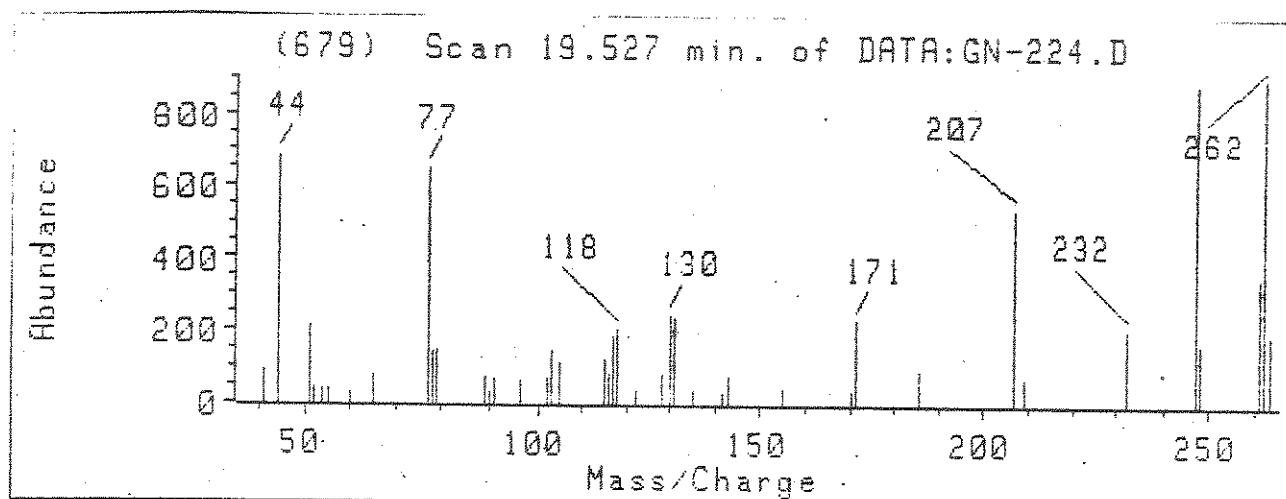


Figura 87 : Espectro de massa do composto 148'e.

Portanto, fazendo as reações das α -acil-enaminocetonas 134, 135 e 136 com a fenil-hidrazina obtivemos, principalmente, os pirazóis 146 d-f e os pirazóis desacetilados 148d-f. Estes pirazóis foram isolados utilizando-se cromatografia de coluna e os dados obtidos são apresentados na tabela 14.

**Tabela 14 : Espectros de RMN¹H , IV e EM
dos pirazóis 146d-f e 148d-f.**

RMN¹H
(δ em ppm)

Pirazóis	R ¹	R ²	CH ₃	CH	Ph	NPh
146d	Ph	Ph	2,4(3H,s) 2,5(3H,s)	5,6(1H,s)	7,2(10H,s)	7,4(5H,s)
146e	Ph	CH ₃	1,4(3H,d,8Hz)) 2,4(3H,s) 2,45(3H,s)	4,3(1H,q,8Hz)	7,2(5H,s)	7,4(5H,s)
146f	CH ₃	CH ₃	1,1(6H,d,8Hz)) 2,5(6H,s)	3,2(1H,m8Hz)	--	7,4(5H,s)
148d	Ph	Ph	2,3(3H,s)	5,4(1H,s), 5,8(1H,s)	7,1-7,4(15H,m)	--
148e	Ph	CH ₃	1,5(3H,d,8Hz)) 2,3(3H,s)	4,1(1H,q,8Hz) 6,2(1H,s)	7,0-7,5(10H,m)	--
148f	CH ₃	CH ₃	1,1(6H,d,8Hz)) 2,2(3H,s)	3,0(1H,m,8Hz) 5,9(1H,s)	--	7,4(5H,s)

IV
(ν em cm⁻¹)

Pirazóis	R ¹	R ²	C=O
146d	Ph	Ph	1655
146e	Ph	CH ₃	1656
146f	CH ₃	CH ₃	1657

Espectros de Massa
(em m/z)

Pirazóis	R ¹	R ²	M+	M+ - (CHR ¹ R ²)	CHR ¹ R ²
146d	Ph	Ph	366 (1%)	199 (100%)	167 (19%)
146e	Ph	CH ₃	304 (1%)	199 (100%)	105 (8%)
146f	CH ₃	CH ₃	242 (5%)	199 (100%)	----
			M+	M+ - 1	M+ - CH ₃
148d	Ph	Ph	324 (100%)	323 (18%)	309 (20%)
148e	Ph	CH ₃	262 (100%)	261 (34%)	247 (57%)
148f	CH ₃	CH ₃	200 (73%)	199 (22%)	185 (100%)

4.3-REAÇÕES DAS α -ACIL-ENAMINOCETONAS 134, 135 E 136 COM P-NITRO-FENIL-HIDRAZINA

4.3.1 - Condições de reação

As reações das α -acil-enaminocetonas 134, 135 e 136 com a p-nitro-fenil-hidrazina foram feitas utilizando-se os cinco solventes já mencionados anteriormente em uma proporção de 1 da α -acil-enaminocetona para 4 do nucleófilo.

Estas reações foram acompanhadas com CG/EM e verificou-se que as reações ocorrem com as misturas reacionais permanecendo em repouso por aproximadamente 30 dias, à temperatura ambiente, quando utilizamos benzeno e diclorometano como solventes.

Ao utilizarmos metanol, tetraidrofurano e dimetilformamida como solventes, constatamos que as reações são mais rápidas, ocorrendo com as misturas reacionais permanecendo em repouso durante 22 dias à temperatura ambiente.

4.3.2 - Produtos obtidos

Como mostra a tabela 15, com este nucleófilo, de um modo geral, obtivemos principalmente os pirazóis descarbonilados 148g-i e 150 (figura 88). Supomos que isto ocorre porque o segundo nitrogênio da p-nitro-fenil-hidrazina é menos nucleofílico que o da fenil-hidrazina e sendo assim, a reação será ainda mais lenta e haverá uma participação maior da amina liberada na reação, pois a

metilamina deve ser mais nucleofílica do que o segundo nitrogênio da p-nitro-fenil-hidrazina e, desta forma, ela atacará primeiro uma das carbonilas, promovendo a descarboxilação das α -acil-enaminocetonas.

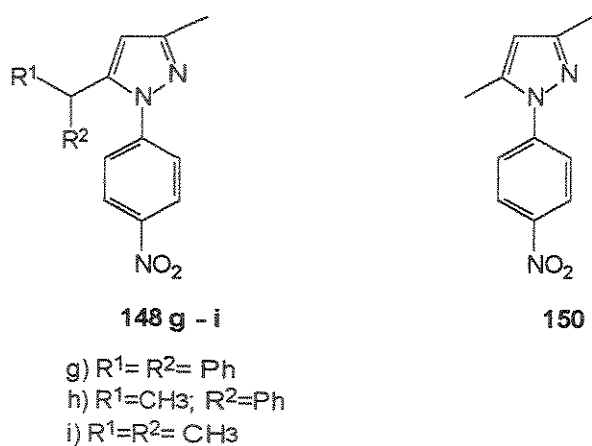


Figura 88: Pirazóis 148g-i e 150

Os rendimentos obtidos nas reações destes compostos com a p-nitrofenil-hidrazina, os quais foram obtidos utilizando-se a integração dos picos obtidos nos cromatogramas, são mostrados na tabela 15 e as estruturas atribuídas para estes pirazóis estão mostradas na figura 89.

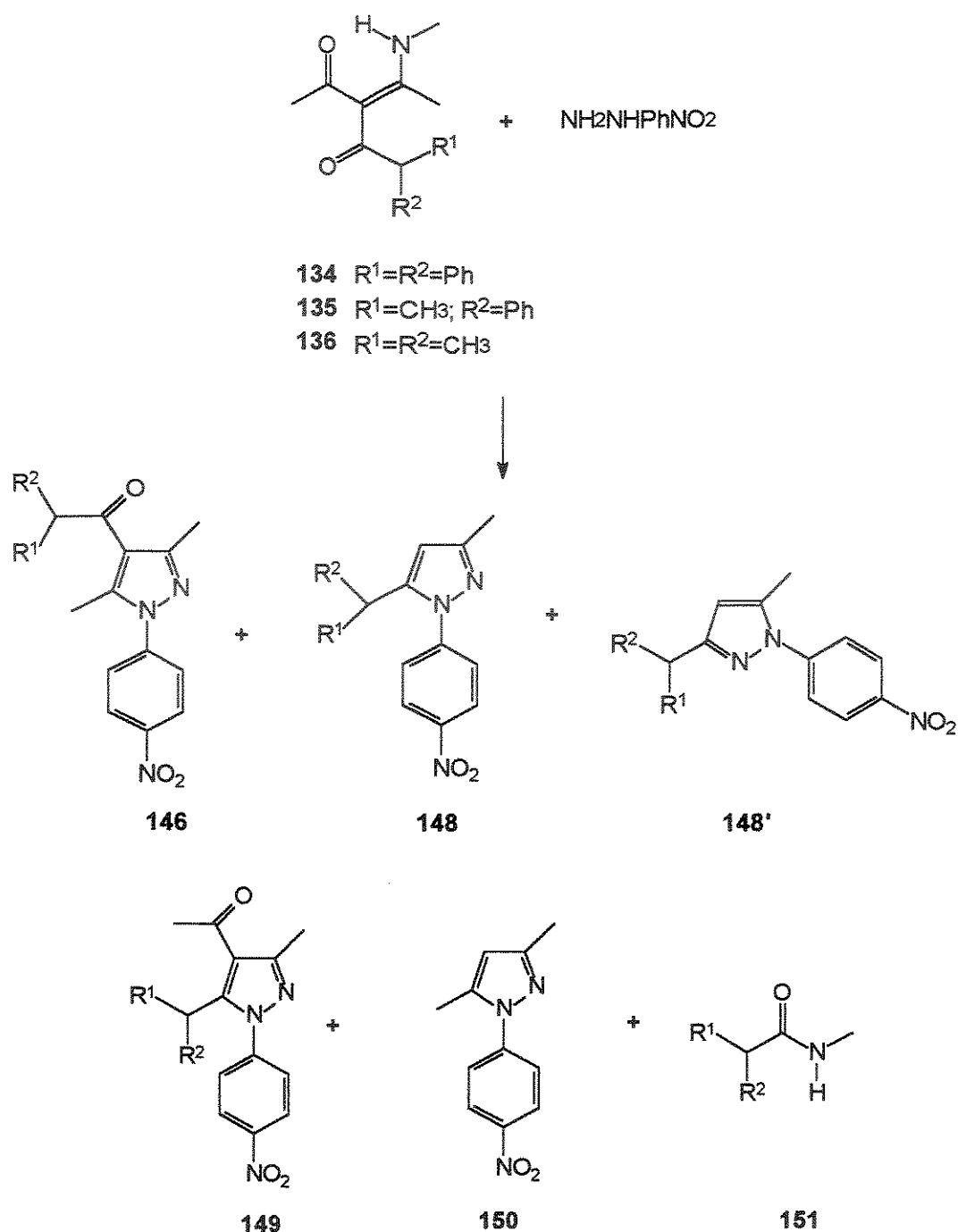


Figura 89: Produtos obtidos nas reações das cetoenaminonas 134, 135 e 136 com a p-nitrofenil-hidrazina

Tabela 15: Rendimentos obtidos através da integração dos picos nos cromatogramas obtidos nas reações das cetoenaminonas 134, 135 e 136 com a p-nitrofenil-hidrazina

Enaminona	Solv.	Pir.	146	148	148'	149	150	151
134	Bz	g	-	-	-	-	31%	46%
135	Bz	h	-	42%	-	-	11%	12%
136	Bz	i	-	67%	11%	-	6%	-
134	CH ₂ Cl ₂	g	-	49%	-	-	18%	23%
135	CH ₂ Cl ₂	h	-	71%	-	-	13%	7%
136	CH ₂ Cl ₂	i	-	64%	4%	-	3%	-
134	THF	g	-	-	-	-	16%	34%
135	THF	h	-	47%	-	-	4%	7%
136	THF	i	-	41%	2%	-	-	-
134	MeOH	g	-	43%	-	-	26%	11%
135	MeOH	h	-	79%	-	-	8%	-
136	MeOH	i	-	65%	-	-	4%	-
134	DMF	g	-	-	-	-	22%	22%
135	DMF	h	-	53%	-	-	14%	18%
136	DMF	i	21%	20%	-	20%	3%	-

Obtivemos os pirazois 146i e 149i, apenas quando fizemos a reação da cetoenaminona 136 com a p-nitrofenil-hidrazina usando dimetilformamida como solvente (figura 90). Supomos que isso ocorre porque este solvente não solvata bem pares de elétrons e isto torna o N-substituído da p-nitrofenil-hidrazina mais nucleofílico, favorecendo o ataque deste nitrogênio. Desta forma, deve ocorrer o fechamento do anel, antes que a metilamina liberada na reação possa atacar a carbonila ligada ao grupo CH₃.

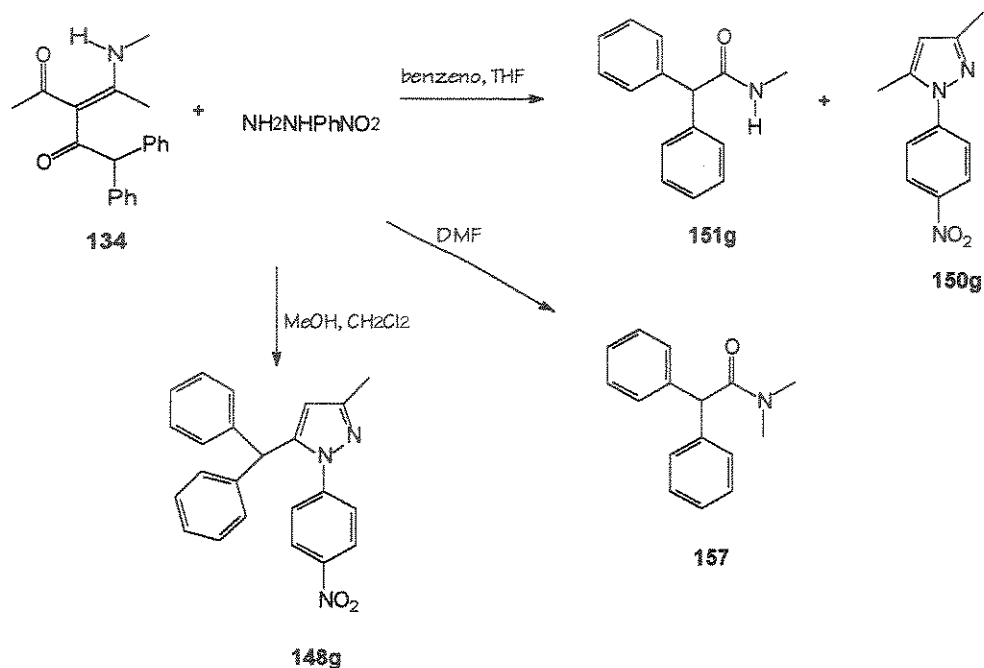
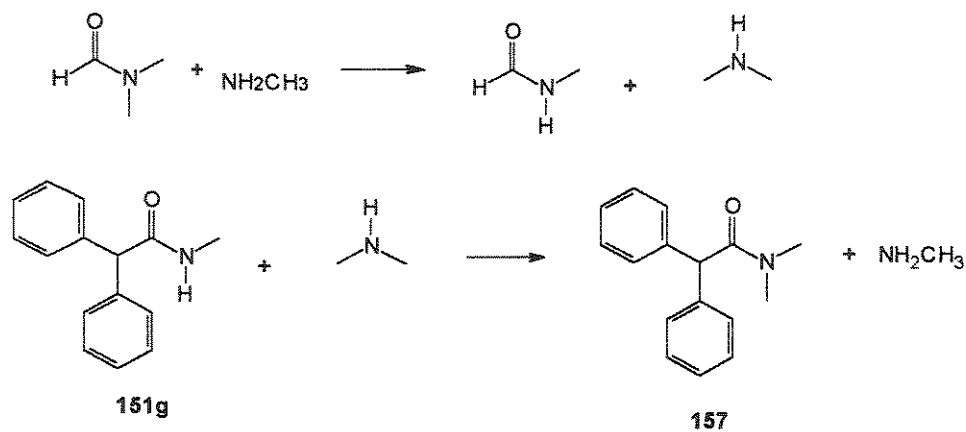


Figura 91: Compostos **148g** , **150g**, **151g** e **157**

Sugerimos que este composto **157** seja formado através de uma reação de transaminação entre a acetamida **151g** com a dimetilamina, formada "in situ" através da reação da N,N-dimetilformamida com a metilamina, como é mostrado no esquema 8.



Esquema 8: Formação do composto **157**

Portanto, nas reações do composto 134 com a p-nitro-fenil-hidrazina usando tetraidrofurano, benzeno e dimetilformamida como solventes, obtivemos, principalmente, a formação das acetamidas 151g e 157 (só com DMF), indicando, desta forma, que houve mais ataque nucleofílico da metilamina na carbonila ligada ao grupo CHR^1R^2 . Nestas mesmas reações, quando utilizamos diclorometano e metanol como solventes, obtivemos, principalmente, o pirazol 148g.

Também, neste caso, dependendo da posição do grupo p-nitro-fenila nos pirazóis desacetilados 148g-i, podemos ter um par de regioisômeros 148 g-i e 148 'g-i, como é mostrado na figura 92.

Regioisômeros tipo A - 148g-i

Regioisômeros tipo B - 148'g-i

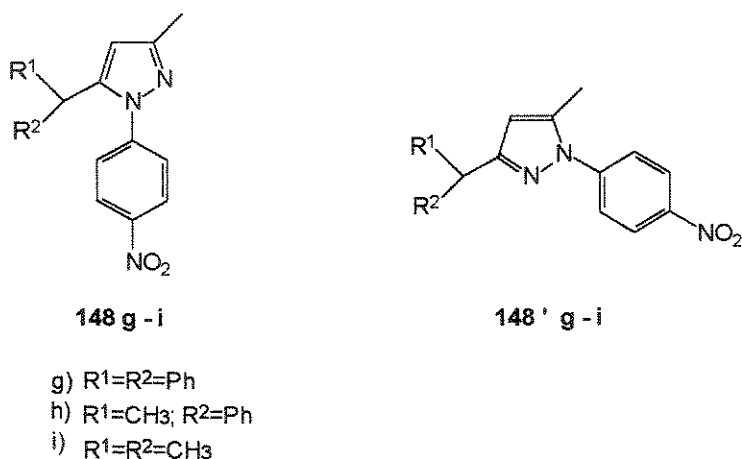


Figura 92: Pirazóis 148g-i e 148'g-i

Nas reações da cetoenaminona 136 com este nucleófilo obtivemos tanto o pirazol desacetilado 148i (regioisômero tipo A) quanto o pirazol desacetilado 148'i (regioisômero tipo B), sendo que o pirazol 148i é obtido em maior rendimento.

Como, por exemplo, na reação da cetoenaminona 136 com a p-nitro-nil-hidrazina usando benzeno como solvente, obtivemos o composto que supomos ser o 148i com 67% de rendimento, e o composto que supomos ser o 18'i com 11% de rendimento.

Na figura 93 são mostrados os espectros de massa dos pirazóis 148i e 18'i. O espectro do pirazol 148i apresenta um fragmento em $m/z=143$ (39%) correspondente à perda de acetonitrila do íon com $m/z=184$ (100%), como é mostrado na figura 94. O espectro do composto que supomos ser o 148'i não apresenta este fragmento.

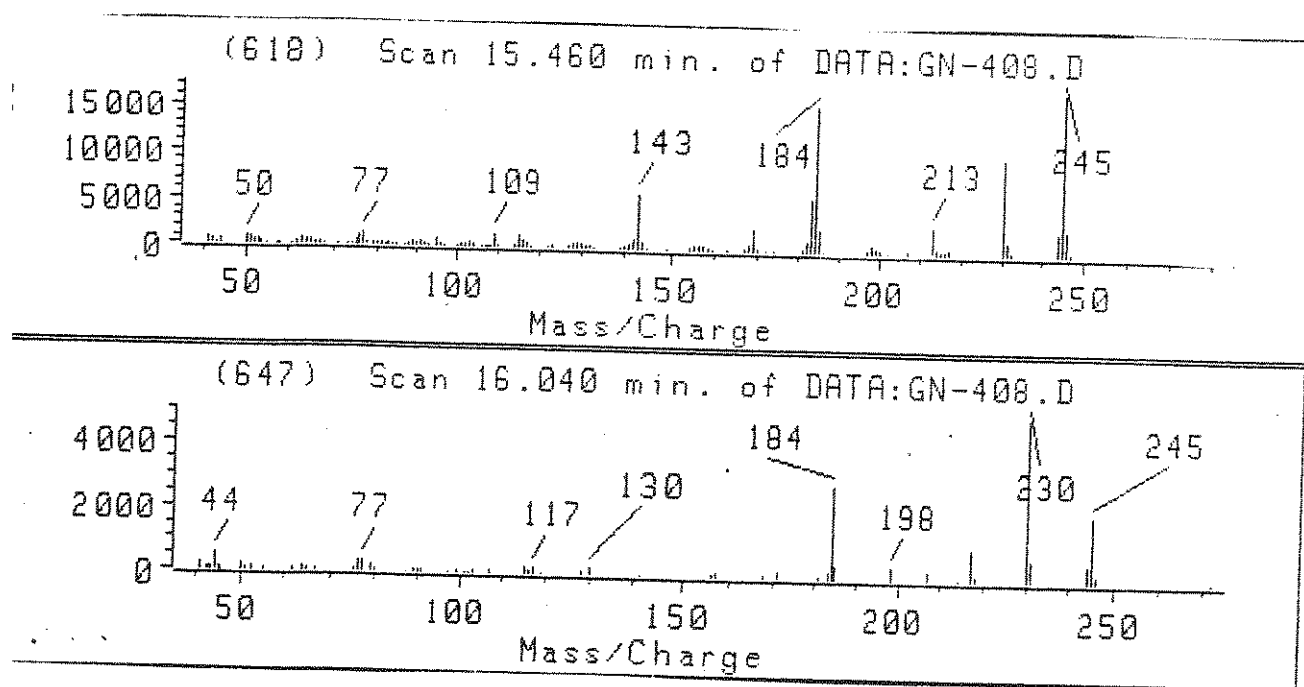


Figura 93: Espectros de massa dos compostos 148i e 148'i

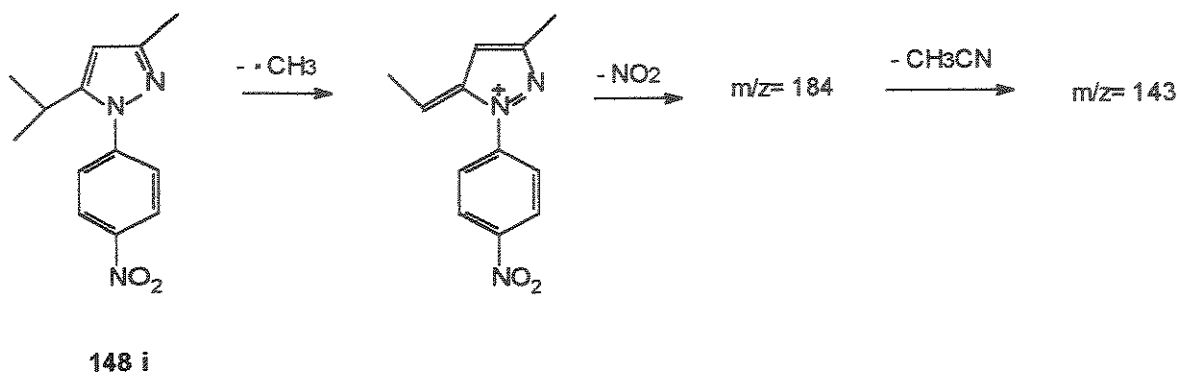


Figura 94: Interpretação do pico $m/z=143$ do espectro de massa do composto 148i

Os pirazóis **148g-i**, **150g** e **146i** foram isolados utilizando-se cromatografia de coluna e os dados obtidos de IV, RMN¹H e EM são apresentados na tabela 16.

**Tabela 16 : Espectros de RMN¹H, IV e EM dos pirazóis
148g-i, 150g e 146i**

Espectro de RMN¹H
(δ em ppm)

Pirazóis	R ¹	R ²	CH ₃	CH	Ph
148g	Ph	Ph	2,3 (3H,s)	5,4 (1H,s) 5,8(1H,s)	7,0-8,4(14H,m)
150g	---	---	2,3 (3H,s) 2,5 (3H,s)	6,1 (1H,s)	7,6-8,4(4H, AA'BB',8Hz)
148h	CH ₃	Ph	1,6 (3H, d,8Hz) 2,3 (3H,s)	4,2 (1H, q,8Hz) 6,2 (1H,s)	7,0-8,4(9H,m)
148i	CH ₃	CH 3	1,2 (6H,d,8Hz) 2,2 (3H,s)	3,2 (1H,m,8Hz) 6,0 (1H,s)	7,4-8,4(4H, AA'BB',7,9Hz)
146i	CH ₃	CH 3	1,2 (6H, d, 8Hz) 2,5(3H,s) 2,6 (3H,s)	3,2 (1H,m,8Hz)	7,6-8,4(4H, AA'BB', 7,9Hz)

Espectros de IV
(ν em cm⁻¹)

pirazóis	R ¹	R ²	NO ₂	C=O
148g	Ph	Ph	1338	--
150g	--	--	1336	--
148h	Ph	CH ₃	1339	--
148i	CH ₃	CH ₃	1343	--
146i	CH ₃	CH ₃	1341	1648

Espectros de massa
(em m/z)

pirazóis	R ¹	R ²	M+	M+ - CH ₃	M+ - Ph	M+ -CH ₃ -NO ₂
148g	Ph	Ph	369(100%)	--	292(18%)	--
148h	Ph	CH ₃	307(100%)	292(68%)	--	246(50%)
148i	CH ₃	CH ₃	245(100%)	230(36%)	--	184(58%)

pirazóis	R ¹	R ²	M+	M+ - 1
150g	--	--	217(100%)	216(60%)

pirazóis	R ¹	R ²	M+	M+ - CHR ¹ R ²	M+ -CH(CH ₃) ₂ -NO ₂
146i	CH3	CH3	287(3%)	244(100%)	198(39%)
	R ¹	R ²	M+	M+ - CH ₃	M+ - CH ₃ - NO ₂
149i	CH3	CH3	287(24%)	272(100%)	226(38%)

4.4 - REAÇÕES DAS α -ACIL-ENAMINOCETONAS 134, 135, 136 COM O HIDRATO DE HIDRAZINA

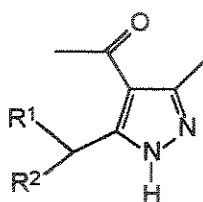
4.4.1 - Condições de reação

As reações das α -acil-enaminocetonas **134**, **135** e **136** com o hidrato de hidrazina foram realizados nos cinco solventes já mencionados anteriormente, em uma proporção de 1 da α -acil-enaminocetona para 4 do hidrato de hidrazina.

O tempo de reação foi determinado pelo acompanhamento da reação utilizando-se CG/EM, e verificou-se que estas reações ocorrem à temperatura ambiente, com a mistura reacional permanecendo em repouso durante 1 dia.

4.4.2 - Produtos obtidos

Nas reações destes compostos com o hidrato de hidrazina obtivemos, principalmente, os pirazóis **149j-m** (figura 95), os quais são provenientes do ataque do nucleófilo no carbono β e na carbonila ligada ao grupo CHR^1R^2 .

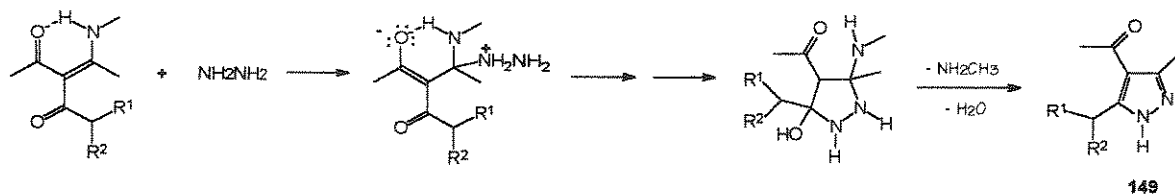


149 j - m

- j) $R^1=R^2=Ph$
- l) $R^1=Ph$; $R^2=CH_3$
- m) $R^1=R^2=CH_3$

Figura 95: Pirazóis 149j-m

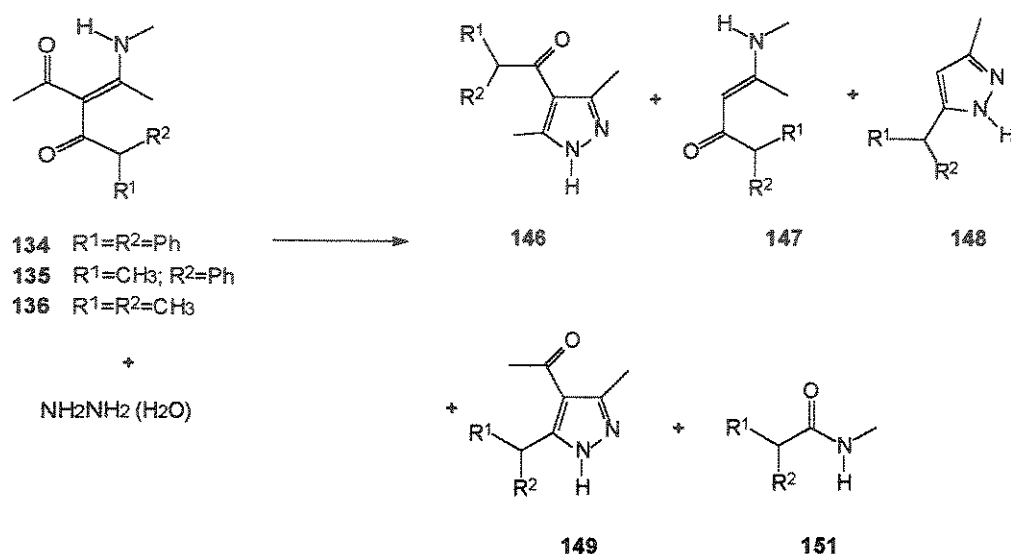
Portanto, os resultados obtidos com as reações destes compostos com o hidrato de hidrazina, mostraram que, ao contrário dos outros nucleófilos utilizados, a carbonila não conjugada ligada ao grupo CHR^1R^2 reage preferencialmente. Para explicar estes resultados podemos supor que o ataque inicial do nucleófilo ocorre no carbono β , pois ele possui o maior coeficiente no 1ºLUMO, sendo seguido imediatamente pelo ataque do outro nitrogênio do hidrato de hidrazina na carbonila ligada ao grupo (CHR^1R^2) . Supomos que isto ocorre devido ao alto poder nucleofílico dos dois nitrogênios, que tornam os dois ataques praticamente simultâneos. Depois disso, temos a aromatização pela perda de amina e água, como mostrado no esquema 9.



Esquema 9 : Mecanismo proposto para a formação dos pirazóis 149j-m.

Os rendimentos obtidos nas reações destes compostos com o hidrato de hidrazina, os quais foram obtidos utilizando-se a integração dos picos obtidos nos cromatogramas, são mostrados na tabela 17.

Tabela 17 : Rendimentos obtidos através da integração dos cromatogramas obtidos com as reações das cetoenaminonas 134, 135 e 136 com o hidrato de hidrazina



Enaminon a	Solv.	Pir.	146	147	148	149	151
134	Bz	j	25%	11%	8%	35%	13%
135	Bz	l	8%	27%	10%	46%	4%
136	Bz	m	7%	30%	24%	38%	-
134	CH ₂ Cl ₂	j	21%	9%	13%	45%	8%
135	CH ₂ Cl ₂	l	3%	27%	3%	33%	13%
136	CH ₂ Cl ₂	m	13%	5%	13%	64%	-
134	THF	j	14%	-	-	73%	7%
135	THF	l	8%	13%	-	59%	14%
136	THF	m	16%	-	17%	67%	-
134	MeOH	j	68%	6%	10%	-	8%
135	MeOH	l	49%	-	37%	8%	-
136	MeOH	m	30%	-	34%	36%	-
134	DMF	j	33%	-	-	50%	17%
135	DMF	l	16%	-	-	75%	9%
136	DMF	m	19%	-	-	81%	-

Analisando os resultados obtidos com os cromatogramas, utilizando-se CG/EM (tabela 17), pudemos constatar que em tetraidrofurano e dimetilformamida, obtivemos os pirazóis 149j-m em bons rendimentos. Nestes solventes houve pouca desacetilação, isto é, obtivemos apenas os produtos desacetilados 147l e 148m em baixos rendimentos, quando usamos tetraidrofurano como solvente.

Portanto, comparando estes resultados com os obtidos anteriormente para os outros nucleófilos, mais uma vez, podemos supor que o tetraidrofurano e a dimetilformamida tornam o nitrogênio da hidrazina mais nucleofílico, favorecendo o ataque na carbonila mais impedida, ligada ao grupo CHR^1R^2 . Aumentando a nucleofilicidade do nitrogênio, estes solventes também favorecem o ataque da hidrazina, desfavorecendo, desta forma, o ataque nucleofílico da metilamina, e isto consequentemente desfavorece a formação dos produtos desacetilados 147 e 148.

Ao utilizarmos benzeno e diclorometano como solventes, constatamos que houve um aumento de rendimento dos produtos desacetilados 147 e 148, sendo que, de um modo geral, as enaminonas desacetiladas 147 estão numa concentração maior quando utilizamos benzeno como solvente.

Novamente, comparando estes resultados com os já obtidos anteriormente, podemos supor que, de um modo geral, estes solventes diminuem a nucleofilicidade do nitrogênio da hidrazina, fazendo com que haja um aumento de rendimento dos produtos desacetilados 147 e 148, devido ao ataque nucleofílico da metilamina na carbonila ligada ao grupo CH_3 .

Ao utilizarmos metanol como solvente, observamos que, de um modo geral, os pirazóis formados preferencialmente foram os pirazóis 146j-l, os quais são provenientes do ataque do 2º nitrogênio do hidrato de hidrazina na carbonila ligada ao grupo CH_3 . Também obtivemos os pirazóis 148l e 148m em rendimento razoáveis, portanto em metanol também ocorre a desacetilação das

enaminonas, as quais reagiram com o hidrato de hidrazina, formando os pirazóis desacetilados.

Comparando com os resultados já obtidos anteriormente, podemos supor que o metanol diminui a nucleofilicidade do nitrogênio do hidrato de hidrazina via ligação de hidrogênio, permitindo, dessa forma, que ocorra uma rotação (carbono sp^3), no intermediário 152, formado quando o hidrato de hidrazina se liga ao carbono β , tornando possível que o ataque do outro nitrogênio ocorra na carbonila menos impedida ligada ao grupo CH_3 . Novamente, também podemos supor que a diminuição da nucleofilicidade do hidrato de hidrazina, favorece o ataque da metilamina na carbonila ligada ao grupo CH_3 , favorecendo, desta forma, a formação dos pirazóis desacetilados 148, quando usamos metanol como solvente.

Quando fizemos a reação da cetoenaminona 134 com o hidrato de hidrazina, usando metanol como solvente, obtivemos o pirazol 146j, com 68% de rendimento. Achemos que isso ocorre porque a cetoenaminona 134 possui um hidrogênio ácido ligado ao grupo $COCH(Ph)_2$ e, sendo assim, para este composto teremos um equilíbrio ceto-enólico (figura 96). Portanto, para explicar a formação do pirazol 146j, sugerimos que o metanol deve favorecer a forma enólica no composto 134, a qual deve ser estabilizada através de pontes de hidrogênio intermoleculares com o solvente e, sendo assim, a carbonila ligada ao grupo CH_3 torna-se mais eletrofílica do que a carbonila ligada ao grupo CHR^1R^2 , e desta forma neste solvente a carbonila ligada ao grupo CH_3 é atacada preferencialmente pelo nucleófilo.

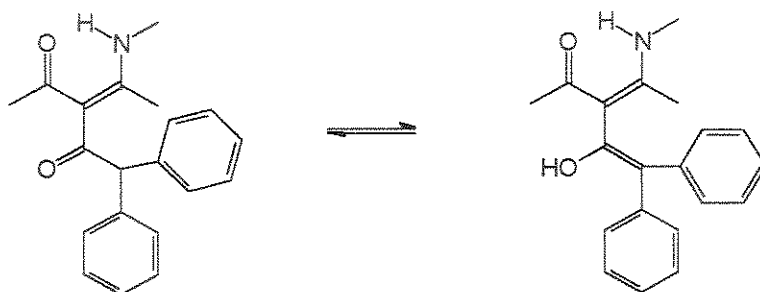


Figura 96: Equilíbrio ceto-enólico

Nestas reações os pirazóis 146j-m e 149j-m foram isolados por cromatografia de coluna e os dados obtidos de RMN¹H, IV e EM são apresentados na tabela 18.

Todos os pirazóis obtidos nestas reações das cetoenaminonas 134 , 135 e 136 com as hidrazinas são inéditos, exceto os pirazóis 150d-f e 150g-i.

Através da análise dos cromatogramas obtidos (cromatogramas 1 a 60) pode-se constatar que, além dos compostos 146, 147, 148, 148', 149, 149', 150 e 151, também obtivemos outros compostos, porém eles não puderam ser identificados.

**Tabela 18 : Espectros de RMN¹H, IV e EM dos
compostos 146j-m e 149j-m.**

Espectros de RMN¹H
(δ em ppm)

pirazóis	R ¹	R ²	CH ₃	CH	Ph
146j	Ph	Ph	2,4 (6H,s)	5,6 (1H,s)	7,2 (10H,s)
146l	Ph	CH ₃	1,5 (3H,d,8Hz) 2,5 (6H,s)	4,3 (1H,q,8Hz)	7,2 - 7,4 (5H,m)
146m	CH ₃	CH ₃	1,2 (6H,d,8Hz) 2,5 (6H,s)	3,2 (1H,m,8Hz)	----
149j	Ph	Ph	2,3 (3H,s) 2,5 (3H,s)	6,2 (1H,s)	7,0 - 7,4 (10H,m)
149l	Ph	CH ₃	1,6 (3H,d,8Hz) 2,3 (3H,s) 2,5 (3H,s)	4,8 (1H,q,8Hz)	7,2 (5H,s)
149m	CH ₃	CH ₃	1,3 (6H,d,8Hz) 2,4 (3H,s) 2,45(3H,s)	3,6 (1H,m,8Hz)	----

Espectros de IV
(ν em cm⁻¹)

pirazóis	R ¹	R ²	NH	C=O
146j	Ph	Ph	3193	1654
146l	Ph	CH ₃	3190	1654
146m	CH ₃	CH ₃	3200	1654
149j	Ph	Ph	3221	1655
149l	Ph	CH ₃	3170	1628
149m	CH ₃	CH ₃	3187	1660

Espectros de massa
(em m/z)

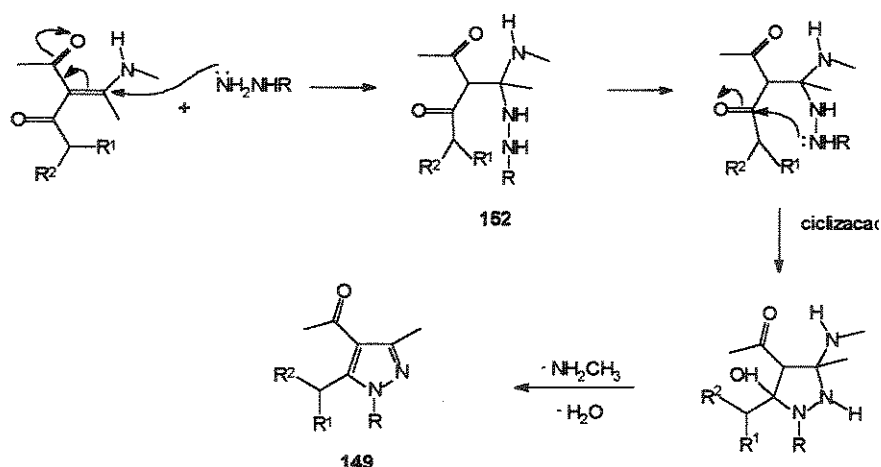
pirazóis	R ¹	R ²	M+	M+ - CHR ¹ R ²
146j	Ph	Ph	290 (1%)	123 (100%)
146l	Ph	CH3	228 (3%)	123 (100%)
146m	CH3	CH3	166 (1%)	123 (100%)

pirazóis	R ¹	R ²	M+	M+ - CH ³
149j	Ph	Ph	290 (100%)	275 (45%)
149l	Ph	CH ₃	228 (100%)	213 (60%)
149m	CH ₃	CH ₃	166 (32%)	151 (100%)

4.5 - MECANISMO PROPOSTO PARA AS REAÇÕES DAS α -ACIL-ENAMINOCETONAS 134, 135 E 136 COM AS HIDRAZINAS.

O mecanismo desta reação é complexo, pois envolve vários equilíbrios. Pelos resultados obtidos, podemos supor que o solvente utilizado na reação pode deslocar o equilíbrio numa determinada direção, e desta forma favorecer mais a formação de um dos produtos obtidos. Algumas possibilidades para explicar a formação dos produtos são apresentados nos esquemas 9 a 18. Supomos que todos os processos estejam ocorrendo quase simultaneamente, porém nos esquemas seguintes apresentamos cada um deles separadamente, para que cada um deles possa ser visualizado.

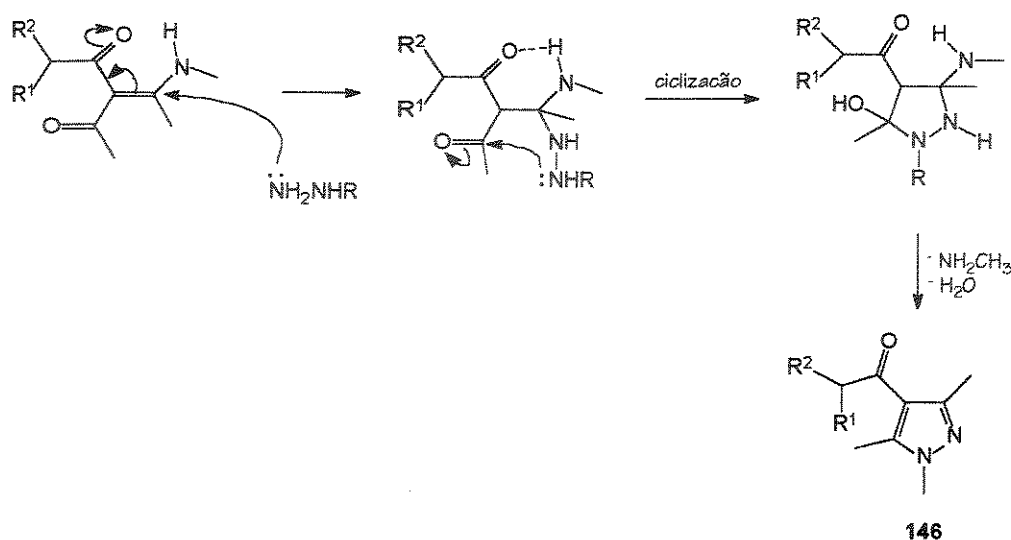
Os regioisômeros 149 formados em maior rendimento mostram que o ataque inicial do nitrogênio não substituído da hidrazina no carbono β da enaminona é mais favorecido. Constatamos a formação significativa do pirazol 149 somente com hidrato de hidrazina e metil-hidrazina. Isto sugere que o ataque do segundo nitrogênio ocorre quase simultaneamente sobre a carbonila ligada ao grupo CHR^1R^2 , como é mostrado no esquema 10.



Esquema 10: Mecanismo proposto para a formação dos pirazóis 149.

Se o ataque inicial do nitrogênio não-substituído da hidrazina ocorrer na carbonila ligada ao grupo CHR^1R^2 ou se o nitrogênio substituído atacar inicialmente o carbono β , teremos a formação dos pirazóis 149'. Pelos resultados obtidos, estes caminhos são pouco favorecidos.

Podemos supor que os pirazóis 146 são formados pelo ataque inicial do nitrogênio não substituído da hidrazina no carbono β da cetoenaminona, e que a seguir ocorre o ataque do nitrogênio substituído da hidrazina sobre a carbonila ligada ao grupo CH_3 , como é mostrado no esquema 11.



Esquema 11 : Mecanismo proposto para a formação dos pirazóis 146.

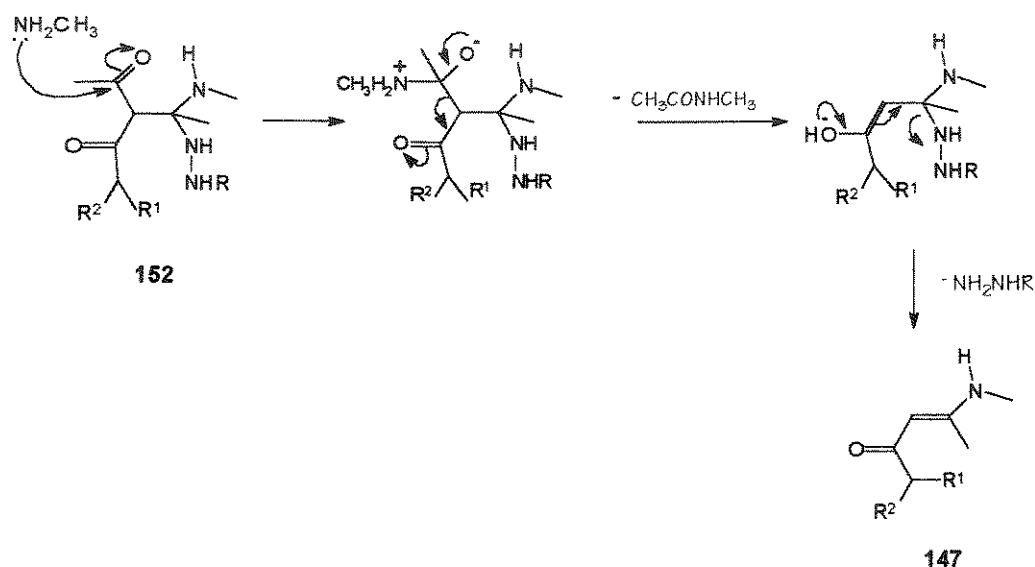
Através dos resultados obtidos, podemos constatar que a desacetilação das cetoenaminonas está sendo favorecida pela diminuição da nucleofilicidade do N-substituído da hidrazina. Podemos, também, constatar que a metilamina liberada na reação será um nucleófilo que irá competir com o N-substituído da hidrazina pelas duas carbonilas da cetoenaminona, pois o ataque nucleofílico pode ocorrer nestes dois sítios deficientes em elétrons.

Quando a hidrazina ataca o carbono β , temos a formação do intermediário 152, se o N-substituído da hidrazina, que promovera o ataque em

uma das carbonilas não for nucleofílico o suficiente para que ocorra um fechamento rápido do anel, poderemos ter o ataque da metilamina na carbonila ligada ao grupo CH_3 , através do qual poderá haver a formação das enaminonas desacetiladas **147**, as quais reagem com as hidrazinas para formar os pirazóis desacetilados **148** e **148'**.

Podemos supor, então, que a perda do grupo COCH_3 pode ocorrer de várias maneiras.

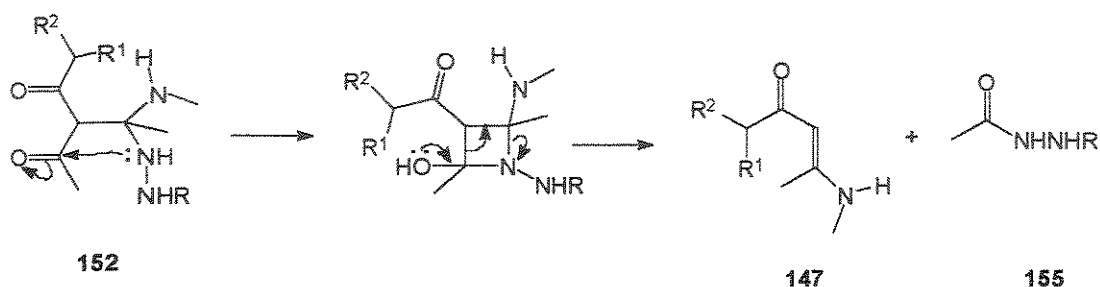
Uma delas seria pelo ataque intermolecular da metilamina liberada na reação na carbonila ligada ao grupo CH_3 do intermediário **152**, como é mostrado no esquema 12. Este mecanismo explica a formação das enaminonas desacetiladas **147**, cuja formação pode ser constatada através dos cromatogramas obtidos.



Esquema 12 : Mecanismo proposto para explicar a formação das enaminonas desacetiladas 147.

Se, no intermediário **152** formado durante a reação, o segundo nitrogênio da hidrazina for muito pouco nucleofílico, tal como ocorre com a *p*-nitro-fenil-hidrazina e fenil-hidrazina, o nitrogênio ligado ao carbono β pode

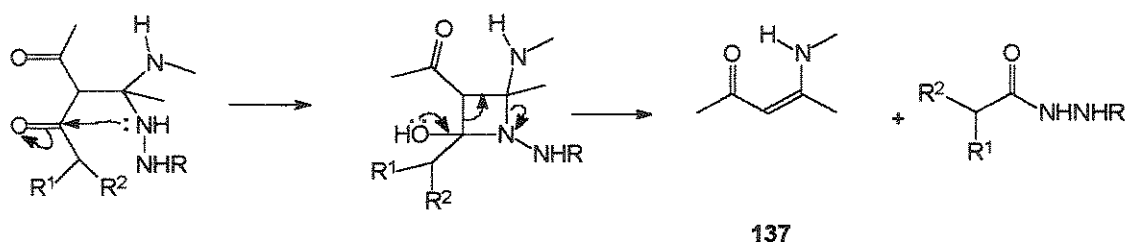
atacar a carbonila ligada ao grupo CH_3 e, desta forma, através do ataque intramolecular da hidrazina na carbonila ligada ao grupo CH_3 do intermediário **152**, também teremos a formação da enaminona desacetilada **147**, como é mostrado no esquema 13.



Esquema 13: Outro mecanismo proposto para explicar a formação da enaminona desacetilada **147**.

A formação do composto **155** ($\text{R}=\text{Ph}$) também foi constatada através dos cromatogramas obtidos por CG / EM.

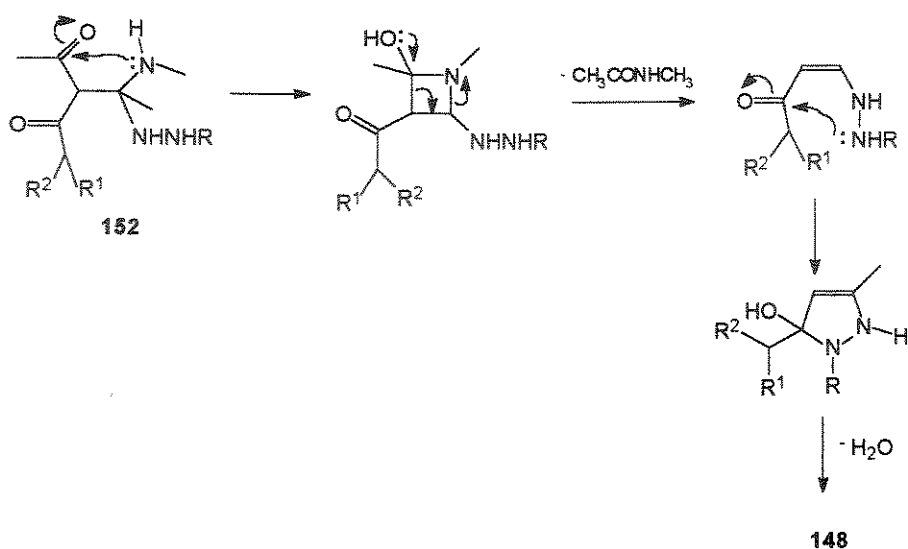
O nitrogênio ligado ao carbono β da enaminona pode, também, atacar intramolecularmente a carbonila ligada ao grupo CHR^1R^2 , através do qual teremos a formação da enaminona **137** "in situ", como é mostrado no esquema 14, a qual pode reagir com a hidrazina para formar os pirazóis **150**.



Esquema 14 : Ataque intramolecular da hidrazina na carbonila ligada ao grupo CHR^1R^2 .

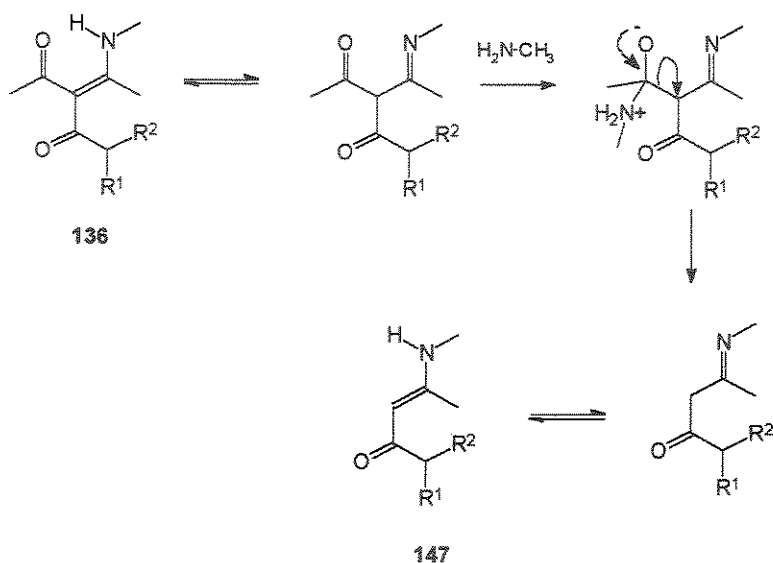
Embora a formação das enaminonas desacetiladas 147, tenha sido constatada através dos cromatogramas obtidos, temos também que considerar que existe a possibilidade dos pirazóis 148 serem formados sem que ocorra primeiro a formação das enaminonas desacetiladas 147.

Podemos supor que os pirazóis 148 também podem ser formados através do ataque intramolecular da metilamina na carbonila ligada ao grupo CH_3 do intermediário 152, como é mostrado no esquema 15.



Esquema 15: Mecanismo proposto para explicar a formação dos pirazóis 148.

Como pode ser constatado, através da reação da cetoenaminona 136 com a metilamina, a enaminona desacetilada 147 pode também ser formada através do ataque da metilamina liberada na reação na carbonila ligada ao grupo CH_3 das cetoenaminonas, como é mostrado no esquema 16.

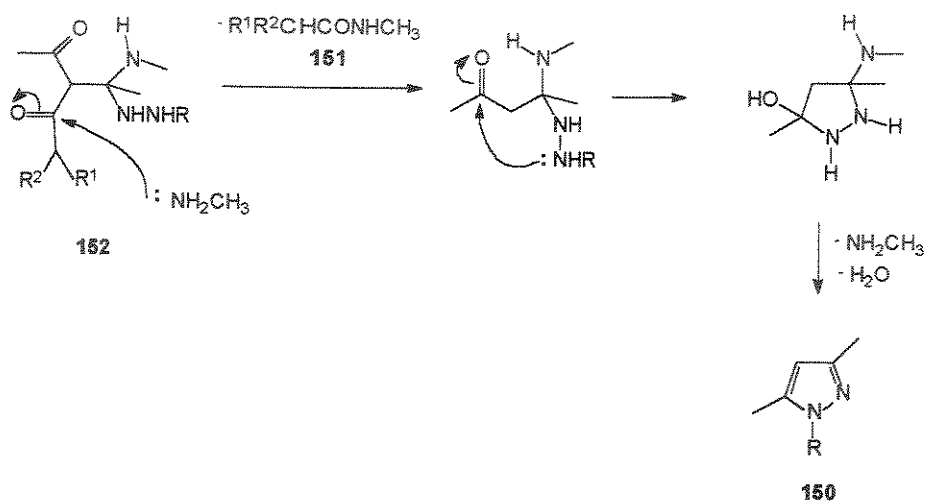


Esquema 16 : Desacetilação das cetoenaminonas.

Com a diminuição da nucleofilidade do N-substituído da hidrazina, a metilamina liberada na reação pode também atacar a carbonila ligada ao grupo CHR^1R^2 , o que leva à formação das acetamidas 151 e dos pirazóis 150.

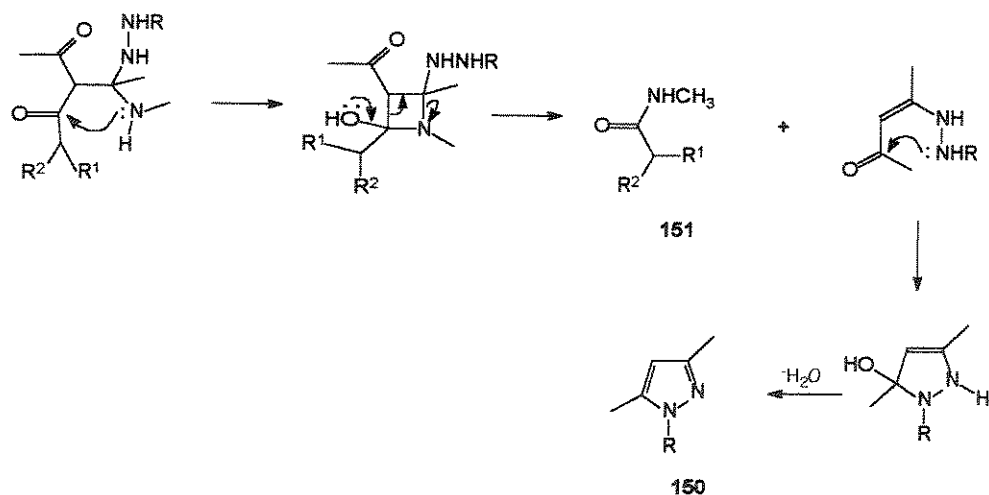
Novamente, podemos supor que o ataque da metilamina no grupo COCHR^1R^2 pode ocorrer de formas diferentes.

Uma delas seria através do ataque intermolecular da metilamina liberada na reação na carbonila ligada ao grupo CHR^1R^2 do intermediário 152, como é mostrado no esquema 17.



Esquema 17 : Mecanismo proposto para explicar a formação da acetamida 151 e do pirazol 150.

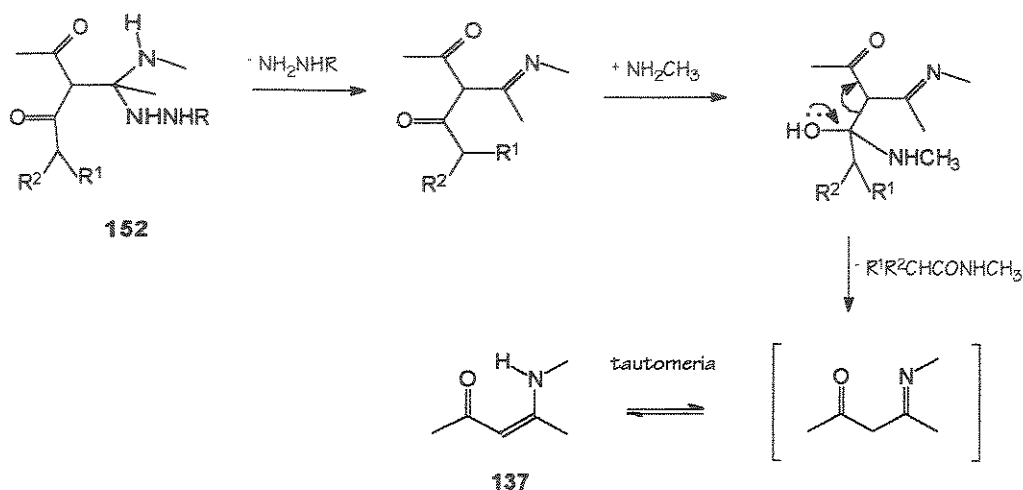
Outra possibilidade que poderia explicar a formação da acetamida 151 e do pirazol 150 seria através do ataque intramolecular da 18.



Esquema 18 : Outro mecanismo proposto para explicar a formação da acetamida 151 e do pirazol 150.

No entanto, em alguns cromatogramas, nós detectamos a formação da enaminona 137, a qual nos supomos que possa ser regenerada "in situ", como é

mostrado no esquema 19, através de um ataque intermolecular da metilamina na carbonila ligada ao grupo CHR^1R^2 .



Esquema 19 : Mecanismo proposto para explicar a regeneração "in situ" da enaminona 137.

4.6 - UTILIZAÇÃO DA QUIMIOMETRIA NA ANÁLISE DOS RESULTADOS OBTIDOS

Algumas das colocações já discutidas anteriormente nestas reações das α -acil-enaminocetonas com as hidrazinas foram conseguidas através da análise quimiométrica, pois como pode ser constatado através das tabelas 11, 13, 15 e 17, os resultados que nós obtivemos fazendo estas reações em 5 solventes diferentes são muito complexos, o que sugere uma abordagem multivariada, porque achamos que a quimiometria poderia nos ajudar a obter as informações químicas contidas nesta série de dados, a partir da análise multivariada.

Sendo assim, para fazermos um estudo quimiométrico destes dados, usamos a Análise de Componentes Principais (ACP). Este método gera novas

variáveis que são combinações lineares das originais, de forma que a primeira nova variável (CP1) contém a maior variância dos dados pois, quanto maior a variância, mais se explica a separação dos dados, e assim sucessivamente, até um ponto onde as últimas variáveis têm variâncias que são zero ou próximas de zero. Desta forma, a ACP procura a mais simples estrutura linear dentro de uma dada série de dados multidimensionais. Mais informações sobre este assunto estão contidas no Capítulo 10.

Os dados a serem analisados usando-se a Análise de Componentes Principais, devem ser colocados numa matriz de dados. Portanto, nós montamos nossa matriz de dados, colocando nas linhas os resultados que estão contidos nas tabelas 11, 13, 15 e 17, mais os resultados obtidos com as reações que foram feitas em duplicata, só que cada série de dados com os resultados obtidos nas reações das enaminocetonas 134, 135 e 136 com a metil-hidrazina (MeH), fenil-hidrazina (PhH), p-nitro-fenil-hidrazina (p-nitro) e hidrato de hidrazina (HH), foi colocada na matriz de dados de acordo com o solvente utilizado na reação, pois dividimos os solventes utilizados em categorias, pois uma categoria é um grupo designado de amostras.

Portanto, montamos nossa matriz de dados colocando o benzeno como categoria 1, o diclorometano como categoria 2, o tetraidrofurano como categoria 3, o metanol como categoria 4 e a dimetilformamida como categoria 5, pois nas tabelas já mencionadas anteriormente, os resultados obtidos para cada reação foram colocados nesta mesma ordem, de acordo com a polaridade do solvente, indo do solvente de menor polaridade para o mais polar. Nossa matriz de dados com 94 linhas está no Capítulo 10.

O método de ACP requer que todos os dados contidos na matriz de dados estejam na mesma unidade. Se eles não estiverem na mesma unidade, eles terão de ser escalonados.

O escalonamento dos dados é feito para possibilitar as comparações na mesma escala. No nosso caso, não foi necessário fazer o auto-escalonamento dos dados, pois todos os valores nesta tabela têm a mesma unidade. Os dados para cada amostra são os rendimentos obtidos em frações para cada composto.

4.6.1 - Cálculos

Utilizamos o programa Arthur/Unicamp (adaptação do programa Arthur/75 de computadores "Mainframe" para microcomputadores)⁽⁶⁷⁾. Os seguintes subprogramas do programa Arthur foram utilizados:

Karlov - Faz o cálculo de componentes principais.

Varvar - É usado para fazer gráficos em duas dimensões, usando a impressora.

Os objetos do conjunto de treinamento foram as 94 reações colocadas na matriz de dados.

4.6.2 - Resultados e Discussão

A primeira componente principal explica um máximo (possível em uma dimensão) da variância contida nos dados.

A segunda componente principal não é correlacionada com a primeira e explica a segunda maior variância nos dados. As duas juntas explicam 80,5% da variância total dos dados, isto é, explicam 80,5% da separação dos dados em grupos. Por isso só serão usadas as duas primeiras componentes principais para analisar as reações das cetoenaminonas 134, 135 e 136 com as hidrazinas.

Os resultados de ACP obtidos com nossa matriz de dados mostram que a maior variância dos dados ocorre entre a primeira componente principal (CP1) com 50.5% de variância, e a segunda componente principal (CP2) com 30.0% de variância.

O cálculo das componentes principais é mostrado na tabela 19.

Tabela 19 : Componentes Principais.

				[146]	[147]	[148]	[148*]	[149]	[149*]	[150]	[151]
CP1	8.327E+00	50.0	50.5	5.570E-01	4.584E-02	-7.041E-01	-1.485E-02	4.164E-01	-3.835E-03	-1.353E-01	-6.334E-01
CP2	4.955E+00	30.0	80.5	6.720E-01	1.212E-01	0.534E-02	8.212E-03	-7.232E-01	7.510E-05	5.443E-02	-1.631E-01
CP3	2.113E+00	12.8	93.3	3.697E-01	-8.871E-02	5.848E-01	1.915E-02	4.198E-01	4.172E-03	-2.586E-01	-5.196E-01
CP4	6.096E-01	3.7	97.0	-9.416E-02	8.179E-01	-1.067E-01	1.314E-02	-2.542E-01	-5.971E-04	-3.370E-01	-3.639E-01
CP5	2.545E-01	1.5	98.6	2.995E-01	5.191E-01	3.736E-01	-5.959E-02	2.346E-01	-3.015E-03	1.902E-01	6.376E-01
CP6	2.068E-01	1.3	99.8	-5.052E-02	-1.876E-01	6.369E-02	9.259E-02	-8.201E-02	-1.854E-05	-8.673E-01	4.366E-01
CP7	2.461E-02	0.1	100.0	1.924E-02	4.125E-02	-4.668E-03	9.935E-01	2.956E-02	-3.856E-03	9.917E-02	1.250E-01
CP8	2.009E-03	0.0	100.0	2.708E-03	-2.394E-03	-1.313E-03	-3.638E-03	2.735E-03	-1.000E+00	-2.340E-03	-3.930E-01

Para cada uma das componentes principais 1 e 2 (CP1 e CP2) foram utilizadas apenas as variáveis mais significativas na análise dos resultados obtidos através do cálculo das componentes principais, ou seja, foram utilizadas as variáveis que possuem os maiores pesos para cada componente principal.

Por exemplo, analisando a componente principal 1 (CP1) (tabela 19), a qual possui 50,5% da variância na série de dados, constatamos que as variáveis [146], [148] e [149] são as variáveis que possuem maior peso, portanto a primeira componente principal será dada por:

$$CP1 \approx 0,557 [146] - 0,704 [148] + 0,416 [149]$$

Através dos sinais obtidos para estas variáveis na primeira componente principal, constatamos que as variáveis [146] e [149] possuem o mesmo sinal, o que indica que elas estão correlacionadas entre si na primeira componente principal. A primeira componente principal também nos mostra que as variáveis [146] e [149] estão

negativamente correlacionadas com a variável [148], pois possuem sinais contrários. Este resultado nos mostra que a primeira componente principal (CP1) separa os pirazóis [146] que são provenientes do ataque nucleofílico na carbonila ligada ao grupo CH_3 , e os pirazóis [149], que são provenientes do ataque nucleofílico na carbonila ligada ao grupo CHR^1R^2 , dos pirazóis desacetilados [148] os quais são obtidos com a perda de COCH_3 . Isto nos indica que a CP1 está sendo influenciada pela perda do grupo CH_3CO , pois ela separa os pirazóis desacetilados dos outros pirazóis.

Podemos constatar também que, com 30,0% da variância na série de dados, a componente principal 2 (CP2) é compreendida, predominantemente, dos compostos [146] e [149].

$$\text{CP2} \approx 0,672 [146] - 0,723 [149]$$

Na segunda componente principal, as variáveis [146] e [149] possuem sinais contrários, indicando que, na segunda componente principal estas duas variáveis estão negativamente correlacionadas. Estes resultados nos mostram que a segunda componente principal separa os pirazóis [146] provenientes do ataque nucleofílico na carbonila ligada ao grupo CH_3 , dos pirazóis [149] provenientes do ataque nucleofílico na carbonila ligada ao grupo CHR^1R^2 . Isto nos mostra que a segunda componente principal está sendo influenciada pela competição que existe entre as duas carbonilas, pois elas separa os pirazóis [146] dos pirazóis [149].

Sendo assim, os gráficos das duas primeiras componentes principais (CP1 x CP2, figura 97) mostram que as reações estão divididas em quatro grupos, e que esta divisão foi feita de acordo com o rendimento obtido para os compostos [146], [148] e [149]. No Grupo I (pg.123) temos os números das reações onde obtivemos, principalmente, os pirazóis [146]. No Grupo II (pg. 125) temos os números das reações onde obtivemos uma mistura dos pirazóis [146] e [148], sendo que, na maioria dos casos, os rendimentos dos pirazóis [148] são maiores. No Grupo III (pg. 126) temos os números das reações

onde obtivemos, principalmente, os pirazóis [148] e, no Grupo IV (pg.128) temos os números das reações onde obtivemos, principalmente, os pirazóis [149].

Portanto: Grupo I = [146], reação na carbonila ligada ao grupo CH_3 ; Grupo II = [146] + [148]; Grupo III = [148], pirazóis desacetilados, formados com a perda do grupo CH_3CO e Grupo IV = [149], reação na carbonila ligada ao grupo CHR^1R^2 .

Os gráficos bidimensionais entre as componentes principais foram gerados com a finalidade de verificar se as reações poderiam ser separadas pelos solventes, através de suas respectivas categorias, usando-se apenas duas componentes principais e, desta forma, verificar quais são as variáveis mais importantes na discriminação das reações (figura 98).

Ao analisarmos os gráficos das duas primeiras componentes principais, obtidos usando-se o número da categoria do solvente, constatamos que as reações não foram divididas por categorias, elas foram divididas de acordo com o rendimento dos compostos [146], [148] e [149] em cada solvente e hidrazina utilizados. Constatamos que o solvente que possui a categoria 4, que no nosso caso é o metanol, aparece apenas uma vez no grupo IV, o que indica que esse solvente, ao contrário dos outros, direciona o ataque nucleofílico para apenas uma das carbonilas que, neste caso, é a carbonila ligada ao grupo CH_3 . Este gráfico é mostrado na figura 98.

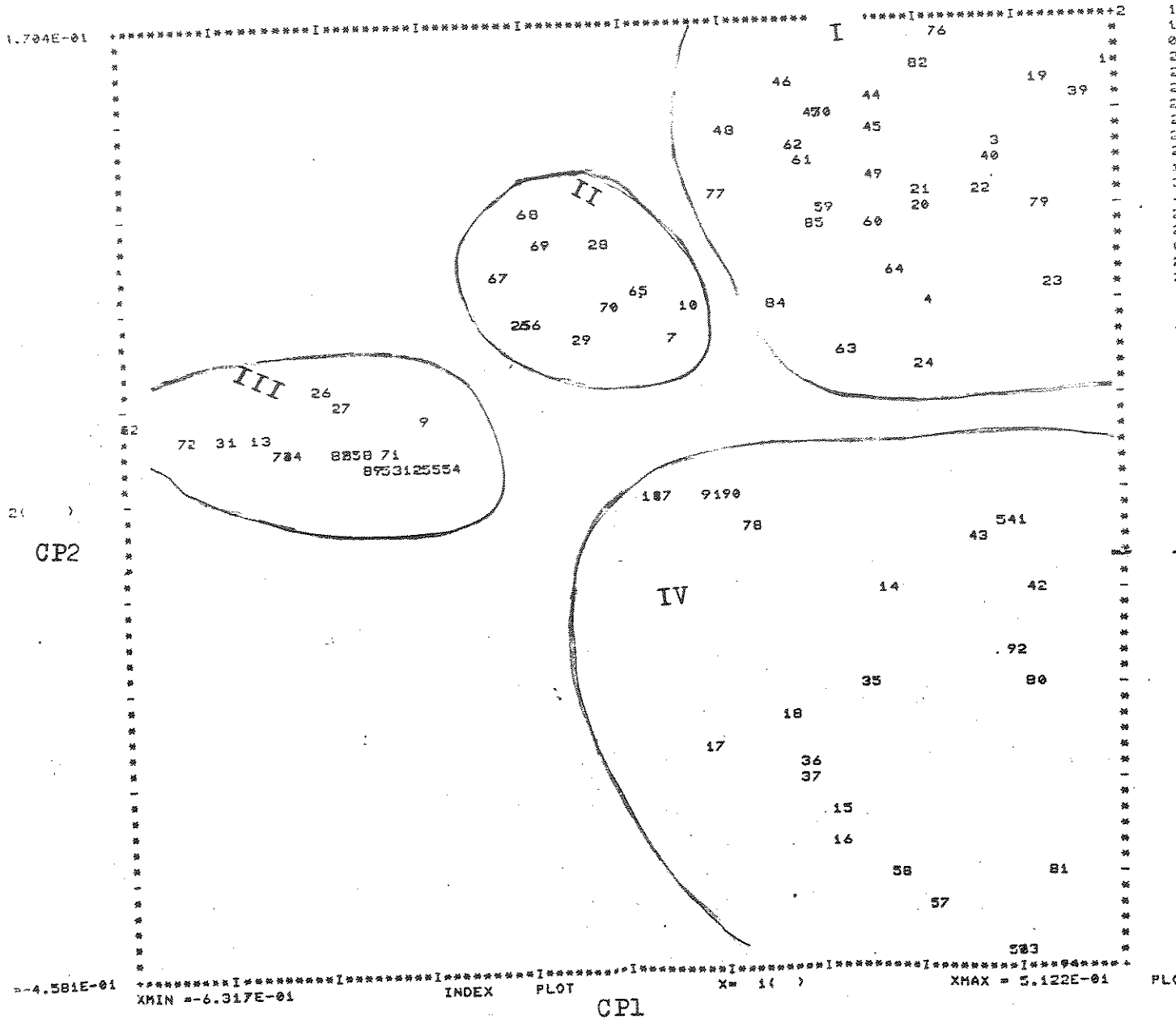


Figura 97 : Gráfico traçado com as duas componentes principais (CP1 e CP2), mostrando o número das reações.

ataque nucleofílico na carbonila ligada ao grupo CH₃. Neste grupo temos 32 elementos, o que nos indica que a carbonila ligada ao grupo CH₃ reage preferencialmente, pois este é o maior grupo.

Grupo I

número	reação	solvente	rendimentos		
48	135+PhH	THF	[146]=0,50	[148]=0,29	
46	135+PhH	THF	[146]=0,57	[148]=0,25	
47	135+PhH	THF	[146]=0,54	[148]=0,19	
49	136+PhH	THF	[146]=0,54	[148]=0,15	
50	136+PhH	THF	[146]=0,54	[148]=0,18	
85	136+PhH	DMF	[146]=0,38		
84	135+PhH	DMF	[146]=0,28		
44	134+PhH	THF	[146]=0,56		
45	134+PhH	THF	[146]=0,52		
82	134+PhH	DMF	[146]=0,61		
83	135+PhH	DMF	[146]=0,28		
77	135+HH	MeOH	[146]=0,49	[148]=0,37	
76	134+HH	MeOH	[146]=0,68	[148]=0,10	
62	135+MeH	MeOH	[146]=0,54	[148]=0,25	
61	135+MeH	MeOH	[146]=0,52	[148]=0,23	
59	134+MeH	MeOH	[146]=0,42		
60	134+MeH	MeOH	[146]=0,41		
64	136+MeH	MeOH	[146]=0,45	[147]=0,20	
63	136+MeH	MeOH	[146]=0,35	[147]=0,20	
21	135+MeH	CH ₂ Cl ₂	[146]=0,60	[148]=0,16	[149]=0,15
20	135+MeH	CH ₂ Cl ₂	[146]=0,58	[148]=0,16	[149]=0,17
4	135+MeH	Benzeno	[146]=0,42		
24	136+MeH	CH ₂ Cl ₂	[146]=0,45	[148]=0,10	
3	135+MeH	Benzeno	[146]=0,60		
40	134+MeH	THF	[146]=0,59		
22	135+MeH	CH ₂ Cl ₂	[146]=0,57	[148]=0,15	
2	134+MeH	Benzeno	[146]=0,83	[149]=0,12	
1	134+MeH	Benzeno	[146]=0,78	[149]=0,14	
19	134+MeH	CH ₂ Cl ₂	[146]=0,70		
39	134+MeH	THF	[146]=0,73	[149]=0,14	
79	134+MeH	DMF	[146]=0,62		
23	136+MeH	CH ₂ Cl ₂	[146]=0,58	[149]=0,25	

Neste primeiro grupo (I) temos, principalmente, os resultados obtidos quando utilizamos metil-hidrazina e fenil-hidrazina como nucleófilos. Como já foi discutido anteriormente, nós obtivemos um rendimento maior de 146 nas reações das cetoenaminonas 134, 135 e 136 com metil-hidrazina quando utilizamos metanol, diclorometano e benzeno como solventes. Ao utilizarmos fenil-hidrazina como nucleófilo, obtivemos um rendimento maior de 146 quando utilizamos tetraidrofurano e dimetilformamida como solventes. Este grupo também inclui os resultados obtidos quando fizemos as reações das cetoenaminonas 134 e 135 com hidrato de hidrazina usando metanol como solvente, pois estes são os únicos casos, onde obtivemos maior concentração de 146 usando hidrato de hidrazina como nucleófilo.

No segundo grupo (Grupo II- pg.123), temos 12 amostras, nas quais temos misturas dos pirazóis 146 e 148, sendo que na maioria dos casos, os rendimentos dos pirazóis 148 são maiores. Também, neste caso, pudemos constatar que houve o ataque preferencial do nucleófilo na carbonila conjugada ligada ao grupo CH_3 porém, o rendimento maior de 148 indica que houve mais ataque nucleofílico da metilamina do que da hidrazina nesta carbonila, formando as enaminonas desacetiladas 147, as quais reagem com a hidrazina, dando os compostos 148.

Grupo II

Número	Reação	Solvente	Rendimentos		
68	136+PhH	MeOH	[146]=0,34		[148]=0,48
69	136+PhH	MeOH	[146]=0,30		[148]=0,44
67	135+PhH	MeOH	[146]=0,27		[148]=0,48
28	136+PhH	CH ₂ Cl ₂	[146]=0,33		[148]=0,38
29	136+PhH	CH ₂ Cl ₂	[146]=0,20		[148]=0,32
65	134+PhH	MeOH	[146]=0,27		[148]=0,26
70	136+PhH	MeOH	[146]=0,24		[148]=0,32
10	136+PhH	Benzeno	[146]=0,30		[148]=0,24
7	134+PhH	Benzeno	[146]=0,23	[147]=0,10	[148]=0,20
6	134+PhH	Benzeno	[146]=0,21		[148]=0,39
66	135+PhH	MeOH	[146]=0,27		[148]=0,39
25	134+PhH	CH ₂ Cl ₂	[146]=0,20		[148]=0,39

Neste segundo grupo temos apenas os resultados obtidos nas reações das cetoenaminonas **134**, **135** e **136** com fenil-hidrazina, usando-se metanol, diclorometano e benzeno como solventes, o que nos mostra que estes solventes favorecem a formação dos pirazóis desacetilados [148], como já foi mencionado anteriormente quando discutimos as reações das cetoenaminonas **134**, **135**, **136** com a fenil-hidrazina.

No terceiro grupo (Grupo III - pg.126) temos 21 amostras, nas quais obtivemos, principalmente, a formação dos pirazóis desacetilados **148**.

Grupo III

Número	Reação	Solvente	Rendimentos
72	135+p-nitro	MeOH	[148]=0,79
31	135+p-nitro	CH ₂ Cl ₂	[148]=0,71
13	136+p-nitro	Benzeno	[148]=0,67
34	136+p-nitro	CH ₂ Cl ₂	[148]=0,61
71	134+p-nitro	MeOH	[148]=0,43
89	135+p-nitro	DMF	[148]=0,49
53	135+p-nitro	THF	[148]=0,47
12	135+p-nitro	Benzeno	[148]=0,42
55	136+p-nitro	THF	[148]=0,41
54	135+p-nitro	THF	[148]=0,37
73	135+p-nitro	MeOH	[148]=0,64
75	136+p-nitro	MeOH	[148]=0,52
74	136+p-nitro	MeOH	[148]=0,65
88	135+p-nitro	DMF	[148]=0,53
30	134+p-nitro	CH ₂ Cl ₂	[148]=0,49
32	135+p-nitro	CH ₂ Cl ₂	[148]=0,88
33	136+p-nitro	CH ₂ Cl ₂	[148]=0,64
8	135+PhH	Benzeno	[148]=0,51
9	135+PhH	Benzeno	[148]=0,45
26	135+PhH	CH ₂ Cl ₂	[148]=0,61
27	135+PhH	CH ₂ Cl ₂	[148]=0,56

No terceiro grupo (III) temos os resultados obtidos nas reações das cetoenaminonas 134, 135 e 136 com a p-nitro-fenil-hidrazina e os resultados obtidos nas reações da cetoenaminona 135 com a fenil-hidrazina, quando utilizamos diclorometano e benzeno como solventes, nos quais obtivemos os pirazóis desacetilados 148 em bons rendimentos. Como já foi discutido anteriormente, ao utilizarmos p-nitro-fenil-hidrazina como nucleófilo obtivemos, principalmente, os pirazóis desacetilados 148.

No quarto grupo (Grupo IV - pg.128) , temos 24 elementos, onde podemos constatar, principalmente, a formação dos pirazóis 149, os quais são provenientes do ataque nucleofílico na carbonila ligada ao grupo CHR^1R^2 , sendo que, em alguns solventes tivemos também a formação dos compostos 146, 147 e 148 com rendimentos razoáveis.

Neste quarto grupo temos, principalmente, os resultados obtidos quando usamos hidrato de hidrazina como nucleófilo, pois com este nucleófilo obtivemos os pirazóis 149 com rendimentos maiores. Neste grupo, também estão incluídas as reações das cetoenaminonas 135 e 136 com a metil-hidrazina, utilizando-se tetraidrofurano e dimetilformamida como solventes, pois com estes solventes obtivemos, preferencialmente, os pirazóis 149, provenientes do ataque do N-substituído da metil-hidrazina na carbonila ligada ao grupo CHR^1R^2 .

Como já foi discutido anteriormente, quando usamos hidrato de hidrazina como nucleófilo, devido ao ataque quase simultâneo dos dois nitrogênios, temos mais ataque do segundo nitrogênio na carbonila mais impedida ligada ao grupo CHR^1R^2 . Pudemos constatar que o mesmo ocorre quando fizemos as reações das cetoenaminonas 135 e 136 com metil-hidrazina, usando tetra-hidrofurano e dimetilformamida como solventes.

Grupo IV

Número	Reação	Solvente	Rendimentos		
17	136+HH	Benzeno	[147]=0,30	[148]=0,24	[149]=0,38
18	136+HH	Benzeno	[147]=0,22	[148]=0,11	[149]=0,35
36	135+HH	CH ₂ Cl ₂	[147]=0,27		[149]=0,33
37	135+HH	CH ₂ Cl ₂	[147]=0,34		[149]=0,32
14	134+HH	Benzeno	[146]=0,25	[147]=0,11	[149]=0,35
35	134+HH	CH ₂ Cl ₂	[146]=0,21	[148]=0,13	[149]=0,45
15	135+HH	Benzeno	[147]=0,27	[148]=0,10	[149]=0,46
16	135+HH	Benzeno	[147]=0,35		[149]=0,40
92	134+HH	DMF	[146]=0,33		[149]=0,50
58	136+HH	THF	[146]=0,16	[148]=0,17	[149]=0,67
57	135+HH	THF	[147]=0,13		[149]=0,59
56	134+HH	THF	[146]=0,14		[149]=0,73
93	135+HH	DMF	[146]=0,16		[149]=0,75
78	136+HH	MeOH	[146]=0,30	[148]=0,34	[149]=0,36
94	136+HH	DMF	[146]=0,19		[149]=0,81
38	136+HH	CH ₂ Cl ₂	[146]=0,13	[148]=0,13	[149]=0,64
5	136+MH	Benzeno	[146]=0,37		[149]=0,37
41	135+MH	THF	[146]=0,43		[149]=0,43
42	136+MH	THF	[146]=0,39		[149]=0,49
43	136+MH	THF	[146]=0,36		[149]=0,38
80	135+MH	DMF	[146]=0,32		[149]=0,55
81	136+MH	DMF	[146]=0,24		[149]=0,73
90	136+p-nitro	DMF	[146]=0,21	[148]=0,20	[149]=0,21
91	136+p-nitro	DMF	[146]=0,22	[148]=0,25	[149]=0,22
11	134+p-nitro	Benzeno	[150]=0,31	[151]=0,46	
87	134+p-nitro	DMF	[150]=0,22	[151]=0,18	

Como já foi discutido anteriormente, a segunda componente principal separa os produtos obtidos com o ataque nucleofílico na carbonila ligada ao grupo CH_3 , dos produtos obtidos com o ataque nucleofílico na carbonila ligada ao grupo CHR^1R^2 . Neste grupo (IV) temos também, as reações da cetoenaminona 134 com a p-nitro-fenil-hidrazina utilizando-se dimetilformamida e benzeno como solventes, nas quais obtivemos os produtos provenientes do ataque da metilamina na carbonila ligada ao grupo CHR^1R^2 , a acetamida 151 g.

Neste grupo, temos também as reações da cetoenaminona 136 com a p-nitro-fenil-hidrazina usando DMF como solvente. Ahamos que isso ocorre porque este é um dos casos onde, ao utilizarmos p-nitro-fenil-hidrazina como nucleófilo, não obtivemos apenas os pirazóis desacetilados 148.

Como pode ser constatado, através destes quatro grupos que separam muito bem, os pirazóis desacetilados dos outros pirazóis na primeira componente principal CP1, e que na segunda componente principal CP2 separam os produtos provenientes do ataque nucleofílico na carbonila ligada ao grupo CH_3 , dos produtos provenientes do ataque nucleofílico na carbonila ligada ao grupo mais volumoso CHR^1R^2 , com 80,5% de variância nos dados, a utilização da quimiometria deu-nos informações químicas importantes sobre a reatividade das duas carbonilas cetônicas. Os resultados obtidos com a utilização da ACP foram bastante satisfatórios.

5 - REAÇÕES DA 3-BENZOIL-4-(METIL-AMINO)-3-PENTENO-2-ONA 138 COM AS HIDRAZINAS.

5.1 - CONDIÇÕES DE REAÇÃO

As reações da enaminocetona 138 com as hidrazinas foram feitas em benzeno, diclorometano, tetraidrofurano, metanol e dimetilformamida em uma proporção de 1 da cetoenaminona para 4 do nucleófilo.

Fizemos as reações desta cetoenaminona 138 mais simples com as hidrazinas, para tentarmos averiguar se a desacetilação, nas reações das cetoenaminonas 134, 135 e 136 com as hidrazinas, estava sendo favorecida pelo fato de termos um grupo volumoso CHR^1R^2 ligado à outra carbonila nas cetoenaminonas 134, 135 e 136.

Estas reações foram acompanhadas utilizando-se CG/EM, e verificou-se que as reações com o hidrato de hidrazina ocorrem à temperatura ambiente, com a mistura reacional permanecendo em repouso durante dois dias. As reações com a metil-hidrazina ocorrem à temperatura ambiente, com a mistura reacional permanecendo em repouso por quatro dias. As reações com a fenil-hidrazina ocorrem à temperatura ambiente, com a mistura reacional permanecendo em repouso durante 10 dias, e as reações com a p-nitrofenil-hidrazina ocorrem à temperatura ambiente, com a mistura reacional permanecendo em repouso durante 30 dias.

Duas configurações (Z,E) são possíveis para a cetoenaminona 138, em relação à ligação dupla carbono-carbono, como é mostrado na figura 99.

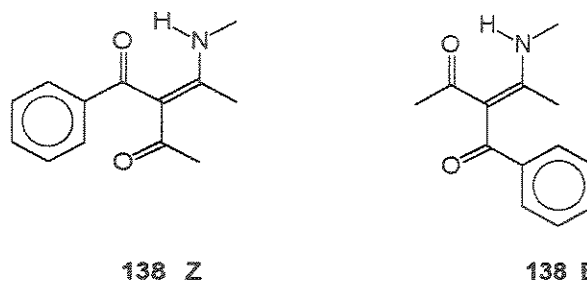


Figura 99 : Configurações para o composto 138

O espectro de RMN¹H (tabela 3) mostra apenas um sinal para cada CH₃C e para o próton NH com integração 1, o que indica que uma das duas configurações predomina. A posição do sinal em campo baixo (12,0 a 12,4 ppm) indica a formação de ligações hidrogênio intramoleculares.

Através dos cálculos feitos (tabela 10), usando o método semi-empírico AM1, podemos supor que esta molécula possui a configuração E, pois nesta configuração, o calor de formação é menor. Também, através dos cálculos, podemos constatar que no 1ºLUMO o maior coeficiente está na carbonila ligada ao grupo fenila.

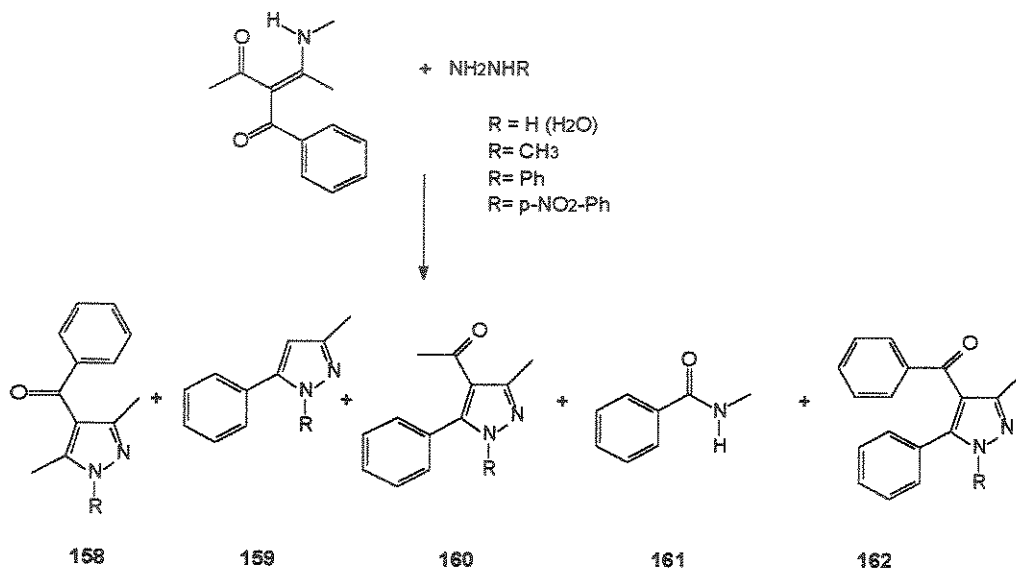
Com estes cálculos, também podemos constatar que a carbonila ligada ao grupo CH₃ está no plano da molécula, e que devido a isso, ela está conjugada com a dupla ligação, enquanto que a carbonila ligada ao grupo fenila fica perpendicular ao plano da molécula.

5.2.1 - Produtos obtidos

Sabe-se que carbonilas ligadas ao anel benzênico são menos reativas do que carbonilas ligadas a grupos alifáticos. Entretanto, nesta molécula, estamos comparando uma carbonila aromática com uma tipo enaminona. Sendo assim, como é mostrado na tabela 20, nas reações da cetoenaminona **138** com a metil-hidrazina e com o hidrato de hidrazina, obtivemos, principalmente, o pirazól **160**, proveniente do ataque nucleofílico na carbonila ligada ao grupo fenila.

Os resultados, os quais foram obtidos pela integração dos picos cromatográficos obtidos por CG/EM são mostrados na tabela 20.

Tabela 20 : Resultados obtidos nas reações da cetoenaminona 138 com as hidrazinas através da integração dos cromatogramas utilizando-se CG/EM.



R	Solvente	Pir.	158	159	160	161	162
CH ₃	Bz	a	30%	-	54%	-	5%
CH ₃	CH ₂ Cl ₂	a	28%	-	53%	-	3%
CH ₃	THF	a	23%	-	68%	8%	-
CH ₃	MeOH	a	24%	-	30%	12%	34%
CH ₃	DMF	a	13%	-	51%	-	36%
Ph	Bz	b	43%	6%	24%	-	-
Ph	CH ₂ Cl ₂	b	7%	70%	-	-	-
Ph	THF	b	48%	-	32%	17%	-
Ph	MeOH	b	26%	-	19%	13%	28%
Ph	DMF	b	42%	-	8%	2%	44%
PhNO ₂	CH ₂ Cl ₂	c	-	43%	-	-	-
PhNO ₂	DMF	c	11%	3%	44%	-	-
H(H ₂ O)	Bz	d	18%	7%	48%	-	-
H(H ₂ O)	CH ₂ Cl ₂	d	22%	-	53%	-	-
H(H ₂ O)	THF	d	18%	-	60%	22%	-
H(H ₂ O)	MeOH	d	13%	-	3%	39%	45%
H(H ₂ O)	DMF	d	10%	-	43%	15%	31%

Como mostra a tabela 20, em geral obtivemos os produtos esperados com esta cetoenaminona. Entretanto, a formação dos pirazóis 162 é de difícil explicação. A identificação destes compostos foi feita através de seus espectros de massa, os quais são mostrados nas figuras 101 à 103. Todos mostram íons moleculares que correspondem aos íons moleculares dos compostos 158 mais 62 u.m.a., e apresentam fragmentos que correspondem aos seus respectivos íons moleculares menos 1 u.m.a. e aos seus respectivos íons moleculares menos o grupo fenila.

Destes três pirazóis obtidos, apenas conseguimos isolar o pirazol 162b, o qual apresentou um espectro de RMN¹H (figura 100), contendo um sinal simples em 2,2 ppm correspondente aos três prótons de um grupo metila, e um sinal múltiplo de 7,0-7,9 ppm correspondente a quinze prótons aromáticos. O espectro de IV apresenta uma absorção em 1661 cm⁻¹ correspondente à absorção de uma carbonila. O espectro de massa (figura 101) apresentou o íon molecular em m/z=338 (80%), correspondente ao íon molecular do composto 158b mais 62 u.m.a., e apresentou fragmentos em m/z=337 (100%) correspondente à perda de 1 u.m.a. e m/z=261 (40%) correspondente à perda do grupo fenila.

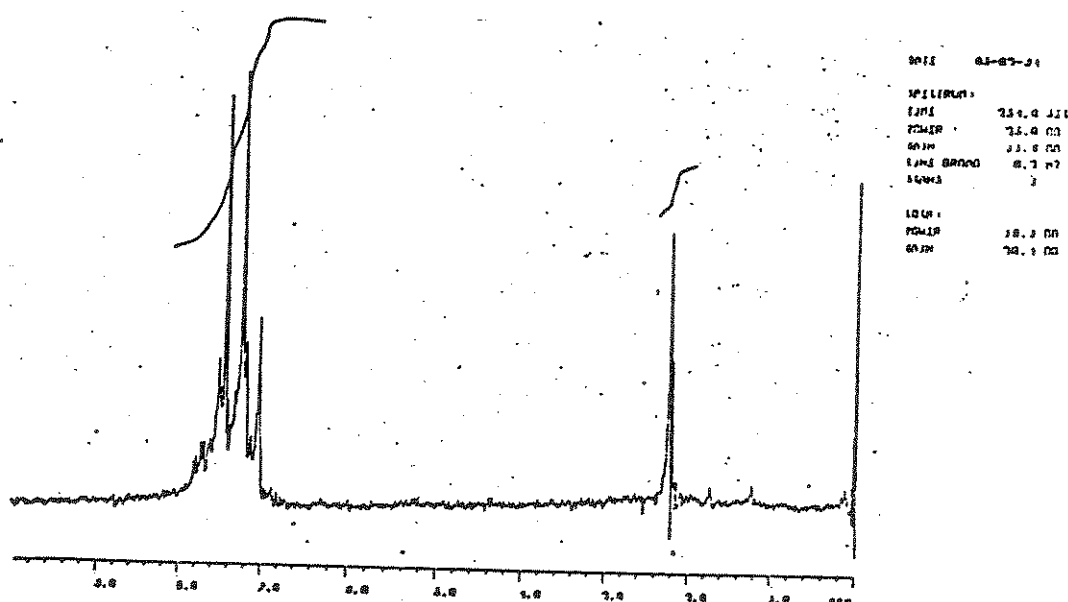


Figura 100 : RMN¹H do composto 162b.

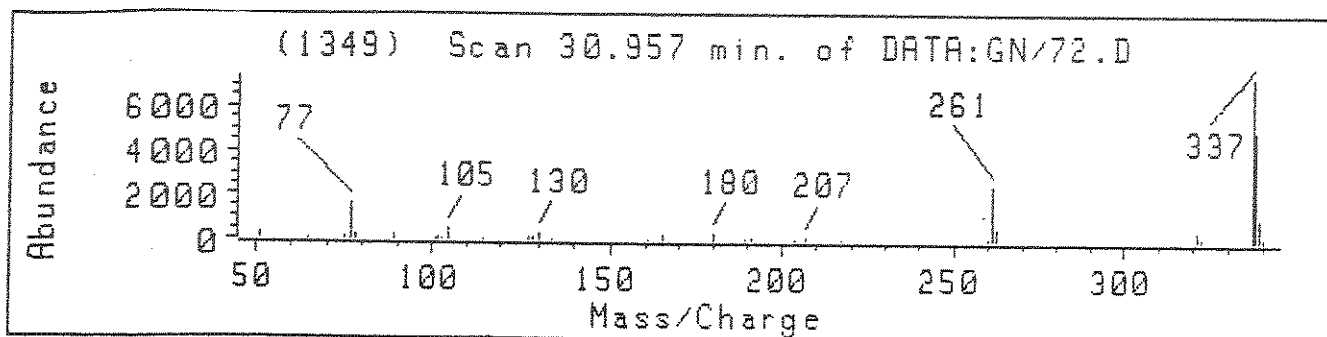


Figura 101 : Espectro de massa do composto 162b.

O espectro de massa (figura 102) do composto 162a apresentou o íon molecular em $m/z=276$ (60%), correspondente ao íon molecular do composto 158a mais 62 u.m.a. e apresentou fragmentos em $m/z=275$ (100%) correspondente à perda de 1 u.m.a. e $m/z=199$ (60%) correspondente à perda do grupo fenila.

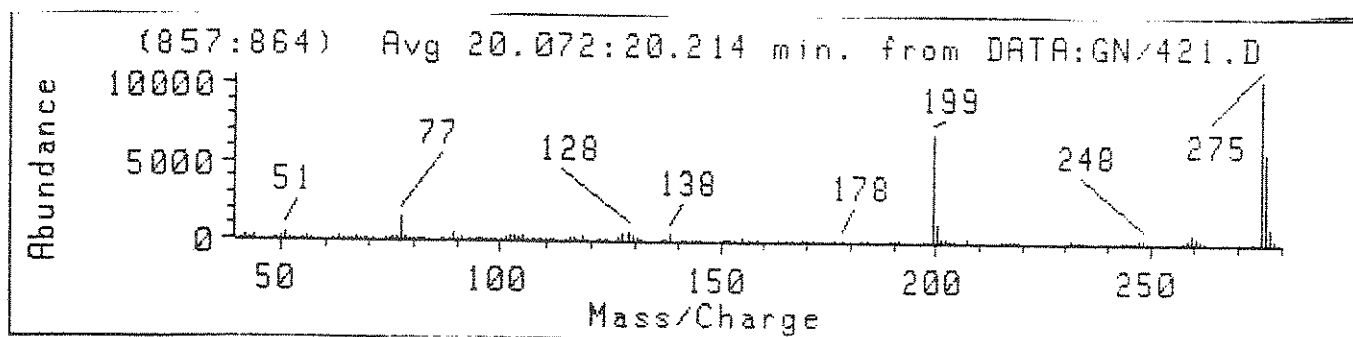


Figura 102 : Espectro de massa do composto 162a.

O espectro de massa do composto **162d** (figura 103) apresentou o íon molecular em $m/z=262$ (80%), correspondente ao íon molecular do composto **158d** mais 62 u.m.a. e apresentou fragmentos em $m/z=261$ (100%) correspondente à perda de 1 u.m.a. e $m/z=185$ (60%) correspondente à perda do grupo fenila.

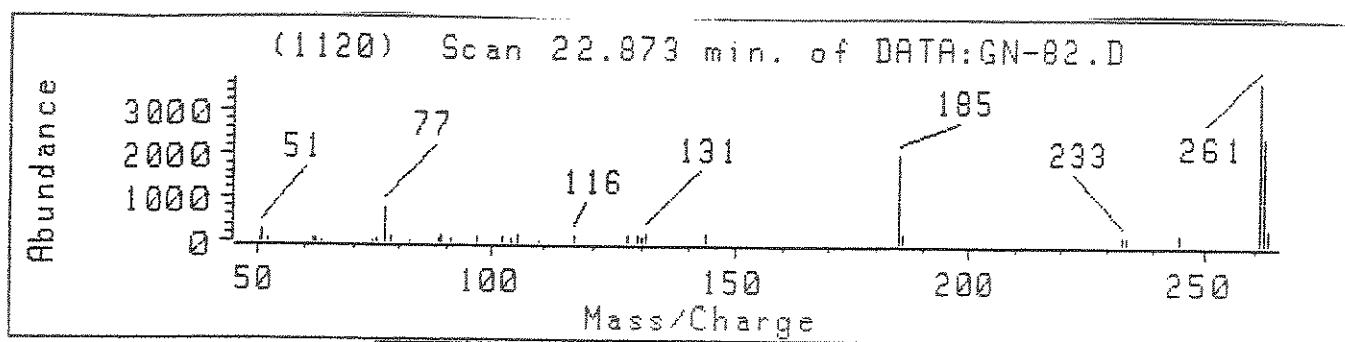


Figura 103 : Espectro de massa do composto **162d**.

A formação dos pirazóis **162** não era esperada, e portanto é difícil explicar a formação destes compostos. No entanto, fizemos duas tentativas, duas reações, as quais poderiam ocorrer "in situ", e que se ocorressem poderiam explicar a formação dos pirazóis **162**.

Inicialmente, supomos que a cetoenaminona **138** poderia reagir com a benzamida **161**, formada durante a reação, dando como produto a cetoenaminona **163**, depois da perda de N-metilacetamida, a qual poderia reagir com as hidrazinas para formar os pirazóis **162**, como é mostrado na figura 104.

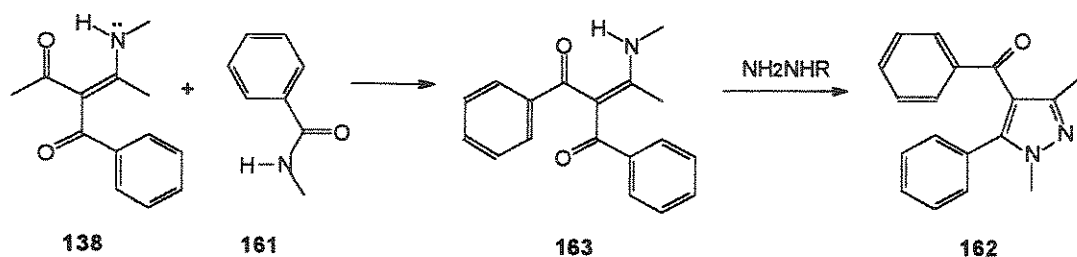


Figura 104 : Uma sugestão que poderia explicar a formação dos pirazóis **162**.

Porém, ao fazermos a reação da cetoenaminona **138** com a benzamida **161** (figura 105) usando metanol como solvente, não constatamos a formação da cetoenaminona **163**, apenas recuperamos os reagentes. O metanol foi escolhido como solvente, porque os pirazóis **162** foram obtidos em maior rendimento quando utilizamos este solvente e também porque este solvente é mais fácil de ser manuseado do que a dimetil formamida. Esta reação foi acompanhada por CG/EM, durante vários dias.

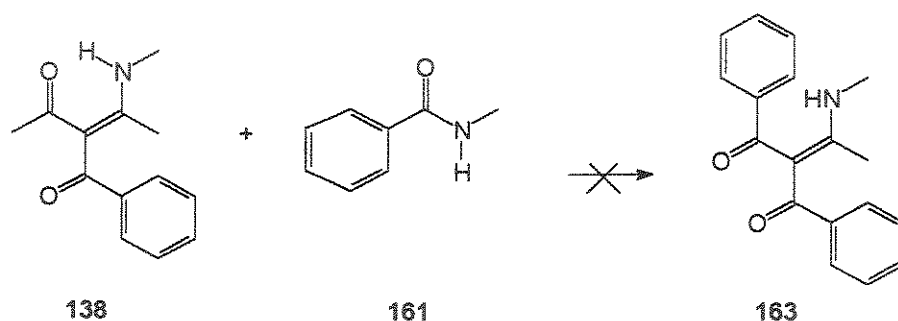


Figura 105 : Composto **138** com a benzamida **161**.

Uma outra reação que também poderia explicar a formação dos pirazóis **162**, seria a reação dos pirazóis **160** com a benzamida **161**.

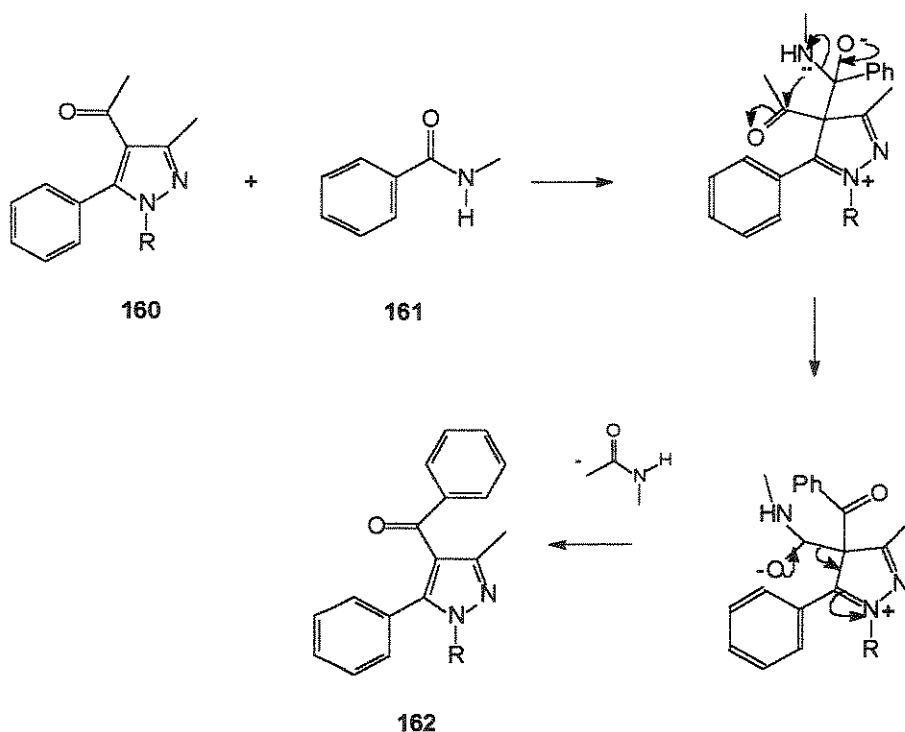


Figura 106 : Outra sugestão que poderia explicar a formação dos pirazóis **162**.

No entanto, fizemos a reação do pirazol 160a com a benzamida 161, usando metanol como solvente, e acompanhamos esta reação usando CG/EM. Após vários dias de reação, constatamos que os dois compostos permaneceram intactos (figura 107).

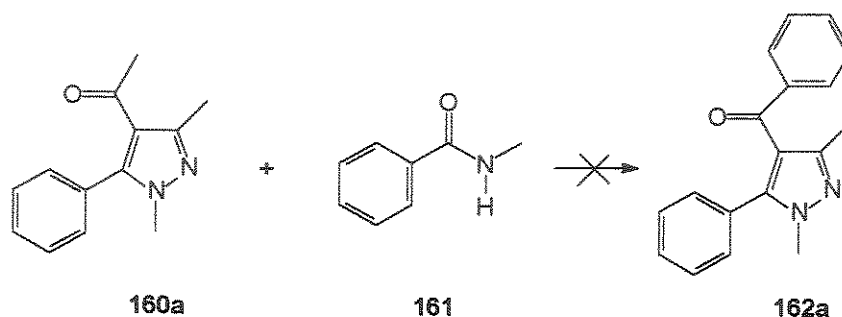


Figura 107 : Composto 160a com a benzamida 161.

Como não obtivemos nenhum resultado positivo nestas reações, descartamos essas duas possibilidades, que poderiam explicar a formação dos pirazóis 162. Por enquanto, não temos explicação para a formação deste produto.

As reações da cetoenaminona 138 com metil-hidrazina em benzeno, diclorometano e tetraidrofurano deram resultados bastante parecidos. Nestas reações, o pirazol 160a, formado pelo ataque nucleofílico da hidrazina na carbonila não conjugada ligada ao grupo fenila, foi formado preferencialmente com um rendimento de aproximadamente 50%. Nestas reações, também obtivemos o pirazol 158a em aproximadamente 30% de rendimento. Ao utilizarmos benzeno e diclorometano como solvente obtivemos, também, o pirazol 162a em aproximadamente 4% de rendimento.

Ao fazermos as reações da cetoenaminona 138 com a metil-hidrazina, usando metanol e dimetilformamida como solventes, obtivemos um rendimento maior do pirazol 162a, sendo que, ao utilizarmos metanol como solvente, obtivemos preferencialmente o pirazol 162a com 34% de rendimento. Obtivemos também o pirazol 160a com 30% de rendimento, o pirazol 158a em 24% de rendimento e a benzamida 161 em 12% de rendimento (figura 108).

Usando dimetilformamida como solvente, obtivemos, preferencialmente o pirazol 160a com 51% de rendimento. Obtivemos também o pirazol 162a com 33% de rendimento.

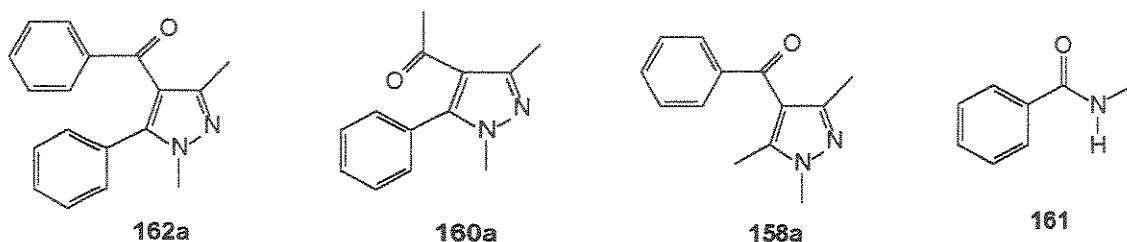


Figura 108 : Compostos 160a, 158a, 162a e 161.

Podemos constatar que nas reações da cetoenaminona 138 com a metil-hidrazina obtivemos principalmente os pirazóis provenientes do ataque nucleofílico na carbonila ligada ao grupo fenila. Ao utilizamos benzeno, diclorometano, tetraidrofurano e dimetilformamida obtivemos, principalmente, o pirazol 160a e ao utilizarmos metanol, obtivemos, preferencialmente, o pirazol 162a.

Comparando os resultados obtidos nestas reações da cetoenaminona 138 com os resultados obtidos nas reações das cetoenaminonas 134, 135 e 136 com a metil-hidrazina, constatamos que com estas outras cetoenaminonas obtivemos, principalmente, os pirazóis 146, obtidos através do ataque nucleofílico do N-substituído da metil-hidrazina na carbonila ligada ao grupo CH_3 . Neste caso, obtivemos apenas mais ataque nucleofílico na carbonila ligada ao grupo mais impedido CHR^1R^2 quando fizemos as reações das cetoenaminonas 135 e 136 com a metil-hidrazina, usando tetraidrofurano e dimetilformamida como solventes.

Sendo assim, podemos supor que, ao trocarmos o grupo CHR^1R^2 das cetoenaminonas 134, 135 e 136 pelo grupo fenila na cetoenaminona 138, a carbonila ligada ao grupo fenila, torna-se mais susceptível ao ataque nucleofílico. Isto pode ser constatado também pelo fato de que nestas reações da cetoenaminona 138 com a metil-hidrazina não obtivemos a formação dos pirazóis desacetilados 159.

Dependendo da posição do grupo R nos pirazóis 160 e 162, podemos ter dois pares de regioisômeros (160 - 160' e 162 - 162') , como mostrado na figura 109.

Regioisômeros tipo A : 160 e 162

Regioisômeros tipo B : 160' e 162'

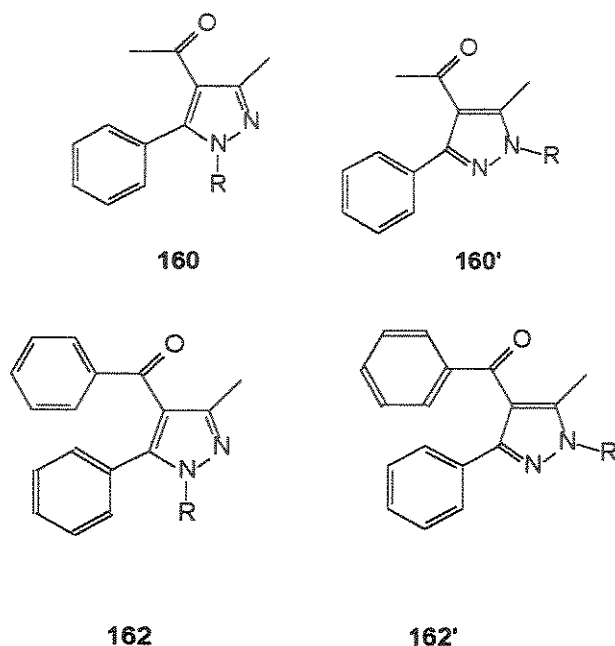


Figura 109: Regioisômeros 160-160' e 162-162'

O espectro de RMN¹H do composto 160a é mostrado na figura 110. Através dos cromatogramas obtidos por CG/EM constatamos a presença de apenas um dos regioisômeros, ao contrário do que ocorreu nas reações das cetoenaminonas 134, 135 e 136, onde, em alguns casos, obtivemos os dois regioisômeros, sendo que o regioisômero obtido preferencialmente, foi o regioisômero proveniente do ataque inicial do nitrogênio não substituído da hidrazina no carbono β da cetoenaminona.

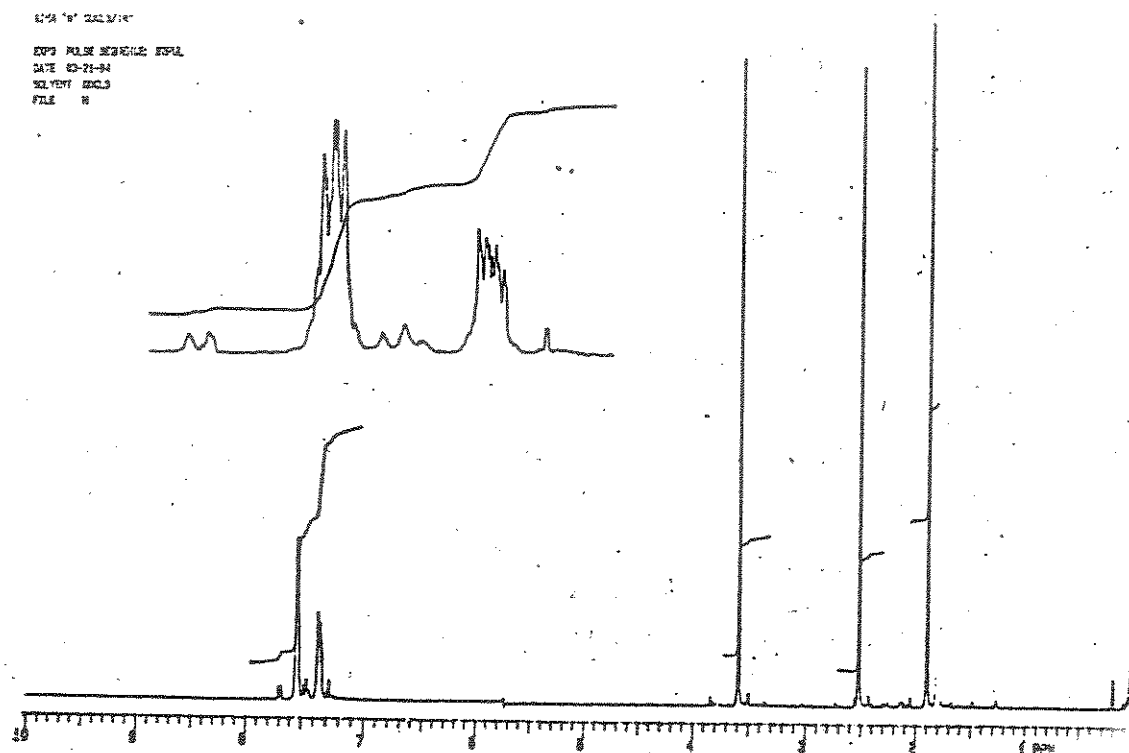


Figura 110 : Espectro de RMN¹H do composto 160a.

