



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**INSTITUTO DE QUÍMICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

---



**SÍNTESE, ESTUDO ESTRUTURAL E REATIVIDADE DE  
AZOENAMINONAS OBTIDAS A PARTIR DE ENAMINONAS  
CÍCLICAS**

Tese de Doutorado

**MONIQUE FERREIRA MARQUES**

Orientador: Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha

**Salvador, abril de 2012.**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE QUÍMICA**



**GRUPO DE PESQUISA EM SÍNTESE QUÍMICA  
E BIOATIVIDADE MOLECULAR**

**SÍNTESE, ESTUDO ESTRUTURAL E REATIVIDADE DE  
AZOENAMINONAS OBTIDAS A PARTIR DE ENAMINONAS  
CÍCLICAS**

**MONIQUE FERREIRA MARQUES**

Tese apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Química da UFBA como requisito parcial a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha

**Salvador, abril de 2012.**

“... When you have excluded the impossible, whatever remains, however improbable, must be the truth.” (S. Holmes)

Este trabalho é dedicado a todos os que me ajudaram a concluí-lo e àqueles que dele precisarem.

# SUMÁRIO

Agradecimentos.....	<i>i</i>
Resumo.....	<i>iv</i>
Abstract.....	<i>v</i>
Índice.....	<i>vi</i>
Abreviaturas e símbolos.....	<i>viii</i>

## AGRADECIMENTOS

A conclusão deste trabalho não teria sido possível sem a ajuda, compreensão e carinho das mais variadas pessoas que contribuíram de forma direta ou indireta para a sua realização. Portanto, gostaria de agradecer a algumas pessoas em especial. É claro que nenhum agradecimento precede o que farei ao meu bom Deus, que esteve sempre presente nesse tempo, me propiciando calma, resignação, persistência e determinação diante dos desafios que se apresentaram.

Devo muitos agradecimentos ao Professor Silvio do Desterro Cunha. Silvio, graças a você eu terei o título com o qual eu sonho desde menina, sem nem mesmo saber o que era na época. Você é uma pessoa inspiradora e que merece toda a admiração e respeito. E não só profissionalmente, mas também como amigo e pessoa, que tanto me auxiliou aqui. Ouviu meus choros e (às vezes) riu muito disso (“Eu nunca vi alguém chorar por causa de um RMN de hidrogênio!!”), mas sempre guardando uma palavra amiga para o depois. Espero que minhas falhas possam ainda ser redimidas. E te agradeço imensamente por nunca ter desistido de mim. Poderia falar ainda muito mais, mas sei que devo ser breve. Portanto, Silvio, o meu maior obrigada é para você.

Minha família, sempre tão querida, merece agradecimentos nobres também. Portanto, agradeço à minha amada mãe, Marucelli (“*Oh, minha adorada! Viajei tantos espaços para caber, assim, no seu abraço!*”); meu querido pai, Eugênio (“*You’ve never said too much, but still you’ve showed the way. And I knew, from watching you...*”); e à minha adorada irmã, Marcela (“*Just knowing you are in this world can worm my heart..*”), que souberam tanto abrir mão da nossa convivência tão boa quanto me agüentarem aqui. Houve tempos difíceis em que o apoio deles foi fundamental para a continuação deste trabalho. Minha mãe, a mulher mais admirável que conheço, me ajudou sempre com suas palavras amorosas e seu exemplo de determinação. Meu pai sempre preocupado com minha saúde e minhas condições aqui, também nunca me faltou. E minha amada irmã, sempre tão linda e doce, me deu muita força para seguir em frente! Vocês são a minha vida! Amo-os muito!

Quero agradecer ao Meu Bem, Elias Júnior (“*Quanto mais o tempo passa, mais eu gosto de você...*”), que durante uma boa parte deste trabalho me fez companhia aqui em Salvador, tornando as coisas mais leves. A vida deu voltas, e cá estamos novamente, prestes a dar mais um passo. Amo-te muito! Obter essa conquista e não poder dividi-la com você não teria tanta

graça! Brincadeiras à parte, prepare-se, pois se antes eu já era a mestre, agora serei a doutora!

Agradeço também à toda a minha família, que sempre me apoiou e me ajudou. Mesmo longe, sempre estávamos perto! As visitas foram muitas (mas acho que era mais por causa da cidade...)! E os telefonemas, então! O meu muito obrigada a vocês, em especial à minha avó, Vicentina, mulher determinada e forte, que sempre ligava para saber se a netinha dela estava bem! Aqui cabe ainda o agradecimento aos meus queridos amigos de Goiânia. Como dizem, amigos são a família que Deus nos permite escolher. Dentre alguns, cito pessoas que são fundamentais para mim: Larissa Oliveira, Kenia Oliveira, Cláudia Quintino, Wladimir Moraes, e Rafael Santos, dentre outros que tanto contribuem para fazer minha vida mais feliz!

Agradeço também aos meus caros amigos (para mim são amigos, e não colegas) do GPSQ, com quem tive o prazer de trabalhar e me divertir: (vamos por ordem, pra eu não esquecer ninguém!) Michelle (a responsável por tudo isso! Obrigada!), Airam, Lourenço, Tiago, Caio, Vanessa, Camila, José Tiago, Otelício, Cristiane, Danilo Galvão, Joana, Danilo Lustosa, Raimundo (Rai!!!), Amenson, Lívia, Daniela, Jamille, Cadu, Cláudio, Sâmia e Aline. Trabalhar com vocês foi ótimo, tanto pela troca de ensinamentos, quanto pela boa convivência diária! O GPSQ é mesmo um grupo diferente! Obrigada!

Quero agradecer a três pessoas muito especiais que conheci aqui e que sei que vão estar comigo sempre (mesmo que à distância): Jean, Aline e Lílian! Esses três mineiros fizeram diferença na minha vida! Pessoas queridas que me acolheram com tanto amor e carinho que é difícil expressar. Espero que vocês saibam que são muito, muito queridos por mim também! Amo demais vocês três! Sem vocês o Porto da Barra e Salvador não seriam tão legais! Muito obrigada!

À Kellen, pessoa boníssima e incomparável, com seu alto-astrol sempre alto. Um exemplo de determinação e confiança. Você me ensinou muitas coisas com seu jeito meigo e alegre! Muito obrigada mesmo!

À Ingrid, minha *roomate*, pela ótima convivência e por ter-me “socorrido” numa hora de aperto! Gosto muito de você!

Aos bons amigos que fiz aqui, nessa cidade tão maravilhosa, Milena, Lorena, Héliana, Priscila, e muitos outros! Vou sentir falta de vocês e daqui, podem ter certeza!

Agradeço ainda aos colegas do Instituto de Química, que sempre se dispuseram a ajudar quando preciso, e sempre com um sorriso: Clayton, Rauldenis, Jeferson, Mariluze, José Cândido, Eliezer, Hugo, Nathan, Jaque,

Ailton, Hênia, Isley, Alisson, Ed, Camila, Jorge, Uchoa, dentre muitos outros! A presteza de todos é essencial para o bom andamento de todas as pesquisas!

Aos Professores Miguel Fásccio, Jorge David, Maurício Victor e Valéria Riatto pelos ensinamentos, préstimos e a boa convivência de sempre!

Ao Professor José Ricardo Sabino, do Instituto de Física da Universidade Federal de Goiás, pelas análises de difração de raios-X.

Agradeço ainda a todos os funcionários do Instituto de Química da UFBA, em especial à D. Solange, que sempre cuidou do nosso laboratório, mesmo achando que nós o sujávamos demais! Agradeço também ao Cristóvão e à Charlize pelos bons serviços prestados e pela ótima disposição em atender todos os alunos!

Ao Instituto de Química da Universidade Federal da Bahia e ao Programa de Pós-Graduação pelos serviços e infraestrutura oferecidas.

Às agências de fomento à pesquisa CNPq, CAPES, FAPESB e INCT pelo apoio fornecido à pesquisa, não só do nosso grupo, mas à pesquisa em geral. O agradecimento é especial ao CNPq pela bolsa de doutorado me concedida.



## RESUMO

Enaminonas são intermediários sintéticos valiosos na obtenção de carbo e heterociclos. Uma característica dessas substâncias é a presença de um equilíbrio tautomérico entre as diversas formas possíveis de estruturas. O objetivo deste trabalho é estudar a reatividade e os aspectos estruturais de enaminonas cíclicas CH e C-alkil substituídas frente a sais de diazônio com diferentes substituintes. Dessa forma, enaminonas cíclicas com átomos de nitrogênio endo ou exocíclicos foram submetidas a reação com diversos sais de tetrafluorboratos de arenodiazônio. Os resultados obtidos mostram a formação de azoenaminonas tanto nas formas azo quanto hidrazona, dependendo dos reagentes utilizados. Enaminonas cíclicas com átomos de nitrogênios endocíclicos formam, preferencialmente, compostos do tipo azo, enquanto enaminonas cíclicas com átomos de nitrogênio exocíclicos formam compostos do tipo hidrazonas. A influência de solventes no curso reacional também foi estudada, sendo que em alguns casos, como quando acetato de etila é utilizado como solvente, a abertura do anel da enaminona cíclica utilizada como reagente foi observado.

## ABSTRACT

Enaminones are valuable synthetic intermediates in the synthesis of carbo and heterocycles. One characteristic of these substances is the presence of tautomeric equilibrium between the various possible forms of structures. The objective of this work is to study the reactivity and structural aspects of cyclic enaminones CH and C-alkyl substituted towards diazonium salts with different substituents. Thus, cyclic enaminones bearing an endo or exocyclic nitrogen atom were reacted with various tetrafluoroborates of arenediazonium salts. The results show the formation of both azo and hydrazone forms of azoenaminones, depending on the reagents used. Cyclic enaminones with endocyclic nitrogen atoms form, preferably, azo compounds, while cyclic enaminones with exocyclic nitrogen atoms form hydrazones compounds. The influence of solvents in the reaction course was also studied, and in some cases, such as when ethyl acetate is used as solvent, the ring opening of the cyclic enaminone used as reagent was observed.

## ÍNDICE

1.	INTRODUÇÃO .....	1
1.1.	Enaminonas .....	1
1.2.	Azoenaminonas .....	5
1.2.1.	Síntese e aspectos estruturais de azoenaminonas acíclicas .....	6
1.2.2.	Síntese e aspectos estruturais de azoenaminonas cíclicas.....	20
2.	OBJETIVOS .....	35
3.	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	36
3.1.	Síntese e caracterização dos sais de diazônio.....	36
3.2.	Reações de diazotação de enaminonas acíclicas.....	39
3.3.	Síntese e caracterização das azoenaminonas derivadas das enaminonas cíclicas .....	48
3.3.1.	Síntese das azoenaminonas derivadas da enaminona de cinco membros heterocíclica.....	48
3.3.2.	Síntese das azoenaminonas derivadas das enaminonas homocíclicas de cinco membros.....	60
3.3.3.	Síntese das azoenaminonas derivadas da enaminona da dimedona .....	80
3.4.	Reatividade de azoenaminonas.....	82
3.4.1.	Reatividade do produto de cadeia aberta .....	82
3.4.2.	Reações de azoenaminonas com anidrido acético: formação de 1,3-azadienos .....	83
4.	CONCLUSÕES .....	93
5.	PARTE EXPERIMENTAL .....	95
5.1.	Materiais e métodos .....	95
5.1.1.	Reagentes e solventes .....	95
5.1.2.	Métodos cromatográficos .....	95
5.1.3.	Métodos espectrométricos .....	95
5.1.4.	Medidas de ponto de fusão .....	95
5.1.5.	Análises cristalográficas .....	96
5.2.	Sínteses .....	96
5.2.1.	Síntese dos sais de tetrafluorborato de arenodiazônio .....	96
5.2.2.	Diazotação de enaminonas acíclicas .....	98
5.2.2.1.	Diazotação da enaminona N-benzilsubstituída .....	98
5.2.2.2.	Diazotação da enaminona N-dietil substituída .....	99
5.2.2.3.	Diazotação da enaminona N-fenil substituída .....	99
5.2.3.	Diazotação da enaminona derivada da dimetilhidrazina .....	100
5.2.3.1.	Síntese da enaminona derivada da dimetilhidrazina .....	100
5.2.3.2.	Diazotação da enaminona derivada da dimetilhidrazina .....	101

5.2.4. Síntese das azoenaminonas derivadas de enaminonas heterocíclicas .....	102
5.2.4.1. Síntese das azoenaminonas derivadas da enaminona heterocíclica de cinco membros .....	102
5.2.4.2. Síntese das azoenaminonas derivadas da enaminona heterocíclica de sete membros .....	104
5.2.5. Síntese das azoenaminonas derivadas das enaminonas homocíclicas de cinco membros .....	105
5.2.5.1. Síntese do composto $\beta$ -dicarbonílico a partir do adipato de dietila ...	105
5.2.5.2. Síntese das enaminonas cíclicas de cinco membros derivadas de anilinas .....	106
5.2.5.3. Síntese das azoenaminonas derivadas das enaminonas homocíclicas de cinco membros – Reações em diclorometano .....	107
5.2.5.4. Síntese das azoenaminonas derivadas das enaminonas homocíclicas de cinco membros – Reações em acetato de etila .....	110
5.2.6. Diazotação da enaminona derivada da dimedona .....	113
5.2.6.1. Síntese da enaminona de partida .....	113
5.2.6.2. Diazotação da enaminona derivada da dimedona .....	113
5.2.7. Reações com anidrido acético .....	115
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	117
ANEXO 1 – ESPECTROS SELECIONADOS .....	120

## ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

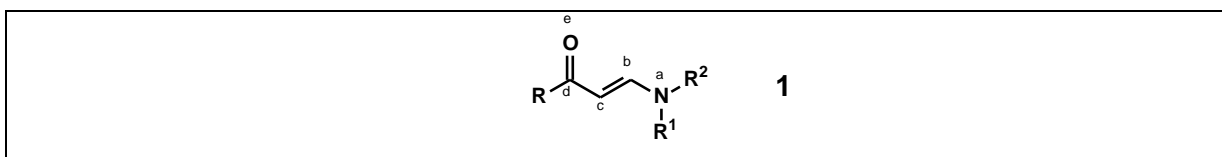
Bn	Benzila
CAN	Nitrato de amônio e Cério (do inglês)
COSY	“Correlation Spectroscopy”
d	Dubleto
dd	Duplo dubleto
Dept	“Distortionless Enhanced Polarization Transfer”
dt	Duplo tripleto
DCM	Diclorometano
DMSO	Dimetilsulfóxido
Et	Etila
EtOH	Etanol
Et <sub>3</sub> N	Trietilamina
h	horas
HMBC	“Heteronuclear Multiple Bond Correlation”
HMQC	“Heteronuclear Multiple Quantum Correlation”
IV	Infra-vermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento (Hz)
L	Litro
m	multipleteo
Me	Metila
MeOH	Metanol
min	Minuto
mL	mililitro
MP2	“Second order Møller–Plesset calculation”
NOESY	“Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy”
ONL	Óptica não-linear
ORTEP	“Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot”
Ph	Fenila
ppm	Partes por milhão
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMN de <sup>13</sup> C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN de <sup>1</sup> H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
q	Quarteto
quint.	Quinteto
s	Singleto
s	Ligação sigma
t	Tripleto

ta	Temperatura ambiente
TBS	<i>t</i> -butildimetilclorosilano
THF	Tetrahidrofurano

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. Enaminonas

Enaminonas são compostos orgânicos que apresentam o sistema conjugado N-C=C-C=O, com três centros nucleofílicos (**a**, **c** e **e**) e dois centros eletrofílicos (**b** e **d**).<sup>1</sup> São intermediários sintéticos versáteis, uma vez que combinam a nucleofilicidade ambidentada das enaminas com a eletrofilicidade ambidentada das enonas<sup>2</sup> e são facilmente sintetizadas (Figura 1).<sup>2</sup>



**Figura 1.** Estrutura básica das enaminonas.

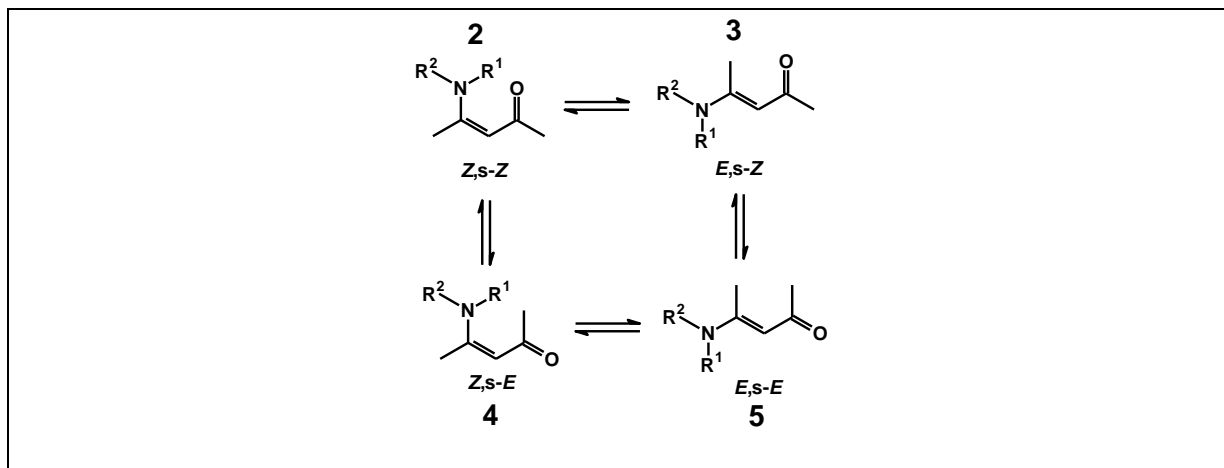
Nas enaminonas o grupo amino “doa” densidade eletrônica enquanto a carbonila a atrai, causando o chamado efeito *push-pull* dos elétrons. Devido a essa delocalização de elétrons, os carbonos olefínicos de uma enaminona são bastante polarizados. Essa característica é responsável pela reatividade diferenciada desses compostos quando comparados a enaminas ou enonas. Outro efeito importante presente em enaminonas é o efeito mesomérico, que é responsável pela coexistência de isômeros conformacionais e geométricos (Esquema 1).<sup>3</sup>

Enaminonas podem existir na forma de pares de isômeros geométricos (*Z*, *E*). Caso o nitrogênio possua pelo menos um átomo de hidrogênio o isômero *Z* possui uma ligação de hidrogênio intramolecular, favorecendo a estrutura **2** (Esquema 1). O isômero *E*, na ausência da ligação de hidrogênio intramolecular, podem existir como um par de isômeros geométricos, como mostrado nas estruturas **3** e **5**. Com base nestes dados enaminonas contendo um átomo de hidrogênio no nitrogênio existem predominantemente na forma *Z,s-trans*, enquanto que aquelas com o grupo amino dissustituído favoreçam os isômeros do tipo *E*.

<sup>1</sup> a) Ferraz, H.M.C.; Pereira, F.L.C. *Quim. Nova*, **2004**, *27*, 89; b) Ferraz, H.M.C.; Gonçalo, E.R.S. *Quim. Nova*, **2007**, *30*, 957.; c) Andrade, C.K.Z.; Barreto, A.F.S.; Silva, W.A. *Arkivoc* **2008**, *xii*, 226.; d) Valduga, C.J.; Squizani, A.; Braibante, H.S.; Braibante, M.E.F. *Synthesis*, **1998**, 1019.; e) Feliciano, A.S.; Caballero, E.; Pereira, J.A.P.; Puebla, P. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 6503.

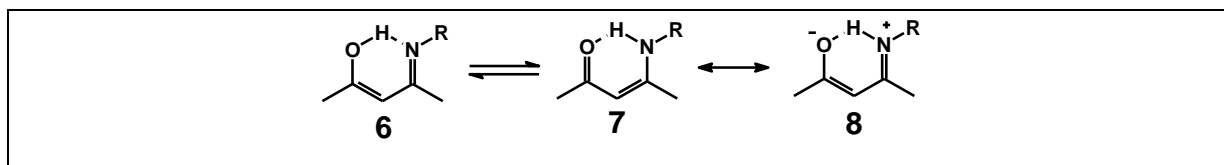
<sup>2</sup> a) Stefani, H.A.; Costa, I.M.; Silva, D.O. *Synthesis*, **2000**, *11*, 1526; b) Paira, M.; Mirsa, R.; Roy, S.C. *Indian J. Chem.* **2008**, *47*, 966; c) Khodaei, M.M.; Khosropour, A.R.; Kookhazadeh, M. *Synlett*, **2004**, *11*, 1980; d) Braibante, M.E.F.; Braibante, H.S.; Missio, L.; Andricopulo, A. *Synthesis*, **1994**, 898.

<sup>3</sup> Kascheres, C.M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 945.



**Esquema 1.** Efeito mesomérico nas enaminonas.

O efeito tautomérico atua no equilíbrio conformacional.<sup>4</sup> Estudos mostram que todas as enaminonas se encontram, preferencialmente, na forma carbonílica **7**, que é amplamente estabilizada por uma ligação de hidrogênio intramolecular e pela contribuição do mesômero **8** por ressonância (Esquema 2).



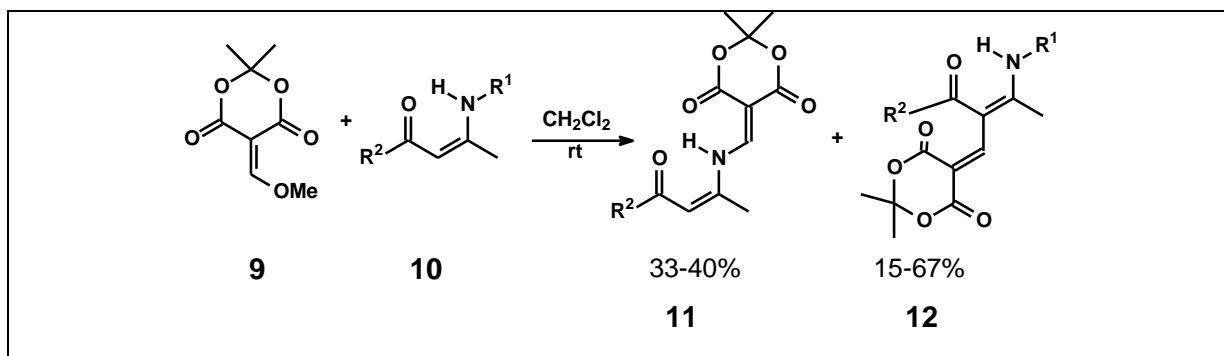
**Esquema 2.** Efeitos tautoméricos nas enaminonas.

Dada a versatilidade reacional das enaminonas, que podem atuar tanto como nucleófilos quanto como eletrófilos, nosso grupo de pesquisa vem desenvolvendo metodologias para a síntese de novos compostos nitrogenados. Um trabalho recente mostra a reação entre enaminonas acíclicas **10** e o derivado metoximetilênico do ácido de Meldrum **9**, que leva à formação de enaminonas vinílogas **12**.<sup>5</sup> O procedimento geral envolve o uso de diclorometano como solvente, à temperatura ambiente e fornece, preferencialmente *C*-adutos (**12**) (Esquema 3). Vale à pena ressaltar que *N*-adutos (**11**) também podem ser obtidos.

<sup>4</sup> Dixon, K.; Greenhill, J.V. *J. C. S. Perkin II*, **1974**, 164.

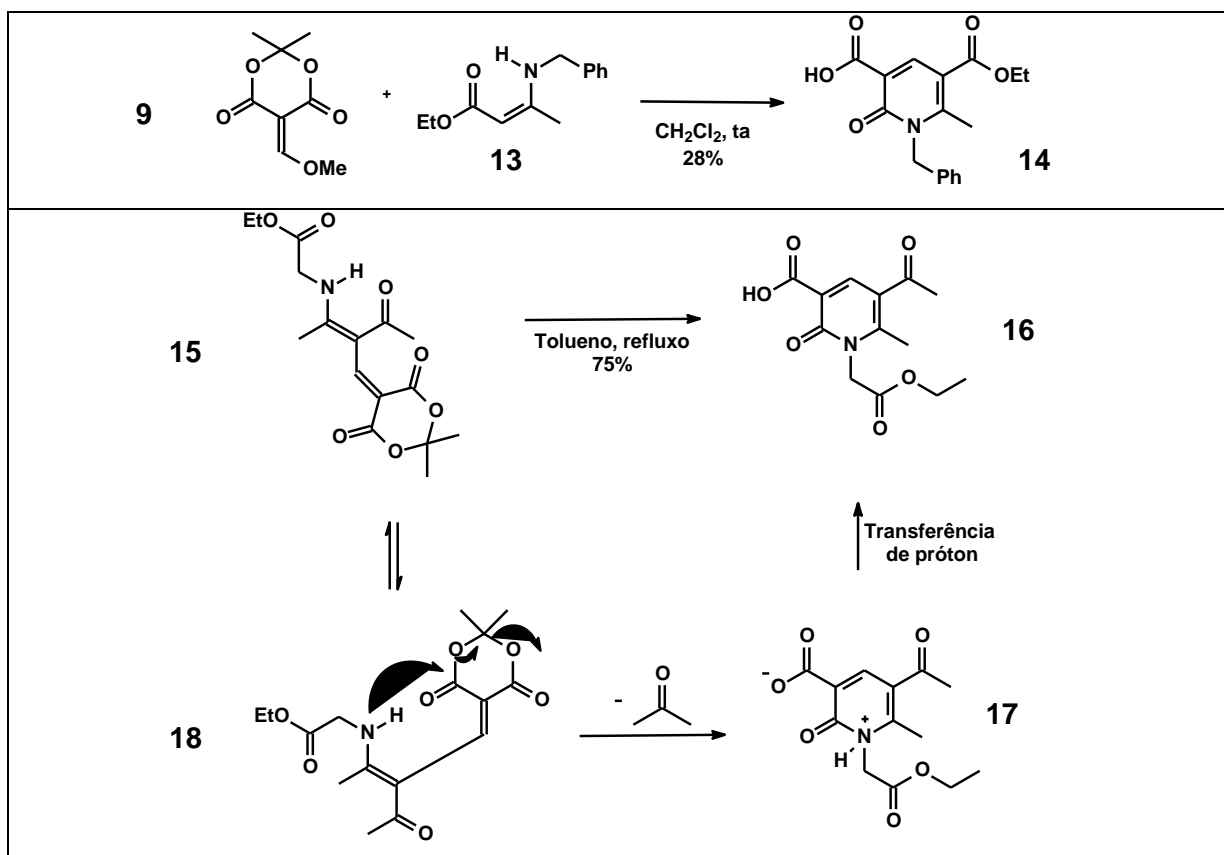
<sup>5</sup> Cunha, S.; da Silva, V.C.; Napolitano, H.B.; Lariucci, C.; Vencato, I. *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 107.





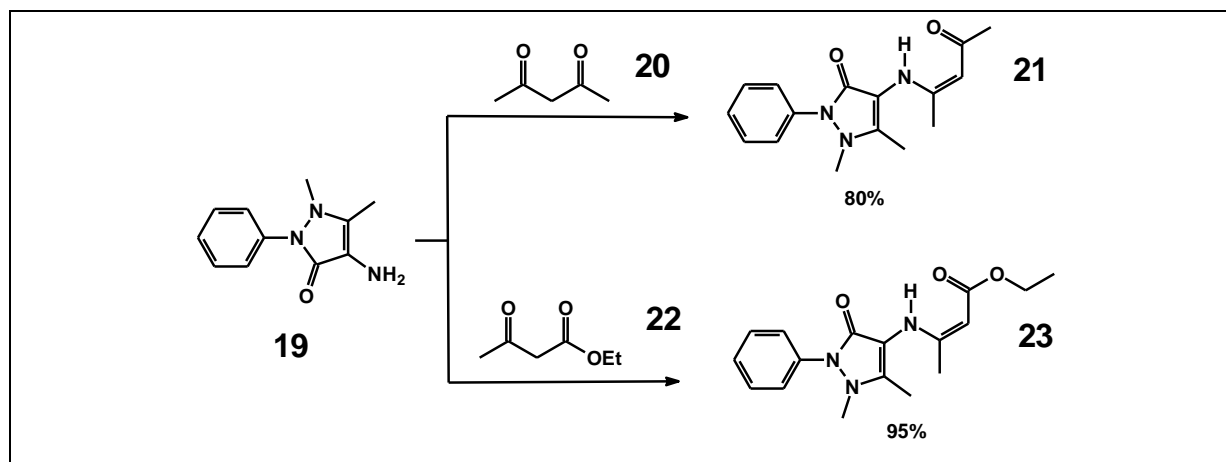
**Esquema 3.** Reação do derivado metoximetilênico do ácido de Meldrum com enaminonas acíclicas.

Além dos *C*- e *N*-adutos, foi reportado também que alguns desses compostos podem sofrer uma ciclização quando aquecidos, levando à formação de 2-piridonas (**14**). O mecanismo sugerido para a formação da 2-piridona **16**, partindo de um *C*-aduto (**15**) previamente obtido, está descrito no Esquema 4.



**Esquema 4.** Exemplo de formação de 2-piridonas e mecanismo proposto.

Seguindo a linha de aplicações sintéticas de enaminonas, a 4-aminoantipirina **19** foi submetida a reações com dois compostos  $\beta$ -dicarbonílicos (**20** e **22**), visando à obtenção de enaminonas com potencial aplicação antibacteriana (**21** e **23**) (Esquema 5).<sup>6</sup>



**Esquema 5.** Produtos da reação de 4-aminoantipirinas com eletrófilos.

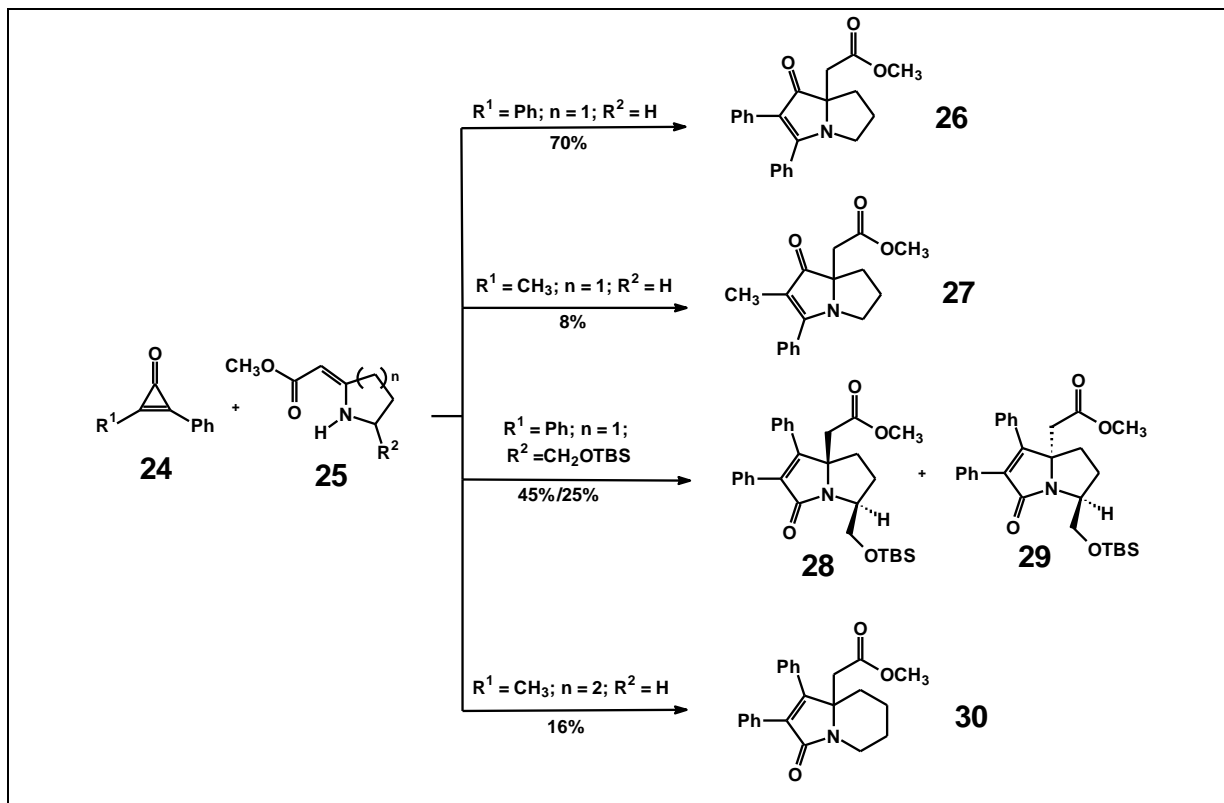
Núcleos pirrolizidínicos e indolizidínicos são alvos sintéticos bastante visados, pois estão presentes em diversas estruturas de produtos naturais e não-naturais com aplicações biológicas. Reações com ciclopropenonas e enaminonas acíclicas foram estudadas por Kascheres e colaboradores, que propuseram mecanismos diferentes para cada caminho seguido, dependendo da posição em que as moléculas reagem (regioquímica cabeça-cauda e cabeça-cabeça).<sup>7</sup> Cunha *et al.* propuseram a reação de enaminonas cíclicas de cinco e seis membros com ciclopropenonas na tentativa de obterem tais núcleos (Esquema 6).<sup>8</sup> As reações seguiram dois caminhos distintos levando a regioquímicas diferentes, dependendo da enaminona utilizada. Para os compostos **26** e **27**, a reação parte de um ataque do nitrogênio da enaminona ao carbono vinílico da ciclopropenona, seguindo orientação regioquímica do tipo cabeça-cabeça, e posterior ciclização por uma adição de Michael. Para os compostos **28**, **29** e **30**, o ataque do nitrogênio ao carbono vinílico da ciclopropenona é dificultado pelo impedimento estérico, tanto do anel da enaminona de seis membros, quanto do grupo protetor TBS. Nesse caso, o ataque se dá ao carbono da carbonila da ciclopropenona, seguindo uma regioquímica do tipo cabeça-cauda (carbonilas opostas no produto).

<sup>6</sup> Cunha, S.; Oliveira, S.M.; Jr. Rodrigues, M.T.; Bastos, R.M.; Ferrari, J.; Oliveira, C.M.A.; Kato, L.; Napolitano, H.B.; Vencato, I.; Lariucci, C. *J. Mol. Struct.* **2005**, 752, 32.

<sup>7</sup> Kascheres, A.J.; Schumacher, H.C.; Rodrigues, R.A.F. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 34, 757.

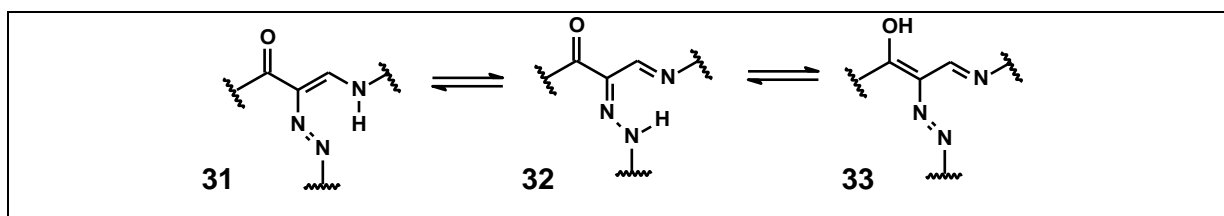
<sup>8</sup> Cunha, S.; Damasceno, F.; Ferrari, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5795.

Muitas outras reações de enaminonas com eletrófilos estão descritas na literatura.<sup>9</sup>



## 1.2. Azoenaminonas

Azoenaminonas são moléculas obtidas a partir do acoplamento entre uma enaminona e um cátion diazônio. Uma característica dessas substâncias é a presença de um equilíbrio tautomérico entre as diversas formas possíveis de estruturas, tais como as formas azo-hidrazo (**31-32**), cetoimina-enamina (**32**) e ceto-enólica (**33**) (Esquema 7).<sup>10</sup>



<sup>9</sup> a) Elassar, A.A.; El-Khair, A. A.; *Tetrahedron*, **2003**, 59, 8463; b) Kostyuk, A.N.; Volochnyuk, D.M.; Sibgatulin, D.A. *Synthesis*, **2008**, 161.

<sup>10</sup> Machacek, V.; Lycka, A.; Simunek, P.; Weidlich, T., *Magn. Reson. Chem.* **2000**, 38, 293.

O grupo azo tem um papel importante na manifestação das propriedades eletro-ópticas<sup>11</sup> deste sistema, pois proporciona a planaridade na estrutura através de uma ligação de hidrogênio intramolecular, e a planaridade do sistema  $\pi$  conjugado é uma característica necessária para a máxima interação entre os grupos doadores e receptores de elétrons de um cromóforo de óptica não-linear (ONL). Figueiredo e Kascheres conduziram um estudo relacionado às propriedades de óptica não-linear de derivados de azoenaminonas usando o método semi-empírico AM1, e propuseram que tais compostos são bons candidatos para aplicação em ONL de segunda ordem.<sup>12</sup> Oliveira *et al.* reportaram também uma investigação *ab initio* das propriedades de ONL de azoenaminonas com grupos aceptores de elétrons, tais como o grupo nitro na posição para de um anel aromático e esse cálculo foi estendido para algumas azoenaminonas previamente estudadas por Figueiredo e Kascheres. Outro estudo dirigido por esse mesmo grupo apresentou cálculos *ab initio* do tipo MP2, concluindo que substituições no anel aromático dos sais de diazônio empregados influenciam o efeito *push-pull* de elétrons na estrutura das azoenaminonas.<sup>13</sup> Um terceiro estudo mostrou que algumas azoenaminonas são flexíveis o bastante, do ponto de vista de modificações estruturais, para que modificações sejam feitas a fim de otimizar estes sistemas e torná-los melhores cromóforos.<sup>14</sup>

### 1.2.1. Síntese e aspectos estruturais de azoenaminonas acíclicas

Na literatura são encontrados três métodos distintos para a síntese de azoenaminonas. O primeiro método descrito foi desenvolvido por Gasteiger e Strauß, em 1981.<sup>15</sup> Partindo de um composto  $\beta$ -dicarbonílico e utilizando cloretos de benzenodiazônio, dois métodos diferentes foram utilizados, ambos levando ao mesmo produto, como visto no Esquema 8. No método A, o cloreto de benzenodiazônio (**37**) é previamente preparado através da reação da anilina desejada com ácido clorídrico e nitrito de sódio, seguido da adição do  $\beta$ -enaminoéster **33** ao meio reacional. No método B, o composto  $\beta$ -dicarbonílico **33** reage diretamente com um cloreto de benzenodiazônio (**37**) e a seguir com amônia (**38**), levando a uma azoenaminona (**36**).

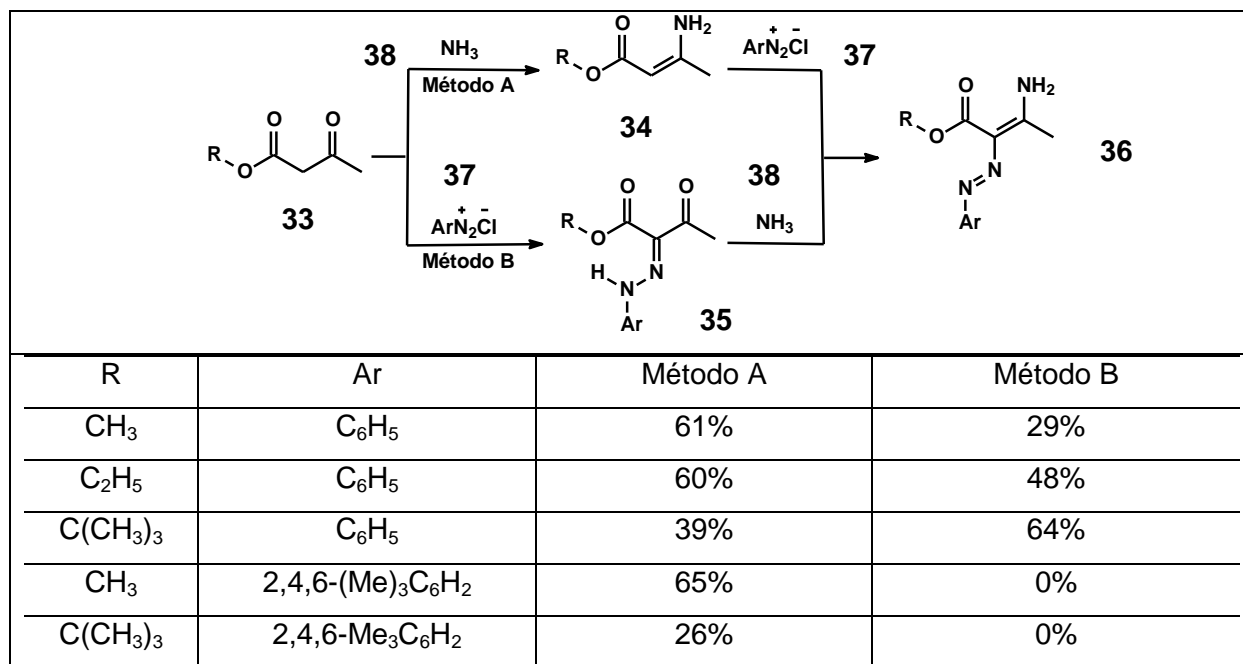
<sup>11</sup> Oliveira, H.C.B.; Fonseca, T.L.; Castro, M.A.; Amaral, O.A.V.; Cunha, S. *J. Chem. Phys.* **2003**, 119, 8417.

<sup>12</sup> Figueiredo, L.J.; Kascheres, C. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1164.

<sup>13</sup> Fonseca, T.L.; Oliveira, H.C.B.; Amaral, O.A.V.; Castro, M.A. *Chem. Phys. Lett.* **2005**, 413, 356.

<sup>14</sup> Fonseca, T.L.; Castro, M.A.; Oliveira, H.C.B.; Cunha, S. *Chem. Phys. Lett.* **2007**, 442, 259.

<sup>15</sup> Gasteiger, J.; Strauß, U. *Chem. Ber.* **1981**, 114, 2336.

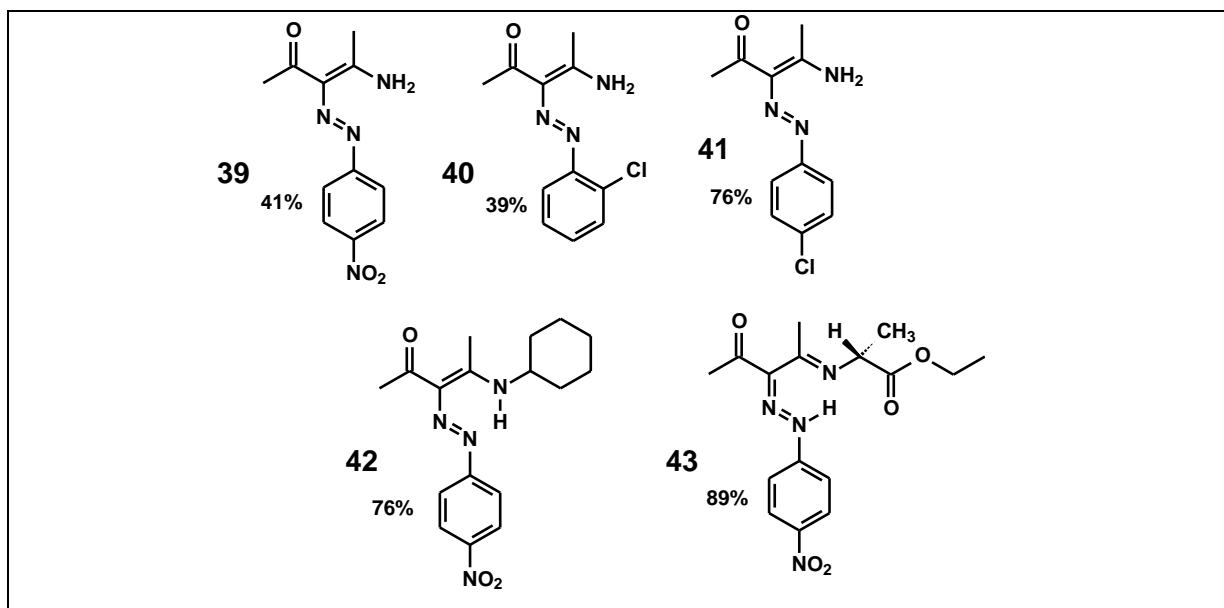


**Esquema 8.** Síntese de azoenaminonas a partir de  $\beta$ -dicarbonílicos e cloretos de benzenodiazônio.

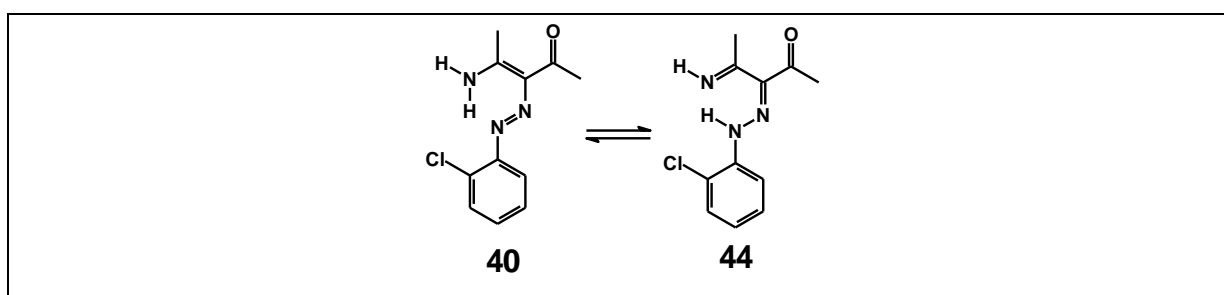
Utilizando essa metodologia, nosso grupo de pesquisa sintetizou diversas azoenaminonas, inclusive uma quiral (**43**) (Esquema 9).<sup>16</sup> O procedimento não requer que os sais de diazônio gerados *in situ* sejam filtrados e utiliza a reação de anilinas em uma solução aquosa 6M de HCl com uma solução, também aquosa, de NaNO<sub>2</sub>. O mecanismo sugerido para esse processo consiste na geração de HNO<sub>2</sub> a partir do NaNO<sub>2</sub> em água, que se dissocia e produz o íon nitrosônio NO<sup>+</sup>. Este íon é então atacado pelo par de elétrons não-ligante do nitrogênio da anilina. Nesse procedimento há a utilização de uréia para eliminar o excesso de ácido nitroso gerado no meio reacional. O Esquema 9 mostra as azoenaminonas obtidas da forma citada acima. O composto **40** foi identificado por difração de raios X e, dentre os dois tautômeros esperados para este composto (Figura 2), foi verificado que **40** está predominantemente presente na fase sólida.<sup>17</sup> Estudos estruturais de azoenaminonas em fase sólida são escassos, mas bastante importantes para esclarecer a posição do equilíbrio hidrazoimino/azoenamina.

<sup>16</sup> Rocha, V.A. *Dissertação de mestrado: Síntese e estudo estrutural de azoenaminonas*, 2006.

<sup>17</sup> Vencato, I.; Cunha, S.; Rocha, V.; Rocha, Z.N.; Lariucci, C. *Acta Cryst.* **2004**, 60, 1704.

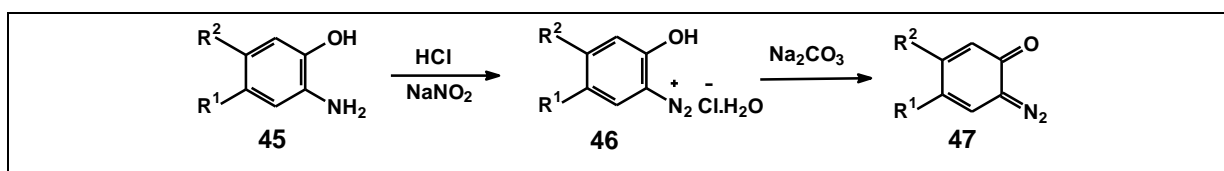


**Esquema 9.** Azoenaminonas sintetizadas pelo nosso grupo de pesquisa.



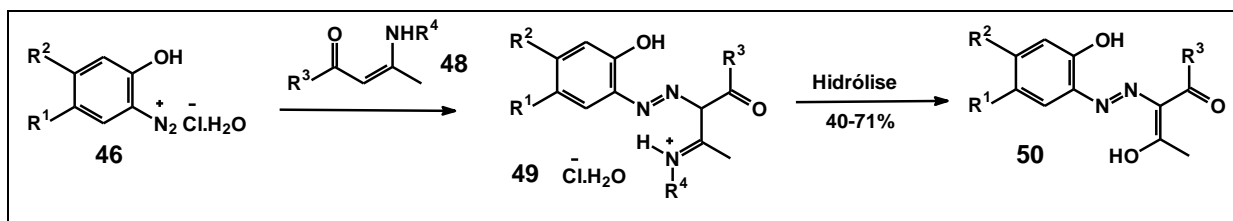
**Figura 2.** Equilíbrio hidrazoimino/azoenamina do composto **40**.

No método desenvolvido por Figueiredo e Kascheres, *o*-aminofenóis (**45**) são transformados *in situ* em sais de diazônio (**46**), através da reação com NaNO<sub>2</sub> e HCl.<sup>7</sup> Quando esse sal é neutralizado com Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> há a formação de diazoquinonas (**47**) (Esquema 10).



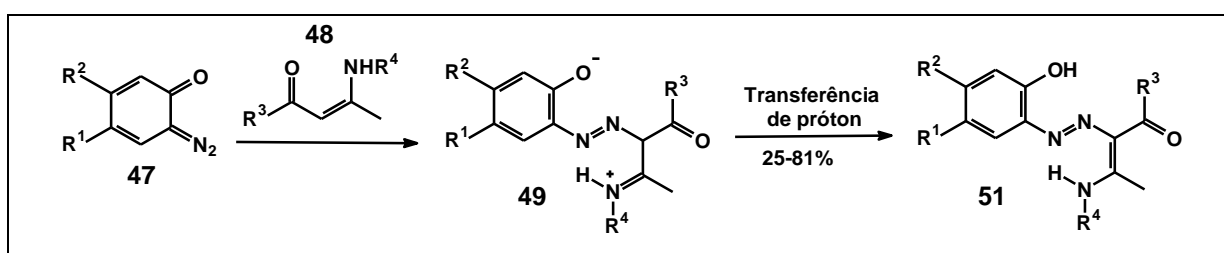
**Esquema 10.** Procedimento para a geração de diazoquinonas.

Nesse procedimento, tanto o sal de diazônio gerado (**46**) quanto a diazoquinona (**47**) foram reagidos com enaminonas. Quando o sal gerado *in situ* (**46**) reage diretamente com enaminonas (**48**), a reação de azo-acoplamento ocorre, porém ocorre a hidrólise do produto obtido (**50**) (Esquema 11).



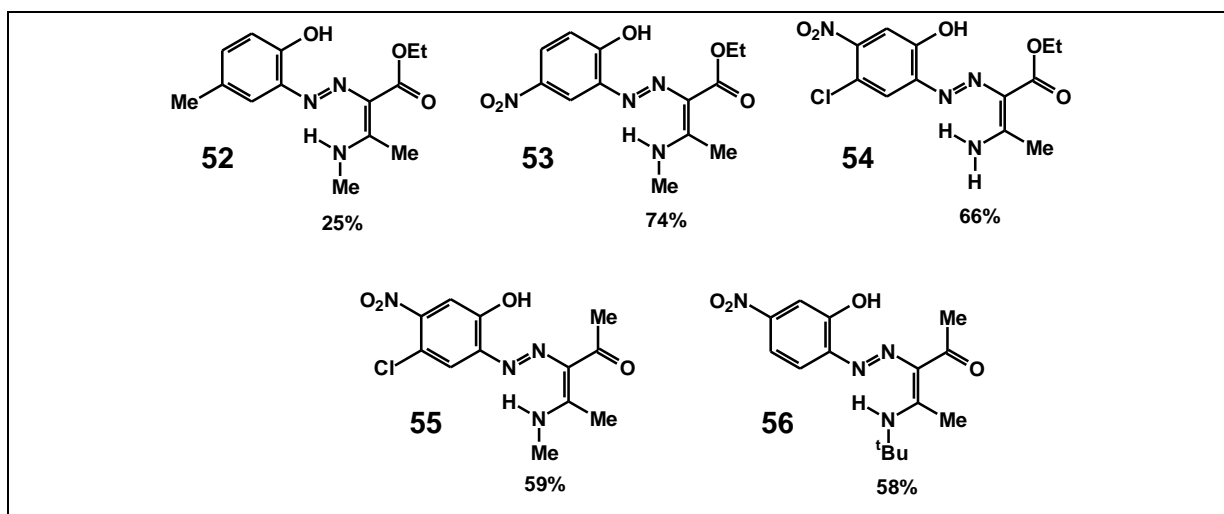
**Esquema 11.** Reação de sais de diazônio gerados *in situ* com enaminonas.

Em contrapartida, quando o sal de diazônio é neutralizado gerando a diazoquinona (47), a reação desta com enaminonas (48) leva à formação de azoenaminonas (51), sem a hidrólise do produto obtido (Esquema 12).



**Esquema 12.** Formação de azoenaminonas a partir de diazoquinonas.

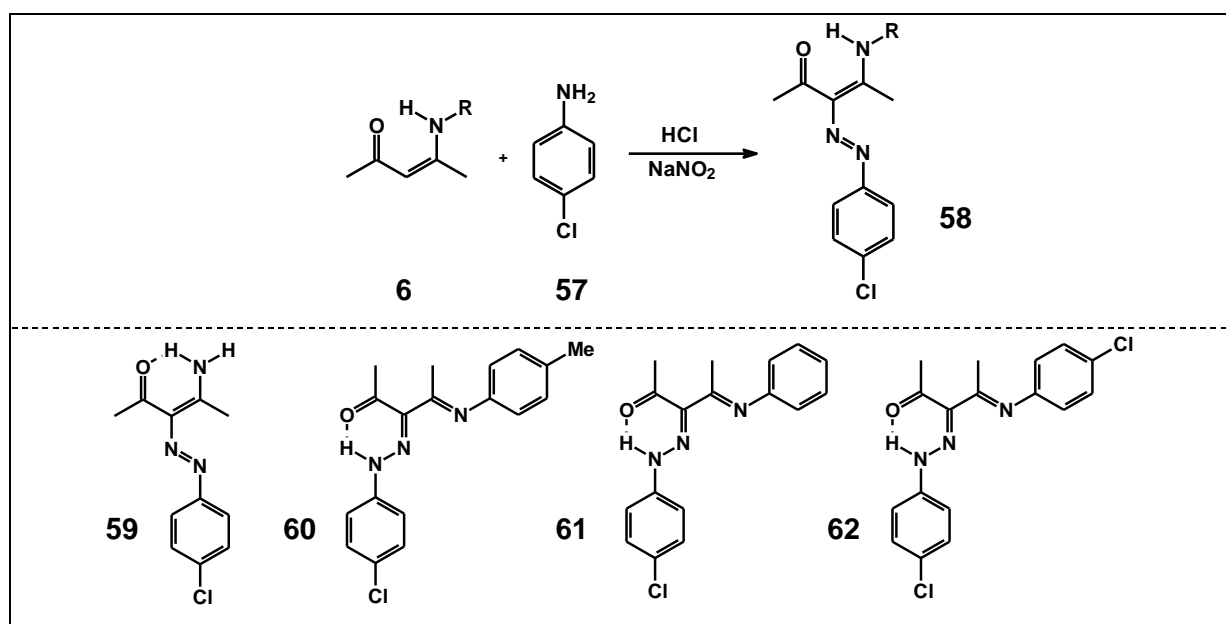
Uma série de azoenaminonas foi obtida seguindo esse procedimento, em rendimentos variando de bons a moderados, valendo ressaltar que a metodologia é aplicável tanto para enaminonas com substituintes ésteres quanto cetonas (Esquema 13).



**Esquema 13.** Azoenaminonas obtidas a partir de diazoquinonas.

O grupo de Machacek elaborou uma metodologia que consiste na reação de uma enaminona (**6**) com sais de cloreto de arenodiazônio (**57**) (Esquema 14).<sup>18</sup> Para esse procedimento, duas situações são possíveis: a geração do sal de diazônio *in situ*, ou a sua síntese prévia para posterior reação com a enaminona desejada.

No primeiro caso,<sup>18</sup> a anilina desejada para a síntese do sal de diazônio é solubilizada em uma solução de HCl 2,5 M, à 0°C. A seguir uma solução aquosa 2,5 M de NaNO<sub>2</sub> é adicionada ao meio, promovendo a diazotação da anilina. O sal gerado é tratado com acetato de sódio anidro, filtrado e adicionado a uma solução de acetona contendo a enaminona. Há a precipitação do produto da reação, que é filtrado e recristalizado adequadamente. O Esquema 14 mostra alguns dos produtos obtidos a partir desta metodologia (**59** a **62**). É interessante notar que o acoplamento azo sempre ocorre no carbono  $\alpha$ -carbonílico, embora as formas tautoméricas preferenciais dos produtos variem entre a azo e a hidrazo.



**Esquema 14.** Reação geral com cloretos de benzenodiazônio e azoenaminonas obtidas.

\*Rendimentos não fornecidos pelos autores.

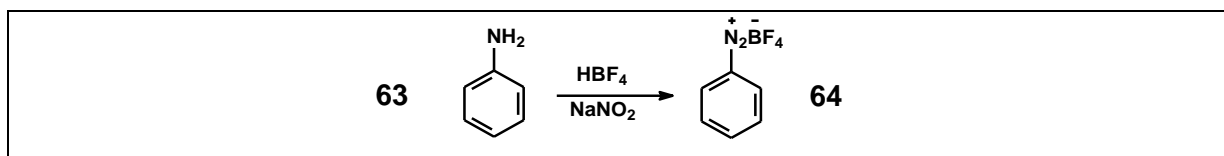
Na segunda metodologia, os sais de arenodiazônio (**64**) podem também ser isolados previamente, e só então reagidos com enaminonas.<sup>19</sup> Para a síntese dos sais de diazônio desejados, 1 equivalente da anilina a ser utilizada é reagida com um excesso de ácido tetrafluorbórico (48% p/p) e com 1 equivalente de NaNO<sub>2</sub>, em banho de gelo. Há a

<sup>18</sup> Machacek, V.; Cegan, A.; Halama, A.; Roznavzka, O.; Sterba, V. *Collect. Chem. Commun.* **1995**, 60, 1367.

<sup>19</sup> Simunek, P.; Lycka, A.; Machacek, V. *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 2764.



precipitação do sal, em sua forma sólida, que é filtrado e lavado com o ácido tetrafluorbórico, água e éter etílico. O procedimento geral, descrito para a anilina (**63**) está apresentado no Esquema 15.



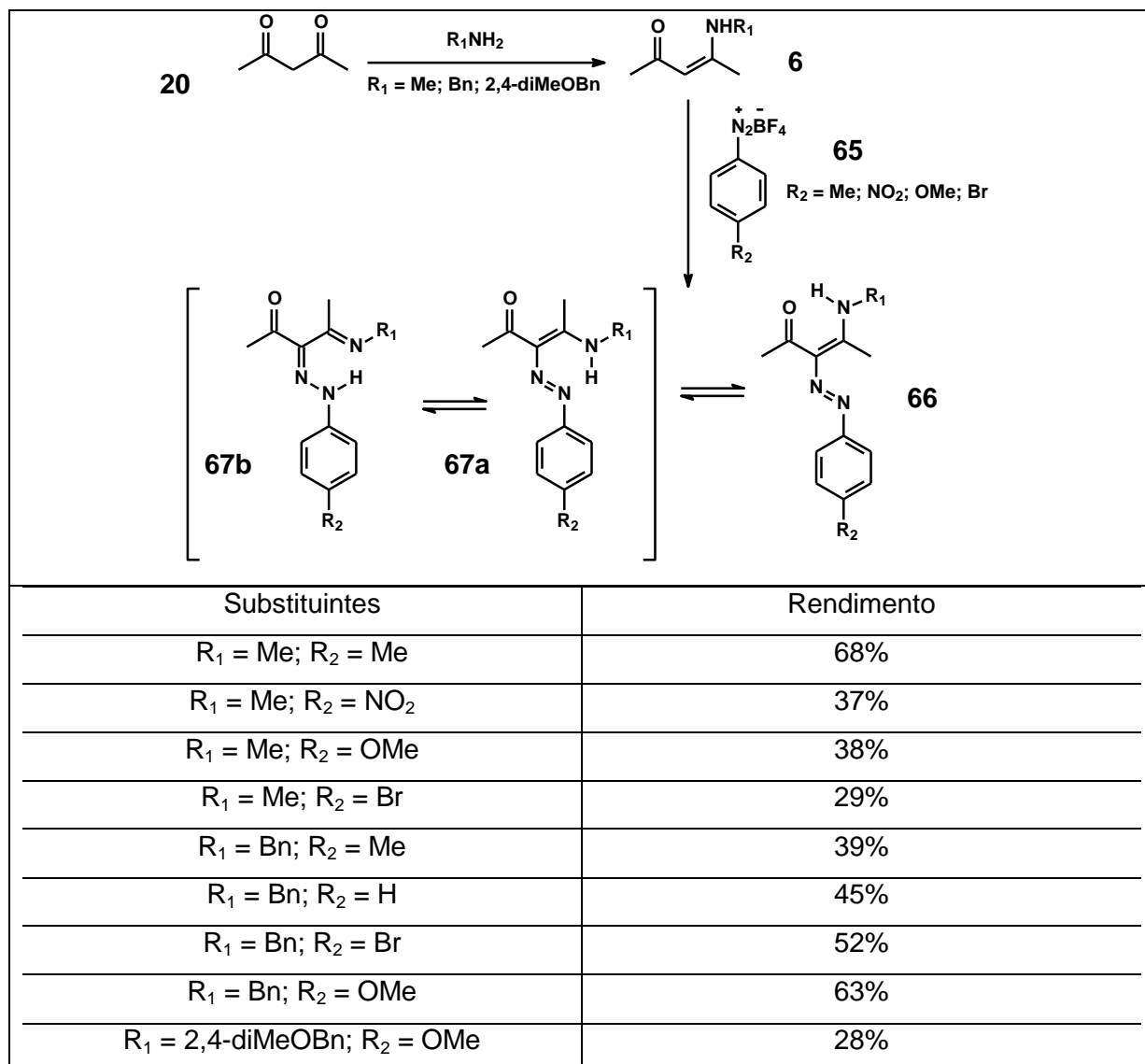
**Esquema 15.** Reação de formação de tetrafluorboratos de arenodiazônio a partir da anilina.

Os sais assim obtidos são então reagidos com as enaminonas desejadas.<sup>13</sup> A reação é conduzida em diclorometano e à temperatura ambiente. Um exemplo de azoenaminonas sintetizadas desta maneira são as derivadas da enaminona obtida a partir da acetilacetona (**20**)<sup>20</sup> (Esquema 16). É interessante notar que ambos os isômeros *Z* (**67**) e *E* (**66**) são obtidos como produtos, e que existe um equilíbrio tautomérico no isômero majoritário *Z*, cuja contribuição no equilíbrio depende dos substituintes. Estes aspectos estruturais serão discutidos a seguir.

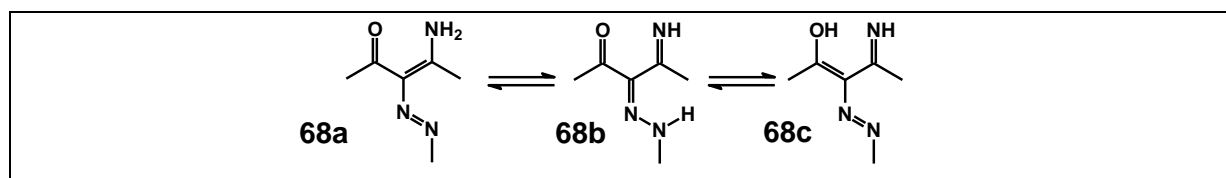
O tautomerismo azo-hidrazona representa um problema clássico na investigação de estruturas obtidas a partir da reação de acoplamento azo. Dadas as várias formas possíveis em que uma azoenaminona pode ser encontrada (**68**), é importante verificar qual estrutura está favorecida em cada caso e qual a influência dos substituintes, como mostra o esquema 17.<sup>21</sup>

<sup>20</sup> Simunek, P.; Svobodova, M.; Bertolasi, V.; Pretto, L.; Lycka, A.; Machacek, V.; *New J. Chem.*, **2007**, 31, 429.

<sup>21</sup> Simunek, P.; Machacek, V. *Dyes Pigm.*, **2010**, 86, 197.



**Esquema 16.** Exemplo de formação de azoenaminonas a partir de tetrafluorboratos de arenodiazônio.

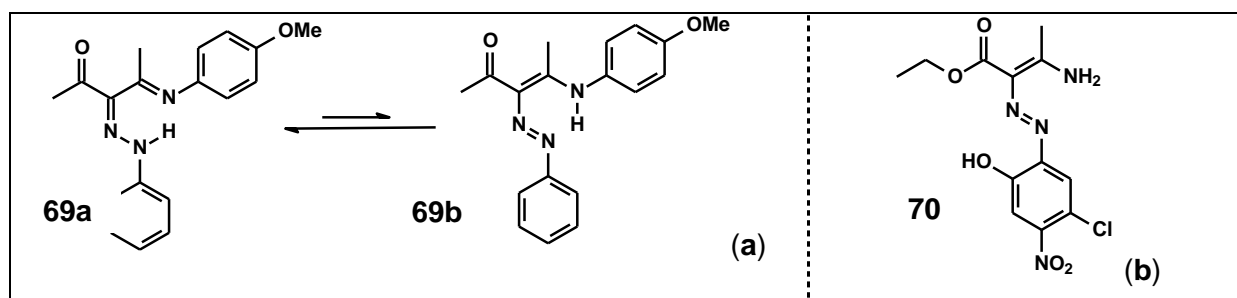


**Esquema 17.** Formas tautoméricas das azoenaminonas.

Uma das formas mais eficientes para se analisar as estruturas predominantes nos produtos de acoplamento azo é a análise de difração de raios X. No entanto, nem sempre é trivial obter um cristal de uma substância orgânica, a despeito de várias técnicas disponíveis.<sup>22</sup> Porém, quando um cristal é obtido, pode-se prontamente identificar em que

<sup>22</sup> Cunha, S. *Quim. Nova*, **2008**, 31, 906.

forma tautomérica a substância se encontra. Por exemplo, o cristal da substância 4-(4-metoxifenilamino)-3-fenilazo-3-penten-2-ona (**69**) foi obtido com sucesso e mostrou que esta azoenaminona é uma estrutura planar que forma um anel de seis membros através de uma ligação de hidrogênio intramolecular simétrica.<sup>23</sup> Esta azoenaminona existe predominantemente na forma hidrazona (**69a**), com uma pequena contribuição da forma azo (**69b**) (90:10), como mostra o Esquema 18.



**Esquema 18. (a)** Equilíbrio azo-hidrazona entre **69a** e **69b**. **(b)** Azoenaminona **70** com grupo amino não-substituído.

Neste trabalho, o autor comparou seus dados com o de um composto similar já existente na literatura,<sup>24</sup> que possui o grupo amino não-substituído (**70**) (Esquema 18). Neste caso, o equilíbrio se encontra deslocado preferencialmente para a forma azo. Tal diferença na posição relativa dos equilíbrios tautoméricos infere que há uma influência dos substituintes do grupo amino e azo terminais.

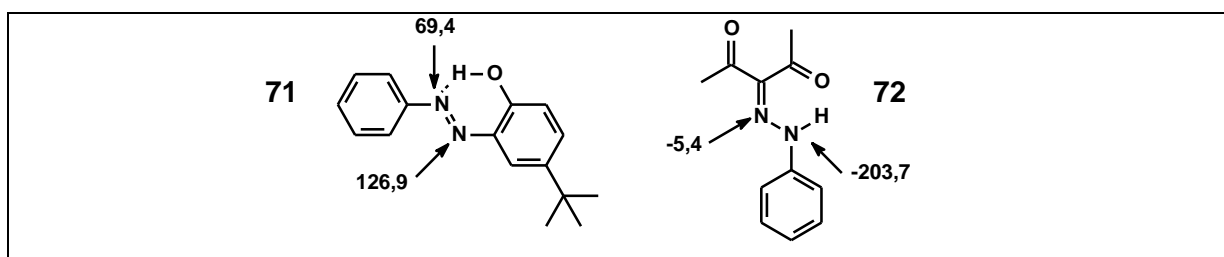
As restrições quanto à possibilidade de investigação da posição desse tautomerismo por meio de ressonância magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  se baseiam no fato de que esse equilíbrio é muito rápido para a escala de tempo do experimento de ressonância. O equilíbrio azo-hidrazona pode ser bem investigado a partir das constantes de acoplamento do tipo  $^1J(^{15}\text{N}, ^1\text{H})$ , obtidas através da ressonância magnética nuclear de nitrogênio.<sup>25</sup> Essa constante de acoplamento, na ausência de troca química, é relativamente independente da vizinhança. Dessa forma, no tautomerismo azo-hidrazo, essa constante tem o valor de 95 Hz para a forma hidrazo e de 0 Hz para a forma azo (devido à ausência de hidrogênios ligados a esse grupo). No caso de equilíbrio entre essas duas formas o valor da constante varia entre esses dois extremos, dependendo da contribuição de cada forma. Existe também a possibilidade de se empregar os valores de deslocamentos químicos  $\delta(^{15}\text{N})$  de átomos de nitrogênio de grupos azo e/ou hidrazona, porém há que se escolher um padrão adequado

<sup>23</sup> Kettmann, V.; Lokaj, J.; Simunek, P.; Machacek, V. *Cryst. Struct. Comm.* **2001**, C57, 737.

<sup>24</sup> Rodrigues, B.L.; Gambardella, M.T.P.; Figueiredo, L.J.O.; Kascheres, C. *Acta Cryst.*, **1996**, C52, 705.

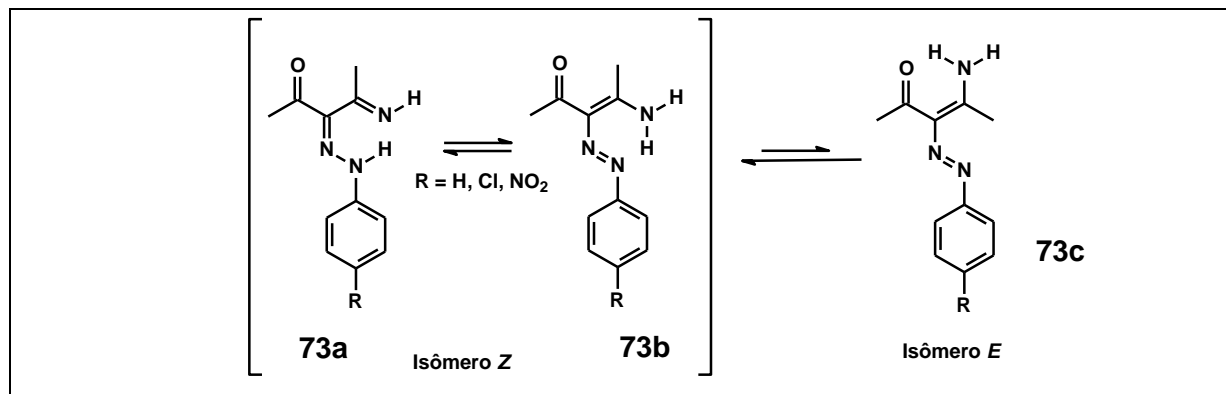
<sup>25</sup> Simunek, P.; Bertolasi, V.; Machacek, V. *J. Mol. Struct.* **2002**, 642, 41.

para que as comparações sejam feitas. Dois dos padrões sugeridos e freqüentemente utilizados são o 2-hidroxi-5-tert-butilazobenzeno (**71**) (composto azo puro) e a pentano-2,3,4-triona-3-fenilhidrazona (**72**) (composto hidrazo puro). Os valores dos deslocamentos químicos  $\delta(^{15}\text{N})$  dos átomos de nitrogênio destas moléculas estão mostrados no Esquema 19 (valores em ppm).



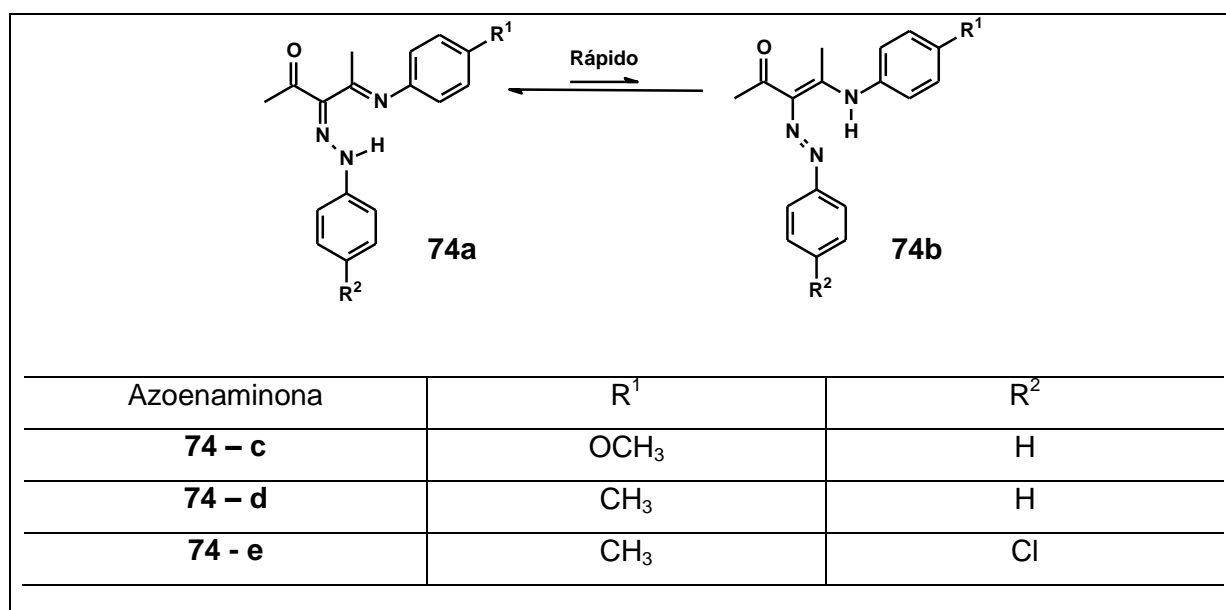
**Esquema 19.** Deslocamentos químicos (em ppm) de átomos de nitrogênio em azoenaminonas.

No caso de azoenaminonas obtidas a partir da 4-aminopent-3-en-2-ona o tautomerismo azo-hidrazona foi investigado tanto no caso dos produtos em solução de  $\text{CDCl}_3$  quanto na fase sólida. Os produtos estão mostrados no Esquema 20. A técnica de  $^{15}\text{N}$  RMN permitiu concluir que quando  $\text{R} = \text{H}$ , o produto existe em solução na forma de dois isômeros geométricos, diferindo no arranjo da ligação de hidrogênio. O isômero *Z*, majoritário, se interconverte rapidamente nos tautômeros azo (**73a**) e hidrazona (**73b**), com predominância do composto azo (84%). Na forma majoritária existe uma ligação de hidrogênio intramolecular forte entre o hidrogênio do grupo hidrazona e o nitrogênio do grupo imina. O isômero minoritário *E* (**73c**) se encontra quase que exclusivamente na forma azo. Quando  $\text{R} = \text{Cl}$ , o padrão se repete, sendo que o produto na forma azo está presente em 70% no isômero *Z*. Para o produto nitro-substituído foram obtidos os deslocamentos químicos  $\delta(^{15}\text{N})$  para os nitrogênios provenientes do íon diazônio. Os valores obtidos foram  $\delta(^{15}\text{N})$  -64,2 e 67,6ppm. Quando comparados com os deslocamentos químicos dos compostos escolhidos como padrões é possível sugerir que, em solução, esse composto exista como uma mistura dos tautômeros azo (55%) e hidrazona (45%). Em fase sólida, a partir de dados de raios X, foi verificado que as substâncias cloro e nitro-substituídas existem na forma dos dois tautômeros azo e hidrazona, na proporção de 84/16 e 80/20, respectivamente, com uma ligação de hidrogênio intramolecular.



**Esquema 20.** Equilíbrio tautomérico das azoenaminonas **73**.

As azoenaminonas (**74**) mostradas no Esquema 21 foram submetidas a análises de ressonância magnética nuclear,<sup>10</sup> e os dados obtidos foram comparados com os descritos na literatura para o composto pentano-2,3,4-triona-3-fenilhidrazona (**72**), que existe exclusivamente na forma hidrazona. Os valores dos carbonos aromáticos dessa substância, em ppm, são: 141,3 (*ipso*), 115,98 (*orto*), 129,38 (*meta*) e 125,61 (*para*). Os valores de deslocamento obtidos para a azoenaminona, em ppm, foram: 143,32 (*ipso*), 115,8 (*orto*), 129,14 (*meta*) e 124,32 (*para*), que estão bem próximos do modelo escolhido, mostrando que o equilíbrio tautomérico está deslocado preferencialmente para a forma hidrazo. A diferença de aproximadamente 2ppm no deslocamento do carbono *ipso* indica que esta azoenaminona está, em uma pequena extensão, em equilíbrio com sua forma azo. O deslocamento típico do carbono *ipso* em azobenzenos é da ordem de 153ppm.



**Esquema 21.** Produtos obtidos a partir de enaminonas com grupo amina com substituintes aromáticos.

A Tabela 1 mostra os deslocamentos químicos e as constantes de acoplamento dos nitrogênios do grupo hidrazona do composto pentano-2,3,4-triona-3-fenilhidrazona (**72**) e a azoenaminona **74 - c**, descritos no exemplo acima.

**Tabela 1.** Deslocamentos químicos de  $^{15}\text{N}$  para a substância padrão e para a azoenaminona 1.

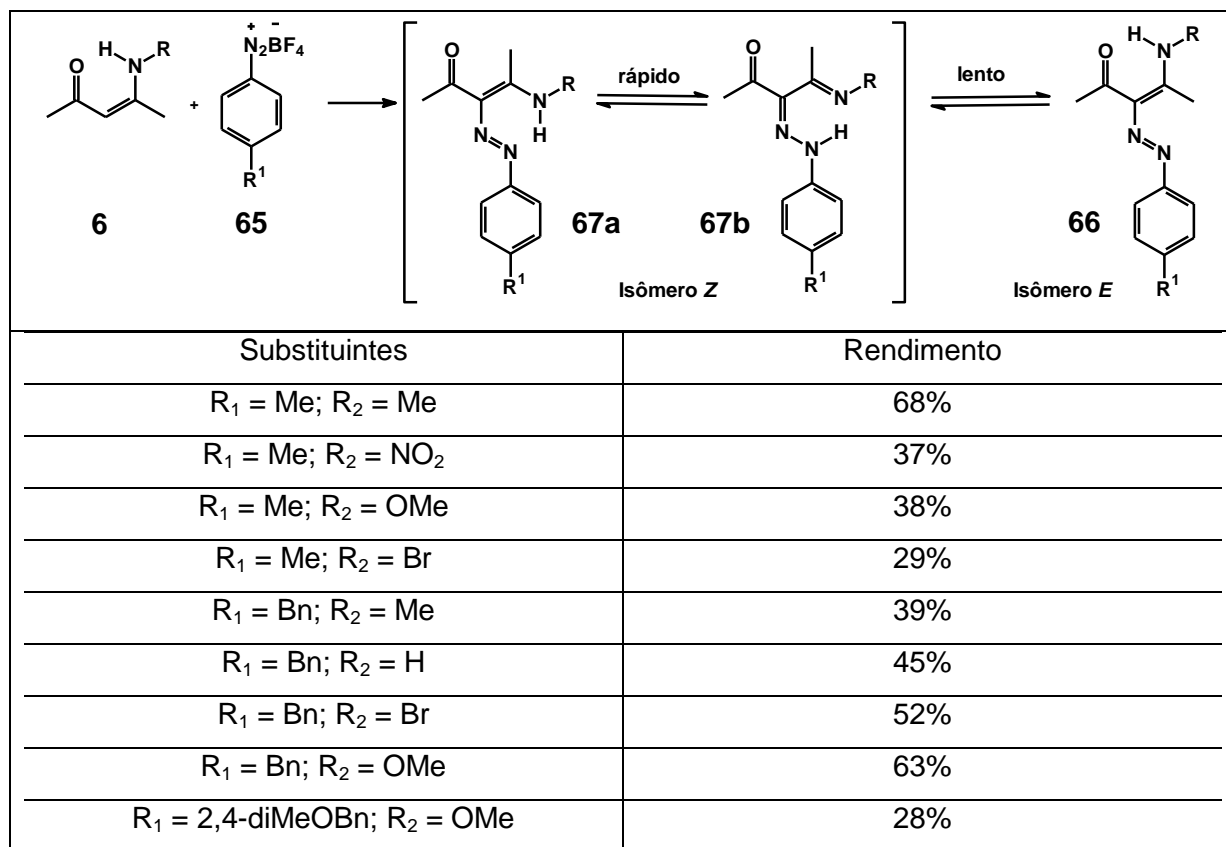
	$\delta$ ( $^{15}\text{NH}$ )	$^1J(^{15}\text{N}, ^1\text{H})$	$\delta$ ( $^{15}\text{N=}$ )	$^1J(^{15}\text{N=})$
pentano-2,3,4-triona-3-fenilhidrazona ( <b>72</b> )	-203,7 ppm	95,2 Hz	-5,4 ppm	-
Azoenaminona <b>74 - c</b>	-186,2 ppm	83,2 Hz	-6,4 ppm	-

Considerando-se que os valores de deslocamento químico para os nitrogênios do composto 2-hidroxi-5-*tert*-butilazobenzeno (**71**) são  $\delta$  ( $^{15}\text{NH}$ )=69,4ppm e  $\delta$  ( $^{15}\text{N}$ )=126,9ppm e que os valores do composto pentano-2,3,4-triona-3-fenilhidrazona sejam limites para a forma azo e hidrazo, respectivamente, pode-se inferir que para a azoenaminona **74 - c**, a proporção da forma hidrazona na mistura seja de 93,6%. Para as azoenaminonas **74 - d** e **74 - e** as conclusões são similares e as proporções de suas formas hidrazonas são de 95 e 92%.

Os dados acima podem ser aplicados para outras azoenaminonas provando que a ressonância magnética nuclear de nitrogênio é uma ferramenta útil para desvendar a direção do equilíbrio azo-hidrazona tão característico desses produtos.

Azoenaminonas foram obtidas também a partir de N-alquilenaminonas (**6**) derivadas da acetilacetona (Esquema 22) e da benzoilacetona (Esquema 23) e o equilíbrio tautomérico destes produtos foi analisado tanto em solução de clorofórmio deuterado quanto na fase sólida, através de análises de difração de raios X.<sup>20</sup> As enaminonas obtidas foram então reagidas com os correspondentes tetrafluorboratos de arenodiazônio, na presença de acetato de sódio e tendo como solvente diclorometano ou éter diisopropílico, de acordo com a solubilidade dos reagentes.

As azoenaminonas derivadas da acetilacetona (**20**) estão mostradas no Esquema 22. Estes produtos existem em solução de clorofórmio deuterado como uma mistura dos isômeros *Z* (**67a** e **67b**) e *E* (**66**), sendo que o isômero *Z* é o majoritário. Vale ressaltar que quando o substituinte do íon diazônio é o grupo  $\text{NO}_2$  só o isômero *Z* foi observado.

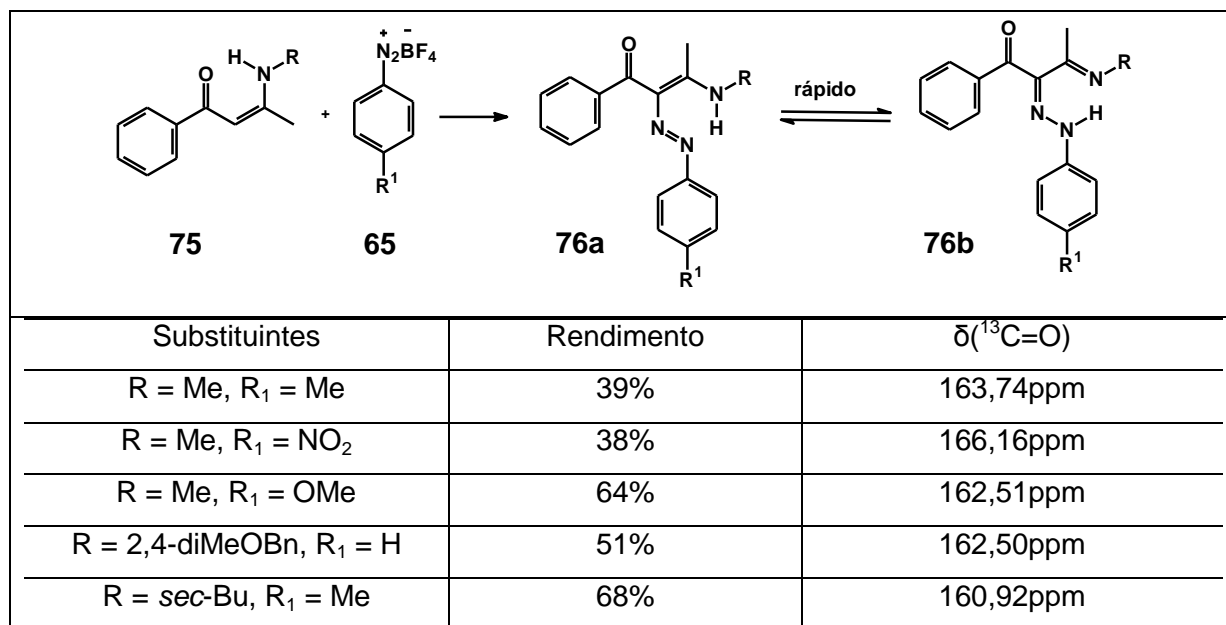


**Esquema 22.** Síntese e equilíbrio tautomérico das azoenaminonas derivadas da acetilacetona.

Como pode ser visto no Esquema 22, o isômero Z (**67**) é uma mistura dos tautômeros azo (**67a**) e hidrazona (**67b**). A predominância da forma azo decresce de acordo com os substituintes do íon diazônio, na ordem OMe > Me > Br > NO<sub>2</sub>. Dados de ressonância magnética nuclear de <sup>15</sup>N mostram também que os valores obtidos para o nitrogênio do grupo amino estão próximos dos da enaminona de partida (-280,6ppm). Uma vez que esta enaminona existe praticamente na forma enamina, pode-se sugerir que a forma azo minoritária também tenha um arranjo azo-enamina em solução. A substituição no grupo amina altera a posição do equilíbrio tautomérico, aumentando a contribuição da forma hidrazona na seguinte ordem: NCH<sub>3</sub> < NCH<sub>2</sub>Ph < NPh. No entanto, caso o grupo benzílico esteja substituído com grupos metoxila nas posições *orto* e *para*, a azoenaminona obtida existe praticamente somente na forma azo, quando em solução.

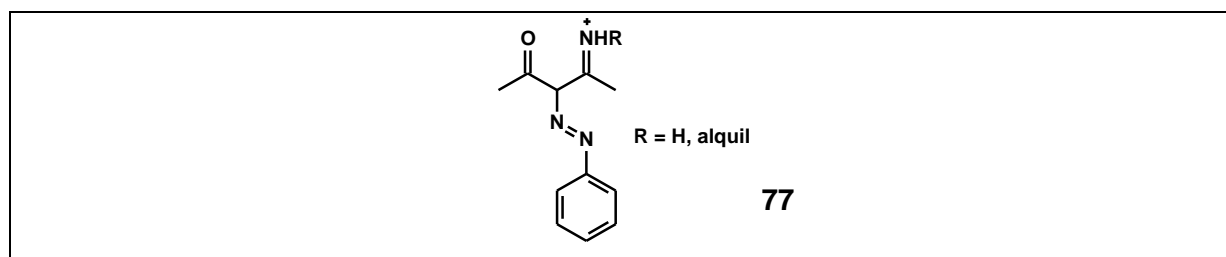
Para as azoenaminonas (**76**) obtidas a partir da benzoilacetona (**75**), conclusões similares podem ser feitas em relação ao equilíbrio azo-hidrazona. A única diferença é que os produtos obtidos existem somente na forma do isômero Z (**76a** e **76b**), quando em solução de clorofórmio deuterado (Esquema 23). Dados de RMN <sup>13</sup>C mostram que os deslocamentos da carbonila das azoenaminonas obtidas não variam muito no equilíbrio. Isto sugere que a carbonila não seja afetada pelo tautomerismo, levando a crer que haja uma

ligação de hidrogênio intramolecular do tipo N---HN. Em fase sólida, tanto os produtos derivados da acetilacetona (**20**) quanto da benzoilacetona (**82**) existem somente como o isômero *Z* e, predominantemente, na forma azo.



**Esquema 23.** Síntese e equilíbrio tautomérico de azoenaminonas derivadas da benzoilacetona.

Todas as enaminonas utilizadas nos estudos descritos acima possuem um nitrogênio primário ou secundário no grupo amino, que leva à formação do intermediário carregado positivamente (**77**),<sup>26</sup> mostrado na Esquema 24. Esse intermediário pode perder um próton, possibilitando a formação de tautômeros.



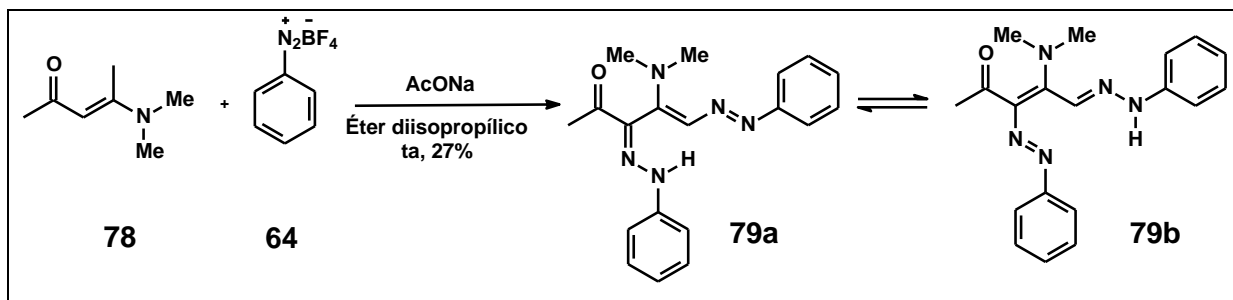
**Esquema 24.** Intermediário na formação de azoenaminonas.

No caso de grupos amino terciários tal comportamento não é possível e o que acontece nas reações entre tais enaminonas (**78**) e um sal de diazônio (**64**) é um duplo acoplamento azo (Esquema 25). Neste ponto vale a pena ressaltar que mesmo que o sal de diazônio esteja presente no meio na proporção de 1:1 com a enaminona, o duplo

<sup>26</sup> Simunek, P.; Bertolasi, V.; Lycka, A.; Machacek, V. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 3250.

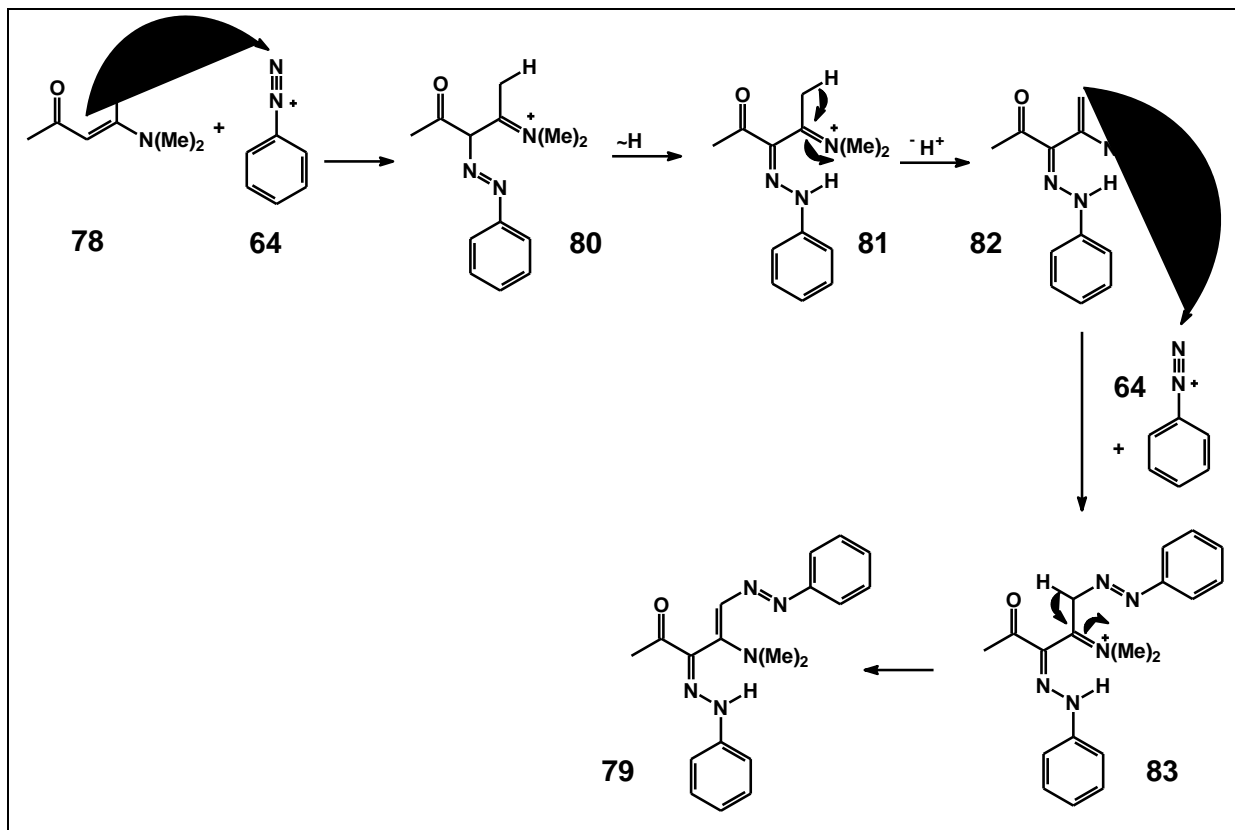


acoplamento ocorre. Uma evidência deste fato é que há somente traços do intermediário **82** (Esquema 26) no meio reacional.



**Esquema 25.** Azoenaminonas derivadas de enaminonas com grupo amino terciário.

Um estudo baseado na diluição dessas substâncias mostrou que, em soluções diluídas, há um aumento na quantidade do isômero **79b**. Essa mudança na população dos isômeros pode ser explicada pelo fato de que, em fase sólida, o isômero **79a** existe na forma de dímeros. Em solução estes dímeros também estão presentes em equilíbrio como o monômero, porém em menor quantidade. A diluição desloca o equilíbrio favorecendo o monômero **79a**, que por sua vez, pode se rearranjar para formar **79b**. O mecanismo proposto para a formação de **79** está apresentada no Esquema 26. Neste mecanismo, após o primeiro ataque do nucleófilo ao sal de diazônio (**64**) há a formação de uma carga positiva no grupo amino (**80**). No caso de aminas primárias e/ou secundárias a etapa seguinte seria a estabilização desta carga pela perda de um próton deste grupo. Como em aminas terciárias isso não é possível ocorre que C5 perde um próton formando a enamina (**82**), que ataca o segundo sal de diazônio (**64**).

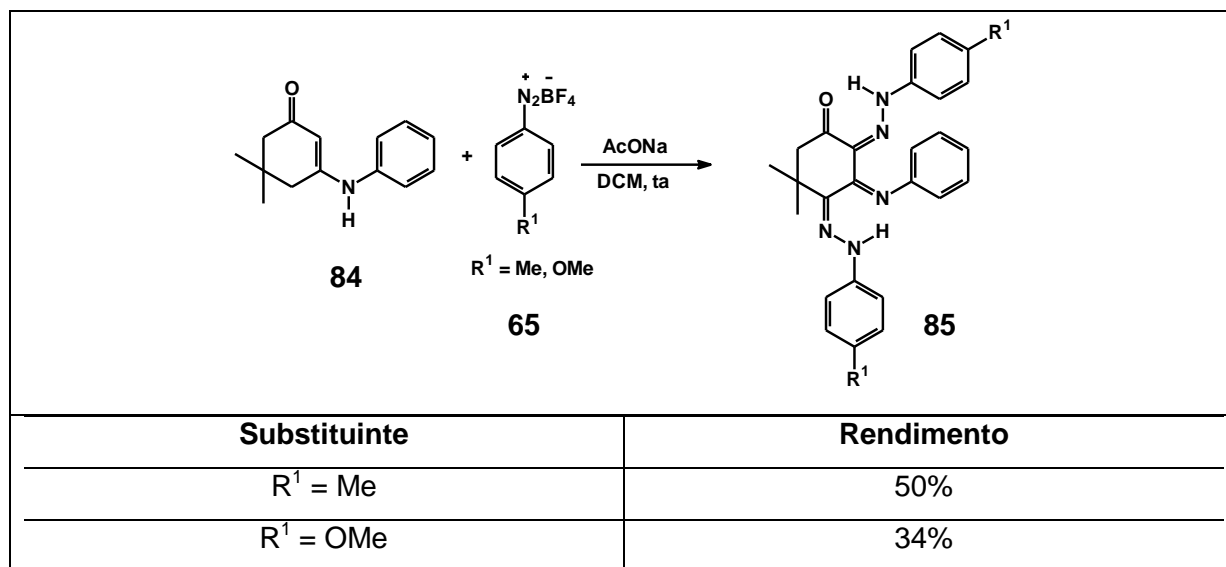


**Esquema 26.** Mecanismo para a formação de azoenaminonas derivadas da enaminona **78**.

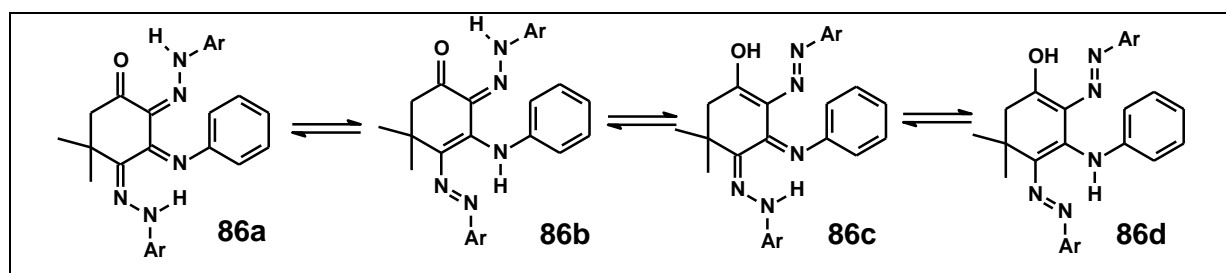
### 1.2.2. Síntese e aspectos estruturais de azoenaminonas cíclicas

Outra classe de azoenaminonas obtidas pelo grupo de Simunek são as derivadas da enaminona obtida a partir da dimedona (**84**).<sup>18</sup> O produto (**85**) possui dois grupos azo incorporados à enaminona de partida, que possui três centros nucleofílicos que podem atacar o sal de diazônio. Para formar **85** há o ataque de C2 a um íon diazônio, seguido de um novo ataque de C4 a uma segunda molécula do íon diazônio (Esquema 27).