O espectro da diferença de NOE do composto 160a é mostrado na figura 111.

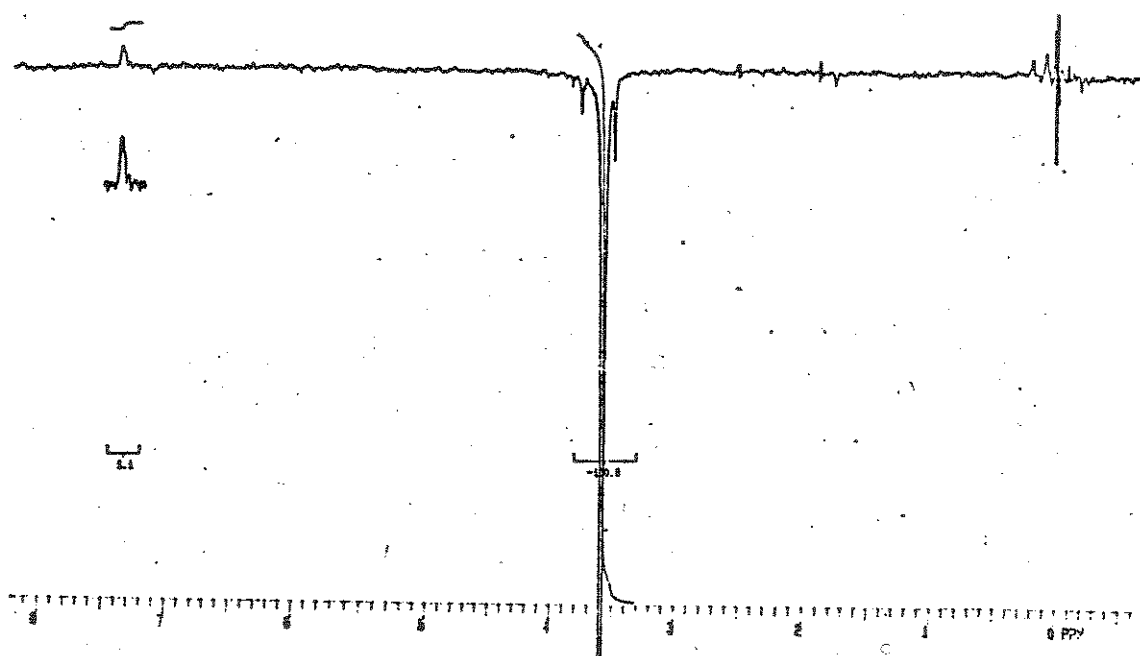


Figura 111 : Espectro da diferença de NOE do composto 160a.

Ao irradiarmos a metila ligada ao nitrogênio na posição 1, tivemos um incremento em 7,35 ppm, de 1,1% de intensidade para o sinal dos prótons do anel benzênico

que estão na posição 5 do anel pirazólico. Através deste resultado, podemos constatar que o grupo fenila está na posição 5 do anel pirazólico, e que o regioisômero obtido preferencialmente, é o **160a**. Este resultado sugere que, também nas reações da cetoenaminona **138** com as hidrazinas, o ataque inicial do nitrogênio não substituído da hidrazina ocorre no carbono β da cetoenaminona.

Supondo, portanto, que o ataque inicial do nucleófilo ocorre no carbono β , podemos sugerir, também, que o pirazol **162a** é obtido preferencialmente nestas reações.

Como pode ser constatado na tabela 20, fazendo as reações da cetoenaminona **138** com fenil-hidrazina em benzeno e tetraidrofurano obtivemos, principalmente, o pirazol **158b**, o qual é proveniente do ataque do nucleófilo na carbonila ligada ao grupo CH_3 , em aproximadamente 40% de rendimento, e obtivemos também o pirazol **160b** em aproximadamente 30% de rendimento, o qual é proveniente do ataque do nucleófilo na carbonila ligada ao grupo fenila. Portanto, podemos constatar que estes solventes favorecem o ataque nucleofílico na carbonila conjugada ligada ao grupo CH_3 (figura 112).

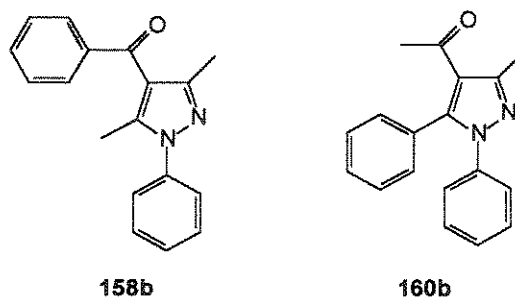
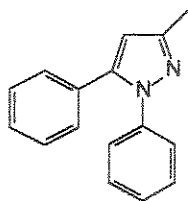


Figura 112 : Pirazóis **158b** e **160b**.

Comparando este resultado com os resultados obtidos nas reações das cetoenaminonas **134**, **135** e **136** com a fenil-hidrazina, novamente, pudemos constatar que a diminuição da nucleofilicidade do N-substituído da hidrazina favorece o ataque nucleofílico na carbonila conjugada ligada ao grupo CH_3 .

Quando fizemos esta mesma reação em diclorometano, obtivemos principalmente o pirazol desacetilado **159b** (figura 113) com 70% de rendimento e o pirazol **158b** com 7% de rendimento. O que nos mostra, mais uma vez que, nas reações com fenil-

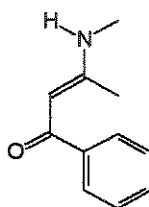
hidrazina, o diclorometano favorece a formação dos produtos desacetilados pois nas reações das cetoenaminonas 134, 135 e 136 com a fenil-hidrazina, usando diclorometano como solvente obtivemos, principalmente, a formação dos pirazóis desacetilados 148.



159b

Figura 113 : Pirazol 159b

Fizemos o acompanhamento usando CG/EM da reação da cetoenaminona 138 com a fenil-hidrazina, para tentarmos detectar a formação da enaminona desacetilada 145 (figura 114) ao usarmos diclorometano como solvente.



145

Figura 114 : Enaminona desacetilada 145.

Entretanto, como pode ser visto no cromatograma (figura 115) obtido após 4 dias de reação, constatamos a formação do pirazol desacetilado 159b, mas não detectamos a formação da enaminona desacetilada 145. Com este cromatograma pudemos constatar que obtivemos o pirazol desacetilado 159b com 31% de rendimento, e que temos 34% da cetoenaminona 138 que ainda não reagiu.

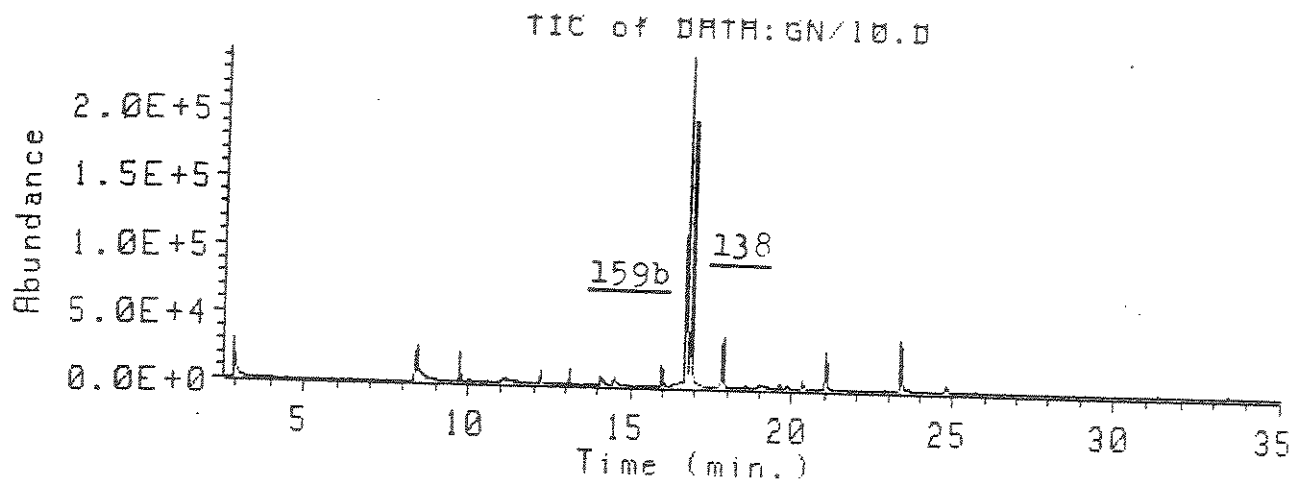


Figura 115 : Cromatograma obtido com a reação do composto 138 com fenil-hidrazina, usando diclorometano como solvente.

Portanto, podemos constatar que, ao contrário do que ocorreu nas reações das cetoenaminonas 134, 135 e 136 com a fenil-hidrazina, neste caso, não constatamos a formação da enaminona desacetilada 145. Neste caso, podemos sugerir que a perda do grupo CH_3CO ocorre através do ataque intramolecular da metilamina nesta carbonila, como já foi discutido anteriormente para as cetoenaminonas 134, 135 e 136.

Os pirazóis regioisoméricos 159b e 159'b já são conhecidos na literatura (figura 116).

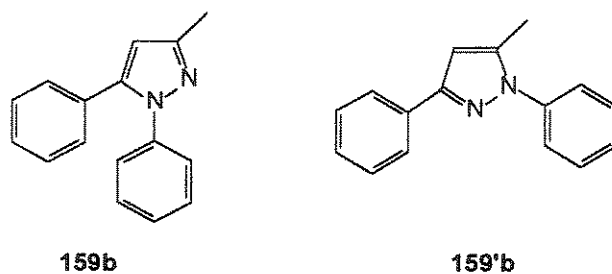


Figura 116 : Regioisômeros 159b e 159'b.

Os dados de RMN^1H , $\delta(\text{ppm})$ e pontos de fusão para estes pirazóis encontrados na literatura⁽⁶⁸⁾ são:

- para o pirazol **159b**, que é o 3-metil-1,5-difenilpirazol: 2,39(s, 3H, CH₃); 6,28(s, 1H, HC=); 7,21-7,24(m, 10H arom.). Ponto de fusão: 63°C.

- para o pirazol **159'b**, que é o 5-metil-1,3-difenilpirazol: 2,18(s, 3H, CH₃); 6,16(s, 1H, HC=); 7,08-7,45(m, 10H arom.). Ponto de fusão: 76°C.

O composto que nós isolamos apresentou um espectro de RMN¹H (CCl₄) com um singlete em 2,4 ppm correspondente aos três prótons de um grupo metila, um singlete em 6,2 ppm correspondente ao próton ligado na posição 4 do anel pirazólico e um multiplete em 7,2-7,3 ppm correspondente aos dez prótons aromáticos dos anéis benzênicos. O espectro de IV apresentou bandas em 1597 cm⁻¹, 1545 cm⁻¹ e 1504 cm⁻¹, correspondentes aos grupos benzila e ao pirazol. E o ponto de fusão obtido por nós foi de 62-64°C.

Sugerimos que o pirazol que obtivemos nesta reação possui a estrutura **159b**, o que sugere o ataque inicial do nucleófilo no carbono β. Supondo que o mecanismo é o mesmo para a formação de todos os pirazóis, isto é, que o ataque inicial ocorre sobre o carbono β, esse resultado também está de acordo com o resultado obtido com o NOE para o composto **160a**.

Quando fizemos as reações da cetoenaminona **138** com a fenil-hidrazina usando metanol e dimetilformamida como solventes, obtivemos, preferencialmente, os pirazóis **162b**, sendo que em metanol obtivemos o composto **162b** em 28% de rendimento e em dimetilformamida o composto **162b** foi obtido em 44% de rendimento. Nestas reações também obtivemos o pirazol **158b** em bons rendimentos, sendo que em metanol obtivemos o pirazol **158b** em 26% de rendimento e em dimetilformamida este pirazol foi obtido em 42% de rendimento. Em metanol ainda obtivemos o pirazol **160b** em 19% de rendimento.

Então, fazendo as reações da cetoenaminona **138** com a fenil-hidrazina nos cinco solventes, constatamos que o diclorometano favorece a formação do pirazol desacetilado **159b**, enquanto que o benzeno e o tetraidrofurano favorecem a formação do pirazol **158b**, favorecendo, desta forma, o ataque do nitrogênio substituído da fenil-hidrazina na carbonila conjugada ligada ao grupo CH₃. O metanol e a dimetilformamida favorecem a formação dos pirazóis **162b** e **158b**.

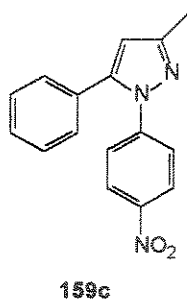


Figura 118 : Pirazol 159c.

Comparando este resultado com os obtidos anteriormente nas reações das cetoenaminonas 134, 135 e 136, constatamos novamente que a diminuição da nucleofilicidade do nitrogênio substituído da hidrazina favorece a formação dos pirazóis desacetilados.

Ao fazermos as reações da cetoenaminona 138 com a p-nitro-fenil-hidrazina usando benzeno, tetraidrofurano e metanol como solventes, inexplicavelmente, obtivemos apenas misturas intratáveis, as quais não puderam ser analisadas por CG/EM.

Surpreendentemente, quando fizemos a reação do composto 138 com a p-nitro-fenil-hidrazina utilizando dimetilformamida como solvente, obtivemos 44% de rendimento do pirazol **160c**, 11% de rendimento do pirazol **158c** e 3% do pirazol desacetilado **159c**. A formação deste pirazol **160c** em um bom rendimento, mostra novamente que a carbonila ligada ao grupo fenila reage preferencialmente (figura 119).

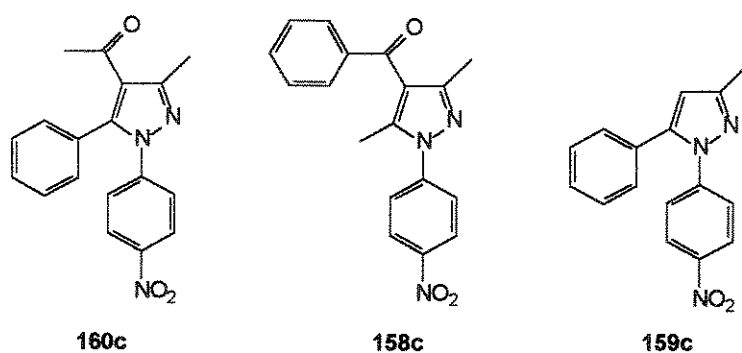


Figura 119 : Compostos 160c, 158c e 159c.

Como já foi discutido anteriormente, quando fizemos a reação da cetoenaminona 136 com a p-nitro-fenil-hidrazina, usando dimetilformamida como solvente, também obtivemos a formação do pirazol 146i, mostrando que a dimetilformamida torna o nitrogênio substituído da hidrazina mais nucleofílico.

Como é mostrado na tabela 20, as reações da cetoenaminona 138 com o hidrato de hidrazina em benzeno, diclorometano e tetraidrofurano deram resultados bastante parecidos. Nestas reações obtivemos, principalmente, o pirazol 160d, o qual é proveniente do ataque nucleofílico da hidrazina na carbonila ligada ao grupo fenila, com um rendimento de aproximadamente 50%, e o pirazol 158d, o qual é proveniente do ataque nucleofílico da hidrazina na carbonila ligada ao grupo metila, em aproximadamente 20% de rendimento. Usando tetraidrofurano como solvente, também obtivemos a benzamida 161 com 21% de rendimento (figura 120).

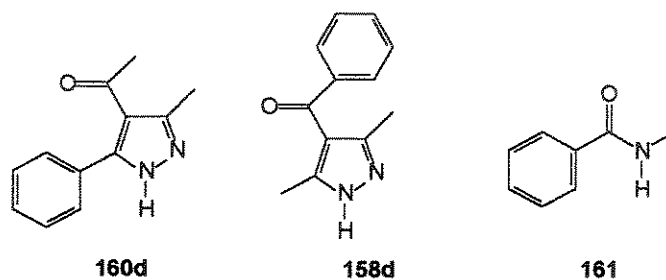


Figura 120 : Compostos 160d, 158d e 161.

Comparando os resultados destas reações com os resultados obtidos nas reações das cetoenaminonas 134, 135 e 136, constatamos que, nos dois casos, o hidrato de hidrazina favoreceu o ataque nucleofílico na carbonila não conjugada. Ao contrário do que foi constatado nas reações das outras cetoenaminonas, nestas reações da cetoenaminona 138 com o hidrato de hidrazina não foi detectada a formação de produtos desacetilados.

Quando fizemos a reação da cetoenaminona 138 com hidrato de hidrazina, usando metanol como solvente, obtivemos 45% de rendimento do pirazol 162d, 39% de rendimento da benzamida 161, 3% de rendimento do pirazol 160d e 13% de rendimento do pirazol 158d.

Ao fazermos esta mesma reação em dimetilformamida, também obtivemos o pirazol 162d com 31% de rendimento, porém, neste solvente, o pirazol 160d foi formado preferencialmente, com 43% de rendimento. Nesta reação, também obtivemos o pirazol 158d com 10% de rendimento e a benzamida 161 com 15% de rendimento.

Com estas reações da enaminona 138, também pudemos constatar que com o hidrato de hidrazina, não obtivemos a formação dos pirazóis desacetilados, podemos supor que isto ocorre porque o hidrato de hidrazina é bastante nucleofílico, e isto não favorece a formação dos pirazóis desacetilados 159.

Através dos resultados obtidos (tabela 20) também podemos constatar que, com este nucleófilo, tivemos mais ataque nucleofílico na carbonila não conjugada ligada ao grupo fenila. Quando fizemos as reações usando como solventes benzeno, diclorometano, tetraidrofurano e dimetilformamida obtivemos, preferencialmente, a formação do pirazol 160d. E quando utilizamos metanol como solvente obtivemos, preferencialmente, a formação do pirazol 162d e da benzamida 161.

Os dados de RMN¹H, IV e EM dos pirazóis 158, 159, 160 e 162 são apresentados na tabela 21. Todos os pirazóis obtidos nestas reações são inéditos, exceto o pirazóis 159c e 159d.

**Tabela 21 : Dados de RMN¹H, IV e EM dos pirazóis
158, 159, 160 e 162.**

Espectros de RMN¹H
(δ em ppm)

Pirazóis	R	CH ₃	CH	Ph
160d	H	2,0 (3H,s); 2,2 (3H,s)	-	7,4 (5H,s)
158d	H	2,2 (6H,s)	-	7,4 - 7,8 (5H,m)
158a	CH ₃	2,0 (3H,s); 2,3 (3H,s); 3,8 (3H,s)	-	7,2 - 7,8 (5H,m)
160a	CH ₃	1,8 (3H,s); 2,4 (3H,s); 3,6 (3H,s)	-	7,2 - 7,6 (5H,m)
159b	Ph	2,4 (3H,s)	6,2 (1H,s)	7,2 - 7,3 (10H,m)
158b	Ph	1,8 (3H,s); 2,5 (3H,s)	-	7,0 - 7,9 (10H,m)
160b	Ph	2,2 (3H,s); 2,4 (3H,s)	-	7,0 - 7,9 (10H,m)
162b	Ph	2,2 (3H,s)	-	7,0 - 7,9 (15H,m)

Espectros de IV
(ν em cm⁻¹)

Pirazóis	R	NH	C=O
158d	H	3359	1637
160d	H	3167	1668
158a	CH ₃	-	1638
160a	CH ₃	-	1658
158b	Ph	-	1661
160b	Ph	-	1640
162b	Ph	-	1661

Espectros de massa (em m/z)

Pirazóis	M ⁺	M ⁺ - CH ₃
160d	200 (35%)	185 (100%)
160a	214 (20%)	199 (100%)
160b	276 (44%)	261 (100%)

Pirazóis	M ⁺	M ⁺ - 1	M ⁺ - Ph
158d	200 (60%)	199 (100%)	123 (90%)
162d	262 (80%)	261 (100%)	185 (60%)
158a	214 (60%)	213 (100%)	137 (85%)
162a	276 (60%)	275 (100%)	199 (60%)
158b	276 (70%)	275 (100%)	199 (48%)
162b	338 (80%)	337 (100%)	261 (40%)
159b	234 (100%)	233 (90%)	-

Pirazóis	M ⁺	M ⁺ -1	(M ⁺ -1)-NO ₂	M ⁺ -CH ₃	(M ⁺ -CH ₃) - NO ₂
159c	279(100%)	278(50%)	232(30%)	-	-
160c	321(40%)	-	-	306(100%)	260(50%)
158c	321(60%)	320(100%)	274(5%)	-	-

6 - REAÇÕES DAS α -ACIL-ENAMINOCETONAS 134, 135 E 136 COM OUTROS NUCLEÓFILOS

6.1 - TENTATIVA DE SÍNTESE DE PIRIMIDINAS

Pirimidinas 165, sistemas aromáticos de seis membros com dois nitrogênios, também conhecidas como m-diazinas (figura 121), e seus derivados desempenham um papel fundamental em muitos processos biológicos. Este heterocíclico está presente, por exemplo, nos ácidos nucléicos, em muitas vitaminas e coenzimas, no ácido úrico e em outras purinas⁽⁶⁹⁾.

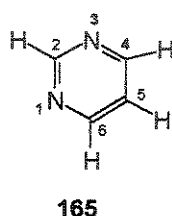


Figura 121 : Pirimidina 165.

A aromaticidade deste anel é confirmada por evidências químicas, físicas e espectroscópicas⁽⁷⁰⁾. Em termos de ligação de valência é possível representar o heterocíclico como um híbrido de quatro estruturas ressonantes, como é mostrado na figura 122.

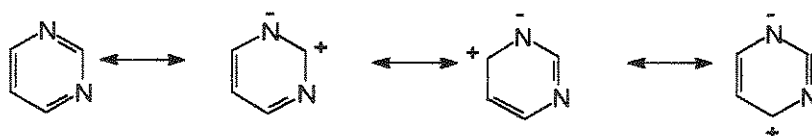


Figura 122 : Estruturas de ressonância de pirimidinas.

Takahashi e colaboradores sintetizaram 5-metano-sulfonilpirimidinas-2,4-dissubstituídas 167 (figura 123), através das reações de β -ceto- β -sulfonilaminas 166 com

benzamidina ou guanidina, na presença de carbonato de sódio sob refluxo usando metanol aquoso (0,5 ml de água e 5 ml de metanol) como solvente⁽⁷¹⁾.

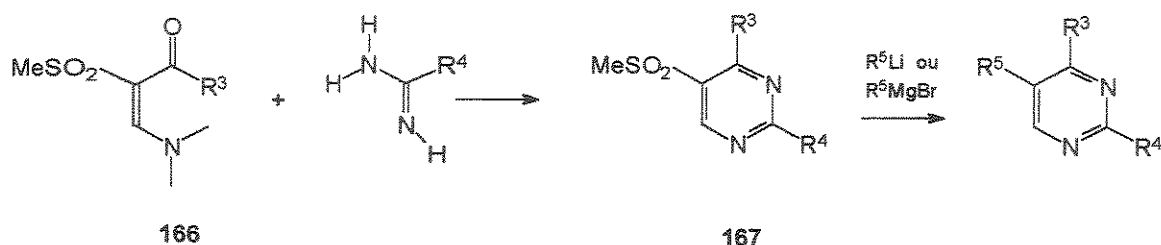


Figura 123 : Pirimidina 167.

Fizemos várias tentativas para sintetizar as pirimidinas 168 e 169 (figura 124), a partir das reações das α -acil-enaminocetonas 134, 135 e 136 com as amidinas (formamidina, guanidina e benzamidina). Primeiramente, utilizamos o mesmo procedimento que foi utilizado por Takahashi e colaboradores.

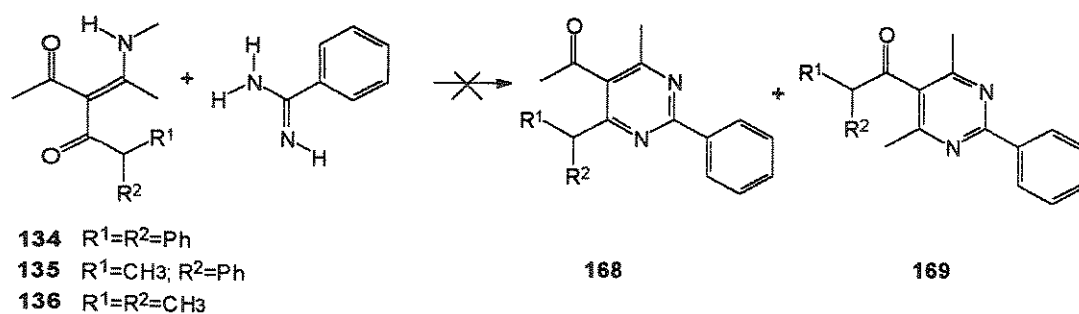


Figura 124 : Tentativa de síntese das pirimidinas 168 e 169.

No entanto, ao fazermos a reação da α -acil-enaminocetona 136 com hidrocloreto de benzamidina usando carbonato de sódio e metanol aquoso como solvente, obtivemos, principalmente, a formação da enaminona desacetilada 147c com aproximadamente 32% de rendimento (figura 125).

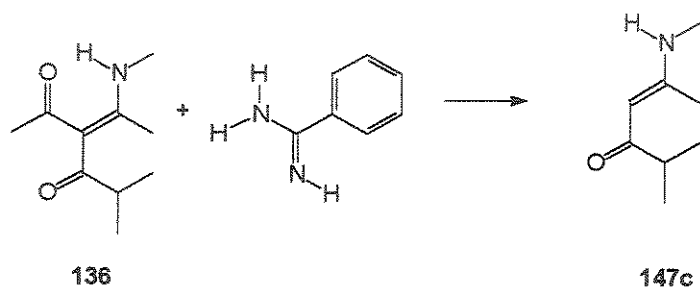


Figura 125 : Reação do composto 136 com benzamida.

Ao fazermos a reação da α -acil-enaminocetona 135 com hidrocloreto de benzamidina usando carbonato de sódio e metanol aquoso como solvente obtivemos, principalmente, a formação da acetamida 151b com 81% de rendimento (figura 126).

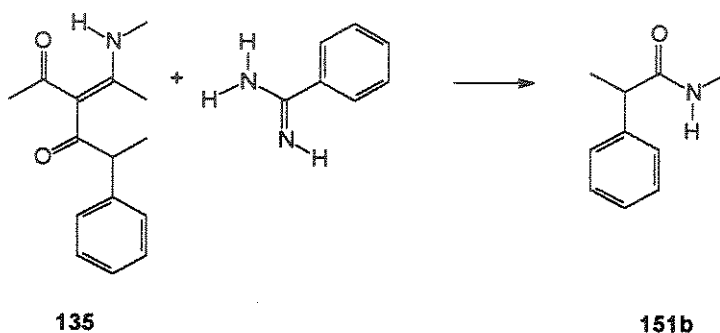


Figura 126 : Reação do composto 135 com benzamidina.

Como pode ser constatado pelos resultados obtidos, em nenhuma destas reações obtivemos a formação das pirimidinas. Supomos que isso ocorre porque o nitrogênio substituído da benzamidina é menos nucleofílico do que o nitrogênio substituído das hidrazinas e, sendo assim, devido à baixa nucleofilicidade deste segundo nitrogênio, não ocorre o fechamento do anel para formar as pirimidinas. Isto favorece o ataque nucleofílico da metilamina liberada na reação nas carbonilas, formando os compostos 147c e 151b.

Tentamos, também, sintetizar as pirimidinas utilizando outras amidinas, tais como hidrocloreto de guanidina e hidrocloreto de formamidina, no entanto, ao fazermos estas reações, obtivemos misturas intratáveis.

Utilizamos, também, outros procedimentos⁽⁷²⁾, nos quais utilizamos dimetilsulfóxido (DMSO) e dimetilformamida (DMF) como solventes, no entanto, novamente, obtivemos apenas misturas intratáveis.

7 - REAÇÕES DA 3-ACETIL-4-(T-BUTIL-AMINO)-3-PENTENO-2-ONA 144 COM AS HIDRAZINAS.

Nossa intenção era a de reagir a 3-acetil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona **139** com as hidrazinas, numa tentativa de podermos averiguar melhor os fatores que estavam favorecendo a desacetilação das cetoenaminonas **134**, **135** e **136**. No entanto, como não conseguimos sintetizar o composto **139**, fizemos as reações da cetoenaminona **144** (figura 127) com as hidrazinas.

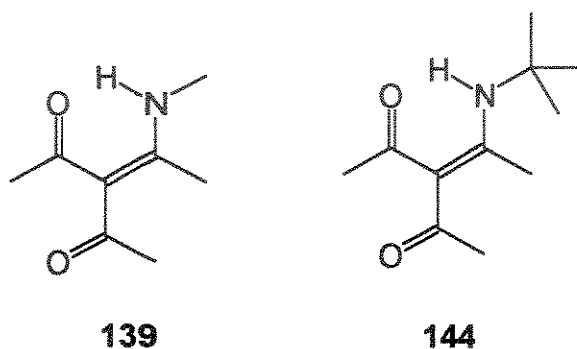


Figura 127 : Cetoenaminonas 139 e 144.

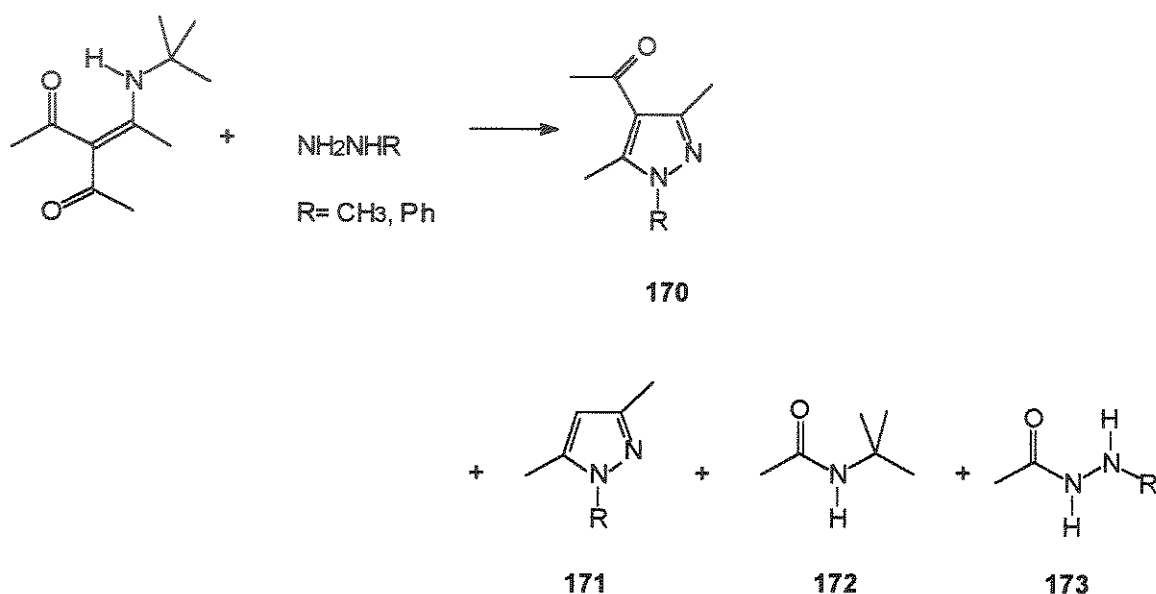
Fizemos, então, as reações da cetoenaminona **144** com a metil-hidrazina e fenil-hidrazina, utilizando benzeno, diclorometano, tetraidrofurano, metanol e dimetilformamida como solventes, numa proporção de 1 do composto **144** para 4 da hidrazina, numa tentativa de podermos avaliar melhor os fatores que estavam favorecendo a desacetilação das cetoenaminonas.

Com a cetoenaminona **144**, constatamos que as reações com a metil-hidrazina e a fenil-hidrazina ocorrem mais lentamente, quando comparadas com as reações realizadas com os compostos **134**, **135**, **136** e **138**. As reações com a metil-hidrazina ocorrem à temperatura ambiente, com a mistura reacional permanecendo em repouso durante 8 dias, enquanto que as reações com a fenil-hidrazina ocorrem à temperatura ambiente, com a mistura reacional permanecendo em repouso durante 20 dias. Atribuímos isto ao fato desta cetoenaminona **144** ser diferente das outras, pois possui um grupo mais

volumoso, um grupo t-butila, ligado ao nitrogênio, o que deve dificultar o ataque inicial da hidrazina nesta cetoenaminona.

As reações feitas foram acompanhadas por CG/EM e os rendimentos obtidos nas reações da cetoenaminona 144 com as hidrazinas, os quais foram obtidos utilizando-se a integração dos picos obtidos no CG/EM são mostrados na tabela 22.

Tabela 22 : Rendimentos obtidos nas reações da cetoenaminona 144 com as hidrazinas através da integração dos picos nos cromatogramas obtidos utilizando-se CG/EM.



R	Solvente	Pir.	170	171	172	173
CH ₃	Bz	a	42%	-	-	-
CH ₃	CH ₂ Cl ₂	a	33%	2%	10%	-
CH ₃	THF	a	94%	-	-	-
CH ₃	MeOH	a	23%	25%	3%	10%
CH ₃	DMF	a	39%	-	-	-
Ph	Bz	b	12%	63%	-	-
Ph	CH ₂ Cl ₂	b	-	53%	9%	-
Ph	THF	b	6%	42%	47%	-
Ph	MeOH	b	4%	39%	11%	6%
Ph	DMF	b	12%	25%	-	-

Como podemos constatar através da tabela 22, de um modo geral, os rendimentos dos pirazóis **170** e **171** obtidos nestas reações são menores do que os rendimentos obtidos para os pirazóis formados nas reações das cetoenaminonas **134**, **135**, **136** e **138** com as hidrazinas. Supomos que isso também ocorre devido ao fato da cetoenaminona **144** possuir um grupo mais volumoso ligado ao nitrogênio, o que deve dificultar o ataque do nucleófilo.

Através dos resultados mostrados na tabela 22, podemos constatar que nas reações da cetoenaminona **144** com a metil-hidrazina, usando como solventes benzeno, diclorometano, tetraidrofurano e dimetilformamida, obtivemos principalmente o pirazol **170a**. O pirazol **171a** foi obtido em 2% de rendimento apenas ao utilizarmos diclorometano como solvente.

Ao fazermos a reação da cetoenaminona **144** com a metilhidrazina, usando metanol como solvente, obtivemos o pirazol desacetilado **171a** com 25% de rendimento e a enaminocetona desacetilada **173** em 10% de rendimento (figura 128). A enaminocetona desacetilada **173** deve ser formada através do ataque nucleofílico da N-tert-butil-amina liberada na reação na carbonila ligada ao grupo CH₃. Como já foi discutido anteriormente para as reações das cetoenaminonas **134**, **135** e **136** com as hidrazinas, neste caso também podemos supor que o pirazol **171a** seja formado através da reação da enaminona desacetilada **173** com a metil-hidrazina.

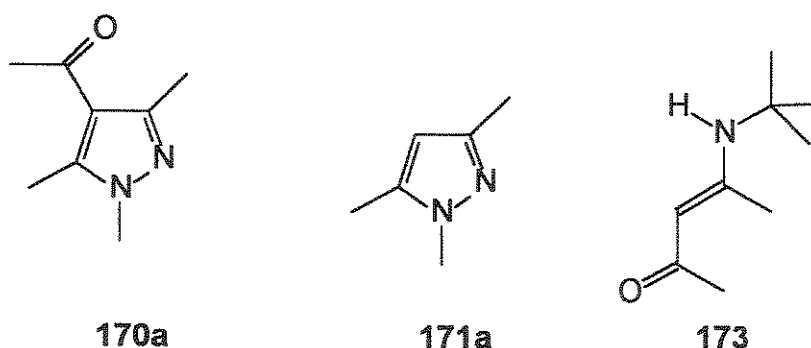


Figura 128 : Compostos 170a, 171a e 173.

Comparando estes resultados com os obtidos nas reações das cetoenaminonas **134**, **135** e **136** com a metil-hidrazina, novamente podemos constatar que este nucleófilo não favorece a formação dos pirazóis desacetilados, pois o nitrogênio substituído da metil-hidrazina é mais nucleófilo. Apenas quando usamos metanol como solvente, obtivemos a formação dos produtos desacetilados, supomos que isto ocorre porque o metanol torna o nitrogênio substituído da metil-hidrazina menos nucleofílico.

Como pode ser constatado na tabela 22, nas reações da cetoenaminona **144** com a fenil-hidrazina obtivemos principalmente o pirazol desacetilado **171b**, o qual é idêntico ao pirazol **150d-f**, obtido nas reações do composto **134**, **135** e **136** com a fenil-hidrazina, o qual é formado com a perda do grupo COCHR^1R^2 nas cetoenaminona **134**, **135** e **136**. Com este nucleófilo, o pirazol **170b** (figura 129) é obtido em baixos rendimentos.

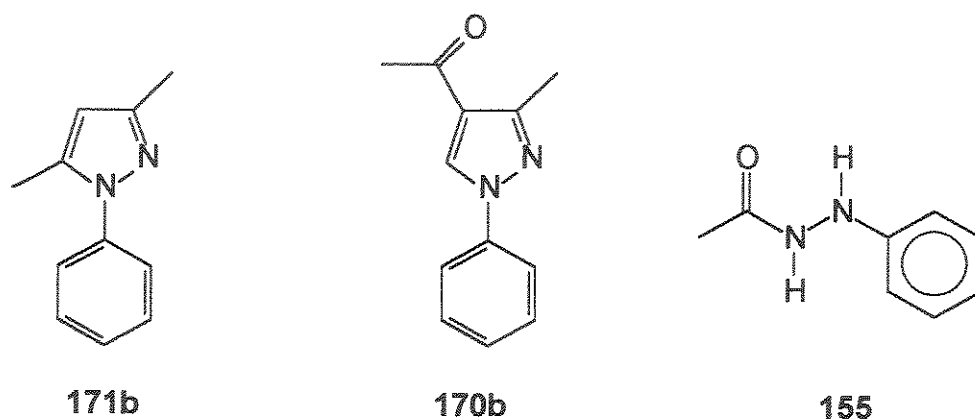


Figura 129 : Compostos **170b** e **171b** e **155**.

Estes resultados comparados com os obtidos nas reações dos compostos **134**, **135** e **136** com a fenil-hidrazina mostram, mais uma vez, que a diminuição da nucleofilicidade do nitrogênio substituído da hidrazina favorece a formação dos pirazóis desacetilados.

Como já foi discutido anteriormente nas reações das cetoenaminonas **134**, **135** e **136** com as hidrazinas, supomos que a desacetilação das cetoenaminonas é causada pelo ataque da amina liberada na reação na carbonila ligada ao grupo CH_3 no intermediário formado através do ataque da hidrazina. Nas reações da cetoenaminona **144** com as hidrazinas, podemos constatar que houve a formação da N-t-butil-acetamida **172**, a qual é obtida em maiores rendimentos quando usamos fenil-hidrazina como nucleófilo. Este resultado está de acordo com a nossa suposição de que a diminuição da nucleofilicidade do nitrogênio substituído da hidrazina favorece o ataque nucleofílico da amina liberada na reação na carbonila ligada ao grupo CH_3 .

Quando fizemos a reação da cetoenaminona **144** com a fenil-hidrazina usando diclorometano como solvente, novamente pudemos constatar a formação do composto **155**, com 20% de rendimento, o qual também foi formado nas reações das cetoenaminonas **134**, **135** e **136** com a fenil-hidrazina. Como já foi discutido anteriormente, supomos que a perda do grupo CH_3CO também pode

ocorrer através da formação deste composto **155**, o qual deve ser formado através do ataque intramolecular do nitrogênio não substituído da hidrazina na carbonila ligada ao grupo metila, e este ataque é mais favorecido quando o nitrogênio substituído da hidrazina é menos nucleofílico, tal como ocorre com a fenil-hidrazina.

Através dos resultados obtidos nestas reações, embora a cetoenaminona **144** seja um pouco diferente das outras cetoenaminonas, podemos supor que a formação dos pirazóis desacetilados é favorecida pela nucleofilicidade do nitrogênio substituído da hidrazina, pois quanto menor a nucleofilicidade deste nitrogênio, maior é o rendimento dos pirazóis desacetilados.

8-CONCLUSÃO

Através dos resultados obtidos, também podemos supor que é a diminuição da nucleofilicidade do nitrogênio substituído da hidrazina que favorece a descarbonilação das cetoenaminonas, pois a descarbonilação ocorre através do ataque da amina liberada na reação, tanto na carbonila ligada ao grupo CH_3 , quanto na carbonila ligada ao grupo mais volumoso.

O método de síntese descrito neste trabalho apresenta vantagens tais como: os pirazóis sintetizados são obtidos em bons rendimentos, os reagentes são facilmente acessíveis e as condições reacionais são simples, brandas e de fácil execução no laboratório.

Os pirazóis obtidos são inéditos e, devido à sua estrutura, apresentam potencial como biologicamente ativos.

O estudo “sistemático” das reações das α -acil-enaminocetonas com vários nucleófilos e em vários solventes foi bastante amplo, de tal forma que se torna possível prever agora a reatividade destes compostos na formação de pirazóis, ou seja, empregando-se a α -acil-enaminocetona, pode-se direcionar o ataque nucleofílico visando a obtenção do pirazol desejado.

A utilização da técnica de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas nos proporcionou a separação e identificação dos regioisômeros nas misturas por vezes relativamente complexas que foram obtidas.

Os resultados quimiométricos obtidos com a análise de componentes principais foram bastante satisfatórios e permitiram um melhor entendimento dos fatores que determinam a regioseletividade destas reações, como por exemplo, que o metanol favorece o ataque nucleofílico da hidrazina na carbonila ligada ao grupo menos volumoso.

9 - Parte experimental

9.1 - Informações gerais

9.1.1 - Reagentes e Métodos

Os produtos sólidos obtidos foram recristalizados em diclorometano: éter de petróleo (1:10).

Nas separações cromatográficas realizadas em coluna, foi utilizada alumina neutra como fase estacionária e como eluentes, misturas de éter de petróleo, diclorometano e metanol, iniciando com uma solução de diclorometano/éter de petróleo 1:5 e com aumento sucessivo de polaridade até diclorometano/metanol 5:1.

O diclorometano livre de etanol foi obtido através da 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.

9.1.2 - Aparelhos

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

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

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos em aparelho Varian Modelo T-60, Bruker Modelo AW-80, Bruker AC-300/P ou Varian Gemini-300. Os solventes utilizados são especificados caso a caso. Os deslocamentos químicos são fornecidos em unidades ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz.

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

A determinação das fórmulas elementares foram realizadas num aparelho Perkin-Elmer Modelo 2400CHN.

A obtenção dos cromatogramas acoplados a espectros de massa foi feita num aparelho HP-5988A.

9.2 - Preparação dos reagentes

9.2.1 - Preparação da Monotosil-hidrazona de diacetila.

Monotosil-hidrazina (10.8 g, 58 mmol) dissolvida em 80 ml de metanol foi adicionada durante 2 horas à diacetila (10.2 ml, 0.12 mol, $d = 0.98$), sendo a temperatura mantida em torno de -10°C . Após o término da adição, a agitação foi mantida por mais duas horas à temperatura ambiente. Com a evaporação de metade do volume do solvente e resfriamento da solução ocorreu a cristalização do produto, que foi recristalizado em diclorometano/éter de petróleo. Sendo obtido 10.3 g (128, 40.40 mmol, 70% de rendimento) de um sólido incolor.

Composto 128

Sólido incolor

p.f. : $137 - 138^{\circ}\text{C}$ (lit⁷³ $135 - 136^{\circ}\text{C}$)

I.V. (espectro 1) $V_{\text{máx}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 3222 (N-H), 1693 (C=O), 1344 e 1183 (SO_2).

9.2.2 - Preparação da 3-diazo-2-butanona.

Monotosil-hidrazona de diacetila 128 (1.52 g, 5.97 mmol) foi dissolvida em 100 ml de diclorometano. E a esta solução foi adicionado 80 ml de uma solução de hidróxido de

sódio 0,2 M (0.032 mol). A mistura foi agitada por duas horas à temperatura ambiente. A fase orgânica foi separada e seca com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e foi obtido 0.40 g (**130**, 4.08 mmol, 68% de rendimento) de um óleo amarelo.

Composto 130

I.V. (espectro 2) $V_{\text{máx}}^{\text{filme}}(\text{cm}^{-1})$: 2073 (N_2), 1632 ($\text{C}=\text{O}$).

RMN^1H (espectro 3) (CCl_4/TMS) δ em ppm: 1.91 (3H,s); 2.2 (3H,s).

9.2.3 - Preparação da 2-monotosil-hidrazona de 1-fenil-1,2-propanodiona.

Monotosil-hidrazona (3.50 g, 18.80 mmol) dissolvida em 50 ml de metanol foi lentamente adicionada (2 horas) à uma solução de 1-fenil-1,2-propanodiona (4.8 g, 32.43 mmol) em 50 ml de metanol resfriada em torno de 0°C . A agitação foi mantida por mais duas horas à temperatura ambiente. Após evaporação do solvente a 1/3 do volume, ocorre a cristalização do produto, que foi recristalizado em diclorometano/éter de petróleo. Foi obtido 5.5 g (**129**, 17.40 mmol, 92.4% de rendimento) de um sólido incolor.

Composto 129

Sólido incolor

P.f. : $164 - 166^\circ\text{C}$ (lit⁷⁴ $162 - 164^\circ\text{C}$).

I.V. (espectro 4) $V_{\text{máx}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 3218(NH), 1684($\text{C}=\text{O}$), 1339 e 1174(SO_2).

9.2.4 - Preparação da 1-fenil-2-diazo-1-propanona

2-monotosil-hidrazona de 1-fenil-1,2-propanodiona **129** (19 g, 6.00 mmol) foi dissolvida em 100 ml de diclorometano. E a esta solução foi adicionado 80 ml de uma solução

de hidróxido de sódio 0,2 M. A mistura foi agitada por 6 horas à temperatura ambiente. A fase orgânica foi separada e seca com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e foi obtido 0.84 g (**131**, 5.25 mmol, 87.15% de rendimento) de um óleo amarelo.

Composto 131

I.V. (espectro 5) : $V_{\text{máx}}^{\text{filme}}(\text{cm}^{-1})$: 2072(N_2), 1607($\text{C}=\text{O}$)

9.2.5 - Preparação da benzil hidrazona

Uma mistura de 26 g (0.20 mol) de sulfato de hidrazina e 55 g (0.4 mol) de acetato de sódio em 125 g de água destilada foram aquecidos até a dissolução total dos reagentes. Em seguida a solução foi resfriada a 50°C e foram adicionados 113 ml de metanol. O precipitado de sulfato de sódio foi filtrado e lavado com álcool.

Uma solução quente de 25 g (0.12 mol) de benzila em 38 ml de metanol foi preparada e a solução da hidrazina aquecida a 60°C foi adicionada, formando-se imediatamente um precipitado amarelo, mas o rendimento é aumentado por refluxo por meia ou uma hora. A benzil hidrazona foi filtrada quando a solução esfriou e foi lavada com um pouco de éter para remover a cor amarela. Foi obtido 24.0 g (**132**, 0.10 mol, 93% de rendimento) de um sólido incolor.

Composto 132

P.f.: 147 - 151°C com decomposição (lit⁵⁸ 148 - 151°C com decomposição).

I.V. (espectro 6) : $V_{\text{máx}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$; 3400, 3300, 3200 (NH_2); 1620 e 1540 (Ph).

9.2.6 - Preparação da 2-diazo-1,2-difenil-etanona

Benzil hidrazona **132** (15 g, 0.07 mol) foi misturada em um almofariz com 30 g (0.14 mol) de óxido de mercúrio amarelo e 7.5 g de sulfato de sódio anidro. A mistura foi colocada dentro de um balão de 250 ml e coberta com 100 ml de éter absoluto. Uma solução

saturada e fria de hidróxido de potássio alcoólico (2 ml) foi adicionado para catalisar a reação e a mistura foi agitada por 15 minutos.

A solução foi filtrada e o resíduo foi lavado várias vezes com éter. O éter foi evaporado, sendo que a temperatura não ultrapassou de 40°C. O produto foi recristalizado em éter anidro, e foi obtido 13.0 g (138, 0.06 mol, 87% de rendimento) de um sólido laranja.

Composto 133

Sólido laranja.

P.f. : 79 - 80°C (lit⁵⁸ 79 - 80°C).

I.V. (espectro 7) : $V_{\text{máx}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 2067(N₂), 1619(C=O).

9.2.7 - Preparação da 4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona

Acetilacetona 14.0 ml (0.14 mol) foi colocado em um banho de gelo e foi adicionado 16 ml de metilamina (40% em água) lentamente e com agitação. Ocorreu a formação de um sólido branco que se transformou em um óleo amarelo com aquecimento a 40 - 50°C. A água foi evaporada e o óleo destilado à vácuo. Foi obtido 12.5 g (137, 0.11 mol, 79% de rendimento) de um líquido incolor, que cristalizou à temperatura ambiente.

Composto 137

Ponto de ebulição : 117 - 120°C (17 mmHg)

I.V. (espectro 8) $V_{\text{máx}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 1610 e 1580 (C=O e C=C).

RMN¹H (espectro 9) (CCl₄/TMS) δ em ppm: 1.90(6H,s), 2.9(3H,d, 4,8Hz), 4.8(1H,s), 10.85(1H,l)

9.2.8 - Preparação de 3-acetil-1,1-difenil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona

2-diazo-1,2-difenil-etanona 133 (0.95 g, 4.27 mmol) e 4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 137 (0.48 g, 4.25 mmol) foram dissolvidos em 23 ml de diclorometano livre de etanol e a mistura deixada em repouso à temperatura ambiente por 7 dias na ausência de luz. O

solvente foi evaporado e foi obtido 1.50 g do produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna, usando alumina neutra, sendo recolhidas frações de 20 ml. Foi obtido 0.89 g (134, 2.89 mmol, 68% de rendimento) de 3-acetil-1,1-difenil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona, que eluiu entre éter de petróleo/diclorometano (60%) e 0.1 g (151d, 0.46 mmol, 11.11% de rendimento) de 1,1-difenil-N-metil-acetamida, que eluiu com éter de petróleo/diclorometano (80%).

Composto 134

Sólido incolor

P.f. : 122 - 124°C

I.V. (espectro 10) : $V_{\text{máx}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 1653 e 1595 ($\text{C}=\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{C}=\text{O}$)

RMN¹H (espectro 11) : (CDCl_3/TMS) δ em ppm: 1.8(3H,s),
2.0(3H,s), 2.9(3H,d, 4,0 Hz), 5.4(1H,s), 7.2(10H,m),
12.4(1H,l)

E.M. (espectro 12) : $m/z=307$ (1%), $m/z=167$ (7%), $m/z=166$ (4%),
 $m/z=165$ (7%), $m/z=140$ (100%), $m/z=98$ (55%), $m/z=56$
(23%), $m/z=43$ (8%)

9.2.9 - Preparação de 3-acetil-1-fenil-1-metil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona

1-fenil-2-diazo-1-propanona 131 (0.80 g, 5.00 mmol) e 4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 137 (0.56 g, 5.00 mmol) foram dissolvidos em 25 ml de diclorometano livre de etanol e a mistura deixada em repouso numa ampola à temperatura de 50 - 55°C por 10 dias na ausência de luz. O solvente foi evaporado e o produto bruto (1.0 g) foi purificado por cromatografia em coluna, usando alumina neutra, sendo recolhidas frações de 20 ml. Foi obtido 0.81 g (135, 3.30 mmol, 66.63% de rendimento) de 3-acetil-1-fenil-1-metil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona, que eluiu entre éter de petróleo/diclorometano (30%) e éter de petróleo/diclorometano (50%) e foi recristalizado em diclorometano/éter de petróleo (1:10).

Composto 135

Sólido incolor.

P.f. : 70 - 74°C

I.V. (espectro 13) $V_{\text{máx}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 1649 e 1581

(C=C(C=O)C=O)

RMN¹H (espectro 14) (CCl₄/TMS) δ em ppm: 1.5(3H,d,8Hz), 1.7(3H,s),
2.0(3H,s), 2.9(3H,d,4Hz), 4.1(1H,q,8Hz), 7.3(5H,m),
12.2(1H,l).

EM (espectro 15) : $m/z=245$ (5%), $m/z=230$ (2%), $m/z=140$ (100%),
 $m/z=98$ (50%), $m/z=56$ (19%), $m/z=43$ (10%)

9.2.10 - Preparação de 3-acetil-1,1-dimetil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona

3-diazo-2-butanona **130** (0.85 g, 8.67 mmol) e 4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona **137** (1.0 g, 8.84 mmol) foram dissolvidos em 40 ml de diclorometano livre de etanol e a mistura deixada em repouso numa ampola à temperatura de 60 - 65°C por 7 dias na ausência de luz. O solvente foi evaporado e o produto bruto (1.5 g) foi purificado por cromatografia em coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 20 ml. Foi obtido 0.98 g (**136**, 5.35 mmol, 61.11% de rendimento) de 3-acetil-1,1-dimetil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona, que eluiu entre éter de petróleo/diclorometano (30%) e éter de petróleo/diclorometano (60%) e foi recristalizado em diclorometano/éter de petróleo (1:10).

Composto 136

Sólido incolor.

P.f. : 67 - 69°C

I.V. (espectro 16) $V_{\text{máx}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 1652 e 1575 (C=C(C=O)C=O)

RMN¹H (espectro 17) : (CCl₄/TMS)(δ em ppm), 1.0(6H,d,8Hz),
1.9(3H,s), 2.1(3H,s), 3.0(3H,d,4Hz), 2.7(1H,m,8Hz),
12.3(1H,l)

EM (espectro 18) : $m/z=183$ (13%), $m/z=168$ (8%), $m/z=140$ (96%),
 $m/z=98$ (100%), $m/z=56$ (41%), $m/z=42$ (25%)

9.2.11 - Preparação da 4-(t-butil-amino)-3-penteno-2-ona

Acetilacetona (5.0 ml, 0.056 mol) foi colocada em uma ampola em banho de gelo e adicionado lentamente 10 ml de t-butil-amina. Ocorreu a formação de um sólido branco. A ampola foi fechada e aquecida a 80°C por 4 dias. Ocorreu a formação de um líquido escuro. O excesso de t-butil-amina foi evaporado e o líquido destilado a vácuo, sendo obtidos 3.5 g (142, 0.0226 mol, 40% de rendimento) de um líquido incolor.

Composto 142

P.e. : 95 - 7°C / 4 mmHg

I.V. (espectro 19) $V_{\text{máx}}^{\text{filme}}(\text{cm}^{-1})$: 1609 (C=C-C=O)

RMN¹H (espectro 20) : (CCl₄/TMS), δ em ppm : 1.4(9H,s), 1.8(3H,s),
2.0(3H,s), 4.7(1H,s), 11.6(1H,l)

9.2.12 - Preparação de 3-benzoil-4-(t-butil-amino)-3-penteno-2-ona

4-(t-butil-amino)-3-penteno-2-ona 142 (1,55g; 0.01 mol) foi dissolvido em 20 ml de tetraidrofurano e foi adicionado 1.4 ml de trietilamina e 0.79 ml de piridina, seguida pela adição de 1.15 ml de cloreto de benzoila gôta-a-gôta, com agitação. A mistura reacional foi refluxada durante 2 dias. Depois disso, adicionou-se 20 ml de água destilada. A fase orgânica foi separada e foi lavada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 20 ml) e seca com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado e foi obtido 1.70 g de produto bruto, que foi submetido à cromatografia de coluna usando alumina neutra, sendo recolhidas frações de 20 ml. Foi obtido 1.64 g (143, 63.3 mmol, 63.32% de rendimento) de 3-benzoil-4-(t-butil-amino)-3-penteno-2-ona, que eluiu, entre éter de petróleo/diclorometano (40%) e éter de petróleo/diclorometano (60%).

Composto 143

I.V. (espectro 21) $V_{\text{máx}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 1641 e 1597 ($\text{C}=\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{C}=\text{O}$)

RMN^1H (espectro 22) (CCl_4/TMS) : 1.4(9H,s), 1.7(3H,s),

2.0(3H,s), 7.3 - 7.9(5H,m), 12.5(1H,l)

EM (espectro 23) : $m/z=259$ (40%), $m/z=202$ (100%), $m/z=105$ (55%)

Análise Elementar:

Valores teóricos % C = 74.13 % H = 8.10 % N = 5.40

Valores experimentais % C = 74.22 % H = 7.69 % N = 5.62

9.2.13 - Preparação de 3-benzoil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona.

3-benzoil-4-(t-butil-amino)-3-penteno-2-ona **143** (0,3g, 1.15 mmol) foi dissolvida em 3 ml de diclorometano e foi adicionado 3 ml de metilamina. A mistura reacional foi agitada durante 5 dias. Depois disso foi adicionado 10 ml de água destilada. O produto foi extraído com 3 porções de 10 ml de diclorometano. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente foi evaporado, sendo obtido 0.27 g do produto bruto, que foi submetido a cromatografia de coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 20 ml. Foi obtido 0.19 g (**138**, 0.92 mmol, 79% de rendimento) de 3-benzoil-4-(metil-amino)-3-penteno-2 ona, que eluiu entre éter de petróleo/diclorometano (60%) e éter de petróleo/diclorometano (80%) e foi recristalizado em éter de petróleo/diclorometano (10:1).

Composto 138

P.f. : 86.1 - 89.3°C.

I.V. (espectro 24) $V_{\text{máx}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 1638 e 1590 ($\text{C}=\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{C}=\text{O}$).

RMN^1H (espectro 25) (CCl_4/TMS) : 1.8(3H,s), 1.9(3H,s), 3.0(3H,d, 4,8 Hz), 7.2 - 7.8(5H,m), 12.4(1H,l)

EM (espectro 26) : $m/z=217$ (55%), $m/z=216$ (50%), $m/z=188$ (50%) e $m/z=105$ (100%).

Análise elementar:

Valores teóricos % C = 71.88 % H = 6.91 % N = 6.45

Valores experimentais % C = 72.72 % H = 6.96 % N = 6.08

9.2.14 - Preparação de 3-acetil-4-(t-butil-amino)-3-penteno-2-ona

4-(t-butil-amino)-3-penteno-2-ona **142**, (0,5g, 3.22 mmol) foi dissolvida em 10 ml de diclorometano anidro e uma solução de 359 mg (3.51 mmol) de anidrido acético dissolvido em 10 ml de diclorometano anidro é adicionado gota a gota. A mistura foi refluxada durante 2 dias. Depois disso, uma solução saturada de bicarbonato de sódio é adicionada vagarosamente e a agitação ainda continua por 30 minutos. Separam-se as fases, e a fase aquosa é lavada com diclorometano (2 x 10 ml). Os extratos orgânicos combinados são lavados com água destilada e secos com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e foi obtido 700 mg de produto bruto, que foi submetido a cromatografia em coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 20 ml. Foi obtido 0,48 (**144**, 2.04 mmol, 63.33% de rendimento) de 3-acetil-4-(t-butil-amino)-3-penteno-2-ona, que eluiu entre éter de petróleo/diclorometano (80%) e 100% de diclorometano.

Composto **144**

I.V. (espectro 27) $V_{\text{máx}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 1663 e 1599 ($\text{C}=\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{C}=\text{O}$).

RMN¹H (espectro 28) (CCl_4/TMS) δ em ppm : 1.4(9H,s,C(CH₃)₃),
2.2(9H,s,3CH₃), 12.6(1H,l,NH)

EM (espectro 29) : $m/z=197$ (30%), $m/z=140$ (30%), $m/z=126$ (100%) e
 $m/z=84$ (78%)

Análise elementar:

Valores teóricos % C = 67.00 % H = 9.64 % N = 7.10

Valores experimentais % C = 65.42 % H = 9.92 % N = 6.89

9.3 - REAÇÕES DAS α -ACIL-ENAMINOCETONAS COM AS HIDRAZINAS

9.3.1 - Reações das α -acil-enaminocetonas 134, 135, 136, 138 com a metil-hidrazina

9.3.1.1 - Reações da 3-acetil-1,1-difenil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 134 com a metil-hidrazina

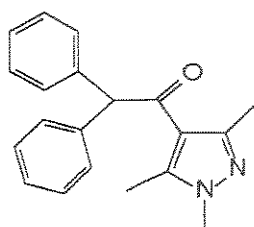
As reações feitas para serem analisadas por Cromatografia Gasosa Acoplada à Espectrometria de Massa (CG/EM) foram feitas usando como solventes benzeno, diclorometano, tetraidrofurano, metanol e dimetilformamida da seguinte forma:

Foi dissolvido 25 mg (0.081 mmol) do composto 134 em 0.5 ml do solvente escolhido e a esta solução foi adicionado 0.015 ml de metil-hidrazina. A mistura foi deixada em repouso durante 2 dias e foi adicionado 5 ml de água destilada. O produto foi extraído com 3 porções de 5 ml de diclorometano, estas foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. Os componentes do produto bruto foram injetados na coluna cromatográfica, dissolvidos em 0.5 ml de diclorometano e os rendimentos obtidos para cada pirazol em cada solvente são apresentados na tabela 11 (cromatogramas 1 a 5).

Para isolarmos e identificarmos os pirazóis formados, foi dissolvido 100 mg (0.32 mmol) do composto 134 em 2 ml de tetraidrofurano e a esta solução foi adicionado 0.06 ml de metil-hidrazina. A mistura foi deixada em repouso por 2 dias e foi adicionado 10 ml de água destilada. O produto foi extraído com 3 porções de 10 ml de diclorometano, estas foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e os componentes do produto bruto (98.0 mg) foram separados através de cromatografia de coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 68.32 mg (0.22 mmol, 69% de rendimento) de 4-(1,1-difenil-acetil)-1,3,5-trimetil pirazol 146a, que eluiu com éter de

petróleo/diclorometano (60%). Os produtos foram recristalizados em diclorometano/éter de petróleo (1:10).

Composto 146a



146a

Sólido incolor.

P.f.: 139 - 141°C

I.V. (espectro 30) $V_{\text{máx}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 1640(C=O)

RMN¹H (espectro 31) (CCl₄/TMS) : δ (ppm) : 2.3(3H,s), 2.4(3H,s), 3.6(3H,s), 5.6(1H,s) e 7.2(10H,s).

EM (espectro 32) : m/z=304 (1%), m/z=137 (100%),m/z=167 (12%).

Análise elementar:

Valores teóricos	% C = 78.94	% H = 6.57	% N = 9.21
Valores experimentais	% C = 78.87	% H = 6.56	% N = 9.07

9.3.1.2 - Reações de 3-acetil-1-fenil-1-metil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 135 com metil-hidrazina

As reações feitas para serem analisadas por CG/EM, foram feitas utilizando-se os cinco solventes já mencionados.

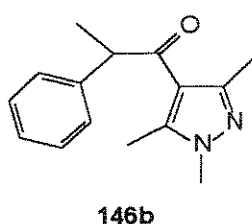
Foi dissolvido 25 mg (0.10 mmol) do composto 135 em 0.5 ml do solvente escolhido e a esta solução adicionado 0.019 ml de metil-hidrazina. A mistura foi deixada em repouso durante 2 dias e foi adicionado 5 ml de água destilada. O produto foi extraído com 3 porções de 5 ml de diclorometano, estas porções foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. Os componentes do produto bruto foram injetados na coluna cromatográfica, dissolvidos em 0.5 ml de diclorometano e os rendimentos obtidos para cada pirazol em cada solvente são apresentados na tabela 11 (cromatogramas 6 a 10).

Para isolarmos e identificarmos os pirazóis formados, foi dissolvido 100 mg (0.40 mmol) do composto 135 em 2 ml de dimetilformamida e a esta solução foi adicionado

0.075 ml de metil-hidrazina. A mistura foi deixada em repouso por 2 dias e foi adicionado 10 ml de água destilada. O produto foi extraído com 3 porções de 10 ml de diclorometano, estas foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e os componentes do produto bruto (95.03 mg) foram separados através de cromatografia de coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 49.38 mg (0.20 mmol, 50% de rendimento) de 4-acetil-5-(1-fenil-etil)-1,3-dimetil pirazol **149b**, que eluiu com éter de petróleo/diclorometano (50%) e 24.69 mg (0,10 mmol, 25% de rendimento) de 4-(1-fenil-1-metil-acetil)-1,3,5-trimetil pirazol **146b**, que eluiu entre éter de petróleo/diclorometano (70%).

Fizemos esta mesma reação usando diclorometano como solvente e obtivemos 94.35 mg do produto bruto, que foi separado através de cromatografia de coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 54.32 mg (0.22 mmol, 55% de rendimento) de 4-(1-fenil-1-metil-acetil)-1,3,5-trimetil pirazol **146b**, que eluiu entre éter de petróleo/diclorometano (70%).

Composto 146b



Óleo amarelo.

I.V. (espectro 33) $V_{\text{máx}}^{\text{filme}}(\text{cm}^{-1})$: 1654(C=O)

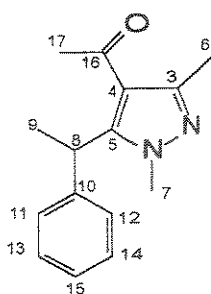
RMN¹H (espectro 34) (CCl₄/TMS) : δ (ppm) : 1.4(3H,d,8Hz), 2.3(3H,s), 2.4(3H,s), 3.6(3H,s), 4.2(1H,q,8Hz), 7.2(5H,s).

EM (espectro 35) : $m/z=242$ (1%), $m/z=137$ (100%), $m/z=105$ (2%).

Análise elementar:

Valores teóricos	% C = 74.38	% H = 7.44	% N = 11.57
Valores experimentais	% C = 74.11	% H = 6.96	% N = 11.38

Composto 149b



149b

Óleo amarelo.

I.V. (espectro 36) $V_{\text{máx}}^{\text{filme}}(\text{cm}^{-1})$: 1655(C=O)

RMN¹H (espectro 37) (CCl₄/TMS) : δ (ppm) : 1.6(3H,d,8Hz), 2.4(6H,s), 3.2(3H,s), 5.6(1H,q,8Hz) e 7.2(5H,m).

EM (espectro 38) : $m/z=242$ (31%), $m/z=227$ (16%), $m/z=151$ (100%).

Análise elementar:

Valores teóricos	% C = 74.38	% H = 7.44	% N = 11.57
------------------	-------------	------------	-------------

Valores experimentais	% C = 74.55	% H = 7.70	% N = 11.58
-----------------------	-------------	------------	-------------

RMN¹³C (espectro 39) (CCl₄/TMS)⁷⁵ : δ (ppm) 15,8 (C9) 16,0 (C6) 31,0 (C17) 33,0 (C8) 37,8 (C7) 119(C10) 126,0(C15) 127,0(C13 e C14) 128(C11 e C12) 141,8(C4) 147,0(C3) 150,0(C5) 192,8(C16)

9.3.1.3 - Reações de 3-acetil-1,1-dimetil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 136 com metil-hidrazina

As reações feitas para serem analisadas por CG/EM, foram feitas usando-se os cinco solventes já mencionados.

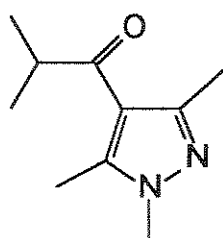
Foi dissolvido 25 mg (0.14 mmol) do composto 136 em 0.5 ml do solvente escolhido e a esta solução adicionado 0.025 ml de metil-hidrazina. A mistura foi deixada em repouso durante 2 dias e foi adicionada 5 ml de água destilada. O produto foi extraído com 4 porções de 5 ml de diclorometano, estas porções foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. Os componentes do produto bruto foram injetados na coluna cromatográfica, dissolvidos em 0.5 ml de diclorometano e os rendimentos obtidos para cada pirazol em cada solvente são apresentados na tabela 11 (cromatogramas 11 a 15).

Para isolarmos e identificarmos os pirazóis formados, foi dissolvido 100 mg (0.54 mmol) do composto 136 em 2 ml de dimetilformamida e a esta solução adicionado 0.10

ml de metil-hidrazina. A mistura foi deixada em repouso durante 2 dias e foi adicionado 10 ml de água destilada. O produto foi extraído com 4 porções de 10 ml de diclorometano, estas foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e os componentes do produto bruto (98.06 mg) foram separados através de cromatografia de coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 68.85 mg (0.38 mmol, 70% de rendimento) de 4-acetil-5-(1-metil-etil)-1,3-dimetil pirazol **149c**, que eluiu com éter de petróleo/diclorometano (40%) e 19.67 mg (0.10 mmol, 20% de rendimento) de 4-(1,1-dimetil-acetil)-1,3,5-trimetil pirazol **146c**, que eluiu entre éter de petróleo/diclorometano (60%).

Fizemos esta mesma reação, usando diclorometano como solvente e obtivemos 95.10 mg do produto bruto, que foi separado através de cromatografia de coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 20.65 mg (0.11 mmol, 21% de rendimento) de 4-acetil-5-(1-metil-etil)-1,3-dimetil pirazol **149c**, que eluiu com éter de petróleo/diclorometano (40%) e 52.13 mg (0.28 mmol, 53% de rendimento) de 4-(1,1-dimetil-acetil)-1,3,5-trimetil pirazol **146c**, que eluiu com éter de petróleo/diclorometano (60%).

Composto **146c**



146c

Óleo amarelo.

I.V. (espectro 40) $V_{\text{máx}}^{\text{filme}}(\text{cm}^{-1})$: 1655(C=O)

RMN¹H (espectro 41) (CCl₄/TMS) : δ (ppm) : 1.1(6H,d,8Hz), 2.3(3H, 2.4(3H,s), 3.0(1H,m,8Hz) e 3.6(3H,s).

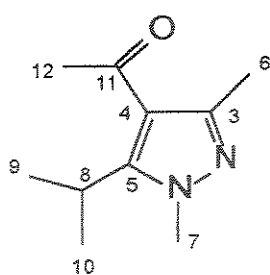
EM (espectro 42) : $m/z=180$ (5%), $m/z=137$ (100%), $m/z=43$ (5%).

Análise elementar:

Valores teóricos	% C = 66.66	% H = 8.88	% N = 15.55
------------------	-------------	------------	-------------

Valores experimentais	% C = 65.47	% H = 8.31	% N = 14.91
-----------------------	-------------	------------	-------------

Composto 149c



149c

Óleo amarelo.

I.V. (espectro 43) $V_{\text{máx}}^{\text{filme}}(\text{cm}^{-1})$: 1654(C=O)

RMN¹H (espectro 44) (CCl₄/TMS) : δ (ppm) : 1.3(6H,d,8Hz), 2.3(6H,s), 3.7(3H,s), 3,6 (1H,m, 8Hz).

EM (espectro 45) : $m/z=180$ (27%), $m/z=165$ (100%).

Análise elementar:

Valores teóricos	% C = 66.66	% H = 8.88	% N = 15.55
------------------	-------------	------------	-------------

Valores experimentais	% C = 66.29	% H = 7.54	% N = 14.00
-----------------------	-------------	------------	-------------

RMN¹³C (espectro 46) (CDCl₃/TMS) δ (ppm) 16,0(C6) 20,0(C9 e C10) 26,0 (C12) 31,8(C8) 38,0(C7) 119,0(C4) 148,0(C3) 152,0(C5) e 195,5(C11)

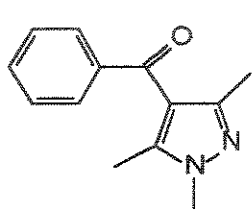
9.3.1.4 - Reações da 3-benzoil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 138 com metil-hidrazina

As reações que foram feitas para serem analisadas por CG/EM, foram feitas usando como solventes benzeno, diclorometano, tetraidrofurano, metanol e dimetilformamida da seguinte forma:

Foi dissolvido 25 mg (0.11 mmol) do composto 138 em 0.5 ml do solvente escolhido, e a esta solução adicionado 0.02 ml de metil-hidrazina. A mistura foi deixada em repouso por 2 dias e foi adicionado 5 ml de água destilada. O produto foi extraído com 3 porções de 5 ml de diclorometano, estas porções foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. Os componentes do produto bruto foram injetadas na coluna cromatográfica, dissolvidos em 0.5 ml de diclorometano e os rendimentos obtidos para cada pirazol em cada solvente são apresentados na tabela 20 (cromatogramas 61 a 65).

Para isolarmos e identificarmos os pirazóis formados, foi dissolvido 100 mg (0.46 mmol) do composto 138 em 2 ml de tetraidrofurano e a esta solução adicionado 0,08 ml de metil-hidrazina. A mistura foi deixada em repouso durante 2 dias e foi adicionado 10 ml de água destilada. O produto foi extraído com 3 porções de 10 ml de diclorometano, estas porções foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e foi obtido 97.56 mg de produto bruto, que foi submetido a cromatografia de coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Sendo obtido 61.14 mg (0.28 mmol, 62% de rendimento) de 4-acetil-5-fenil-1,3-dimetil pirazol 160a, que eluiu com éter de petróleo/diclorometano (80%) e 19.72 mg (0.092 mmol, 20% de rendimento) de 4-benzoil-1,3,5-trimetil pirazol 158a, que eluiu com diclorometano.

Composto 158a



158a

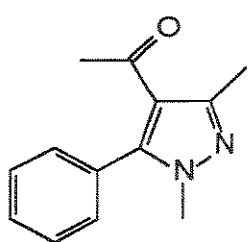
Óleo amarelo.

I.V. (espectro 47) $V_{\text{máx}}^{\text{filme}}(\text{cm}^{-1})$: 1658(C=O)

RMN¹H (espectro 48) (CDCl₃/TMS) : δ (ppm) : 1.8(3H,s), 2.4(3H,s), 3.6(3H,s), 7.2 - 7.4(5H,m).

EM (espectro 49) : $m/z=214$ (60%), $m/z=213$ (100%), $m/z=137$ (85%).

Composto 160a



160a

Óleo amarelo.

I.V. (espectro 50) $V_{\text{máx}}^{\text{filme}}(\text{cm}^{-1})$: 1638(C=O)

RMN¹H (espectro 51) (CDCl₃/TMS) : δ (ppm) : 2.0(3H,s), 2.3(3H,s), 3.8(3H,s), 7.2 - 7.8(5H,m).

EM (espectro 52) : $m/z=214$ (20%), $m/z=199$ (100%).

Análise elementar:

Valores teóricos	% C = 72.89	% H = 6.54	% N = 13.08
------------------	-------------	------------	-------------

Valores experimentais	% C = 72.91	% H = 6.20	% N = 13.08
-----------------------	-------------	------------	-------------

9.3.2 - Reações das α -acil-enaminocetonas 134, 135, 136 e 138 com fenil-hidrazina.

9.3.2.1 - Reações da 3-acetil-1,1-difenil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 134 com fenil-hidrazina.

As reações feitas para serem analisadas por Cromatografia Gasosa Acoplada à Espectrometria de Massa (CG/EM), foram feitas usando como solventes benzeno, diclorometano, tetraidrofurano, metanol e dimetilformamida da seguinte forma:

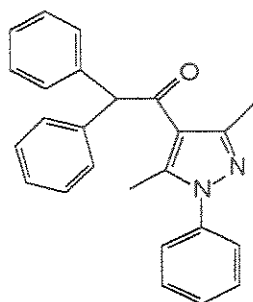
Foi dissolvido 25 mg (0.081 mmol) do composto 134 em 0.5 ml do solvente escolhido e a esta solução foi adicionado 0.035 ml de fenil-hidrazina. A mistura foi deixada em repouso durante 8 dias e foi adicionado 5 ml de água destilada. O produto foi extraído com 3 porções de 5 ml de diclorometano, estas foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. Os componentes do produto bruto foram injetados na coluna cromatográfica, dissolvidos em 0.5 ml de diclorometano e os rendimentos obtidos para cada pirazol são apresentados na tabela 13 (cromatogramas 16 à 20).

Para isolarmos e identificarmos os pirazóis formados, foi dissolvido 100 mg (0.32 mmol) do composto 134 em 2 ml de dimetilformamida e a esta solução foi adicionado 0.14 ml de fenil-hidrazina. A mistura foi deixada em repouso por 8 dias e foi adicionado 10 ml de água destilada. O produto foi extraído com 4 porções de 10 ml de diclorometano, estas foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e os componentes do produto bruto (103.5 mg) foram separados através de cromatografia de coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 69.93 mg (0.18 mmol, 57% de rendimento) de 4-(1,1-difenil-acetil)-3,5-dimetil-1-fenil pirazol 146d, que eluiu com éter de petróleo/diclorometano (50%). Sendo recristalizado em éter de petróleo/diclorometano (10:1).

Fizemos esta mesma reação usando diclorometano como solvente, e obtivemos 100.8 mg do produto bruto, que foi separado através de cromatografia de coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 38.08 mg (0.12 mmol, 36% de rendimento) de 5-(1,1-difenil-metil)-3-metil-1-fenil pirazol 148d, que eluiu com éter de

petróleo/diclorometano (40%) e 18,38 mg (0,05 mmol, 15% de rendimento) de 4-(1,1-defenil-acetil)-3,5-dimetil-1-fenil pirazol **146 d**, que eluiu com éter de petróleo/diclorometano (50%).

Composto 146d



146d

Sólido incolor.

P.f.: 107.5 - 110.3°C

I.V. (espectro 53) $V_{\text{máx}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 1655(C=O)

RMN¹H (espectro 54) (CCl₄/TMS) : δ (ppm) : 2.4(3H,s), 2.5(3H,s), 5.6(1H,s), 7.2(10H,s), 7.4(5H,s).

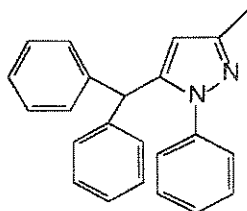
EM (espectro 55) : m/z=366 (1%), m/z=199 (100%), m/z=167 (19%).

Análise elementar:

Valores teóricos	% C = 81.96	% H = 6.01	% N = 7.65
------------------	-------------	------------	------------

Valores experimentais	% C = 82.01	% H = 6.27	% N = 7.68
-----------------------	-------------	------------	------------

Composto 148d



148d

Sólido incolor.

P.f.: 130 - 132°C

I.V. (espectro 56) $V_{\text{máx}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: não apresenta bandas na região de C=O.

RMN¹H (espectro 57) (CCl₄/TMS) : δ (ppm) : 2.3(3H,s), 5.4(1H,s), 5.8(1H,s), 7.1 - 7.4(15H,m).

EM (espectro 58) : m/z=324 (100%), m/z=323 (18%), m/z=309 (20%).

Análise elementar:

Valores teóricos	% C = 85.18	% H = 6.17	% N = 8.64
------------------	-------------	------------	------------

Valores experimentais	% C = 85.34	% H = 5.64	% N = 8.82
-----------------------	-------------	------------	------------

9.3.2.2 - Reações de 3-acetil-1-fenil-1-metil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 135 com fenil-hidrazina

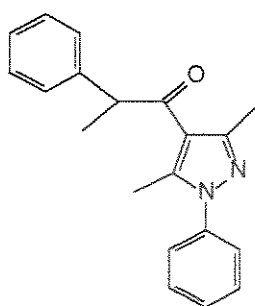
As reações feitas para serem analisadas por CG/EM, foram feitas utilizando-se os cinco solventes já mencionados.

Foi dissolvido 25 mg (0.10 mmol) do composto 135 em 0.5 ml do solvente escolhido e a esta solução adicionado 0.04 ml de fenil-hidrazina. A mistura foi deixada em repouso durante 8 dias e foi adicionado 5 ml de água destilada. O produto foi extraído com 3 porções de 5 ml de diclorometano, estas porções foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. Os componentes do produto bruto foram injetados na coluna cromatográfica, dissolvidos em 0.5 ml de diclorometano e os rendimentos obtidos para cada pirazol em cada solvente são apresentados na tabela 13 (cromatogramas 21 a 25).

Para isolarmos e identificarmos os pirazóis formados, foi dissolvido 100 mg (0.40 mmol) do composto 135 em 2 ml de tetraidrofurano, e a esta solução foi adicionado 0.16 ml de fenil-hidrazina. A mistura foi deixada em repouso por 8 dias, e foi adicionado 10 ml de água destilada. O produto foi extraído com 3 porções de 10 ml de diclorometano, estas foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado, e os componentes do produto bruto (107.8 mg) foram separados através de cromatografia de coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 65.76 mg (0.22 mmol, 53% de rendimento) de 4-(1-fenil-1-metil-acetil)-3,5-dimetil-1-fenil pirazol 146e, que eluiu entre éter de petróleo-diclorometano (60%) e 20.31 mg (0.08 mol, 19% de rendimento) de 5-(1-fenil-etil)-3-metil-1-fenil pirazol 148e, que eluiu entre éter de petróleo/diclorometano (40%).

Fizemos esta mesma reação usando diclorometano como solvente, e obtivemos 91.80 mg do produto bruto, que foi separado através de cromatografia de coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 64.14 mg (0.24 mol, 52% de rendimento) de 5-(1-fenil-etil)-3-metil-1-fenil pirazol 148e, que eluiu entre éter de petróleo/diclorometano (40%).

Composto 146e



146e

Óleo amarelo.

I.V. (espectro 59) $V_{\text{máx}}^{\text{filme}}(\text{cm}^{-1})$: 1656(C=O)

RMN¹H (espectro 60) (CCl₄/TMS) : δ (ppm) : 1.4(3H,d), 2.4(3H,s), 2.45(3H,s), 4.3(1H,q), 7.2(5H,s), 7.4(5H,s).

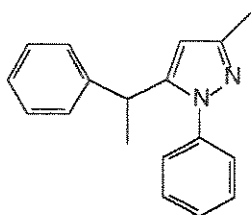
EM (espectro 61) : m/z=304 (1%), m/z=199 (100%).m/z=105(8%)

Análise elementar:

Valores teóricos	% C = 78.94	% H = 6.58	% N = 9.21
------------------	-------------	------------	------------

Valores experimentais	% C = 78.60	% H = 6.78	% N = 9.01
-----------------------	-------------	------------	------------

Composto 148e



148e

Óleo amarelo.

I.V. (espectro 62) $V_{\text{máx}}^{\text{filme}}(\text{cm}^{-1})$: Não apresenta bandas na região de C=C

RMN¹H (espectro 63) (CCl₄/TMS) : δ (ppm) : 1.5(3H,d,8Hz), 2.3(3H,s), 4.1(1H,q,8Hz), 6.2(1H,s), 7.0 - 7.5(10H,m).

EM (espectro 64) : m/z=262 (100%), m/z=261 (34%), m/z=247 (57%)

Análise elementar:

Valores teóricos	% C = 82.44	% H = 6.87	% N = 10.68
------------------	-------------	------------	-------------

Valores experimentais	% C = 81.94	% H = 6.71	% N = 10.56
-----------------------	-------------	------------	-------------

9.3.2.3 - Reações de 3-acetil-1,1-dimetil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 136 com fenil-hidrazina

As reações feitas para serem analisadas por CG/EM, foram feitas usando-se os cinco solventes já mencionados.

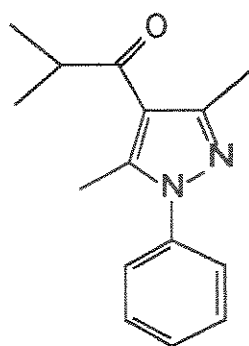
Foi dissolvido 25 mg (0.14 mmol) do composto 136 em 0.5 ml do solvente escolhido, e a esta solução adicionado 0.06 ml de fenil-hidrazina. A mistura foi deixada em

repouso durante 8 dias e foi adicionado 5 ml de água destilada. O produto foi extraído com 3 porções de 5 ml de diclorometano, estas porções foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. Os componentes do produto bruto foram injetados na coluna cromatografia, dissolvidos em 0.5 ml de diclorometano e os rendimentos obtidos para cada pirazol em cada solvente são apresentados na tabela 13 (cromatogramas 26 a 30).

Para isolarmos e identificarmos os pirazóis formados, foi dissolvido 100 mg (0.54 mmol) do composto 136 em 2 ml de tetraidrofurano e a esta solução adicionado 0.23 ml de fenil-hidrazina. A mistura foi deixada em repouso durante 6 dias, e foi adicionado 10 ml de água destilada. O produto foi extraído com 3 porções de 10 ml de diclorometano, estas foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e os componentes do produto bruto (99.08 mg) foram separados através de cromatografia de coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 66.12 mg (0.27 mmol, 50% de rendimento) de 4-(1,1-dimetil-acetil)-3,5-dimetil-1-fenil pirazol 146f, que eluiu entre éter de petróleo/diclorometano (60%) e 10.92 mg (0.05 ml, 10% de rendimento) de 5-(1-metil-etil)-3-metil-1-fenil pirazol 148f, que eluiu entre éter de petróleo/diclorometano (50%).

Fizemos esta mesma reação, usando metanol como solvente, e obtivemos 90.11 mg do produto bruto, que foi separado através de cromatografia de coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 43.79 mg (0.22 mmol, 40% de rendimento) de 5-(1-metil-etil)-3-metil-1-fenil pirazol 148f, que eluiu entre éter de petróleo/diclorometano (50%) e 37.10 mg (0.15 mmol, 28% de rendimento) de 4-(1,1-dimetil-acetil)-3,5-dimetil-1-fenil pirazol 146f, que eluiu entre éter de petróleo/diclorometano (60%).

Composto 146f



146f

Óleo amarelo.

I.V. (espectro 65) $V_{\text{máx}}^{\text{filme}}(\text{cm}^{-1})$: 1657(C=O)

RMN¹H (espectro 66) (CCl₄/TMS) : δ (ppm) : 1.1(6H,d,8Hz), 2.5(6H,s), 3.2(1H,m,8Hz), 7.4(5H,s).

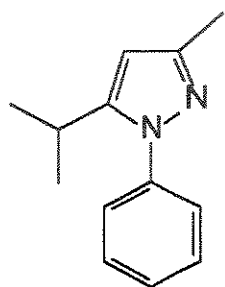
EM (espectro 67) : $m/z=242$ (5%), $m/z=199$ (100%).

Análise elementar:

Valores teóricos % C = 74.38 % H = 7.44 % N = 11.57

Valores experimentais % C = 74.28 % H = 7.51 % N = 11.10

Composto 148f



148f

Óleo amarelo.

I.V. (espectro 68) $V_{\text{máx}}^{\text{filme}}(\text{cm}^{-1})$: Não apresenta bandas na região de C=O.

RMN¹H (espectro 69) (CCl₄/TMS) : δ (ppm) : 1.1(6H,d,8Hz), 2.2(3H,s), 3.0(1H,m,8Hz), 5.9(1H,s), 7.4(5H,s).

EM (espectro 70) : $m/z=200$ (73%), $m/z=199$ (22%), $m/z=185$ (100%)

Análise elementar:

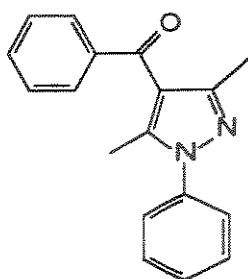
Valores teóricos % C = 78.00 % H = 8.00 % N = 14.00

Valores experimentais % C = 76.27 % H = 7.64 % N = 12.74

9.3.2.4 - Reações de 3-benzoil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 138 com fenil-hidrazina

As reações que foram feitas para serem analisadas por CG/EM foram feitas usando como solventes benzeno, diclorometano, tetraidrofurano, metanol e dimetilformamida da seguinte forma:

Composto 158b



158b

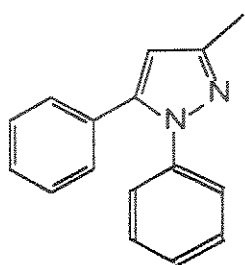
Óleo amarelo.

I.V. (espectro 71) $V_{\text{máx}}^{\text{filme}}(\text{cm}^{-1})$: 1661(C=O)

RMN¹H (espectro 72) (CCl_4/TMS) : δ (ppm) : 1.8(3H,s),
2.5(3H,s), 7.0 - 7.9(10H,m).

EM (espectro 73) : $m/z=276$ (70%), $m/z=275$ (100%), $m/z=199$ (48%).

Composto 159b



159b

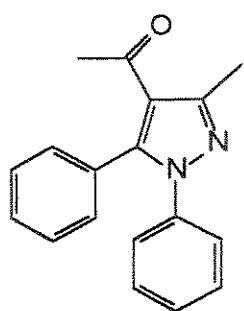
Óleo amarelo.

I.V. (espectro 74) $V_{\text{máx}}^{\text{filme}}(\text{cm}^{-1})$: não apresenta bandas de C=O

RMN¹H (espectro 75) (CCl_4/TMS) : δ (ppm) : 2.4(3H,s), 6.2(1H,s),
7.2 - 7.6(10H,m).

EM (espectro 76) : $m/z=234$ (100%), $m/z=233$ (90%).

Composto 160b



160b

Óleo amarelo.

I.V. (espectro 77) $V_{\text{máx}}^{\text{filme}}(\text{cm}^{-1})$: 1640(C=O)

RMN¹H (espectro 78) (CCl_4/TMS) : δ (ppm) : 2.2(3H,s), 2.4(3H,s),
7.0 - 7.9(10H,m).

EM (espectro 79) : $m/z=276$ (44%), $m/z=261$ (100%).

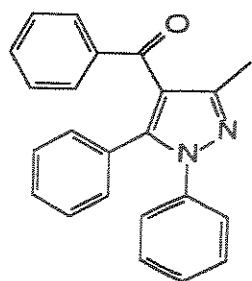
Foi dissolvido 25 mg (0.11 mmol) do composto **138** em 0.5 ml do solvente escolhido, e a esta solução adicionados 0.05 ml de fenil-hidrazina. A mistura foi deixada em repouso por 10 dias, e foi adicionado 5 ml de água destilada. O produto foi extraído com 3 porções de 5 ml de diclorometano, estas porções foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. Os componentes do produto bruto foram injetados na coluna cromatográfica, dissolvidos em 0.5 ml de diclorometano e os rendimentos obtidos para cada pirazol em cada solvente são apresentados na tabela 20 (cromatogramas 66 a 70).

Para isolarmos e identificarmos os pirazóis formados, foi dissolvido 100 mg (0.46 mmol) do composto **138** em 2 ml de tetraidrofurano, e a esta solução adicionado 0.20 ml de fenil-hidrazina. A mistura foi deixada em repouso durante 10 dias, e foi adicionado 10 ml de água destilada. O produto foi extraído com 3 porções de 10 ml de diclorometano, estas porções foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e foi obtido 100.5 mg de produto bruto, que foi submetido à cromatografia de coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Sendo obtido 38.20 mg (0.13 mol, 30% de rendimento) de 4-acetil-3-metil-1,5-difenil pirazol **160b**, que eluiu com éter de petróleo/diclorometano (40%) e 55.93 mg (0.20 mol, 44% de rendimento) de 4-benzoil-3,5-dimetil-1-fenil pirazol **158b**, que eluiu com éter de petróleo/diclorometano (50%).

Fizemos esta mesma reação, usando dimetilformamida como solvente, e obtivemos 99.55 mg de produto bruto, que foi separado através de cromatografia de coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 43.108 mg (0.17 mol, 33% de rendimento) de 4-benzoil-3,5-dimetil-1-fenil pirazol **158b**, que eluiu com éter de petróleo/diclorometano (50%) e 60.79 mg (0.19 mol, 39% de rendimento) de 4-benzoil-3-metil-1,5-difenil pirazol **162b**, que eluiu com éter de petróleo/diclorometano (60%).

Fizemos também esta mesma reação, usando diclorometano como solvente, e obtivemos 90.15 mg do produto bruto, que foi separado através de cromatografia de coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 73.35 mg (0.32 mol, 68% de rendimento) de 3-metil-1,5-difenil pirazol **159b**, que eluiu entre éter de petróleo/diclorometano (50%).

Composto 162b



162b

Óleo amarelo.

I.V. (espectro 80) $V_{\text{máx}}^{\text{filme}}(\text{cm}^{-1})$: 1661(C=O)

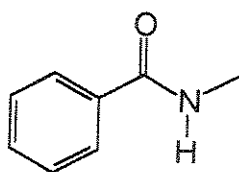
RMN¹H (espectro 81) (CCl₄/TMS) : δ (ppm) : 2.2(3H,s), 7.0 - 7.8(15H,m).

EM (espectro 82) : $m/z=338$ (80%), $m/z=337$ (100%), $m/z=261$ (40%).

8.3.3 - Preparação de N-metil-benzamida

100.0 mg de cloreto de benzoila foi dissolvido em 2 ml de diclorometano e foi adicionado, gota a gota, e com agitação, 22.05 mg de metilamina. A mistura foi agitada durante 1 hora, e adicionou-se 5 ml de água destilada. Houve a formação imediata de um sólido branco. Filtrou-se e obtivemos 83.68 mg (0.64 mol, 87% de rendimento) de N-metil-benzamida 161.

Composto 161



161

Sólido branco.

P.f.: 65-70 C

I.V. (espectro 83) $V_{\text{máx}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 3324.0(NH), 1633.5(C=O)

RMN¹H (espectro 84) (CDCl₃/TMS) : δ (ppm) : 3.0(3H,d, 4,8Hz), 6,5 (1H,l), 7.2 - 7.8(5H,m).

EM (espectro 85) $m/z=135$ (27%), $m/z=134$ (45%) $m/z=105$ (95%), $m/z=77$ (100%)

9.3.4 – Reações das α -acil-enaminocetonas 134, 135, 136 e 138 com p-nitrofenil-hidrazina

9.3.4.1 – Reações das 3-acetil-1,3-difenil-4-(metilamino)-3-penteno-2-ona 134 com a p-nitro-fenil-hidrazina

As reações feitas para serem analisadas por Cromatografia Gasosa Acoplada Espectrometria de Massa (CG/EM), foram feitas usando como solventes benzeno, diclorometano, tetraidrofurano, metanol e dimetilformamida, da seguinte forma:

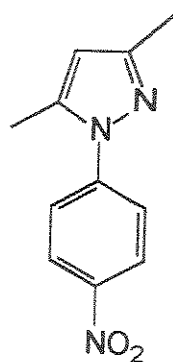
Foi dissolvido 25 mg (0.081 mmol) do composto 134 em 0.5 ml do solvente escolhido, e a esta solução foi adicionado 49.83 mg de p-nitro-fenil-hidrazina. A mistura foi deixada em repouso durante 30 dias, e foi adicionado 5 ml de água destilada. O produto foi extraído com 3 porções de 5 ml de diclorometano, estas foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. Os componentes do produto bruto foram injetados na coluna cromatográfica dissolvidos em 0.5 ml de diclorometano, e os rendimentos obtidos para cada pirazol em cada solvente são apresentados na tabela 15 (cromatogramas 31 a 35).

Para isolarmos e identificarmos os pirazóis formados, foi dissolvido 100 mg (0.32 mmol) do composto 134 em 2 ml de tetraidrofurano e a esta solução adicionado 199 mg de p-nitro-fenil-hidrazina. A mistura foi deixada em repouso por 30 dias, e foi adicionado 1 ml de água destilada. O produto foi extraído com 3 porções de 10 ml de diclorometano, estas foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e os componentes do produto bruto (105.6 mg) foram separados através de cromatografia de coluna com alumina neutra. Foi obtido 10.16 mg (0.049 mmol, 15% de rendimento) de 3,5-dimetil-1-(p-nitro-fenil)pirazol **150g**, que eluiu com éter de petróleo/diclorometano (40%) e 22.03 mg (0.098 mmol, 30% de rendimento) de 1,1-difenil-N-metil-acetamida **151g**, que eluiu com éter de petróleo/diclorometano (80%).

Fizemos esta mesma reação usando diclorometano como solvente. e obtivemos 122.3 mg do produto bruto, que foi submetido à cromatografia de coluna com alumina neutra.

sendo recolhidas frações de 10 ml. Sendo obtido 56.48 mg (0.15 mmol, 47% de rendimento) de 5-(1,1-difenil-metil)-3-metil-1-p-nitro-fenil pirazol **148g**, que eluiu com éter de petróleo/diclorometano (90%) e 16.12 mg (0.071 mmol, 22% de rendimento) de 1,1-difenil-N-metil-acetamida **151g**, que eluiu com éter de petróleo/diclorometano (80%).

Composto **150g**



150g

Sólido amarelo.

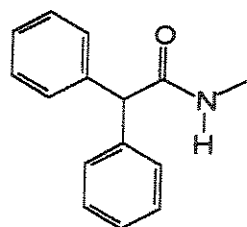
P.f.: 100 - 103°C

I.V. (espectro 86) $V_{\text{máx}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 1600 a 1500(Ph); 1336 (NO_2 aromático).

RMN¹H (espectro 87) (CCl_4/TMS) : δ (ppm) : 2.2(3H,s), 2.5(3H,s), 6.1(1H,s), 7.6 - 8.4(4H, AA'BB', 8,0 Hz).

EM (espectro 88) : $m/z=217$ (100%), $m/z=216$ (60%), $m/z=76$ (46%), $m/z=58$ (67%).

Composto **151g**



151g

Sólido branco.

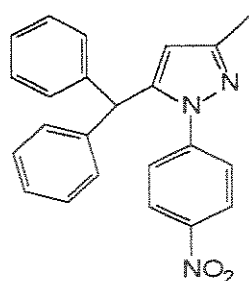
P.f.: 167 - 168°C.

I.V. (espectro 89) $V_{\text{máx}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 3280(NH), 1640(C=O).

RMN¹H (espectro 90) (CDCl_3/TMS) : δ (ppm) : 2.75(3H,d, 4,0 Hz), 4.90(1H,s), 6.10(1H,l), 7.30(10H,s).

EM (espectro 91) : $m/z=225$ (5%), $m/z=168$ (100%), $m/z=58$ (20%).

Composto 148g



148g

Óleo laranja.

I.V. (espectro 92) $V_{\text{máx}}^{\text{filme}}(\text{cm}^{-1})$: 1338.1 (NO_2 aromático)

RMN^1H (espectro 93) (CDCl_3/TMS) : δ (ppm) : 2.3(3H,s), 5.4(1H,s), 5.8(1H,s), 7.0 - 8.4(14H,m).

EM (espectro 94) : $m/z=369$ (100%), $m/z=292$ (18%).

Análise elementar:

Valores teóricos % C = 74.79 % H = 5.14 % N = 11.38

Valores experimentais % C = 72.74 % H = 3.93 % N = 12.48

9.3.4.2 - Reações de 3-acetil-1-fenil-1-metil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 135 com p-nitro-fenil-hidrazina

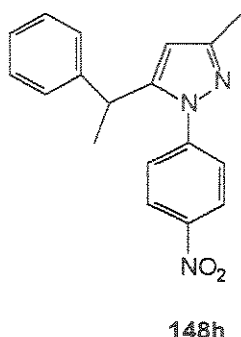
As reações feitas para serem analisadas por CG/EM, foram feitas utilizando-se os cinco solventes já mencionados.

Foi dissolvido 25 mg (0.10 mmol) do composto 135 em 0.5 ml do solvente escolhido, e a esta solução adicionado 62.44 mg de p-nitro-fenil-hidrazina. A mistura foi deixada em repouso durante 30 dias, e foi adicionado 5 ml de água destilada. O produto foi extraído com 3 porções de 5 ml de diclorometano, estas porções foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. Os componentes do produto bruto foram injetados na coluna cromatográfica, dissolvidos em 0.5 ml de diclorometano, e os rendimentos obtidos para cada pirazol em cada solvente são apresentados na tabela 15 (cromatogramas 36 a 40).

Para isolarmos e identificarmos o pirazol formado, foi dissolvido 100 mg (0.40 mmol) do composto 135 em 2 ml de metanol, e a esta solução foi adicionado 249.79 mg de p-nitro-fenil-hidrazina. A mistura foi deixada em repouso por 30 dias, e foi adicionado 10 ml de água destilada. O produto foi extraído com 3 porções de 10 ml de diclorometano, estas foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e os componentes do produto bruto (111.80 mg) foram separados através de cromatografia de coluna com alumina

neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 92.88 mg (0.30 mmol, 74% de rendimento) de 5-(1-fenil-etil)-3-metil-1-p-nitro-fenil pirazol **148h**, que eluiu com éter de petróleo/diclorometano (50%).

Composto 148h



Óleo amarelo.

I.V. (espectro 95) $V_{\text{máx}}^{\text{filme}}(\text{cm}^{-1})$: 1339(NO_2)

RMN¹H (espectro 96)(CCl_4/TMS) : δ (ppm) : 1.6(3H,d, 8Hz), 2.3(3H, 4.2(1H,q, 8Hz), 6.2(1H,s), 7.0 - 8.4(9H,m).

EM (espectro 97) : $m/z=307$ (100%), $m/z=292$ (68%), $m/z=246$ (50%).

Análise elementar:

Valores teóricos % C = 70.35 % H = 5.53 % N = 13.68

Valores experimentais % C = 68.92 % H = 5.08 % N = 14.36

9.3.4.3 - Reações da 3-acetil-1,1-dimetil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona **136** com p-nitro-fenil-hidrazina

As reações feitas para serem analisadas por CG/EM, foram feitas usando-se os cinco solventes já mencionados.

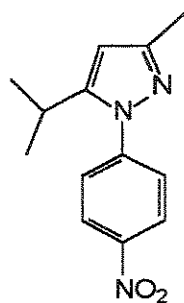
Foi dissolvido 25 mg (0.14 mmol) do composto **136** em 0.5 ml do solvente escolhido, e a esta solução adicionado 83.60 mg de p-nitro-fenil-hidrazina. A mistura foi deixada em repouso durante 30 dias, e foi adicionado 5 ml de água destilada. O produto foi extraído com 3 porções de 5 ml de diclorometano, estas porções foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. Os componentes do produto bruto foram injetados na coluna cromatográfica, dissolvidos em 0.5 ml de diclorometano, e os rendimentos obtidos para cada pirazol em cada solvente são apresentados na tabela 15 (cromatogramas 41 a 45).

Para isolarmos e identificarmos os pirazóis formados, foi dissolvido 100 mg (0.54 mmol) do composto **136** em 2 ml de diclorometano, e a esta solução adicionado 334.42 mg de p-nitro-fenil-hidrazina. A mistura foi deixada em repouso durante 30 dias, e foi

adicionado 10 ml de água destilada. O produto foi extraído com 3 porções de 10 ml de diclorometano, estas foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e os componentes do produto bruto (118.99 mg) foram separados através de cromatografia de coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 80.90 mg (0.34 mmol, 60% de rendimento) de 5-(1-metil-etil)-3-metil-1-p-nitro-fenil pirazol **148i**, que eluiu entre éter de petróleo/diclorometano (70%).

Fizemos esta mesma reação, usando dimetilformamida como solvente, e obtivemos 210.24 mg do produto bruto, que foi separado através de cromatografia de coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 26.77 mg (0.10 mmol, 20% de rendimento) de 5-(1-metil-etil)-3-metil-1-p-nitro-fenil pirazol **148i**, que eluiu com éter de petróleo/diclorometano (70%) e 29.79 mg (0.10 mmol, 19% de rendimento) de 4-(1,1-dimetil-acetil)-3,5-dimetil-1-p-nitro-fenil pirazol **146i**, que eluiu com éter de petróleo/diclorometano (80%).

Composto **148i**



148i

Sólido amarelo.

P.f. 86-88 °C

I.V. (espectro 98) $V_{\text{máx}}\text{KBr}(\text{cm}^{-1})$: 1343(NO_2)

RMN^1H (espectro 99)(CCl_4/TMS) : δ (ppm) : 1.2(6H,d, 8Hz), 2.2(3H, 3.2(1H,m, 8Hz), 6.0(1H,s), 7.4 - 8.4(4H, AA'BB', 7,9 Hz).

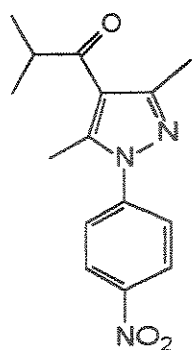
EM (espectro 100) : $m/z=245$ (100%), $m/z=230$ (36%), $m/z=184$ (58%).

Análise elementar:

Valores teóricos % C = 63.67 % H = 6.12 % N = 17.14

Valores experimentais % C = 63.54 % H = 5.63 % N = 17.08

Composto 146i



146i

Sólido laranja.

P.f. 160-163° C

I.V. (espectro 101) $V_{\max}$ KBr(cm^{-1}) : 1341(NO_2), 1648($\text{C}=\text{O}$).

RMN¹H (espectro 102)(CDCl_3/TMS) : δ (ppm) : 1.2(6H,d, 8Hz), 2.55(3H, 2.6(3H,s), 3.2(1H,m, 8Hz), 7.6 - 8.4(4H, AA'BB', 7,9 Hz).

EM (espectro 103) : $m/z=287$ (3%), $m/z=244$ (100%), $m/z=198$ (39%).

Análise elementar:

Valores teóricos % C = 62.71 % H = 5.92 % N = 14.63

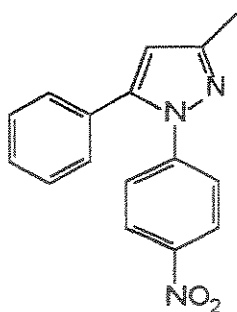
Valores experimentais % C = 63.34 % H = 5.34 % N = 14.56

9.3.4.4 - Reações de 3-benzoil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 138 com p-nitro-fenil-hidrazina

As reações que foram feitas para serem analisadas por CG/EM foram feitas usando como solventes: diclorometano e dimetilformamida, da seguinte forma:

Foi dissolvido 25 mg (0.11 mmol) do composto 138 em 0.5 ml do solvente escolhido, e a esta solução adicionado 70.50 mg de p-nitro-fenil-hidrazina. A mistura foi deixada em repouso por 30 dias, e foi adicionado 5 ml de água destilada. O produto foi extraído com 3 porções de 5 ml de diclorometano, estas porções foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. Os componentes do produto bruto foram injetados na coluna cromatográfica, dissolvidos em 0.5 ml de diclorometano, e os rendimentos obtidos para cada pirazol em cada solvente são apresentados na tabela 20 (cromatogramas 71 a 72).

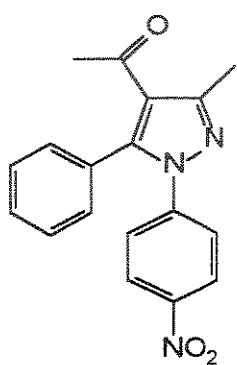
Composto 159c



159c

EM (espectro 104) : $m/z=279$ (100%), $m/z=278$ (50%), $m/z=232$ (30%).

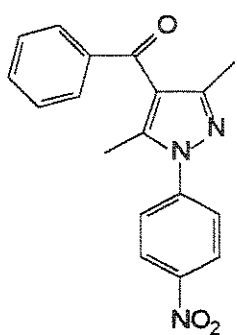
Composto 160c



160c

EM (espectro 105) : $m/z=321$ (40%), $m/z=320$ (20%), $m/z=306$ (100%), $m/z=260$ (50%).

Composto 158c



158c

EM (espectro 106) : $m/z=321$ (60%), $m/z=320$ (100%), $m/z=274$ (5%), $m/z=244$ (20%).

9.3.5 - Reações das alfa-acil-enaminocetonas 134, 135, 136, 138 com o hidrato de hidrazina

9.3.5.1- Reações da 3-acetil-1,1-difenil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 134 com o hidrato de hidrazina

As reações feitas para serem analisadas por cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de massa (CG/EM) foram feitas usando como solventes benzeno, diclorometano, tetraidrofurano, metanol e dimetilformamida da seguinte forma:

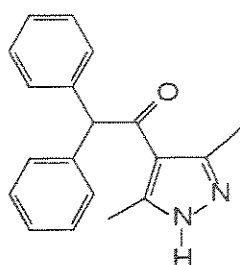
Foi dissolvido 25 mg (0.081 mmol) do composto 134 em 0.5 ml do solvente escolhido e a esta solução foi adicionado 0.01 ml de hidrazina (hidrato a 98%). A mistura foi deixada em repouso durante um dia, e foi adicionado 5 ml de água destilada. O produto foi extraído com 3 porções de 5 ml de diclorometano, estas foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. Os componentes do produto bruto foram injetados na coluna cromatográfica, dissolvidos em 0.5 ml de diclorometano e os rendimentos obtidos para cada pirazol em cada solvente são apresentados na tabela 17 (cromatogramas 46 a 50).

Para isolarmos e identificarmos os pirazóis formados foi dissolvido 100 mg (0.32 mmol) do composto 134 em 2 ml de tetraidrofurano e a esta solução foi adicionado 0.04 ml de hidrazina (hidrato a 98%). A mistura foi deixada em repouso por um dia e foi adicionado 10 ml de água destilada. O produto foi extraído com 3 porções de 10 ml de diclorometano, estas foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e os componentes do produto bruto (95.1 mg) foram separados através de cromatografia de coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 64.81 mg (0.22 mmol, 69% de rendimento) de 4-acetil-5(1,1-difenil-metil)-3-metil pirazol 149j, que eluiu com diclorometano-metanol (1%). Os produtos foram recristalizados em diclorometano/éter de petróleo (1:10).

Fizemos esta mesma reação, usando metanol como solvente e obtivemos 90 mg do produto bruto que foi separado através de cromatografia de coluna com alumina neutra,

sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 58.56 mg (0.20 mmol, 62% de rendimento) de 4-(1,1-difenil-acetil)-3,5-dimetil pirazol **146j**, que eluiu com diclorometano-metanol (3%).

Composto 146j



146j

Sólido incolor

P.f. : 164 - 166°C.

I.V. (espectro 107) $V_{\text{máx}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 3193(NH) e 1654(C=O)

RMN¹H (espectro 108) (CDCl₃/TMS) : δ (ppm) : 2.45(6H,s), 5.6(1H,s), e 7.2(10H,s).

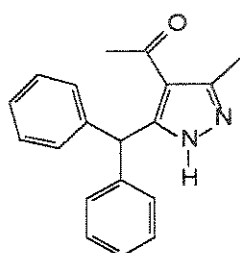
EM (espectro 109) : m/z=290 (1%), m/z=123 (100%).

Análise elementar:

Valores teóricos:	% C = 78.62	% H = 6.20	% N = 9.65
-------------------	-------------	------------	------------

Valores experimentais:	% C = 78.10	% H = 6.21	% N = 9.47
------------------------	-------------	------------	------------

Composto 149j



149j

Sólido incolor

P.f. : 240 - 245°C.

I.V. (espectro 110) $V_{\text{máx}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 3221(NH) e 1655(C=O)

RMN¹H (espectro 111) (CDCl₃/TMS) : δ (ppm) : 2.3(3H,s), 2.5(3H,s), 6.2(1H,s), 7.0 - 7.4(10H,m).

EM (espectro 112) : m/z=290 (100%), m/z=275 (45%).

Análise elementar:

Valores teóricos	% C = 78.62	% H = 6.20	% N = 9.65
------------------	-------------	------------	------------

Valores experimentais	% C = 78.99	% H = 6.06	% N = 9.70
-----------------------	-------------	------------	------------

9.3.5.2 - Reações de 3-acetil-1-fenil-1-metil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona **135** com hidrato de hidrazina.

As reações feitas para serem analisadas por CG/EM, foram feitas utilizando-se os cinco solventes já mencionados.

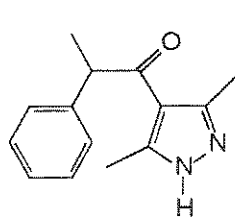
Foi dissolvido 25 mg (0.10 mmol) do composto **135** em 0.5 ml do solvente escolhido e a esta solução adicionado 0.013 ml de hidrazina (hidrato a 98%). A mistura foi deixada em repouso por um dia e foi adicionado 5 ml de água destilada. O produto foi extraído

com 3 porções de 5 ml de diclorometano, estas porções foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. Os componentes do produto bruto foram injetados na coluna cromatográfica, dissolvidos em 0.5 ml de diclorometano e os rendimentos obtidos para cada pirazol em cada solvente são apresentados na tabela 17 (cromatogramas 51 a 55).

Para isolarmos e identificarmos os pirazóis formados, foi dissolvido 100 mg (0.40 mmol) do composto 135 em 2 ml de dimetilformamida e a esta solução adicionado 0.05 ml de hidrazina (hidrato a 98%). A mistura foi deixada em repouso por um dia e foi adicionado 10 ml de água destilada. O produto foi extraído com 3 porções de 10 ml de diclorometano, estas porções foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e foi obtido 93.5 mg de produto bruto, que foi submetido a cromatografia de coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 60.9 mg (0.30 mol, 64% de rendimento) de 4-acetil-5(1-fenil-etil)-3-metil pirazol 149I, que eluiu com diclorometano-metanol (1%).

Fizemos esta mesma reação, usando metanol como solvente e obtivemos 91.88 mg do produto bruto, que foi separado através de cromatografia de coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 42.80 mg (0.19 mmol, 46% de rendimento) de 4-(1-fenil-1-metil-acetil)-3,5-dimetil pirazol 146I, que eluiu com diclorometano-metanol (3%).

Composto 146I



146I

Óleo amarelo.

I.V. (espectro 113) $V_{\text{máx}}^{\text{filme}}(\text{cm}^{-1})$: 3190(NH), 1654(C=O)

RMN¹H (espectro 144) (CDCl₃/TMS) : δ (ppm) : 1.5(3H,d, 8Hz), 2.5(6H,s), 4.3(1H,q, 8Hz), 7.2 - 7.4(5H,m).

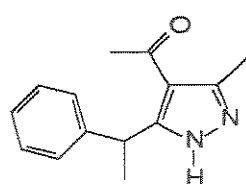
EM (espectro 115) : m/z=228 (3%), m/z=123 (100%).

Análise elementar:

Valores teóricos	% C = 73.68	% H = 7.01	% N = 12.28
------------------	-------------	------------	-------------

Valores experimentais	% C = 73.44	% H = 6.80	% N = 12.33
-----------------------	-------------	------------	-------------

Composto 149l



149l

Sólido incolor

P.f. : 171 - 175°C.

I.V. (espectro 116) $V_{\text{máx}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 3170(NH), 1628(C=O)

RMN¹H (espectro 117) (CDCl_3/TMS) : δ (ppm) : 1.6(3H,d,8Hz), 2.3(3H,s), 2.5(3H,s), 4.8(1H,q, 8Hz), 7.2(5H,s).

EM (espectro 118) : $m/z=228$ (100%), $m/z=213$ (60%).

Análise elementar:

Valores teóricos	% C = 73.68	% H = 7.01	% N = 12.28
------------------	-------------	------------	-------------

Valores experimentais	% C = 73.50	% H = 6.69	% N = 12.31
-----------------------	-------------	------------	-------------

9.3.5.3 - Reações da 3-acetil-1,1-dimetil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 136 com hidrato de hidrazina

As reações feitas para serem analisadas por CG/EM, foram feitas usando-se os cinco solventes já mencionados.

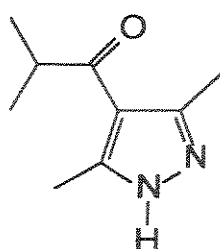
Foi dissolvido 25 mg (0.14 mmol) do composto 136 em 0.5 ml do solvente escolhido e a esta solução adicionado 0.018 ml de hidrazina (hidrato a 98%). A mistura foi deixada em repouso durante 1 dia e foi adicionado 5 ml de água destilada. O produto foi extraído com 3 porções de 5 ml de diclorometano, estas porções foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. Os componentes do produto bruto foram injetados na coluna cromatográfica dissolvidos em 0.5 ml de diclorometano e os rendimentos obtidos para cada pirazol em cada solvente são apresentados na tabela 17 (cromatogramas 56 a 60).

Para isolarmos e identificarmos os pirazóis formados, foi dissolvido 100 mg (0.54 mmol) do composto 136 em 2 ml de dimetilformamida e a esta solução foi adicionado 0.07 ml de hidrazina (hidrato a 98%). A mistura foi deixada em repouso durante 2 dias e foi adicionado 10 ml de água destilada. O produto foi extraído com 3 porções de 10 ml de diclorometano, estas porções foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e foi obtido 95.0 mg de produto bruto, que foi submetido a cromatografia de coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 70.72 mg (0.43 mmol, 78% de rendimento) de 4-acetil-5-(1-metil-etil)-3-metil pirazol 149m que eluiu com

diclorometano-metanol (1%) e 15.45 mg (0.093 mmol, 17% de rendimento) de 4-(1,1-dimetil-acetil)-3,5-dimetil pirazol 146m, que eluiu com diclorometano-metanol (2%).

Fizemos esta mesma reação usando metanol como solvente e obtivemos 93.53 mg de produto bruto, que foi separado através de cromatografia de coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 27.20 mg (0.16 mmol, 30% de rendimento) de 4-acetil-5-(1-metil-etil)-3-metil pirazol 149m, que eluiu com diclorometano-metanol (1%) e 24.47 mg (0.15 mmol, 27% de rendimento) de 4-(1,1-dimetil-acetil)-3,5-dimetil pirazol 146m, que eluiu com diclorometano-metanol (2%).

Composto 146m



146m

Óleo amarelo.

I.V. (espectro 119) $V_{\text{máx}}^{\text{filme}}(\text{cm}^{-1})$: 3200(NH), 1654(C=O)

RMN¹H (espectro 120) (CDCl₃/TMS) : δ (ppm) : 1.2(6H,d, 8Hz), 2.5(6H,s), 3.2(1H,m, 8Hz).