Dadas as diversas formas em que os produtos do ataque das enaminonas ao eletrófilo podem existir, devido ao rápido tautomerismo entre as formas azo-hidrazona e cetimina-enamina, o tautomerismo ceto-enólico também deve ser considerado. Sendo assim, o produto dessa reação pode existir de diversas formas (**86**) (Esquema 28).



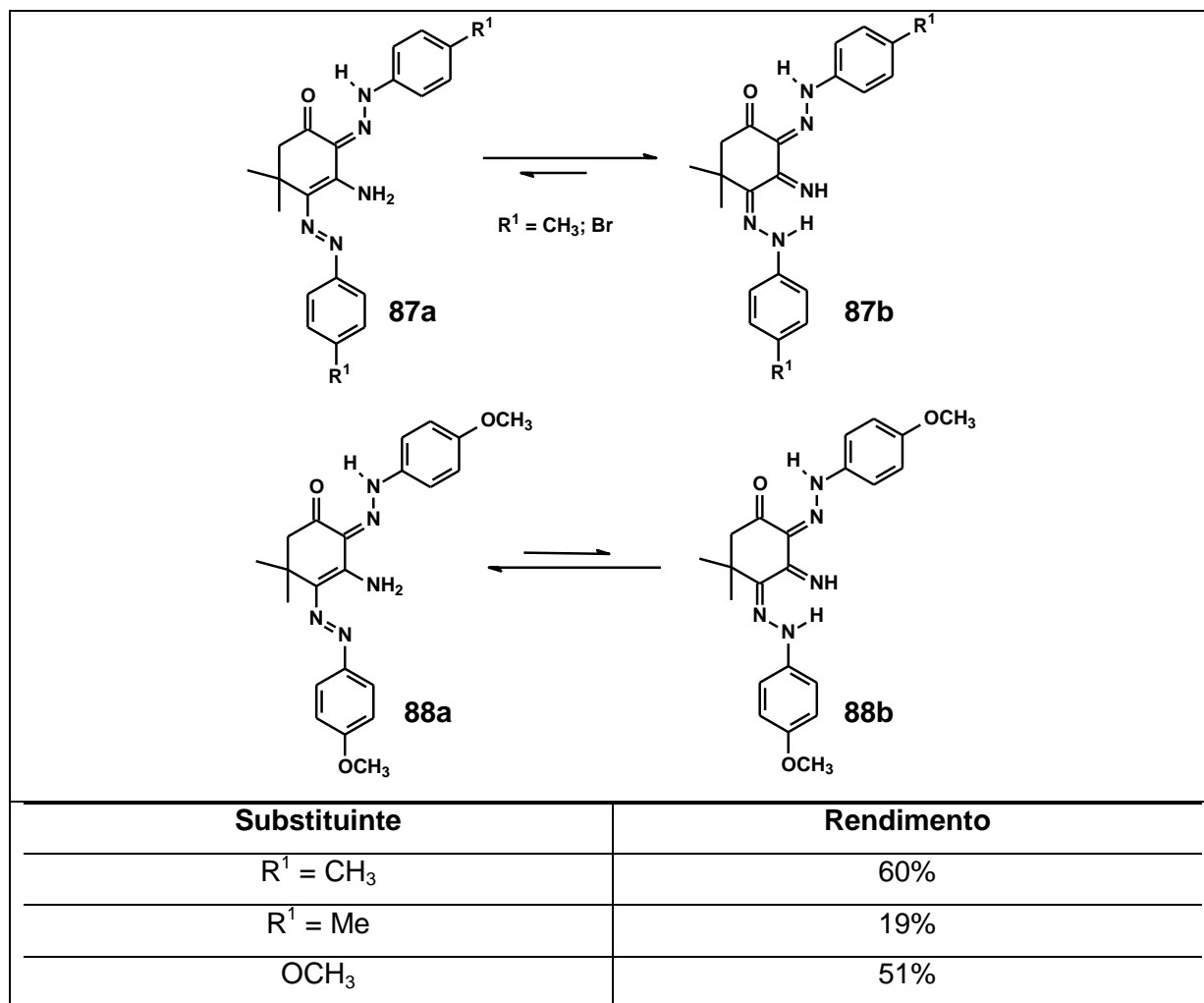
**Esquema 27.** Produto da reação da enaminona derivada da dimedona.



**Esquema 28.** Equilíbrio tautomérico da azoenaminona derivada da dimedona (**84**).

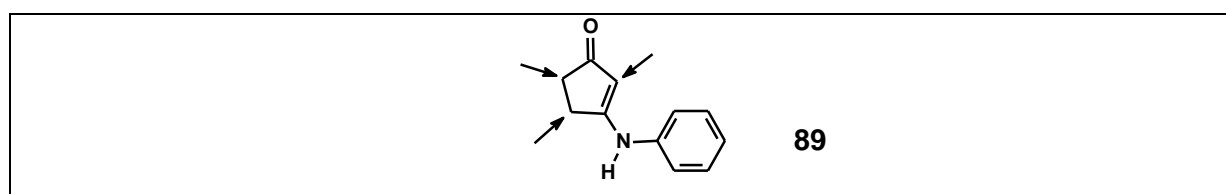
Nesse caso, o equilíbrio ceto-enólico (**86c-d**) foi descartado, pois os dados de RMN  $^{13}\text{C}$  indicam um deslocamento de  $\delta$  ( $^{13}\text{C}=\text{O}$ ) quase idêntico ao da enaminona de partida (**84**), sendo os valores  $\delta = 196,27$  e  $197,62\text{ppm}$ , respectivamente. Com base em estudos de RMN  $^{15}\text{N}$ , a conclusão é de que a forma tautomérica predominante para esse composto é aquela em que os dois substituintes introduzidos na molécula estão na forma hidrazona (**86a**) ( $\delta = -200,40, -6,7$  e  $-218,40$  e  $-41,0\text{ppm}$ ). A diferença entre os deslocamentos de átomos de nitrogênio do mesmo tipo se deve ao fato de que um NH está ligado à carbonila por meio de uma ligação de hidrogênio e o outro NH interage dessa mesma forma com o nitrogênio de um grupo benzílico. Diferentes substituintes no sal de diazônio, nesse caso, não provocam mudança na posição do equilíbrio, segundo dados de RMN  $^{13}\text{C}$ .

Neste mesmo trabalho o substituinte amino da enaminona foi trocado de fenila para  $\text{NH}_2$ , provocando, nos produtos **87** e **88** um deslocamento no equilíbrio do segundo grupo azo, ligado a C4. O primeiro grupo permanece na forma hidrazona, enquanto o segundo está envolvido em um equilíbrio entre as forma azo e hidrazona. Nesse caso, o substituinte do sal de diazônio influencia a posição do equilíbrio (Esquema 29).



**Esquema 29.** Equilíbrio tautomérico de azoenaminonas derivada da enaminona com grupo NH<sub>2</sub>.

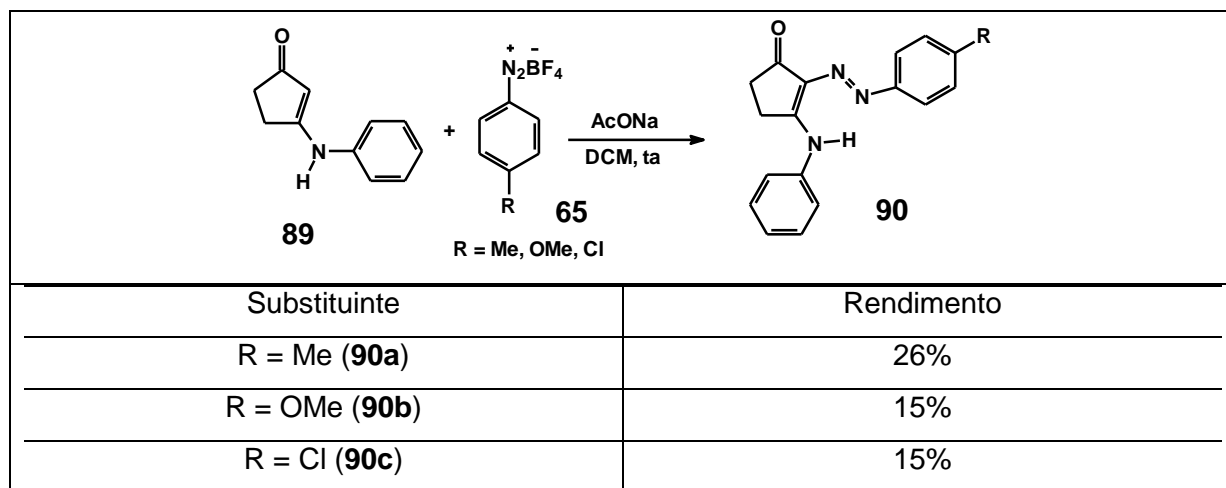
É sabido que anéis de cinco membros diferem dos de seis membros pela existência de conformações eclipsadas e pela maior tendência em formar duplas ligações exocíclicas.<sup>27</sup> Por este motivo a enaminona **89** foi utilizada neste estudo, pois existem três regiões nucleofílicas potenciais para o ataque a um íon diazônio (Esquema 30).



**Esquema 30.** Possíveis centros nucleofílicos da enaminona **89**.

<sup>27</sup> Simunek, P.; Luskova, L.; Svobodova, M.; Bertolasi, V.; Lycka, A.; Machacek, V.; *Magn. Reson. Chem.*, **2007**, 45, 330.

Assim como nas enaminonas apresentadas previamente, o ataque do eletrófilo acontece no carbono CH da porção enaminona (**89**), com a formação de uma ligação de hidrogênio entre os átomos de nitrogênio do sistema enamino e diazenila (**90**) (Esquema 31).



**Esquema 31.** Produtos obtidos a partir da diazotação da enaminona XX.

Dados de RMN  $^{15}\text{N}$  mostram que a substituição no anel aromático do íon diazônio não afeta o equilíbrio tautomérico dos produtos (**90**), que se encontram na forma azo. Os dados da Tabela 2 corroboram a forma tautomérica dos produtos apresentados no Esquema 31.

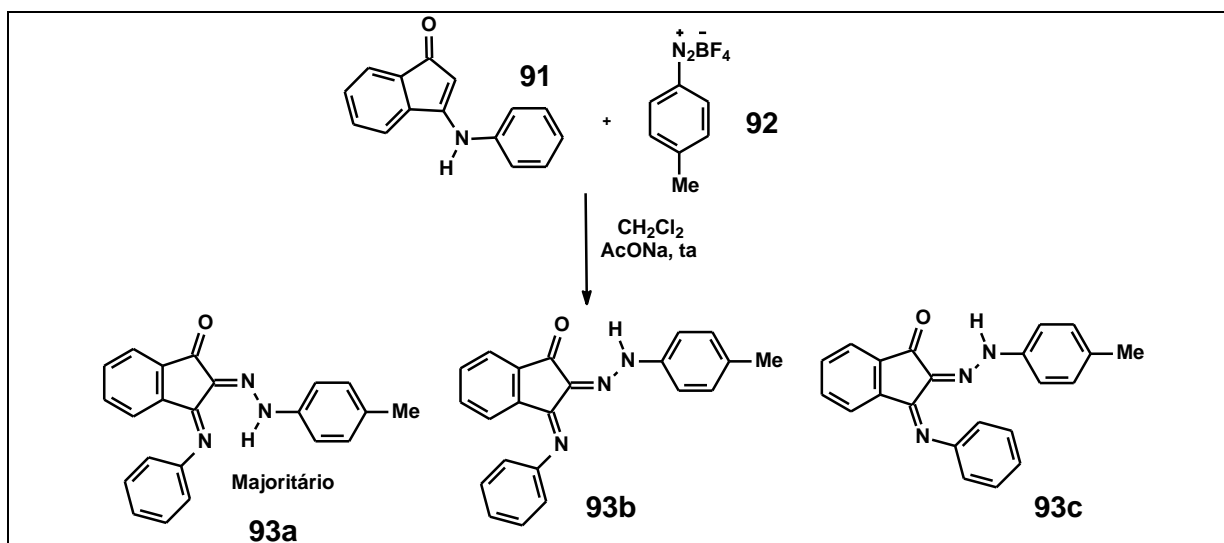
**Tabela 2.** Substituintes utilizados para a formação de azoenaminonas derivadas da enaminona **90**.

Substituinte	$\delta(^{15}\text{N}_1)$ (ppm)	$\delta(^{15}\text{N}_2)$ (ppm)
R = Me ( <b>90a</b> )	49,8	95,6
R = OMe ( <b>90b</b> )	55,3	92,1
R = Cl ( <b>90c</b> )	46,2	98,8

Quando comparados aos produtos da reação de enaminonas possuindo anéis de seis membros (**84**), duas situações podem ser notadas quanto ao comportamento das enaminonas com anéis de cinco membros (**89**): a reação de acoplamento do grupo azo só acontece uma vez e no carbono CH da porção olefínica, mesmo quando a proporção do sal de diazônio é duas vezes maior do que a da enaminona; e os produtos obtidos existem quase exclusivamente na forma azo, tanto em solução quanto em fase sólida.

Quando a enaminona derivada da indenona **91**<sup>20</sup> é utilizada na reação de acoplamento azo, três produtos (**93**) são formados, na proporção de 30:6:1. Essa proporção

permanece inalterada mesmo após sucessivas recristalizações com diversos solventes (Esquema 32).

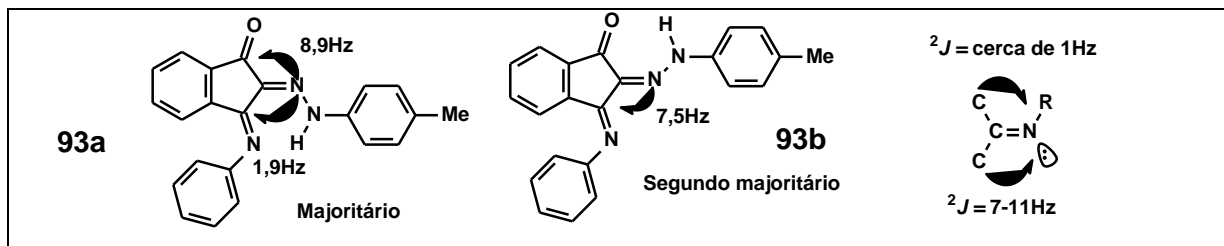


**Esquema 32.** Azoenaminonas obtidas a partir da indenona **91**.

Análises de RMN  $^{13}\text{C}$  mostram que todas as estruturas (**93**) possuem hidrogênios do tipo NH, e mostra também a presença de três grupos carbonila. Os valores de deslocamento químico de  $\delta(^{15}\text{N})$  mostram que estes produtos se encontram na forma hidrazona. Baseados nos valores das constantes de acoplamento  $^1J(^{15}\text{N}, ^{13}\text{C})$  mostrados no Esquema 33, é possível concluir que o isômero majoritário seja o *E,E* (**93a**), com uma ligação de hidrogênio intramolecular do tipo  $\text{NH}\cdots\text{H}$ . O segundo isômero é o *Z,E* (**93b**), com uma ligação de hidrogênio intramolecular do tipo  $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$ . O terceiro isômero foi proposto como sendo o *Z,Z* (**93c**) com base na similaridade dos padrões de RMN, mas a sua quantidade na mistura (< 2,8%) foi insuficiente para uma determinação estrutural precisa. A substituição do grupo metila ligado ao anel aromático do íon diazônio por um átomo de hidrogênio não provocou mudanças estruturais no produto obtido (Tabela 3).

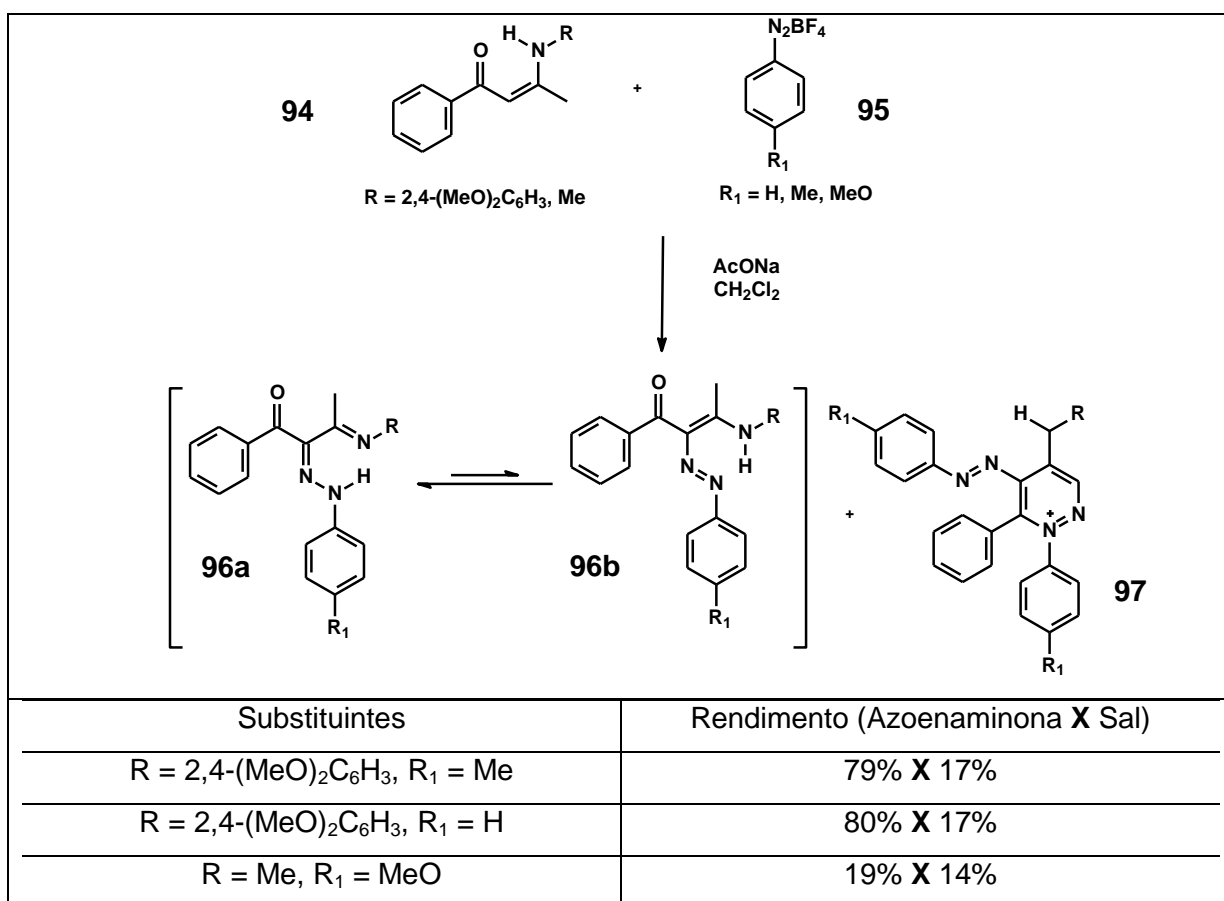
**Tabela 3.** Deslocamentos químicos de  $^{15}\text{N}$  para os derivados da indenona

Isômero	$\delta(^{15}\text{N}_1)$ (ppm)	$\delta(^{15}\text{N}_2)$ (ppm)
A	-202,2	-19,2
B	-208,4	-17,0
C	-	-25,2



**Esquema 33.** Constantes de acoplamento de  $^{15}\text{N}$  para os isômeros obtidos da indenona **91**.

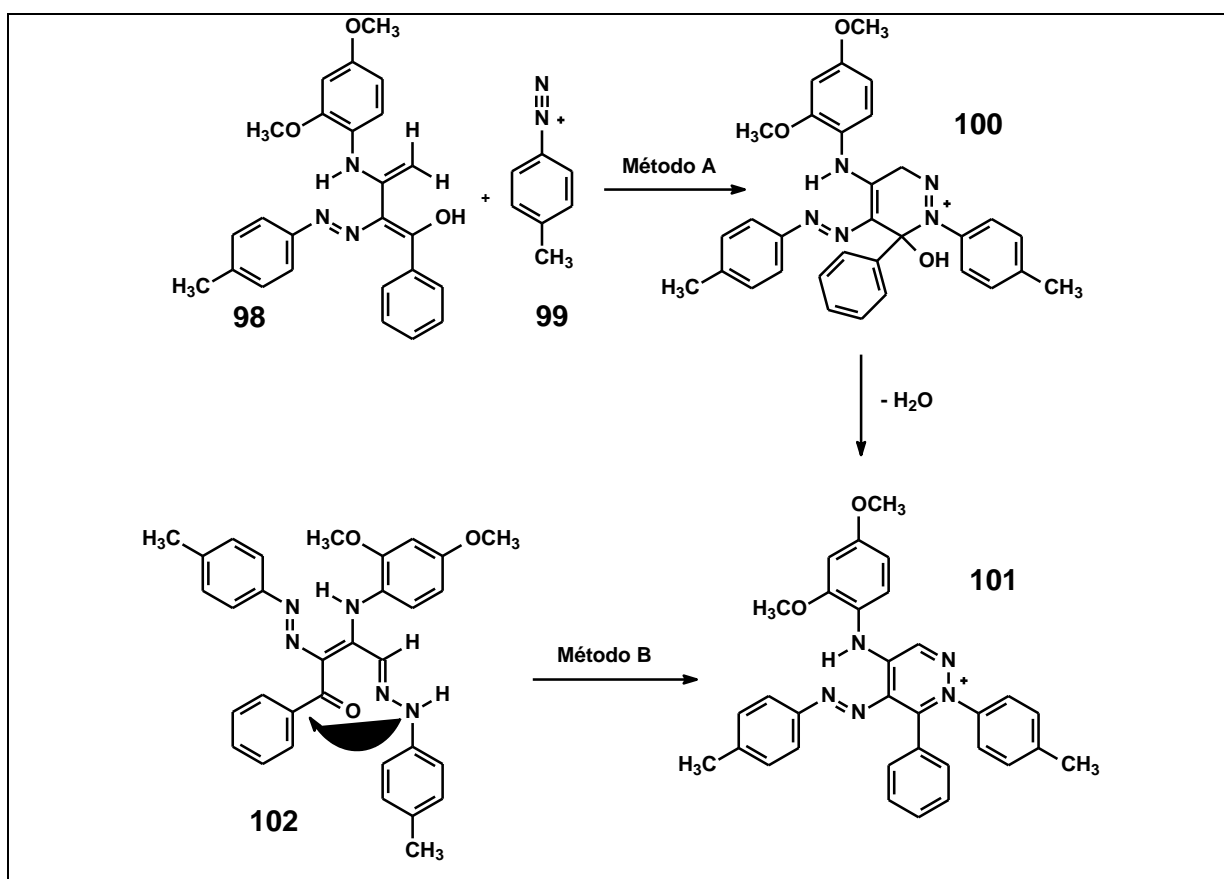
Embora a maioria das reações de formação de azoenaminonas resulte em um só tipo de produto, mesmo que isômeros, o grupo de Simunek encontrou também, em algumas de suas reações, um produto lateral, mais especificamente sais de piridazínio (Esquema 34).<sup>28</sup> Nesta reação há a formação da azoenaminona desejada (**96**), que se encontra na forma hidrazo, predominantemente, e também de um composto cristalino, cuja fórmula molecular é  $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{BF}_4\text{N}_5\text{O}_2$  (**97**).



**Esquema 34.** Síntese de sais de piridazínio.

<sup>28</sup> Simunek, P.; Peskova, M.; Bertolasi, V.; Lycka, A.; Machacek, V. *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 5055.

A formação de sais de piridazínio a partir de sais de diazônio está descrita na literatura.<sup>29</sup> Porém, neste caso, duas alternativas são viáveis para explicar sua formação (Esquema 35), embora não existam analogias para elas na literatura. Uma das alternativas (Método A) seria uma cicloadição [4+2] entre a forma enólica da azoenaminona formada (**98**) e um segundo íon diazônio (**99**), seguida de uma desidratação (**101**). A outra possibilidade (Método B) é um acoplamento azo passo a passo da enaminona de partida com duas moléculas do sal de diazônio, formando um intermediário (**102**), seguido de um ataque nucleofílico do NH da hidrazona na carbonila do grupo benzóila, seguido de perda de água, levando a **101**.



**Esquema 35.** Métodos viáveis para explicar a formação dos sais de piridazínio.

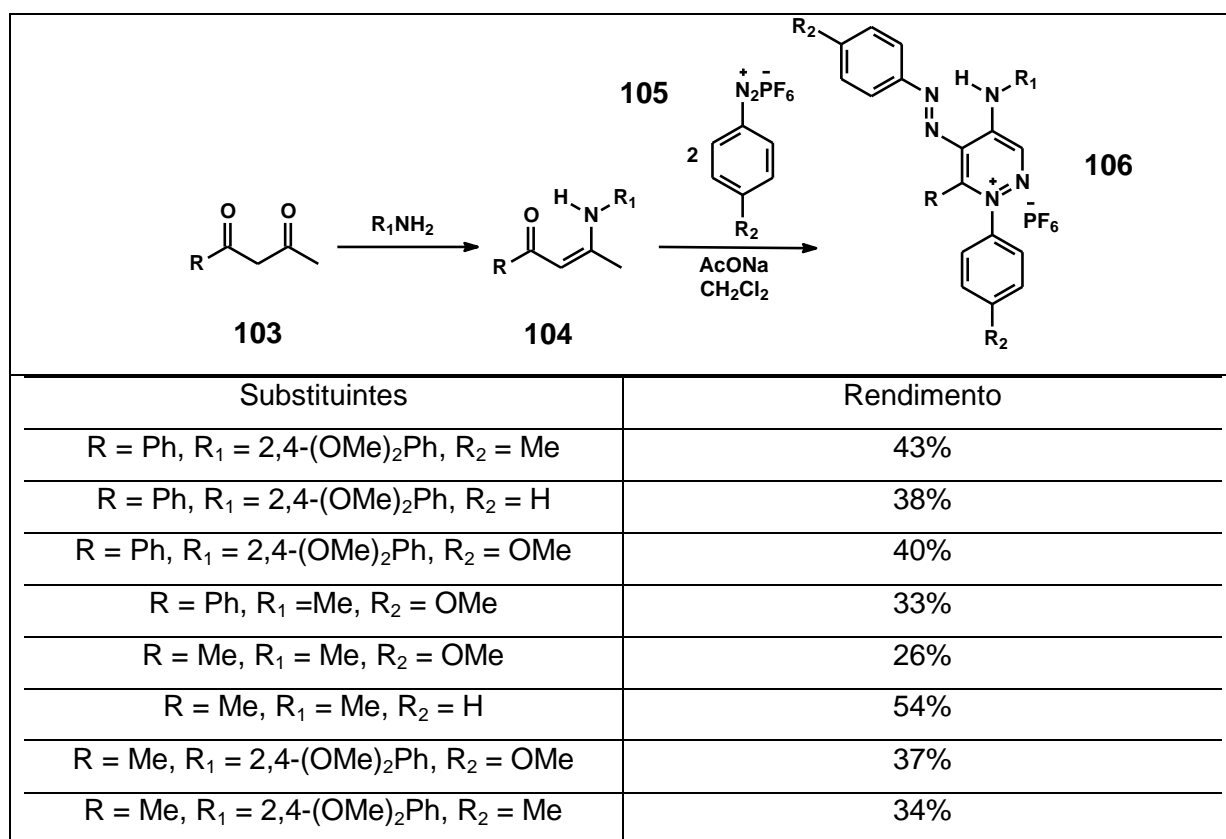
A fim de descobrir se a reação de cicloadição [4+2] ocorre, a enaminona de partida foi submetida a uma reação com o dienófilo acetilenoicarboxilato de dimetila (ou butinodioato de dimetila), mas a reação não ocorreu. É interessante notar também que a formação dos sais de piridazínio só ocorre quando a enaminona de partida reage com sais

<sup>29</sup> a) Carlson, B.A.; Sheppard, W.A.; Webster, O.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5291; b) Hartnagel, M.; Grimm, K.; Mayr, H. *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 71; c) Tietze, L.F.; Hartfiel, U.; Hubsch, T.; Voß, E.; Wichmann, J. *Chem. Ber.* **1991**, 124, 881.



de diazônio não substituídos ou 4-metil-substituídos. Quando sais de diazônio 4-metoxi ou 4-nitro-substituídos foram utilizados somente os produtos esperados de azoacoplamento foram obtidos. Além disso, para a formação dos sais de piridazínio é necessário que dois equivalentes do sal de diazônio sejam utilizados. Quando somente um equivalente é utilizado, somente as azoenaminonas são obtidas. Em contrapartida, quando três equivalentes do sal de diazônio são utilizados não há aumento da formação do sal de piridazínio.

Como seqüência do trabalho acima, Simunek e colaboradores utilizaram sais de hexafluorofosfato de benzenodiazônio (**105**), obtendo rendimentos maiores para os sais de piridazínio (**106**) (Esquema 36).<sup>30</sup> A troca do ânion do sal de diazônio permitiu a síntese de sais que não se formavam quando tetrafluorboratos de diazônio eram utilizados, com exceção do composto *p*-nitro-substituído. Vale ressaltar que os sais de piridazínio só puderam ser obtidos a partir de sais de diazônio com substituintes eletropositivos.

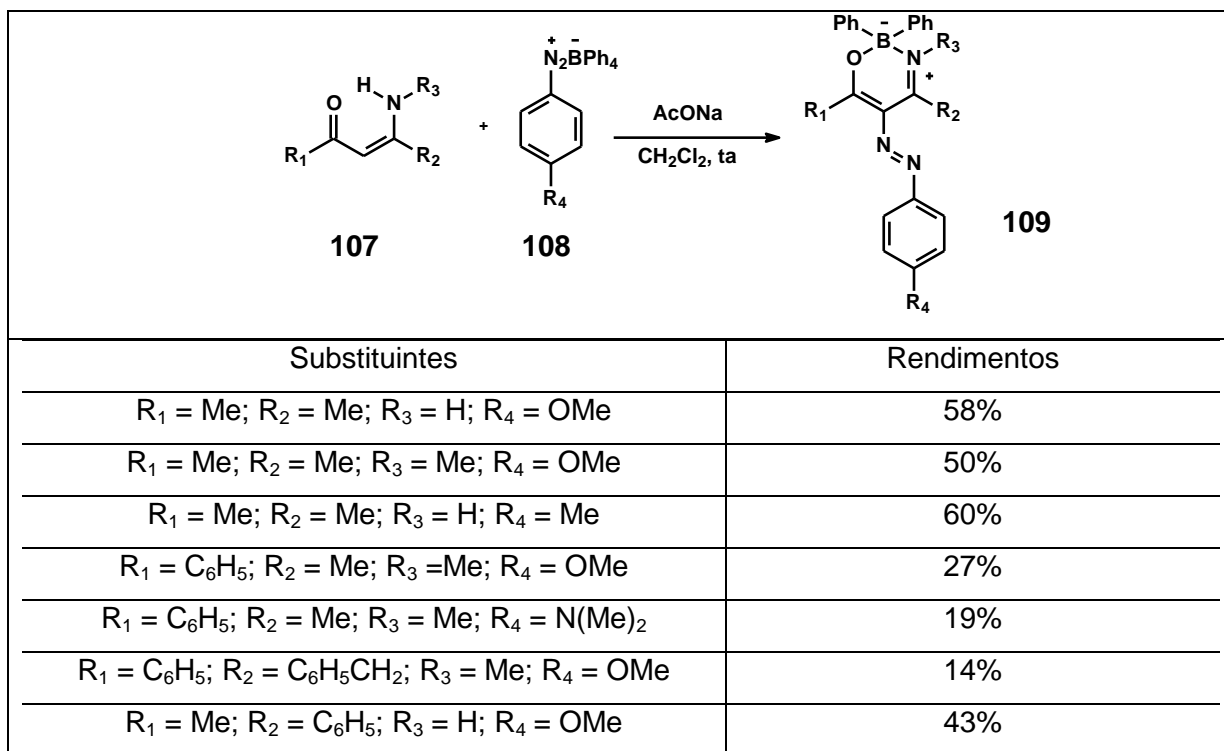


**Esquema 36.** Sais de piridazínio obtidos a partir de hexafluorofosfatos de benzenodiazônio.

Dado o fato de o rendimento da formação dos sais de piridazínio aumentar com o uso de hexafluorofosfato de benzenodiazônio, o efeito da substituição deste ânion por outro

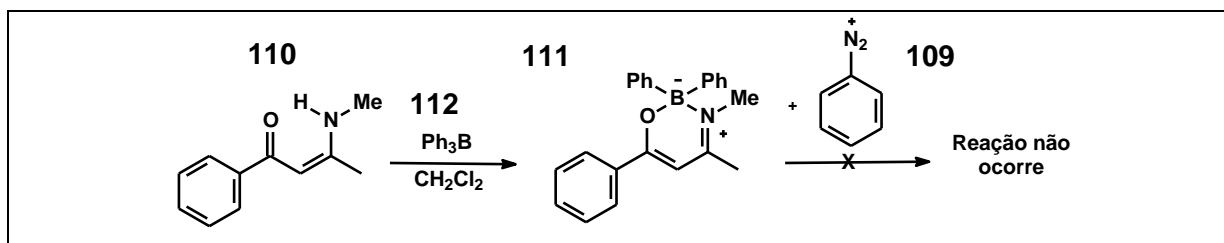
<sup>30</sup> Simunek, P.; Peskova, M.; Bertolasi, V.; Machacek, V.; Lycka, A. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 8130.

foi estudado (Esquema 37).<sup>31</sup> O uso de tetrafenilborato de benzenodiazônio (**108**), no entanto, levou a um novo padrão reacional, formando oxazaborinas (**109**). É importante notar que os substituintes do íon diazônio (**108**) são grupos doadores de elétrons ou hidrogênio, pois são os únicos grupos nos quais estes sais são estáveis.



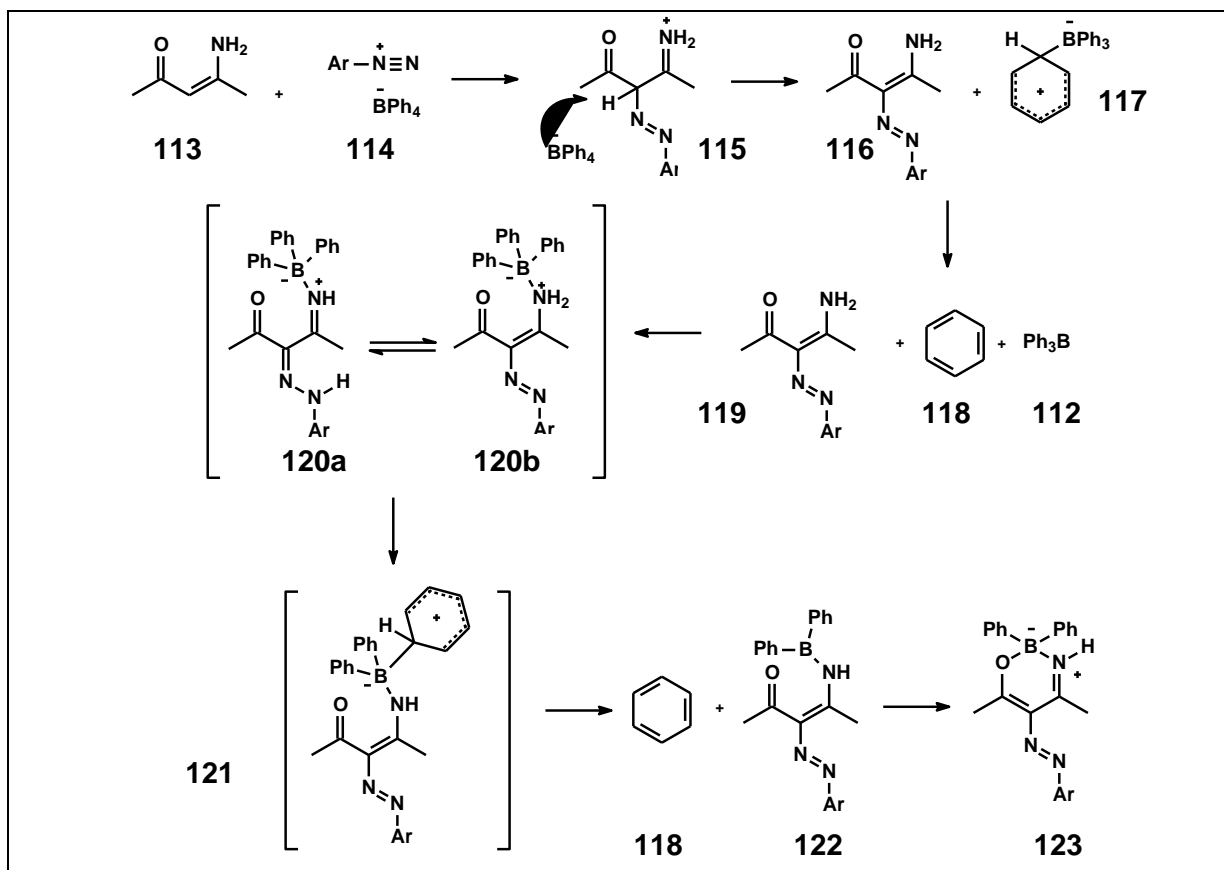
**Esquema 37.** Formação de oxazaborinas.

A fim de elucidar a seqüência em que as reações ocorrem, a enaminona **110** foi submetida a uma reação com o ácido trifenilbórico (**112**), levando a **111**, que foi então submetido à diazotação, porém esta segunda reação não ocorreu (Esquema 38). Sendo assim, o mecanismo proposto para a formação das oxazaborinas está descrito no Esquema 39.



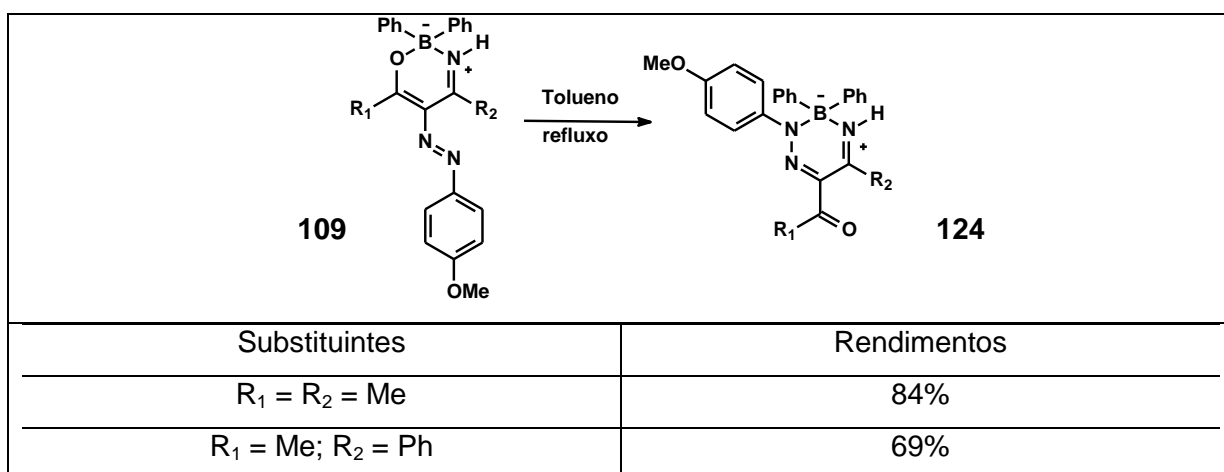
**Esquema 38.** Avaliação da reatividade de **111** frente a um sal de diazônio.

<sup>31</sup> Peskova, M.; Simunek, P.; Bertolasi, V.; Machacek, V.; Lycka, A. *Organometallics*, **2006**, 25, 2025.



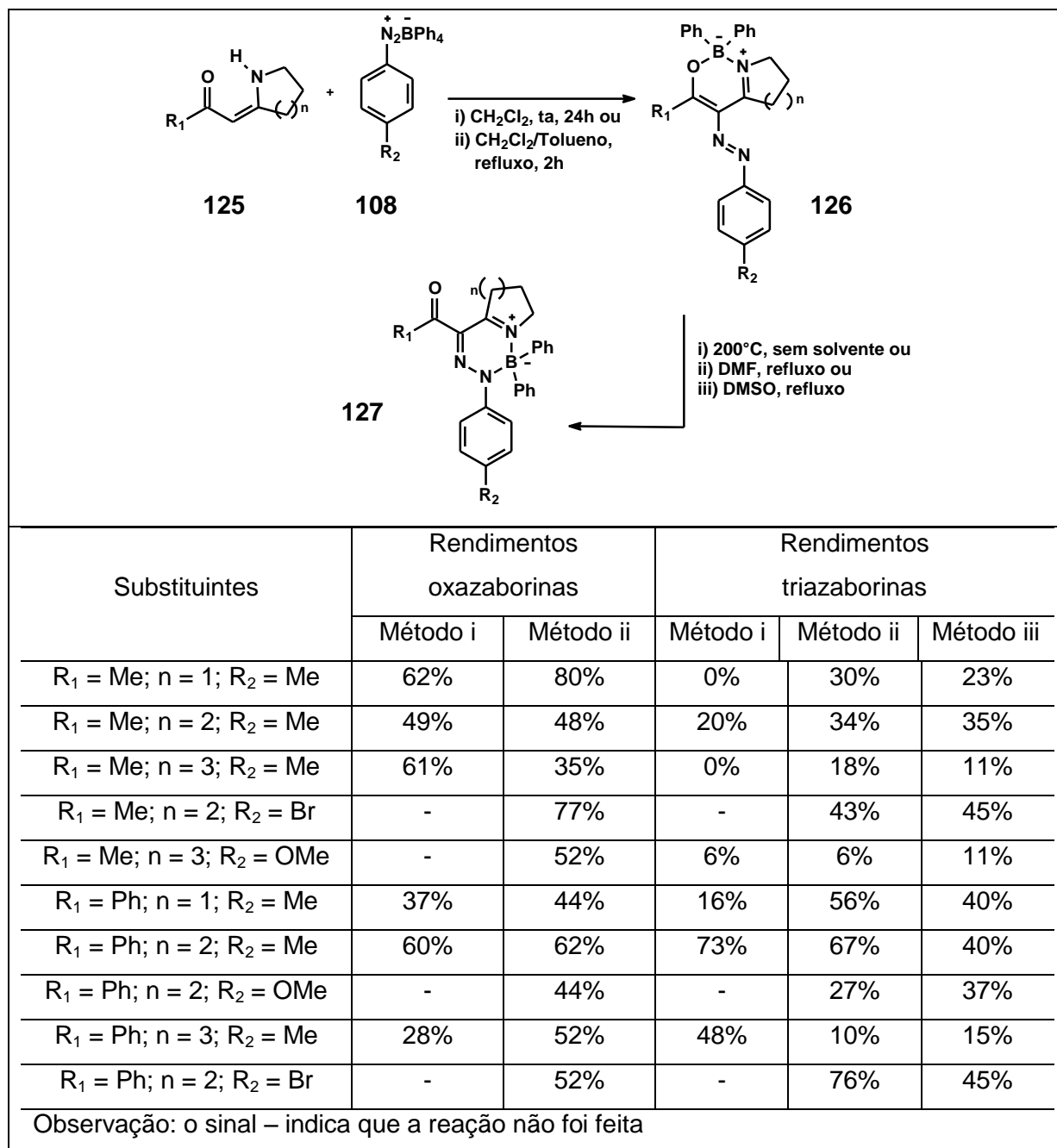
**Esquema 39.** Mecanismo proposto para a formação das oxazaborinas.

O aquecimento prolongado das oxazaborinas (109) obtidas leva à formação de triazaborinas (124), sugerindo que o aquecimento favoreça a troca da ligação N-B-O por uma ligação N-B-N com o  $\text{N}_\beta$  do grupo azo (Esquema 40).



**Esquema 40.** Formação de triazaborinas.

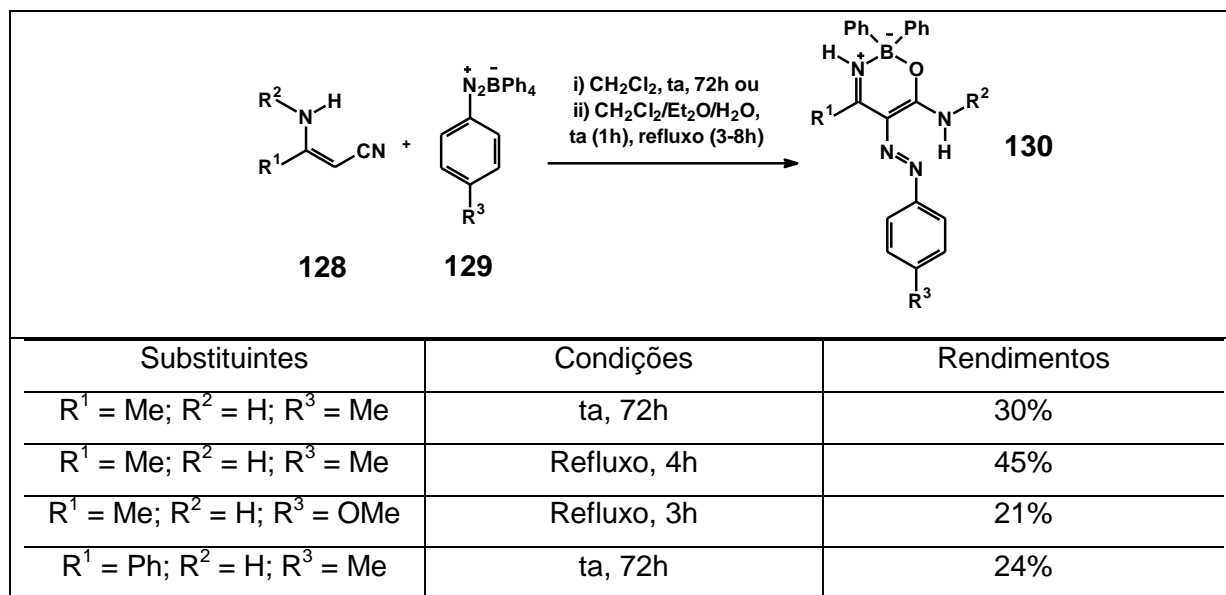
Como continuidade desse estudo, foi proposta a síntese de oxazaborinas derivadas de enaminonas cíclicas de cinco, seis e sete membros (**125**).<sup>32</sup> O mecanismo de formação dos produtos cíclicos (**127** e **128**) é semelhante ao dos acíclicos (**109** e **124**). Os produtos obtidos estão mostrados no Esquema 41.



**Esquema 41.** Obtenção de oxazaborinas e triazaborinas a partir de enaminonas cíclicas.

<sup>32</sup> Josefik, F.; Svobodova, M.; Bertolasi, V.; Simunek, P.; Machacek, V.; Almonasy, N.; Cernoskova, E. *J. Organomet. Chem.* **2012**, 75, 699.

Estendendo ainda seus estudos de diazotação, Simunek e colaboradores propuseram a reação de  $\beta$ -enaminonitrilas (**128**) com sais de tetrafenilarenodiazônio (**129**).<sup>33</sup> A presença de água no meio reacional levou à formação de oxazaborinas (**130**), formadas após a hidrólise do grupo nitrila (Esquema 42).



**Esquema 42.** Formação de oxazaborinas a partir de enaminonitrilas.

Na ausência de água, compostos do tipo triazaborinas foram obtidos (**131**), como apresentado no Esquema 43.

Compostos do tipo pirazol (**134**) foram obtidos a partir da reação de enaminonas (**132**) com tetrafluorboratos de arenodiazônio (**133**).<sup>34</sup> Para tal reação acontecer é necessário haver um grupo metileno vizinho ao grupo amino da enaminona (**132**). Pelo Esquema 44 é possível notar que o escopo desta reação é bastante amplo, sendo que a proporção ótima para bons rendimentos é de um equivalente da enaminona para dois equivalentes do sal de diazônio.

<sup>33</sup> Svobodova, M.; Simunek, P.; Machacek, V.; Struncova, L.; Ruzicka, A. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 2052.

<sup>34</sup> Simunek, P.; Svobodova, M.; Bertolasi, V.; Machacek, V. *Synthesis*, **2008**, 11, 1761.

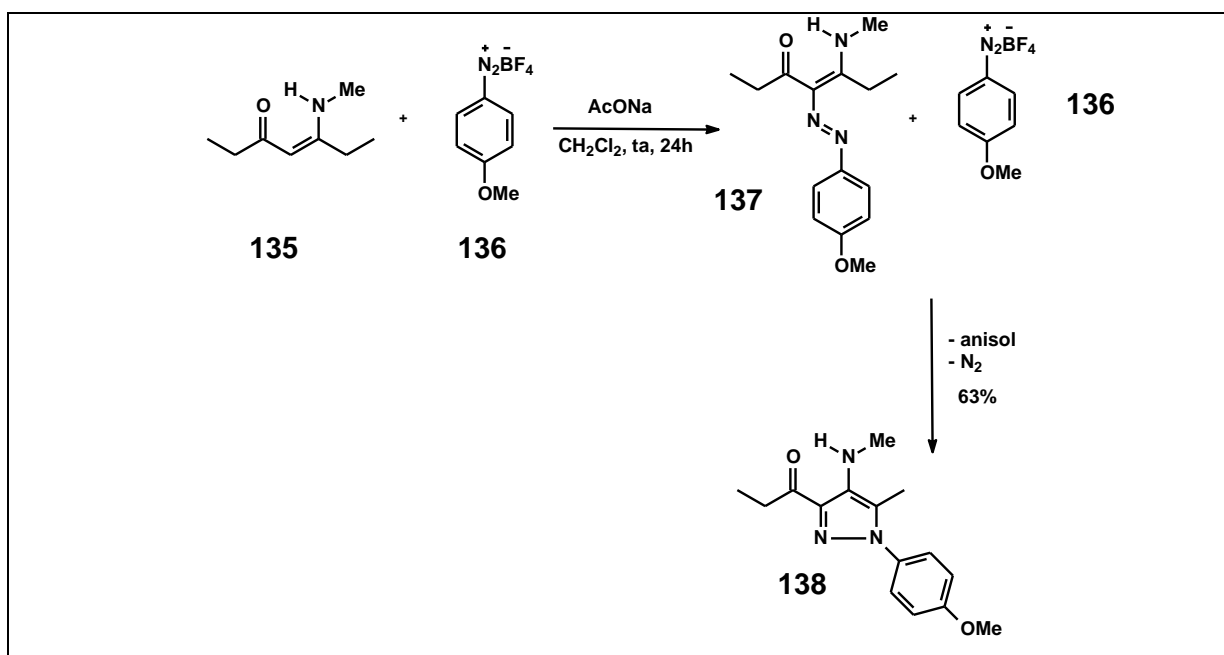
Substituintes	Condições	Rendimentos
$R^1 = \text{Me}; R^2 = \text{H}; R^3 = \text{Me}$	ta, 72h	48%
$R^1 = \text{Me}; R^2 = \text{Me}; R^3 = \text{Me}$	Refluxo, 3h	49%
$R^1 = \text{Ph}; R^2 = \text{H}; R^3 = \text{Me}$	Refluxo, 3h	60%
$R^1 = \text{Ph}; R^2 = \text{Me}; R^3 = \text{Me}$	Refluxo, 4h	35%
$R^1 = \text{Me}; R^2 = \text{H}; R^3 = \text{OMe}$	Refluxo, 3h	62%
$R^1 = \text{Me}; R^2 = \text{Me}; R^3 = \text{OMe}$	Refluxo, 15,5h	47%
$R^1 = \text{Me}; R^2 = \text{H}; R^3 = \text{H}$	ta, 72h	50%
$R^1 = \text{Me}; R^2 = \text{H}; R^3 = \text{H}$	Refluxo, 2h	50%
$R^1 = \text{Me}; R^2 = \text{H}; R^3 = \text{N}(\text{Me})_2$	Refluxo, 4,5h	30%

**Esquema 43.** Formação de triazaborinas a partir de enamionitrilas.

Substituintes	Rendimentos
$R_1 = \text{Ph}; R_2 = \text{Me}; R_3 = \text{Me}; R_4 = \text{H}; R_5 = 4\text{-Me}$	44%
$R_1 = \text{Ph}; R_2 = \text{Me}; R_3 = \text{Me}; R_4 = \text{H}; R_5 = 4\text{-OMe}$	52%
$R_1 = \text{Ph}; R_2 = \text{Me}; R_3 = \text{Ph}; R_4 = \text{H}; R_5 = 4\text{-Me}$	56%
$R_1 = \text{Ph}; R_2 = \text{Me}; R_3 = \text{Ph}; R_4 = \text{H}; R_5 = 4\text{-Cl}$	74%
$R_1 = \text{Ph}; R_2 = \text{Ph}; R_3 = \text{Me}; R_4 = \text{H}; R_5 = 4\text{-Me}$	65%
$R_1 = c\text{-Pr}; R_2 = \text{Et}; R_3 = \text{H}; R_4 = \text{H}; R_5 = 4\text{-Me}$	52%
$R_1 = \text{Ph}; R_2 = \text{Ph}; R_3 = \text{Ph}; R_4 = \text{H}; R_5 = 3\text{-CF}_3$	80%
$R_1 = \text{Ph}; R_2 = \text{Me}; R_3 = \text{Ph}; R_4 = \text{H}; R_5 = 2\text{-Me}$	58%

**Esquema 44.** Formação de compostos do tipo pirazol.

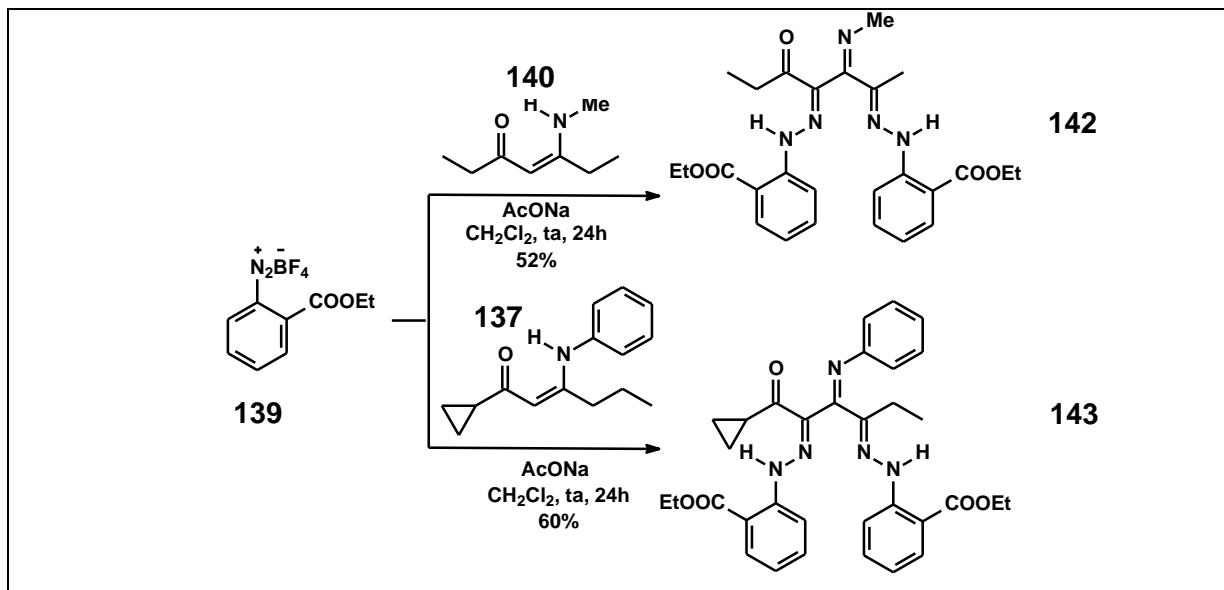
Uma hipótese para o mecanismo é que o primeiro produto formado (**137**) pelo ataque do sal de diazônio (**136**) no carbono alfa da enaminona (**135**) sofra uma ciclização oxidativa para formar o pirazol (**138**).<sup>35</sup> O Esquema 45 mostra uma reação onde há a recuperação de anisol, proveniente do sal de diazônio utilizado (**136**). Isso pode sugerir que a segunda molécula do íon diazônio atue como agente oxidante na formação do pirazol.



**Esquema 45.** Esquema reacional para a formação dos compostos do tipo pirazol.

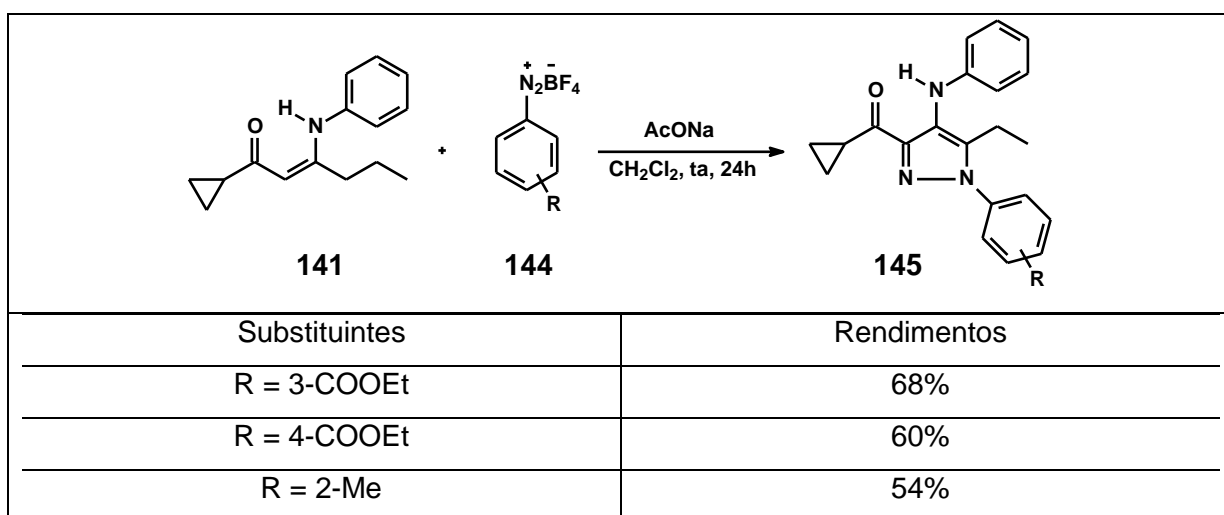
Com a finalidade de obter mais informações sobre o mecanismo pelo qual os compostos do tipo pirazol são obtidos, o efeito estérico dos substituintes do sal de diazônio foi estudado.<sup>27</sup> Quando a reação foi, então, conduzida com um sal de diazônio substituído na posição *orto* por um grupo etóxicarbonílico (**139**), o padrão reacional se alterou, havendo a formação dos produtos **142** e **143** (Esquema 46).

<sup>35</sup> Simunek, P.; Machacek, V.; Svobodova, M.; Ruzicka, A. *J. Heterocyclic Chem.* **2011**, 48, 780.



**Esquema 46.** Influência do substituinte dos sais de diazônio na obtenção de produtos do tipo pirazol (posição *orto*).

Quando a reação foi conduzida com sais de diazônio contendo grupos etoxicarbonílicos nas posições *meta* e *para* ou um grupo metila na posição *orto* (**144**) (efeito estérico menor), no entanto, os compostos do tipo pirazol foram obtidos (**145**) (Esquema 47). Isso sugere que há uma dependência do produto obtido com o efeito estérico do substituinte do sal de diazônio.



**Esquema 47.** Influência do substituinte dos sais de diazônio na obtenção de produtos do tipo pirazol.



## 2. OBJETIVOS

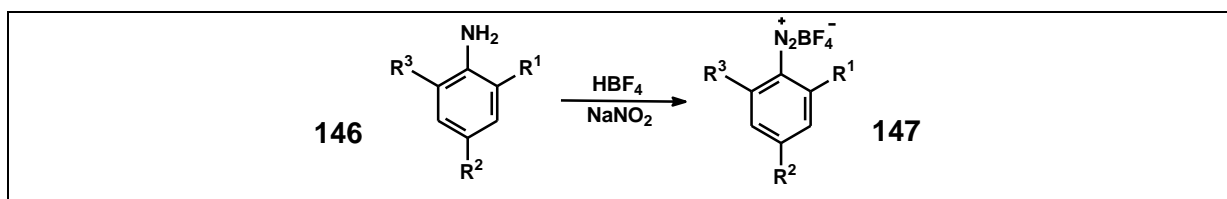
Dado o fato de que pequenas modificações nas estruturas das enaminonas de partida podem fornecer diferentes produtos quando diazotadas, e também devido ao pequeno número de trabalhos realizados nessa área, o objetivo deste trabalho é estudar a reatividade de enaminonas homo e heterocíclicas frente a diversos sais de tetrafluorborato de arenodiazônio, ampliando o escopo destas reações. As condições reacionais, tais como solventes e temperaturas, serão modificadas e combinadas, para que o melhor rendimento possível seja obtido. Adicionalmente, a fim de dar aplicações sintéticas a estes produtos, um estudo de reatividade das azoenaminonas obtidas foi proposto, utilizando a reação dos produtos obtidos com anidrido acético, levando à formação de azadienos.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

#### 3.1. Síntese e caracterização dos sais de diazônio

Sais de diazônio são compostos importantes na química orgânica sintética pois o grupo diazônio ativa substituições nucleofílicas aromáticas, fornecendo uma estratégia para introduzir grupos nitrila, hidroxila e halogênios em anéis aromáticos de diversos compostos.<sup>36</sup> Além disso, a reação de sais de diazônio com moléculas aromáticas gera azo compostos, que possuem larga importância como corantes e pigmentos.<sup>37</sup>

Na literatura existem muitos trabalhos envolvendo o uso de tetrafluorboratos de arenodiazônio (**147**),<sup>38</sup> porém poucos dados espectrométricos estão disponíveis. A metodologia aplicada para a síntese destes sais no presente trabalho consistiu na reação de derivados de anilinas (**146**) com ácido tetrafluorbórico (HBF<sub>4</sub>), na presença de nitrito de sódio. As reações foram rápidas, em torno de duas horas, e o sal formado precipitado foi lavado com água gelada e éter etílico também gelado.



**Esquema 48.** Esquema da síntese de sais de tetrafluorboratos de arenodiazônio.

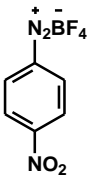
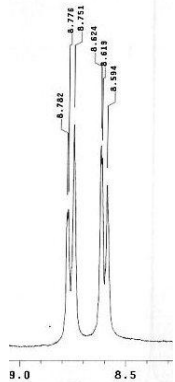
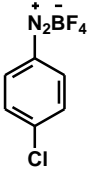
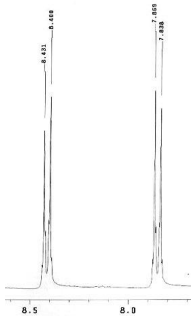
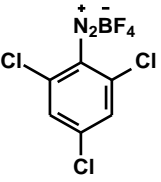

Uma série de tetrafluorboratos de arenodiazônio foram sintetizados e caracterizados por ponto de fusão, espectrometria na região do infravermelho e ressonância magnética nuclear de hidrogênio. A tabela 4 mostra os dados obtidos. É possível notar que todos os sais descritos apresentam uma banda de absorção na região do infravermelho em torno de 2200 cm<sup>-1</sup>, correspondente à vibração de [-N≡N]<sup>+</sup>.

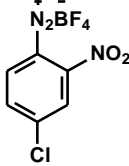
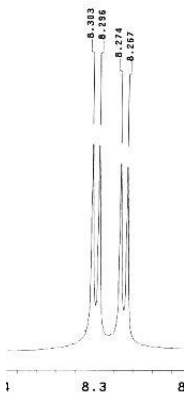
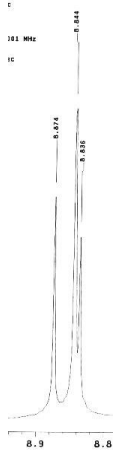
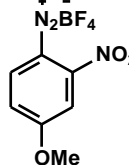

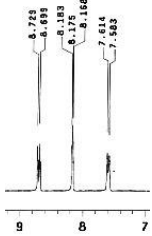
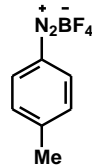


<sup>36</sup> Mahouche-Chergui, S.; Gam-Derouich, S.; Mangeney, C.; Chemini, M. M. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 4143.

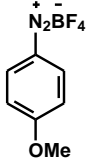


<sup>37</sup> Pankratov, A. N. *Helv. Chim. Acta*, **2002**, 87, 1561.

<sup>38</sup> a) Tundo, P.; Loris, A.; Selva, M. *Green Chem.*, **2007**, 9, 777. b) Hanusek, J.; Machacek, V.; Lycka, A. *Dyes Pigm.*, **2007**, 73, 326. c) Velasco, M. I.; Kinen, C. O.; Rossi, R. H.; Rossi, L. I. *Dyes Pigm.*, **2011**, 90, 259.

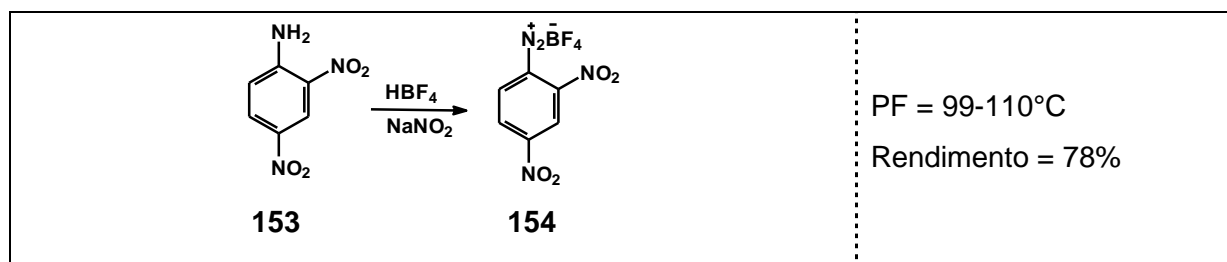
Tabela 4. Sais de tetrafluorboratos de arenodiazônio obtidos e suas caracterizações.

Sal de diazônio (Rendimento)	Ponto de Fusão (°C)	IV (cm <sup>-1</sup> )	RMN <sup>1</sup> H (300MHz)
 <b>148 (79%)</b>	143-146°C	3119, 2307, 2279, 1534, 741	
 <b>149 (80%)</b>	127-129°C	3110, 2279, 1560, 846, 777	
 <b>150 (59%)</b>	101-103°C	3111, 2281, 1554, 890	

 <p><b>151 (82%)</b></p>	125-128°C	3109, 2295, 1556, 786		
 <p><b>152 (73%)</b></p>	134-136°C	2248, 1559, 1057, 809		
 <p><b>92 (59%)</b></p>	64-67°C	3417, 3088, 2269, 1579, 817		

 <p><b>132 (60%)</b></p>	<p>76-78°C</p>	<p>3442, 3115, 2239, 1582, 1289, 838</p>		
---	----------------	--	--	---

O sal de diazônio derivado da 2,4-dinitroanilina (**153**) também foi sintetizado (Esquema 49). Porém, como seus dados de ressonância magnética nuclear não foram obtidos, este se encontra fora da Tabela 4.



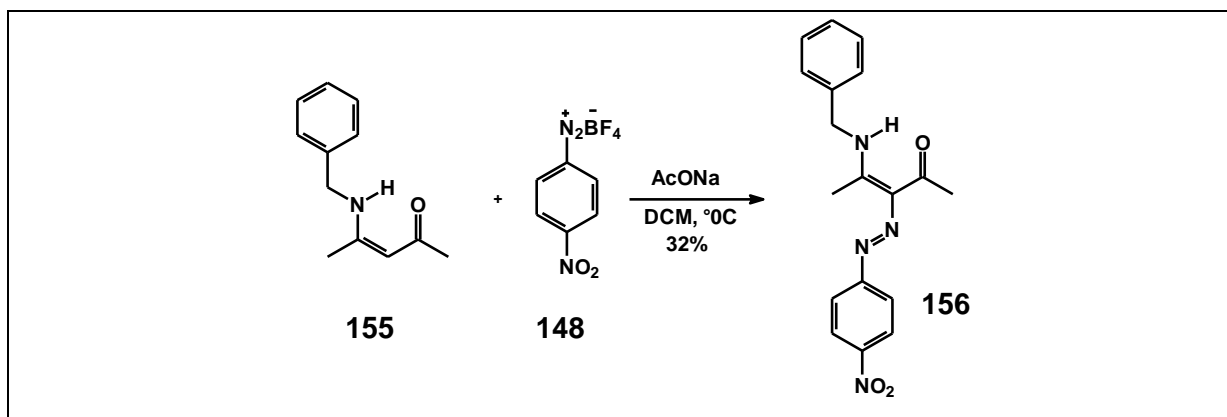
**Esquema 49.** Síntese do sal de tetrafluorborato de arenodiazônio **154**.

### 3.2. Reações de diazotação de enaminonas acíclicas

Através dos dados apresentados na introdução deste trabalho é possível perceber que pequenas modificações na estrutura de uma enaminona são suficientes para que a reação siga um curso diferente do esperado com base em outras reações. Isto faz com que seja importante estudar o comportamento de outras enaminonas em reações de diazotação.

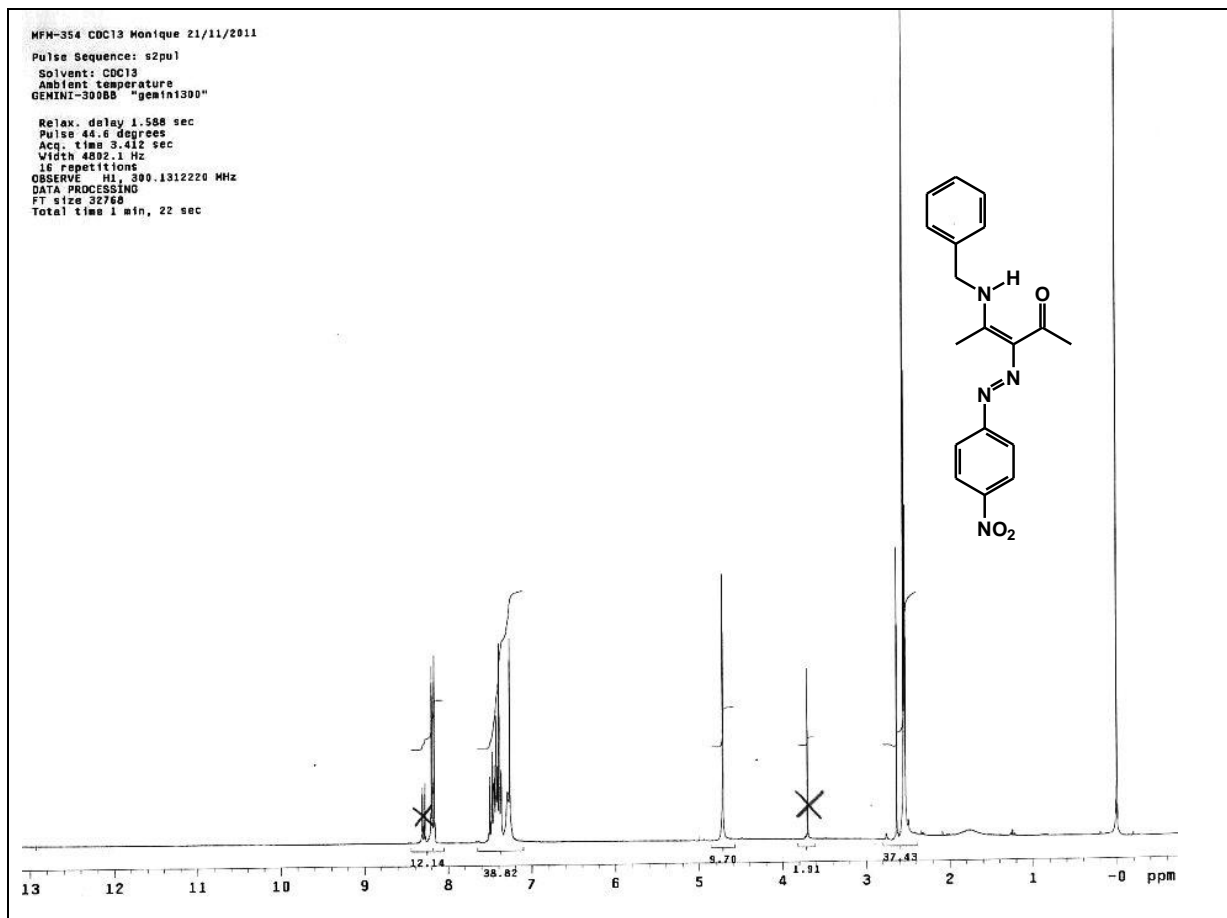
Com o intuito de estender o alcance da reação entre enaminonas e sais de diazônio, novas enaminonas acíclicas foram diazotadas, dando continuação a uma dissertação de mestrado previamente desenvolvida em nosso laboratório.<sup>16</sup> Nesta parte do presente estudo, três enaminonas acíclicas, previamente sintetizadas por nosso grupo de pesquisa, foram submetidas a uma reação com o sal de diazônio derivado da *p*-nitroanilina.

Quando a enaminona acíclica proveniente da benzilamina foi diazotada, na presença de acetato de sódio, a 0°C e tendo diclorometano como solvente, a reação de acoplamento ocorreu como já descrita e houve a formação de uma azoenaminona (Esquema 50).



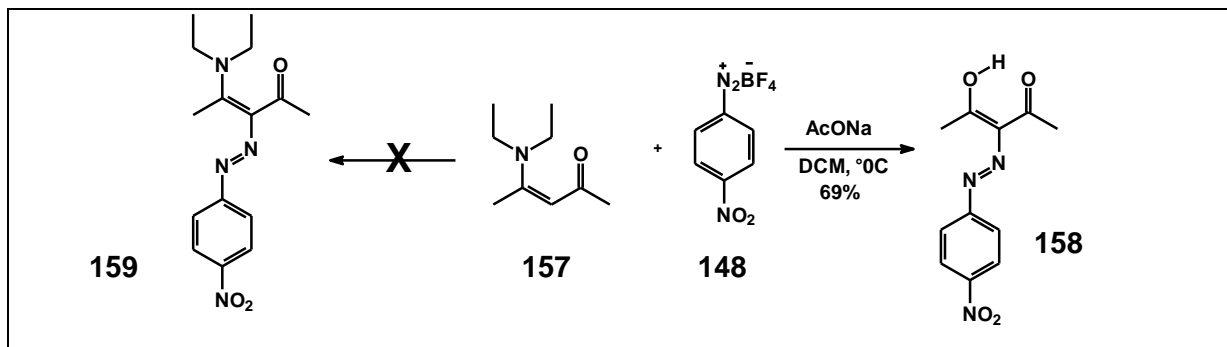
**Esquema 50.** Síntese da azoenaminona **156** derivada da enaminona benzil-substituída **155**.

A presença do grupo azo na estrutura obtida pode ser confirmada pela presença de um singleto em 2,54ppm, com integração para dois hidrogênios no espectro de RMN<sup>1</sup>H, bem como uma região aromática (7,37 a 7,51ppm) mais congestionada. A presença do grupo benzila em 4,72ppm também pode ser vista neste espectro, comprovando que não houve hidrólise do grupo amino (Figura 3).



**Figura 3.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (em acetona deuterada) da azoenaminona **156**.

A hidrólise da porção amina em reações de diazotação já foi descrita na literatura por Figueiredo e Kascheres,<sup>12</sup> que propuseram a neutralização dos sais de diazônio, gerados *in situ*, com carbonato de sódio, para evitar esta hidrólise. Em nossos estudos, a metodologia utilizada consiste na síntese prévia dos sais de diazônio utilizados. Como descrito acima, essa reação gera azo compostos com o grupo amina intacto. Porém, a diazotação de uma enaminona acíclica proveniente da N-dietilamina (**157**) forneceu o produto de hidrólise (Esquema 51). Esse fato pode ser confirmado pela ausência dos dois grupos etila no espectro de RMN $^1\text{H}$ , bem como pela presença de dois dubletos em  $\delta$  7,80 e 8,32ppm (assinalados pelas setas na Figura 4), referentes ao anel aromático substituído na posição *para* pelo grupo nitro. Para fins de comparação, o espectro de RMN $^1\text{H}$  da enaminona de partida (**157**) é mostrado na Figura 5, onde a presença de um tripleto em 1,14ppm e um quarteto em 3,27ppm, referentes ao grupo etila, podem ser observados (assinalados pelas setas na Figura 5).



Esquema 51. Diazotação do composto 157 e produto de hidrólise obtido (158).

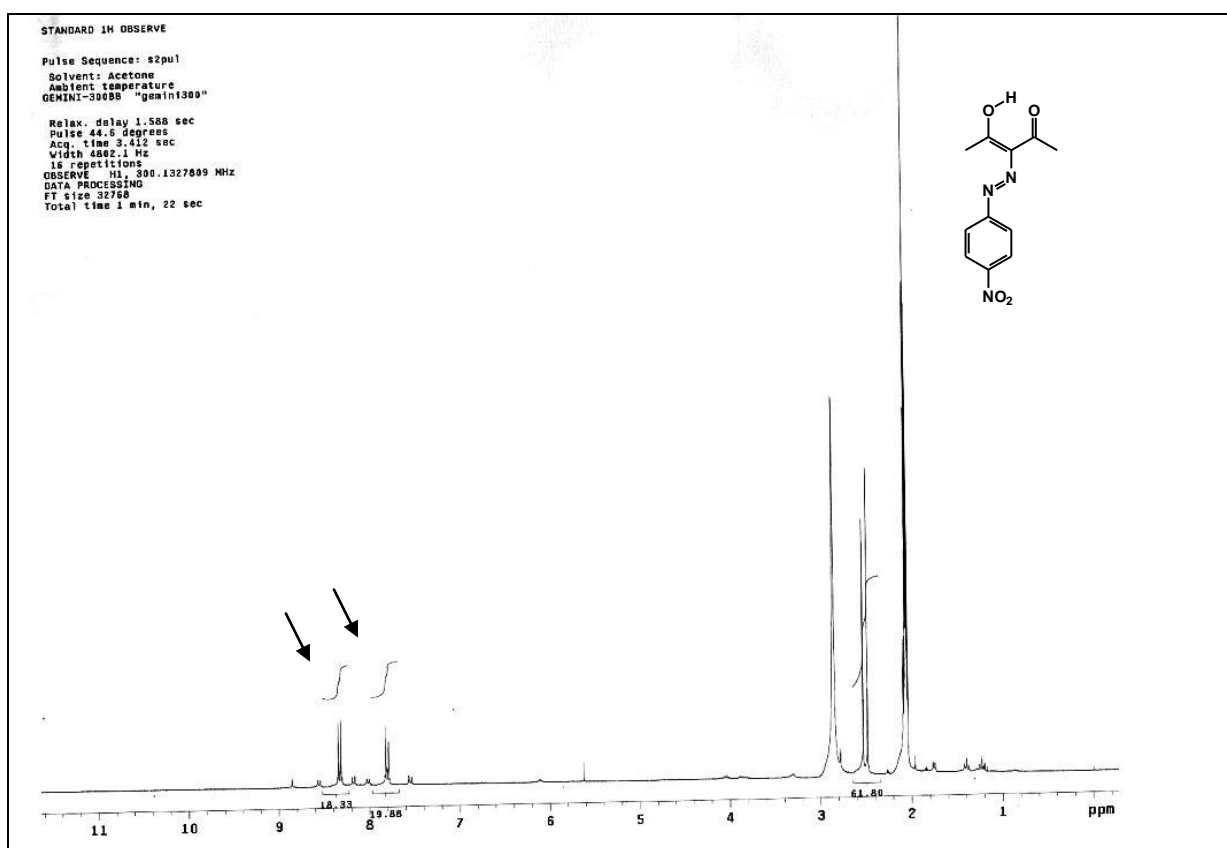


Figura 4. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (em acetona deuterada) do produto de hidrólise 158.



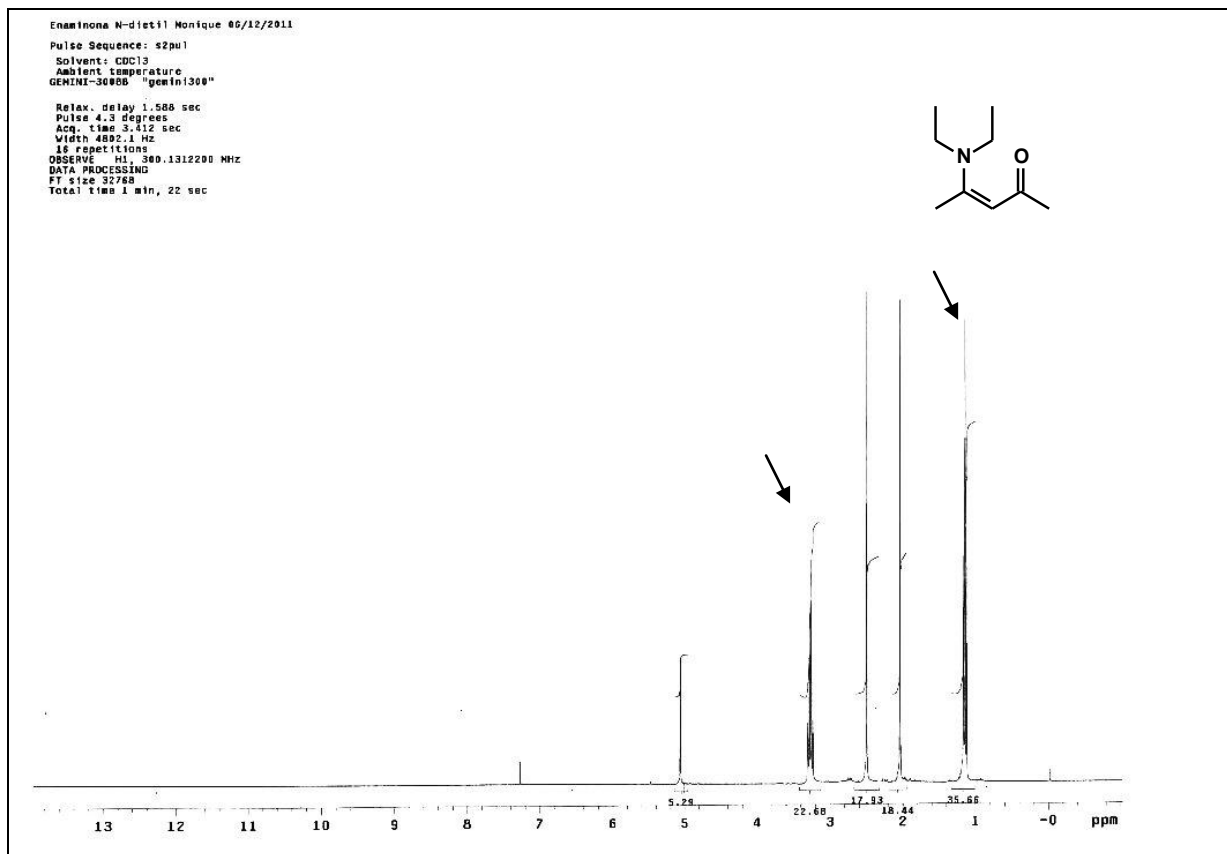
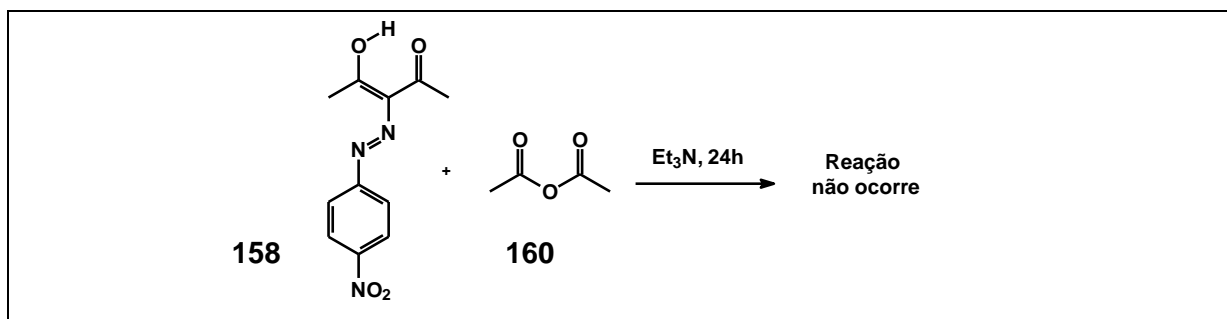
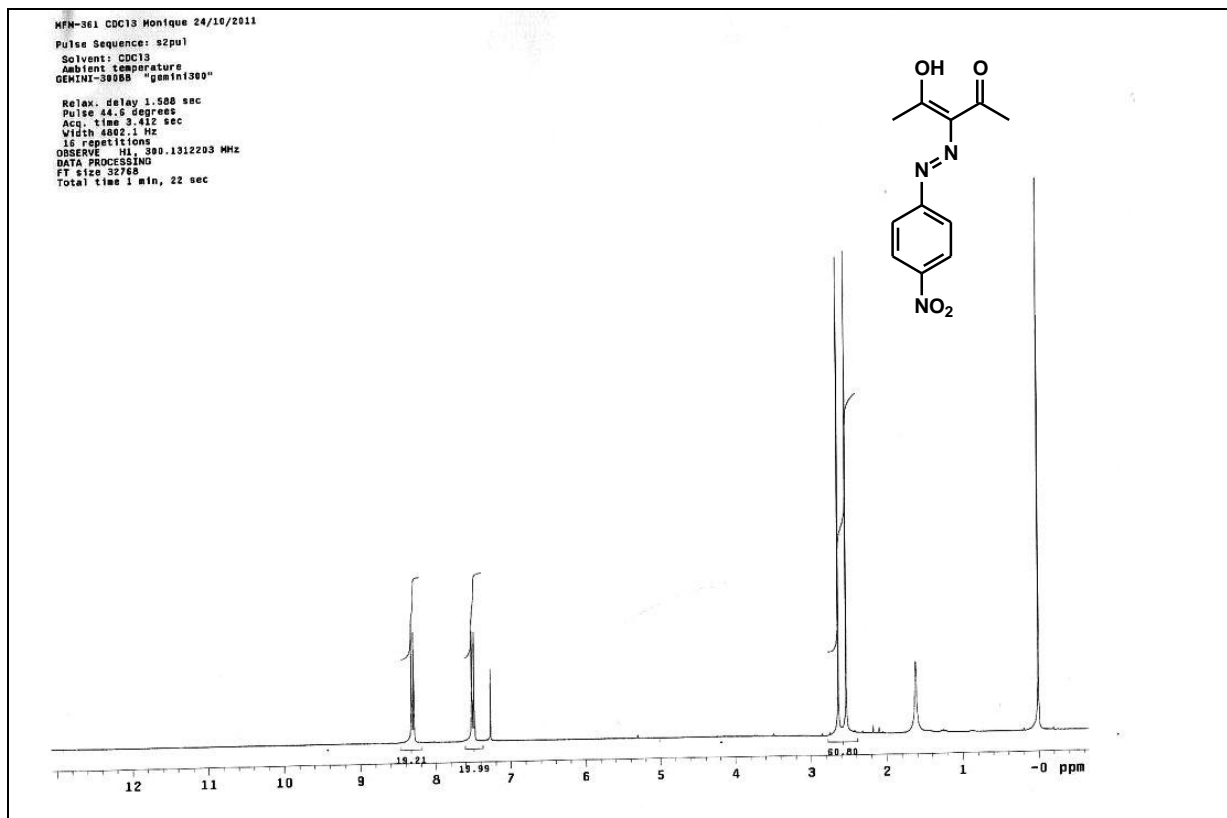


Figura 5. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  da enaminona **157**.

Não obstante esse resultado, uma nova reação foi conduzida com o azocomposto **158**. Esse produto foi submetido a uma reação com anidrido acético, na tentativa de se obter uma acetilação (Esquema 52). Após 24 horas, a reação foi finalizada. O espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 6) mostra que o procedimento só purificou ainda mais o azocomposto **158**. A ausência de reação pode ser devida ao fato de que não há um átomo de nitrogênio passível de ser acetilado neste composto.

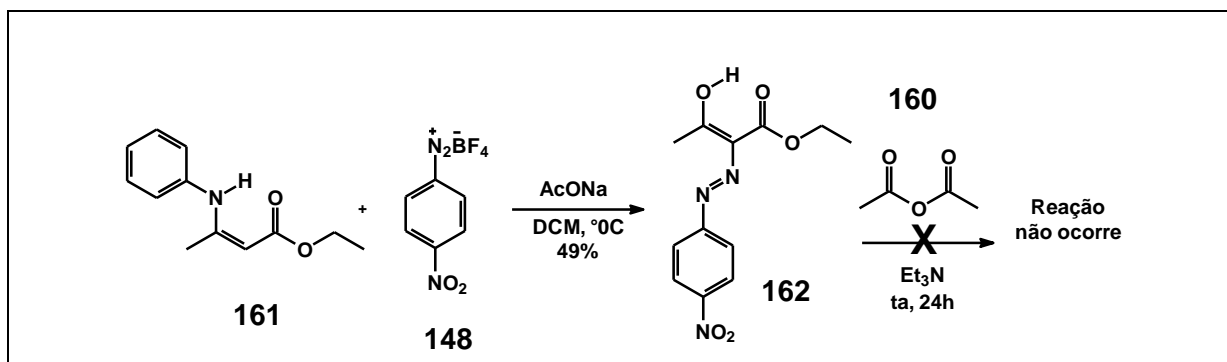


Esquema 52. Reação de **158** com anidrido acético.



**Figura 6.** Azocomposto **158** purificado após reação com anidrido acético.

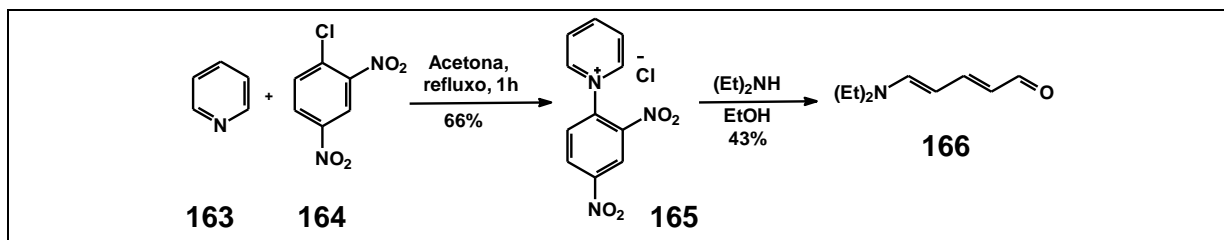
A reação de diazotação da enaminona fenil-substituída **161** também gerou um azocomposto hidrolisado **162** (Esquema 53). O composto **162** reagiu com anidrido acético, porém houve a recuperação total do reagente de partida (Esquema 53).



**Esquema 53.** Reação de diazotação da enaminona **161**, seguido da reação com anidrido acético.

Para ampliar o escopo da metodologia de síntese de azoenaminonas a partir de enaminonas acíclicas, a diazotação de um aldeído de Zincke foi investigada. O aldeído de Zincke **166** pode ser visto como uma enaminona vinílica, ou seja, com uma dupla ligação a

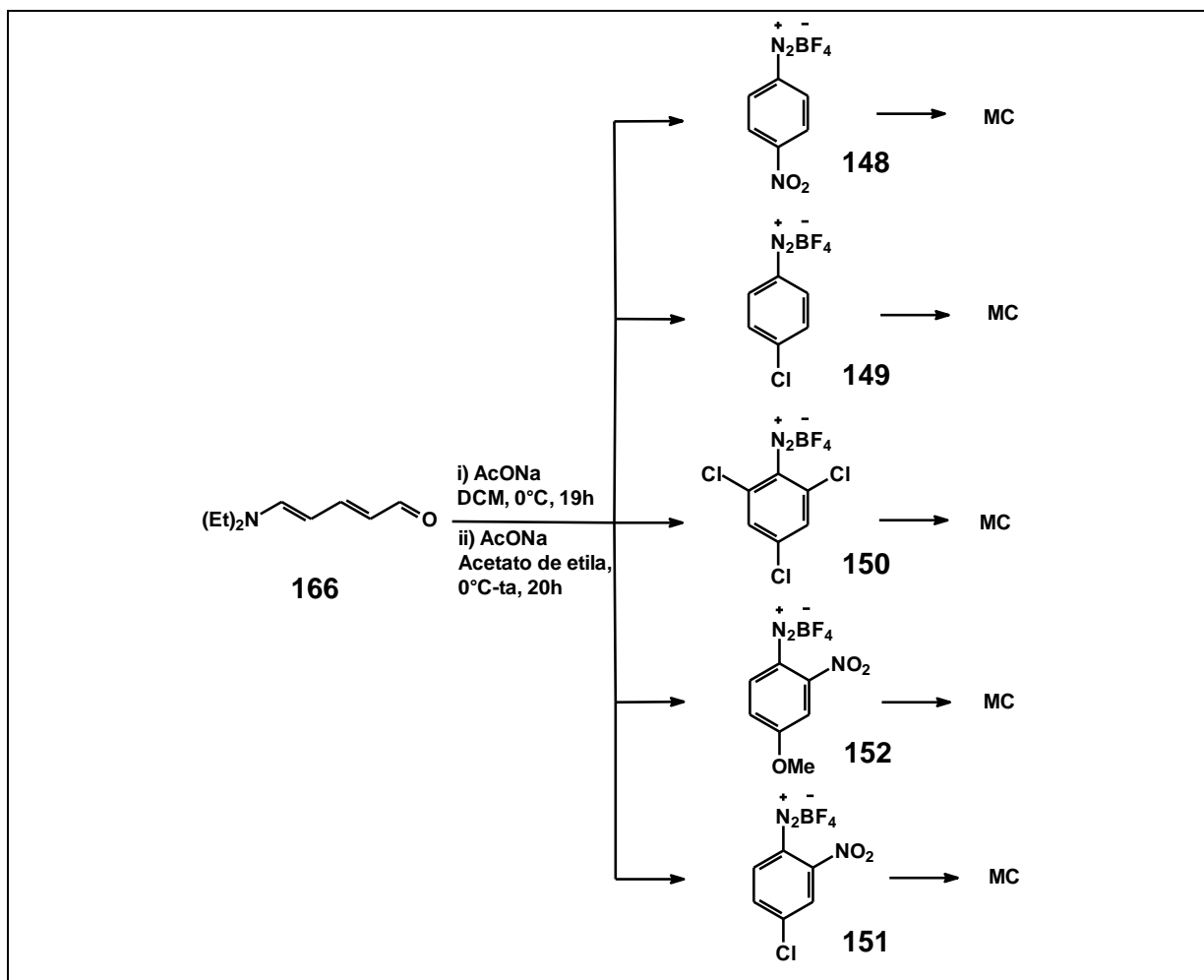
mais interpolada entre o nitrogênio e a carbonila. Este aldeído é derivado de um sal de piridina<sup>39</sup>, como mostra o Esquema 54.



**Esquema 54.** Obtenção do aldeído de Zincke

No entanto, apesar de inúmeras tentativas, os produtos obtidos sempre se encontraram na forma de misturas bastante complexas, difíceis de purificar. As diazotações (Esquema 55) foram conduzidas em diclorometano, a 0°C (Método i). Foram feitas tentativas também em acetato de etila, tanto a 0°C quanto à temperatura ambiente (Método ii). A formação destas misturas pode ser devida aos dois centros olefínicos nucleofílicos presentes no aldeído de Zincke (**166**), podendo haver formação de dois produtos monodiazotados, bem como de um produto com o acoplamento de dois grupos azo em sua estrutura.

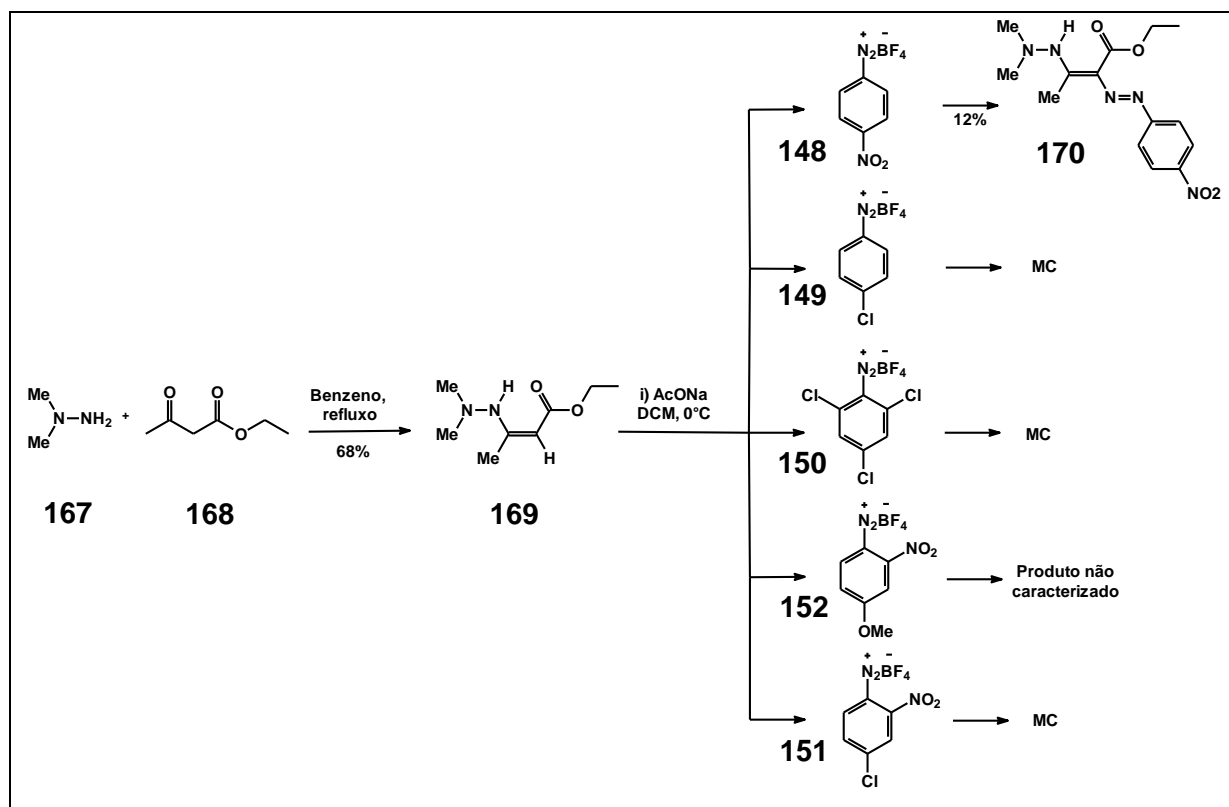
<sup>39</sup> Becher, J. *Synthesis*, **1989**, 589.