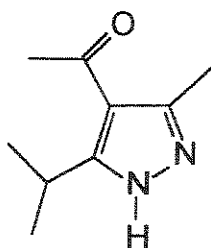
EM (espectro 121) : m/z=166 (1%), m/z=123 (100%).

Análise elementar:

Valores teóricos	% C = 65.06	% H = 8.43	% N = 16.87
------------------	-------------	------------	-------------

Valores experimentais	% C = 63.52	% H = 8.22	% N = 16.76
-----------------------	-------------	------------	-------------

Composto 149m



149m

Sólido incolor

P.f. : 63 - 65°C.

I.V. (espectro 122) $V_{\text{máx}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 3187(NH), 1660(C=O)

RMN¹H (espectro 123) (CDCl₃/TMS) : δ (ppm) : 1.3(6H,d, 8Hz), 2.4(3H,s), 2.45(3H,s), 3.6(1H,m, 8Hz).

EM (espectro 124) : m/z=166 (32%), m/z=151 (100%).

Análise elementar:

Valores teóricos	% C = 65.06	% H = 8.43	% N = 16.87
------------------	-------------	------------	-------------

Valores experimentais	% C = 64.52	% H = 8.36	% N = 16.22
-----------------------	-------------	------------	-------------

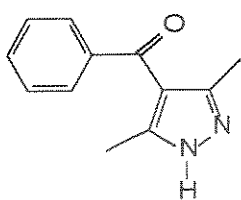
9.3.5.4 - Reações da 3-benzoil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona com o hidrato de hidrazina

As reações que foram feitas para serem analisadas por CG/EM foram feitas usando como solventes benzeno, diclorometano, tetraidrofurano, metanol e dimetilformamida da seguinte forma:

Foi dissolvido 25 mg (0.11 mmol) do composto **138** em 0.5 ml do solvente escolhido e a esta solução adicionado 0.015 ml de hidrazina (hidrato a 98%). A mistura foi deixada em repouso por dois dias e foi adicionado 5 ml de água destilada. O produto foi extraído com 3 porções de 5 ml de diclorometano, estas porções foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. Os componentes do produto bruto foram injetados na cromatografia dissolvidos em 0.5 ml de diclorometano e os rendimentos obtidos para cada pirazol em cada solvente são apresentados na tabela 20 (cromatogramas 73 a 77).

Para isolarmos e identificarmos os pirazóis formados, foi dissolvido 100 mg (0.46 mmol) do composto **138** em 2 ml de tetraidrofurano e a esta solução adicionado 0.06 ml de hidrazina (hidrato a 98%). A mistura foi deixada em repouso durante 2 dias e foi adicionado 10 ml de água destilada. O produto foi extraído com 3 porções de 10 ml de diclorometano, estas porções foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e foi obtido 98.75 mg de produto bruto, que foi submetido a cromatografia de coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 53.45 mg (0.26 mmol, 58% de rendimento) de 3-metil-4-acetil-5-fenil pirazol **160d**, que eluiu com diclorometano-metanol (1%) e 15.66 mg (0.08 mmol, 17% de rendimento) de 4-benzoil-3,5-dimetil pirazol **158d**, que eluiu com diclorometano-metanol (2%).

Composto 158d



158d

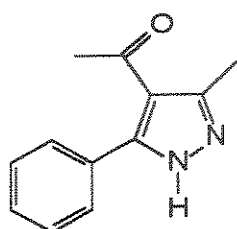
Óleo amarelo

I.V. (espectro 125) $V_{\text{máx}}^{\text{filme}}(\text{cm}^{-1})$: 3359(NH), 1637(C=O)

RMN¹H (espectro 126) (CDCl_3/TMS) : δ (ppm) : 2.2(6H,s) e 7.4 - 7.8(5H,m)

EM (espectro 127) : $m/z=200$ (60%), $m/z=199$ (100%), $m/z=123$ (90%)

Composto 160d



160d

Óleo amarelo.

I.V. (espectro 128) $V_{\text{máx}}^{\text{filme}}(\text{cm}^{-1})$: 3167(NH), 1668(C=O)

RMN¹H (espectro 129) (CDCl_3/TMS) : δ (ppm) : 2.0(3H,s), 2.2(3H,s), e 7.4(5H,s).

EM (espectro 130) : $m/z=200$ (35%), $m/z=185$ (100%).

Análise elementar:

Valores teóricos	% C = 72.00	% H = 6.00	% N = 14.00
------------------	-------------	------------	-------------

Valores experimentais	% C = 72.01	% H = 5.18	% N = 14.33
-----------------------	-------------	------------	-------------

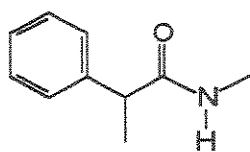
9.3.6 - Reações das α -acil-Enaminocetonas 135 e 136 com o hidrocloreto de Benzamidina - Tentativa de Síntese de Pirimidinas

9.3.6.1 - Reação do Composto 135 com o hidrocloreto de Benzamidina.

Foi dissolvido 100mg (0,40 mmol) do composto 135 em metanol aquoso (5 ml de metanol e 0,5 ml de água) e a esta solução foi adicionado 255,6 mg de hidrocloreto de benzamidina e 173,03 mg de carbonato de sódio. A mistura foi refluxada por 2 dias e foi adicionado 10 ml de água destilada. O produto foi extraído com 3 porções de 10 ml de diclorometano, estas foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi

evaporado e os componentes do produto bruto (136,8 mg) foram separadas por cromatografia de coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 53,88 mg (151e, 0,33 mmol, 81% de rendimento) de 1-fenil-1-metil-N-metil-acetamida, que eluiu com éter de petróleo / diclorometano (40%).

Composto 151e



151e

Óleo amarelo.

I.V. (espectro 131) $V_{\text{máx}}^{\text{filme}}(\text{cm}^{-1})$: 3369(NH) e 1656(C=O)

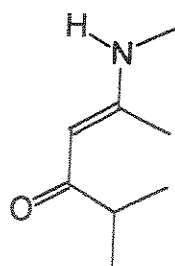
RMN¹H (espectro 132) (CCl₄/TMS) : δ (ppm) : 1.5(3H,d, 8Hz),

2.8(3H,d, 4,8 Hz), 3.6(1H,q, 8Hz), 7.2-7.6(5H,m).

9.3.6.2 - Reação do composto 136 com o hidrocloreto de benzamidina

Foi dissolvido 100 mg (0,54 mmol) do composto 136 em metanol aquoso (5 ml de metanol e 0,5 ml de água) e a esta solução foi adicionado 342,3 mg de hidrocloreto de benzamidina e 231,6 mg de carbonato de sódio. A mistura foi refluxada por dois dias e foi adicionado 10 ml de água destilada. O produto foi extraído com 3 porções de 10 ml de diclorometano, estas foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e os componentes do produto bruto (110,8 mg) foram separados por cromatografia de coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 24,6 mg (147c, 0,17 mmol, 32% de rendimento) de 1,1-dimetil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona, que eluiu com éter de petróleo - diclorometano (80%).

Composto 147c



147c

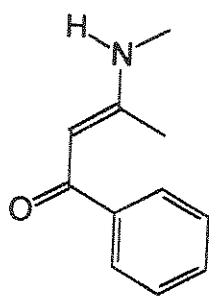
Óleo amarelo.

RMN¹H (espectro 133) (CCl₄/TMS) : δ (ppm) : 1.1(6H,d, 7,8Hz), 1.9(3H,s), 2.9(3H,d, 4,0Hz), 3,6 (1H, m, 7,8Hz). 6,0 (1H, s)

9.4 - SÍNTESE DE 1-FENIL-3-(METIL-AMINO)-2-BUTENONA

3-benzoyl-4-(t-butil-amino)-3-penteno-2-ona **143** (0,1g, 0,41 mmol) foi dissolvida em 3 ml de metilamina. A mistura reacional foi agitada durante dois dias. Depois disso, foi adicionado 10 ml de água destilada. O produto foi extraído com 3 porções de 10 ml de diclorometano. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente foi evaporado, sendo obtido 0,08 g do produto bruto, que foi submetido a cromatografia de coluna com alumina neutra, sendo recolhidas frações de 10 ml. Foi obtido 0,065 g (**145**, 0,45 mmol, 80% de rendimento) de 1-fenil-3-(metil-amino)-2-butenona que eluiu com diclorometano.

Composto 145



145

I.V. (espectro 134) $V_{\text{máx}}^{\text{filme}}(\text{cm}^{-1})$: 1605(C=C(C=O)).

RMN¹H (espectro 135) (CCl₄/TMS) : δ (ppm) : 2.0(3H,s), 3.0(3H,d, 4,6Hz), 5.7(1H,s), 7.2-7.9(5H,m).

EM (espectro 136) : $m/z=175$ (68%), $m/z=174$ (98%), $m/z=98$ (100%), $m/z=77$ (50%).

9.5 - REAÇÕES DE 3-ACETIL-4-(T-BUTIL-AMINO)-3-PENTENO-2-ONA 144 COM METIL-HIDRAZINA

- Reações feitas nos cinco solventes já mencionados, para serem analisadas por Cromatografia Gasosa Acoplada à Espectrometria de Massa (CG/EM)

Foi dissolvido 25 mg (0.12 mmol) do composto 144 em 0.5 ml do solvente escolhido e a esta solução foi adicionado 0.023 ml de metil-hidrazina. A mistura foi deixada em repouso durante 8 dias e foi adicionado 5 ml de água destilada. O produto foi extraído com 3 porções de 5 ml de diclorometano, estas foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. Os componentes do produto bruto foram injetados na coluna cromatográfica, dissolvidos em 0.5 ml de diclorometano, o rendimento obtido para cada composto é apresentado na tabela 22 (cromatogramas 78 a 82).

9.6 - REAÇÕES DA 3-ACETIL-4-(T-BUTIL-AMINO)-3-PENTENO-2-ONA 144 COM FENIL-HIDRAZINA

Reações feitas nos cinco solventes já mencionados para serem analisadas por Cromatografia Gasosa Acoplada à Espectrometria de Massa (CG/EM).

Foi dissolvido 25 mg (0.12 mmol) do composto 144 em 0.5 ml de solvente escolhido e a esta solução foi adicionado 0.05 ml de fenil-hidrazina. A mistura foi deixada em repouso durante 20 dias e foi adicionado 5 ml de água destilada. O produto foi extraído com 3 porções de 5 ml de diclorometano, estas foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro. Os componentes do produto bruto foram injetados na coluna cromatográfica dissolvidos em 0.5 ml

de diclorometano O rendimento obtido para cada composto em cada solvente é apresentado na tabela 22 (cromatogramas 83 a 87).

9.7 - INTEGRAÇÃO USANDO CROMATOGRAFIA GASOSA ACOPLADA À ESPECTROMETRIA DE MASSA

Cada componente das reações que nós fizemos foi quantificado através da integração dos cromatogramas obtidos usando CG/EM, sem usarmos os métodos de calibração.

A integração através da porcentagem, providencia um método simples e não requer nenhuma calibração dos dados, desde que nenhuma correção é feita pela diferença na resposta do detector dos componentes da amostra. Ela pode ser adequada para análises, nas quais a diferença na resposta do detector do componente não é significativa.

Quando é gerada uma resposta usando porcentagem dos componentes da amostra, ela pode ser classificada em uma das duas formas sinal ou tempo de retenção.

Nós fizemos a integração usando a classificação por sinal. Nesta forma, a integração do íon cromatograma dá as descrições dos sinais correspondentes aos íons ou limites de íons que são selecionados.

O tipo é um código de dois caracteres para mostrar como a linha base para a integração é construída. O primeiro caracter se refere ao ponto no início do pico, o segundo ao final. Os símbolos usados são definidos abaixo:

- **B** : (linha base-Baseline) O pico está ligado por um ponto que está sobre a linha base construída.
- **V** : (vale) O pico está ligado por um ponto que está acima da linha base construída.
- **P** : (penetração) O pico está ligado por um ponto de penetração onde o sinal está abaixo da linha base. A linha base está desenhada abaixo daquele ponto.
- **H** : (horizontal) A linha base é horizontal a este ponto, por falta de outras informações.

A descrição dos sinais é definida quando o arquivo de integração é criado no editor de dados. A integração do íon cromatograma dá a descrição do sinal correspondente ao íon ou íons médios que foram selecionados.

O tempo de retenção é dado em minutos para cada pico.

Os valores que nós utilizamos para injetar as amostras dentro da coluna foram:

- Para as enaminocetonas **134**, **135** e **138**:
 - Temperatura inicial: 100°C
 - Tempo inicial: 0 minuto
 - Velocidade: 8°C por minuto
 - Temperatura final: 250°C
 - Tempo final: 10 minutos
 - Temperatura do injetor: 250°C
 - Temperatura do detector: 270°C

Quando fizemos as reações da cetoenaminona **134** com a fenil-hidrazina nos cinco solventes utilizados, tivemos de deixar o espectro correr durante 1 hora, pois o pirazol **146d** possui um tempo de retenção de aproximadamente 54.0 minutos.

- Para as enamínoacetonas 136:

Temperatura inicial: 35°C

Tempo inicial: 0 minuto

Velocidade: 15°C por minuto

Temperatura final: 250°C

Tempo final: 15 minutos

Temperatura do injetor: 250°C

Temperatura do detector : 270°C

Fizemos testes, usando quantidades conhecidas dos pirazóis para verificarmos se os resultados obtidos, através da integração dos cromatogramas feitos sem calibração, estavam dentro de um limite de erro aceitável ou permitido.

Estes testes foram feitos utilizando-se tanto uma mistura dos pirazóis 146 e 149 quanto uma mistura dos pirazóis desacetilados 148, misturando-se quantidades devidamente pesadas de cada pirazol obtido, injetando nas colunas nas mesmas condições que as utilizadas quando injetamos as amostras. Os resultados obtidos com estes testes mostraram que, mesmo não fazendo a calibração, as porcentagens obtidas para cada pirazol, estavam dentro de um limite de erro aceitável.

A coluna cromatográfica do aparelho HP-5988A, utilizado por nós como fase estacionária é a HP-1 ou Ultra-1, uma coluna apolar, cuja composição é 100% dimetilpolisiloxano.

10 - QUIMIOMETRIA

10.1 - UTILIZAÇÃO DOS MÉTODOS ESTATÍSTICOS MULTIVARIADOS

A extração das informações químicas contidas numa série de dados, isto é, a detecção da importância relativa das variáveis individuais, pode ser avaliada por vários métodos estatísticos multivariados: Análise de Regressão Linear Múltipla (ARM) e Análise de Componentes Principais (ACP).

Estes métodos podem ser descritos como métodos matemáticos que procuram a mais simples estrutura linear dentro de uma dada série de dados multidimensionais. Começando, com uma matriz com os dados experimentais, é possível extrair, usando sofisticados métodos estatísticos, o número mínimo de variáveis básicas, que não são medidas diretamente (fatores ou componentes principais), os quais são necessários para descrever a série de dados completa na equação de regressão múltipla. Depois de alguns fatores ou componentes terem sido achados e sua magnitude calculada para as amostras, frequentemente um significado físico ou químico emerge. Embora estes fatores sejam construções matemáticas puras, e não personifiquem um significado químico direto, a vantagem da ACP é que por outro lado interpretações químicas e físicas latentes irão emergir.^(76, 77, 78)

Portanto, dada uma série de dados N-dimensionais, isto é, uma série de amostras com N medidas feitas sobre cada amostra, se tivermos como objetivo aprender algo sobre algumas propriedades ou comportamento do sistema, dividimos a série de dados em categorias, isto é, uma categoria é um grupo designado de amostras.^(79, 80)

Como uma etapa inicial é extremamente útil transformar todas as variáveis envolvidas nesta série de dados N-dimensionais, de tal forma que o primeiro novo eixo (Primeira Componente Principal (CP1)), corresponda à direção de maior variância nos dados e cada eixo sucessivo (Segunda Componente Principal (CP2), terceira componente principal, etc), represente a máxima variância residual.⁽⁸¹⁾

O conjunto de pontos representando os compostos, localizados no espaço é representado por seu ponto central, $\bar{Y}$ definido por:

$$\bar{Y}' = (\bar{Y}_1 \bar{Y}_2 \dots \bar{Y}_k \dots \bar{Y}_N)$$

onde $\bar{Y}_k$ é a média da porcentagem k para o conjunto.

A matriz de dados $\underline{Y}$ é então representada pela seguinte equação:

$$\underline{Y} = \underline{1} \cdot \bar{Y}' + E^{(0)}$$

onde E é a matriz contendo os desvios das médias.

A figura 130 mostra a representação dos dados $\underline{Y}$ num espaço tridimensional e a representação do ponto central, $\bar{Y}'$.

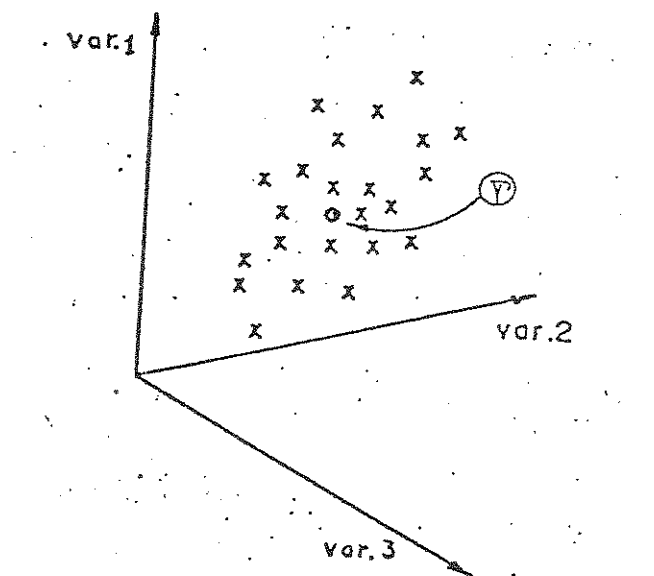


Figura 130 : Representação dos dados $\underline{Y}$ num espaço tridimensional, e do ponto central $\bar{Y}'$.

Uma reta é, então, ajustada aos M pontos do espaço N, de modo que os desvios sejam os menores possíveis. Os coeficientes de direção desta reta são chamados "Loadings", sendo um para cada variável k, representados pelo vetor $\mathbf{P}_1$

Quando cada ponto é projetado nesta linha, obtemos os "scores" t_{i1} , isto é, a coordenada do ponto i ao longo do eixo $\mathbf{P}_1^*$.

O valor $t_{i1}\mathbf{P}_1$ é subtraído de $\tilde{\mathbf{E}}^{(0)}$ para obter os novos desvios $\tilde{\mathbf{E}}^{(1)}$.

$$\tilde{\mathbf{E}}^{(0)} - t_{i1}\mathbf{P}_1 = \mathbf{Y} - 1.\bar{\mathbf{Y}}' - t_{i1}\mathbf{P}_1 = \tilde{\mathbf{E}}^{(1)} \rightarrow \mathbf{Y} = 1.\bar{\mathbf{Y}}' + t_{i1}\mathbf{P}_1 + \tilde{\mathbf{E}}^{(1)}$$

$$\text{onde } |\tilde{\mathbf{E}}^{(1)}| < |\tilde{\mathbf{E}}^{(0)}|$$

A equação acima descreve o modelo de uma componente principal, que é representada por uma linha no espaço N-dimensional e uma equação linear com uma variável, a componente principal, como é mostrado na figura 131.

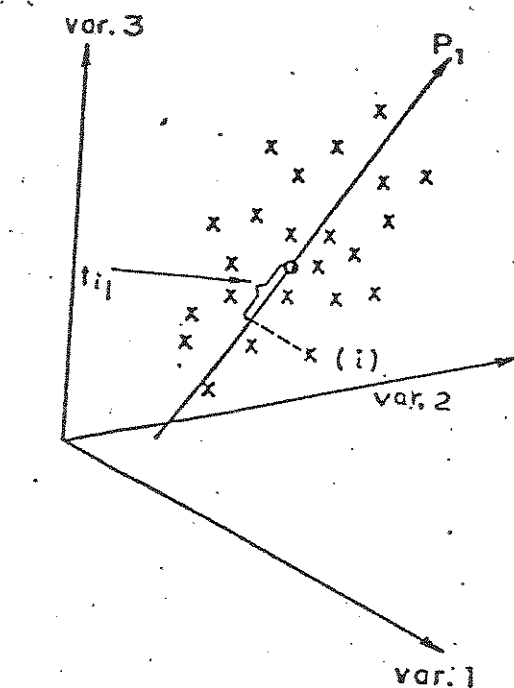


Figura 131 : Representação da primeira componente principal, num espaço tridimensional.

Essa linha contém o máximo de variância dos dados, ou seja, o máximo de informação estatística.

Em seguida, subtrai-se o modelo de uma componente principal de $\underline{Y}$, o que implica na remoção da direção P_1 .

$$\underline{\tilde{Y}} = \underline{1} \cdot \underline{\tilde{Y}'} - t_1 \underline{P_1} = \underline{E^{(1)}}$$

Então, ajusta-se uma outra reta aos pontos (perpendicular à primeira componente principal), de modo que os novos desvios são os menores possíveis. Esta reta representa a segunda componente principal

$$\underline{\tilde{Y}} = \underline{1} \cdot \underline{\tilde{Y}} + t_1 \underline{P_1} + t_2 \underline{P_2} + \underline{E^{(2)}}$$

O modelo de duas componentes principais é representado por um plano no espaço N-dimensional e uma equação linear com duas variáveis (as duas componentes principais). A figura 132 mostra a representação de duas componentes principais.

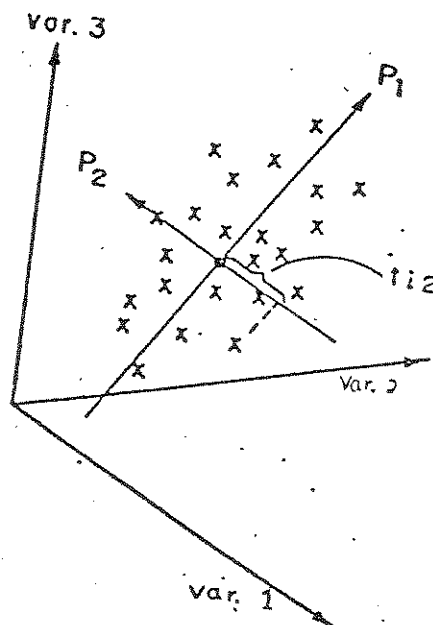


Figura 132 : Representação das duas primeiras componentes principais num espaço tridimensional.

O fato matemático, mostrando que os componentes deveriam ser independentes um do outro, significa que seus vetores devem ser mutuamente ortogonais. Então, sem trocar a estrutura dos dados, queremos achar os eixos ortogonais que representam as direções de variância máxima. Desta maneira o máximo de informação útil é extraída, usando um número mínimo de variáveis.⁽⁸²⁾

Este procedimento é repetido N vezes, e as últimas componentes principais terão variâncias próximas ou iguais a zero, podendo ser ignoradas.

Portanto, a primeira componente principal explica um máximo (possível em uma dimensão) da variância contida nos dados. A segunda componente principal não é correlacionada com a primeira e explica um máximo da variância restante, entre todas as componentes não correlacionadas com a primeira componente principal.

A terceira componente principal não é correlacionada com as duas primeiras e explica o máximo de variância restante, entre todas as componentes não correlacionadas com as duas primeiras.

9.2 - MATRIZ DE DADOS

n°	No	cat	[146]	[147]	[148]	[148']	[149]	[149']	[150]	[151]
1	FF	1	0,78	0,00	0,01	0,00	0,14	0,00	0,00	0,05
2	FF	1	0,83	0,00	0,00	0,00	0,12	0,00	0,00	0,04
3	FM	1	0,60	0,00	0,00	0,00	0,07	0,00	0,00	0,25
4	FM	1	0,42	0,07	0,00	0,00	0,10	0,00	0,00	0,32
5	MM	1	0,37	0,03	0,00	0,00	0,37	0,00	0,00	0,00
6	FF	1	0,21	0,00	0,39	0,00	0,00	0,00	0,10	0,11
7	FF	1	0,23	0,10	0,20	0,00	0,00	0,00	0,08	0,12
8	FM	1	0,01	0,00	0,51	0,02	0,00	0,00	0,08	0,00
9	FM	1	0,06	0,00	0,45	0,00	0,00	0,00	0,15	0,09
10	MM	1	0,30	0,02	0,24	0,04	0,04	0,00	0,04	0,00
11	FF	1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,31	0,46
12	FM	1	0,00	0,00	0,42	0,00	0,00	0,00	0,11	0,12

13	MM	1	0,00	0,00	0,67	0,11	0,00	0,00	0,06	0,00
14	FF	1	0,25	0,11	0,08	0,00	0,35	0,00	0,00	0,13
15	FM	1	0,08	0,27	0,10	0,00	0,46	0,00	0,00	0,04
16	FM	1	0,00	0,35	0,00	0,00	0,40	0,00	0,00	0,09
17	MM	1	0,07	0,30	0,24	0,00	0,38	0,00	0,00	0,00
18	MM	1	0,08	0,22	0,11	0,00	0,35	0,00	0,00	0,00
19	FF	2	0,70	0,00	0,00	0,00	0,08	0,00	0,00	0,11
20	FM	2	0,58	0,00	0,16	0,01	0,17	0,03	0,00	0,04
21	FM	2	0,60	0,00	0,16	0,00	0,15	0,00	0,00	0,04
22	FM	2	0,57	0,15	0,00	0,00	0,08	0,00	0,00	0,00
23	MM	2	0,58	0,00	0,00	0,00	0,25	0,02	0,00	0,00
24	MM	2	0,45	0,00	0,10	0,00	0,25	0,00	0,00	0,00
25	FF	2	0,20	0,00	0,39	0,00	0,00	0,00	0,18	0,14
26	FM	2	0,08	0,04	0,61	0,00	0,00	0,00	0,19	0,06
27	FM	2	0,06	0,04	0,56	0,00	0,00	0,00	0,20	0,06
28	MM	2	0,33	0,00	0,38	0,00	0,00	0,00	0,05	0,00
29	MM	2	0,20	0,00	0,32	0,03	0,01	0,00	0,05	0,00
30	FF	2	0,00	0,00	0,49	0,00	0,00	0,00	0,18	0,23
31	FM	2	0,00	0,00	0,71	0,00	0,00	0,00	0,13	0,07
32	FM	2	0,00	0,00	0,88	0,00	0,00	0,00	0,09	0,00
33	MM	2	0,00	0,00	0,64	0,04	0,00	0,00	0,03	0,00
34	MM	2	0,00	0,00	0,61	0,06	0,00	0,00	0,14	0,00
35	FF	2	0,21	0,09	0,13	0,00	0,45	0,00	0,00	0,08
36	FM	2	0,03	0,27	0,03	0,00	0,33	0,00	0,00	0,13
37	FM	2	0,00	0,34	0,00	0,00	0,32	0,00	0,00	0,19
38	MM	2	0,13	0,05	0,13	0,00	0,64	0,00	0,00	0,00

39	FF	3	0,73	0,00	0,00	0,00	0,14	0,00	0,00	0,04
40	FF	3	0,59	0,00	0,00	0,00	0,09	0,00	0,00	0,03
41	FM	3	0,43	0,00	0,04	0,00	0,43	0,02	0,00	0,07
42	MM	3	0,39	0,00	0,01	0,00	0,49	0,00	0,00	0,00
43	MM	3	0,36	0,03	0,03	0,00	0,38	0,00	0,00	0,00
44	FF	3	0,56	0,00	0,09	0,00	0,00	0,00	0,14	0,07
45	FF	3	0,52	0,05	0,07	0,00	0,00	0,00	0,14	0,11
46	FM	3	0,57	0,04	0,25	0,00	0,00	0,00	0,14	0,00
47	FM	3	0,54	0,12	0,19	0,00	0,00	0,00	0,12	0,00
48	FM	3	0,50	0,00	0,29	0,00	0,00	0,00	0,13	0,09
49	MM	3	0,54	0,00	0,15	0,00	0,08	0,00	0,00	0,00
50	MM	3	0,54	0,00	0,18	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
51	FF	3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,16	0,34
52	FF	3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,20	0,36
53	FM	3	0,00	0,00	0,47	0,00	0,00	0,00	0,04	0,07
54	FM	3	0,00	0,00	0,37	0,00	0,00	0,00	0,05	0,10
55	MM	3	0,00	0,00	0,41	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00
56	FF	3	0,14	0,00	0,00	0,00	0,73	0,00	0,00	0,07
57	FM	3	0,08	0,13	0,00	0,00	0,59	0,00	0,00	0,14
58	MM	3	0,16	0,00	0,17	0,00	0,67	0,00	0,00	0,00
59	FF	4	0,42	0,00	0,09	0,04	0,00	0,00	0,00	0,09
60	FF	4	0,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,09
61	FM	4	0,52	0,00	0,23	0,07	0,05	0,00	0,00	0,07
62	FM	4	0,54	0,00	0,25	0,07	0,04	0,00	0,00	0,10
63	MM	4	0,35	0,20	0,07	0,00	0,09	0,02	0,00	0,00
64	MM	4	0,45	0,20	0,07	0,00	0,09	0,00	0,00	0,00

65	FF	4	0,27	0,00	0,26	0,00	0,00	0,00	0,09	0,08
66	FM	4	0,21	0,00	0,39	0,00	0,00	0,00	0,13	0,10
67	FM	4	0,27	0,00	0,48	0,00	0,00	0,00	0,16	0,09
68	MM	4	0,34	0,00	0,48	0,00	0,00	0,00	0,18	0,00
69	MM	4	0,30	0,00	0,44	0,00	0,00	0,00	0,14	0,00
70	MM	4	0,24	0,05	0,32	0,02	0,00	0,00	0,10	0,00
71	FF	4	0,00	0,00	0,43	0,00	0,00	0,00	0,26	0,11
72	FM	4	0,00	0,00	0,79	0,00	0,00	0,00	0,08	0,00
73	FM	4	0,00	0,00	0,64	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
74	MM	4	0,00	0,00	0,65	0,00	0,00	0,00	0,04	0,00
75	MM	4	0,00	0,00	0,52	0,03	0,00	0,00	0,06	0,00
76	FF	4	0,68	0,06	0,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,08
77	FM	4	0,49	0,00	0,37	0,00	0,08	0,00	0,00	0,00
78	MM	4	0,30	0,00	0,34	0,00	0,36	0,00	0,00	0,00
79	FF	5	0,62	0,00	0,00	0,00	0,19	0,00	0,00	0,08
80	FM	5	0,32	0,00	0,00	0,00	0,55	0,01	0,00	0,06
81	MM	5	0,24	0,00	0,00	0,00	0,73	0,01	0,00	0,00
82	FF	5	0,61	0,00	0,06	0,00	0,00	0,00	0,13	0,08
83	FM	5	0,28	0,06	0,04	0,00	0,00	0,00	0,14	0,21
84	FM	5	0,28	0,00	0,03	0,00	0,00	0,00	0,15	0,26
85	MM	5	0,38	0,00	0,06	0,00	0,00	0,00	0,10	0,00
86	FF	5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,22	0,22
87	FF	5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,22	0,18
88	FM	5	0,00	0,00	0,53	0,00	0,00	0,00	0,14	0,18
89	FM	5	0,00	0,00	0,49	0,00	0,00	0,00	0,08	0,16
90	MM	5	0,21	0,00	0,20	0,00	0,21	0,00	0,03	0,00

91	MM	5	0,22	0,00	0,25	0,00	0,22	0,00	0,04	0,00
92	FF	5	0,33	0,00	0,00	0,00	0,50	0,00	0,00	0,17
93	FM	5	0,16	0,00	0,00	0,00	0,75	0,00	0,00	0,09
94	MM	5	0,19	0,00	0,00	0,00	0,81	0,00	0,00	0,00

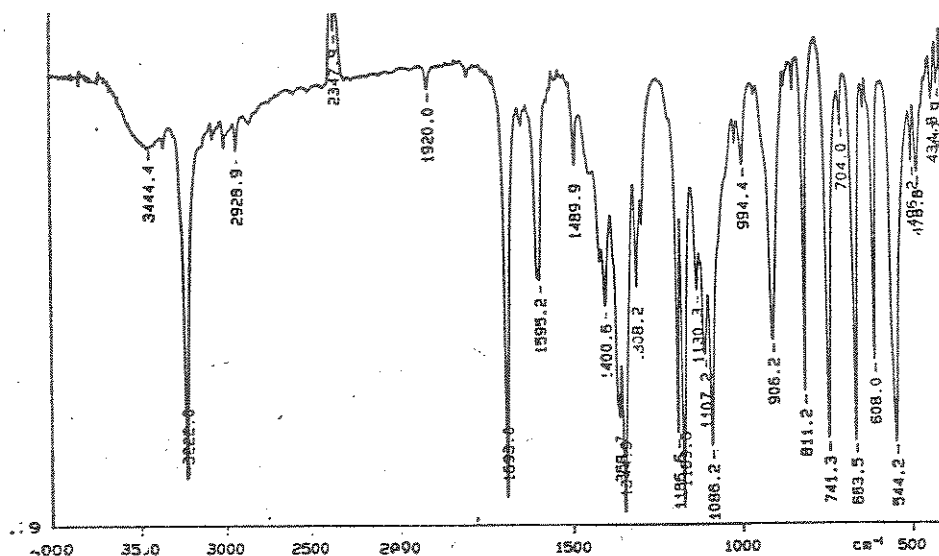
11 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) H. Iida, Y. Yuasa e E Kibayashi; *J. Org. Chem.*, **44**, 1236 (1979).
- 2) J. Dabrowski e U. Dabrowska, *Chem. Ber.*, **101**, 3392 (1968).
- 3) S. I. Vdovenko, I. I. Gerus e M. G. Gorbunova, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, **3**, 559 (1993).
- 4) L. F. Tietze, A. Bergmann, G. Brill, K. Brüggemann, U. Hartfiel e E. Voß, *Chem. Ber.*, **122**(1), 83 (1989).
- 5) a) A. Kascheres, C. Kascheres, P. S. Pilli, *J. Org. Chem.*, **45**, 5340 (1980).
b) A. Kascheres, C. Kascheres e A. C. Herrera Braga, *J. Org. Chem.*, **58**, 1702 (1993).
- 6) L. F. Tietze, U. Hartfiel, J. Hübsch, E. Voß e J. Wichmann, *Chem. Ber.*, **124**(4), 881 (1991).
- 7) a) L. F. Tietze, J. Fennen e J. Wichmann, *Chem. Ber.*, **125**(6), 1507 (1992).
b) L. F. Tietze, T. Hüsch, J. Oelze, C. Ott, W. Tost, G. Wörner e M. Buback, *Chem. Ber.*, **125**(10), 2249 (1992).
- 8) L. F. Tietze, R. Schimpf, J. Wichmann, *Chem. Ber.*, **125**(11), 2571 (1992).
- 9) G. Bartoli, M. Bosco, C. Cimarelli, R. Dalpozzo, G. Munno, G. Guercio e G. Palmieri, *J. Org. Chem.*, **57**, 6020 (1992).
- 10) G. Bartoli, M. Bosco, C. Cimarelli, R. Dalpozzo, M. Guerra e G. Palmieri, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, **4**, 649 (1992).
- 11) M. N. Eberlin e C. Kascheres, *J. Org. Chem.*, **53**, 2084 (1980).
- 12) R. Paul, W. A. Hallet, J. W. Hanifin, M. F. Reich, B. D. Johnson, R. H. Lenhard, J. P. Dusza, S. S. Kerwar, Y. Lin, W. C. Pickett, C. M. Seifert, L. W. Toeley, M. E. Tarrant e S. Wrenn, *J. Med. Chem.*, **36**, 2716 (1993).
- 13) N. takenchi, T. Nakano, K. Goto e S. Tobinaga, *Heterocycles*, **35**(1), 289 (1993).
- 14) N. Takenchi, S. Handa, K. Koyama, K. Komata, K. Goto e S. Tobinga, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**(7), 1655 (1991).
- 15) E. Gonzalez, *Bull Soc. Chim. Fr.*, **130**, 143 (1993).
- 16) L. C. Chen e S. C. Yang, *Heterocycles*, **31**(5), 911 (1990).
- 17) Y. Tominaga, H. Norisue, C. Kamio, T. Masunri, Y. Miyashiro e A. Hosomi, *Heterocycles*, **31**, 1 (1990).
- 18) S. W. McCombie, W. A. Metz, D. Nazareno, B. B. Shankar e J. Tagat, *J. Org. Chem.*, **56**, 4963 (1991).
- 19) J. Bohrisch, M. Pätzelt, C. Mügge, J. Liebscher, *Synthesis*, 1153 (1991).
- 20) T. Ito, K. Hatano, Y. Kuroono, T. Aoyama e T. Shioiri, *Heterocycles*, **35**(1), 41 (1993).
- 21) a) M. N. Eberlin, "Estudo das Reações de Alfa-diazocetonas com Enaminonas", *Tese de Mestrado*, Universidade Estadual de Campinas (1984).
b) M. N. Eberlin, "Estudo das Reações de Alfa-diazocetonas com Enaminonas. Reatividade e Utilidades Sintéticas. Novo Método de Síntese de Pirróis", *Tese de Doutorado*, Universidade Estadual de Campinas (1988).
- 22) a) I. O. Edafiogho, C. N. Hinko, H. Chang, J. A. Moore, D. Mulzac, J. M. Nicholson e K. R. Scott, *J. Med. Chem.* **35**, 2798 (1992).

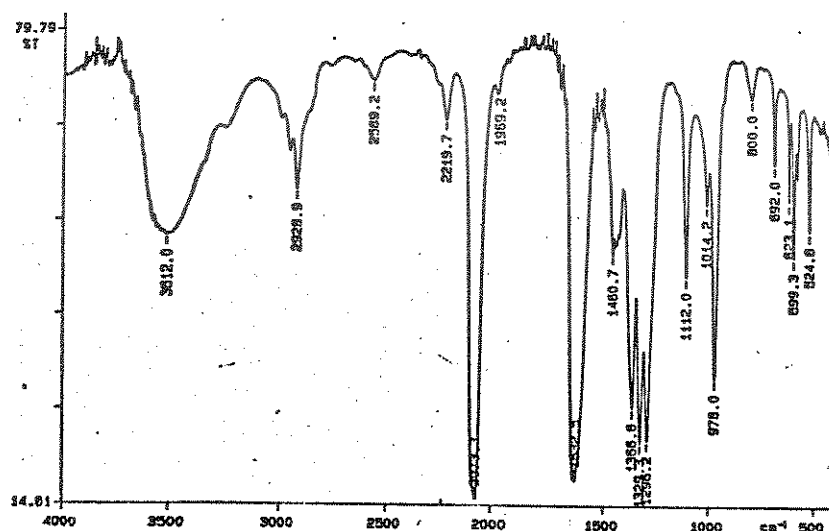
- b) K. R. Scott, I. O. Edafigho, E. L. Richardson, V. A. Ferrar, J. A. Moore, E. I. Tietz, C. N. Hinko, H. Chang, A. El-Assadi e J. M. Nicholson, *J. Med. Chem.*, **36**, 1947 (1993).
- 23) G. Bartoli, M. Bosco, C. Cimarrelli, R. Dalpozzo e G. Palmieri, *Tetrahedron*, **49**(12), 2521 (1993).
- 24) G. Bartoli, C. Cimarrelli, G. Palmieri, M. Bosco, R. Dalpozzo, *Syntesys*, **895** (1990).
- 25) a) P. Delbecq, J. P. Celerier e G. Lhomment, *Tetrahedron Letters*, **31**(34), 4873 (1990).
b) P. Delbecq, D. Bacos, J. P. Celerier e G. Lhommet, *Can. J. Chem.*, **69**(8), 1201-1206 (1991).
- 26) a) S. Coffey e F. A. Martin, "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds", IV(c) 1-92 (1986).
b) R. H. Wiley, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Interscience Publisher, New York, vol. 22 (1967).
c) T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2ª edição, Longman Scientific & Technical. New York, 1992.
- 27) F. A. Parrilla, C. Cativiela, M. D. D. de Villegas, J. Elguero, C. Foces-Foces, J. I. G. Laureiro, F. H. Cano, H. H. Limbach, J. A. S. Smith e C. Toiron, *J. Chem. Soc. Perkin Trans*, **2**, 1737 (1992).
- 28) a) J. L. M. Abbound, P. Cabildo, T. Cañada, J. Catalán, R. M. Clarament, J. L. G. de Paz, J. Elguero, H. Homan, R. Notario, C. Toiron e G. I. Yranzo, *J. Org. Chem*, **57**, 3938 (1992).
b) J. Elguero, G. I. Yranzo, J. Laynez, P. Jiménez, M. Menéndez, J. Catalán, J. L. G. de Paz, F. Anvia e R. W. Taft, *J. Org. Chem*, **56**, 3942 (1991).
c) J. Catalán, J. L. G. de Paz, M. Yáñez, R. M. Claramunt, C. Lopez, J. Elguero, F. Anvia, J. H. Quian, M. Taagepera e R. W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**(4), 1303 (1990).
- 29) Review, M. H. Elnagdi, G. E. H. Elgemeic e F. A. -E Abd-Elaal, *Heterocycles*, **23**(12), 3121 (1985).
- 30) Review, E. A. A. Hafez, N. M. Abed, M. R. H. Elmoghayer e A. G. A. El-Agamey, *Heterocycles*, **22**(18), 1821 (1984).
- 31) a) A. W. Erian, *Chemical Reviews*, **93**(6), 2000 (1993).
b) M. Spasova, R. Zackharieva, E. Golovinski, *Z. Zhem.*, **20** (3), 95 (1980).
- 32) F. C. Escribano, M. P. Derri Alcántara e A. Gómez-Sánchez, *Tetrahedron Letters*, **29**(46), 6001 (1988).
- 33) J. Drummond, G. Johnson, D. G. Nickell, D. F. Ortwine, R. F. Bruns e B. Welbaum, *J. Med. Chem.*, **32**, 2116, (1989).
- 34) N. A. Maxwell, M. J. Rosenfeld, A. K. Trehan, J. L. Romine, J. J. Kim Wright, C. L. Brassard, J. O. Buchanan, M. E. Federici, J. S. Fleming, M. Gamberdella, G. B. Zavoico e S. M. Seiler, *J. Med. Chem.*, **35**, 3498 (1992).
- 35) A. J. Blake, T. A. Cook, A. C. Forsyth, R. O. Gould e R. M. Paton, *Tetrahedron*, **48**(37), 8053 (1992).
- 36) A. Padwa, Y. S. Kulkarni e Z. Zhang, *J. Org. Chem.*, **55**, 4144 (1990).
- 37) A. W. Krebs, E. Franken, M. Müller, H. Colberg, W. Cholcha, J. Wilken e J. Ohrenberg, *Tetrahedron Letters*, **33** (40), 5947 (1992).
- 38) O. A. Attanasi, P. Filippone e A. Mei, *Tetrahedron*, **48**(9), 1707 (1992).
- 39) M. M'Sadek, M. Rammsh, G. Schmitt e J. Vebrel, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **101**(4), 323 (1992).

- 40) Y. Kamitori, M. Hojo, R. Masuda, S. Ohara, K. Kawasaki e N. Yoshikowa, *Tetrahedron Letters*, **29**(41), 5281 (1988).
- 41) R. D. Miller, C. R. Moylan, O. Reiser e C. A. Walsk, *Chem. Mater*, **5**, 625 (1993).
- 42) a) J. M. J. Tronchet, J. F. Tronchet e F. Barbalt-Rey, *Heterocycles*, **36**(4), 833 (1993).
b) S. Manfredini, R. Bazzanini, P. G. Baraldi, M. Guarnieri, P. Simoni, M. E. Marongin, A. Pani, E. Tramontano e P. La Colla, *J. Med. Chem.*, **35**, 917 (1992).
- 43) a) M. Gómez-Guillén e J. M. L. Simon, *Carbohydr. Res.*, **210**, 175 (1991)
b) M. Gómez-Guillén e J. M. L. Simon, *Carbohydr. Res.*, **239**, 279 (1993).
- 44) C. Reichardt, "Solvents and Solvent effects in Organic Chemistry", 2ª edição (1988).
- 45) a) G. B. Kauffman; *J. Chem. Educ.*, **65**, 28 (1988).
b) V. Gutmann, "Coordination Chemistry in Non-Aqueous Solvents", Springer, Wien, New York (1968).
- 46) C. Agami e M. Caillot, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1969, (1990).
- 47) W. B. Jensen, "The Lewis Acid-Base Concepts - An Overview", Wiley, Chichester, (1980).
- 48) a) A. J. Parker, *Chem. Rev.*, **69**, 1 (1969).
b) A. J. Parker, *Pure Appl. Chem.*, **25**, 345 (1971).
c) J. Miller e A. J. Parker, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 117 (1961).
- 49) a) R. Matusch; *Angew. Chem.*, **87**, 283 (1975), *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **14**, 260 (1975).
b) R. S. Noy, V. A. Gindin, B. A. Ershov, A. I. Koltsov e V. A. Zubkov, *Org. Magn. Reson.*, **7**, 109 (1975).
- 50) a) B. Eistert e K. Schank, *Tetrahedron Lett*, 429 (1964).
b) A. Yogev e Y. Mazur, *J. Org. Chem*, **32**, 2162 (1967).
c) A. I. Kol'tsov e E. M. Kheifets, *Russ. Chem. Rev.*, **40**(9), 773 (1971).
- 51) a) M. L. Stien, M. Claessens, A. Lopez e J. Reisse, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5902 (1982).
b) H. McNab, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 1283 (1981).
- 52) a) P. Beak e F. S. Fry, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 1700 (1973).
b) P. Beak, J. B. Covington e J. M. White, *J. Org. Chem.*, **45**, 1347 (1980).
- 53) a) B. L. Kauli, P. M. Nair, A. V. R. Rao e K. Venkatarama, *Tetrahedron Lett.*, 3897 (1966).
b) R. Hempel, H. Viola, E. Morgenstern e R. Mayer, *J. Prakt. Chem.*, **318**, 983 (1976).
- 54) H. G. Mcfadden e J. L. Huppatz, *Aust. J. Chem.*, **44**, 1263 (1991).
- 55) B. C. Hamper, M. L. Kurtzweil e J. P. Beck, *J. Org. Chem.*, **57**, 5680 (1992).
- 56) P. Plath e W. Rohr, *Synthesis*, 318 (1982).
- 57) G. Negri, "Estudo da Reatividade de α -acil-enaminocetonas com nucleófilos capazes de formar compostos heterocíclicos", tese de Mestrado, Universidade Estadual de Campinas (1989).
- 58) C. P. Nemitzescu e E. Solomonica, *Org. Syn. Coll.*, **2**, 496 (1948).
- 59) M. N. Eberlin, Y. Takahata e C. Kascheres, *J. Org. Chem.*, **55**, 5150 (1990).
- 60) R. Shabana, J. B. Rasmussen e S-O. Lawesson, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **90**(1), 75-82 (1981).
- 61) G. H. Alt e A. J. Speziale, *J. Org. Chem.*, **29**, 798 (1964).
- 62) W. Walter e C. R. Saha, *Chem. Ber.*, **119**, 1095-1100 (1986).
- 63) M. J. S. Dewar, E. G. Zuebisch, E. F. Healy e J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3902 (1985).

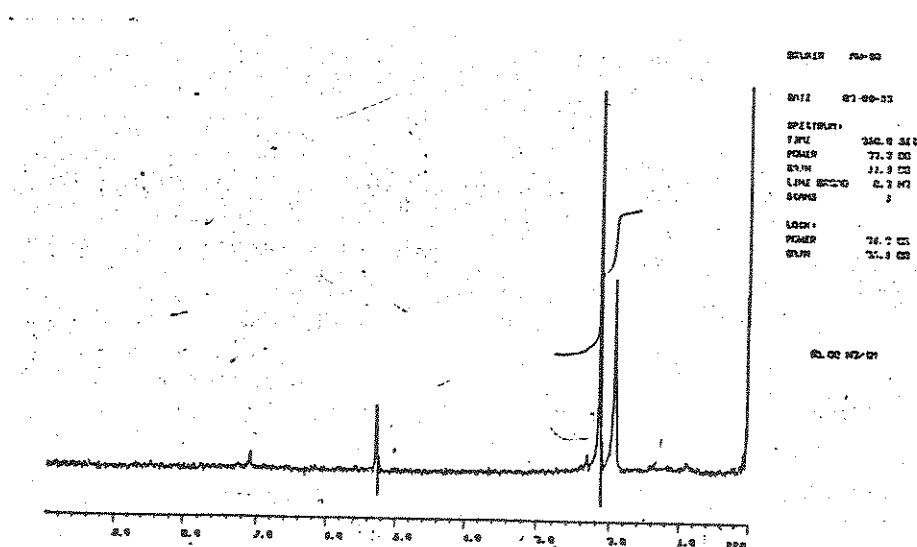
- 64) C. Kascheres, G. Negri, M. T. P. Gambardella e R. H. A. Santos, *J. Braz. Chem. Soc.*, **5**(1), 31 (1994).
- 65) a) W. Holzer, *Tetrahedron*, **47**(8), 1393 (1991).
b) S. Gelin, R. Gelin e D. Hartmann, *J. Org. Chem.*, **43**(13), 2665 (1978)
c) V. M. S. Gil e C. F. G. C. Geraldles, "Ressonância Magnética Nuclear - Fundamentos, Métodos e Aplicações", Fundação Calouste Gulbekian (1987).
- 66) Q. N. Porter, "Mass Spectrometry of Heterocycle Compounds, Wiley Interscience, 2ª edição (1985), 679.
- 67) I. S. Scarminio e R. E. Bruns, "An Adaptation Trends", *Anal. Chem.*, **8**, 326 (1989).
- 68) a) L. G. Tensmeyer e C. Ainsworth, *J. Org. Chem.*, **31**, 1878 (1966).
b) G. B. Caygill e P. J. Steel, *J. Organomet. Chem.*, **327**(1), 115, (1987).
c) F. Texier-Boullet, B. Klein, J. Hamelin, *Synthesis*, **5**, 409 (1986).
d) W. Fliege, R. Huisgen, J. S. Clovis e H. Knupfer, *Chem. Ber.*, **116**(9), 3039-3061 (1983).
- 69) R. C. Elderfield, "Heterocyclic Compounds", vol. 6, John Wiley e Sons, New York (1957).
- 70) D. J. Brown, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", An Interscience Publication, New York, volume 16, (1985).
- 71) M. Takahashi, J. Mamiya e M. Wakao, *J. Heterocyclic Chem.*, **23**, 77 (1986).
- 72) a) Review: Y. Tominaga, S. Kohra, H. Honkawa e A. Hosomi, *Heterocycles*, **29**(7), 1409-29 (1989).
b) M. B. M. Azevedo, "reatividade de E-(3)-fenil-2H-Azirinas-2-acrilatos com amidinas", *Tese de Mestrado*, Universidade Estadual de Campinas (1987).
- 73) J. M. Muchowsky, *Tetrahedron Lett.*, 1773 (1966).
- 74) R. Augusti, *Relatório de Iniciação Científica*, Universidade Estadual de Campinas (1986).
- 75) M. Begtrup, G. Boyer, P. Cabildo, C. Cativiela, R. M. Claramunt, J. Elguero, J. I. Garcia, C. Toiron, P. Vedso, *Magn., Reson. Chem.*, **31**, 107 (1993).
- 76) M. A. Sharaf, "Chemometrics", New York, J. Wiley, cap.6 (1986).
- 77) S. Wold et al em Chemometrics "Mathematics and Statistics in Chemistry", B. R. Kowalski, (1984).
- 78) B. R. Kowalski e C. F. Bender, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 5632 (1972).
- 79) K. U. Mardia, J. T. Kent e J. M. Bibby, "Multivariate Analysis", Academic Press, New York, cap. 8, (1979).
- 80) D. D. Wolff e M. L. Parsons "Pattern Recognition Approach to Data Interpretation", Plenum, New York (1983).
- 81) W. J. Dunn, O. L. Stalling, T. R. Schwarte, J. W. Hogan, J. O. Petty, E. Johansson e S. Wold, *Anal. Chem.*, **56**, 1308 (1984).
- 82) J. S. Mattson, C. S. Mattson, M. J. Spencer e F. W. Spencer, *Anal. Chem.*, **49**, 500 (1977).



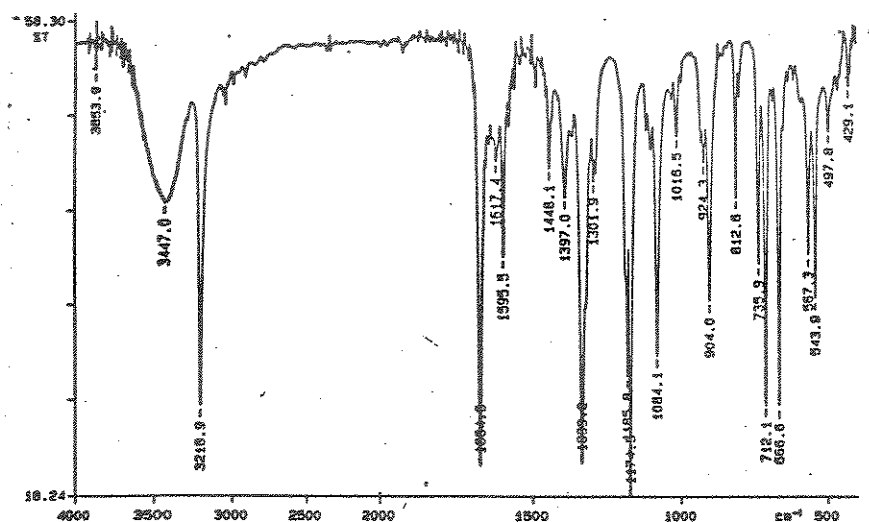
Espectro 1: IV da Monotosilhidrazona de diacetila



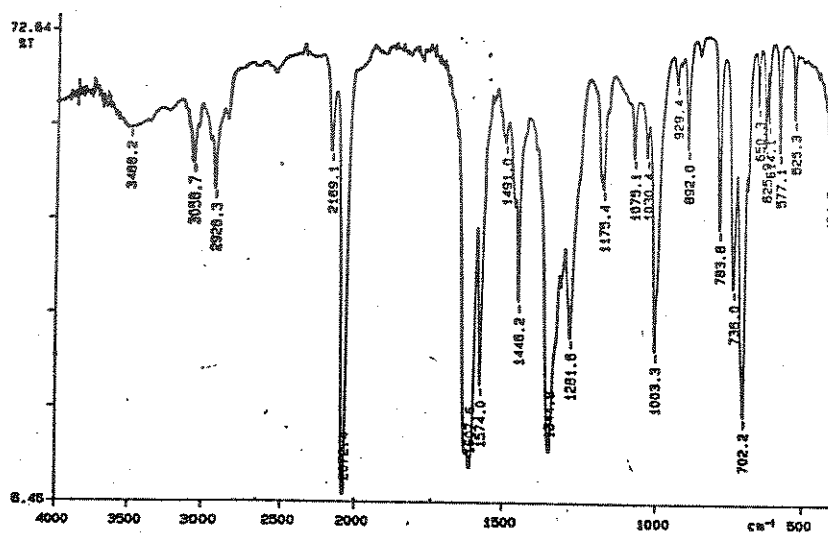
Espectro 2: IV da 3-diazo-2-butanona



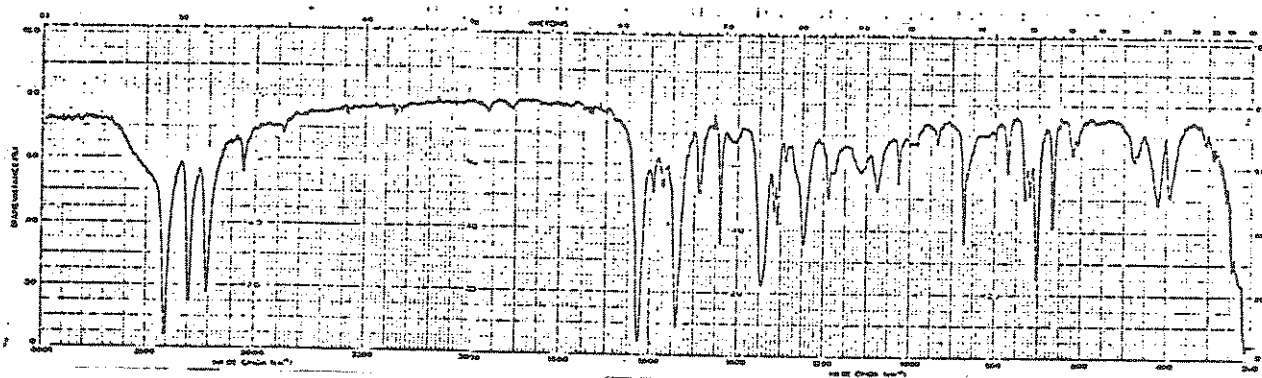
Espectro 3: RMN¹H da 3-diazo-2-butanona



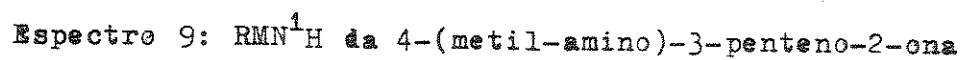
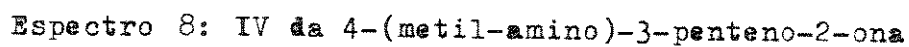
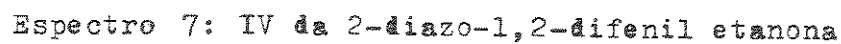
Espectro 4: IV da 2-Monotosilhidrazona de 1-fenil-1,2-propanodiona

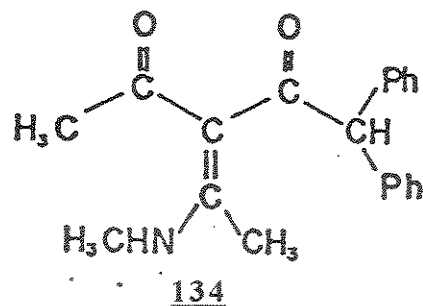
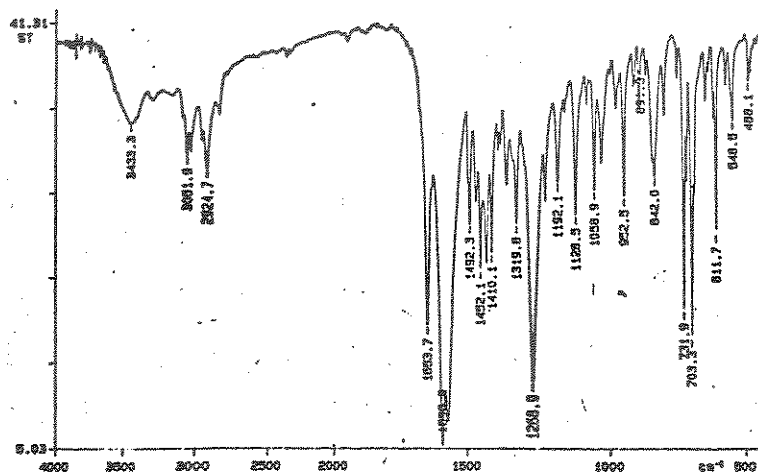


Espectro 5: IV da 1-fenil-2-diazo-1-propanona

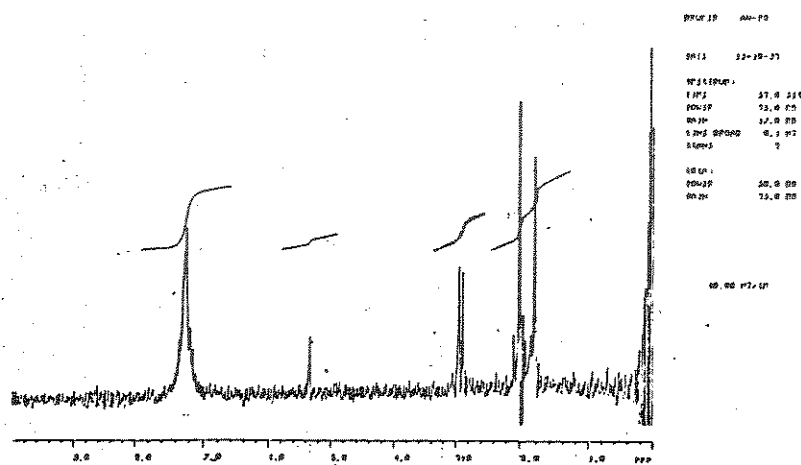


Espectro 6: IV da benzilhidrazona

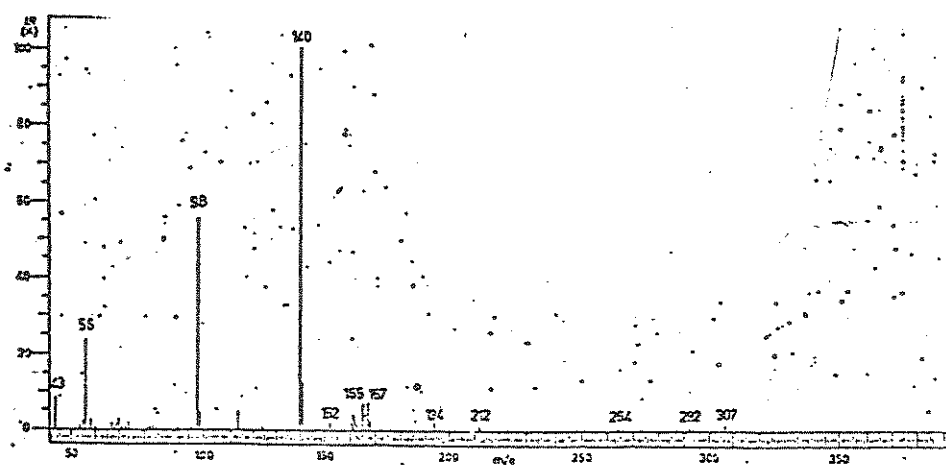




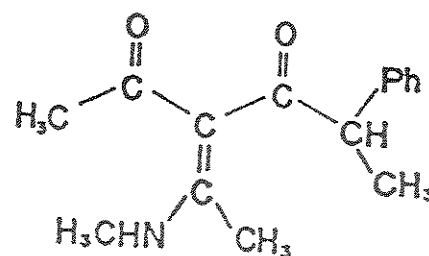
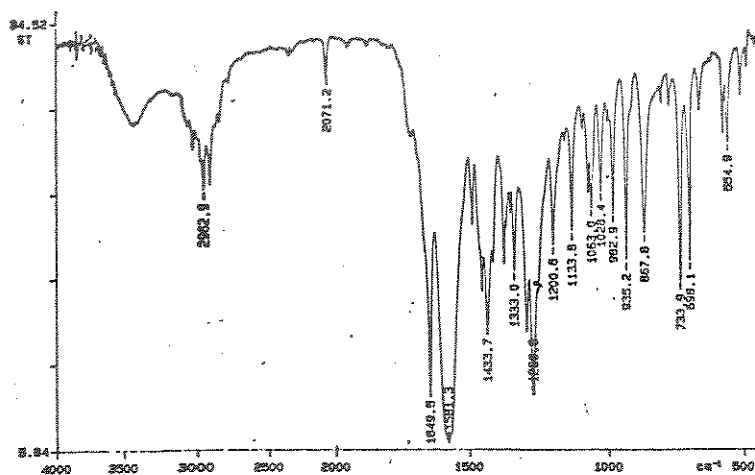
Espectro 10: IV da 3-acetil-1,1-difenil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona



Espectro 11: RMN¹H da 3-acetil-1,1-difenil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona

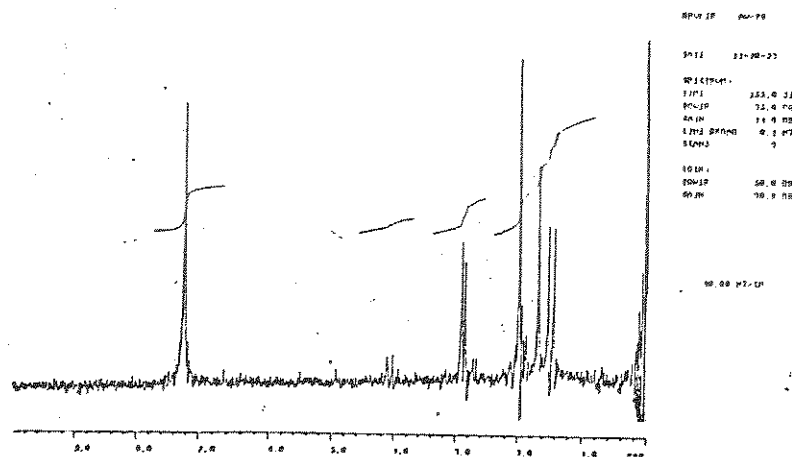


Espectro 12: EM da 3-acetil-1,1-difenil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona

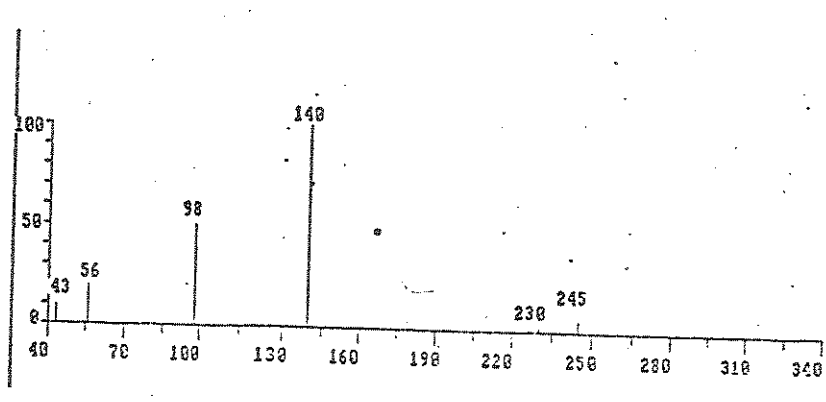


135

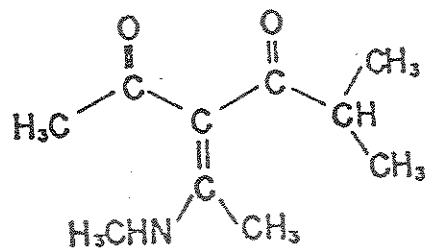
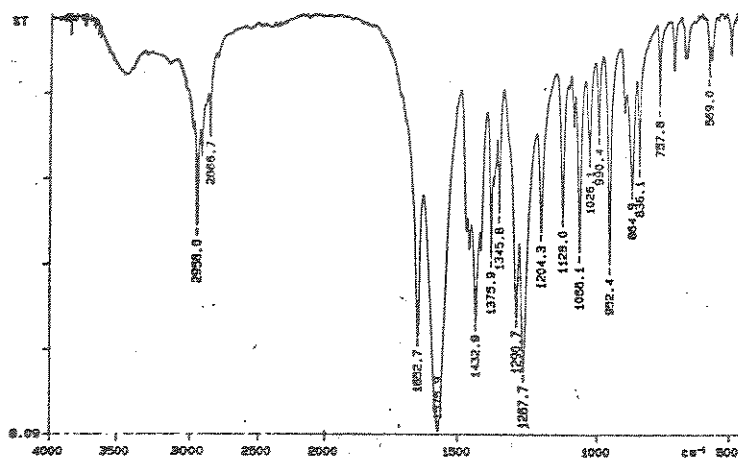
Espectro 13: IV da 3-acetil-1-fenil-1-metil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona



Espectro 14: RMN¹H da 3-acetil-1-fenil-1-metil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona

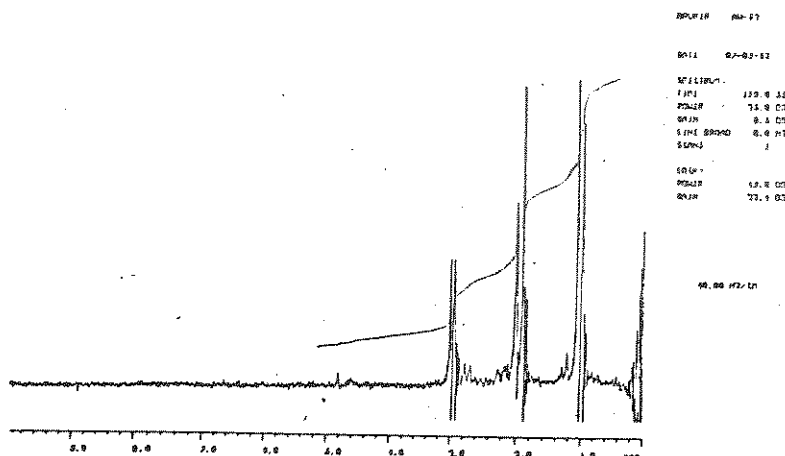


Espectro 15: EM da 3-acetil-1-fenil-1-metil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona

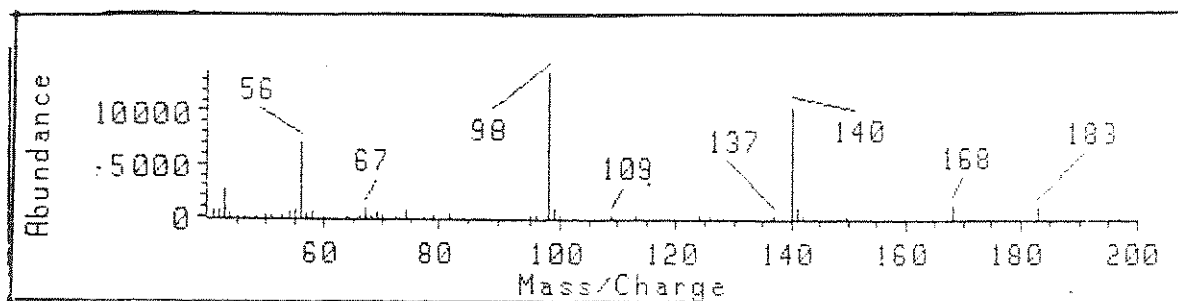


136

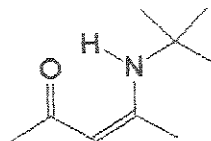
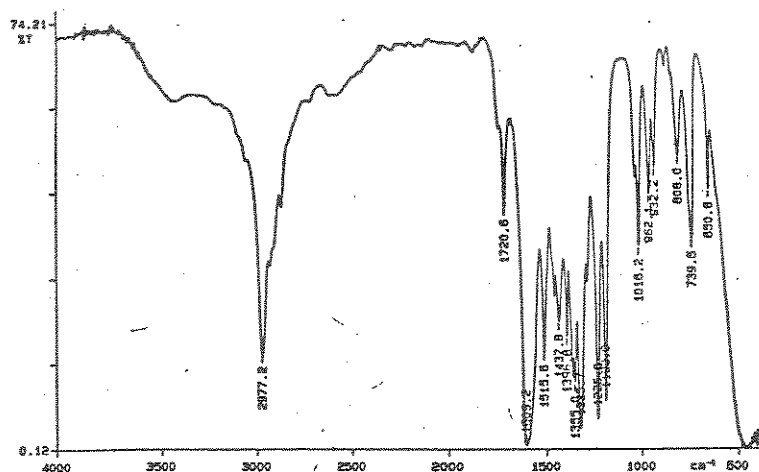
Espectro 16: IV da 3-acetil-1,1-dimetil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona



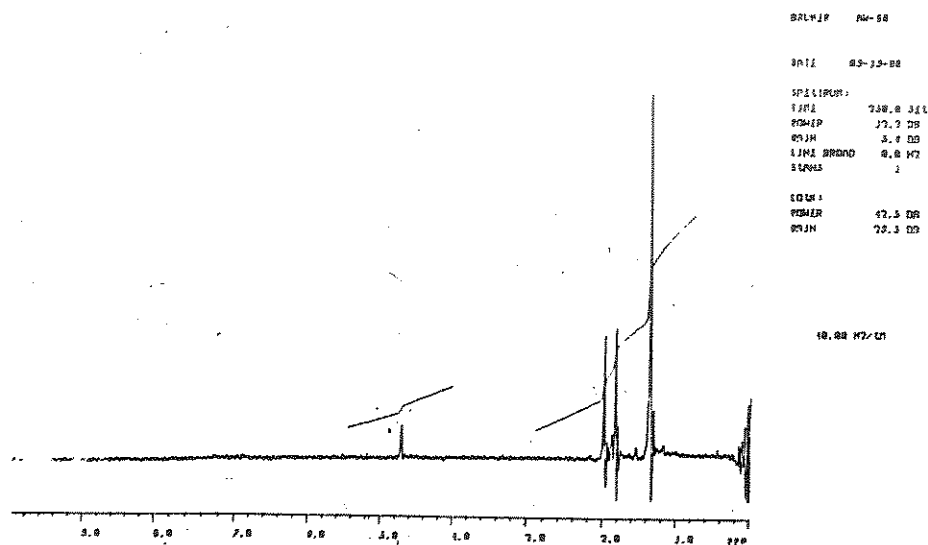
Espectro 17: RMN¹H da 3-acetil-1,1-dimetil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona



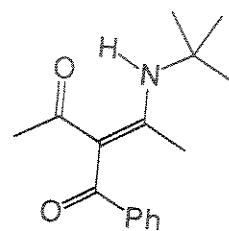
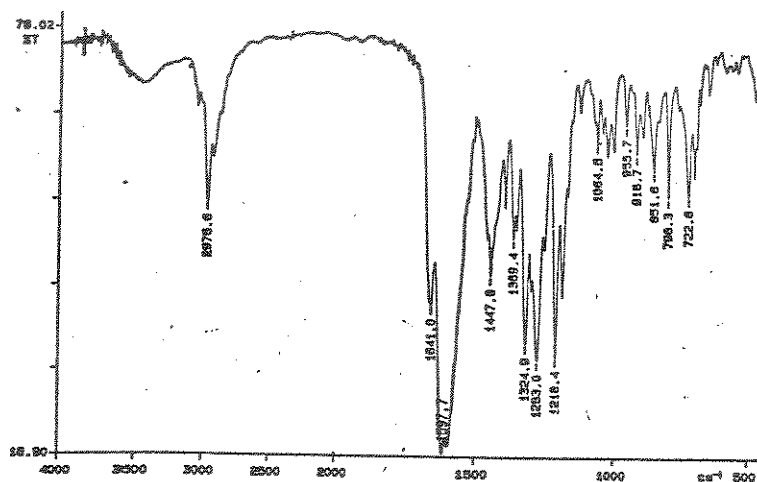
Espectro 18: EM da 3-acetil-1,1-dimetil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona



Espectro 19: IV da 4-(t-butil-amino)-3-penteno-2-ona

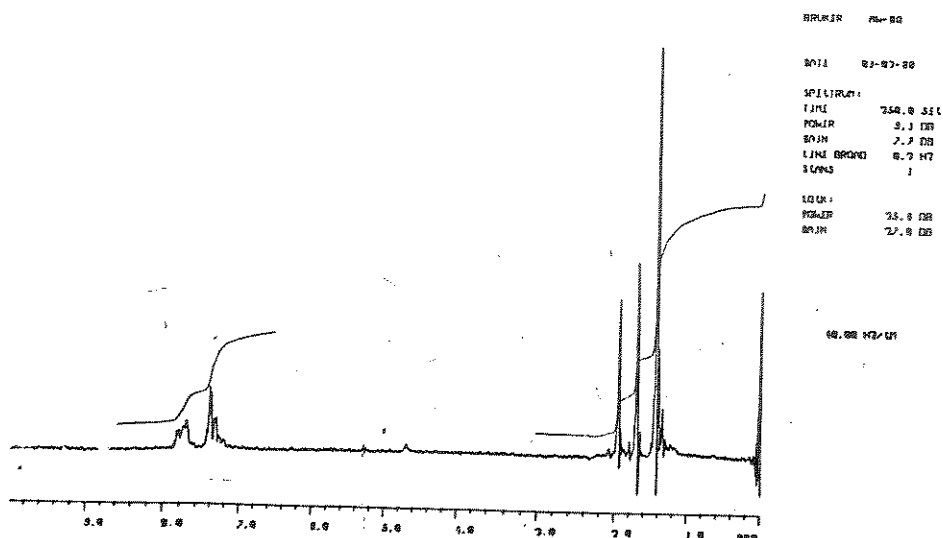


Espectro 20: RMN¹H da 4-(t-butil-amino)-3-penteno-2-ona

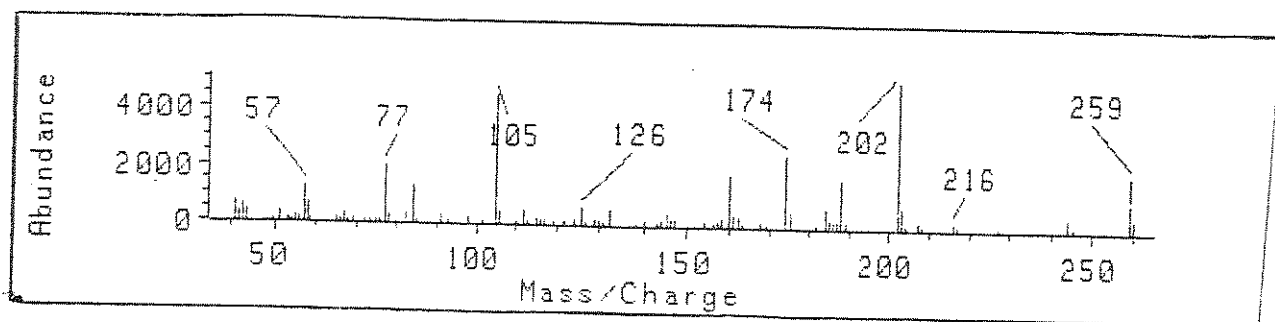


143

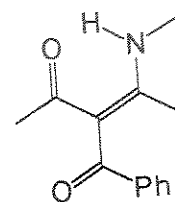
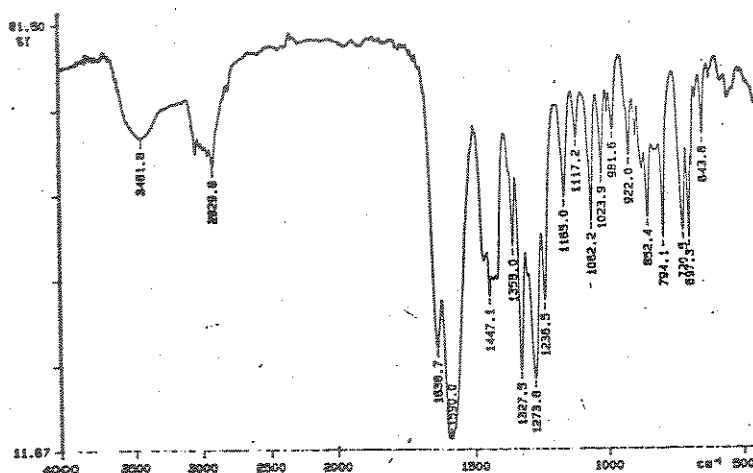
Espectro 21: IV da 3-benzoil-4-(t-butil-amino)-3-penteno-2-ona



Espectro 22: RMN¹H da 3-benzoil-4-(t-butil-amino)-3-penteno-2-ona

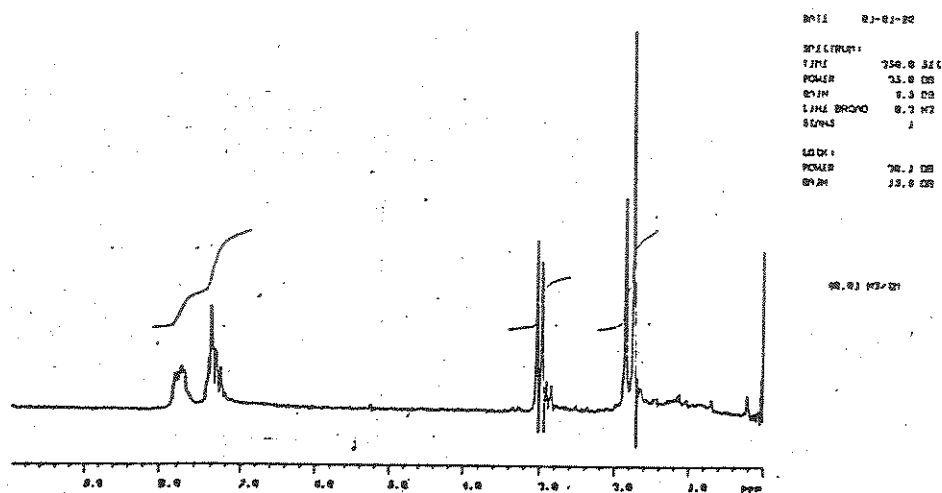


Espectro 23: EM da 3-benzoil-4-(t-butil-amino)-3-penteno-2-ona

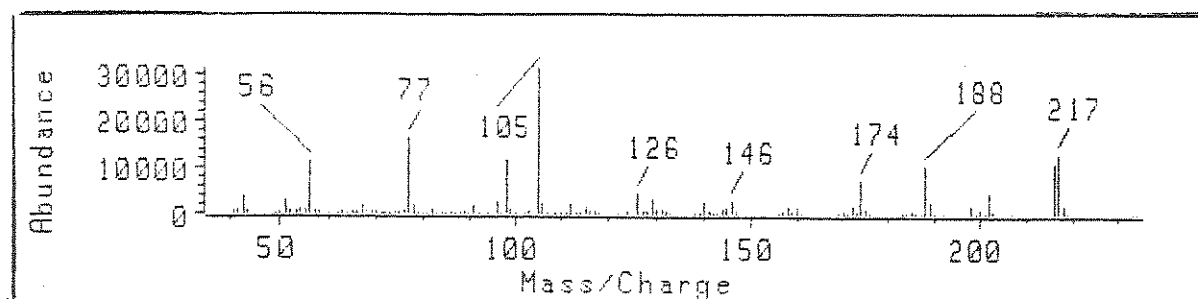


138

Espectro 24: IV da 3-benzoil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona

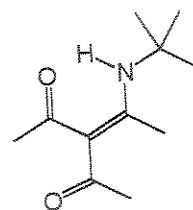
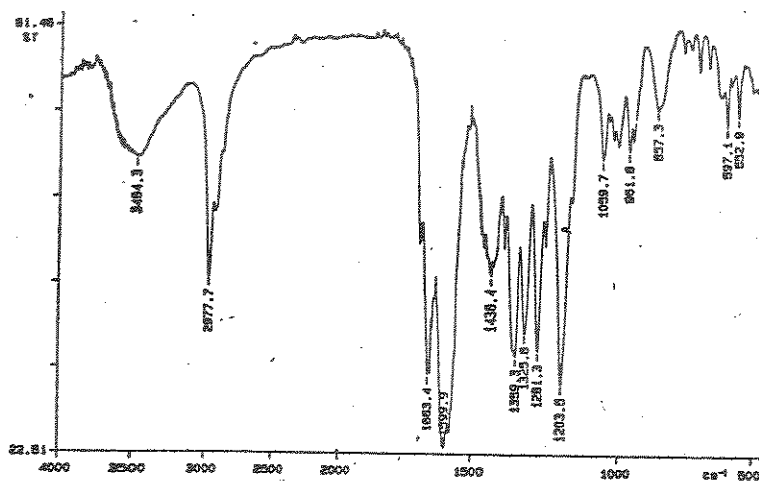


Espectro 25: RMN¹ H da 3-benzoil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona



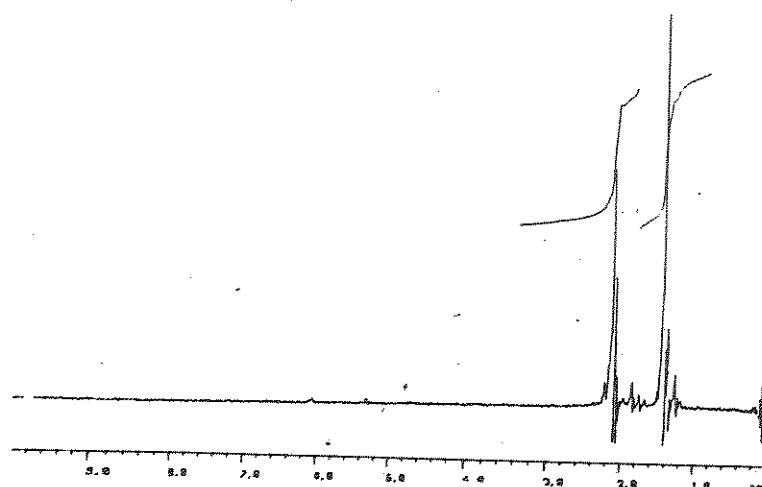
Espectro 26: EM da 3-benzoil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona

227



144

Espectro 27: IV da 3-acetil-4-(t-butil-amino)-3-penteno-2-ona

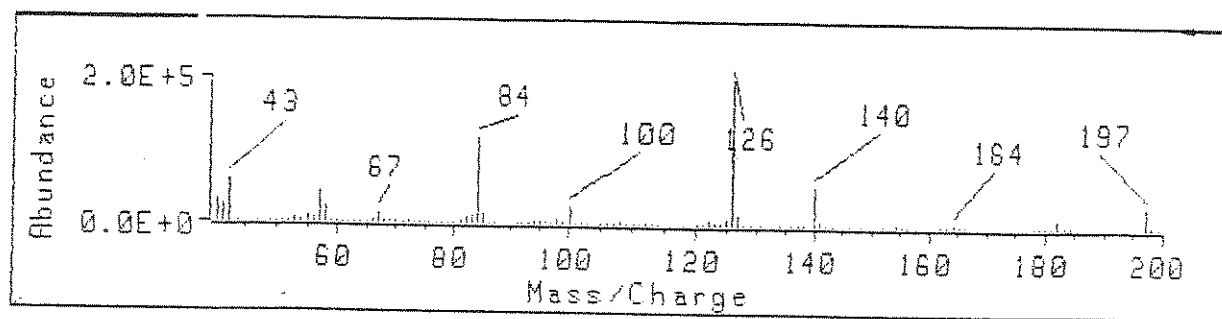


DATE 12-22-82
SPECTRUM:
TIME 289.8 SEC
POWER 20.8 DB
GAIN 1.1 CS
LINE BROD 8.2 HZ
SLOPE 1

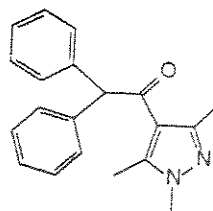
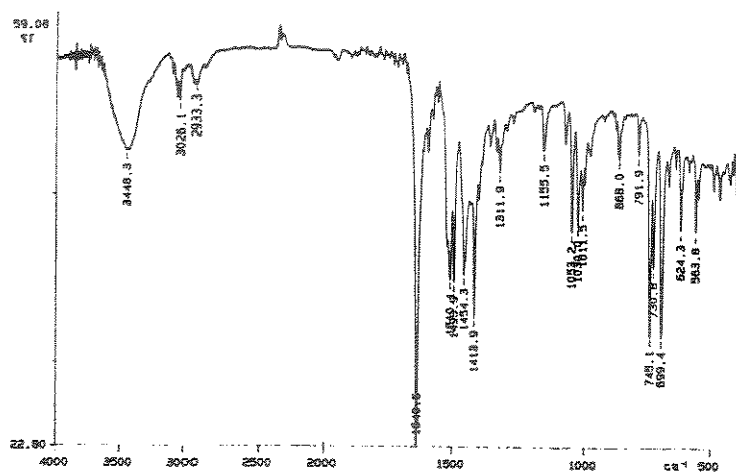
LOCK:
POWER 18.8 DB
GAIN 77.8 DB

10.00 HZ/G

Espectro 28: RMN¹H da 3-acetil-4-(t-butil-amino)-3-penteno-2-ona

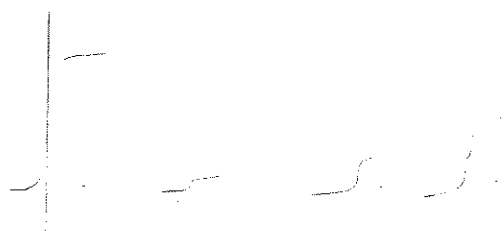


Espectro 29: EM da 3-acetil-4-(t-butil-amino)-3-penteno-2-ona



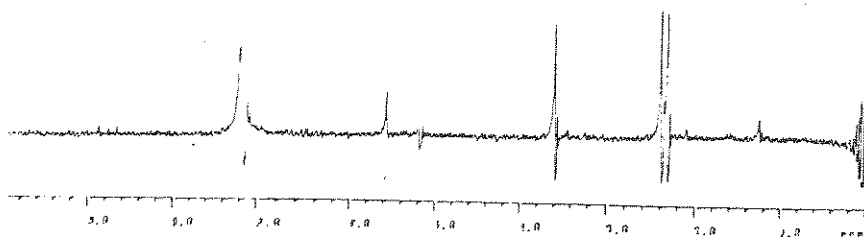
146a

Espectro 30: IV do pirazol 146a

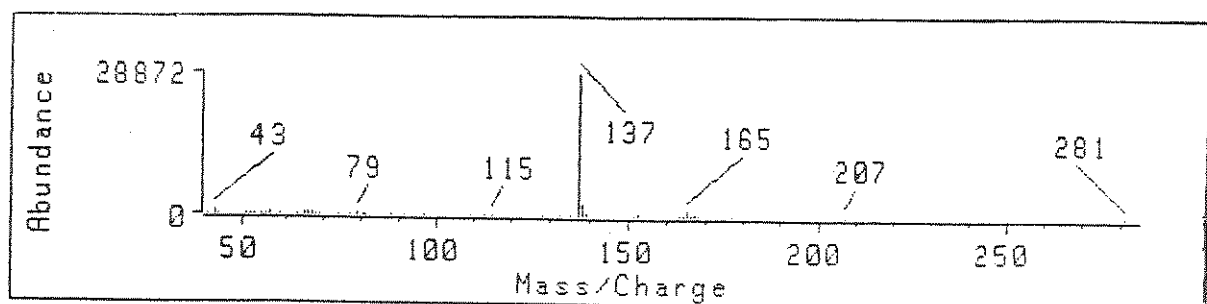


NAME: 146a
 C1H12
 FORMED: 7.6 3 524
 GRAV: 75.9 00
 SAJW: 7.5 00
 LINE: 07010 0.1 17
 STARS:

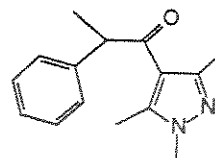
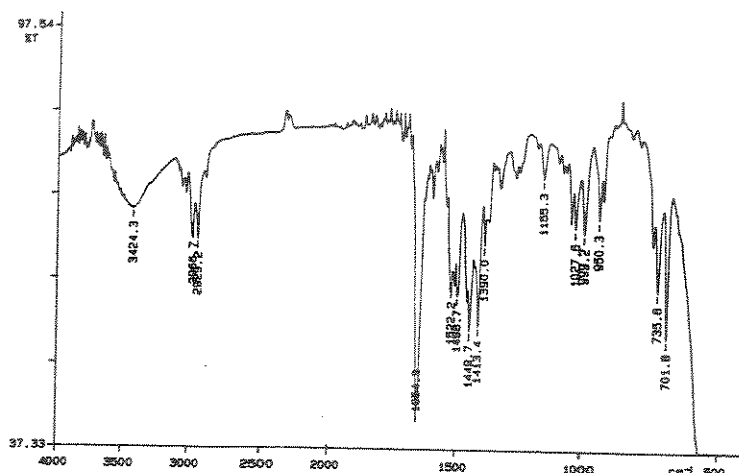
CD 4:
 FORMED: 50 3 01
 GRAV: 50 3 01



Espectro 31: RMN¹H do pirazol 146a

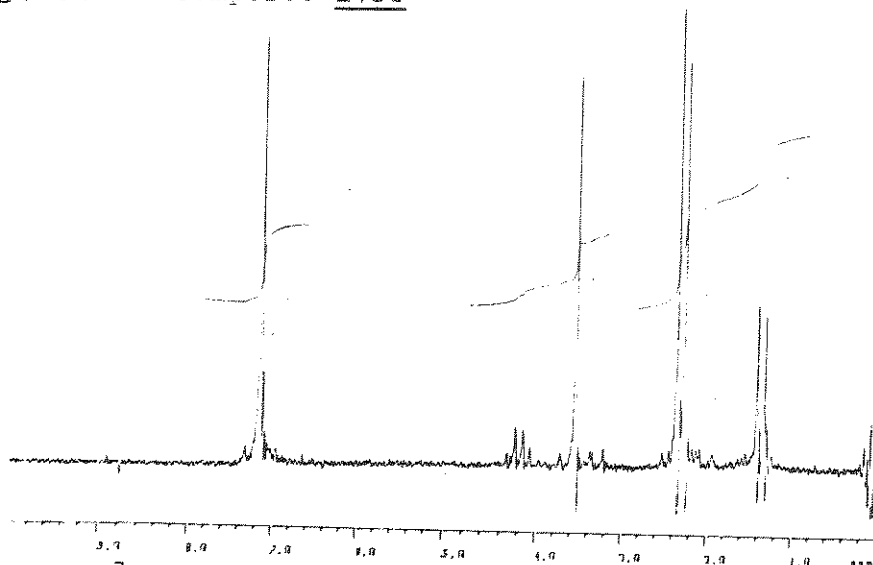


Espectro 32: EM do pirazol 146a



146b

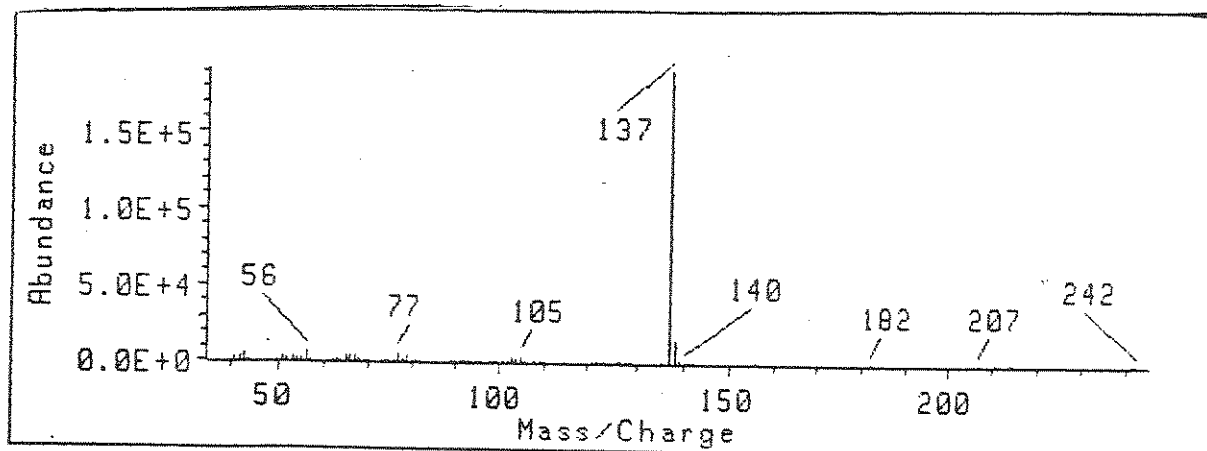
Espectro 33: IV do composto 146b



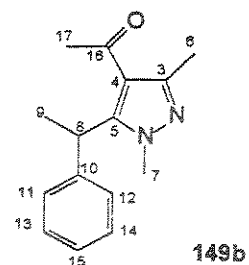
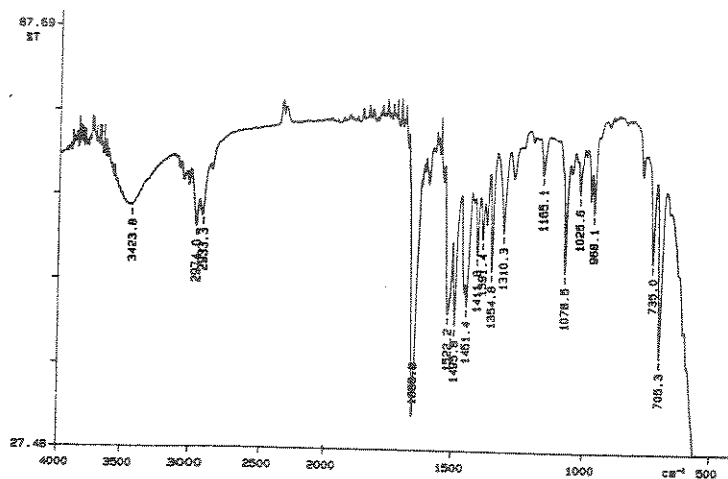
SPINLOCK
TIME 738.8 s
SOLVENT CDCl3
PULP 2.5 s
LINE BROAD 0.1 Hz
SOLVENT
LOCK
POWER 50.0 dB
PULP 2.5 s

12.0 Hz

Espectro 34: RMN¹H do composto 146b

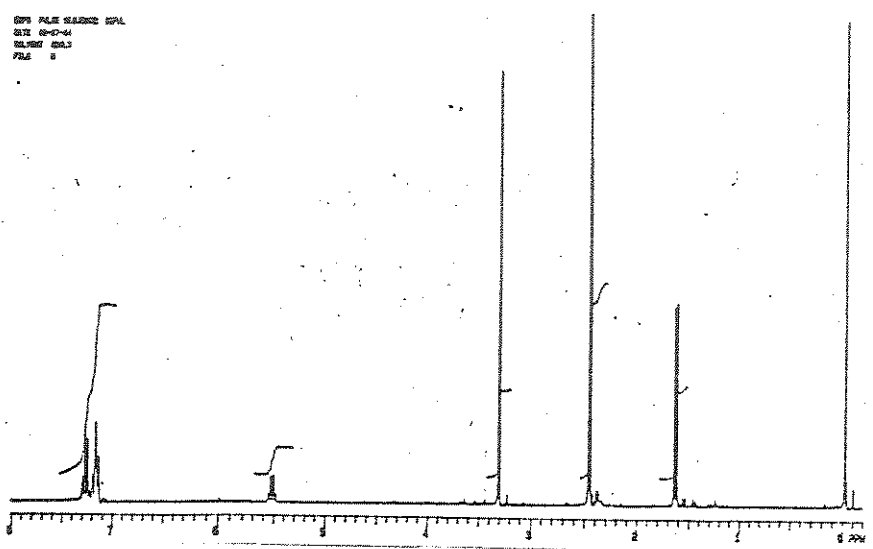


Espectro 35: EM do composto 146b

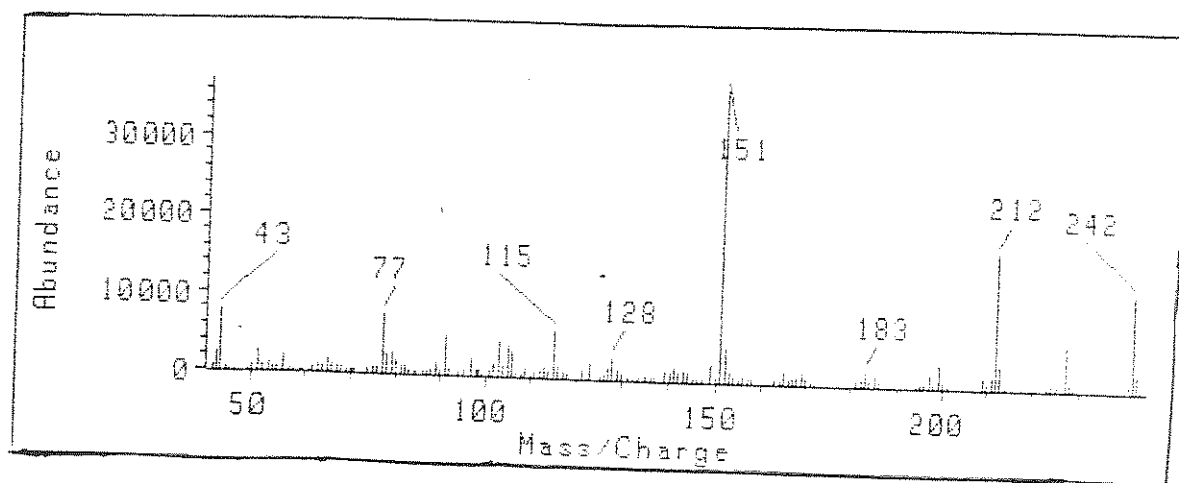


Espectro 36: IV do pirazol 149b

009 FILE NAME: 001
 SIZE: 8-0-44
 BLANK: 001
 FILE: 0



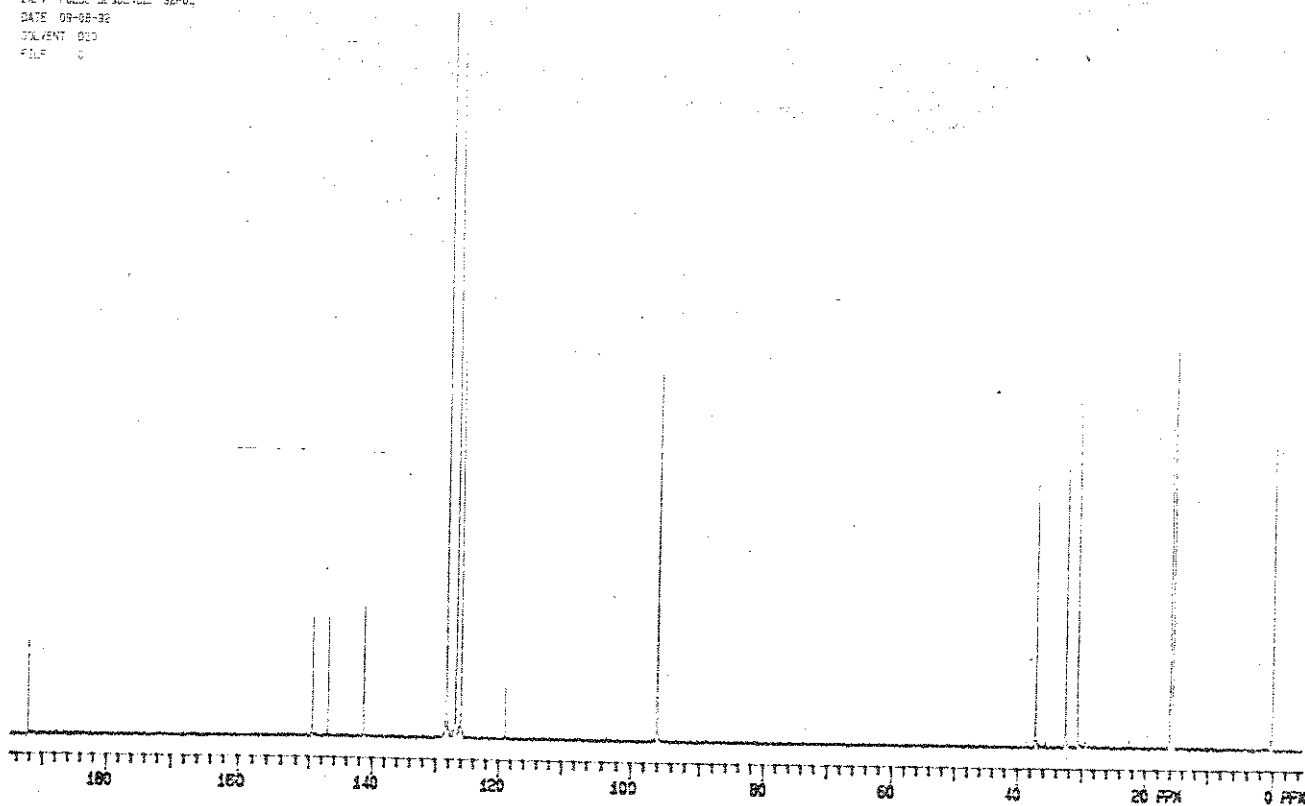
Espectro 37+ RMN¹H do pirazol 149b



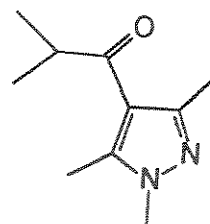
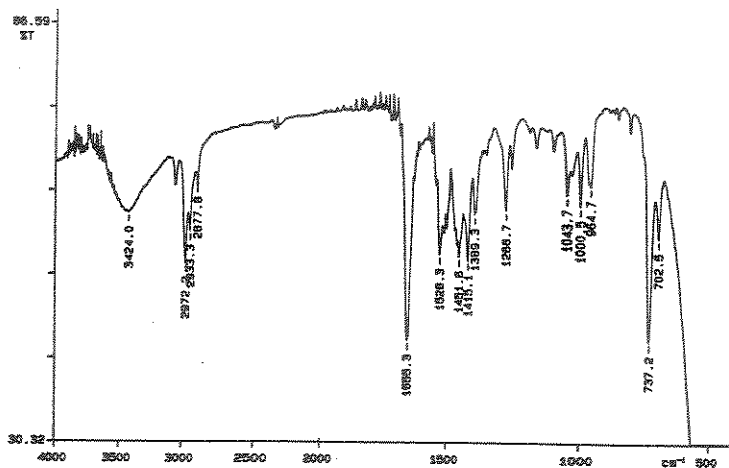
Espectro 38: EM do pirazol 149b

WINA CCL4/TMS/DMS

EXP7 PULSE SEQUENCE: zgpg30
DATE 09-08-92
SOLVENT DMS
FILE 0

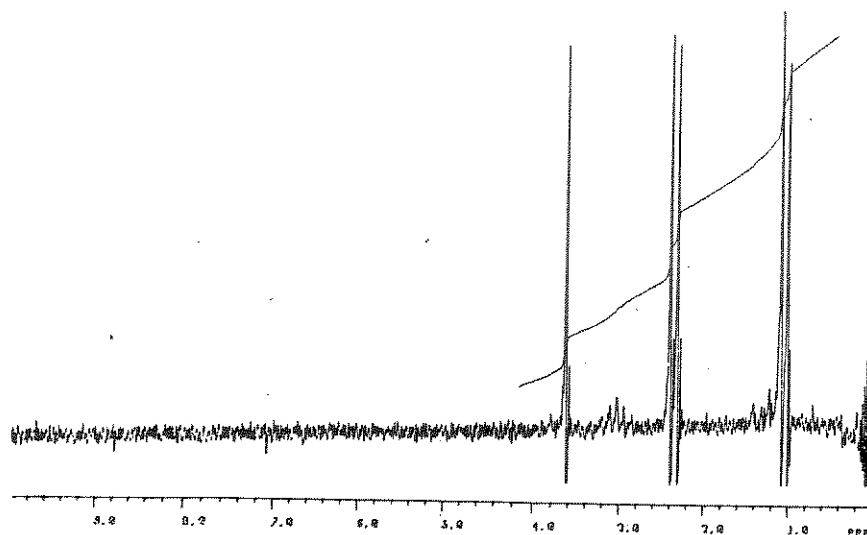


Espectro 39: RMN¹³C do pirazol 149b



146c

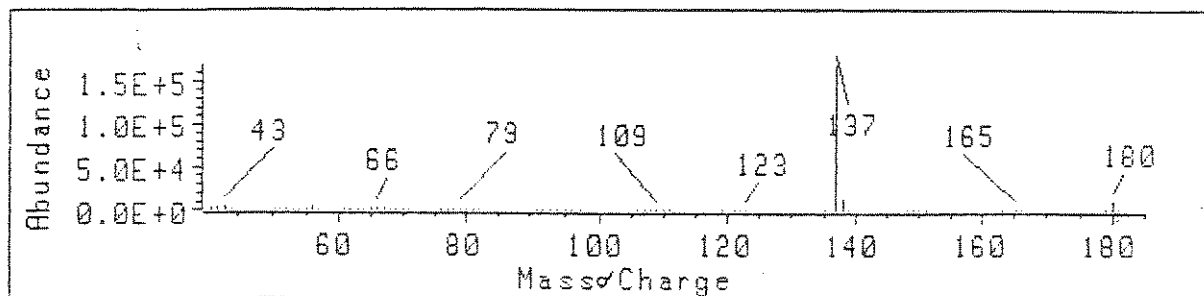
Espectro 40: IV do pirazol 146c



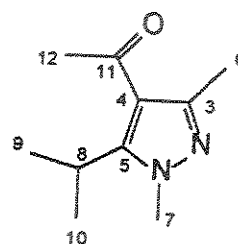
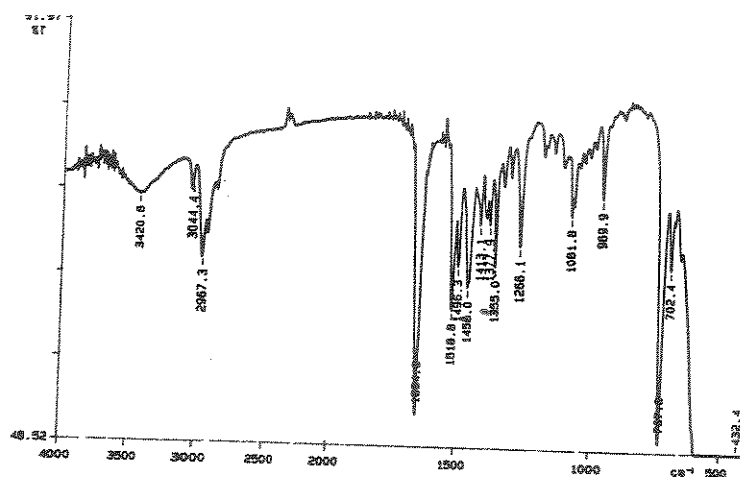
SPECTRUM:
TIME 750.0 s11
POWER 75.0 DB
GAIN 17.7 DB
LINE BROAD 0.0 Hz
SCANS 1

LOCK:
POWER 75.0 DB
GAIN 17.7 DB

Espectro 41: RMN¹H do pirazol 146c

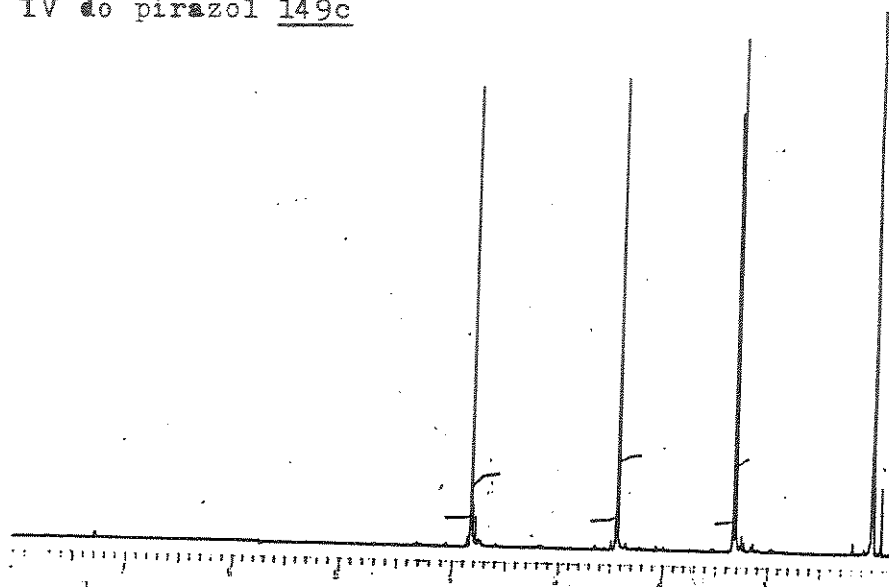


Espectro 42: EM do pirazol 146c

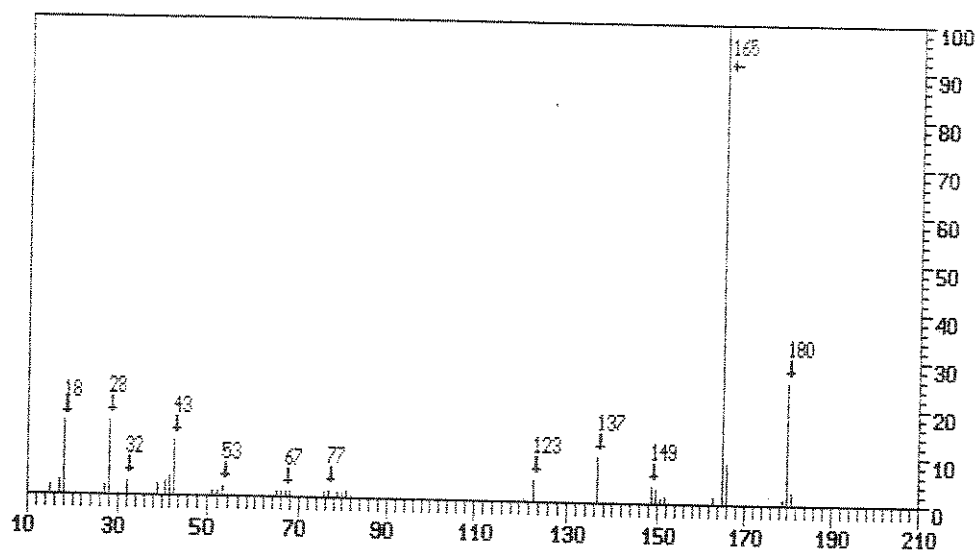


149c

Espectro 43: IV do pirazol 149c



Espectro 44: RMN¹H do pirazol 149c



Espectro 45: EM do pirazol 149c

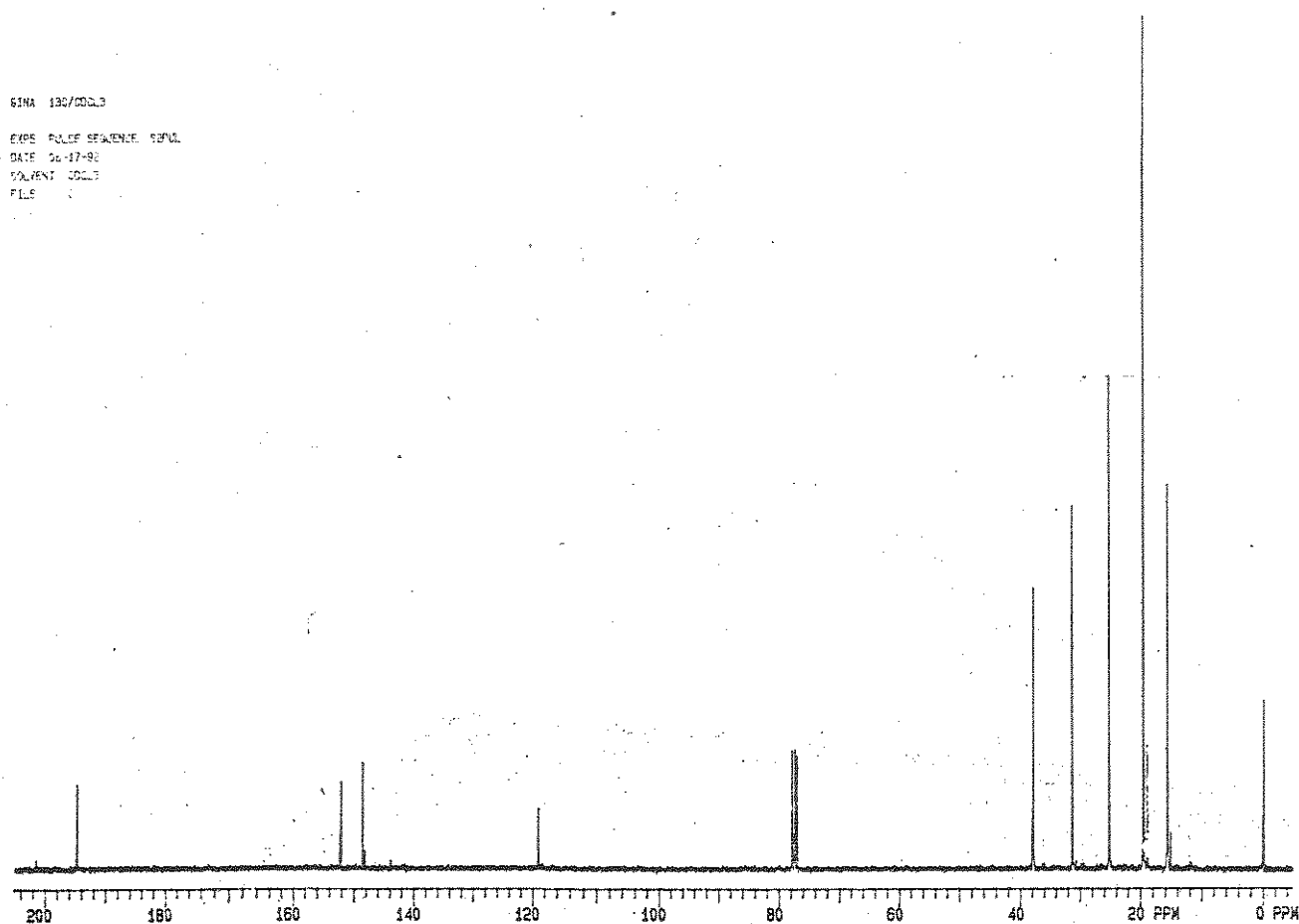
61NA 130/0003

EXPE PULSE SEQUENCE: zgpg30

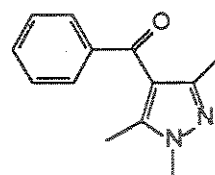
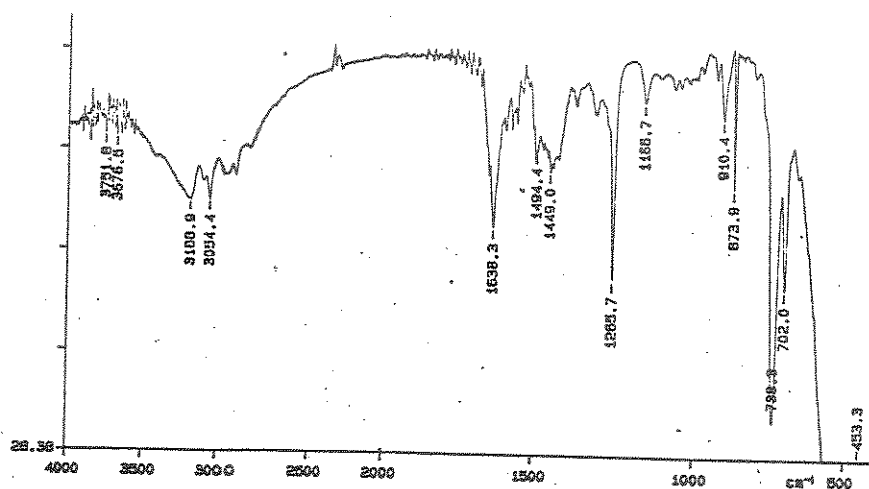
DATE 06-17-92