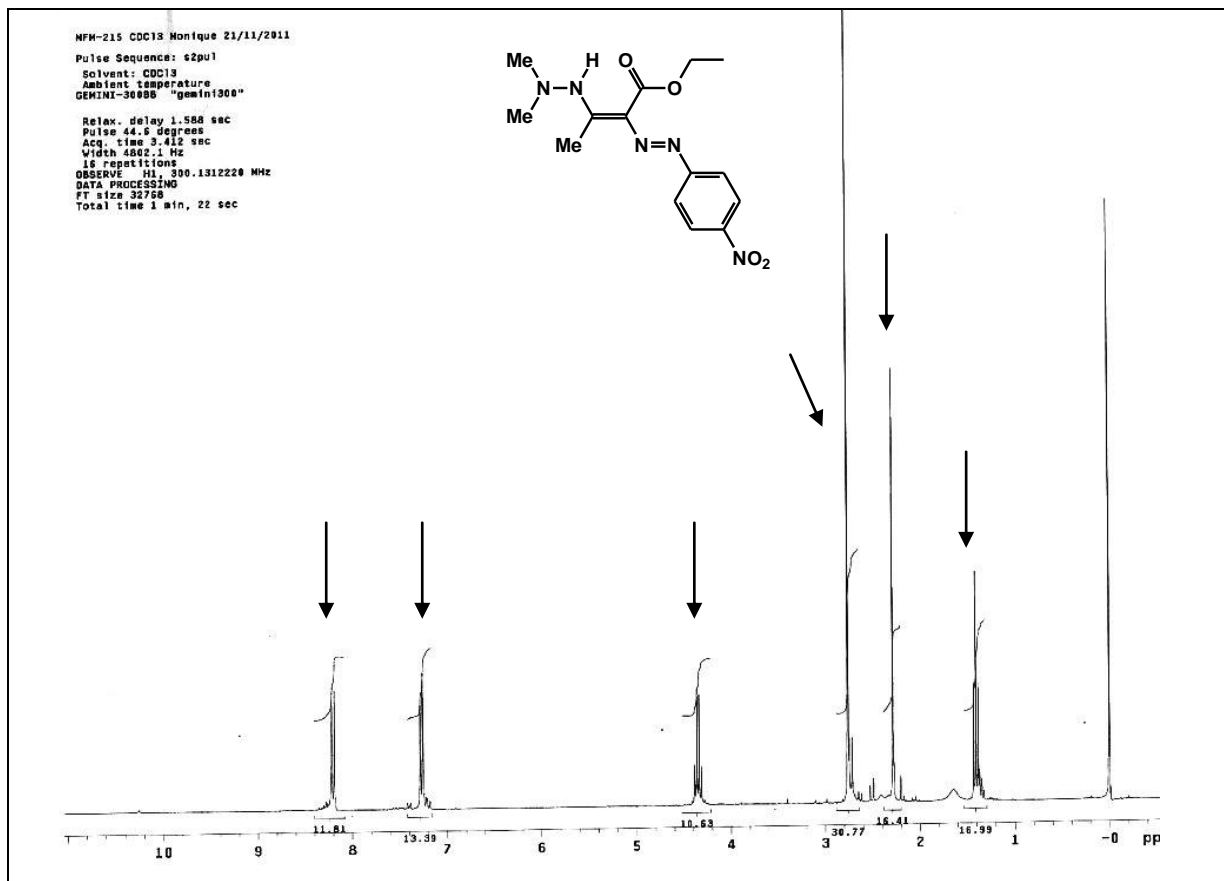
**Esquema 55.** Tentativas de diazotação do aldeído de Zincke (**166**).

Adicionalmente, foi proposta a diazotação de enaminonas derivadas da dimetil hidrazina (**169**), que é obtida a partir da reação da dimetil hidrazina (**167**) com acetoacetato de etila (**168**) (Esquema 56)<sup>40</sup>. Dois produtos foram obtidos, ambos em baixos rendimentos, sendo que em um deles a diazotação ocorreu no carbono olefínico (**170**), como pode ser verificado pelo espectro de RMN <sup>1</sup>H (Figura 7). É possível observar os sinais dos hidrogênios aromáticos provenientes do sal de diazônio, na forma de dois dubletos, em 7,27 e 8,20ppm. O grupo etoxila da enaminona de partida está evidenciado por um tripleto em 1,40ppm e um quarteto em 4,43ppm. Já em 2,29ppm há um singleto com integração para três hidrogênios, referente ao grupo metila ligado ao carbono olefínico. Em 2,75ppm existe outro singleto, porém com integração para seis hidrogênios, mostrando os dois grupos metila ligados ao nitrogênio proveniente da hidrazina. O outro produto obtido, derivado do sal de diazônio **152**, não pode ser caracterizado adequadamente, devido ao fato de que os dados de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foram inconsistentes com qualquer produto imaginável para esta reação.

<sup>40</sup> Coqueret, X.; Bourelle-Wargnier, F.; Chucho, J. *Tetrahedron*, **1986**, 42, 2263.



Esquema 56. Reações de diazotação da enaminona derivada da dimetil hidrazina (169).



**Figura 7.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **170**.

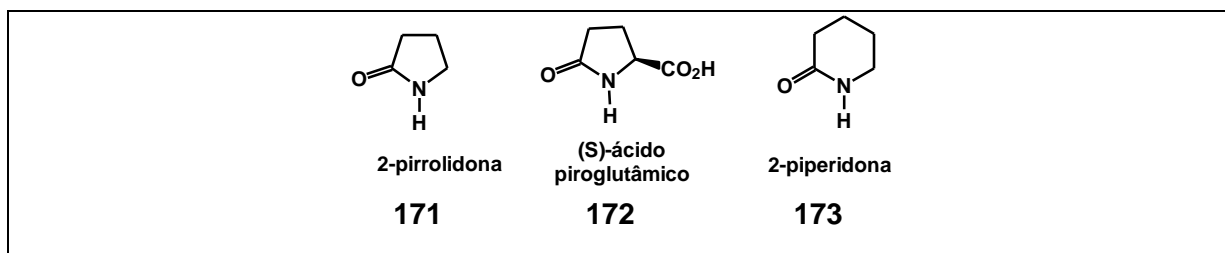
Como síntese desta parte de trabalho, podemos perceber que o padrão reacional das enaminonas acíclicas estudadas frente aos sais de diazônio utilizados não é diferente daquele apresentado na literatura e em um trabalho previamente realizado em nosso grupo de pesquisa, reafirmando que o acoplamento do grupo azo ocorre no carbono olefínico da enaminona.

### 3.3. Síntese e caracterização das azoenaminonas derivadas das enaminonas cíclicas

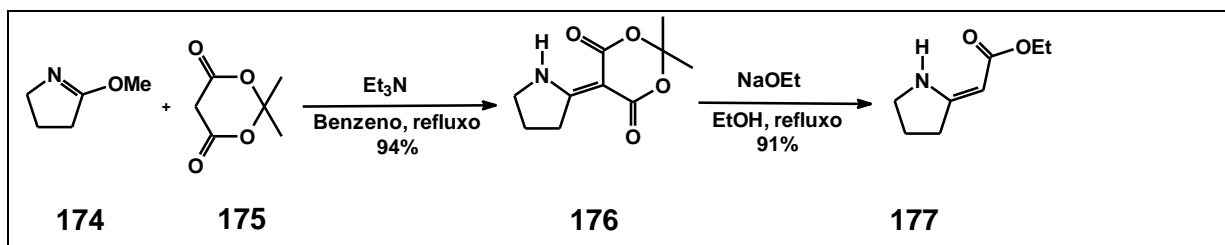
#### 3.3.1. Síntese das azoenaminonas derivadas da enaminona de cinco membros heterocíclica

Na literatura utilizada como referência para a realização deste estudo podem ser encontrados relatos de reações de diazotação utilizando enaminonas homocíclicas, porém não com enaminonas cíclicas possuindo um heteroátomo no anel. A ausência deste tipo de reação nos conduziu às reações com enaminonas heterocíclicas, com o intuito de verificar o seu comportamento frente aos diversos sais de diazônio utilizados neste trabalho.

As enaminonas heterocíclicas de cinco, seis e sete membros utilizadas neste trabalho foram sintetizadas, respectivamente, a partir dos núcleos heterocíclicos descritos na Figura 8. As  $\gamma$ -lactamas e  $\delta$ -valerolactamas são convertidas em iminoéteres (**174**),<sup>41</sup> e então reagidas com o ácido de Meldrum (**175**), pela metodologia proposta por Célérie (Esquema 57).<sup>42</sup>

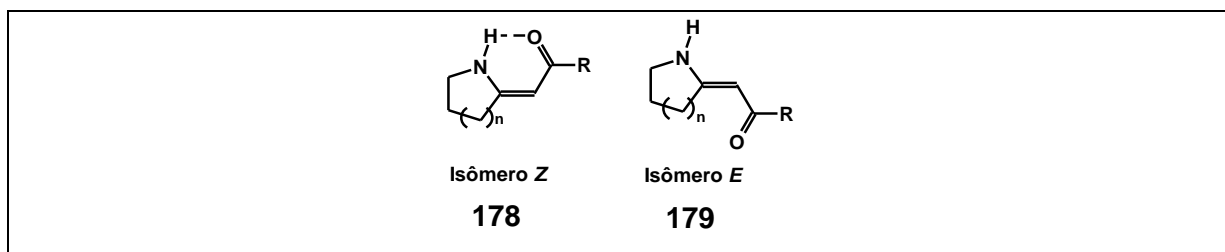


**Figura 8.** Precursores das enaminonas heterocíclicas.



**Esquema 57.** Formação de uma enaminona heterocíclica a partir de um iminoéter e o ácido de Meldrum.

As enaminonas cíclicas com nitrogênio endocíclico e dupla exocíclica podem apresentar duas formas tautoméricas (**178** e **179**) (Figura 9). No entanto, o isômero *Z* (**179**) é favorecido devido à formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular, quando o nitrogênio endocíclico se apresenta ligado a um átomo de hidrogênio.

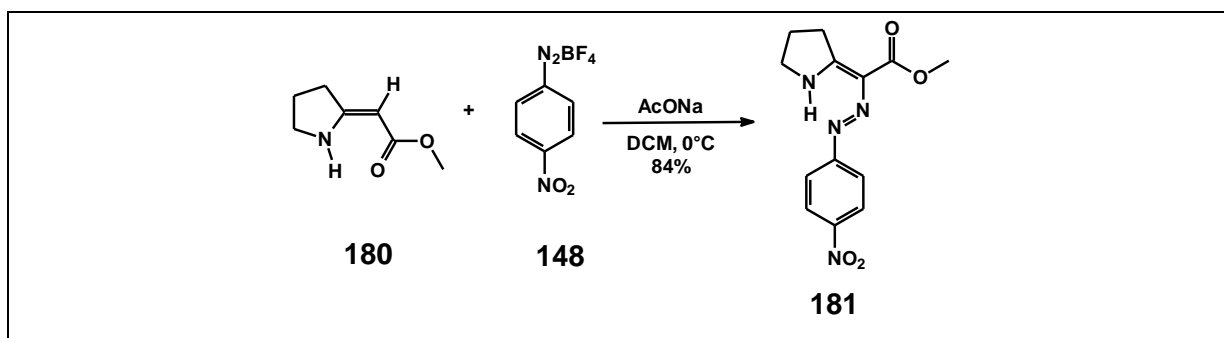


**Figura 9.** Formas isoméricas das enaminonas com nitrogênio endocíclico ligado a um átomo de hidrogênio.

<sup>41</sup> Elliot, M. C.; Wood, J. L.; Wordingham, S. V. *Trends Heterocycl. Chem.* **2005**, 10, 73.

<sup>42</sup> Célérie, J. P. Deloisy, E.; Lhommet, G.; Maitte, P. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3089.

Diversos trabalhos desenvolvidos por nosso grupo de pesquisa mostram que a enaminona de cinco membros heterocíclica pode atuar como um nucleófilo, promovendo o ataque a partir do carbono olefínico.<sup>43</sup> Na reação de diazotação, esse padrão se repete, gerando uma azoenaminona. O procedimento para a azoenaminona obtida a partir da reação da enaminona **180** e o sal de diazônio proveniente da *p*-nitroanilina (**148**) consiste na reação destes dois compostos em diclorometano, a 0°C, na presença de acetato de sódio (Esquema 58).

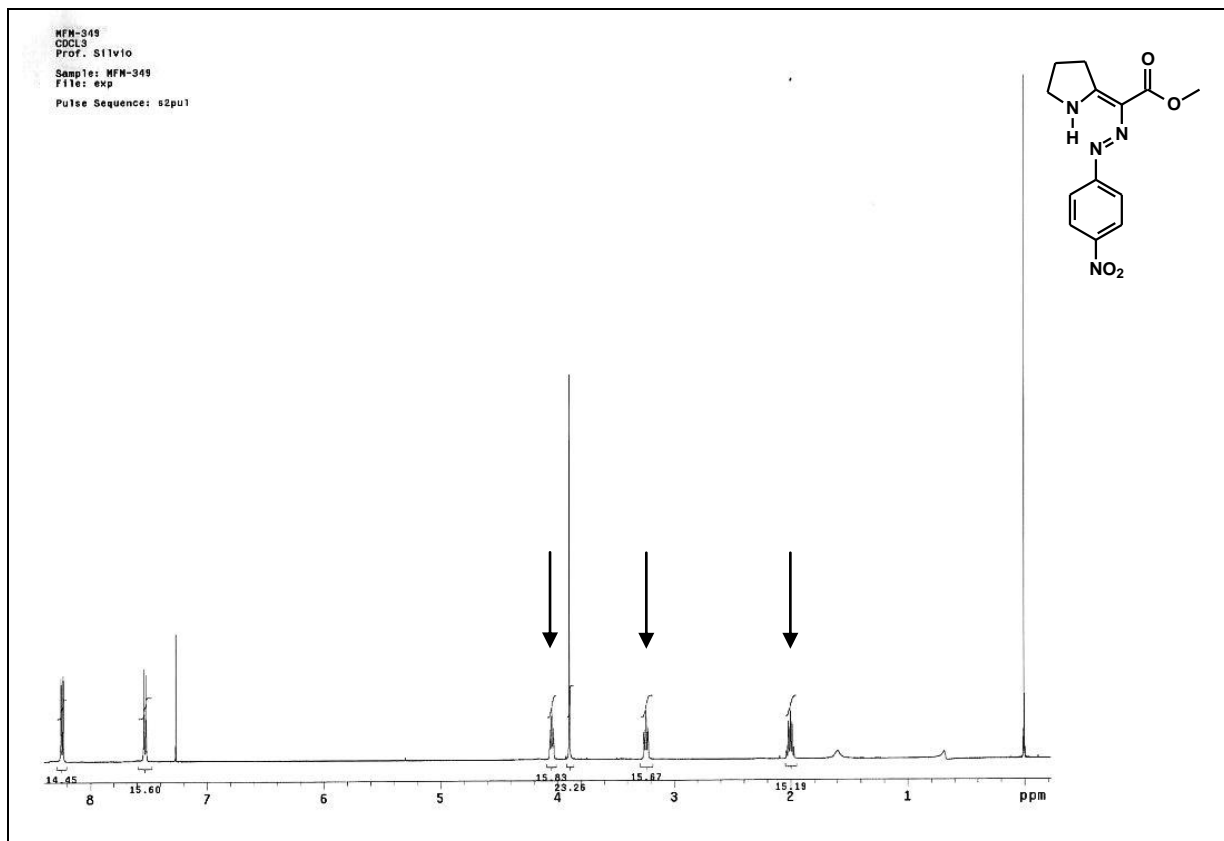


**Esquema 58:** Reação para a formação da azoenaminona **181**.

É interessante notar que a reação ocorre com o acoplamento de apenas um grupo azo na enaminona de partida, mesmo quando a proporção utilizada do sal de diazônio é 2:1 em relação à enaminona. Tal fato é evidenciado pela ausência do hidrogênio ligado ao carbono olefínico e pela presença de três grupos de hidrogênios alifáticos, característicos do anel da enaminona, sendo estes um quarteto em 1,99ppm e dois tripletos em 3,23 e 4,05ppm, respectivamente (marcados com setas na Figura 10). Este dado corrobora um resultado de Simunek, no qual a utilização de uma enaminona homocíclica de cinco membros fornece uma azoenaminona com apenas um grupo azo incorporado à molécula, em contraste com a utilização de uma enaminona homocíclica de seis membros, cujos produtos possuem dois grupos azo em sua estrutura (Esquemas 27 e 31).<sup>27</sup>

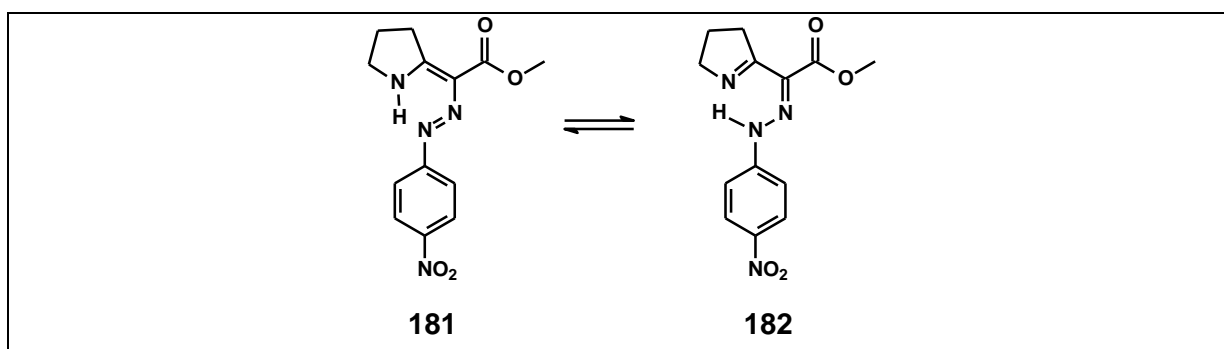
<sup>43</sup> a) Santos, A. O. *Tese de doutorado*: Estudo da reatividade de enaminonas heterocíclicas com anidrido malêico e maleimidas. Implicações sintéticas e mecanísticas, **2011**. b) Quintino, M. P. *Tese de doutorado*: Reatividade de heterociclos nitrogenados obtidos via aza-anelação formal [3+3] de enaminonas, **2011**.





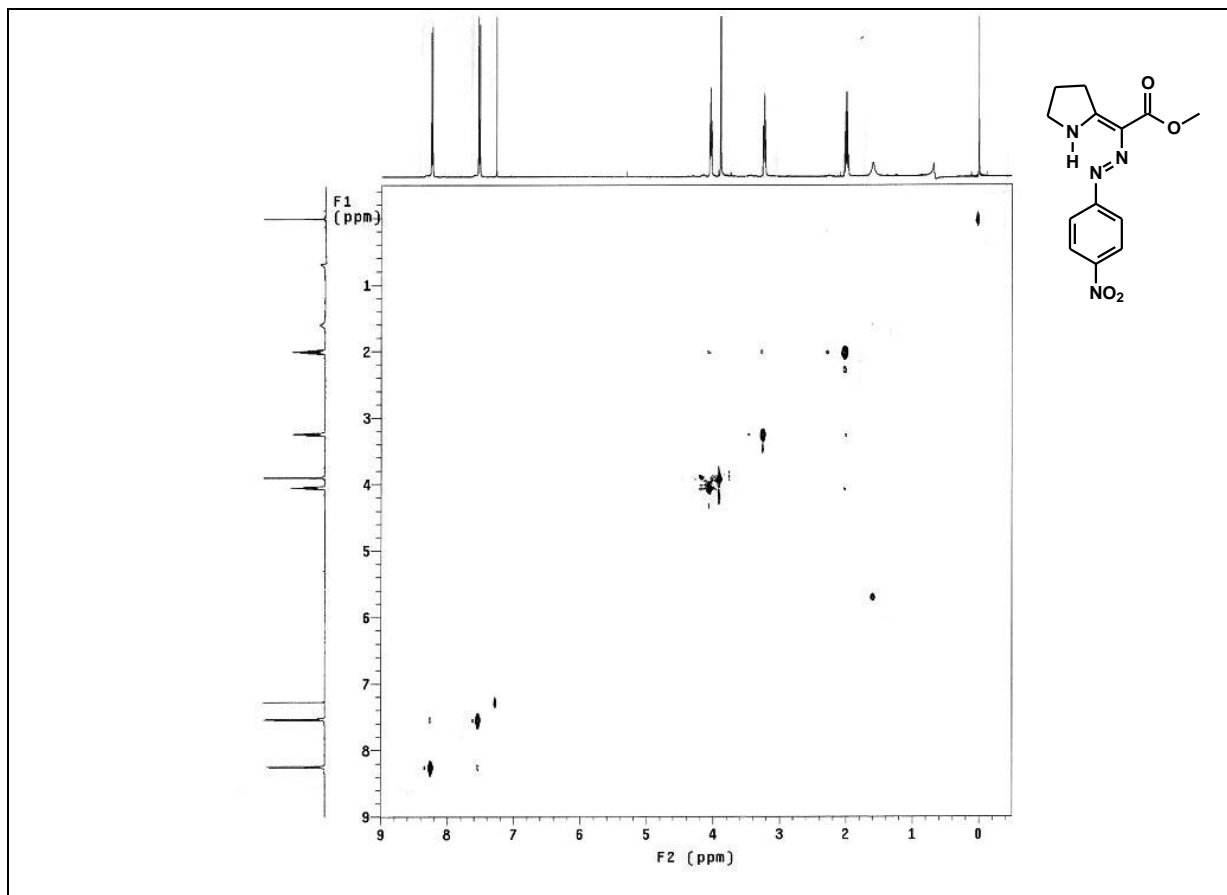
**Figura 10.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **181**.

Vários trabalhos do grupo de Simunek mostram que uma característica das azoenaminonas é o equilíbrio entre as formas azo e hidrazo. A velocidade desse equilíbrio determina a presença de uma das formas como majoritária. Sendo assim, pode-se esperar que duas estruturas sejam possíveis para o composto **181** (Esquema 59).



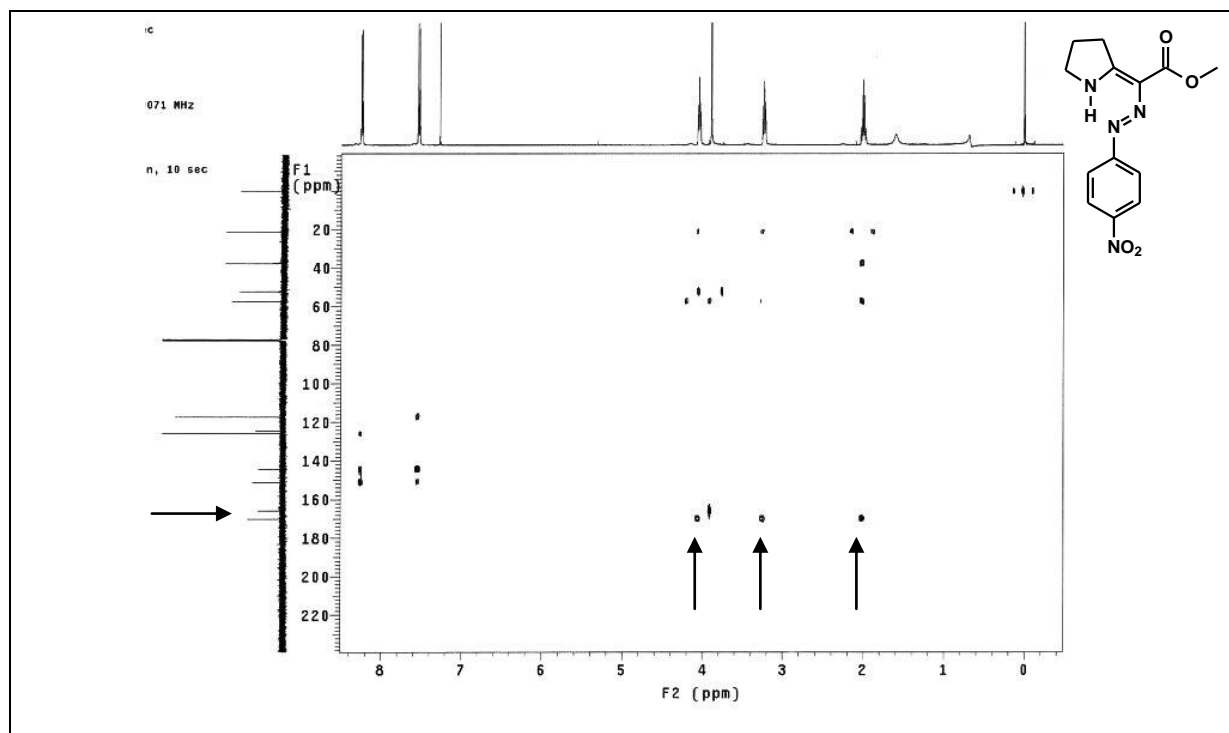
**Esquema 59.** Tautômeros da azoenaminona 349.

A análise dos espectros bidimensionais sugere que a geometria da dupla ligação entre carbonos no composto **181** está apresentada como Z, embora não haja interações entre os hidrogênios ligados a carbonos aromáticos (7,53 e 8,24ppm) com outros hidrogênios no espectro de NOESY (Figura 11).



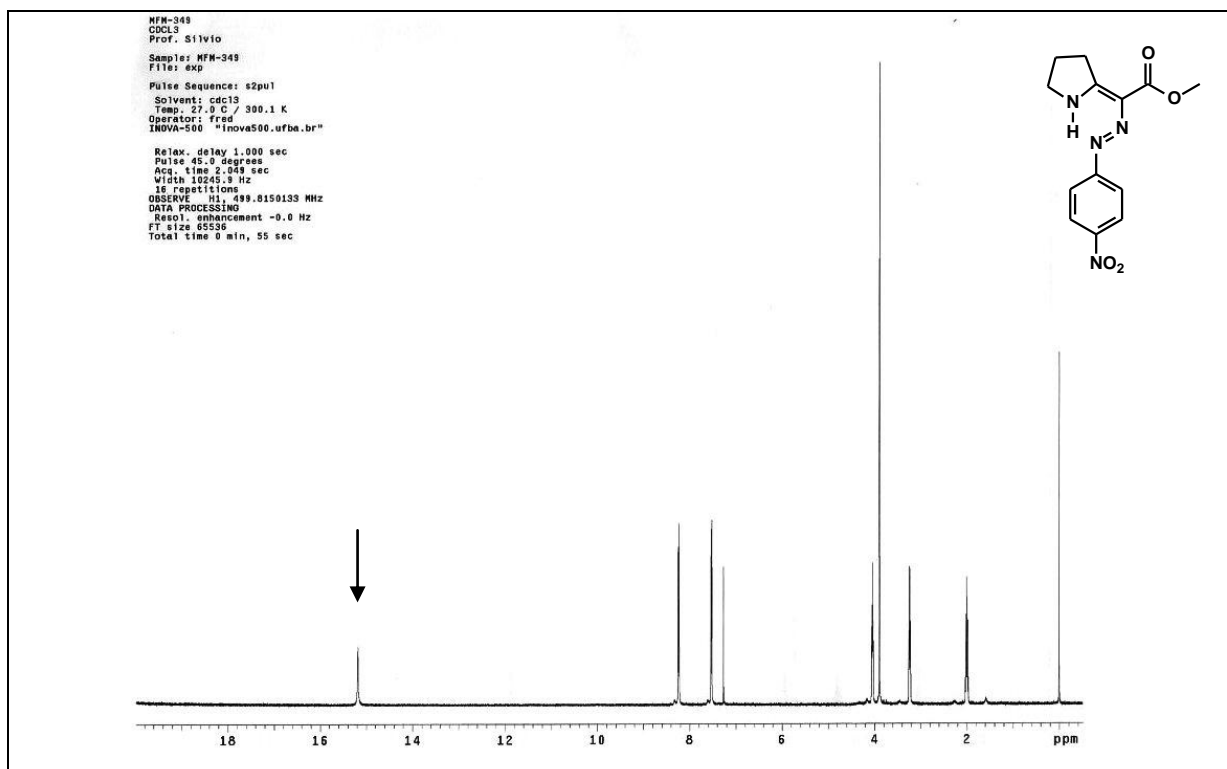
**Figura 11.** Espectro de RMN de NOESY do composto **181**.

O espectro de ressonância magnética nuclear de carbono mostra dois carbonos bastante desprotegidos, um em 169,6ppm e o outro em 165,6ppm. Carbonilas de grupos éster  $\alpha,\beta$ -insaturados têm deslocamentos na faixa de 150-170ppm. No espectro bidimensional de HMBC (Figura 12), podemos ver a interação entre os hidrogênios alifáticos (2,01; 3,24 e 4,05ppm) com o carbono em 169,6ppm, provando que este seja o carbono insaturado ligado ao nitrogênio do anel. É possível ver também a interação dos hidrogênios da metoxila (3,89 ppm) com o carbono em 165,6ppm, sendo possível, portanto, atribuir este sinal à carbonila.

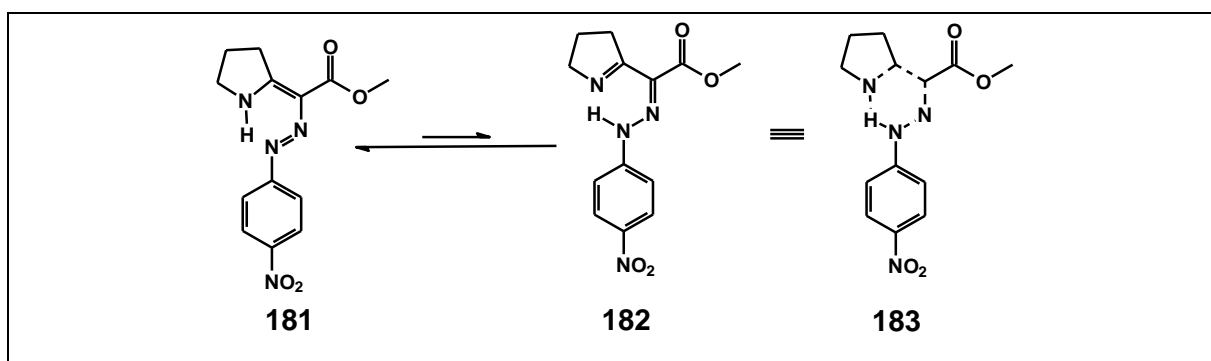


**Figura 12.** Expansão do espectro de RMN de HMBC do composto **181**.

Na Figura 13 é possível ver um hidrogênio em cerca de 15,2 ppm. Este hidrogênio bastante desprotegido deve estar ligado a um heteroátomo e participando de uma ligação de hidrogênio, ora com um nitrogênio do grupo azo, ora com o nitrogênio do anel. Devido às duas formas tautoméricas possíveis, esse hidrogênio ressona entre os dois compostos possíveis, favorecendo, no entanto, a forma azo, como descrito acima (Esquema 60).

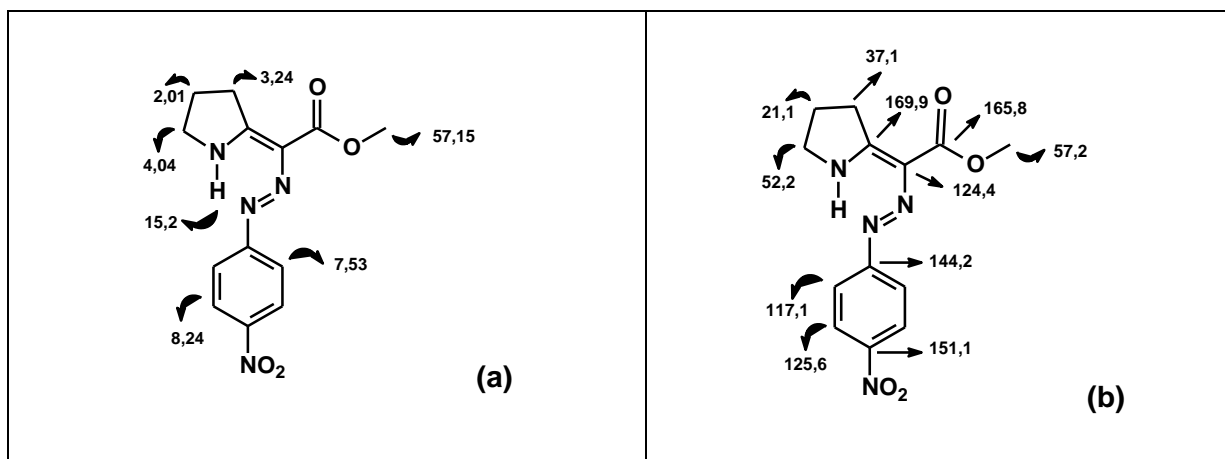


**Figura 13.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 349.



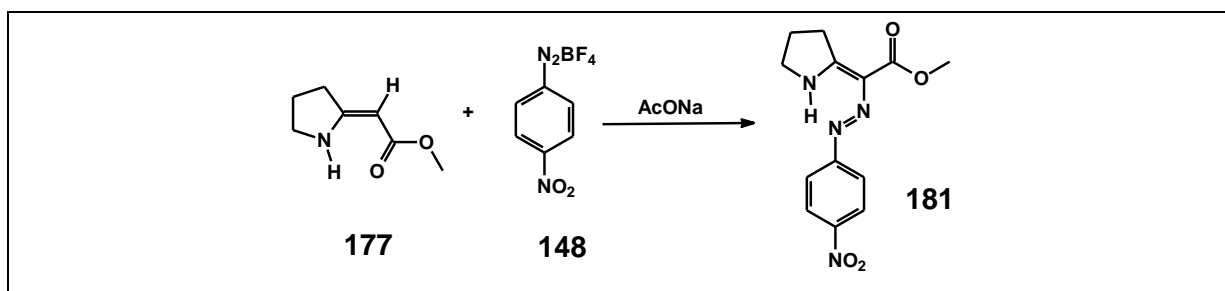
**Esquema 60.** Equilíbrio tautomérico de **181**.

Como descrito acima, a azoenaminona **181** foi caracterizada por RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , e as atribuições dos deslocamentos químicos para este composto estão apresentadas na Figura 14. Os espectros selecionados do composto **181** compostos e de outros análogos estão apresentados no Anexo 1.



**Figura 14.** Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) para os espectros de RMN da azoenaminona **181**: (a) RMN <sup>1</sup>H; (b) RMN <sup>13</sup>C.

Visando estudar o efeito do solvente e da temperatura nestas reações de diazotação, várias reações foram conduzidas com a substância **177** e com o sal de diazônio *p*-nitro substituído (**148**) (Esquema 61). Os resultados obtidos estão dispostos na Tabela 5. É possível perceber que não há alteração quanto ao produto obtido, havendo somente modificações nos rendimentos. O aumento da temperatura tende, de forma geral, a diminuir os rendimentos, independente do solvente utilizado. Para esse tipo de composto, o diclorometano é o solvente que proporciona os melhores rendimentos.

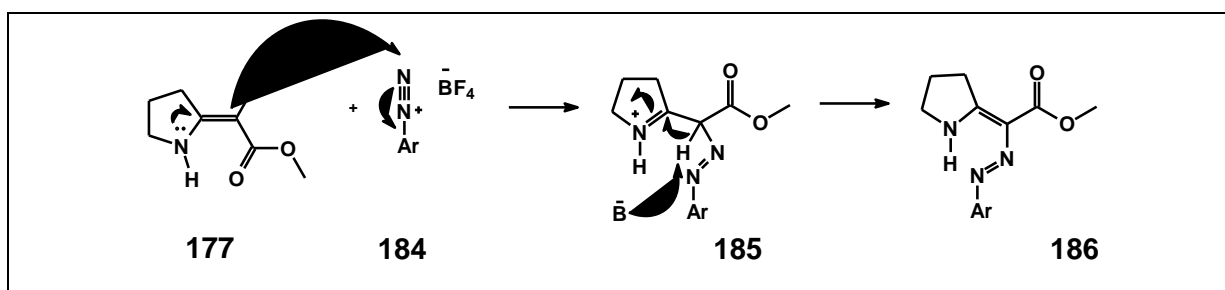


**Esquema 61.** Reação utilizada para o estudo do efeito do solvente e da temperatura.

**Tabela 5.** Estudo do efeito do solvente e da temperatura na reação de diazotação da enaminona **177** com o sal de diazônio **148**, para obter **181**.

SOLVENTE	TEMPERATURA	RENDIMENTO
Diclorometano	0°C	84%
Diclorometano	ta	67%
Diclorometano	Refluxo	19%
Acetato de Etila	0°C	61%
Acetato de Etila	ta	37%
Acetato de Etila	Refluxo	21%
Acetonitrila	0°C	63%
Acetonitrila	ta	33%
Éter Eílico	0°C	79%

O mecanismo proposto (Esquema 62) para esta reação envolve o ataque nucleofílico da dupla ligação da enaminona de partida (**177**) ao nitrogênio proveniente do sal de diazônio (**184**). A seguir, há a perda de um hidrogênio para a base existente no meio (**185**), o que restabelece a dupla ligação da enaminona e dá origem ao azocomposto **186**, com a dupla ligação do tipo Z.

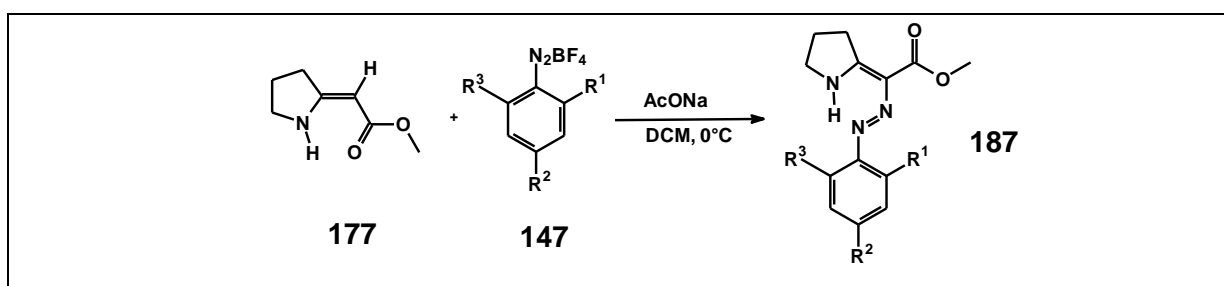


**Esquema 62.** Mecanismo proposto para a formação dos produtos do tipo azo.

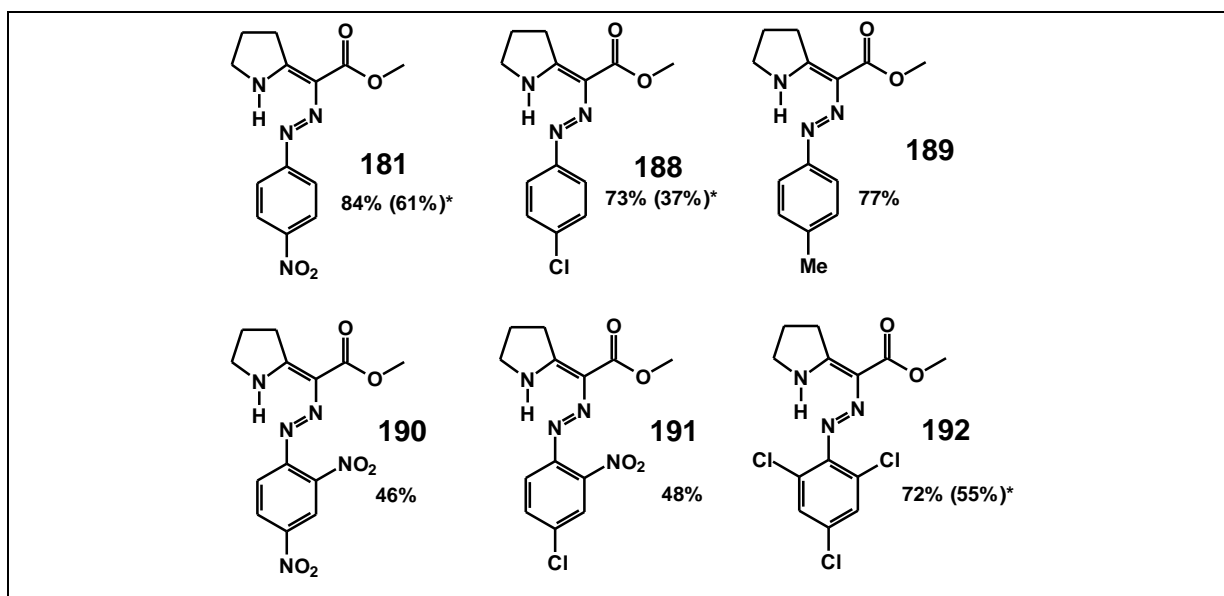
Tendo sido desenvolvida a metodologia para esta reação (Esquema 63), vários análogos do composto **181** foram sintetizados variando os sais de diazônio utilizados, seguindo o procedimento que leva aos melhores rendimentos mesma metodologia, ou seja, utilizando diclorometano como solvente em banho de gelo. Os compostos obtidos estão descritos na Figura 14. Vale ressaltar que, mesmo conhecendo o procedimento que leva aos melhores rendimentos, algumas dessas reações foram também conduzidas tendo acetato de etila como solvente, com o intuito de confirmar a robustez do método. Em relação aos sais de diazônio utilizados, é conveniente perceber que a introdução de um substituinte na posição *orto* destes sais não provoca mudanças no padrão reacional destas substâncias, embora haja uma diminuição do rendimento da reação (**190**, **191** e **192**). Tal fato foi

investigado a fim de verificar se o congestionamento estérico provocado por um grupo em tal posição afetaria o curso da reação, uma vez que existem relatos na literatura de que a introdução de um substituinte na posição *orto* de um sal de diazônio provoca mudanças nos produtos esperados.<sup>34,35</sup>

Além dos diversos produtos obtidos para a reação de diazotação da enaminona **177** é importante dizer que, para o composto **181**, a reação foi conduzida em uma escala de multigramas. O procedimento utilizado foi o mesmo das demais reações, tendo sido utilizados 1,42g da enaminona (10mmol) **177**, 2,36g (10mmol) do sal de diazônio *p*-nitro-substituído **148** e 2,46g (30mmol) de acetato de sódio. A reação foi conduzida em diclorometano, a 0°C e o produto obtido foi purificado por recristalização em diclorometano e hexano, com 72% de rendimento.



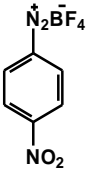
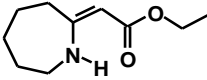
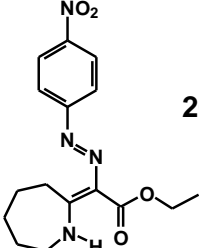
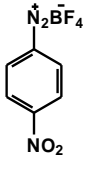
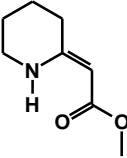
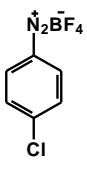
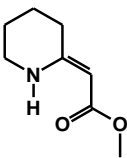
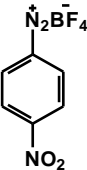
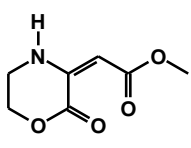
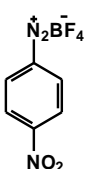
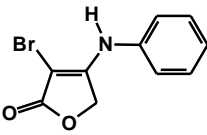
**Esquema 63:** Reação geral entre enaminonas e sais de diazônio.



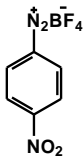
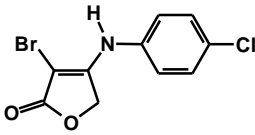
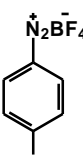
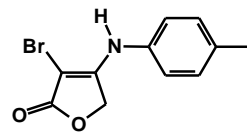
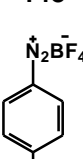
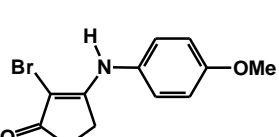
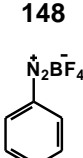
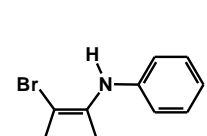
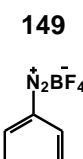
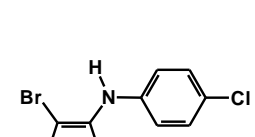
**Figura 14.** Azoenaminonas obtidas a partir da diazotação da enaminona de cinco membros com nitrogênio endocíclico e seus rendimentos. \* Os rendimentos que se encontram entre parênteses foram obtidos tendo acetato de etila como solvente.

Dado o sucesso desta metodologia na síntese de azoenaminonas derivadas da enaminona heterocíclica de cinco membros, compatível com variados sais de diazônio, o procedimento ótimo, que consiste no uso de diclorometano como solvente na temperatura de 0°C, foi utilizado para outras enaminonas (Tabela 6). Nesta etapa do estudo enaminonas heterocíclicas com anéis de seis e sete membros e derivadas da morfolina e de furanonas foram utilizadas. A diazotação da enaminona de sete membros obteve sucesso, porém com as demais houve a formação de misturas complexas (MC), sempre na forma de óleos escuros e bastante viscosos.

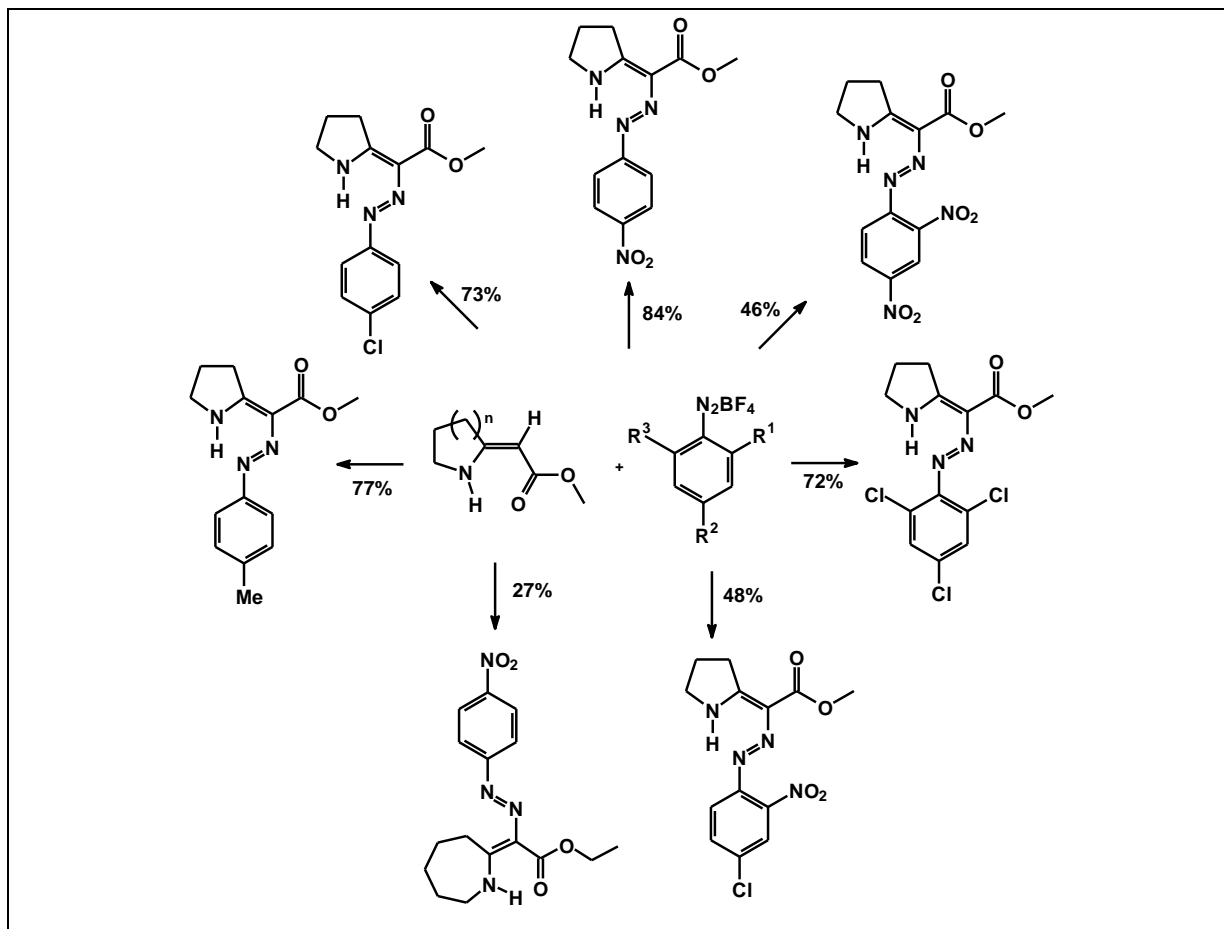
**Tabela 6.** Reações de diazotação conduzidas com as enaminonas heterocíclicas.

Sal de Diazônio	Enaminona	Resultado
 <b>148</b>	 <b>193</b>	 <b>200</b> <b>27%</b>
 <b>148</b>	 <b>194</b>	<b>MC</b>
 <b>149</b>	 <b>194</b>	<b>MC</b>
 <b>148</b>	 <b>195</b>	<b>MC</b>
 <b>148</b>	 <b>196</b>	<b>MC</b>



 <p>148</p>	 <p>197</p>	MC
 <p>148</p>	 <p>198</p>	MC
 <p>148</p>	 <p>199</p>	MC
 <p>149</p>	 <p>196</p>	MC
 <p>149</p>	 <p>197</p>	MC

Os resultados obtidos para as enaminonas heterocíclicas testadas mostram que para compostos contendo um átomo de hidrogênio olefínico na porção enaminona sempre há o acoplamento azo no carbono da dupla ligação (Esquema 64). Esta metodologia é consistente com enaminonas heterocíclicas de cinco e sete membros, devendo, porém, ser aprimorada para a enaminona de seis membros heterocíclica e para as derivadas de furanonas e da morfolina.



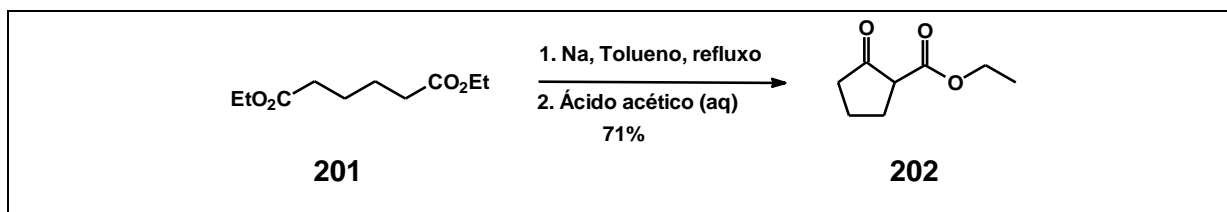
**Esquema 64.** Produtos de diazotação de enaminonas heterocíclicas.

### 3.3.2. Síntese das azoenaminonas derivadas das enaminonas homocíclicas de cinco membros

Visando estender a metodologia aplicada para enaminonas heterocíclicas, enaminonas cíclicas com a dupla ligação substituída com grupos alquila foram utilizadas nas reações de diazotação.

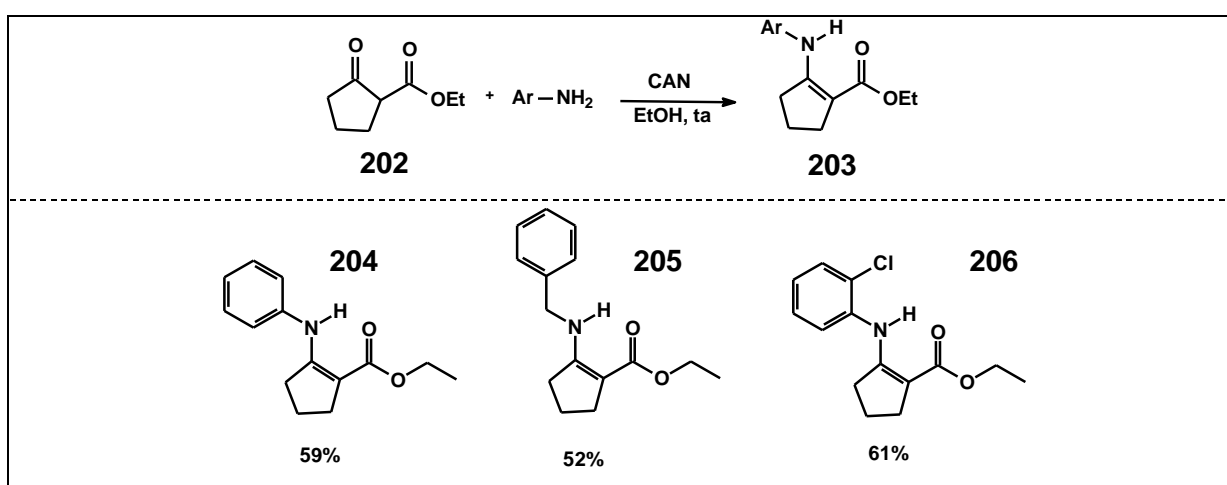
As enaminonas utilizadas nestes procedimentos foram sintetizadas a partir do composto  $\beta$ -dicarbonílico (**202**), obtido a partir da reação de ciclização do adipato de dietila (**201**), através da condensação de Dieckmann (Esquema 65).<sup>44</sup>

<sup>44</sup> a) Organic Synthesis, Vol.2 (Collection), p.116 (1943); b) Organic Synthesis, Vol.17, p.30 (1937).; c) Peçanha, E. P.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M., *Quím. Nova*, **1997**, 20, 435.



**Esquema 65.** Síntese do composto  $\beta$ -dicarbonílico **202** a partir do adipato de dietila (**201**).

O composto  $\beta$ -dicarbonílico **202** foi submetido a reações com aminas aromáticas primárias (Esquema 66) seguindo um procedimento descrito na literatura,<sup>45</sup> fornecendo as enaminonas homocíclicas **204**, **205** e **206**.

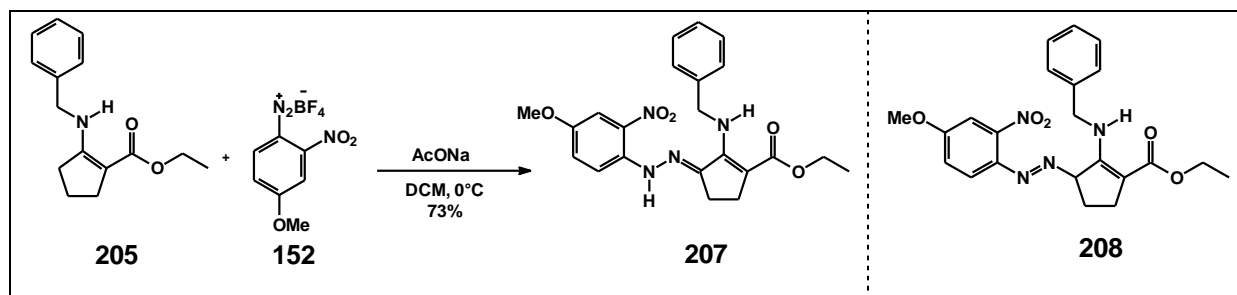


**Esquema 66.** Esquema geral da reação de obtenção de enaminonas homocíclicas e produtos obtidos.

Os compostos acima descritos foram, então, submetidos a reações de diazotação com sais de tetrafluorboratos de arenodiazônio, tendo diclorometano como solvente da reação. Tal metodologia foi aplicada para as enaminonas homocíclicas devido aos bons resultados obtidos com enaminonas heterocíclicas.

O Esquema 67 mostra uma hidzoenaminona (**207**) obtida a partir da reação da enaminona **205** com o sal de diazônio **152**. O composto **207** foi tomado como padrão para a elucidação estrutural, pois para ele foram obtidos espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  uni e bidimensionais. De acordo como os resultados obtidos para as enaminonas heterocíclicas, o tautômero **208** poderia ser esperado como produto desta reação. Os dados espectroscópicos, porém, confirmam que a estrutura obtida é a **207**, dada a ausência do sinal de um dos hidrogênios alifáticos do anel da enaminona de partida (**205**), evidenciando que este carbono é tetrassubstituído, como descrito a seguir.

<sup>45</sup> Sridharan, V.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C., *Synlett*, **2007**, 6, 881.



O espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **207** (Figura 15) mostra dois grupos de hidrogênios metilênicos e a ausência de um carbono metínico na região alifática, o que sugere uma substituição no anel da enaminona compatível com a introdução de uma porção hidrazona na molécula da enaminona reagente. A multiplicidade dos dois grupos de hidrogênios alifáticos presentes no espectro de RMN  $^1\text{H}$  (mostrados com uma seta na Figura 15), na forma de dois tripletos, reforça a ausência deste CH no produto obtido.

O espectro de DEPT do composto **207** (Figura 16) mostra quatro carbonos do tipo  $\text{CH}_2$  (evidenciados com uma seta na Figura 16), sendo um do grupo benzila e outro da etoxila. Os dois carbonos  $\text{CH}_2$  em 24,4 e 24,6ppm provêm do anel de cinco membros da enaminona, que inicialmente possui três carbonos do tipo  $\text{CH}_2$ . Além disso, a ausência de um carbono CH na região alifática confirma a indicação de que o carbono ao qual se ligou o grupo hidrazo seja do tipo  $\text{sp}^3$ .

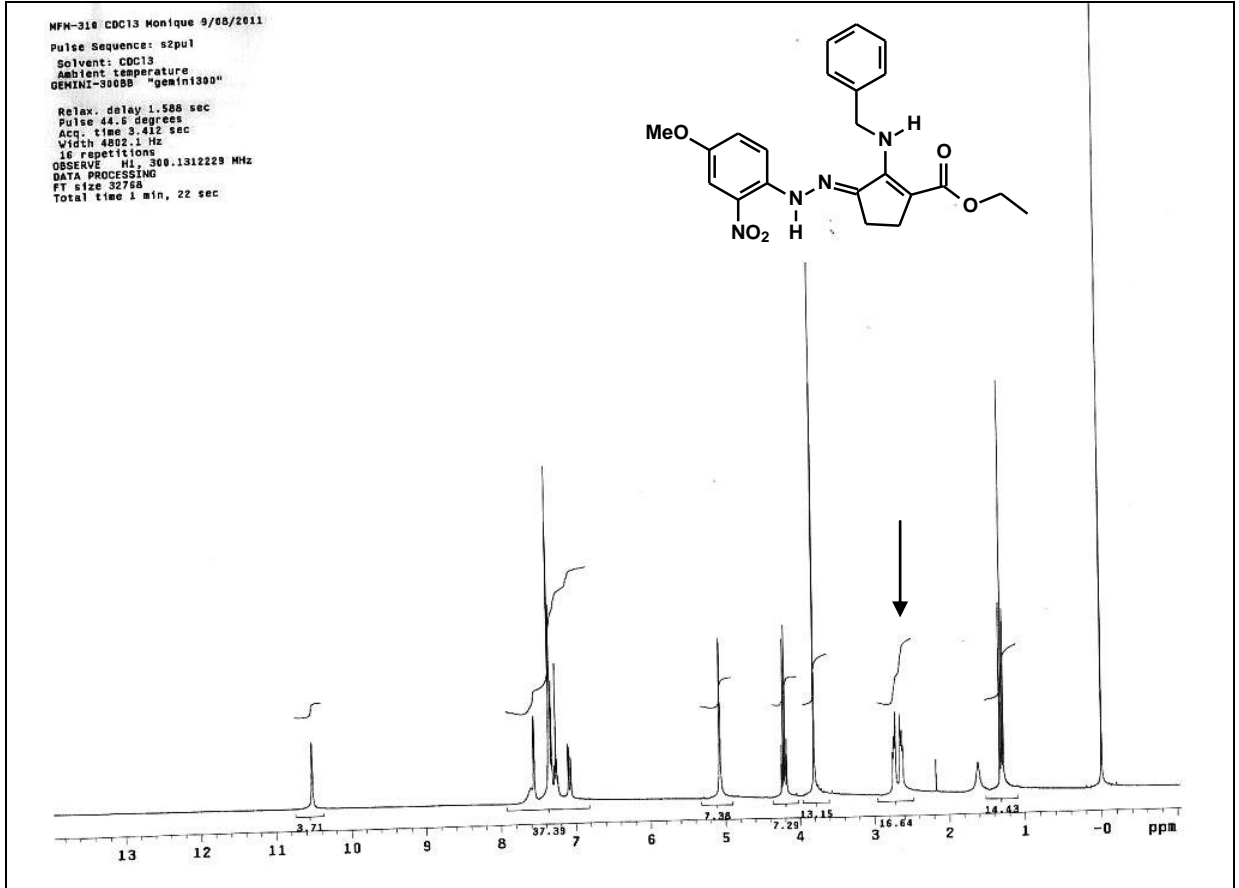


Figura 15. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 207.

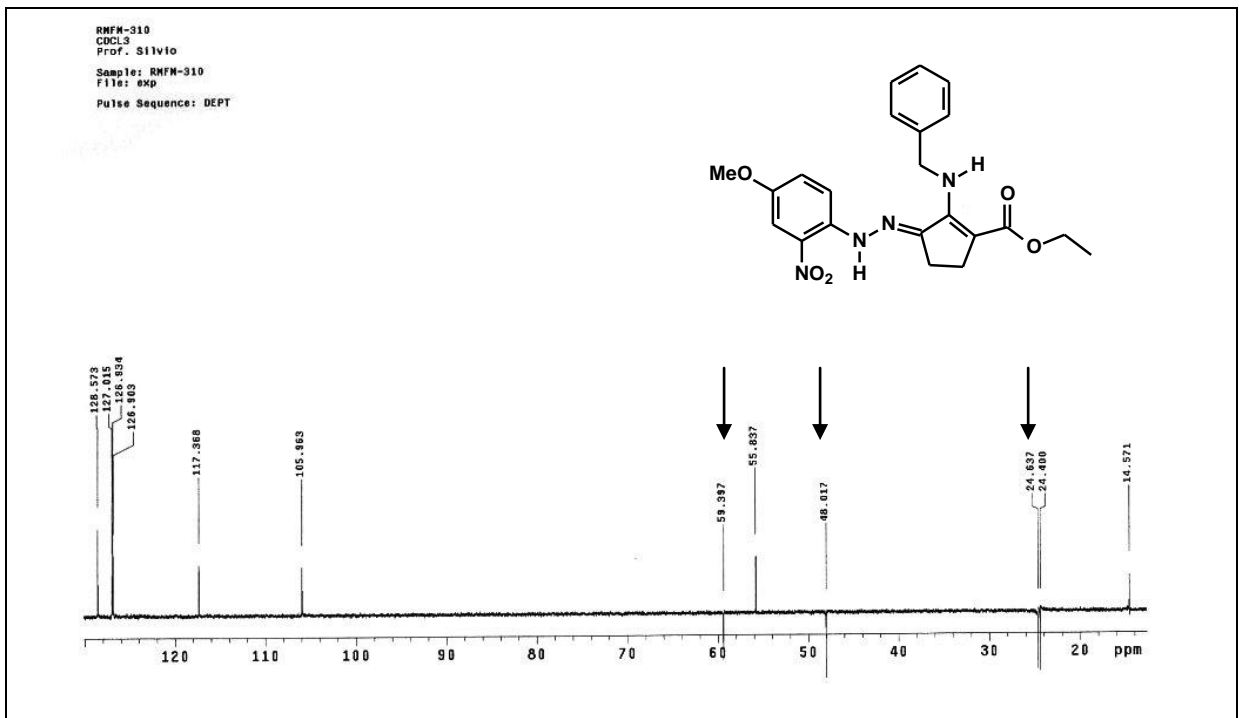


Figura 16. Espectro de DEPT do composto 207.

Os espectros bidimensionais reforçam a proposta estrutural para **207** com uma segurança adequada. No espectro bidimensional de HMBC (Figura 17) há a interação do hidrogênio em 4,21ppm, referente ao carbono metilênico da etoxila com o carbono em 168,1ppm, podendo se atribuir este sinal ao carbono carbonílico. O hidrogênio em 2,73ppm interage fortemente com o carbono em 106,3ppm, mostrando que este deve ser o carbono ligado à carbonila. O hidrogênio em 2,64ppm se correlaciona com o carbono em 153,5ppm, mostrando que este deve ser o carbono ligado ao grupo hidrazo. Já o hidrogênio em 5,07ppm, que pertencem ao carbono CH<sub>2</sub> do grupo benzílico, interage com os carbonos em 126,9, 140,4 e 155,1ppm, porém é o único que interage com o carbono em 155,1ppm, devendo este, portanto, ser o carbono ligado ao grupo benzílico (Figura 18).

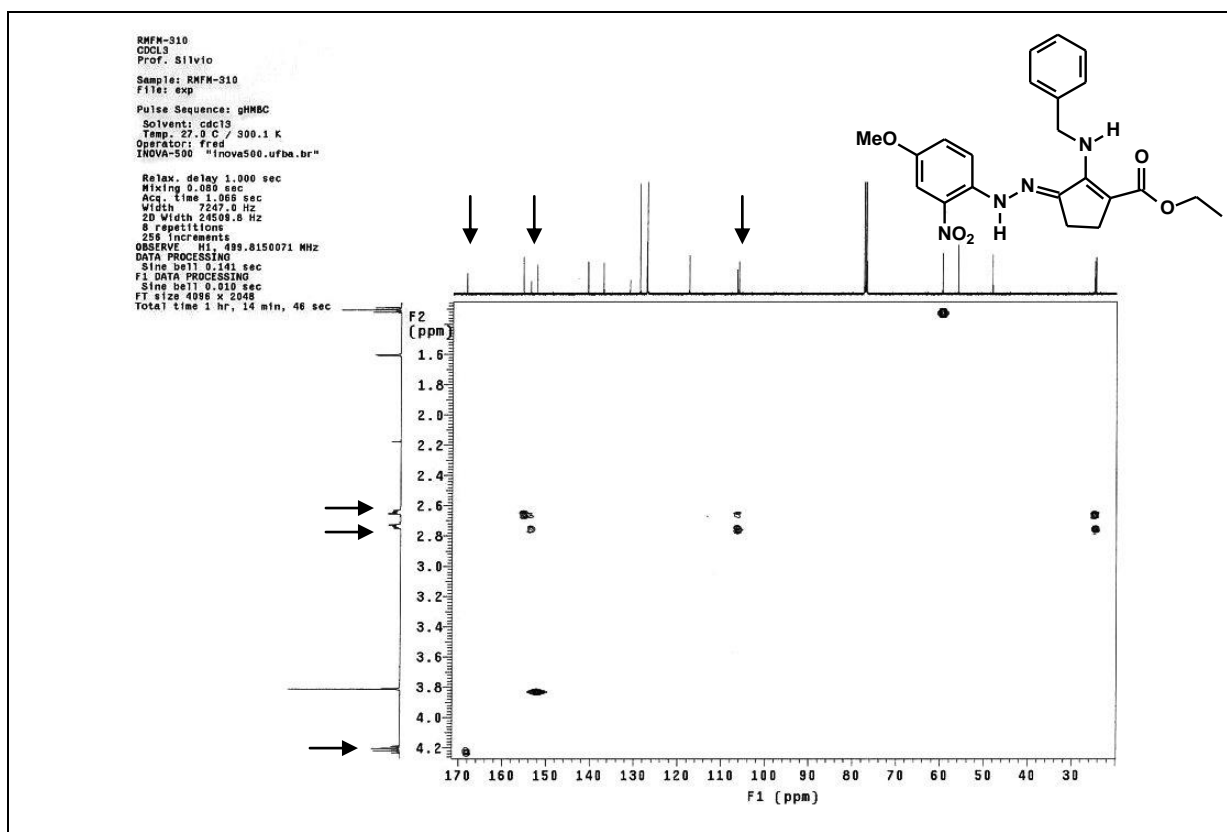


Figura 17. Espectro de HMBC do composto **207**.

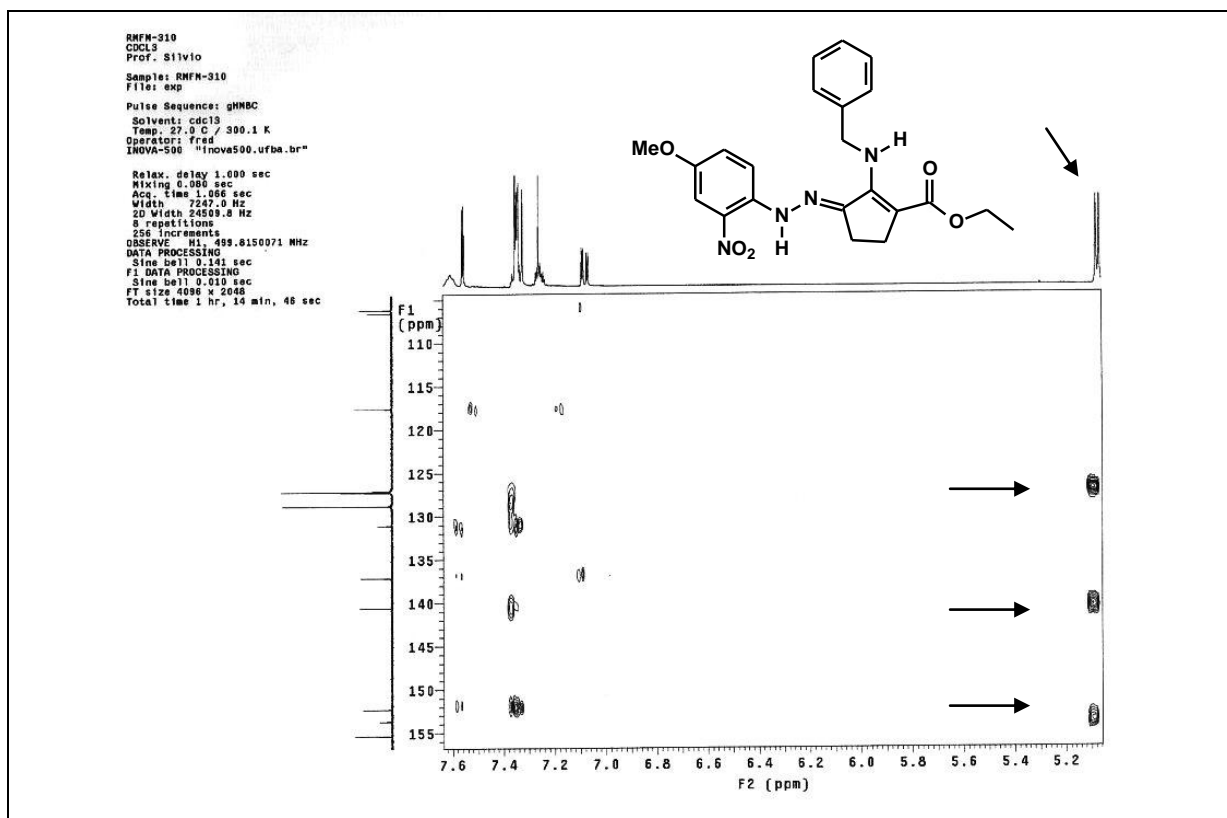


Figura 18. Expansão do espectro de HMBC do composto **207**.

As atribuições dos deslocamentos químicos de hidrogênio e carbono estão descritos na Figura 19.

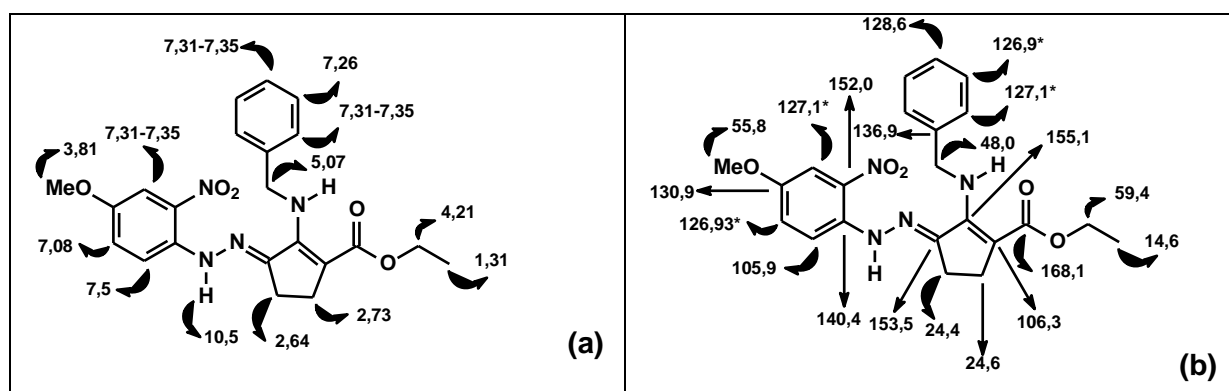
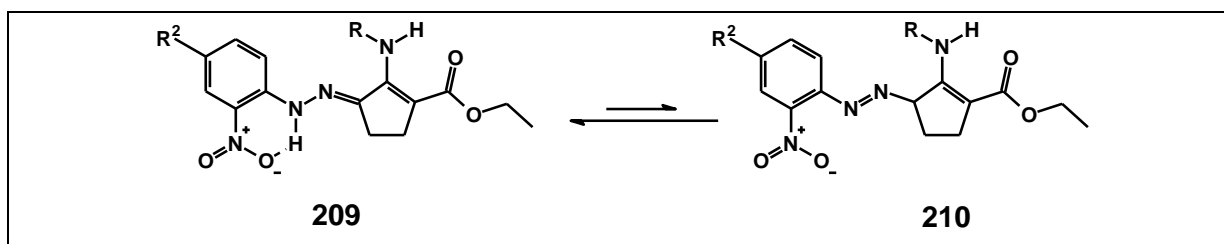


Figura 19. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) para os espectros de RMN da substância **207**: (a) RMN  $^1\text{H}$ ; (b) RMN  $^{13}\text{C}$ .

Como mostrado no Esquema 67, dois tautômeros podem ser esperados para a hidrazenaminona **207**. O fato de o tautômero na forma hidrazona ser predominante para este composto pode ser explicado pela maior ressonância que tal estrutura (**209**) apresenta quando comparada com o tautômero azo **210** e também pela ligação de hidrogênio que se

forma entre o nitrogênio do grupo hidrazona e o oxigênio do grupo nitro (**209**), quando este está presente na posição *orto* (Esquema 68).

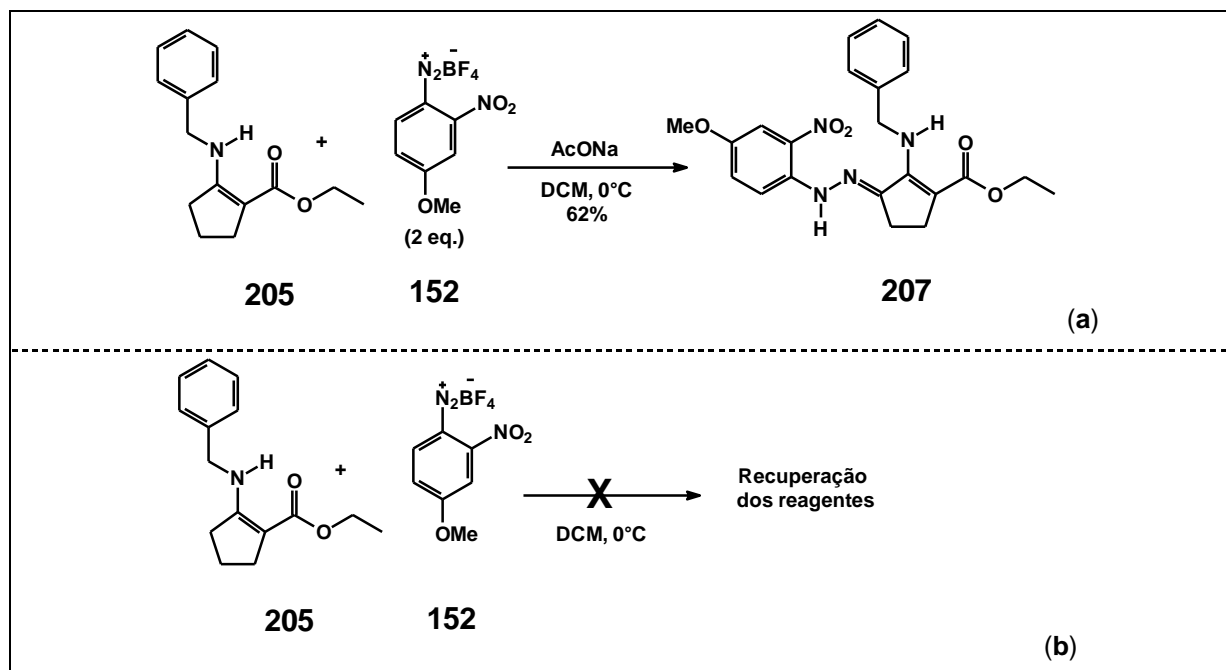


**Esquema 68.** Representação da ligação de hidrogênio entre o grupo hidrazona e o grupo nitro na posição *orto* no composto **209** e a sua ausência em **210**.

Segundo Simunek, as enamionas cíclicas de seis membros derivadas da dimedona (**84**) reagem com sais de diazônio formando produtos com dois grupos azo em sua estrutura (Esquema 27, página 19), enquanto que as de cinco membros **89**, nas mesmas condições reacionais (Esquema 31, página 22), formam produtos com somente um grupo azo acoplado em sua estrutura. A fim de verificar se tal fato se aplica às enamionas de cinco membros utilizadas em nosso estudo, a enamionona **205** reagiu com dois equivalentes do sal de diazônio **152** (Esquema 69 - **a**). Análises estruturais do produto obtido mostram que somente um grupo hidrazona foi introduzido no produto de diazotação, corroborando os dados de Simunek, nos quais tal comportamento se dá com enamionas de cinco membros. Visando ampliar a metodologia aplicada, a enamionona **205** reagiu com o sal de diazônio **152** na ausência do acetato de sódio. Em tal condição a reação não ocorreu havendo a recuperação dos reagentes utilizados (Esquema 69 - **b**).

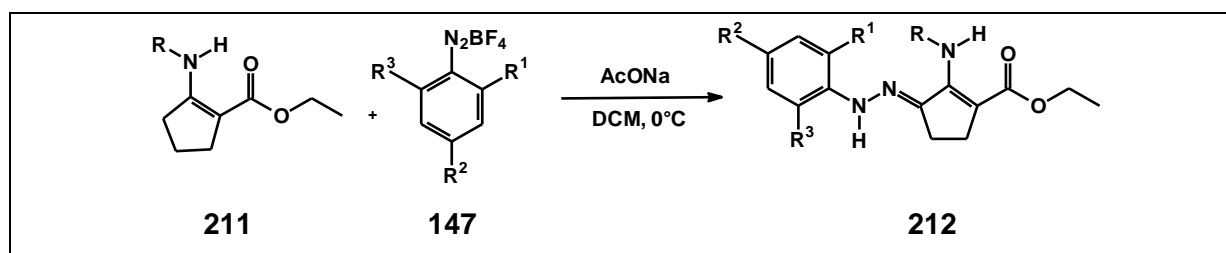
Como complementação do estudo de reatividade da obtenção de hidrazenaminonas a partir da reação de diazotação da enamionona **205** com o sal de diazônio **152** foi conduzida numa escala de multigramas para avaliar a sua robustez frente a tal procedimento. Neste caso foram utilizados 2,45g (10mmol) da enamionona, 2,64g (10mmol) do sal de diazônio e 2,46g (30mmol) de acetato de sódio. A reação foi feita tendo diclorometano como solvente e a 0°C. O produto **207** foi obtido com 58% de rendimento após uma recristalização em acetona à quente. Para as reações em pequena escala, a recristalização de **207** é feita em acetato de etila e hexano.





**Esquema 69.** Estudo da reatividade de **205** frente a 2 equivalentes de **152** (a) e na ausência de acetato de sódio (b).

Tendo estabelecido a metodologia para esta reação, uma série de hidzoenaminonas foram obtidas nas mesmas condições reacionais de **207** (Esquema 70), com rendimentos variando de bons a moderados (Figura 20). Esta metodologia pode ser vista como uma forma simples e eficaz de acessar compostos do tipo hidrazonas a partir de enaminonas. Hidrazonas são compostos valiosos na síntese de heterociclos,<sup>46</sup> núcleos diazepínicos,<sup>47</sup> dienos,<sup>48</sup> dentre outras substâncias. Hidrazonas também podem sofrer rearranjos sigmatrópicos que levam à formação de ligações do tipo carbono-carbono e carbono-cloro.<sup>49</sup>



**Esquema 70.** Esquema geral para hidzoenaminonas.

<sup>46</sup> Dos Santos, A.; El Kaim, L.; Grimaud, L.; Ronsseray, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3117.

<sup>47</sup> Hirao, S.; Kobiro, K.; Sawayama, J.; Saigo, K.; Nishiwaki, N. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 82.

<sup>48</sup> Mundal, D. A.; Lutz, K. E.; Thomson, R. J. *Org. Lett.* **2009**, 11, 465.

<sup>49</sup> Mundal, D. A.; Lee, J. J.; Thomson, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1148.

Vale ressaltar que, como mostrado na Figura 20, os substituintes no anel aromático proveniente dos sais de diazônio exercem alguma influência nos rendimentos reacionais, embora não modifiquem o padrão estrutural. Sais de diazônio *orto*-substituídos com o grupo nitro levam a rendimentos maiores (**207** e **218**). O composto **219**, derivado de um sal de diazônio tri-substituído foi obtido com um rendimento um pouco menor que os derivados de sais di-substituídos, provavelmente devido ao efeito estérico de dois átomos de cloro nas posições *orto*. Os compostos **213** e **214**, ambos substituídos com grupos nitro na posição *para*, mas provenientes de enaminonas diferentes apresentaram rendimentos iguais, mostrando que, nestes dois casos, não há influência da enaminona no rendimento reacional. A presença de um grupo doador de elétrons no composto **217** também não modifica o padrão reacional, havendo apenas uma ligeira diminuição no rendimento, frente aos demais compostos.

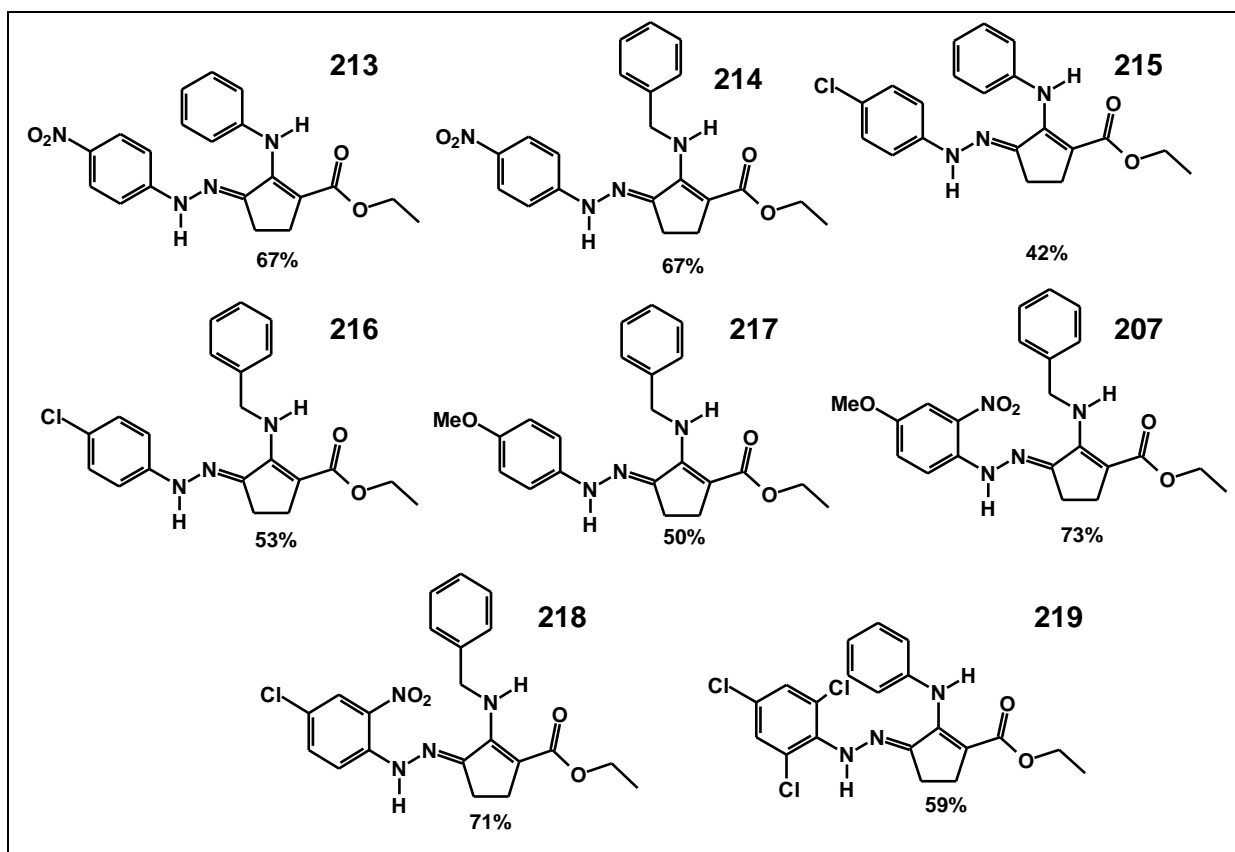
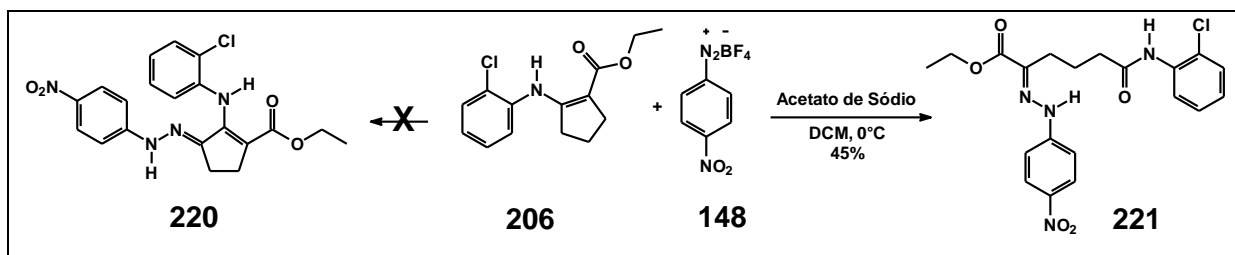


Figura 20. Hidrazoenaminonas obtidas.

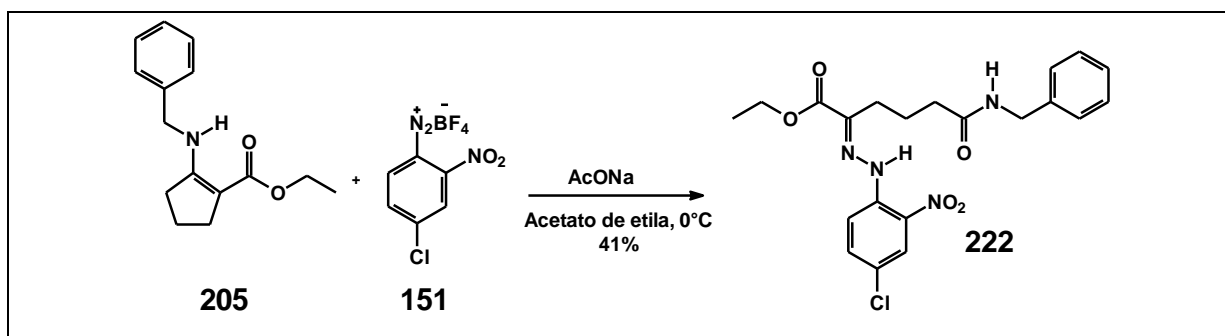
Para nossa surpresa, quando a enaminona derivada da 2-cloroanilina (**206**) foi submetida a uma reação com o sal de diazônio derivado da 4-nitroanilina **148**, um novo padrão reacional levou ao produto **221**, em 45% de rendimento (Esquema 71).



**Esquema 71.** Produto formado a partir da enaminona **206** com o sal de diazônio **148**.

A elucidação da estrutura do composto **221** não foi trivial, mas foi possível através da síntese de compostos análogos, como descrito a seguir. Sendo assim, novas reações foram feitas visando obter mais produtos com esta estrutura geral. Porém, em diclorometano, esta foi a única reação que gerou tal tipo de produto.

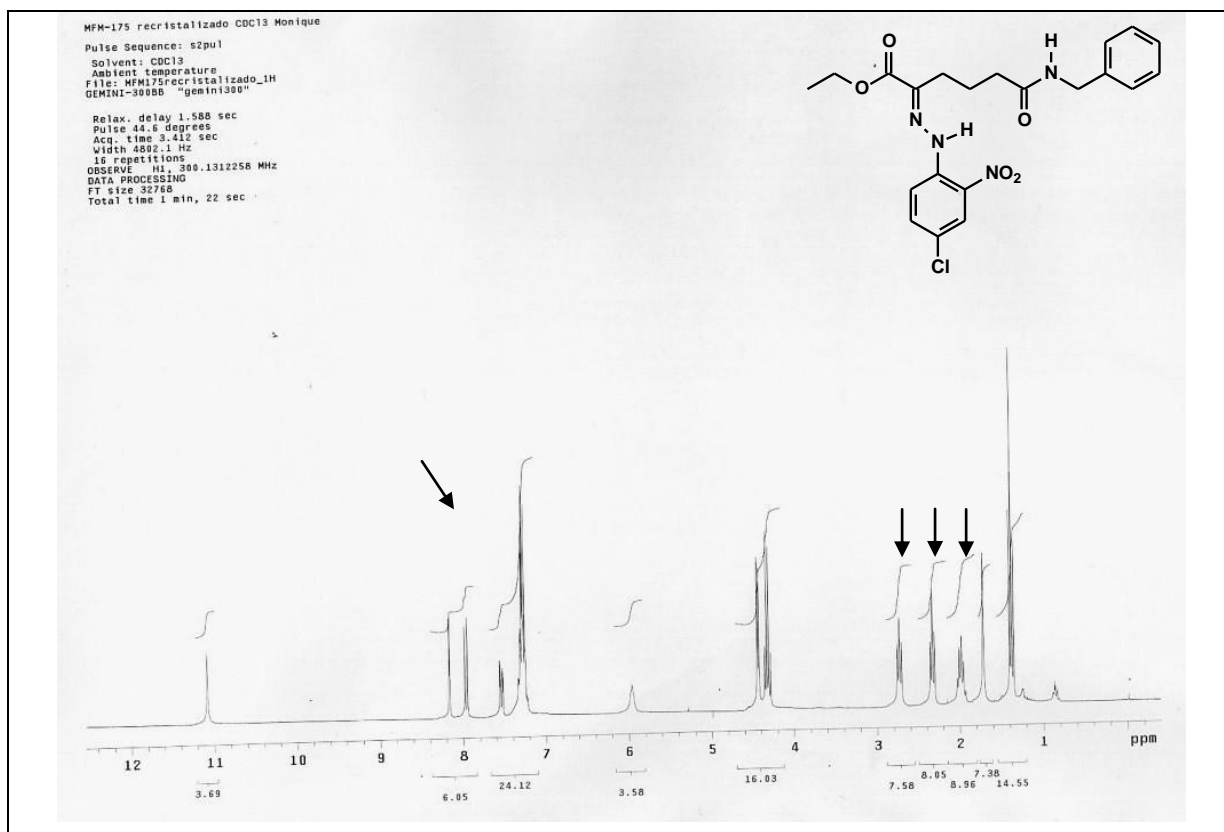
Com o intuito de expandir esta metodologia e investigar como obter produtos análogos a **221**, outros solventes foram utilizados na reação de diazotação. Quando a reação apresentada no Esquema 71 foi conduzida em acetato de etila, o mesmo produto **221** foi obtido, em 49% de rendimento. A mudança no padrão reacional provoca a abertura do anel proveniente da enaminona. A reação apresentada no Esquema 72 mostra que, no produto obtido (**222**), houve a incorporação do grupo de átomos proveniente dos cátions de arenodiazônio, na forma de uma hidrazona. Uma das extremidades contém um grupo amida e a outra um grupo do tipo éster. O composto **222** foi tomado como padrão para as análises estruturais de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e, para ele, espectros uni e bidimensionais foram obtidos.



**Esquema 72.** Obtenção do composto **222**.

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 21) mostra três picos de hidrogênios alifáticos: um quinteto em 1,98ppm e dois tripletos em 2,33 e 2,73ppm, respectivamente. Esses picos representam a porção alifática da molécula obtida, caracterizada pela presença de três grupos metileno consecutivos, provenientes da enaminona de partida. A presença do grupo etoxila também pode ser vista nos picos em 1,37ppm (tripletto) e em 4,31ppm (quarteto). A

região aromática também mostra os dois anéis aromáticos da molécula. O grupo CH<sub>2</sub> benzílico se encontra em 4,43ppm, na forma de um dubleto.



**Figura 21.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **222**.

No espectro de RMN de NOESY (Figura 22) é possível observar a correlação do hidrogênio ligado ao grupo hidrazona com os hidrogênios alifáticos, evidenciando a proximidade espacial entre esses grupos. Já no mapa de contornos do espectro de HMBC (Figura 23) é possível observar a correlação dos hidrogênios oximetilênicos em 4,34ppm com o carbono em 164,4ppm, permitindo atribuir este sinal ao carbono da carbonila do grupo éster. Já os hidrogênios em 4,45ppm, do CH<sub>2</sub> do grupo benzílico se correlacionam com um carbono em 171,3ppm, pertencente, portanto ao carbono acila do grupo amida.

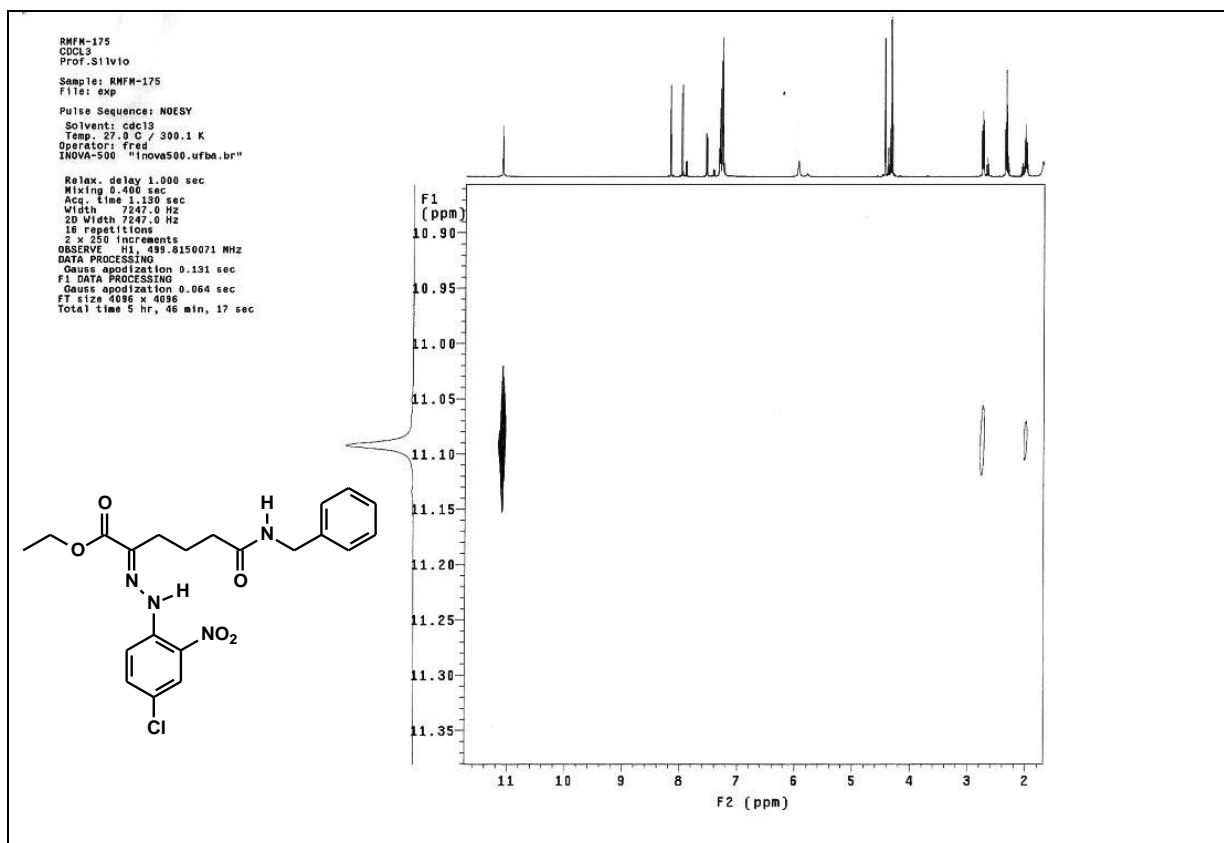


Figura 22. Expansão no espectro de RMN de NOESY do composto 222.