SOLVENT CDCl3

FILE

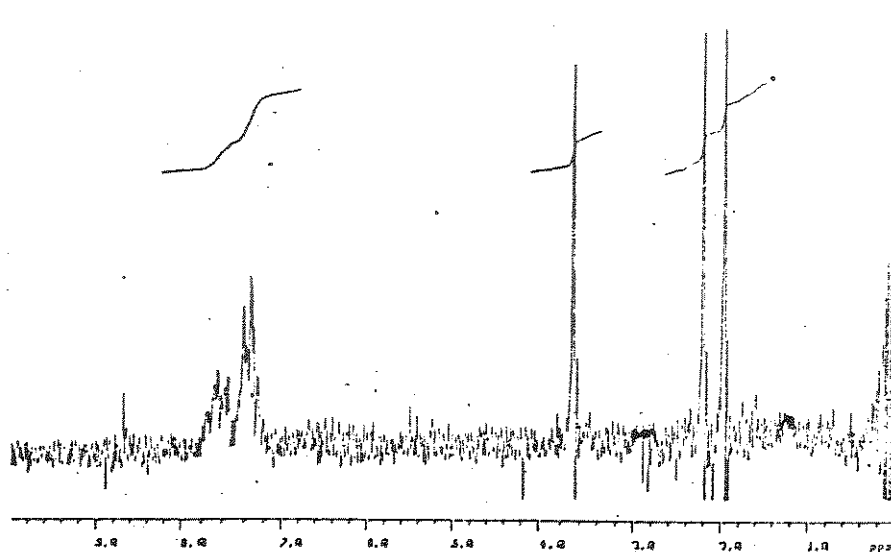


Espectro 46: RMN¹³C do pirazol 149c



158a

Espectro 47: IV do pirazol 158a

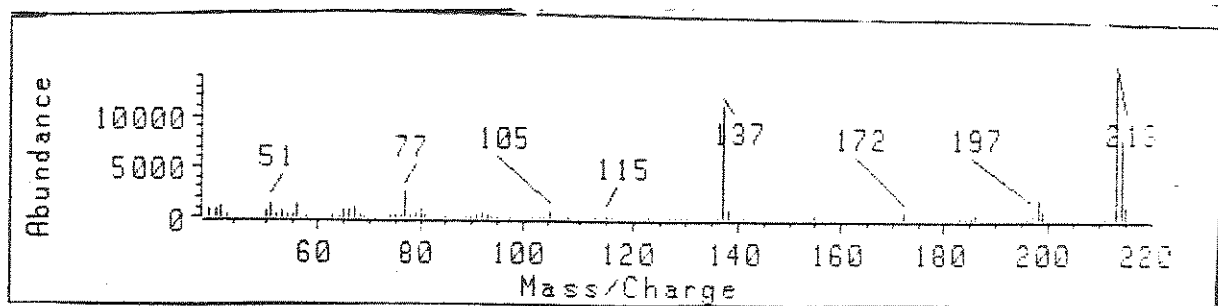


SPECIFIRM
TIME 37.0 SEC
PULSE 75.0 DB
SCAN 75.4 DB
LINE RESOL 0.1 HZ
SCANS 1

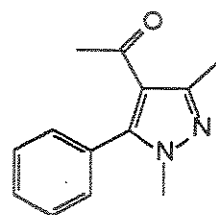
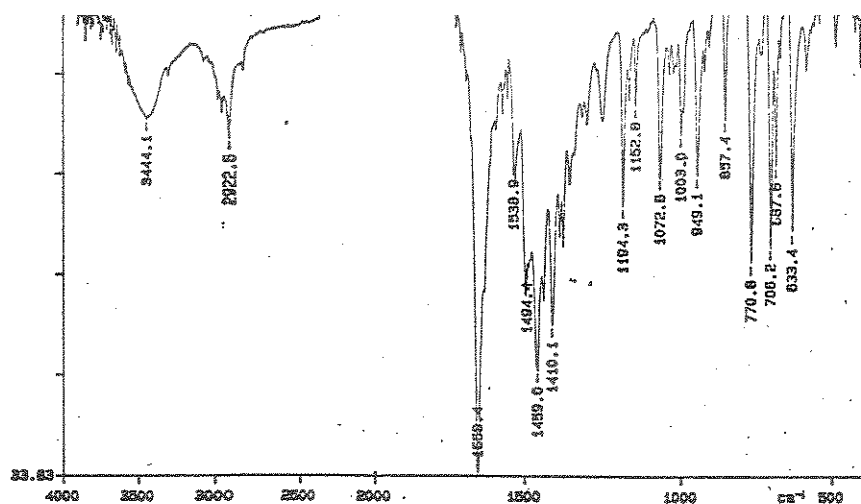
158a
PULSE 75.0 DB
SCAN 75.4 DB

42.02 HZ/DB

Espectro 48: RMN¹H do pirazol 158a

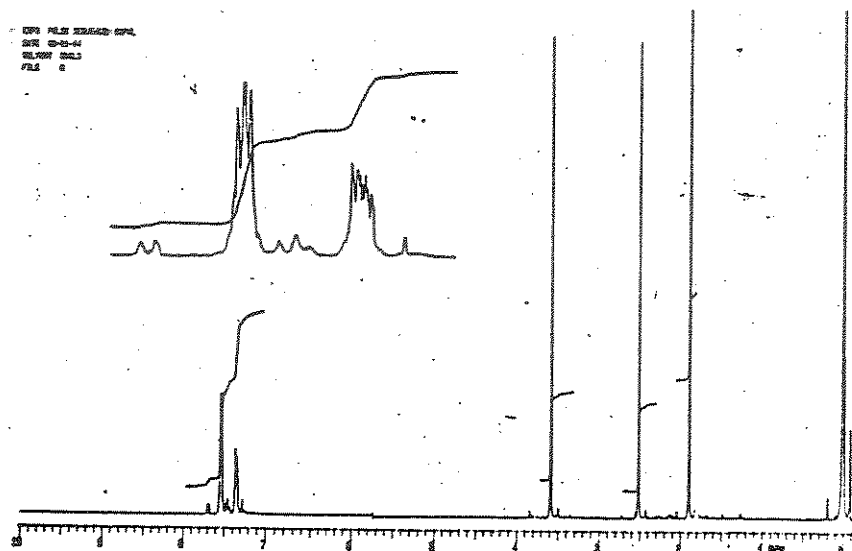


Espectro 49: EM do pirazol 158a

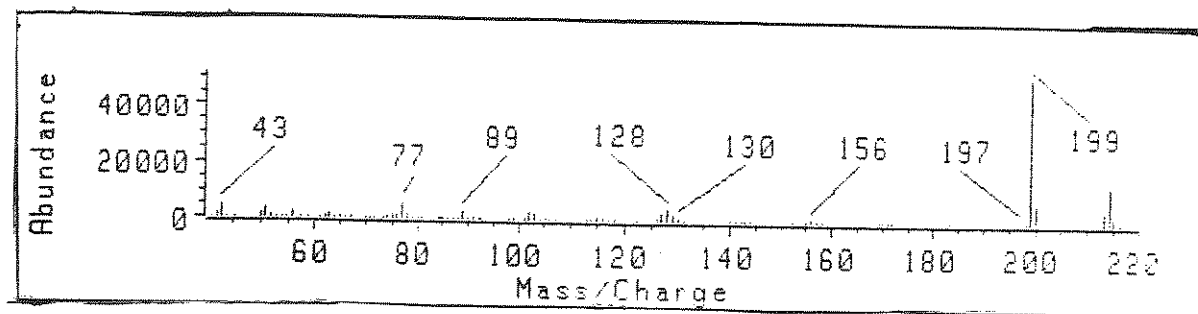


160a

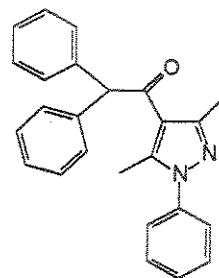
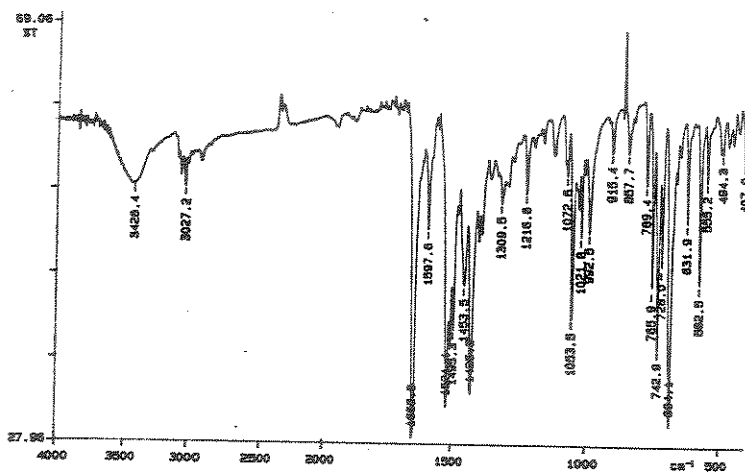
Espectro 50: IV do pirazol 160a



Espectro 51: RMN¹H do pirazol 160a

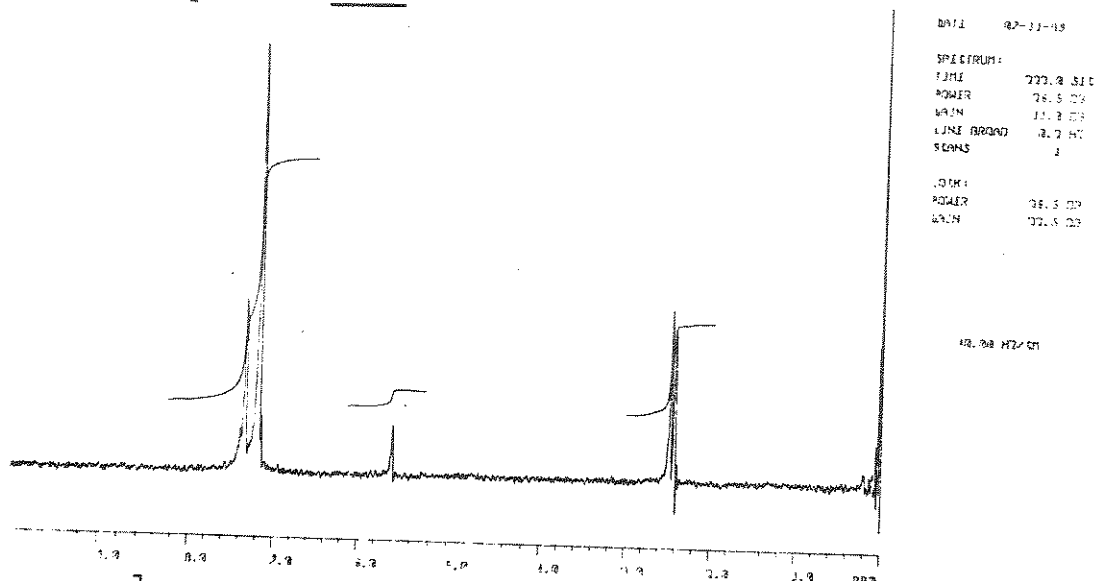


Espectro 52: EM do pirazol 160a

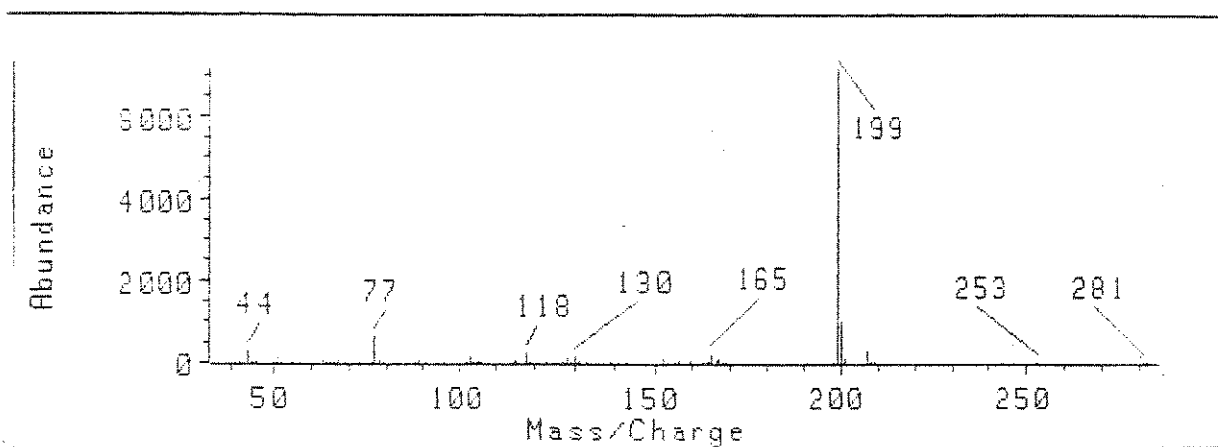


146d

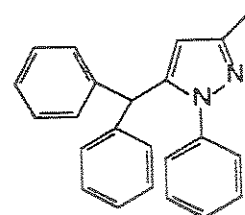
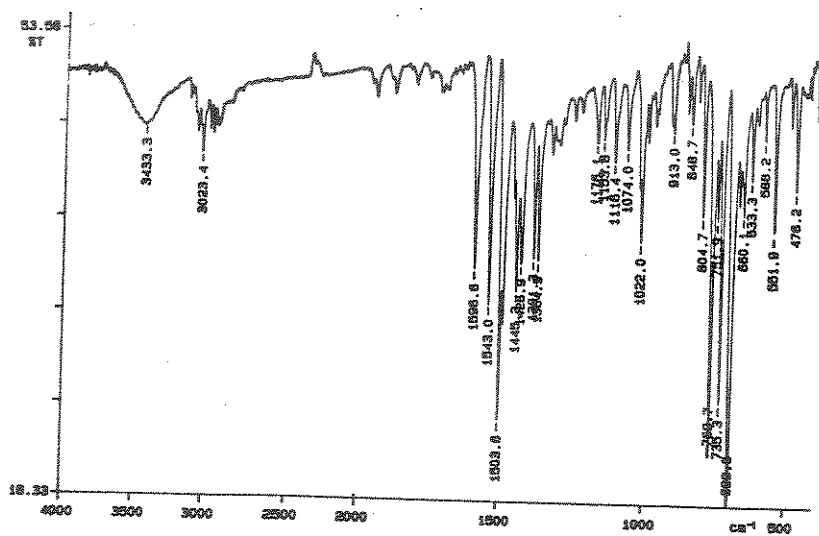
Espectro 53: IV do pirazol 146d



Espectro 54: RMN¹H do pirazol 146d

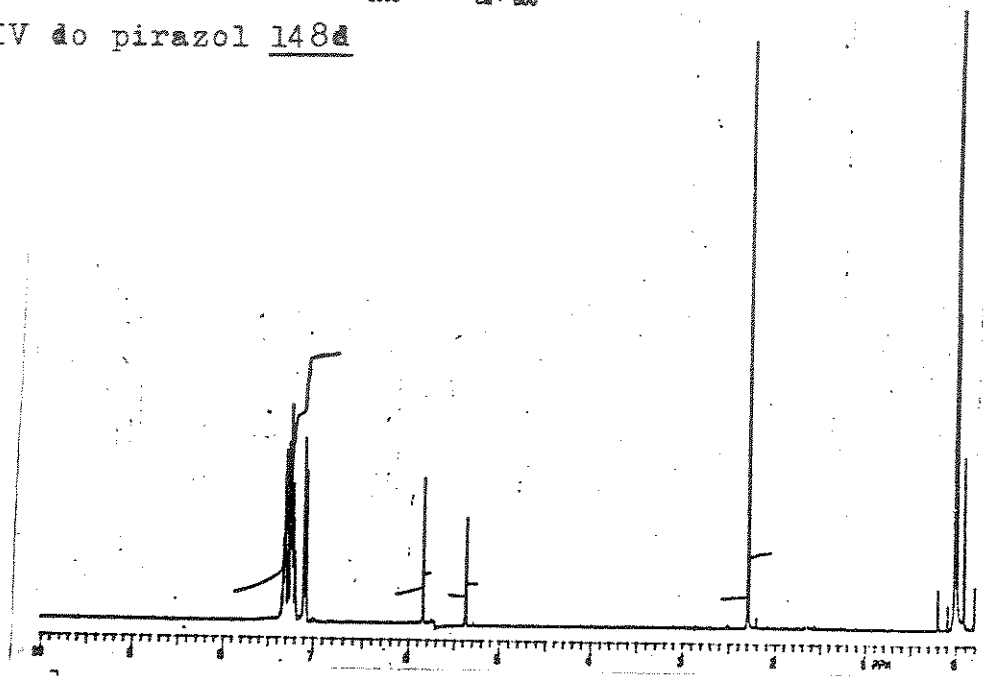


Espectro 55: EM do pirazol 146d

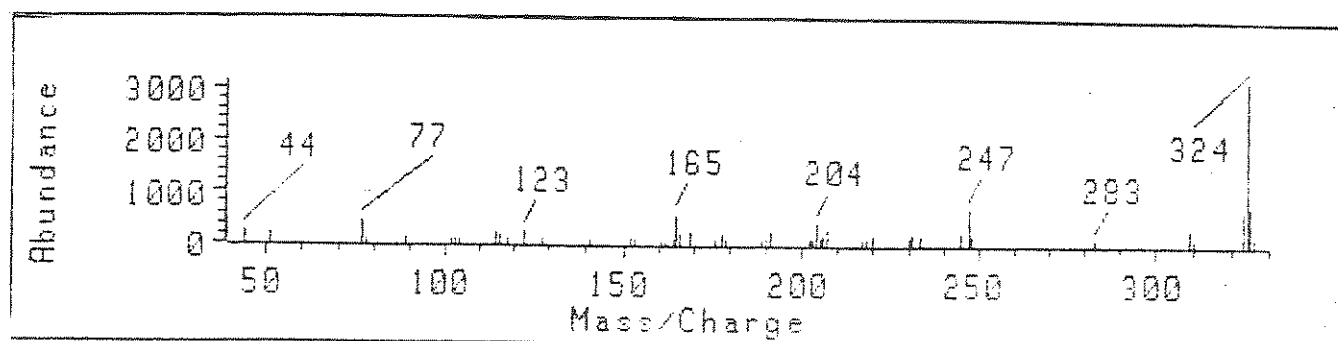


148d

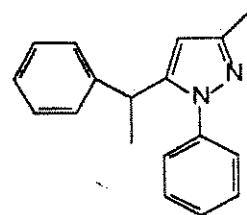
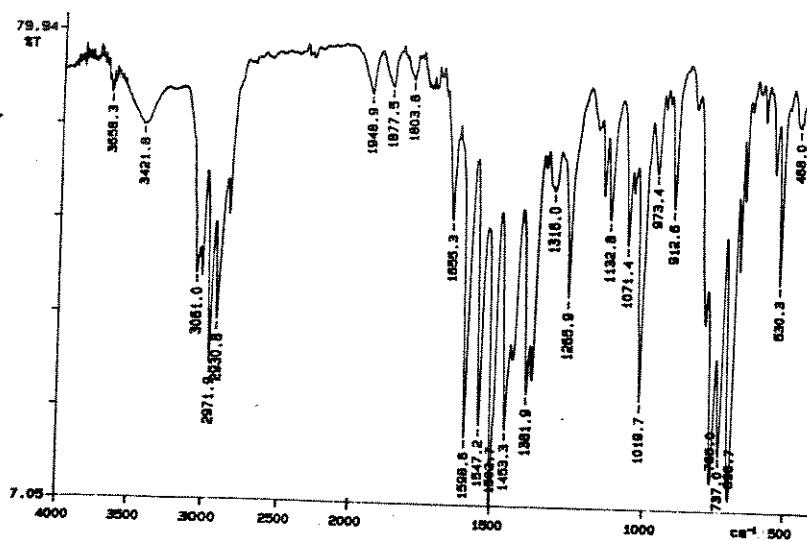
Espectro 56: IV do pirazol 148d



Espectro 57: RMN¹H do pirazol 148d

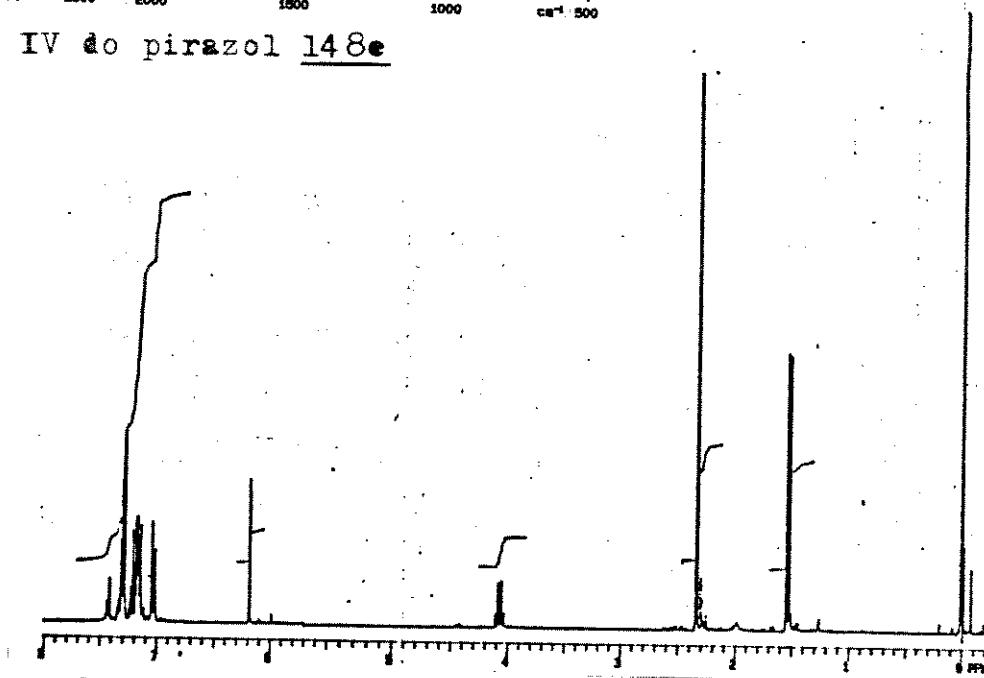


Espectro 58: EM do pirazol 148d

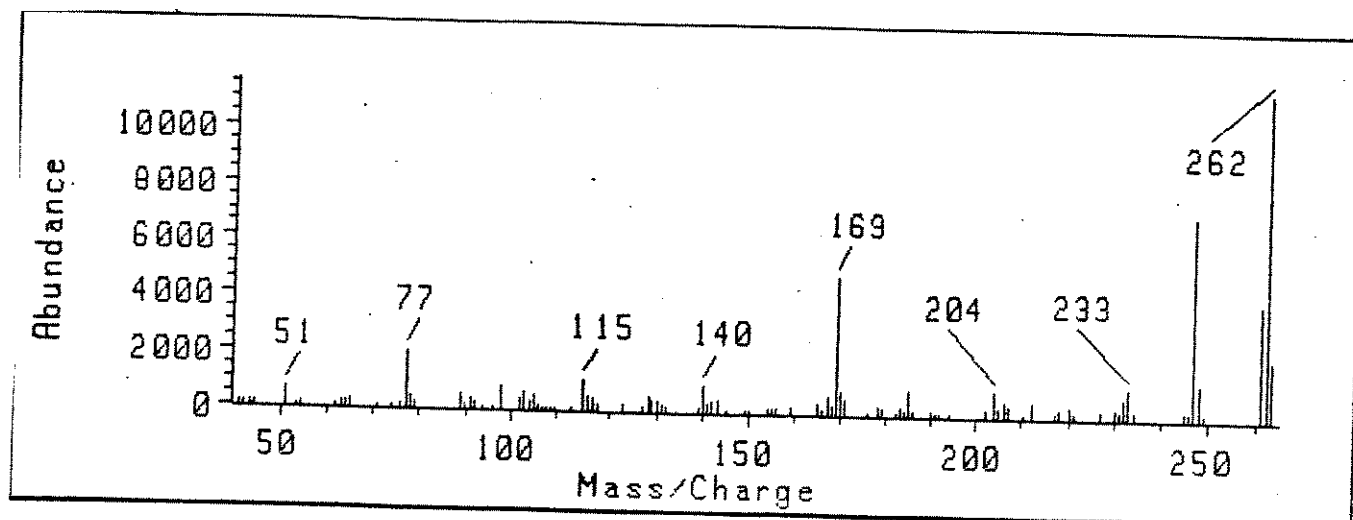


148e

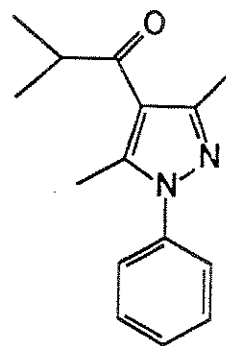
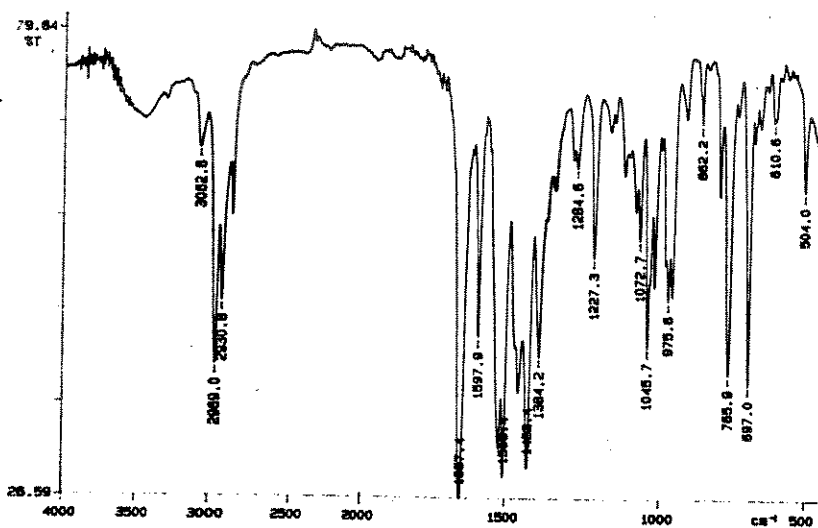
Espectro 62: IV do pirazol 148e



Espectro 63: RMN¹H do pirazol 148e

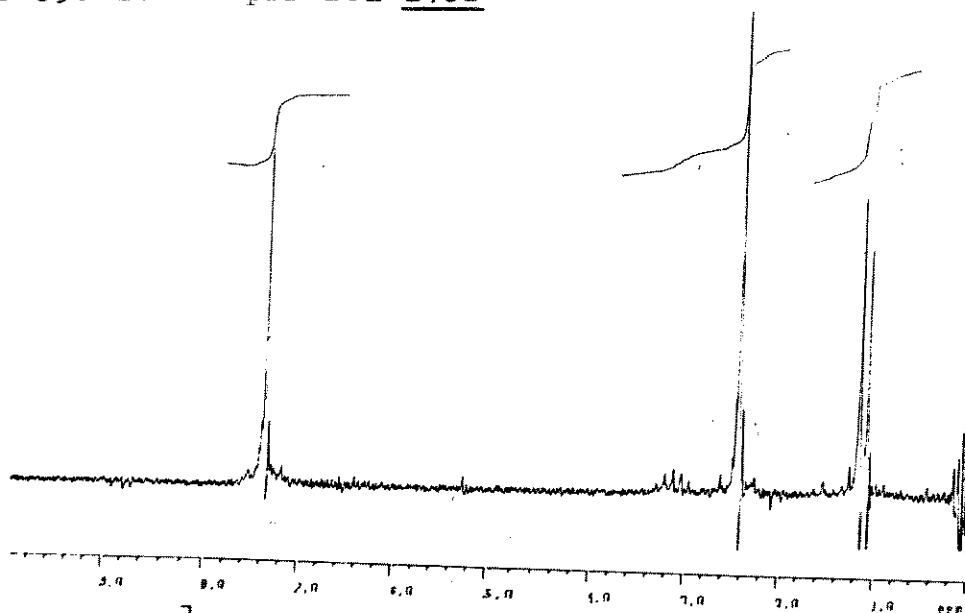


Espectro 64: EM do pirazol 148e



146f

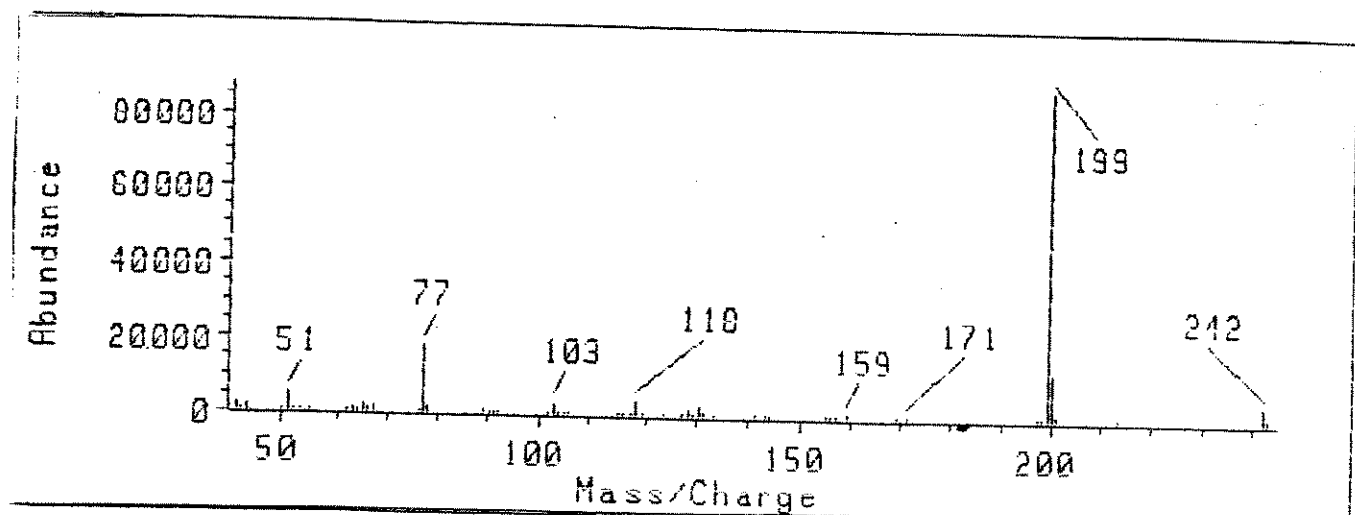
spectro 65: IV do pirazol 146f



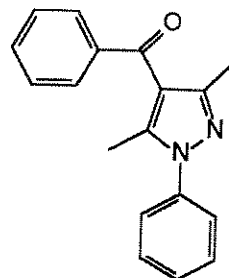
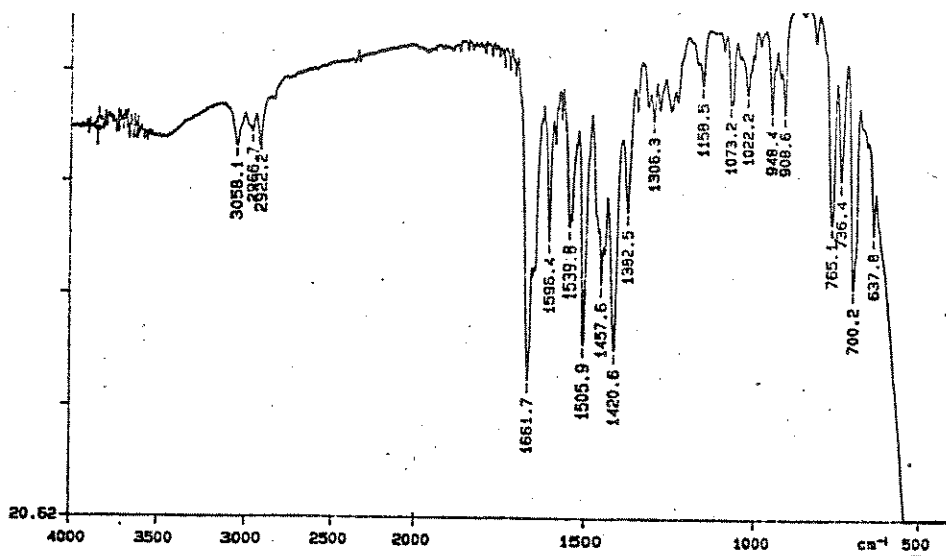
NAME 14-31-21
SPELIDUR:
TIME 221.4 J11
POWER 23.0 00
PULP 2.0 00
PULSE BROAD 0.1 07
SCANS 1
LOG: 1
POWER 53.0 00
PULP 22.1 00

10.00 H2. 01

spectro 66: RMN¹H do pirazol 146f

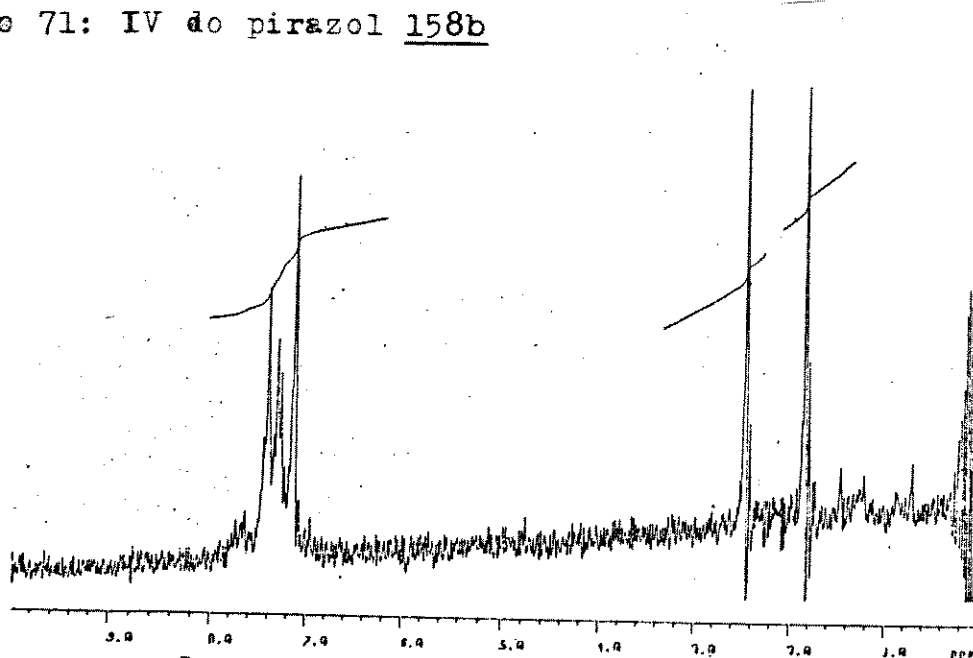


spectro 67: EM do pirazol 146f



158b

Espectro 71: IV do pirazol 158b

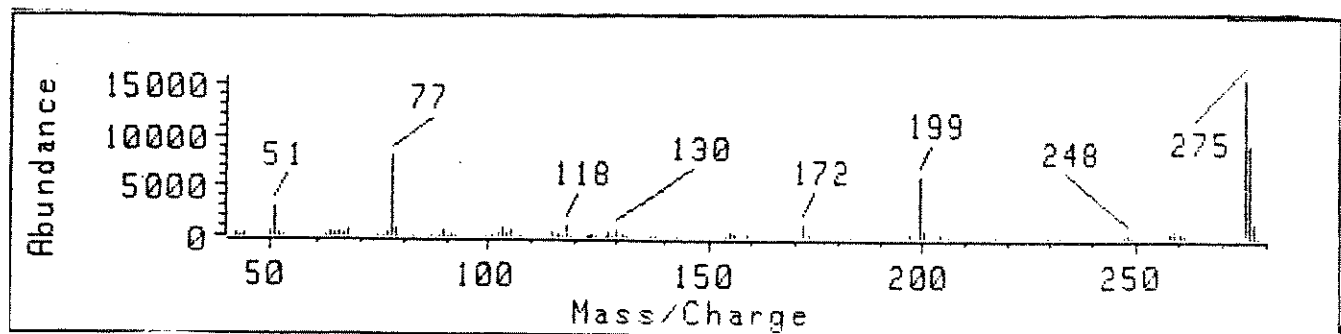


DATE 91-77-31
SPECTRUM:
FILE SA.8 SIC
POWER 75.0 DB
PULP 1.7 DB
LINE BROAD 0.1 HZ
SCANS 5

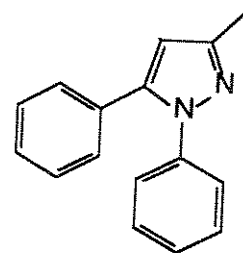
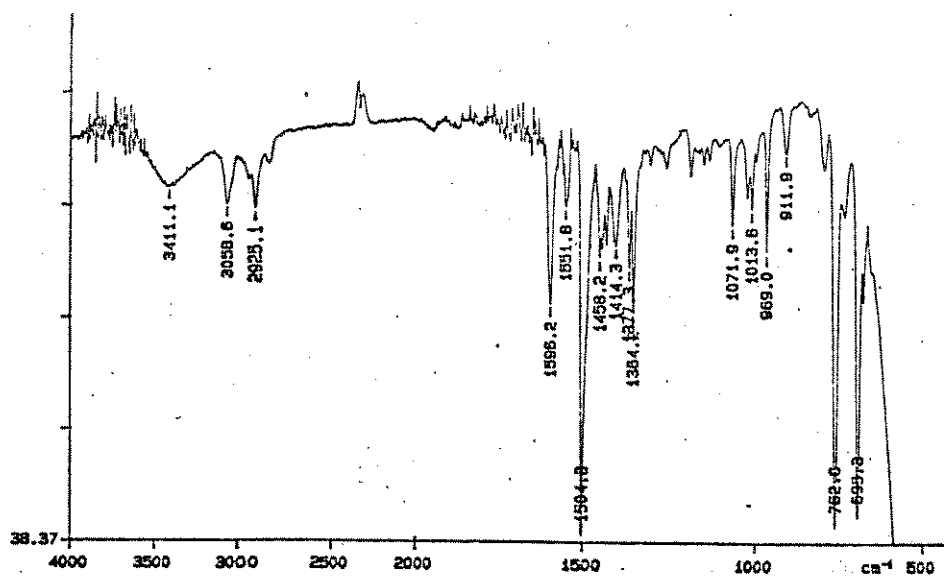
LOCK:
POWER 50.0 DB
PULP 70.0 DB

10.00 HZ/GH

Espectro 72: RMN¹H do pirazol 158b

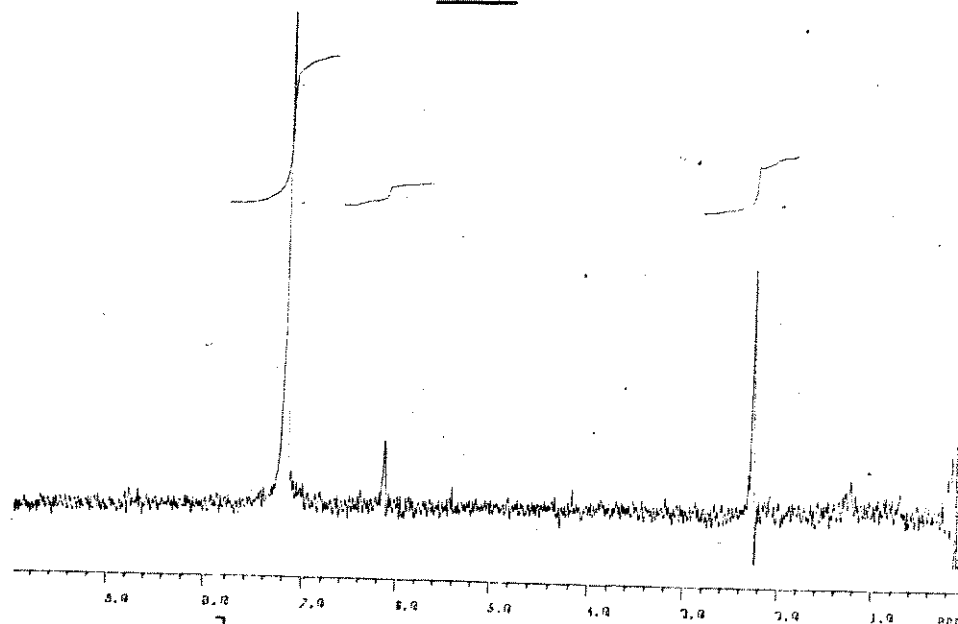


Espectro 73: EM do pirazol 158b



159b

Spectro 74: IV do pirazol 159b

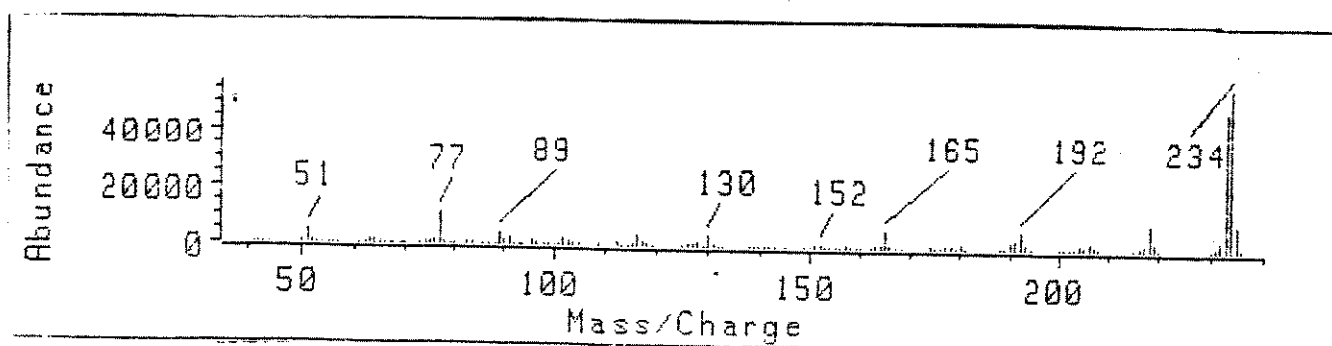


SPEC RUN:
TIME 155.0 SEC
POWER 05.0 DB
GAIN 10.4 DB
LINE BROAD 0.1 HZ
SCANS 2

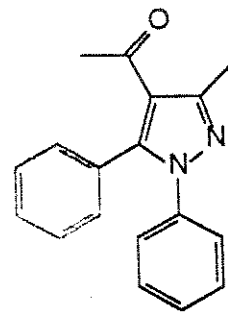
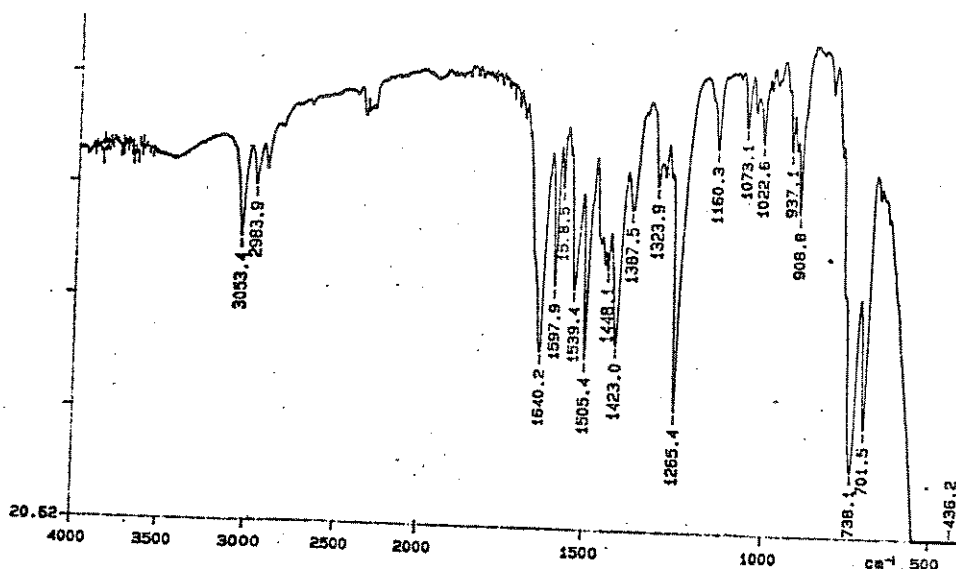
LOCK
POWER 08.0 DB
GAIN 10.4 DB

10.00 HZ/LIN

Spectro 75: RMN¹H do pirazol 159b

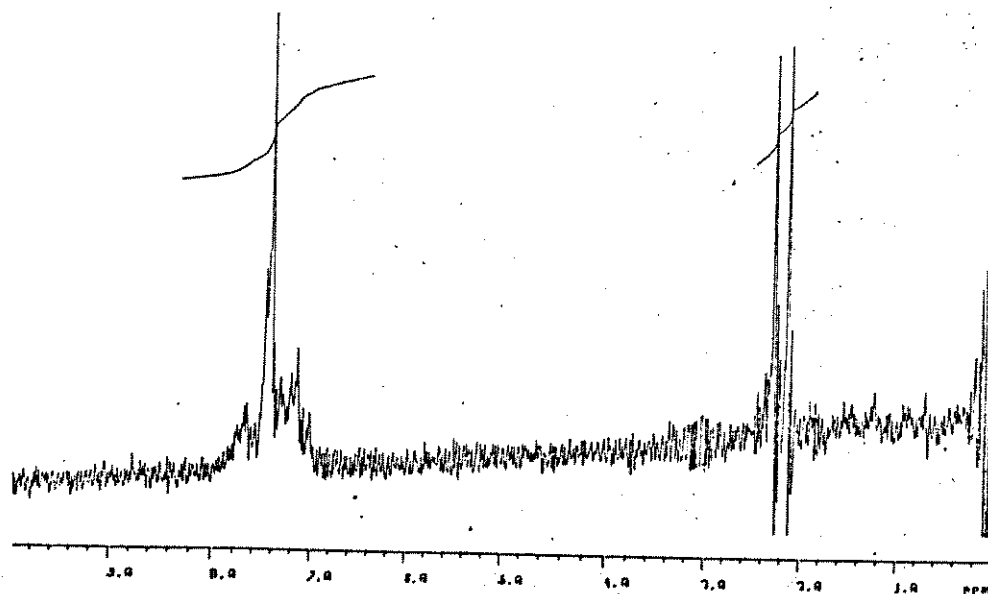


Spectro 76: EM do pirazol 159b



160b

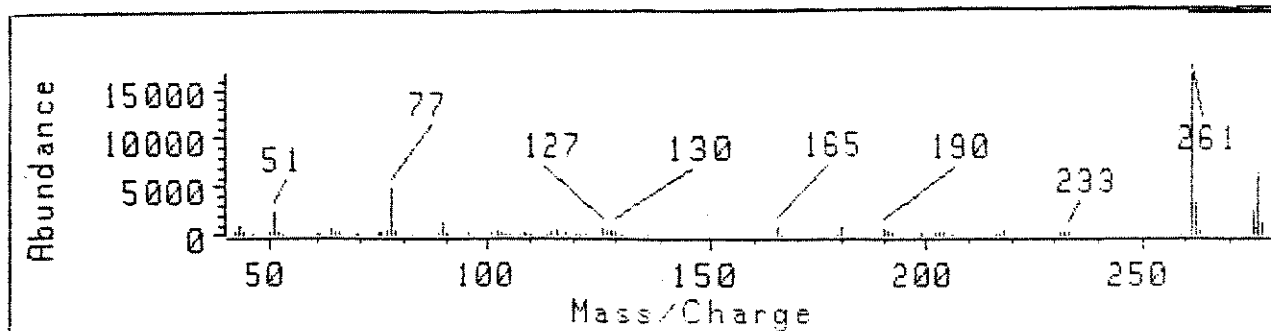
Espectro 77: IV do pirazol 160b



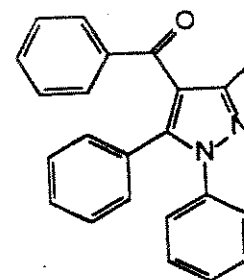
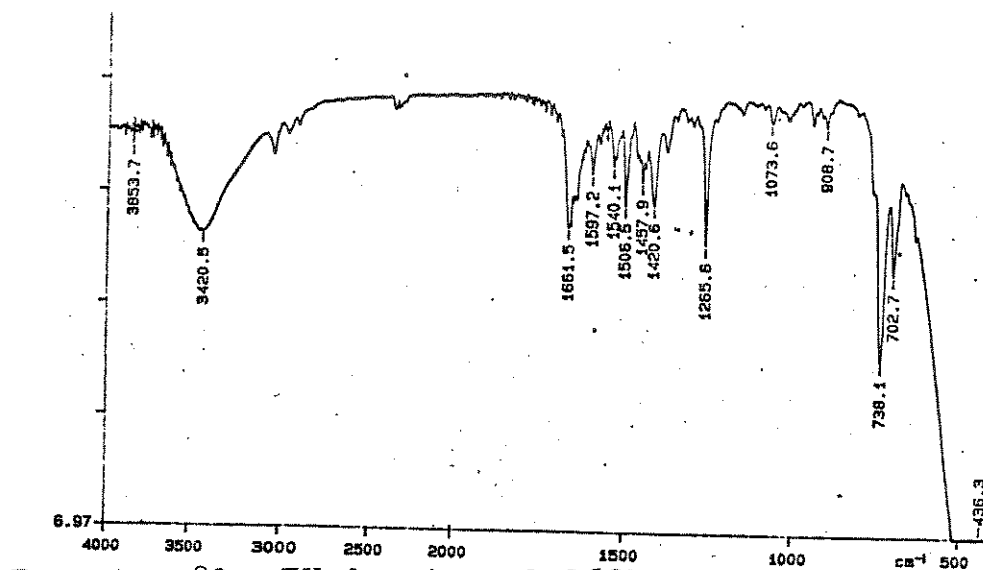
NOTA: 81-77-31
SPECTRUM:
F1H1 50.0 J11
POWER 75.0 DB
GAIN 70.0 DB
LINE BROAD 0.1 HZ
SCANS 5
LOCK:
POWER 50.0 DB
GAIN 70.0 DB

(8.00 HZ/CM)

Espectro 78: RMN¹H do pirazol 160b

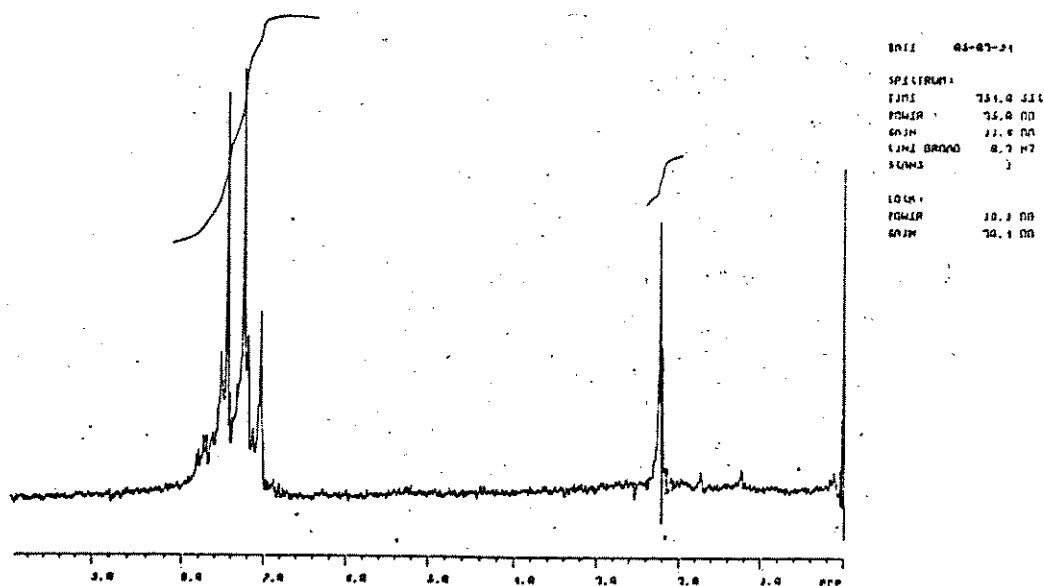


Espectro 79: EM do pirazol 160b

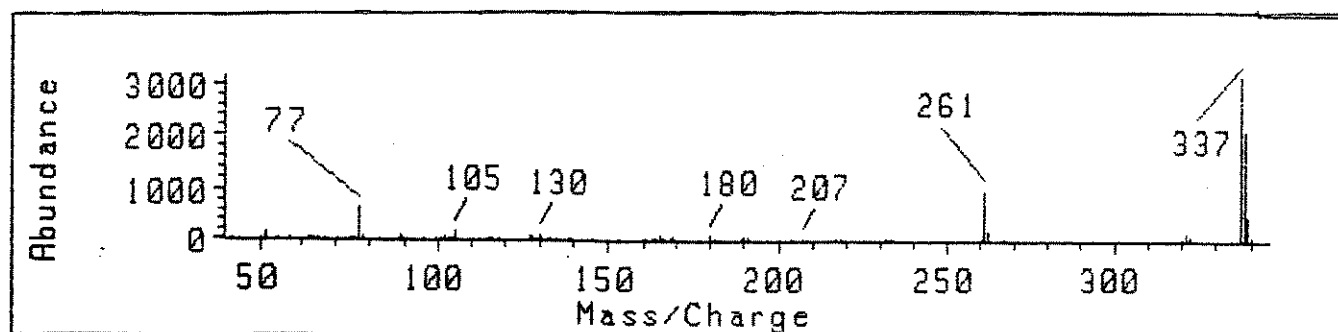


162b

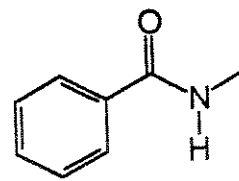
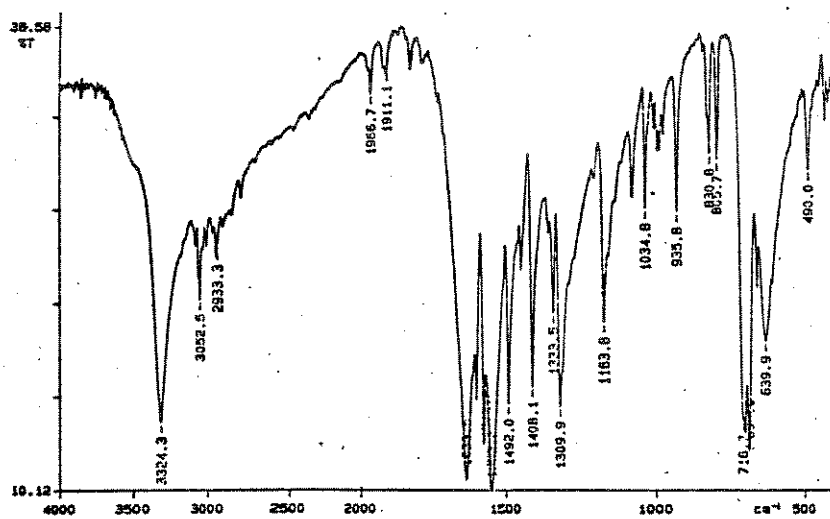
Espectro 80: IV do pirazol 162b



Espectro 81: RMN¹H do pirazol 162b

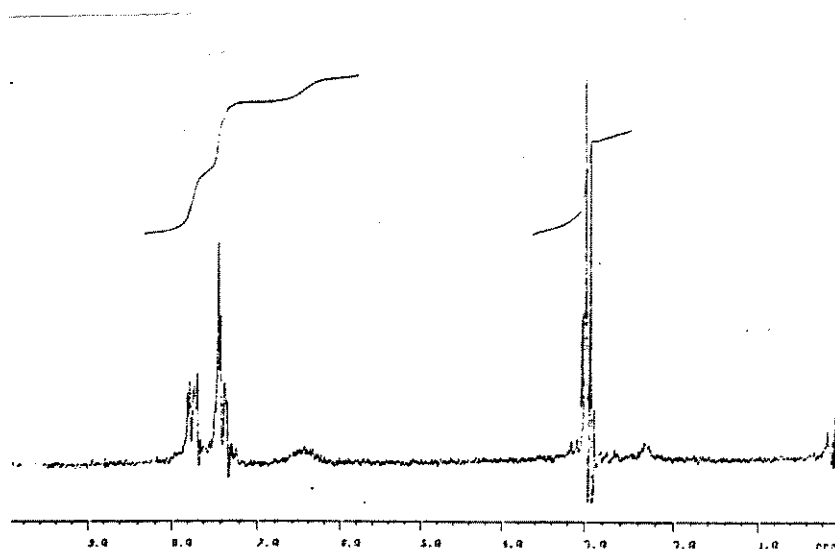


Espectro 82: EM do pirazol 162b



161

Espectro 83: IV da benzamida 161

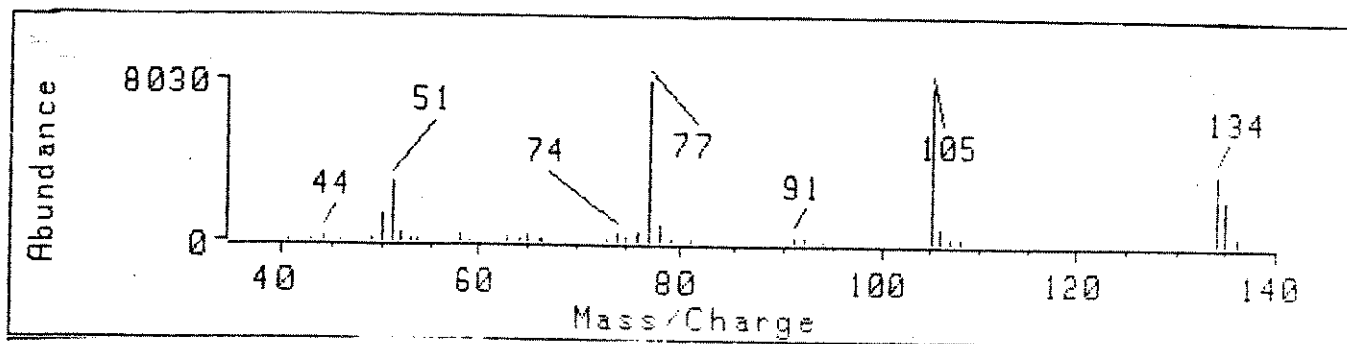


DATE 05-07-84
SPECTRUM
NAME 158.2 116
POWER 15.0 00
DATE 15.4 00
NAME 15.4 00
NAME 15.4 00
NAME 15.4 00

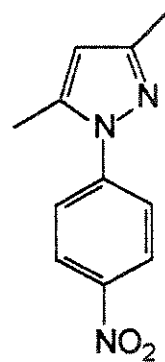
NAME 15.4 00
NAME 15.4 00
NAME 15.4 00
NAME 15.4 00

12.00 MHz

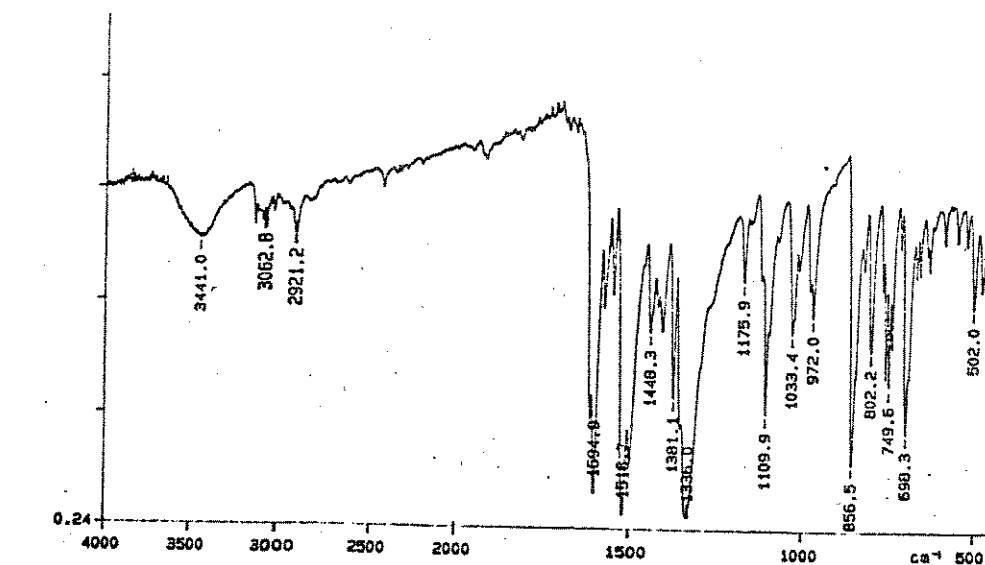
Espectro 84: RMN¹H da benzamida 161



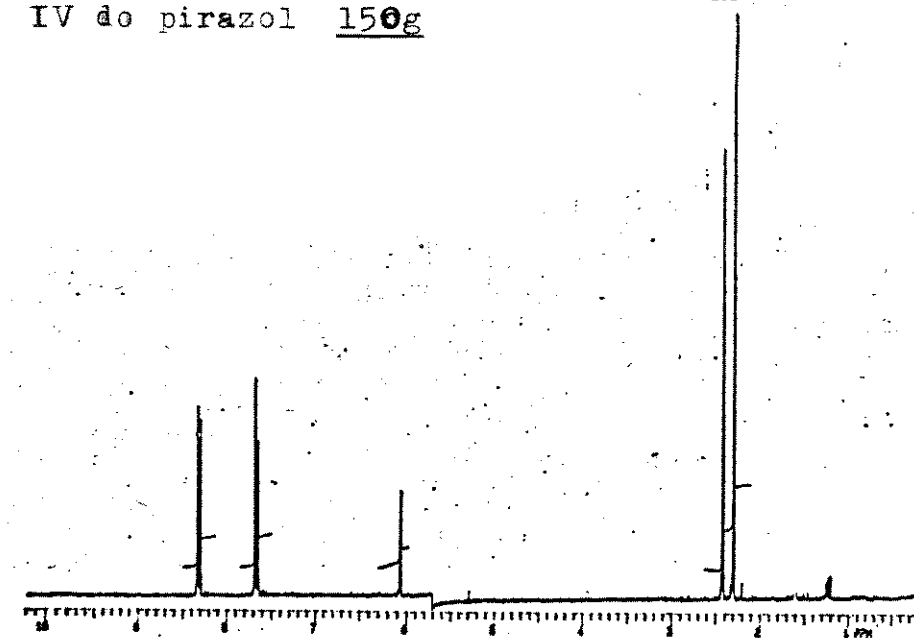
Espectro 85: EM da benzamida 161



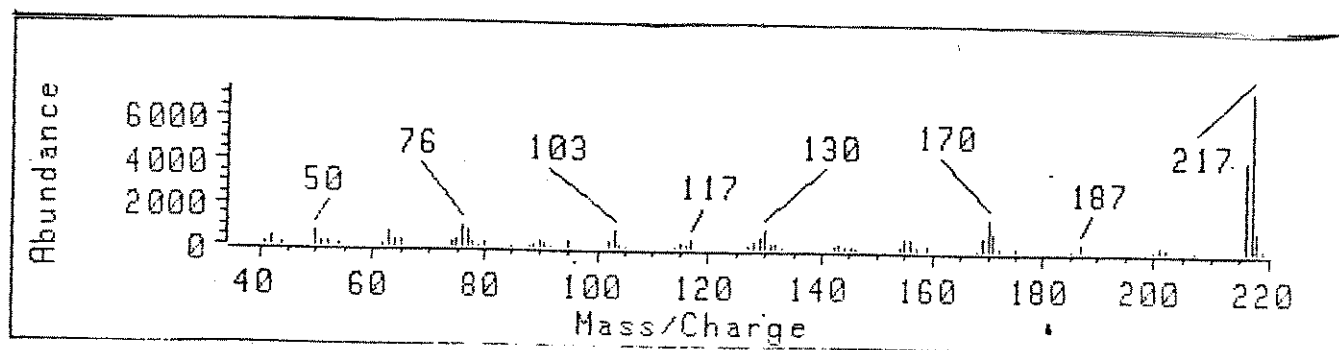
150g



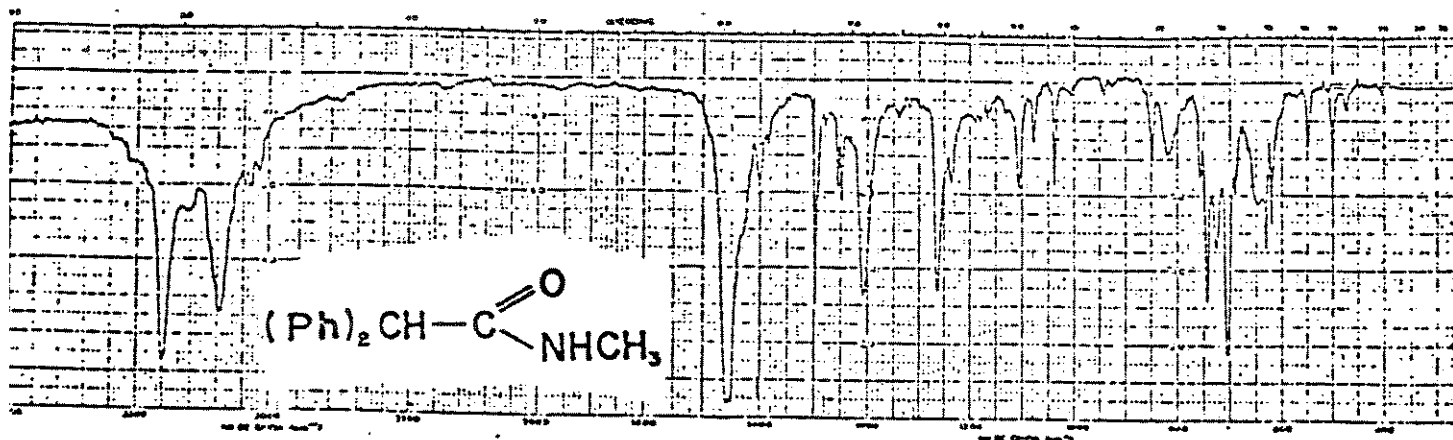
Espectro 86: IV do pirazol 150g



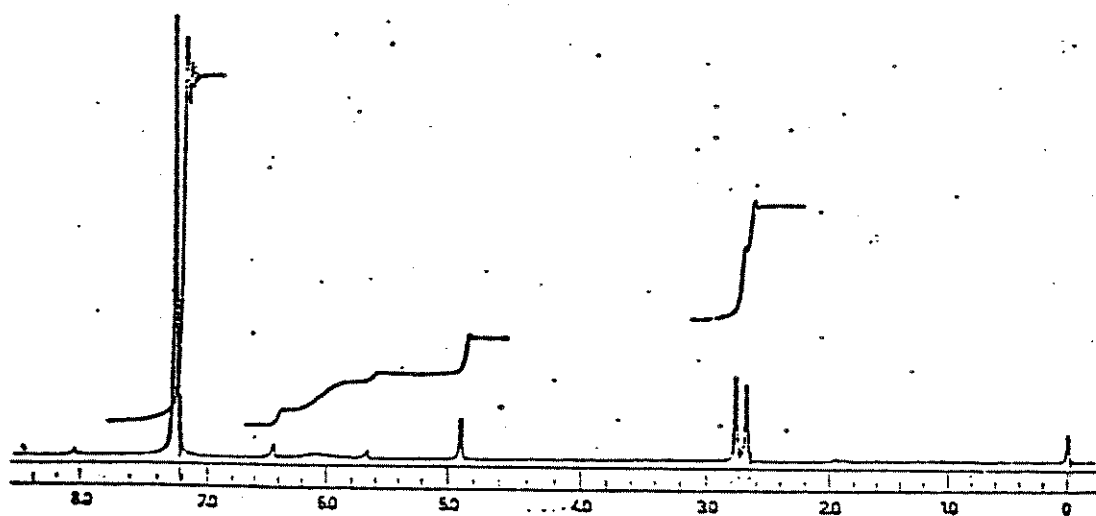
Espectro 87: RMN¹H do pirazol 150g



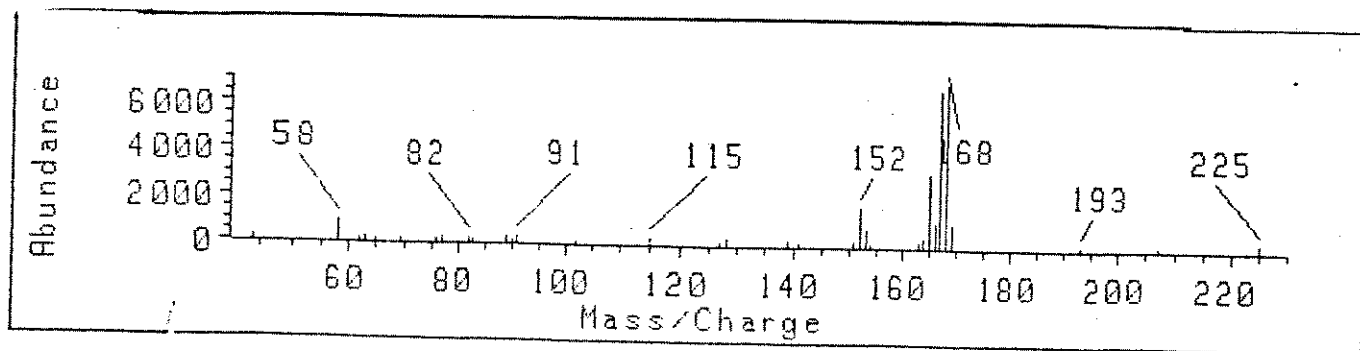
Espectro 88: EM do pirazol 150g



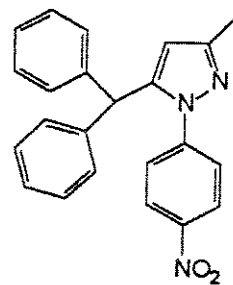
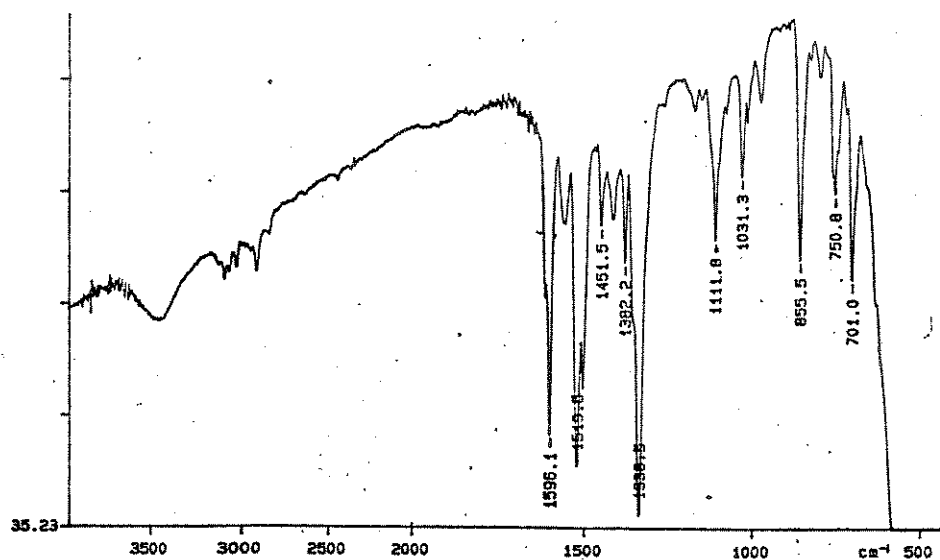
Espectro 89: IV da acetamida 151g



Espectro 90: RMN¹H da acetamida 151g

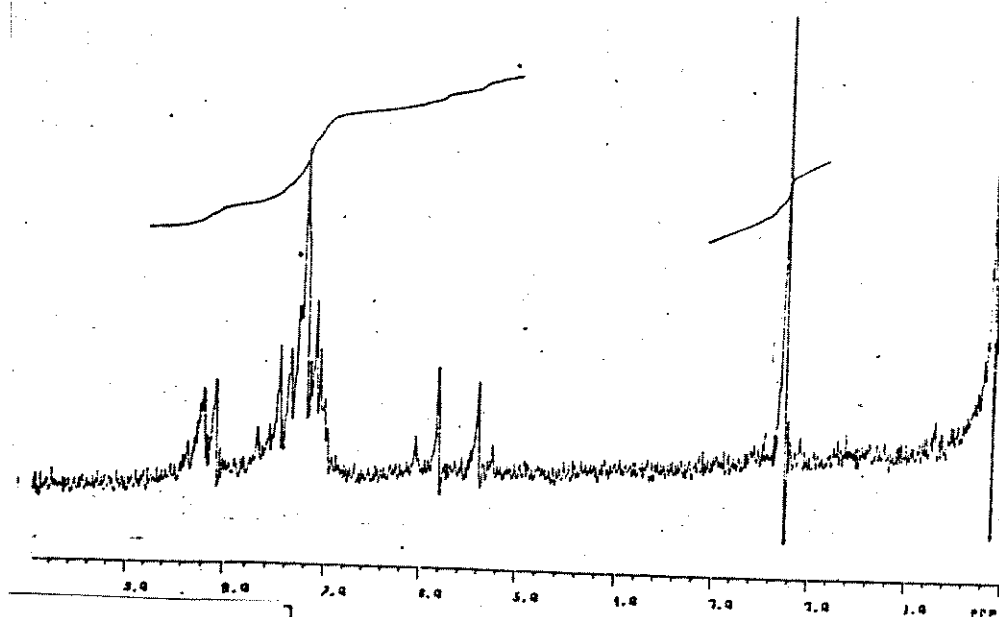


Espectro 91: EM da acetamida 151g



148g

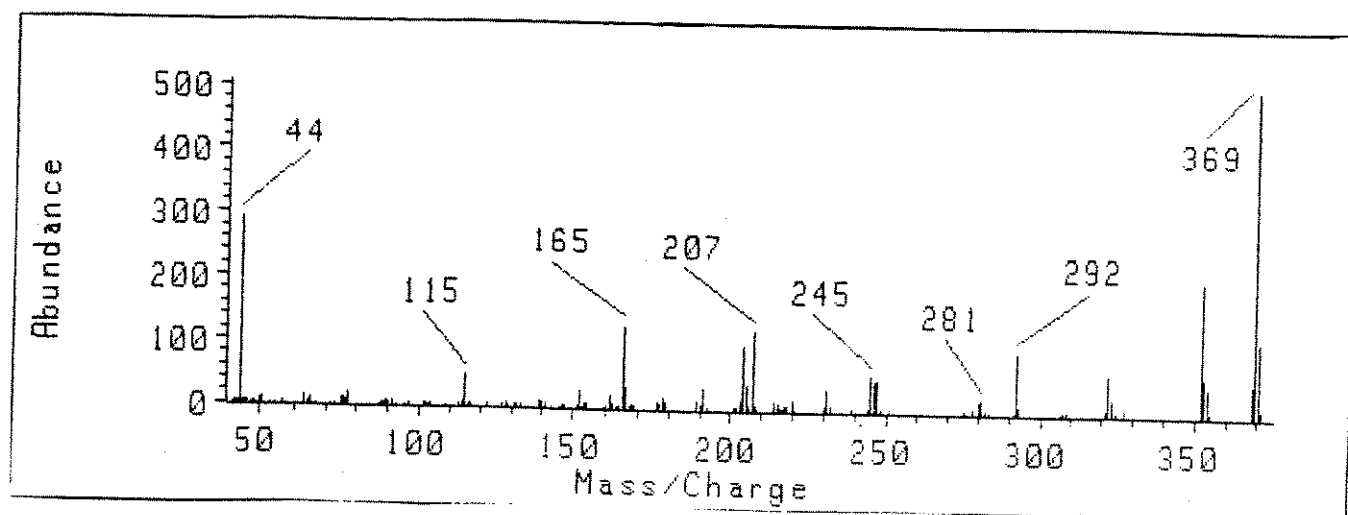
Espectro 92: IV do pirazol 148g



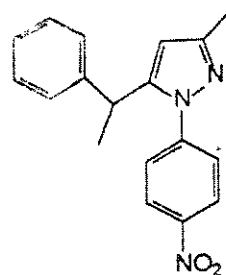
NAME R1-72-31
SPLITTING
F1 F2 151.0 316
POWER 75.0 DB
SCAN 77.0 DB
LINE BROAD 0.1 HZ
STARS 5
LOCK
POWER 50.0 DB
SCAN 77.0 DB

10.00 HZ/01

Espectro 93: RMN¹H do pirazol 148g



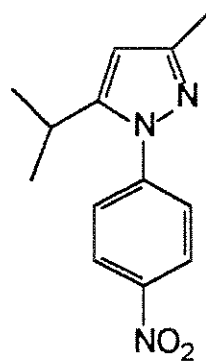
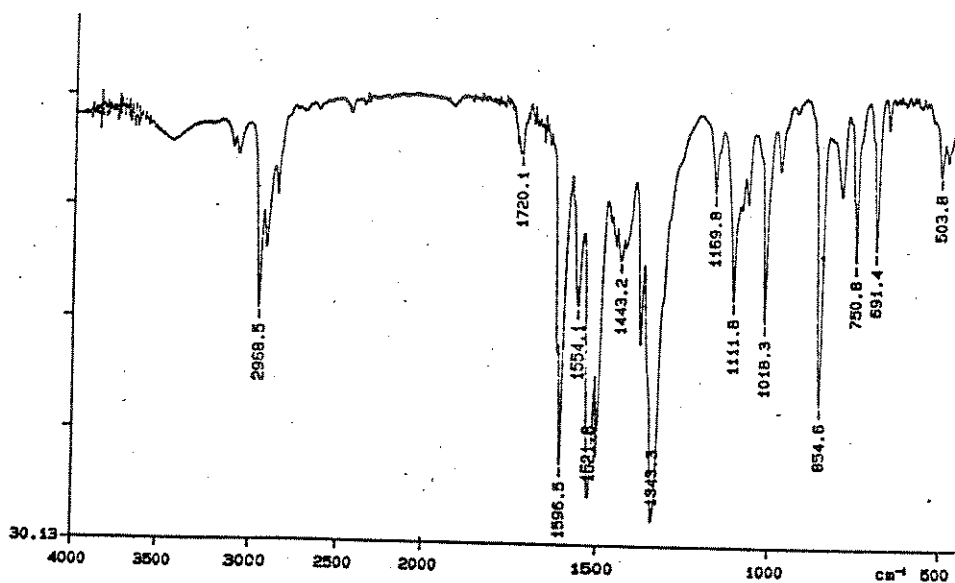
Espectro 94: EM do pirazol 148g



The NMR spectrum shows two main signals: a triplet at approximately 3.7 ppm and a quartet at approximately 1.9 ppm. The integration curves above the peaks show a step-like increase, indicating the relative areas under the peaks. The x-axis is labeled with chemical shift values from 3.0 to 0.0 ppm.

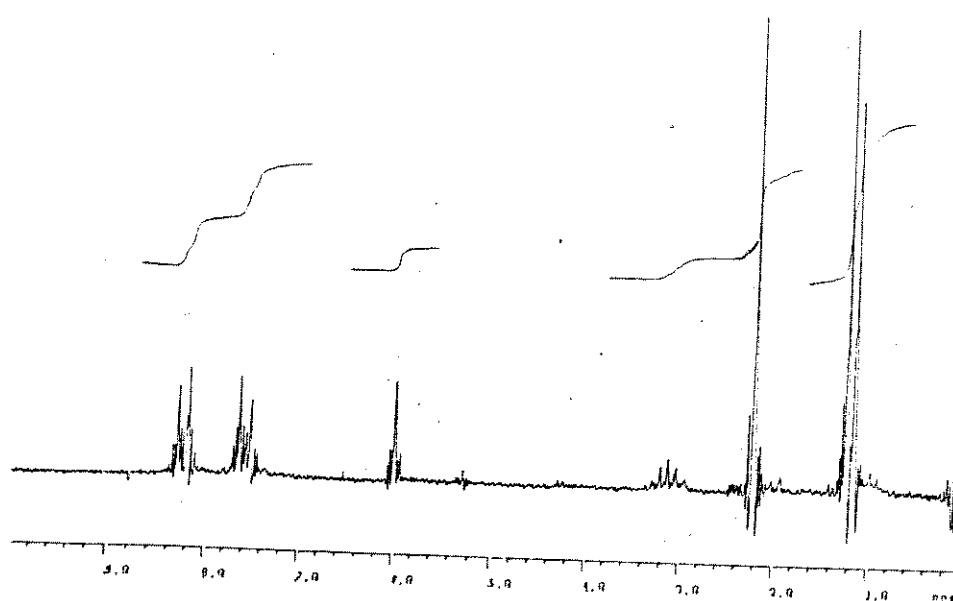
10.00 H2/41

Espectro 97: EM do pirazol 148h



148i

Espectro 98: IV de pirazol 148i



IRII 17-10-92

SPILUPOT:

TIME 778.9 SEC

ACQIP 75.9 00

SCAN 1.0 00

LINE BROAD 0.1 07

SWHNS 1

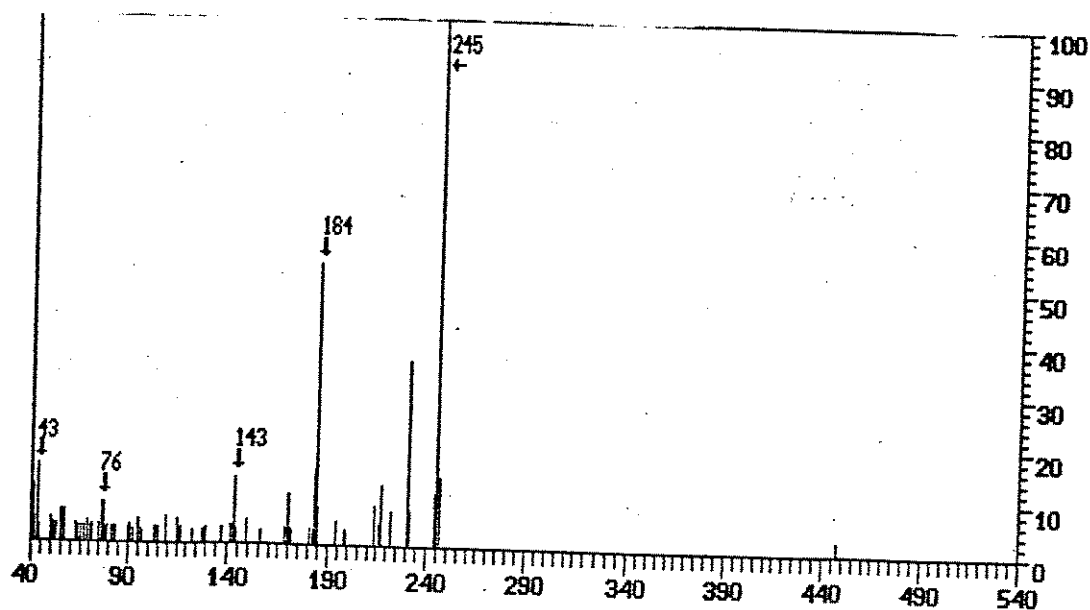
LOCK:

ACQIP 30.0 00

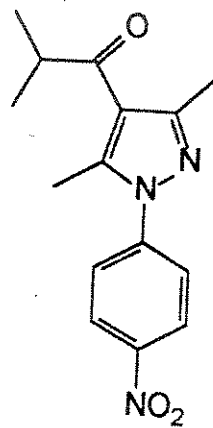
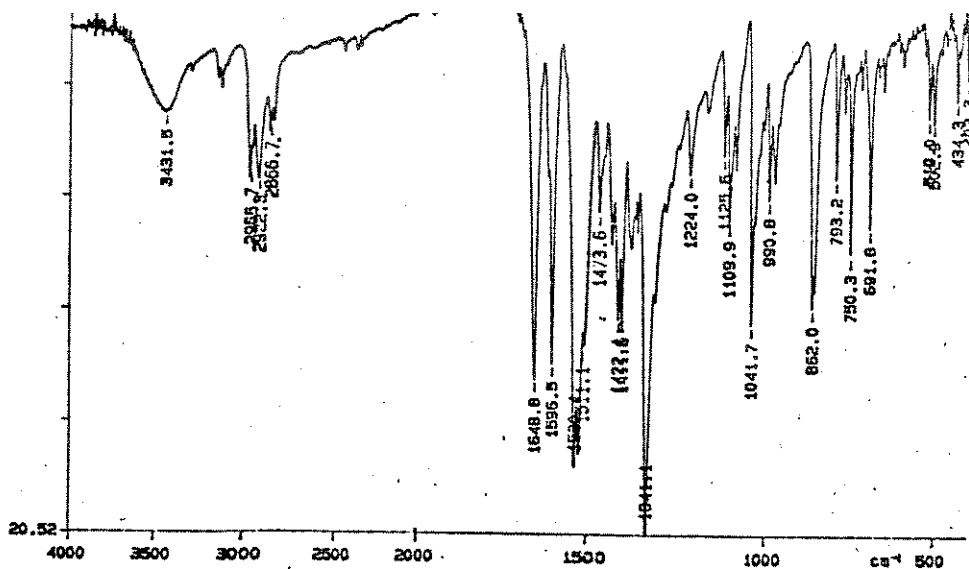
SCAN 20.0 00

10.00 H₂O

Espectro 99: RMN¹H do pirazol 148i

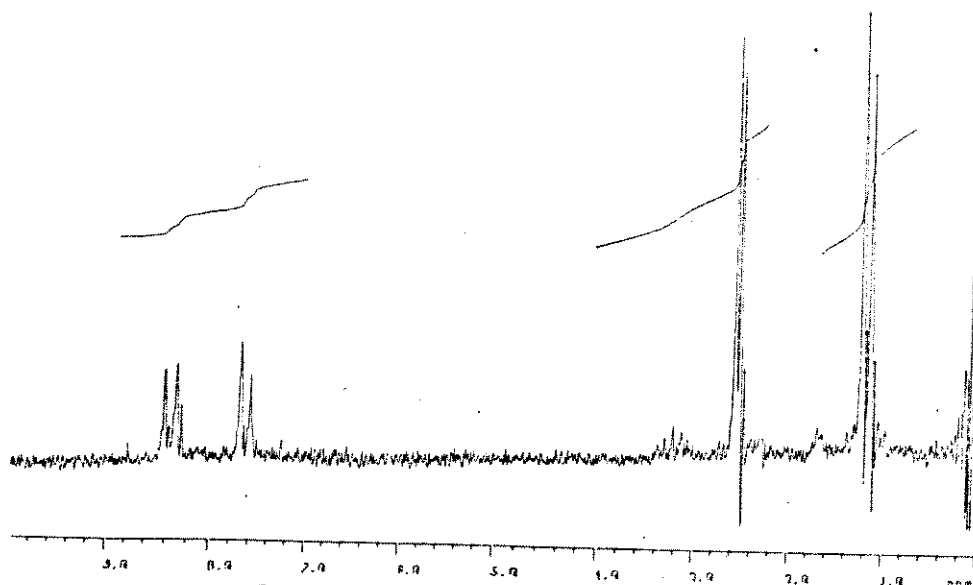


Espectro 100: EM do pirazol 148i



146i

Espectro 101: IV do pirazol 146i



DATA 84-72-54

SPECTRUM:

NAME 146i

POWER 75.0 DB

SCAN 171.0 DB

LINE WIDTH 0.1 Hz

SCANS 2

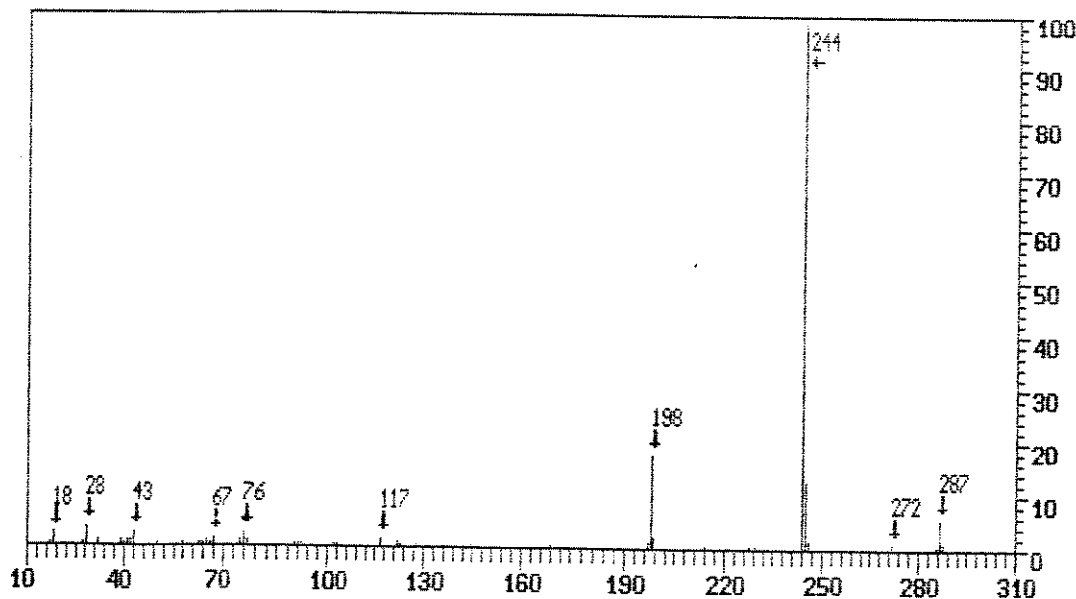
LOOK:

POWER 50.0 DB

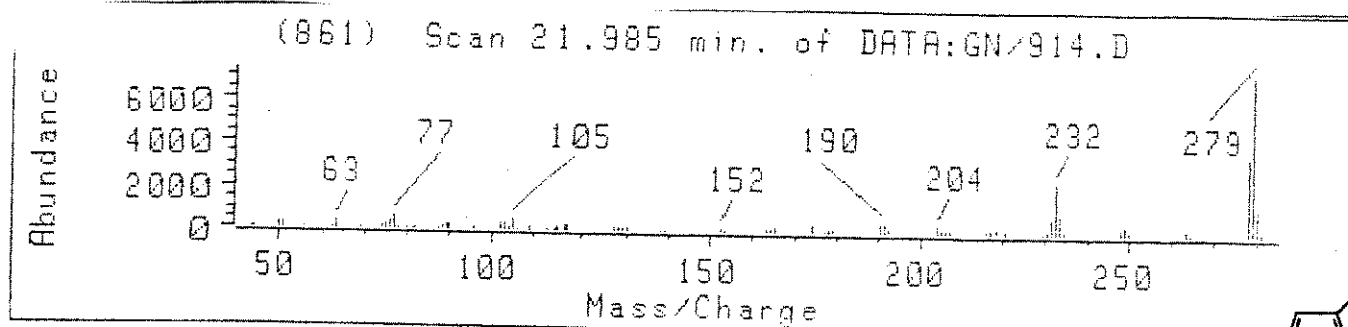
SCAN 70.0 DB

12.90 Hz

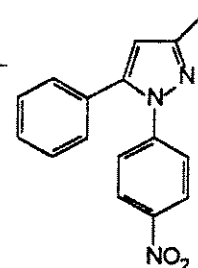
Espectro 102: RMN¹H do pirazol 146i



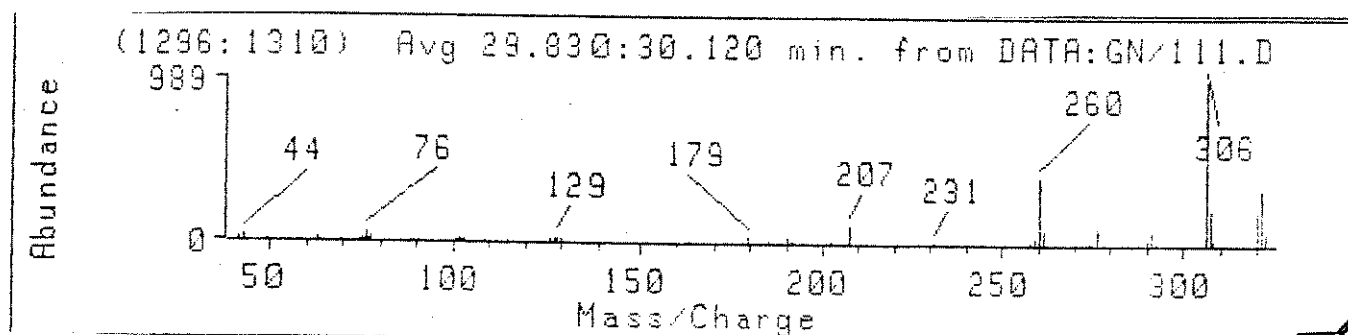
Espectro 103: EM do pirazol 146i



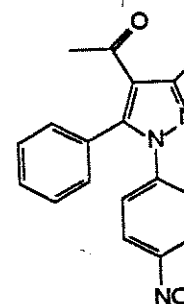
Espectro 104: EM do pirazol 159c



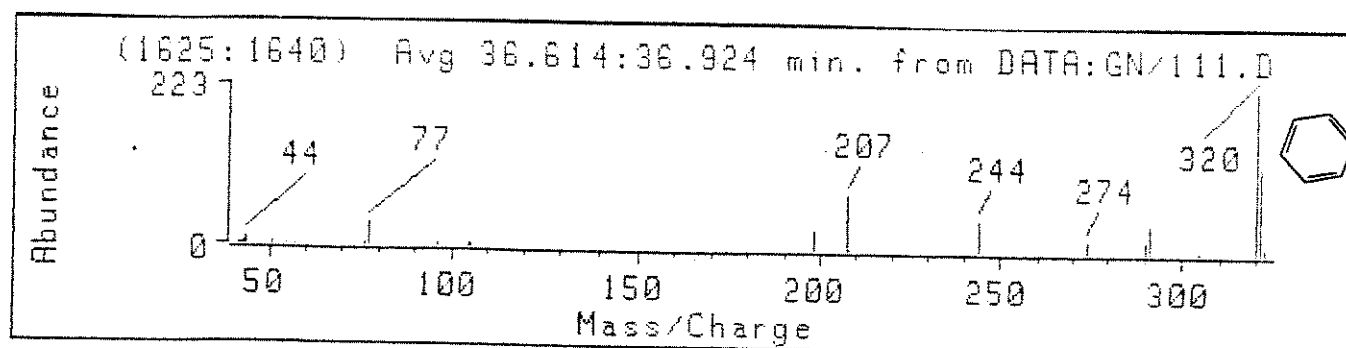
159c



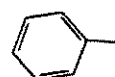
Espectro 105: EM do pirazol 160c

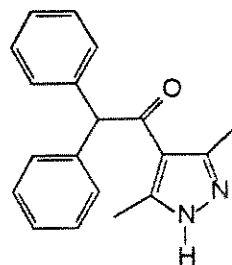
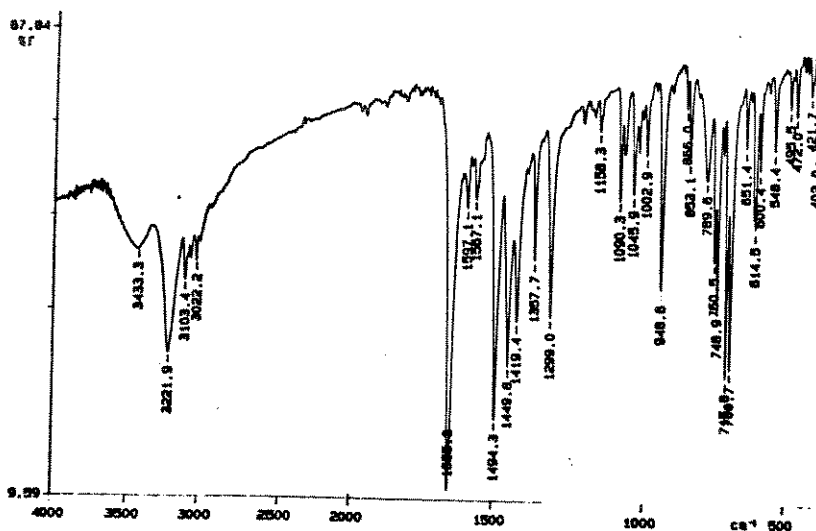


160c



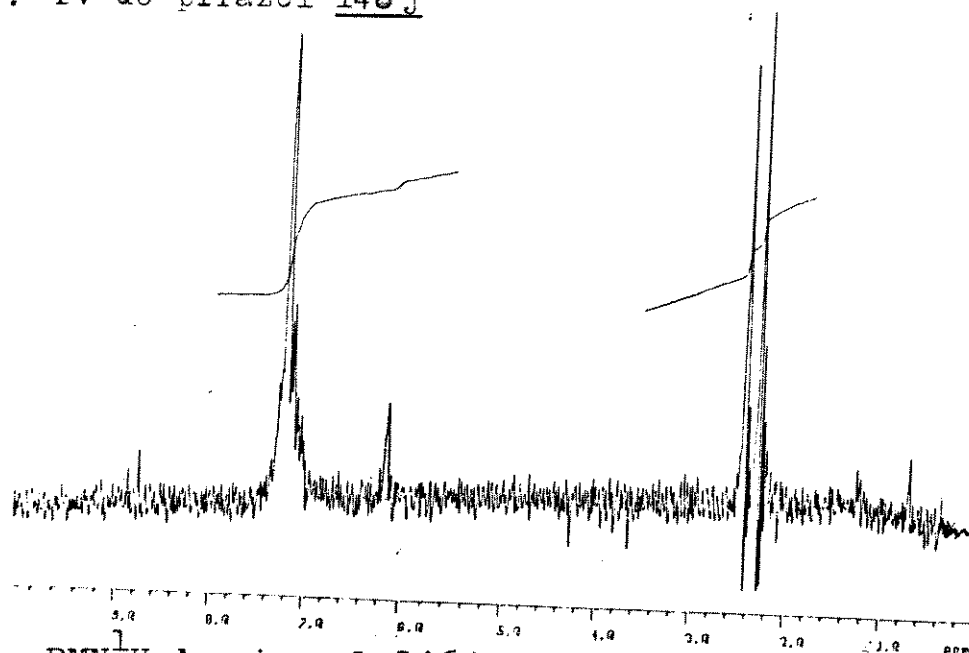
Espectro 106: EM do pirazol 158c





146j

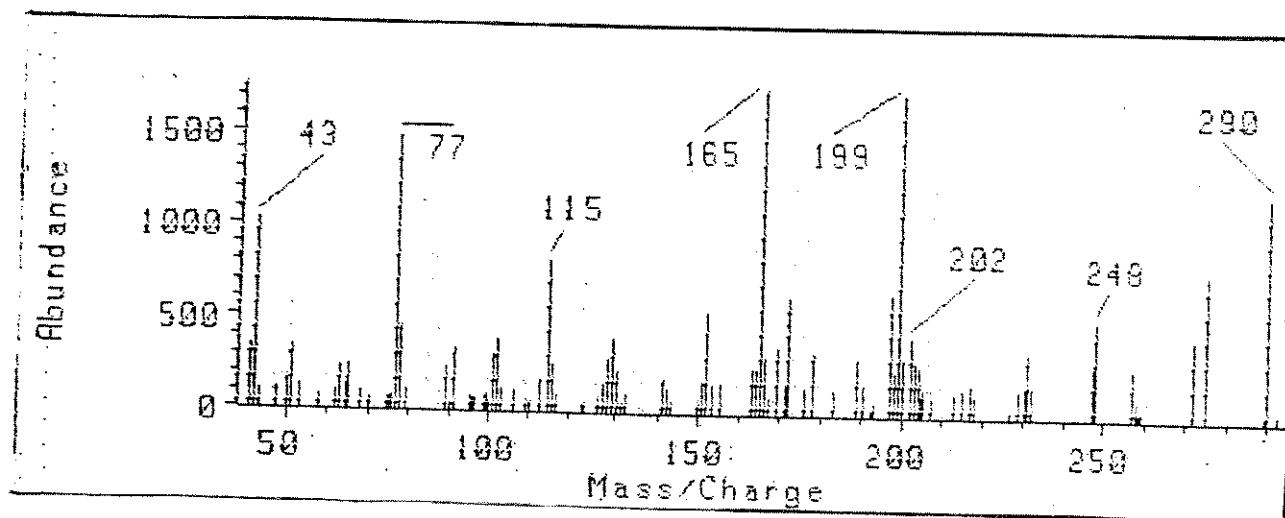
Espectro 107: IV do pirazol 146j



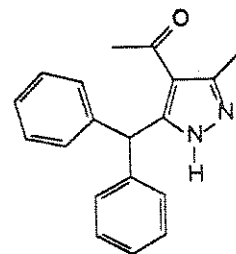
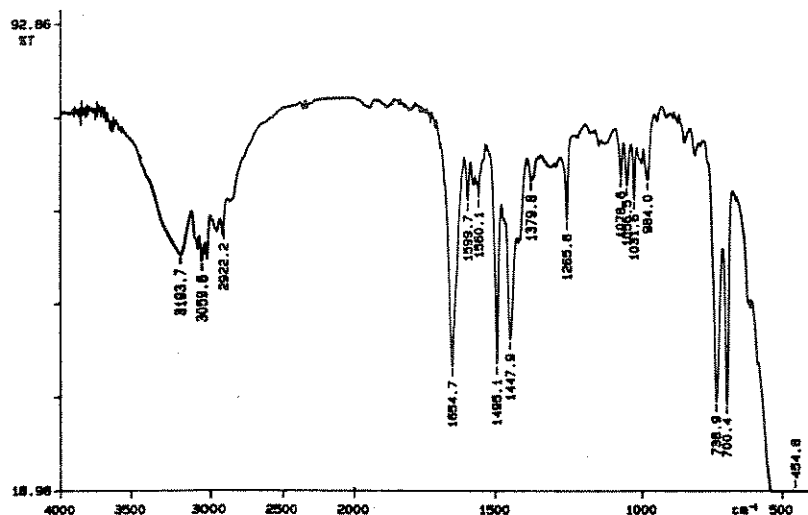
107 146j
 SPINLOCK
 TUNE 348.9 MHz
 POWER 35.0 DB
 PULP 0.17 DB
 LINE BROAD 0.1 Hz
 SIGNS 4
 LOCK
 POWER 41.8 DB
 PULP 0.0 DB

40.22 MHz

Espectro 108: RMN¹H do pirazol 146j

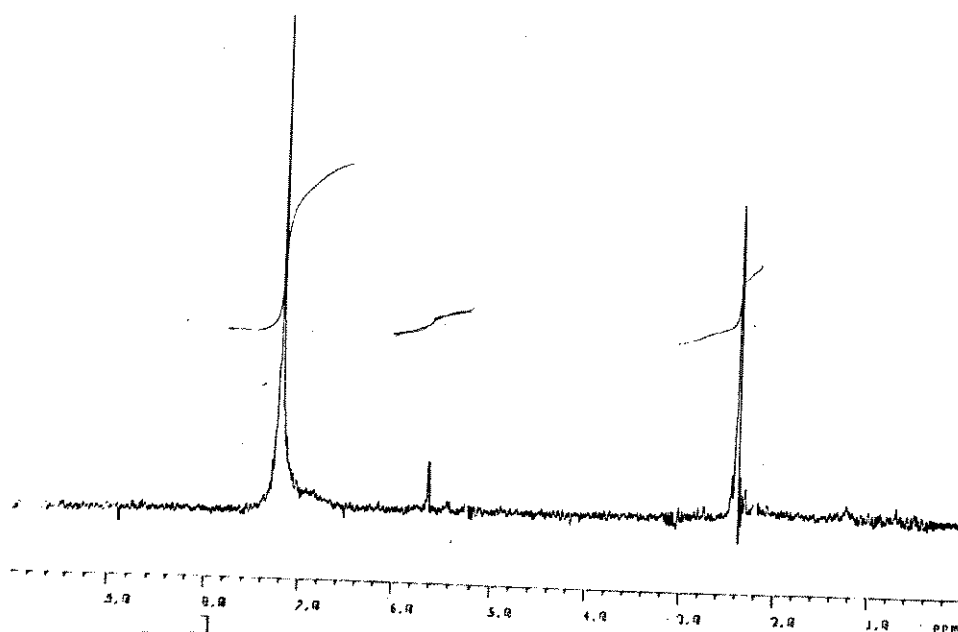


Espectro 109: EM do pirazol 146j



149j

Espectro 110: IV do pirazol 149j

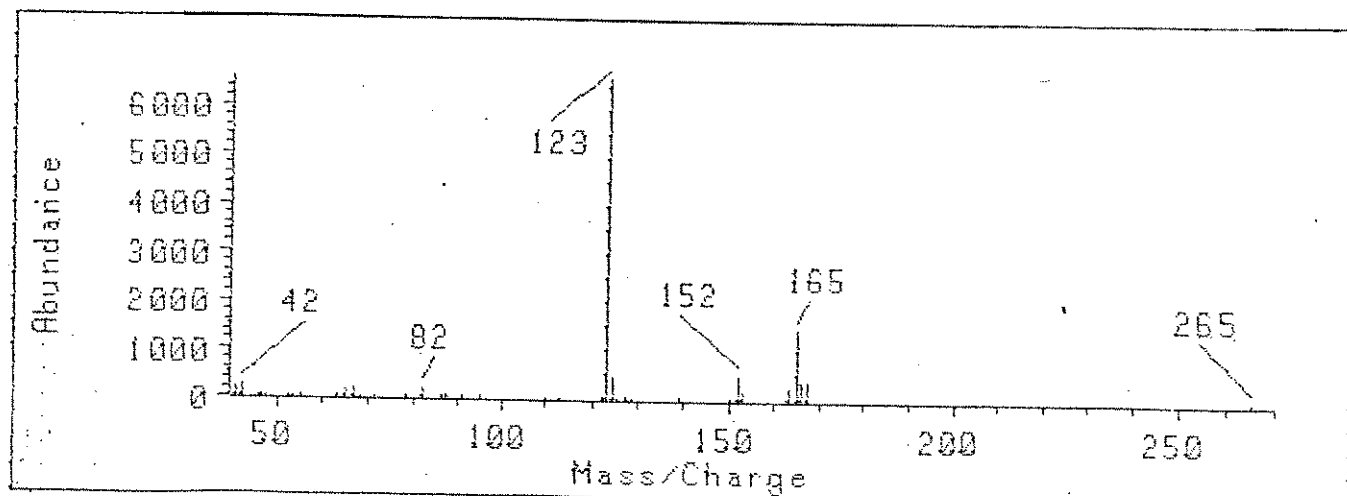


DATE 12-22-83
SPECTRUM:
TIME 152.2 SEC
POWER 35.0 DB
GAIN 12.0 DB
LINE BROAD 0.1 HZ
SCANS 2

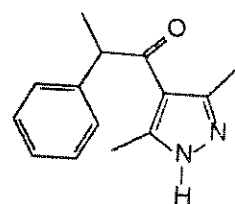
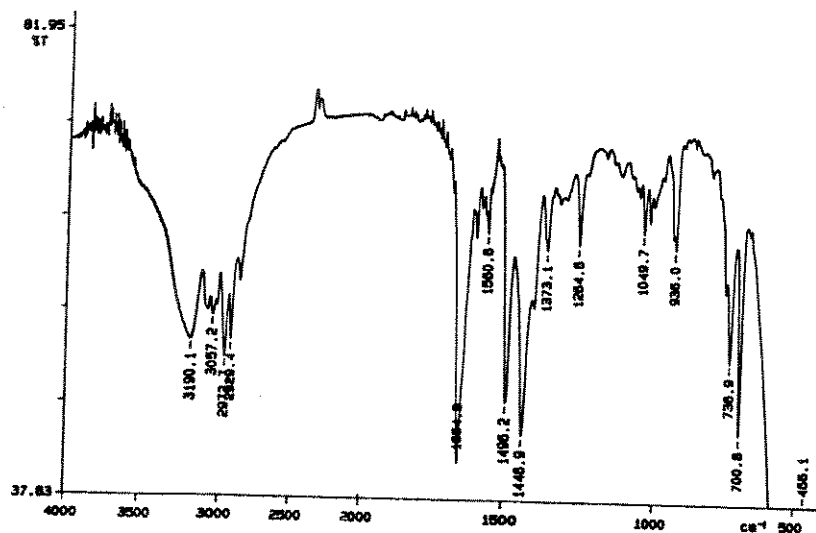
LOCK:
POWER 52.0 DB
GAIN 12.0 DB

49.78 H2O

Espectro 111: RMN¹H do pirazol 149j

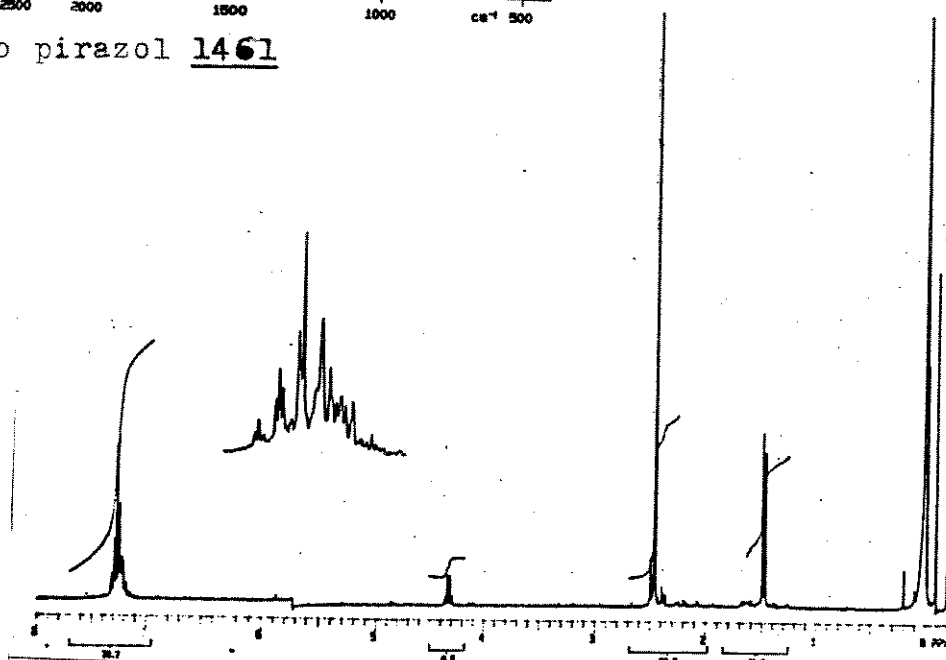


Espectro 112: EM do pirazol 149j

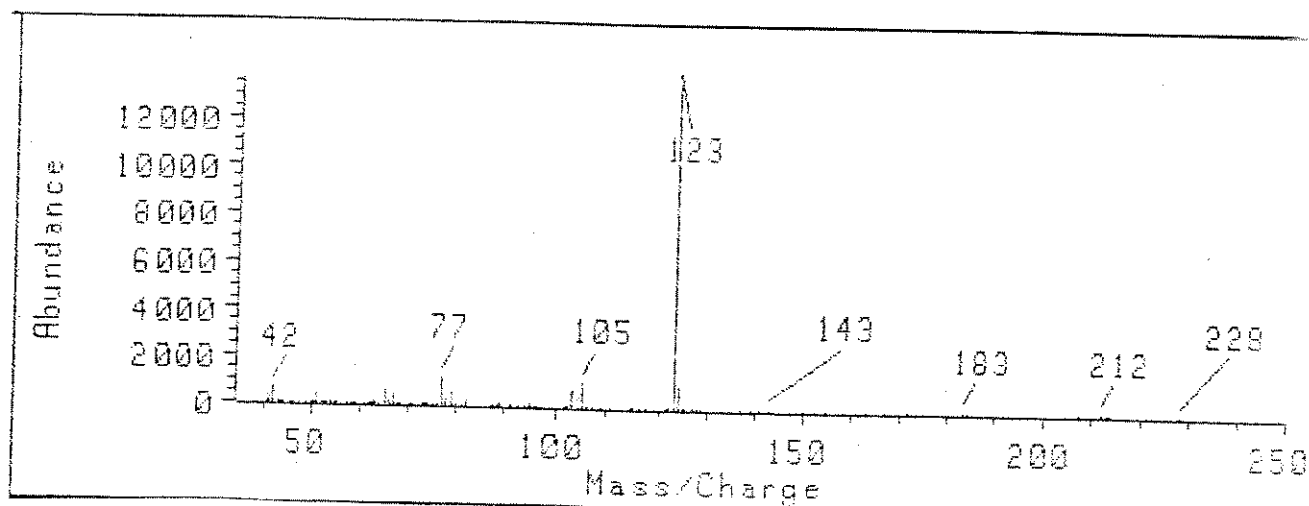


1461

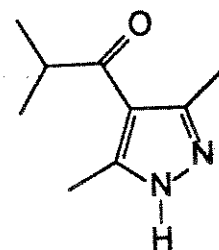
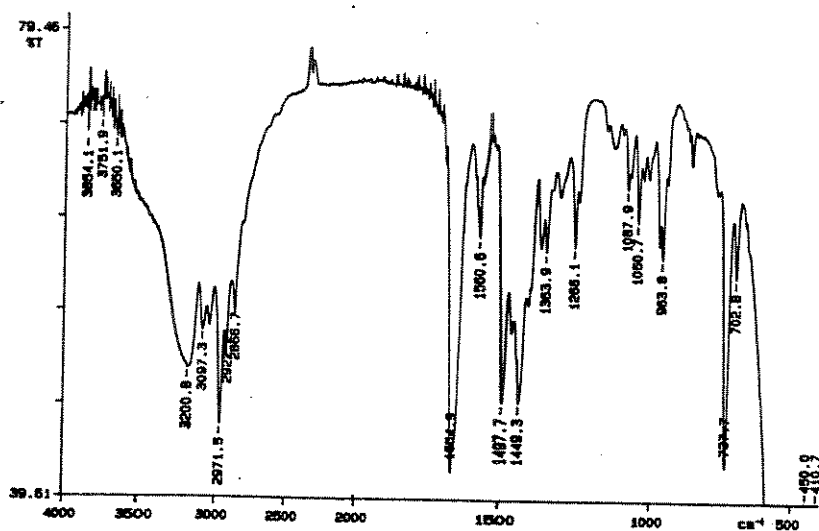
Espectro 113: IV do pirazol 1461