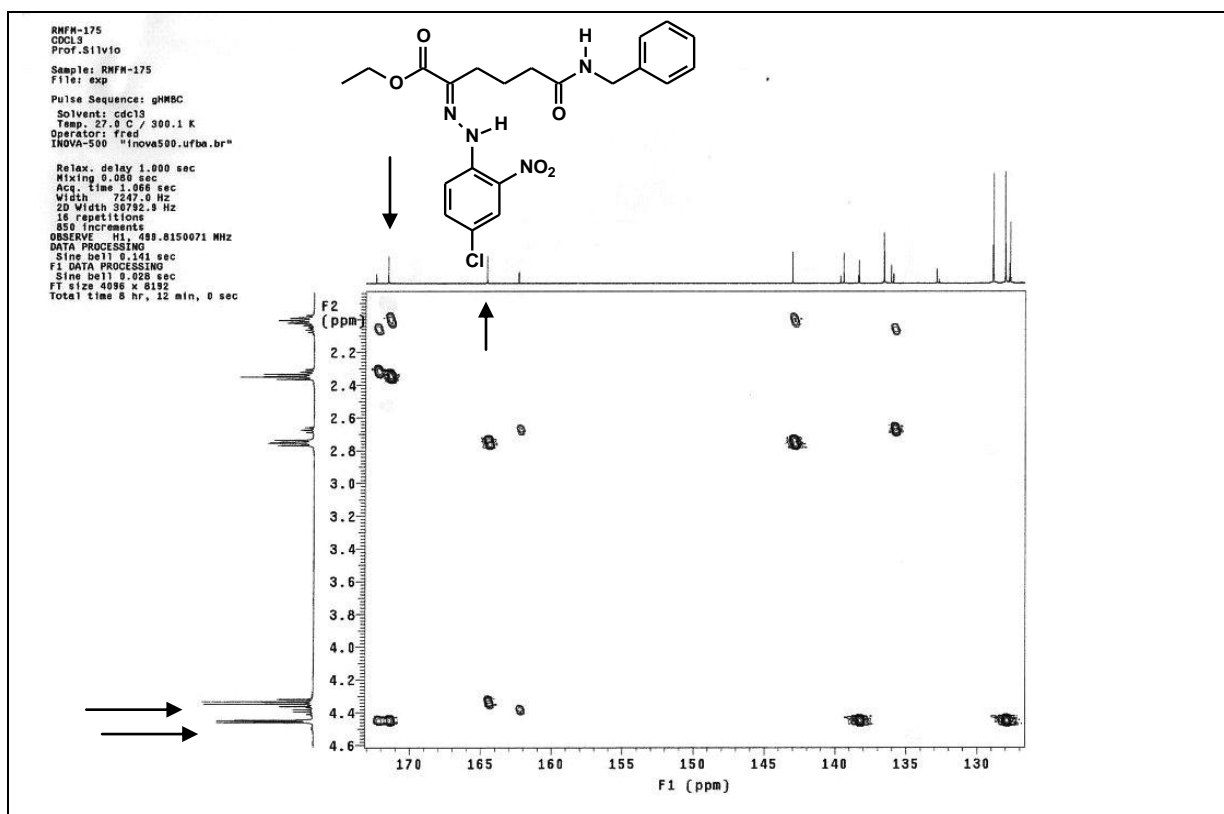
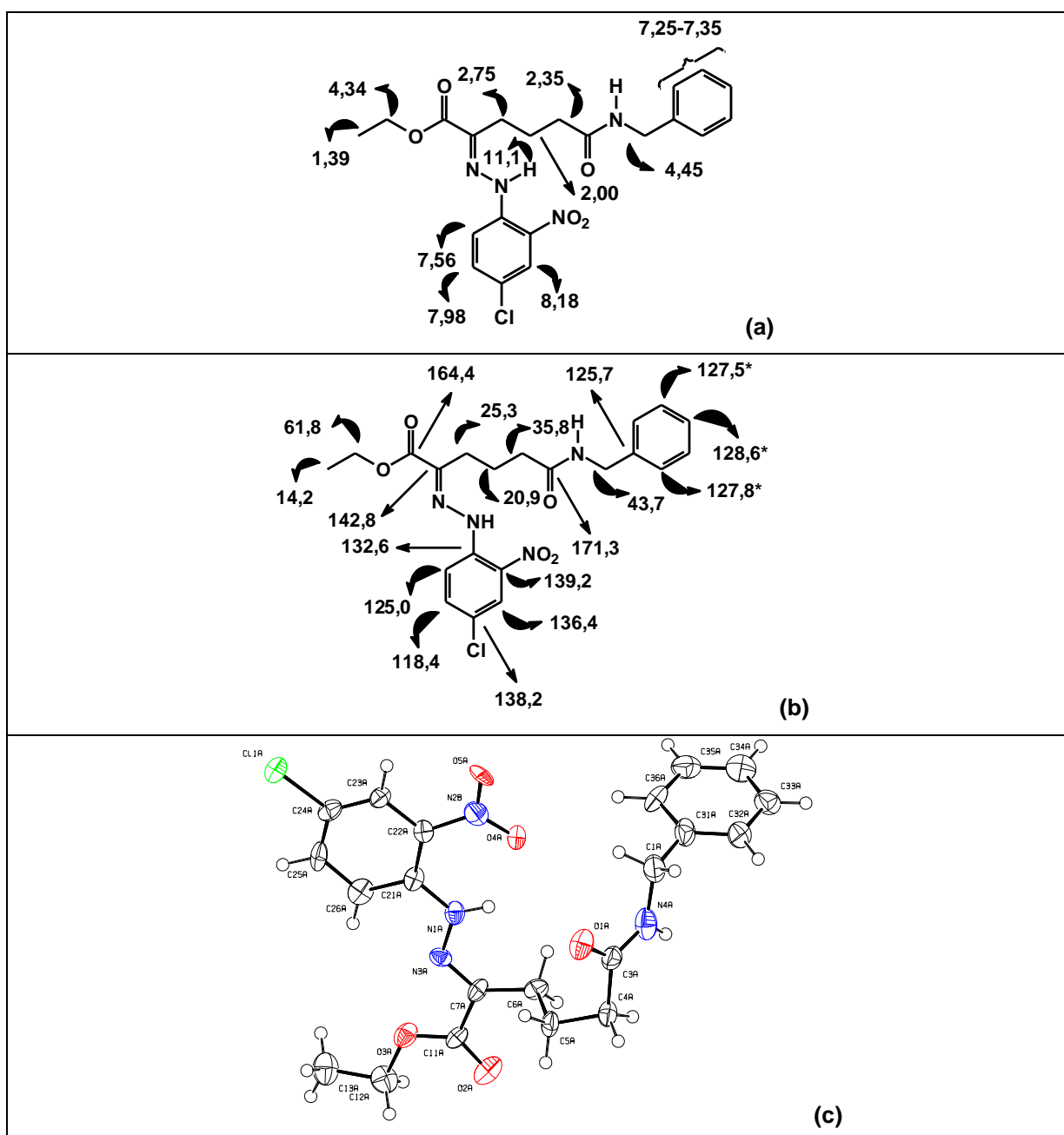


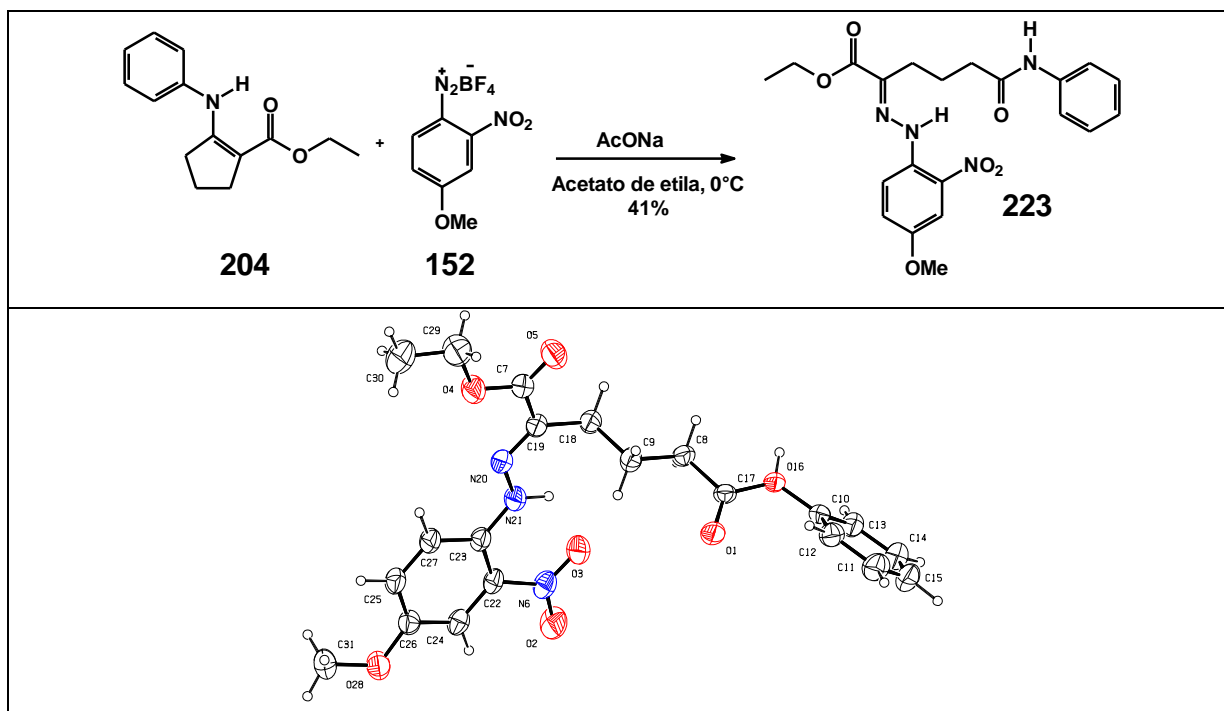
Figura 23. Expansão no espectro de RMN de HMBC do composto 222.

O composto **222** teve sua estrutura elucidada de forma inequívoca a partir de dados de raios X obtidos a partir de seus cristais. A Figura 24 mostra as atribuições dos deslocamentos químicos de hidrogênio e carbono para o composto **222** e a Figura ORTEP obtida para este composto. Como pode ser visto na figura ORTEP obtida, o composto **222** se encontra na conformação *E*, que é a mais estável. Tal fato se dá em função da interação do par de elétrons não-ligante do átomo de nitrogênio do grupo hidrazona com o orbital  $\pi$  antiligante da carbonila do grupo éster.



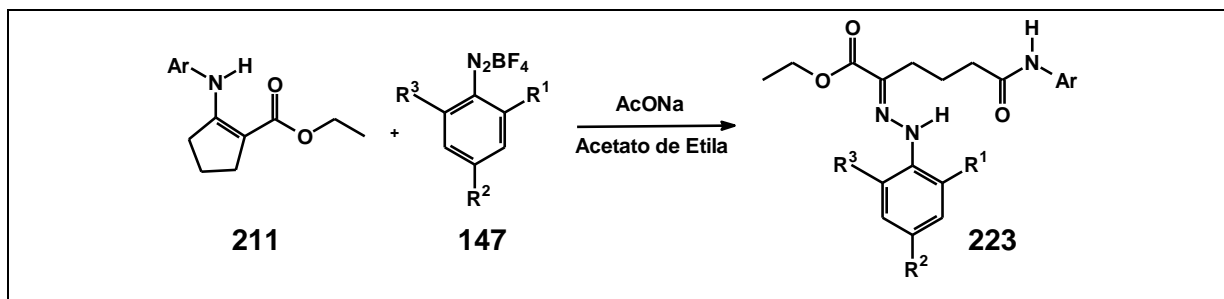
**Figura 24.** Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto **222**: **(a)** RMN  $^1\text{H}$ ; **(b)** RMN  $^{13}\text{C}$ ; **(c)** Imagem ORTEP do composto **222**. \* Significa que os valores dos deslocamentos químicos podem estar trocados.

A reação de diazotação em acetato de etila foi conduzida também para a enaminona derivada da anilina (**204**) e o sal de diazônio 2-nitro-4-metóxi substituído (**152**), levando a um produto análogo a **222**. O produto **223** obtido teve sua estrutura elucidada por difração de raios X (Figura 25).

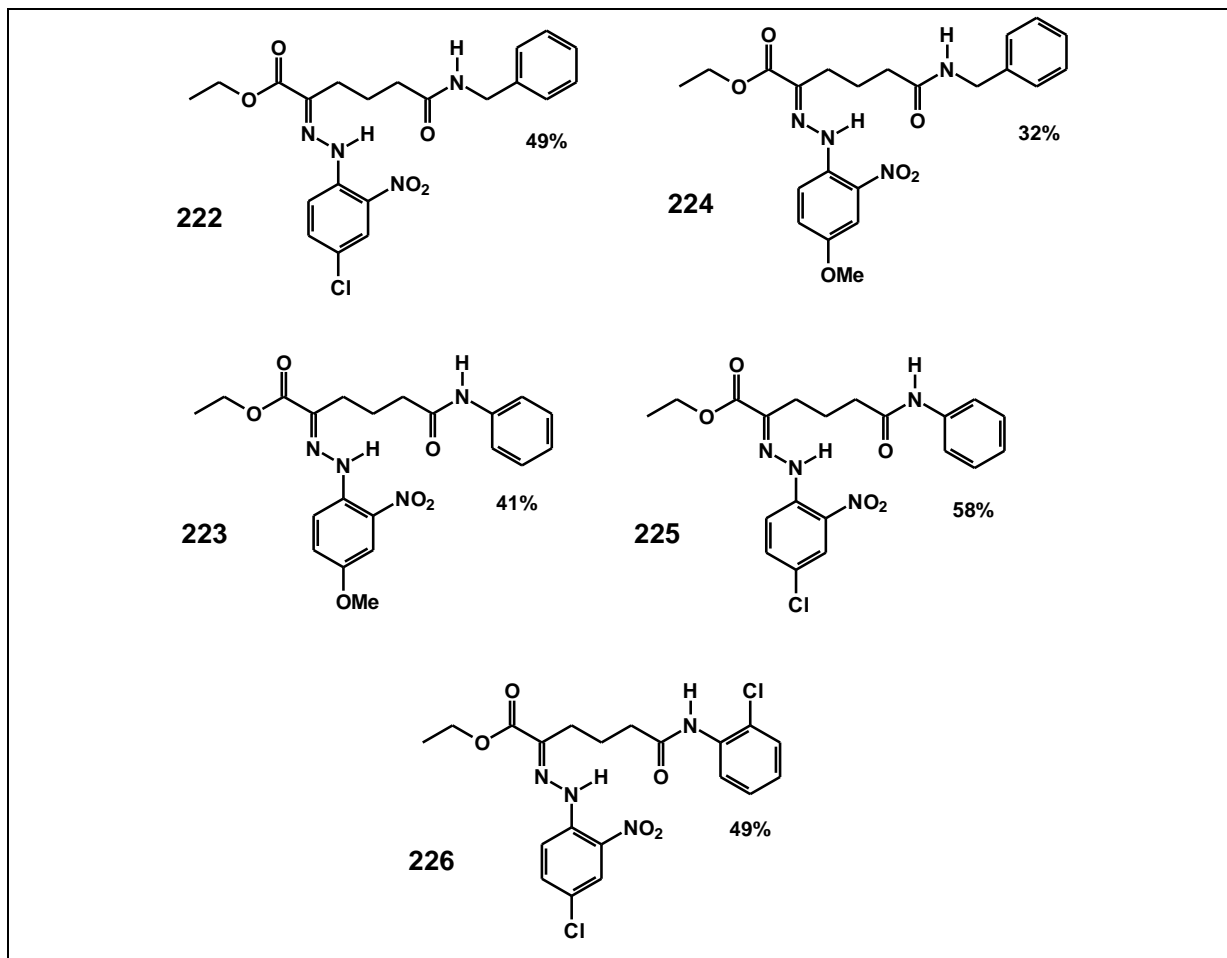


**Figura 25.** Reação para a obtenção de **223** e sua Figura ORTEP.

Após as diversas reações conduzidas para investigar a melhor condição metodológica, vários análogos do composto **222** forma obtidos (Esquema 73), tendo como solvente acetato de etila, a 0°C (Figura 26). A reação entre a enaminona **205** e o sal de diazônio **152** foi realizada também em uma escala multigramas. Para esta reação foram utilizados 2,45g (10mmol) da enaminona **205**, 2,64g (10mmol) do sal de diazônio **152** e 2,46g (30mmol) de acetato de sódio, levando ao produto **224**, com 30% de rendimento. A purificação do produto foi feita em acetona à quente.



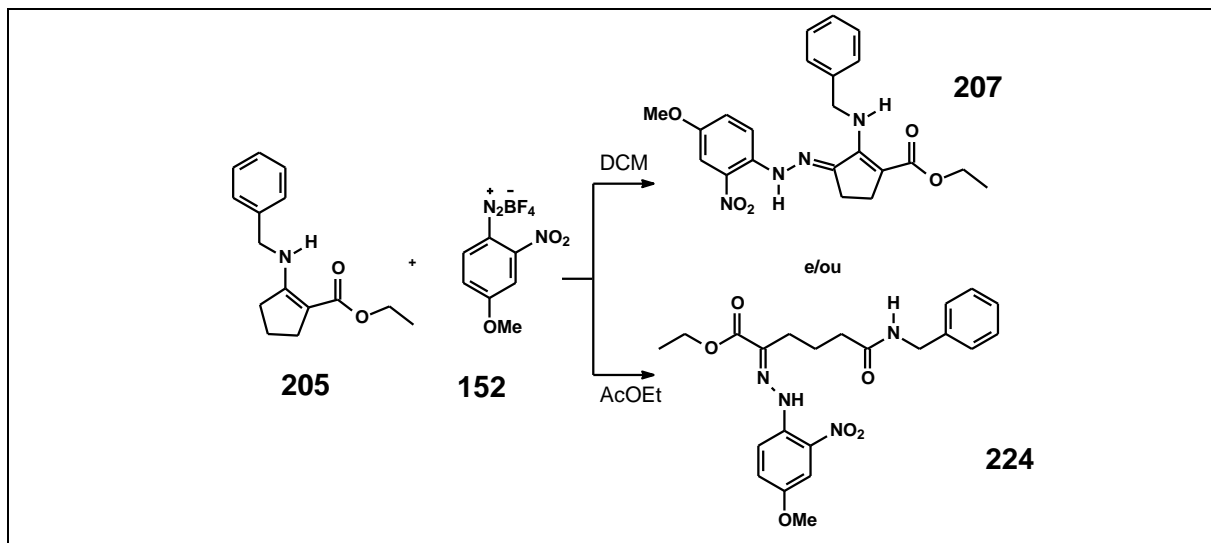
**Esquema 73.** Reação geral de enaminonas com sais de diazônio tendo acetato de etila como solvente.



**Figura 26.** Produtos de cadeia aberta obtidos a partir da reação com acetato de etila.

De acordo com os dados obtidos é possível verificar que a mudança do solvente, de diclorometano para acetato de etila, altera de forma significativa o curso da reação. O esquema abaixo exemplifica os dois tipos de produtos que podem ser obtidos a partir dos mesmos reagentes utilizados (Esquema 74). O produto **207** é obtido tendo diclorometano como solvente, enquanto que o produto **224** é obtido a partir de acetato de etila.





**Esquema 74.** Produtos que podem ser obtidos a partir de enaminonas homocíclicas.

Para compreender a melhor condição reacional, foi realizado um estudo da influência do solvente e da temperatura na formação de um ou outro produto. A tabela mostrando a relação entre as condições de temperatura e os solventes utilizados, bem como os rendimentos obtidos está mostrada abaixo. Todos os produtos obtidos foram caracterizados por ponto de fusão e infravermelho, sendo comparados entre si.

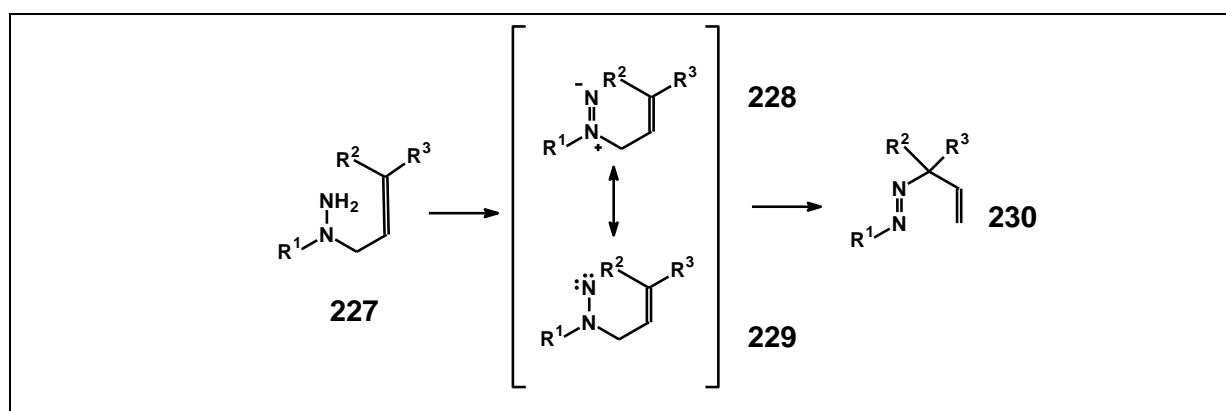
Para se realizar este estudo o quesito polaridade do solvente (Tabela 7), medido pela constante dielétrica ( $\epsilon_r$ ) foi levado em consideração. Sendo o diclorometano um solvente mais polar que o acetato de etila, a dedução inicial foi de que a menor polaridade favoreceria a formação do produto de cadeia aberta. O uso dos éteres etílico e diisopropílico e de dioxano, sabidamente menos polares que o diclorometano, confirmou tal tendência, que só divergiu com o uso de acetonitrila. A acetonitrila é um solvente de alta polaridade, mas a sua utilização levou à formação do produto de cadeia aberta, evidenciando que a polaridade do solvente não é a responsável pela seleção de um ou outro produto. O efeito do aumento da temperatura tende a diminuir o rendimento das reações, mas não modifica o tipo de produto obtido.

Ainda com o intuito de entender como a preferência de um produto se dá em relação ao outro, o quesito parâmetro de polaridade do solvente de Dimroth ( $E_T^N$ ), baseado na energia de transição para absorções solvatocrômicas em comprimentos de onda mais longos de um corante, foi analisado. Um valor de  $E_T$  alto significa uma polaridade alta, o que estabiliza a separação de cargas em um composto. Com exceção da acetonitrila, os demais valores de  $E_T$  estão em acordo para explicar a preferência da formação do produto do tipo hidrazenaminona quando o solvente utilizado é o diclorometano (mais polar que o acetato de etila). A separação de cargas é um fato importante para a formação do intermediário **232** (Figura 28) em um dos mecanismos propostos, pois permite a ocorrência do rearranjo

sigmatrópico [2,3], que leva à hidrazenaminona (Rota a – Esquema 75). A presença de nitrenos na formação de compostos do tipo hidrazona está descrita na literatura e se deve a um rearranjo sigmatrópico, como o mostrado na Figura 27.<sup>51</sup>

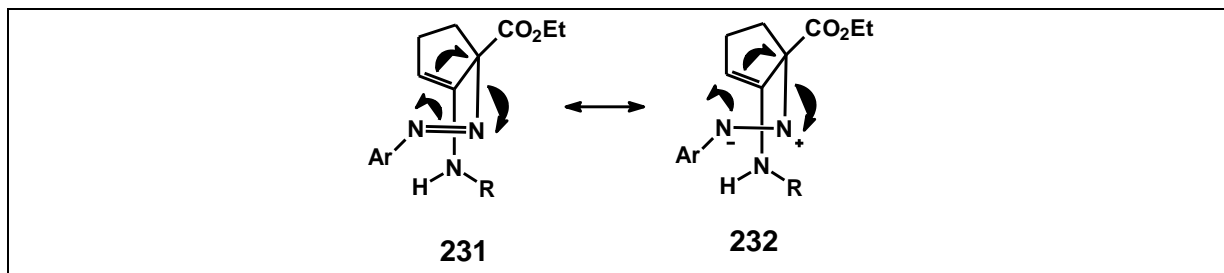
**Tabela 7.** Estudo do efeito do solvente e da temperatura na reação de diazotação de enaminonas homocíclicas.

Solvente	Constante dielétrica ( $\epsilon_r$ ) <sup>50a,b</sup>	Parâmetro de Polaridade do solvente de Dimroth ( $E_T^N$ ) <sup>50c</sup>	Temperatura	Produto obtido	Rendimento
Diclorometano	8,9	0,309	0°C	<b>207</b>	73%
Diclorometano	8,9	0,309	ta	<b>207</b>	58%
Diclorometano	8,9	0,309	Refluxo	<b>207</b>	15%
Acetato de Etila	6,02	0,228	0°C	<b>224</b>	32%
Acetato de Etila	6,02	0,228	ta	<b>224</b>	19%
Acetato de Etila	6,02	0,228	Refluxo	<b>207 + 224</b>	27% ( <b>207</b> ) + 14% ( <b>224</b> )
Acetonitrila	35,9	0,460	0°C	<b>224</b>	80%
Acetonitrila	35,9	0,460	ta	<b>224</b>	43%
Dioxano	2,3	0,164	ta	<b>224</b>	21%
Éter Etilíco	4,3	0,117	0°C	<b>224</b>	85%
Éter Diisopropílico	3,9	0,105	0°C	<b>224</b>	41%



**Figura 27.** Formação de nitreno a partir de um rearranjo sigmatrópico [2,3].

<sup>50</sup> a) Filho, O.C.; Rasmussen, P. *Braz. J. Chem. Eng.* **2000**, 17, 117.; b) Ittah, V.; Hupert, D. *Chem. Phys. Let.* **1990**, 173, 496.; c) Reichardt, C. **Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry**; 3<sup>rd</sup> Edition. Weinheim: Wiley-VCH, 2003. 629p.



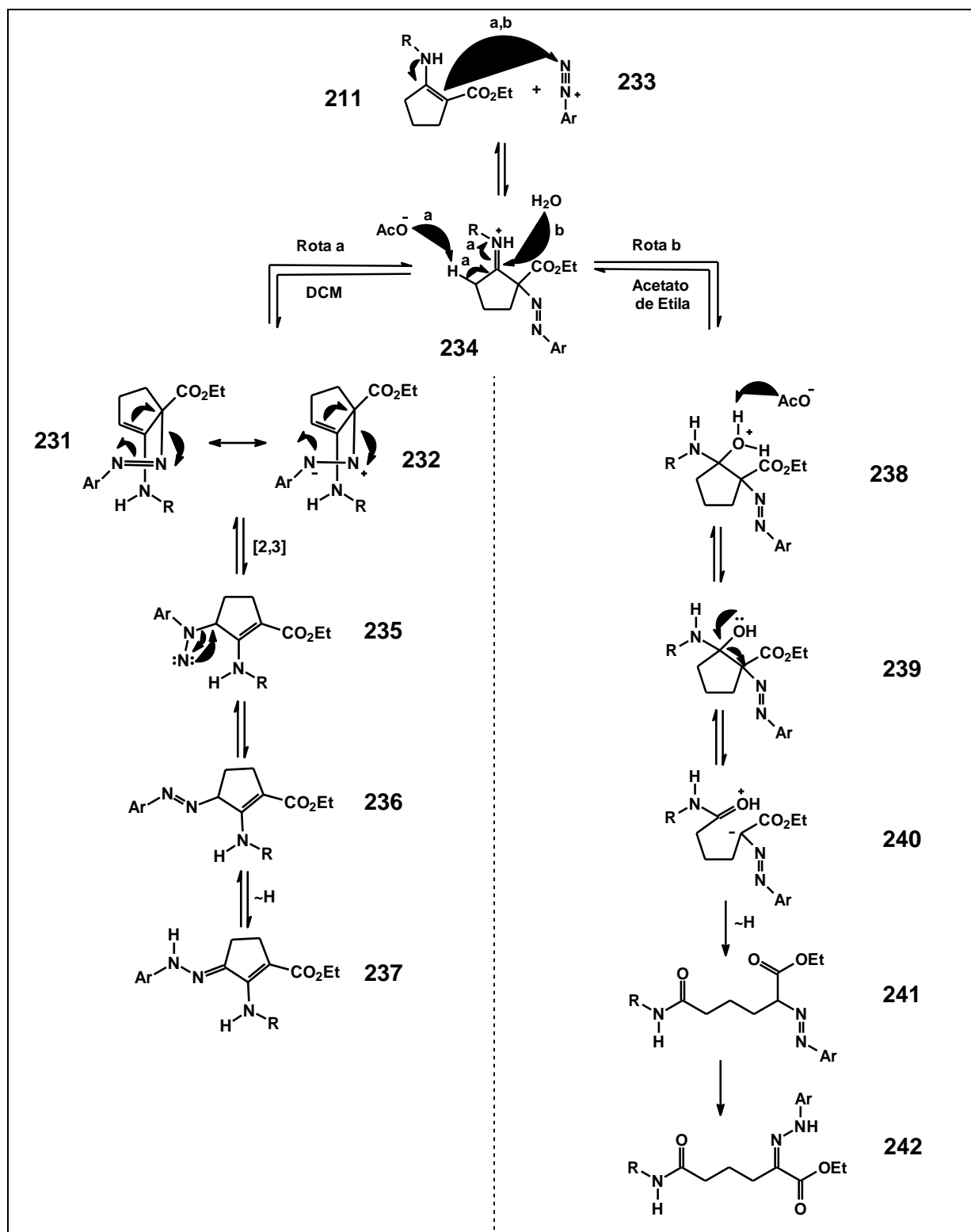
**Figura 28.** Intermediário **232** formado na reação de formação da hidrazenaminona.

Para explicar a formação dos dois tipos de produtos obtidos, duas rotas mecanísticas foram propostas. Para a formação dos produtos do tipo hidrazenaminonas (Rota a – Esquema 75), o mecanismo proposto começa com um ataque nucleofílico do par de elétrons da dupla ligação (**211**) ao nitrogênio do sal de diazônio (**233**). A seguir, há a remoção de um hidrogênio do carbono adjacente ao nitrogênio do grupo amina, feito pela base presente no meio reacional (**234** – Rota a). O composto formado (**231** e **232**) sofre, então, um rearranjo sigmatrópico [2,3], onde há a formação de um nitreno (**235**). Rearranjos sigmatrópicos [2,3] na formação de hidrazonas estão bem descritos na literatura.<sup>51</sup> O grupo azo se rearranja então, formando um composto do tipo azo (**236**), que após a transferência de um hidrogênio para o nitrogênio ligado ao anel aromático, se transforma no composto do tipo hidrazona (**237**).

No mecanismo da formação do produto hidrazona de cadeia aberta (Rota b) há o ataque nucleofílico da dupla ligação da enaminona (**211**) ao sal de diazônio (**233**), seguido da adição de uma molécula de água (água residual do solvente) no carbono ligado ao grupo amina (**234** – Rota b). A base presente no meio reacional remove um hidrogênio da molécula de água introduzida (**238**), levando à formação do composto **239**, que sofre, então, a abertura do anel proveniente da enaminona, levando ao composto **240**. A seguir, a transferência interna de um próton forma o produto do tipo azo (**241**), que se rearranja para formar a hidrazona **242**. Para corroborar tal proposta mecanística, esta reação foi realizada em condições anidras. Após 24 horas de reação, não foi observado o consumo dos reagentes e nem a formação de um novo produto, o que confirma que a presença de água no meio é essencial para a obtenção dos produtos de cadeia aberta.

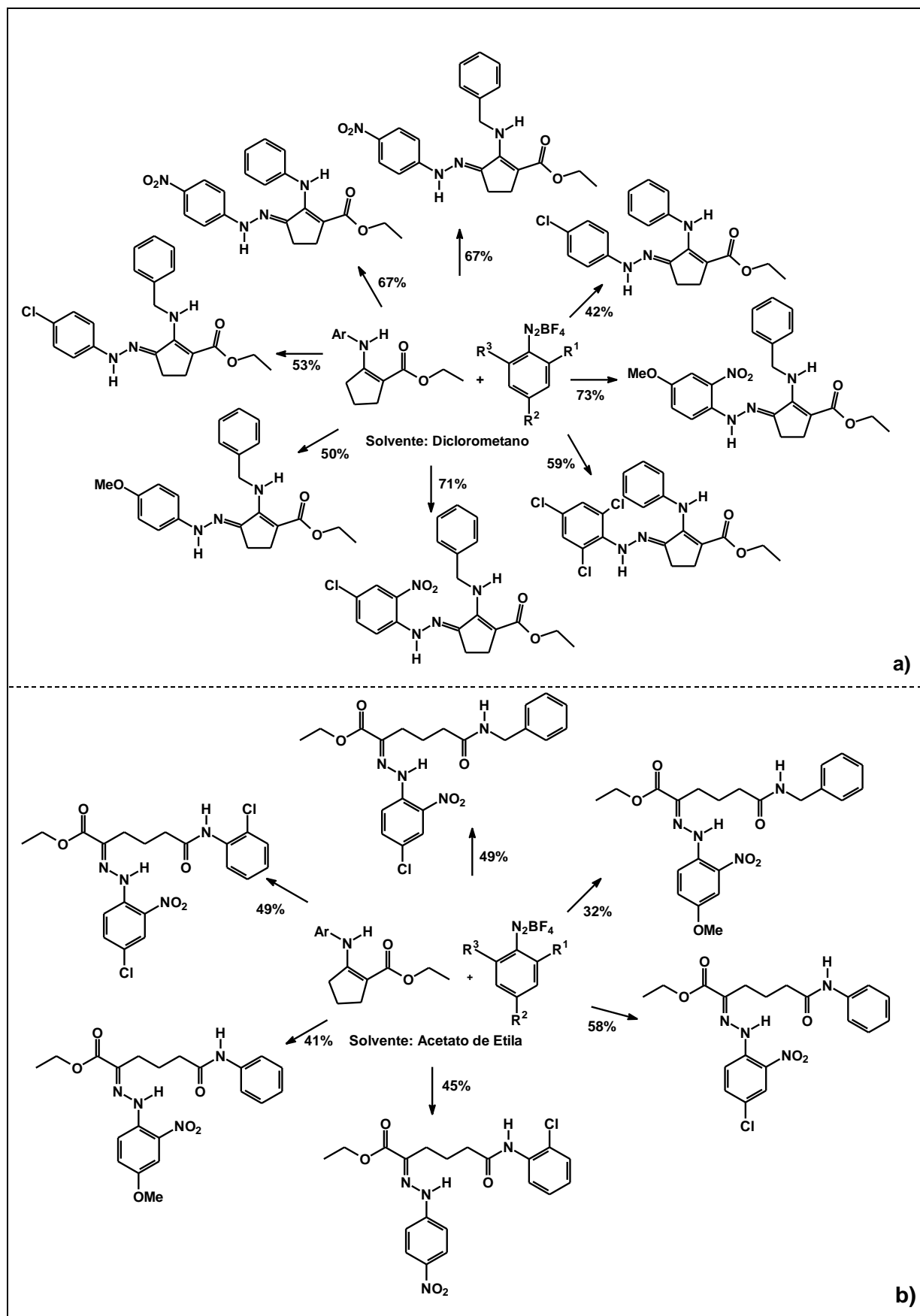
A partir de enaminonas homocíclicas é, portanto possível obter duas classes diferentes de produtos, bastando, para isso, escolher o solvente apropriado para cada produto desejado. O Esquema 76 resume os produtos obtidos a partir de enaminonas homocíclicas e diversos sais de diazônio.

<sup>51</sup> a) Sprague, E. D.; Williams, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 788. b) Strick, B. F.; Mundal, D. A.; Thomson, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 14252.; c) Stevens, R. V.; McEntire, E. E. *J. C. S. Chem. Comm.* **1973**, 662.; d) Lutz, K. E.; Thomson, R. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4437.



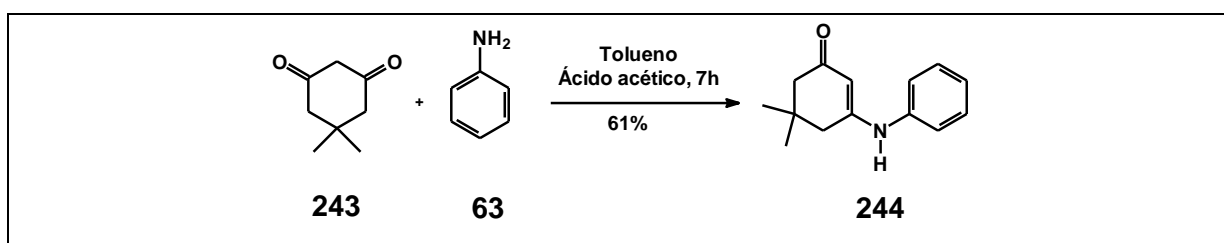
**Esquema 75.** Mecanismos propostos para a formação dos dois tipos de produtos obtidos.

**Rota a:** solvente diclorometano. **Rota b:** solvente acetato de etila.



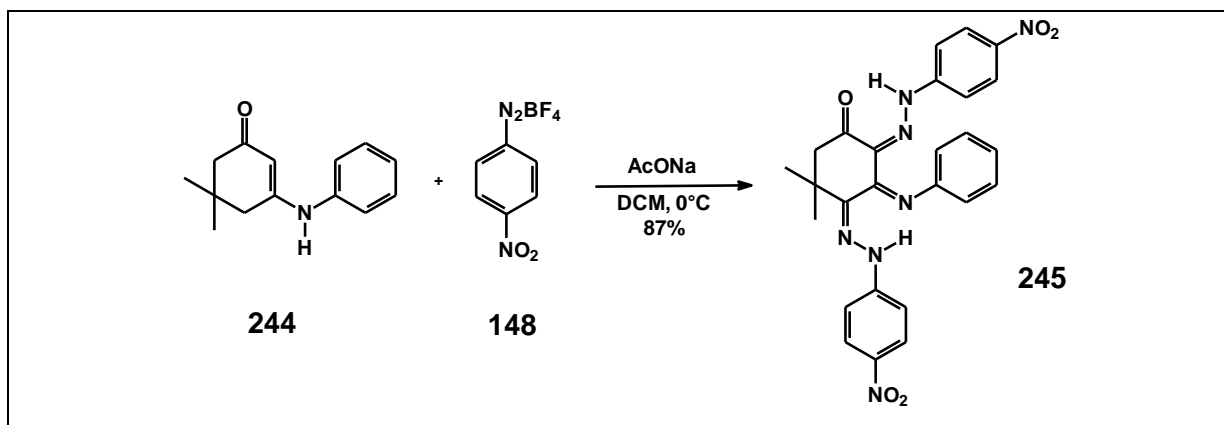
### 3.3.3. Síntese das azoenaminonas derivadas da enaminona da dimedona.

A síntese de azoenaminonas derivadas da dimedona foi proposta a fim de se investigar a influência de substituintes fortemente retiradores de elétrons no sal de diazônio utilizado, bem como a influência de um grupo nitro na posição *orto* de um sal de diazônio dissubstituído. Tal proposta foi feita a partir de um trabalho de Simunek, no qual as enaminonas derivadas da dimedona sofrem dois acoplamentos do tipo azo em reações de diazotação (Esquemas 27 e 29). A enaminona (**244**) foi obtida a partir da reação da dimedona (**243**) com anilina (**63**) (Esquema 77).

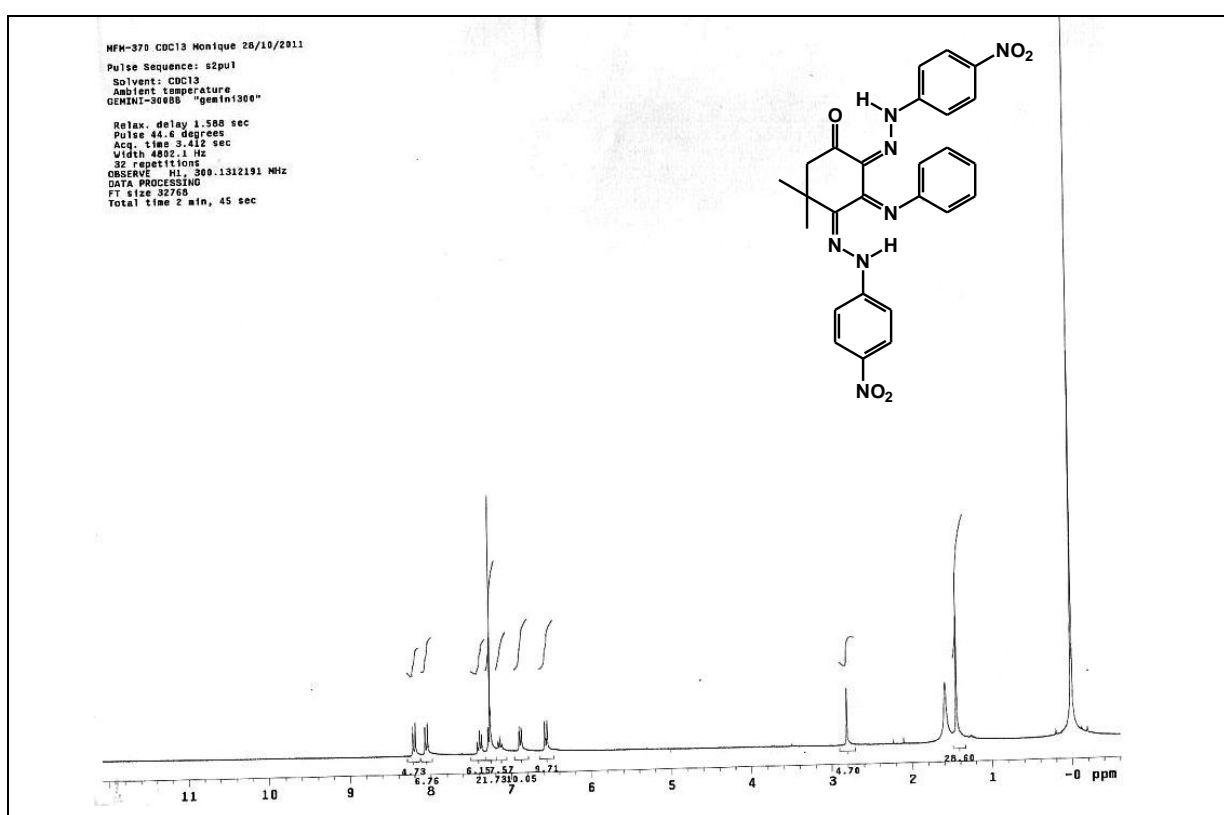


**Esquema 77.** Obtenção da enaminona **244** derivada da dimedona (**243**).

A enaminona **244** foi então submetida a uma reação com o sal de diazônio derivado da *p*-nitroanilina (**148**), em diclorometano, a 0°C e na presença de acetato de sódio. A reação levou à formação de um composto (**245**) com dois grupos hidrazona incorporados no produto (Esquema 78). Tal fato corrobora os dados de Simunek, que mostrou que tanto grupos doadores quanto retiradores de elétrons presentes nos sais de diazônio fornecem produtos com duplo acoplamento azo. A presença dos dois grupos hidrazona podem ser percebidas no espectro de RMN <sup>1</sup>H (Figura 29) para o composto **245**, no qual a integração dos hidrogênios aromáticos em 8,20ppm corresponde a dois átomos de hidrogênio, quando comparado ao grupo de hidrogênios em 2,81ppm, que é relativo ao CH<sub>2</sub> do anel proveniente da dimedona. A região aromática bastante complexa também evidencia a presença de vários anéis aromáticos na estrutura analisada. A ausência de hidrogênios alifáticos com integração para um átomo hidrogênio permite concluir que os grupos introduzidos na molécula são do tipo hidrazona.

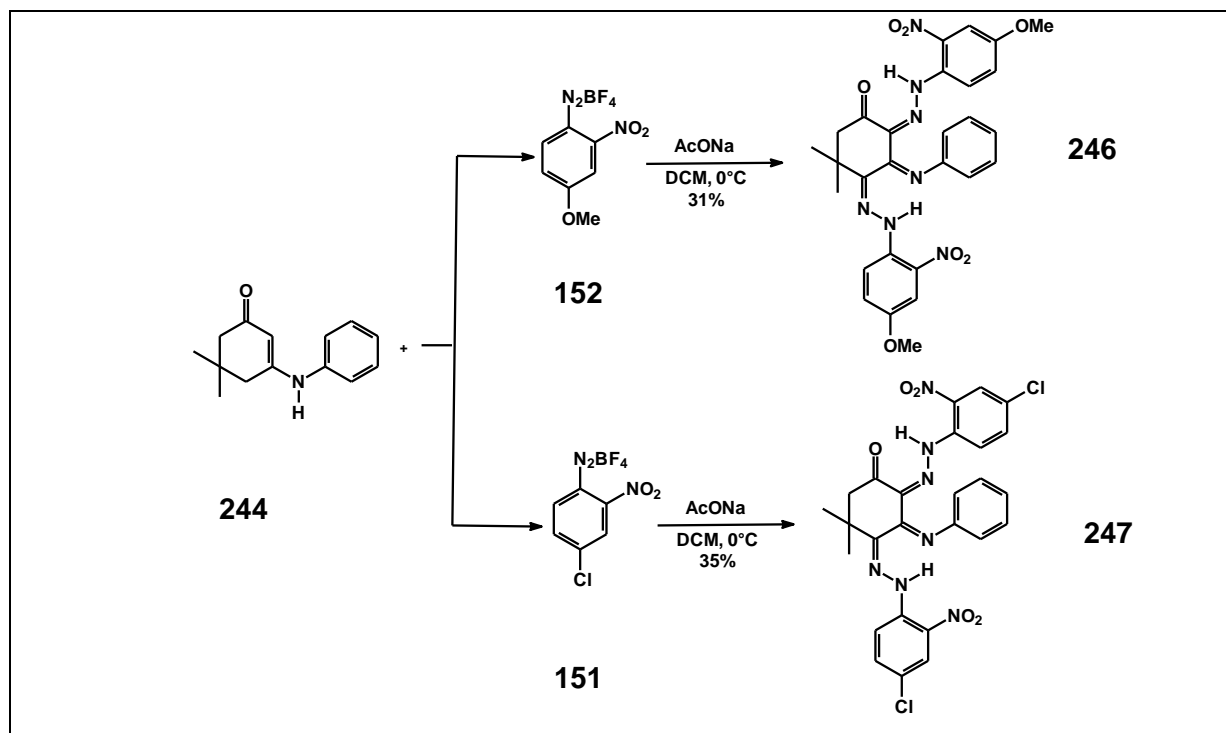


**Esquema 78.** Produtos obtidos a partir da diazotação da enaminona **244**.



**Figura 29.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para o composto **245**.

A mesma reação foi conduzida com os sais de diazônio **151** e **152** dissubstituídos levando à formação de produtos análogos a **245** (Esquema 79). Vale ressaltar que o composto **246** foi obtido como uma mistura com o reagente **244**, numa proporção de 1:1.



**Esquema 79.** Hidzoenaminonas derivadas da enaminona **244** e dos sais de diazônio **151** e **152**.

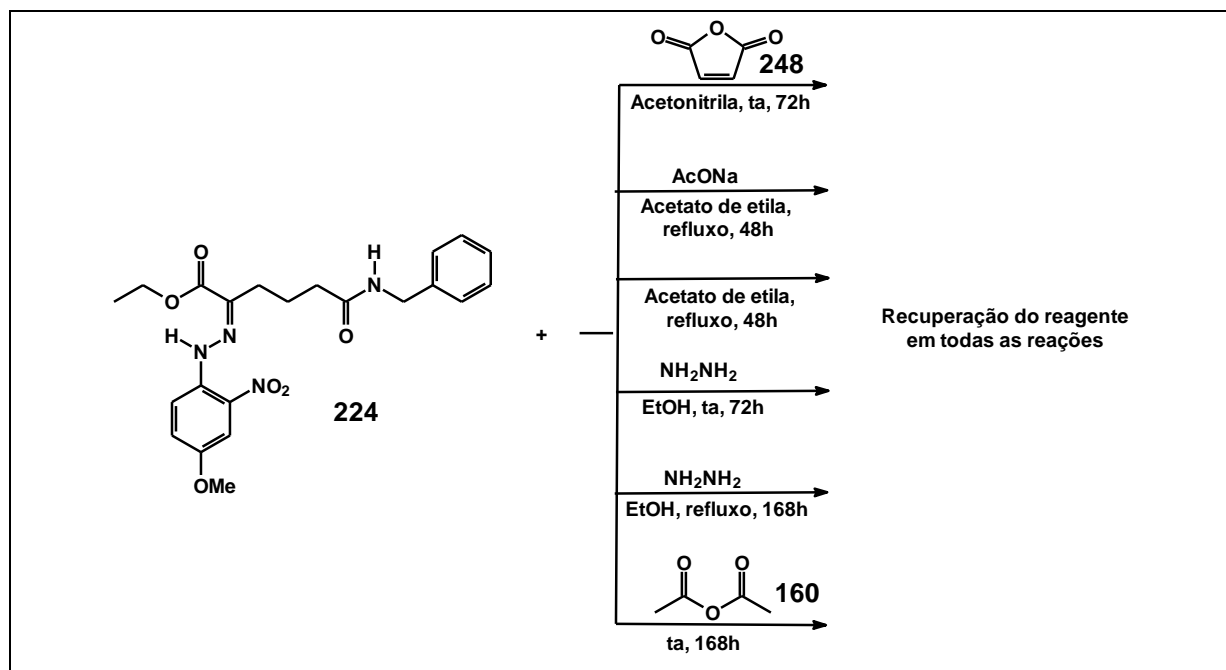
### 3.4. Reatividade de azoenaminonas

Após a elucidação estrutural dos produtos de diazotação obtidos e do estabelecimento das metodologias para suas obtenções, o estudo da reatividade destes compostos foi proposto, visando potenciais aplicações sintéticas.

#### 3.4.1. Reatividade do produto de cadeia aberta

A fim de estudar a reatividade do composto de cadeia aberta **224**, sua reatividade foi testada frente a vários reagentes, numa tentativa de entender o seu comportamento em relação a essas substâncias (Esquema 80). O composto **224** foi testado frente ao anidrido malêico (**248**), em uma reação do tipo Diels-Alder. O fato de os reagentes terem sido recuperados nesta tentativa de reação sugere que o composto **224** possui a geometria *s-trans* na porção dieno presente na estrutura, o que não favorece tal reação. Foram feitas também tentativas de redução dos grupos éster e hidrazona, além de uma tentativa de acetilação com anidrido acético (**160**), porém o esforço foi em vão, já que em todas as reações tentadas o reagente foi recuperado integralmente.





### 3.4.2. Reações de azoenaminonas com anidrido acético: formação de 1,3-azadienos

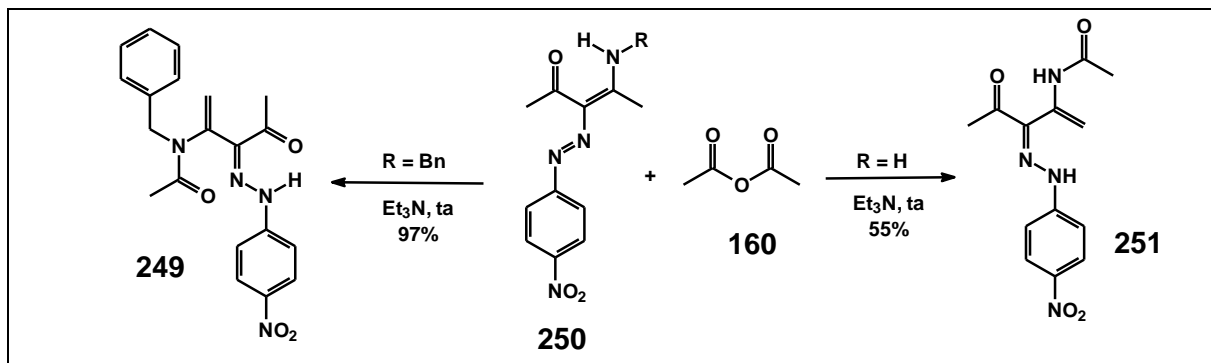
Dienos são compostos muito úteis em diversas transformações sintéticas, tais como cicloadições [4+2],<sup>52</sup> e polimerizações Ziegler-Natta.<sup>53</sup> Olefinações, tais como as de Wittig, de Horner-Wadsworth-Emmons, de Julia e de Peterson são métodos bastante utilizados na síntese deste tipo de substâncias.<sup>54</sup>

Quando as azoenaminonas acíclicas obtidas foram submetidas a reações com anidrido acético, de fato, houve uma acetilação, mas com um rearranjo tal que 1,3-azadienos foram obtidos (**250** e **251**) (Esquema 81).

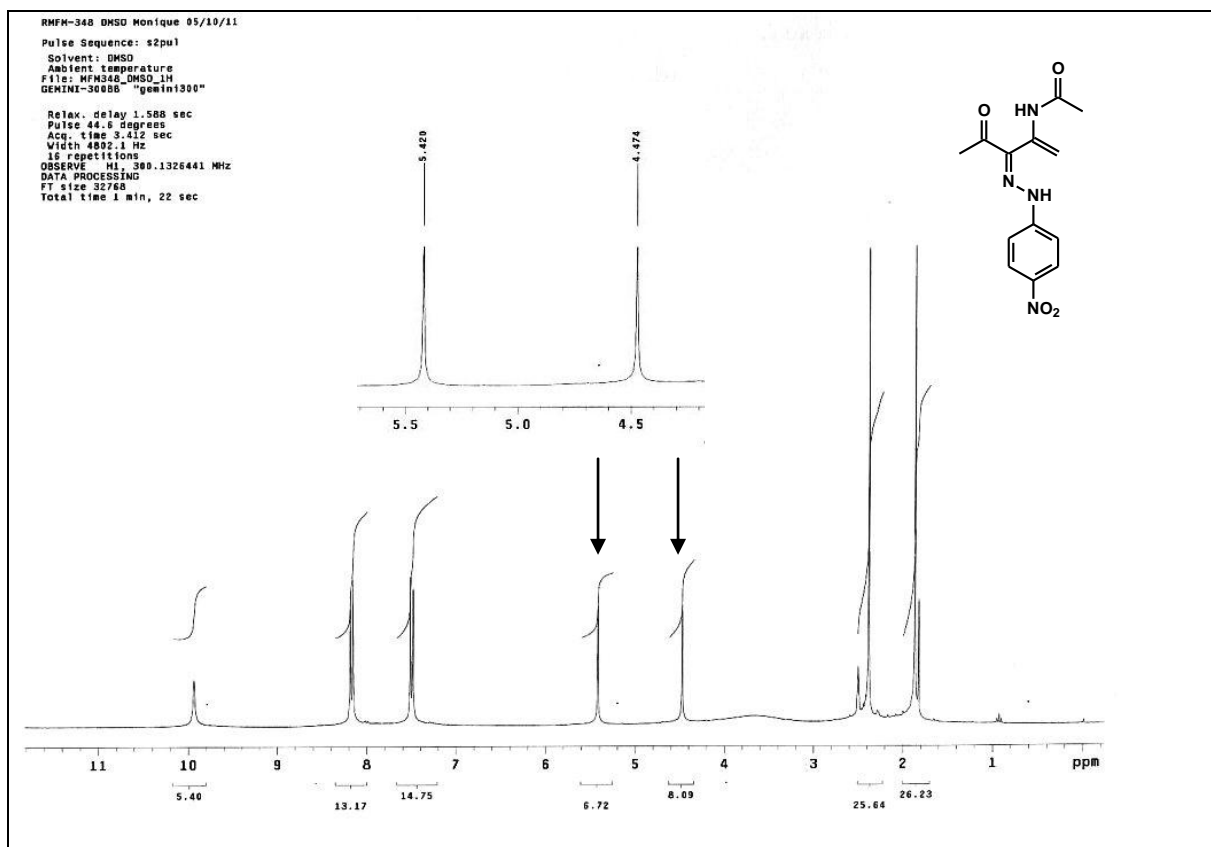
<sup>52</sup> Nicolaou, K. C.; Snyder, S. S.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 1668.

<sup>53</sup> a) Friebe, L.; Nuyken, O.; Obrecht, W. *Adv. Polym. Sci.* **2006**, 204, 1.; b) Fischbach, A. A.; Anwander, R. *Adv. Polym. Sci.* **2006**, 204, 155.

<sup>54</sup> a) Vedejs, E.; Peterson, M. J.; In *Advances in Carbanion Chemistry*; Snieckus, V., Jai Press Inc.: Greenwich, CT, **1996**; Vol. 2.; b) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863.; c) Blakemore, P. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2563.; d) Ager, D. J. *Org. React.* **1990**, 38, 1.



Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  uni e bidimensionais foram obtidos para o composto **251**. A formação de um composto do tipo azadieno pode ser evidenciada pelo desaparecimento da metila ligada ao grupo amina da porção enaminona do reagente e a formação de um grupo  $\text{CH}_2$  terminal na molécula obtida, que pode ser visto na Figura 30, em 4,47 e 5,42ppm. Para comprovar a existência desse grupo, foi feito um experimento de DEPT, que mostra a presença de um  $\text{CH}_2$  na região de carbonos olefínicos, mais precisamente em 103,6 ppm. (Figura 31). Além disso, no espectro de HMQC, podemos ver que ambos os hidrogênios se correlacionam com o mesmo carbono. (Figura 32)



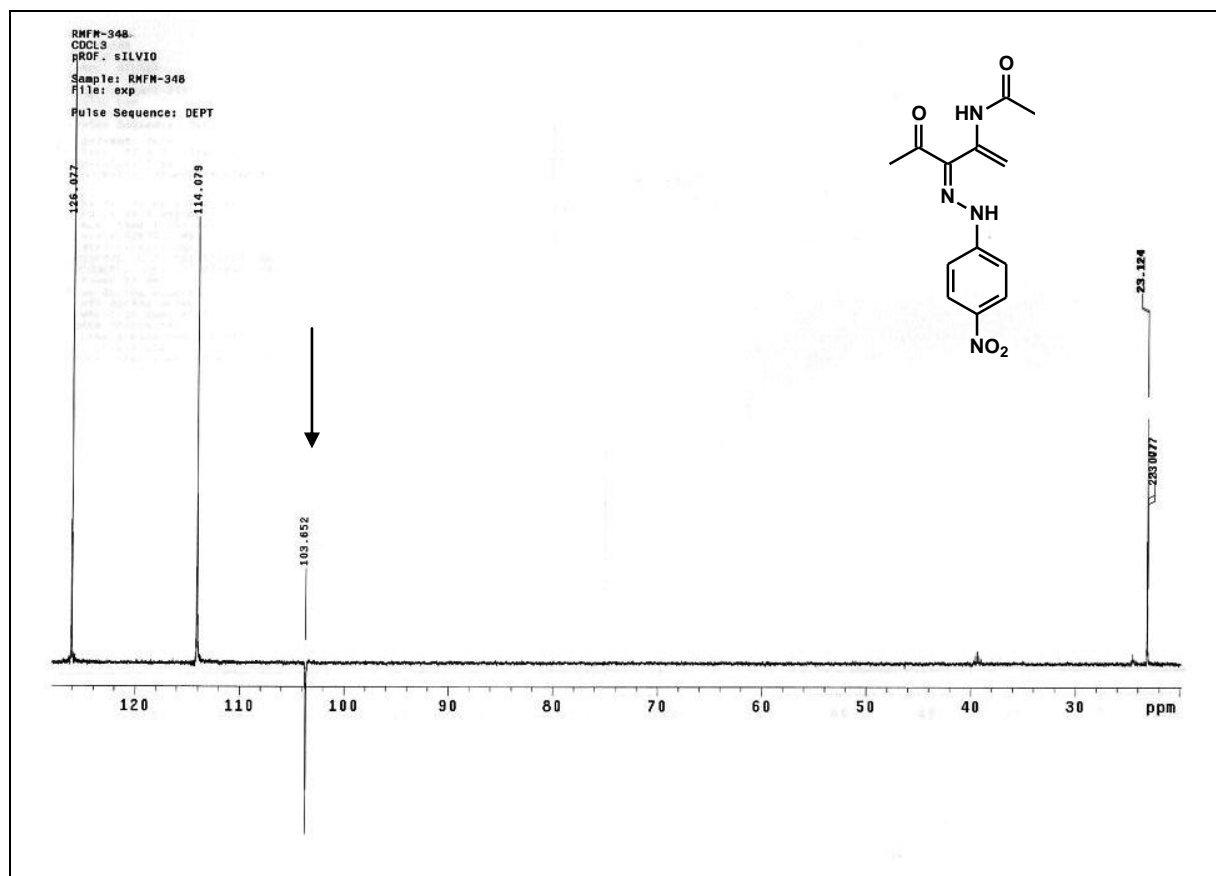


Figura 31. Espectro de DEPT (DMSO) do produto 251.

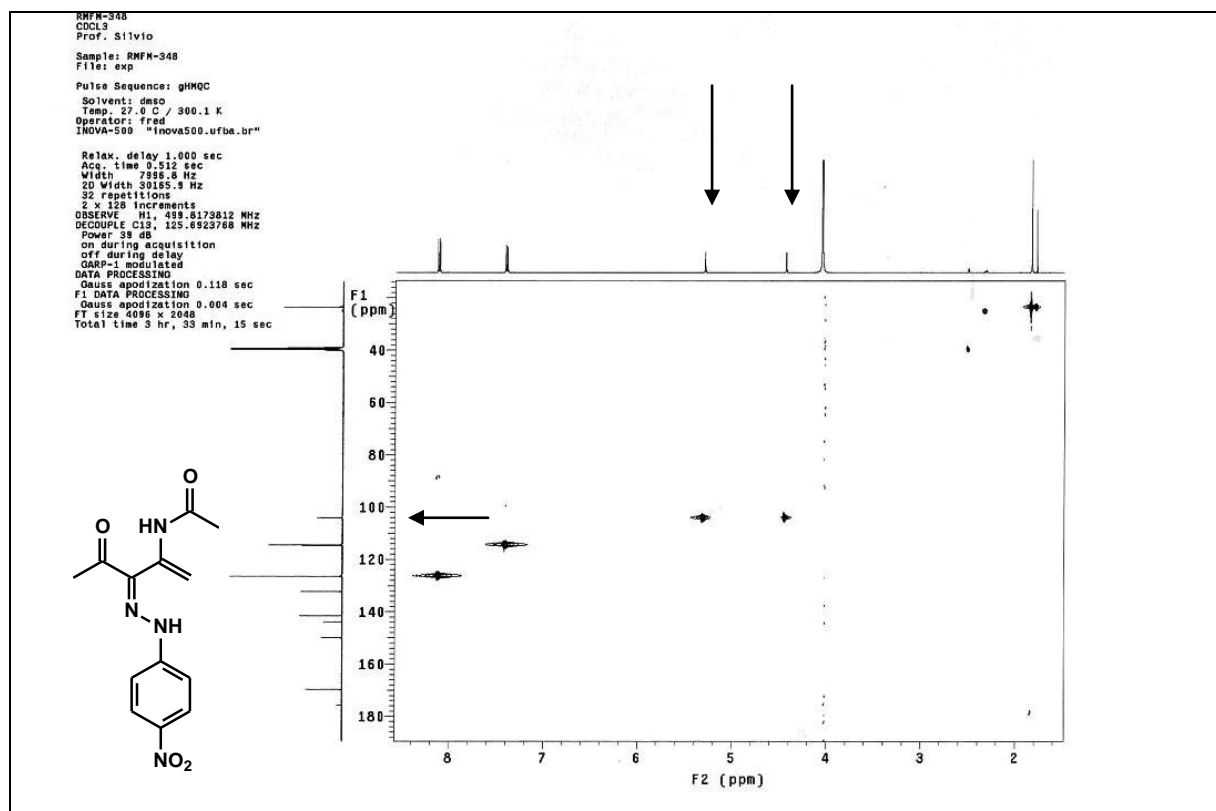
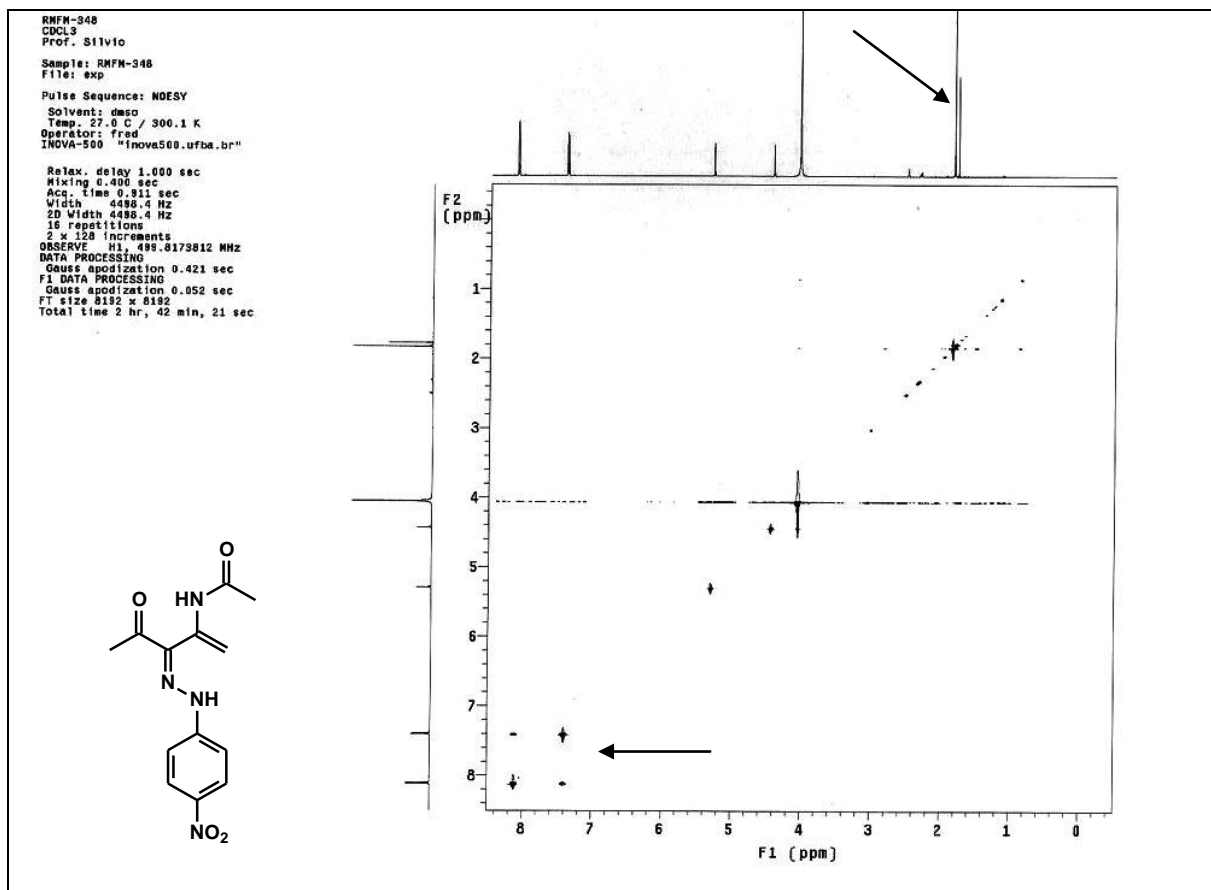


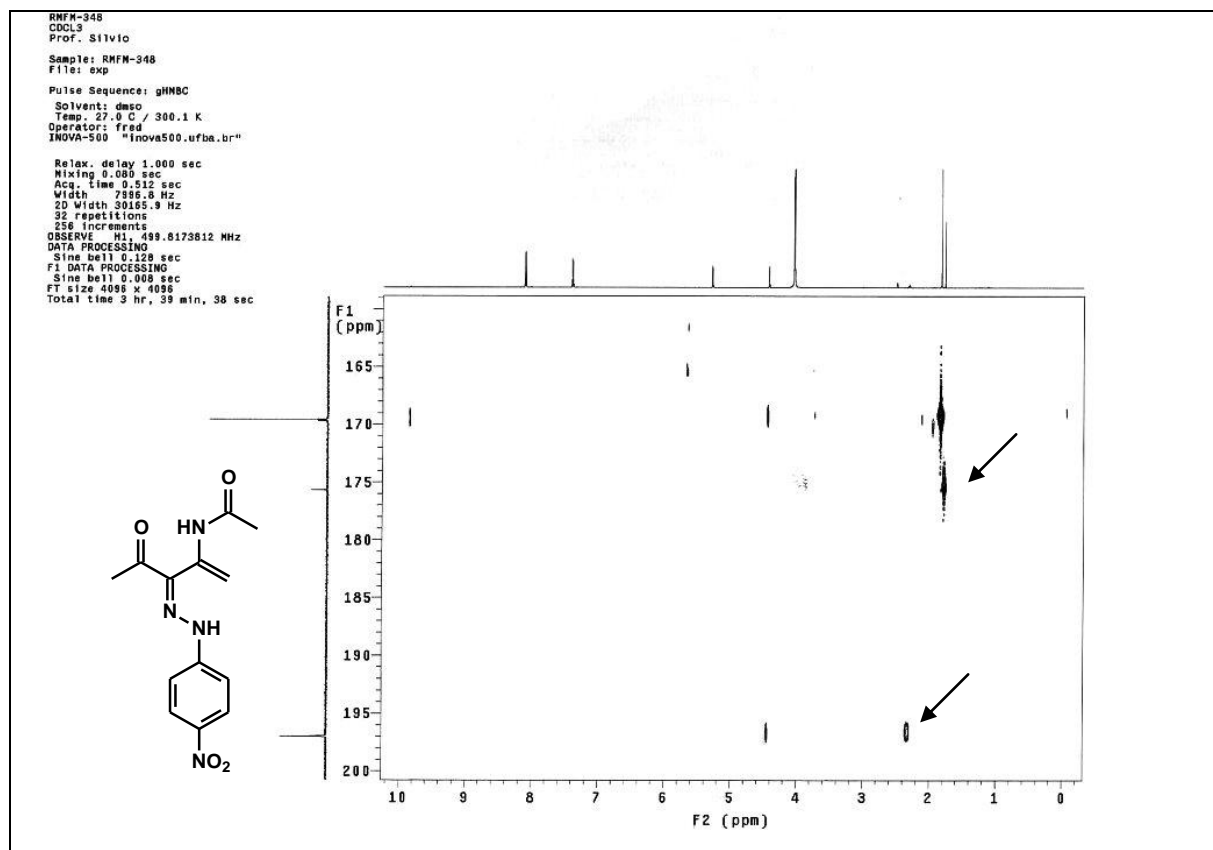
Figura 32. Espectro bidimensional de HMOC (DMSO) do produto 251.

Na reação acima, utilizada como exemplo aqui, a acetilação ocorreu no nitrogênio do grupo amino da enaminona, e não nos nitrogênios do grupo hidrazona. Tal informação é comprovada pela análise dos espectros bidimensionais desta molécula. No NOESY (Figura 33), é possível notar que não há interação entre os hidrogênios do grupo metila ligado à carbonila com os hidrogênios do anel aromático, o que, provavelmente, ocorreria caso a acetilação tivesse ocorrido em algum nitrogênio do grupo azo.



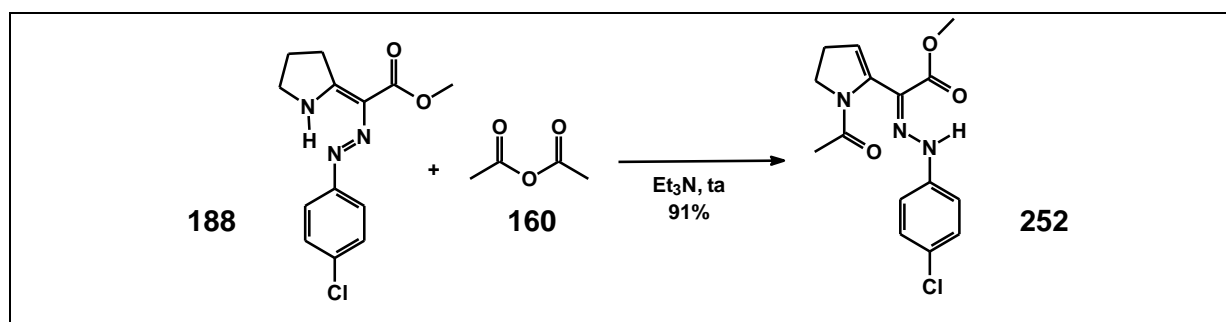
**Figura 33.** Espectro bidimensional de NOESY (DMSO) do produto **251**.

Pelo espectro de HMBC (Figura 34) é possível perceber a interação de um singlete referente a uma metila (3H, s), em 2,38ppm com um carbono carbonílico em 197,0ppm, sendo este um valor típico de cetonas  $\alpha$ -insaturadas. Em 1,87ppm há outro grupo metila, este interagindo com um carbono carbonílico em 175,7ppm, típico de amidas.



**Figura 34.** Espectro bidimensional de HMBC (DMSO) do produto **251**.

Seguindo na linha das reações com anidrido acético a fim de aumentar o escopo da metodologia, foram feitas reações com enaminonas heterocíclicas. As reações foram conduzidas tendo anidrido acético como solvente e trietilamina como base, à temperatura ambiente. Os tempos de reação para todos os produtos obtidos a partir de azoenaminonas heterocíclicas reagindo com anidrido acético foram de 24 horas. Como pode ser visto no Esquema 82, com este tipo de reagente há a formação de dienos a partir da inserção de uma dupla ligação no anel proveniente da enaminona (**252**).



**Esquema 82.** Reação da azoenaminona **188** com anidrido acético.

A análise do espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **252** mostra a presença de duas metilas, uma devendo vir do anidrido acético (Figura 35). Há também o desaparecimento de

um dos grupos de hidrogênios alifáticos presentes na enaminona de partida, bem como o aparecimento de um hidrogênio em 5,45ppm, resultante da inserção da dupla ligação no anel proveniente da enaminona.

O espectro de DEPT de **252** (Figura 36), mostra a existência de duas metilas (22,9 e 51,2ppm), três carbonos do tipo CH (115,3; 116,1 e 128,8ppm), além de dois carbonos CH<sub>2</sub> (28,8 e 47,1ppm), dados que corroboram a estrutura proposta. As atribuições para o composto **252** estão apresentadas Figura 37.

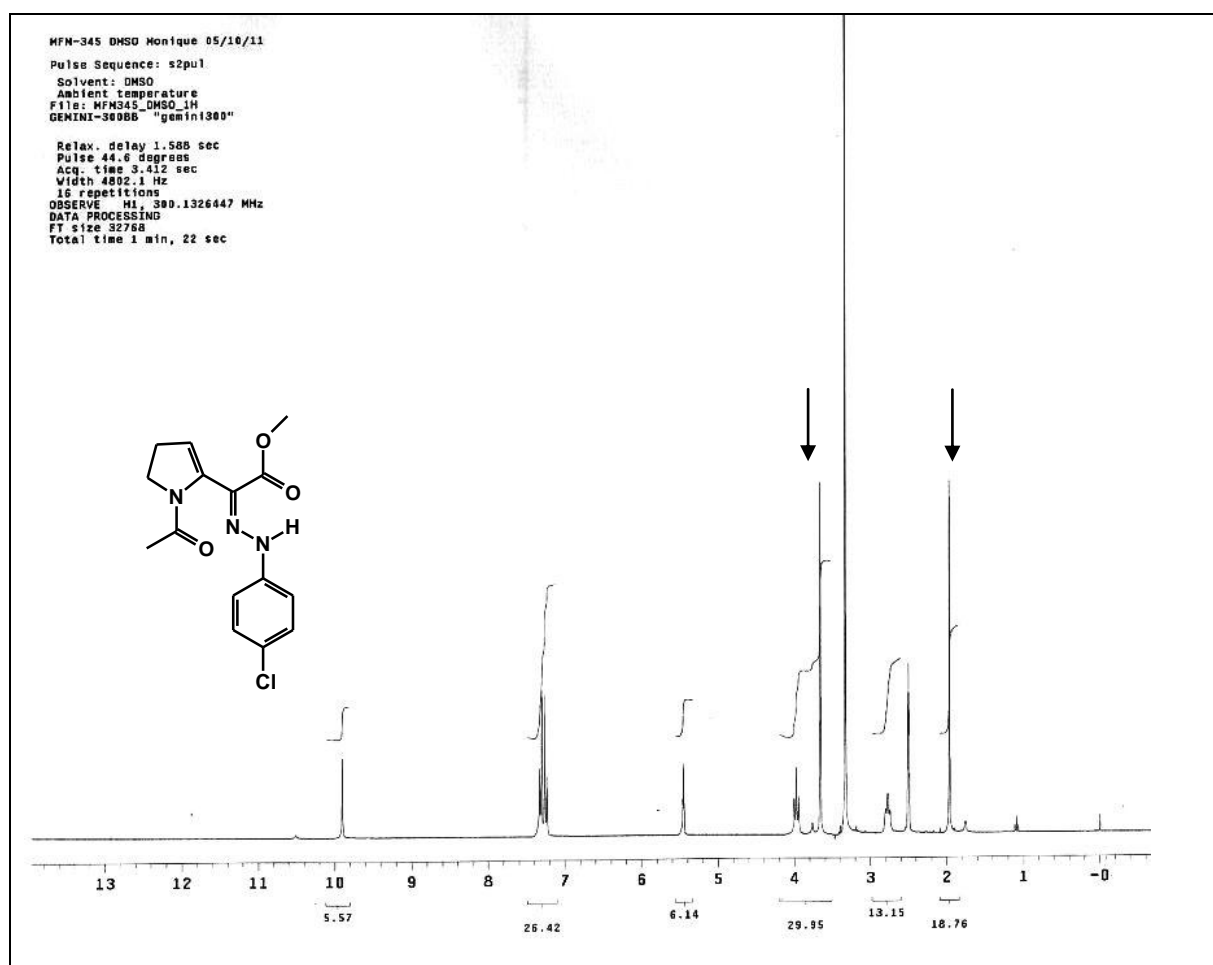


Figura 35. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO) do produto **252**.

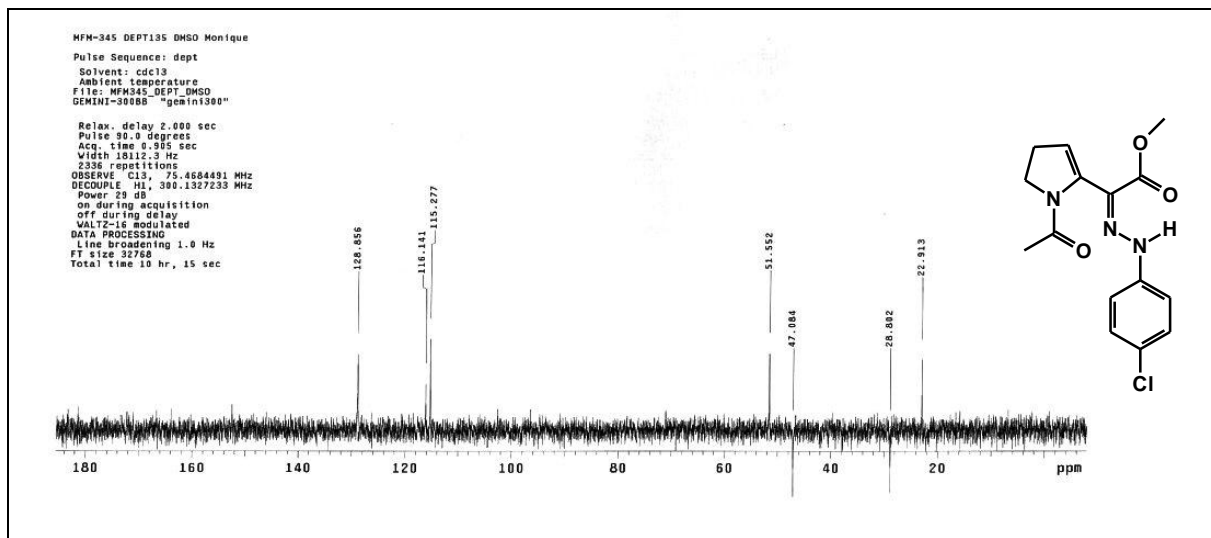


Figura 36. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO) do produto **252**.

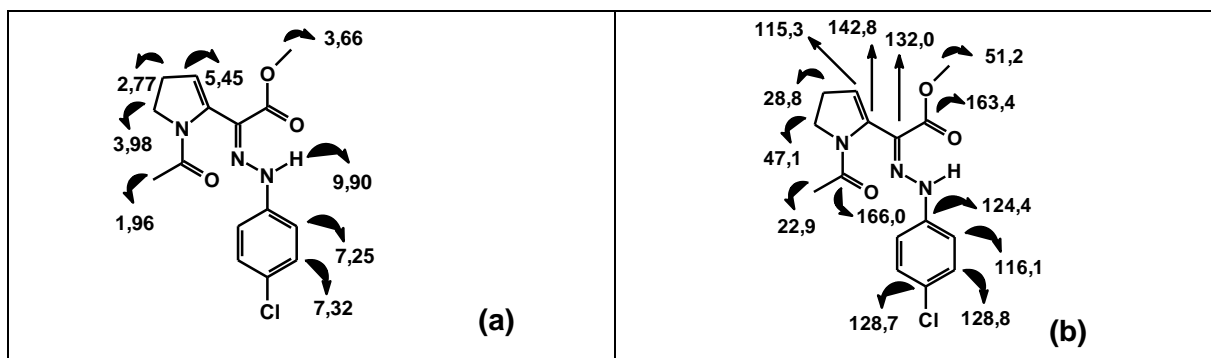
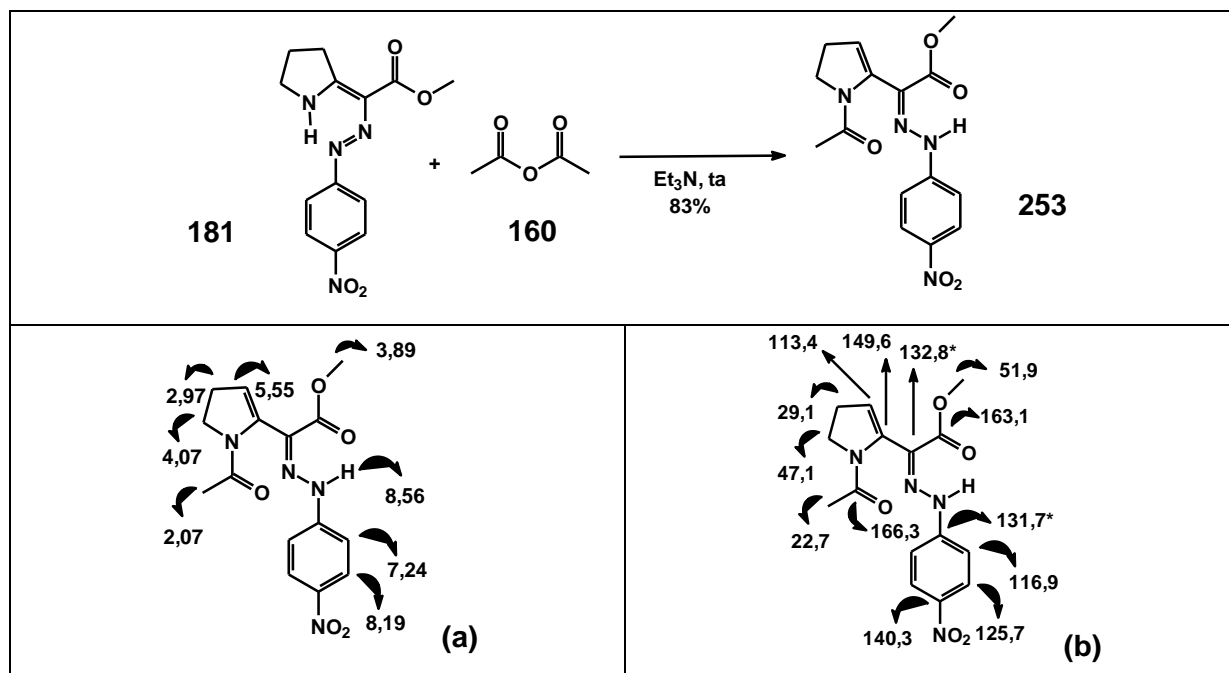


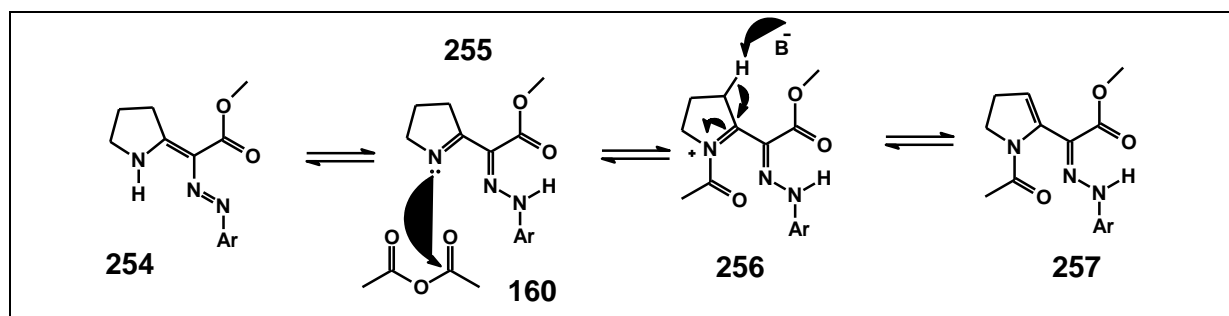
Figura 37. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto **252**: (a) RMN  $^1\text{H}$ ; (b) RMN  $^{13}\text{C}$ . \* Significa que os valores dos deslocamentos químicos podem estar trocados.

Para o composto *p*-nitro substituído (**253**), obtido a partir da reação da azoenaminona **181** com anidrido acético, as mesmas correlações foram feitas (Figura 38).



**Figura 38.** Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto **253**: (a) RMN  $^1\text{H}$ ; (b) RMN  $^{13}\text{C}$ . \* Significa que os valores dos deslocamentos químicos podem estar trocados.

O mecanismo proposto para a formação destes compostos consiste no ataque nucleofílico do nitrogênio proveniente do tautômero hidrazona (**255**) da azoenaminona à carbonila do anidrido acético (**160**). Em seguida, há a remoção de um próton pela base presente no meio reacional (**256**), levando aos azadienos cíclicos (Esquema 83).

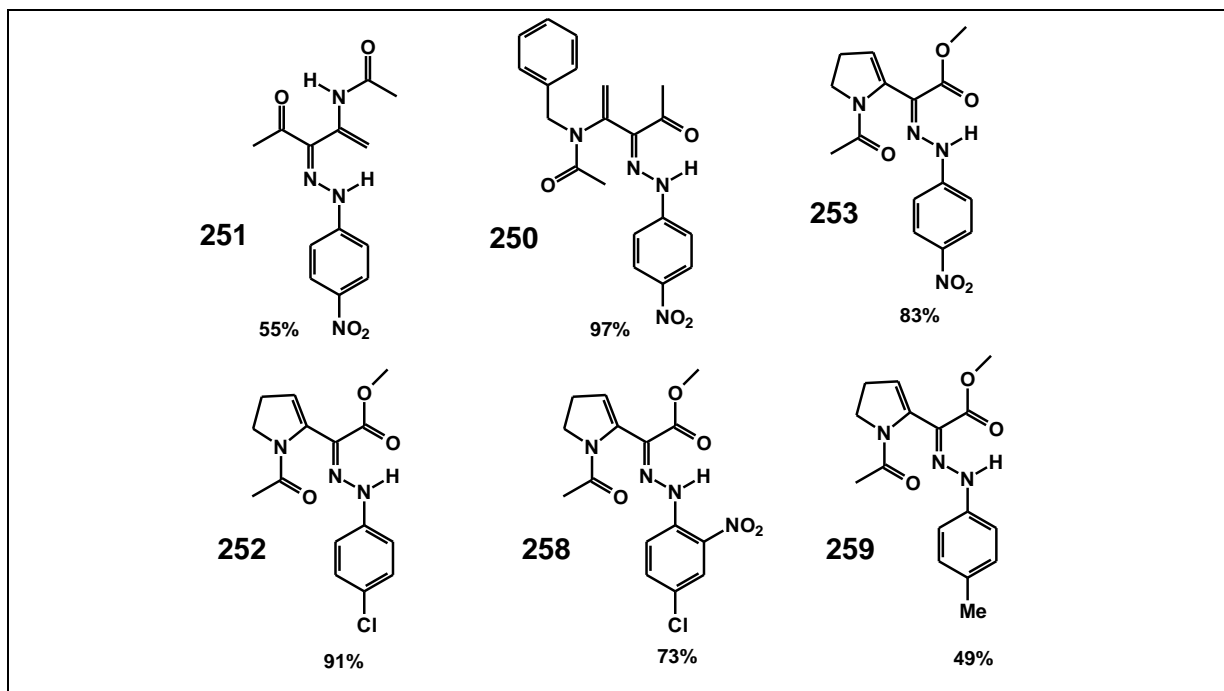


**Esquema 83.** Mecanismo proposto para a formação dos azadienos cíclicos (**257**).

Após o estabelecimento desta metodologia, compostos análogos a **252** e **253** foram obtidos nas mesmas condições (Esquema 84), com rendimentos variando de muito bons a moderados. Quando azoenaminonas derivadas de sais de diazônio com grupos retiradores de elétrons são utilizadas, os rendimentos reacionais são bastante altos (**252**, **253** e **258**) provavelmente devido à conjugação mais eficiente dos elétrons  $\pi$  do sistema da

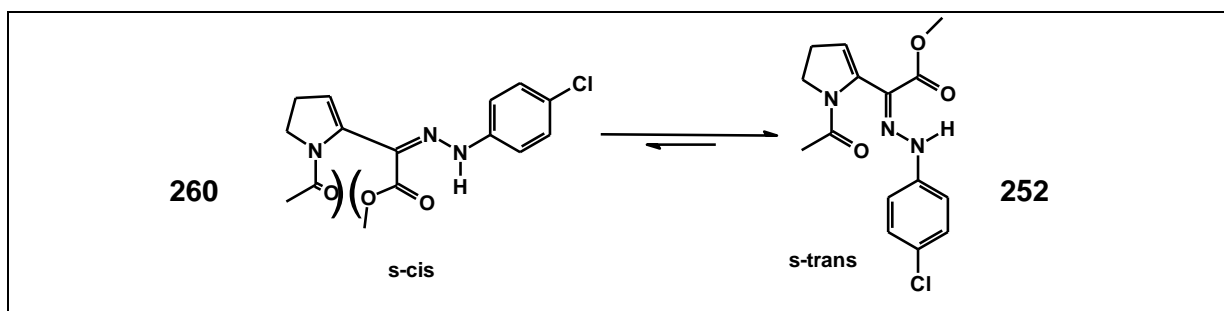


azoenaminona. A presença de um grupo metila doador de elétrons não influencia o produto obtido (**259**), porém diminui consideravelmente o rendimento da reação.

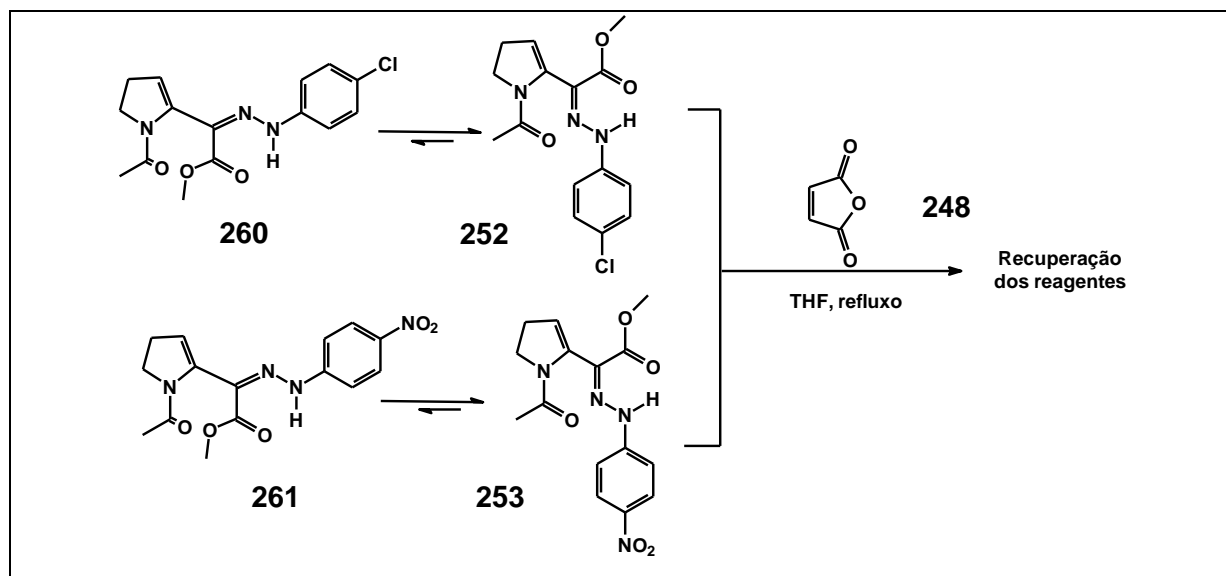


**Esquema 84.** Produtos da reação de azoenaminonas com anidrido acético.

Como pode ser observado no Esquema 85, dois isômeros são possíveis para o composto **252**. O isômero do tipo s-trans (**252**) deve ser favorecido em relação ao isômero s-cis (**260**), já que este último apresenta um grande impedimento estérico entre a metoxila proveniente da enaminona e o grupo acetila inserido no nitrogênio endocíclico. Tentativas de reações do tipo Diels-Alder, tendo o anidrido maléico como dienófilo (Esquema 86) corroboram a predominância do isômero s-trans, uma vez que a geometria do dieno presente nesta estrutura não favorece a reação de cicloadição [4+2], devido à falta de orientação propícia dos orbitais envolvidos na reação.



**Esquema 85.** Equilíbrio entre os isômeros s-cis e s-trans do produto **252**.

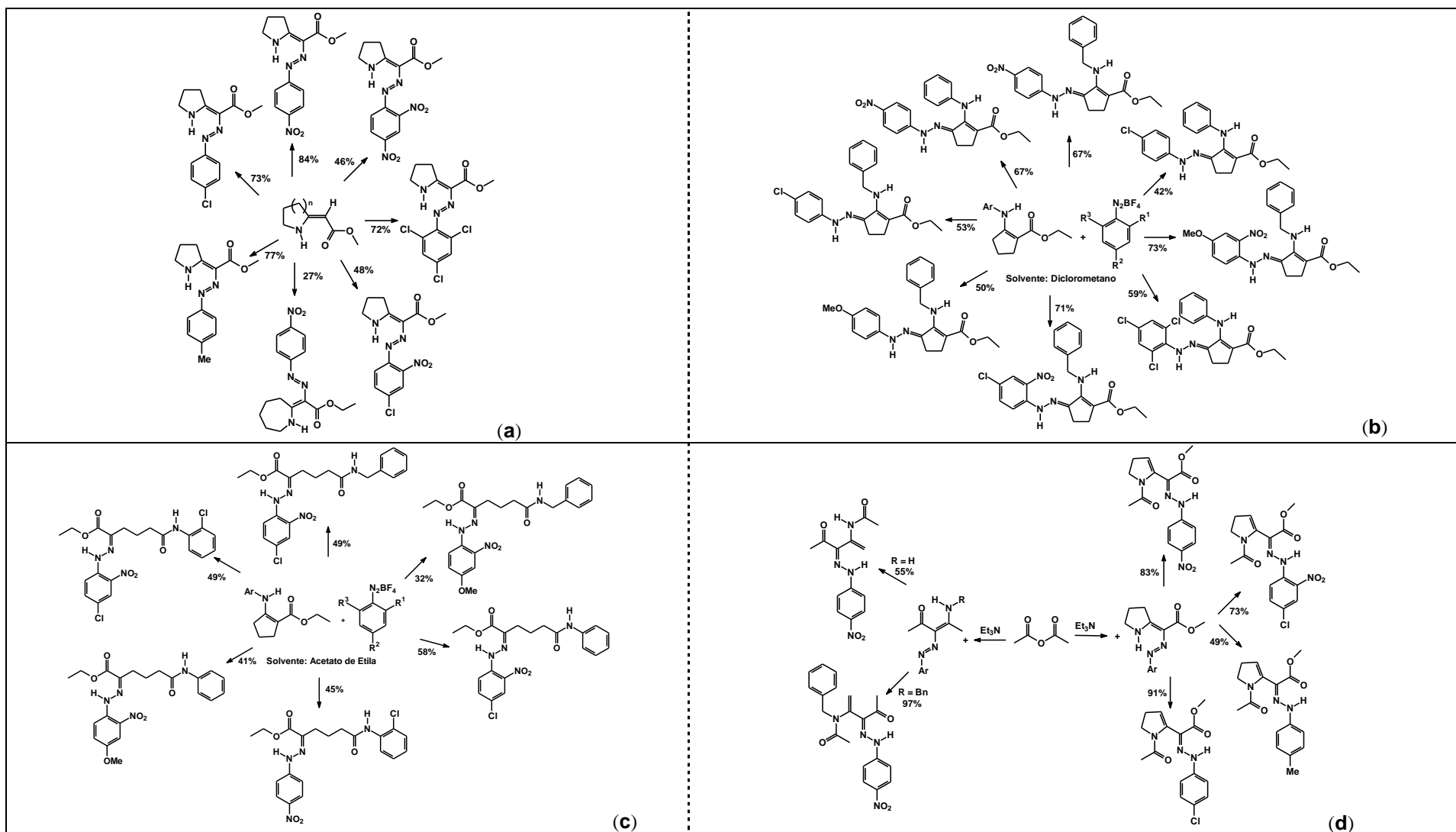


**Esquema 86.** Tentativas de reações de cicloadição [4+2].

## 4. CONCLUSÕES

No presente trabalho o comportamento de enaminonas acíclicas e cíclicas foi estudado frente a reações de diazotação com diversos sais de arenodiazônio. Foi observado que pequenas mudanças na estrutura dos reagentes e no meio reacional levam a produtos variados, provando que tal reação merece uma investigação detalhada. Quando enaminonas acíclicas foram reagidas com sais de diazônio, produtos do tipo azoenaminonas foram obtidos, tanto com o grupo amina preservado (**156** e **172**), quanto hidrolisado (**158** e **162**). Enaminonas heterocíclicas de cinco membros submetidas à diazotação formaram compostos do tipo azoenaminonas, como o produto **181** (Esquema 87 – **a**). A enaminona cíclica de sete membros exibiu o mesmo comportamento, levando ao produto **200** (Esquema 87 – **a**). Enaminonas homocíclicas de cinco membros, quando reagidas com sais de diazônio em diclorometano, formaram hidrazoenaminonas, como o produto **207** (Esquema 87 – **b**). Quando esta mesma reação foi conduzida tendo acetato de etila como solvente, houve a abertura do anel proveniente da enaminona, levando a produtos como **222** (Esquema 87 – **c**).

Visando potenciais aplicabilidades sintéticas, azoenaminonas acíclicas e derivadas da enaminona de cinco membros foram reagidas com anidrido acético, levando à formação de azadienos, tais como **251** e **253** (Esquema 87 – **d**).



**Esquema 87.** Resumo gráfico dos diversos produtos obtidos a partir da diazotação de enaminonas hetero (a) e homocíclicas (b e c), e os azadienos obtidos a partir da reação de azoenaminonas com anidrido acético (d).

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

### 5.1. Materiais e métodos

#### 5.1.1. Reagentes e solventes

As reações realizadas foram conduzidas com solventes da marca Synth e/ou FMaia, todos com grau de pureza analítica.

#### 5.1.2. Métodos cromatográficos

As colunas cromatográficas (CC) foram realizadas utilizando-se gel de sílica Merck (70-230 mesh) e os eluentes ajustados de acordo com a amostra. As análises de cromatografia de camada delgada (CCD) foram feitas em placas de gel de sílica 60F<sub>254</sub>/0,2 mm suportada em alumínio Merck. Os métodos de revelação utilizados em procedimentos de CCD foram os de irradiação com luz UV (254 e 366 nm) e/ou exposição a vapores de iodo.