Espectro 114: RMN¹H do pirazol 1461

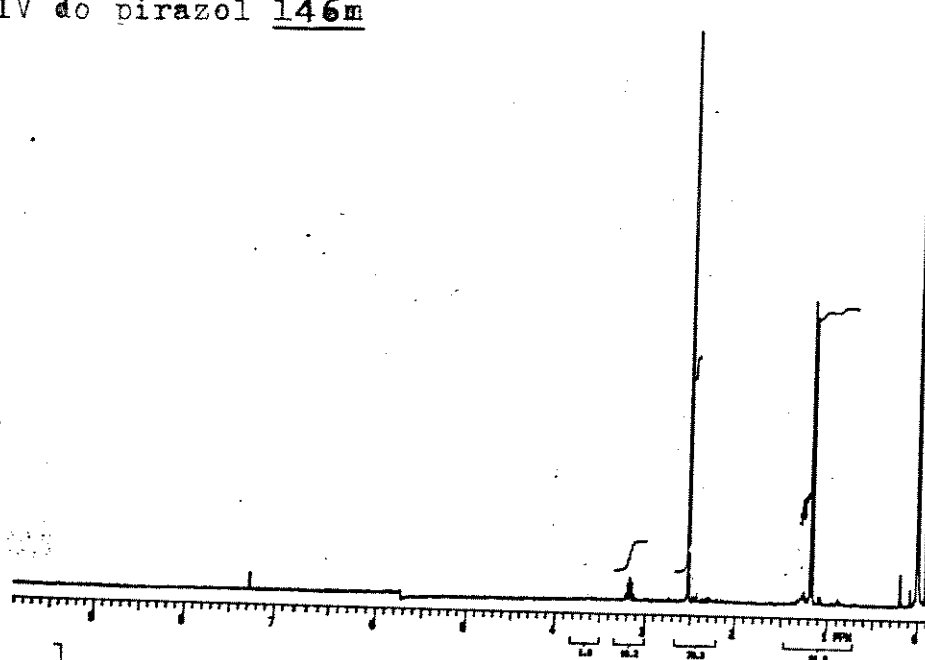


Espectro 115: EM do pirazol 1461

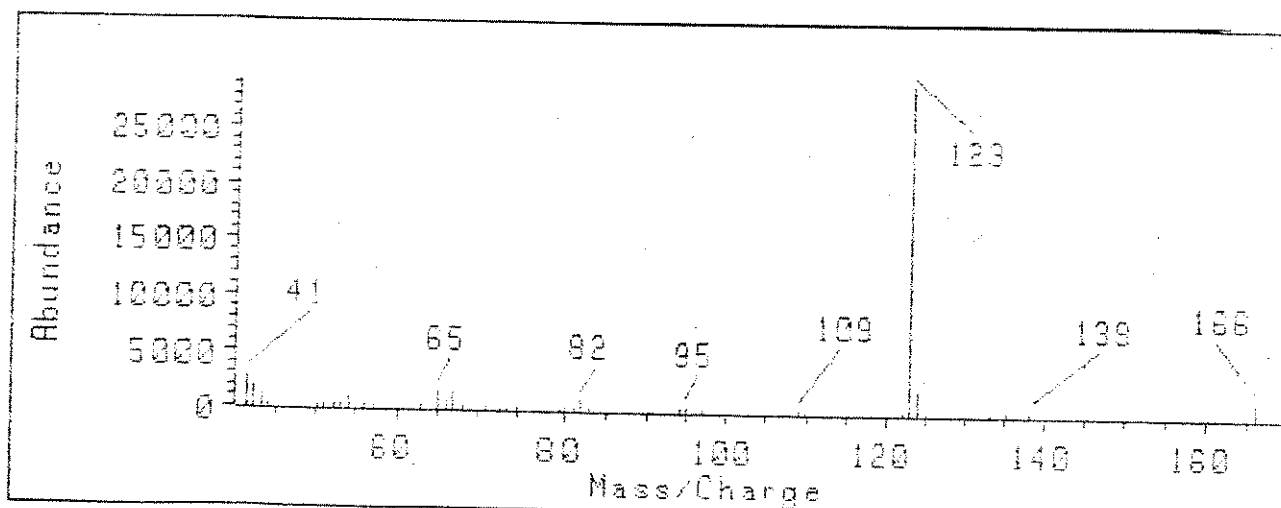


146m

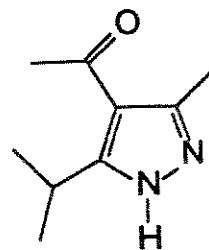
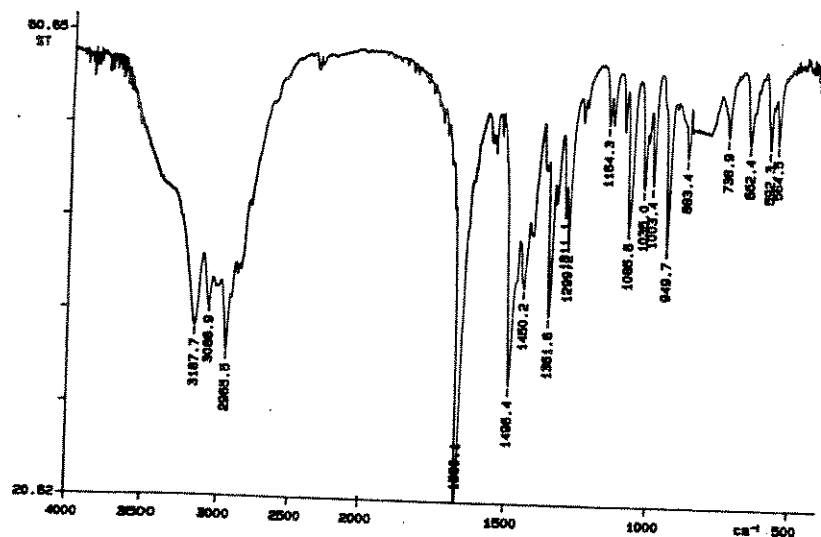
Espectro 119: IV do pirazol 146m



Espectro 120: RMN¹H do pirazol 146m

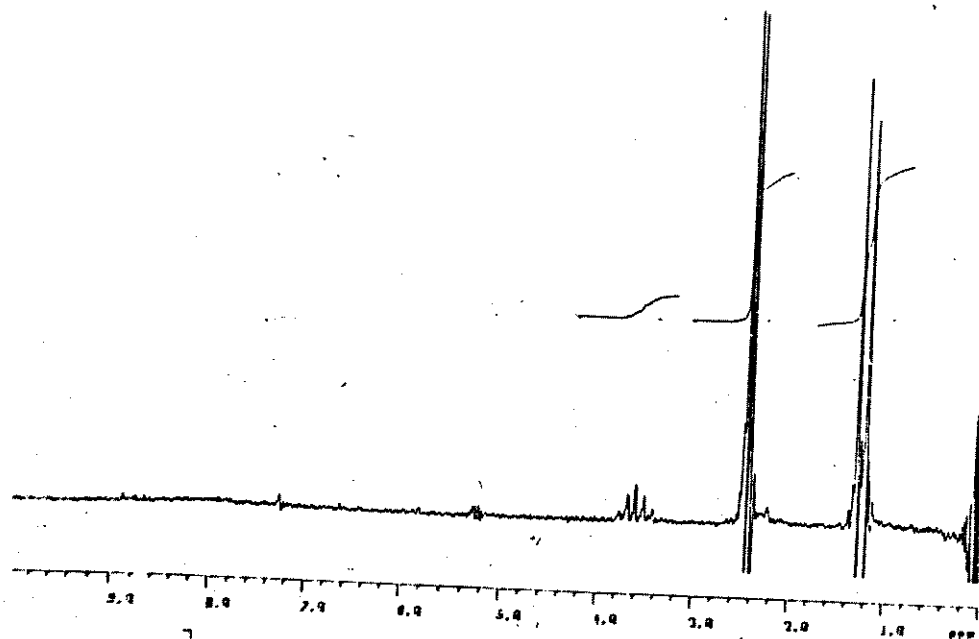


Espectro 121: EM do pirazol 146m



149m

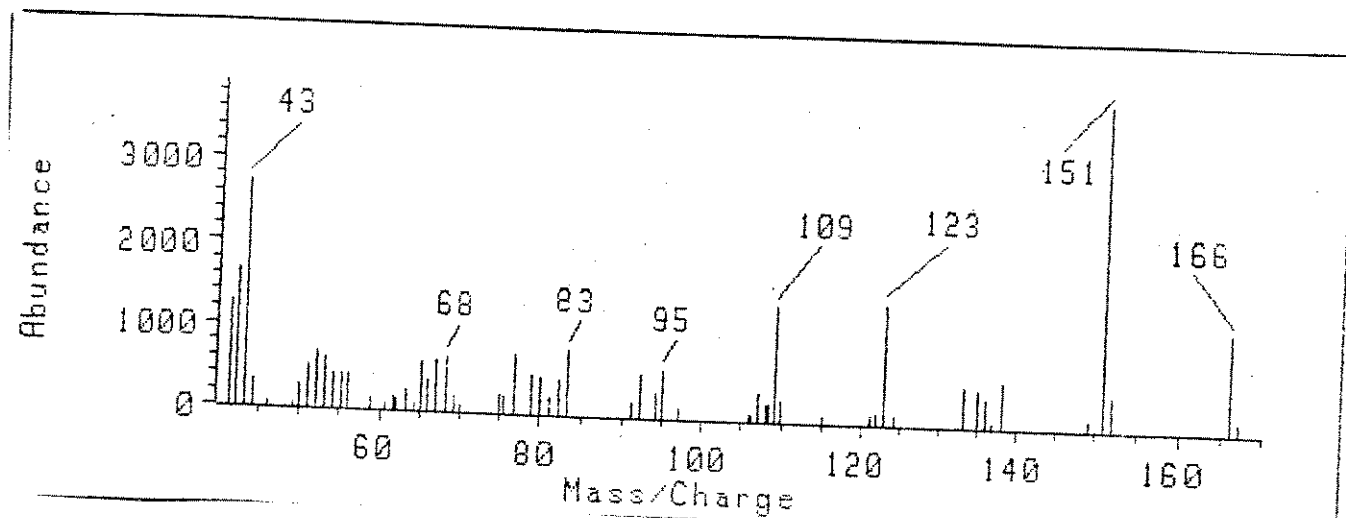
Espectro 122: IV do pirazol 149m



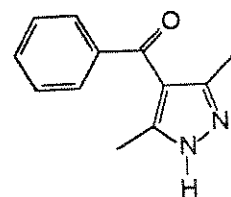
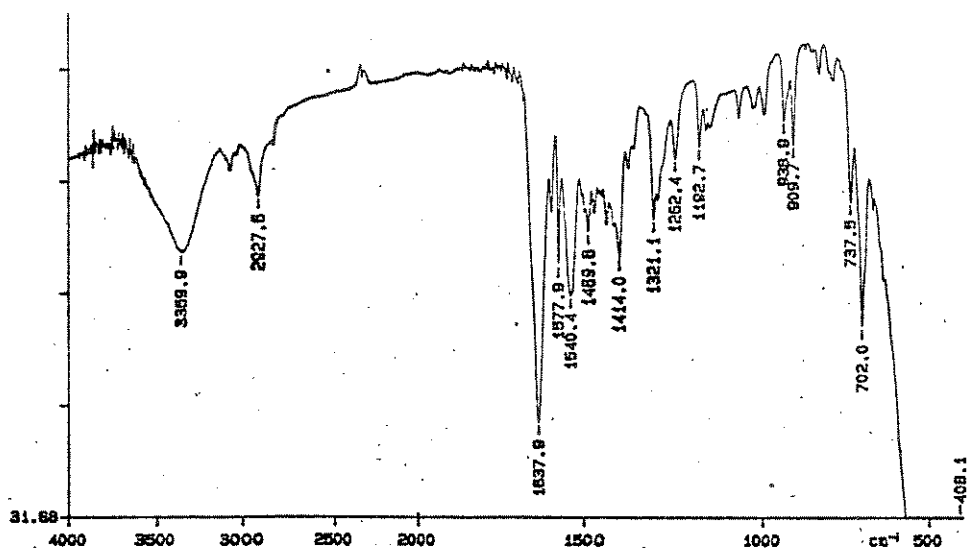
DATE 10-10-83
SPECTRUM:
TIME 00.00 SEC
POWER 25.0 DB
PULS 5.4 DB
LINE BROAD 0.3 HZ
STANS
LOCK:
POWER 50.0 DB
PULS 25.0 DB

10.00 HZ/CM

Espectro 123; RMN¹H do pirazol 149m

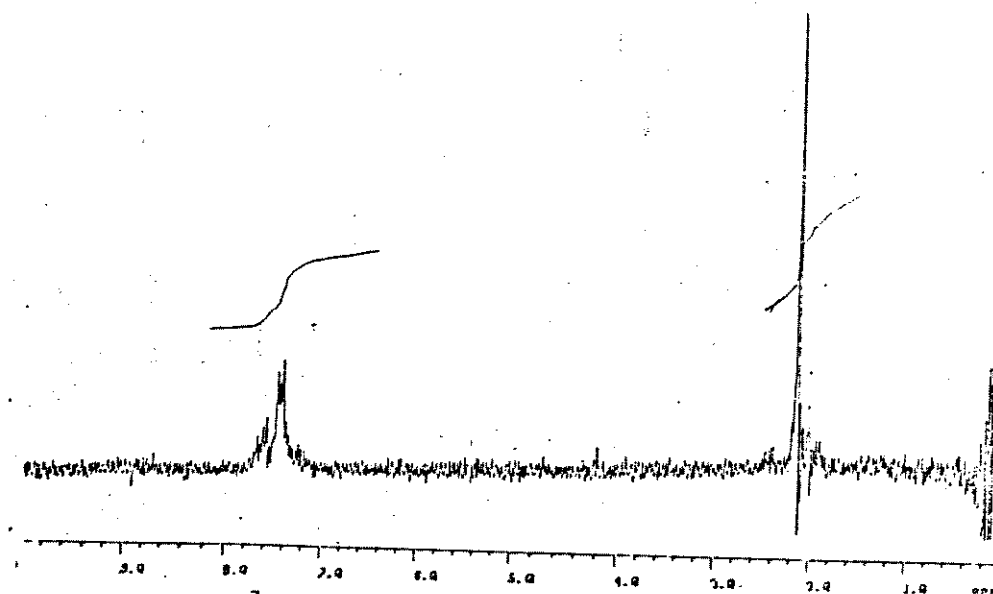


Espectro 124: EM do pirazol 149m



158d

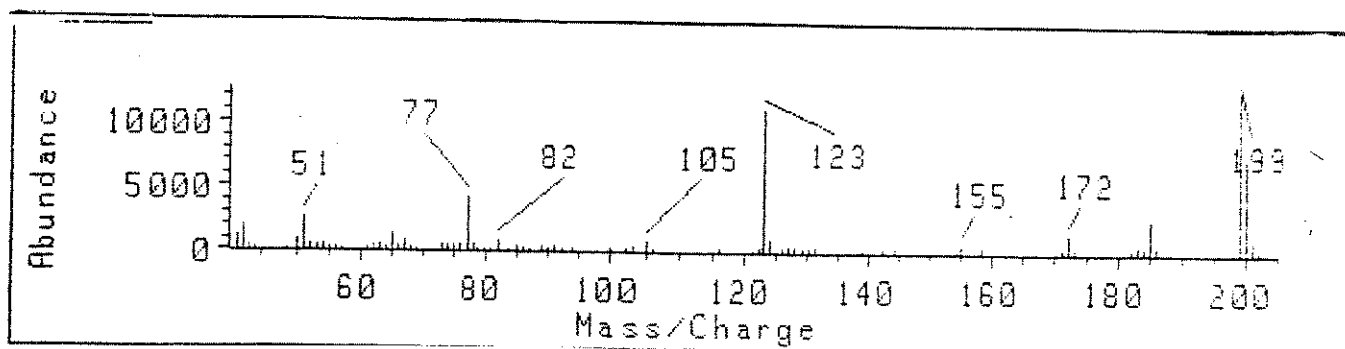
Espectro 125: IV do pirazol 158d



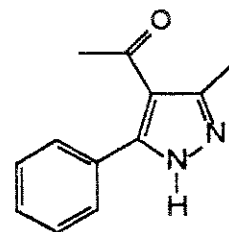
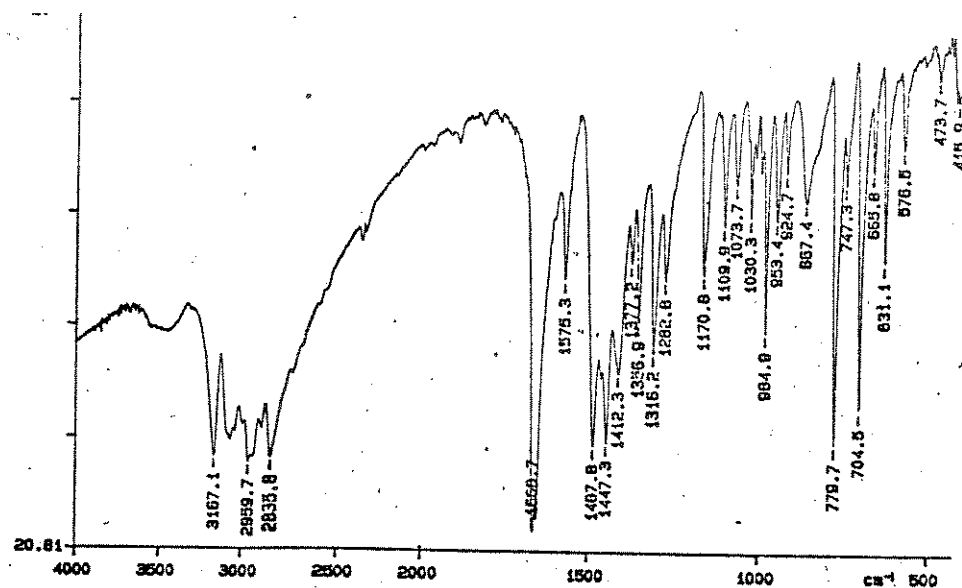
DATE 07-03-83
SPECTRUM:
NAME 258.9 SIC
POWER 25.0 DB
GAIN 12.0 DB
LINE BROAD 0.9 HZ
SCANS 1
LOCK:
POWER 50.0 DB
GAIN 22.5 DB

12.03 H2O IN

Espectro 126: RMN¹H do pirazol 158d



Espectro 127: EM do pirazol 158d



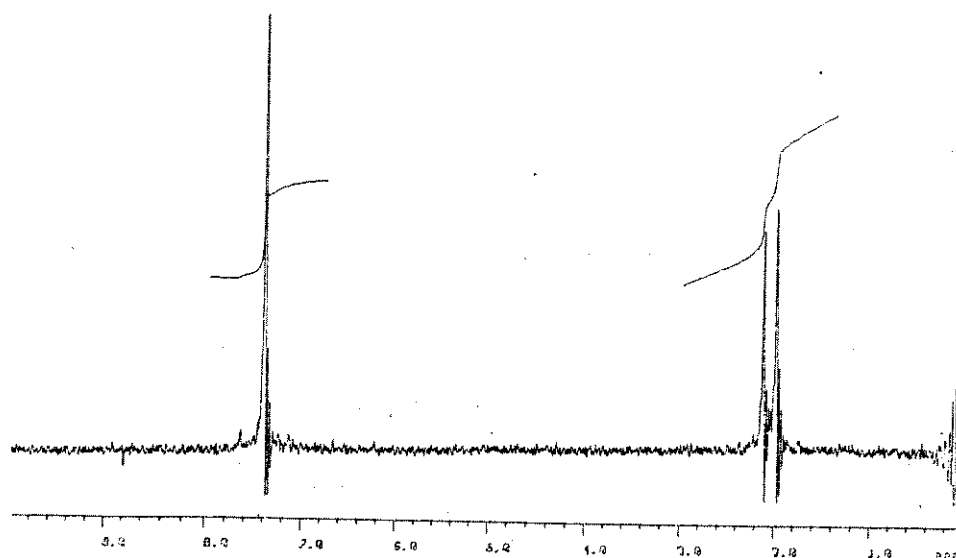
160d

spectro 128: IV do pirazol 160d

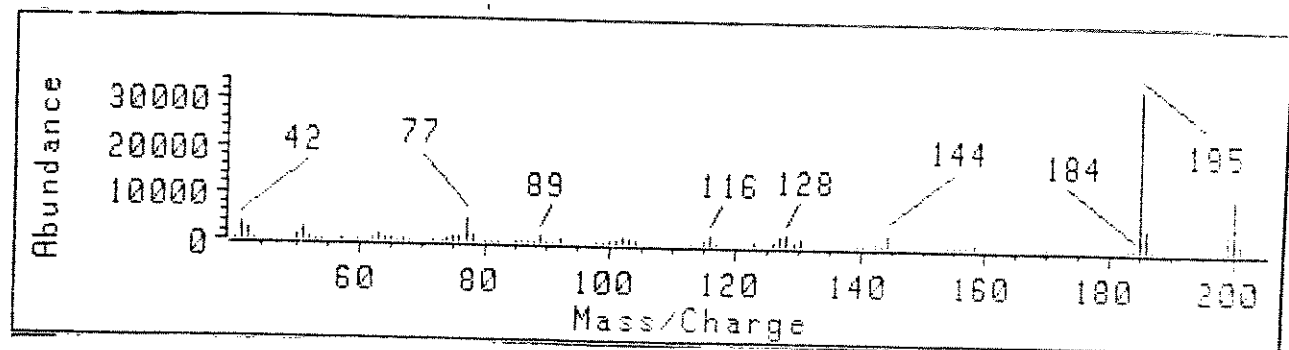
DATE 02-03-00
SPECTRUM:
TIME 200.0 SEC
POWER 2.00 DB
GAIN 3.2 DB
LINE BROAD 0.0 HZ
SCANS 1

LOCK:
POWER 47.2 DB
GAIN 23.2 DB

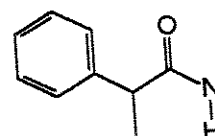
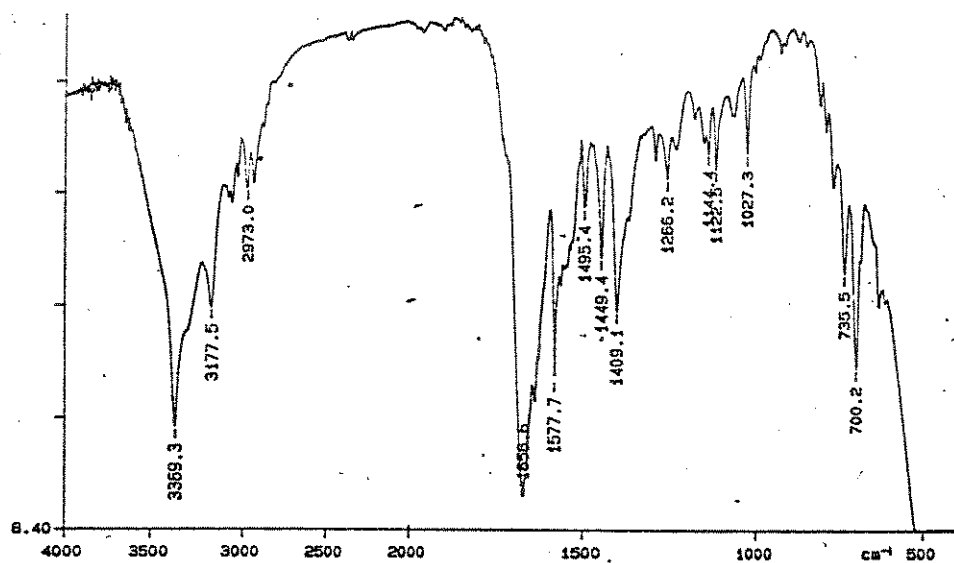
42.80 HZ-01



spectro 129: RMN¹H do pirazol 160d

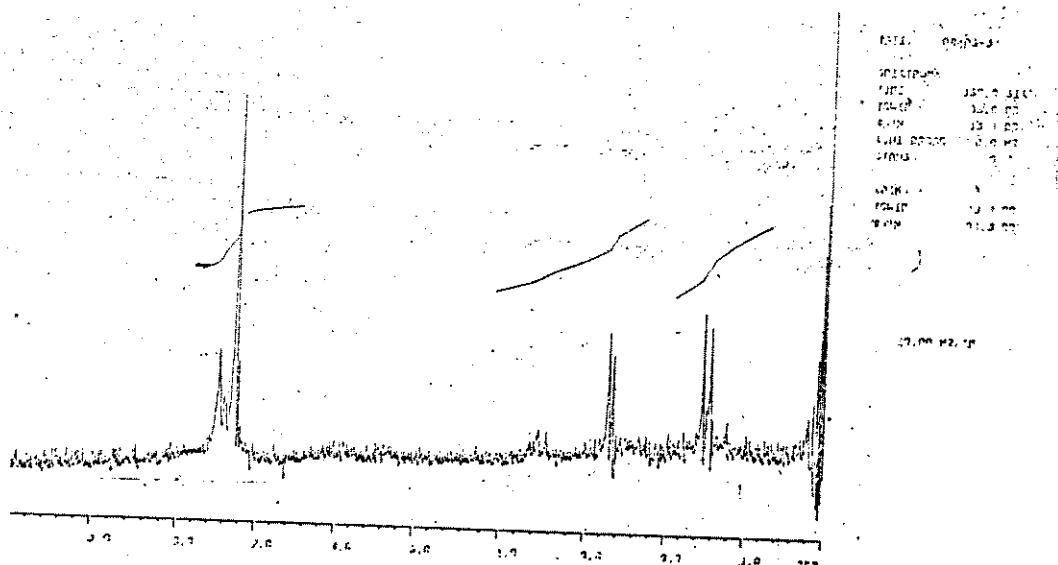


spectre 130: EM do pirazol 160d

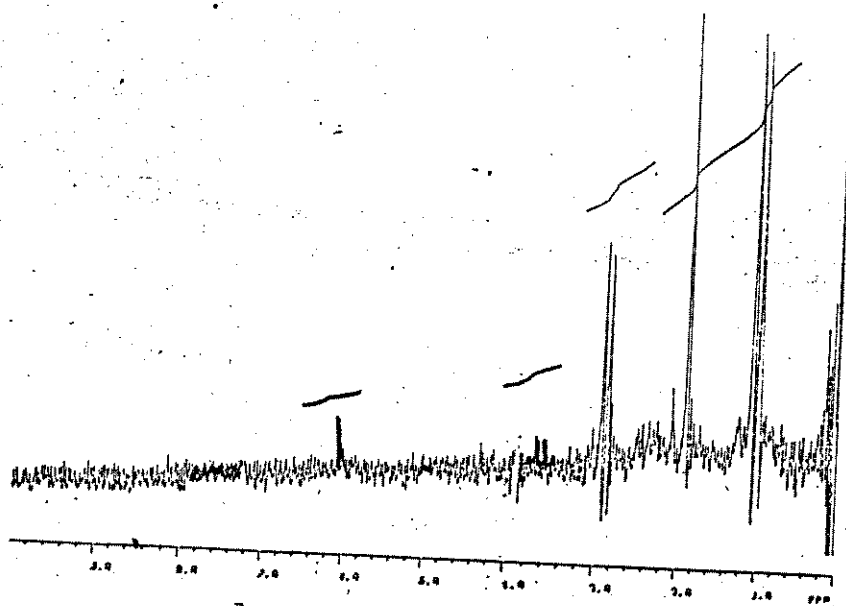


151e

Espectro 131: IV da acetamida 151e



Espectro 132: RMN¹H da acetamida 151e



OPUKR 04-03

SAI 81-23-31

SPECTRUM:

F101 210.9 JEL

POWER 23.0 DB

SCAN 23.8 DB

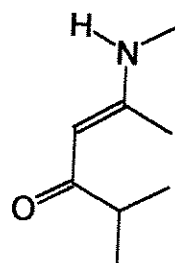
LINE BROAD 0.1

STAND

LOCK

POWER

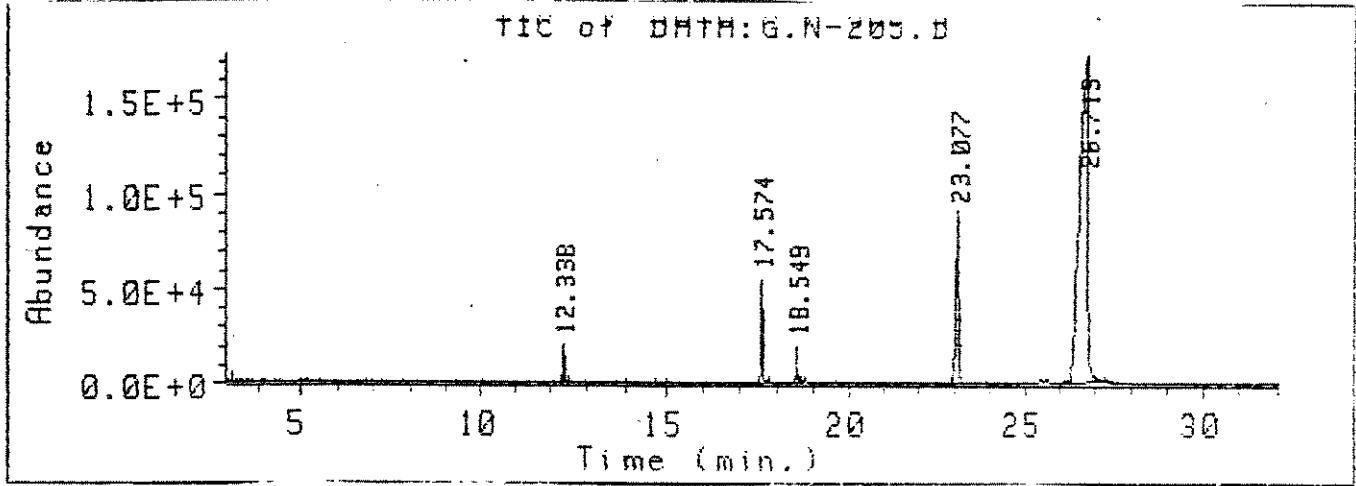
SCAN



147c

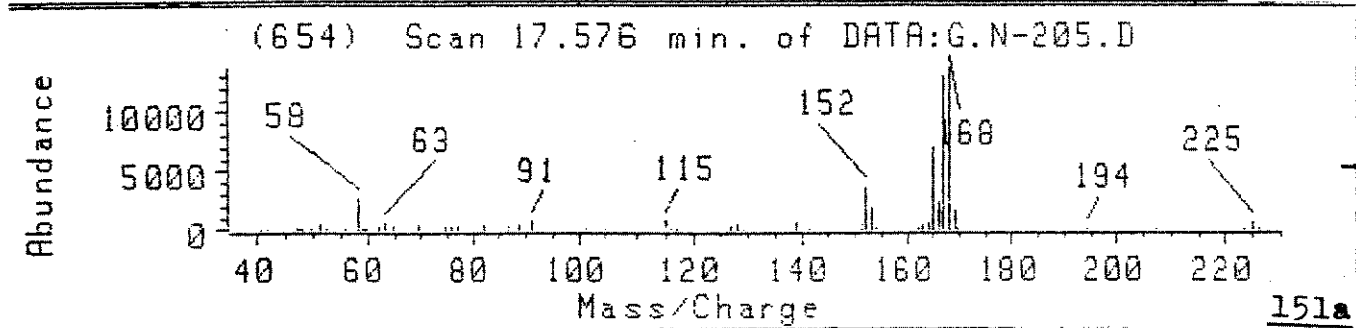
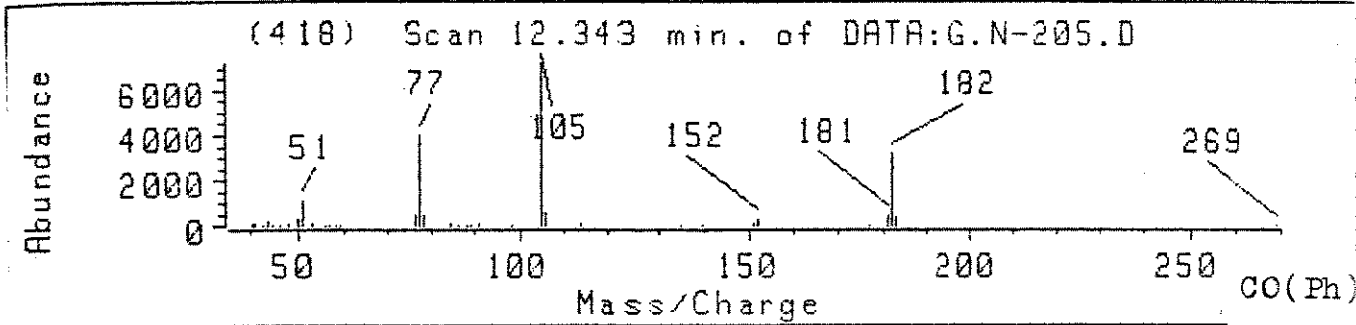
Espectro 133: RMN¹H da enaminona 147c

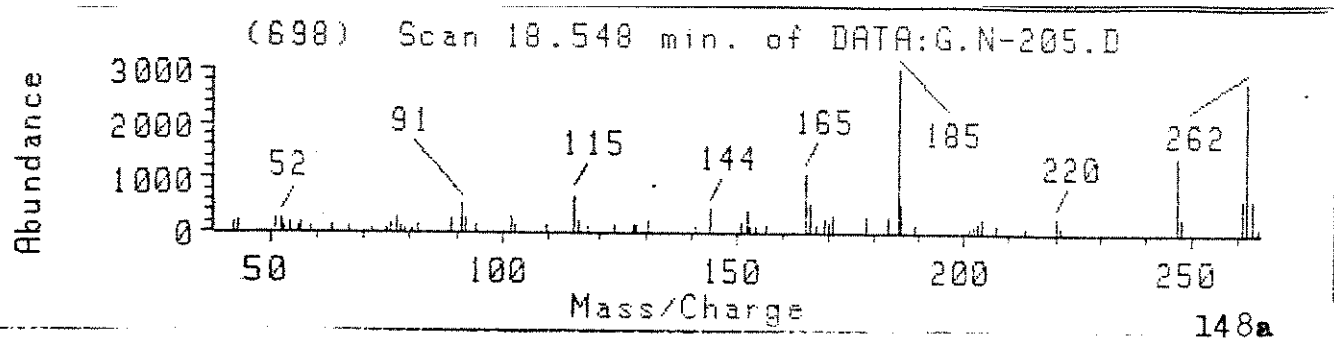
Cromatograma 1: Reação da cetoenaminona 134 com metilhidrazina usando benzeno como solvente



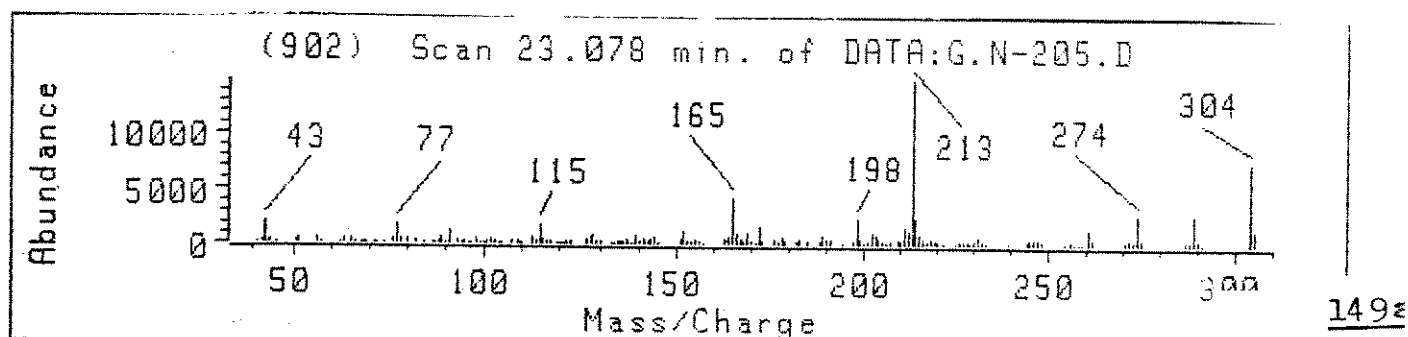
Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
12.338	VV	649524.01856	19410.421590	1.782	2.27	CO(Ph) ₂
17.574	BV	1794247.6390	54425.048566	4.923	6.28	151a
18.549	VB	447491.90393	18322.657784	1.228	1.57	148a
23.077	PV	4987513.5495	89048.940269	13.685	17.46	149a
26.713	VV	28565606.810	174439.53885	78.381	100.00	146a

END OF REPORT for file: DATA:G.N-205.I 12:02 pm 31 Aug 92

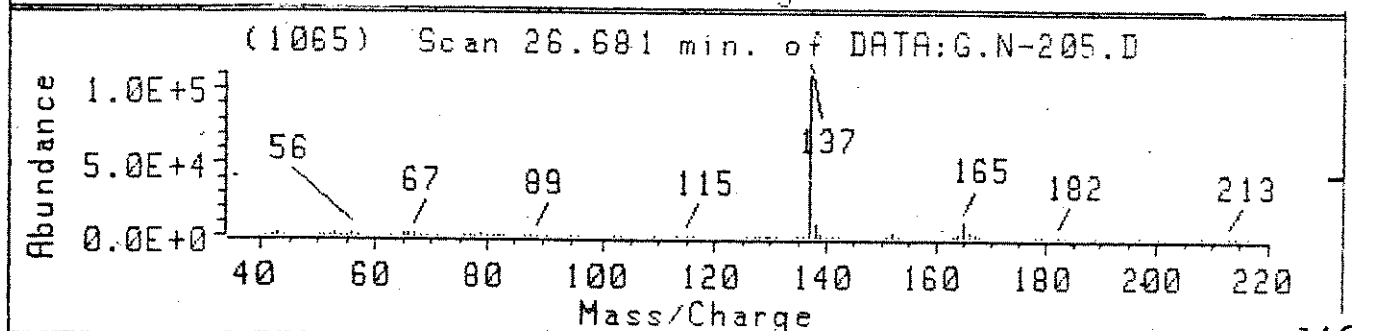




148a

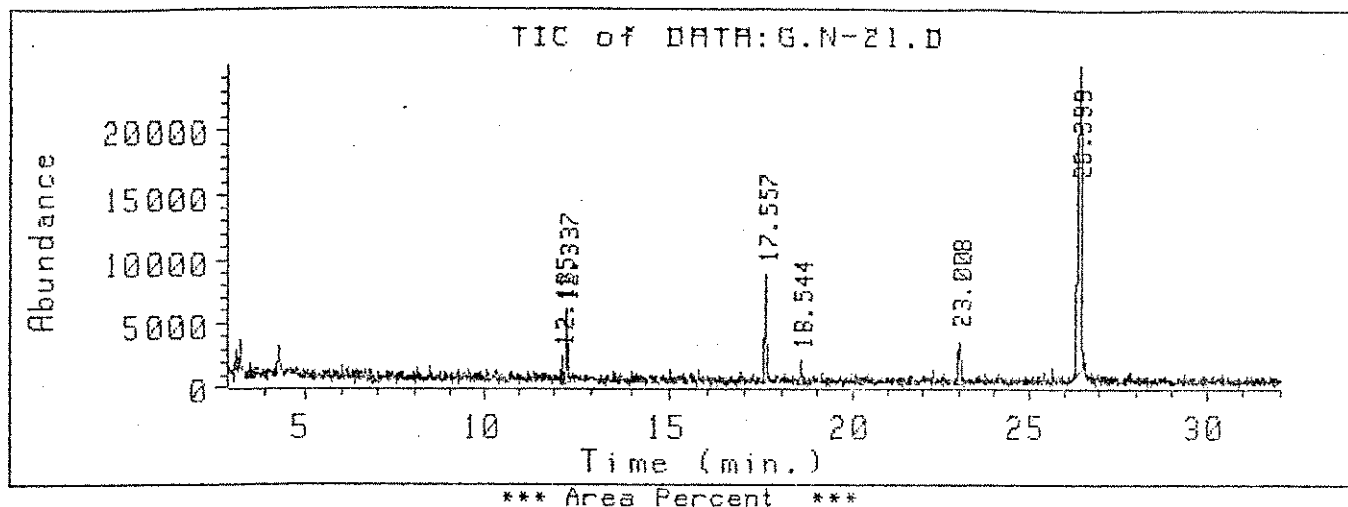


149a



146a

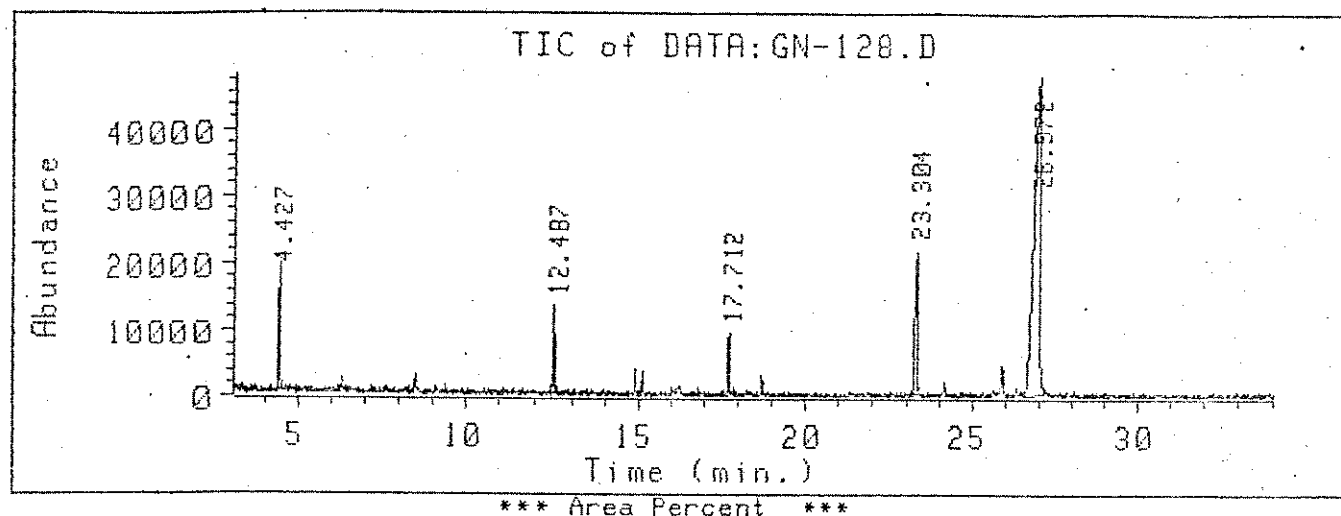
romatograma 2: Reação da cetoenaminona 134 com metilhidrazina usando
iclorometano como solvente



Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
12.185	VV	26415.375398	1994.5133427	1.162	1.65	
12.337	VV	167307.21453	5349.2252088	7.360	10.46	CC
17.557	PV	243530.68409	8351.3367353	10.713	15.22	151a
18.544	VV	56925.658315	1798.1822042	2.504	3.56	148a
23.008	VV	179346.56329	3356.4904527	7.889	11.21	149a
26.399	PV	1599705.6086	23881.478053	70.371	100.00	146a

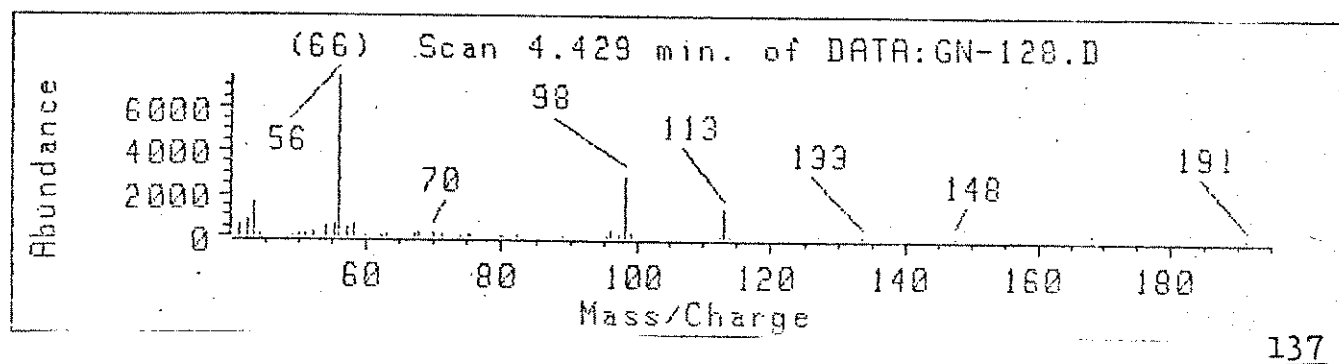
END OF REPORT for file: DATA:G.N-21.I 11:00 am 16 Sep 92

Cromatograma 3: Reação da cetoenaminona 134 com metilhidrazina usando tetrahidrofurano como solvente

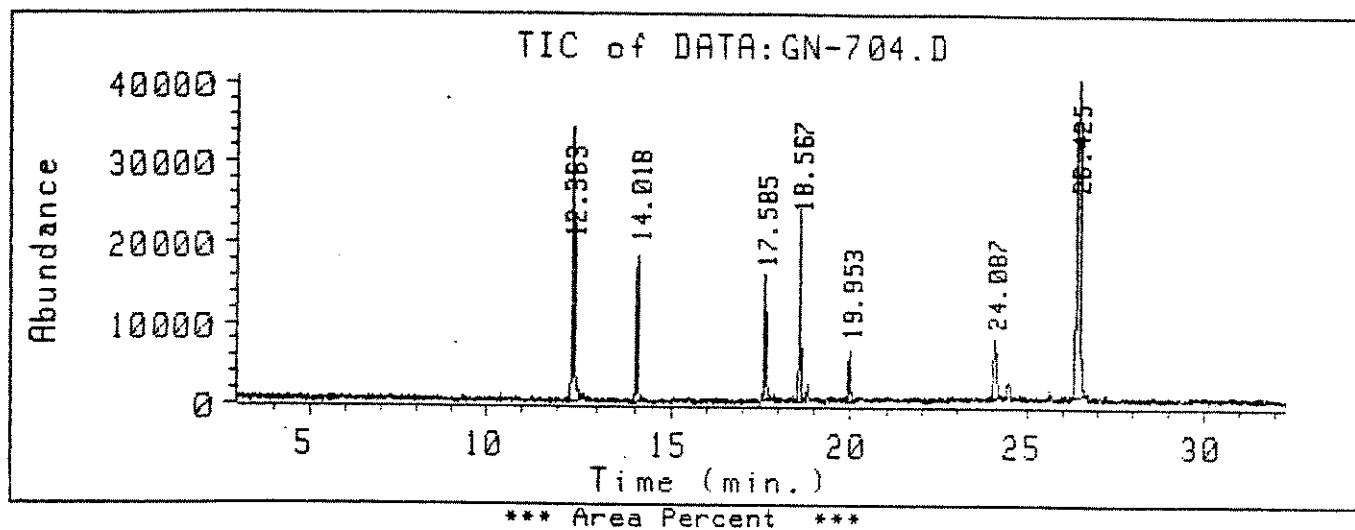


Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
4.427	PB	512305.97769	17444.574520	6.238	8.55	137
12.487	BB	314786.27966	12719.020665	3.833	5.25	CO(Ph) ₂
17.712	PB	312538.95018	9425.2040420	3.805	5.22	151a
23.304	BV	1081529.7894	21448.596799	13.168	18.05	149a
26.972	VV	5992119.0024	47561.517060	72.956	100.00	146a

END OF REPORT for file: DATA:GN-128.I 11:56 am 2 Sep 92



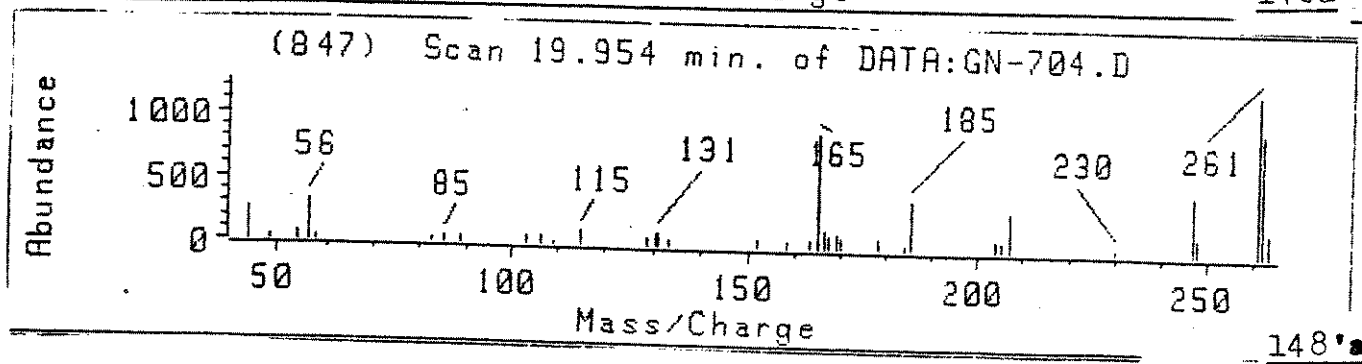
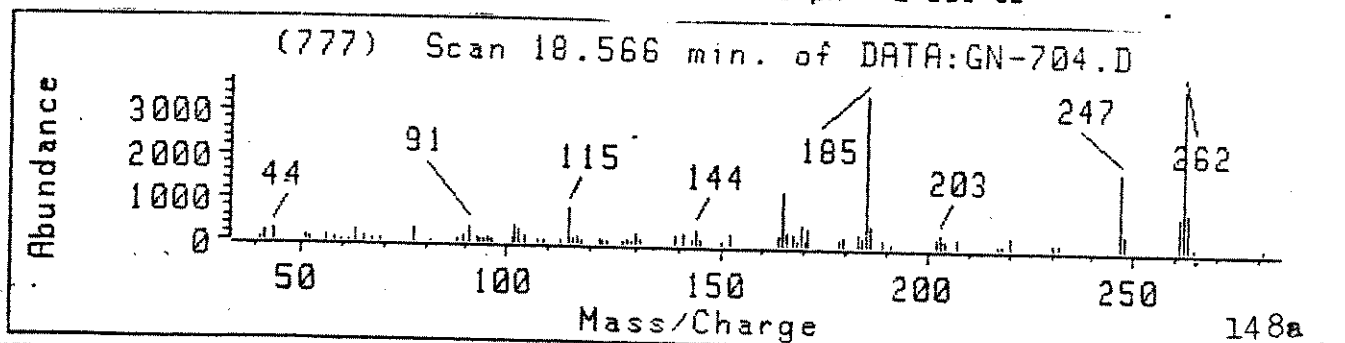
Cromatograma 4: Reação da cetoenaminona 134 com metilhidrazina usando metanol como solvente



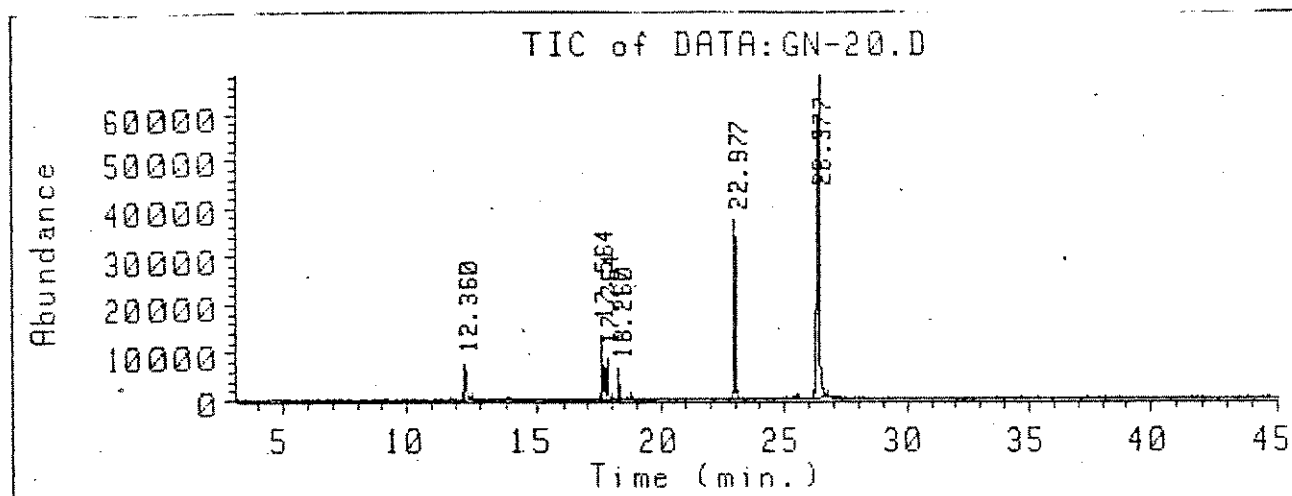
*** Area Percent ***

Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
12.363	BV	1187055.6114	34401.620149	19.839	46.80	CO(Ph) ₂
14.018	PV	493671.30036	18410.047132	8.251	19.46	
17.585	BV	569027.98341	15062.275179	9.510	22.43	151a
18.567	PV	559425.68956	21975.706026	9.350	22.05	148a
19.953	PV	214522.32331	6459.9802847	3.585	8.46	148'a
24.087	PV	422954.18906	7251.1260713	7.069	16.67	149a
26.425	PV	2536667.7146	39338.602997	42.396	100.00	146a

END OF REPORT for file: DATA:GN-704.I 3:08 pm 2 Dec 92

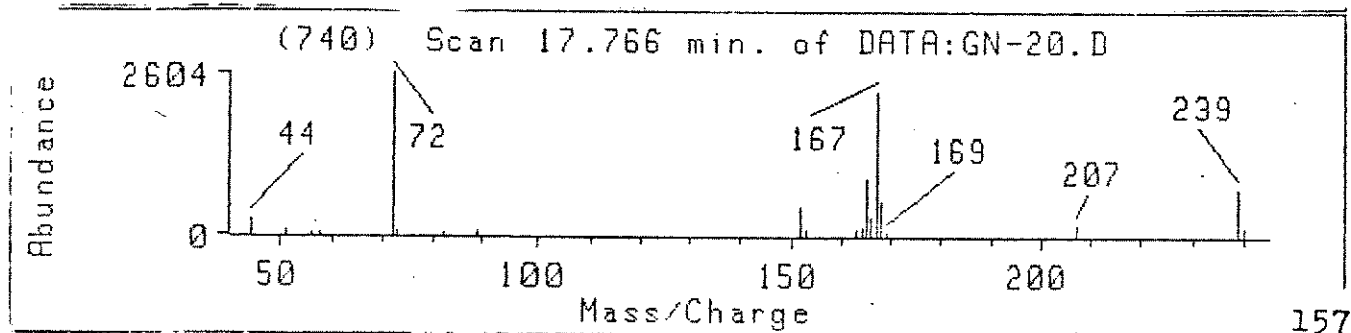


Cromatograma 5: Reação da cetoenaminona 134 com metilhidrazina usando dimetilformamida como solvente

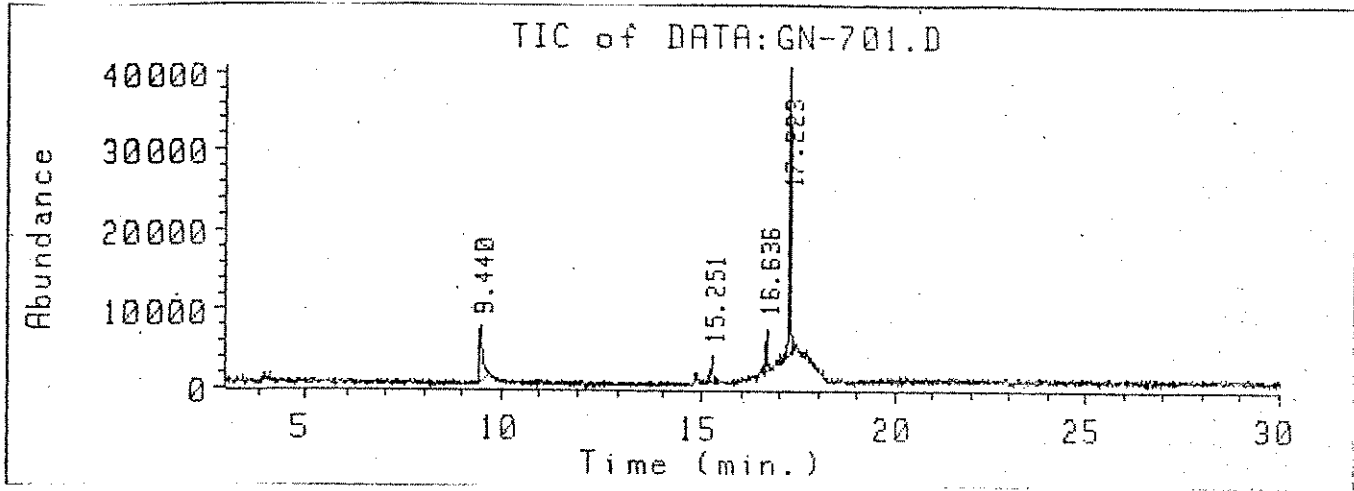


Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
12.360	BV	439138.12665	7324.4099682	5.705	9.20	CO(Ph) ₂
17.564	VV	637201.32782	13645.984641	8.278	13.35	151a
17.764	VV	298082.22914	8665.6884544	3.873	6.25	157
18.260	VV	84910.553543	6261.7853134	1.103	1.78	148a
22.977	BV	1465563.0470	36944.299405	19.041	30.71	149a
26.377	VV	4772184.8070	67721.961242	62.000	100.00	146a

END OF REPORT for file: DATA:SN-20.I 1:22 pm 2 Apr 93

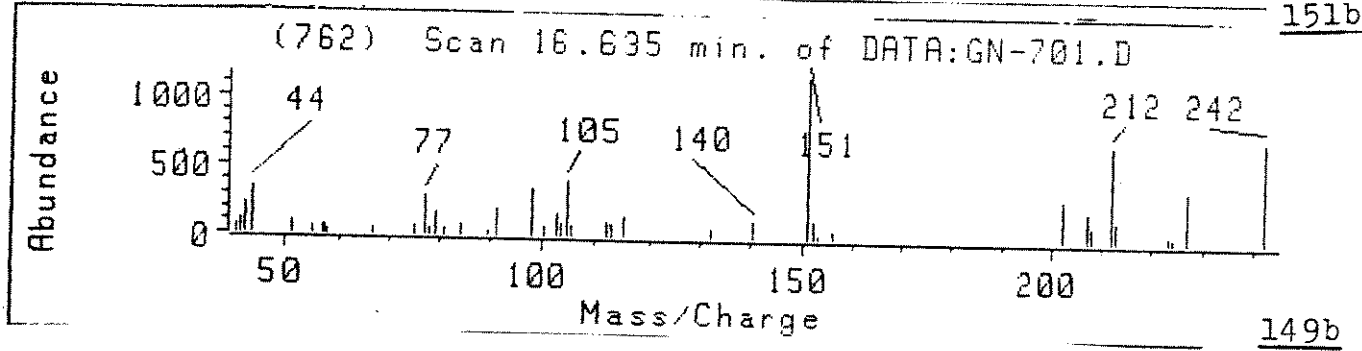
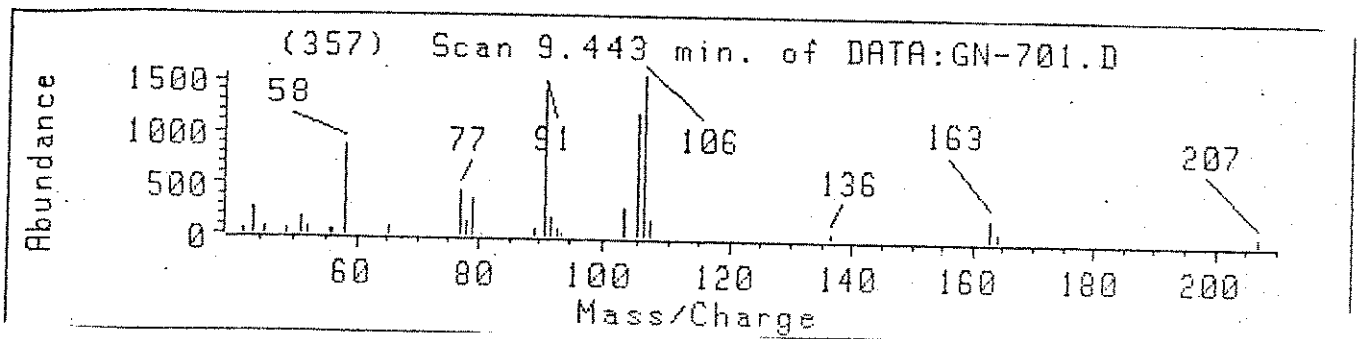


romatograma 6: Reação da cetoenaminona 135 com metilhidrazina usando enzeno como solvente

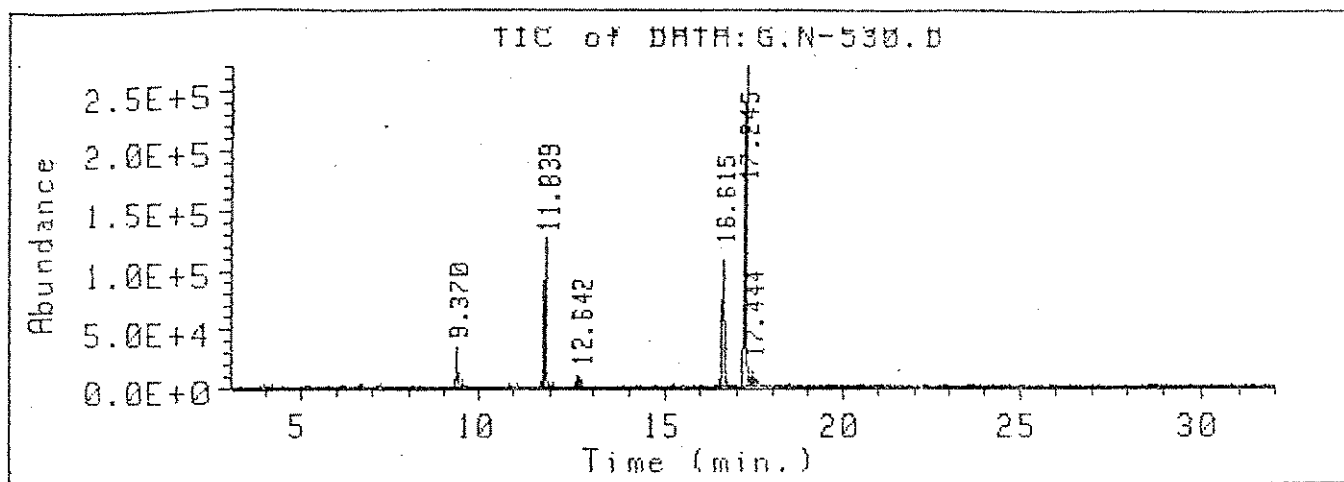


Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
9.440	PV	401875.82421	7002.4651772	25.115	41.97	151b
15.251	BV	113440.63443	3505.1667571	7.089	11.85	
16.636	BV	127405.75858	5273.7866156	7.962	13.31	149b
17.223	PV	957442.30910	34889.985470	59.834	100.00	146b

END OF REPORT for file: DATA:GN-701.I 2:45 pm 2 Dec 92

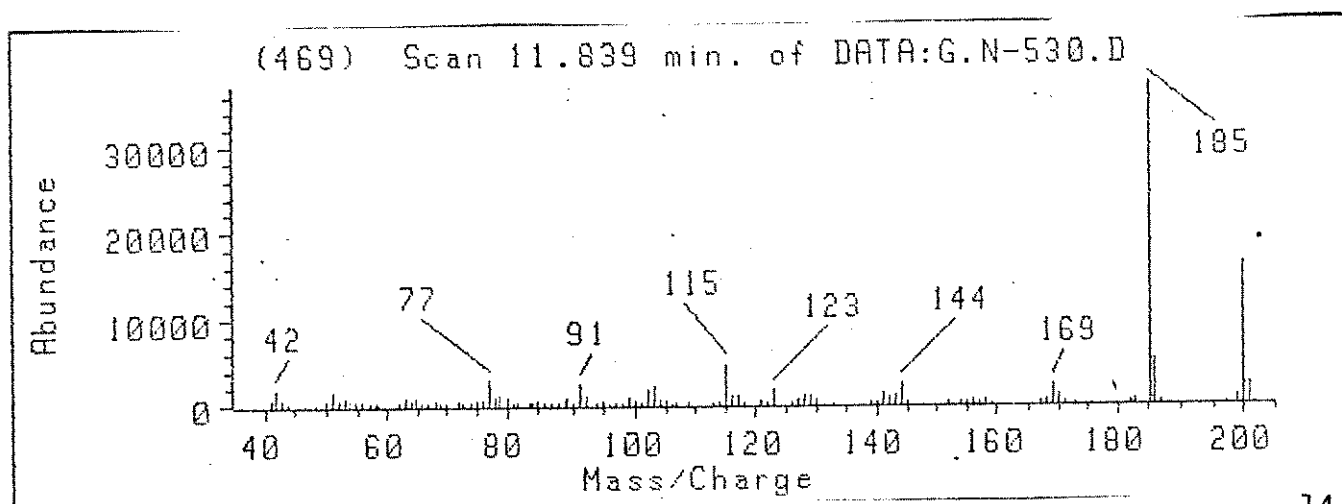


Cromatograma 7: Reação da cetoenaminona 135 com metilhidrazina usando diclorometano como solvente



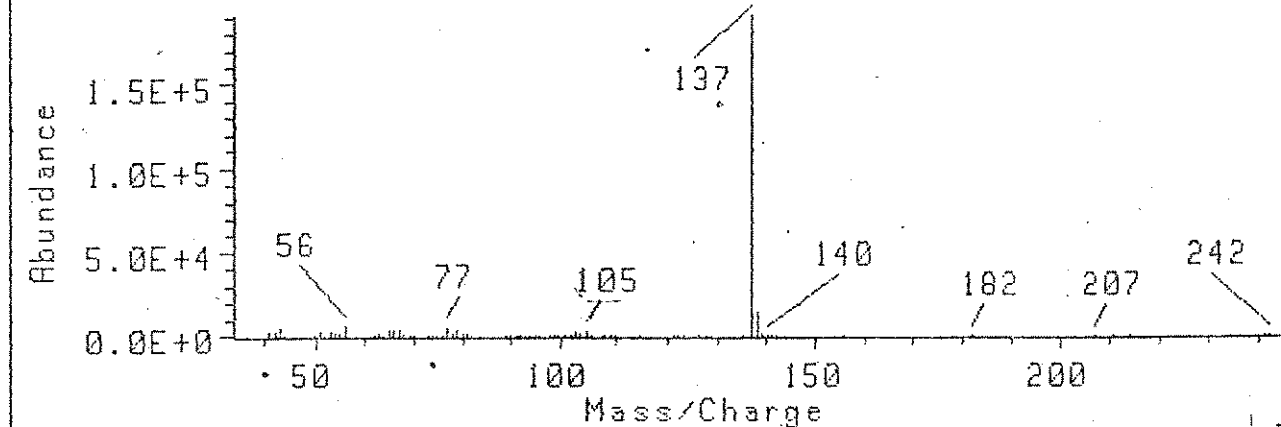
Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
9.370	PB	821437.78096	31806.180609	4.465	7.69	151b
11.839	BV	3006018.0578	120178.83806	16.338	28.15	148b
12.642	BB	262573.43718	8357.3620888	1.427	2.46	148'b
16.615	BV	3151311.5586	110367.18144	17.128	29.51	149b
17.245	PV	10678818.305	265478.20877	58.040	100.00	146b
17.444	VV	478771.34301	13668.769509	2.602	4.48	149'b

END OF REPORT for file: DATA:G.N-530.1- 12:44 pm 26 Aug 92



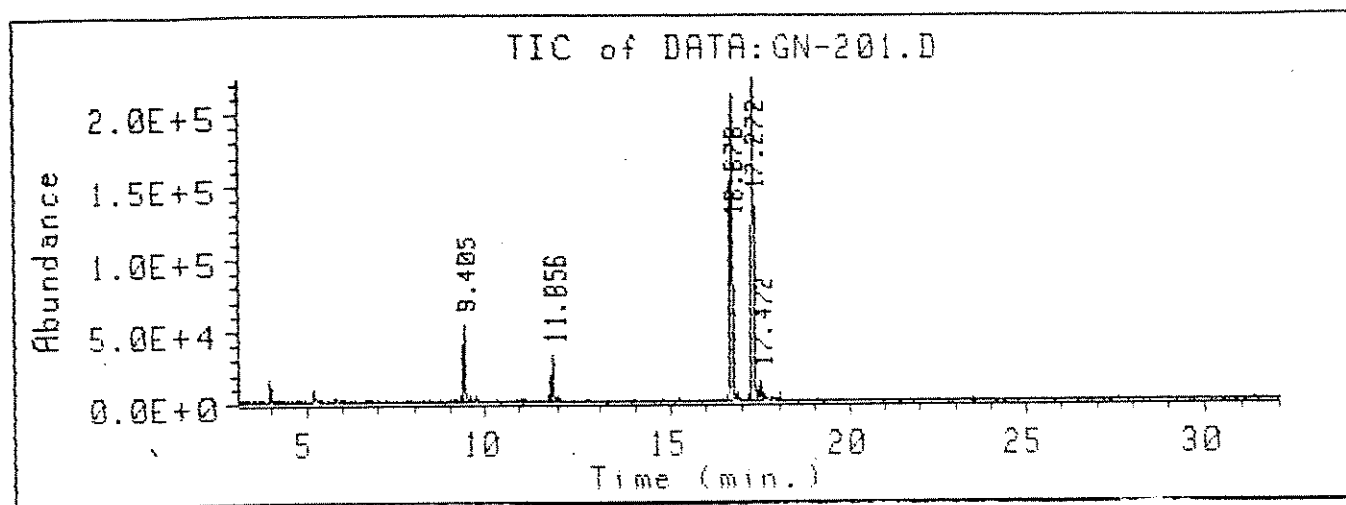
148b

(750) Scan 17.246 min. of DATA:G.N-530.D



146b

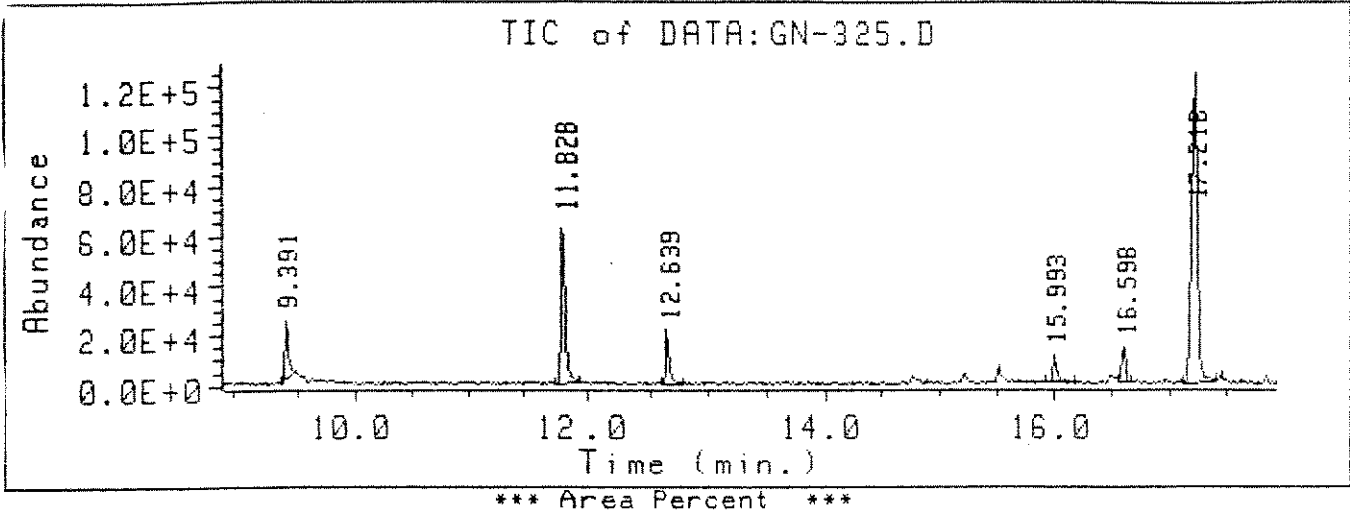
Cromatograma 8: Reação da cetoenaminona 135 com metilhidrazina usando tetrahydrofurano como solvente



Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
9.405	PV	1427904.6727	53962.350321	6.948	15.99	151b
11.856	PV	839092.89367	31862.324320	4.083	9.40	148b
16.678	PV	8874735.3498	204728.81209	43.182	99.40	149b
17.272	BV	8928710.5073	223629.07888	43.444	100.00	146b
17.472	VV	481655.52046	13716.386554	2.344	5.39	149'b

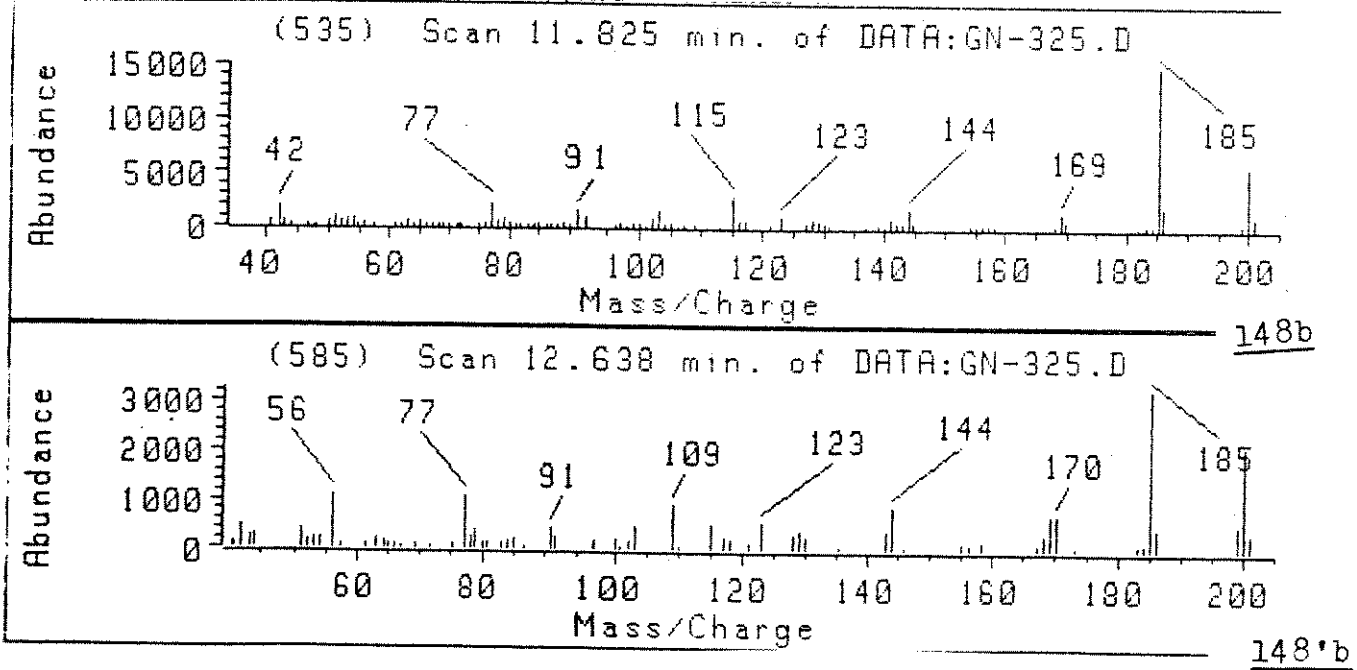
END OF REPORT for file: DATA:GN-201.I 12:05 pm 26 Aug 92

Cromatograma 9: Reação da cetoenaminona 135 com metilhidrazina usando metanol como solvente

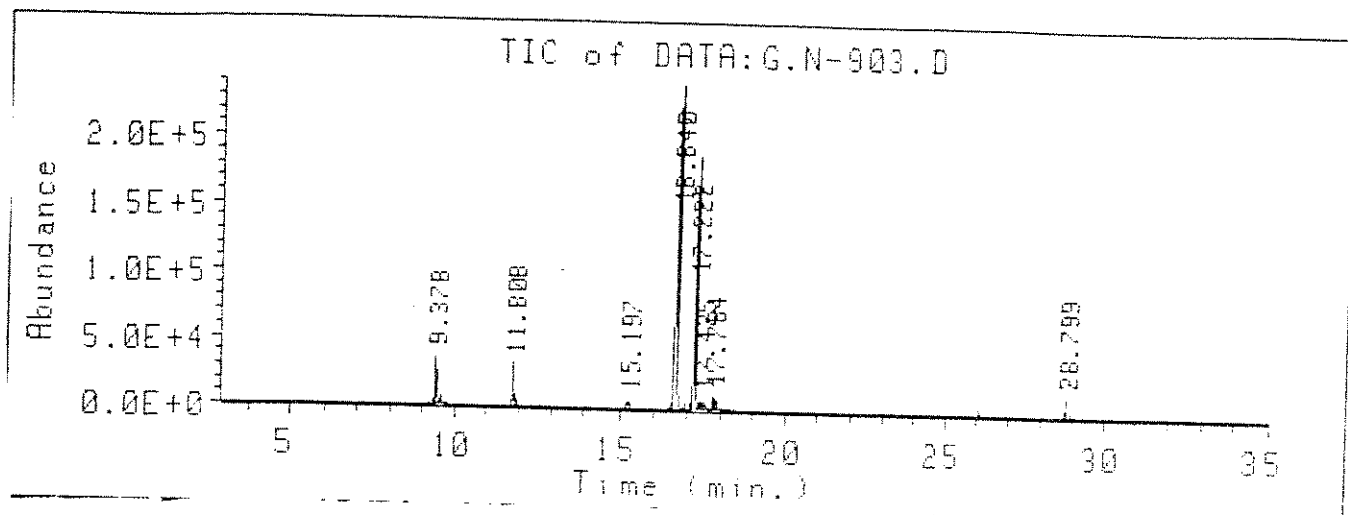


Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
9.391	BV	555690.49429	24236.269548	7.398	14.05	151b
11.828	PV	1739342.5181	64219.043245	23.155	43.99	148b
12.639	PV	529145.76823	21353.094497	7.044	13.38	148'b
15.993	VV	379519.78234	10794.176690	5.052	9.60	
16.598	VV	353612.93126	13461.487693	4.708	8.94	
17.218	PV	3954323.2825	118838.04744	52.643	100.00	146b

END OF REPORT for file: DATA:GN-325.I 2:51 pm 18 Jan 93

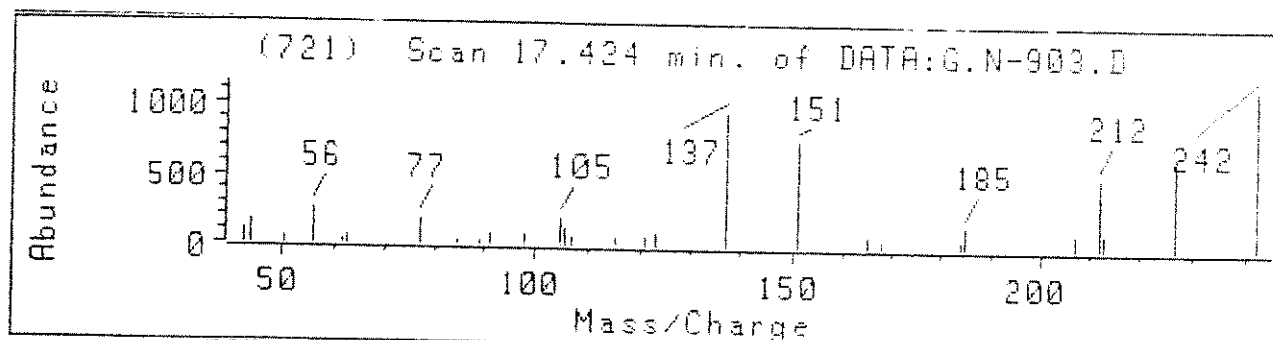


Cromatograma 10: Reação da cetoenaminona 135 com metilhidrazina usando dimetilformamida como solvente



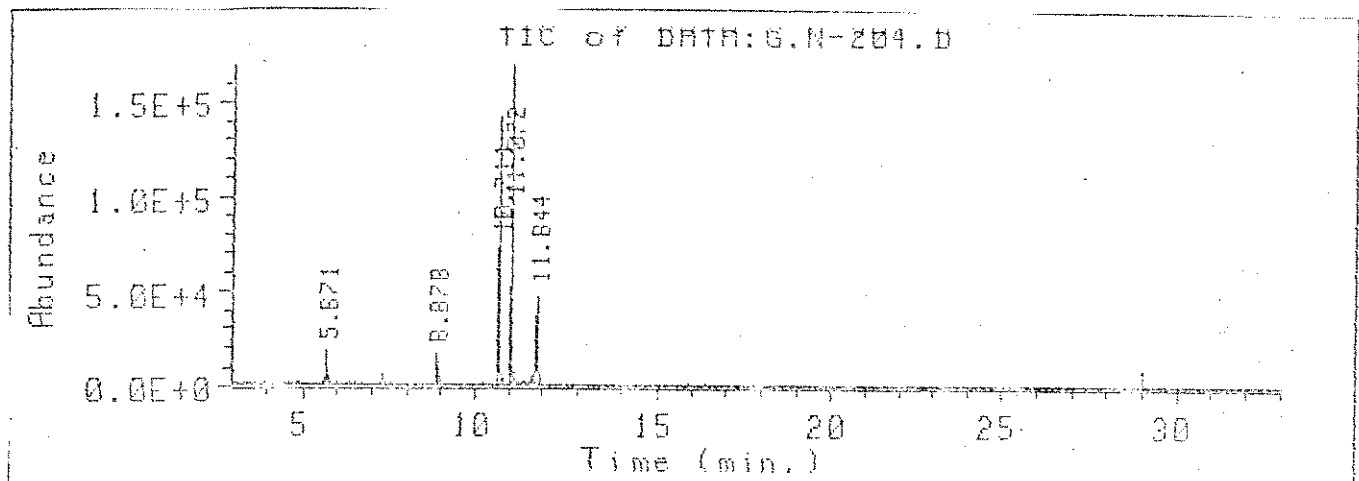
Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
9.378	PV	1188715.4553	35549.757192	5.729	10.39	151b
11.808	BV	776210.49831	29857.640902	3.741	6.78	148b
15.197	PV	195669.04289	5477.9508447	0.943	1.71	
16.640	BV	11445435.299	237614.40528	55.161	100.00	149b
17.222	PV	6465693.8733	184919.84044	31.161	56.49	146b
17.425	VV	190318.92537	5242.3132601	0.917	1.66	149'b
17.784	PV	279586.37548	9108.5058056	1.347	2.44	
28.799	BB	207532.44221	12648.675653	1.000	1.81	

END OF REPORT for file: DATA:G.N-903.I 4:02 pm 11 Mar 93



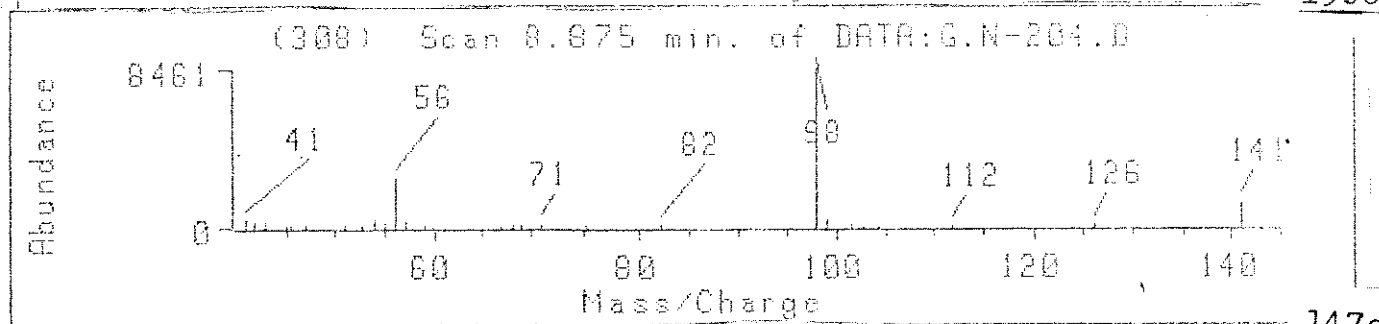
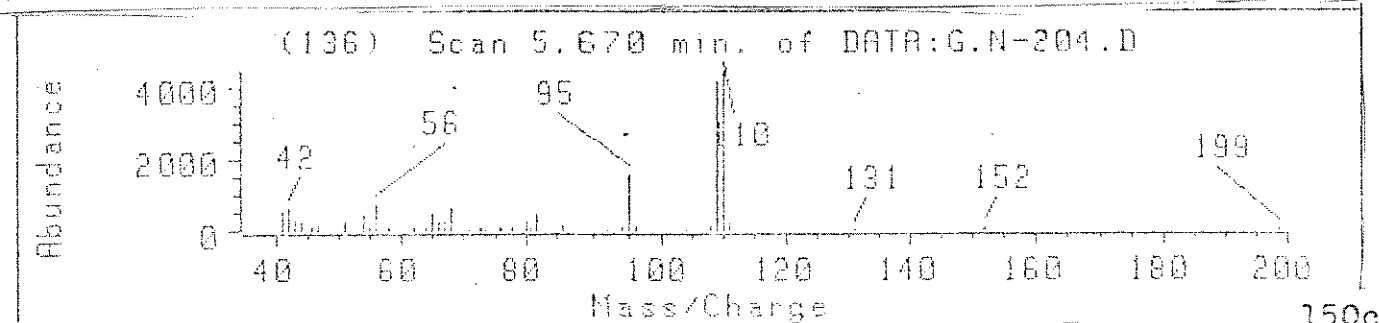
149'b

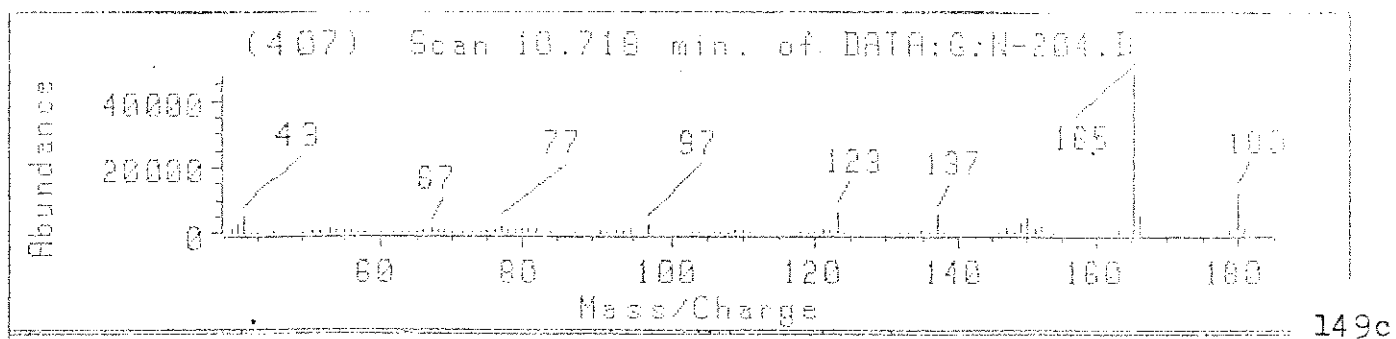
Cromatograma 11: Reação da cetoenaminona 136 com metilhidrazina usando benzeno como solvente



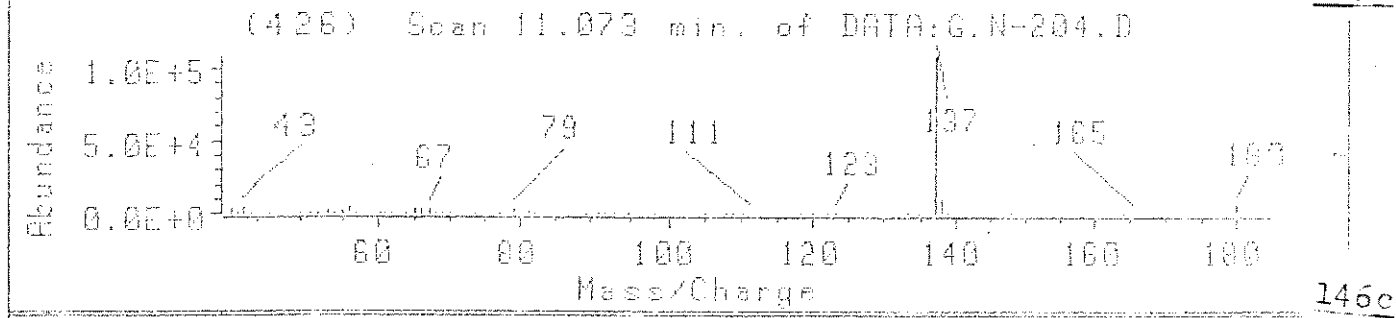
Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
5.671	BB	298303.99611	16114.829424	3.188	8.56	150c
8.878	BV	302989.71823	15584.225707	3.238	8.70	147c
10.711	BV	3459152.2395	137950.03609	36.966	99.31	149c
11.072	BV	3483328.7106	156749.44166	37.224	100.00	146c
11.844	BV	1813982.8171	46997.661037	19.385	52.08	136

END OF REPORT for file: DATA:G.N-204.I 11:18 am 26 Aug 92

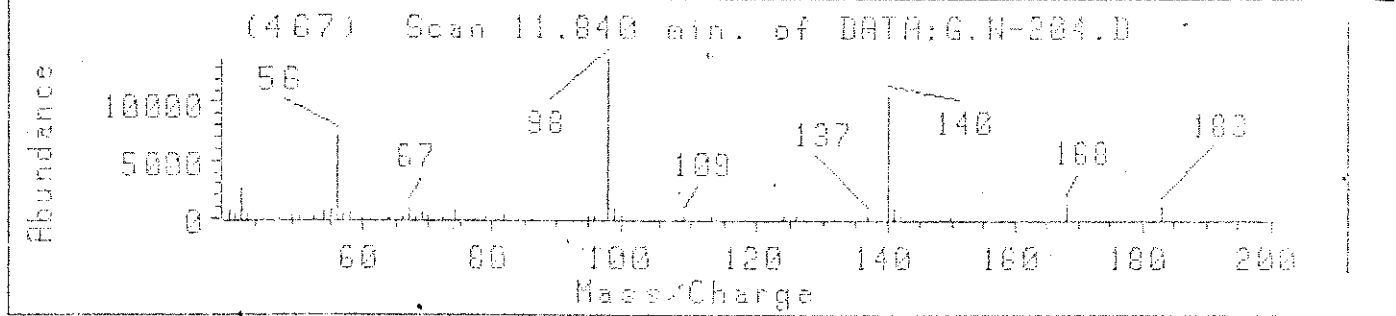




149c

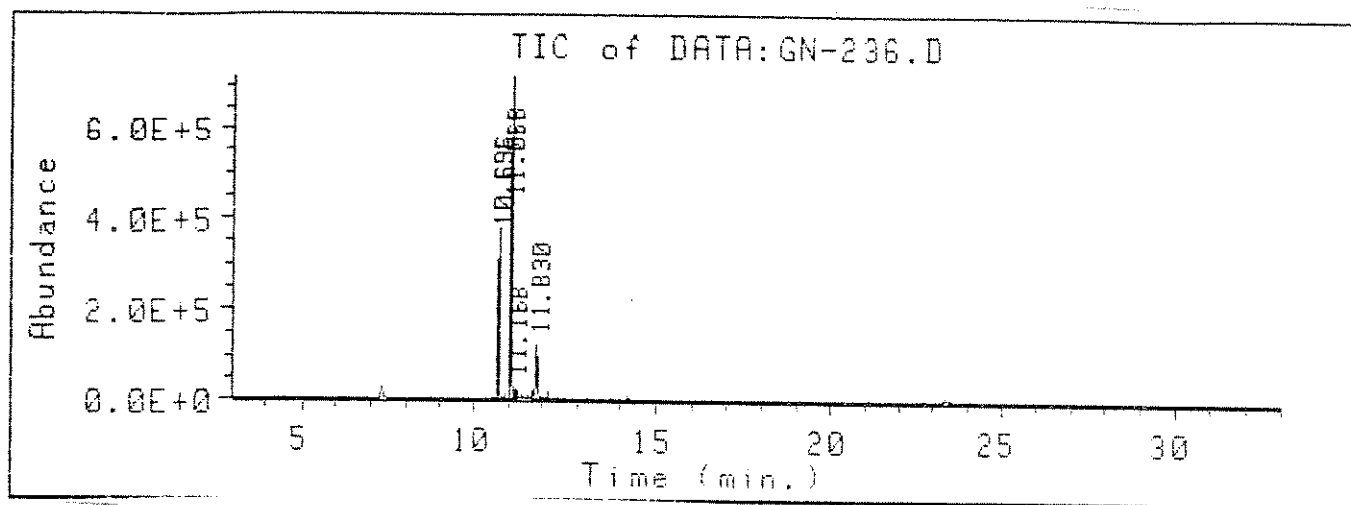


146c



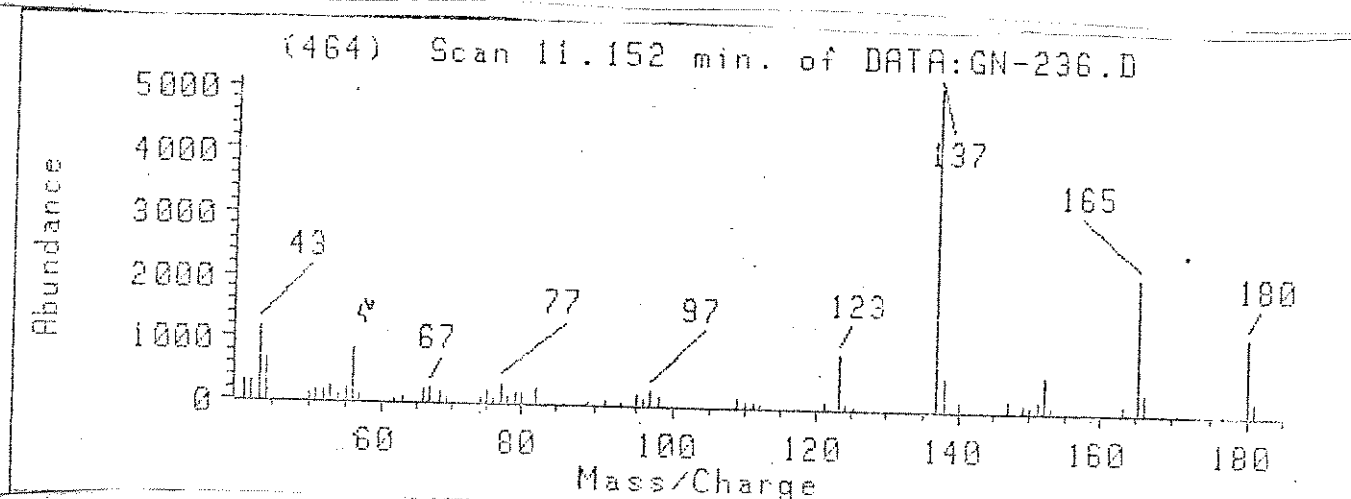
136

Cromatograma 12: Reação da ceteenaminona 136 com metilhidrazina usando diclorometano como solvente



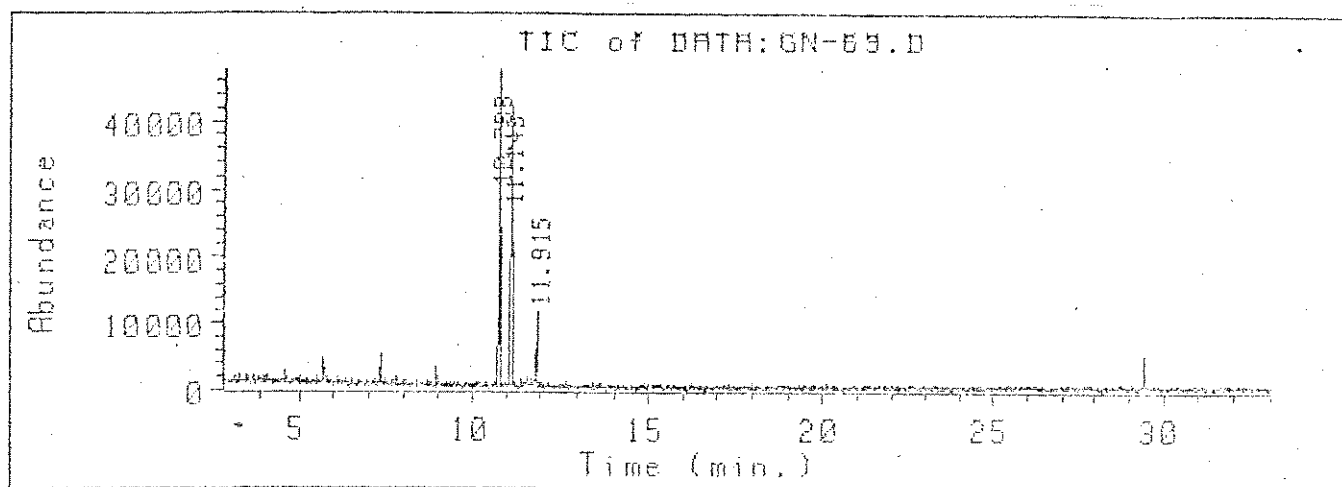
Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
10.696	BV	7609601.13E7	354445.72064	24.537	42.12	149c
11.068	BV	18067713.951	687940.61490	58.259	100.00	146c
11.168	VV	656580.88365	19822.254801	2.117	3.63	149'c
11.830	VV	4678616.4019	115527.50829	15.086	25.89	136

END OF REPORT for file: DATA:GN-236.I 2:04 pm 10 Feb 93



149'c

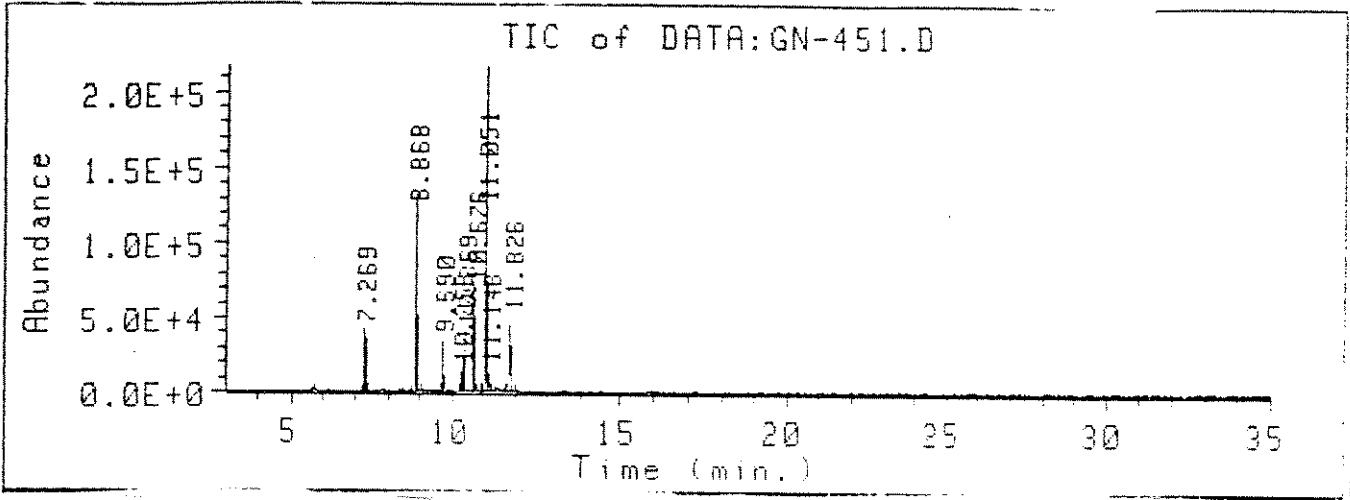
Cromatograma 13: Reação da cetoenaminona 136 com metilhidrazina usando tetrahidrofurano como solvente



Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
10.788	PV	1281603.2674	46501.590689	49.267	100.00	149c
11.149	VV	1009270.3228	43220.312635	38.798	78.75	146c
11.915	BB	310450.91585	10087.736554	11.934	24.22	136

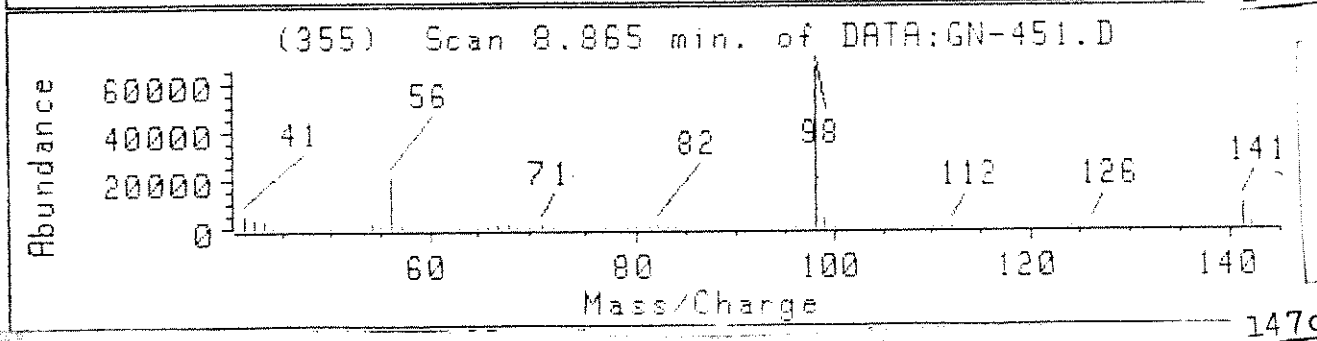
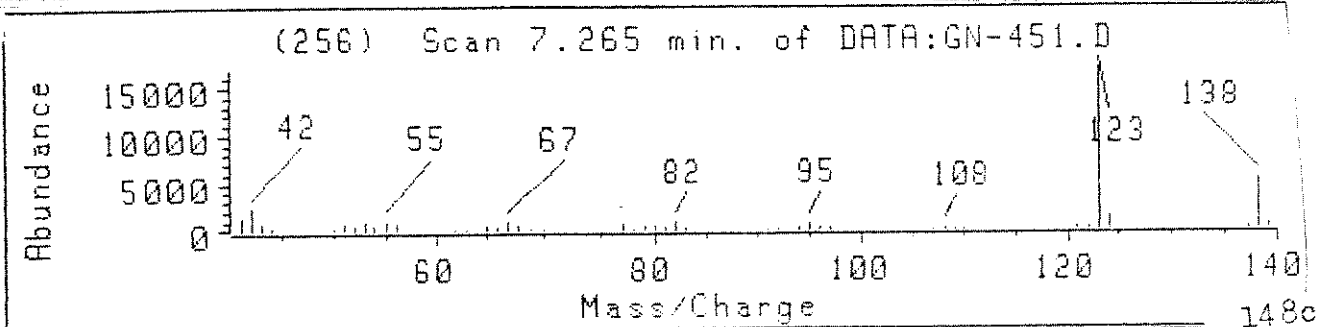
END OF REPORT for file: DATA:GN-69.I 11:14 am 16 Sep 92

Cromatograma 14: Reação da cetoenaminona 136 com metilhidrazina usando metanol como solvente

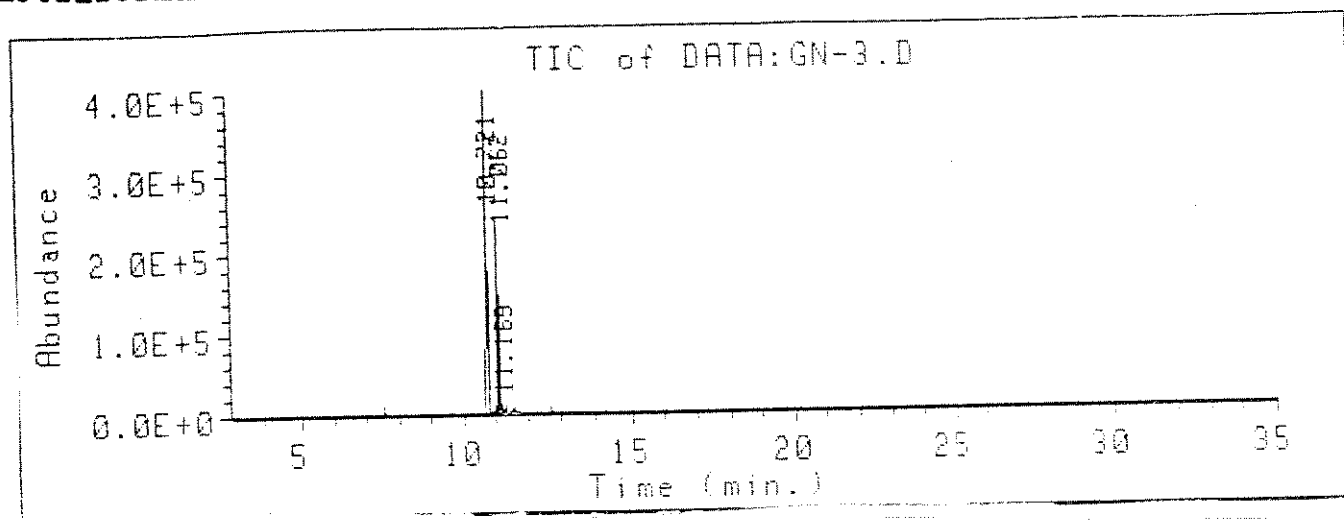


Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
7.269	BB	920680.25885	39070.269770	7.072	20.03	148c
8.868	BV	2612526.8643	119486.51443	20.069	56.85	147c
9.690	PB	742568.01531	31714.893539	5.704	16.16	
10.258	BV	267409.58142	11598.761257	2.054	5.82	
10.369	VB	693725.55735	36523.899308	5.329	15.10	
10.676	BV	1201092.3087	65555.018957	9.227	26.14	149c
11.051	BV	4595705.0045	201302.09053	35.303	100.00	146c
11.148	VB	247280.00309	10287.615601	1.900	5.38	149c
11.826	VB	1736811.6700	45253.813634	13.342	37.79	136

END OF REPORT for file: DATA:GN-451.I 3:29 pm 2 Dec 92

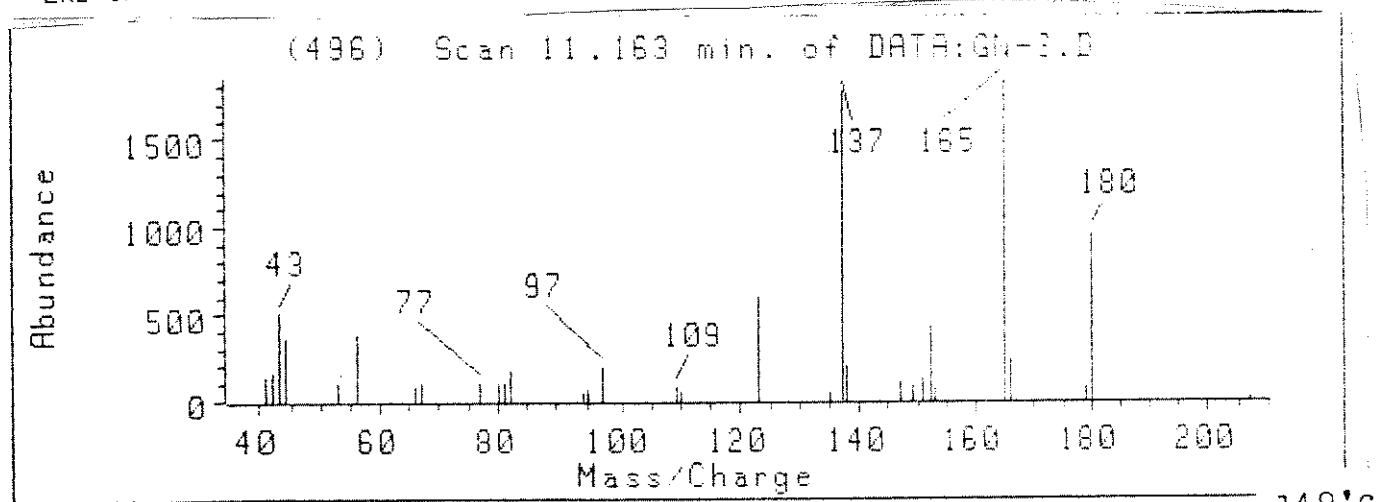


Chromatograma 15: Reação da cetoenaminona 136 com metilhidrazina usando dimetilformamida como solvente

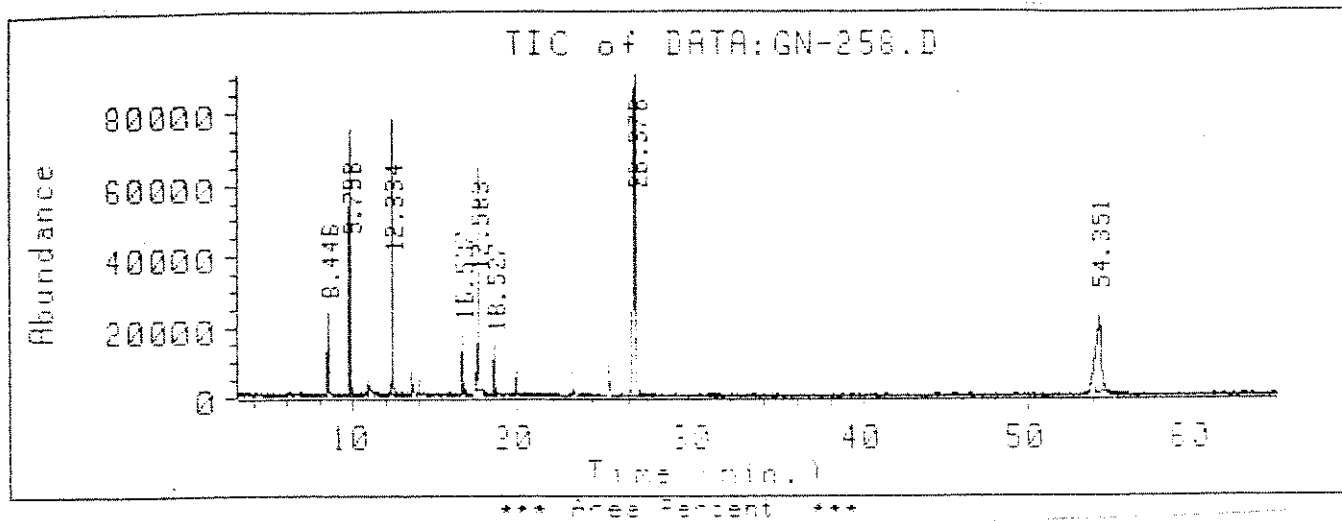


Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
10.721	BB	12825428.228	398506.06781	73.350	100.00	149c
11.062	BU	4271075.6887	220119.03041	24.627	33.30	146c
11.169	UU	248841.27379	8260.4328883	1.423	1.92	149'c

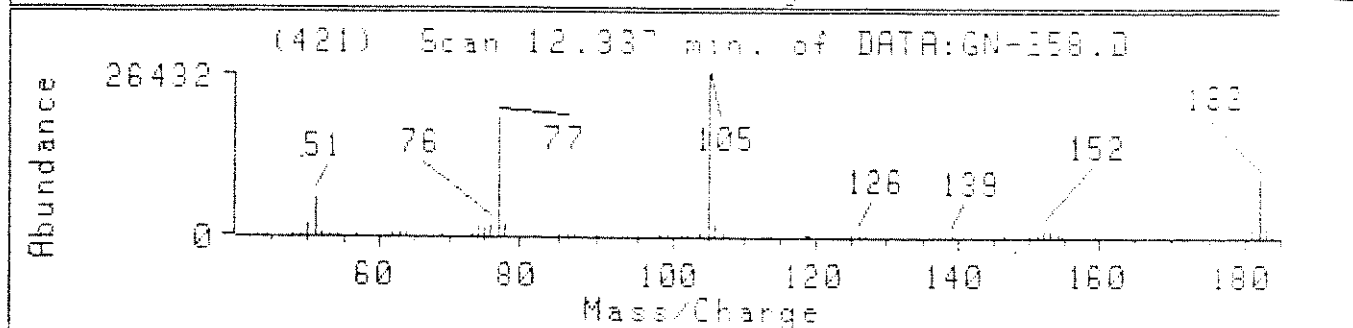
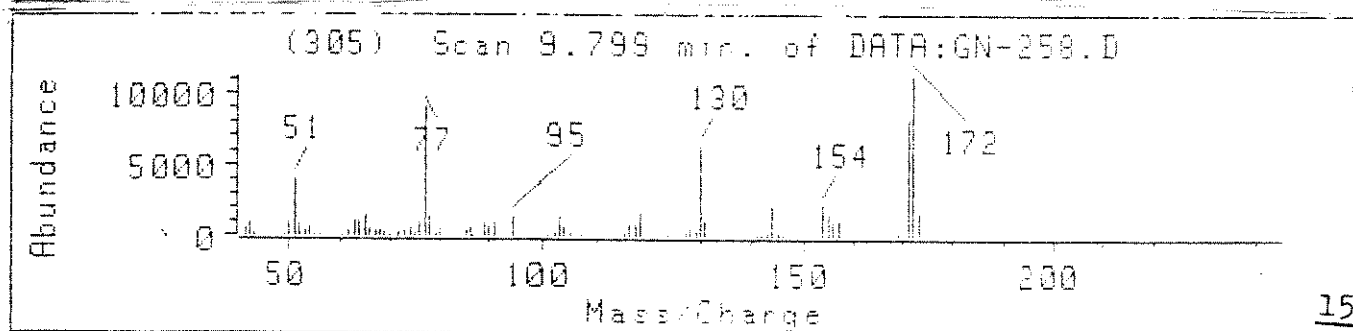
END OF REPORT for file: DATA:GN-3.I 3:58 pm 18 Mar 93



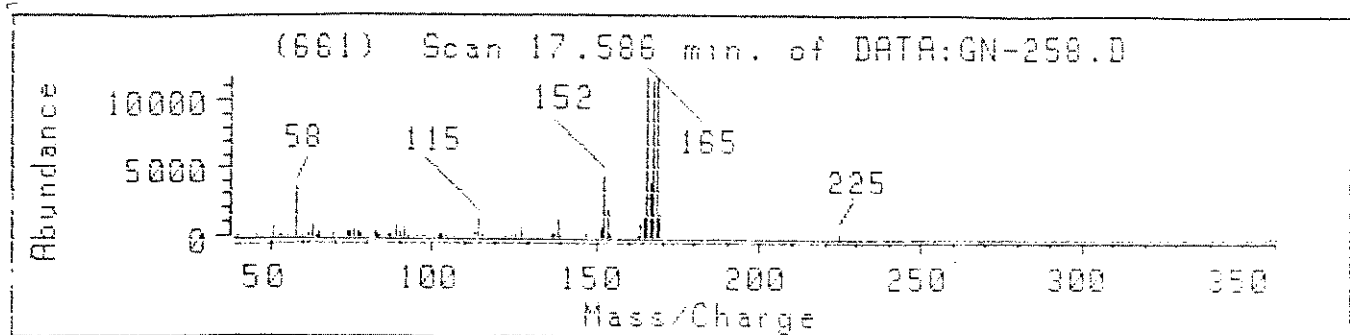
Cromatograma 16: Reação da cetoenaminona 134 com fenilhidrazina usando benzene como solvente



Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
8.446	BV	632756.78228	23649.621966	3.096	7.84	150d
9.798	BB	2063655.6419	72532.644748	10.098	25.57	CO(Ph) ₂
12.334	VV	2173858.3736	70820.769886	10.638	26.94	
16.537	BB	500553.00293	17455.940899	2.448	6.20	
17.583	VV	2257178.3145	65341.721280	11.045	27.97	151d
18.527	PV	418316.58763	14693.805824	2.047	5.18	
26.378	BV	8070727.3241	90117.522792	39.494	100.00	148d
54.351	VB	4318451.2017	20851.306904	21.132	53.51	146d

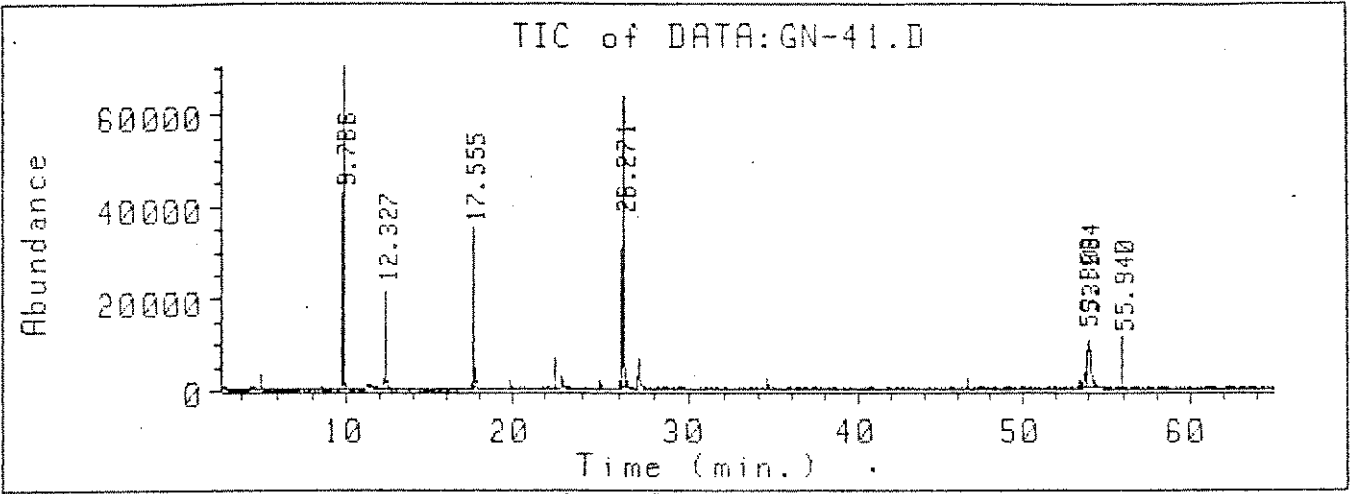


CO(P



151d

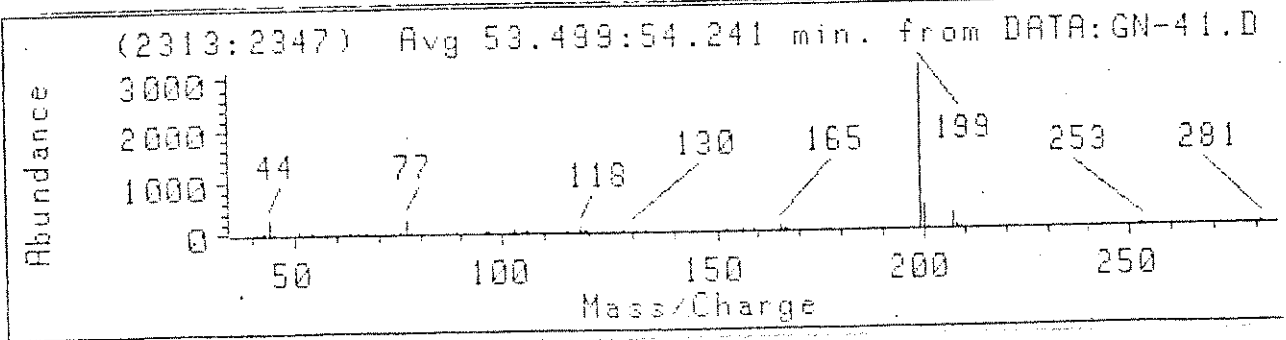
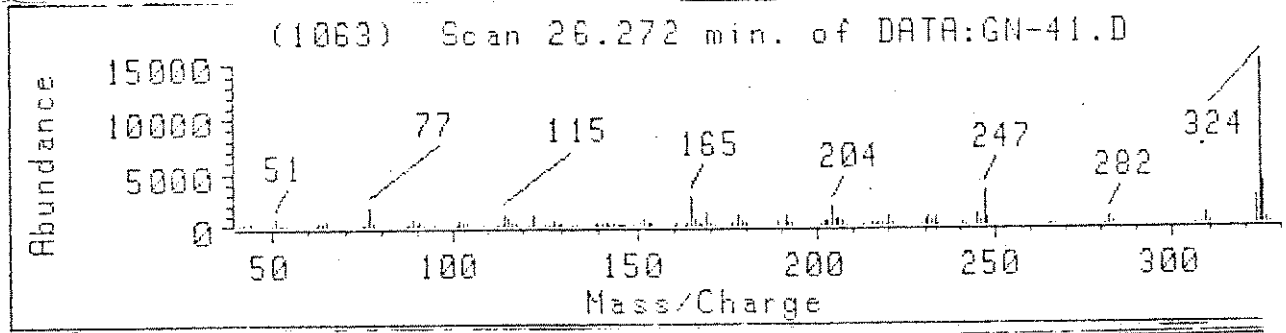
Cromatograma 17: Reação da cetoenaminona 134 com fenilhidrazina usando diclorometano como solvente