#### 5.1.3. Métodos espectrométricos

Os experimentos de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz), <sup>13</sup>C (75 MHz), DEPT (75MHz) foram realizados em um aparelho VARIAN GEMINI 2000. Os espectros do tipo RMN bidimensional (HMBC e HMQC) foram obtidos em um aparelho VARIAN INOVA 500. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) são expressos em ppm. Os solventes utilizados foram CDCl<sub>3</sub>, DMSO-D<sub>6</sub>, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, CD<sub>3</sub>CN e D<sub>2</sub>O. As referências internas foram o tetrametilsilano (TMS) ou o sinal do próprio solvente deuterado. Os dados dos espectros foram tabulados, na ordem número de núcleos, multiplicidade e a constante de acoplamento (*J*) em Hz.

Os espectros na região do infravermelho (IV) foram registrados no aparelho FT-IR BOMEM MB 100, ou no equipamento Shimatzu IRAffinity1, com as frequências de absorção expressas em cm<sup>-1</sup>, as análises foram feitas em pastilhas de KBr ou em filme, com a utilização de janelas de NaCl.

#### 5.1.4. Medidas de Ponto de Fusão

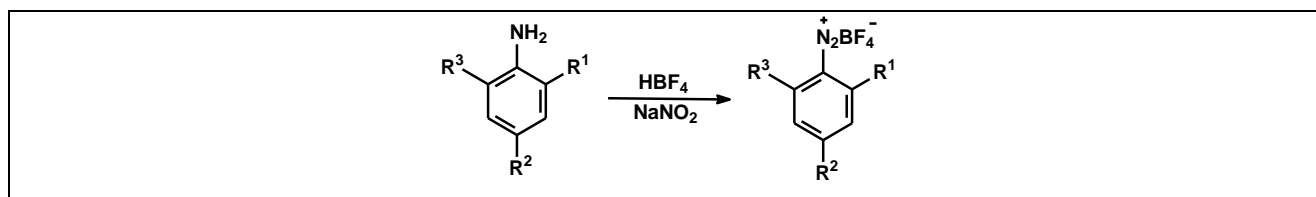
Os pontos de fusão (PF) não foram corrigidos e foram medidos em aparelho de placa MICROQUÍMICA MQAPF 301, ou em um Fisaton 430D, em capilares.

### 5.1.5. Análises cristalográficas

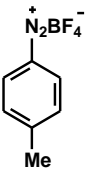
As análises de raios X foram realizadas no laboratório de cristalografia do Instituto de Física da Universidade Federal de Goiás, sob supervisão do Professor Dr. José Ricardo Sabino. Os dados de difração de raios X composto **222** foram coletados em um difratômetro CAD4, utilizando radiação monocromática  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1,54180 \text{ \AA}$ ), à temperatura ambiente. Os dados do composto **223** foram coletados em um difratômetro KappaCCD, utilizando radiação  $\text{MoK}\alpha$ , à temperatura de nitrogênio vaporizado, 100K. Os dados foram corrigidos por efeitos de polarização, Lorentz e absorção. As soluções das estruturas foram obtidas pelo método de Patterson do átomo pesado, e os átomos leves foram localizados com técnicas de Transformada de Fourier. Os dados cristalográficos e parâmetros de refinamento das estruturas dos compostos **222** e **223** estão apresentados no Anexo 2.

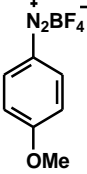
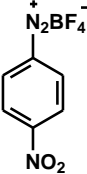
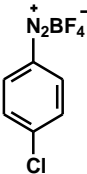
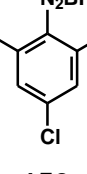
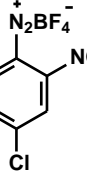
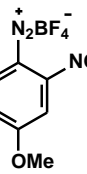
## 5.2. Sínteses

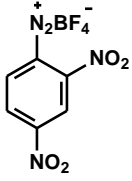
### 5.2.1. Síntese dos sais de tetrafluorborato de arenodiazônio



No procedimento geral para a síntese dos sais de arenodiazônio, 25mmol do derivado de anilina correspondente ao sal desejado foram adicionados a 13mL do ácido tetrafluorobórico 48% p/p ( $\text{HBF}_4$ ), em banho de gelo e sob agitação magnética. Após 10 minutos de agitação, uma solução contendo 25mmol de  $\text{NaNO}_2$  em 3mL de água previamente resfriada foi adicionada gota a gota ao meio reacional. Nessa etapa houve a liberação de um gás castanho. Com o decorrer da reação, o sal desejado precipita no meio reacional. Após o término da reação, esse sólido foi filtrado em um funil de vidro sinterizado e lavado com 20mL de  $\text{HBF}_4$  48% p/p gelado, 20mL de álcool etílico 96% p/p e 40mL de éter etílico gelado. O sal obtido foi deixado para secar de um dia para o outro.

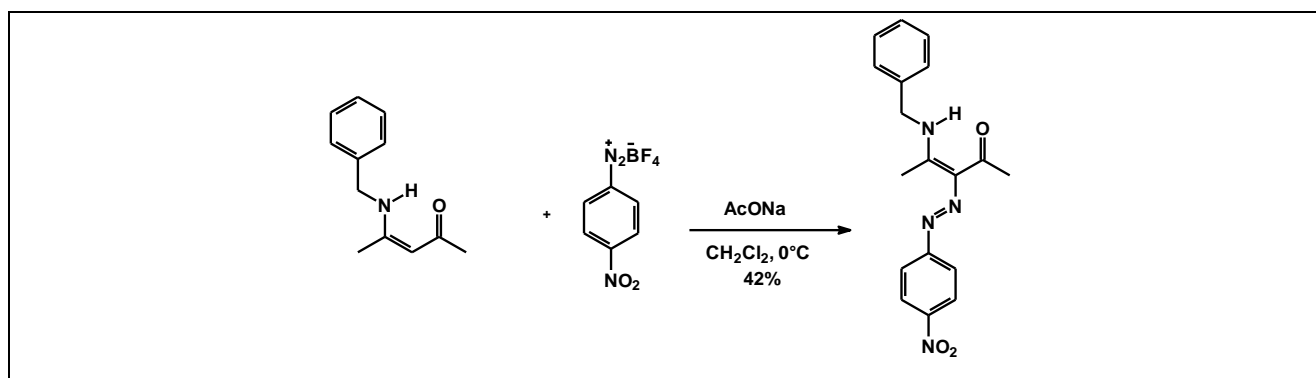
 <p><b>92</b></p>	<p><b>Condições:</b> Derivado de anilina (4-metilanilina): 3,8037g (25mmol); <math>\text{HBF}_4</math>: 13mL; <math>\text{NaNO}_2</math>: 1,7247g (25mmol). T = 1,5h.</p> <p>Substância <b>92</b>: Sólido cinza, 59% de rendimento.</p> <p>PF = 64-67°C.</p> <p>IV = 3417, 3088, 2269, 1579, 817<math>\text{cm}^{-1}</math></p> <p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (<math>\text{D}_2\text{O}</math>) <math>\delta</math> 2,49 (3H, s); 7,63 (2H, d, J = 9,0Hz); 8,28 (2H, d, J = 9,0Hz).</p>
--	---

 <p><b>132</b></p>	<p><b>Condições:</b> Derivado de anilina (4-metoxianilina): 4,2073g (25mmol); HBF<sub>4</sub>: 13mL; NaNO<sub>2</sub>: 1,7247g (25mmol). T = 1,5h.</p> <p>Substância <b>132</b>: Sólido cinza escuro, 60% de rendimento.</p> <p>PF = 76-78°C.</p> <p>IV = 3442, 3115, 2239, 1582, 1289, 838cm.<sup>-1</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O) δ 3,95 (3H, s); 7,26 (2H, d, J = 9,9Hz); 8,35 (2H, d, J = 9,9Hz).</p>
 <p><b>148</b></p>	<p><b>Condições:</b> Derivado de anilina (4-nitroanilina): 3,4532g (25mmol); HBF<sub>4</sub>: 13mL; NaNO<sub>2</sub>: 1,7247g (25mmol). T = 1,5h.</p> <p>Substância <b>148</b>: Sólido castanho, 79% de rendimento.</p> <p>PF = 143-146°C</p> <p>IV = 3119, 2307, 2279, 1534, 741cm.<sup>-1</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O) δ 8,61 (2H, d, J = 9,0Hz); 8,76 (2H, d, J = 9,0Hz).</p>
 <p><b>149</b></p>	<p><b>Condições:</b> Derivado de anilina (4-cloroanilina): 3,1892g (25mmol); HBF<sub>4</sub>: 13mL; NaNO<sub>2</sub>: 1,7247g (25mmol). T = 3h.</p> <p>Substância <b>149</b>: Sólido bege, 80% de rendimento.</p> <p>PF = 127-129°C</p> <p>IV = 3110, 2279, 1560, 846, 777cm.<sup>-1</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O) δ 7,85 (2H, d, J = 9,3Hz); 8,41 (2H, d, J = 9,3Hz).</p>
 <p><b>150</b></p>	<p><b>Condições:</b> Derivado de anilina (2,2,4-tricloroanilina): 5,923g (25mmol); HBF<sub>4</sub>: 13mL; NaNO<sub>2</sub>: 1,7247g (25mmol). T = 1,5h.</p> <p>Substância <b>150</b>: Sólido cinza, 59% de rendimento.</p> <p>PF = 101-103°C</p> <p>IV = 3111, 2281, 1554, 890cm.<sup>-1</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O) δ 8,04 (2H, s).</p>
 <p><b>151</b></p>	<p><b>Condições:</b> Derivado de anilina (2-nitro-4-cloroanilina): 4,3142g (25mmol); HBF<sub>4</sub>: 13mL; NaNO<sub>2</sub>: 1,7247g (25mmol). T = 2,5h.</p> <p>Substância <b>151</b>: Sólido marrom, 82% de rendimento.</p> <p>PF = 125-128°C.</p> <p>IV = 3109, 2295, 1556, 786cm.<sup>-1</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O) δ 8,28 (1H, dd, J = 2,1 e 8,7Hz); 8,84 (1H, s); 8,85 (1H, d, J = 8,7Hz).</p>
 <p><b>152</b></p>	<p><b>Condições:</b> Derivado de anilina (2-nitro-4-metoxianilina): 4,2037g (25mmol); HBF<sub>4</sub>: 13mL; NaNO<sub>2</sub>: 1,7247g (25mmol). T = 2,5h.</p> <p>Substância <b>152</b>: Sólido amarelo, 73% de rendimento.</p> <p>PF = 134-136°C.</p> <p>IV = 2248, 1559, 1057, 809cm.<sup>-1</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O) δ 4,06 (3H, s); 7,59 (1H, d, J = 9,3Hz); 8,17 (1H, t, J = 2,4Hz); 8,71 (1H, d, J = 9,3Hz).</p>

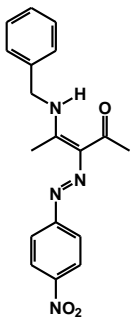
 <p><b>154</b></p>	<p><b>Condições:</b> Derivado de anilina (2,4-dinitroanilina): 4,578g (25mmol); HBF<sub>4</sub>: 13mL; NaNO<sub>2</sub>: 1,7247g (25mmol). T = 2,5h.</p> <p>Substância <b>154</b>: Sólido castanho, 78% de rendimento.</p> <p>PF = 99-100°C.</p>
---	--

## 5.2.2. Diazotação de enamionas acílicas

### 5.2.2.1. Diazotação da enamionona *N*-benzilsubstituída

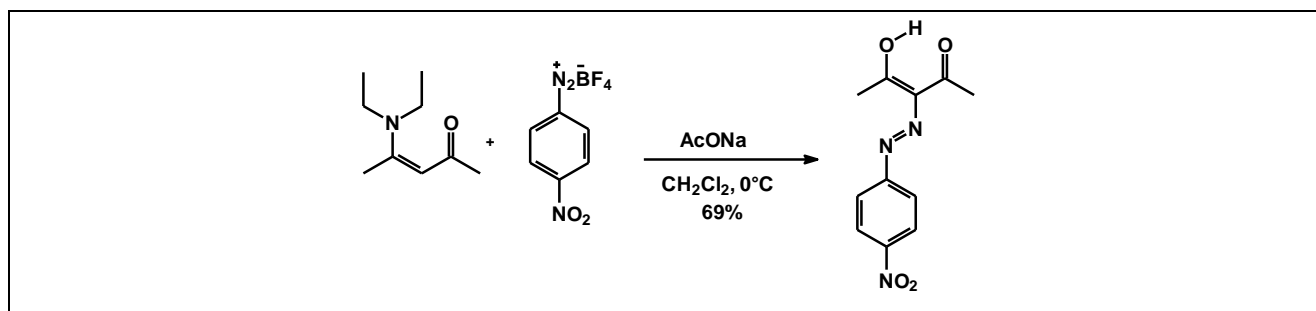


Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 0,0946g (0,5mmol) da enamionona em 5mL de DCM em banho de gelo. A seguir, foram adicionados 0,1230g (1,5mmol) de acetato de sódio. Após cerca de quinze minutos 0,1185g (0,5mmol) do sal de diazônio foi adicionado ao meio reacional. A reação foi acompanhada por análises de CCD, tendo como eluente hexano e acetato de etila (4:1). O tempo de reação foi de 3 horas. O solvente foi removido e o sólido obtido foi recristalizado com dioxano e etanol. Houve a precipitação de um sólido ferrugem, com 42% de rendimento.

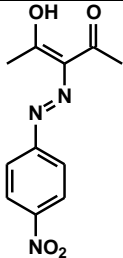
 <p><b>156</b></p>	<p><b>156</b>: sólido ferrugem, 42% de rendimento.</p> <p>PF = 158-161°C.</p> <p>IV = 3079, 1671, 1506, 1334, 1163, 1110, 933, 839 e 751cm.<sup>-1</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,54 (3H, s); 2,55 (3H, s); 4,72, (2H, s), 7,37-7,51 (7H, m); 8,18 (2H, dt, J = 2,1 e 9,3Hz).</p>
---	---



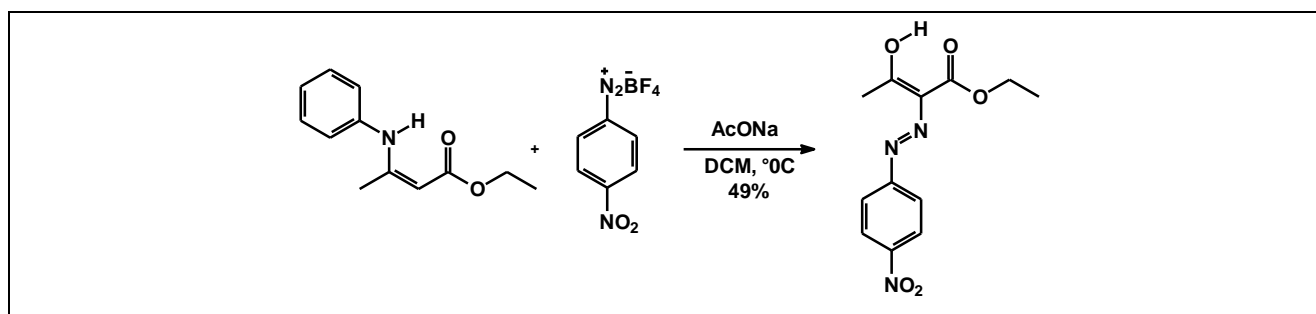
### 5.2.2.2. Diazotação da enaminona N-dietil substituída



Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 0,0776g (0,5mmol) da enaminona em 5mL de DCM em banho de gelo. A seguir, foram adicionados 0,1230g (1,5mmol) de acetato de sódio. Após cerca de quinze minutos 0,1185g (0,5mmol) do sal de diazônio foi adicionado ao meio reacional. A reação foi acompanhada por análises de CCD, tendo como eluente hexano e acetato de etila (4:1). O tempo de reação foi de 2,5 horas. O solvente foi removido e o sólido obtido foi recristalizado com acetato de etila e hexano. Houve a precipitação de um sólido marrom, na forma de agulhas, com 69% de rendimento.

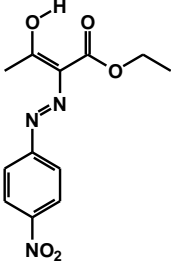
 <p><b>158</b></p>	<p><b>158:</b> sólido marrom, 69% de rendimento.          PF = 221-224°C.          IV = 3121, 3079, 1677, 1597, 1334 e 744 cm.<sup>-1</sup>          RMN de <sup>1</sup>H ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ 2,48 (3H, s); 2,53 (3H, s); 7,80 (2H, dd, J = 0,6 e 9,3 Hz); 8,32 (2H, d, J = 9,3 Hz).</p>
---	---

### 5.2.2.3. Diazotação da enaminona N-fenil substituída



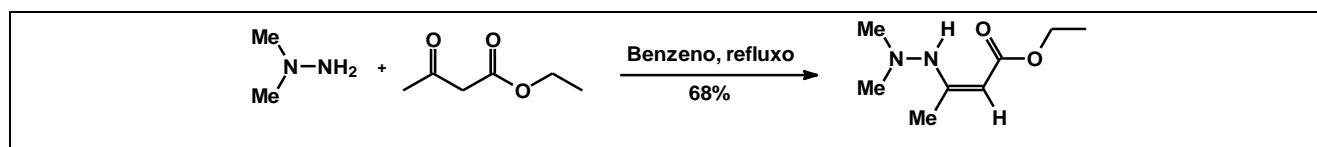
Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 0,1051g (0,5mmol) da enaminona em 5mL de DCM em banho de gelo. A seguir, foram adicionados 0,1230g (1,5mmol) de acetato de sódio. Após cerca de quinze minutos 0,1185g (0,5mmol) do sal de diazônio foi adicionado ao meio reacional. A reação foi acompanhada por análises de CCD, tendo como eluente hexano e acetato de etila (4:1). O tempo de reação foi de 2 horas. O solvente foi removido e o sólido obtido foi

recristalizado com dioxano e etanol. Houve a precipitação de um sólido amarelo, com 49% de rendimento.

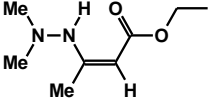
	<p><b>162:</b> sólido amarelo, 49% de rendimento.          PF = 110-112°C.          IV = 3346, 3158, 1684, 1533, 1338, 1220, 851 e 605cm.<sup>-1</sup>          RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,42 (3H, t, J = 3,6Hz); 2,53 (3H, s); 2,62 (1H, s); 4,38 (2H, q, J = 7,5Hz); 7,41 (2H, d, J = 9Hz); 8,29 (2H, d, J = 9Hz); 12,69 (1H, s).</p>
---	--

### 5.2.3. Diazotação da enaminona derivada da dimetil hidrazina

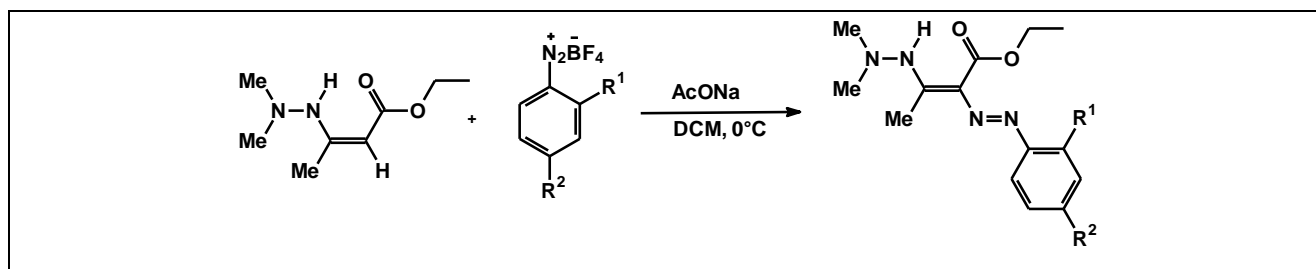
#### 5.2.3.1. Síntese da enaminona derivada da dimetil hidrazina



Na síntese da enaminona derivada da dimetil hidrazina, 1,13mL (15mmol) da hidrazina foram colocados em um balão de fundo redondo, juntamente com 1,27mL (10mmol) de acetoacetato de etila e com 15mL de benzeno. Ao balão foi acoplado um Dean-Stark e o sistema foi colocado sob refluxo, por 14 horas. Após esse tempo, o solvente foi removido e o óleo obtido foi purificado em uma coluna cromatográfica, tendo como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila, na proporção de 9:1. O produto obtido é um óleo castanho e de cheiro forte, com 68% de rendimento.

	<p><b>169:</b> Óleo castanho, 68% de rendimento.          IV: 3247, 2983, 1736, 1655, 1608, 1276, 1166, 785 cm.<sup>-1</sup></p>
---	--

### 5.2.3.2. Diazotação da enaminona derivada da dimetil hidrazina

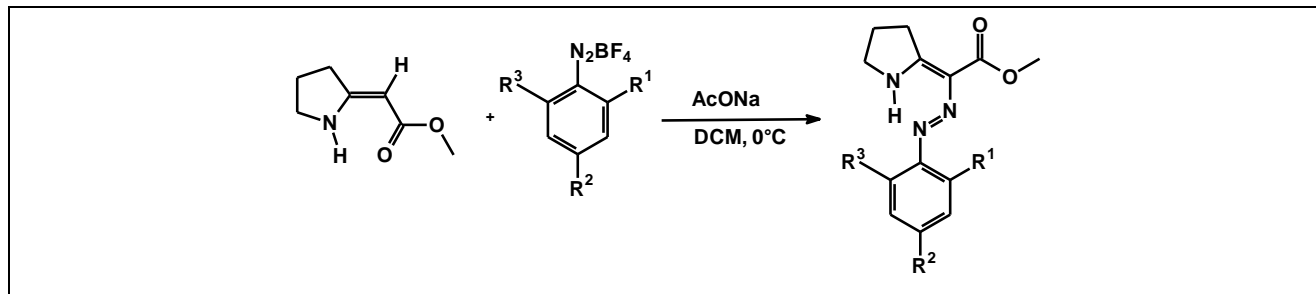


A reação geral de diazotação da enaminona derivada da dimetil hidrazina foi conduzida em um balão de fundo redondo contendo 0,2583g (1,5mmol) da enaminona e 0,3547g (4,5mmol) de acetato de sódio, em diclorometano, à 0°C. Após esta mistura ser agitada por cerca de 15 minutos, 1,5mmol do sal de diazônio desejado foram adicionados ao meio reacional. As reações foram acompanhadas por CCD, e cada sólido obtido foi recristalizado com uma mistura de solventes adequada para cada caso.

<p style="text-align: center;"><b>170</b></p>	<p><b>Condições:</b> Enaminona: 0,2583g (1,5mmol); Sal de diazônio: 0,3547g (1,5mmol); Acetato de Sódio: 0,3691g (4,5mmol); 15 mL de DCM, T = 6h. Purificação por recristalização com acetato de etila e hexano.</p> <p><b>170:</b> sólido vermelho, 12% de rendimento.</p> <p>PF = 72-73°C.</p> <p>IV = 3406, 2981, 1718, 1600, 1508, 1336, 1222, 1161 e 740 cm.<sup>-1</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,40 (3H, t, J = 7,2Hz); 2,29 (3H, s); 2,75 (6H, s); 4,34 (2H, q, J = 7,2Hz); 7,27 (2H, d, J = 9,3Hz); 8,20 (2H, d, J = 9,0Hz).</p> <p>RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 14,3 (CH<sub>3</sub>); 18,6 (CH<sub>3</sub>); 46,6 (CH<sub>3</sub>); 47,4 (CH<sub>3</sub>); 61,4 (CH<sub>2</sub>); 114,1 (CH); 125,7 (CH); 130,4 (C); 142,5 (C); 148,6 (C); 159,1 (C); 165,1 (C).</p>
---	---

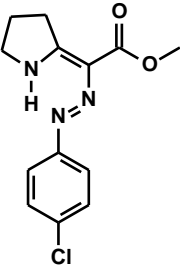
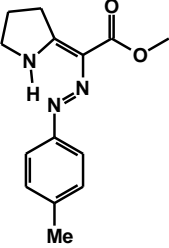
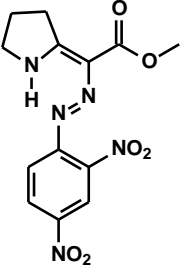
## 5.2.4. Síntese das azoenaminonas derivadas de enaminonas heterocíclicas

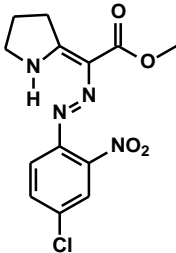
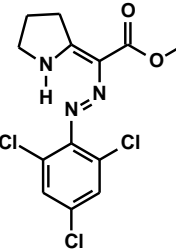
### 5.2.4.1. Síntese das azoenaminonas derivadas da enaminona heterocíclica de cinco membros



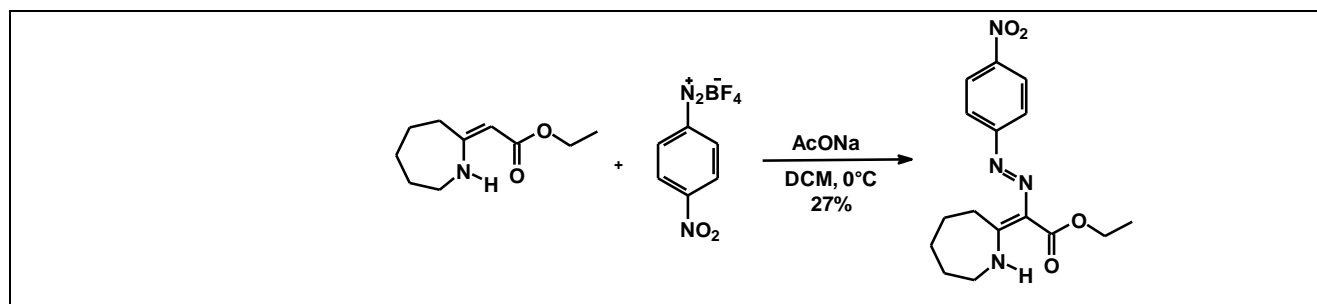
No procedimento geral para a síntese das azoenaminonas derivadas da enaminona de cinco membros heterocíclica, a enaminona em questão é solubilizada em diclorometano, em banho de gelo e sob agitação vigorosa. Em seguida, 3 equivalentes de acetato de sódio são adicionados ao meio reacional. Após 15 minutos o sal de arenodiazônio desejado é adicionado em pequenas porções. A reação é monitorada por CCD, tendo como eluente os solventes adequados para cada situação. Ao término da reação, caso haja a precipitação de um sólido, este é filtrado e lavado com hexano. Caso contrário, o solvente é removido por rotaevaporação e, em seguida, o sólido é recristalizado de acordo com o procedimento adequado para cada produto.

<p><b>181</b></p>	<p><b>Condições:</b> Enaminona: 0,0282g (0,2mmol); Sal de diazônio: 0,0474g (0,2mmol); Acetato de Sódio: 0,0492g (0,6mmol); 3mL DCM, T = 2h. Purificação por recristalização com acetato de etila e hexano.</p> <p><b>181:</b> Sólido laranja, 84% de rendimento.</p> <p><b>Procedimento multigramas:</b> Condições: Enaminona: 1,42g (10mmol); Sal de diazônio: 2,36g (10mmol); Acetato de Sódio: 2,46g (30mmol); 50mL de DCM, T = 3,5h. Purificação por recristalização com diclorometano e hexano. <b>72%</b> de rendimento.</p> <p>PF = 173-175°C.</p> <p>IV = 3418, 2976, 1718, 1695, 1506 e 856cm.<sup>-1</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,99 (2H, q, J = 7,8Hz); 3,23 (2H, t, J = 7,8Hz); 3,88 (3H, s); 4,05 (2H, t, J = 7,8Hz); 7,52 (2H, d, J = 9,3Hz); 8,23 (2H, d, J = 9,3Hz). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 20,9 (CH<sub>2</sub>); 37,1 (CH<sub>2</sub>); 52,0 (CH<sub>2</sub>); 56,7 (CH<sub>3</sub>); 116,9 (CH); 124,0 (C); 125,3 (CH); 143,9 (C); 150,9 (C); 165,6 (C); 169,6 (C).</p>
-------------------	---

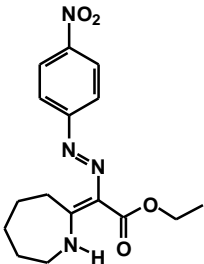
 <p style="text-align: center;"><b>188</b></p>	<p><b>Condições:</b> Enaminona: 0,0282g (0,2mmol); Sal de diazônio: 0,0445g (0,2mmol); Acetato de Sódio: 0,0492g (0,6mmol); 3mL DCM, T = 2h. Purificação por recristalização com acetato de etila e hexano.</p> <p><b>188:</b> Sólido amarelo em forma de agulhas, 73% de rendimento.  PF = 193-195°C.  IV = 3292, 3217, 2966, 1697, 1531 e 846cm.<sup>-1</sup>  RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,01 (2H, q, J = 7,8Hz); 3,27 (2H, t, J = 7,8Hz); 3,86 (3H, s); 3,91 (2H, t, J = 7,2Hz); 7,32 (2H, d, J = 8,7Hz); 7,45 (2H, d, J = 8,7Hz). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 20,9 (CH<sub>2</sub>); 36,2 (CH<sub>2</sub>); 51,6 (CH<sub>2</sub>); 54,1 (CH<sub>3</sub>); 119,5 (CH); 120,3 (C); 129,2 (CH); 130,1 (C); 146,5 (C); 166,5 (C); 167,4 (C).</p>
 <p style="text-align: center;"><b>189</b></p>	<p><b>Condições:</b> Enaminona: 0,0282g (0,2mmol); Sal de diazônio: 0,0412g (0,2mmol); Acetato de Sódio: 0,0492g (0,6mmol); 3mL DCM, T = 3h. Purificação por recristalização com diclorometano e hexano.</p> <p><b>189:</b> Sólido amarelo claro, 77% de rendimento.  PF = 123-126°C.  IV = 2947, 1686, 1569, 1191, 1072, 823, 778, 512cm.<sup>-1</sup>  RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,98 (2H, q, J = 7,8Hz); 2,35 (3H,s); 3,25 (2H, t, J = 9Hz); 3,86 (3H, s); 3,92 (2H, t, J = 7,8Hz); 7,17 (2H, d, J = 8,4Hz); 7,41 (2H, d, J = 8,4Hz). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 20,9 (CH<sub>2</sub>); 20,9 (CH<sub>3</sub>); 36,5 (CH<sub>2</sub>); 51,5 (CH<sub>2</sub>); 54,7 (CH<sub>3</sub>); 117,9 (CH); 119,9 (C); 129,7 (CH); 135,3 (C); 145,0 (C); 167,7 (C).</p>
 <p style="text-align: center;"><b>190</b></p>	<p><b>Condições:</b> Enaminona: 0,0282g (0,2mmol); Sal de diazônio: 0,0564g (0,2mmol); Acetato de Sódio: 0,0492g (0,6mmol); 3mL DCM, T = 4h. Purificação por recristalização com diclorometano e hexano.</p> <p><b>190:</b> Sólido amarelo escuro, 46% de rendimento.  PF = 190-192°C.  IV = 3455, 3106, 2956, 1712, 1613, 1332 e 835 cm.<sup>-1</sup>  RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,04 (2H, q, J = 7,8Hz); 3,21 (2H, t, J = 7,8Hz); 3,93 (3H, s); 4,21 (2H, t, J = 7,8Hz); 8,34 (1H, s); 8,40 (1H, dd, J = 2,1 e 9,3Hz); 9,07 (1H, d, J = 2,4Hz). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 21,1 (CH<sub>2</sub>); 37,5 (CH<sub>2</sub>); 52,5 (CH<sub>2</sub>); 58,2 (CH<sub>3</sub>); 118,5 (C); 122,5 (CH); 129,1 (CH); 141,5 (C); 145,7 (C); 164,8 (C); 169,4 (C).</p>

 <p style="text-align: center;"><b>191</b></p>	<p><b>Condições:</b> Enaminona: 0,0282g (0,2mmol); Sal de diazônio: 0,0543g (0,2mmol); Acetato de Sódio: 0,0492g (0,6mmol); 3mL DCM, T = 4,5h. Purificação por recristalização com acetato de etila e hexano.</p> <p><b>191:</b> Sólido vermelho em forma de agulhas, 48% de rendimento.</p> <p>PF = 180-182°C.</p> <p>IV = 3094, 2956, 1709, 1682, 1346 e 833cm.<sup>-1</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,02 (2H, q, J = 8,1Hz); 3,22 (2H, dt, J = 1,8 e 8,4Hz); 3,89 (3H, s); 4,12 (2H, dt, J = 1,8 e 7,8Hz) 7,56 (1H, dd, J = 2,7 e 9,0Hz); 8,11 (1H, s); 8,13 (1H, d, 9,0Hz). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 21,1 (CH<sub>2</sub>); 37,0 (CH<sub>2</sub>); 52,1 (CH<sub>2</sub>); 56,6 (CH<sub>3</sub>); 119,3 (C); 125,1 (CH); 125,7 (C); 128,6 (CH); 135,8 (CH); 137,5 (C); 165,5 (C); 168,3 (C).</p>
 <p style="text-align: center;"><b>192</b></p>	<p><b>Condições:</b> Enaminona: 0,0282g (0,2mmol); Sal de diazônio: 0,0591g (0,2mmol); Acetato de Sódio: 0,0492g (0,6mmol); 3mL DCM, T = 2,5h. Purificação por recristalização com acetona à quente.</p> <p><b>192:</b> Sólido amarelo claro, 72% de rendimento.</p> <p>PF = 144-147°C.</p> <p>IV = 3303, 3069, 2998, 1697, 1645 e 794cm.<sup>-1</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,12 (2H, q, J = 7,8Hz); 3,41 (2H, t, J = 7,8Hz); 3,84 (4H, m); 7,35 (2H, s); 13,3 (1H,s). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 20,5 (CH<sub>2</sub>); 34,9 (CH<sub>2</sub>); 50,2 (CH<sub>2</sub>); 51,6 (CH<sub>3</sub>); 119,3 (C); 128,6 (C); 128,8 (CH); 130,7 (C); 144,6 (C); 164,8 (C); 166,9 (C).</p>

#### 5.2.4.2. Síntese das azoenaminonas derivadas da enaminona heterocíclica de sete membros

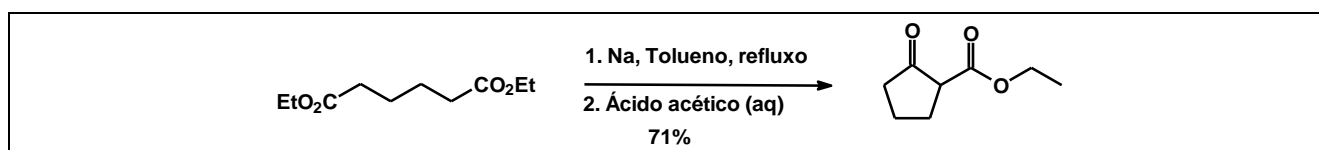


O procedimento para a síntese deste composto é idêntico ao descrito no tópico **6.2.4.1**.

 <p style="text-align: center;"><b>200</b></p>	<p><b>Condições:</b> Enaminona: 0,0367g (0,2mmol); Sal de diazônio: 0,0474g (0,2mmol); Acetato de Sódio: 0,0492g (0,6mmol); 5mL DCM, T = 2h. Purificação por recristalização com clorofórmio e hexano.</p> <p><b>200:</b> Sólido amarelo, 52% de rendimento.</p> <p>PF = 87-89°C.</p> <p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 1,39 (3H, t, <math>J = 7,2\text{Hz}</math>); 1,71-1,77 (4H, m); 1,87 (2H, m); 3,06 (2H, m); 3,70 (2H, m); 4,34 (2H, q, <math>J = 7,2\text{Hz}</math>); 7,57 (2H, d, <math>J = 9,3\text{Hz}</math>); 8,22 (2H, d, <math>J = 9,3\text{Hz}</math>); 13,18 (1H, s).</p>
---	--

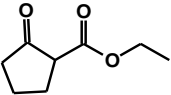
## 5.2.5. Síntese das azoenaminonas derivadas das enaminonas homocíclicas de cinco membros

### 5.2.5.1. Síntese do composto $\beta$ -dicarbonílico a partir do adipato de dietila

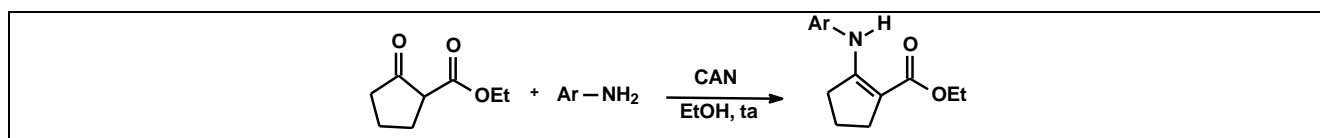


Em um balão de fundo redondo de 2L, com três bocas foram adaptados um funil de adição, um condensador de refluxo e um agitador mecânico. No balão foram adicionados 185mL de tolueno seco<sup>55</sup> e 17g de sódio metálico. A seguir, 149g de adipato de dietila foram lentamente adicionados ao meio, através do funil de adição. O meio reacional fica bastante viscoso após o início da reação, de forma, que porções de tolueno foram adicionadas para garantir a fluidez do meio (no total foram adicionados mais 900mL de tolueno). O tempo de reação foi de 7 horas. A mistura reacional foi então resfriada até 0°C e vertida em 1L de uma solução de ácido acético 10%, também a 0°C. A fase orgânica foi separada e lavada uma vez com água destilada e duas vezes com uma solução de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  7%. O solvente foi removido e o produto foi destilado a pressão reduzida. Um óleo incolor e de cheiro doce foi obtido.

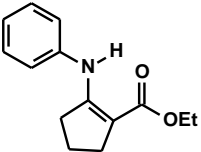
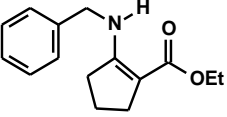
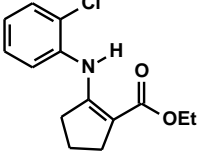
<sup>55</sup> Perrin, D.D.; Armarego, W.L.F.; Perrin, D.R. *Purification of Laboratory Chemicals*, 2ª Ed., Pergamon Press Ltd: Oxford, 1980.

 <p style="text-align: center;"><b>202</b></p>	<p><b>Condições:</b> Adipato de dietila: 149,01g (0,74mol); Sódio: 17,00g (0,74mol); 900mL Tolueno. Purificação por destilação.</p> <p><b>202:</b> Óleo incolor, 71% de rendimento.</p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,28 (3H, t, J = 7,2Hz); 2,26-2,34 (4H, m); 3,14 (2H, t, J = 9,0Hz); 4,20 (2H, q, J = 7,2Hz).</p>
---	--

### 5.2.5.2. Síntese das enaminonas cíclicas de cinco membros derivadas de anilinas

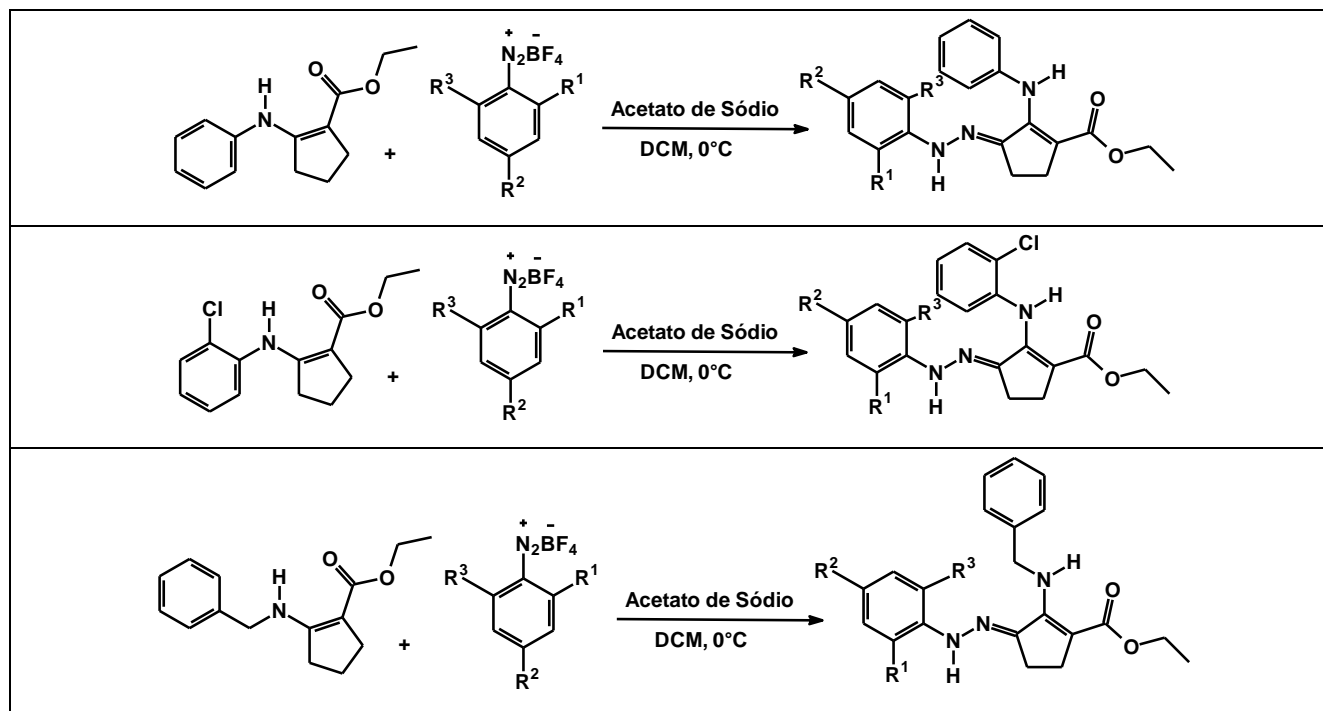


Para o procedimento geral para a obtenção de enaminonas a partir do  $\beta$ -cetoéster obtido 15mmol do  $\beta$ -cetoéster, 15mmol da anilina derivada de anilina desejada e 10mL de etanol foram adicionados em um balão de fundo redondo. A seguir foram adicionados 5mol% de CAN. A mistura foi deixada à temperatura ambiente com forte agitação pelo tempo requerido para cada anilina. Após o término da reação, a mistura foi submetida a uma coluna cromatográfica, tendo como eluente misturas adequadas para cada produto obtido.

 <p style="text-align: center;"><b>204</b></p>	<p><b>Condições:</b> <math>\beta</math>-cetoéster: 2,3275g (15mmol); Amina (Anilina): 1,3969g (15mmol); CAN: 5mol%; 10mL EtOH, T = 1,5h. Purificação por cromatografia em coluna (eluente: hexano/acetato de etila 7:3).</p> <p><b>204:</b> Óleo castanho, 59% de rendimento.</p>
 <p style="text-align: center;"><b>205</b></p>	<p><b>Condições:</b> <math>\beta</math>-cetoéster: 2,3275g (15mmol); Amina (Benzilamina): 1,3969g (15mmol); CAN: 5mol%; 10mL EtOH, T = 2h. Purificação por cromatografia em coluna (eluente: hexano/acetato de etila 8:2).</p> <p><b>205:</b> Óleo castanho, 52% de rendimento</p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,27 (3H, t, J = 7,2Hz); 1,81 (2H, q, J = 6,9Hz); 2,55 (4H, q, J = 6,9Hz); 4,16 (2H, q, J = 6,9Hz); 4,38 (2H, d, J = 6,6Hz); 7,22-7,35 (5H, m).</p>
 <p style="text-align: center;"><b>206</b></p>	<p><b>Condições:</b> <math>\beta</math>-cetoéster: 2,3275g (15mmol); Amina (o-cloronailina): 1,3969g (15mmol); CAN: 5mol%; 10mL EtOH, T = 1,5h. Purificação por cromatografia em coluna (eluente: hexano/acetato de etila 7:3).</p> <p><b>206:</b> Óleo castanho, 61% de rendimento.</p>

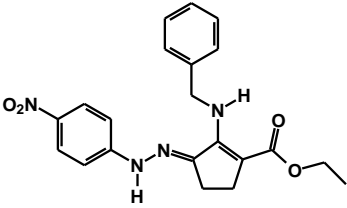
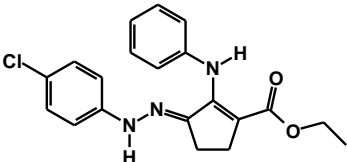
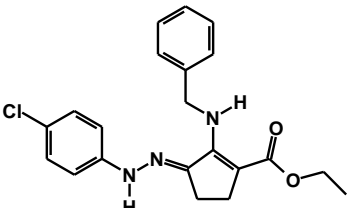


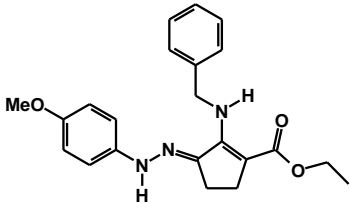
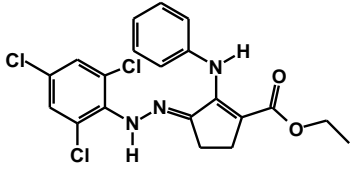
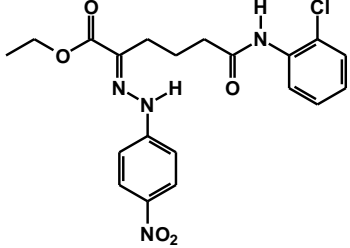
### 5.2.5.3. Síntese das azoenaminonas derivadas das enaminonas homocíclicas de cinco membros – Reações em diclorometano



Em um balão de fundo redondo foram adicionados a enaminona e o acetato de sódio, em diclorometano. A mistura foi agitada por 10 minutos em banho de gelo. Após esse tempo, o sal de diazônio adequado foi adicionado. O banho de gelo e a agitação foram mantidos durante todo o procedimento. Após o término da reação, o acetato de sódio foi filtrado e o solvente removido por rotaevaporação. O resíduo obtido foi recristalizado de acordo com as condições para cada produto obtido.

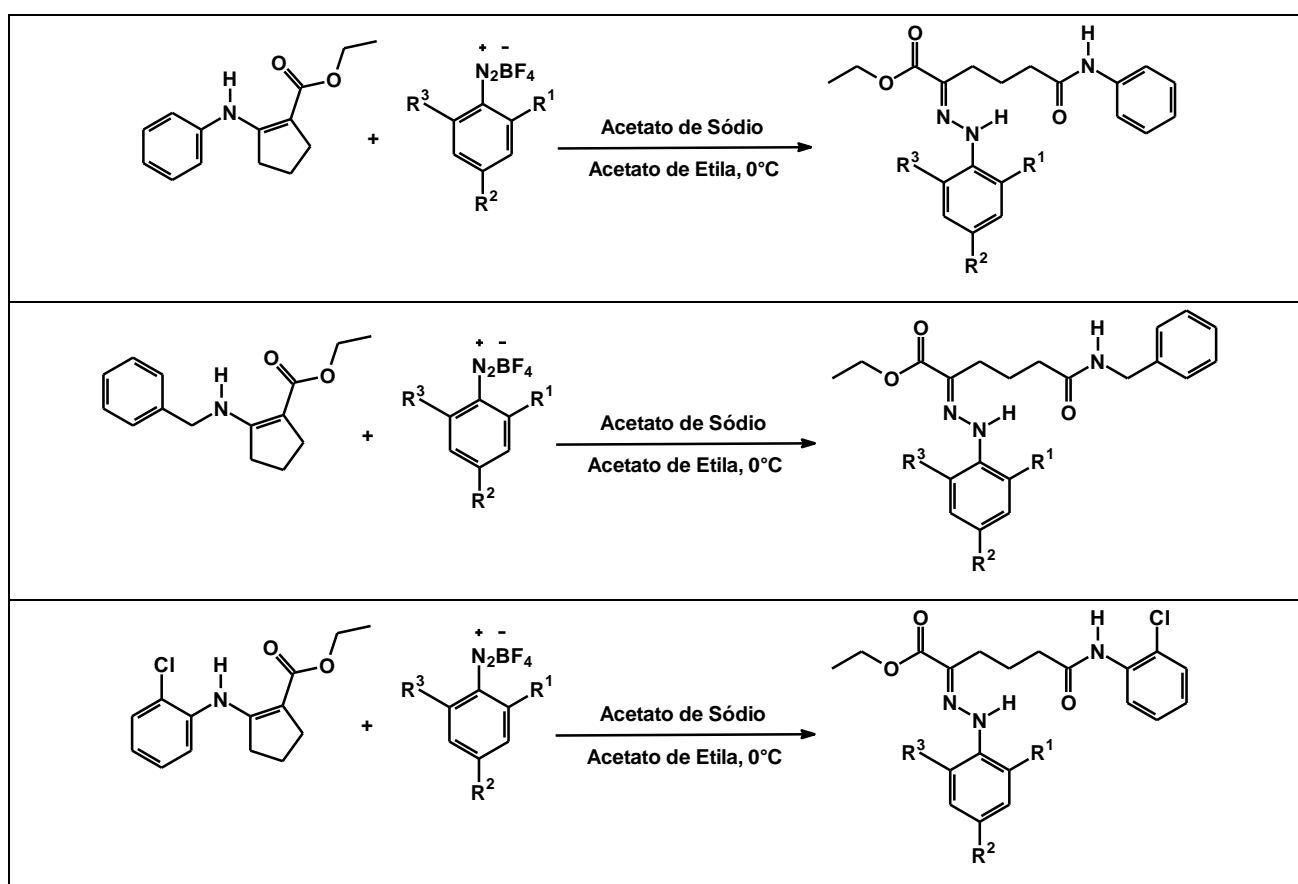
<p style="text-align: center;"><b>207</b></p>	<p><b>Condições:</b> Enaminona: 0,3679g (1,5mmol); Sal de diazônio: 0,4004g (1,5mmol); Acetato de Sódio: 0,3691g (4,5mmol); 15mL de DCM, T = 2h. Purificação por recristalização com acetona à quente.</p> <p><b>207:</b> Sólido vermelho na forma de agulhas, 73% de rendimento.</p> <p><b>Procedimento multigramas:</b> Condições: Enaminona: 2,45g (10mmol); Sal de diazônio: 2,64g (10mmol); Acetato de Sódio: 2,46g (30mmol); 50mL de DCM, T = 3h. Purificação por recristalização com acetona à quente. 58% de rendimento.</p> <p>PF = 161-163°C.</p> <p>IV = 3324, 3087, 2981, 1652, 1575, 1240, 1033 e 824cm.<sup>-1</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,31 (3H, t, J = 4,4Hz); 2,64 (2H, m); 2,73 (2H, m); 3,81 (3H, s); 4,21 (2H, q, J = 4,5Hz); 5,07 (2H, d, J = 3,9Hz); 7,07 (1H, d, J = 2,1Hz); 7,08 (1H, dd, J = 1,6 e 9,3Hz); 7,31-7,38 (3H, m); 7,55 (1H, d, J = 1,5Hz); 10,53 (1H, s). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 14,6</p>
---	--

	(CH <sub>3</sub> ); 24,4 (CH <sub>2</sub> ); 24,6 (CH <sub>2</sub> ); 48,0 (CH <sub>2</sub> ); 55,8 (CH <sub>3</sub> ); 59,4 (CH <sub>2</sub> ); 105,9 (CH); 106,3 (C); 117,4 (CH); 126,91* (CH); 126,94* (CH); 127,0* (CH); 128,6* (CH); 130,9 (C); 136,9 (C); 140,4 (C); 152,1 (C); 153,4 (C); 155,1 (C); 168,1 (C). * Podem estar trocados
 <p style="text-align: center;"><b>214</b></p>	<p><b>Condições:</b> Enaminona: 0,3679g (1,5mmol); Sal de diazônio: 0,3555g (1,5mmol); Acetato de Sódio: 0,3691g (4,5mmol); 15mL de DCM, T = 2h. Purificação por recristalização com DCM e hexano.</p> <p><b>214:</b> Sólido amarelo, 67% de rendimento.</p> <p>PF = 241-243°C.</p> <p>IV = 3444, 1662, 1589, 1319, 1242 e 838cm.<sup>-1</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (Piridina) δ 1,74 (3H, t, J = 6,9Hz); 3,18 (4H, m); 4,77 (2H, q, J = 6,9Hz); 5,8 (m); 7,76 (4H, m); 7,94 (1H, t, J = 7,3Hz); 8,12 (2H, d, J = 7,2Hz); 8,73 (2H, d, J = 9Hz); 9,26 (1H, s); 11,2 (1H, s).</p> <p>RMN de <sup>13</sup>C (Piridina) δ 14,7 (CH<sub>3</sub>); 25,1 (CH<sub>2</sub>); 25,6 (CH<sub>2</sub>); 47,9 (CH<sub>2</sub>); 59,3 (CH<sub>2</sub>); 105,5 (C); 112,5 (CH); 126,2 (CH); 127,3 (CH); 128,9 (CH); 151,5 (C); 154,1 (C).</p> <p>OBS: Alguns sinais de carbono quaternário não apareceram no espectro de RMN de <sup>13</sup>C.</p>
 <p style="text-align: center;"><b>215</b></p>	<p><b>Condições:</b> Enaminona: 0,3469g (1,5mmol); Sal de diazônio: 0,3395g (1,5mmol); Acetato de Sódio: 0,3691g (4,5mmol); 15mL de DCM, T = 2,5h. Purificação por recristalização com acetato de etila e hexano.</p> <p><b>215:</b> Sólido marrom claro, 59% de rendimento.</p> <p>PF = 154-155°C.</p> <p>IV = 3302, 2934, 1639, 1587, 1241 e 824cm.<sup>-1</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,29 (3H, t, J = 6,9Hz); 2,49 (2H, m); 2,76 (2H, m); 4,22 (2H, q, J = 6,9Hz); 6,42 (2H, m); 7,02 (2H, m); 7,10-7,32 (5H, m); 8,67 (1H, s). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 14,5 (CH<sub>3</sub>); 22,7 (CH<sub>2</sub>); 25,1 (CH<sub>2</sub>); 59,6 (CH<sub>2</sub>); 108,6 (C); 114,0 (CH); 123,9 (CH); 124,3 (CH); 124,9 (C); 128,2 (CH); 128,9 (CH); 140,8 (C); 142,9 (C); 146,9 (C); 150,9 (C); 167,8 (C).</p>
 <p style="text-align: center;"><b>216</b></p>	<p><b>Condições:</b> Enaminona: 0,3679g (1,5mmol); Sal de diazônio: 0,3397g (1,5mmol); Acetato de Sódio: 0,3691g (4,5mmol); 15mL de DCM, T = 2h. Purificação por recristalização com DCM e hexano.</p> <p><b>216:</b> Sólido amarelo, 53% de rendimento.</p> <p>PF = 154-155°C.</p> <p>IV = 3298, 3029, 2929, 1593, 1245 e 817cm.<sup>-1</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (Piridina) δ 1,17 (3H, t, J = 7,2Hz); 2,55 (2H, m); 2,60</p>

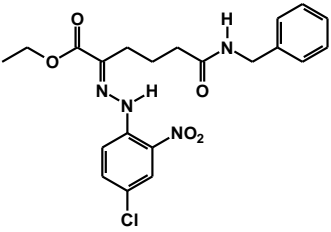
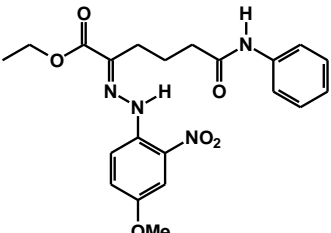
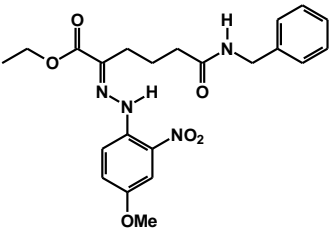
	<p>(2H, m); 4,21 (2H, q, <math>J = 7,5\text{Hz}</math>); 5,30 (2H, d, <math>J = 6,3\text{Hz}</math>); 7,1 – 7,4 (5H, m); 7,56 (2H, d, <math>J = 1,5\text{Hz}</math>); 8,22 (1H, s); 9,84 (1H, s). RMN de <math>^{13}\text{C}</math> (Piridina) <math>\delta</math> 14,7 (CH<sub>3</sub>); 25,0 (CH<sub>2</sub>); 25,1 (CH<sub>2</sub>); 47,9 (CH<sub>2</sub>); 59,1 (CH<sub>2</sub>); 103,7 (C); 114,8 (CH); 124,2 (C); 127,1 (CH); 127,3 (CH); 128,9 (CH); 129,4 (CH); 141,7 (C); 145,2 (C); 149,9 (C); 155,1 (C); 168,3 (C).</p>
 <p style="text-align: center;"><b>217</b></p>	<p><b>Condições:</b> Enaminona: 0,3679g (1,5mmol); Sal de diazônio: 0,3329g (1,5mmol); Acetato de Sódio: 0,3691g (4,5mmol); 15mL de DCM, T = 4h. Purificação por recristalização com acetona à quente.</p> <p><b>217:</b> Sólido amarelo escuro, 50% de rendimento.</p> <p>PF = 178-180°C.</p> <p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 1,28 (3H, t, <math>J = 7,2\text{Hz}</math>); 2,48 (2H, m); 2,68 (2H, m); 3,76 (3H, s); 4,18 (2H, q, <math>J = 7,2\text{Hz}</math>); 5,12 (2H, s); 6,77-6,88 (5H, m); 7,24-7,37 (3H, m). RMN de <math>^{13}\text{C}</math> (CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 14,6 (CH<sub>3</sub>); 23,2 (CH<sub>2</sub>); 24,5 (CH<sub>2</sub>); 47,9 (CH<sub>2</sub>); 55,6 (CH<sub>3</sub>); 59,0 (CH<sub>2</sub>); 102,8 (C); 114,1 (CH); 114,7 (CH); 126,9 (CH); 127,2 (CH); 128,5 (CH); 138,5 (C); 140,5 (C); 148,4 (C); 154,1 (C); 168,2 (C).</p>
 <p style="text-align: center;"><b>219</b></p>	<p><b>Condições:</b> Enaminona: 0,3649g (1,5mmol); Sal de diazônio: 0,4429g (1,5mmol); Acetato de Sódio: 0,3691g (4,5mmol); 15mL de DCM, T = 4h. Purificação por recristalização com clorofórmio e hexano.</p> <p><b>219:</b> Sólido marrom claro, 42% de rendimento.</p> <p>PF = 140-142°C.</p> <p>IV = 3285, 3073, 1661, 1610, 1598, 1497, 1029 e 866cm<sup>-1</sup></p> <p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 1,21 (3H, t, <math>J = 6,9\text{ Hz}</math>); 2,65 (2H, m); 2,86 (2H, m); 4,17 (2H, q, <math>J = 6,9\text{ Hz}</math>); 7,0 – 7,3 (7H, m); 8,24 (1H, s). RMN de <math>^{13}\text{C}</math> (CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 14,2 (CH<sub>3</sub>); 22,8 (CH<sub>2</sub>); 25,7 (CH<sub>2</sub>); 59,9 (CH<sub>2</sub>); 112,1 (C); 122,3 (C); 123,1 (C); 125,9 (CH); 127,5 (CH); 128,2 (CH); 128,6 (CH); 136,9 (C); 141,1 (C); 148,9 (C); 152,4 (C); 167,1 (C).</p>
 <p style="text-align: center;"><b>221</b></p>	<p><b>Condições:</b> Enaminona: 0,4166g (1,5mmol); Sal de diazônio: 0,3554g (1,5mmol); Acetato de Sódio: 0,3691g (4,5mmol); 15mL de DCM, T = 2h. Purificação por recristalização com acetato de etila e hexano.</p> <p><b>221:</b> Sólido laranja, 45% de rendimento.</p> <p>PF = 180-182°C.</p> <p>IV = 3371, 3242, 3078, 2958, 1695, 1604, 1525, 1259, 1108 e 840cm<sup>-1</sup></p> <p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 1,41 (3H, t, <math>J = 7,5\text{Hz}</math>); 1,90 (2H, m); 2,66 (2H,</p>

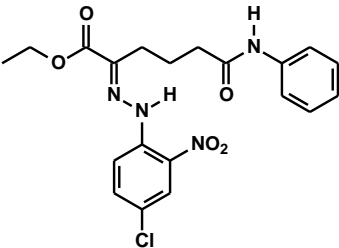
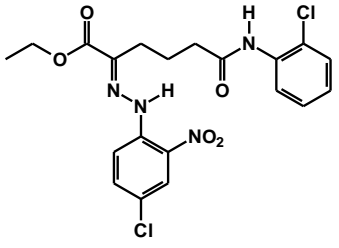
t,  $J = 5,1\text{Hz}$ ); 2,74 (2H, t,  $J = 8,1\text{Hz}$ ); 4,34 (2H, q,  $J = 6,9\text{Hz}$ ); 7,15 (1H, dt,  $J = 1,5$  e  $7,8\text{Hz}$ ); 7,58-7,36 (3H, m); 7,79 (1H, s); 8,21 (2H, d,  $J = 9,0\text{Hz}$ ); 8,38 (1H, dd,  $J = 1,2$  e  $8,4\text{Hz}$ ); 10,84 (1H, s). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14,3 ( $\text{CH}_3$ ); 19,6 ( $\text{CH}_3$ ); 20,2 ( $\text{CH}_2$ ); 24,9 ( $\text{CH}_2$ ); 34,6 ( $\text{CH}_2$ ); 61,5 ( $\text{CH}_2$ ); 113,3 (CH); 121,9 (C); 125,5 (CH); 125,7 (CH); 127,8 (CH); 129,3 (CH); 133,8 (C); 138,9 (C); 141,4 (C); 149,4 (C); 164,8 (C); 172,2 (C).

#### 5.2.5.4. Síntese das azoenaminonas derivadas das enaminonas homocíclicas de cinco membros – Reações em acetato de etila.



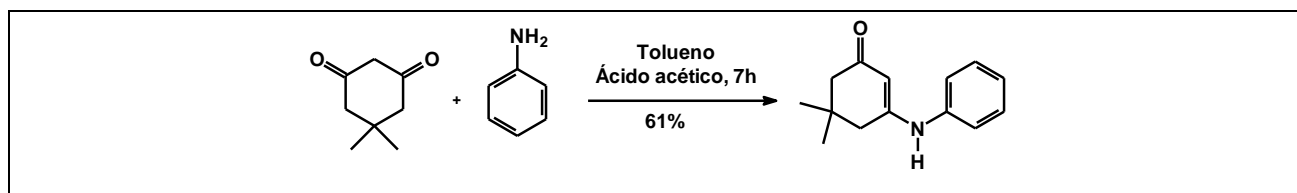
Em um balão de fundo redondo foram adicionados a enaminona e o acetato de sódio, em acetato de etila. A mistura foi agitada por 10 minutos em banho de gelo. Após esse tempo, o sal de diazônio adequado foi adicionado. O banho de gelo e a agitação foram mantidos durante todo o procedimento. Após o término da reação, o acetato de sódio foi filtrado e o solvente removido por rotaevaporação. O resíduo obtido foi recristalizado de acordo com as condições para cada produto obtido.

 <p style="text-align: center;"><b>222</b></p>	<p><b>Condições:</b> Enaminona: 0,3679g (1,5mmol); Sal de diazônio: 0,4004g (1,5mmol); Acetato de Sódio: 0,3691g (4,5mmol); 15mL de acetato de etila, T = 2h. Purificação por recristalização com acetato de etila e hexano.</p> <p><b>222:</b> Sólido amarelo gema, 49% de rendimento.</p> <p>PF = 131-133°C.</p> <p>IV = 3277, 3077, 1705, 1642, 1499, 1140cm.<sup>-1</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,39 (3H, t, J = 7,0Hz); 2,03 (2H, q, J = 7,5Hz); 2,35 (2H, t, 7,0Hz); 2,75 (2H, t, J = 7,5Hz); 4,34 (2H, q, J = 7,0Hz); 4,45 (2H, d, J = 5,5Hz); 7,25-7,35 (3H, m); 7,56 (1H, dd, J = 2,5 e 9,0Hz); 7,98 (1H, d, J = 9,0Hz); 8,13 (1H, d, J = 2,5Hz). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 14,2 (CH<sub>3</sub>); 20,9 (CH<sub>2</sub>); 25,3 (CH<sub>2</sub>); 35,8 (CH<sub>2</sub>); 43,7 (CH<sub>2</sub>); 61,8 (CH<sub>2</sub>); 118,4 (CH); 125,0 (CH); 125,7 (C); 127,5 (CH); 127,8 (CH); 128,6 (CH); 132,6 (C); 136,4 (CH); 138,2 (C); 139,2 (C); 142,8 (C); 164,4 (C); 171,3 (C).</p>
 <p style="text-align: center;"><b>223</b></p>	<p><b>Condições:</b> Enaminona: 0,3469g (1,5mmol); Sal de diazônio: 0,4004g (1,5mmol); Acetato de Sódio: 0,3691g (4,5mmol); 15mL de acetato de etila, T = 2h. Purificação por recristalização com acetona à quente.</p> <p><b>223:</b> Sólido laranja brilhante, 41%.</p> <p>PF = 138-139°C.</p> <p>IV = 3326, 3128, 2934, 1695, 1656, 1532, 1254 e 759cm.<sup>-1</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,39 (3H, t, J = 7,2Hz); 2,09 (2H, q, J = 7,5Hz); 2,47 (2H, t, J = 7,5Hz); 2,79 (2H, t, J = 7,5Hz); 3,85 (3H, s); 4,35 (2H, q, J = 6,9Hz); 7,03 (2H, t, J = 7,5Hz); 7,29 (1H, d, J = 9,3Hz); 7,25-7,33 (m); 7,60 (2H, d, J = 3,0z); 7,79 (1H, s); 7,95 (1H, d, J = 9,3Hz). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 14,3 (CH<sub>3</sub>); 20,8 (CH<sub>2</sub>); 24,9 (CH<sub>2</sub>); 37,0 (CH<sub>2</sub>); 55,9 (CH<sub>3</sub>); 61,8 (CH<sub>2</sub>); 106,5 (CH); 118,2 (CH); 119,7 (CH); 124,1 (CH); 126,3 (CH); 128,9 (CH); 132,5 (C); 135,4 (C); 137,9 (C); 140,7 (C); 153,4 (C); 170,1 (C).</p>
 <p style="text-align: center;"><b>224</b></p>	<p><b>Condições:</b> Enaminona: 0,3679g (1,5mmol); Sal de diazônio: 0,3959g (1,5mmol); Acetato de Sódio: 0,3691g (4,5mmol); 15mL de acetato de etila, T = 2,5h. Purificação por recristalização com clorofórmio e hexano.</p> <p><b>224:</b> Sólido amarelo, 32% de rendimento.</p> <p><b>Procedimento multigramas:</b> Condições: Enaminona: 2,45g (10mmol); Sal de diazônio: 2,64g (10mmol); Acetato de Sódio: 2,46g (30mmol); 50mL de DCM, T = 4,5h. Purificação por recristalização</p>

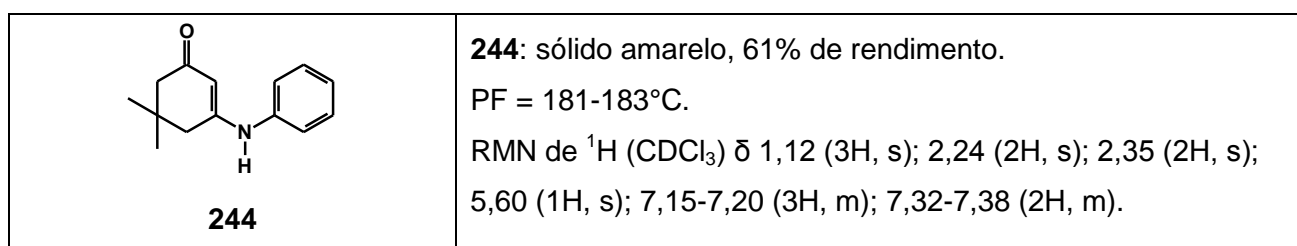
	<p>com acetona à quente. 30% de rendimento.</p> <p>PF = 135-137°C.</p> <p>IV = 3294, 3109, 1707, 1646, 1527, 1414, 1236 e 698cm.<sup>-1</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,39 (3H, t, J = 7,2Hz); 2,00 (2H, q, J = 7,2Hz); 2,35 (2H, t, 7,2Hz); 2,74 (2H, t, J = 7,8Hz); 3,86 (3H, s); 4,33 (2H, q, J = 7,2Hz); 4,46 (2H, d, J = 5,4Hz); 7,24-7,36 (5H, m); 7,61 (1H, d, J = 3Hz); 7,96 (1H, d, J = 9,3Hz); 11,08 (1H, s).</p>
 <p style="text-align: center;"><b>225</b></p>	<p><b>Condições:</b> Enaminona: 0,3469g (1,5mmol); Sal de diazônio: 0,4004g (1,5mmol); Acetato de Sódio: 0,3691g (4,5mmol); 15mL de acetato de etila, T = 2h. Purificação por recristalização com acetona à quente.</p> <p><b>225:</b> Sólido dourado brilhante, 58%.</p> <p>PF = 154-156°C.</p> <p>IV = 3315, 3249, 1704, 1657, 1498 e 758cm.<sup>-1</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,39 (3H, t, J = 7,0Hz); 2,03 (2H, q, J = 7,5Hz); 2,35 (2H, t, 7,0Hz); 2,75 (2H, t, J = 7,5Hz); 4,34 (2H, q, J = 7,0Hz); 4,45 (2H, d, J = 5,5Hz); 7,25-7,35 (3H, m); 7,56 (1H, dd, J = 2,5 e 9,0Hz); 7,98 (1H, d, J = 9,0Hz); 8,13 (1H, d, J = 2,5Hz). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 14,2 (CH<sub>3</sub>); 20,9 (CH<sub>2</sub>); 25,3 (CH<sub>2</sub>); 35,8 (CH<sub>2</sub>); 43,7 (CH<sub>2</sub>); 61,8 (CH<sub>2</sub>); 118,4 (CH); 125,0 (CH); 125,7 (C); 127,5 (CH); 127,8 (CH); 128,6 (CH); 132,6 (C); 136,4 (CH); 138,2 (C); 139,2 (C); 142,8 (C); 164,4 (C); 171,3 (C).</p>
 <p style="text-align: center;"><b>226</b></p>	<p><b>Condições:</b> Enaminona: 0,3986g (1,5mmol); Sal de diazônio: 0,4069g (1,5mmol); Acetato de Sódio: 0,3691g (4,5mmol); 15mL de acetato de etila, T = 2h. Purificação por recristalização com acetona à quente.</p> <p><b>226:</b> Sólido amarelo, 49%.</p> <p>PF = 147-149°C.</p> <p>IV = 3318, 3240, 1700, 1662, 1533, 1373, 1260 e 760cm.<sup>-1</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,39 (3H, t, J = 7,0Hz); 2,09 (2H, q, J = 7,5Hz); 2,57 (2H, t, 7,0Hz); 2,81 (2H, t, J = 7,5Hz); 4,34 (2H, q, J = 7,0Hz); 7,03 (1H, dt, J = 1,2 e 7,5Hz); 7,23-7,35 (2H, m); 7,54 (1H, dd, J = 2,4 e 9,0Hz); 7,70 (1H, s); 7,97 (1H, d, J = 9,0Hz); 8,16 (1H, d, J = 2,4Hz); 8,35 (1H, d, J = 2,4Hz); 11,1 (1H, s). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 14,2 (CH<sub>3</sub>); 20,5 (CH<sub>2</sub>); 25,1 (CH<sub>2</sub>); 36,7 (CH<sub>2</sub>); 61,8 (CH<sub>2</sub>); 118,3 (CH); 121,7 (C); 124,6 (C); 125,0 (CH); 125,5 (C); 127,7 (CH); 128,9 (CH); 132,6 (C); 134,3 (C); 136,3 (CH); 139,1 (C); 142,6 (C); 164,3 (C); 169,8 (C).</p>

## 5.2.6. Diazotação da enaminona derivada da dimedona

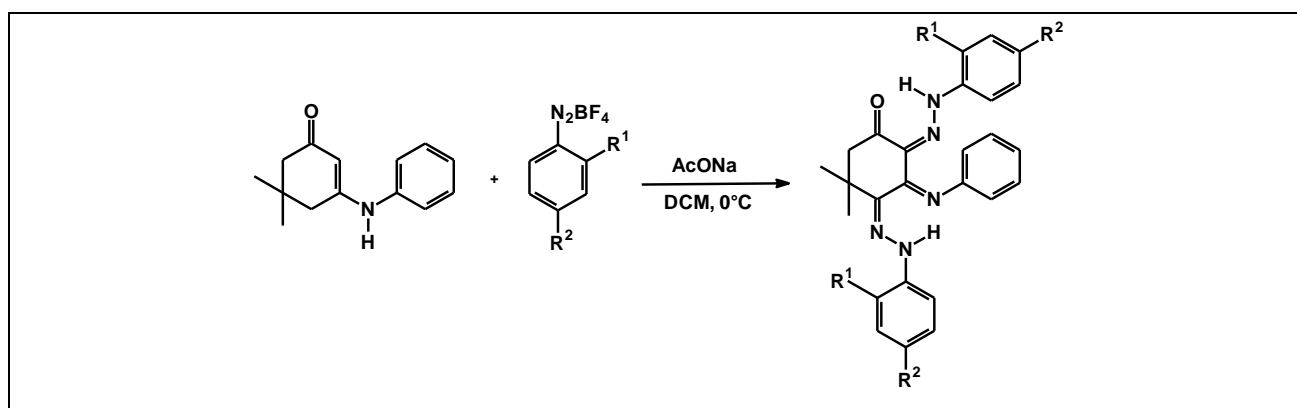
### 5.2.6.1. Síntese da enaminona de partida



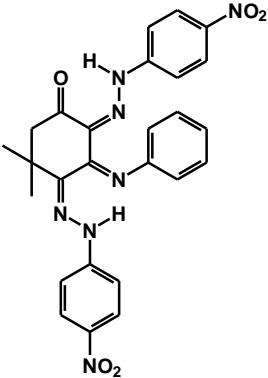
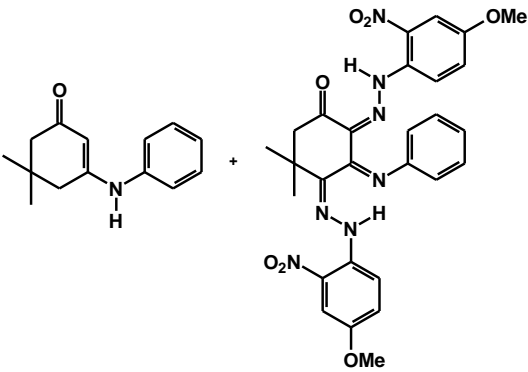
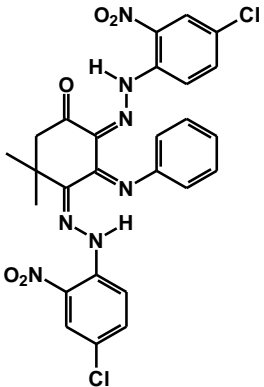
Em um balão de fundo redondo adaptado com um Dean-Stark (para remoção azeotrópica de água), foram adicionados 1,75g (12,5mmol) de dimedona, 25mL de tolueno, 1,1650g (12,5mmol) de anilina e 0,25mL de ácido acético glacial. A mistura foi aquecida em banho de óleo por 7 horas. O produto precipitado após o resfriamento da solução foi filtrado e recristalizado em tolueno. Um sólido amarelo brilhante foi obtido com 61% de rendimento.



### 5.2.6.2. Diazotação da enaminona derivada da dimedona

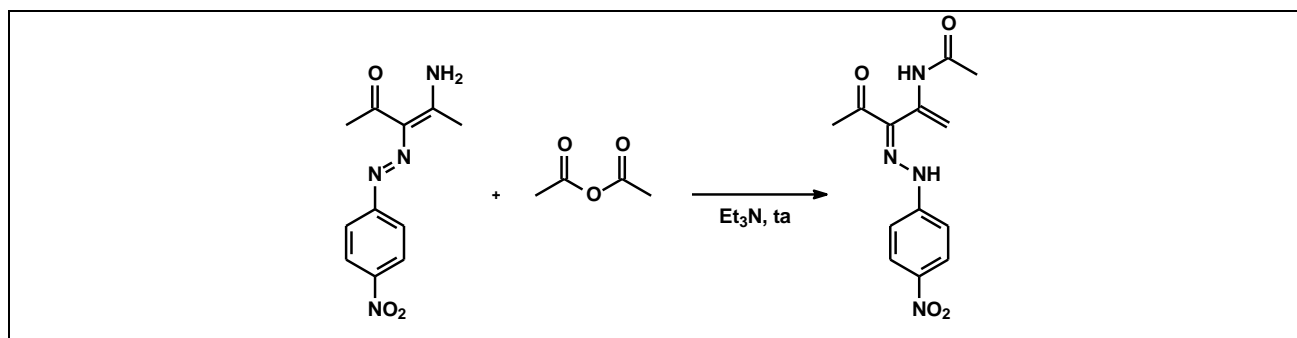


A reação geral de diazotação da enaminona derivada da dimedona foi conduzida em um balão de fundo redondo contendo 0,3229g (1,5mmol) da enaminona e 0,3691g (4,5mmol) de acetato de sódio, em diclorometano, à 0°C. Após esta mistura ser agitada por cerca de 15 minutos, 3,0mmol (2 equivalentes) do sal de diazônio desejado foram adicionados ao meio reacional. As reações foram acompanhadas por CCD, e cada sólido obtido foi recristalizado com uma mistura de solventes adequada para cada caso.

 <p style="text-align: center;"><b>245</b></p>	<p><b>Condições:</b> Enaminona: 0,3229g (1,5mmol); Sal de diazônio: 0,7118g (3,0mmol); Acetato de Sódio: 0,3691g (4,5mmol); 15mL de DCM, T = 2h. Purificação por recristalização com DCM e hexano.</p> <p><b>245:</b> sólido marrom avermelhado, 87%. PF = 186-188°C. IV = 1595, 1506, 1321, 1217, 1108 e 748cm.<sup>-1</sup> RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,48 (6H, s); 2,81 (2H, s); 6,57 (2H, d, J = 9,0Hz); 6,89 (2H, d, J = 9,0Hz); 7,14 (2H, t, J = 7,2Hz); 7,39 (1H, t, J = 7,5Hz); 8,06 (2H, d, J = 9,3Hz); 8,21 (2H, d, J = 9,3Hz).</p>
 <p style="text-align: center;"><b>244 + 246</b></p>	<p><b>Condições:</b> Enaminona: 0,3229g (1,5mmol); Sal de diazônio: 0,7918g (3,0mmol); Acetato de Sódio: 0,3691g (4,5mmol); 15 mL de DCM, T = 1h. Purificação por recristalização com DCM e hexano.</p> <p><b>244 + 246:</b> sólido vinho, 52% de massa recuperada. Proporção de 1:1 no RMN <sup>1</sup>H. Rendimento <b>246:</b> 31%. PF = 180-182°C. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,12 (6H, s); 1,45 (3H, s); 2,24 (2H, s); 2,35 (2H, s); 2,84 (1H, s); 3,84 (3H, s); 3,86 (3H, s); 5,61 (1H, s); 6,32 (1H, d, J = 9,0Hz); 6,92 (1H, dd, J = 3,0 e 9,0Hz); 6,97-7,28 (m); 7,34 (1H, t, J = 7,8Hz); 7,57 (1H, d, J = 3,0Hz); 7,65 (1H, d, J = 3,0Hz); 8,13 (1H, d, J = 9,3Hz).</p>
 <p style="text-align: center;"><b>247</b></p>	<p><b>Condições:</b> Enaminona: 0,3229g (1,5mmol); Sal de diazônio: 0,8138g (3,0mmol); Acetato de Sódio: 0,3691g (4,5mmol); 15 mL de DCM, T = 1h. Purificação por recristalização com DCM e hexano.</p> <p><b>247:</b> sólido vinho, 35%. PF = 229-233°C. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,46 (3H, s); 1,58 (3H, s); 2,87 (2H, s); 6,29 (1H, d, J = 9,0Hz); 6,96 (2H, dd, J = 1,5 e 7,2Hz); 7,09 (1H, t, J = 7,8Hz); 7,23-7,26 (1H, m); 7,33 (2H, t, J = 8,1Hz); 7,54 (1H, dd, J = 2,4 e 9,0Hz); 8,12-8,15 (2H, m); 8,21 (1H, d, J = 2,4Hz).</p>

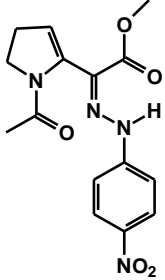
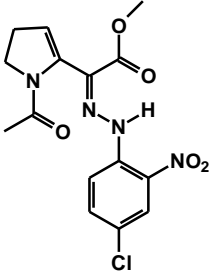
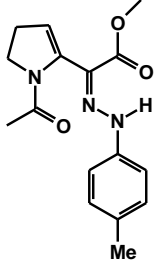


## 5.2.7. Reações com anidrido acético



Em um balão de fundo redondo foram adicionados a azoenaminona e o anidrido acético. Após a solubilização da azoenaminona, 1 equivalente de trietilamina foi adicionado. A mistura foi deixada reagindo à temperatura ambiente por 24 horas. Após esse tempo, o sólido precipitado foi filtrado e lavado com éter dietílico.

<p style="text-align: center;"><b>250</b></p>	<p><b>Condições:</b> Azoenaminona: 0,1692g (0,5mmol); Trietilamina: 0,05mL (0,5mmol); Anidrido Acético (5mL), T = 24h. Purificação: Recristalização com clorofórmio e hexano.</p> <p><b>250:</b> Sólido amarelo claro, 97%.</p> <p>PF = 145-147°C</p> <p>IV = 3236, 1687, 1645, 1563, 1332, 1244, 1154, 846 e 498cm<sup>-1</sup>.</p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (DMSO) δ 2,22 (3H, s); 2,43 (3H, s); 4,80 (2H, s); 5,27 (1H, s); 5,50 (1H, s); 7,25 – 7,52 (5H, m); 8,20 – 8,32 (4H, m); 10,61 (1H, s).</p>
<p style="text-align: center;"><b>251</b></p>	<p><b>Condições:</b> Azoenaminona: 0,1241g (0,5mmol); Trietilamina: 0,05mL (0,5mmol); Anidrido Acético (5mL), T = 24h. Purificação do sólido precipitado por lavagem com éter etílico.</p> <p><b>251:</b> Sólido amarelo, 55%.</p> <p>PF = 182-184°C.</p> <p>IV = 3369, 3155, 2981, 1683, 1674, 1569, 1326, 847cm<sup>-1</sup>.</p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (DMSO) δ 1,86 (3H, s); 2,38 (3H, s); 4,47 (1H, s); 5,42 (1H, s); 7,50 (2H, d, J = 9,3Hz); 8,17 (2H, d, J = 9,3Hz). RMN de <sup>13</sup>C (DMSO) δ 23,1 (CH<sub>3</sub>); 24,8 (CH<sub>3</sub>); 102,4 (CH<sub>2</sub>); 113,8 (CH); 125,6 (CH); 132,2 (C); 140,4 (C); 143,1 (C); 149,9 (C); 167,9 (C), 194,9 (C).</p>
<p style="text-align: center;"><b>252</b></p>	<p><b>Condições:</b> Azoenaminona: 0,1399g (0,5mmol); Trietilamina: 0,05mL (0,5mmol); Anidrido Acético (5mL), T = 24h. Purificação do sólido precipitado por lavagem com éter etílico.</p> <p><b>252:</b> Sólido amarelo claro, 91%.</p> <p>PF = 209-211°C</p> <p>IV = 3231, 3098, 2948, 1700, 1660, 1562, 1438, 1085 e 831cm<sup>-1</sup></p>

	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO) <math>\delta</math> 1,96 (3H, s); 2,77 (2H, t, <math>J = 7,5\text{Hz}</math>); 3,66 (3H, s); 3,98 (2H, t, <math>J = 8,7\text{Hz}</math>); 5,45 (1H, t, <math>J = 2,7\text{Hz}</math>); 7,25 (2H, d, <math>J = 9,0\text{Hz}</math>); 7,32 (2H, d, <math>J = 8,7\text{Hz}</math>); 9,90 (1H, s). RMN de <math>^{13}\text{C}</math> (DMSO) <math>\delta</math> 22,9 (<math>\text{CH}_3</math>); 28,8 (<math>\text{CH}_2</math>); 47,1 (<math>\text{CH}_2</math>); 51,2 (<math>\text{CH}_3</math>); 115,3 (CH); 116,1 (CH); 124,4 (C); 128,7 (C); 128,8 (CH); 132,0 (C); 142,8 (C); 163,4 (C); 166,0 (C).</p>
 <p><b>253</b></p>	<p><b>Condições:</b> Azoenaminona: 0,1451g (0,5mmol); Trietilamina: 0,05mL (0,5mmol); Anidrido Acético (5mL), T = 24 h. Purificação do sólido precipitado por lavagem com éter etílico.</p> <p><b>253:</b> Sólido amarelo claro, 83%.</p> <p>PF = 216-217°C.</p> <p>IV = 3233, 3092, 2920, 1736, 1714, 1599, 1326 e 851<math>\text{cm}^{-1}</math></p> <p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 2,07 (3H, s); 2,97 (2H, t, <math>J = 7,5\text{Hz}</math>); 3,89 (3H, s); 4,07 (2H, t, <math>J = 9,0\text{Hz}</math>); 5,55 (1H, t, <math>J = 3,0\text{Hz}</math>); 7,24 (2H, d, <math>J = 9,0\text{Hz}</math>); 8,19 (2H, d, <math>J = 9,3\text{Hz}</math>); 8,56 (1H, s). RMN de <math>^{13}\text{C}</math> (DMSO) <math>\delta</math> 22,7 (<math>\text{CH}_3</math>); 29,1 (<math>\text{CH}_2</math>); 47,1 (<math>\text{CH}_2</math>); 51,9 (<math>\text{CH}_3</math>); 113,4 (CH); 116,9 (CH); 125,7 (CH); 131,7 (C); 132,8 (C); 140,3 (C); 149,6 (C); 163,1 (C); 166,3 (C).</p>
 <p><b>258</b></p>	<p><b>Condições:</b> Azoenaminona: 0,1623g (0,5mmol); Trietilamina: 0,05mL (0,5mmol); Anidrido Acético (5mL), T = 24 h. Purificação: Extração com clorofórmio, seguido de remoção do solvente.</p> <p><b>258:</b> Sólido amarelo, 73%.</p> <p>PF = 144-146°C.</p> <p>IV = 3283, 1741, 1653, 1493, 1405, 1141, 1062, 923 e 530 <math>\text{cm}^{-1}</math></p> <p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 2,07 (3H, s); 2,82 (2H, t, <math>J = 7,2\text{Hz}</math>); 3,86 (3H, s); 4,08 (2H, t, <math>J = 9,1\text{Hz}</math>); 5,65 (1H, t, <math>J = 3,0\text{Hz}</math>); 7,52 (1H, dd, <math>J = 2,7</math> e <math>9,0\text{Hz}</math>); 7,93 (1H, d, <math>J = 9,0\text{Hz}</math>); 8,18 (1H, dd, <math>J = 2,7</math> e <math>12,0\text{Hz}</math>); 11,3 (1H, s).</p>
 <p><b>259</b></p>	<p><b>Condições:</b> Azoenaminona: 0,1296g (0,5mmol); Trietilamina: 0,05mL (0,5mmol); Anidrido Acético (5mL), T = 24h. Purificação do sólido precipitado por lavagem com éter etílico.</p> <p><b>259:</b> Sólido amarelo claro, 49%.</p> <p>PF = 129-132°C.</p> <p>IV = 3291, 1707, 1653, 1520, 1446, 1086, 801, 606 e 514 <math>\text{cm}^{-1}</math></p> <p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 1,89 (2H, m, <math>J = 6,9\text{Hz}</math>); 1,97 (3H, s); 2,35 (3H, s); 3,02 (1H, t, <math>J = 6,9\text{Hz}</math>); 3,87 (3H, s); 7,19 (2H, d, <math>J = 8,7\text{Hz}</math>); 7,32 (2H, d, <math>J = 8,7\text{Hz}</math>).</p>

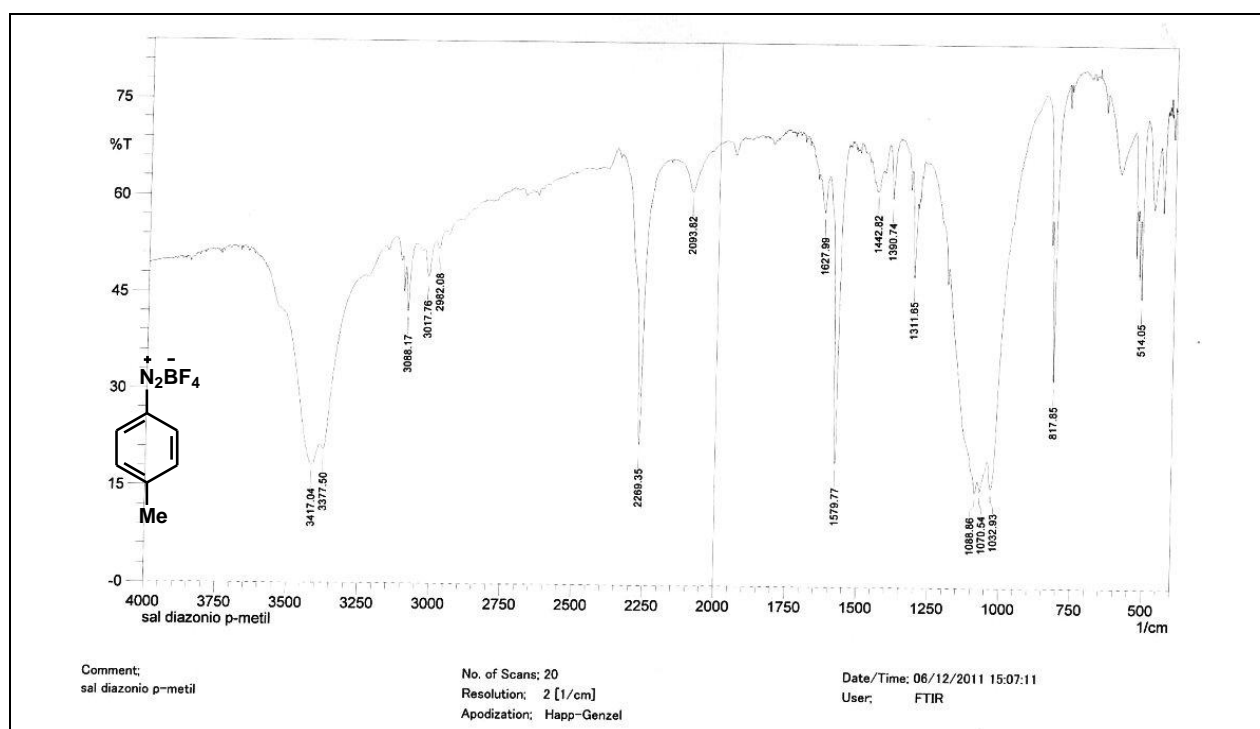
## 6. Referências Bibliográficas

- 1 - a) Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C. *Quim. Nova*, **2004**, 27, 89; b) Ferraz, H. M. C.; Gonçalo, E. R. S. *Quim. Nova*, **2007**, 30, 957.; c) Andrade, C. K. Z.; Barreto, A. F. S.; Silva, W. A. *Arkivoc* **2008**, xii, 226.; d) Valduga, C. J.; Squizani, A.; Braibante, H. S.; Braibante, M. E. F. *Synthesis*, **1998**, 1019.; e) Feliciano, A. S.; Caballero, E.; Pereira, J. A. P.; Puebla, P. *Tetrahedron*, **1991**, 47, 6503.
- 2 - a) Stefani, H. A.; Costa, I. M.; Silva, D. O. *Synthesis*, **2000**, 11, 1526; b) Paira, M.; Mirsa, R.; Roy, S. C. *Indian J. Chem.* **2008**, 47, 966; c) Khodaei, M. M.; Khosropour, A.R.; Kookhazadeh, M. *Synlett*, **2004**, 11, 1980; d) Braibante, M. E. F.; Braibante, H. S.; Missio, L.; Andricopulo, A. *Synthesis*, **1994**, 898.
- 3 - Kascheres, C.M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, 14, 945.
- 4 - Dixon, K.; Greenhill, J.V. *J. C. S. Perkin II*, **1974**, 164.
- 5 - Cunha, S.; da Silva, V.C.; Napolitano, H.B.; Lariucci, C.; Vencato, I. *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, 14, 107.
- 6 - Cunha, S.; Oliveira, S. M.; Jr. Rodrigues, M. T.; Bastos, R. M.; Ferrari, J.; Oliveira, C. M. A.; Kato, L.; Napolitano, H. B.; Vencato, I.; Lariucci, C. *J. Mol. Struct.* **2005**, 752, 32.
- 7 - Kascheres, A. J.; Schumacher, H. C.; Rodrigues, R. A. F. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 34, 757.
- 8 - Cunha, S.; Damasceno, F.; Ferrari, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5795.
- 9 - a) Elassar, A. A.; El-Khair, A. A.; *Tetrahedron*, **2003**, 59, 8463; b) Kostyuk, A.N.; Volochnyuk, D.M.; Sibgatulin, D.A. *Synthesis*, **2008**, 161.
- 10 - Machacek, V.; Lycka, A.; Simunek, P.; Weildlich, T., *Magn. Reson. Chem.* **2000**, 38, 293.
- 11 - Oliveira, H. C. B.; Fonseca, T. L.; Castro, M. A.; Amaral, O. A. V.; Cunha, S. *J. Chem. Phys.* **2003**, 119, 8417.
- 12 - Figueiredo, L.J.; Kascheres, C. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1164.
- 13 - Fonseca, T. L.; Oliveira, H. C. B.; Amaral, O. A. V.; Castro, M.A. *Chem. Phys. Lett.* **2005**, 413, 356.
- 14 - Fonseca, T. L.; Castro, M. A.; Oliveira, H. C. B.; Cunha, S. *Chem. Phys. Lett.* **2007**, 442, 259.
- 15 - Gasteiger, J.; Strauß, U. *Chem. Ber.* **1981**, 114, 2336.
- 16 - Rocha, V.A. *Dissertação de mestrado: Síntese e estudo estrutural de azoenaminonas*, **2006**.
- 17 - Vencato, I.; Cunha, S.; Rocha, V.; Rocha, Z. N.; Lariucci, C. *Acta Cryst.* **2004**, 60, 1704.
- 18 - Machacek, V.; Cegan, A.; Halama, A.; Roznavzka, O.; Sterba, V. *Collect. Chem. Commun.* **1995**, 60, 1367.
- 19 - Simunek, P.; Lycka, A.; Machacek, V. *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 2764.
- 20 - Simunek, P.; Svobodova, M.; Bertolasi, V.; Pretto, L.; Lycka, A.; Machacek, V.; *New J. Chem.*, **2007**, 31, 429.
- 21 - Simunek, P.; Machacek, V. *Dyes Pigm.* **2010**, 86, 197.
- 22 - Cunha, S. *Quim. Nova*, **2008**, 31, 906.
- 23 - Kettmann, V.; Lokaj, J.; Simunek, P.; Machacek, V. *Cryst. Struct. Comm.* **2001**, C57, 737.

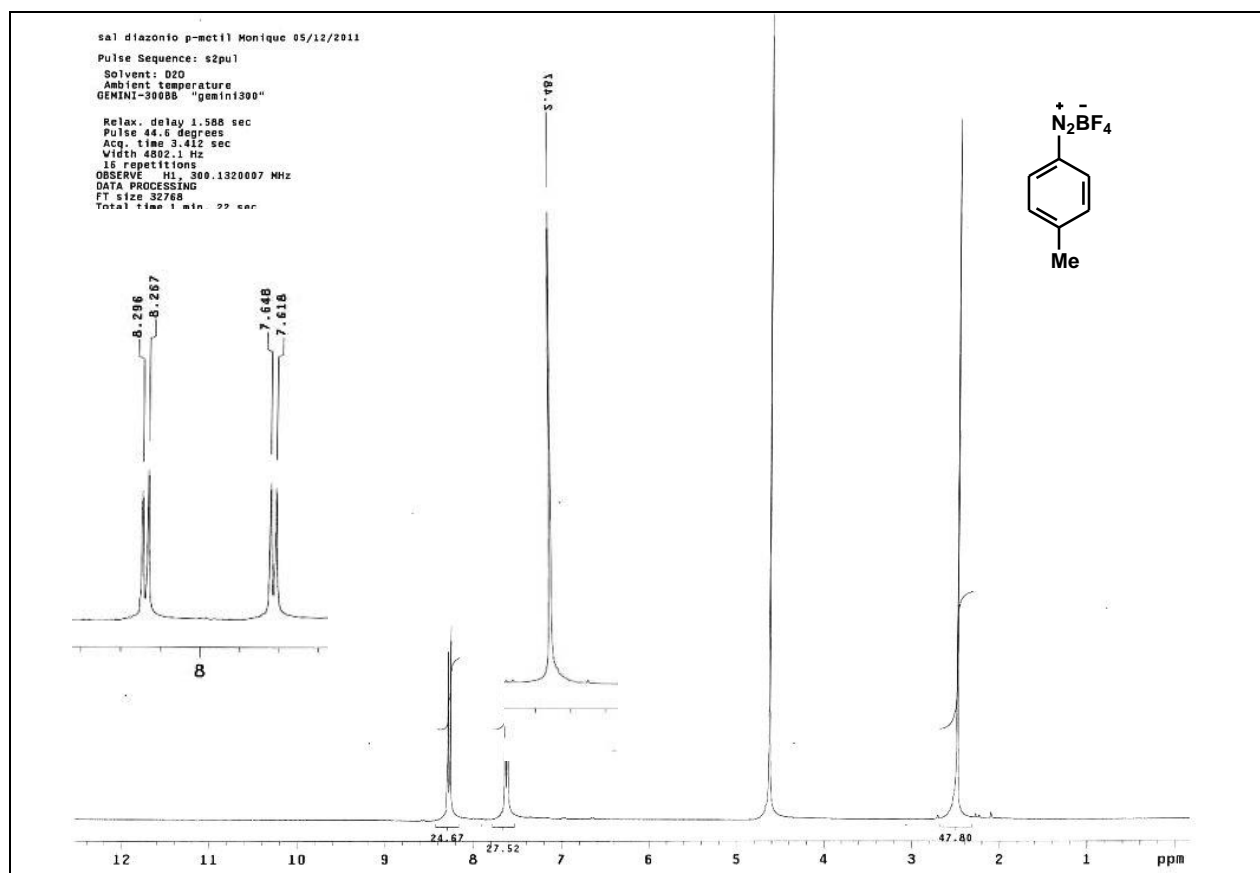
- 24 - Rodrigues, B.L.; Gambardella, M.T.P.; Figueiredo, L.J.O.; Kascheres, C. *Acta Cryst.*, **1996**, C52, 705.
- 25 - Simunek, P.; Bertolasi, V.; Machacek, V. *J. Mol. Struct.* **2002**, 642, 41.
- 26 - Simunek, P.; Bertolasi, V.; Lycka, A.; Machacek, V. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 3250.
- 27 - Simunek, P.; Luskova, L.; Svobodova, M.; Bertolasi, V.; Lycka, A.; Machacek, V.; *Magn. Reson. Chem.* **2007**, 45, 330.
- 28 - Simunek, P.; Peskova, M.; Bertolasi, V.; Lycka, A.; Machacek, V. *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 5055.
- 29 - a) Carlson, B.A.; Sheppard, W.A.; Webster, O.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5291; b) Hartnagel, M.; Grimm, K.; Mayr, H. *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 71; c) Tietze, L.F.; Hartfiel, U.; Hubsch, T.; Voß, E.; Wichmann, J. *Chem. Ber.* **1991**, 124, 881.
- 30 - Simunek, P.; Peskova, M.; Bertolasi, V.; Machacek, V.; Lycka, A. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 8130.
- 31 - Peskova, M.; Simunek, P.; Bertolasi, V.; Machacek, V.; Lycka, A. *Organometallics*, **2006**, 25, 2025.
- 32 - Josefik, F.; Svobodova, M.; Bertolasi, V.; Simunek, P.; Machacek, V.; Almonasy, N.; Cernoskova, E. *J. Organomet. Chem.* **2012**, 75, 699.
- 33 - Simunek, P.; Svobodova, M.; Bertolasi, V.; Machacek, V. *Synthesis*, **2008**, 11, 1761.
- 34 - Simunek, P.; Machacek, V.; Svobodova, M.; Ruzicka, A. *J. Heterocyclic Chem.* **2011**, 48, 780.
- 35 - Svobodova, M.; Simunek, P.; Machacek, V.; Struncova, L.; Ruzicka, A. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 2052.
- 36 - Mahouche-Chergui, S.; Gam-Derouich, S.; Mangeney, C.; Chemini, M. M. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 4143.
- 37 - Pankratov, A. N. *Helv. Chim. Acta*, **2002**, 87, 1561.
- 38 - a) Tundo, P.; Loris, A.; Selva, M. *Green Chem.*; **2007**, 9, 777. b) Hanusek, J.; Machacek, V.; Lycka, A. *Dyes Pigm.*, **2007**, 73, 326. c) Velasco, M. I.; Kinen, C. O.; Rossi, R. H.; Rossi, L. I. *Dyes Pigm.*, **2011**, 90, 259.
- 39 - Becher, J. *Synthesis*, **1989**, 589.
- 40 - Coqueret, X.; Bourelle-Wargnier, F.; Chucho, J. *Tetrahedron*, **1986**, 42, 2263.
- 41 - Elliot, M. C.; Wood, J. L.; Wordingham, S. V. *Trends Heterocycl. Chem.* **2005**, 10, 73.
- 42 - Célérie, J. P. Deloisy, E.; Lhomme, G.; Maitte, P. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3089.
- 43 - a) Santos, A. O. *Tese de doutorado*: Estudo da reatividade de enaminonas heterocíclicas com anidrido maléico e maleimidias. Implicações sintéticas e mecanísticas, **2011**. b) Quintino, M. P. *Tese de doutorado*: Reatividade de heterociclos nitrogenados obtidos via aza-anelação formal [3+3] de enaminonas, **2011**.
- 44 - a) Organic Synthesis, Vol.2 (Collection), p.116 (1943); b) Organic Synthesis, Vol.17, p.30 (1937); c) Peçanha, E. P.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M., *Quím. Nova*, **1997**, 20, 435.
- 45 - Sridharan, V.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C., *Synlett*, **2007**, 6, 881.
- 46 - Dos Santos, A.; El Kaim, L.; Grimaud, L.; Ronsseray, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3117.
- 47 - Hirao, S.; Kobiro, K.; Sawayama, J.; Saigo, K.; Nishiwaki, N. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 82.

- 48 - Mundal, D. A.; Lutz, K. E.; Thomson, R. J. *Org. Lett.* **2009**, 11, 465.
- 49 - Mundal, D. A.; Lee, J. J.; Thomson, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1148.
- 50 - a) Filho, O.C.; Rasmussen, P. *Braz. J. Chem. Eng.* **2000**, 17, 117.; b) Ittah, V.; Hupert, D. *Chem. Phys. Lett.* **1990**, 173, 496; c) Reichardt, C. **Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry**; 3<sup>rd</sup> Edition. Weinheim: Wiley-VCH, 2003. 629p.
- 51 - Smith, S.G.; Fainberg, A.H.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 618.; b) Lee, Y.H.; Seong, M.H.; Lee, E.S.; Lee, Y.; Won, H.; Kyong, J.B.; Kevill, D.N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, 31, 1209.
- 52 - a) Sprague, E. D.; Williams, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 788. b) Strick, B. F.; Mundal, D. A.; Thomson, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 14252.; c) Stevens, R. V.; McEntire, E. E. *J. C. S. Chem. Comm.* **1973**, 662.; d) Lutz, K. E.; Thomson, R. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4437.
- 53 - Nicolaou, K. C.; Snyder, S. S.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 1668.
- 54 - a) Friebe, L.; Nuyken, O.; Obrecht, W. *Adv. Polym. Sci.* **2006**, 204, 1.; b) Fischbach, A. A.; Anwander, R. *Adv. Polym. Sci.* **2006**, 204, 155.
- 55 - a) Vedejs, E.; Peterson, M. J.; In *Advances in Carbanion Chemistry*; Snieckus, V., Jai Press Inc.: Greenwich, CT, **1996**; Vol. 2.; b) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863.; c) Blakemore, P. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2563.; d) Ager, D. J. *Org. React.* **1990**, 38, 1.
- 56 – Perrin, D.D.; Armarego, W.L.F.; Perrin, D.R. *Purification of Laboratory Chemicals*, 2<sup>a</sup> Ed., Pergamon Press Ltd: Oxford, **1980**.

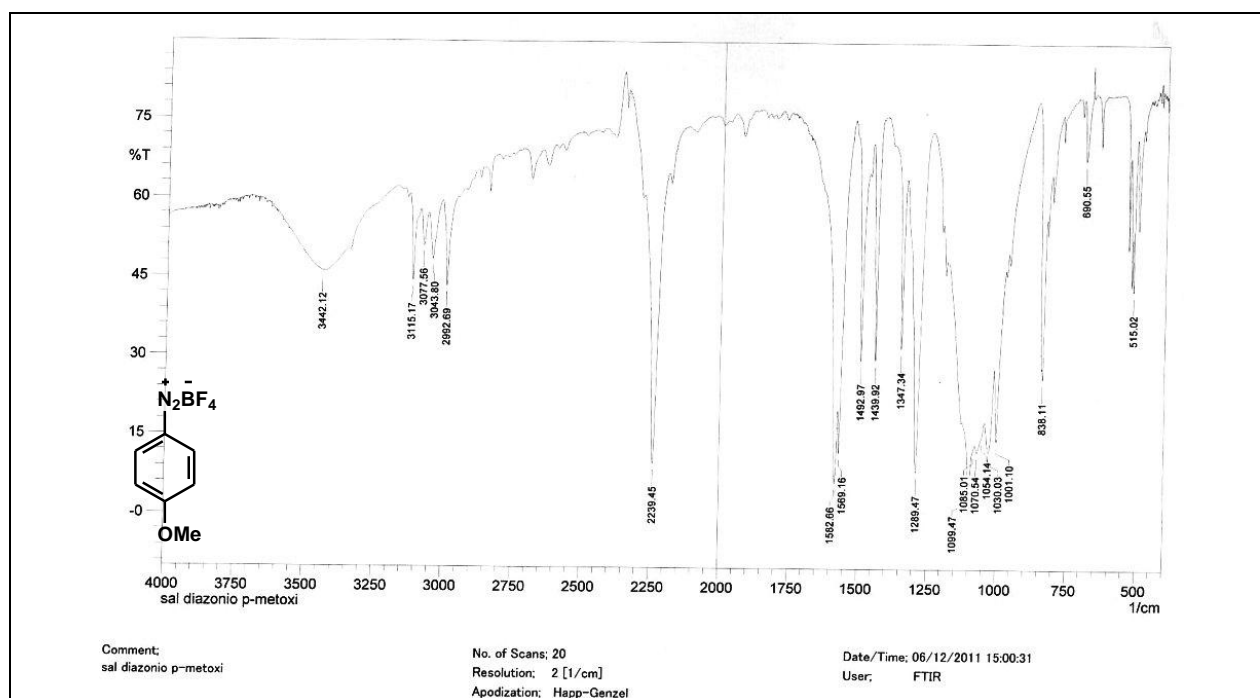
## ANEXO 1 – ESPECTROS SELECIONADOS



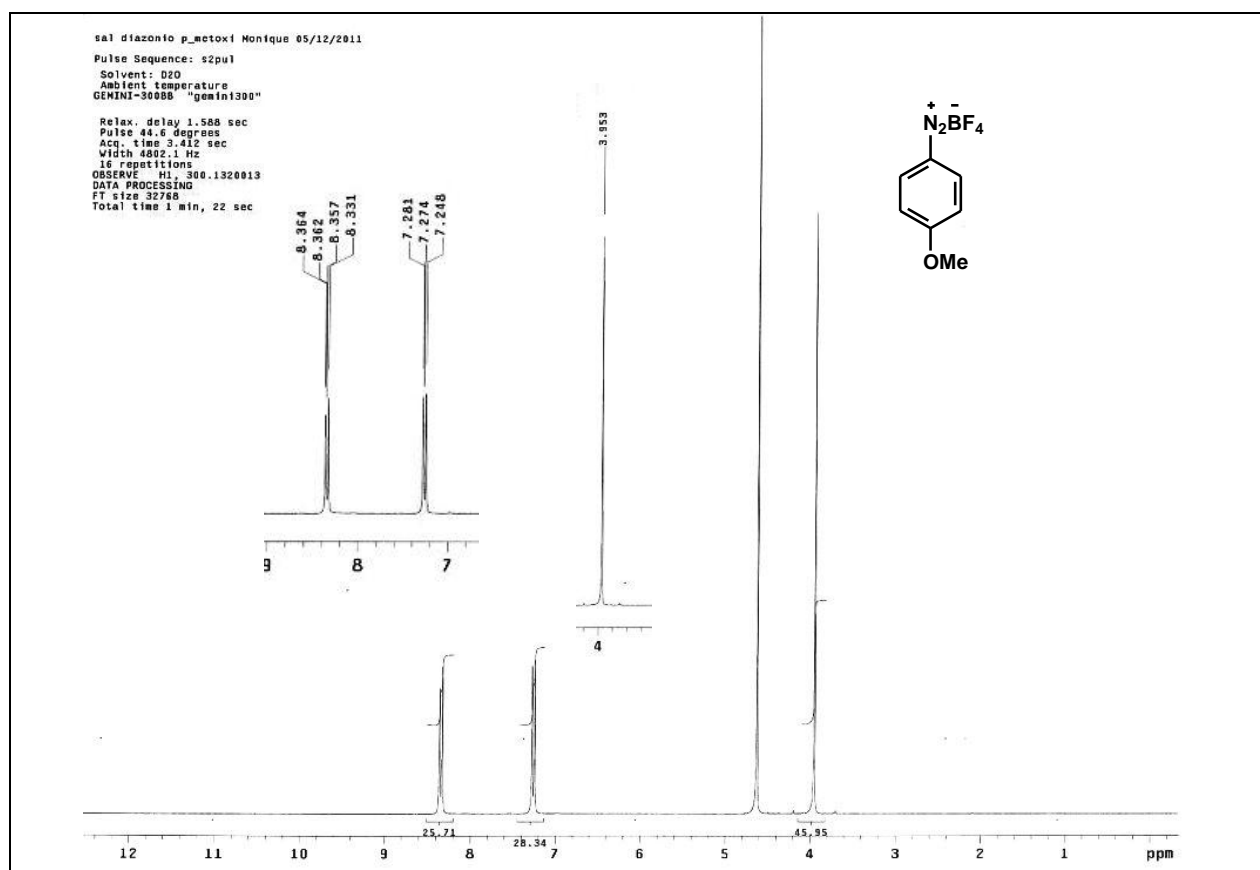
**Espectro 1.** Espectro no IV (KBr) do composto **92**.



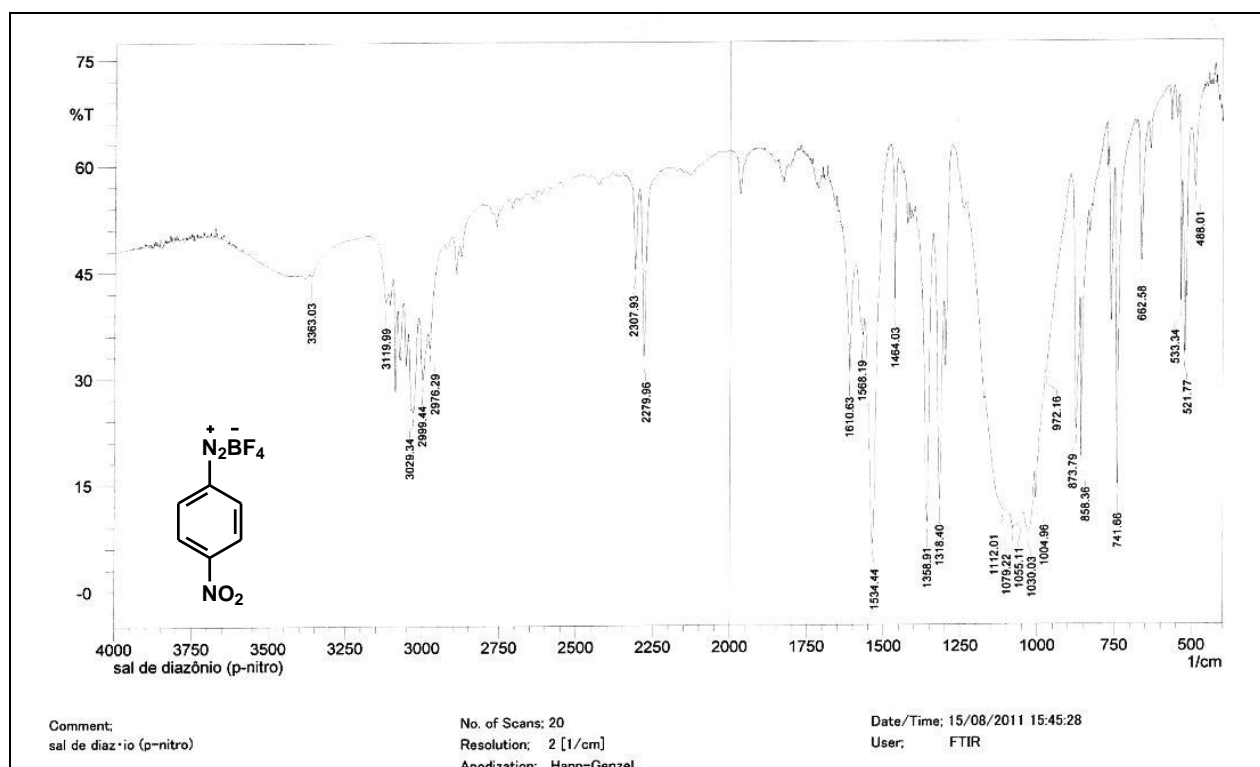
**Espectro 2.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto **92**.



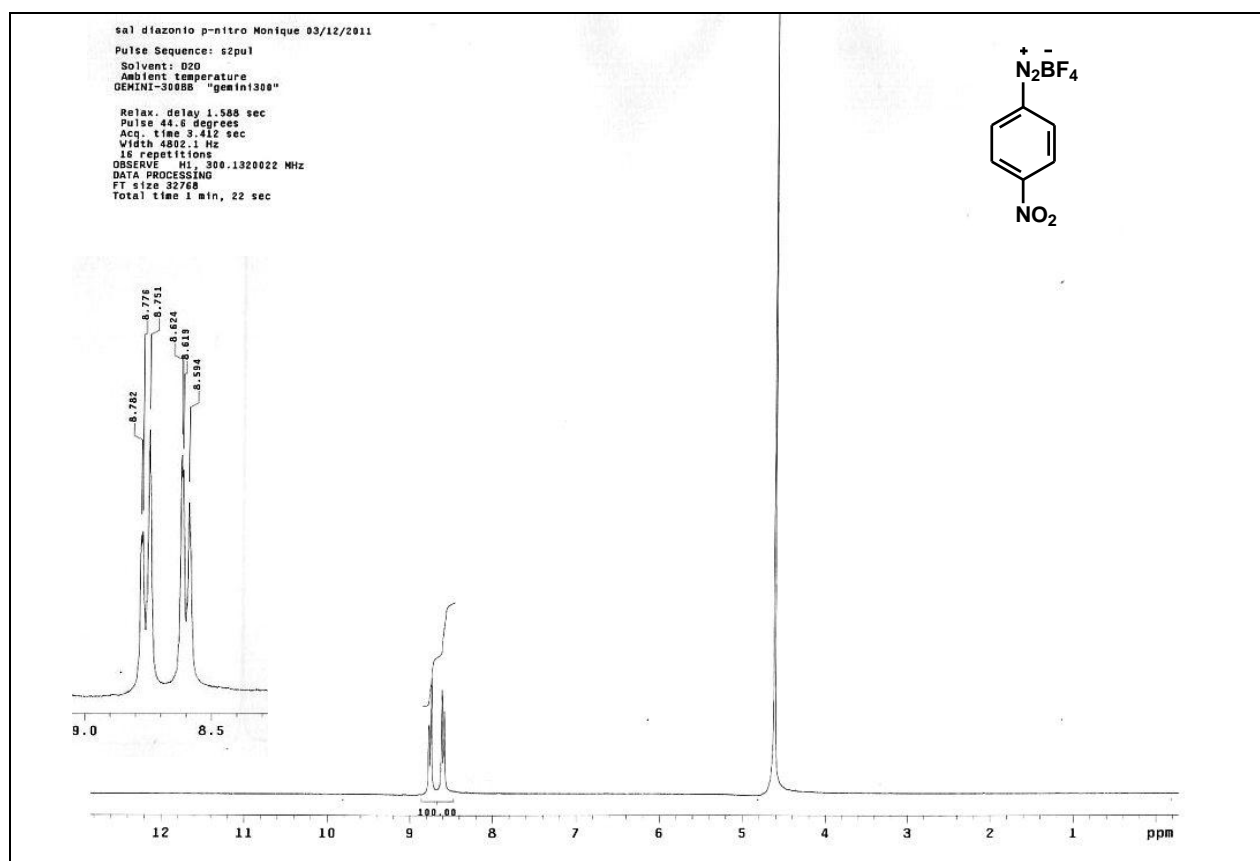
**Espectro 3.** Espectro no IV (KBr) do composto **132**.



**Espectro 4.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto **132**.

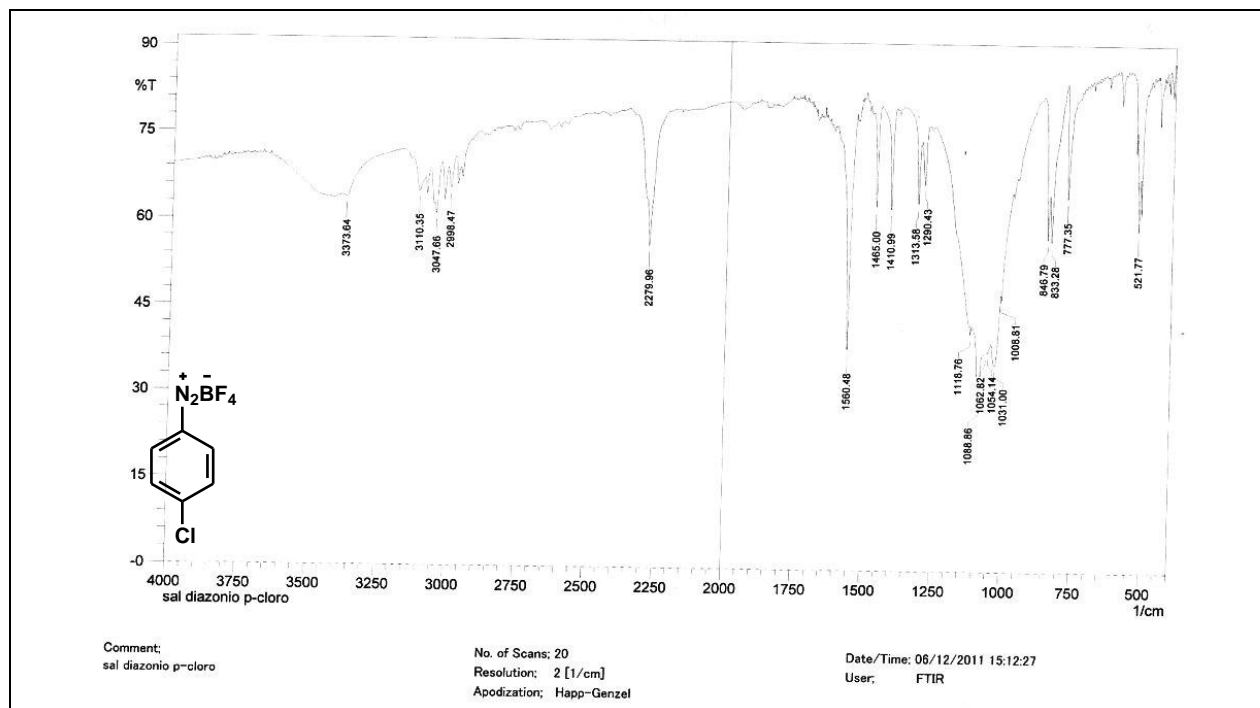


**Espectro 5.** Espectro no IV (KBr) do composto **148**.

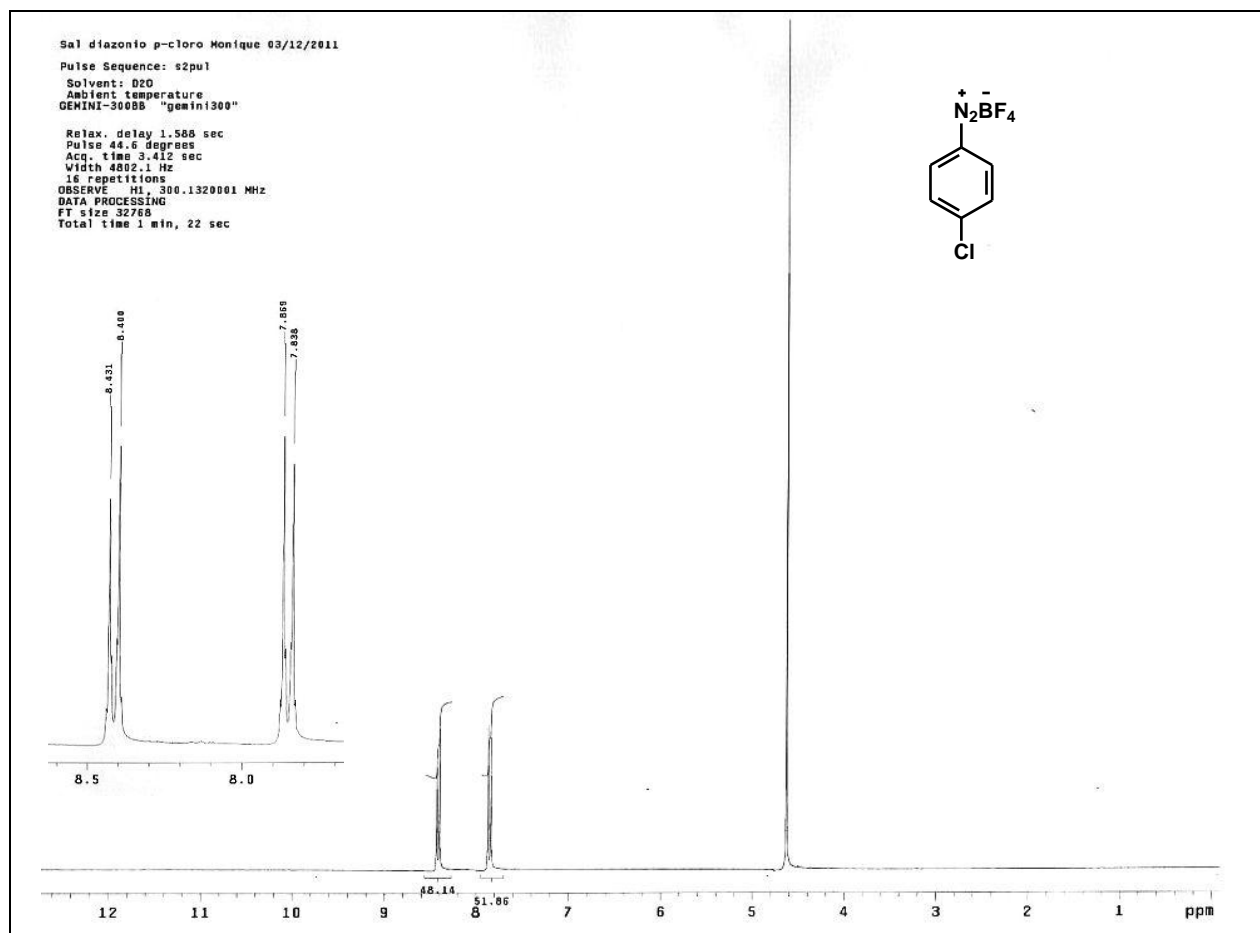


**Espectro 6.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O) do composto **148**.

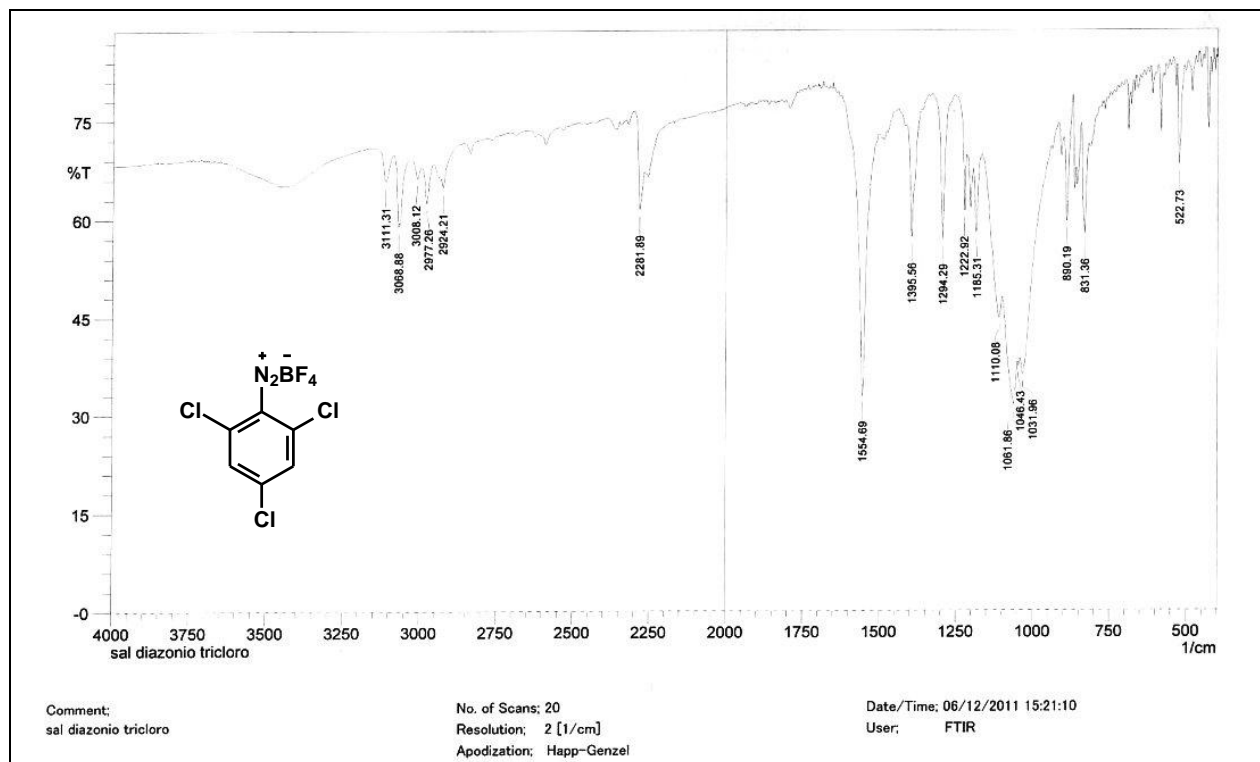




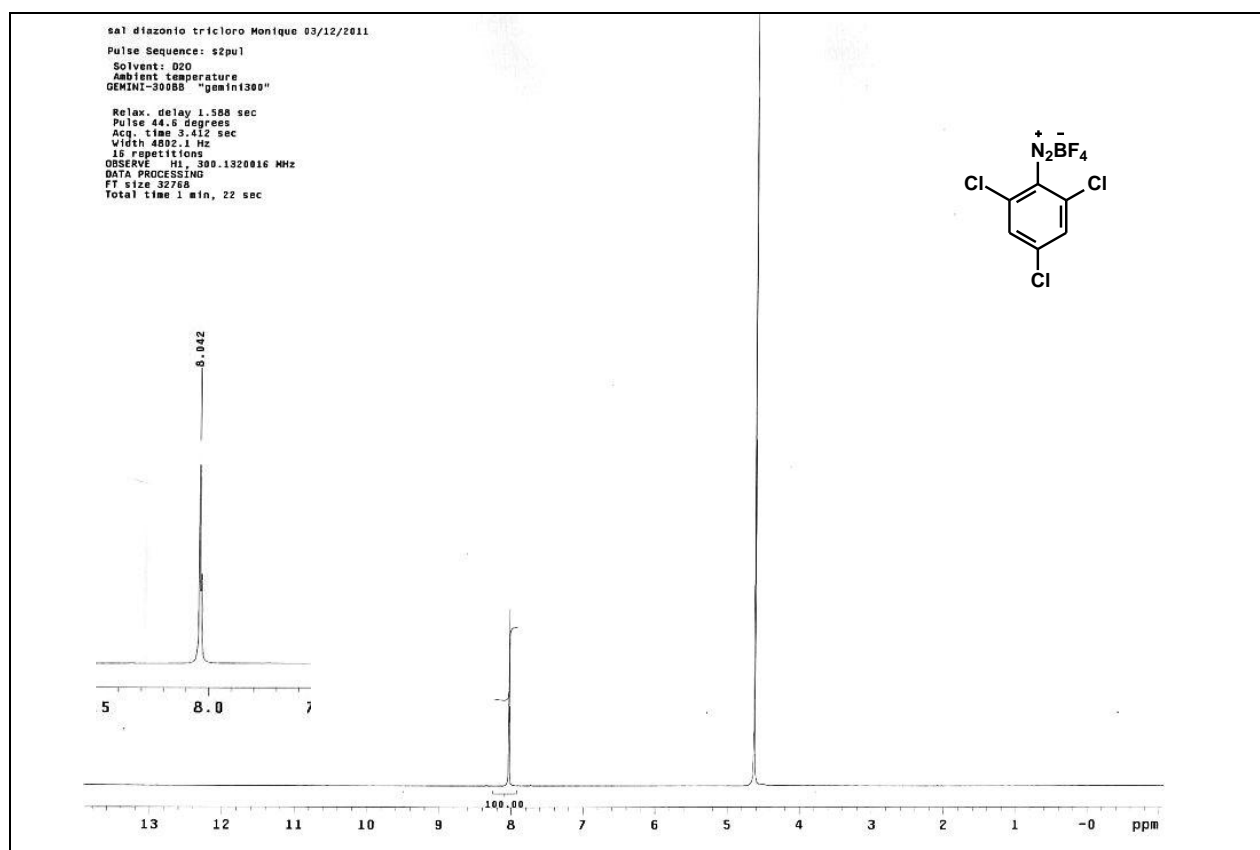
**Espectro 7.** Espectro no IV (KBr) do composto **149**.



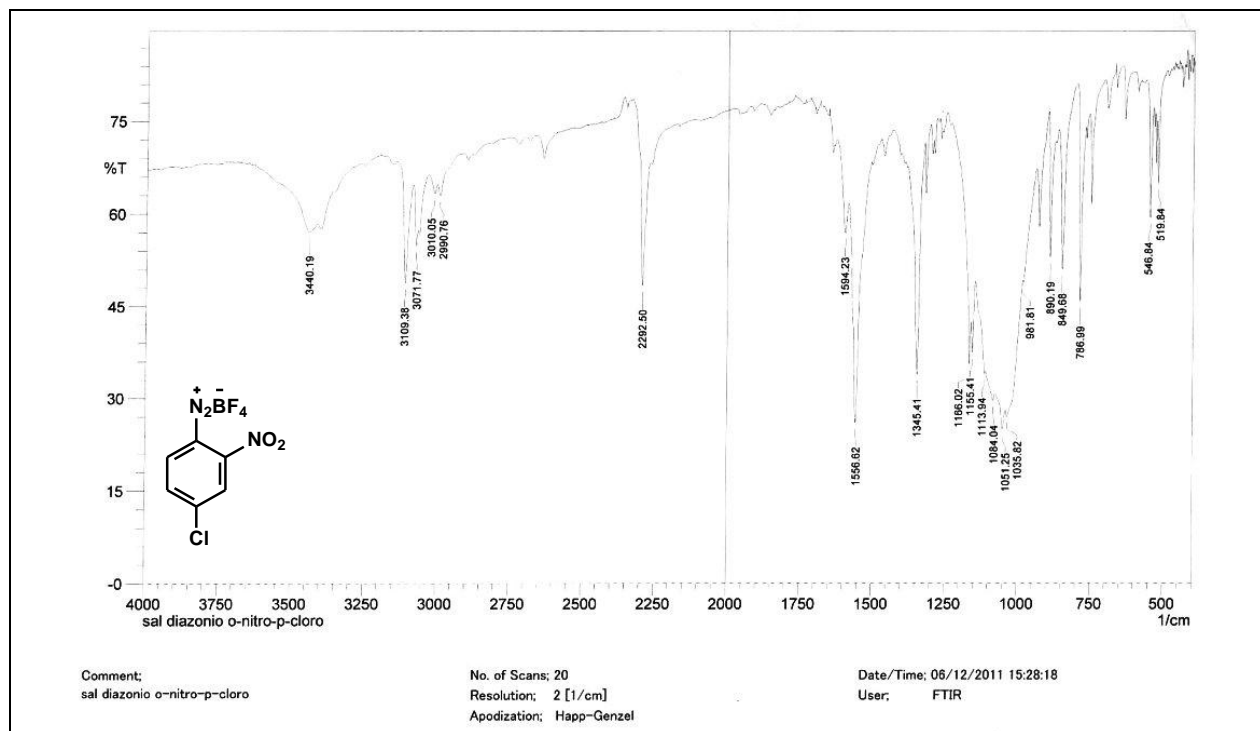
**Espectro 8.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto **149**.



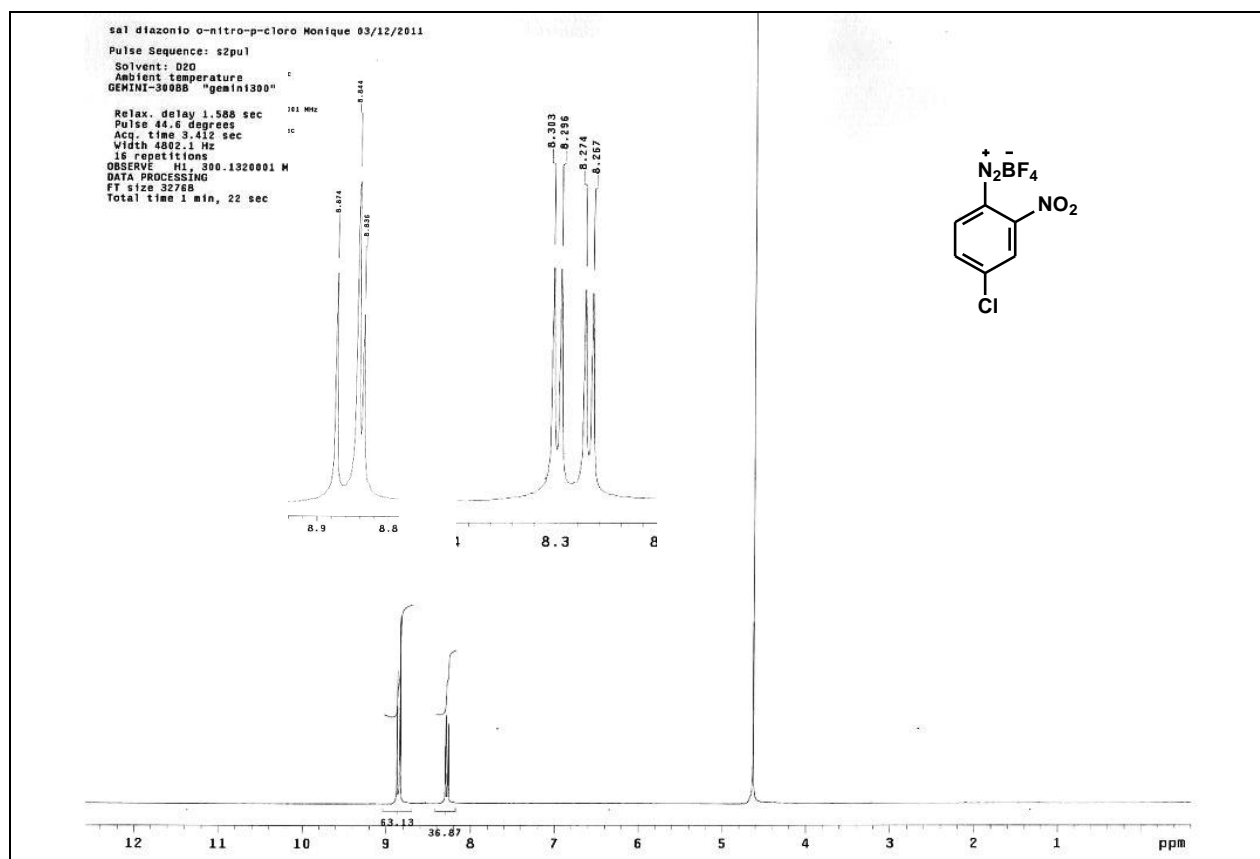
**Espectro 9.** Espectro no IV (KBr) do composto **150**.



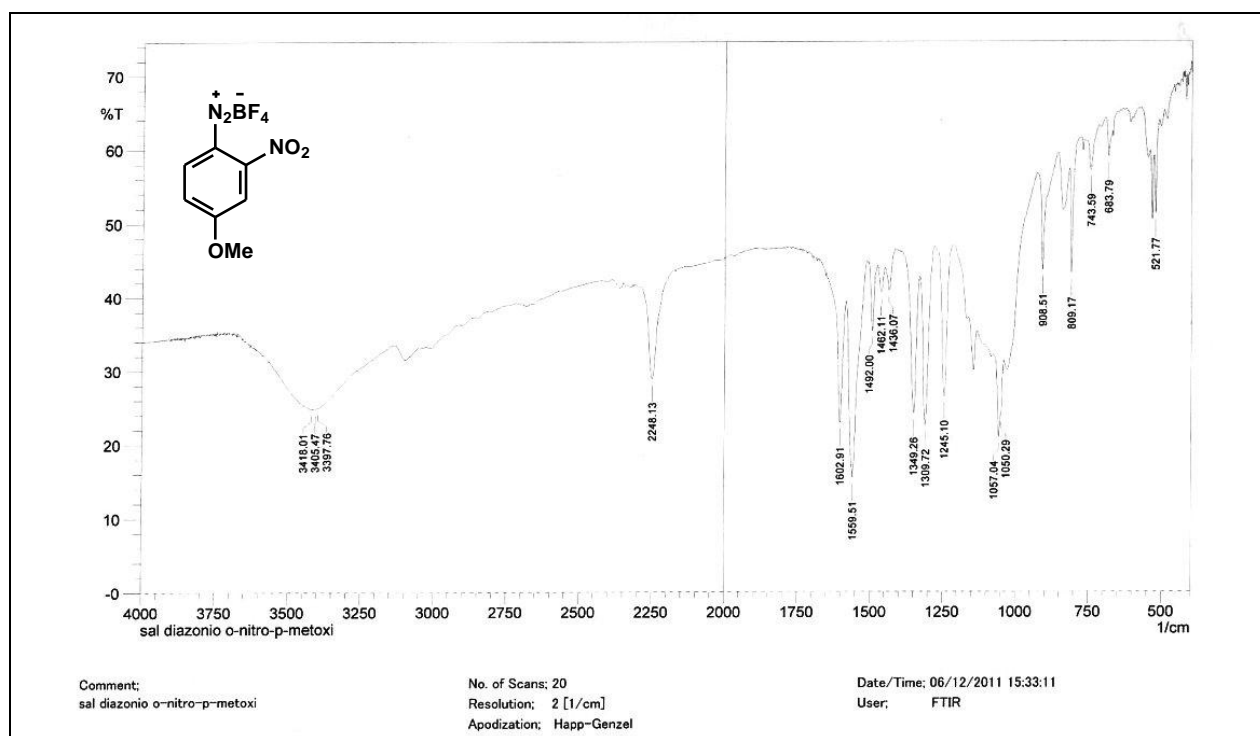
**Espectro 10.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto **150**.



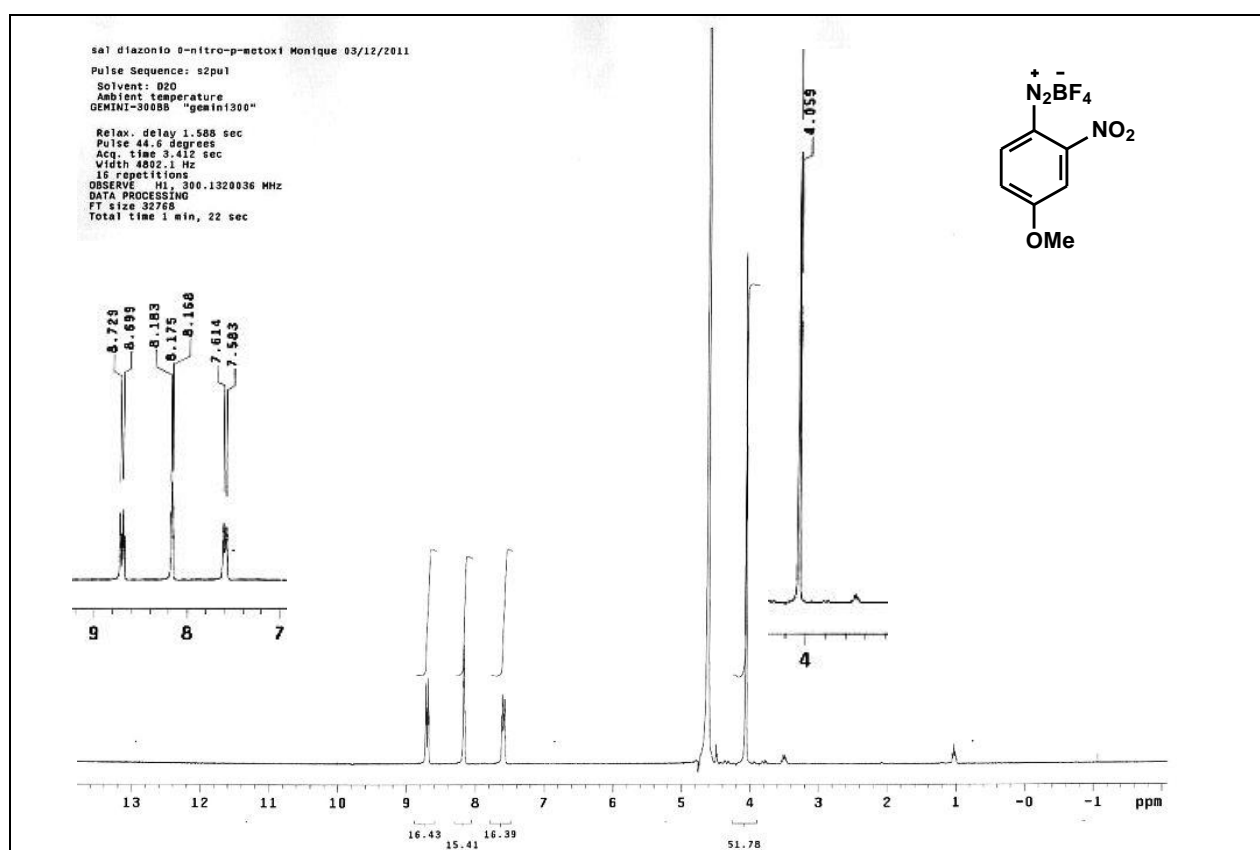
**Espectro 11.** Espectro no IV (KBr) do composto **151**.



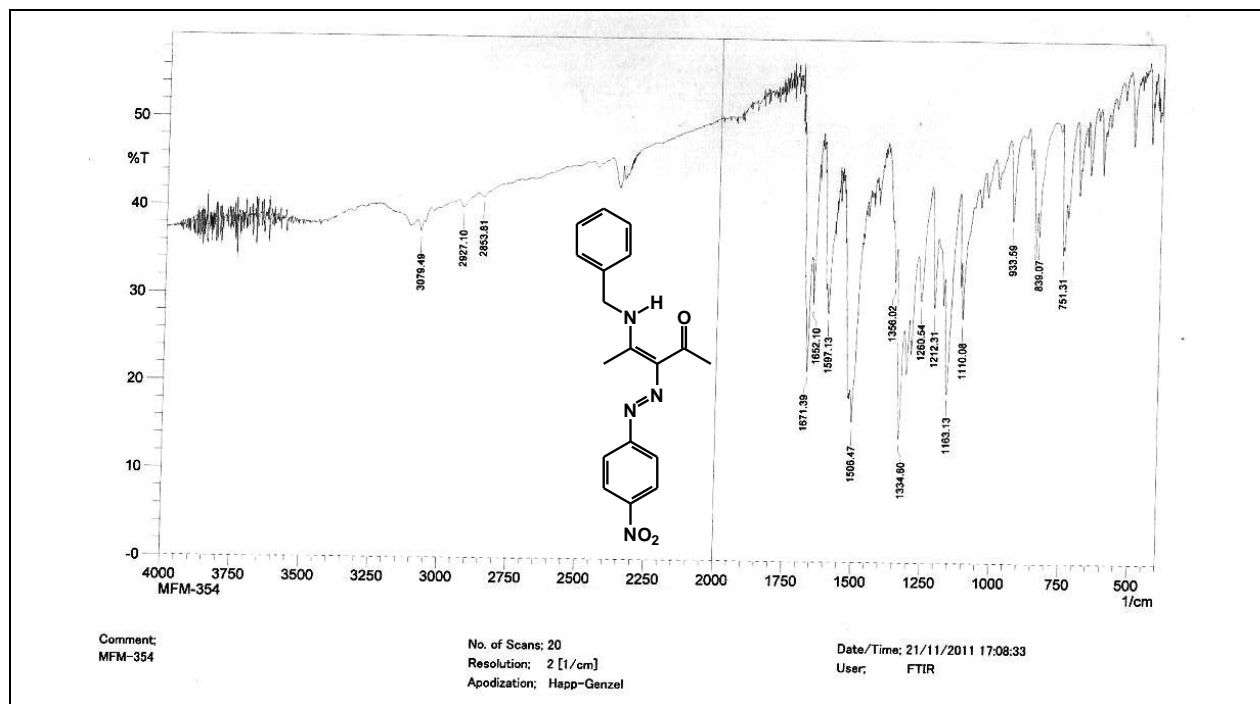
**Espectro 12.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O) do composto **151**.



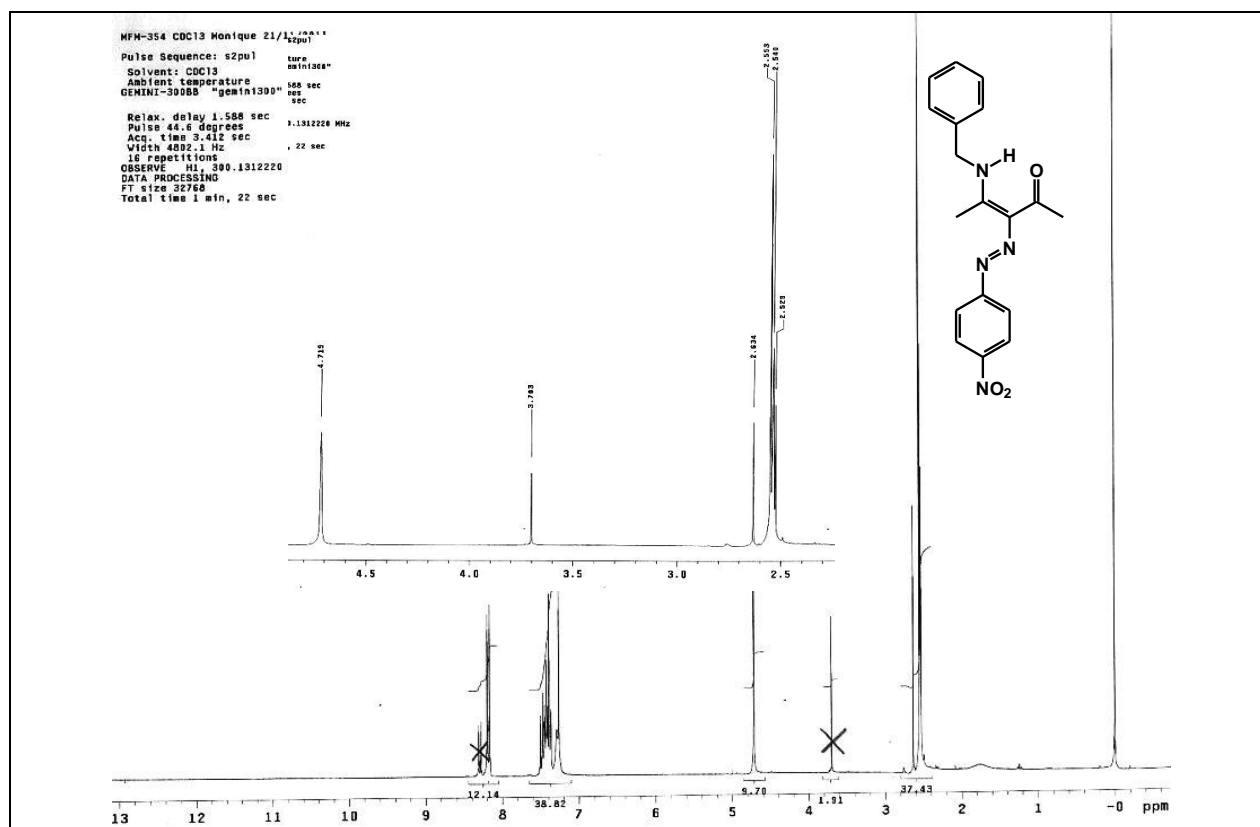
**Espectro 13.** Espectro no IV (KBr) do composto **152**.



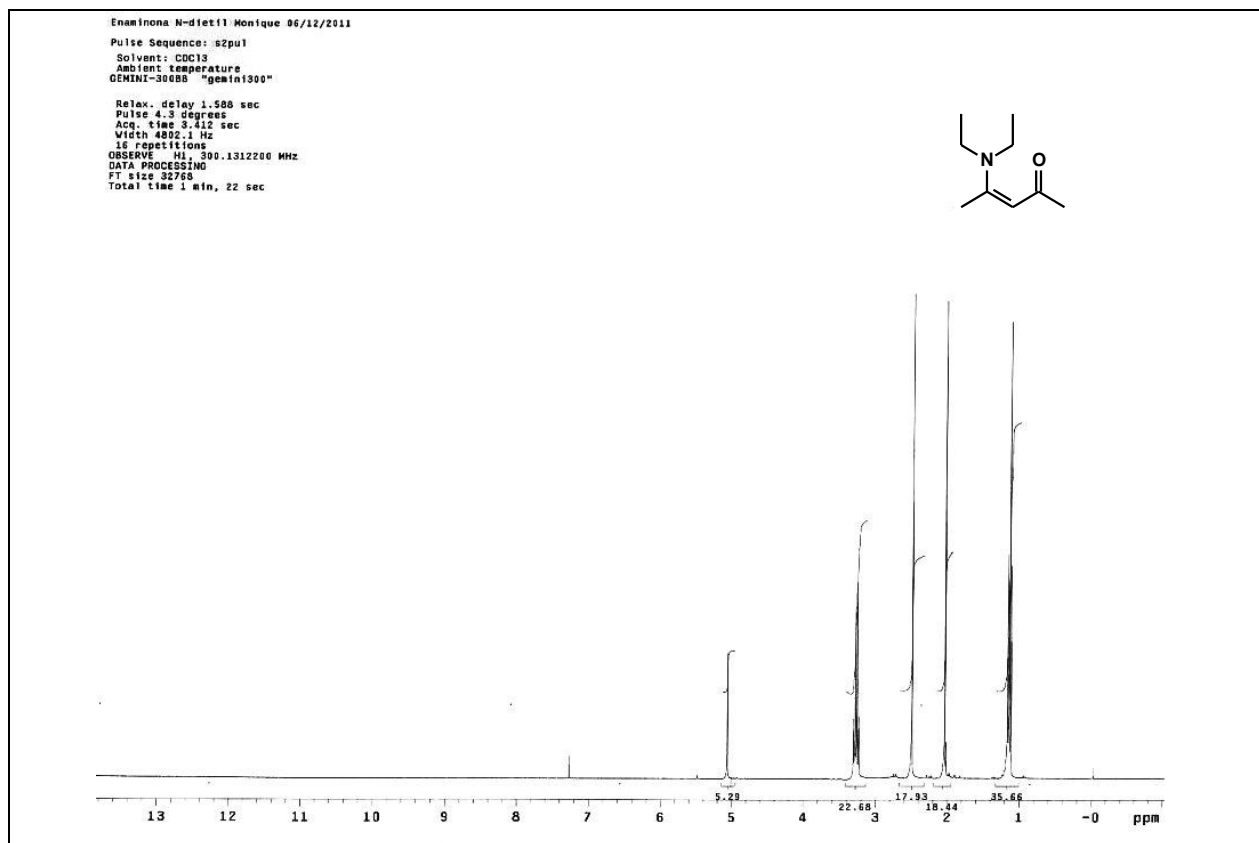
**Espectro 14.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto **152**.



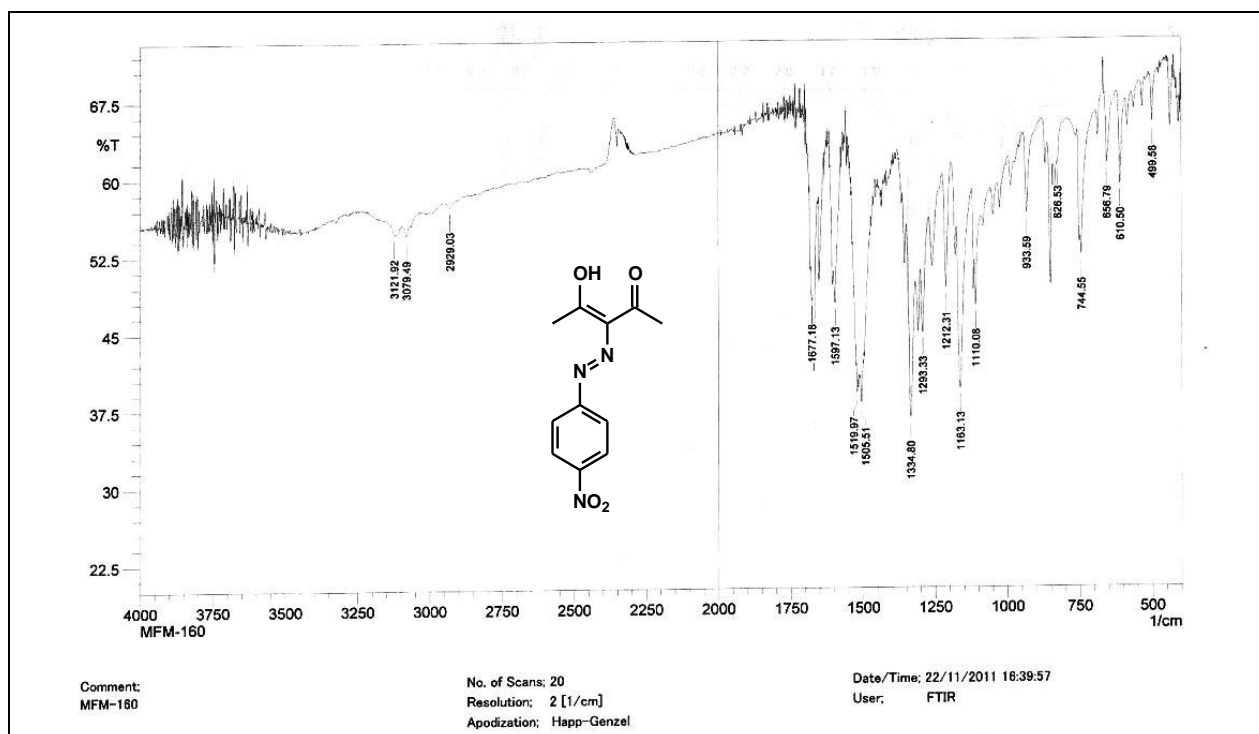
**Espectro 15.** Espectro no IV (KBr) do composto **156**.



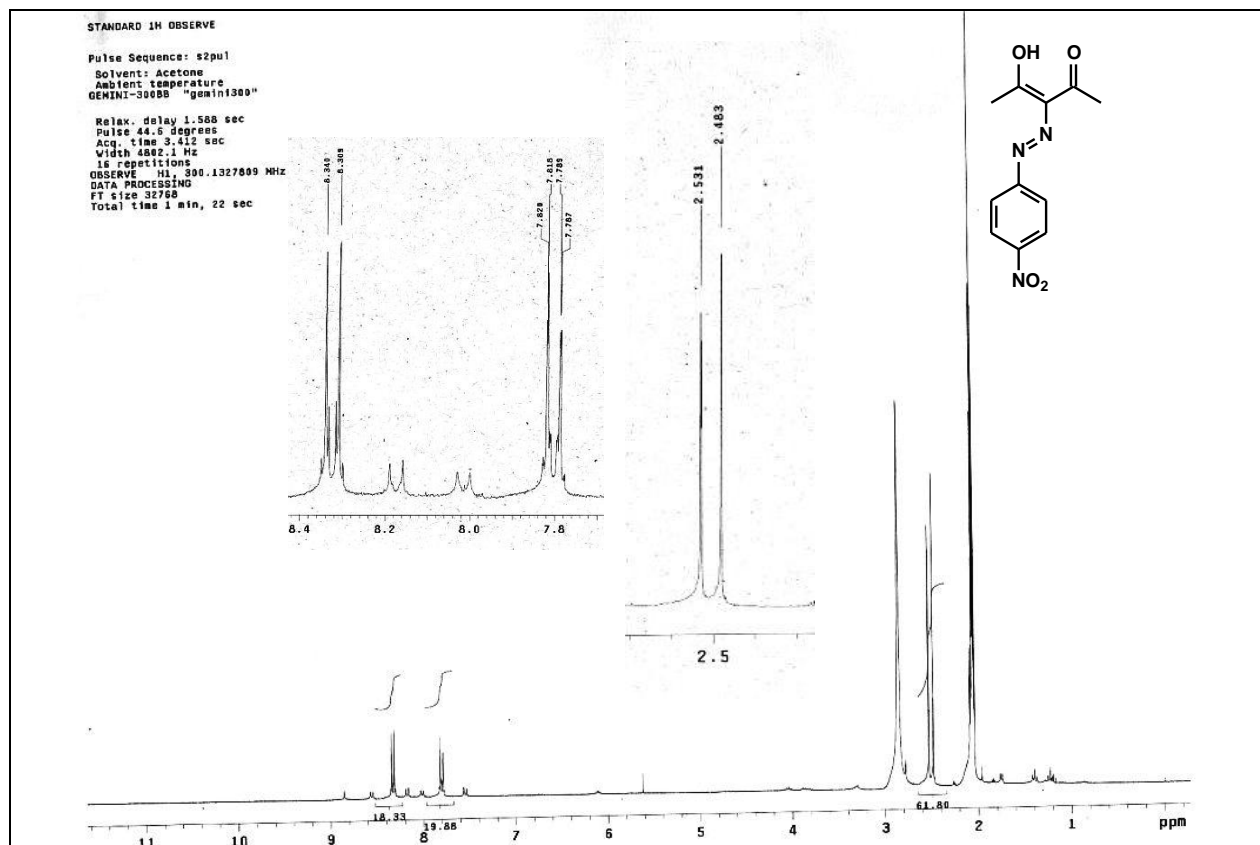
**Espectro 16.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ) do composto **156**.



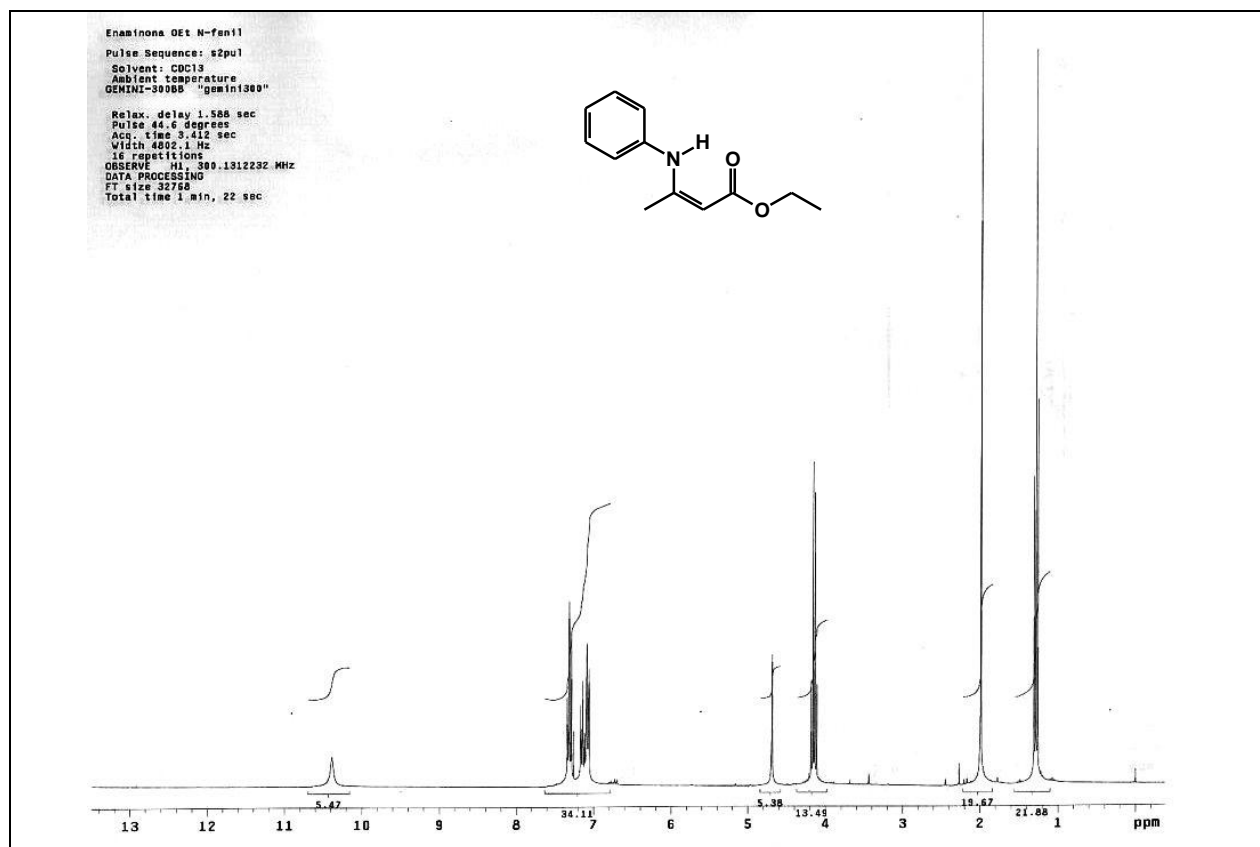
**Espectro 17.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ) do reagente **157**.



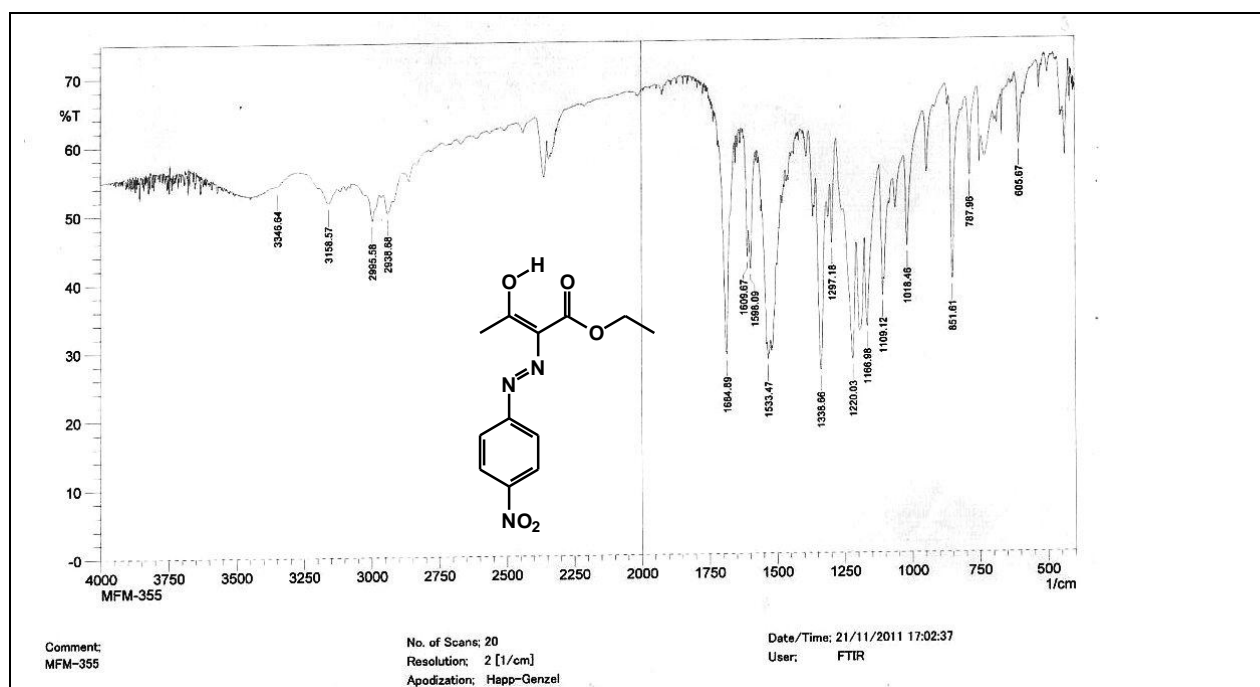
**Espectro 18.** Espectro no IV (KBr) do composto **158**.



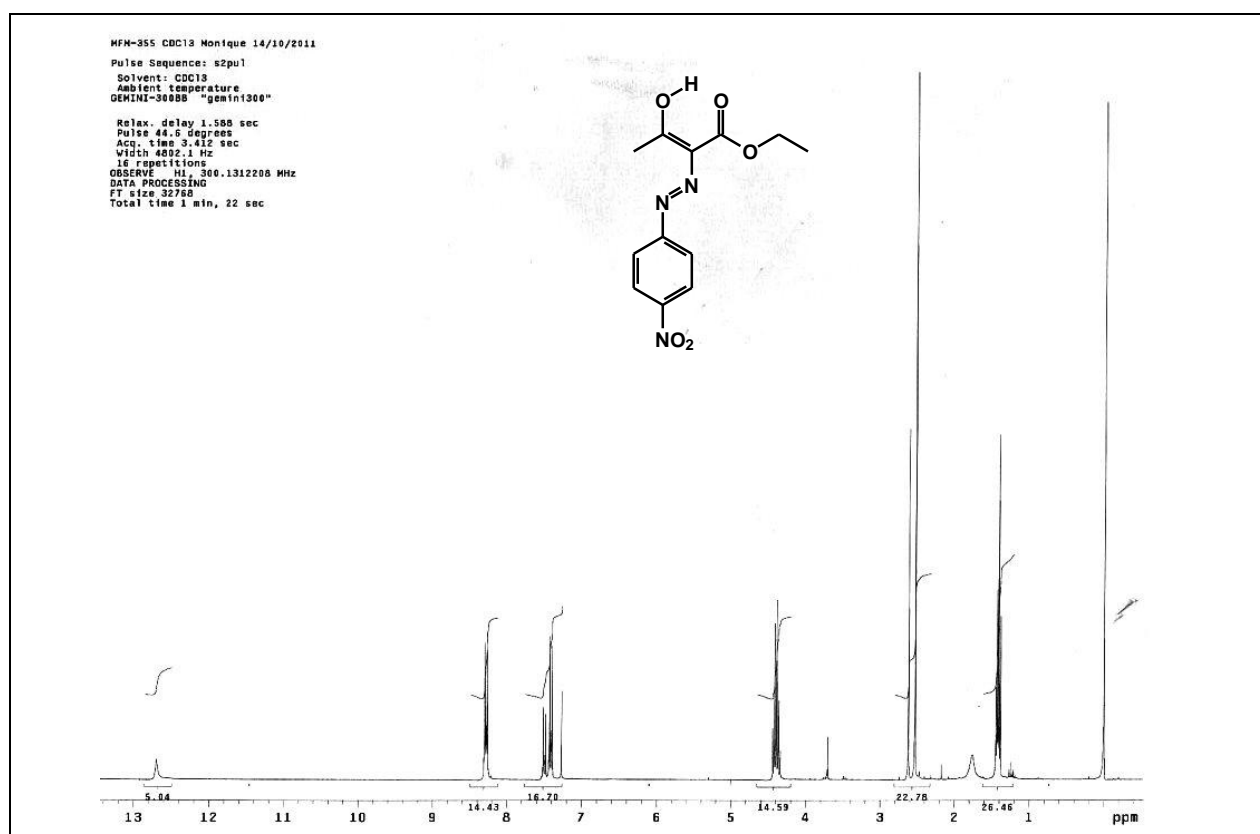
**Espectro 19.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ) do composto **158**.



**Espectro 20.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da enaminona de partida **161**.

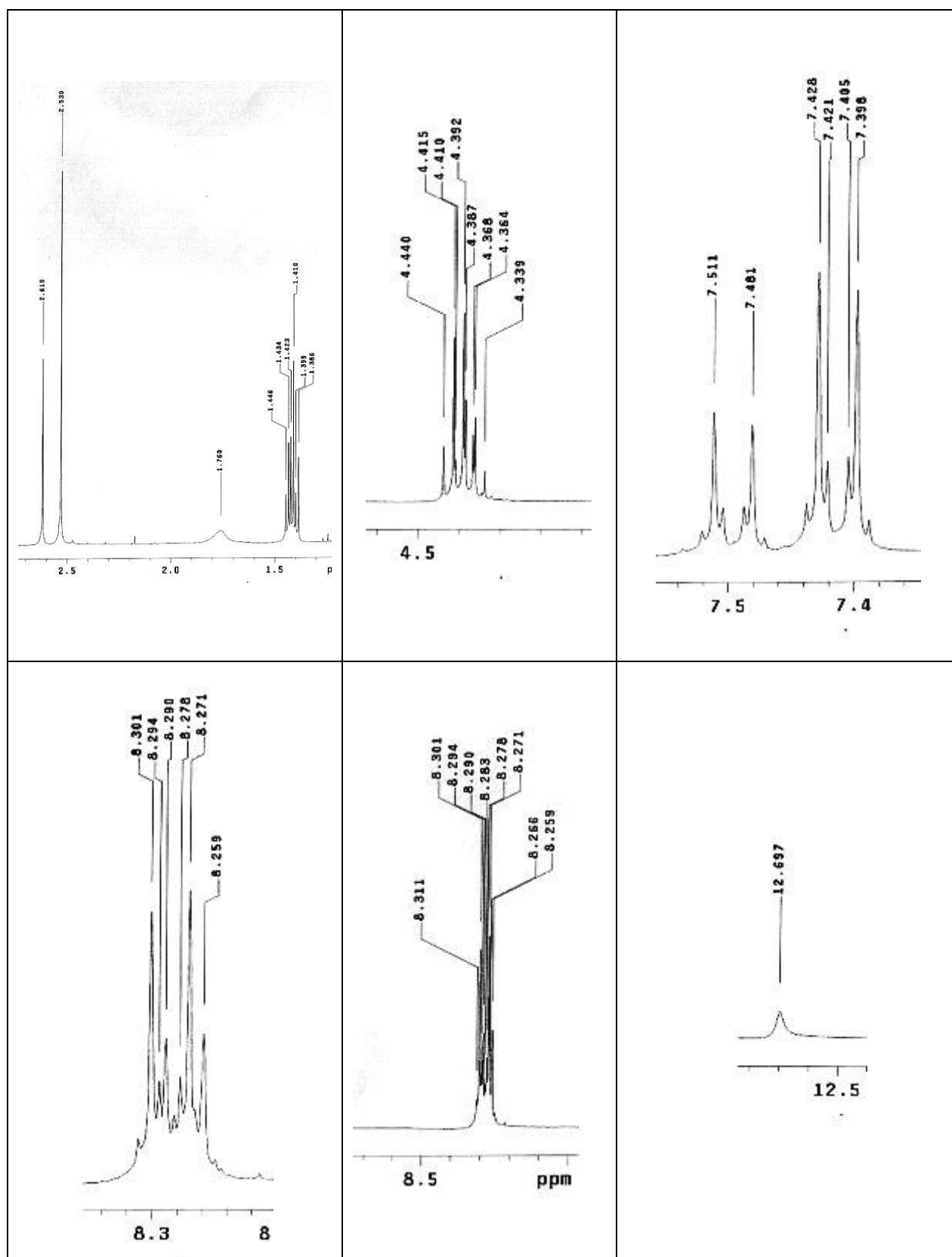


**Espectro 21.** Espectro no IV (KBr) do composto **162**.

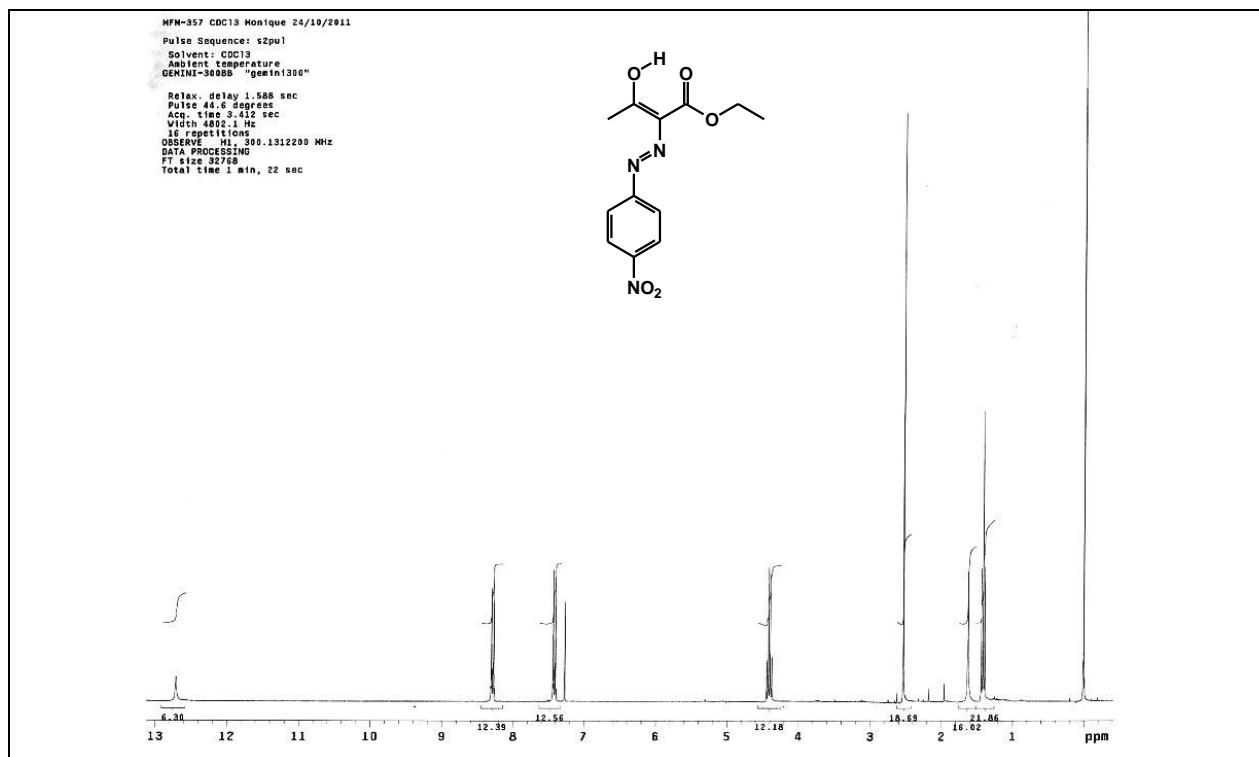


**Espectro 22.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **162**.

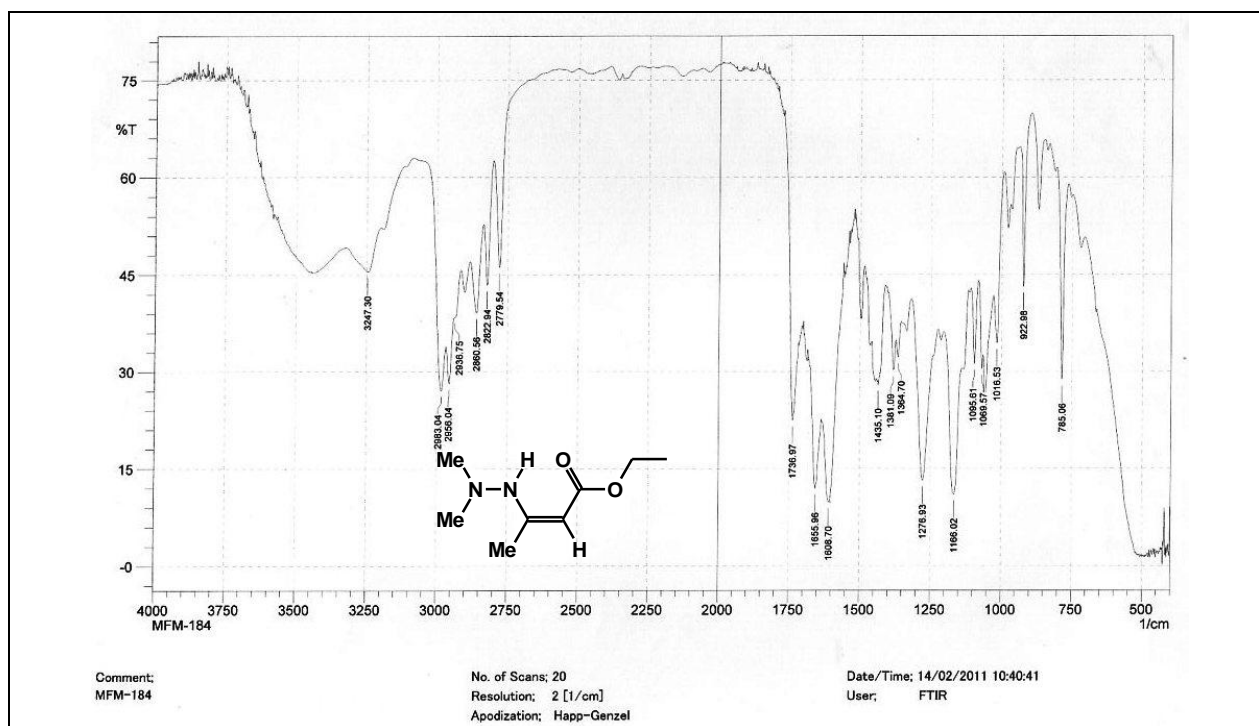




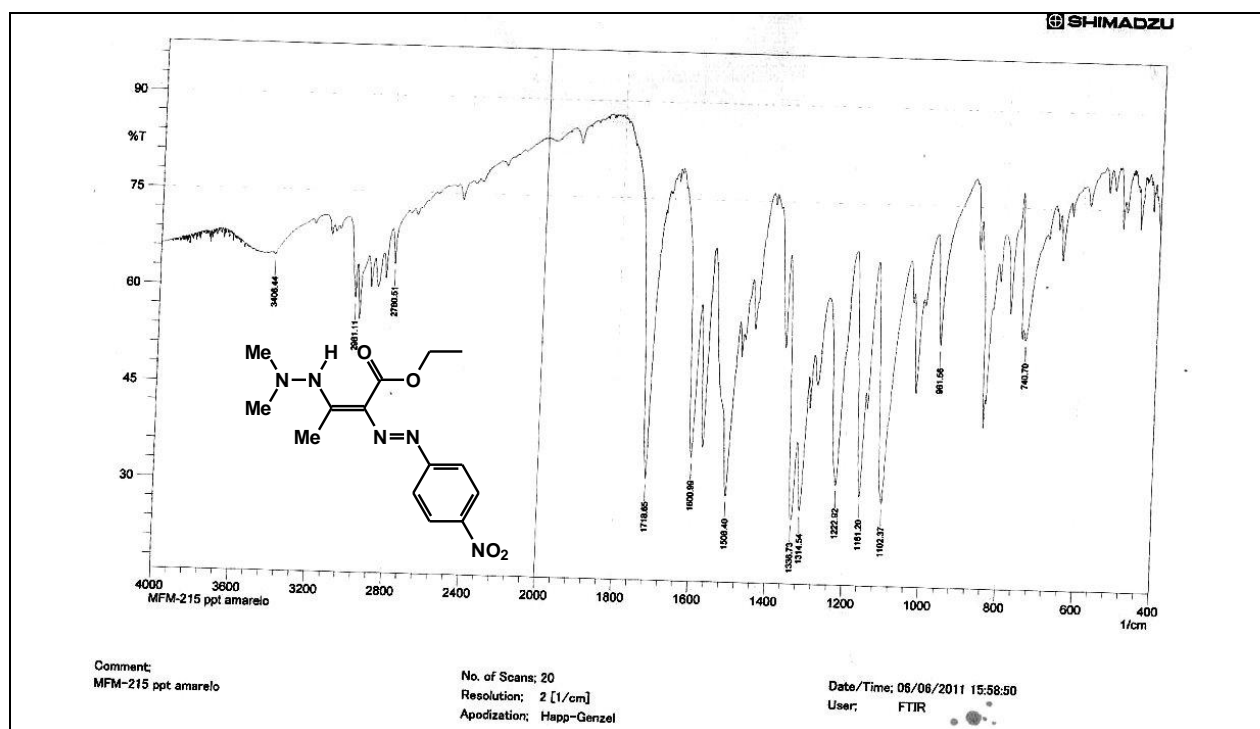
**Espectro 23.** Expansões do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **162**.



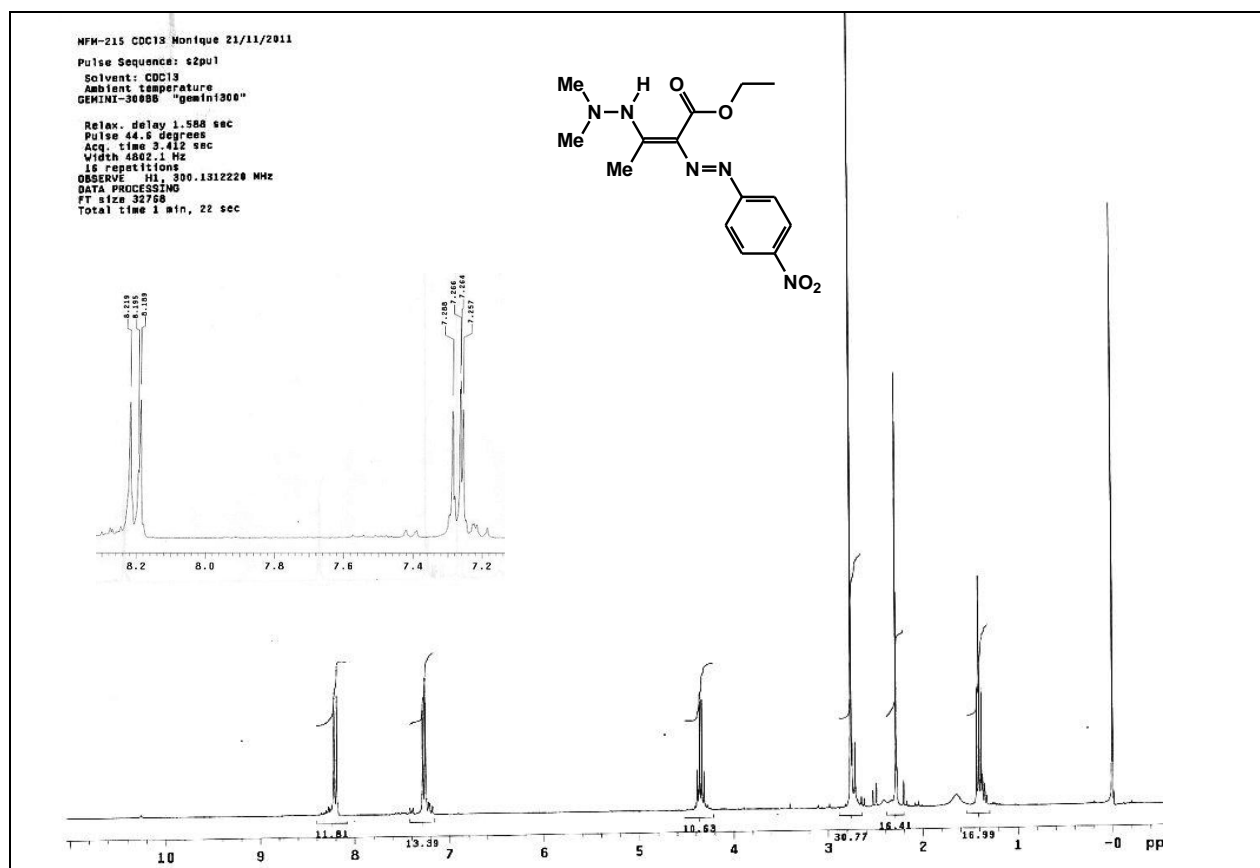
**Espectro 24.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da reação do composto **162** com anidrido acético.



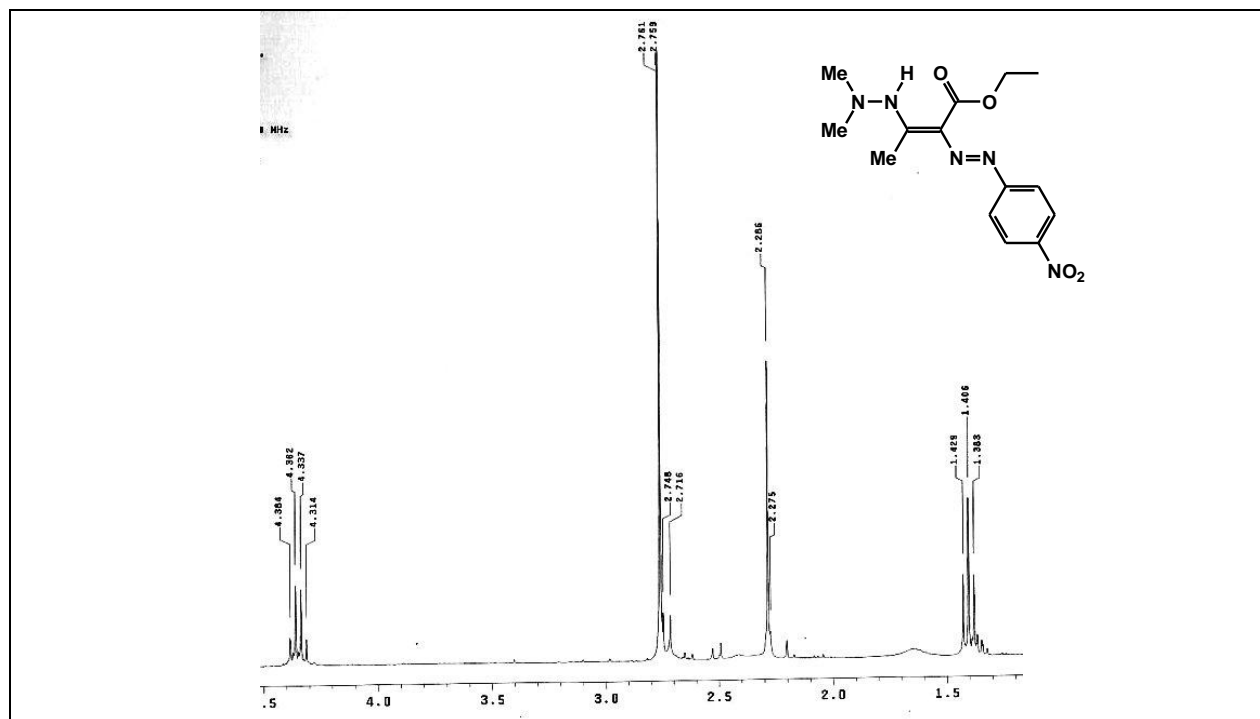
**Espectro 25.** Espectro no IV do composto **169**.



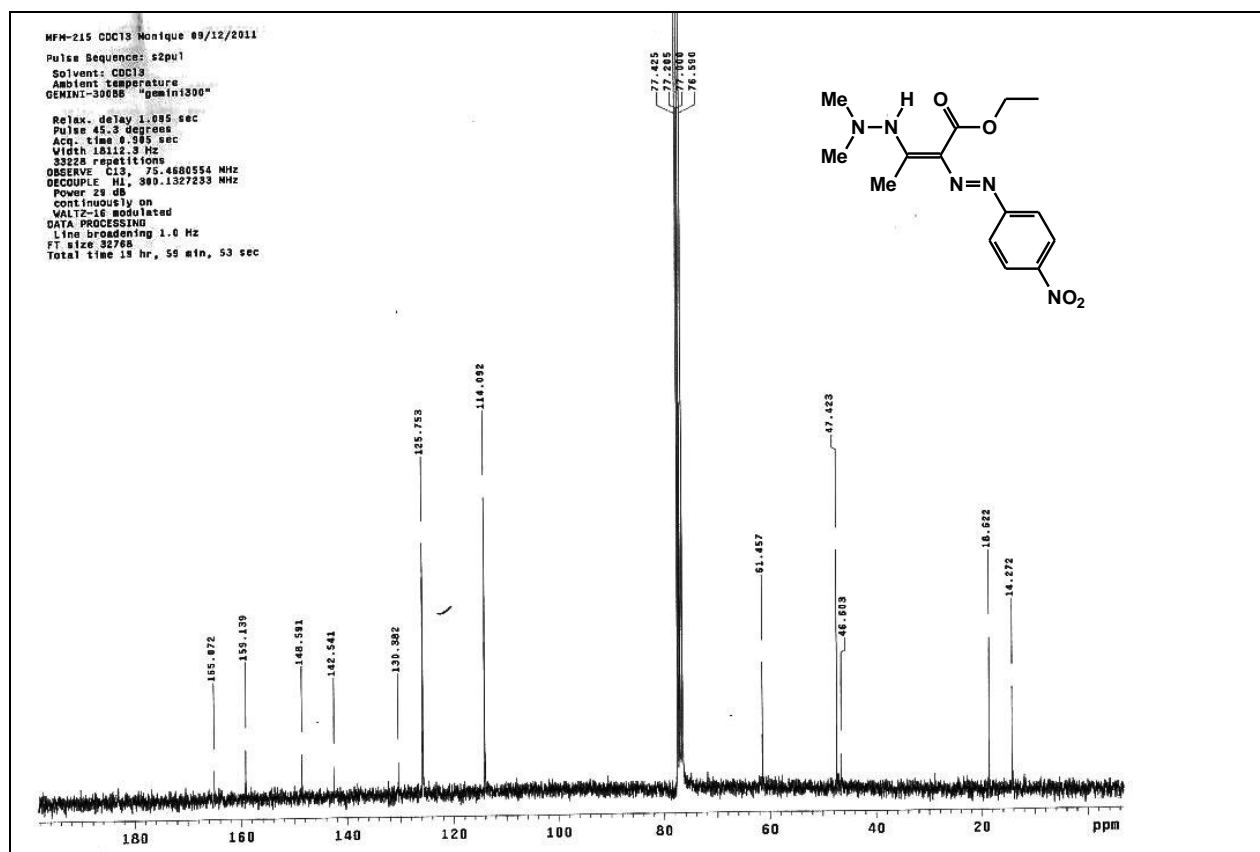
**Espectro 26.** Espectro no IV (KBr) do composto **170**.



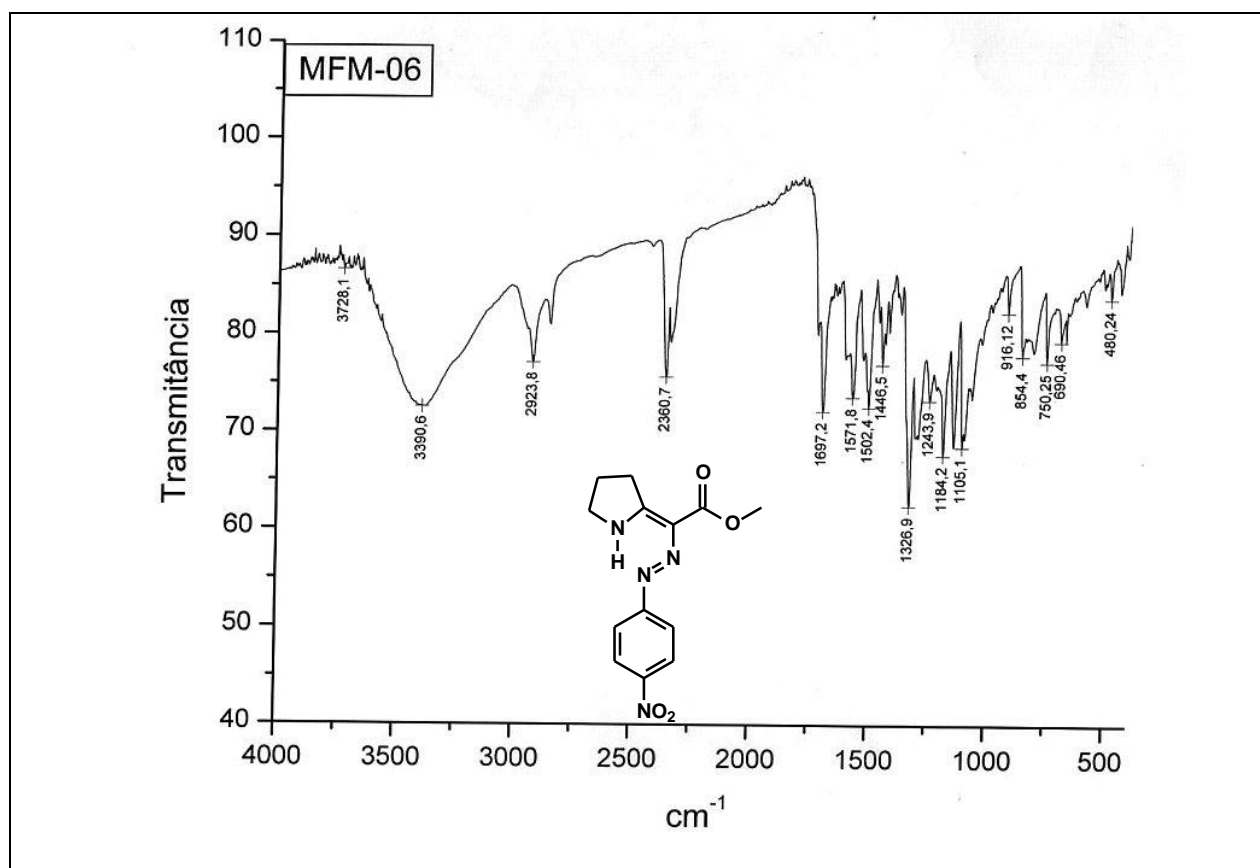
**Espectro 27.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **170**.



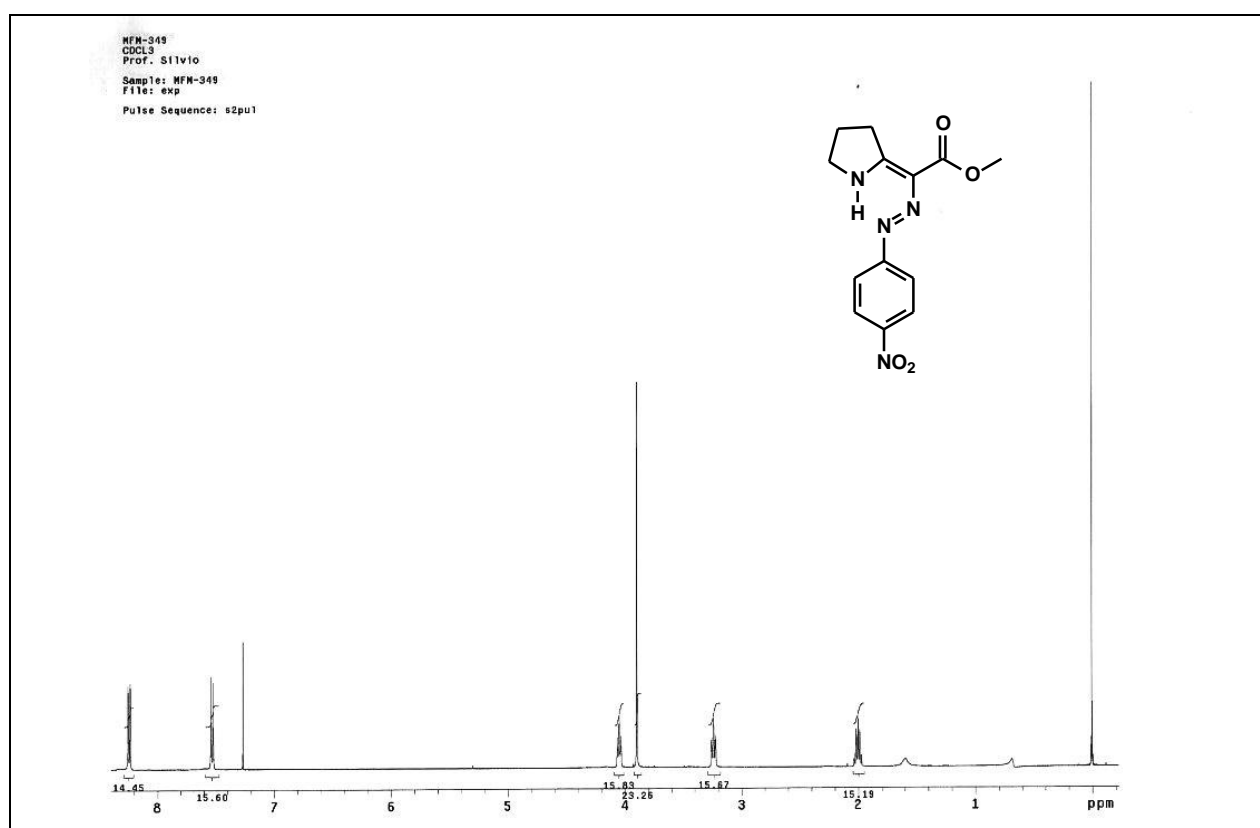
**Espectro 28.** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 170.