*** Area Percent ***

Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
9.786	BB	1709126.5151	65176.378761	18.122	46.62	150a
12.327	VB	663301.13930	20548.617922	7.033	18.09	CO(Ph) ₂
17.555	BB	1340495.2163	33767.966308	14.213	36.56	151a
26.271	BB	3666262.4939	62647.311283	38.874	100.00	148a
53.808	BV	512085.80857	7286.3453827	5.430	13.97	146a
53.934	VV	1383598.5361	10133.316750	14.670	37.74	146a
55.940	BB	156354.79737	9948.0685234	1.658	4.26	146a

END OF REPORT for file: DATA:GN-41.I 1:45 pm 2 Apr 93

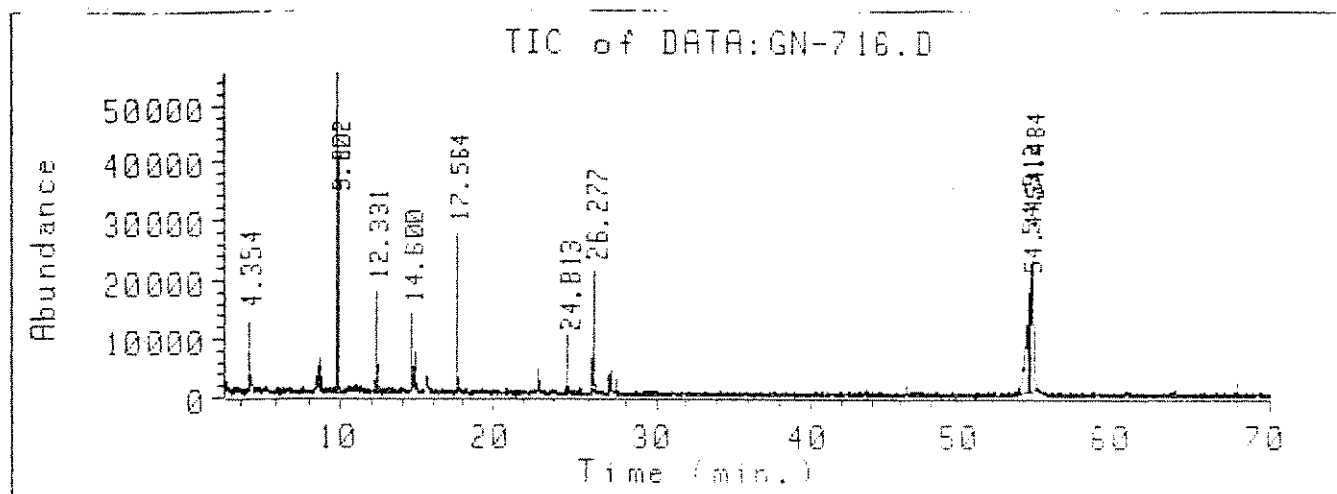


148a

146a

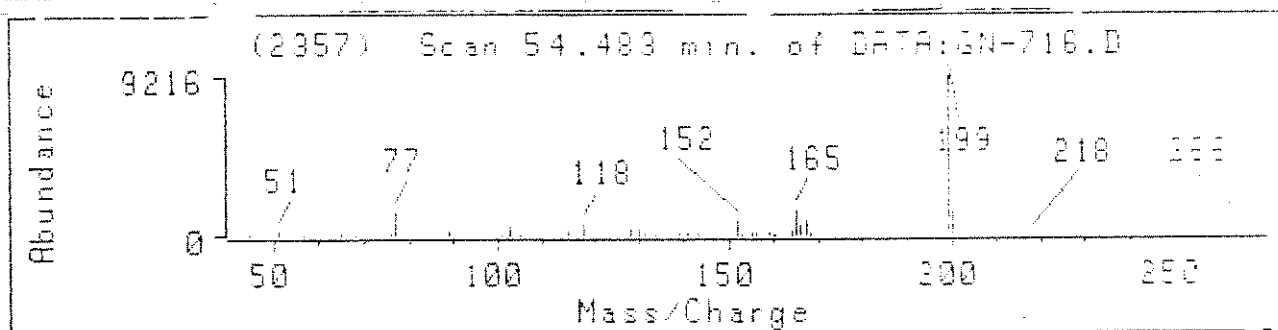
286

Cromatograma 18: Reação da cetoenaminona 134 com fenilhidrazina usando tetrahidrefurano como solvente



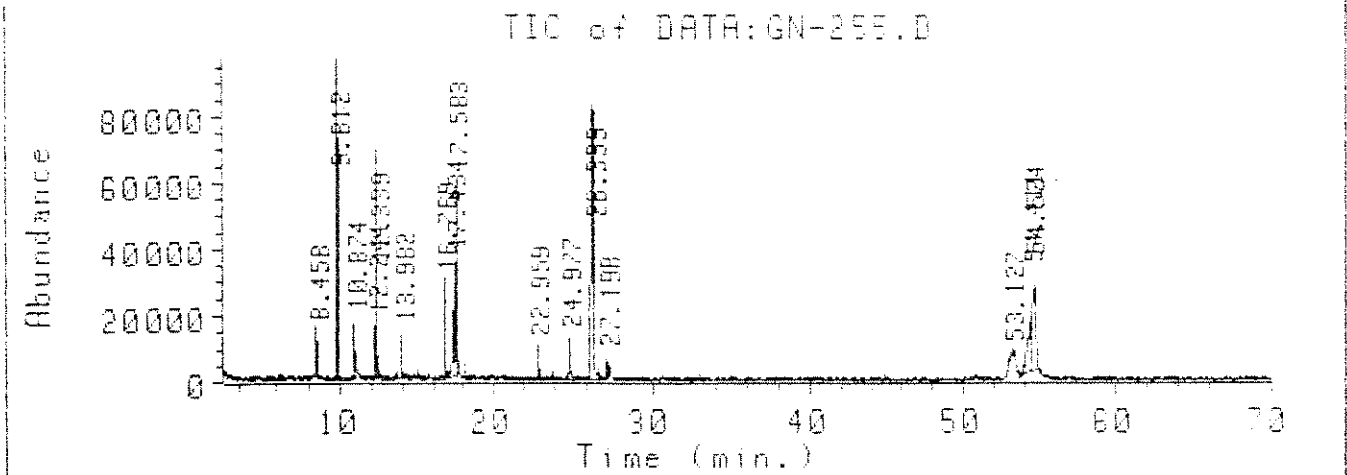
Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
4.354	BB	346328.25178	11746.198037	3.130	12.84	137
9.802	PV	1520870.7037	50294.772897	13.744	55.41	150d
12.331	VV	576049.57489	16536.179392	5.206	21.36	CO(Ph)
14.600	BV	493178.70463	12319.536032	4.457	18.29	
17.564	BV	800779.73130	26835.557448	7.237	29.70	151d
24.813	VH	152881.53004	8711.3580980	1.382	5.67	
26.277	BV	976097.62913	20049.562065	8.821	36.20	148d
54.312	BV	2696266.7893	16807.888454	24.367	100.00	146d
54.442	VV	1429802.7435	20906.153953	12.921	53.03	146d
54.484	VB	2073093.8360	20358.274705	18.735	76.89	146d

END OF REPORT for file: DATA:GN-716.I 8:40 am 5 Mar 93

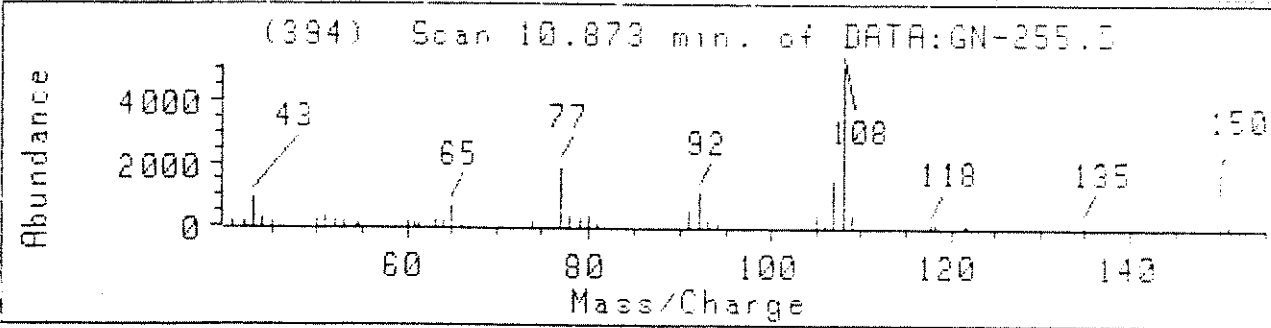


146d

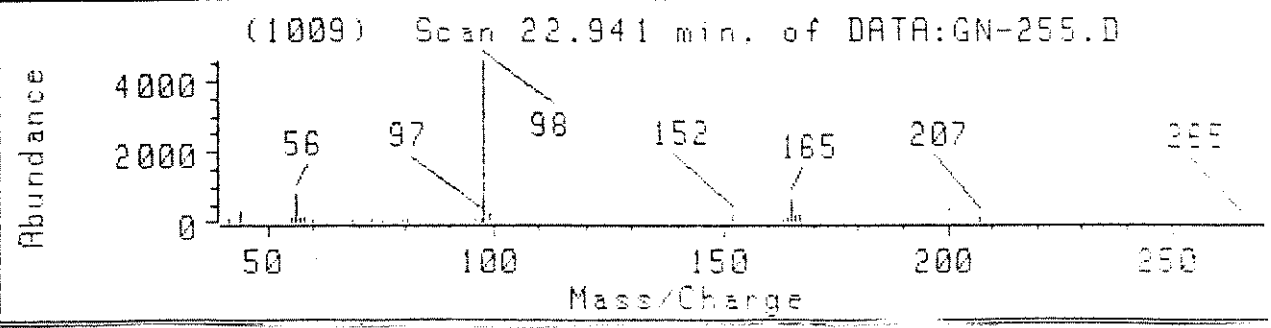
romatograma 19: Reação da ceteenaminona 134 com fenilhidrazina usando etanol como solvente



Ret Time	Type	Area	Height	Area %	Ratio %	
8.458	BV	328738.72222	13304.173407	1.159	4.43	
9.812	PV	2670055.2755	92951.219999	9.466	35.90	150d
10.874	PV	579744.82242	16281.393200	2.042	7.74	155
12.244	PV	399011.27983	15106.832722	1.411	5.35	CO(Ph) ₂
12.339	VV	2139337.1236	68026.593952	7.586	28.76	
13.982	BB	347121.99954	13241.537653	1.231	4.67	
16.769	VV	739351.20996	28759.207907	3.623	9.95	
17.434	PV	2392913.5321	33078.053373	8.485	32.17	151d
17.583	VV	2204056.0302	56501.498473	7.615	29.63	
22.959	BV	379401.81247	9293.4344229	1.342	5.09	147d
24.977	VH	673204.05512	11992.243714	2.405	9.12	
26.399	VV	7439052.3508	82032.196163	26.375	100.00	148d
27.198	PV	307469.19439	5461.9051482	1.090	4.13	
53.127	PV	76143.421754	1101.4858027	0.270	1.02	146d
54.411	VV	2953302.4726	18960.709681	10.472	39.71	146d
54.524	VV	4573121.7413	22677.271449	16.216	61.48	146d

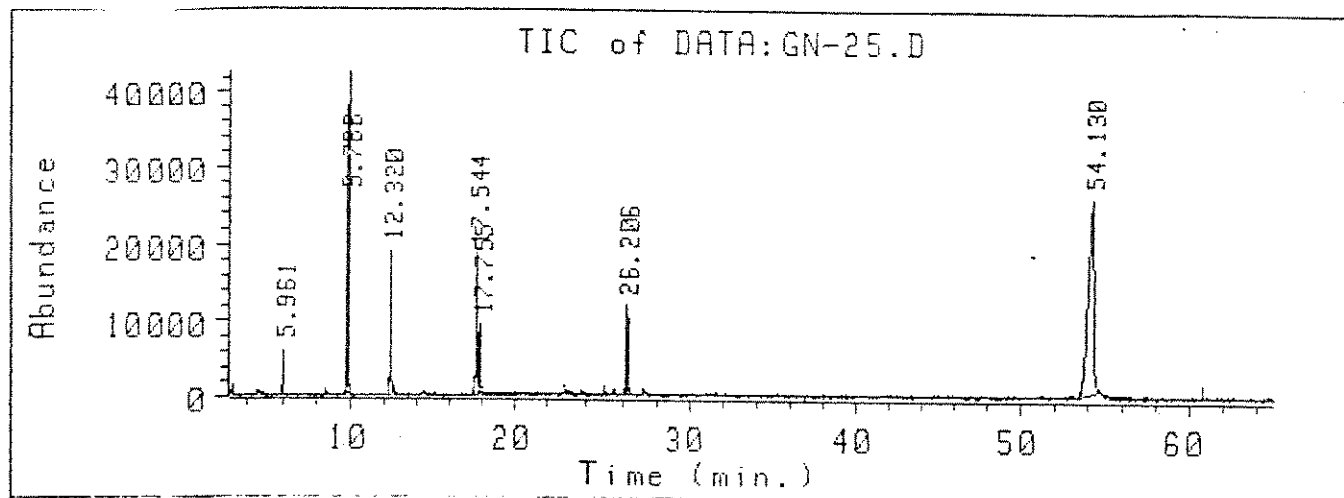


155



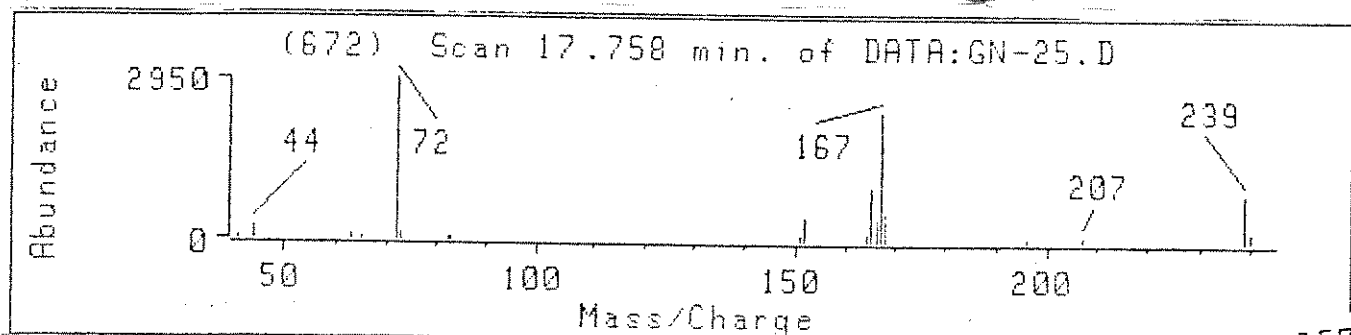
147d

Chromatograma 20: Reação da cetoenaminona 134 com fenilhidrazina usando dimetilfermanida como solvente



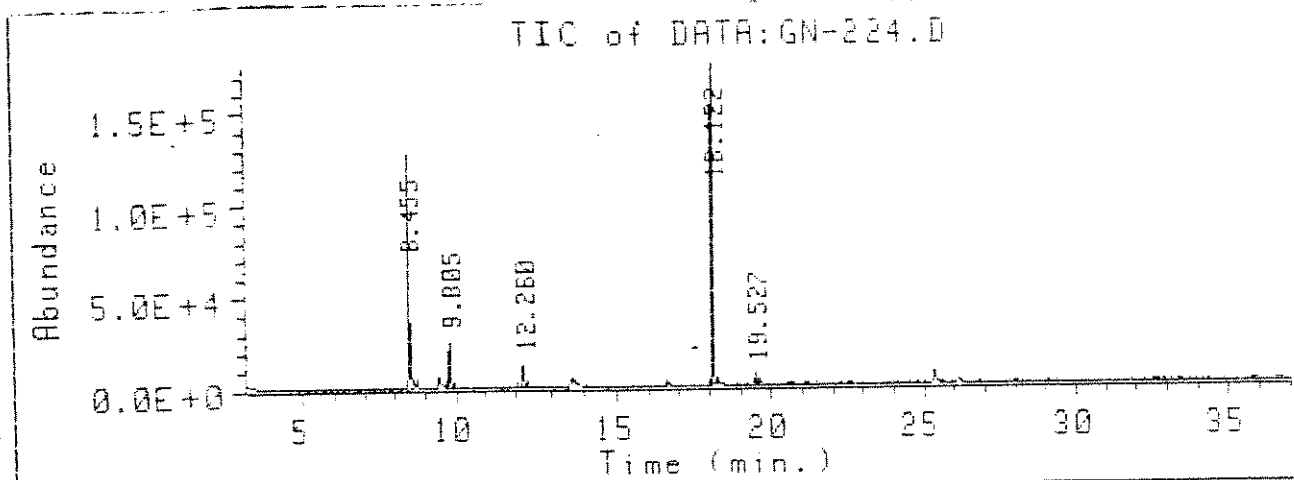
Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
5.961	BV	79163.818390	5815.4688766	0.800	1.30	150d
9.786	BV	1311336.9052	39429.411961	13.260	21.57	CO(Ph) ₂
12.320	BV	740832.66184	18426.237567	7.491	12.19	151d
17.544	BV	756656.86501	17608.894560	7.651	12.45	157
17.755	VB	322349.34068	8482.4129093	3.259	5.30	148d
26.206	PV	599898.27101	11470.503114	6.066	9.87	146d
54.130	PV	6079360.3696	25319.195602	61.472	100.00	

END OF REPORT for file: DATA:GN-25.I 2:10 pm 2 Apr 93



157

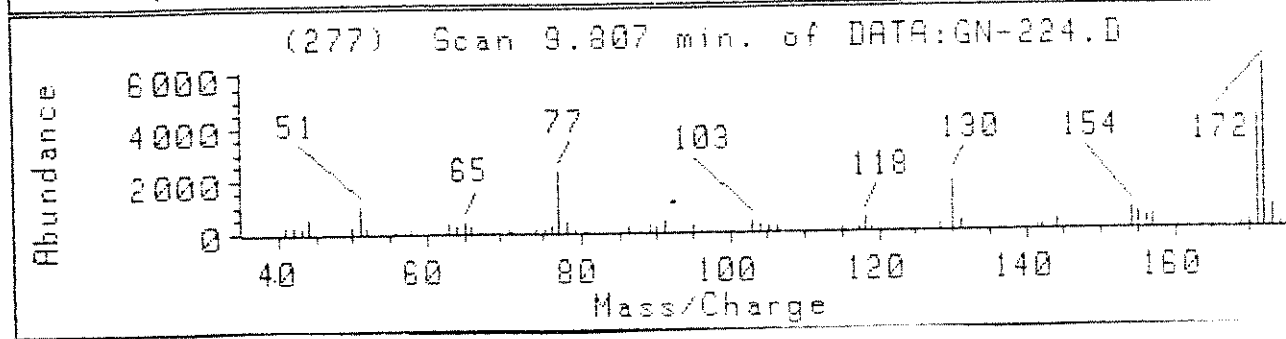
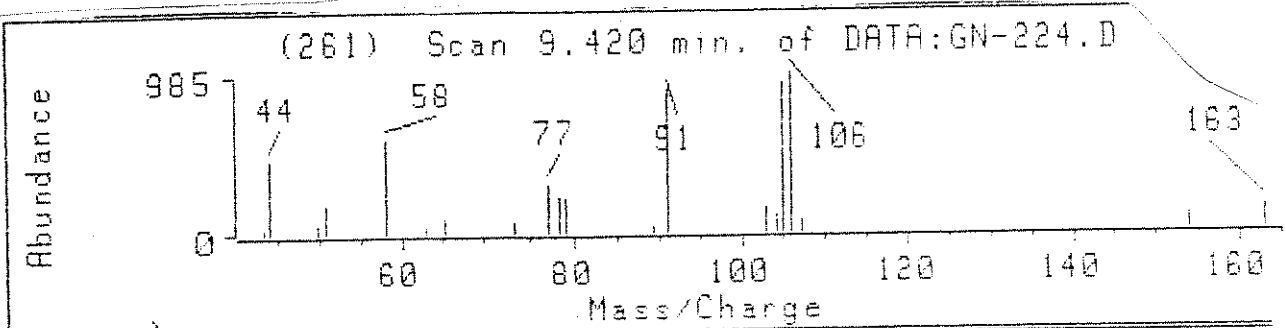
Cromatograma 21: Reação da cetoenaminona 135 com fenilhidrazina usando benzene como solvente

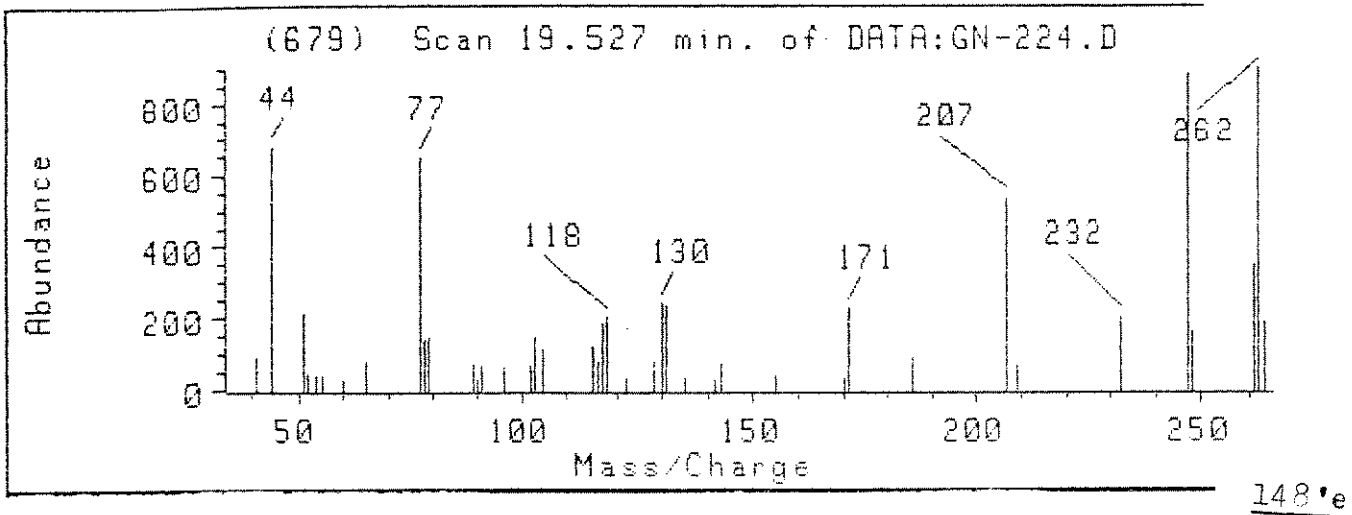
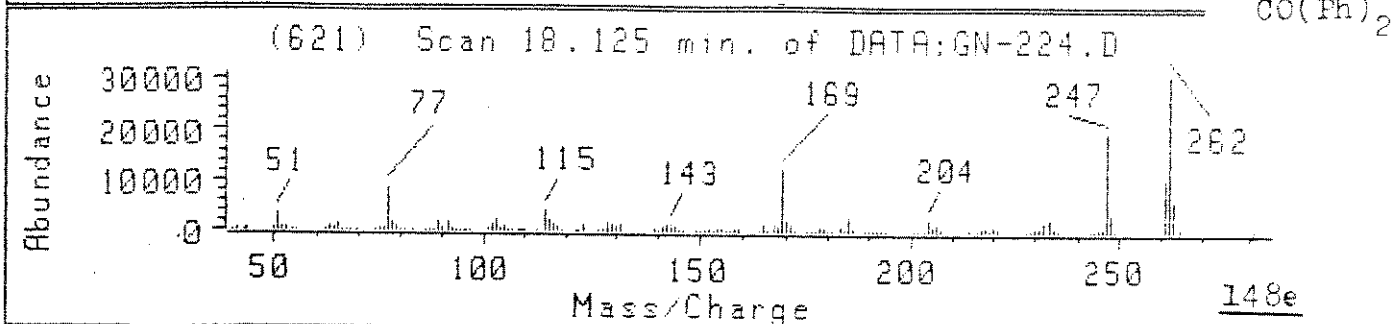
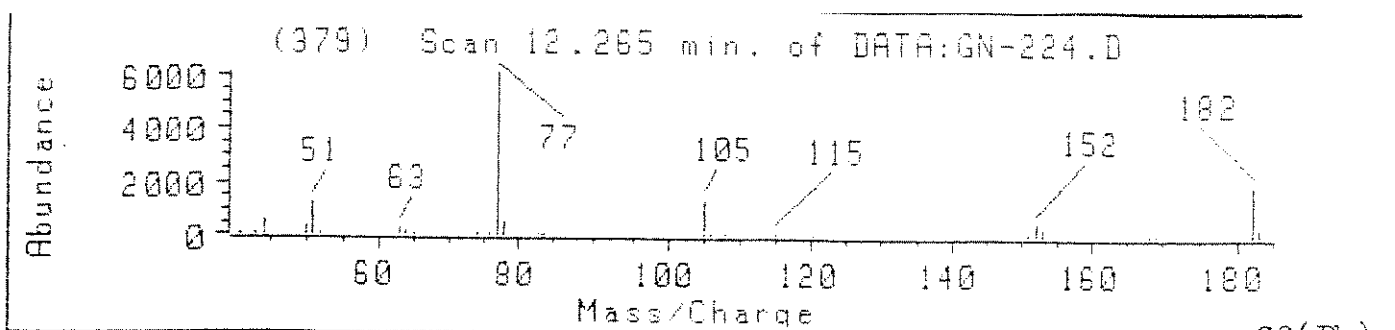


*** Area Percent ***

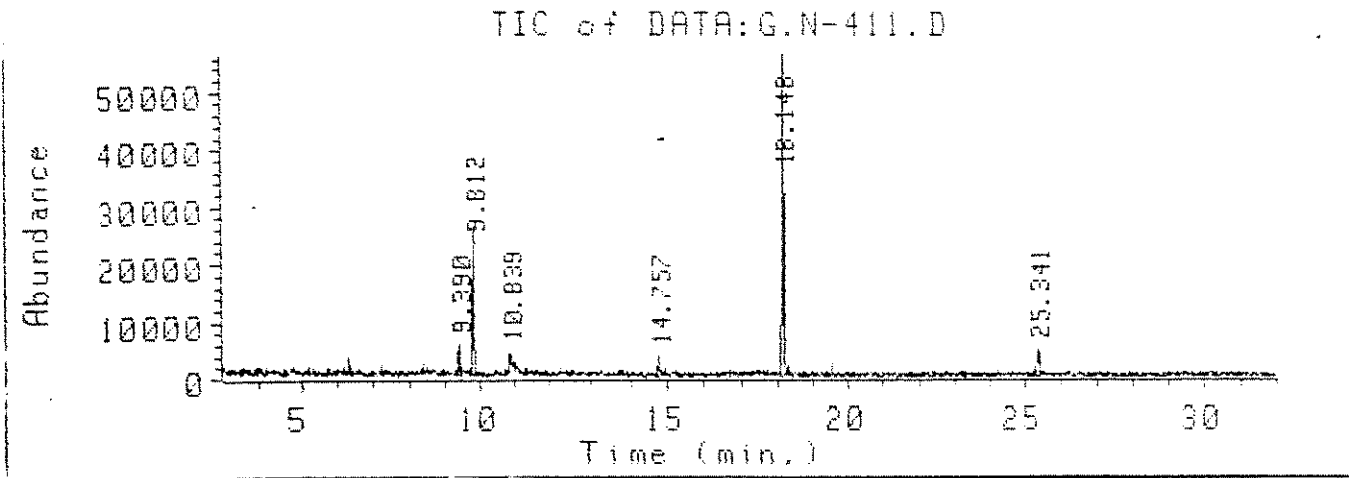
Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
8.455	BV	3464535.7493	126033.29802	33.652	65.53	150e
9.805	VB	823422.04345	25487.029609	7.998	15.57	CO(Ph)
12.260	BB	514572.14012	12884.121716	4.998	9.73	148e
18.122	BV	5285951.4169	173174.74130	51.354	100.00	148'e
19.527	BV	205720.14591	6488.8114276	1.998	3.89	

END OF REPORT for file: DATA:GN-224.I 3:10 pm 10 Feb 93





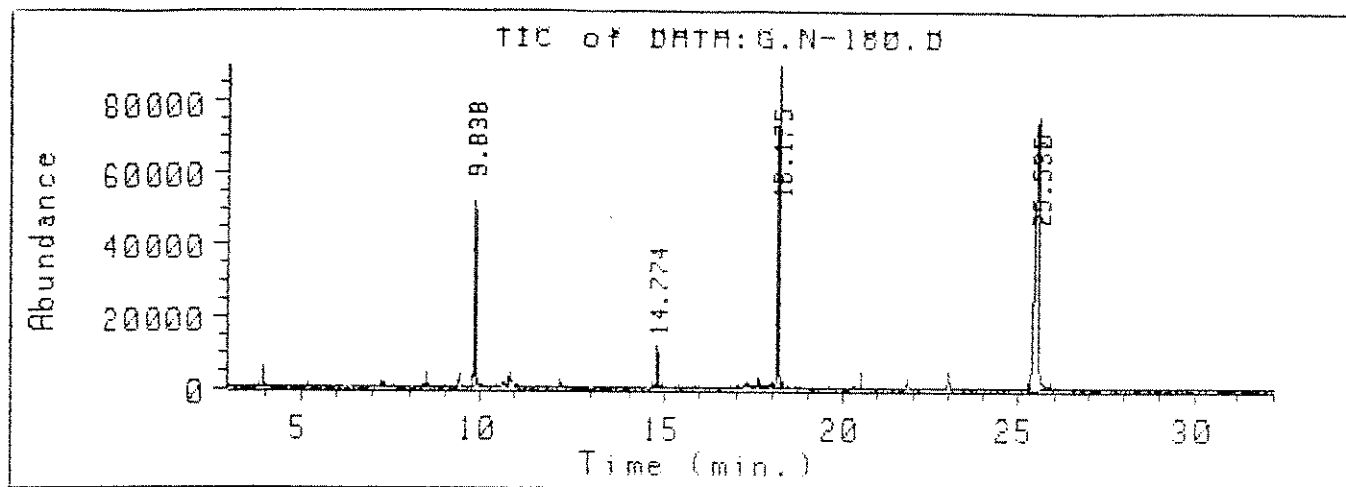
Cromatograma 22: Reação da ceteenaminona 135 com fenilhidrazina usando diclorometano como solvente



Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
9.390	VV	175987.21871	4950.8017611	5.773	9.48	151e
9.812	VV	583072.28826	22697.315746	19.127	31.39	150e
10.839	BV	52482.467609	2391.3382770	1.722	2.83	
14.757	BV	136249.76507	3384.2569592	4.469	7.34	147e
18.118	PV	1857363.9355	57392.064978	60.928	100.00	148e
25.341	PV	243294.11950	4602.1176568	7.981	13.10	146e

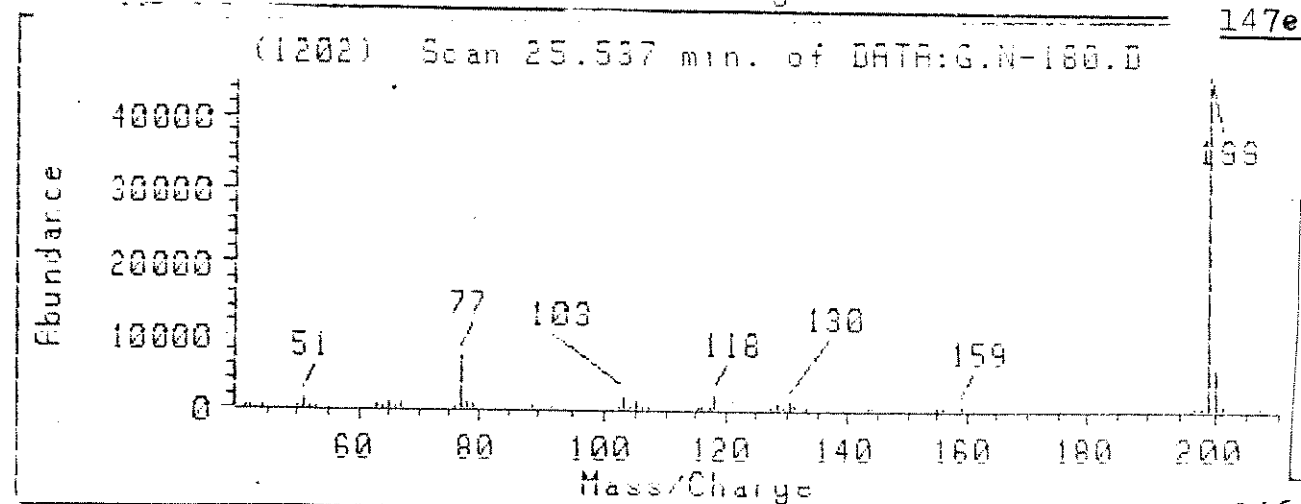
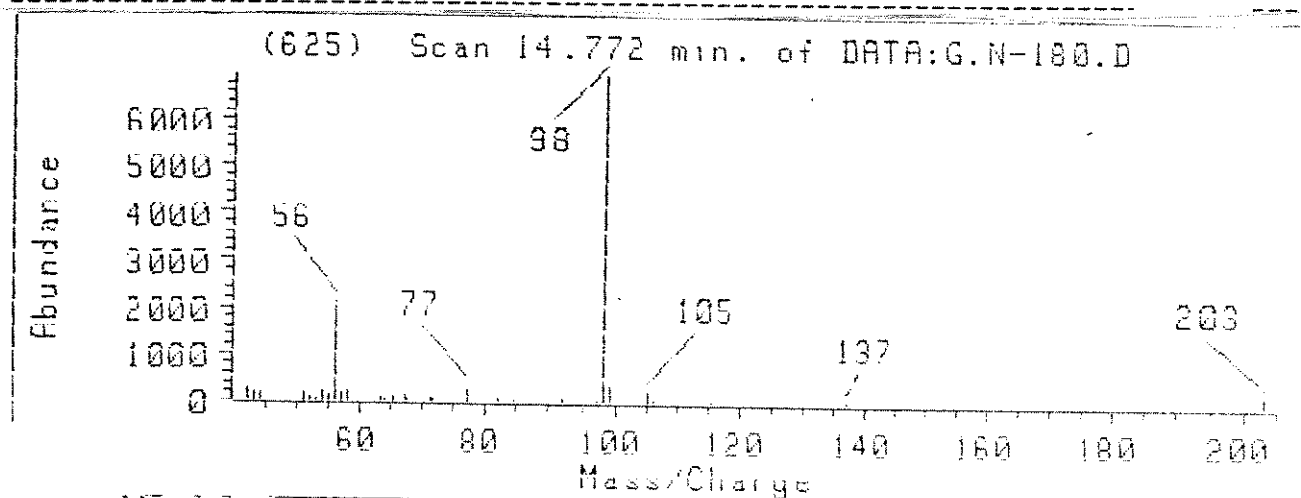
END OF REPORT for file: DATA:G.N-411.I 11:04 am 31 Aug 92

Cromatograma 23: Reação da cetoenaminona 135 com fenilhidrazina usando tetrahidrefurano como solvente



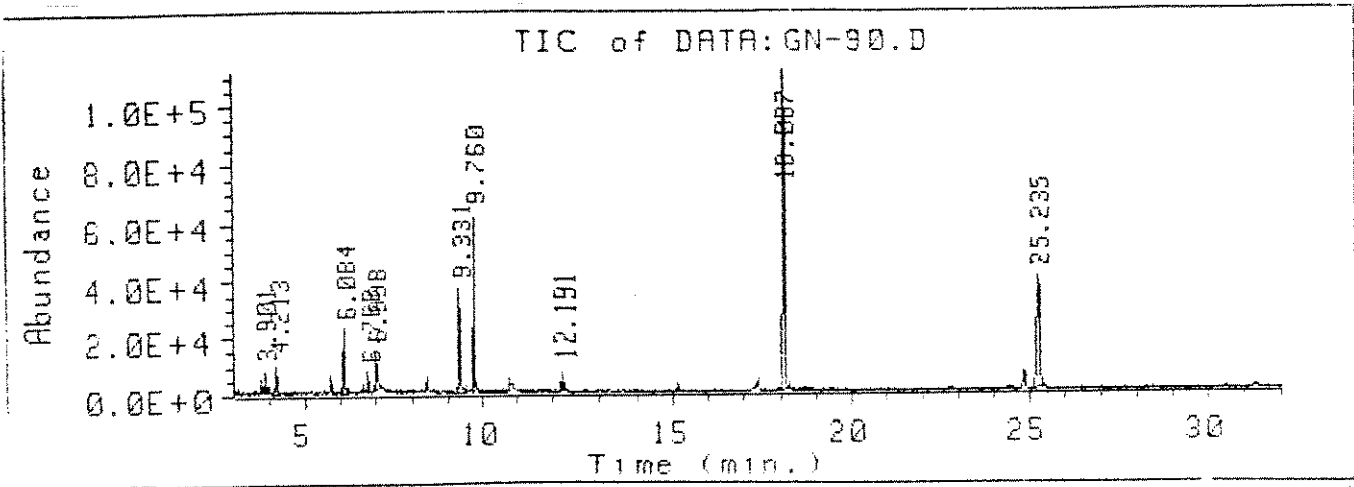
*** Area Percent ***

Ret Time	Type	Area	Height	Area %	Ratio %	
9.838	VB	1400066.3462	53992.539664	13.925	24.30	150e
14.774	BB	369556.61866	11256.117004	3.676	6.41	147e
18.175	PB	2522268.2500	83699.704993	25.086	43.77	148e
25.530	BV	5762422.1327	76418.648089	57.313	100.00	146e



146e

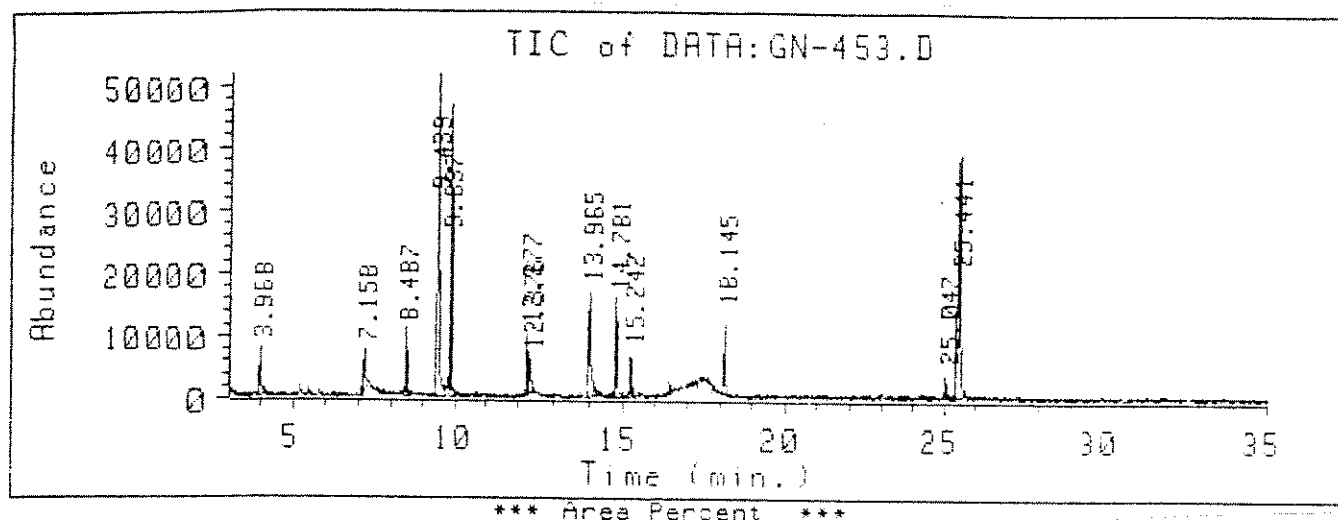
Cromatograma 24: Reação da acetoenaminona 135 com fenilhidrazina usando metanol como solvente



Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
3.901	VV	189842.36825	7002.7148649	1.788	4.58	
4.213	VV	286322.59392	10048.218128	2.697	6.91	
6.084	BV	504363.18607	22146.936664	4.752	12.17	
6.768	BH	161849.02276	6666.5248493	1.525	3.91	
6.998	PV	438590.34031	12598.853037	4.132	10.58	
9.331	VH	1107451.2854	35938.209626	10.433	26.72	151e
9.760	PV	1412667.7950	61114.058166	13.309	34.09	150e
12.191	BV	167675.35070	6908.4583536	1.580	4.05	
18.087	PV	4143931.1830	111630.54542	39.040	100.00	148e
25.235	BV	2201957.9481	38717.215746	20.745	53.14	146e

END OF REPORT for file: DATA:GN-90.I 10:04 am 14 Sep 92

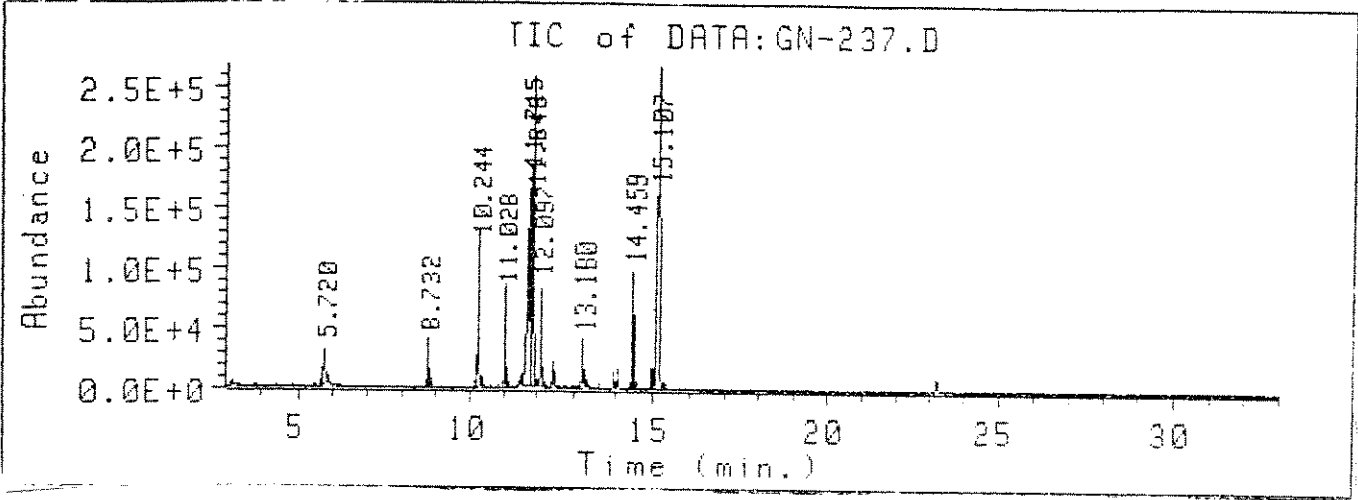
Cromatograma 25: Reação da cetoenaminona 135 com fenilhidrazina usando dimetilformamida como solvente



Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
3.968	VV	212823.77293	7332.2306213	2.597	9.30	
7.158	BV	254709.43724	6510.3589899	3.106	11.13	
8.487	PV	251686.91056	10144.586657	3.071	11.00	
9.439	PV	1732762.1340	47979.325937	21.146	75.74	151e
9.837	VV	1120927.4656	41898.374124	13.679	48.99	150e
12.277	BV	238622.24800	9853.3166599	2.912	10.43	
12.376	PV	180506.37916	5280.9506516	2.203	7.89	
13.965	PV	726278.28949	16565.244050	8.888	31.83	147e
14.781	BV	501901.15045	15562.535332	6.125	21.94	
15.242	PV	222704.85140	6459.0564533	2.718	9.73	
18.145	VV	333442.52563	12159.560990	4.069	14.57	148e
25.047	BV	128016.59405	3409.3393128	1.562	5.60	
25.441	PV	2287917.7742	38991.148123	27.921	100.00	146e

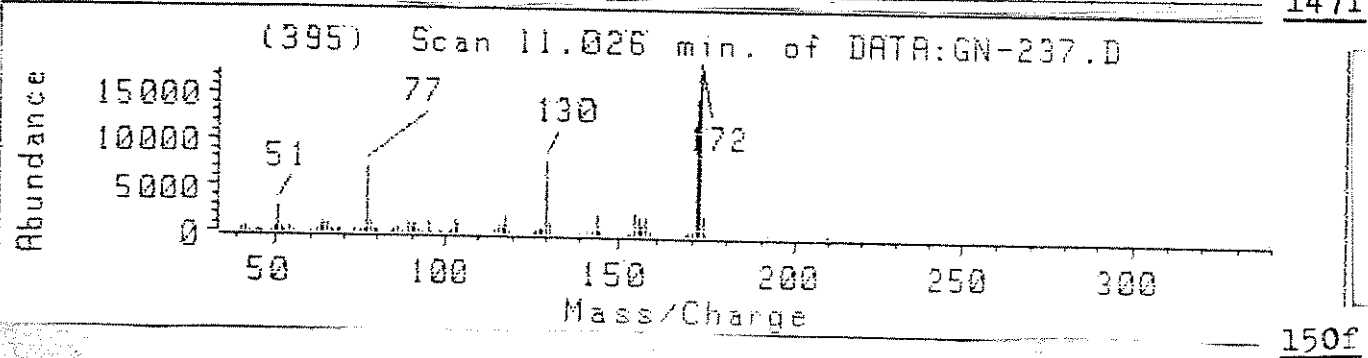
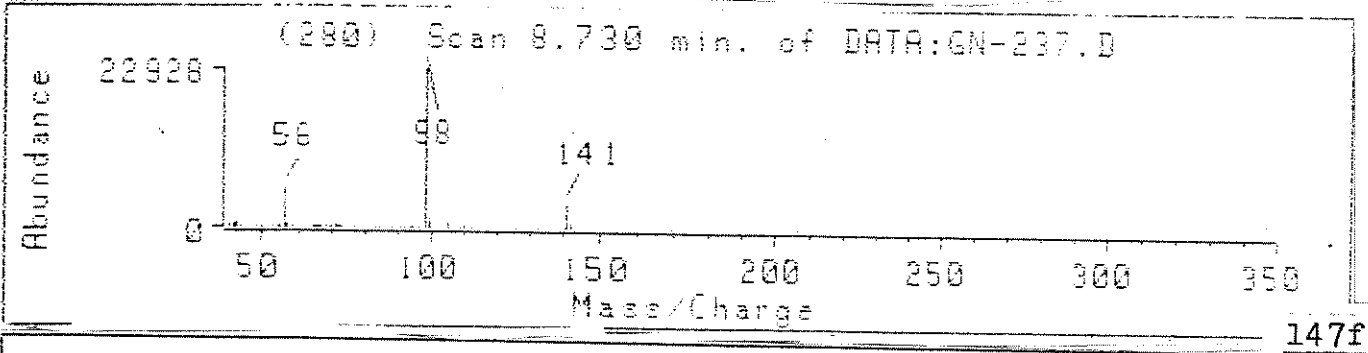
END OF REPORT for file: DATA:GN-453.I 11:27 am 25 Nov 92

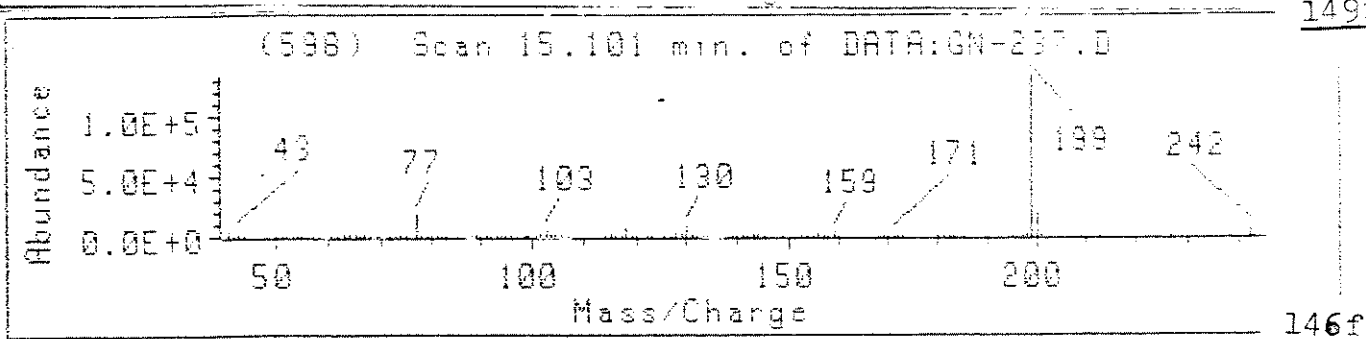
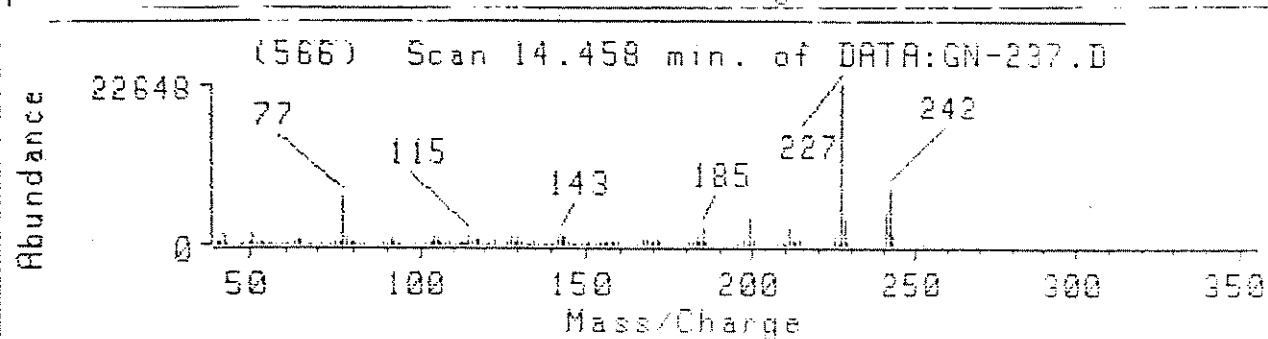
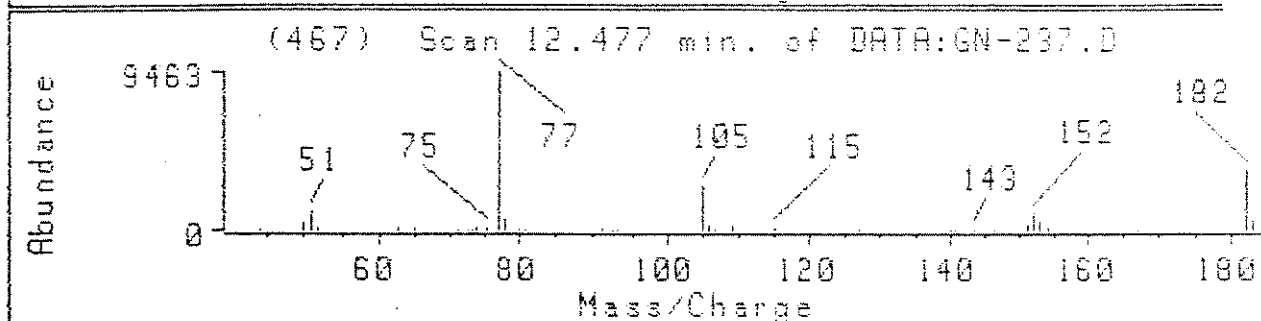
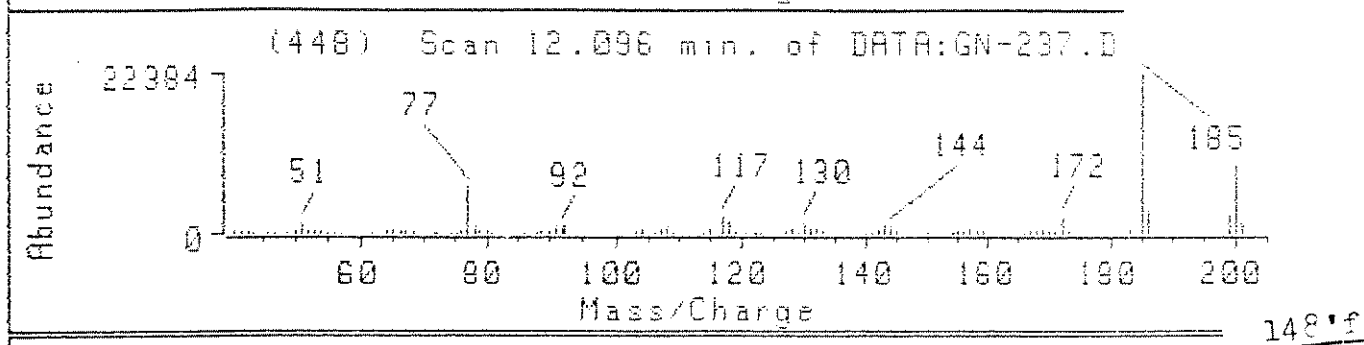
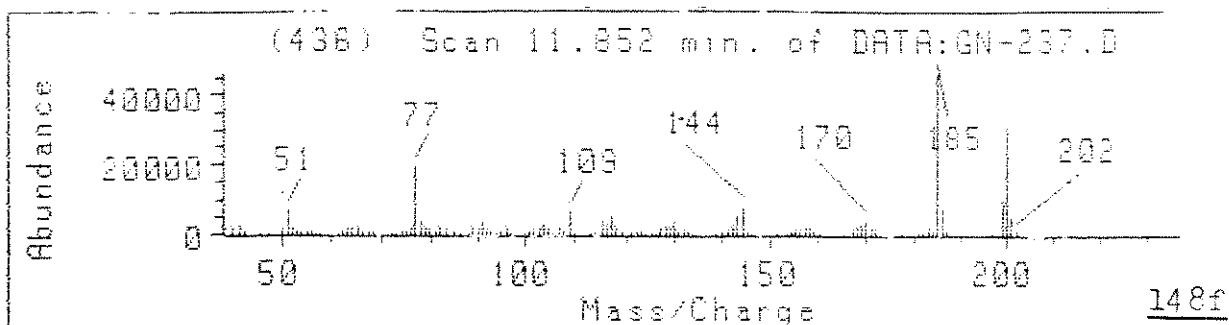
Cromatograma 26: Reação da cetoenaminona 136 com fenilhidrazina usando benzeno como solvente



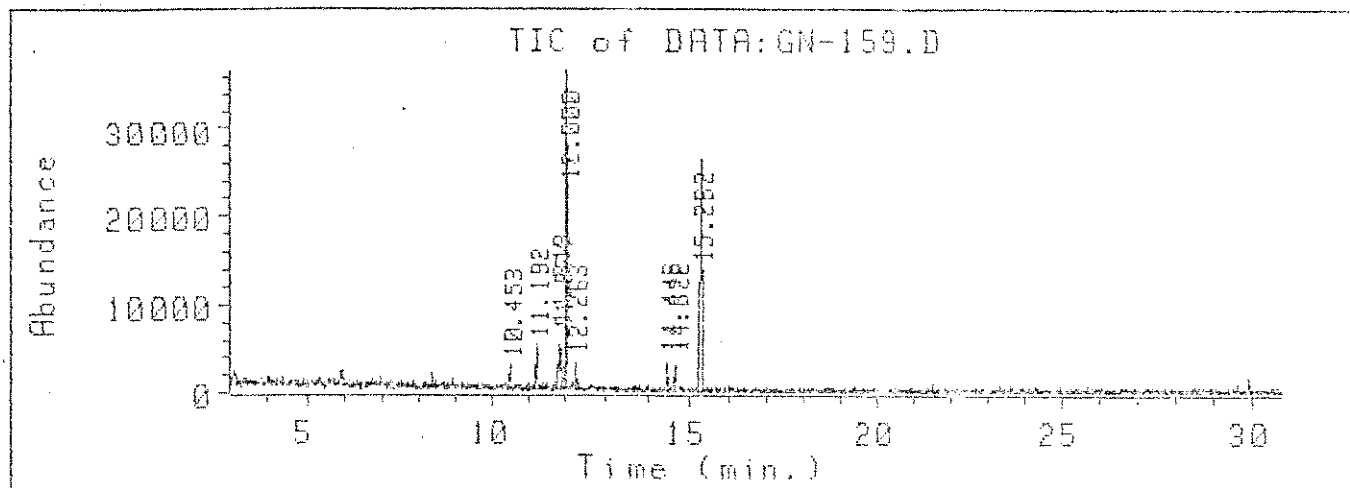
Ret Time	Type	Area	Height	Area %	Ratio %	
5.720	BB	1154363.6908	28572.834742	2.952	9.86	
8.732	VB	960178.52560	35808.353904	2.456	8.20	147f
10.244	BB	2536548.3204	115673.67664	6.487	21.67	150f
11.028	BB	1549287.6207	77208.245117	3.962	13.24	136
11.715	VV	7698591.3827	157882.49024	19.689	65.78	148f
11.846	VV	9239636.9932	249746.76233	23.630	78.95	148f
12.097	VV	1476239.0043	81902.631477	3.775	12.61	148f
13.180	BB	1042995.8104	35846.596820	2.667	8.91	CO(Ph) ₂
14.459	BB	1739039.7231	95223.820396	4.448	14.86	149f
15.107	VV	11703682.161	263384.17118	29.932	100.00	146f

END OF REPORT for file: DATA:GN-237.I 9:06 am 17 Feb 93





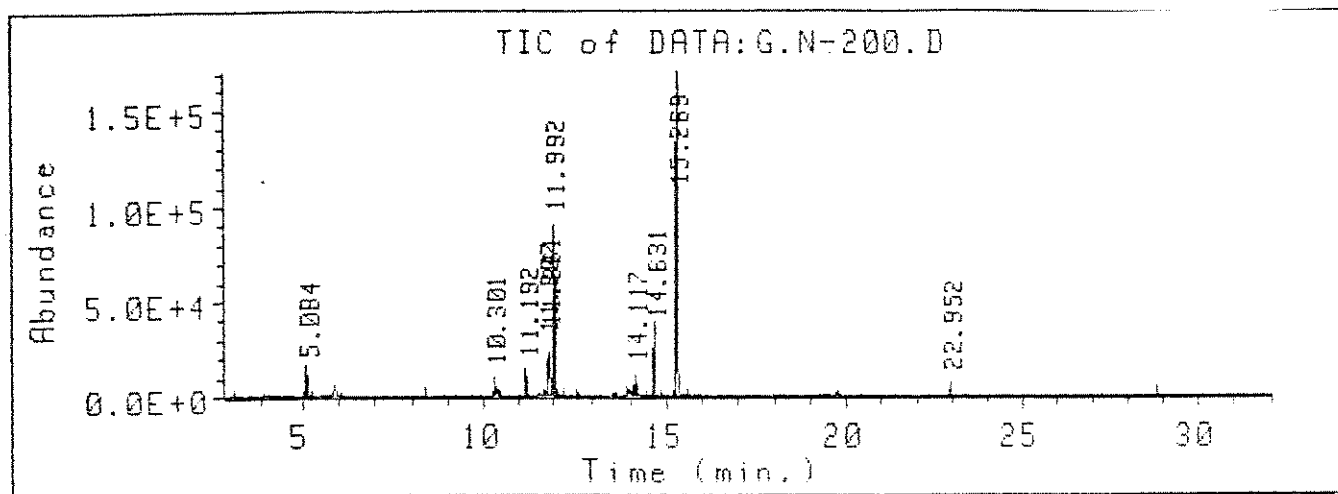
Cromatograma 27: Reação da cetoenaminona 136 com fenilhidrazina usando diclorometano como solvente



Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
10.453	UV	59373.013280	2295.6092324	2.833	7.37	150f
11.192	UV	107068.40318	4606.7583799	5.109	13.29	
11.813	UV	160928.82387	4936.5942033	7.679	19.57	
11.874	UV	116735.01743	4237.1039208	5.570	14.49	136
12.000	UV	805840.78485	37077.214820	38.450	100.00	148f
12.263	UV	71930.999879	2865.0709757	3.432	8.93	
14.446	UV	40011.556502	3229.7302073	1.909	4.97	149f
14.622	UV	52178.187016	3098.2327397	2.490	6.47	
15.262	PV	681761.65676	27390.364886	32.529	84.60	146f

END OF REPORT for file: DATA:GN-159.I 11:00 am 2 Sep 92

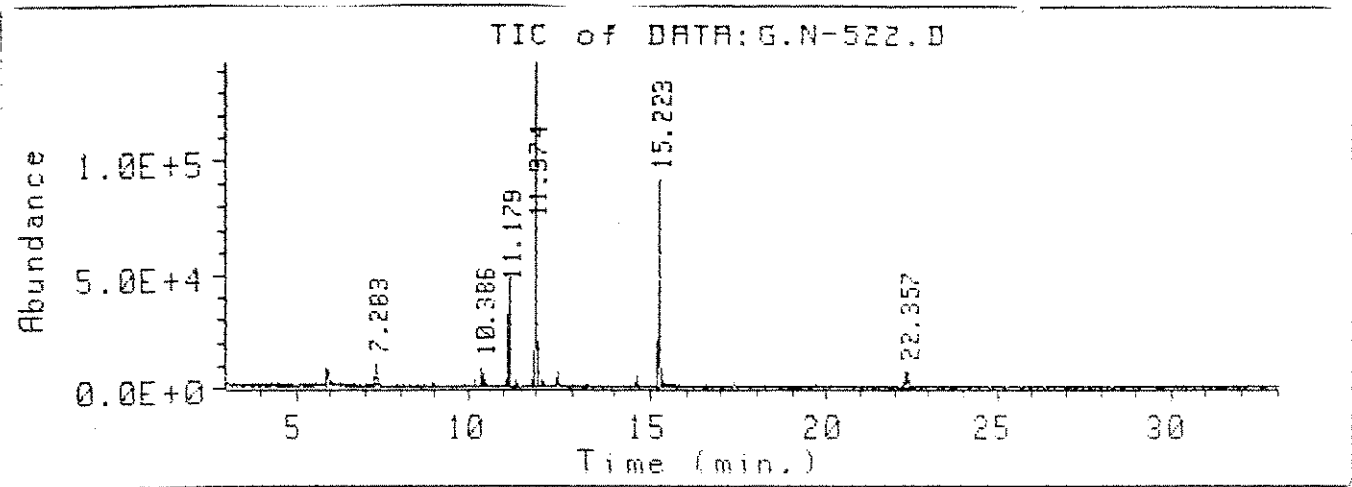
Cromatograma 28: Reação da cetoenaminona 136 com fenilhidrazina usando tetrahidrefurano como solvente



Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
5.084	BV	348721.44832	14961.261438	3.365	6.26	
10.301	BV	231061.74158	9885.6695851	2.230	4.15	
11.192	PV	275995.51936	14956.127640	2.664	4.95	
11.807	BV	464301.91104	19688.821270	4.481	8.33	
11.951	VV	687025.70327	22764.732423	6.630	12.33	136
11.992	VV	1599169.3874	90244.081310	15.433	28.70	148f
14.117	VV	280423.70791	11428.677808	2.706	5.03	
14.631	VV	823022.65645	34812.705983	7.943	14.77	149f
15.269	BV	5571485.1150	170303.86469	53.768	100.00	146f
22.952	PB	80840.675997	7019.7988204	0.780	1.45	

END OF REPORT for file: DATA:G.N-200.I 11:23 am 16 Sep 92

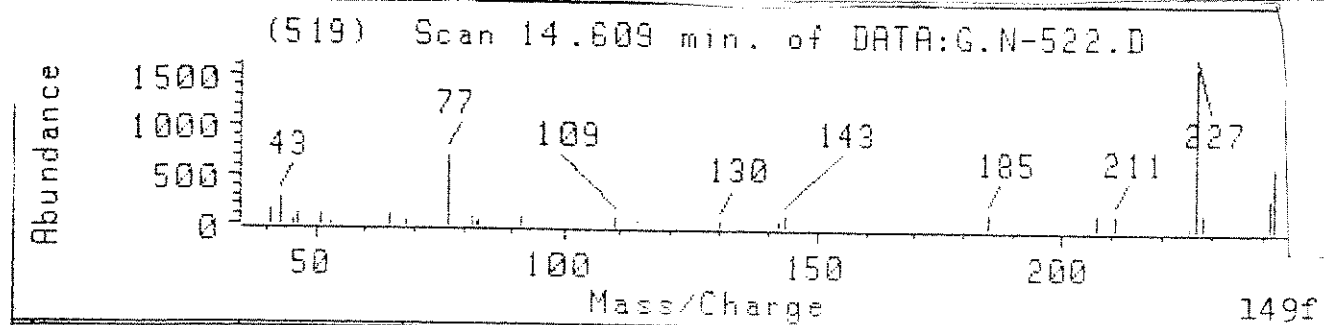
Cromatograma 29: Reação da cetoenaminona 136 com fenilhidrazina usando metanol como solvente



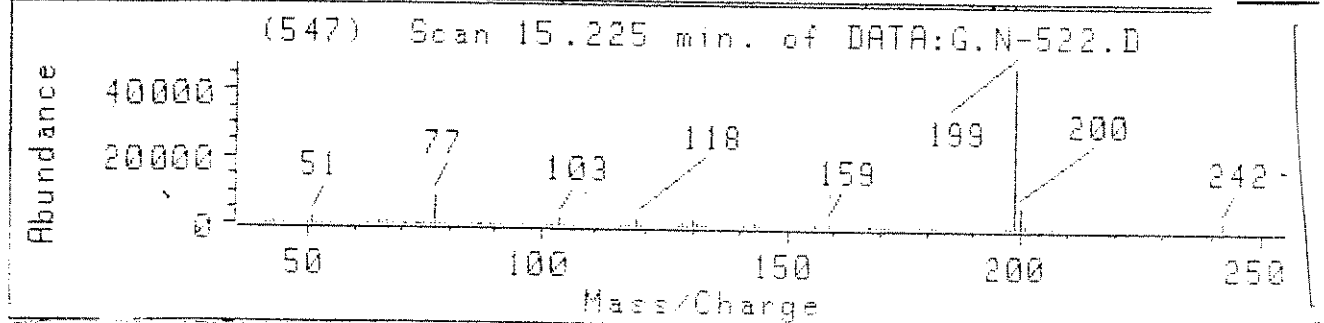
*** Area Percent ***

Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
7.283	BV	227970.76935	9164.1331730	3.341	7.65	
10.386	BV	246342.25648	8090.7370396	3.611	8.26	
11.179	VV	976576.01958	42290.082574	14.313	32.75	136
11.974	BB	2981821.6194	124980.12577	43.704	100.00	148f
15.223	PV	2027424.0252	90487.493737	29.715	67.99	146f
22.357	VV	362658.08744	6685.8691181	5.315	12.16	

END OF REPORT for file: DATA:G.N-522.I 12:34 pm 26 Aug 92

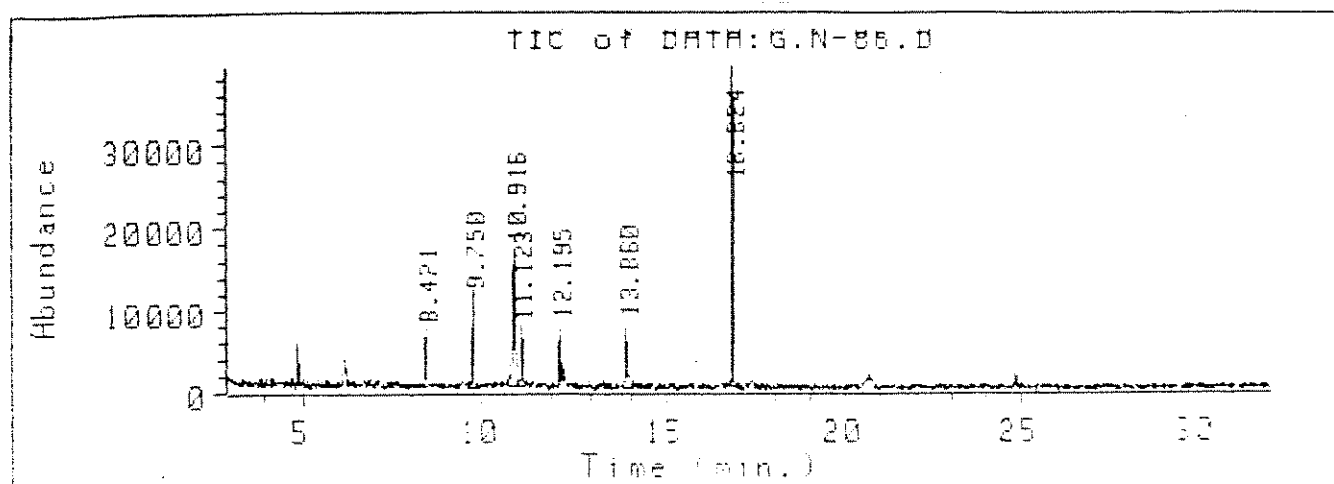


149f



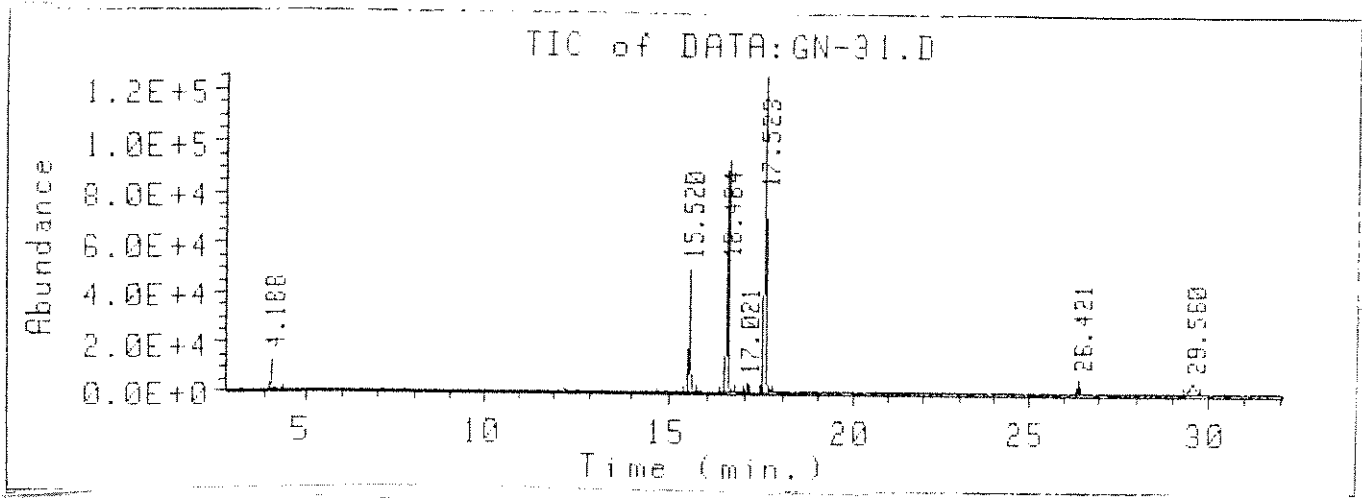
146f

Cromatograma 30: Reação da cetoenaminona 136 com fenilhidrazina usando dimetilformamida como solvente



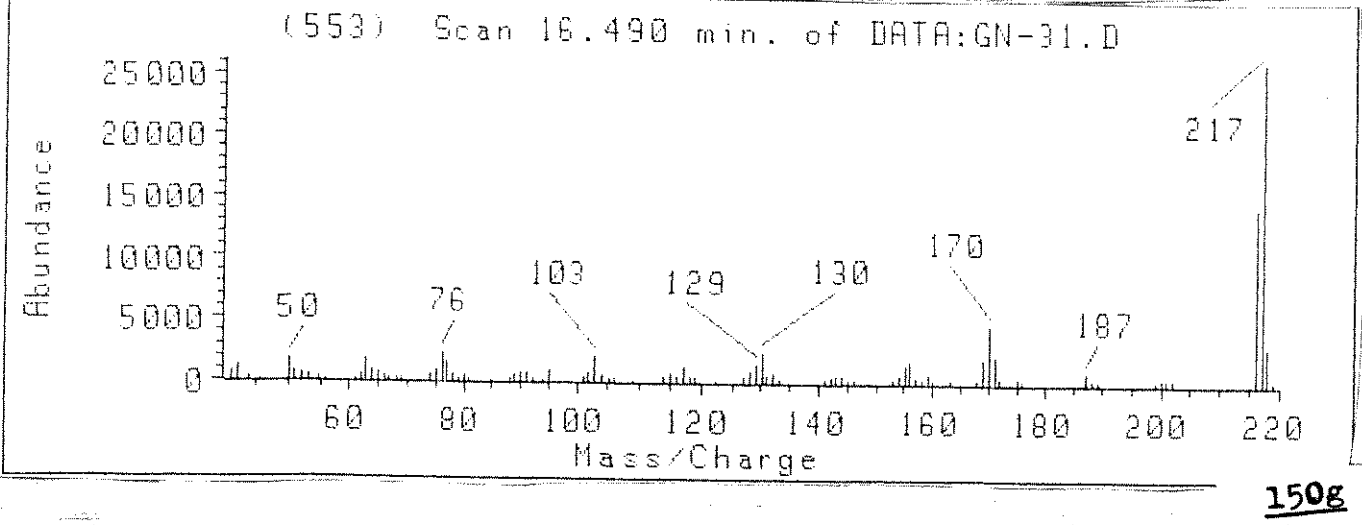
Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
8.421	BB	186917.72053	6426.4029172	6.234	16.42	147f
9.750	PV	293778.32563	10567.623902	9.797	25.80	150f
10.916	VV	697347.00314	15769.113096	23.256	61.25	136
11.123	PV	186001.17660	6636.6496763	6.203	16.34	148f
12.195	PV	155450.06853	6437.6274519	5.184	13.65	148*f
13.860	VV	340630.41672	7331.3099681	11.360	29.92	
16.824	BV	1138460.5052	39902.709774	37.967	100.00	146f

Cromatograma 31: Reação da cetoenaminona 134 com a p-nitro-fenilhidraz usando benzeno como solvente

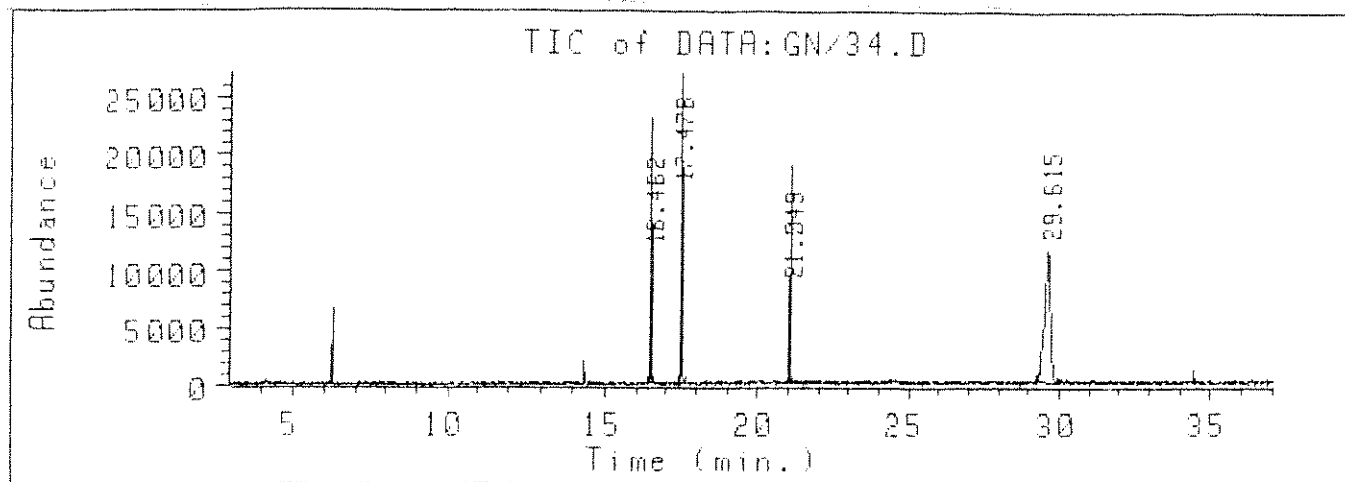


Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
4.188	VB	401563.28505	11991.204570	3.692	7.99	
15.520	PV	1483419.3206	49403.594061	13.637	29.52	
16.484	BV	3322687.7167	97503.301644	30.546	66.12	150g
17.021	BB	52279.989500	3254.4300745	0.481	1.04	
17.523	BV	5025438.6677	129845.66124	46.199	100.00	151g
26.421	PB	93613.950382	5242.7423057	0.861	1.86	
29.560	BV	498706.10966	4612.1055546	4.585	9.92	

END OF REPORT for file: DATA:GN-31.I 9:46 am 5 Oct 92



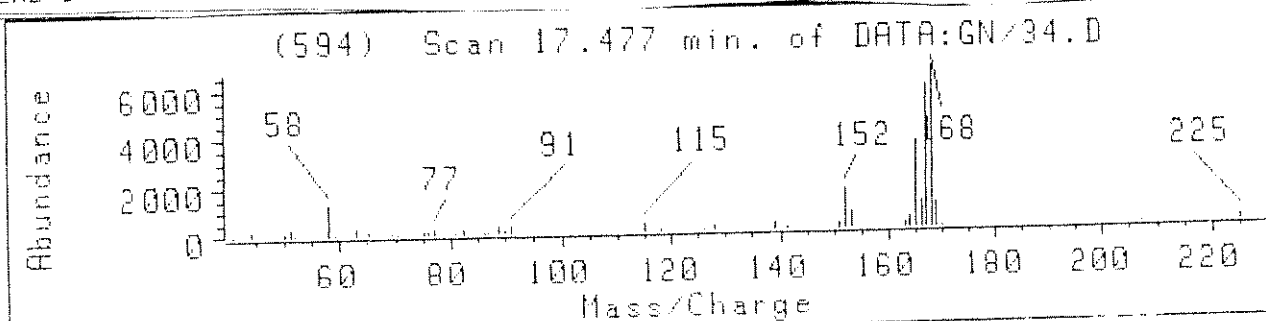
Cromatograma 32: Reação da cetoenaminona 134 com p-nitro-fenilhidrazina usando diclorometano como solvente



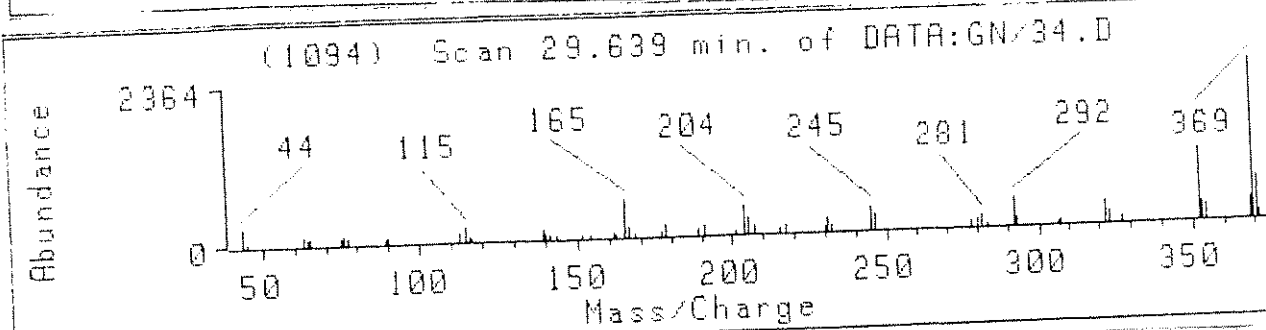
*** Area Percent ***

Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
16.462	BB	573504.36737	21337.745162	18.134	36.79	150g
17.478	PB	726320.40727	27250.717436	22.966	46.59	151g
21.049	BV	303650.46197	18443.485627	9.602	19.48	148g
29.615	BV	1559051.0701	11486.917482	49.298	100.00	

END OF REPORT for file: DATA:GN/34.I 10:36 am 5 Oct 92

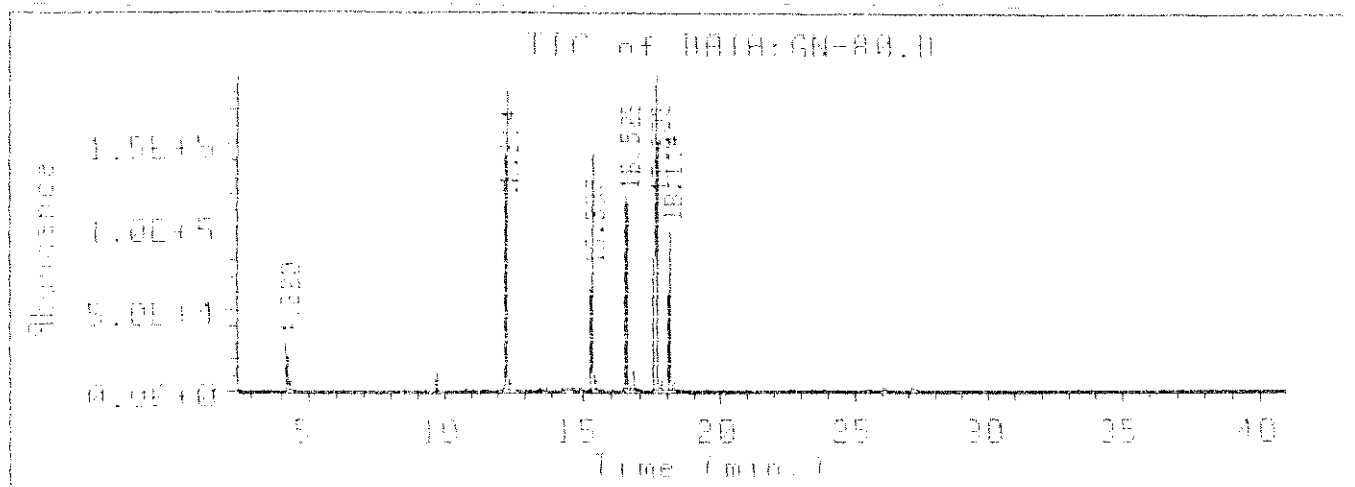


151g



148g

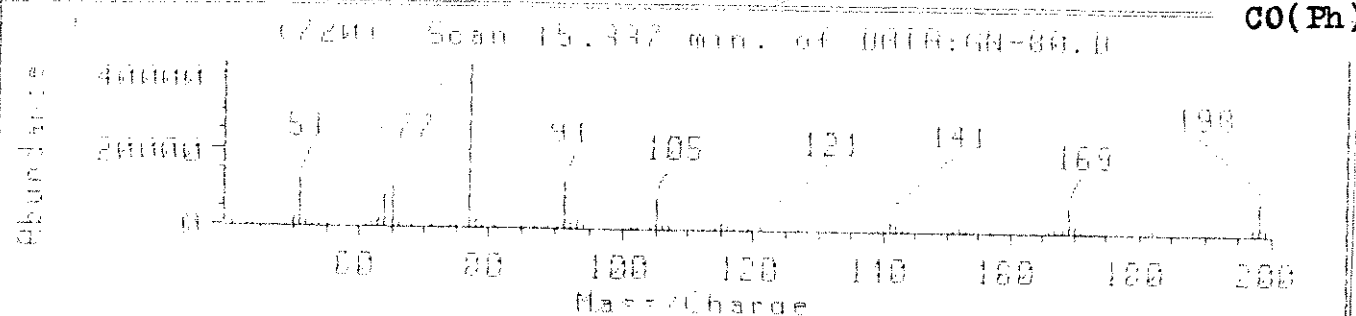
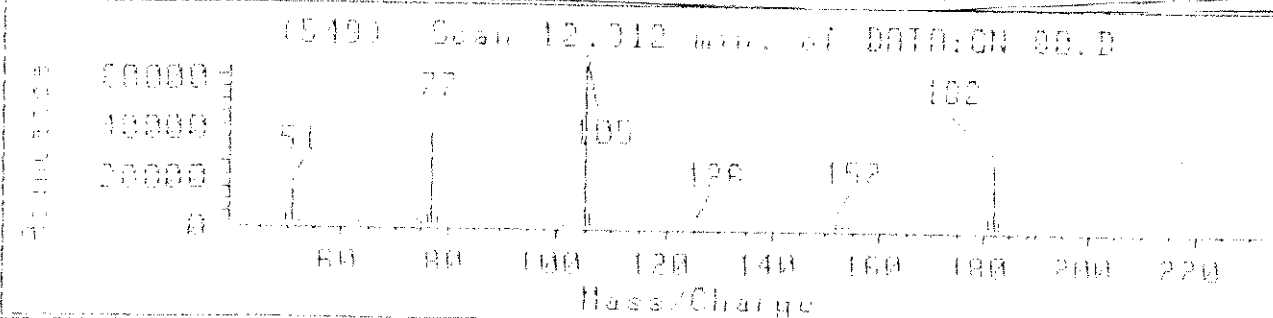
Cromatograma 33: Reação da ceteenaminona 134 com p-nitro-fenilhidrazina usando tetrahidrofurano como solvente



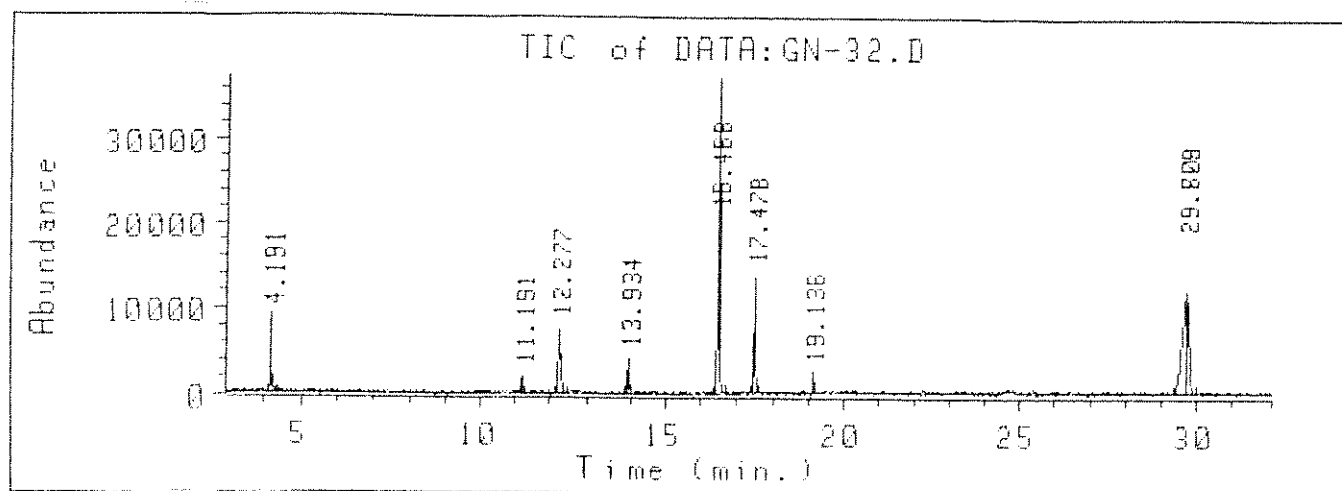
*** Area Percent ***

Ret. Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
4.270	PP	814443.90703	36493.276307	3.107	9.20	
12.312	UP	5449715.4399	181595.07472	30.791	61.59	CO(Ph) ₂
15.377	PV	4210595.6812	142598.25373	16.084	47.59	150g
16.529	BB	4124093.5199	115176.00511	15.734	46.61	151g
17.602	PP	9847893.0469	186021.91786	33.755	100.00	
18.113	BB	2765273.9967	95855.659814	10.550	31.25	

END OF REPORT for file: DATA:GN-88.D 2:35 pm 21 May 83



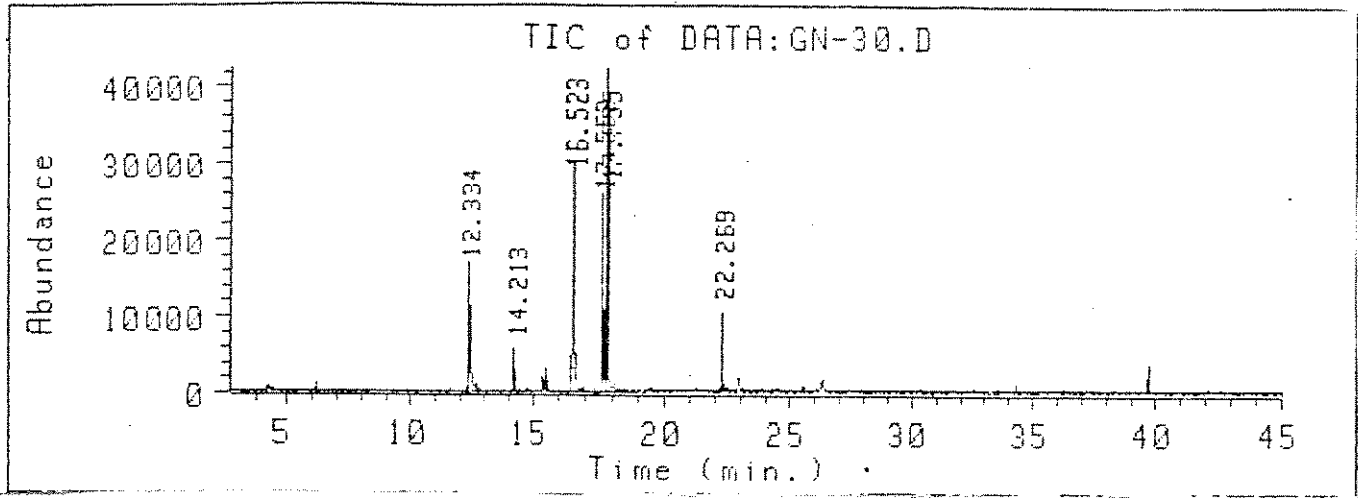
Cromatograma 34: Reação da cetoenaminona 134 com p-nitro-fenilhidrazina usando metanol como solvente



Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
4.191	BV	230488.78315	8649.2304516	6.531	24.36	
11.191	VV	53264.416761	1847.8147513	1.509	5.63	
12.277	VB	273782.57414	7345.5259711	7.758	28.94	CO(Ph) ₂
13.934	BV	85952.907950	3997.7519618	2.436	9.08	
16.468	BV	914822.57748	34519.595915	25.922	96.69	150g
17.478	BV	400136.10990	13495.304023	11.338	42.29	151g
19.136	PV	37294.326832	2094.7159473	1.057	3.94	
29.672	BV	946117.29393	11746.786146	26.809	100.00	148g
29.709	VV	587209.03315	11716.174151	16.639	62.07	148g

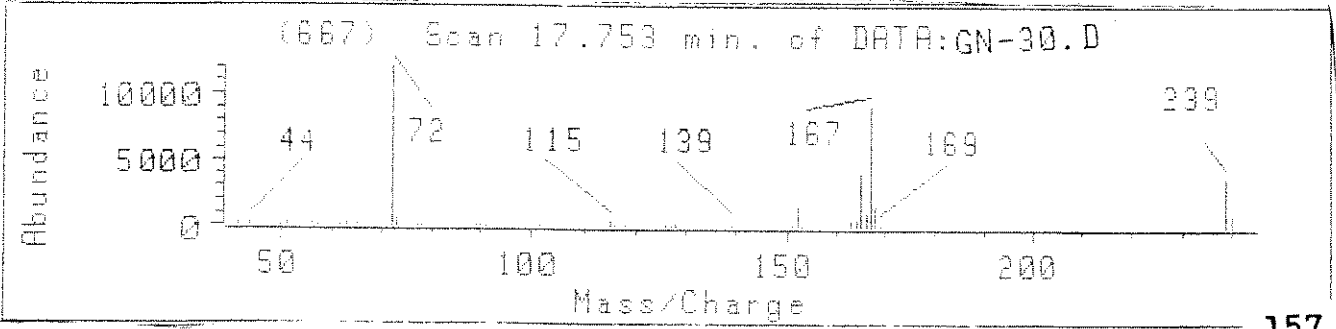
END OF REPORT for file: DATA:GN-32.I 9:55 am 5 Oct 92

Cromatograma 35: Reação da ceteenaminona 134 com p-nitro-fenilhidrazina usando dimetilformamida como solvente



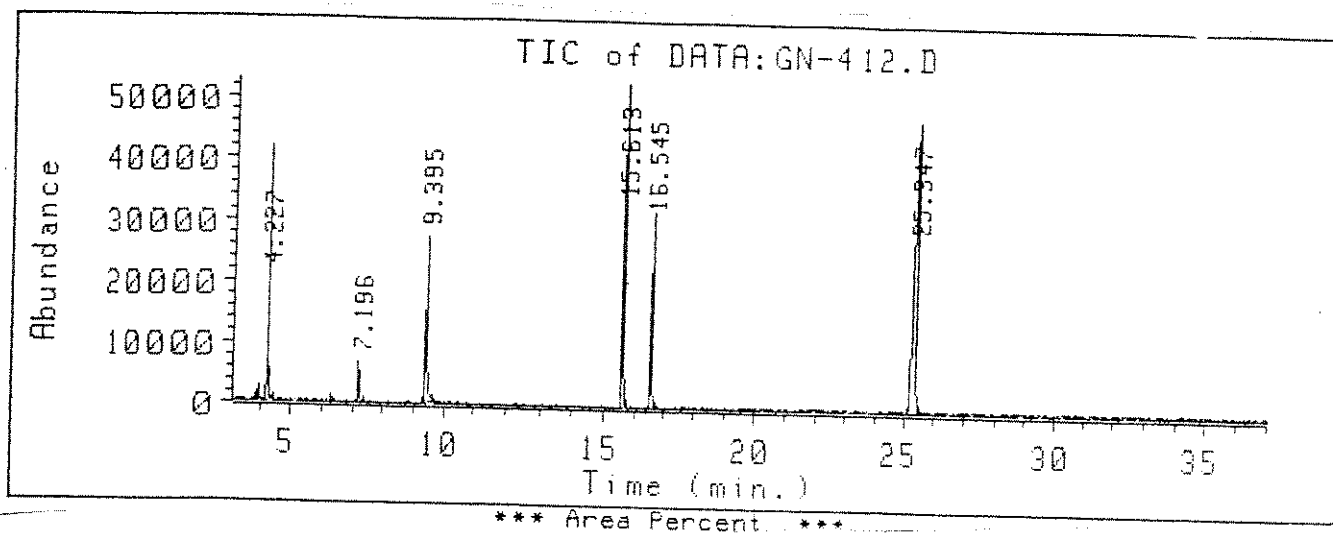
Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
12.334	PV	835167.72162	16054.142032	18.971	59.64	CO(Ph) ₂
14.213	BB	77915.166445	5524.4517074	1.770	5.56	150g
16.523	BV	979024.25921	27729.124138	22.238	69.91	151g
17.552	BV	959525.45235	24433.975889	21.796	68.52	157
17.755	VV	1400338.6700	42284.372884	31.809	100.00	
22.269	PV	150419.82787	10445.767744	3.417	10.74	

END OF REPORT for file: DATA:GN-30.I 1:03 pm 2 Apr 93



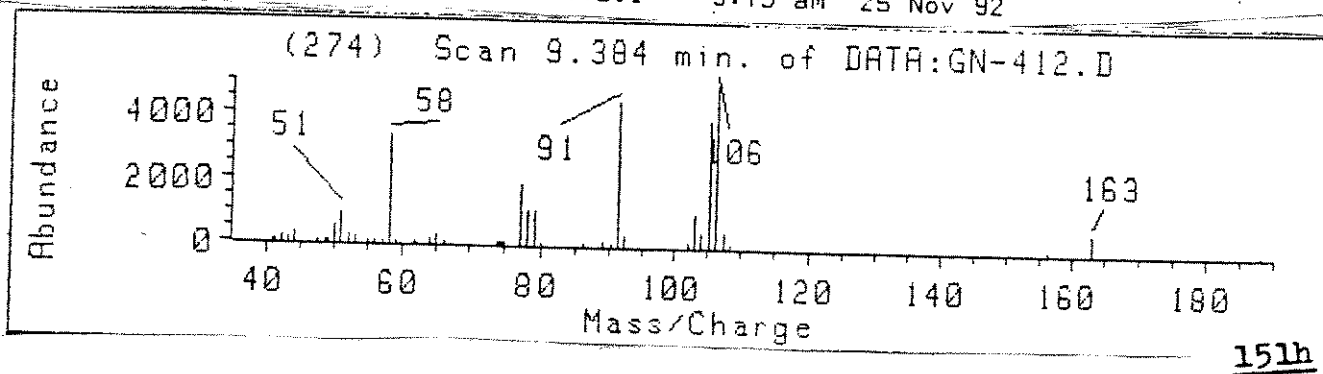
157

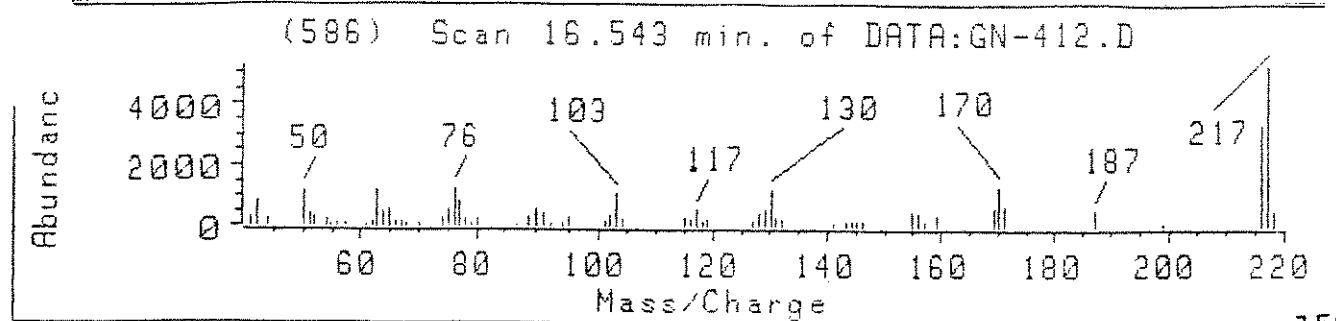
Cromatograma 36: Reação da cetoenaminona 135 com p-nitro-fenilhidrazina usando benzeno como solvente



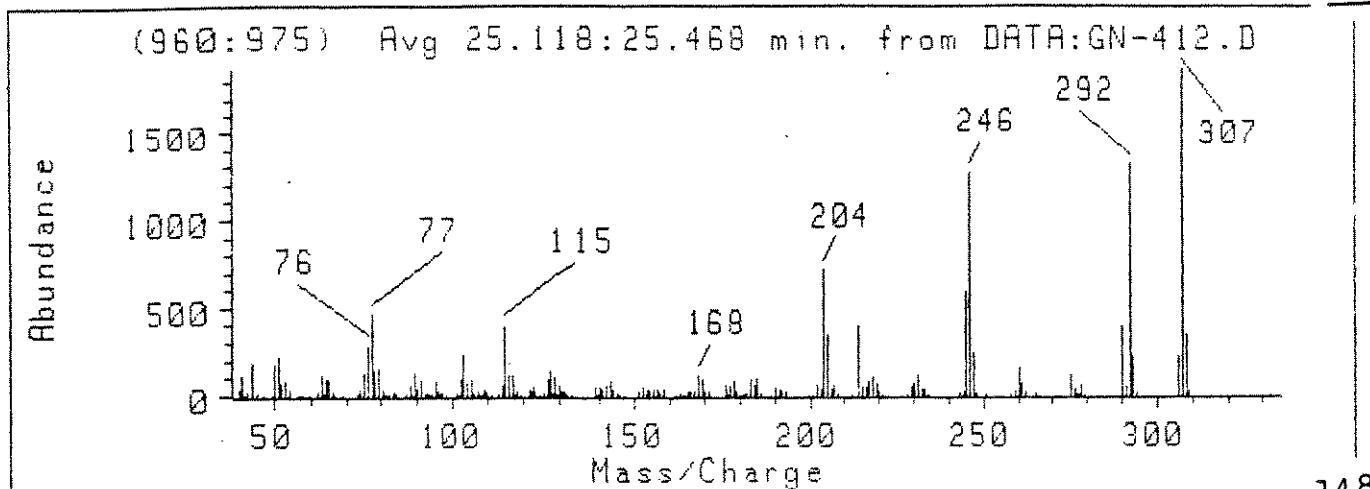
Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
4.227	BB	827176.57604	37922.476805	9.594	23.06	
7.196	BB	193048.56662	6621.2912895	2.239	5.38	
9.395	BV	1010254.6618	27048.636684	11.718	28.17	151h
15.613	BV	2096489.2341	54027.230472	24.317	58.46	
16.545	BB	908282.13582	30283.667327	10.535	25.33	150h
25.347	BV	3586309.0062	47415.093090	41.597	100.00	148h

END OF REPORT for file: DATA:GN-412.I 9:13 am 25 Nov 92





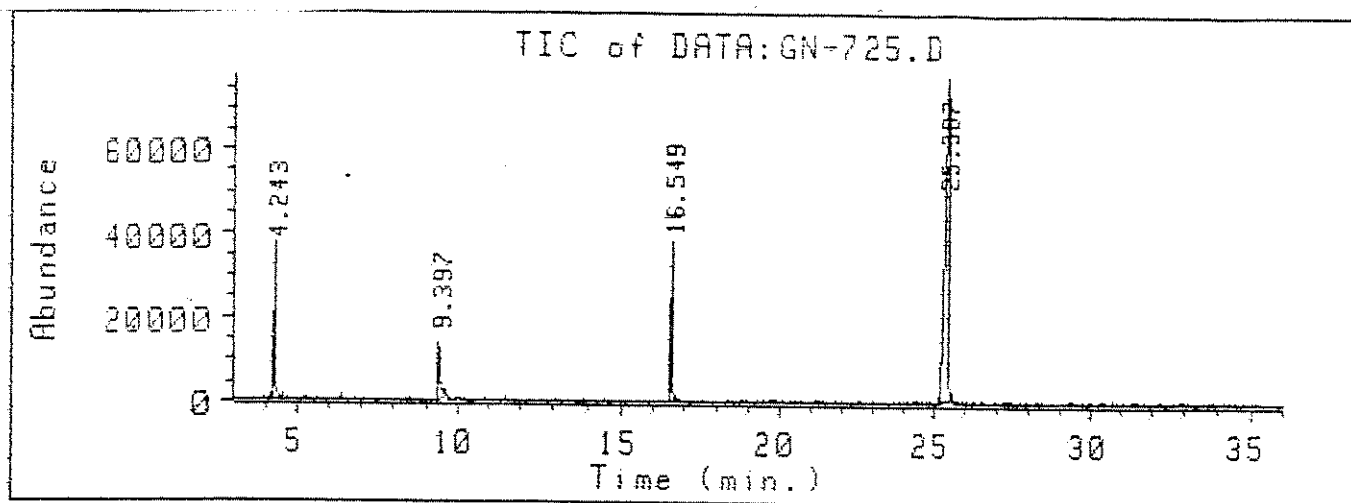
15



148

308

Cromatograma 37: Reação da cetoenaminona 135 com p-nitre-fenilhidrazina usando diclorometano como solvente

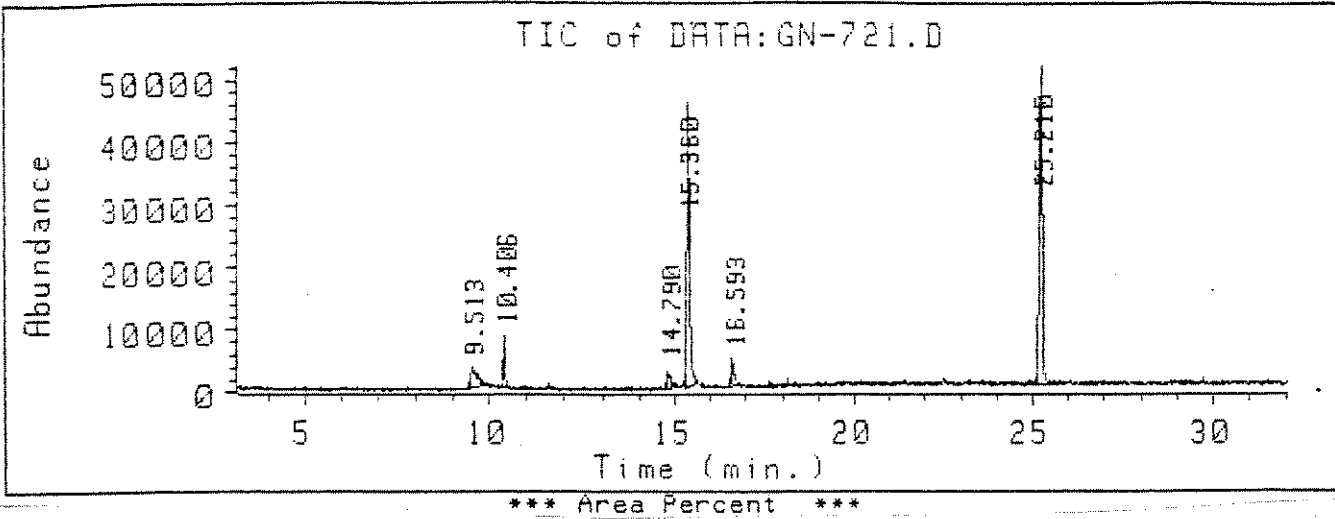


*** Area Percent ***

Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
4.243	UV	878529.03143	35106.154563	9.704	13.68	151h
9.397	BV	599006.58222	14075.368920	6.616	9.32	150h
16.549	BV	1152151.4731	36966.980242	12.726	17.94	148h
25.387	PV	6424001.7597	77013.651270	70.955	100.00	

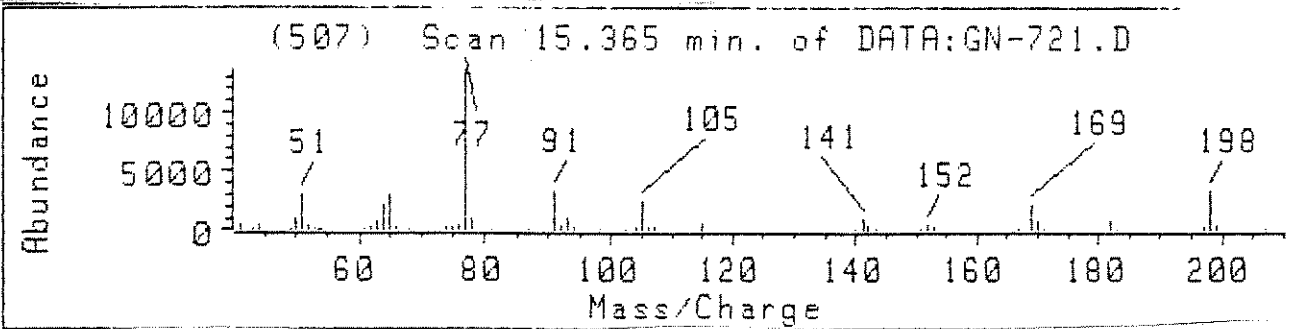
END OF REPORT for file: DATA:GN-725.I 3:49 pm 1 Feb 93

Cromatograma 38: Reação da cetoenaminona 135 com a p-nitro-fenilhidrazina usando tetrahidrefurano como solvente

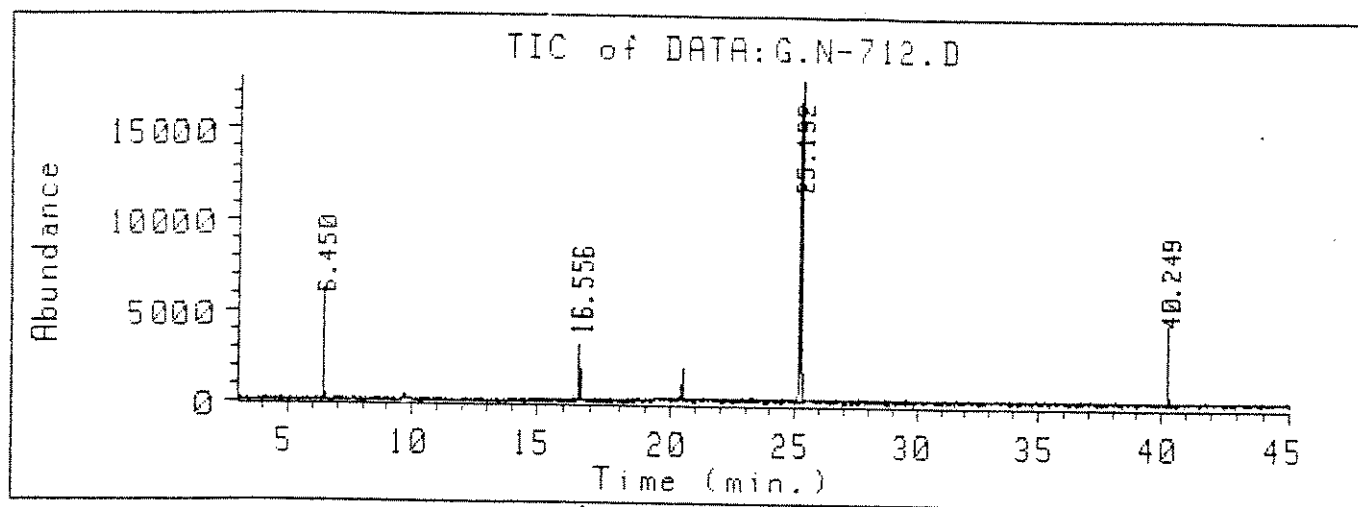


Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
9.513	BV	410142.32286	3563.2465739	7.100	15.26	151h
10.406	BV	161397.00819	8073.4228460	2.794	6.00	
14.790	PV	164282.71094	2945.9101190	2.844	6.11	
15.360	PV	2108798.9948	46549.379817	36.508	78.45	
16.593	VV	243498.02320	4332.0580447	4.215	9.06	150h
25.210	VV	2688159.4714	49565.853602	46.538	100.00	148h

END OF REPORT for file: DATA:GN-721.I 1:26 pm 10 Feb 93



Cromatograma 39: Reação da cetoenaminona 135 com p-nitro-fenilhidrazina usando metanol como solvente

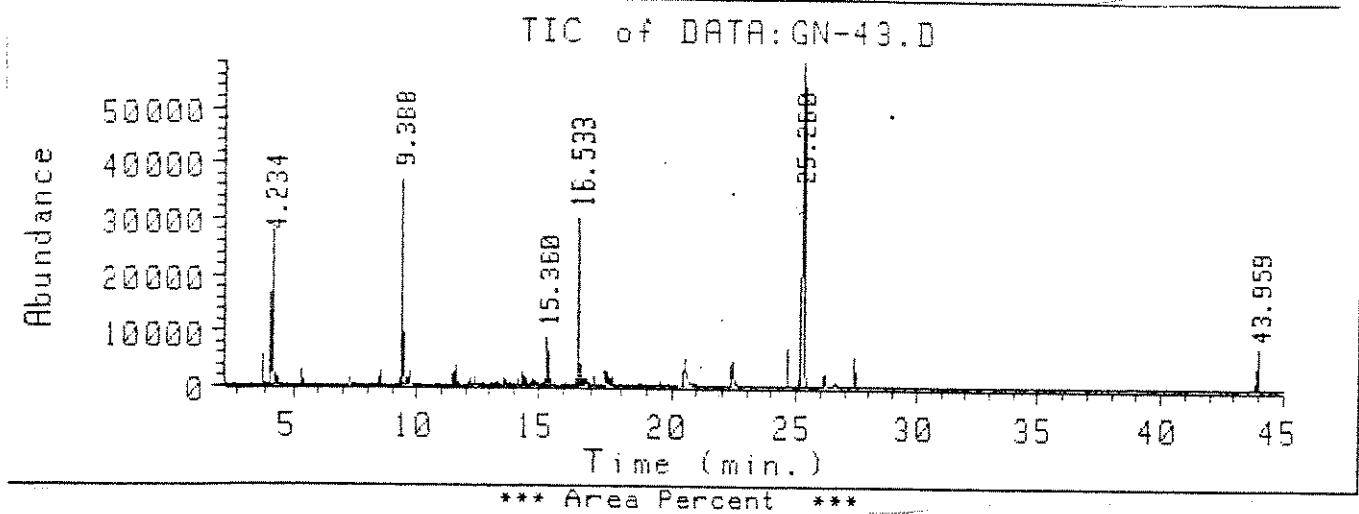


*** Area Percent ***

Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %
6.450	BB	76831.449988	5162.7563620	7.154	9.01
16.556	BV	89156.322580	2915.5822490	8.302	10.46
25.192	BH	852727.34674	17603.235166	79.404	100.00
40.249	PB	55198.725997	3669.9022333	5.140	6.47

END OF REPORT for file: DATA:G.N-712.I 3:03 pm 7 May 93

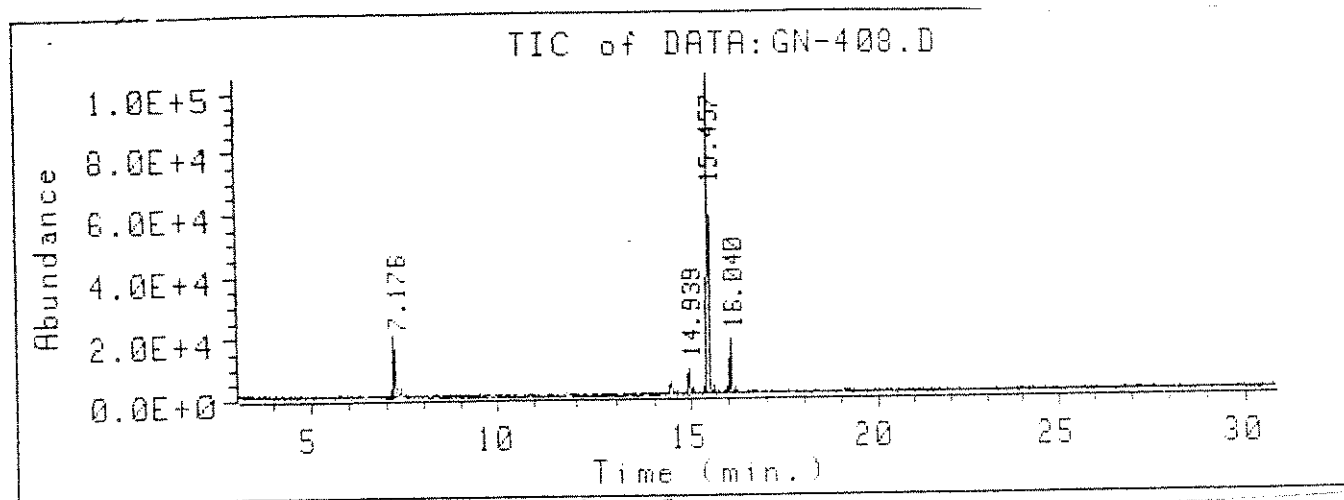
Cromatograma 40: Reação da cetoenaminona 135 com p-nitro-fenilhidrazina
 usando dimetilformamida como solvente



Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
4.234	BB	653836.43854	25473.894818	10.356	19.71	
9.388	BV	1106356.2969	36852.307843	17.523	33.35	15lh
15.360	BB	272476.90047	8467.2589136	4.316	8.21	
16.533	BV	869959.79613	29733.445067	13.779	26.22	150h
25.260	VB	3317786.7921	56555.913878	52.549	100.00	148h
43.959	BB	93329.137149	6732.8764147	1.478	2.81	