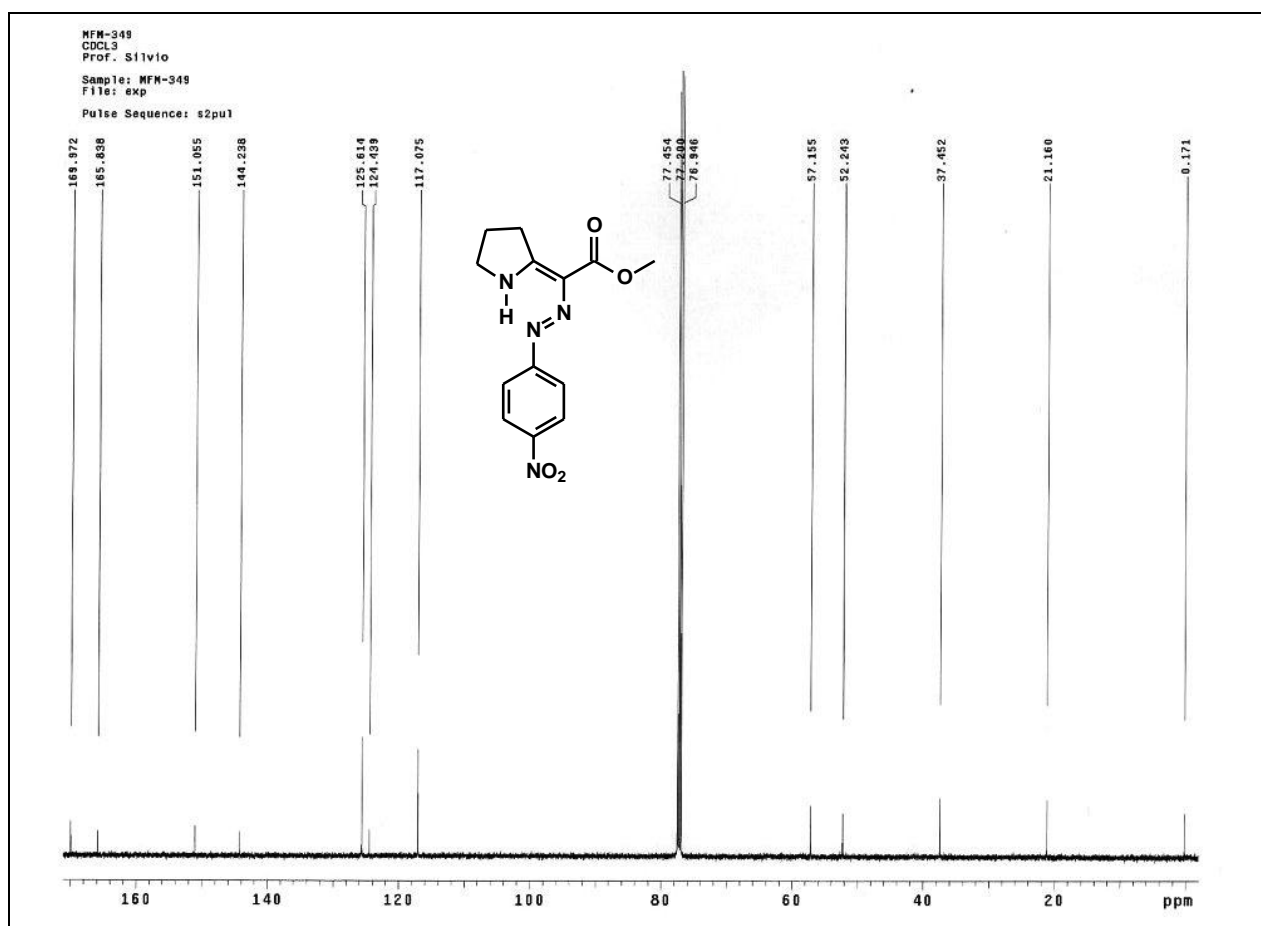
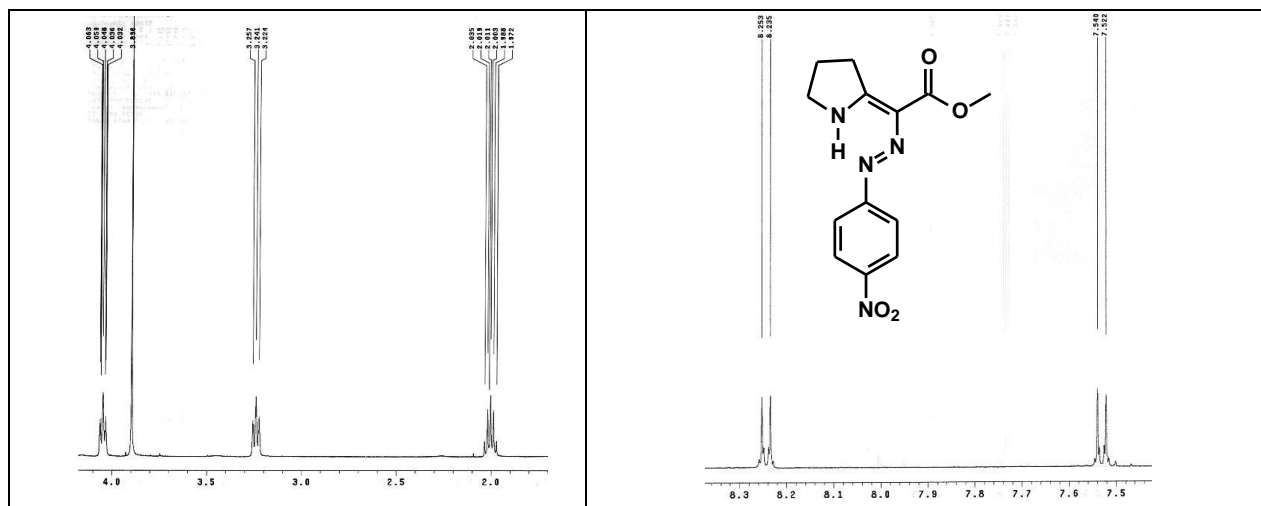
**Espectro 29.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 170.

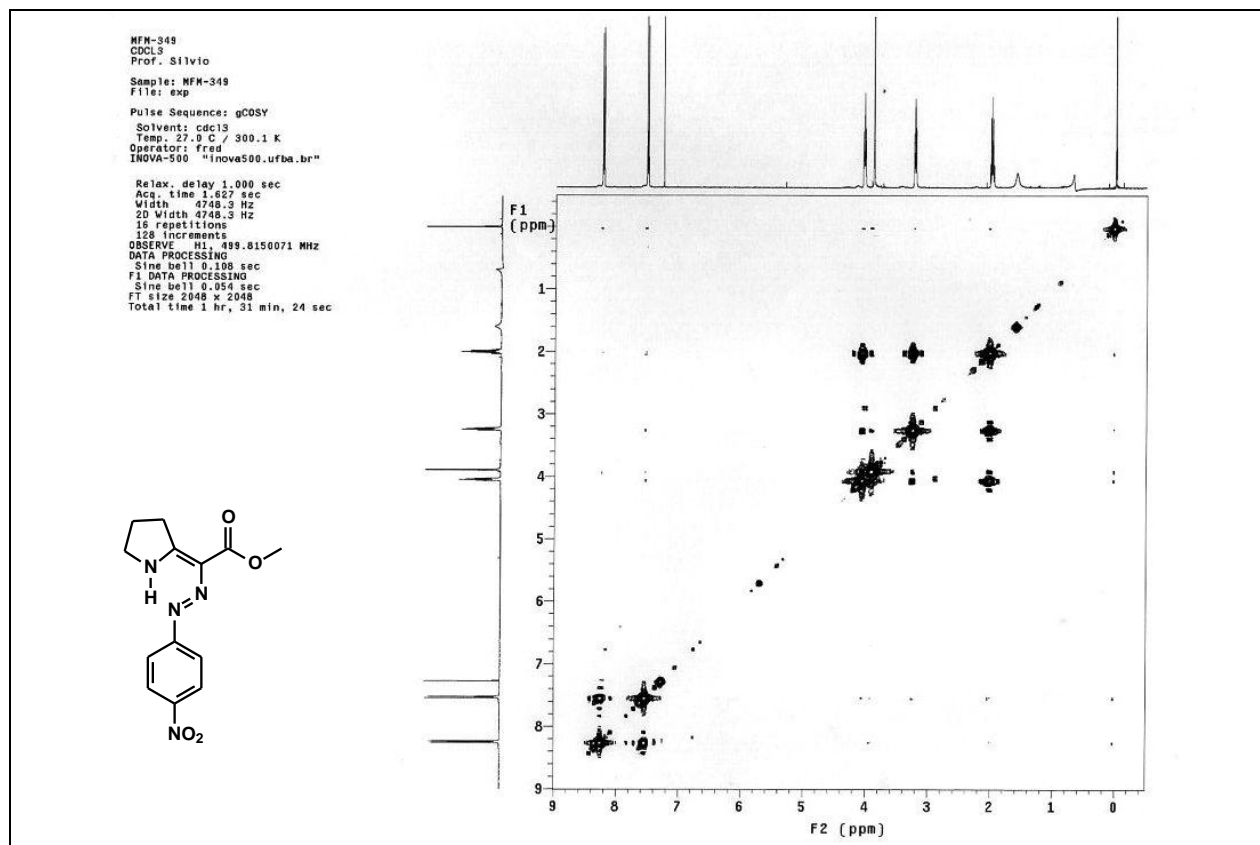


**Espectro 30.** Espectro no IV (KBr) do composto **181**.

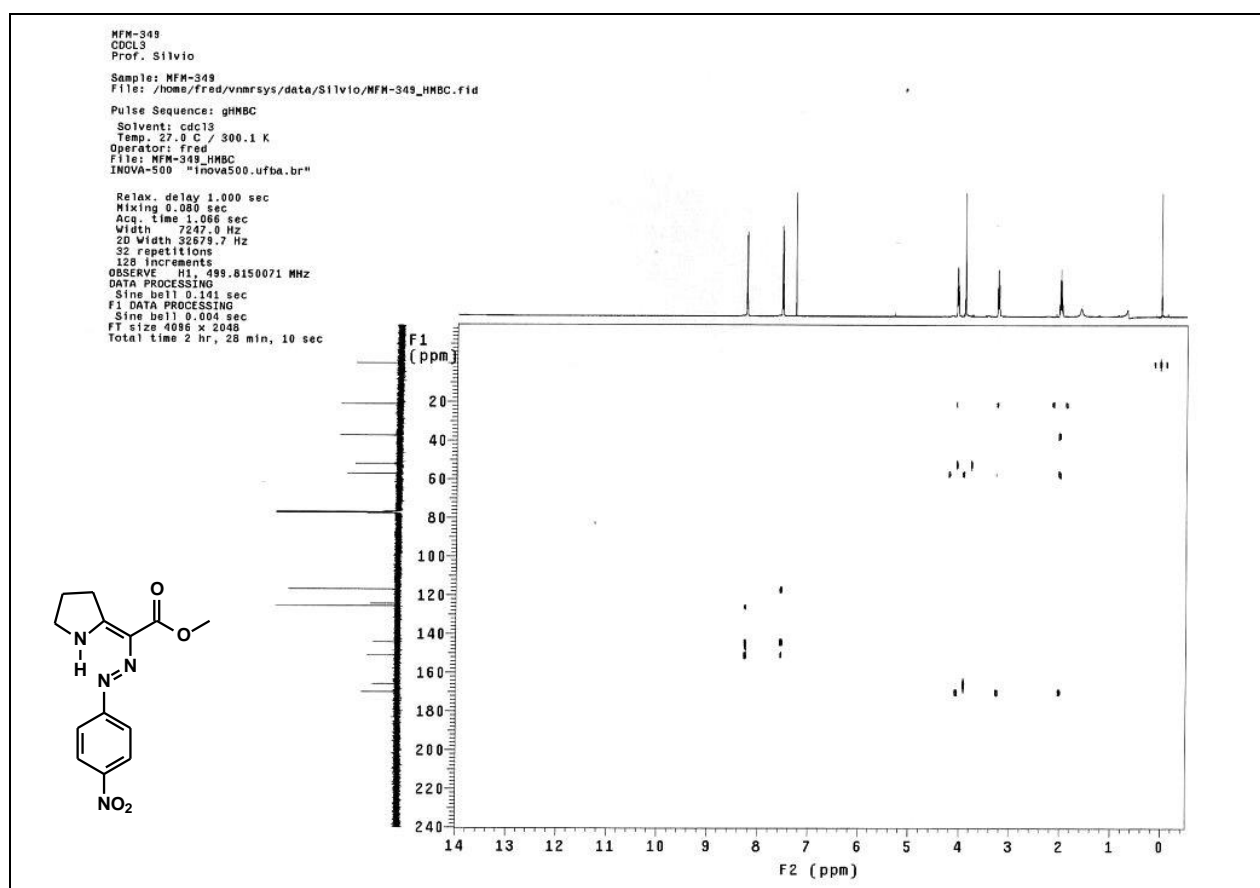


**Espectro 31.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **181**.

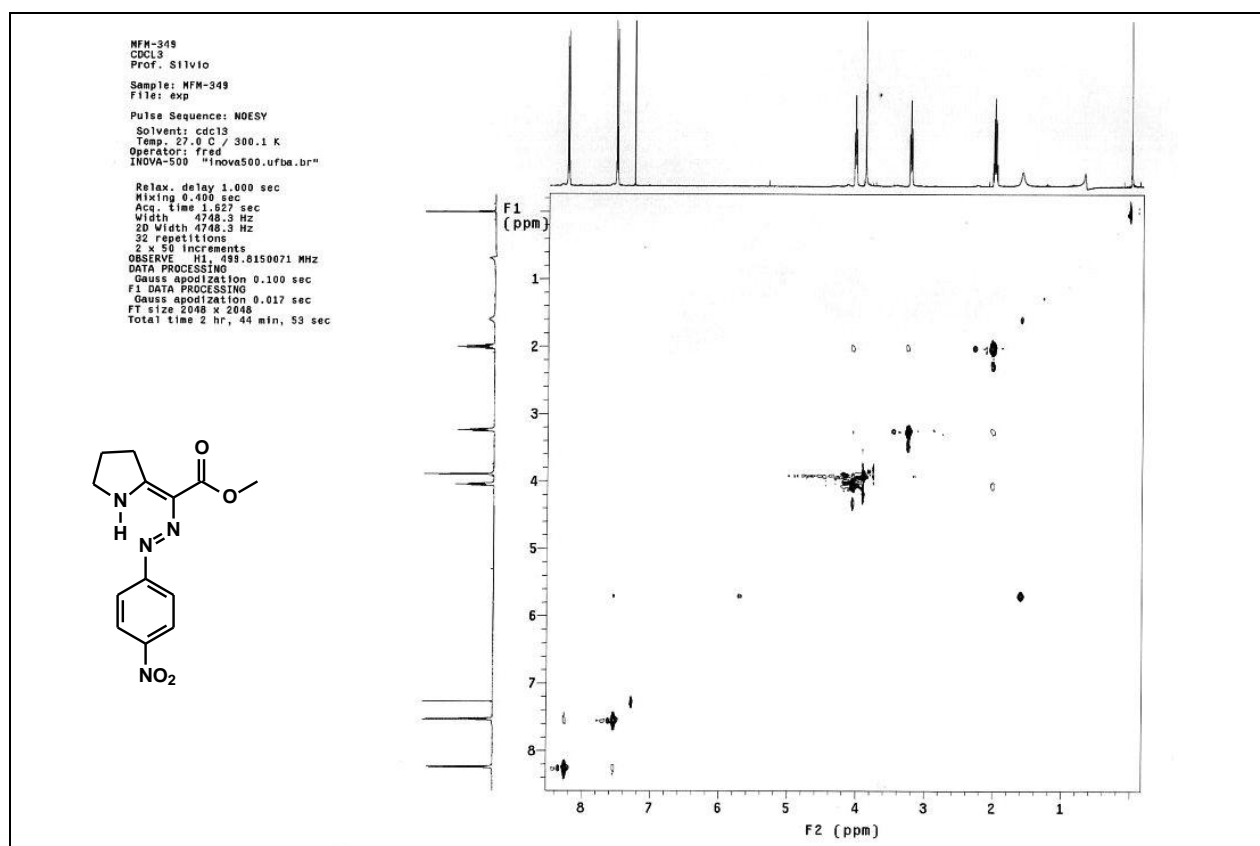




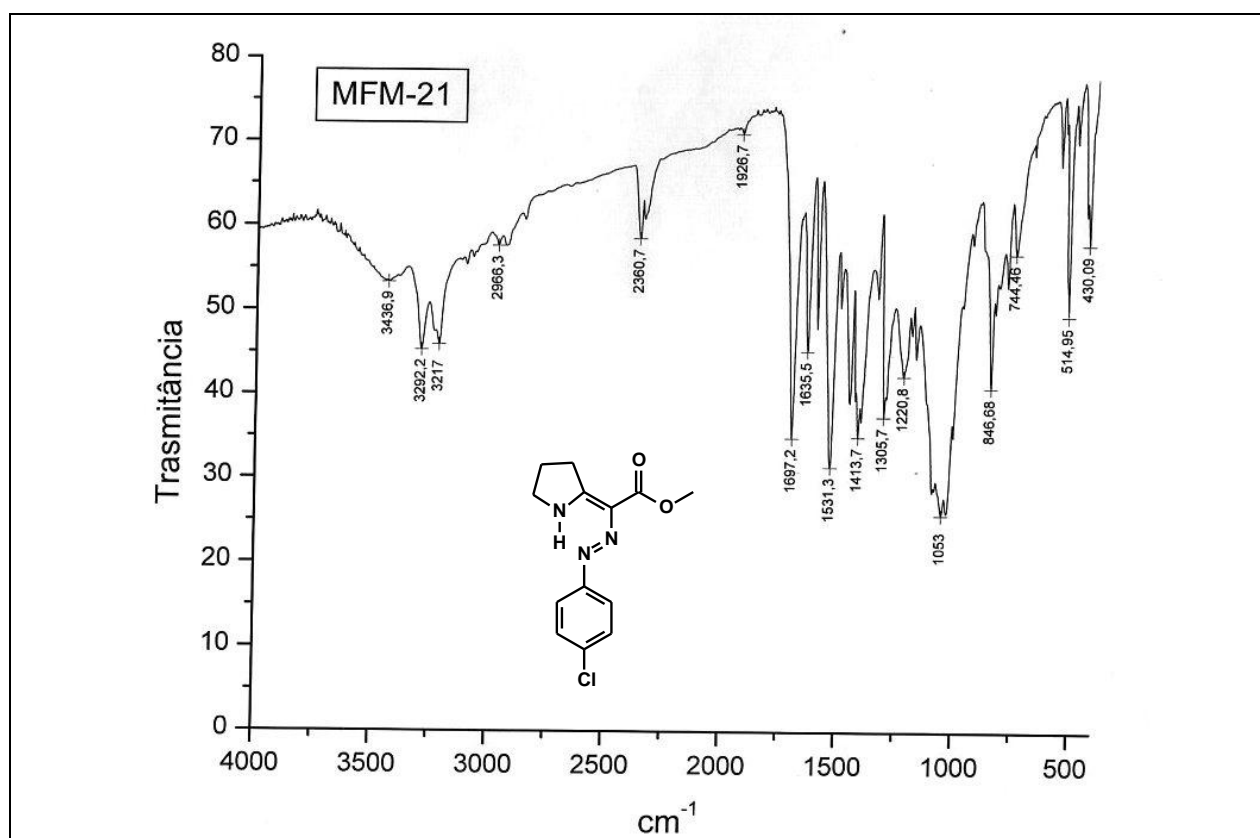
**Espectro 34.** Expansão no espectro de RMN de COSY (CDCl<sub>3</sub>) do composto **181**.



**Espectro 35.** Expansão no espectro de RMN de HMBC (CDCl<sub>3</sub>) do composto **181**.

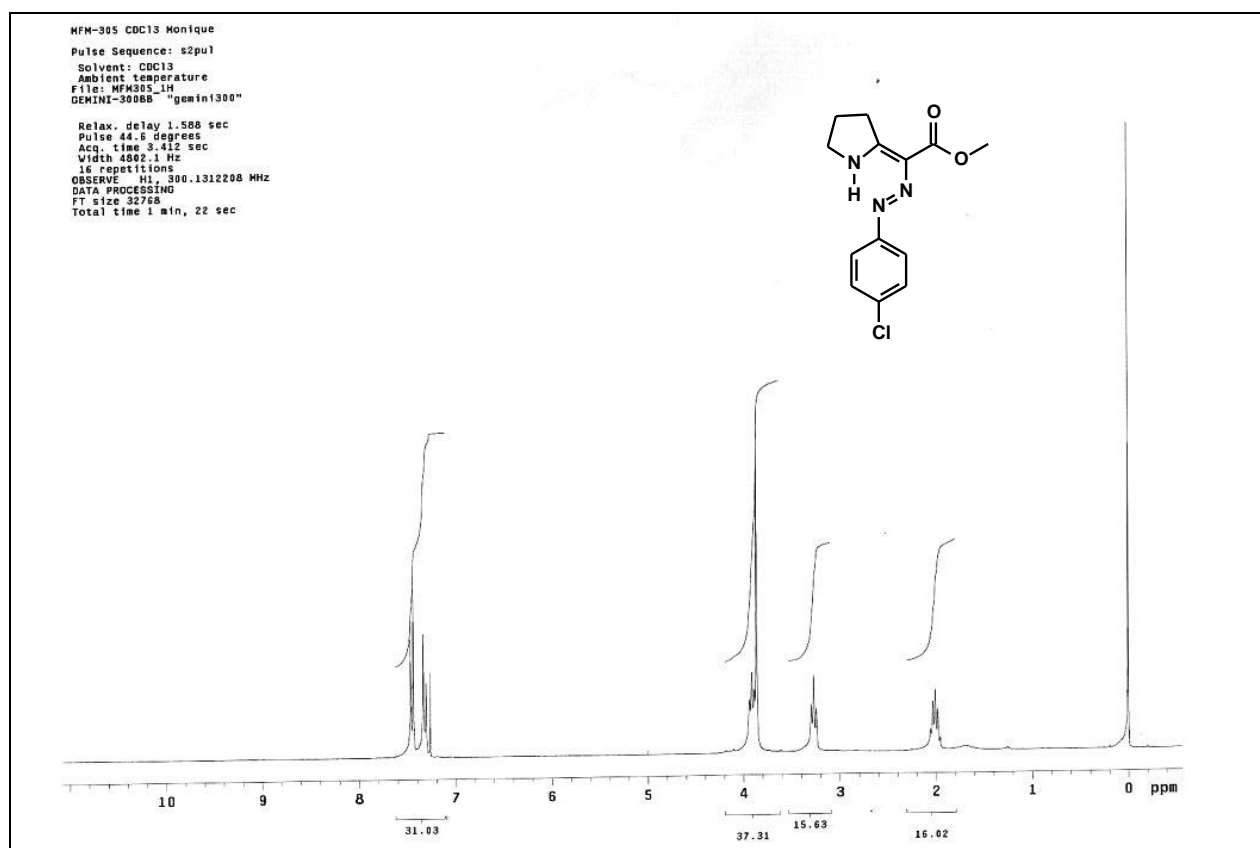


**Espectro 36.** Expansão no espectro de RMN de NOESY (CDCl<sub>3</sub>) do composto **181**.

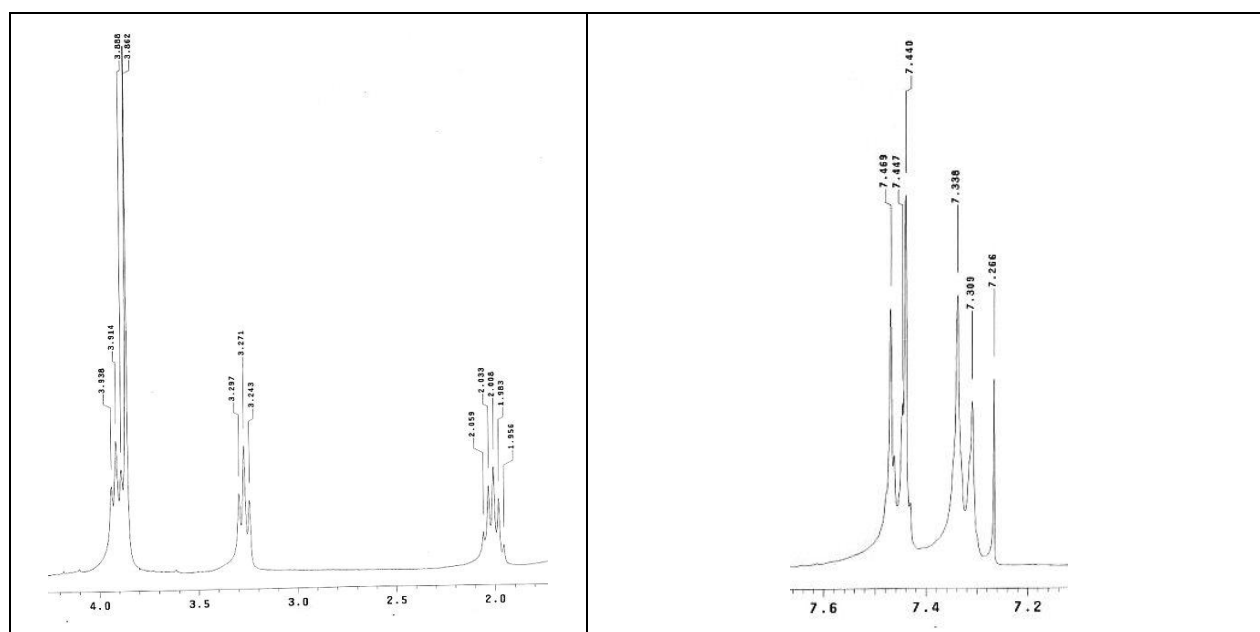


**Espectro 37.** Espectro no IV (KBr) do composto **188**.

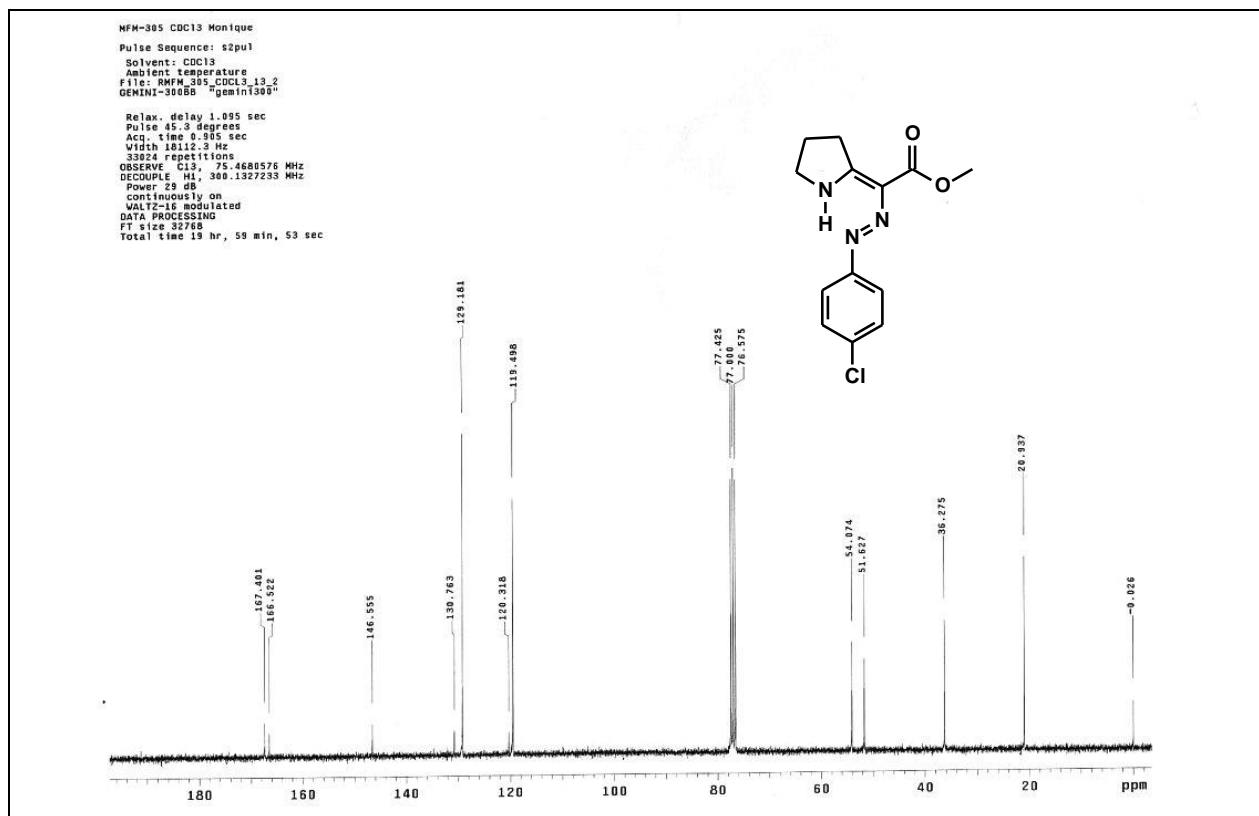




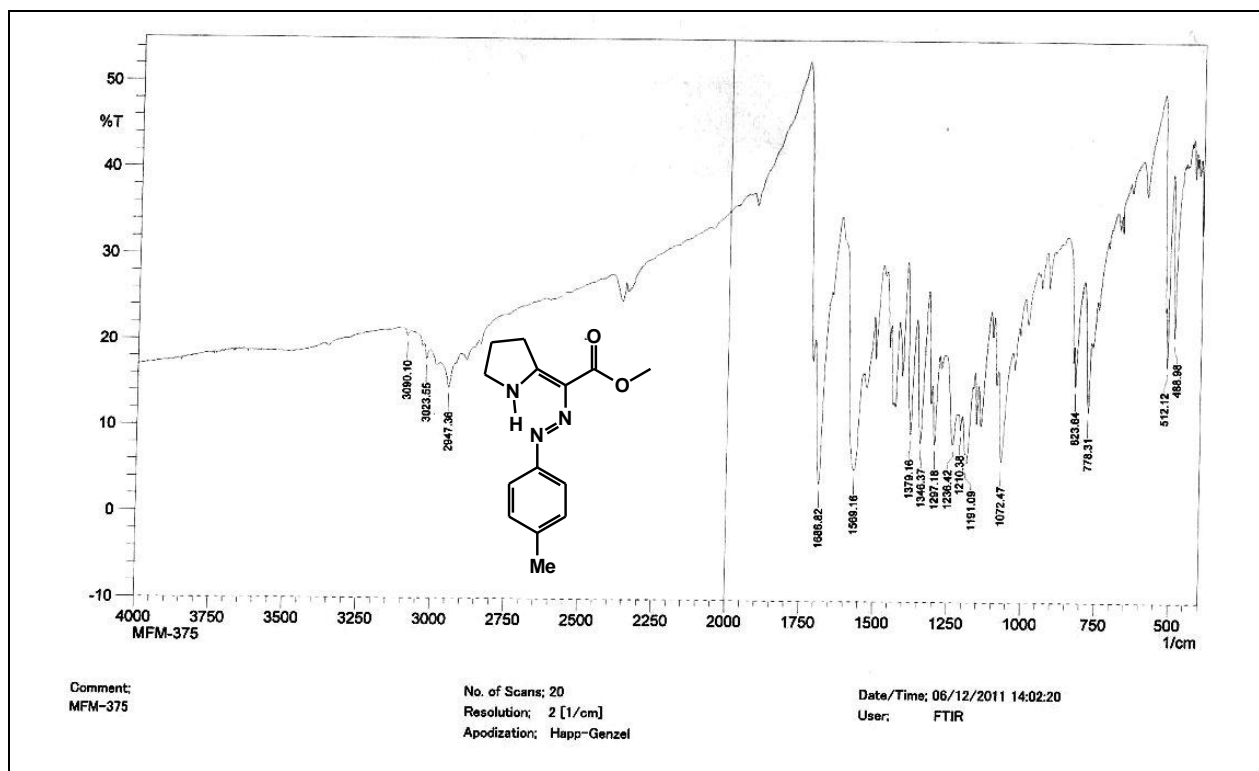
**Espectro 38.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **188**.



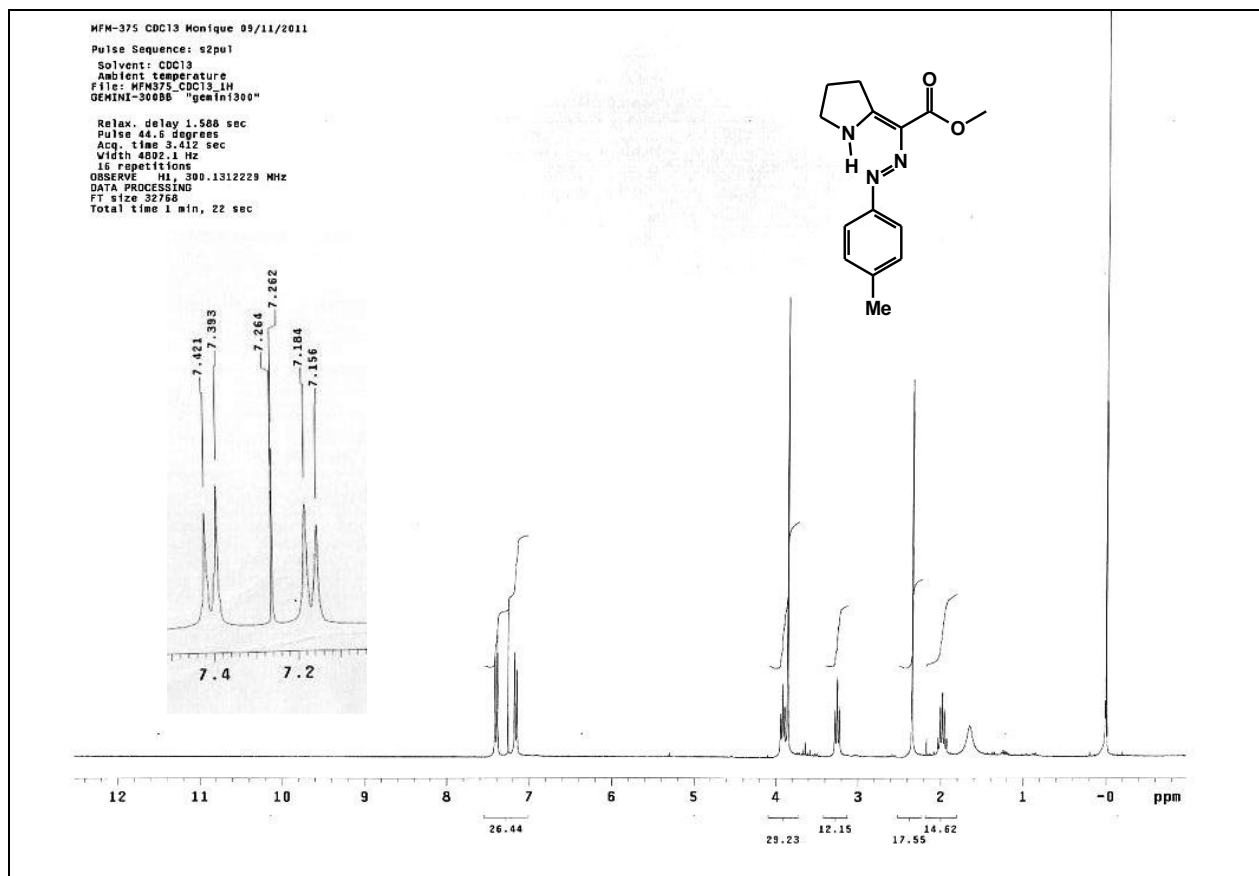
**Espectro 39.** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **188**.



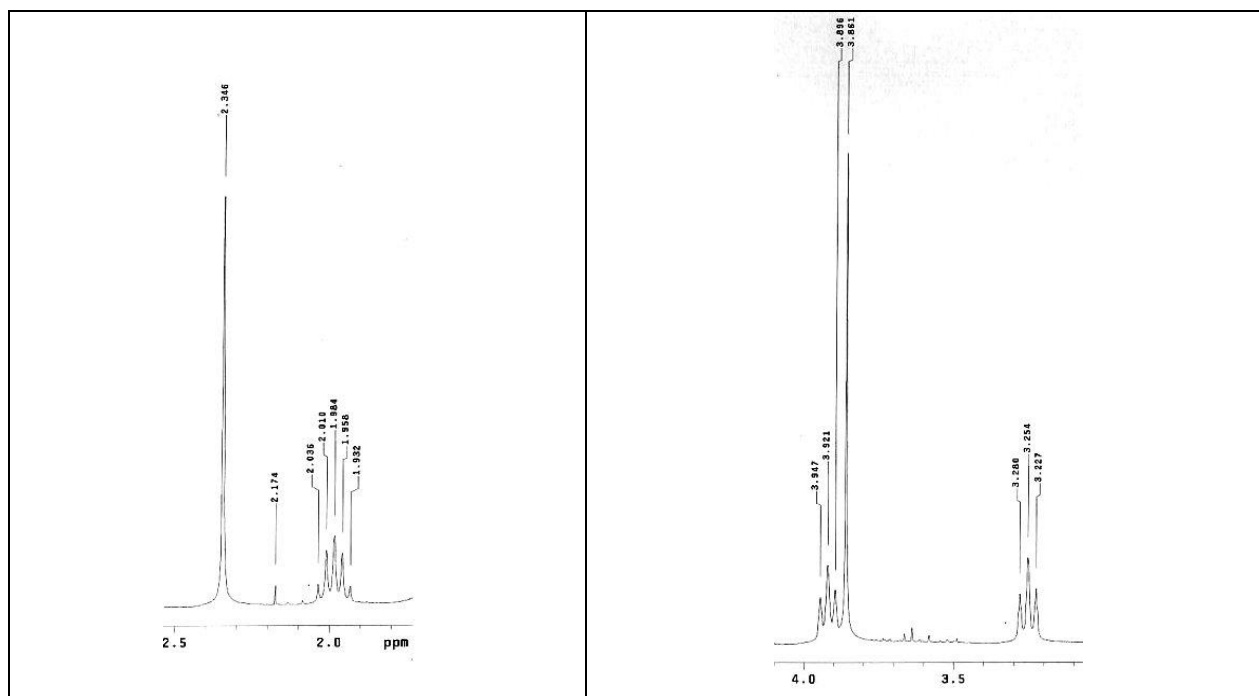
**Espectro 40.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **188**.



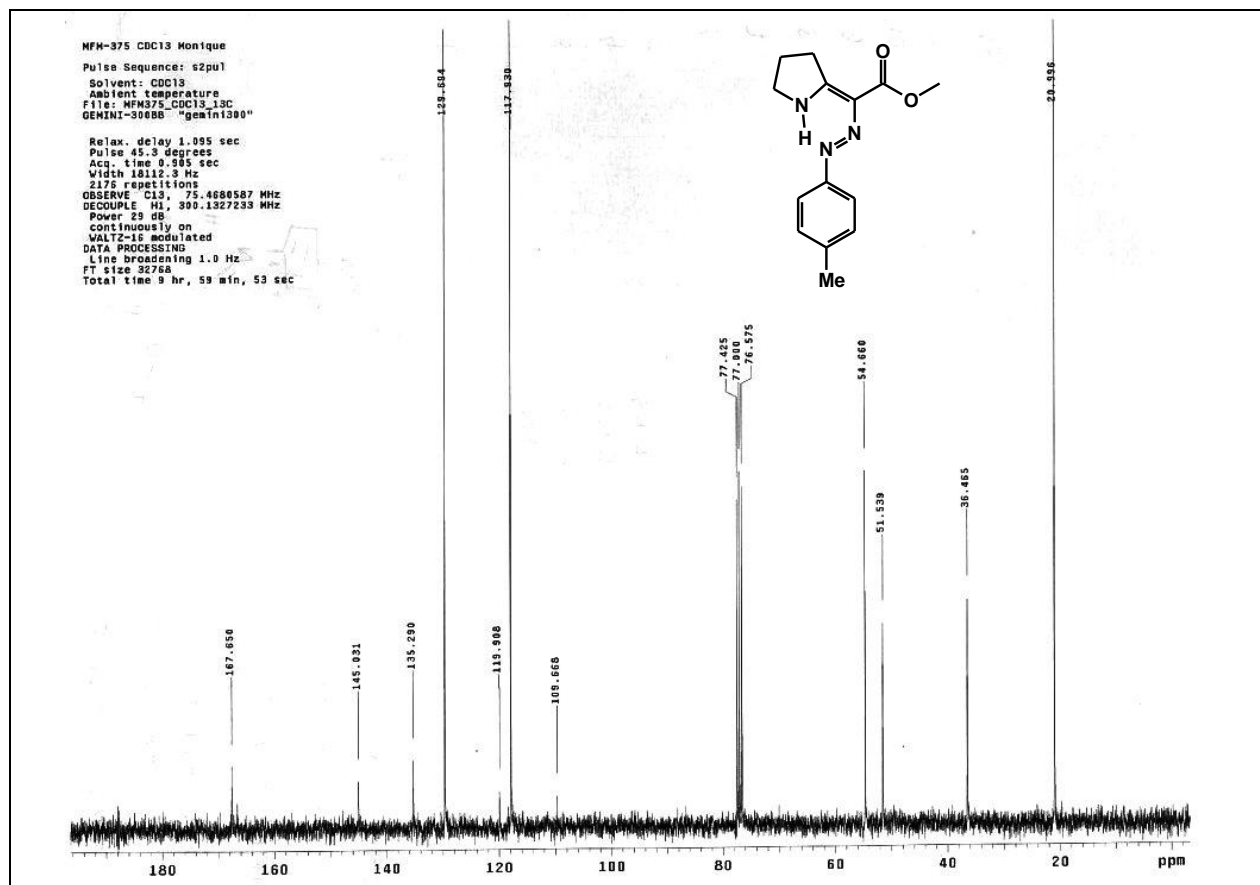
**Espectro 41.** Espectro no IV (KBr) do composto **189**.



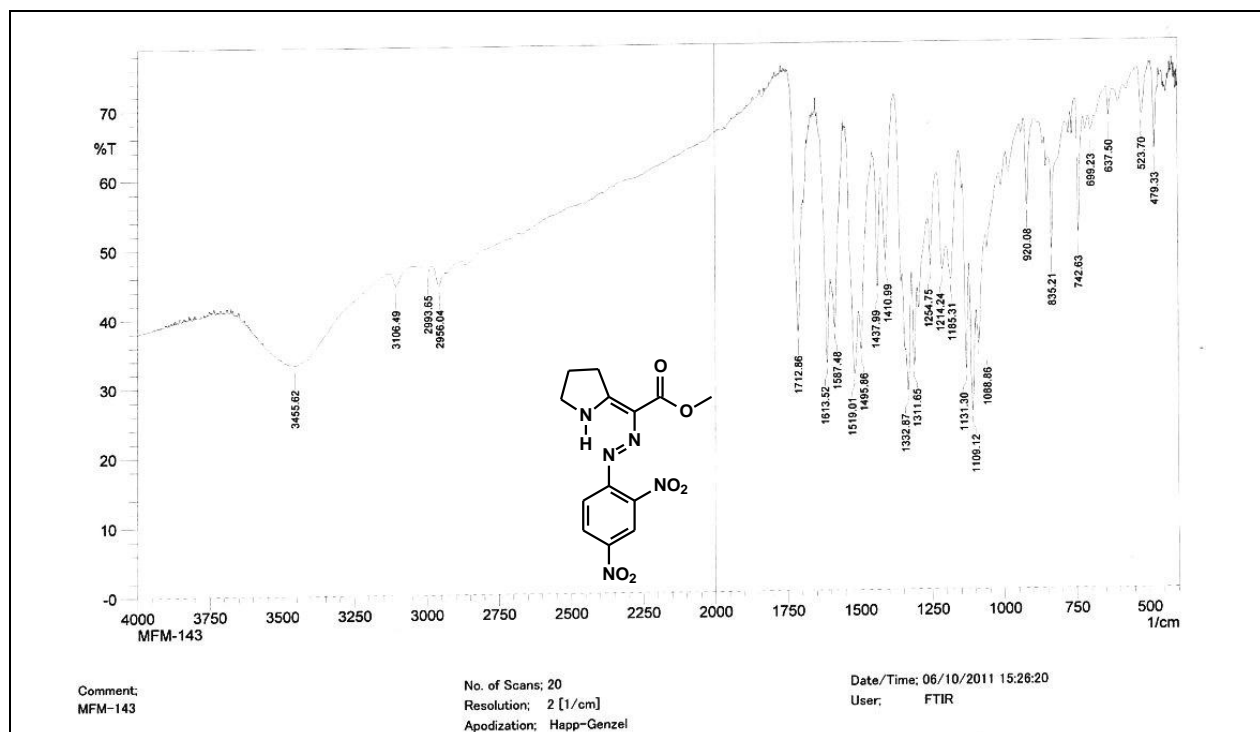
**Espectro 42.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **189**.



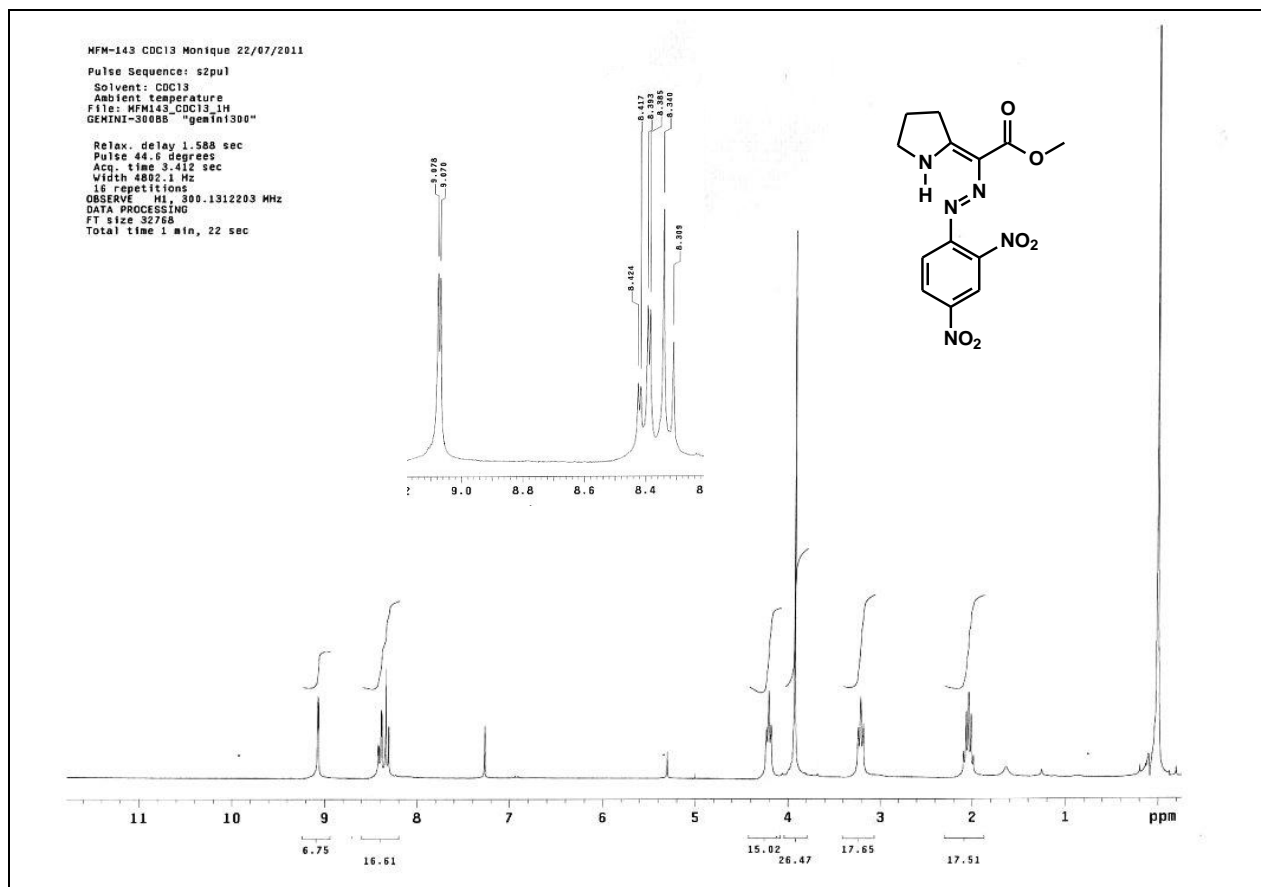
**Espectro 43.** Expansões do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **189**.



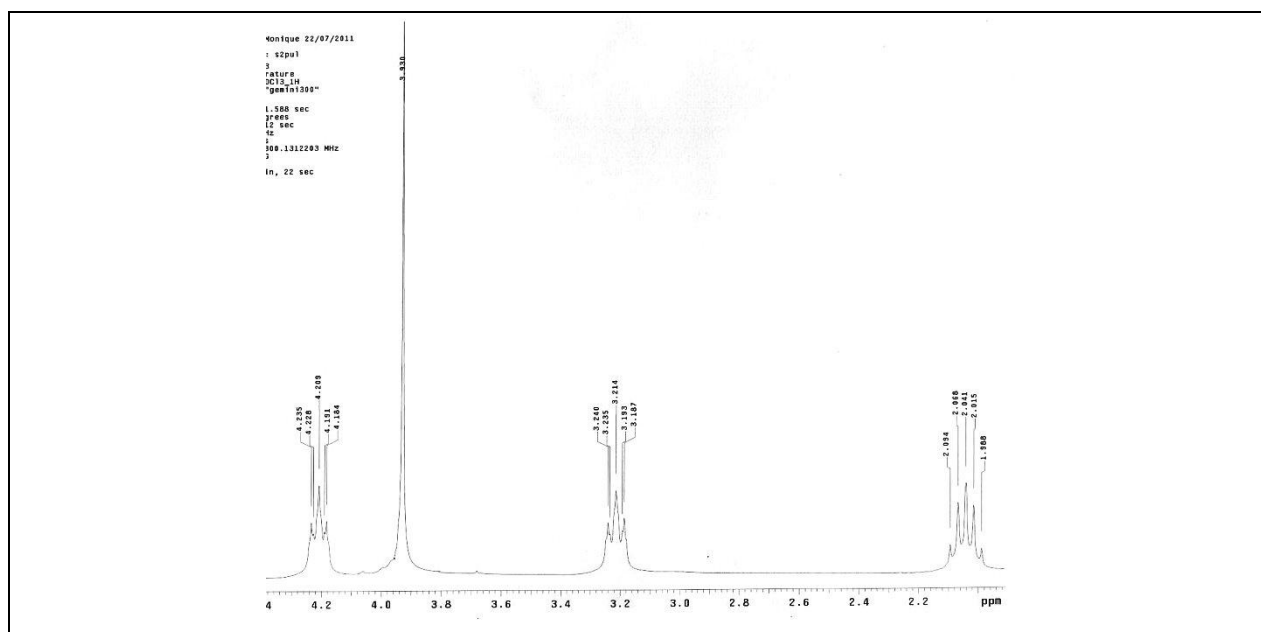
**Espectro 44.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **189**.



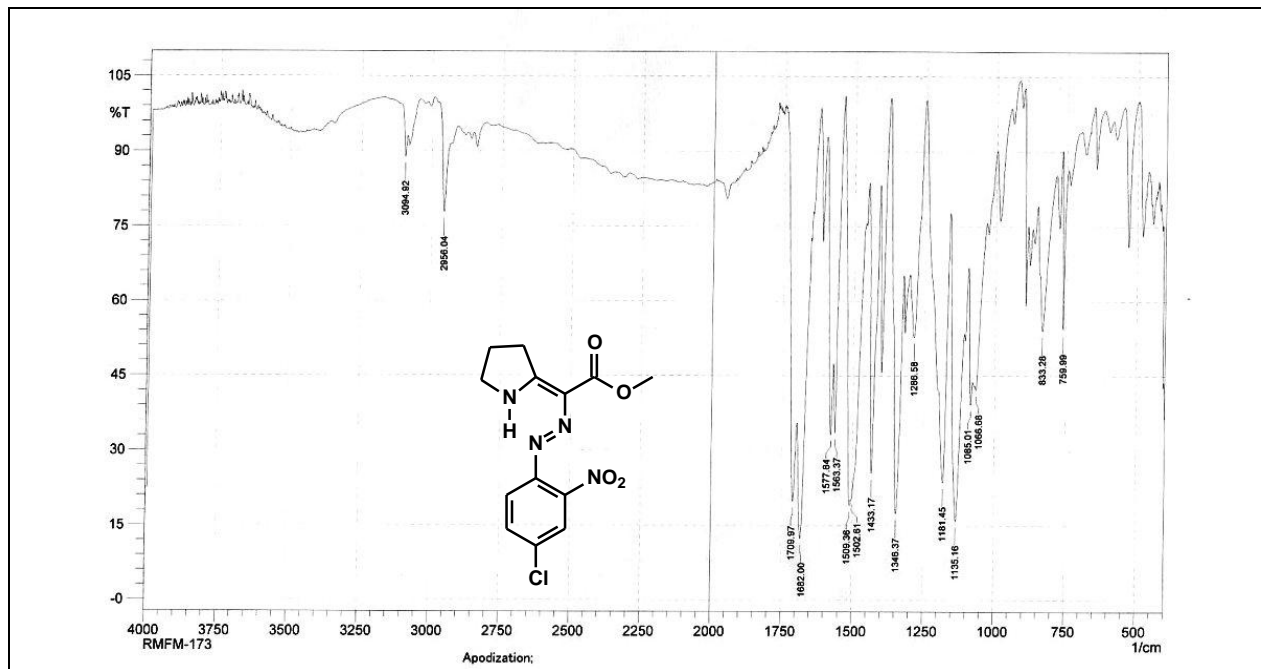
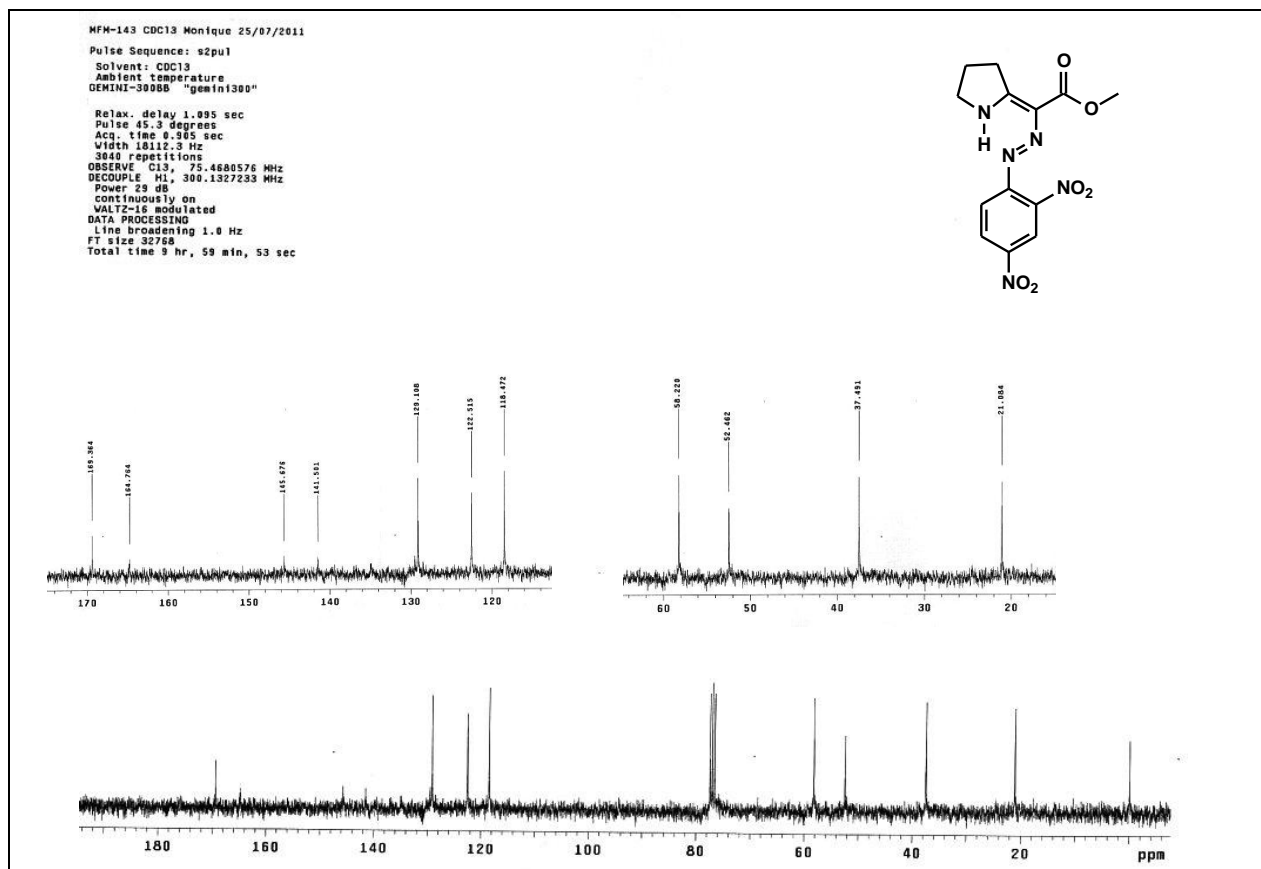
**Espectro 45.** Espectro no IV (KBr) do composto **190**.

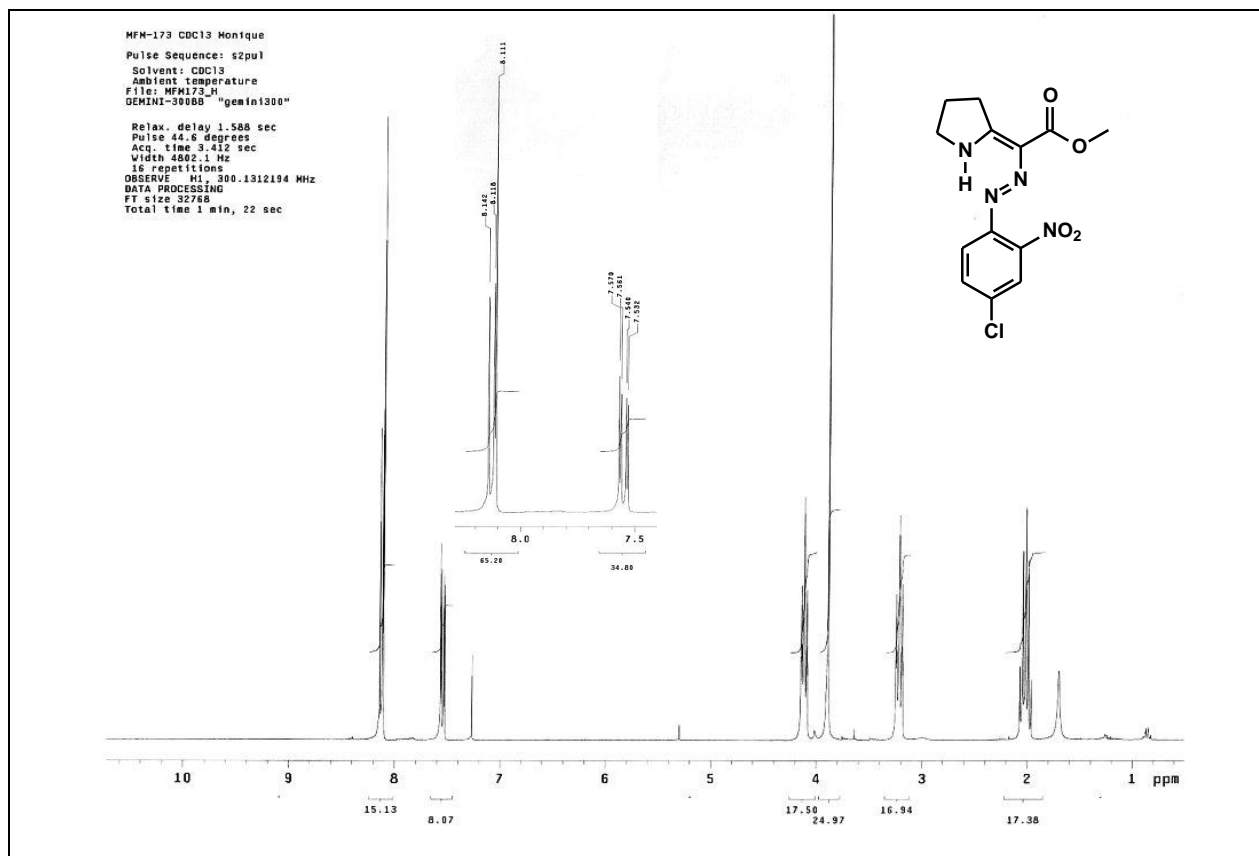


**Espectro 46.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 190.

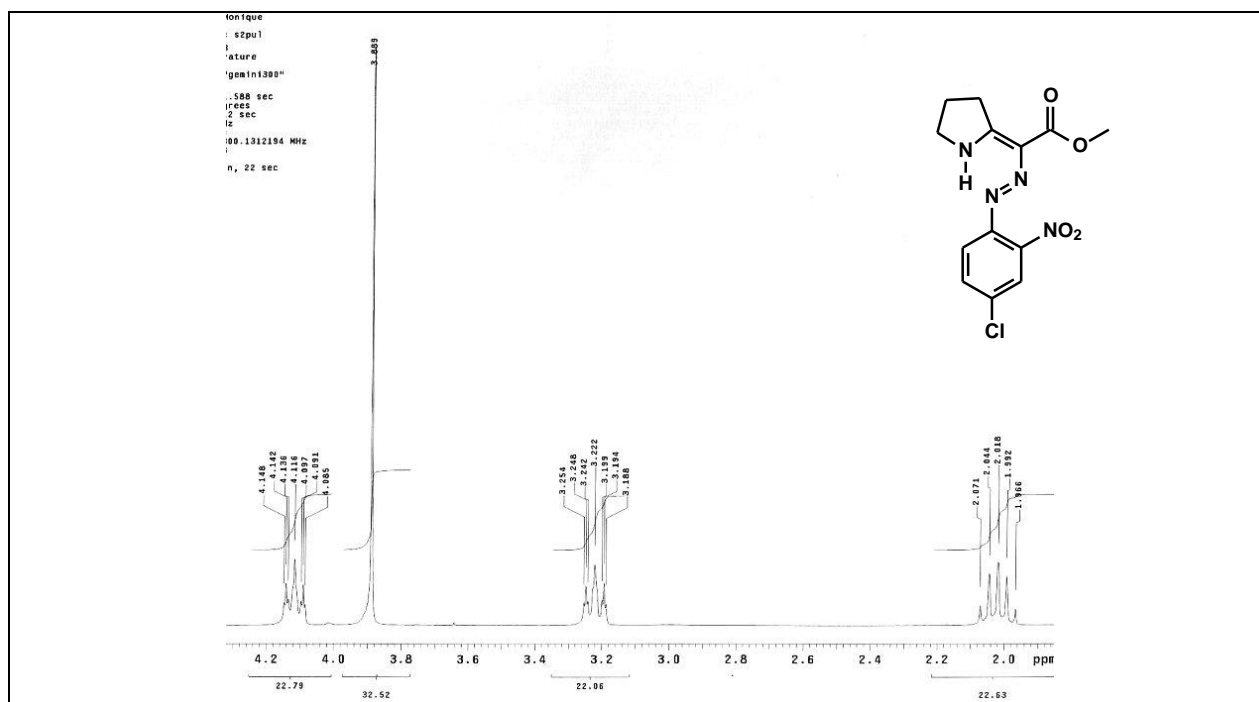


**Espectro 47.** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 190.

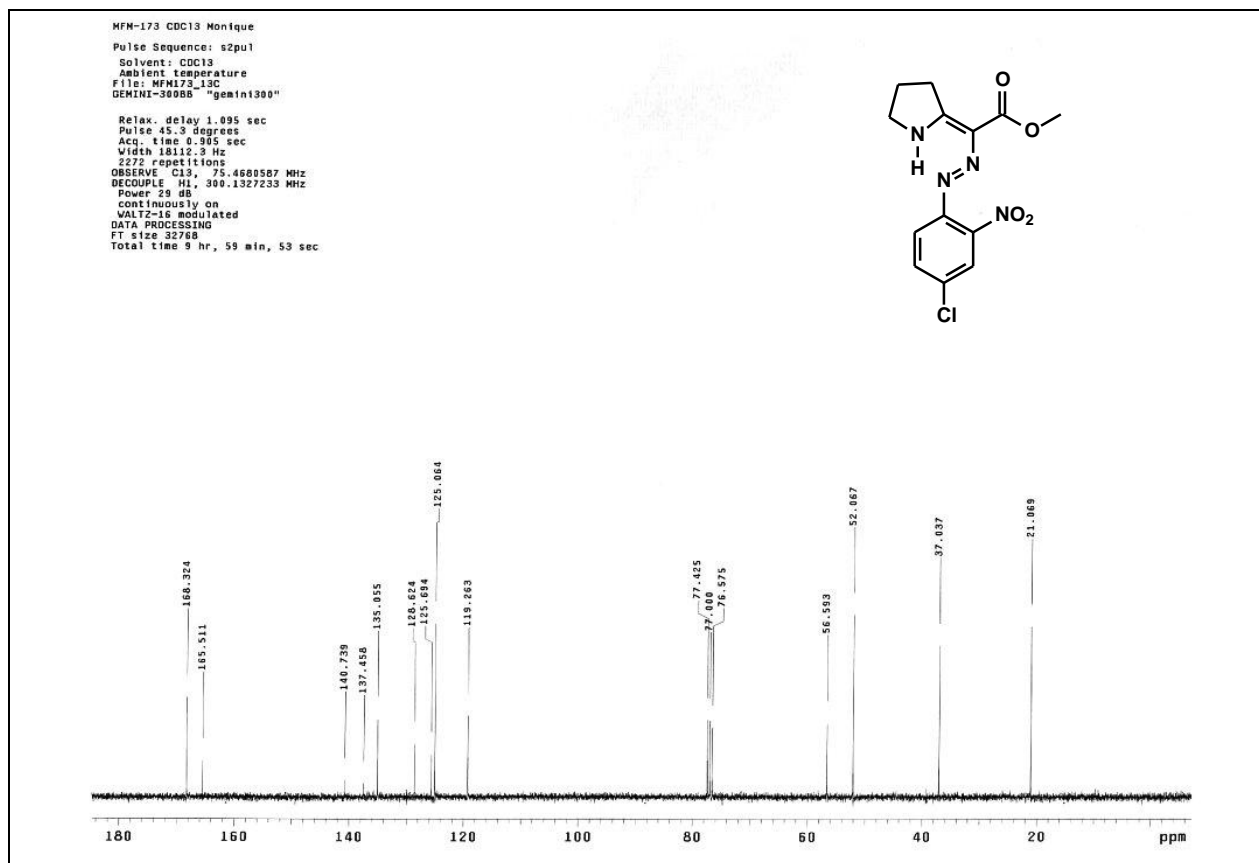




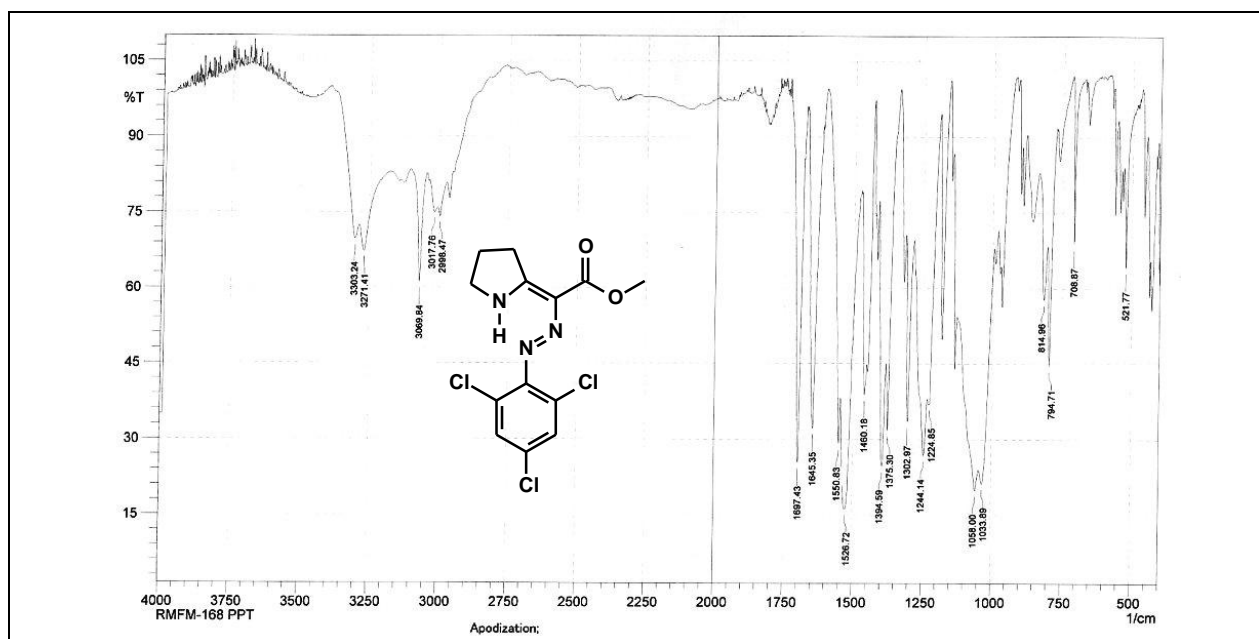
**Espectro 50.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **191**.



**Espectro 51.** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **191**.

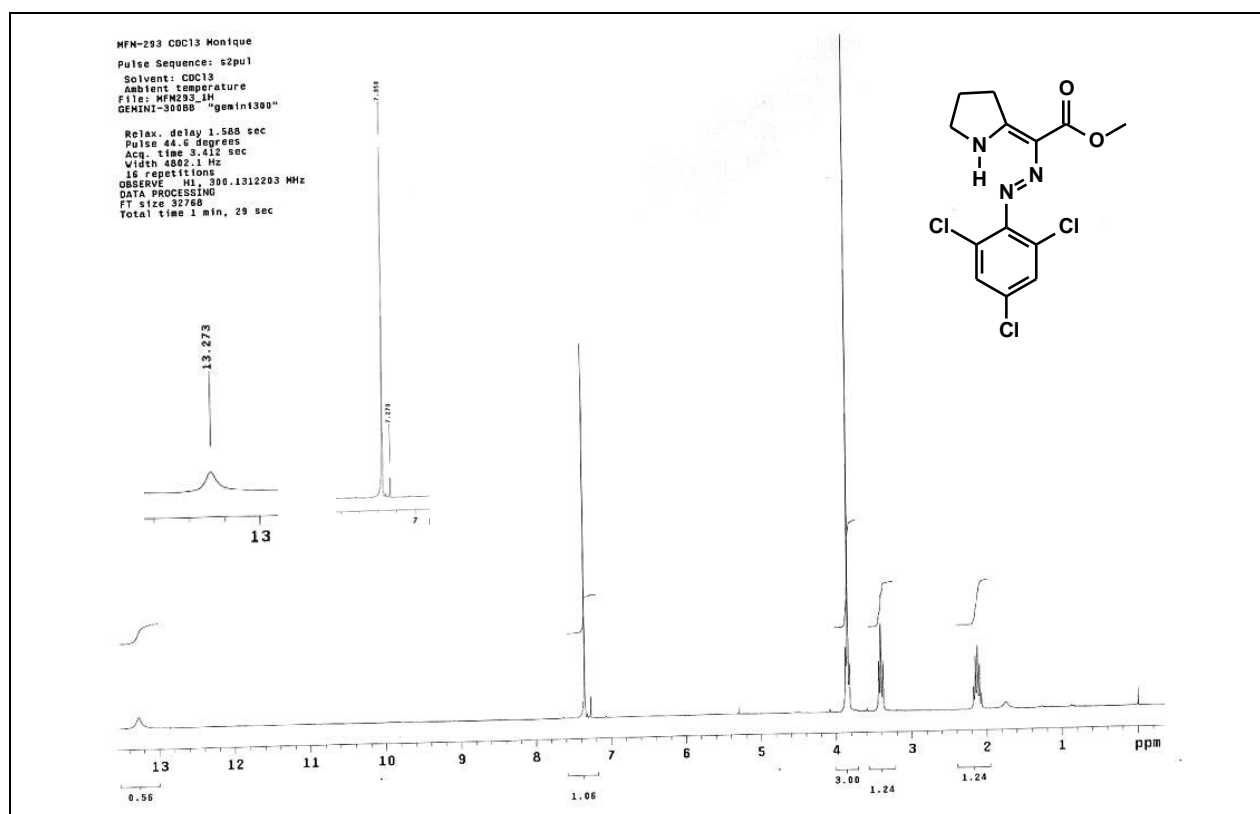


**Espectro 52.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **191**.

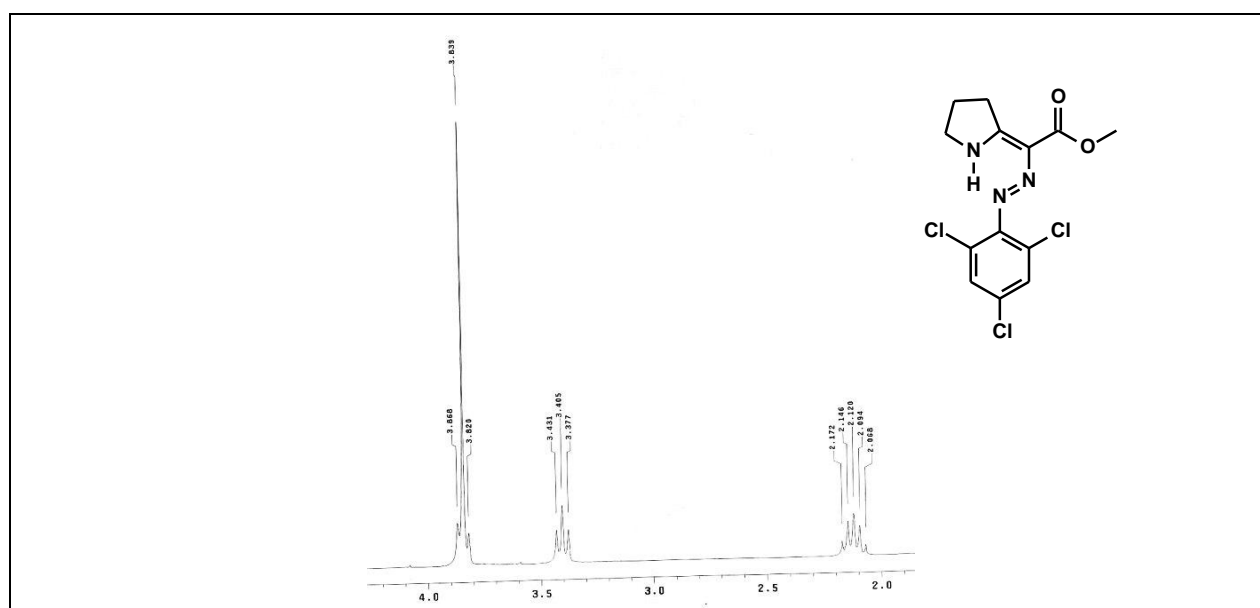


**Espectro 53.** Espectro no IV (KBr) do composto **192**.

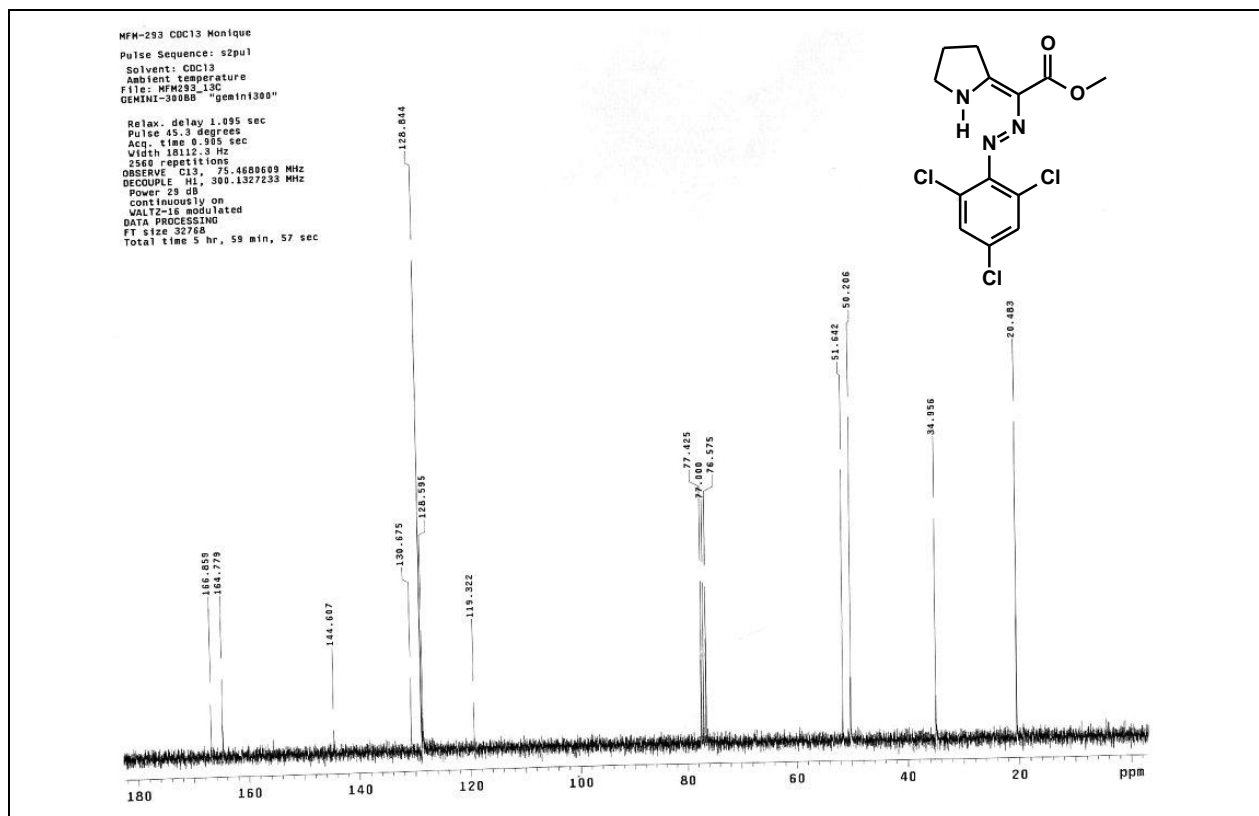




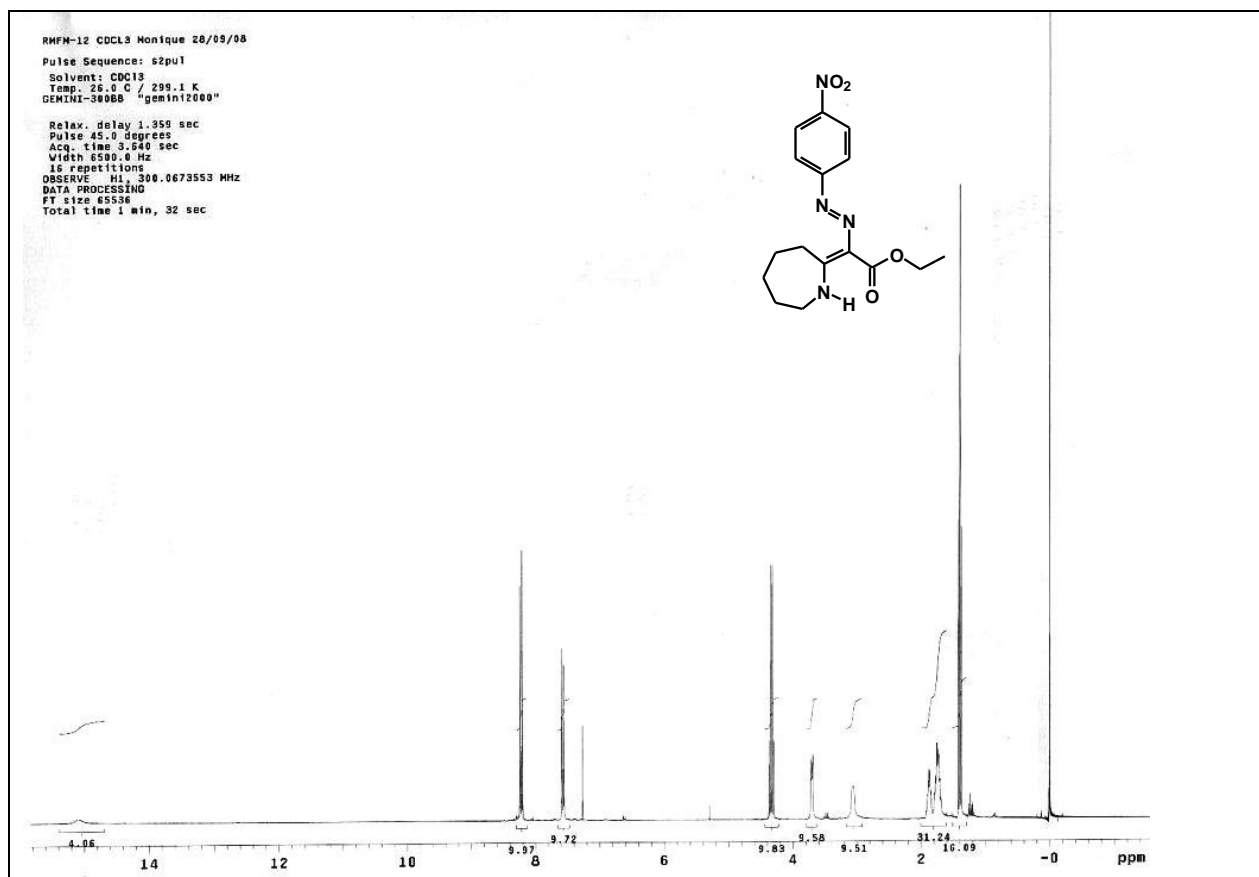
**Espectro 54.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **192**.



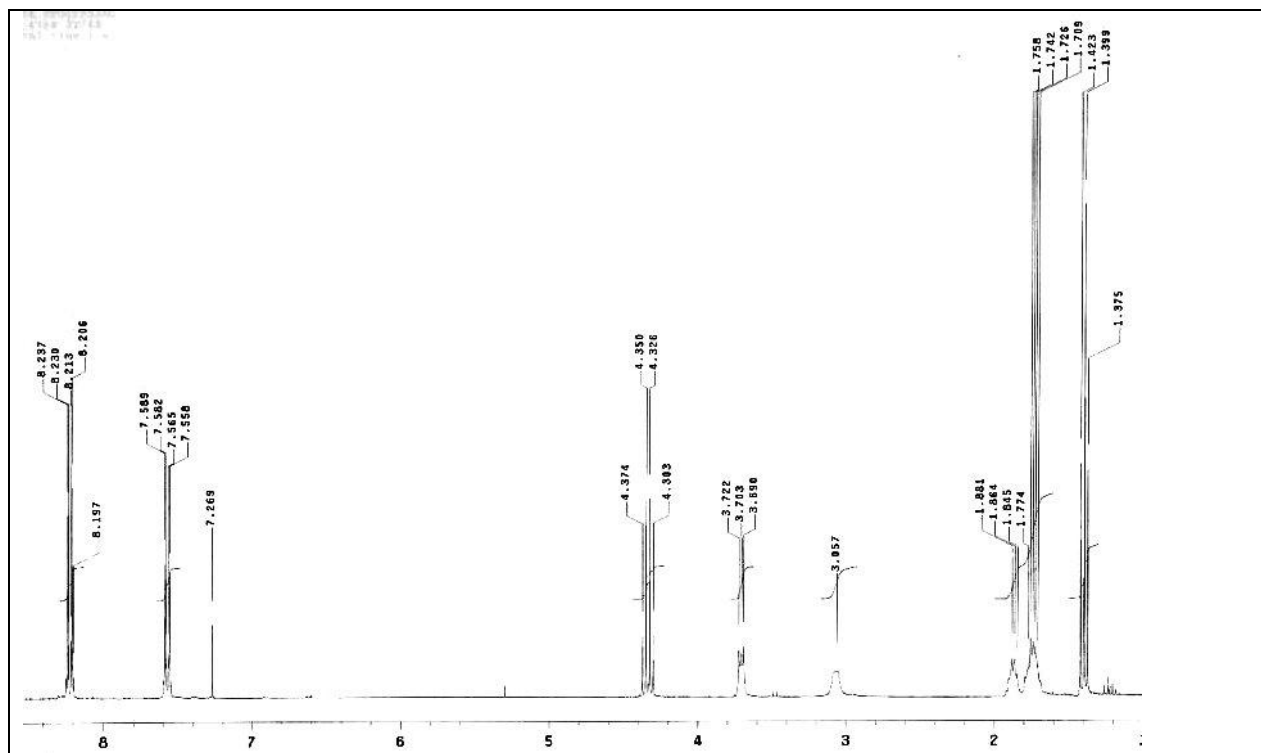
**Espectro 55.** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **192**.



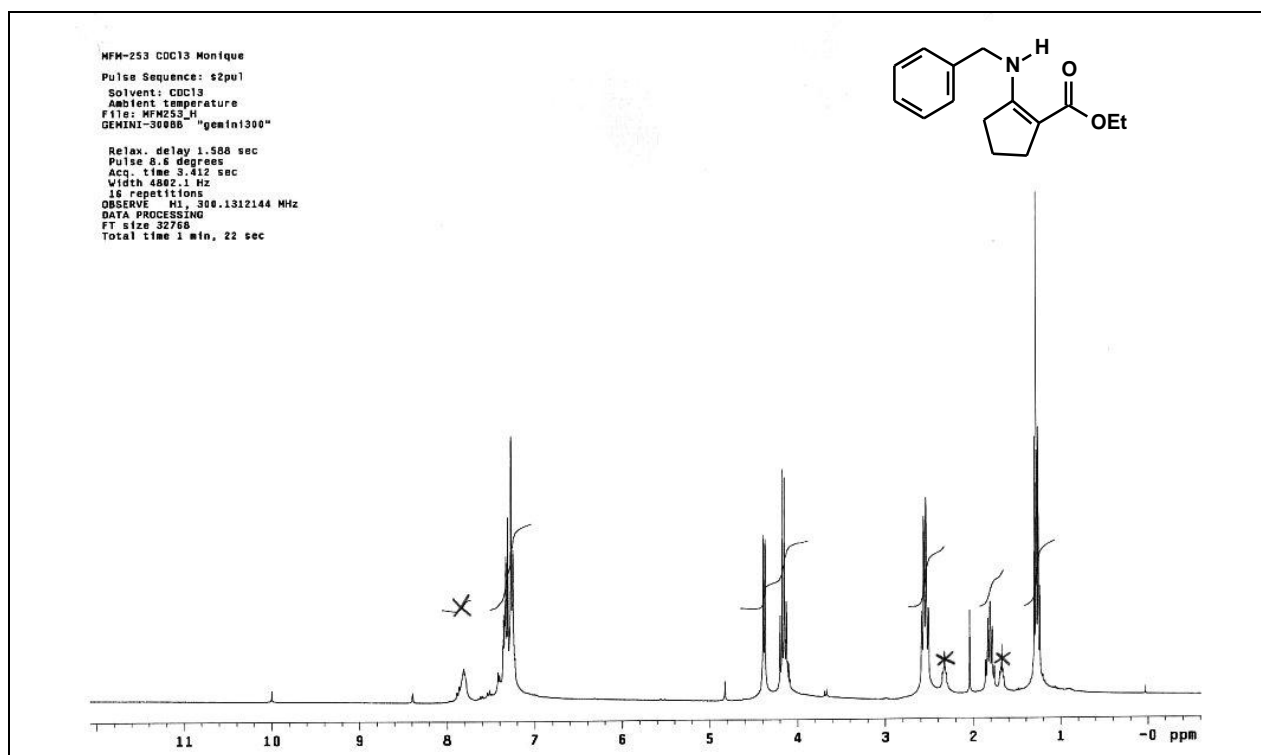
**Espectro 56.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **192**.



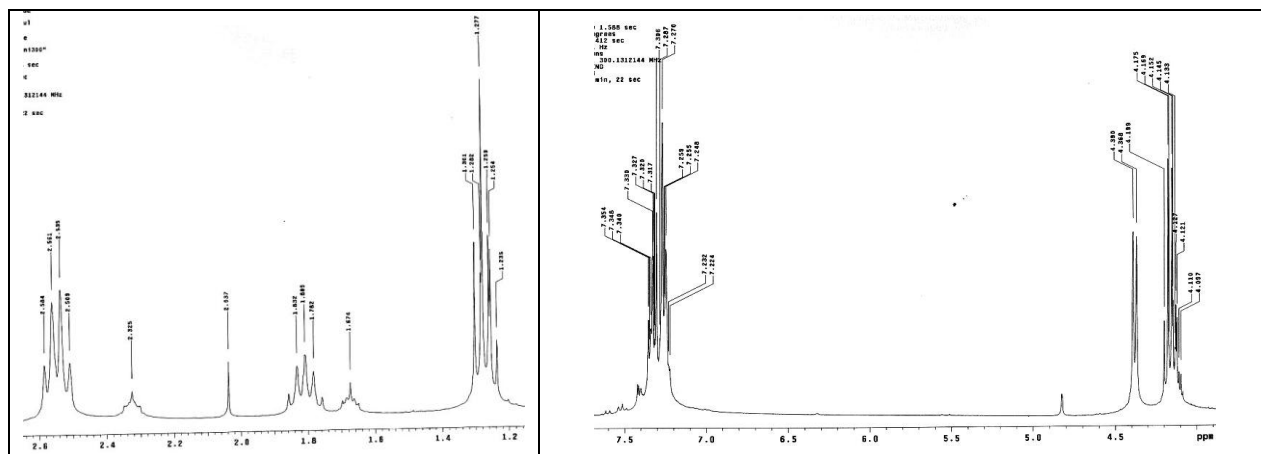
**Espectro 57.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **200**.



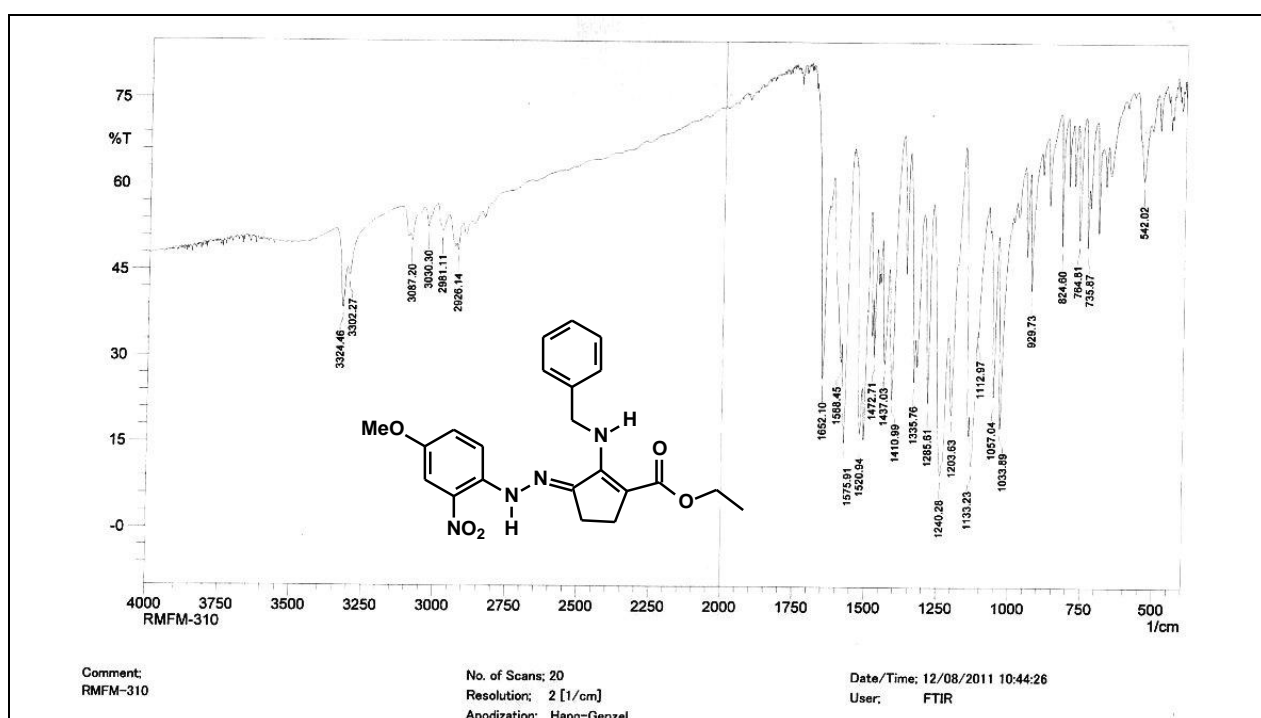
**Espectro 58.** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **200**.



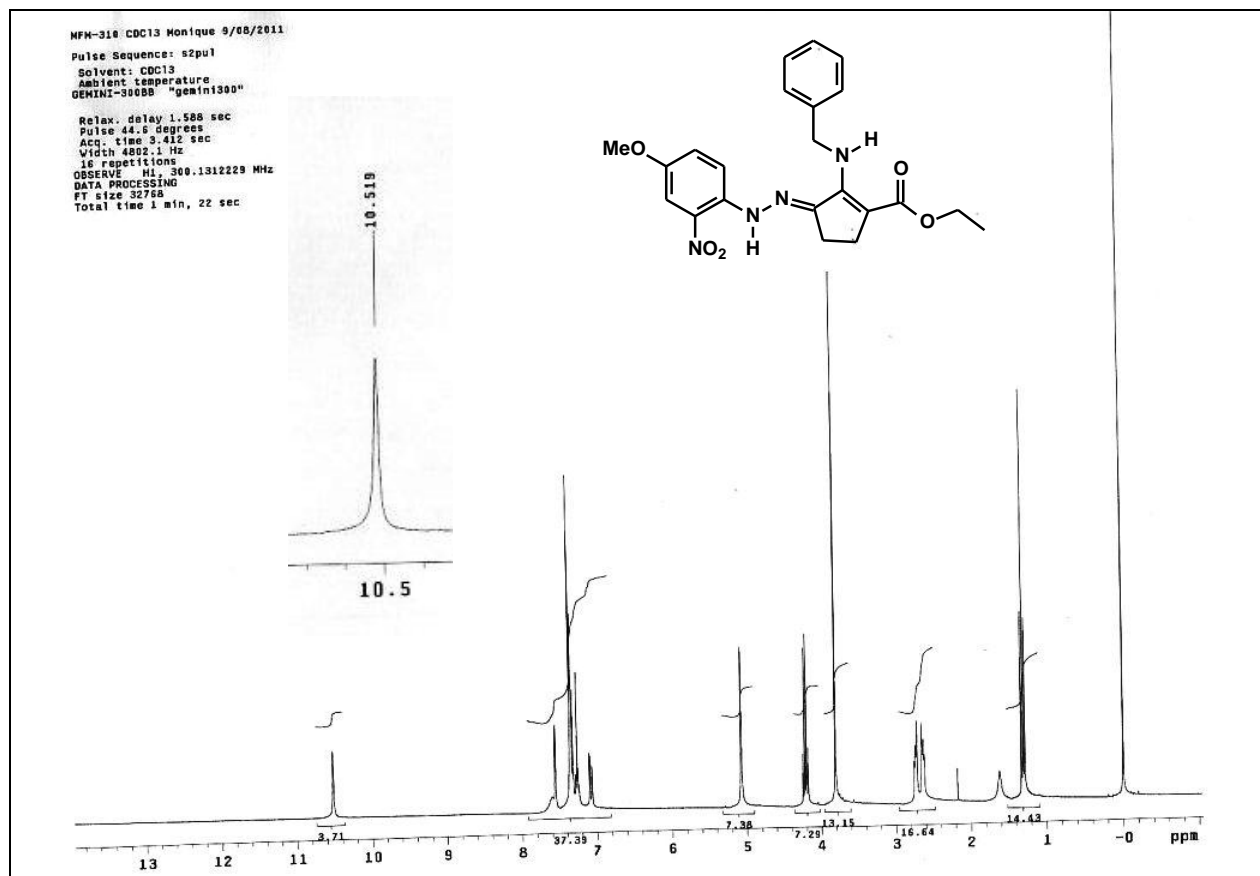
**Espectro 59.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **205**.



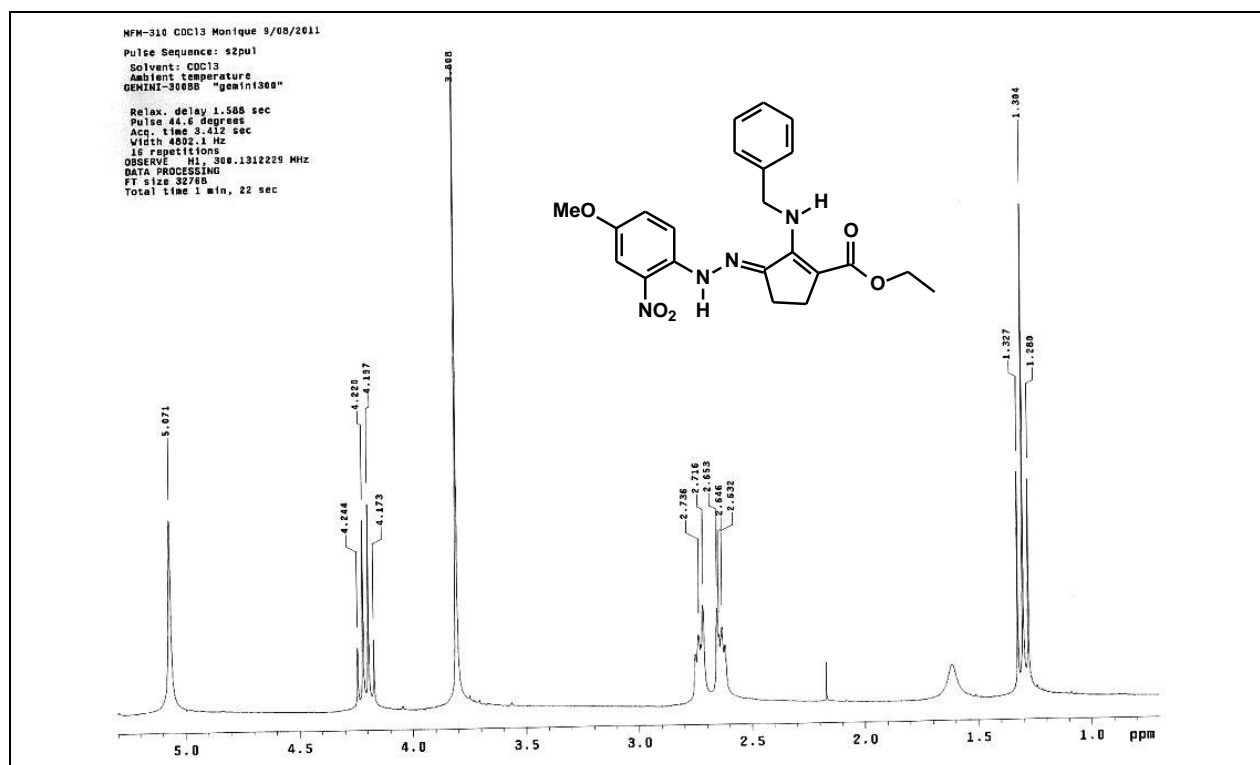
**Espectro 60.** Expansões do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **205**.