END OF REPORT for file: DATA:GN-43.I 2:25 pm 7 May 93

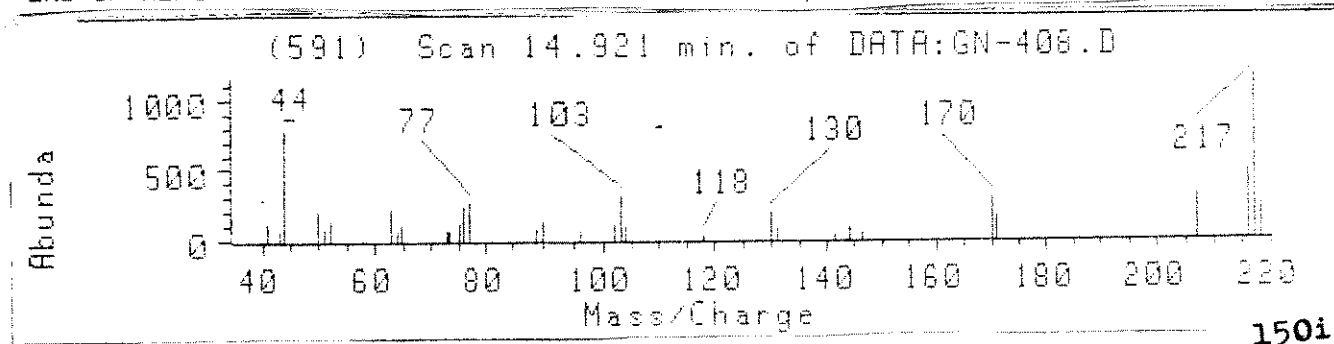
Cromatograma 41: Reação da cetoenaminona 136 com p-nitro-fenilhidrazi usando benzeno como solvente



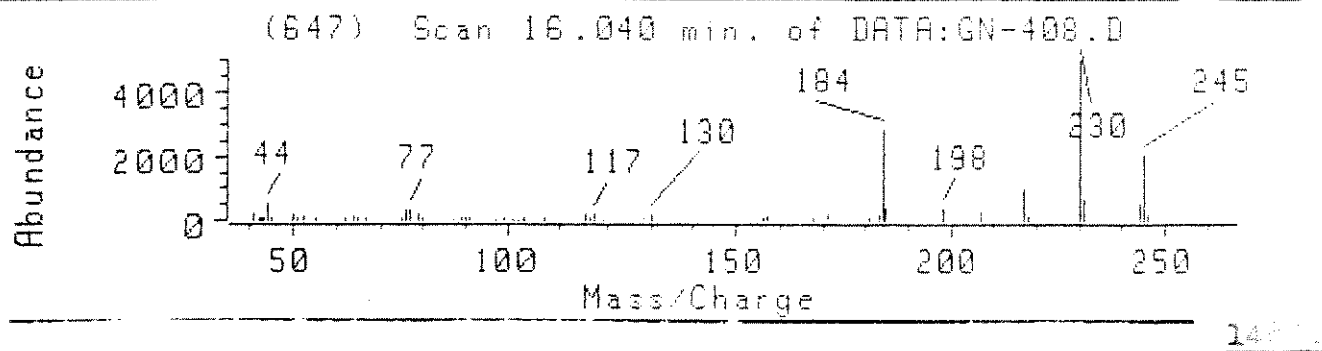
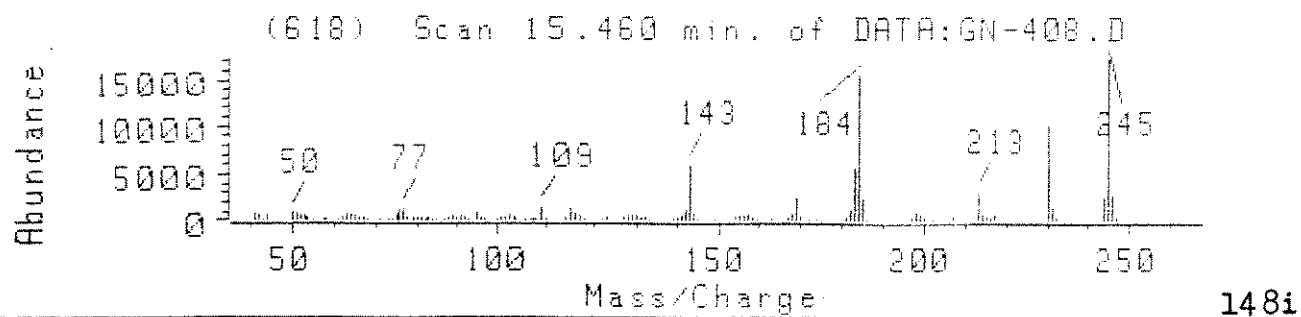
*** Area Percent ***

Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
7.176	PB	581662.13451	17755.795790	15.960	23.68	150i
14.939	BB	207260.88055	8201.5669071	5.687	8.44	
15.457	BV	2456711.2612	106742.10899	67.410	100.00	148i
16.040	BB	398793.71332	16742.275092	10.943	16.23	148'i

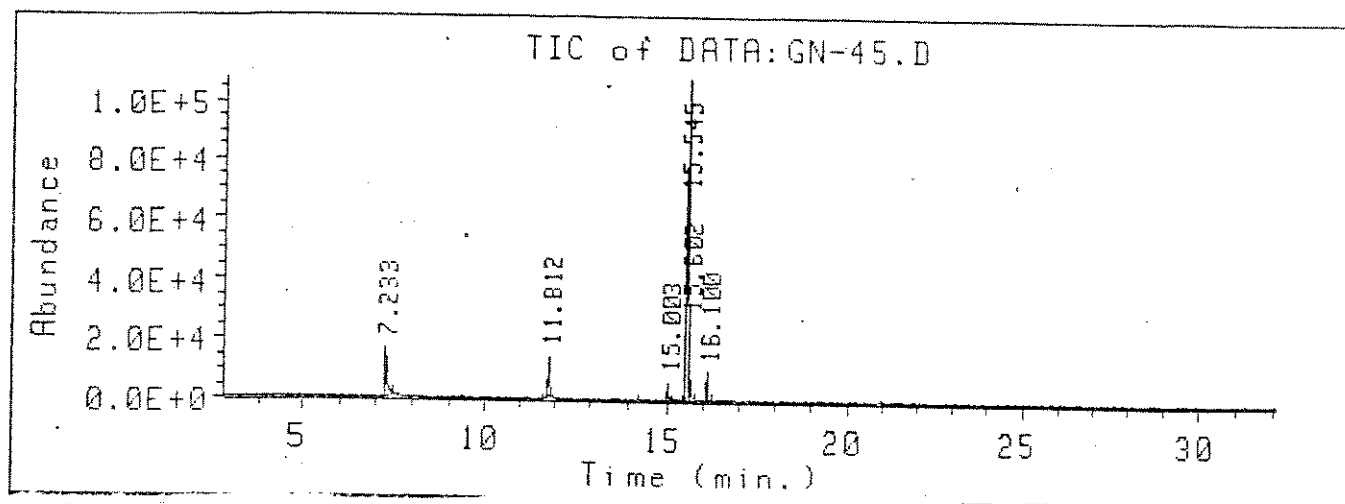
END OF REPORT for file: DATA:GN-408.I 4:50 pm 20 Oct 92



150i

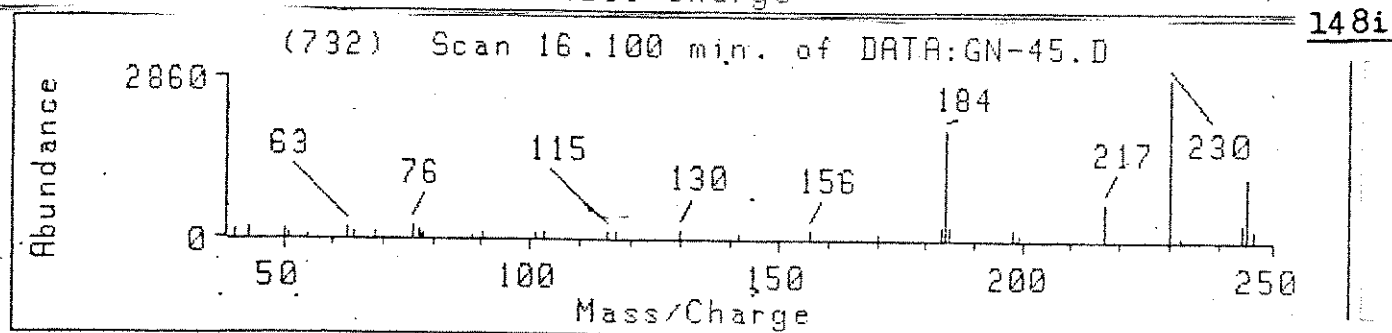
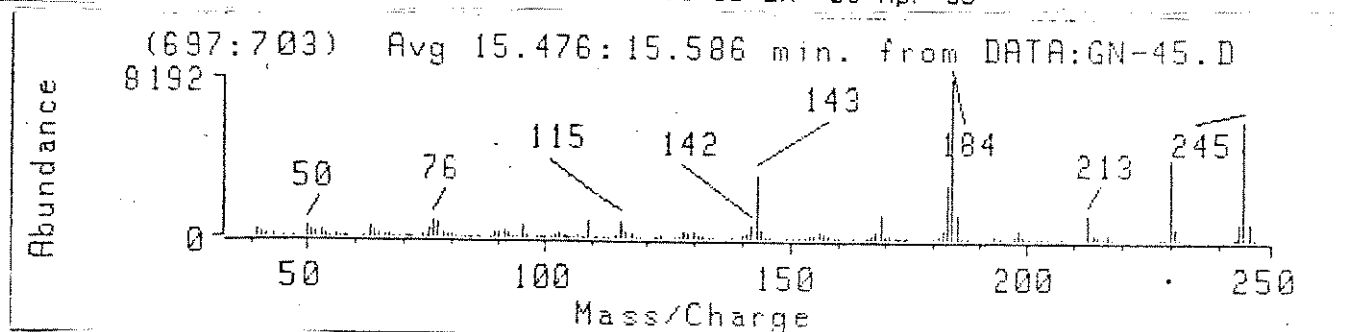


Cromatograma 42: Reação da cetoenaminona 136 com p-nitro-fenilhidrazina usando diclorometano como solvente



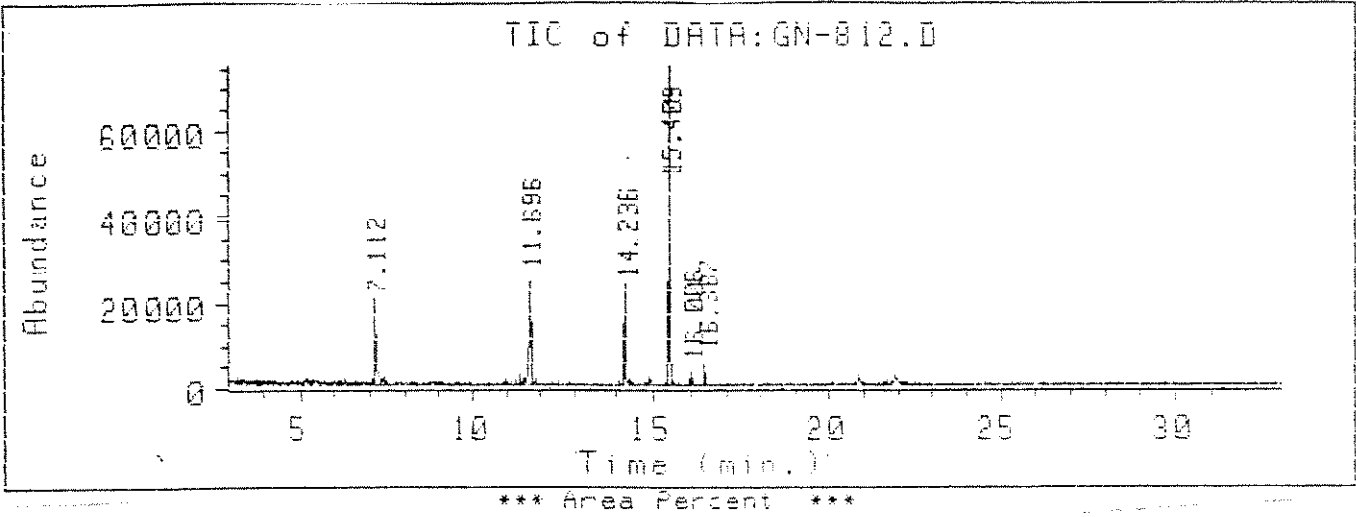
Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
7.233	PV	738921.99318	16190.011906	12.294	19.21	NH ₂ NHPhNO ₂
11.812	PV	492150.52816	12933.441636	8.188	12.80	CO(Ph) ₂
15.003	VV	179708.47376	6028.2086503	2.990	4.67	150i
15.545	BH	3845642.0275	107893.49198	63.983	100.00	148i
15.602	VH	523235.99333	19750.262375	8.705	13.61	148i
16.100	PV	230774.83315	9194.7917911	3.840	6.00	148i

END OF REPORT for file: DATA:GN-45.I 10:03 am 30 Apr 93



148i

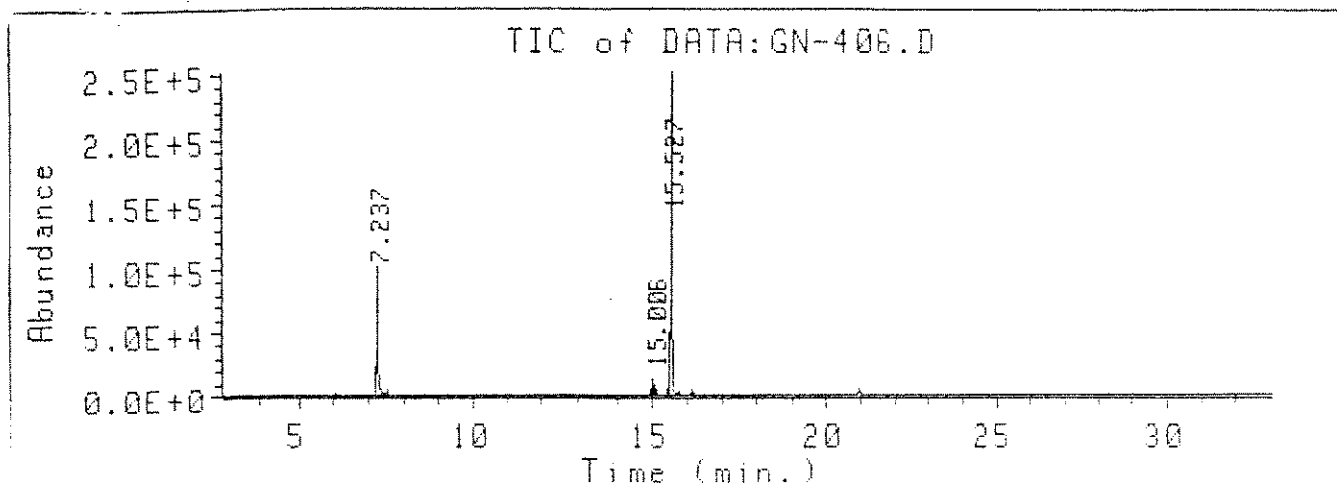
Cromatograma 43: Reação da cetoenaminona 136 com p-nitro-fenilhidrazina usando tetrahidrofurano como solvente



Ret Time	Type	Total Ion		Height	Area %	Ratio %	
		Area					
7.112	PV	812673.08688		18983.958358	19.205	47.03	NH ₂ NHPhNO CO(Ph) ₂
11.696	PV	1023252.8485		24511.085366	24.181	59.22	
14.236	PV	510636.56714		22549.431240	12.067	29.55	148i 148'i
15.409	VB	1727966.5488		76005.347389	40.834	100.00	
16.006	VV	78781.650602		3288.3126845	1.862	4.56	
16.387	BV	78348.041795		6060.2684724	1.851	4.53	

END OF REPORT for file: DATA:GN-812.I 10:02 am 17 Feb 93

Cromatograma 44: Reação da cetoenaminona 136 com p-nitro-fenilhidrazina usando metanol como solvente



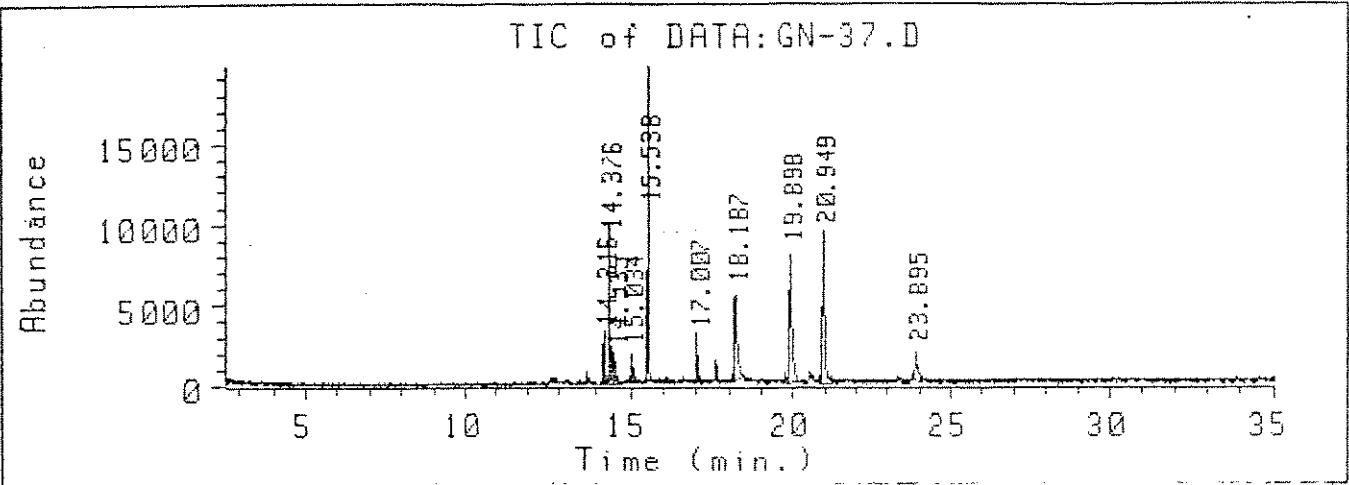
*** Area Percent ***

Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %
7.237	BV	2553851.6648	94287.811211	30.249	46.08
15.006	VV	347266.69822	13264.136922	4.113	6.27
15.527	BV	5541658.0526	231990.25941	65.638	100.00

Nc1ccc(cc1)NNH2
 150i
 148i

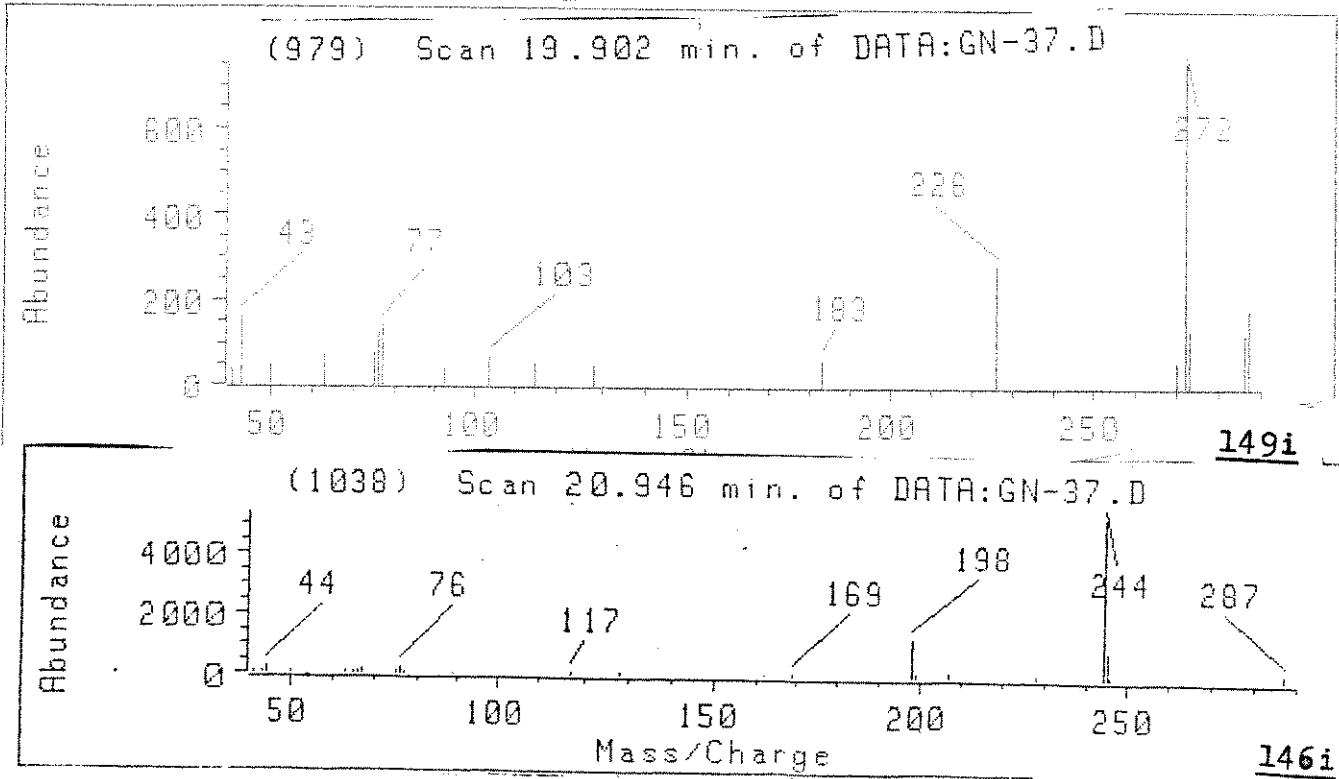
END OF REPORT for file: DATA:GN-406.I 5:06 pm 20 Oct 92

Cromatograma 45: Reação da cetoenaminona 136 com p-nitro-fenilhidrazina usando dimetilformamida como solvente

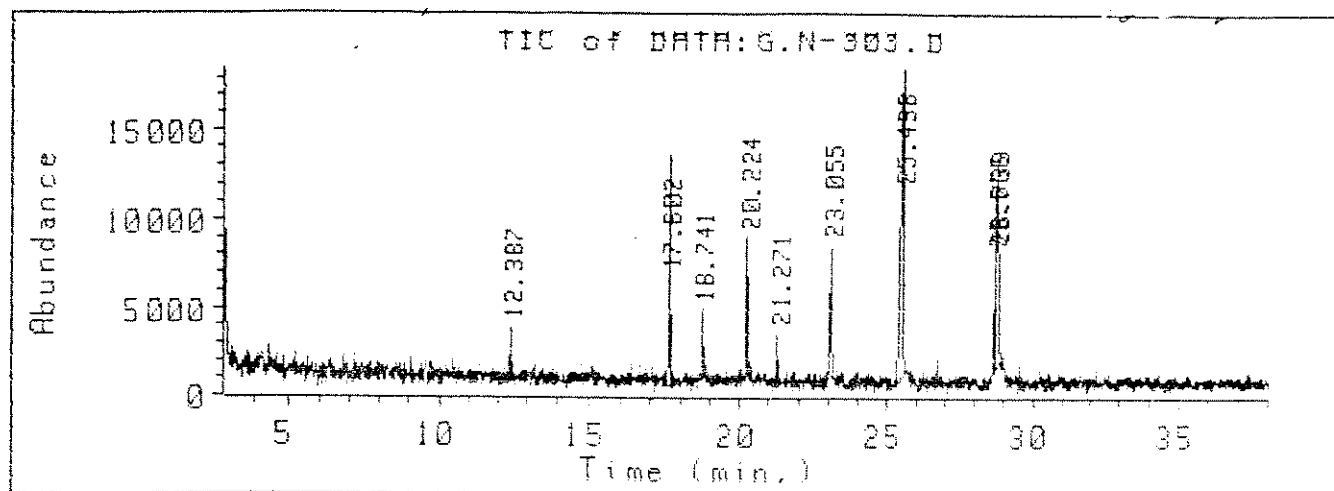


Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
14.216	BV	60832.183356	2957.4422349	2.906	13.80	
14.376	VV	208070.29675	8852.4163643	9.940	47.21	
14.535	PV	46218.566023	1731.6790061	2.208	10.49	
15.034	BV	47637.311871	1666.6395244	2.276	10.81	150i
15.538	BV	415786.83350	17900.674405	19.864	94.33	148i
17.007	BV	35102.658491	2720.1290861	1.677	7.96	
18.187	BV	307630.43272	5342.7816292	14.697	69.79	
19.898	PV	437199.29898	8042.2973144	20.887	99.19	149i
20.949	VV	440763.36211	9173.8507570	21.057	100.00	146i
23.895	BV	93922.108243	1787.5406630	4.487	21.31	

END OF REPORT for file: DATA:GN-37.I 2:48 pm 7 May 93

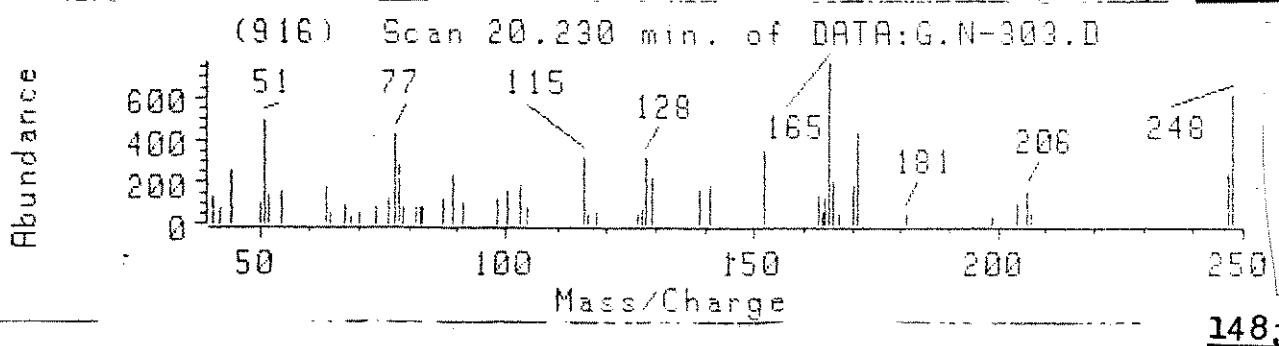
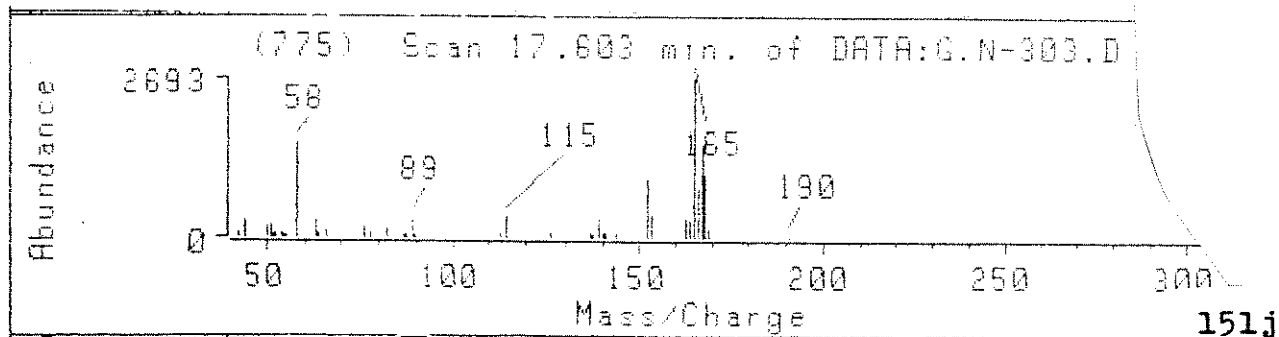


Cromatograma 46: Reação da cetoenaminona 134 com hidrato de hidrazina usando benzeno como solvente

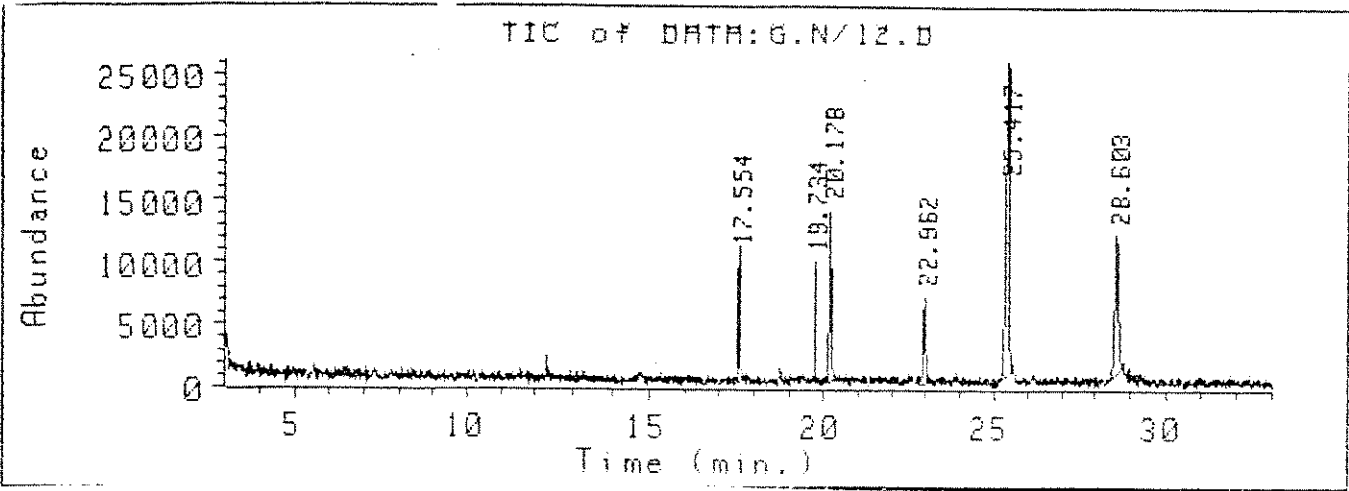


Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
12.387	PV	80802.889349	2973.9901295	2.764	7.78	
17.602	PV	368744.23062	13028.598245	12.812	35.52	151j
18.741	PV	105199.51622	3637.1250082	3.598	10.13	
20.224	PV	235288.97436	7783.7176207	8.048	22.67	148j
21.271	PV	32205.706248	2913.6917094	1.102	3.10	147j
23.055	VV	313646.70189	7176.9347089	10.728	30.21	149j
25.496	PV	1039058.2080	17440.606201	35.504	100.00	146j
28.666	PV	97653.933145	4542.8161937	3.340	9.41	
28.739	VV	652142.49991	11581.643915	22.305	62.82	

END OF REPORT for file: DATA:G.N-303.I 2:34 pm 25 Aug 92

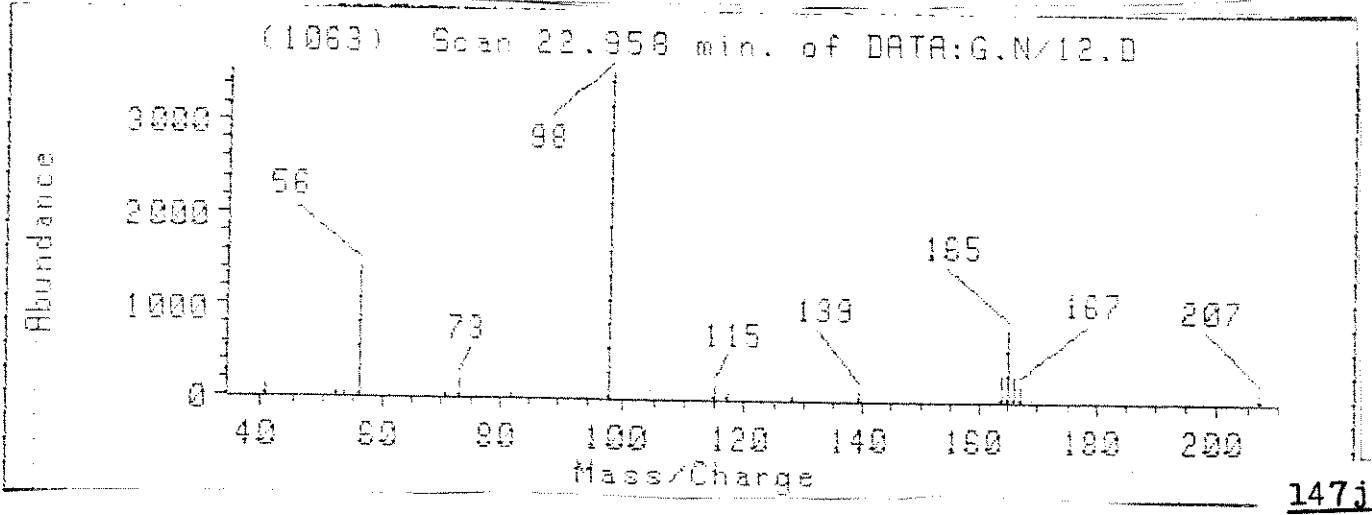


Cromatograma 47: Reação da cetoenaminona 134 com hidrato de hidrazina usando diclorometano como solvente

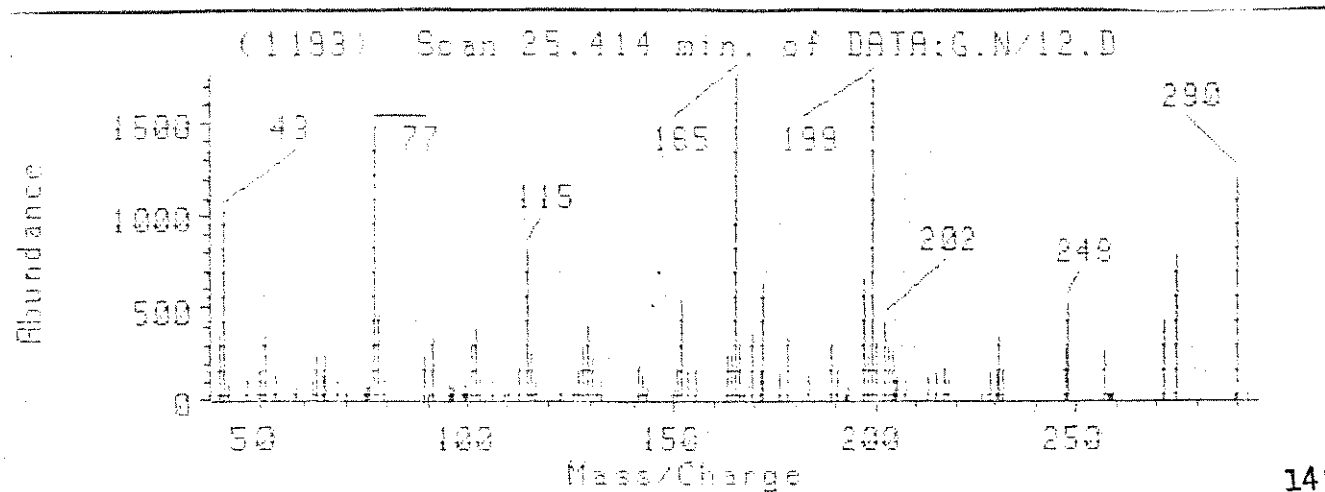


Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
17.554	PV	319298.00079	10039.521546	8.384	18.76	151j
19.734	PV	112104.60655	9498.3583218	2.943	6.59	
20.178	VV	513538.77612	13740.728975	13.484	30.17	148j
22.962	VB	342429.96028	6762.9497288	8.991	20.12	147j
25.417	BV	1702275.2410	25103.667215	44.695	100.00	149j
28.603	PV	818963.66895	11066.649524	21.503	48.11	146j

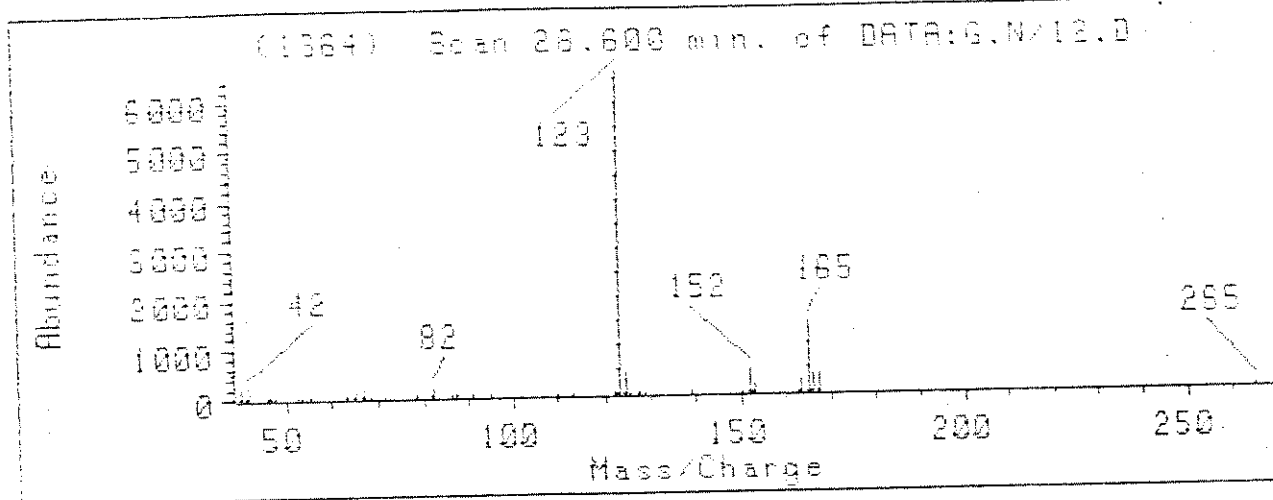
END OF REPORT for file: DATA:G.N/12.I 10:14 am 16 Sep 92



147j

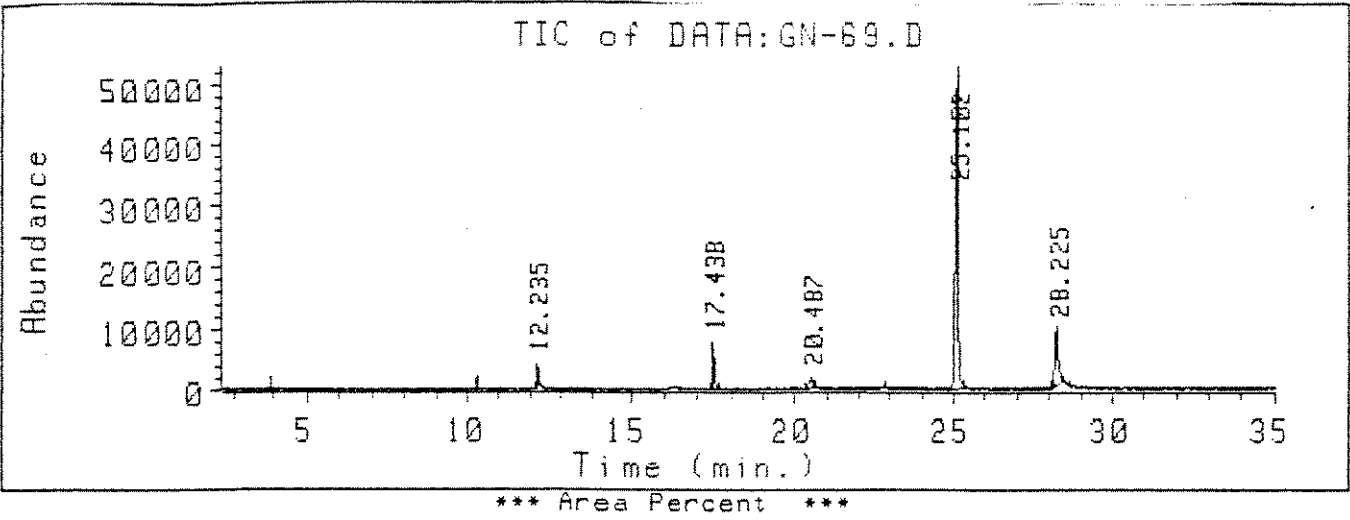


149j



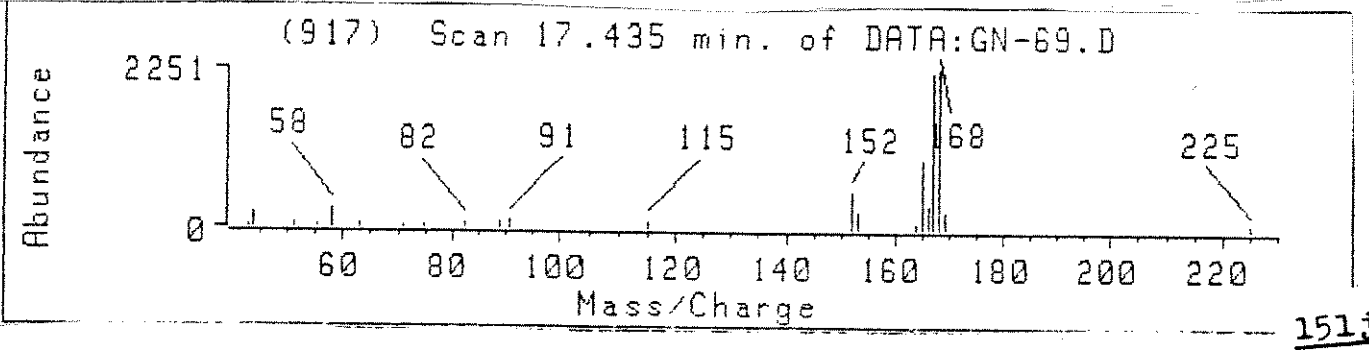
146j

Cromatograma 48: Reação da cetoenaminona 134 com hidrato de hidrazina usando tetrahidrefurano como solvente

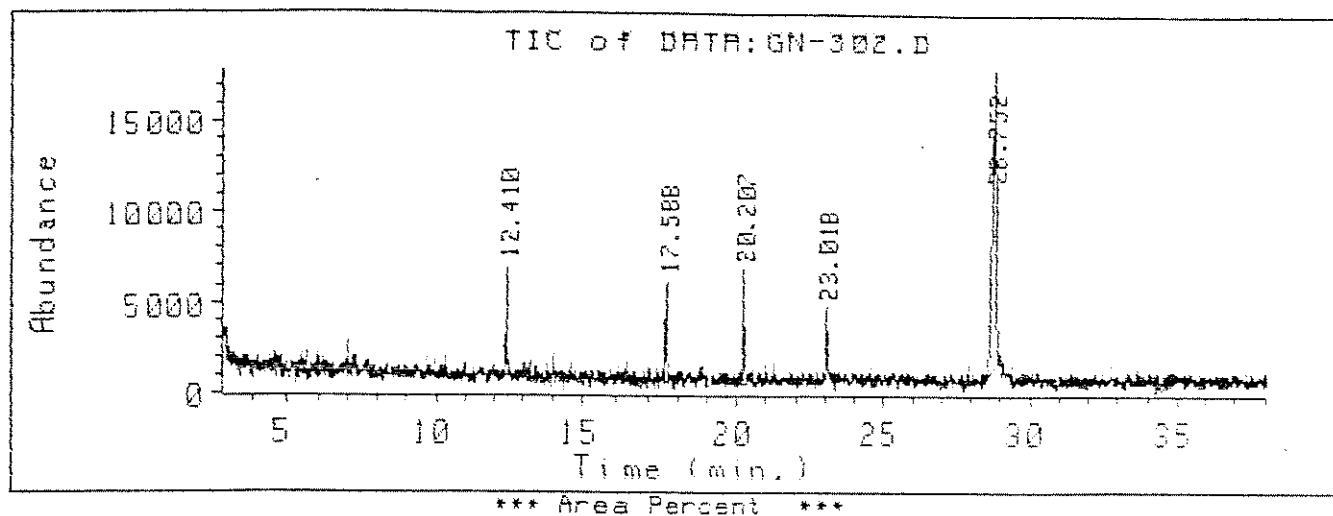


Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
12.235	BV	127976.68081	3914.2814693	2.906	3.96	
17.438	BV	296263.78149	7623.1808585	6.728	9.17	151j
20.487	BV	141408.35934	1662.1370573	3.211	4.37	148j
25.102	PV	3232495.1400	51825.996136	73.412	100.00	149j
28.225	PV	605073.25900	9058.5780226	13.742	18.72	146j

END OF REPORT for file: DATA:GN-69.I 10:58 am 16 Sep 93



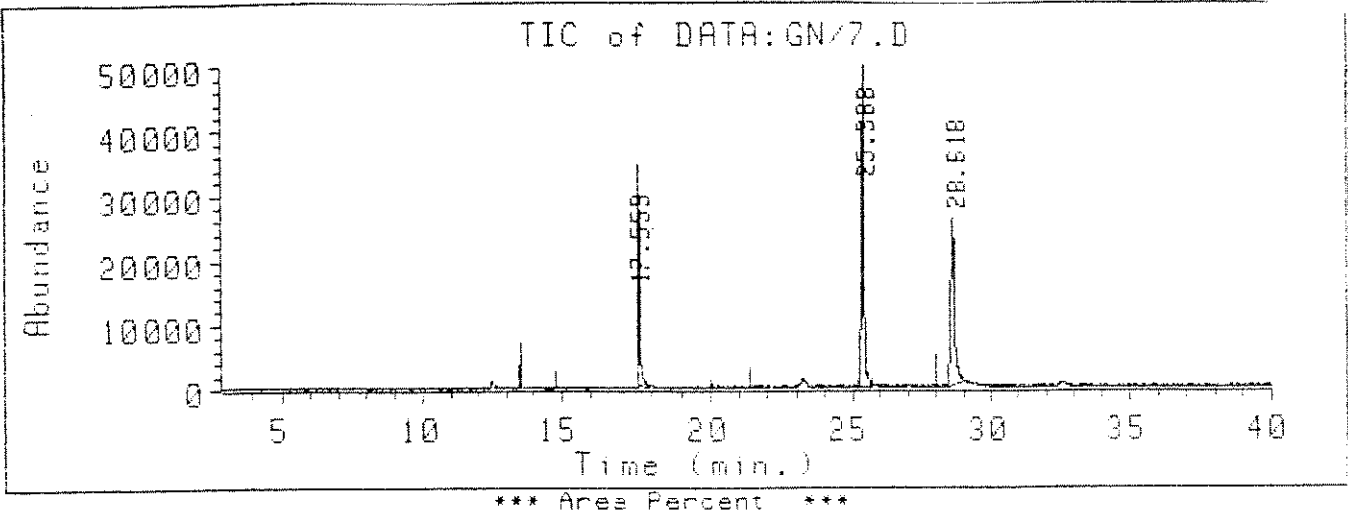
Chromatograma 49: Reação da cetoenaminona 134 com hidrato de hidrazina usando metanol como solvente



Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
12.410	VV	168554.80380	5739.8701971	8.217	12.11	
17.588	VV	155236.89172	5123.2530057	7.568	11.16	CO(Ph) ₂
20.207	VV	209770.85612	5920.9485512	10.226	15.08	151j
23.018	PV	126434.98463	3457.1653740	6.164	9.09	148j
28.752	PV	1391327.2592	16302.179694	67.826	100.00	147j
						146j

END OF REPORT for file: DATA:GN-302.1 11:55 am 26 Aug 92

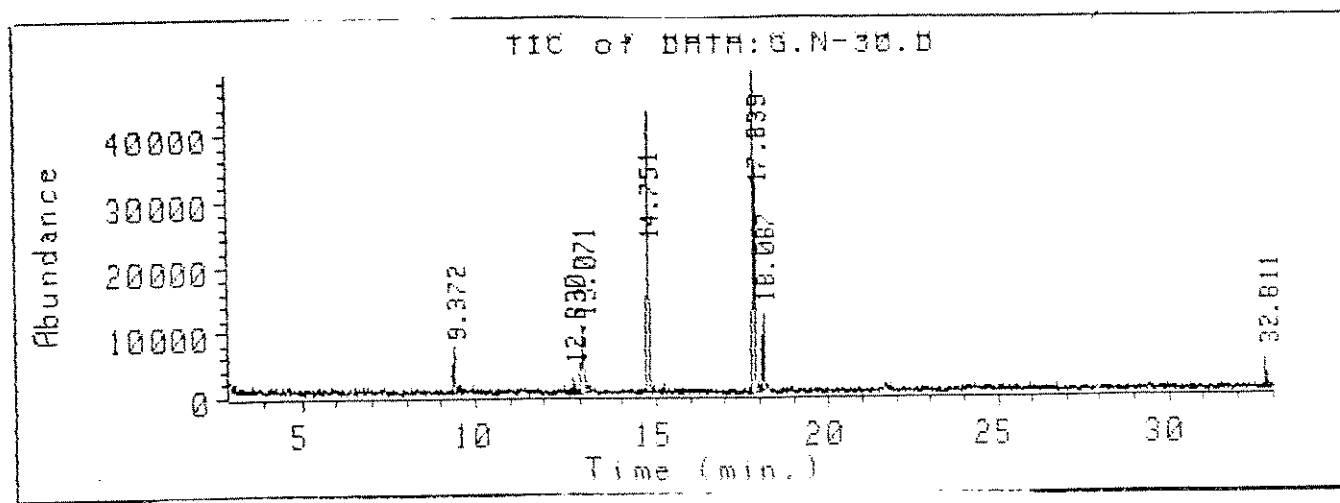
Cromatograma 50: Reação da cetoenaminona 134ccam hidrate de hidrazina usando dimetilformamida como solvente



Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
17.559	BV	1184224.5483	33272.077884	17.202	34.49	151j
25.388	BB	3433223.6753	49978.675367	49.872	100.00	149j
28.618	BB	2266682.3182	25491.035505	32.926	66.02	146j

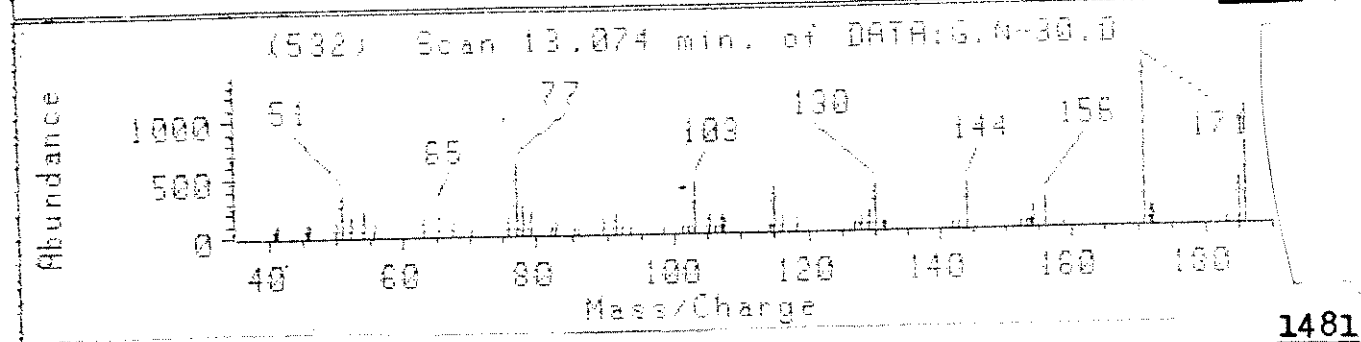
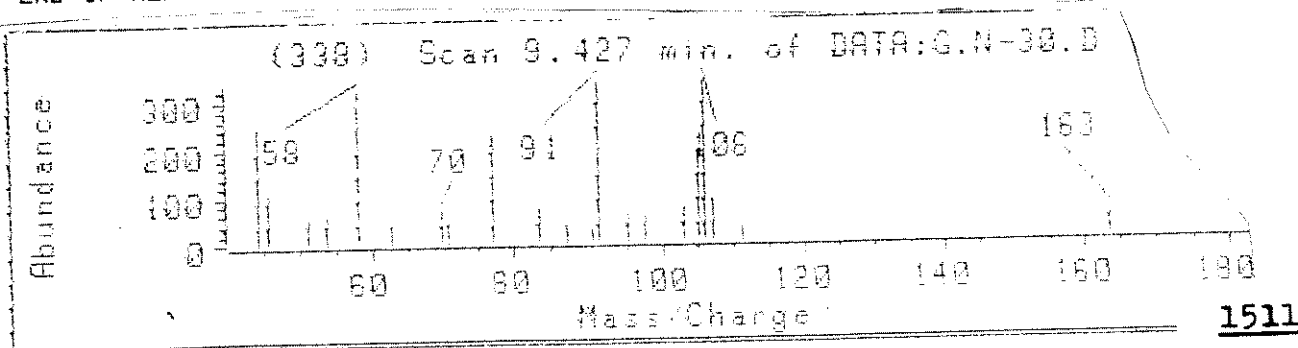
END OF REPORT for file: DATA:GN/7.I 3:36 pm 19 Mar 93

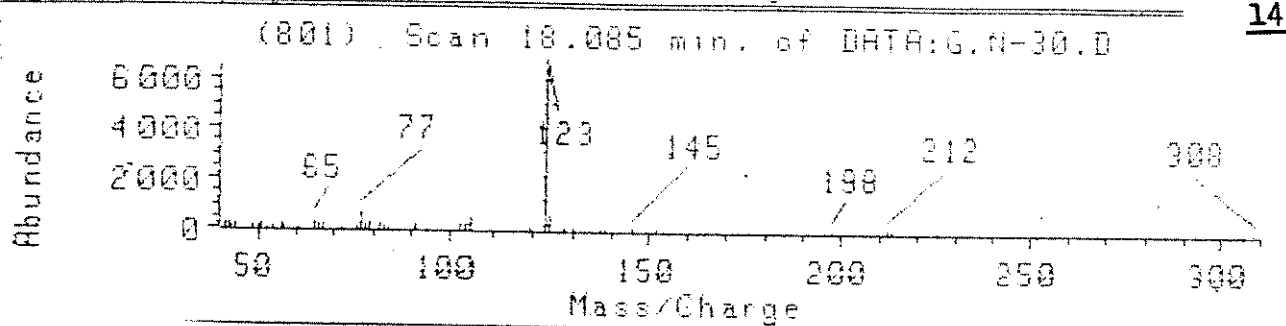
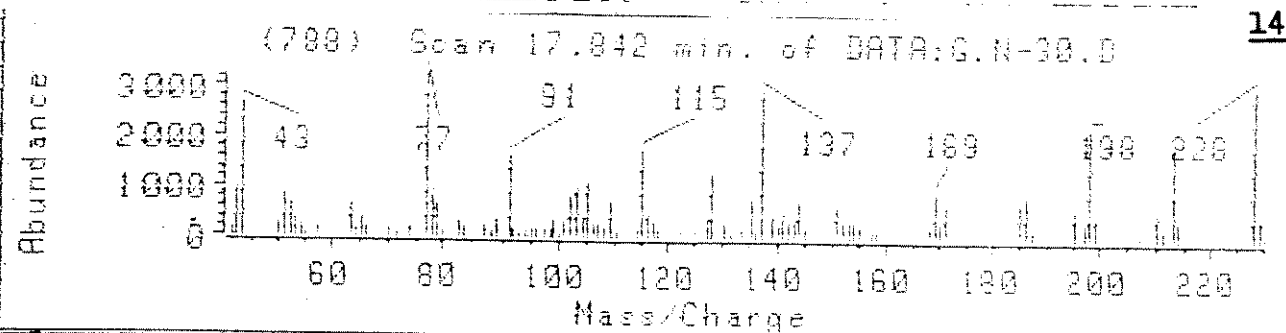
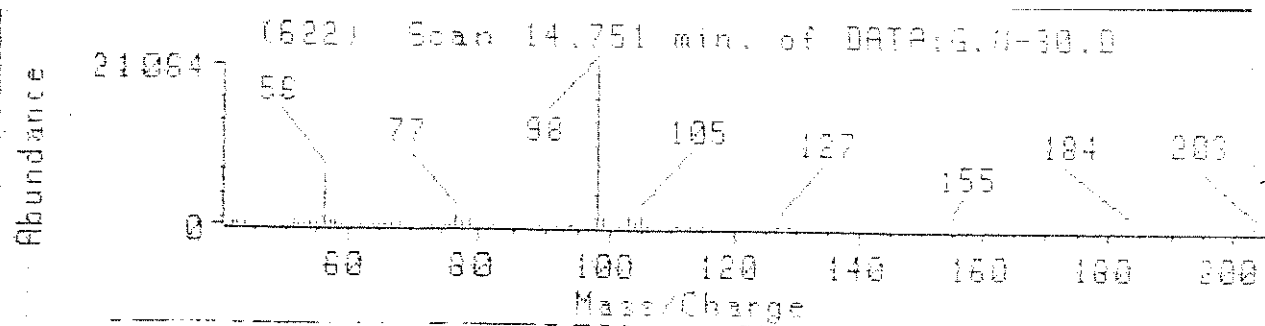
Cromatograma 51: Reação da cetoenaminona 135 com hidrato de hidrazina usando benzeno como solvente



Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
9.372	PV	208329.83463	5446.5351606	4.767	10.26	1511
12.830	PV	68168.229794	2503.4475964	1.560	3.36	
13.071	VV	440479.22889	9909.4754825	10.079	21.69	1481
14.751	PV	1185975.4528	40265.355655	27.138	58.41	1471
17.839	VV	2030369.7683	49666.186388	46.460	100.00	1491
18.087	PV	369851.21435	11652.339009	8.463	18.22	1491
32.811	VV	66962.422429	4750.3804938	1.532	3.30	1461

END OF REPORT for file: DATA:G.N-30.I 11:45 am 26 Aug 92

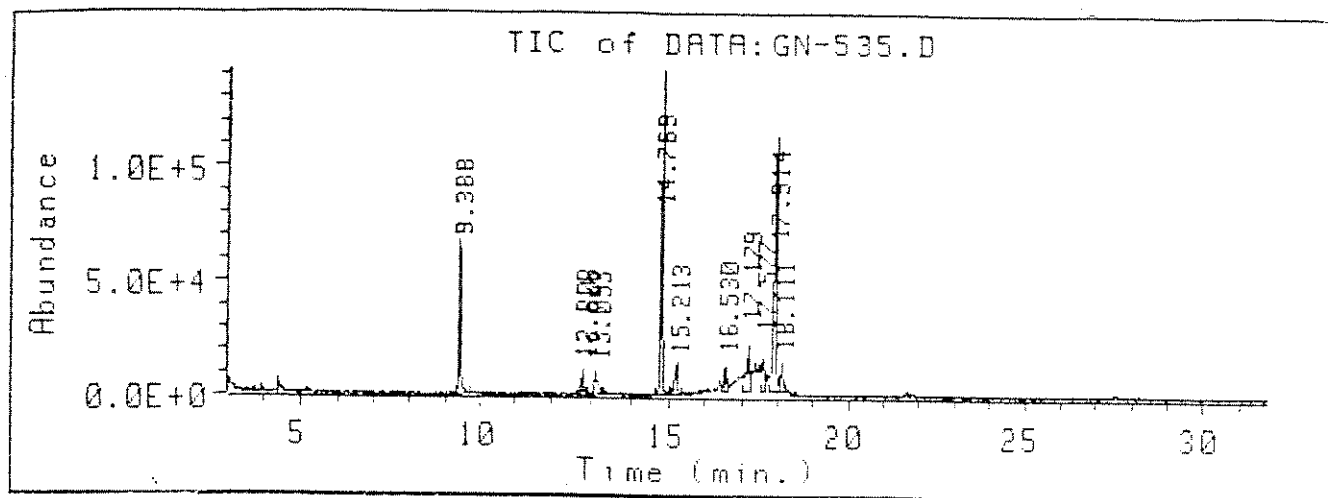




146

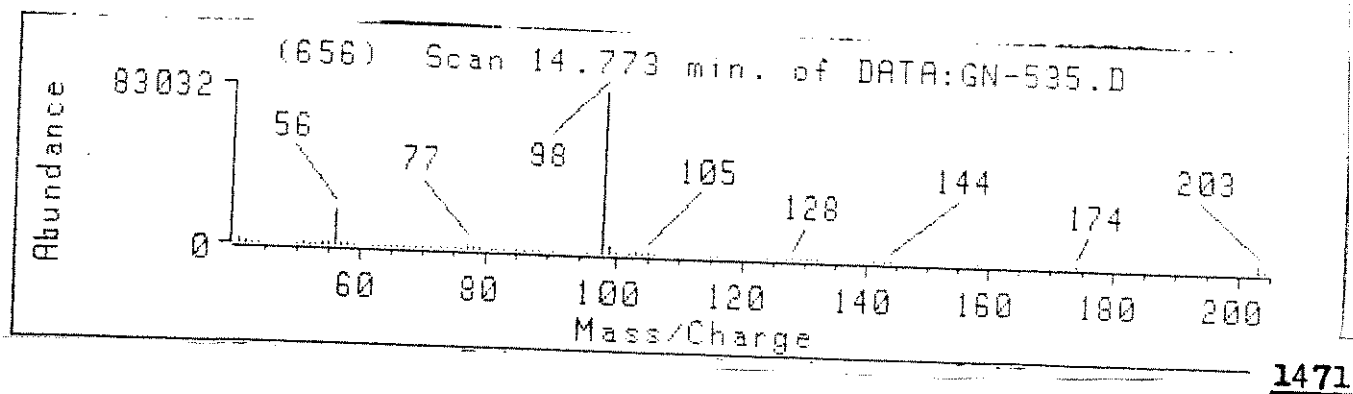
326

Chromatograma 52: Reação da cetoenaminona 135 com hidrato de hidrazina usando diclorometano como solvente

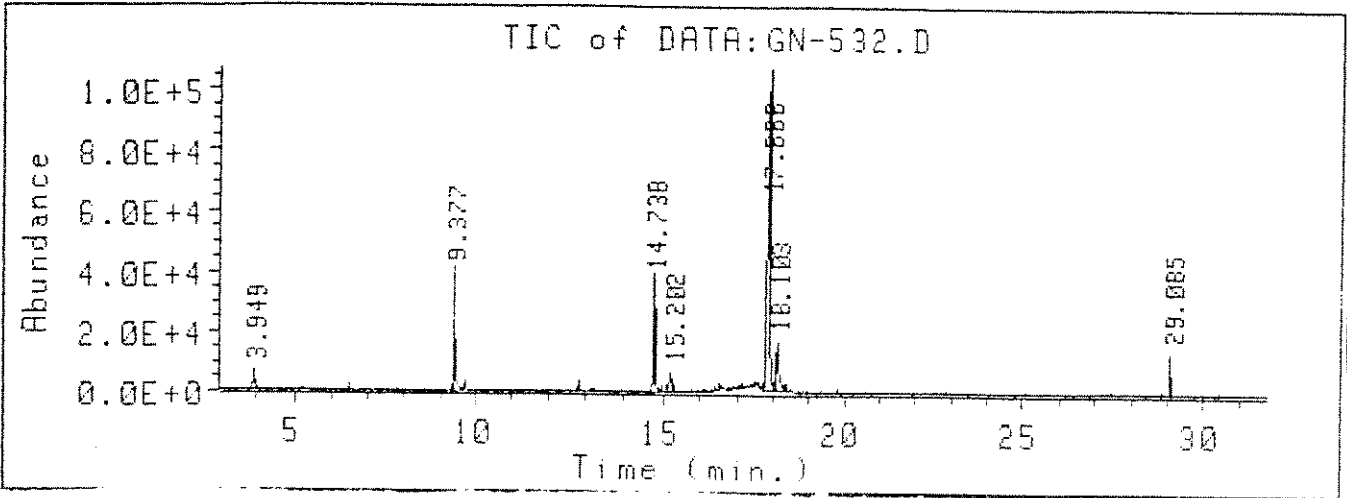


Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
9.388	BB	2249965.1111	65003.682718	13.466	40.46	1511
12.808	BV	280571.84051	11278.132404	1.679	5.05	
13.093	PV	500670.00089	10006.689899	2.996	9.00	
14.769	BB	4561038.0548	132008.46632	27.297	82.03	1481
15.213	BV	678696.19362	13422.121170	4.062	12.21	1471
16.530	VV	519596.80677	10367.692569	3.110	9.34	
17.179	VV	1023303.1519	19592.625501	6.124	18.40	
17.577	VV	806672.95797	13781.480323	4.828	14.51	
17.914	VV	5560410.1580	110552.50933	33.279	100.00	1491
18.111	VV	527726.52896	11818.308616	3.158	9.49	1461

END OF REPORT for file: DATA:GN-535.I 8:12 am 25 Nov 92



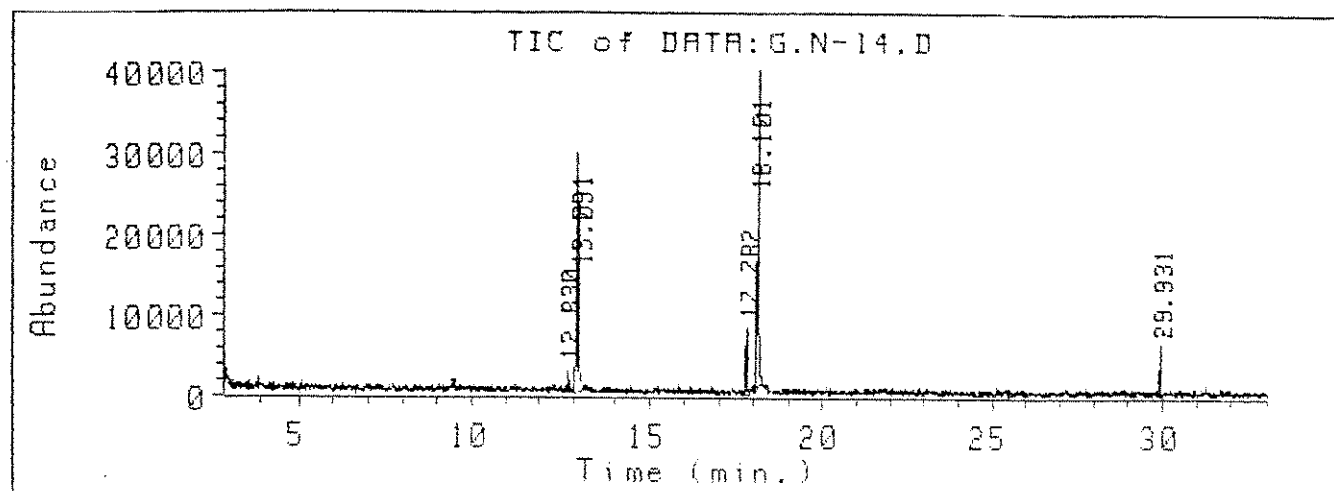
Cromatograma 53: Reação da cetoenaminona 135 com hidrato de hidrazina usando tetrahidrefurano como solvente



Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
3.949	PV	167467.60345	6181.9396241	1.905	3.25	
9.377	BV	1208061.9731	39523.579169	13.745	23.42	1511
14.738	BV	1120328.2909	37071.789268	12.747	21.72	1471
15.202	VV	267345.43694	6066.5971965	3.042	5.18	
17.866	VV	5158340.0012	101830.82028	58.691	100.00	1491
18.103	VV	711520.39799	15769.294151	8.096	13.79	1461
29.085	VV	155986.59252	13569.415713	1.775	3.02	

END OF REPORT for file: DATA:GN-532.I 8:34 am 25 Nov 92

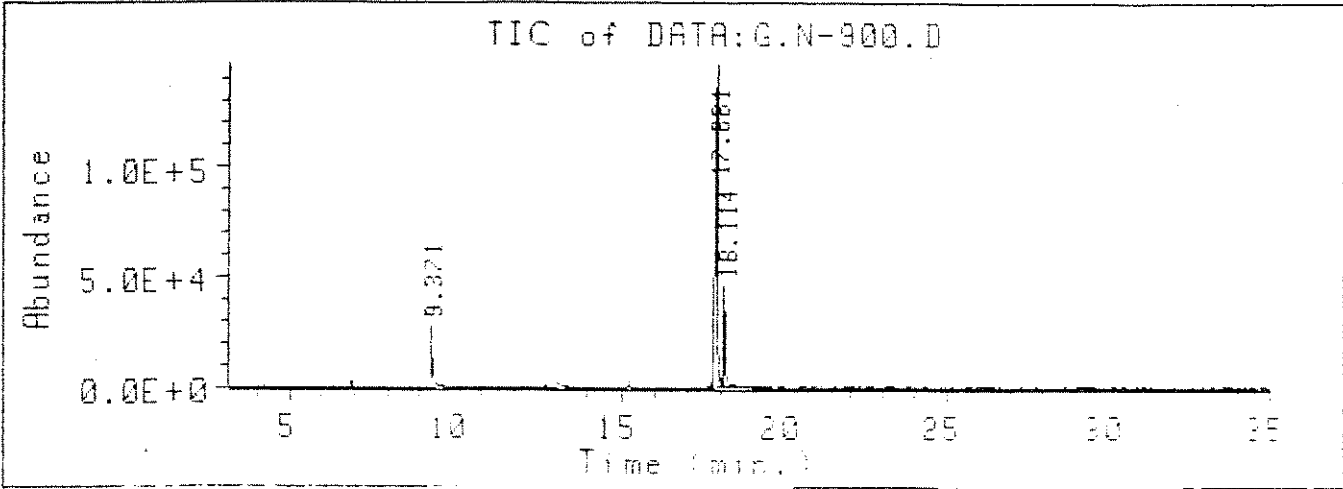
Cromatograma 54: Reação da cetonaminona 135 com hidrato de hidrazina usando metanol como solvente



Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
12.830	VV	54117.522719	2550.1811462	1.975	4.04	
13.091	PV	1025058.5940	29562.792398	37.406	76.56	1481
17.782	VV	232170.38864	7875.8796022	8.472	17.34	1491
18.101	PV	1338972.0974	38381.333580	48.861	100.00	1461
29.931	VV	90066.732716	5458.4885854	3.287	6.73	

END OF REPORT for file: DATA:G.N-14.I 11:33 am 16 Sep 92

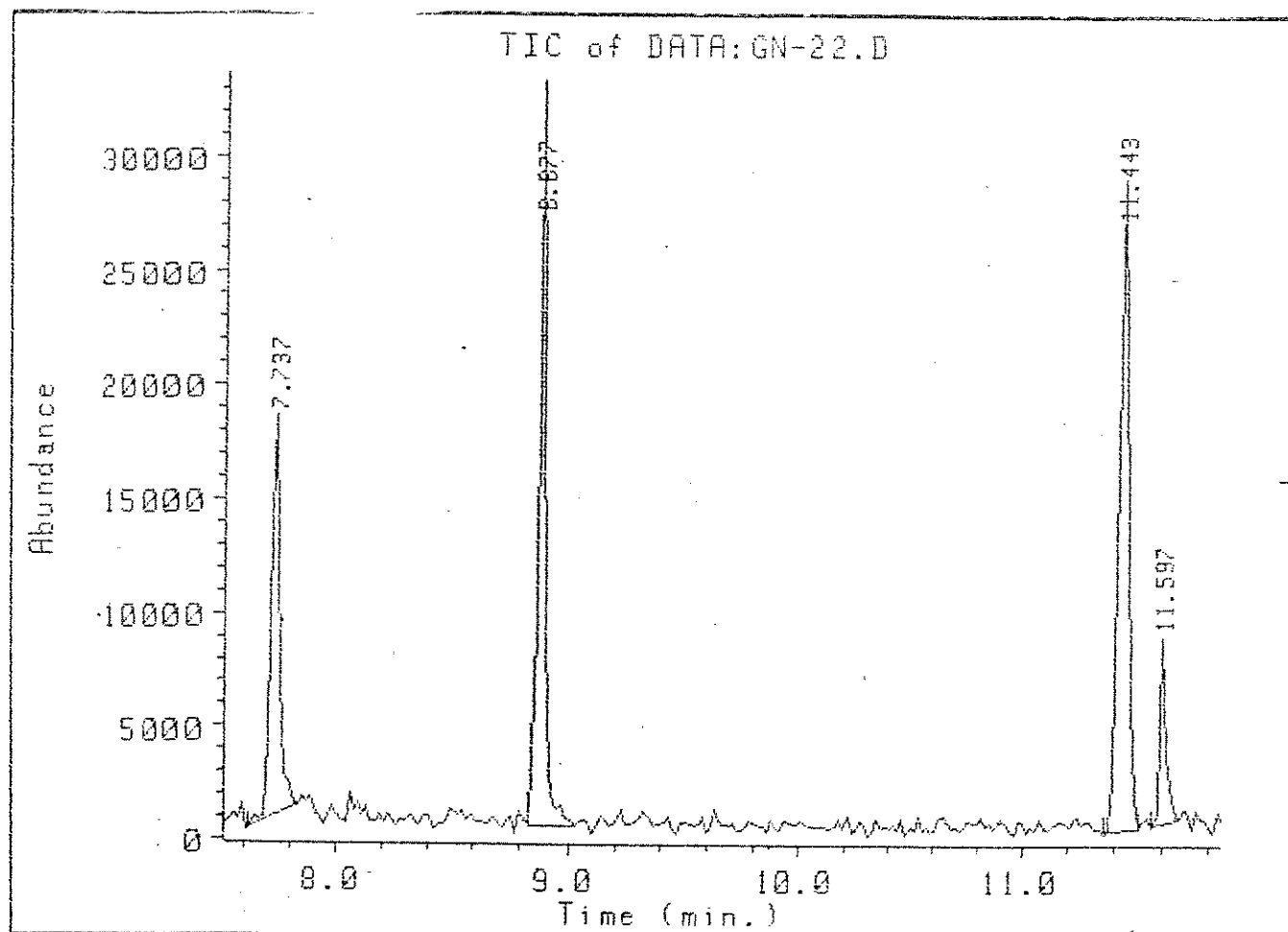
Cromatograma 55: Reação da cetoenaminona 135 com hidrato de hidrazina usando dimetilformamida como solvente



		Total Ion				
Ret Time	Type	Area	Height	Area %	Ratio %	
9.371	BV	951639.30716	25880.398474	9.051	12.05	1511
17.881	BV	7894749.5697	149156.36553	75.089	100.00	1491
18.114	VV	1667484.5545	43624.540012	15.860	21.12	1461

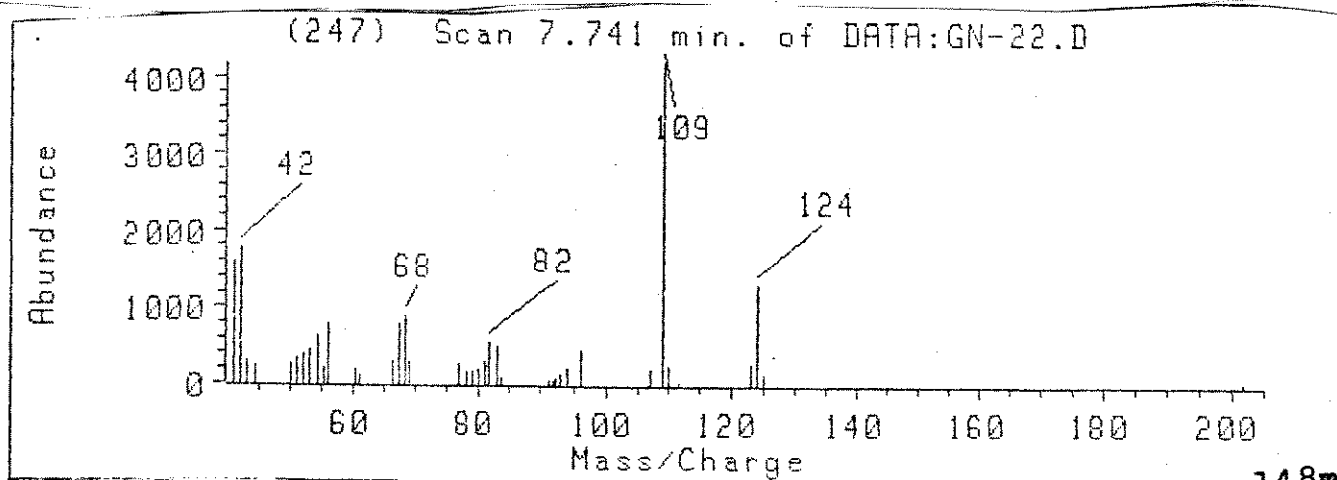
END OF REPORT for file: DATA:G.N-900.I 4:16 pm 11 Mar 93

Cromatograma 56: Reação da cetoenaminona 136 com hidrato de hidrazina usando benzeno como solvente

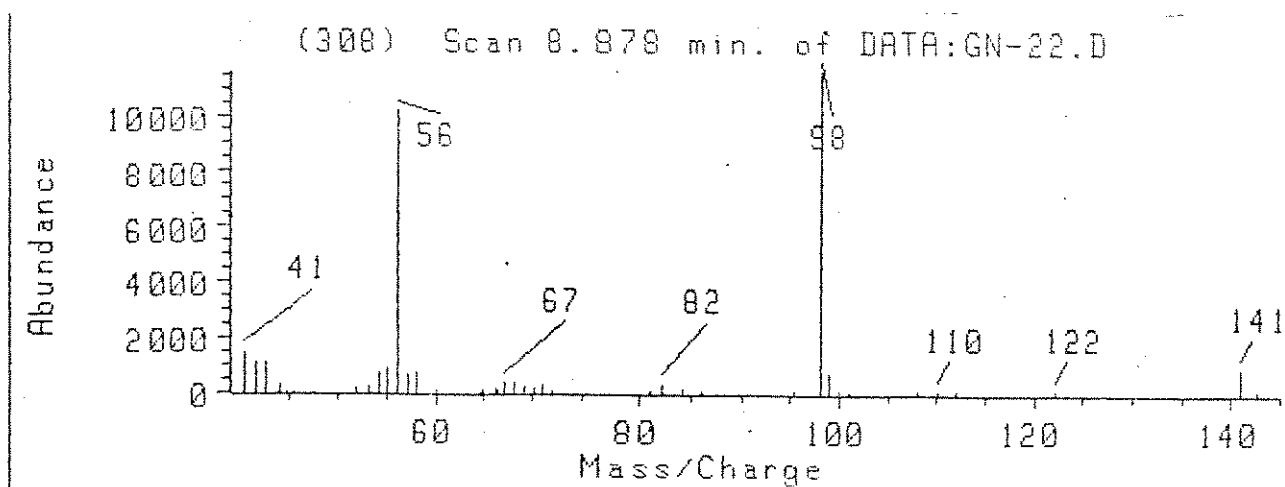


Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
7.737	BV	494528.55635	17400.466579	24.111	62.78	148m
8.877	FB	616613.62284	31016.407471	30.063	78.27	147m
11.443	BV	787759.80410	26336.245705	38.408	100.00	149m
11.597	PV	152139.05043	8020.6931771	7.418	19.31	146m

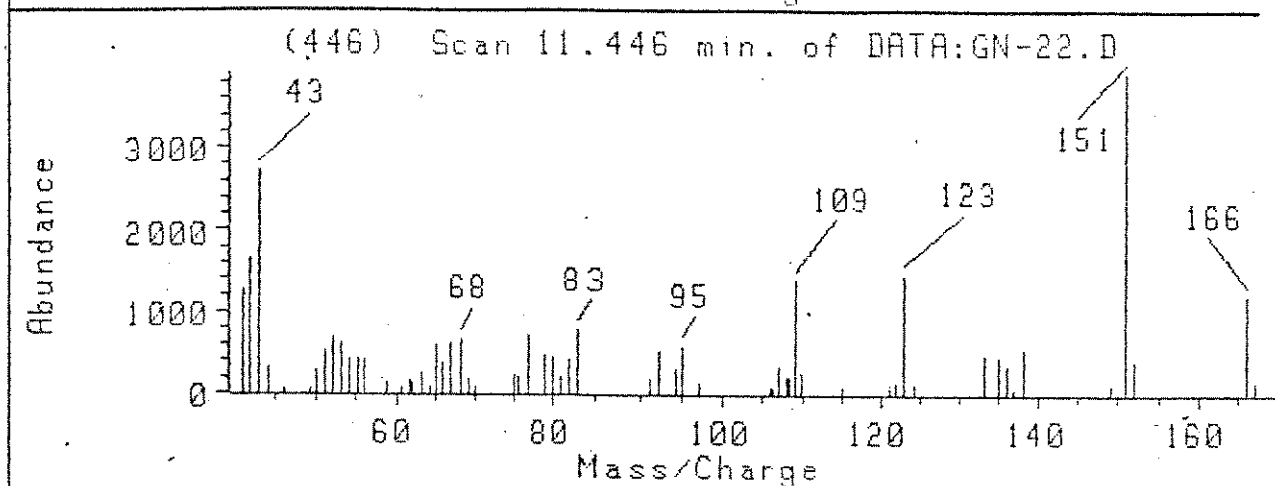
END OF REPORT for file: DATA:GN-22.I 2:59 pm 22 Jul 92



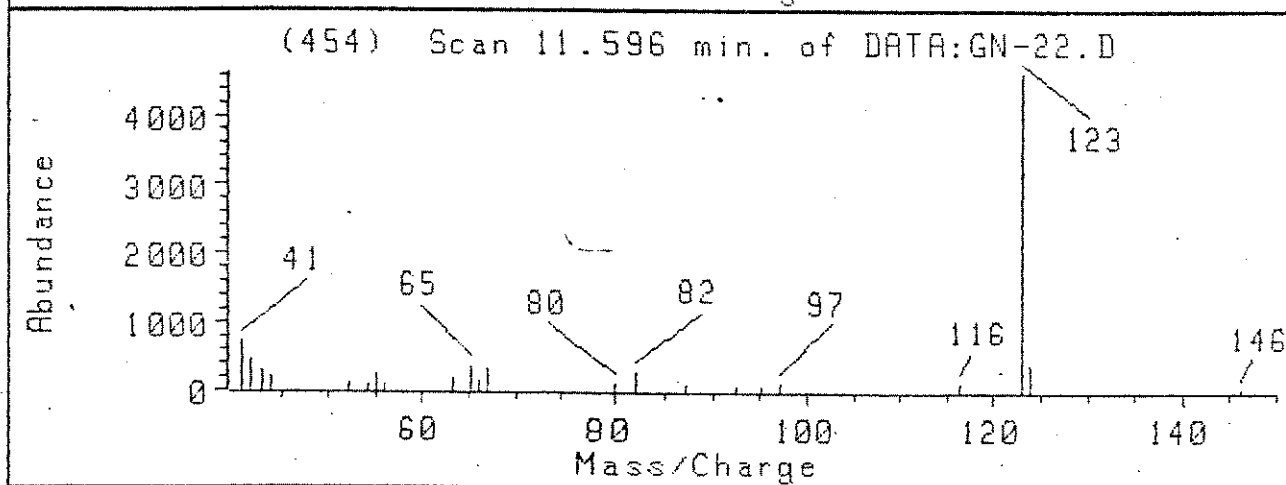
148m



147m

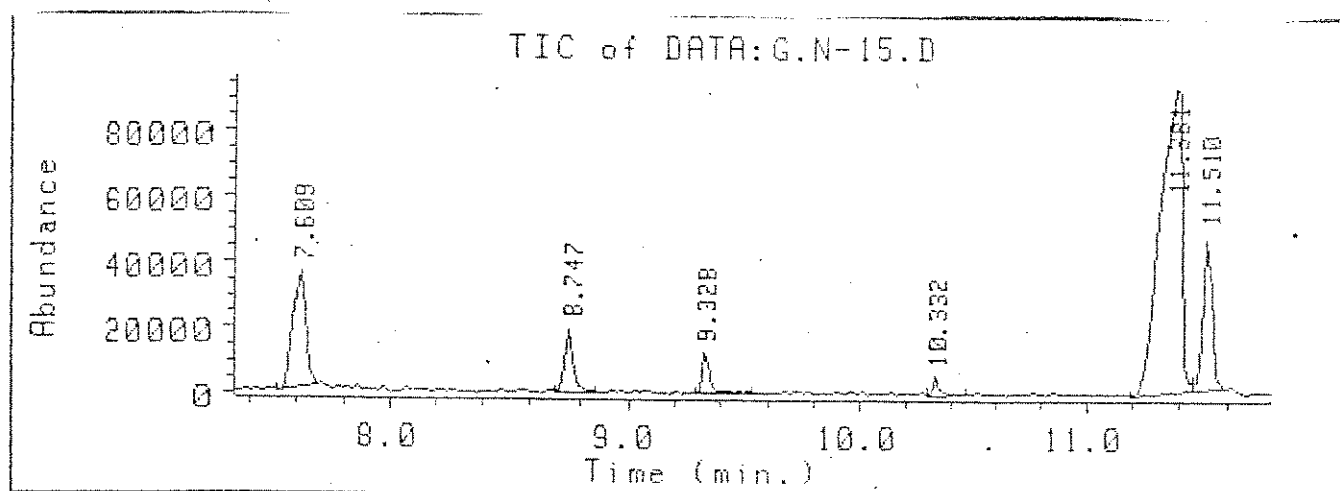


149m



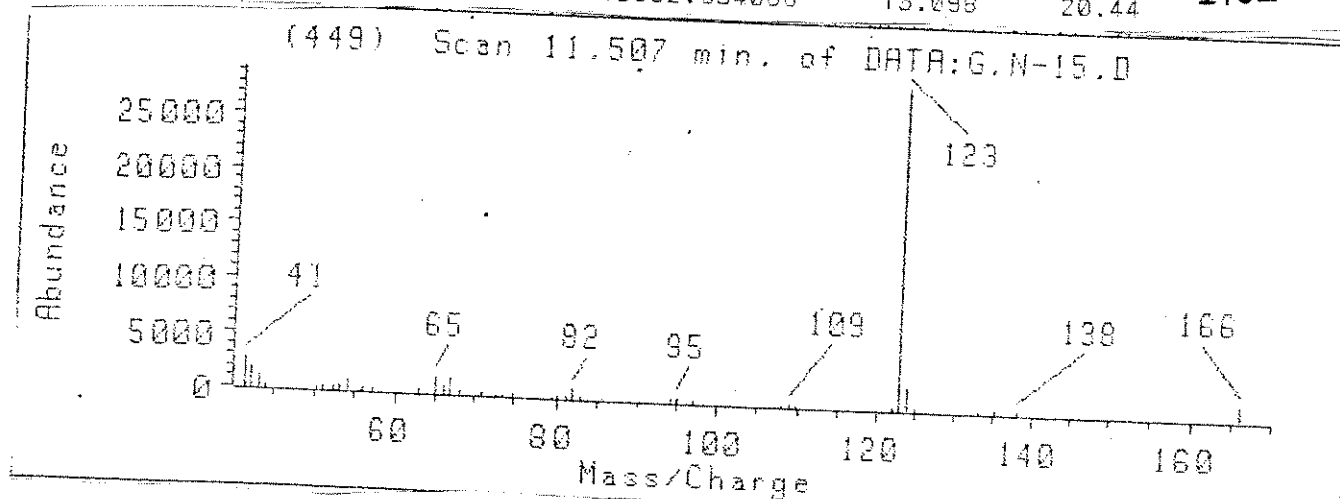
146a

Cromatograma 57: Reação da ceteenaminona 136 com hidrato de hidrazina usando diclorometano como solvente



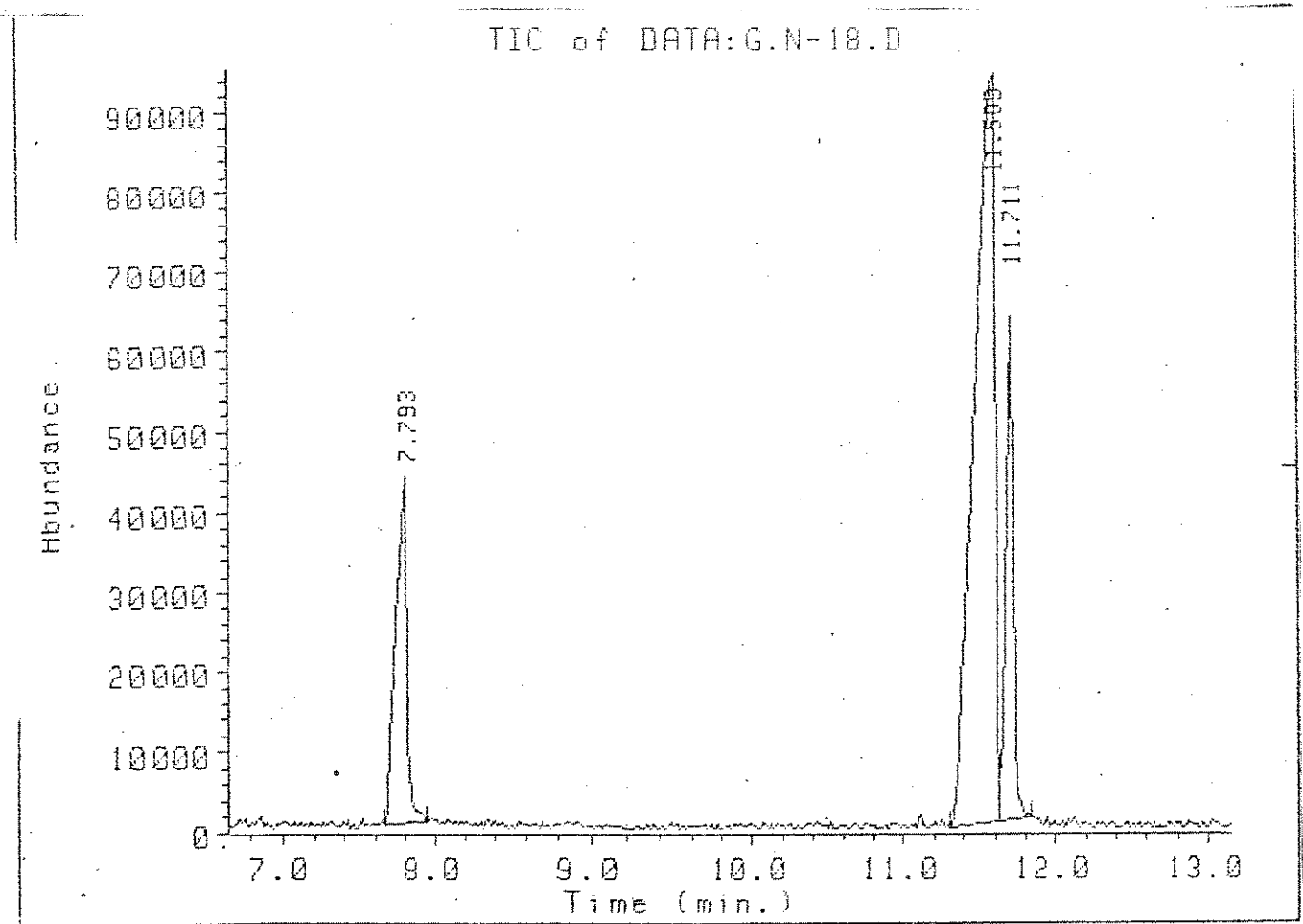
*** Area Percent ***

Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
7.609	BV	1191799.8274	35094.283500	13.386	20.89	148m
8.747	VV	438948.38583	19290.019156	4.930	7.69	147m
9.328	PV	300880.85441	12355.521118	3.379	5.27	
10.332	BV	99885.627632	5015.3754174	1.122	1.75	149m
11.381	PV	5705531.8478	93320.792063	64.084	100.00	146m
11.510	VV	1186105.7028	46032.954088	13.098	20.44	



146m

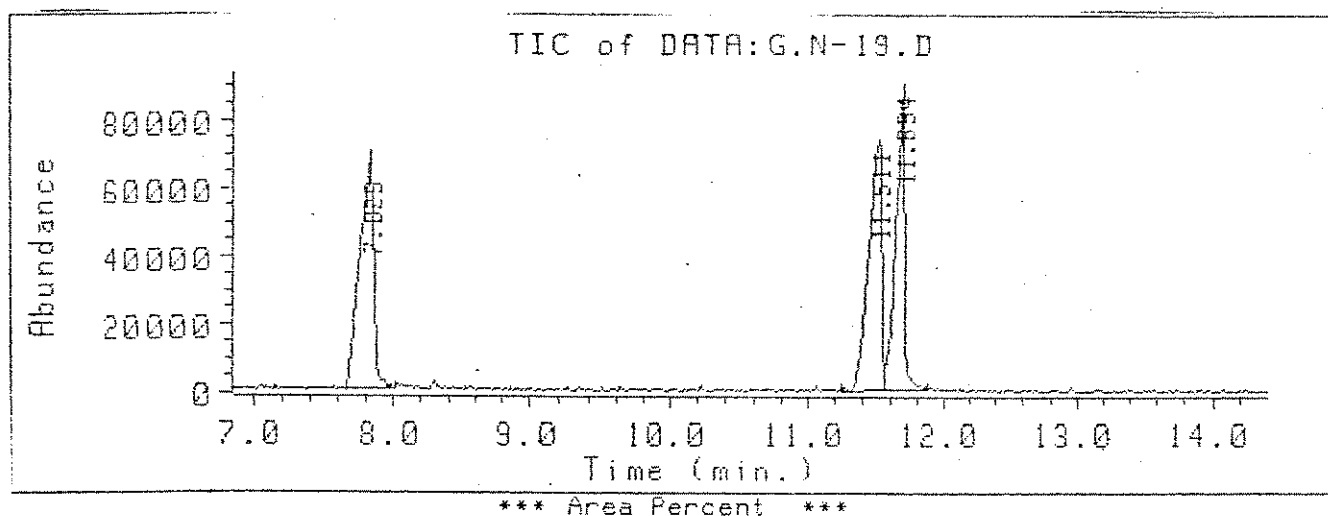
Cromatograma 58; Reação da ceteenaminona 136 com hidrato de hidrazina usando tetrahidrefurano como solvente



		Total Ion				
Ret Time	Type	Area	Height	Area %	Ratio %	
7.793	BB	2135872.8659	43736.284805	16.952	25.12	148m
11.589	BV	8501380.4442	93837.862271	67.475	100.00	149m
11.711	VB	1862028.4390	65091.759685	15.573	23.08	146m

END OF REPORT for file: DATA:G.N-18.I 3:17 pm 22 Jul 92

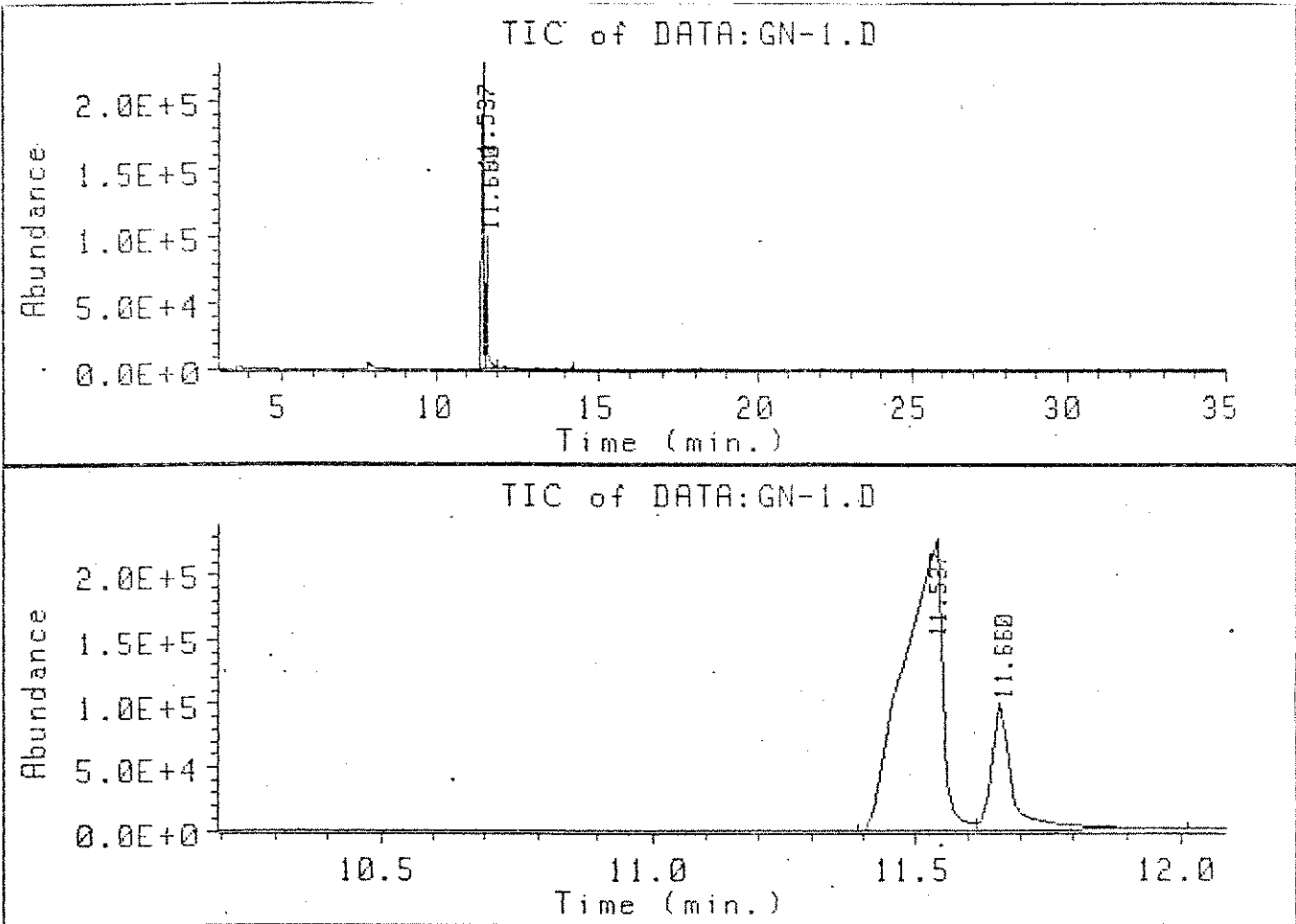
Cromatograma 59: Reação da cetoenaminona 136 com hidrato de hidrazina usando metanol como solvente



Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
7.829	BV	4635074.6567	87131.852853	33.652	93.83	148m
11.511	BV	4939967.4827	73520.550404	35.866	100.00	149m
11.694	VV	4198416.2066	93718.264810	30.482	84.99	146m

END OF REPORT for file: DATA:G.N-19.I 10:39 am 22 Jul 92

Cromatograma 60: Reação da ceteenaminona 136 com hidrato de hidrazina usando dimetilformamida como solvente

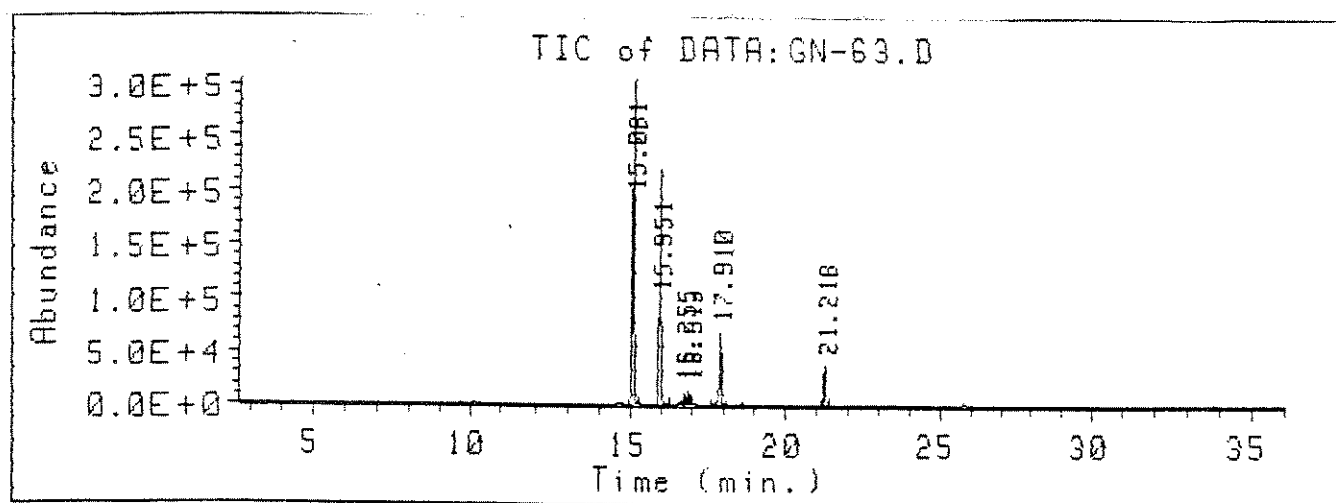


*** Area Percent ***

Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
11.537	BV	11616206.467	232073.45183	80.751	100.00	149m
11.660	VB	2769034.9674	91559.786223	19.249	23.84	146m

END OF REPORT for file: DATA:GN-1.I 3:47 pm 19 Mar 93

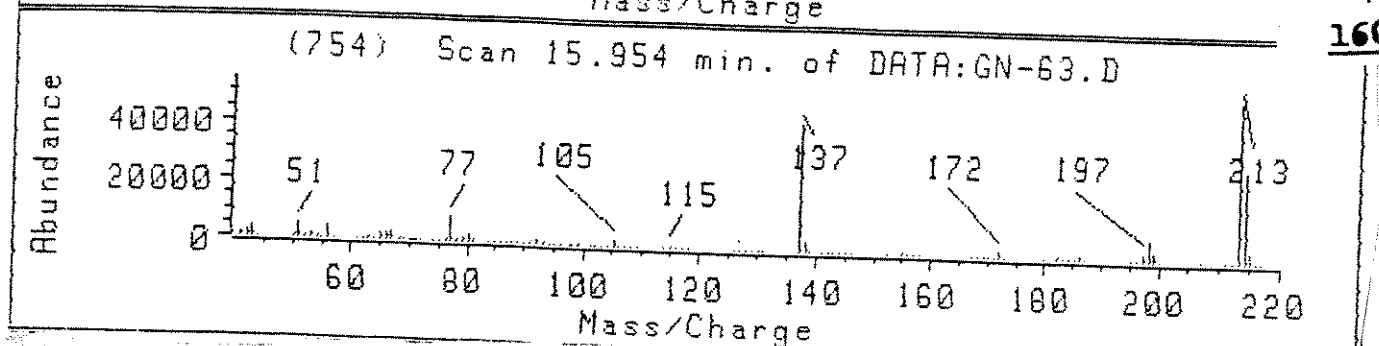
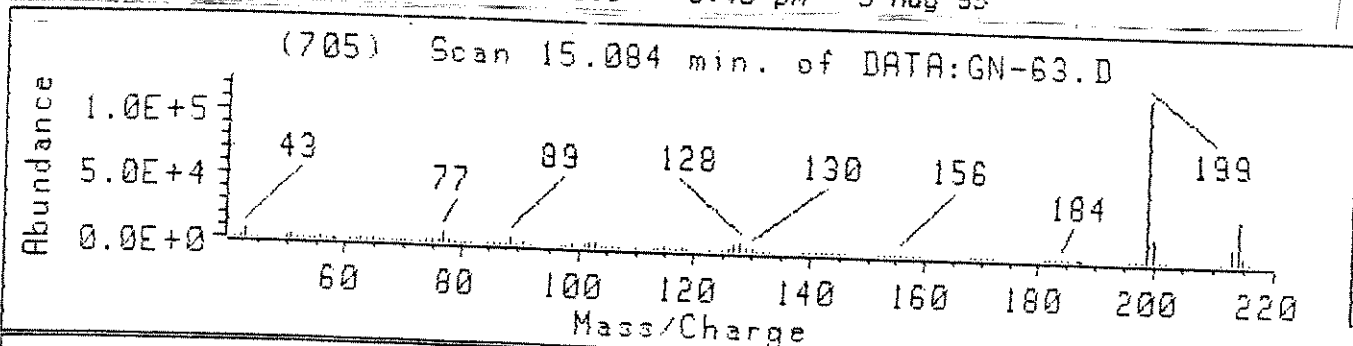
Cromatograma 61: Reação da cetoenaminona 138 com metilhidrazina usando benzeno como solvente



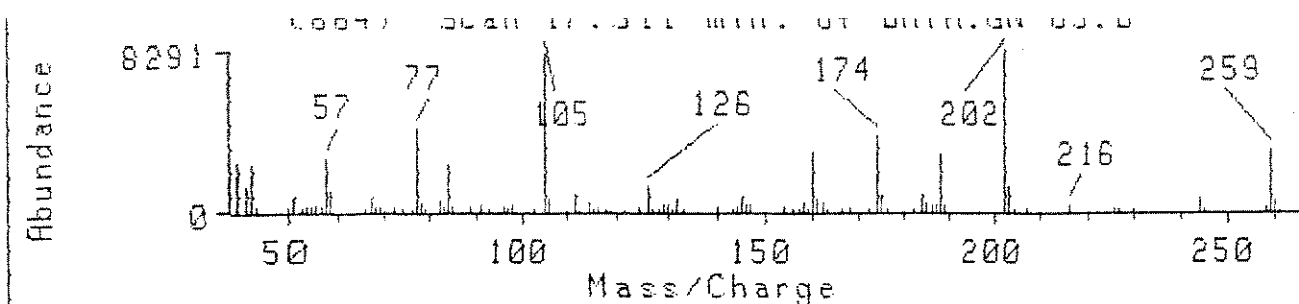
*** Area Percent ***

Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
15.081	BV	14754287.002	307886.27236	53.825	100.00	160a
15.951	BV	8349921.8113	213599.94671	30.461	56.59	158a
16.755	VV	158438.10400	10521.454740	0.578	1.07	
16.913	VV	453401.88051	11932.441906	1.654	3.07	
17.910	BB	2320454.6065	67406.824038	8.465	15.73	143
21.218	BV	1375038.6509	36835.521720	5.016	9.32	162a

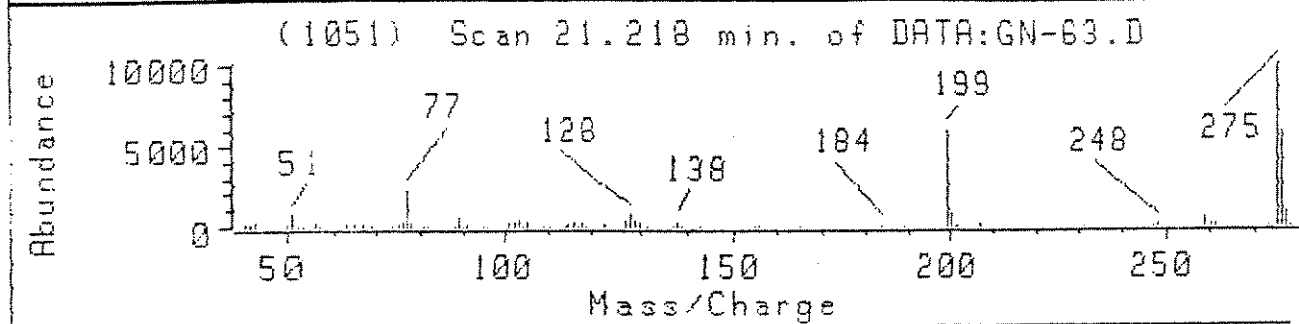
END OF REPORT for file: DATA:GN-63.I 3:43 pm 5 Aug 93



158a

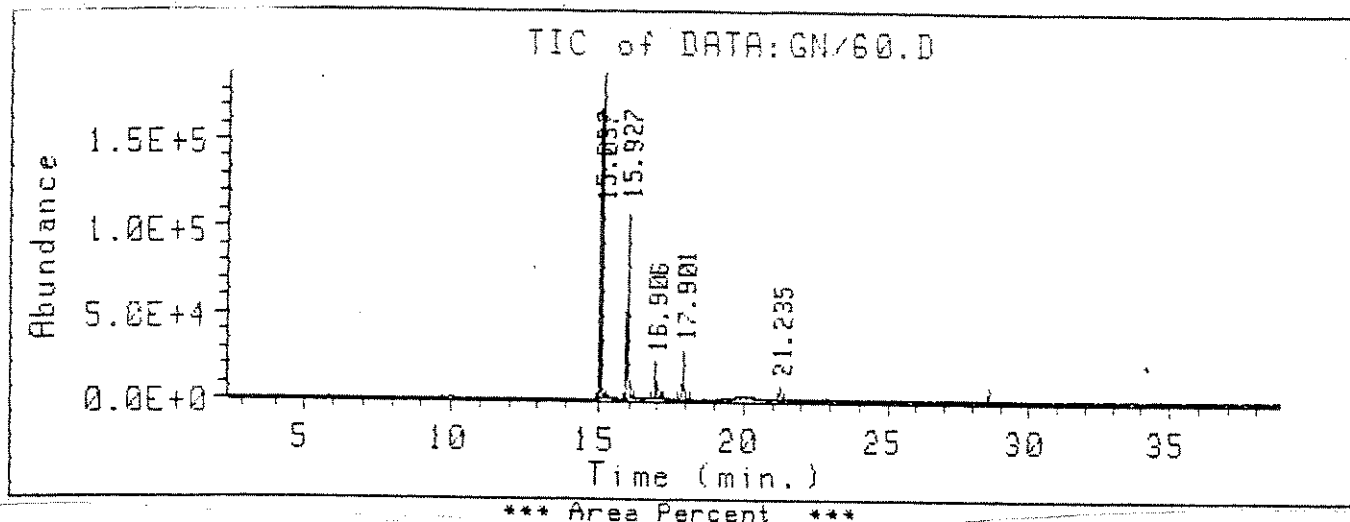


143



162a

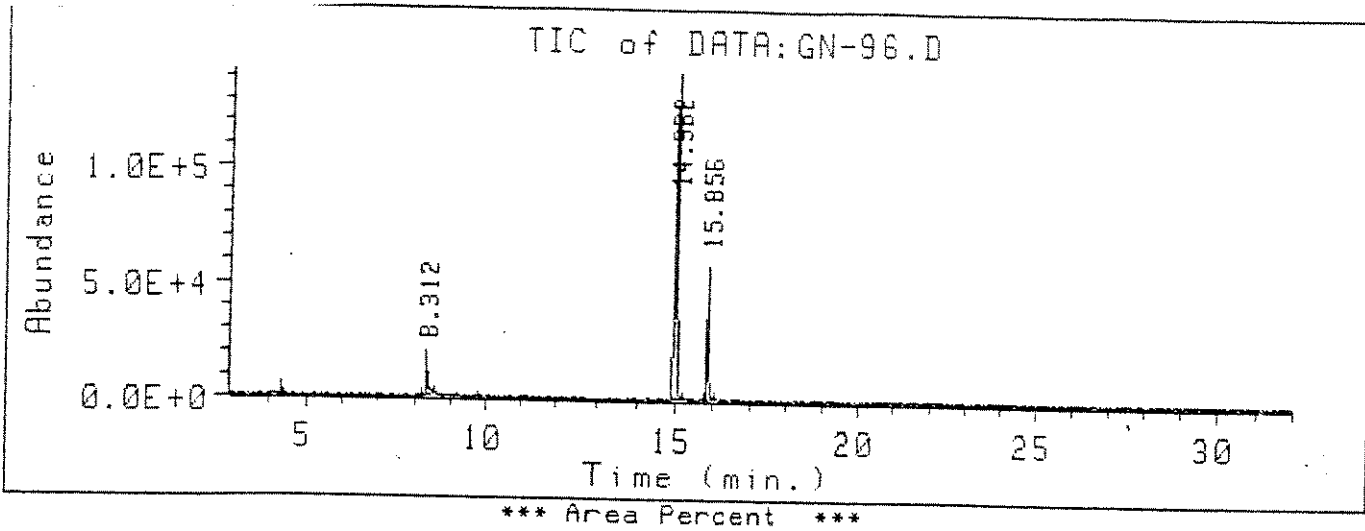
romatograma 62: Reação da cetoenaminona 138 com metilhidrazina
usando diclorometano como solvente



Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
15.037	BB	6102401.3230	180759.55841	53.022	100.00	160a
15.927	BV	3217368.7332	109123.16568	27.955	52.72	158a
16.906	VB	866217.72473	20979.742418	7.526	14.19	
17.901	VB	990655.77146	28411.955935	8.607	16.23	143
21.235	BV	332606.12632	7426.0385879	2.890	5.45	162a

END OF REPORT for file: DATA:GN/60.I 4:33 pm 5 Aug 93

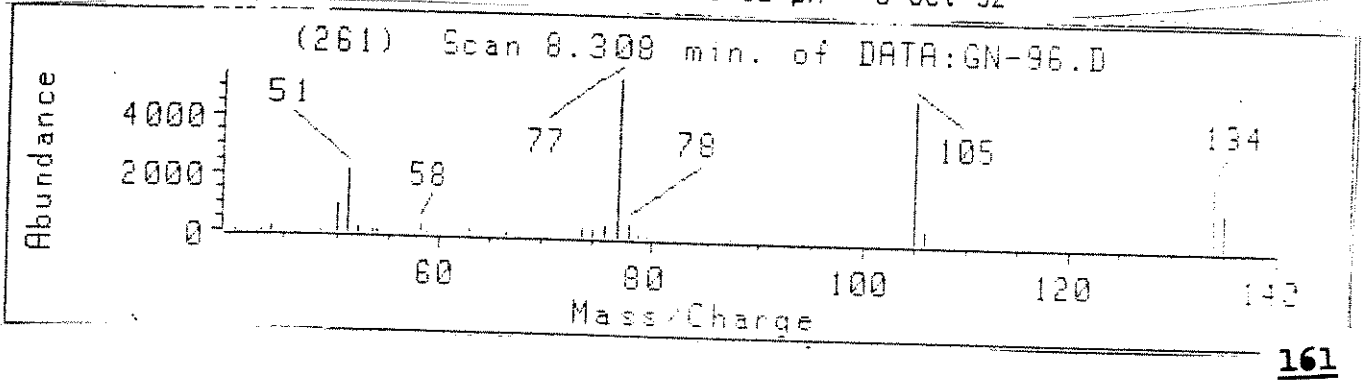
Cromatograma 63: Reação da cetoenaminona 138 com metilhidrazina usando tetrahidrefurano como solvente



*** Area Percent ***

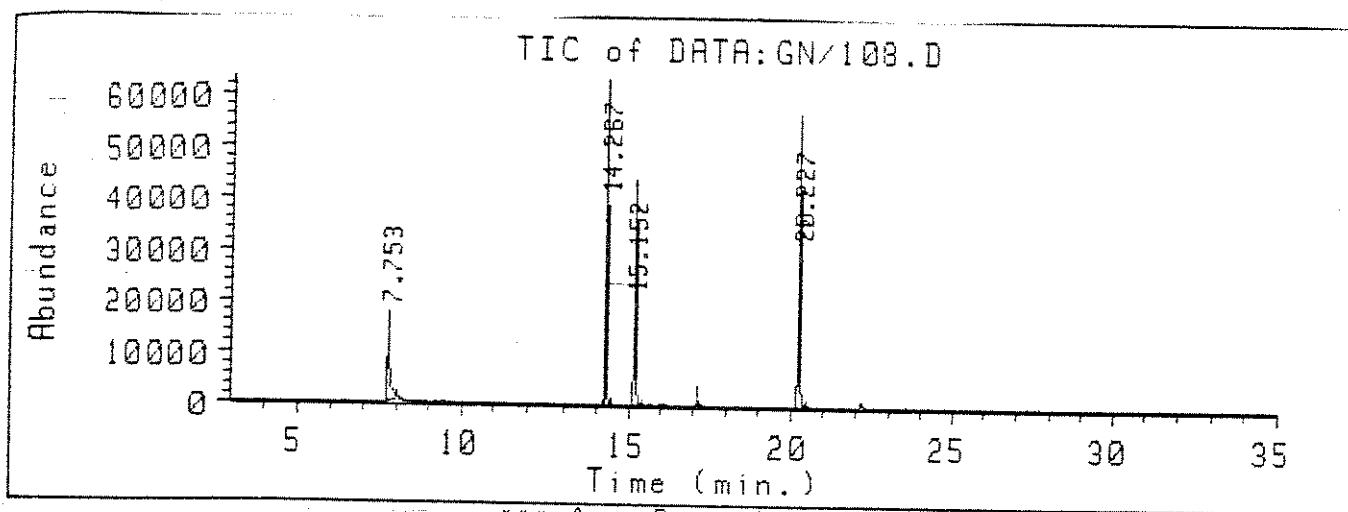
Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
8.312	BV	668796.92403	19800.072851	8.416	12.36	161
14.982	BB	5410350.2471	141275.51574	68.086	100.00	160a
15.856	BV	1867250.8504	60597.774248	23.498	34.51	158a

END OF REPORT for file: DATA:GN-96.I 5:05 pm 6 Oct 92



161

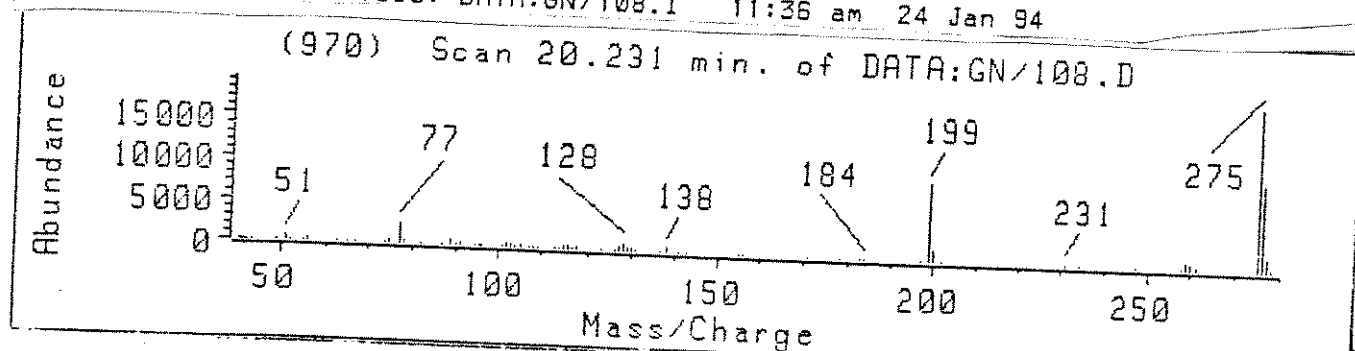
Cromatograma 64: Reação da cetoenaminona 138 com metilhidrazina usando metanol como solvente



*** Area Percent ***

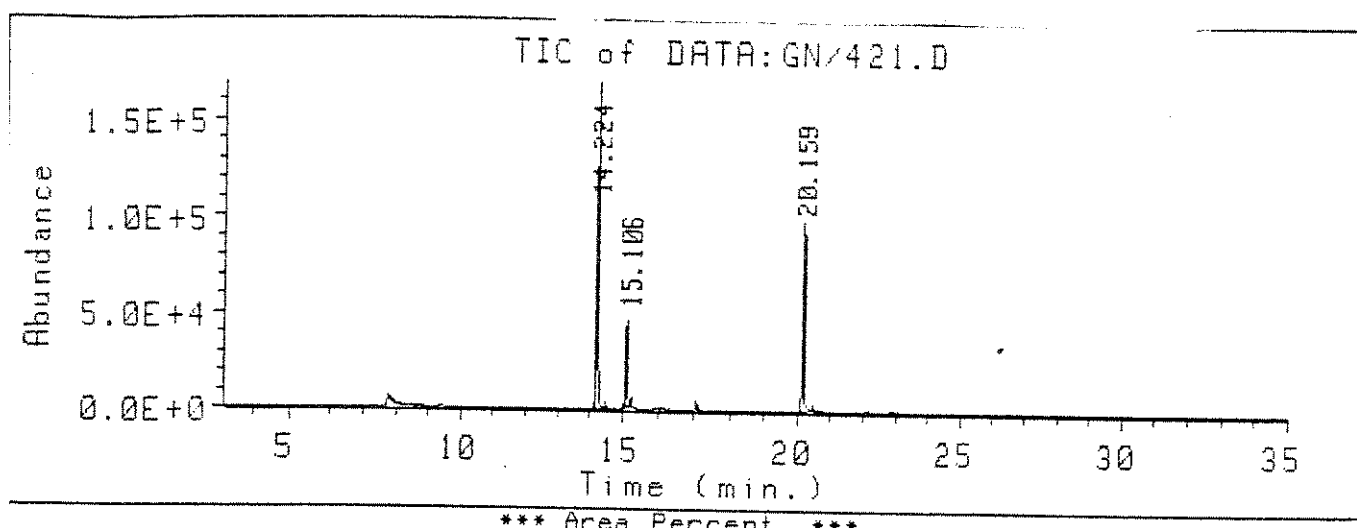
Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
7.753	BB	668041.76700	17088.199206	11.770	34.22	161
14.267	BV	1699822.4386	63794.754589	29.948	87.07	160a
15.152	BB	1355798.2517	44091.174308	23.887	69.45	158a
20.227	BB	1952294.7287	54250.077164	34.396	100.00	162a

END OF REPORT for file: DATA:GN/108.I 11:36 am 24 Jan 94



162a

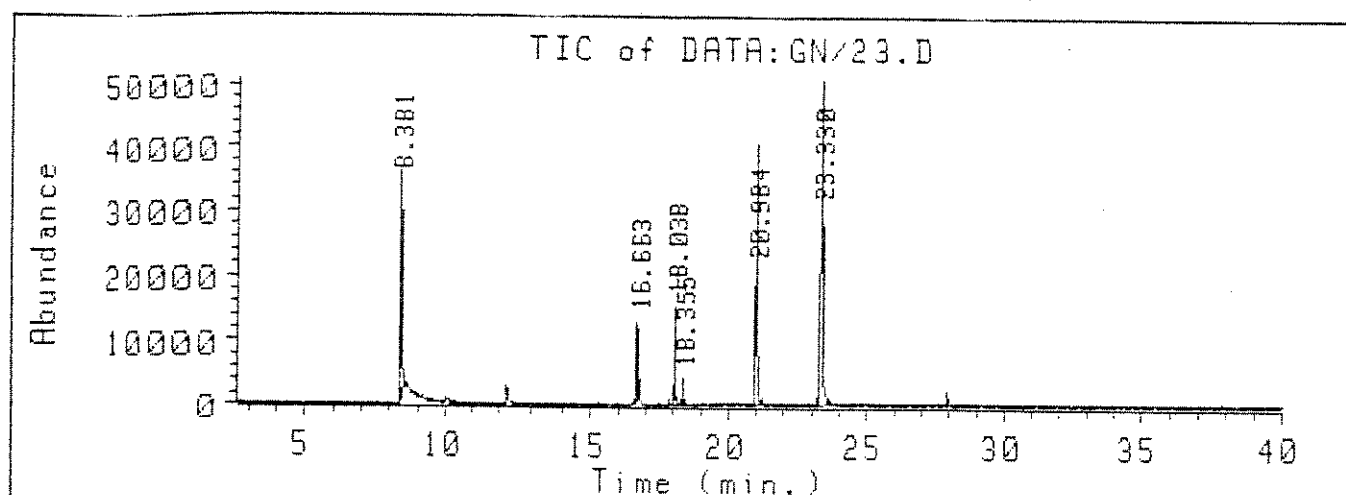
Cromatograma 65: Reação da ceteenaminona 138 com metilhidrazina
 usando dimetilformamida como solvente



Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
14.224	BB	5940884.8005	172826.86878	53.243	100.00	160a
15.106	BV	1567500.2781	46804.069956	14.048	26.38	158a
20.159	BV	3649709.1597	95551.083728	32.709	61.43	162a

END OF REPORT for file: DATA:GN/421.I 1:00 pm 3 Feb 94

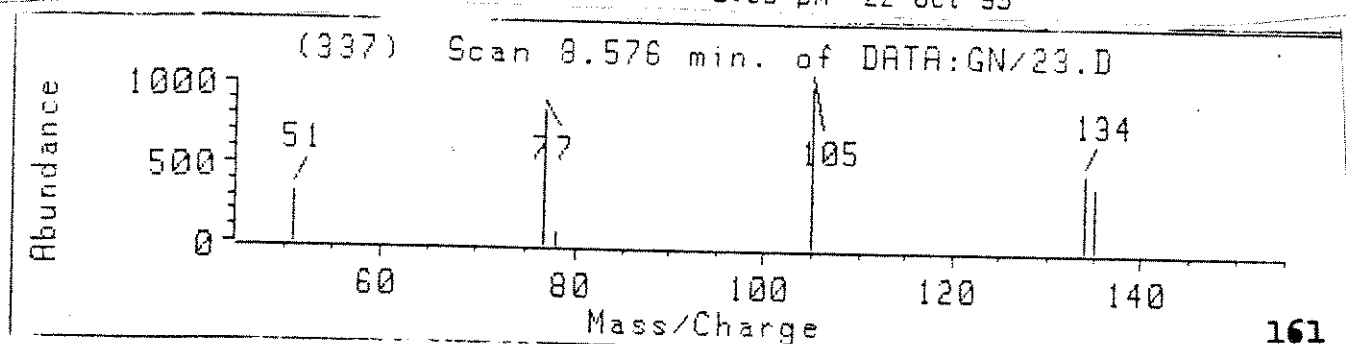
Cromatograma 66: Reação da ceteenaminona 138 com fenilhidrazina usando benzeno como solvente



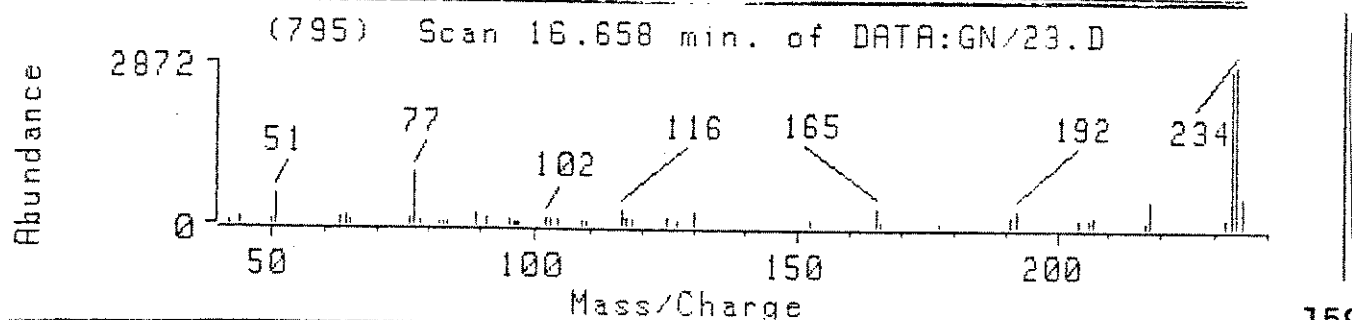
*** Area Percent ***

Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
8.381	BV	1070950.7554	33680.557305	18.702	43.77	
16.663	BV	327624.51746	12310.802673	5.721	13.39	161
18.038	PV	405891.61690	15451.043876	7.088	16.59	159b
18.355	BV	89419.308041	3934.4788427	1.562	3.65	
20.984	BV	1385944.2779	40311.305557	24.203	56.65	160b
23.330	BB	2446583.2638	49469.973767	42.725	100.00	158b

END OF REPORT for file: DATA:GN/23.I 5:06 pm 22 Oct 93

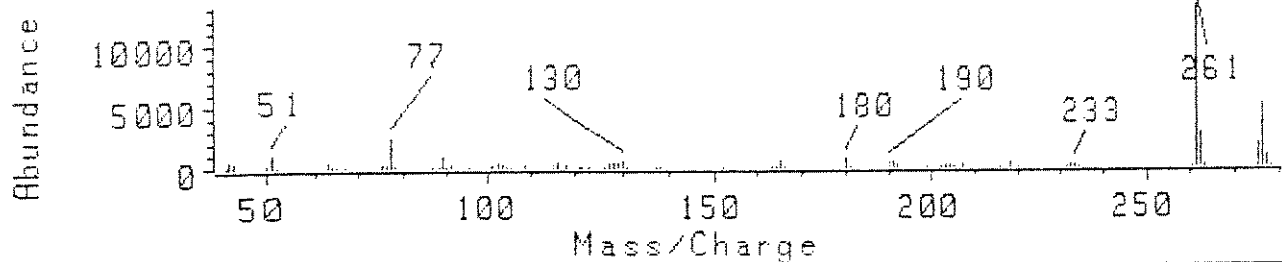


161



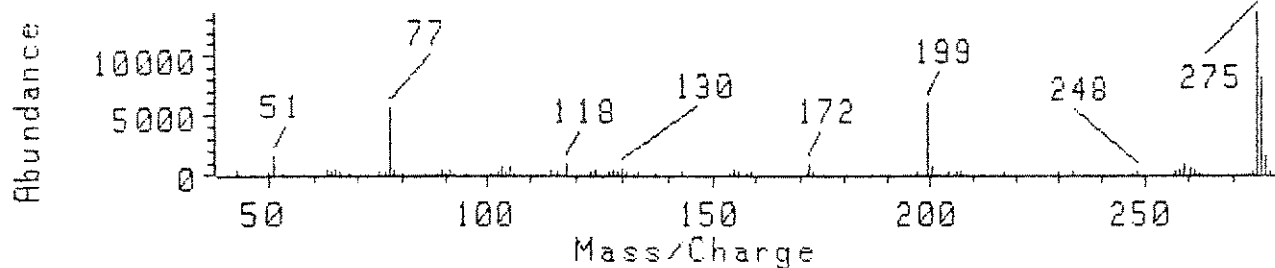
159

(1040) Scan 20.984 min. of DATA:GN/23.D



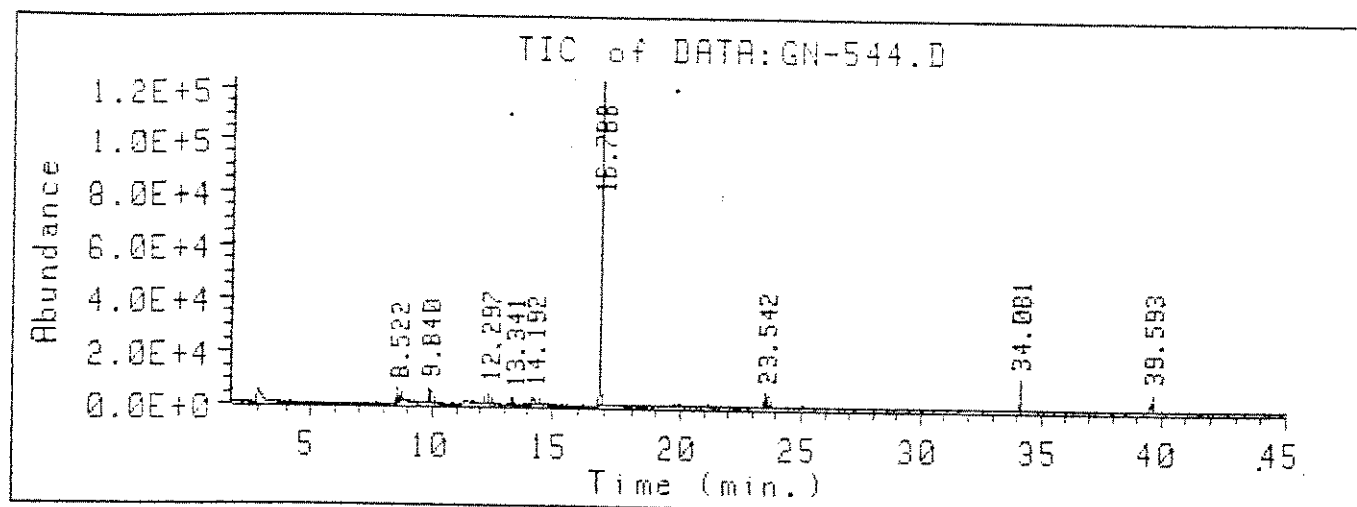
160b

(1173) Scan 23.335 min. of DATA:GN/23.D



158b

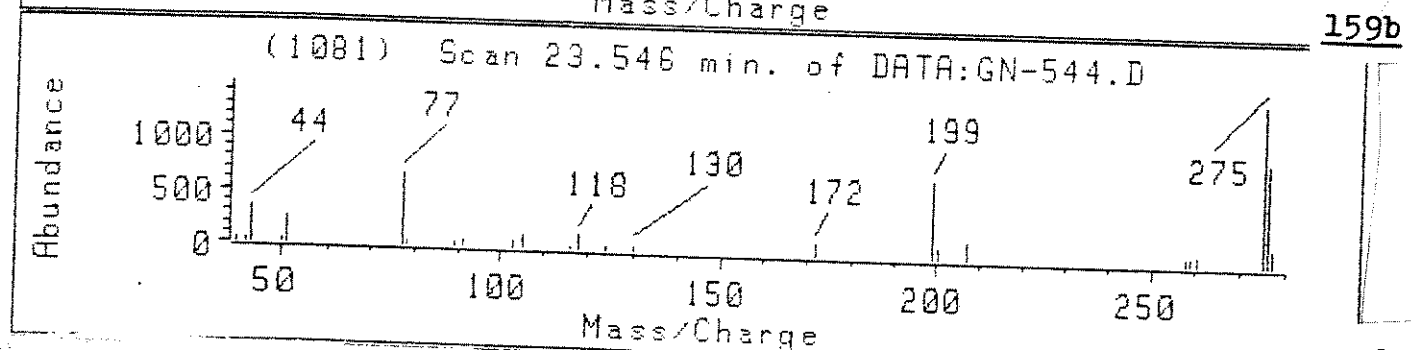
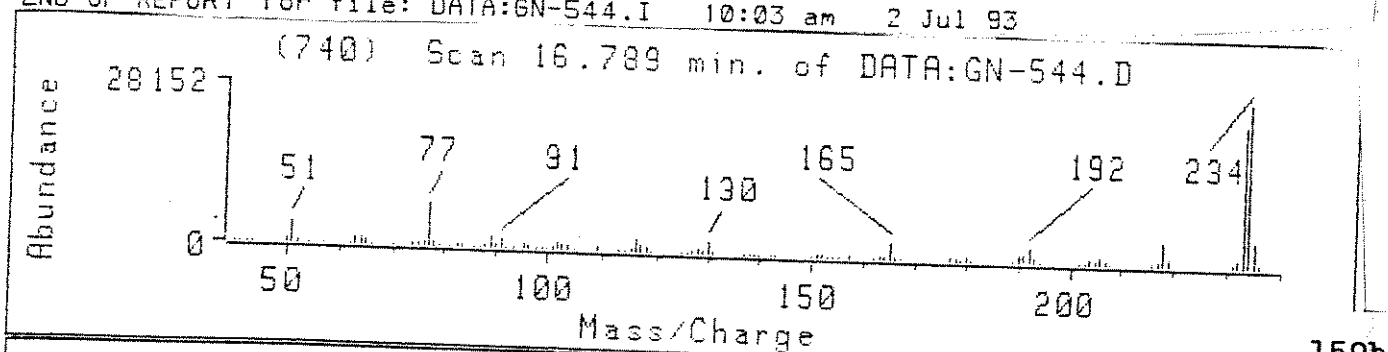
Cromatograma 67: Reação da cetoenaminona 138 com fenilhidrazina usando diclorometano como solvente



*** Area Percent ***

Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %
8.522	PV	208978.30511	4838.1317311	4.633	6.61
9.840	VV	193508.99651	5547.8840940	4.290	6.12
12.297	VV	164536.11750	4337.9840746	3.647	5.21
13.341	BB	30572.457114	2058.5373731	0.678	0.97
14.192	BV	197644.63882	2505.9593695	4.381	6.25
16.788	BV	3159994.0256	122445.17663	70.050	100.00
23.542	PB	311623.11813	5215.1391568	6.908	9.86
34.081	BB	158699.59477	11444.885286	3.518	5.02
39.593	BV	85490.091124	6485.1035254	1.895	2.71

END OF REPORT for file: DATA:GN-544.I 10:03 am 2 Jul 93

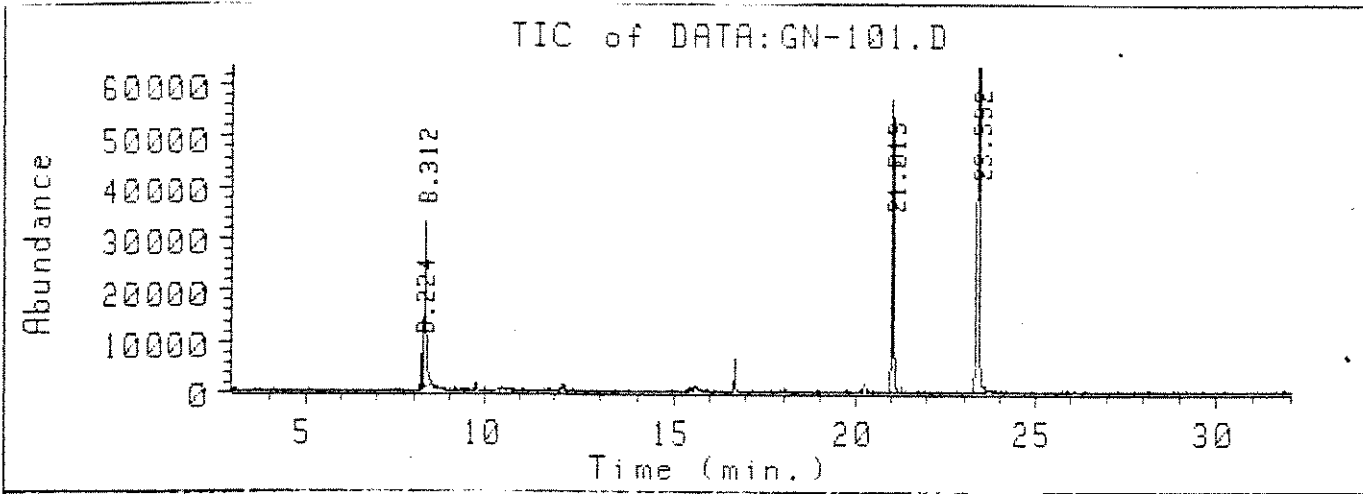


345

158b

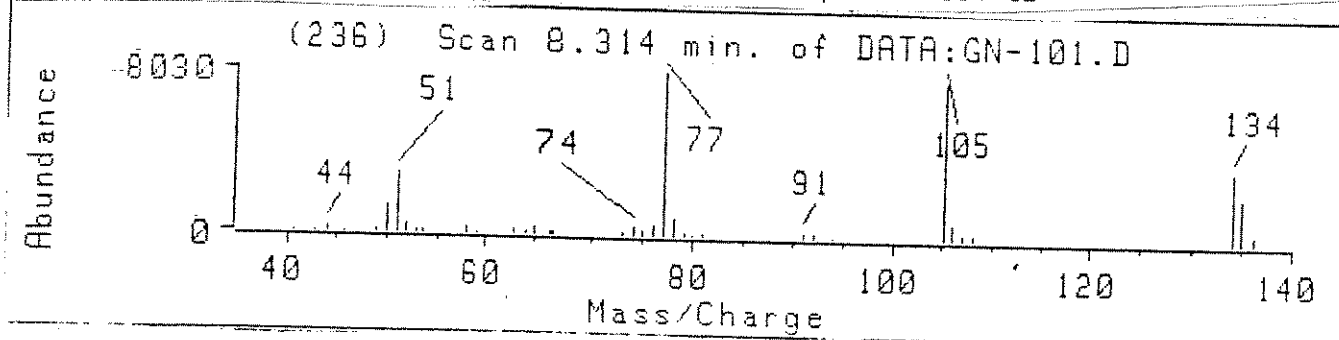
159b

Cromatograma 68: Reação da cetoenaminona 138 com fenilhidrazina usando tetrahidrofurano como solvente

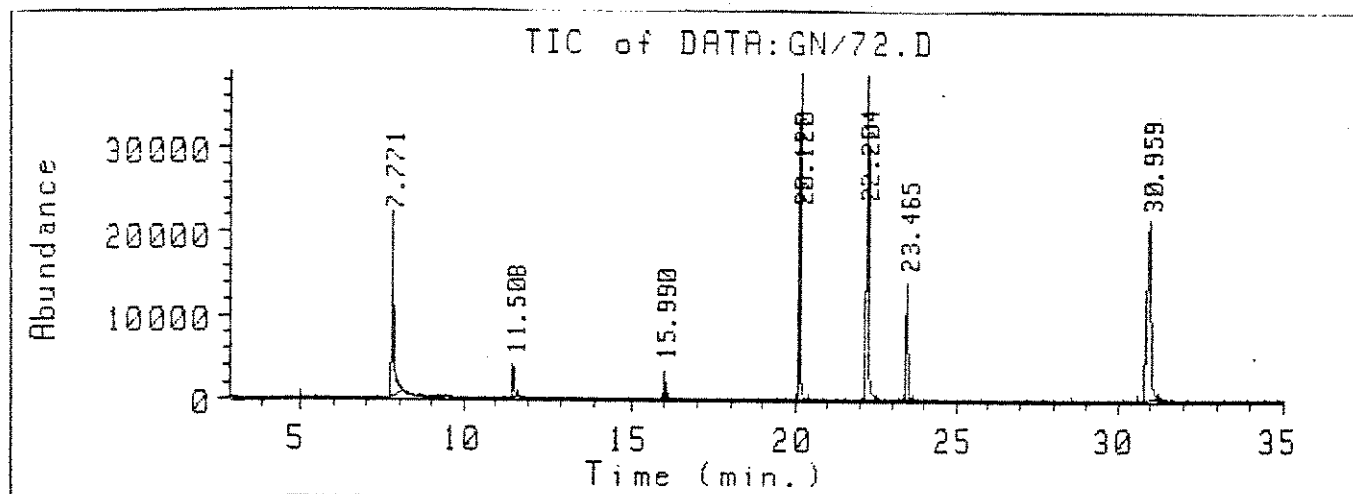


Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
8.224	BV	219195.00915	6575.9340244	3.051	6.31	
8.312	VV	1218020.0659	31257.043065	16.954	35.08	161
21.013	BB	2275015.8544	56918.810205	31.667	65.53	160b
23.392	BV	3471907.0272	65929.328438	48.327	100.00	158b

END OF REPORT for file: DATA:GN-101.I 5:12 pm 6 Oct 92



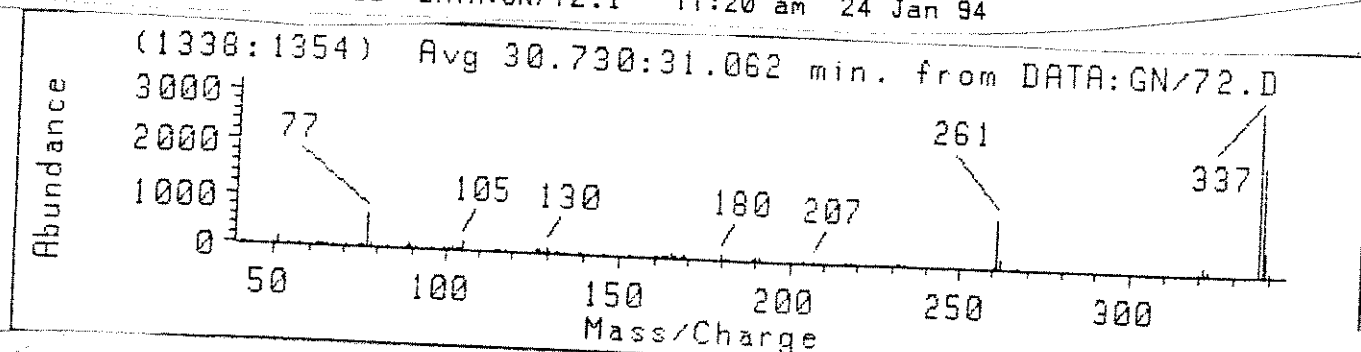
Cromatograma 69: Reação da cetoenaminona 138 com fenilhidrazina
 usando metanol como solvente



*** Area Percent ***

Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
7.771	BV	881362.63249	21186.738243	13.274	46.68	161
11.508	BV	147807.70688	3875.2561221	2.226	7.83	
15.990	BH	102577.75836	3402.1069377	1.545	5.43	
20.120	BV	1235002.4299	36886.681676	18.600	65.41	160b
22.204	BV	1748115.0286	37187.469393	26.327	92.59	158b
23.465	BB	636998.74271	14131.006220	9.593	33.74	
30.959	BV	1888103.1235	21145.527788	28.435	100.00	162b

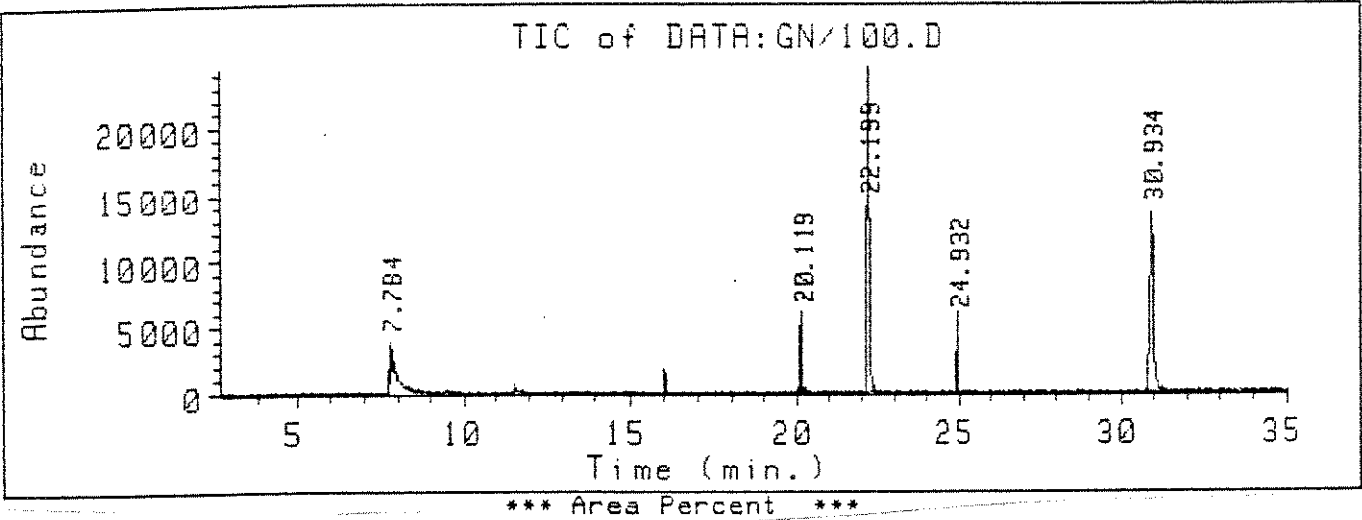
END OF REPORT for file: DATA:GN/72.I 11:20 am 24 Jan 94



162b

347

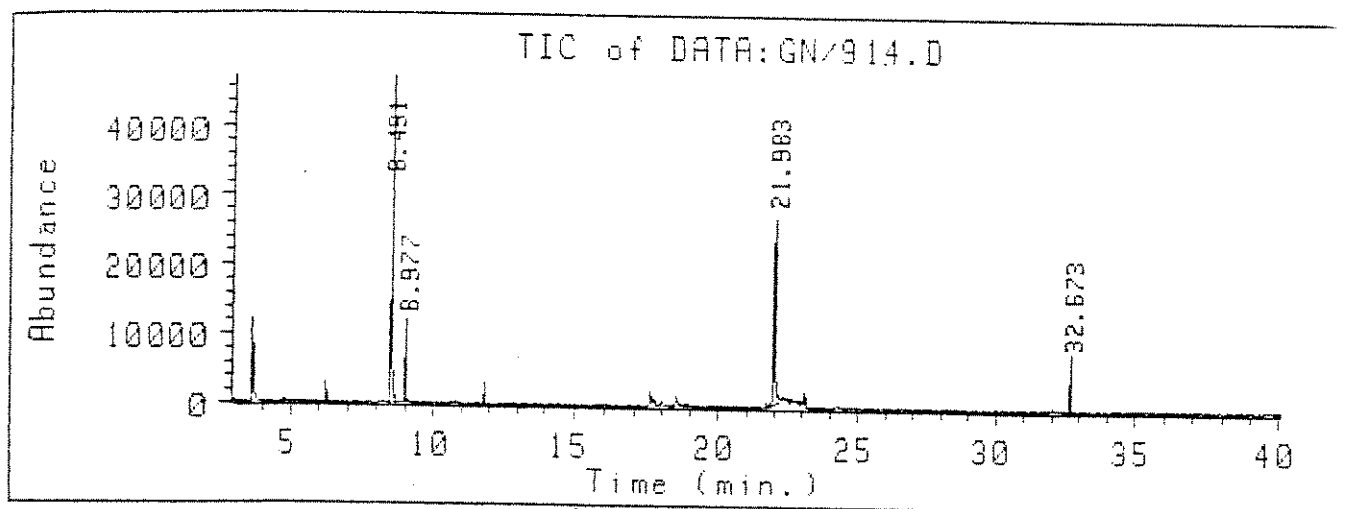
romatograma 70: Reação da cetoenaminona 138 com fenilhidrazina
sando dimetilformamida como solvente



Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
7.784	VB	70524.200865	2130.6677793	2.968	6.68	161
20.119	BV	192780.58813	5896.2611286	8.112	18.26	160b
22.199	BV	990776.42163	23412.709349	41.693	93.85	158b
24.932	BB	66621.289241	5541.8445884	2.803	6.31	
30.934	BV	1055675.8568	13465.742314	44.424	100.00	162b

END OF REPORT for file: DATA:GN/100.I 11:51 am 24 Jan 94

Cromatograma 71: Reação da cetoenaminona 138 com p-nitro-fenilhidrazina usando diclorometano como solvente

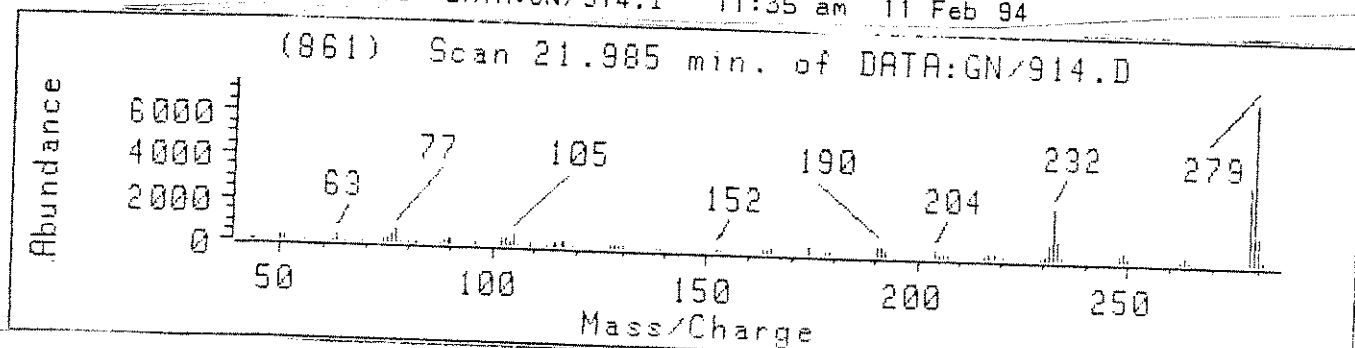


*** Area Percent ***

Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %
8.491	BV	1159417.1445	48616.805480	44.491	100.00
8.977	BV	217942.24048	11166.224690	8.363	18.80
21.983	PV	1119552.4434	26357.231661	42.962	96.56
32.673	BV	109029.26611	6851.4409083	4.184	9.40

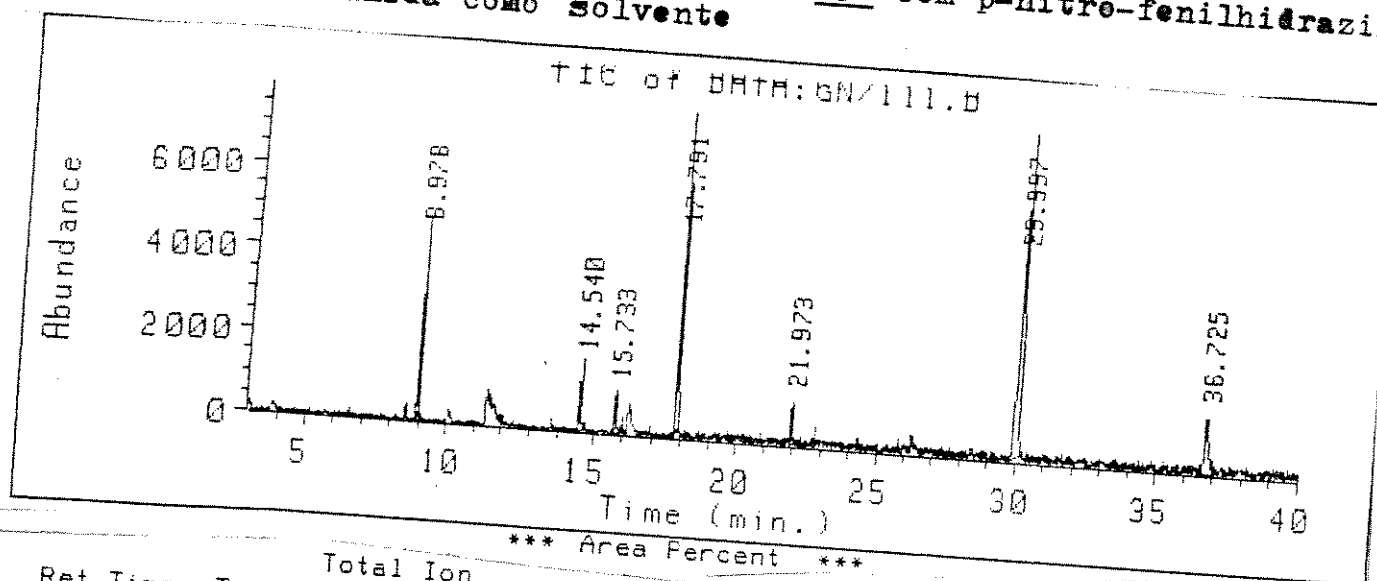
159c

END OF REPORT for file: DATA:GN/914.I 11:35 am 11 Feb 94



159c

Cromatograma 72: Reação da cetoenaminona 138 com p-nitro-fenilhidrazina usando dimetilformamida como solvente

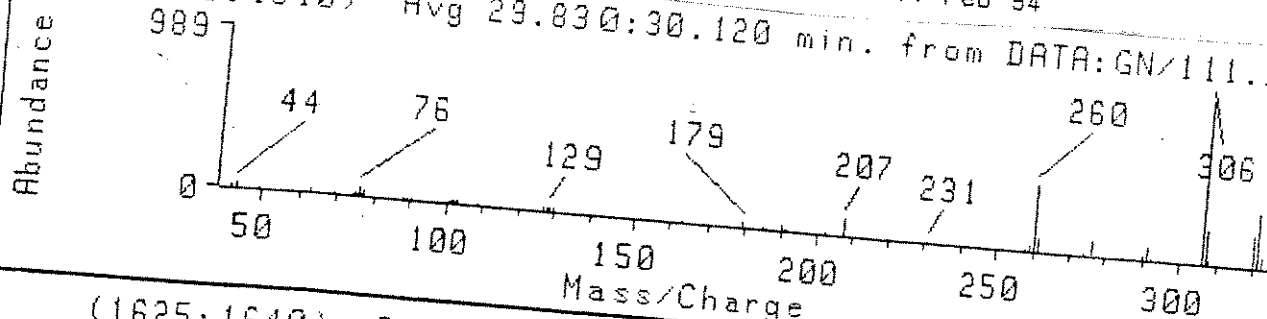


Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %
8.978	VV	82400.505618	4320.6220807	7.162	15.97
14.540	BB	51298.002135	1628.0383138	4.459	9.94
15.733	VH	46487.210816	1033.7341857	4.041	9.01
17.791	BV	288809.70457	7722.6975419	25.102	55.96
21.973	VV	34757.064584	1033.6499082	3.021	6.73
29.997	BV	516129.87448	7783.0520519	44.860	100.00
36.725	VH	130643.80775	1372.8811276	11.355	25.31

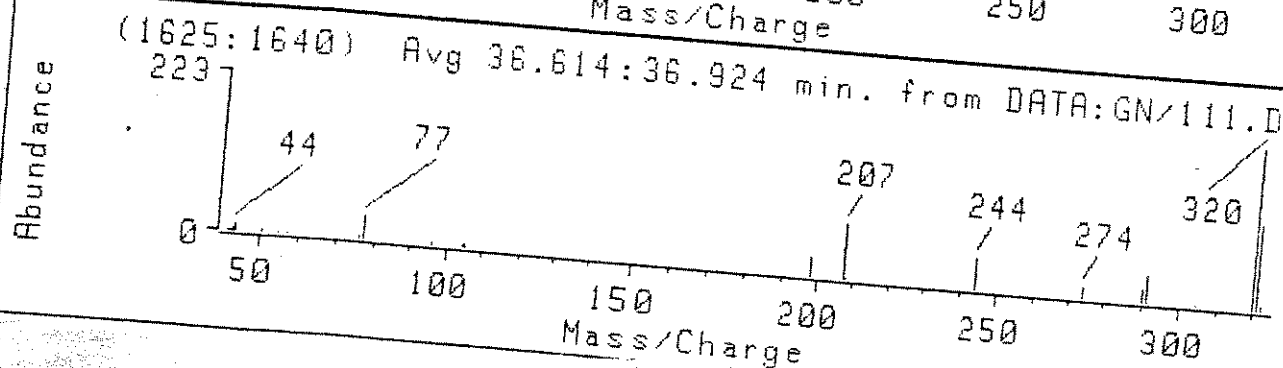
159c
160c
158c

END OF REPORT for file: DATA:GN/111.I 9:40 am 11 Feb 94

(1296:1310) Avg 29.830:30.120 min. from DATA:GN/111.D



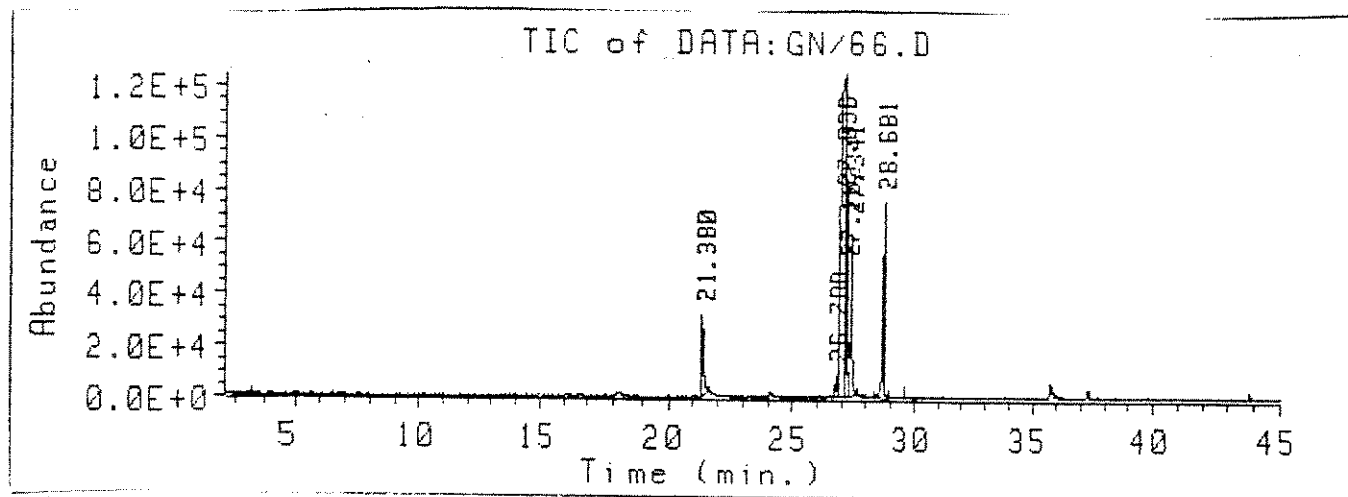
160c



158c

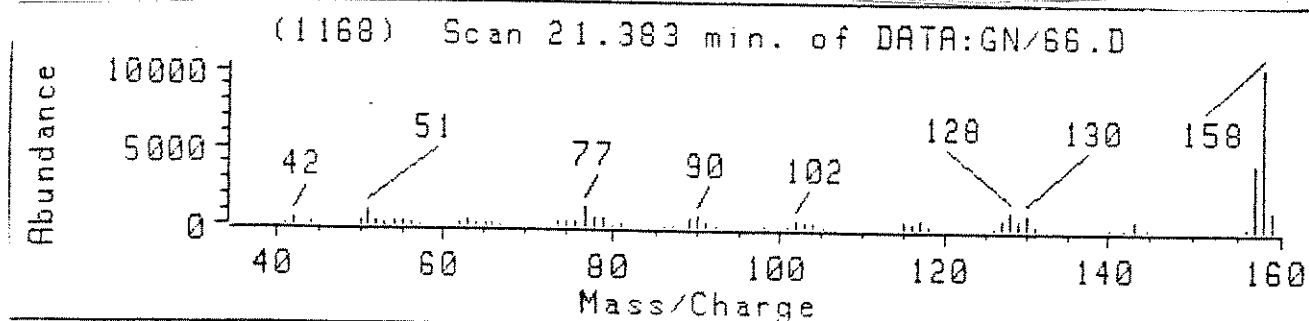
350

Gratograma 73: Reação da cetoenaminona 138 com hidrato de hidrazina usando benzeno como solvente

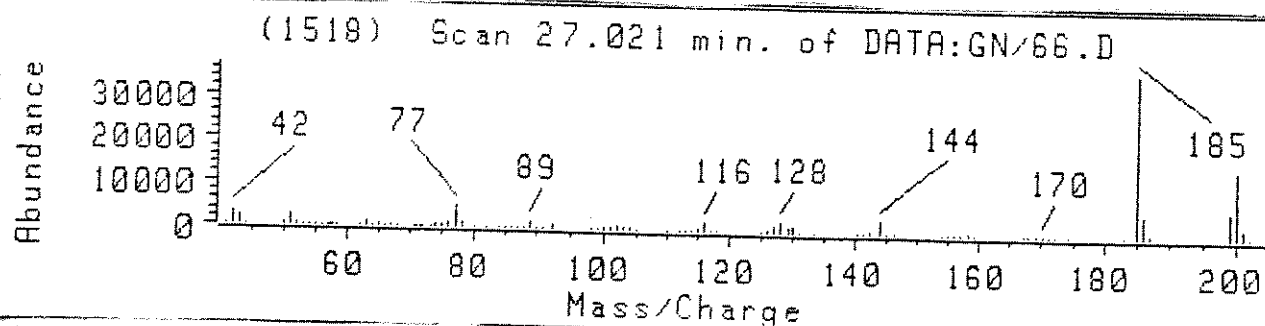


Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
21.380	BV	1527415.2775	31580.077758	6.868	14.31	
26.788	BV	292230.16279	8021.4428470	1.314	2.74	
27.036	UV	10670551.104	122079.33656	47.977	100.00	160a
27.162	UV	3946111.4862	82918.642002	17.742	36.98	158a
27.341	UV	2583259.0427	61177.041442	11.615	24.21	138
28.681	BV	3221601.1746	75534.901100	14.485	30.19	143

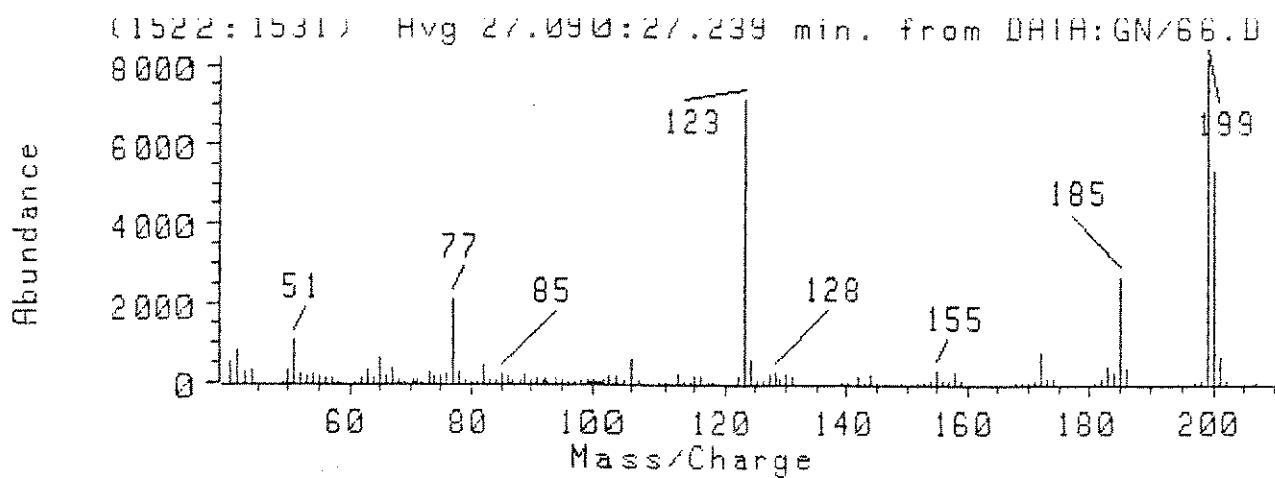
END OF REPORT for file: DATA:GN/66.I 2:22 pm 20 Aug 93



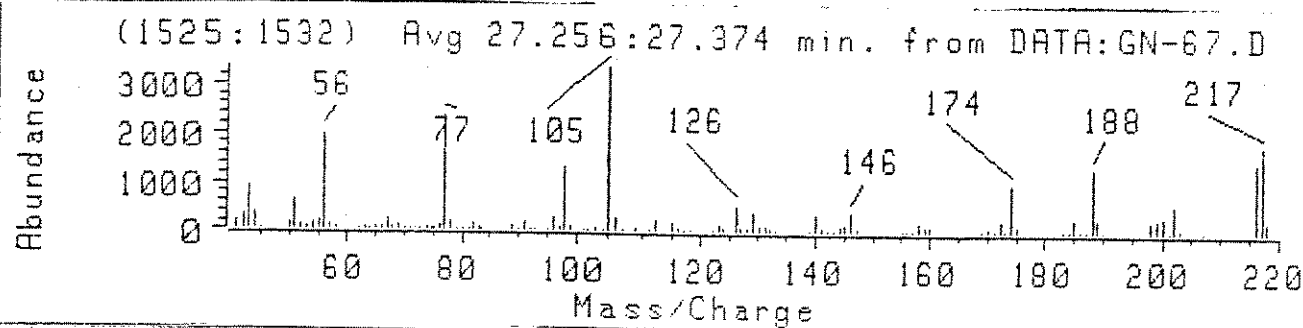
3-metil-5-fenil pirazol



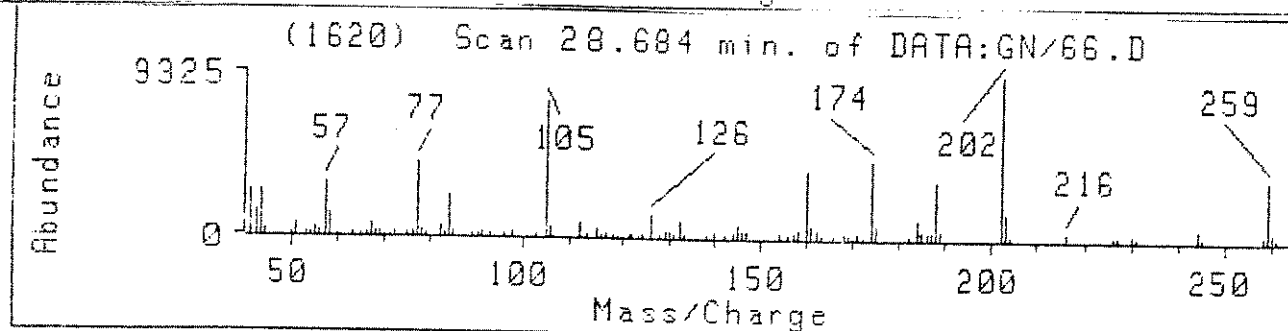
160a



158

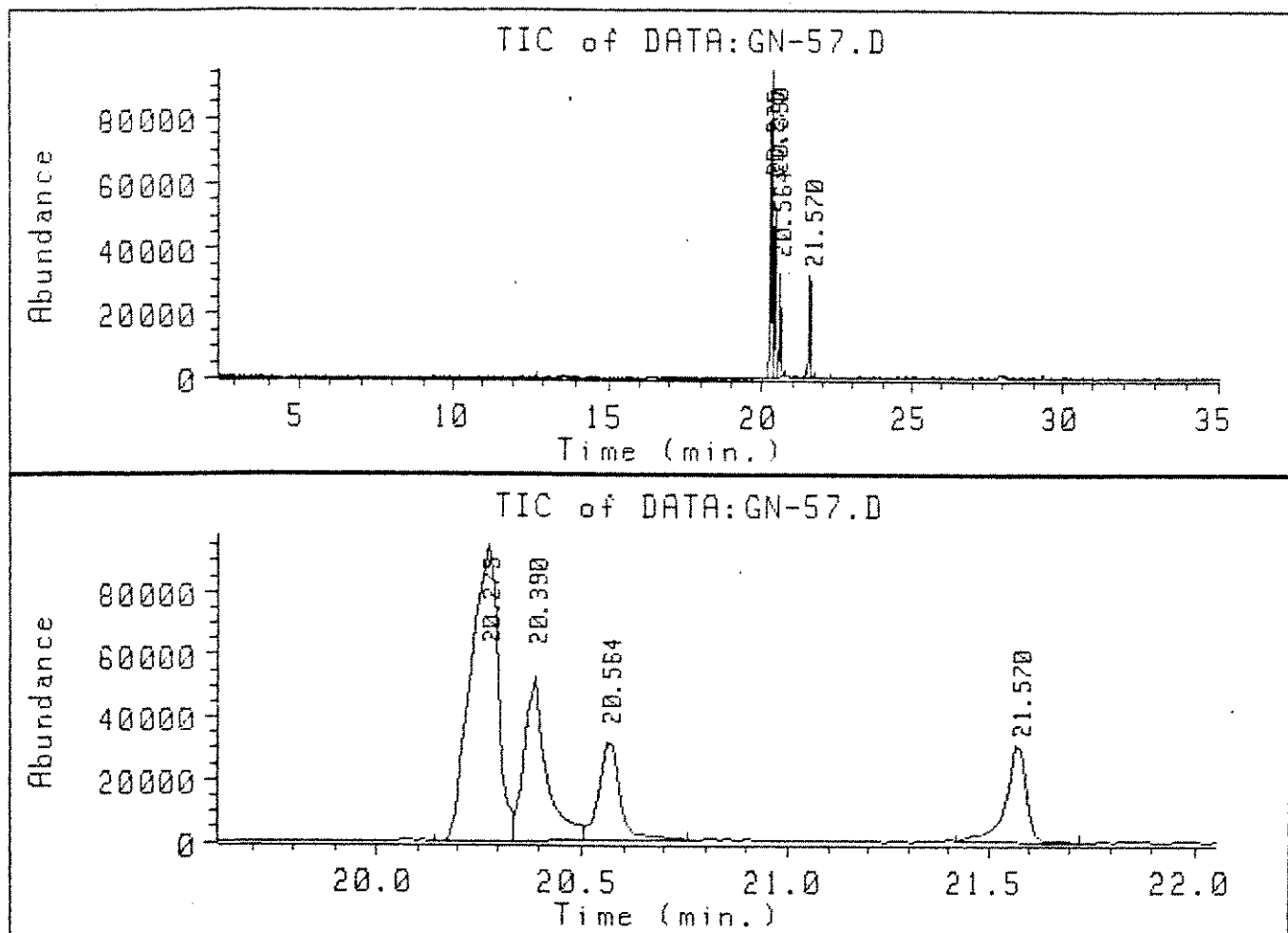


13



14

Cromatograma 74: Reação da cetoenaminona 138 com hidrato de hidrazina usando diclorometano como solvente

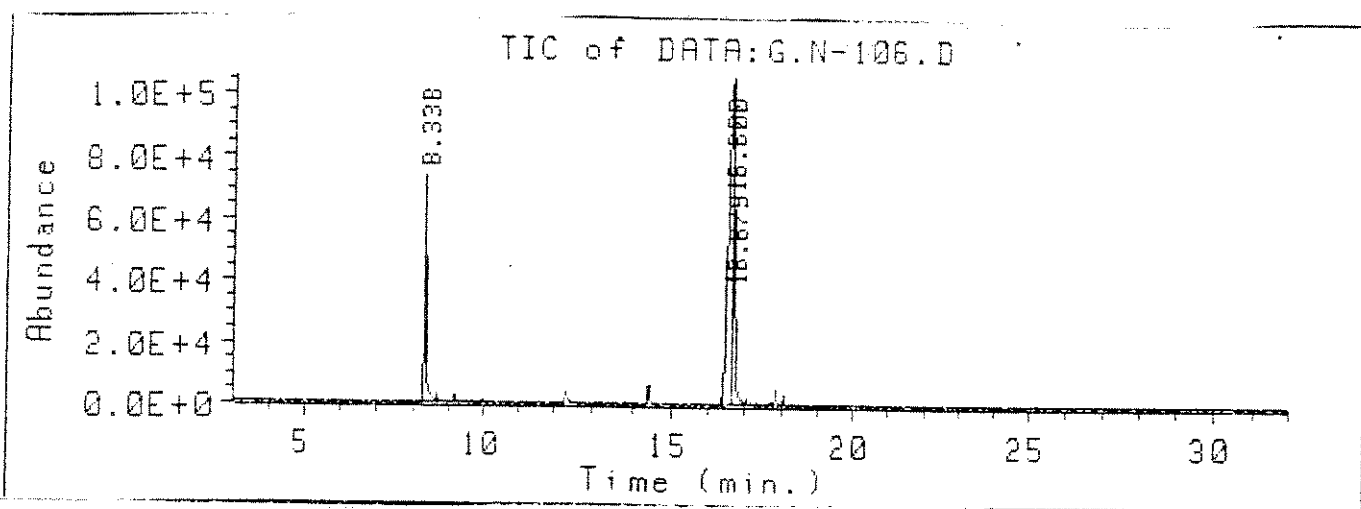


*** Area Percent ***

Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
20.275	BV	4570273.2083	92827.606457	52.731	100.00	160d
20.390	VV	1893669.1099	52652.353511	21.849	41.43	158d
20.564	VB	1100330.3250	31351.155953	12.695	24.08	138
21.570	VB	1102907.8304	30414.219848	12.725	24.13	143

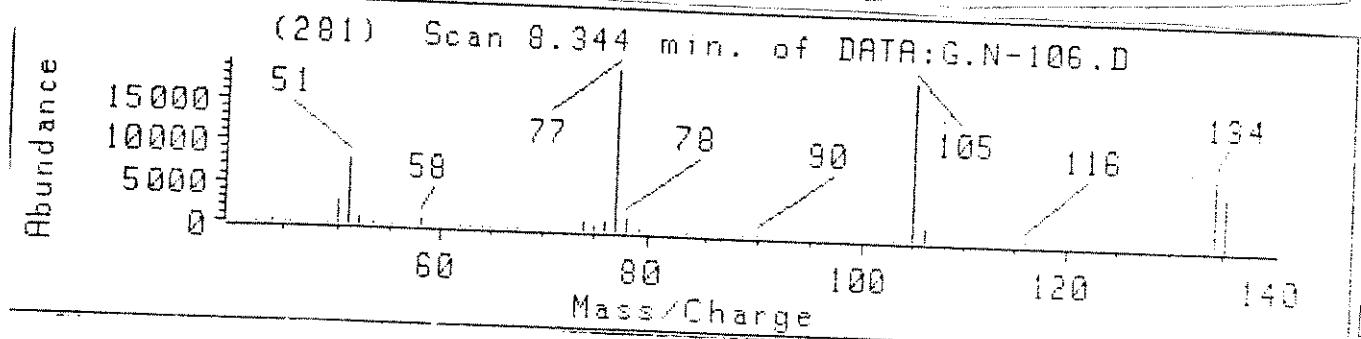
END OF REPORT for file: DATA:GN-57.I 1:50 pm 20 Aug 93

Cromatograma 75: Reação da cetoenaminona 138 com hidrato de hidrazina usando tetrahi@refurano como solvente



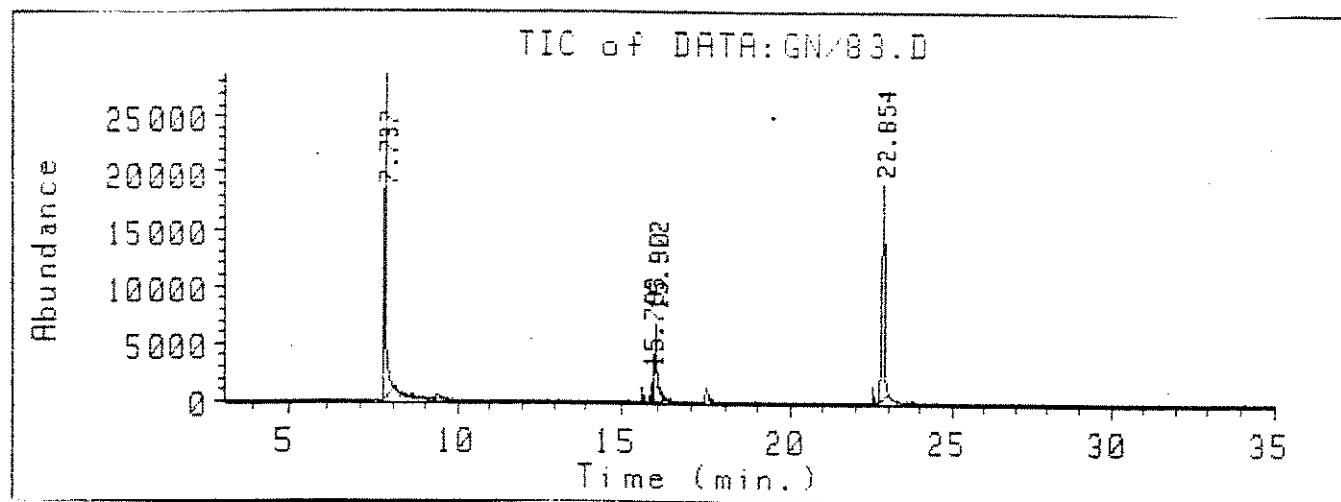
Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
8.338	BV	3109370.8720	72833.845454	21.926	36.39	161
16.600	BV	8545612.5739	109887.14613	60.261	100.00	160a
16.679	VV	2526090.0783	61565.712542	17.813	29.56	158a

END OF REPORT for file: DATA:G.N-106.I 5:20 pm 6 Oct 92



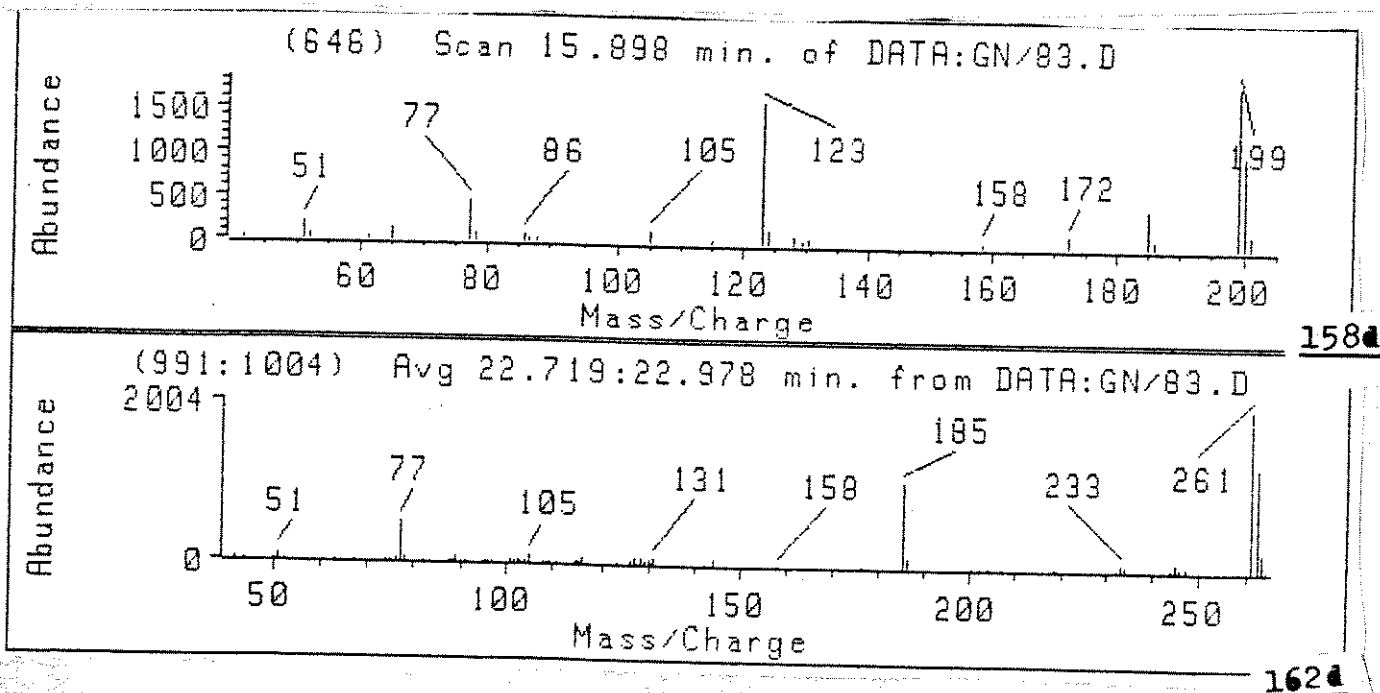
161

Cromatograma 76: Reação da cetoenaminona 138 com hidrato de hidrazina
 usando metanol como solvente

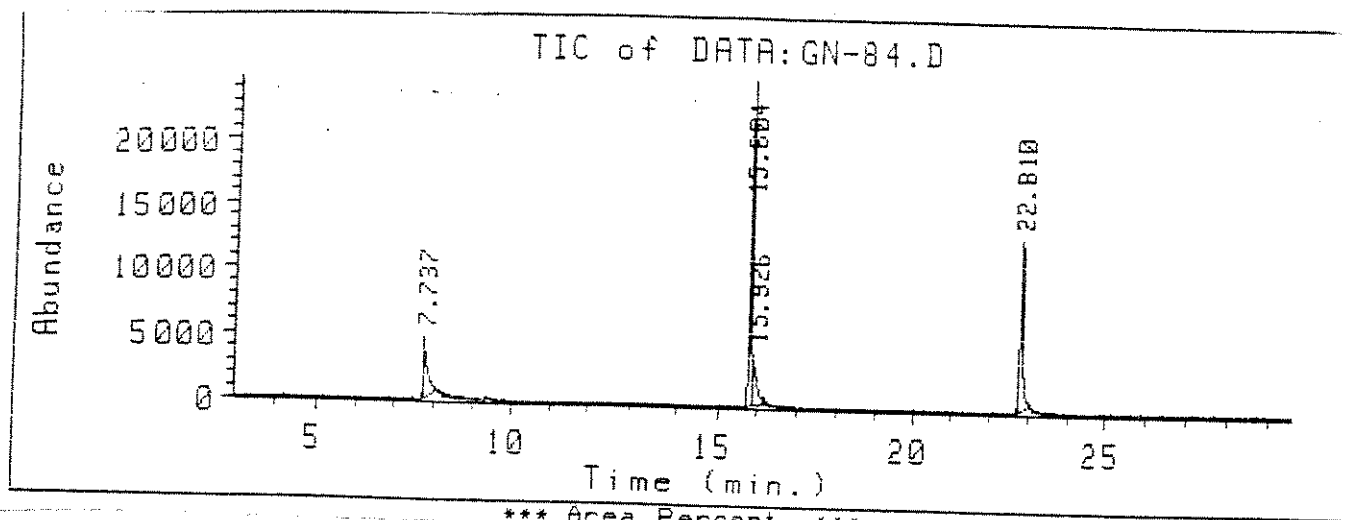


Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
7.737	BV	929441.49450	27273.317320	39.391	88.08	161
15.793	BH	61330.943462	1701.6497987	2.599	5.81	160a
15.902	VH	313565.10152	6447.9141959	13.289	29.72	158a
22.854	BV	1055219.3019	18211.612949	44.721	100.00	162a

END OF REPORT for file: DATA:GN/83.I 3:27 pm 31 Jan 94



Cromatograma 77: Reação da cetoenaminona 138 com hidrato de hidrazina usando dimetilformamida como solvente

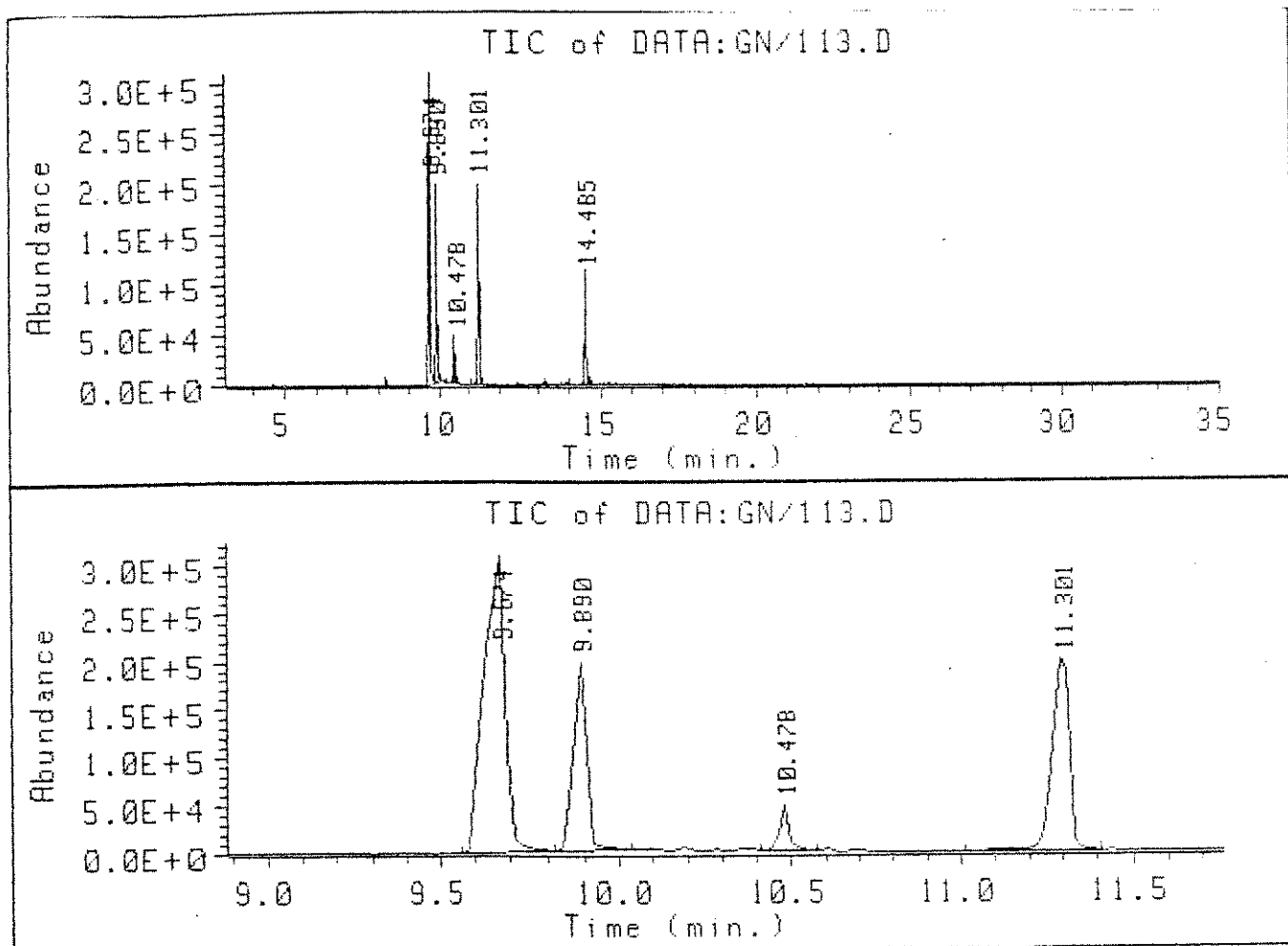


*** Area Percent ***

Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
7.737	BV	316590.59173	4701.3750203	15.314	35.16	161
15.804	BV	900353.05593	24018.604856	43.550	100.00	160a
15.926	VV	204217.23266	2960.3319152	9.878	22.68	158a
22.810	BV	646219.57019	12868.422165	31.258	71.77	162a

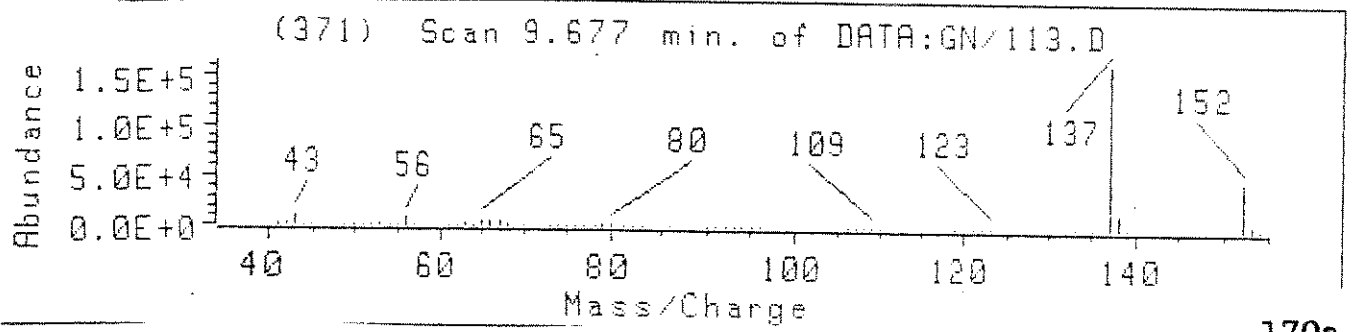
END OF REPORT for file: DATA:GN-84.I 3:42 pm 31 Jan 94

Cromatograma 78: Reação da cetoenaminona 144 com a metilhidrazina usando benzene como solvente.

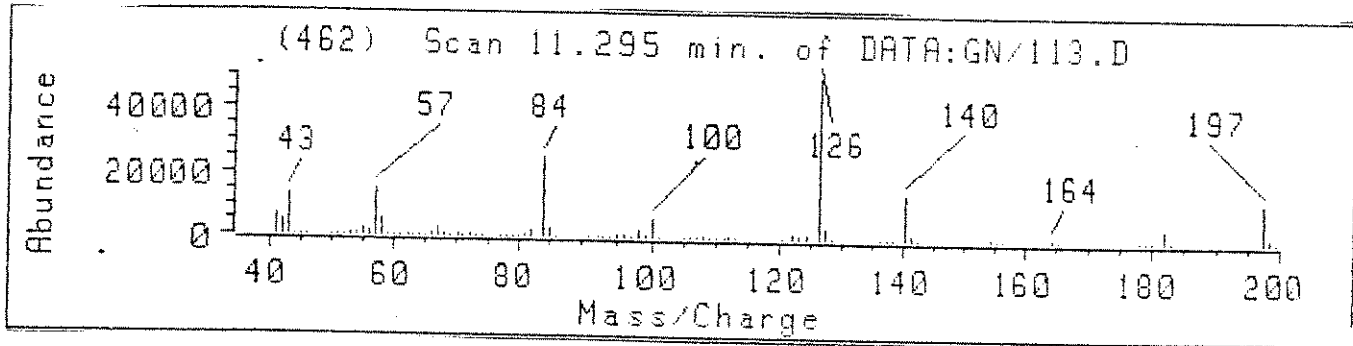


Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
9.674	BV	12567202.032	318523.09338	43.210	100.00	170a
9.890	PV	5385889.7207	194494.85942	18.518	42.86	
10.478	VV	878726.13556	43310.913176	3.021	6.99	144
11.301	BV	7028033.4066	196201.07873	24.164	55.92	
14.485	VV	3224394.4024	105531.58119	11.086	25.66	

END OF REPORT for file: DATA:GN/113.I 11:03 am 11 Feb 94

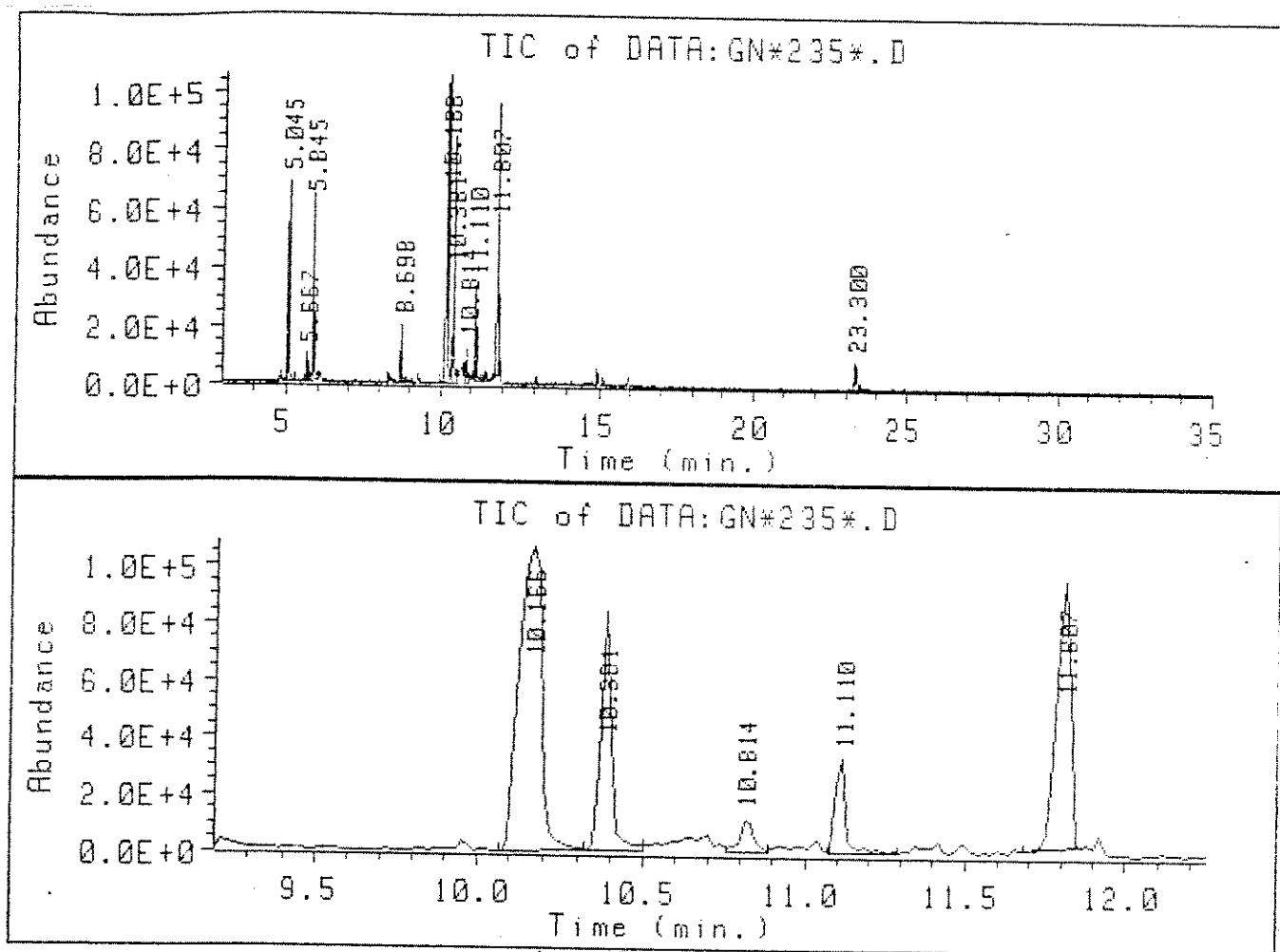


170a



14

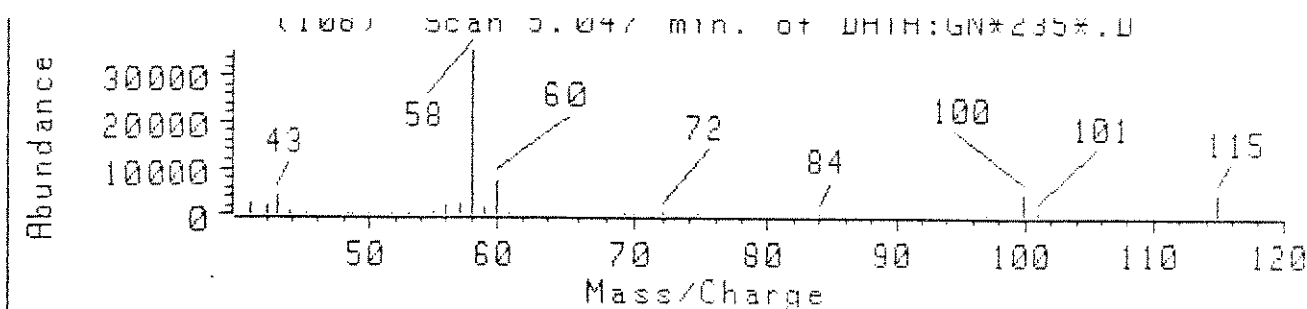
Cromatograma 79: Reação da cetoenaminona 144 com metilhidrazina usando diclorometano como solvente



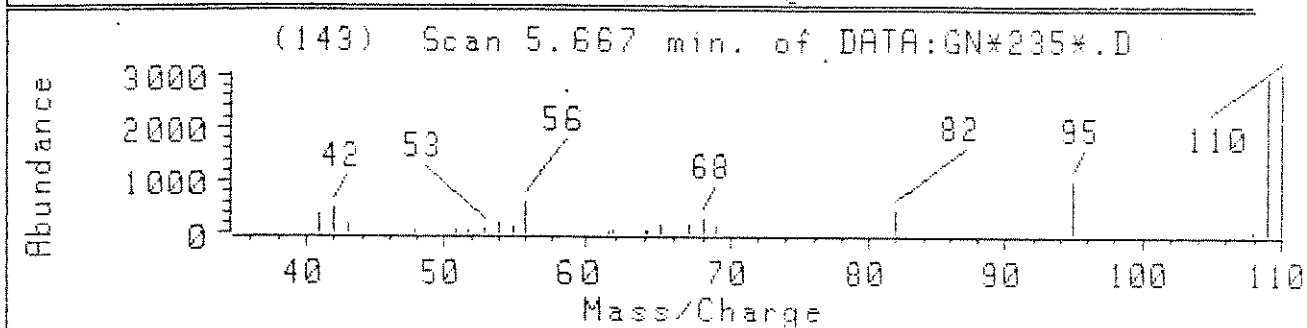
*** Area Percent ***

Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
5.045	BB	1557463.3632	68224.895821	10.180	31.12	
5.667	PV	234281.96922	9458.2651368	1.531	4.68	172
5.845	VV	1761086.9839	60245.042193	11.511	35.19	171a
8.698	BV	394336.56861	19914.231076	2.578	7.88	
10.166	BV	5004119.0009	105700.63651	32.709	100.00	170a
10.381	VV	1933980.8846	76975.157431	12.641	38.65	
10.814	VV	359398.90166	11360.352902	2.349	7.18	
11.110	VV	777413.72278	32344.182216	5.082	15.54	
11.807	PV	2790202.5094	91444.856553	18.238	55.76	144
23.300	BV	486536.74070	8914.5328154	3.180	9.72	

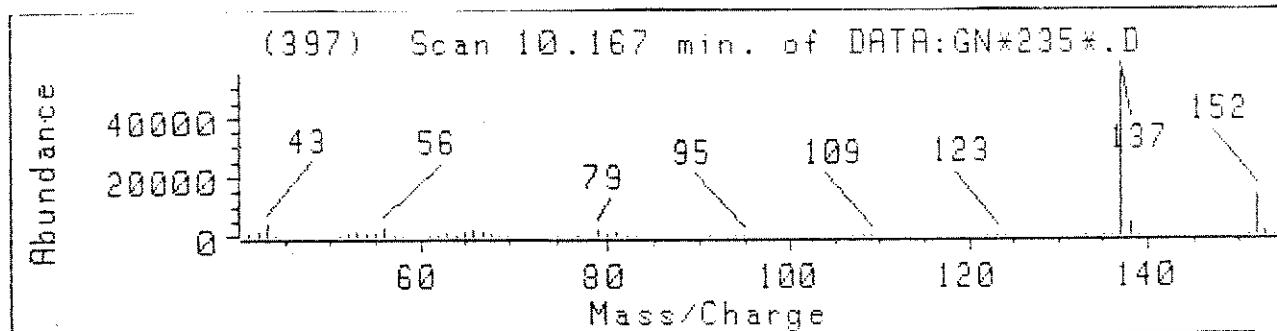
END OF REPORT for file: DATA:GN*235*.I 10:23 am 5 Mar 93



172



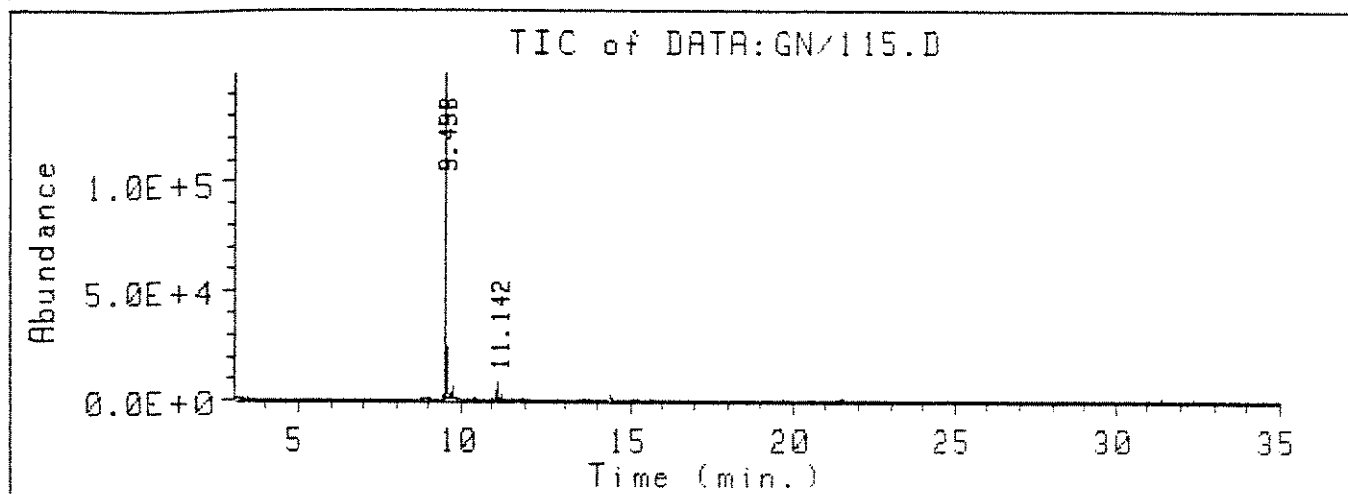
171a



170

360

Cromatograma 80: Reação da cetoenaminona 144 com metilhidrazina usando tetrahydrofurano como solvente

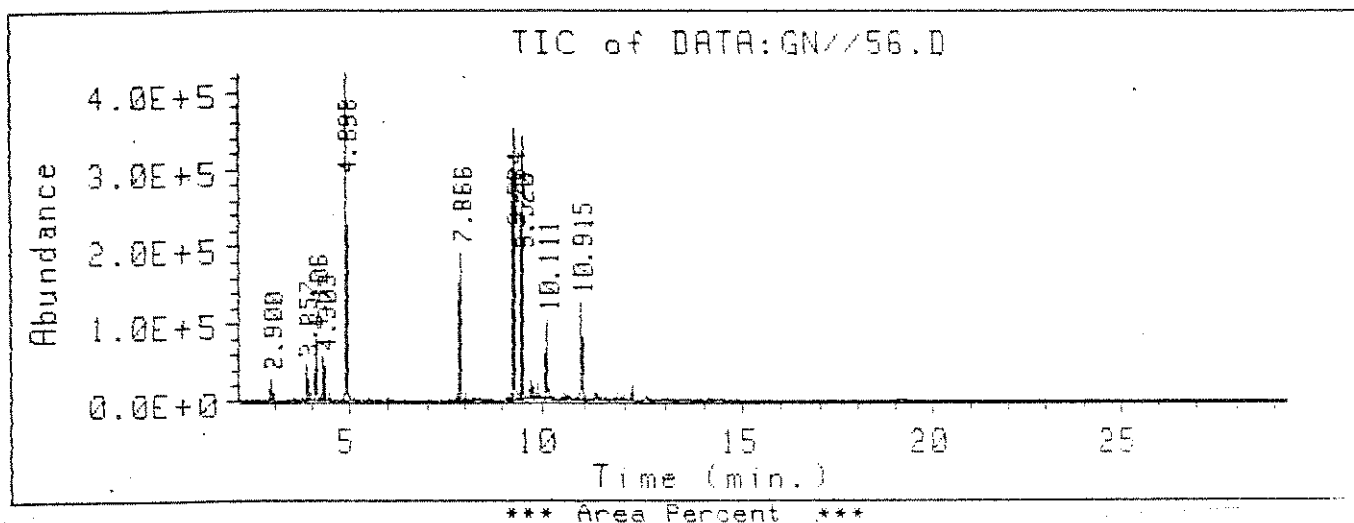


*** Area Percent ***

Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
9.498	BV	3029315.7110	152870.21323	93.789	100.00	170a
11.142	BB	200620.62442	7885.7260411	6.211	6.62	144

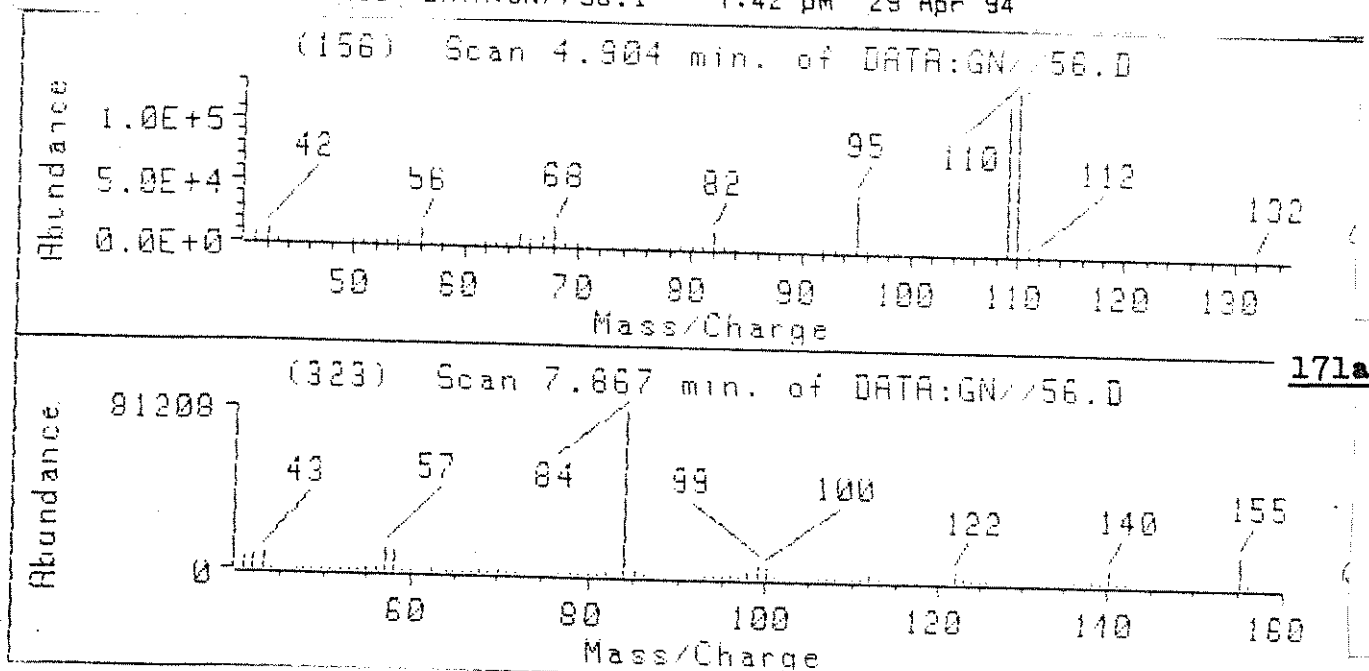
END OF REPORT for file: DATA:GN/115.I 1:22 pm 3 Feb 94

Cromatograma 81: Reação da cetoenaminona 144 com metilhidrazina usando metanol como solvente

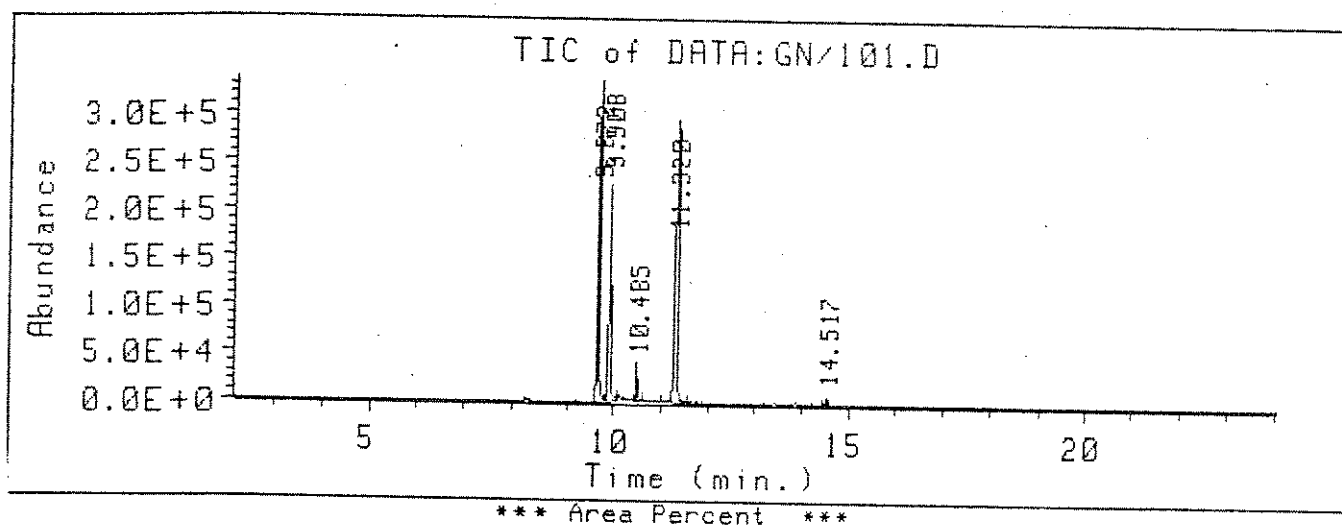


Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
2.900	BB	390176.70024	26366.536295	1.061	4.23	
3.857	BB	627977.20713	40505.946322	1.708	6.82	
4.106	VB	1330828.2799	72704.196376	3.620	14.44	
4.303	BB	1008683.4439	49419.331668	2.744	10.95	172
4.898	PB	9213560.2509	421494.86365	25.064	100.00	171a
7.866	BB	3784468.0969	188361.02338	10.295	41.07	173
9.284	PB	8420633.0542	352773.08498	22.907	91.39	170a
9.520	BV	7827683.7458	320937.56586	21.294	84.96	
10.111	BV	1585640.1726	94594.762741	4.313	17.21	
10.915	PV	2571025.8662	120794.17512	6.994	27.90	144

END OF REPORT for file: DATA:GN//56.I 1:42 pm 29 Apr 94



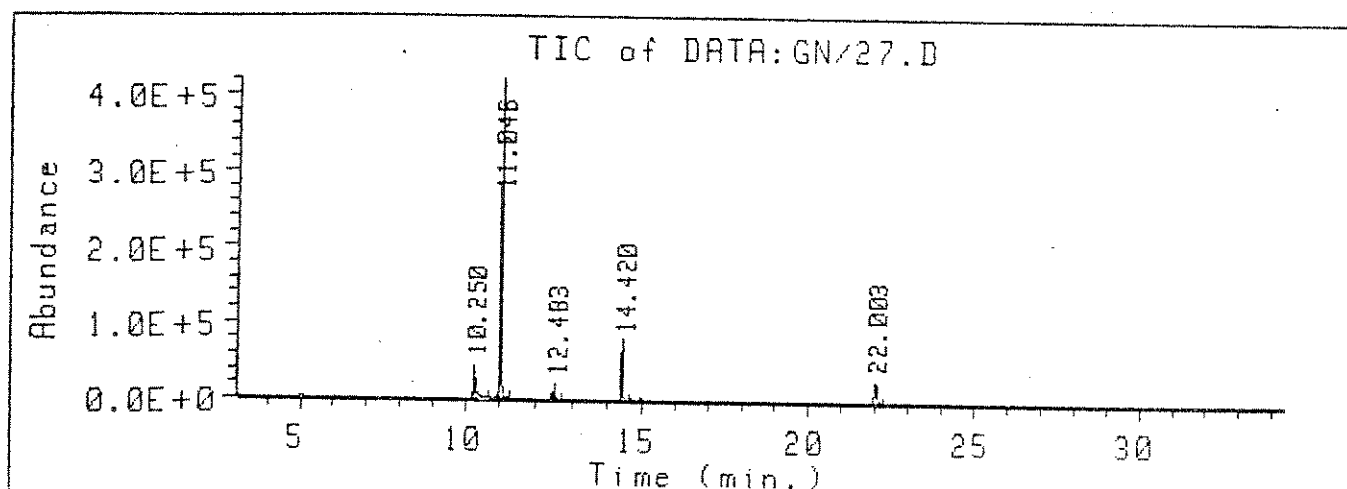
Cromatograma 82: Reação da cetoenaminona 144 com metilhidrazina usando dimetilfermamide como solvente



Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
9.672	BV	11956933.050	337618.48590	39.251	100.00	170a
9.908	VV	6691040.1743	229497.67752	21.964	55.96	
10.485	VV	664769.54405	36813.749696	2.182	5.56	
11.320	BB	10961049.992	296139.89259	35.981	91.67	144
14.517	BV	189311.76767	7417.3290477	0.621	1.58	

END OF REPORT for file: DATA:GN/101.I 2:52 pm 31 Jan 94

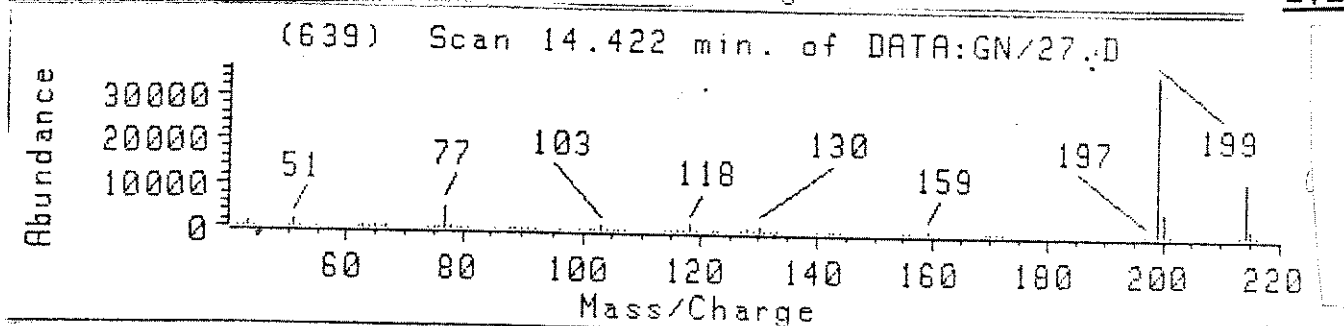
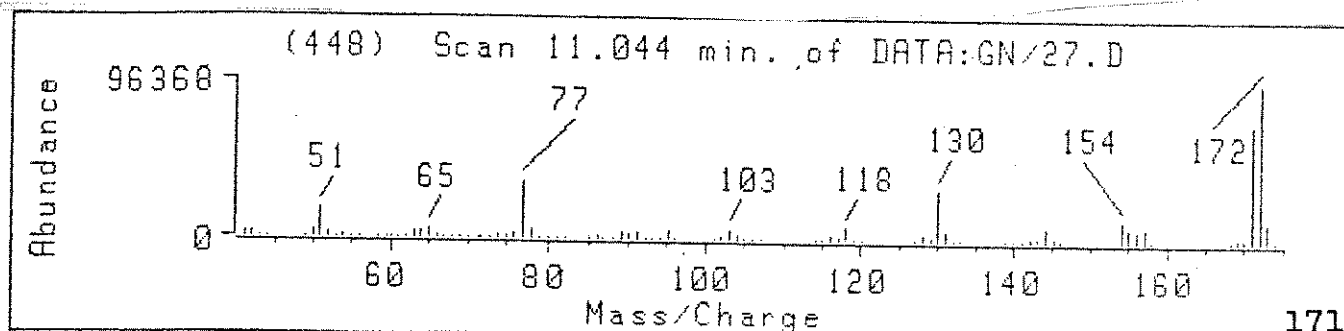
Cromatograma 83: Reação da cetoenaminona 144 com fenilhidrazina usando benzeno como solvente



*** Area Percent ***

Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
10.250	PV	1932865.8933	42689.713308	12.597	19.98	
11.046	PV	9672516.8643	426563.18868	53.039	100.00	171b
12.483	BB	602204.46629	19384.177286	3.925	6.23	
14.420	BB	1811329.7103	72514.397431	11.805	18.73	170b
22.003	BB	1324714.5558	25989.942033	8.634	13.70	

END OF REPORT for file: DATA:GN/27.I 8:34 am 25 Oct 93

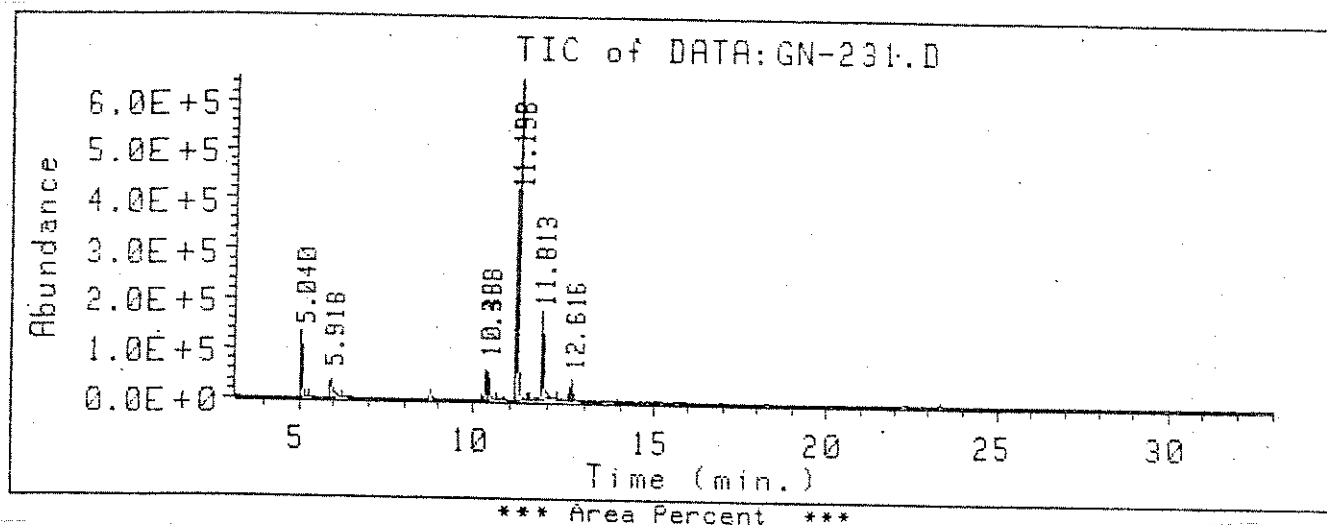


171b

170b

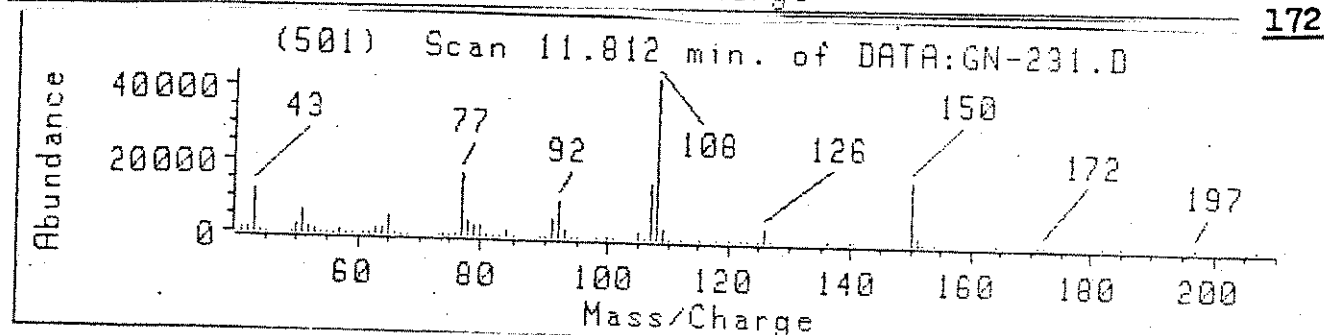
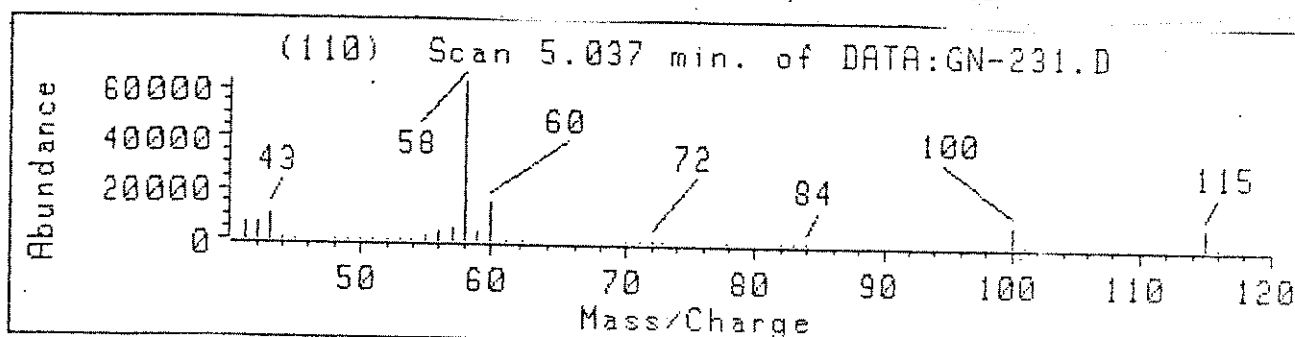
364

Cromatograma 84: Reação da cetoenaminona 144 com fenilhidrazina usando diclorometano como solvente

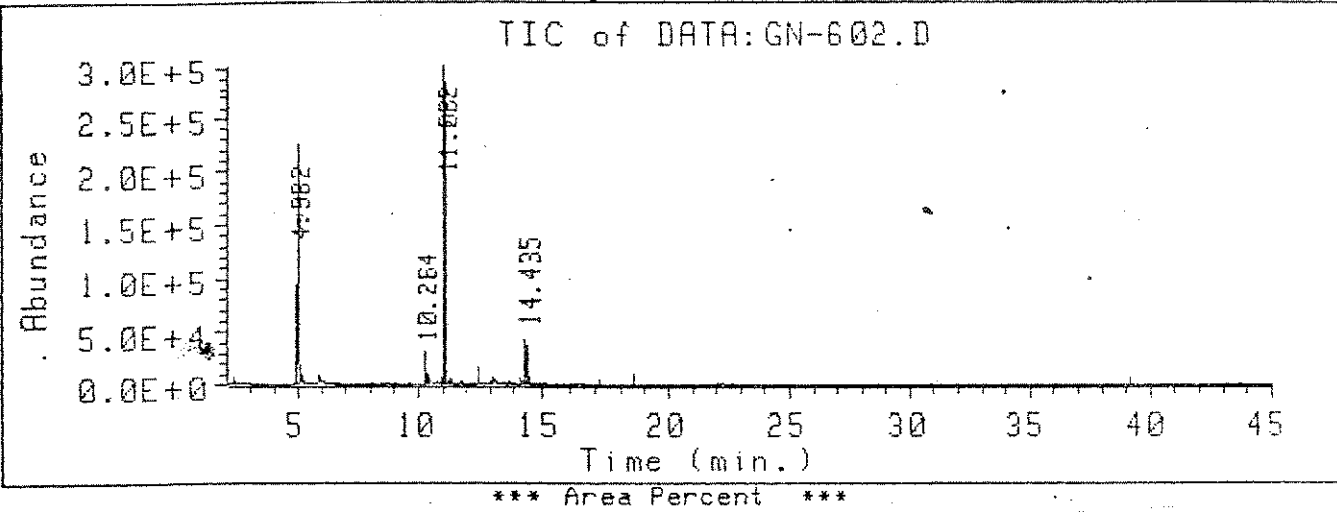


Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
5.040	BB	3190727.6341	121752.93656	9.403	17.98	172
5.918	BB	2389793.6495	36960.471630	7.042	13.47	
10.383	BV	1472350.0994	54554.855651	4.339	8.30	
10.436	VB	1583975.2610	50181.465378	4.668	8.93	
11.198	BB	17745099.095	670105.31022	52.293	100.00	171b
11.813	BB	6701552.3147	163543.01199	19.749	37.77	155
12.616	BB	850495.59051	36396.131056	2.506	4.79	

END OF REPORT for file: DATA:GN-231.I 3:29 pm 10 Feb 93



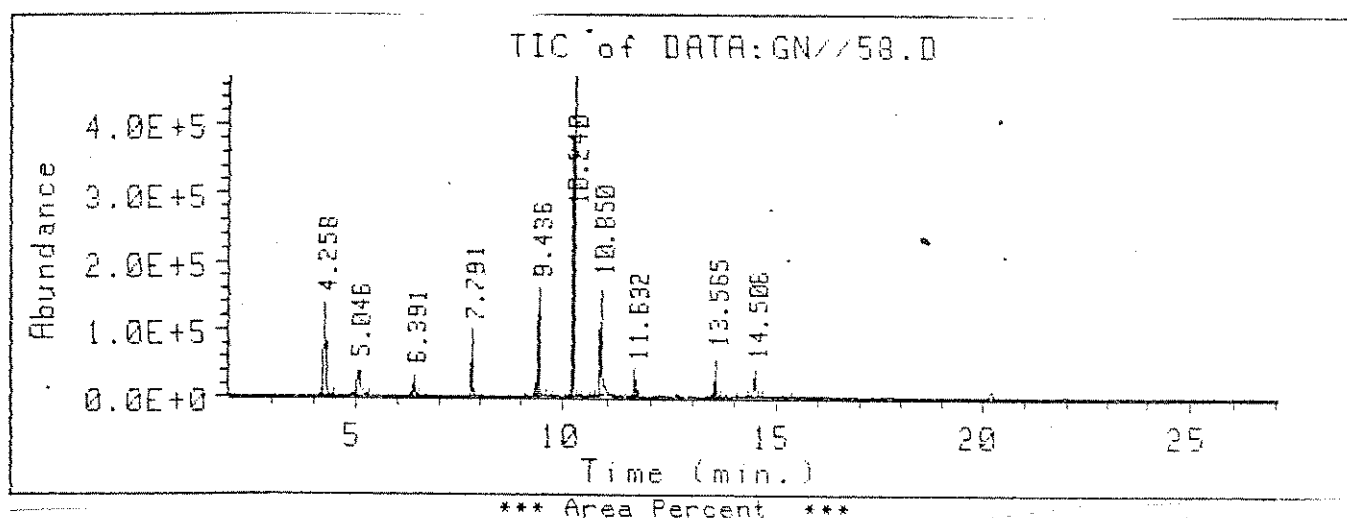
Cromatograma 85: Reação da cetoenaminona 144 com fenilhidrazina usando tetrahiðrefurano como solvente



Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
4.982	BB	7962173.3109	223418.83353	46.737	100.00	172
10.264	BB	944012.39404	29118.826535	5.541	11.86	
11.062	BV	7180716.3998	311426.73529	42.149	90.19	171b
14.435	BV	949401.19098	43030.199242	5.573	11.92	170b

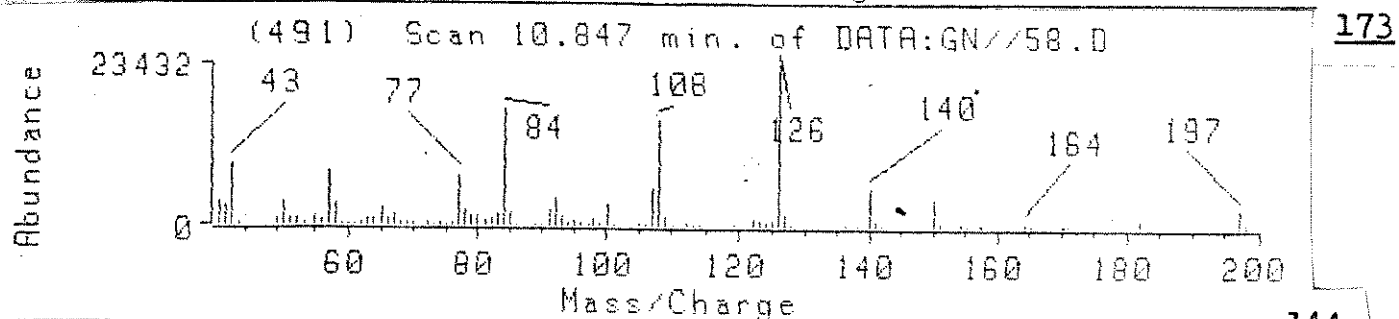
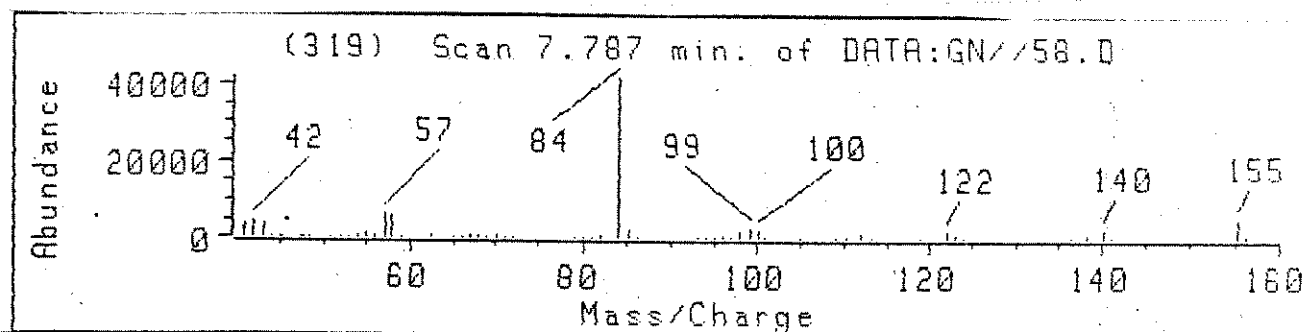
END OF REPORT for file: DATA:GN-602.I 10:37 am 2 Jul 93

Cromatograma 86: Reação da ceteenaminona 144 com fenilhidrazina usando metanol como solvente



Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
4.258	BB	3438103.2632	135502.94720	10.690	27.12	172
5.046	VB	2041303.8705	37020.847772	6.347	16.10	
6.391	BB	687030.95707	30668.127041	2.136	5.42	
7.791	BV	1915868.8727	95909.879939	5.957	15.11	173
9.436	VB	3217716.5744	158378.92039	10.005	25.38	
10.240	BB	12676160.756	443255.86054	39.414	100.00	171b
10.850	BV	4363536.9871	157729.76825	13.568	34.42	144
11.632	BB	732171.10981	37165.953370	2.277	5.78	
13.565	PV	1295343.6898	57693.172130	4.028	10.22	
14.506	BB	1793925.0514	38345.251532	5.578	14.15	170b

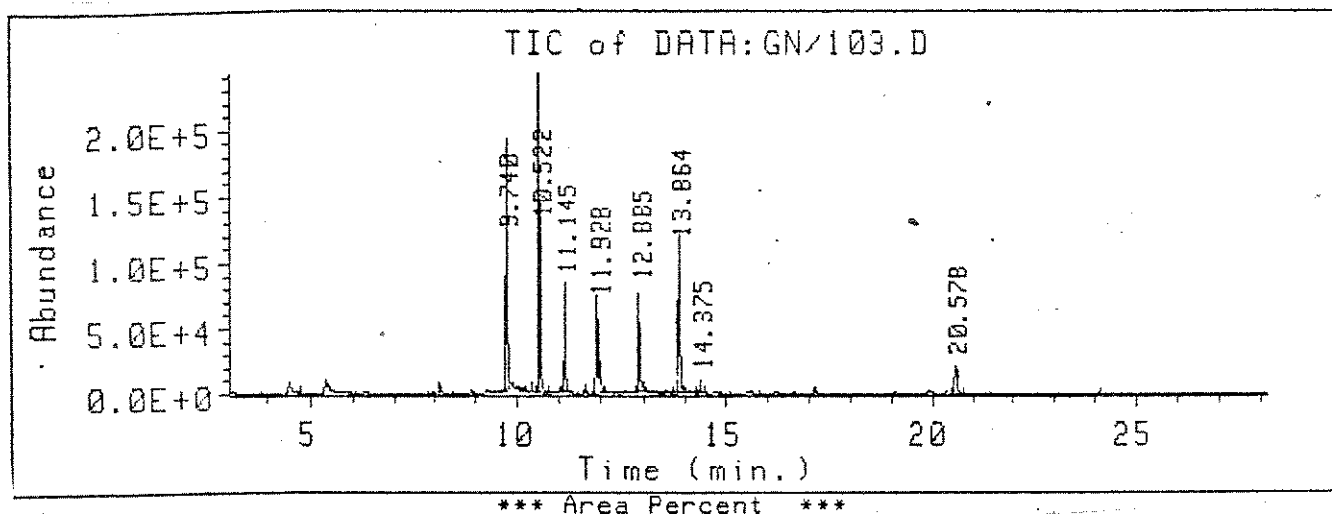
END OF REPORT for file: DATA:GN//58.I 2:13 pm 29 Apr 94



367

144

Cromatograma 87: Reação da cetoenaminona 144 com fenilhidrazina usando dimetilformamida como solvente



Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %	
9.740	PV	4985672.9075	196199.45450	26.034	100.00	171b
10.522	BV	4817249.6677	216448.61966	25.155	96.62	144
11.145	VV	1562991.9357	80803.184554	8.162	31.35	
11.928	PV	2415344.9143	66057.413495	12.612	48.45	
12.885	BV	1922585.3535	76592.202835	10.039	38.56	
13.864	PV	2279881.6562	108689.03558	11.905	45.73	170b
14.375	BV	236973.51487	9919.2822668	1.237	4.75	
20.578	BB	929761.72388	20812.928874	4.855	18.65	

END OF REPORT for file: DATA:GN/103.I 1:39 pm 3 Feb 94