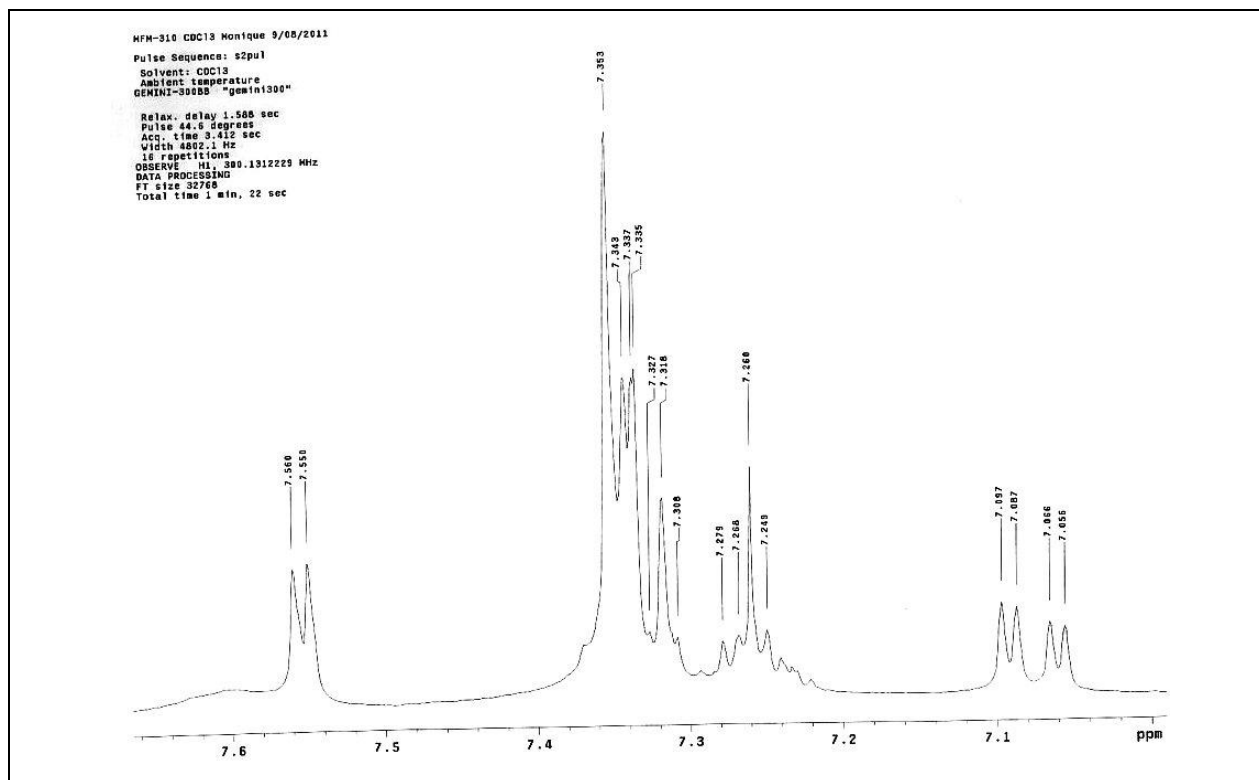
**Espectro 61.** Espectro no IV (KBr) do composto **207**.



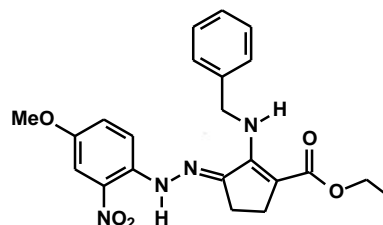
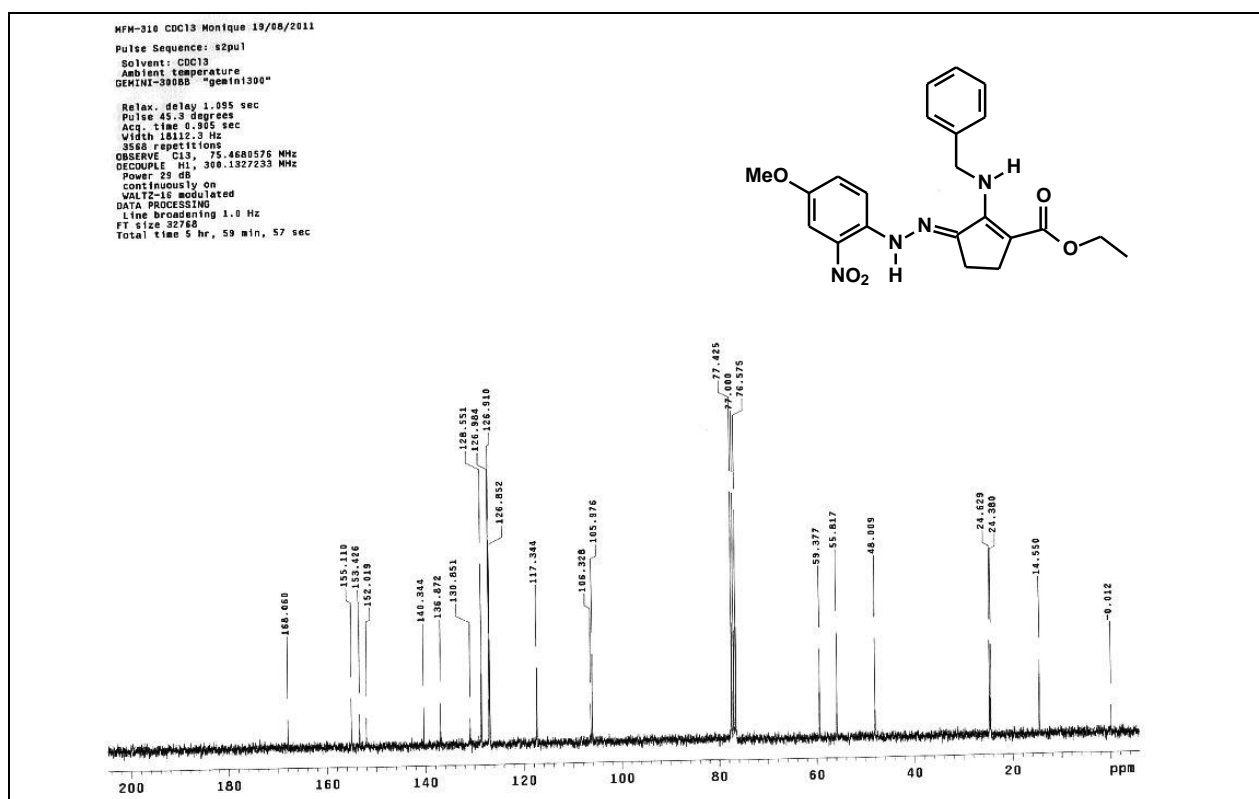
**Espectro 62.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **207**.



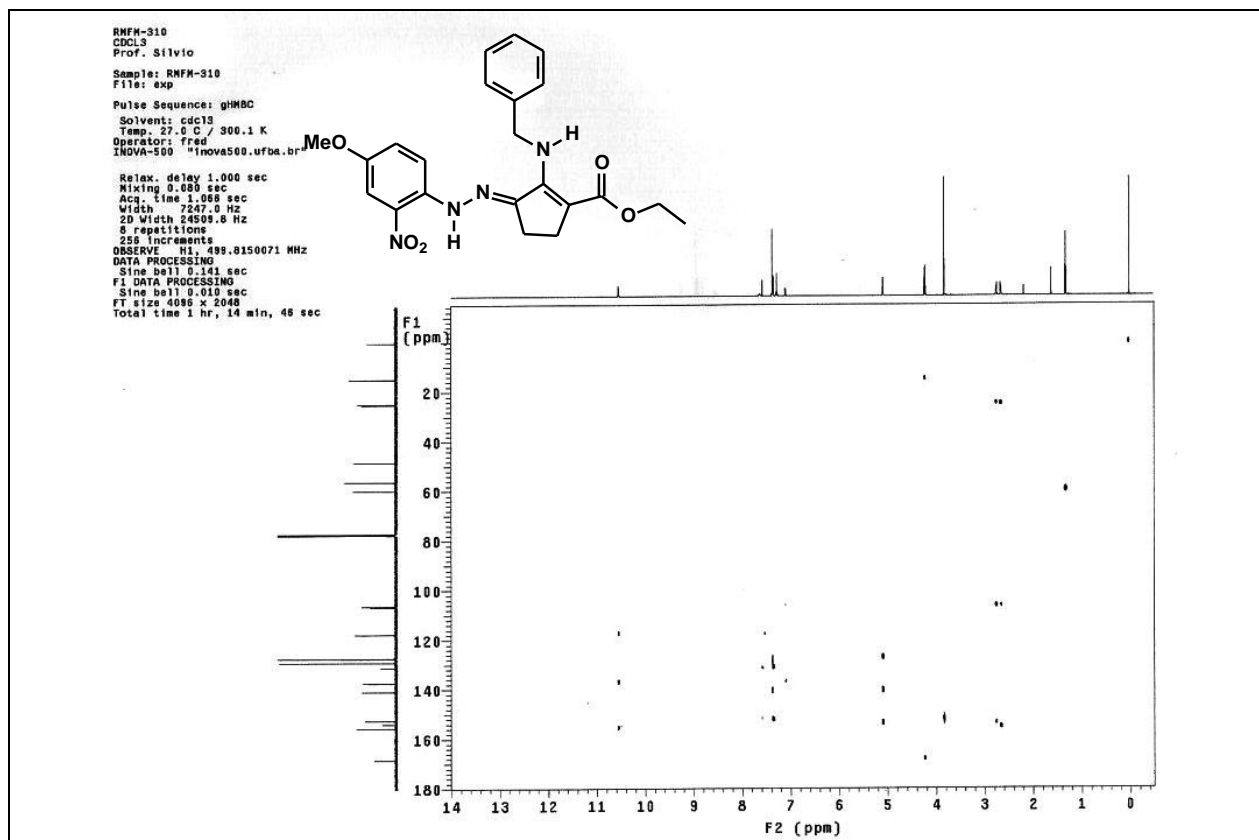
**Espectro 63.** Expansões do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **207**.



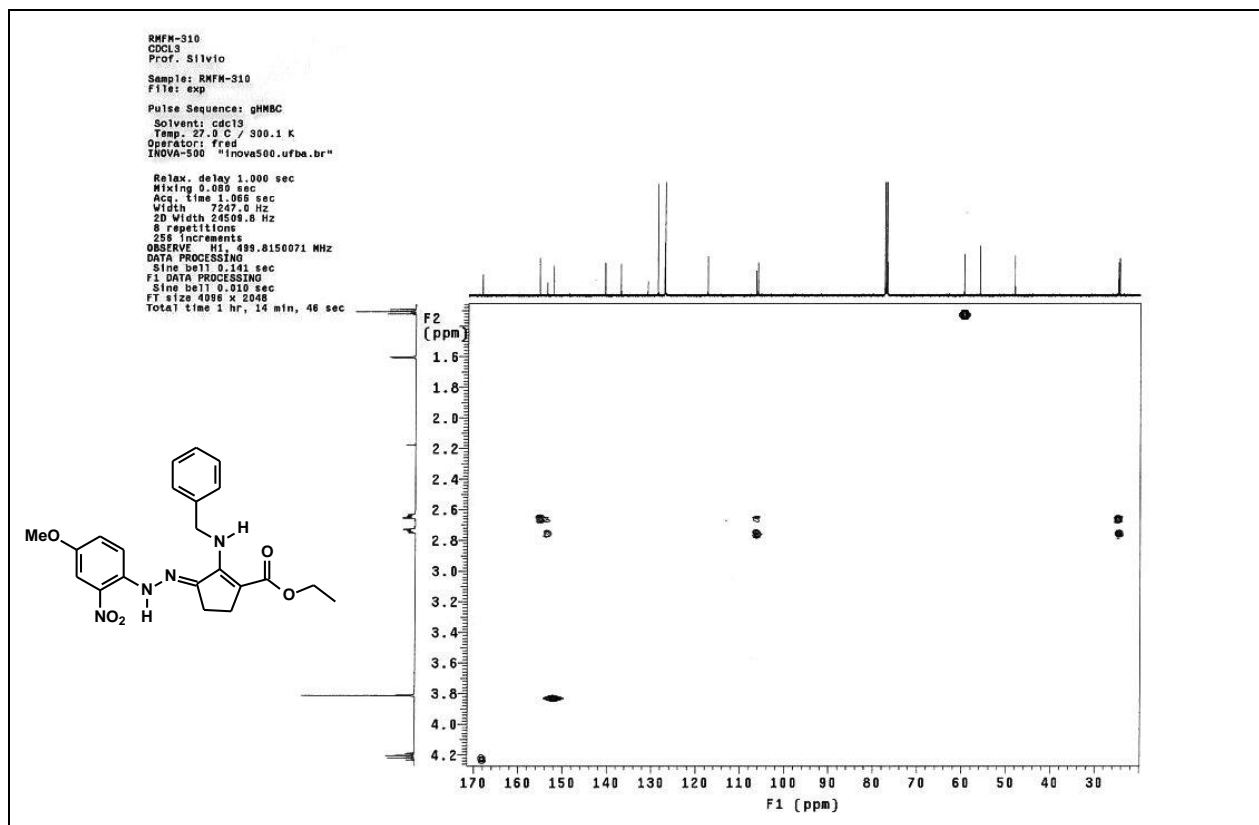
**Espectro 64.** Expansões do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **207**.



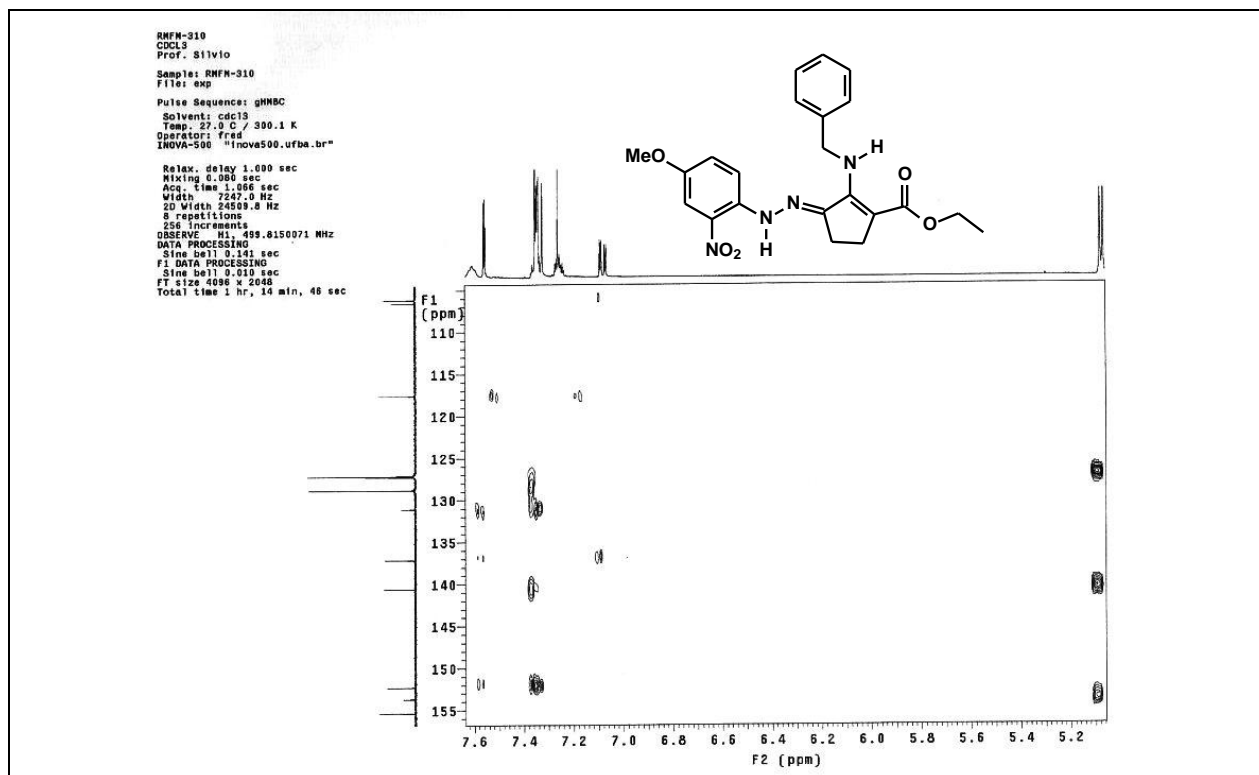
**Espectro 65.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **207**.



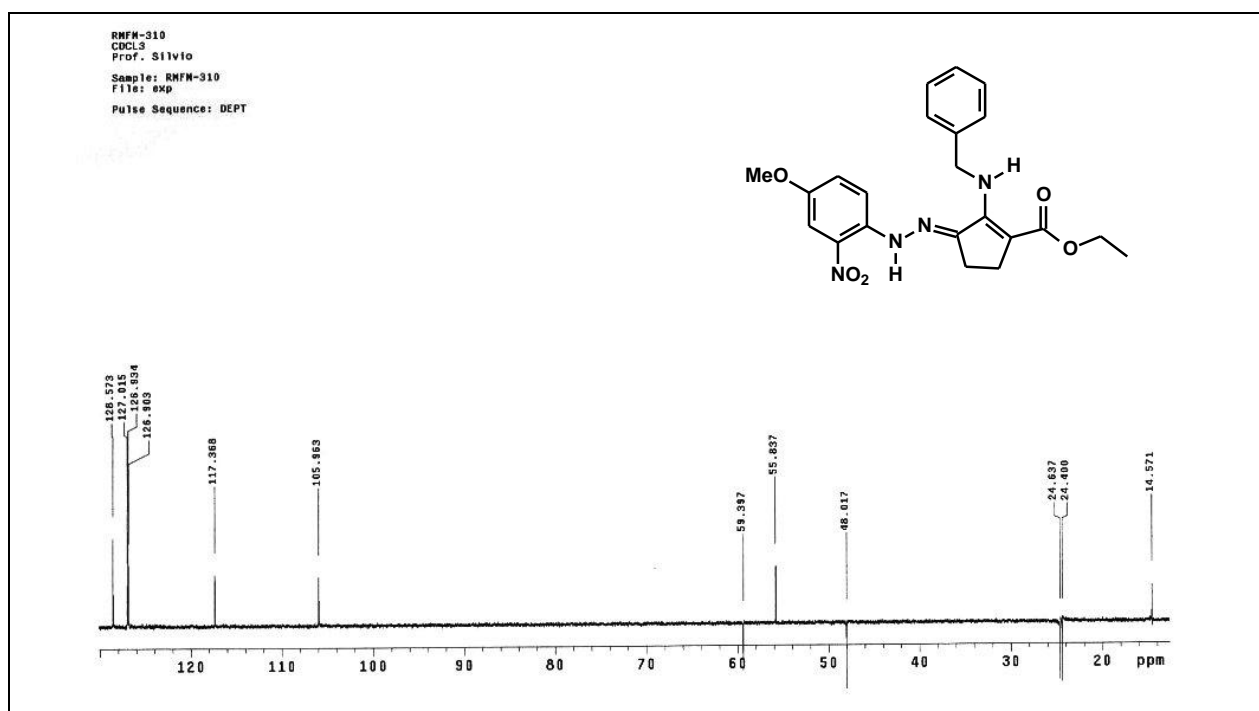
**Espectro 66.** Expansão do espectro de RMN de HMBC (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **207**.



**Espectro 67.** Expansão do espectro de RMN de HMBC (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **207**.

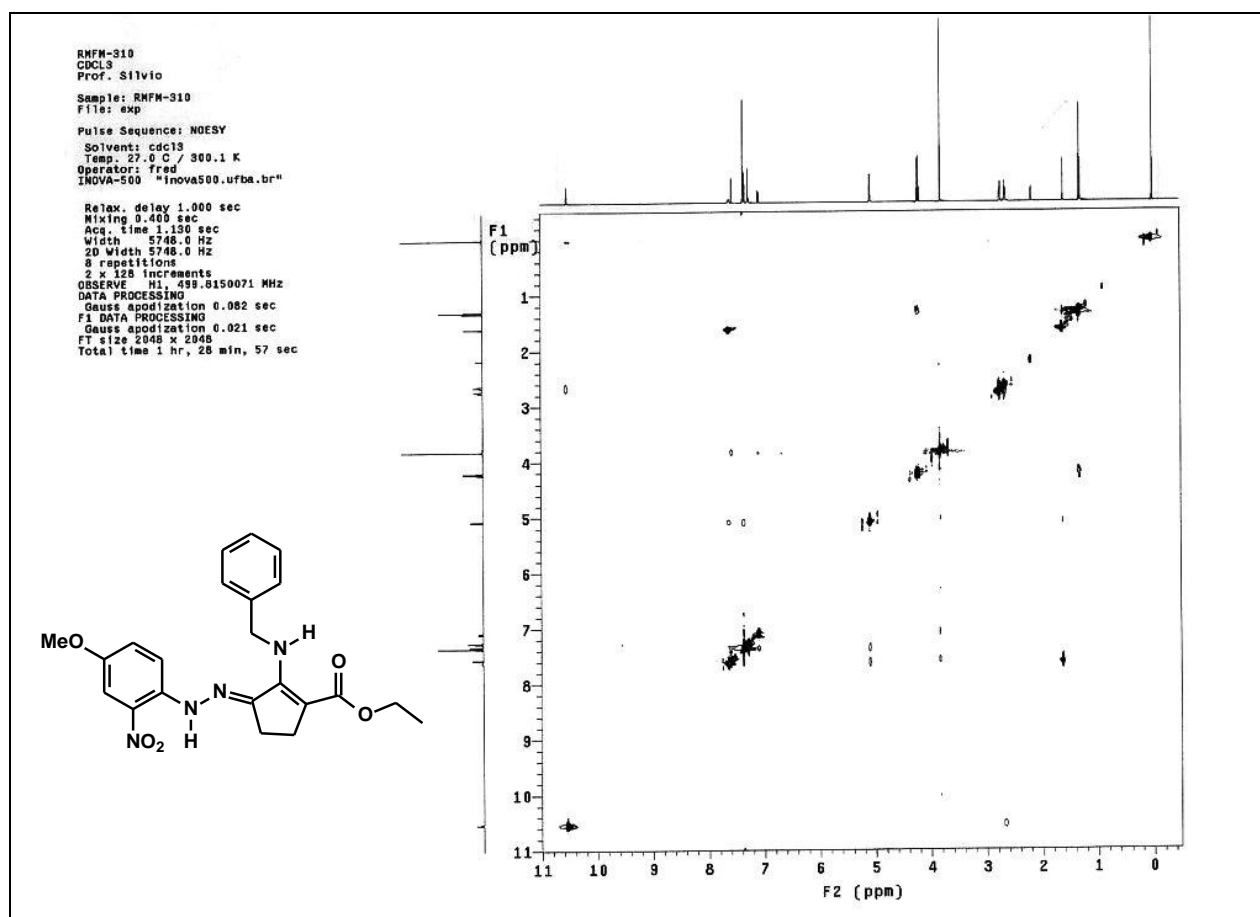


**Espectro 68.** Expansão do espectro de RMN de HMBC (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **207**.

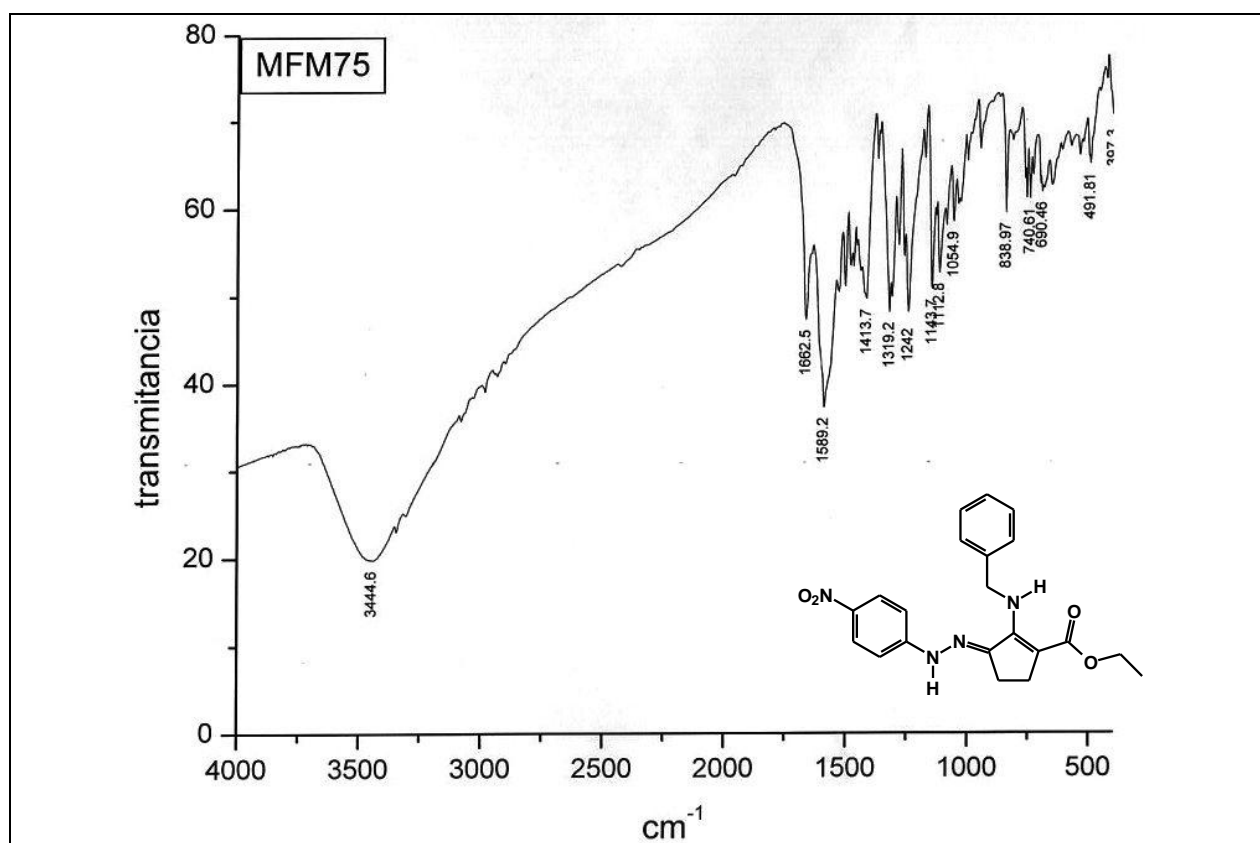


**Espectro 69.** Espectro de DEPT (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **207**.

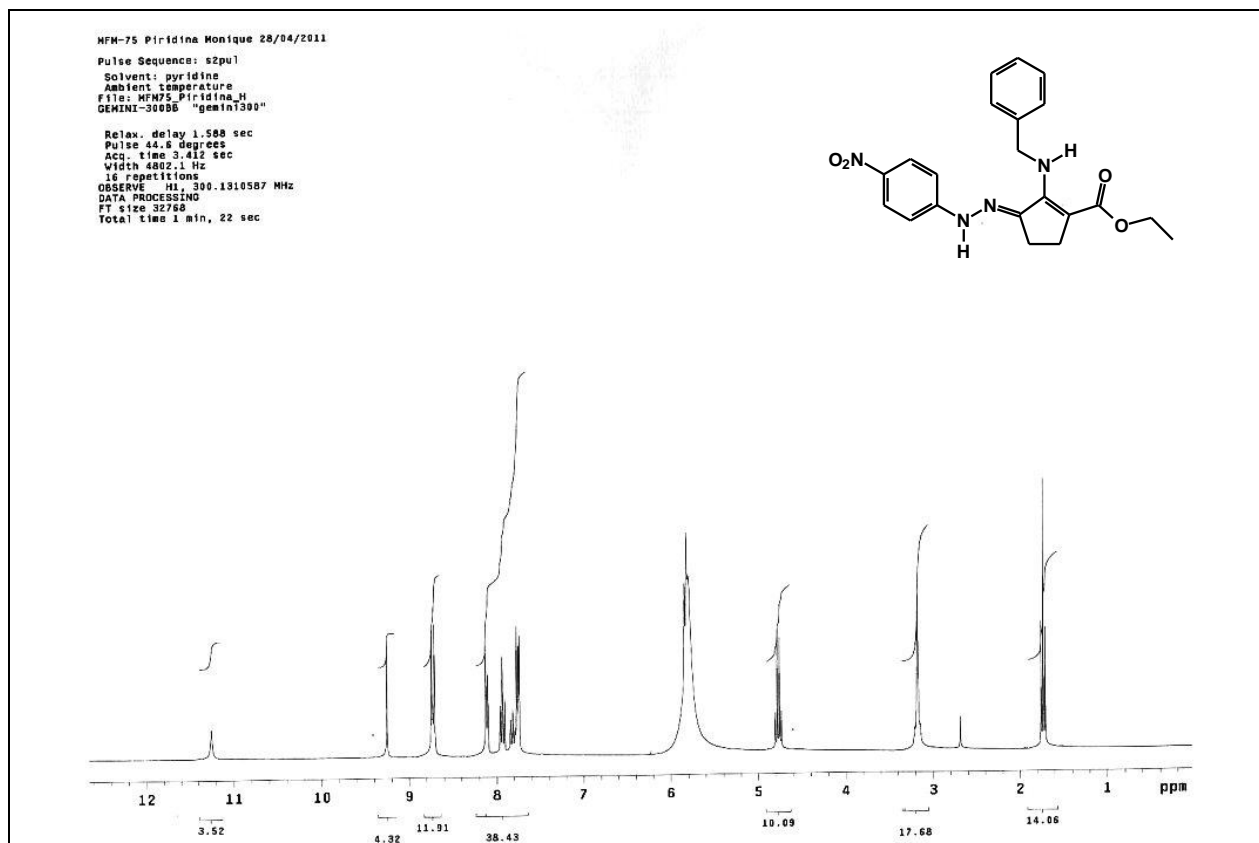




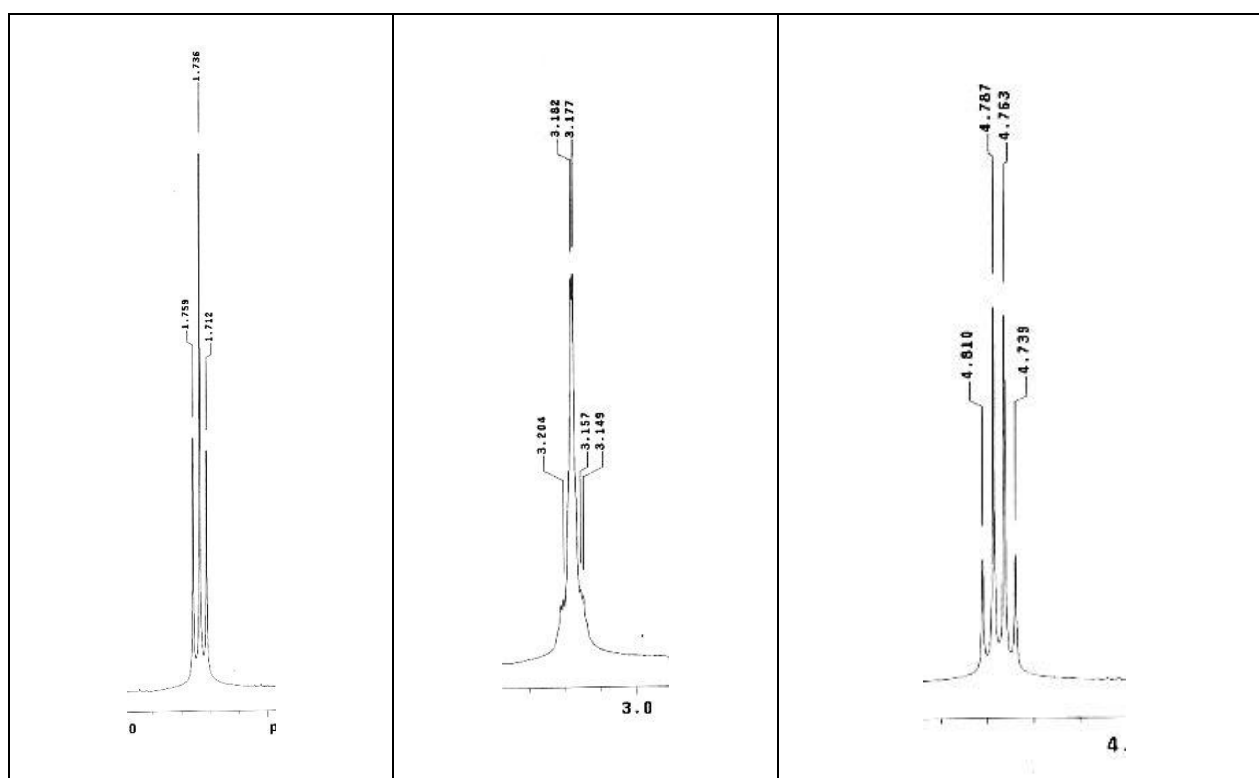
**Espectro 70.** Expansão no espectro de RMN de NOESY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **207**.



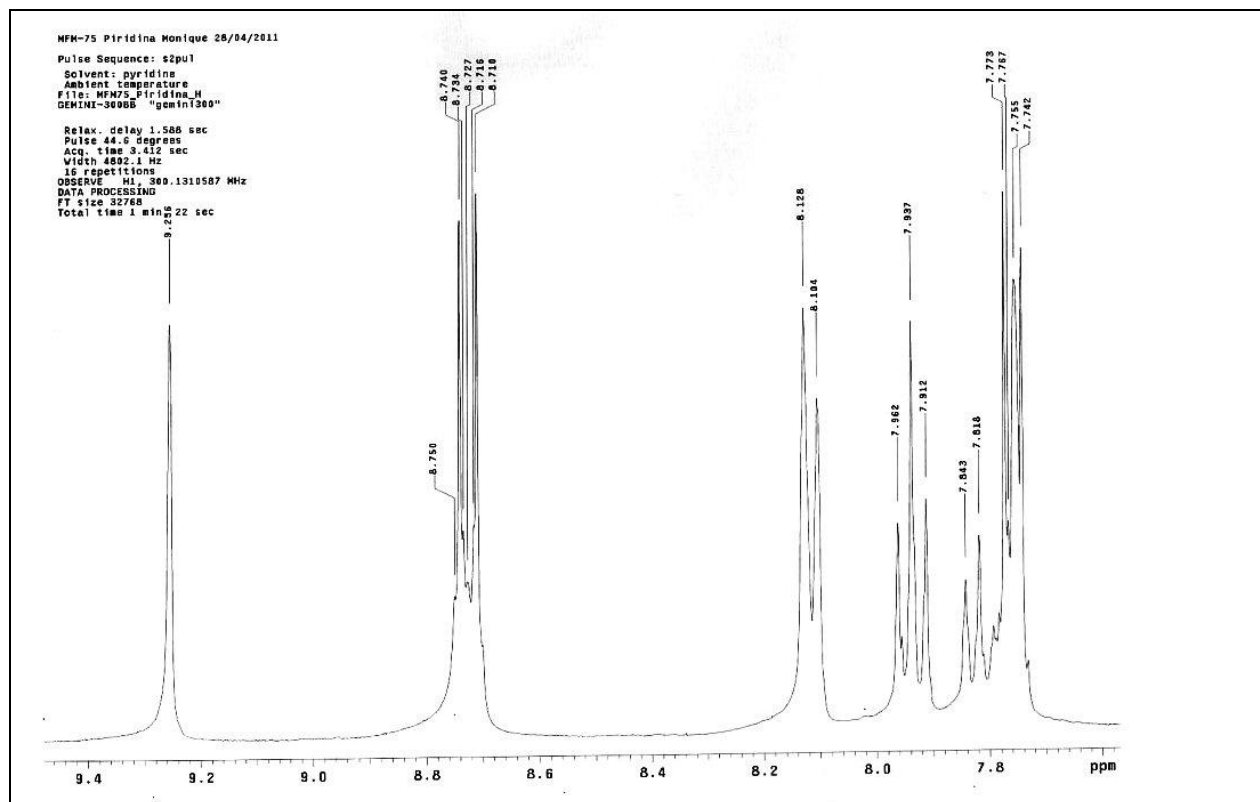
**Espectro 71.** Espectro no IV (KBr) do composto **214**.



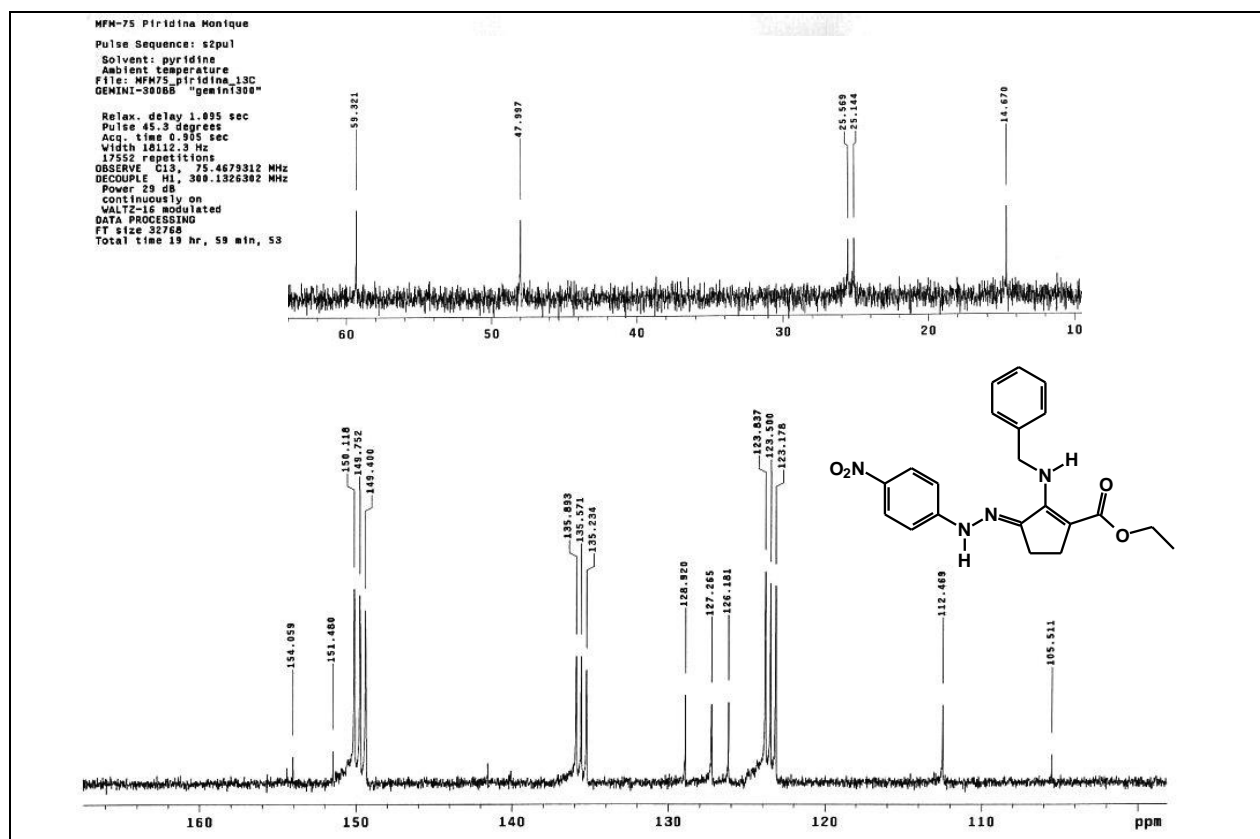
**Espectro 72.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, Piridina Deuterada) do composto **214**.



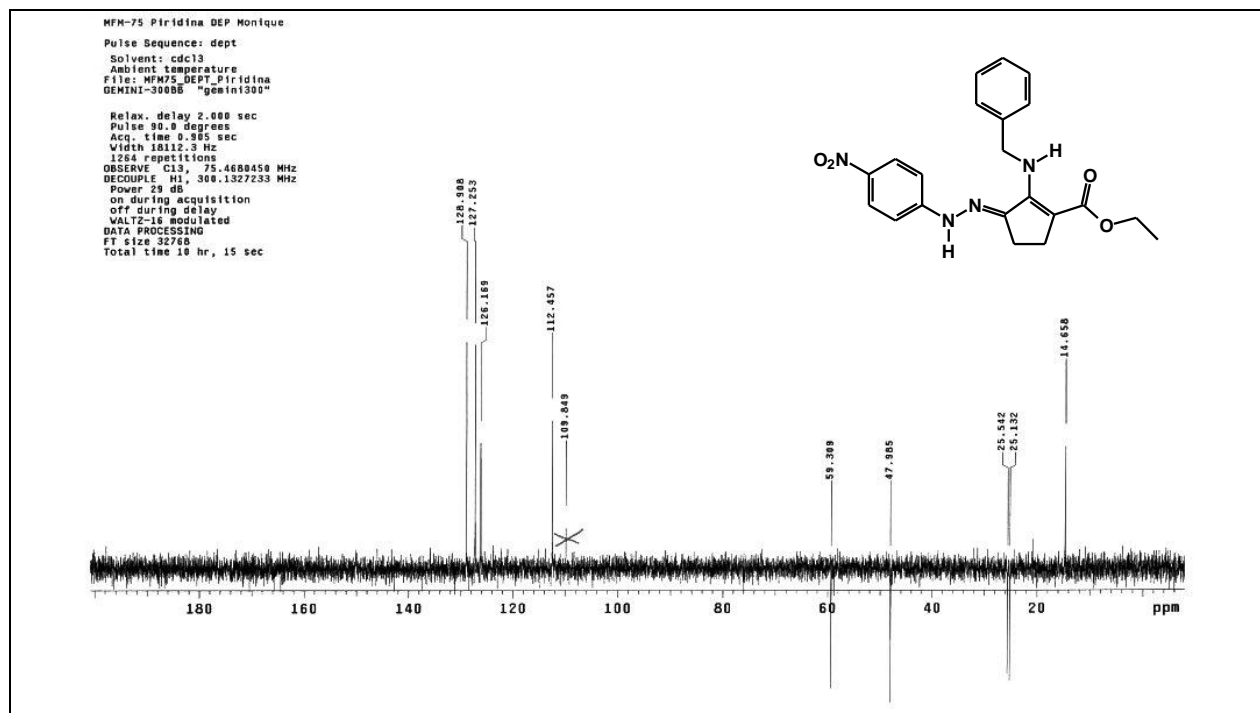
**Espectro 73.** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, Piridina Deuterada) do composto **214**.



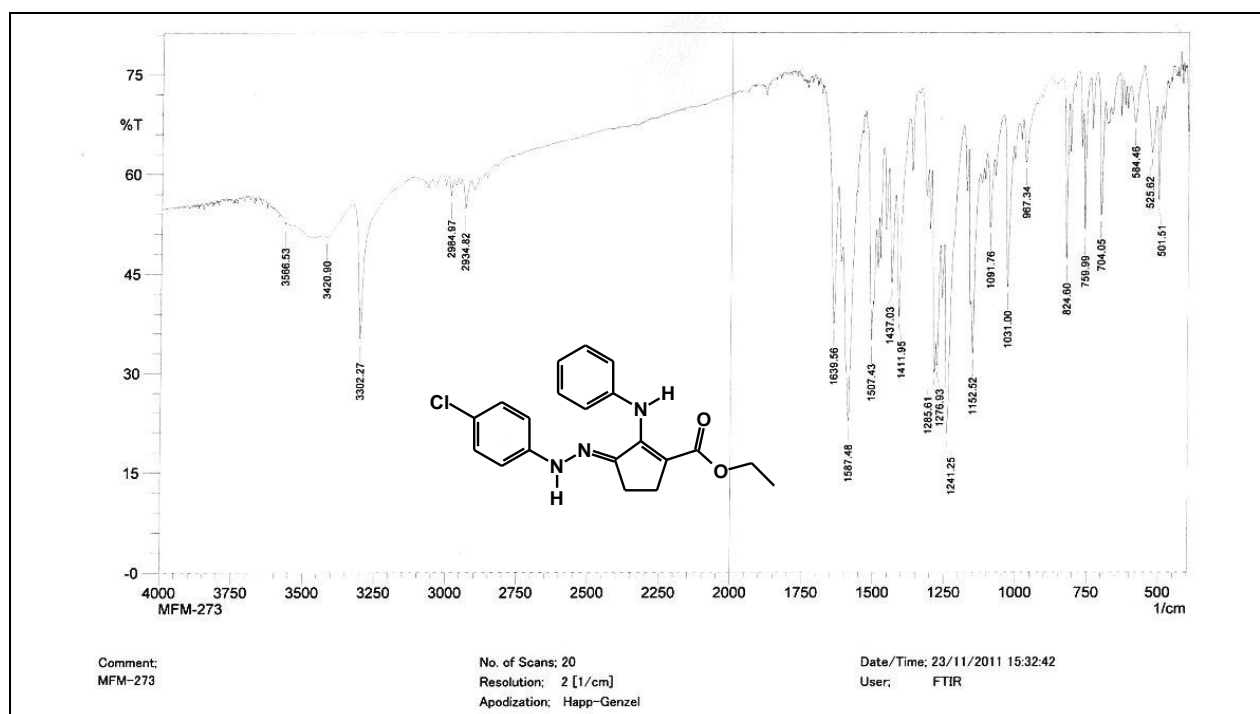
**Espectro 74.** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, Piridina Deuterada) do composto **214**.



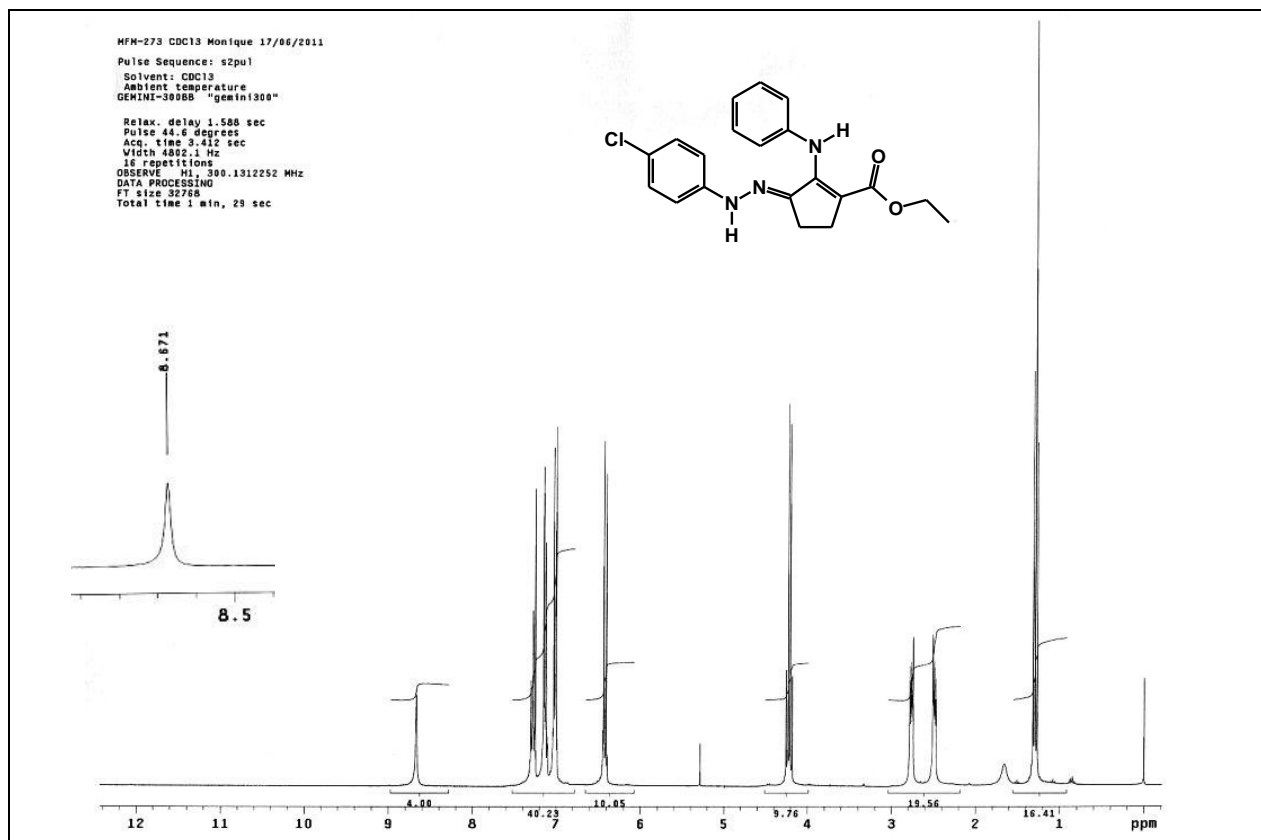
**Espectro 75.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, Piridina Deuterada) do composto **214**.



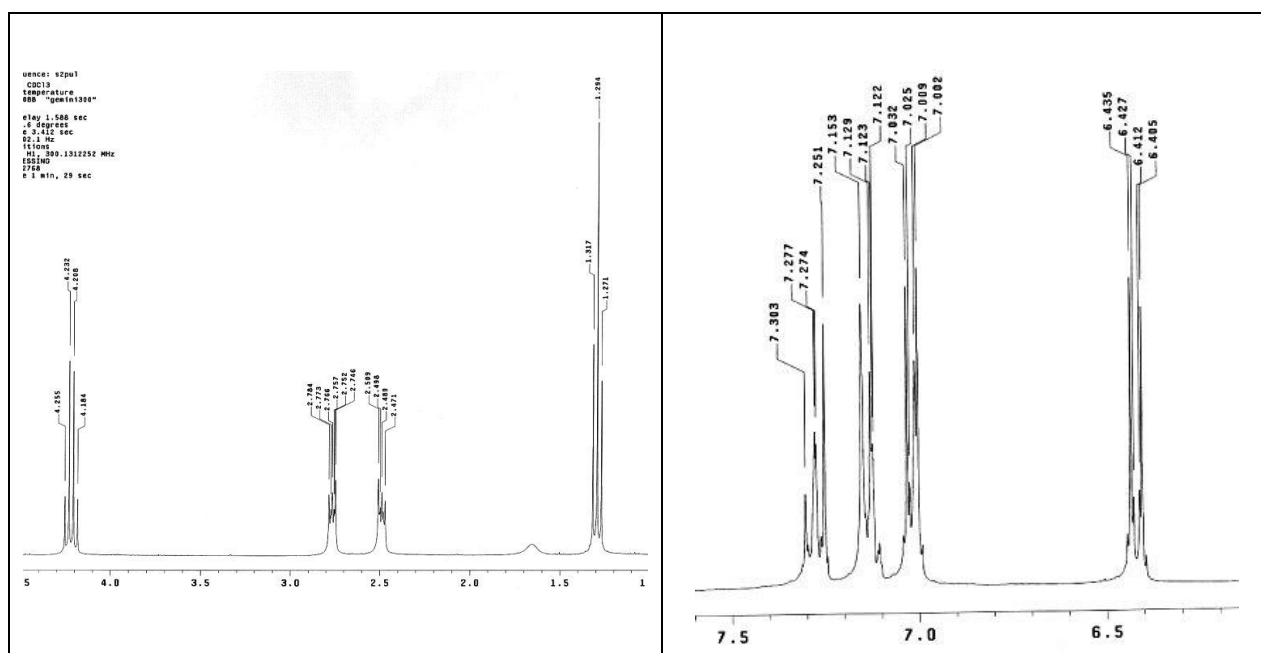
**Espectro 76.** DEPT (75 MHz, Piridina Deuterada) do composto **214**.



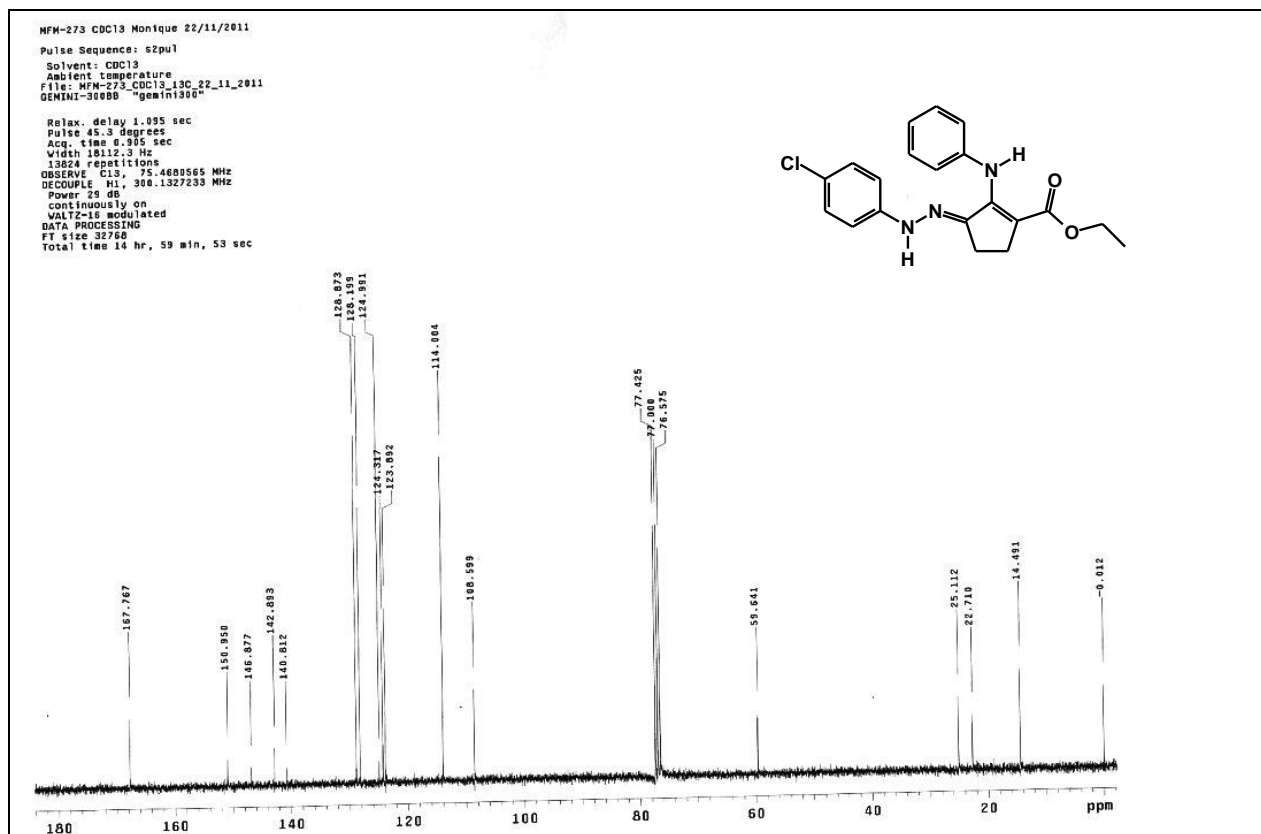
**Espectro 77.** Espectro no IV (KBr) do composto **215**.



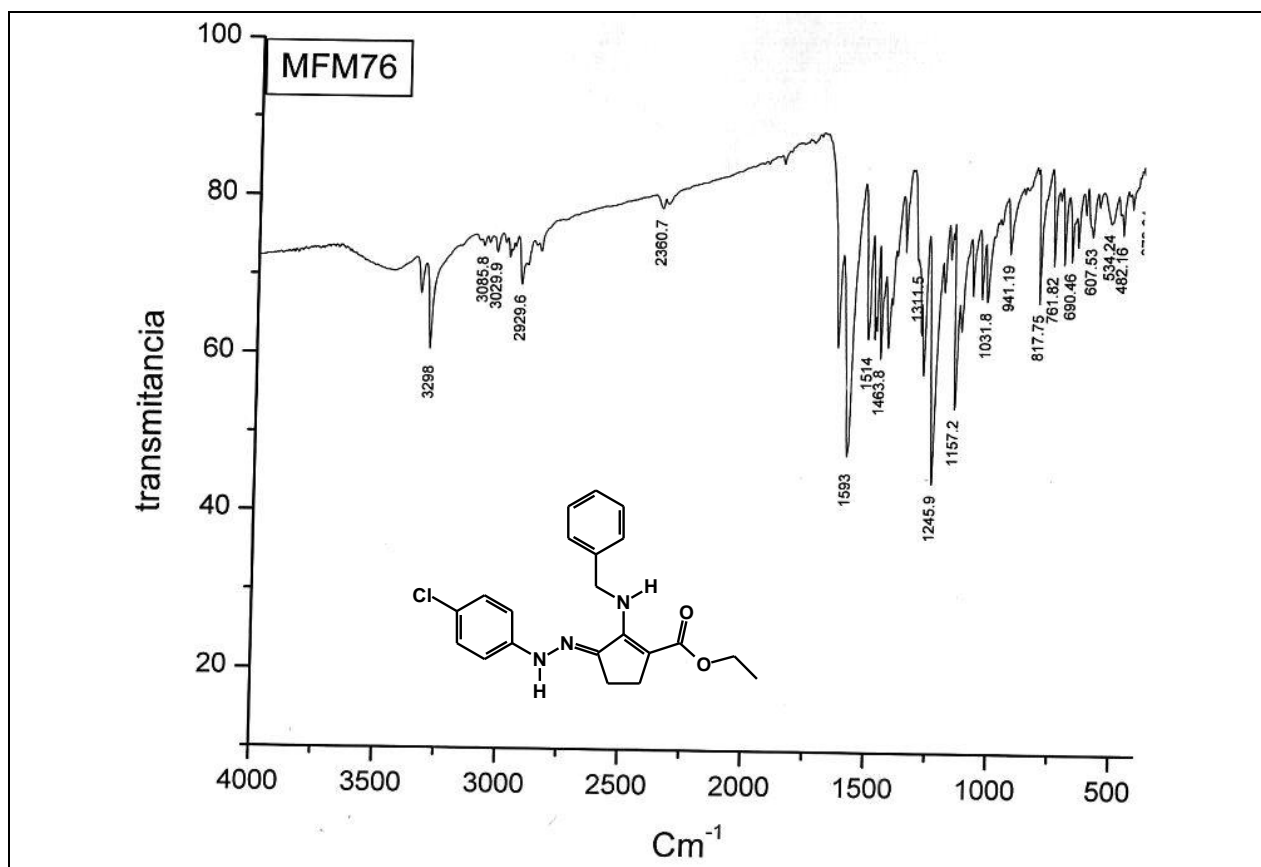
**Espectro 78.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **215**.



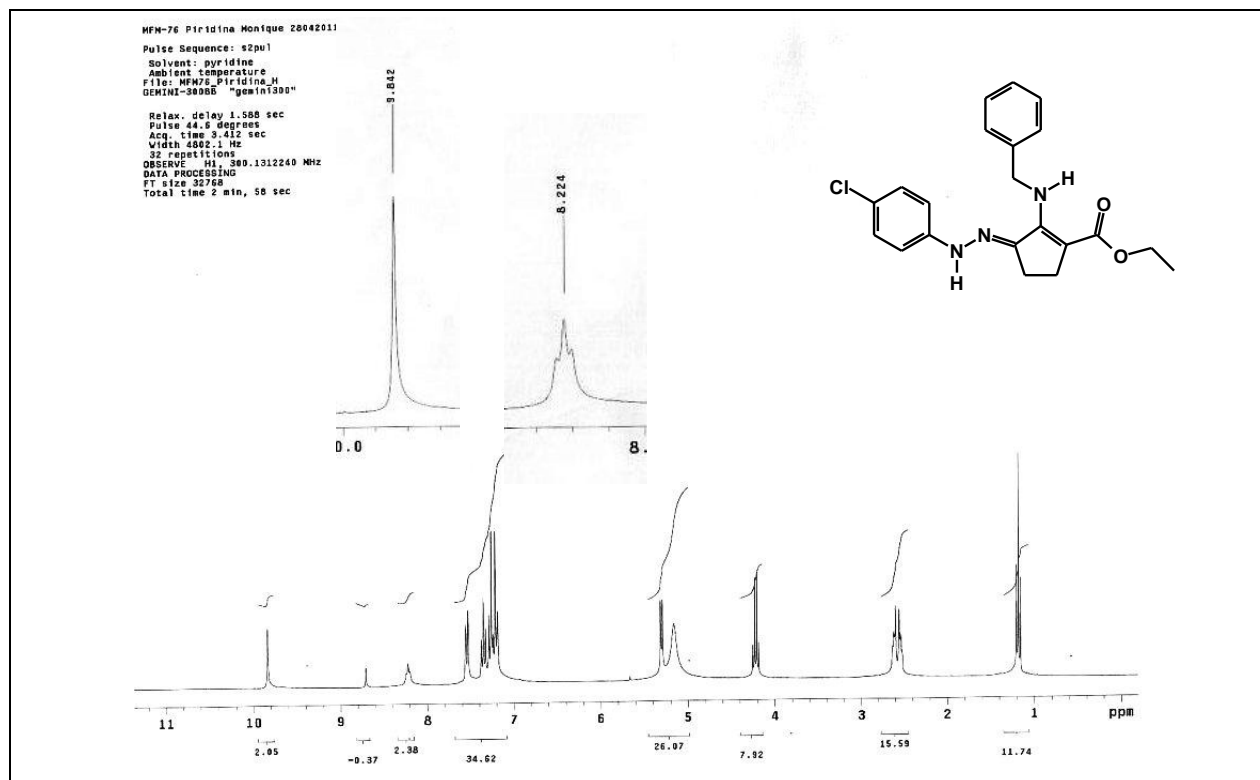
**Espectro 79.** Expansões do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **215**.



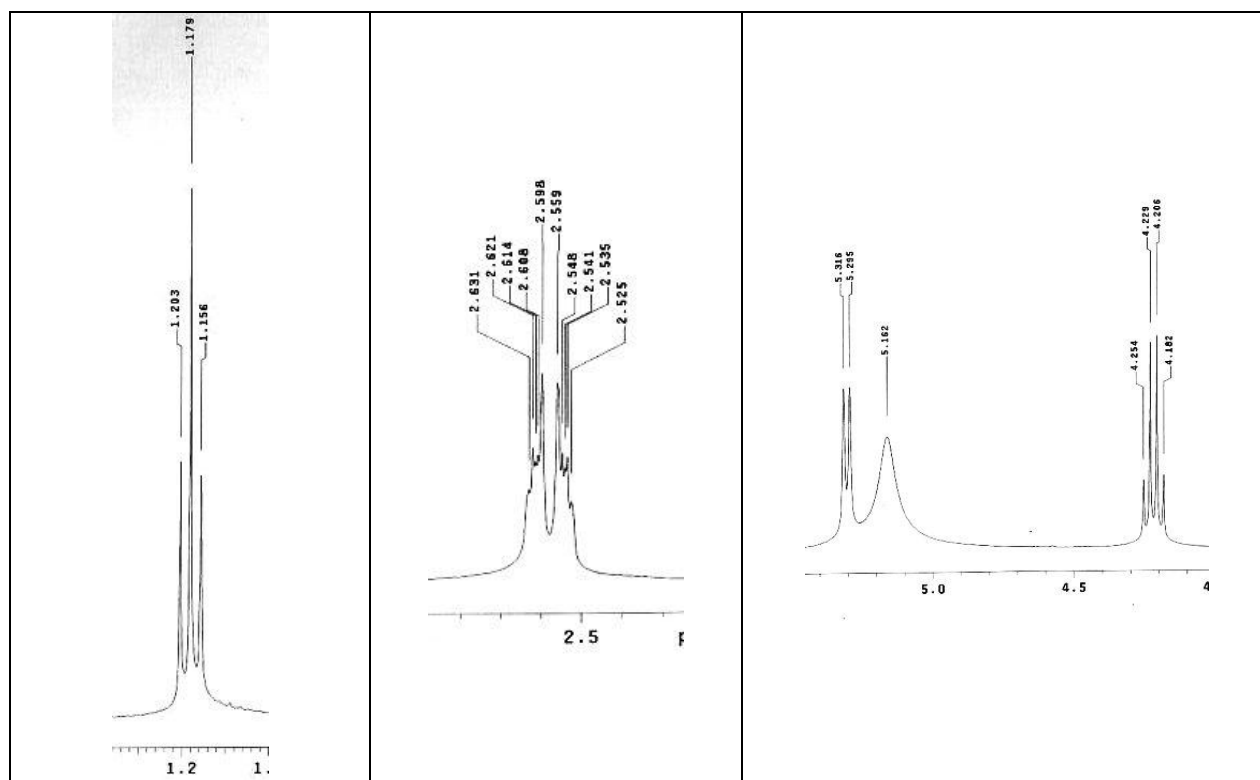
**Espectro 80.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **215**.



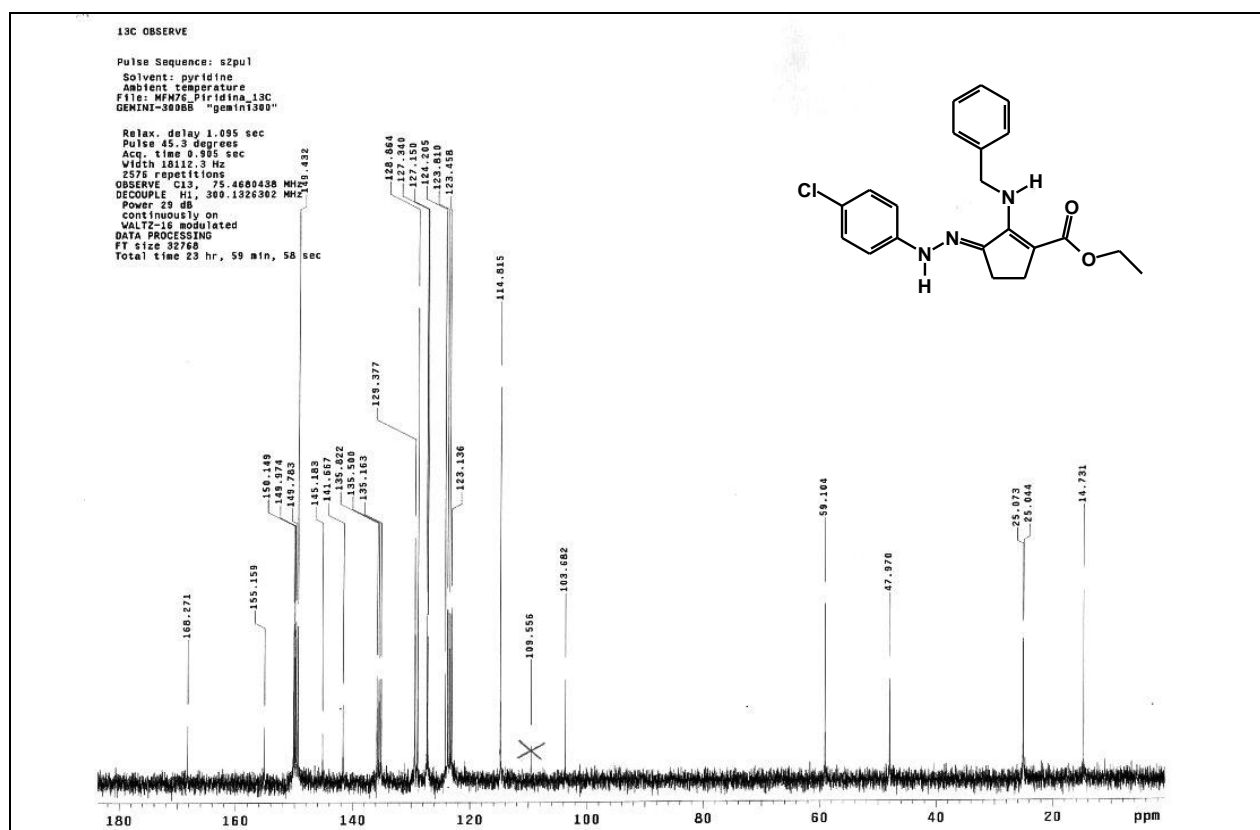
**Espectro 81.** Espectro no IV (KBr) do composto **216**.



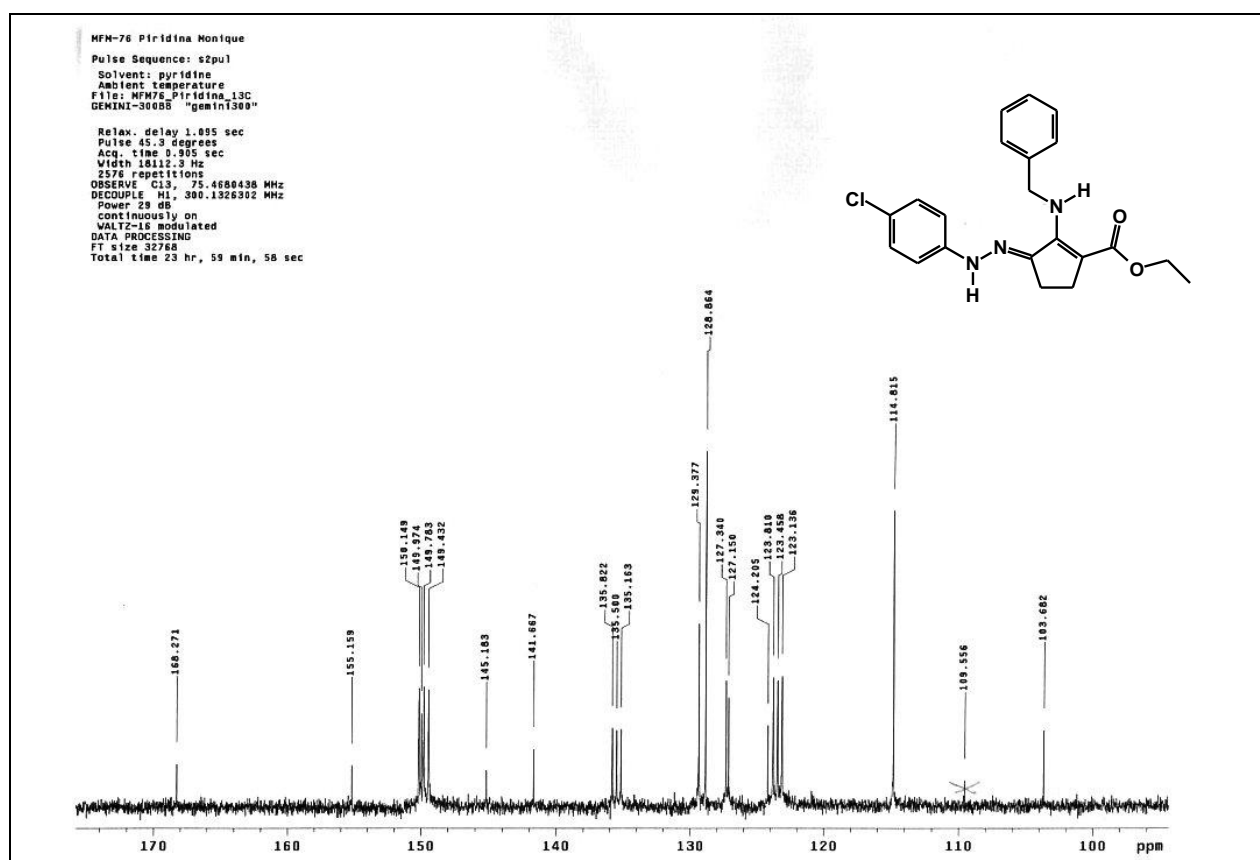
**Espectro 82.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, Piridina Deuterada) do composto **216**.



**Espectro 83.** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, Piridina Deuterada) do composto **216**.

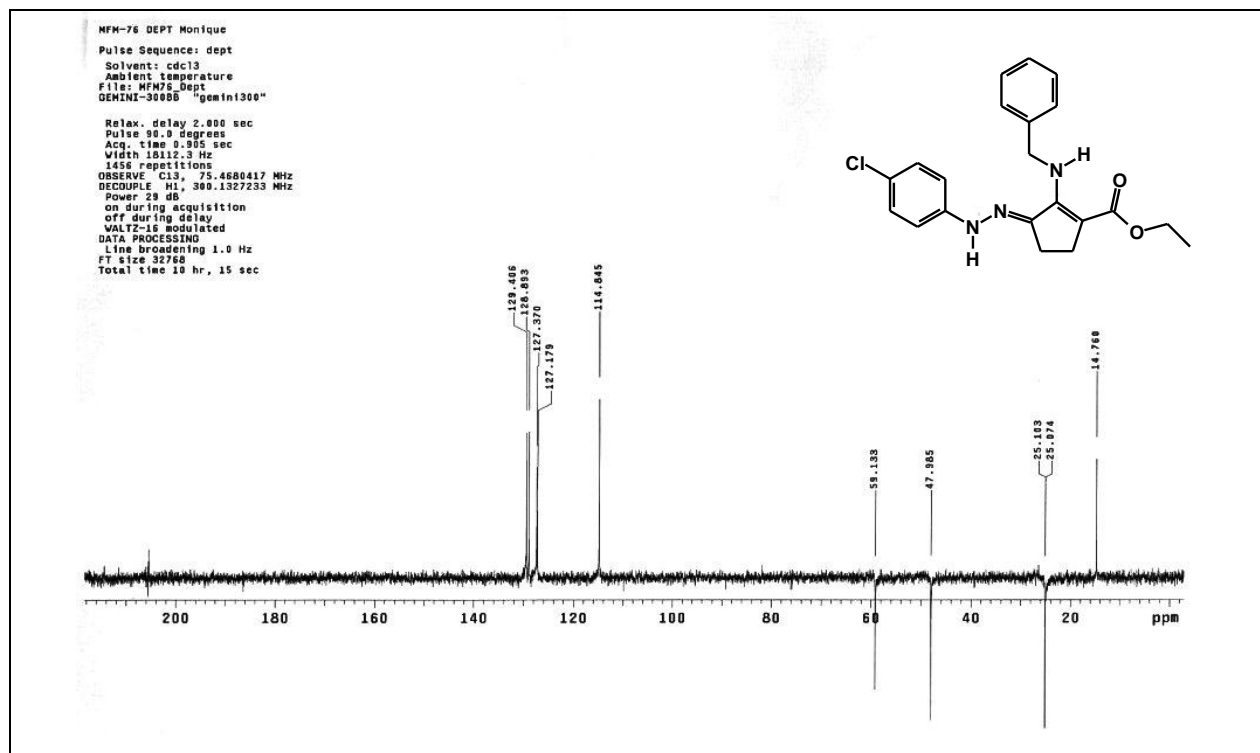


**Espectro 84.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, Piridina Deuterada) do composto **216**.

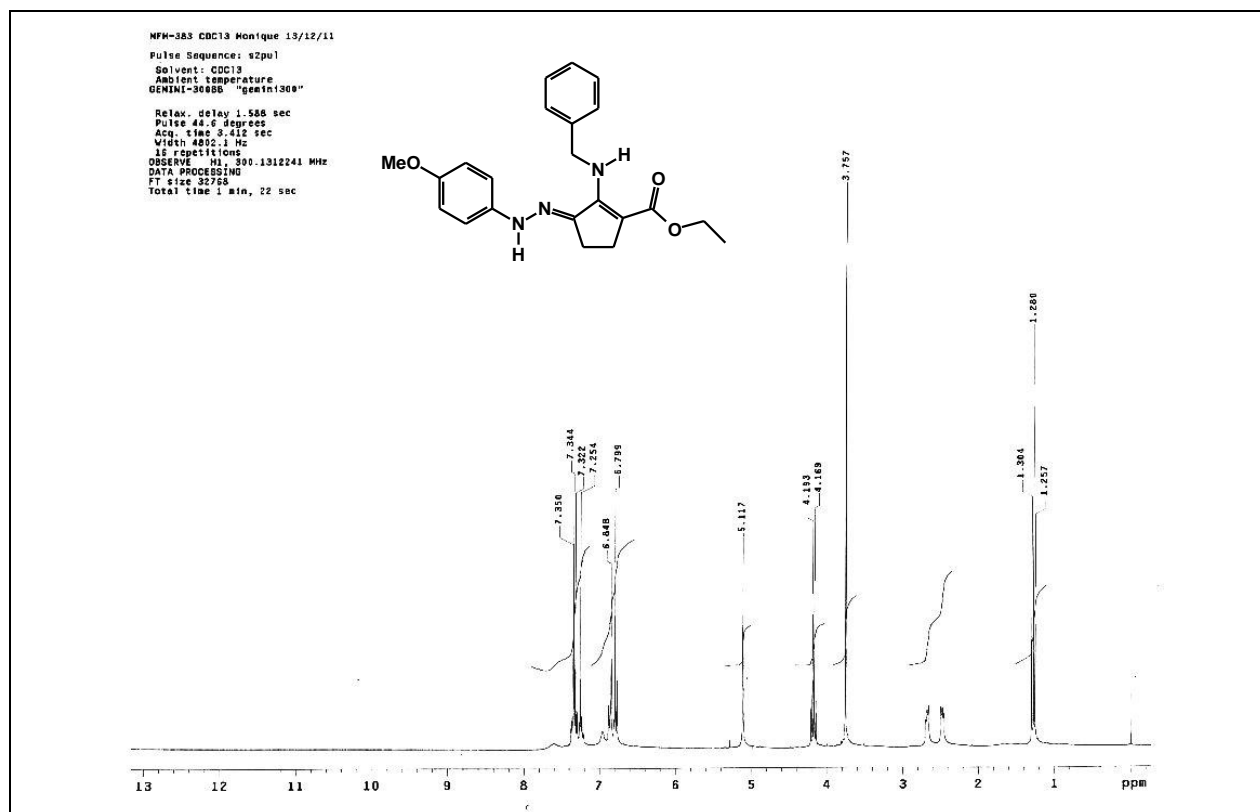


**Espectro 85.** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, Piridina Deuterada) do composto **216**.

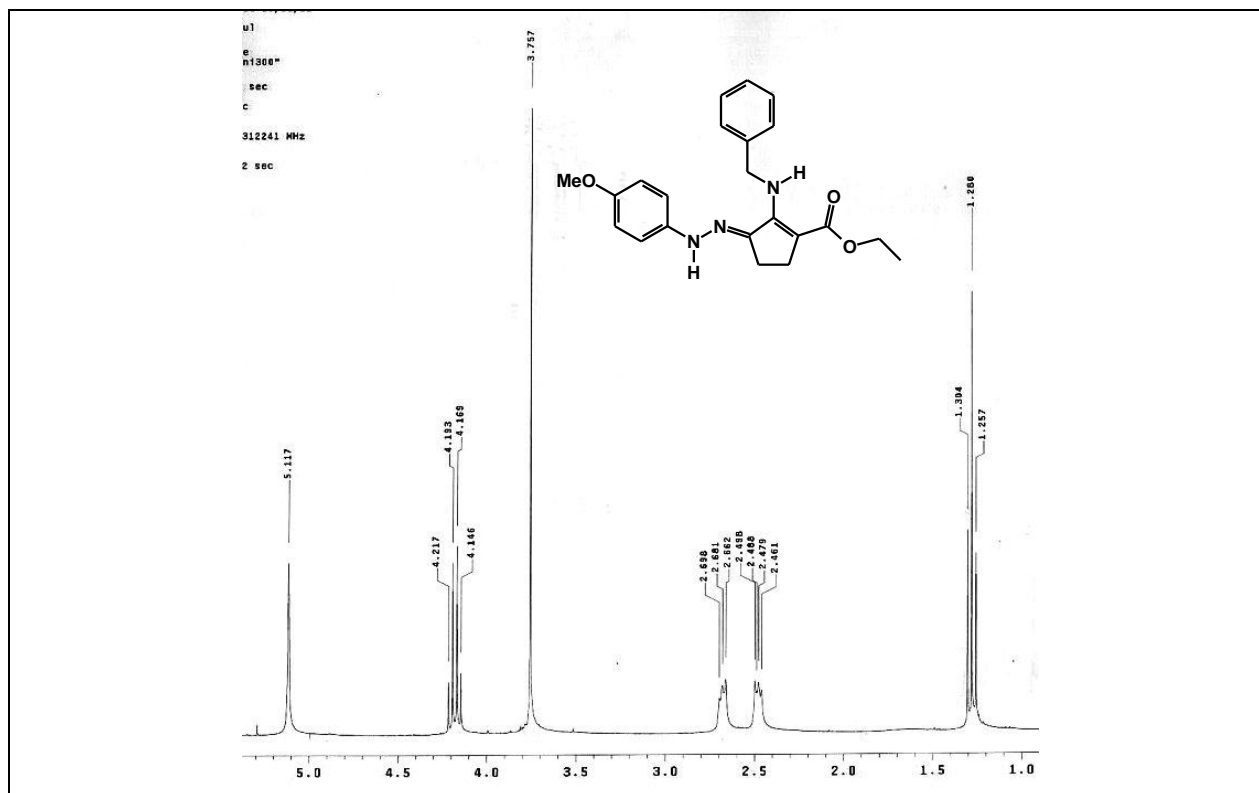




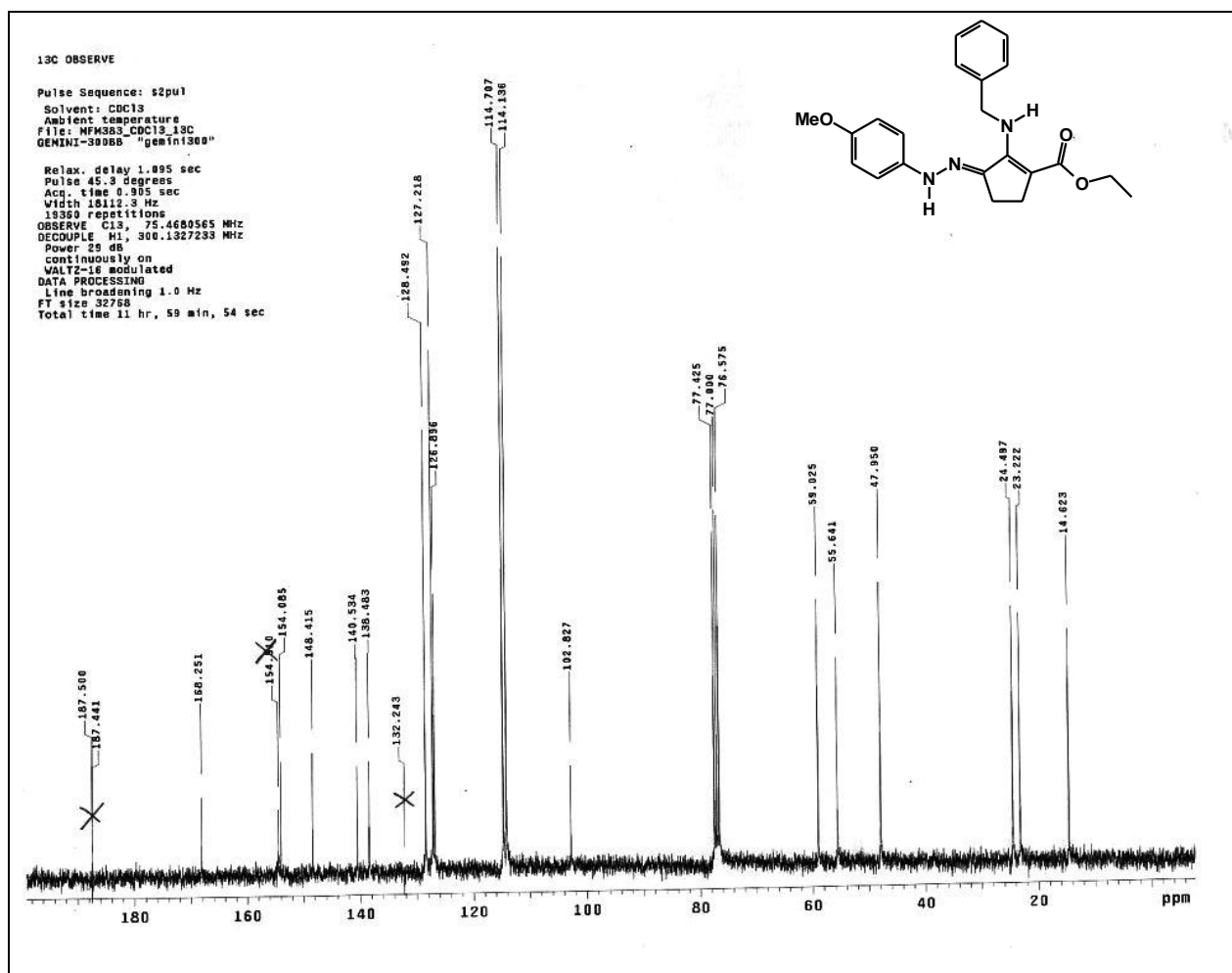
**Espectro 86.** DEPT (75 MHz, Piridina Deuterada) do composto **216**.



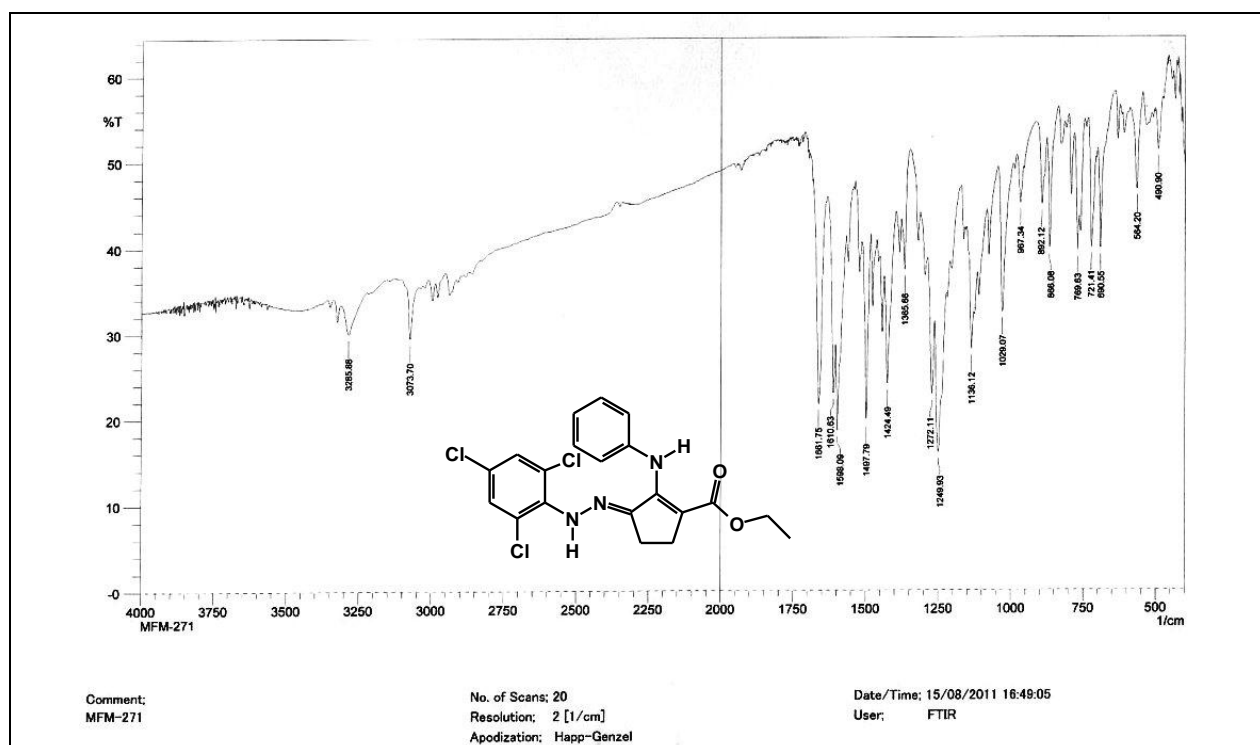
**Espectro 87.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **217**.



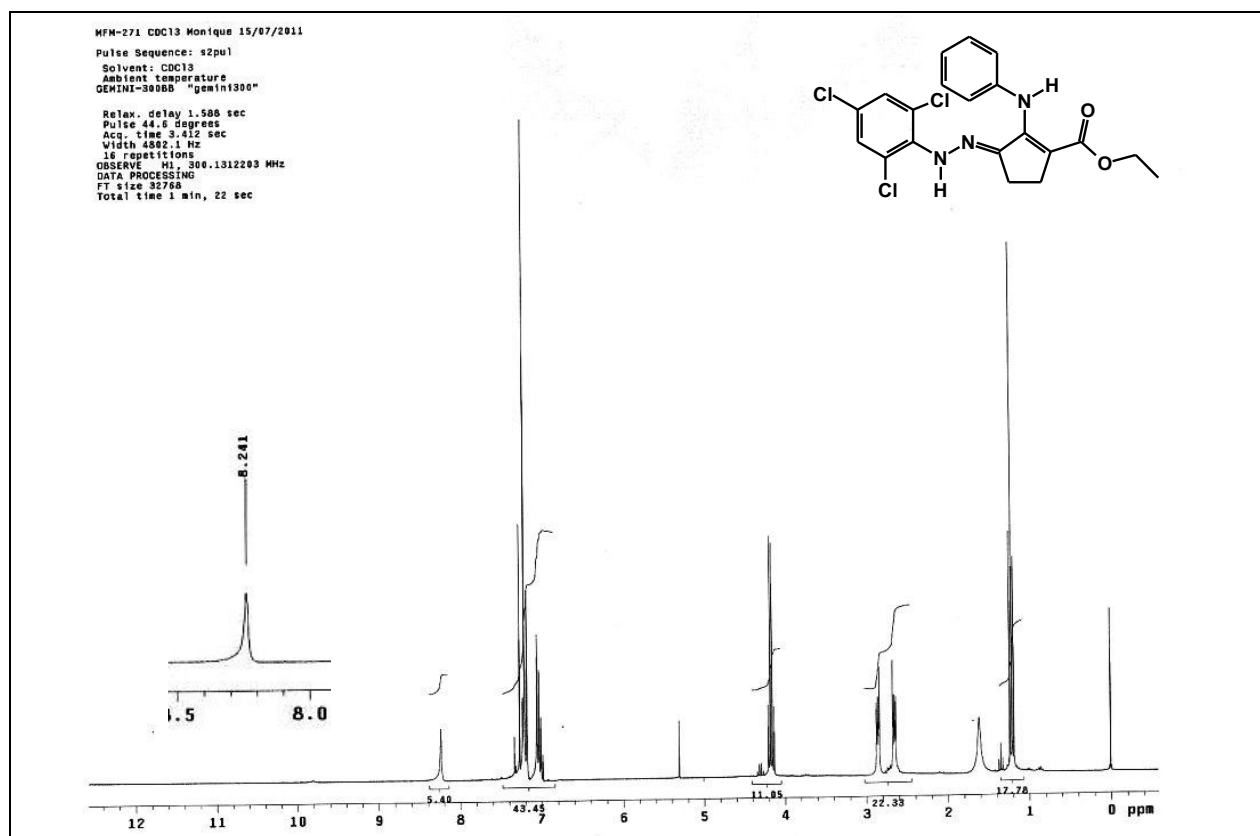
**Espectro 88.** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **217**.



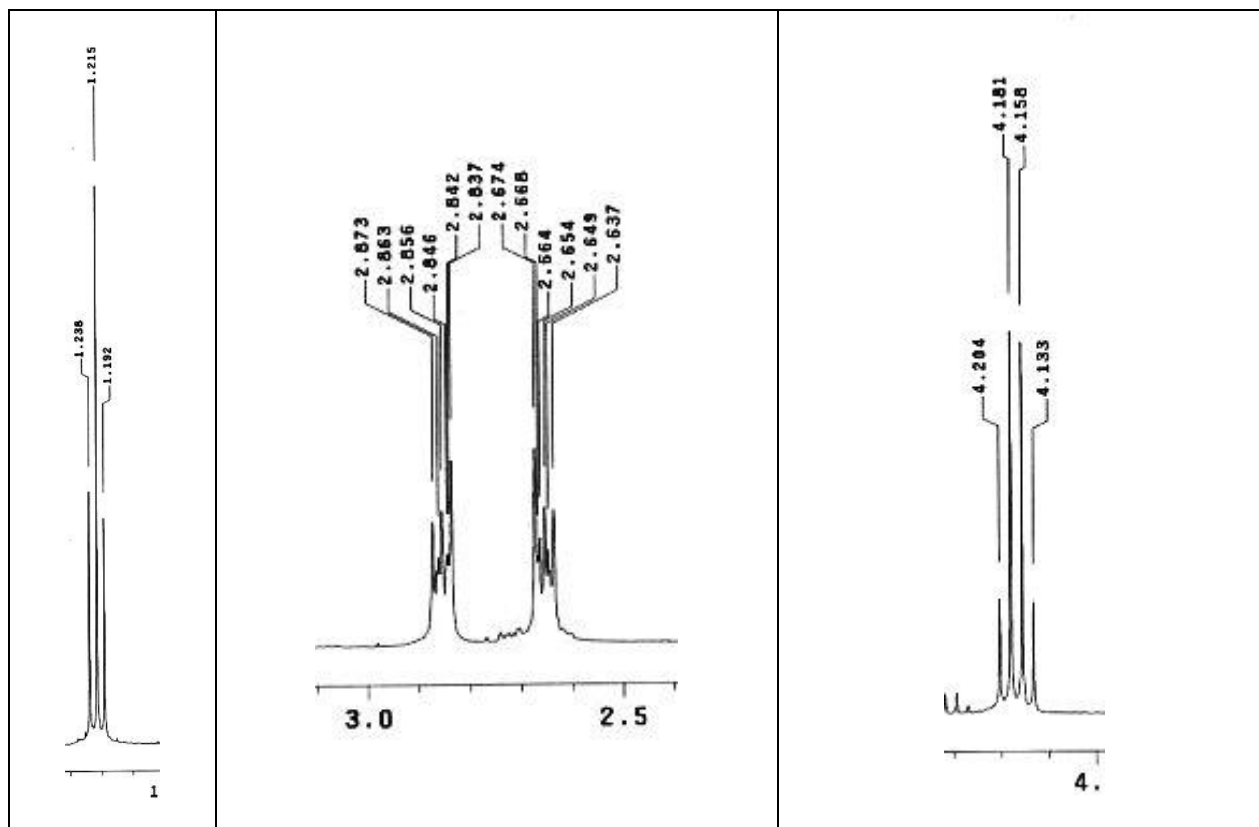
**Espectro 89.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **217**.



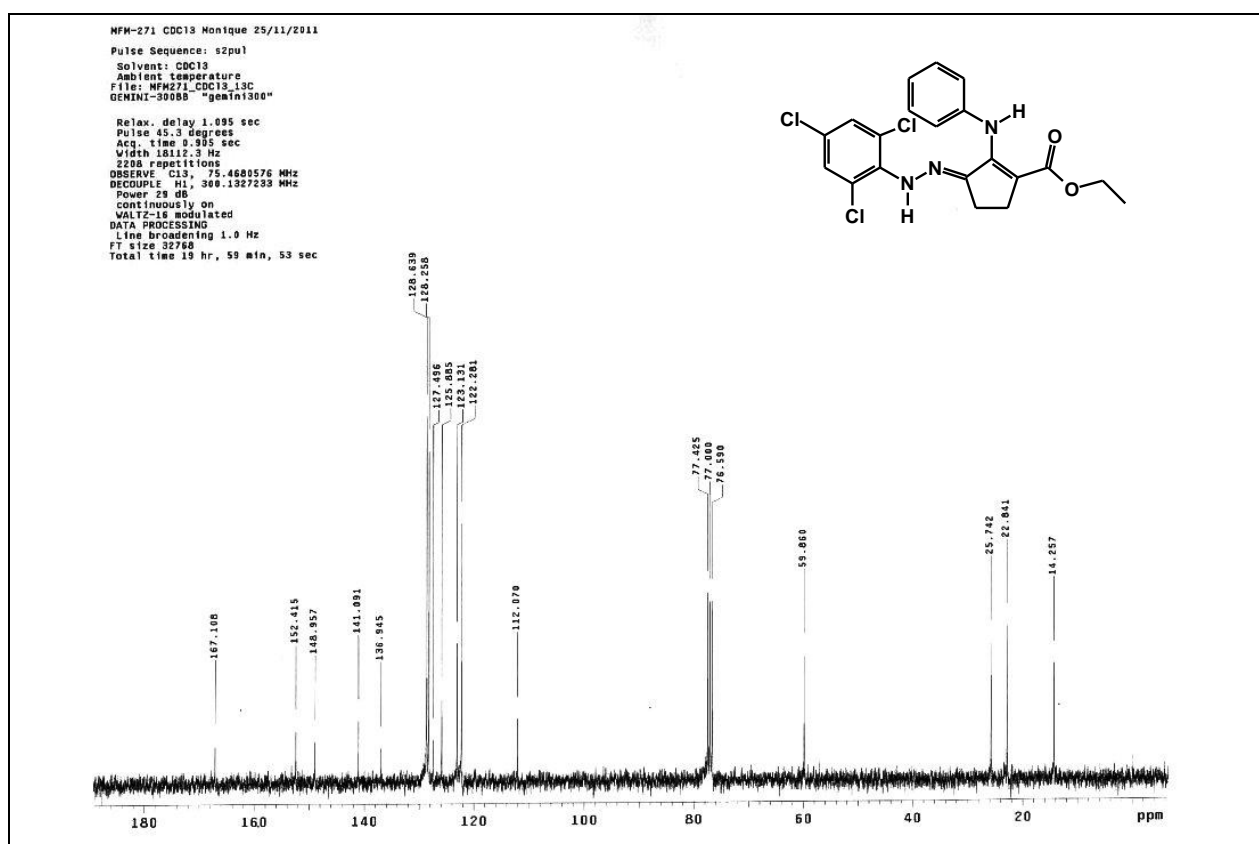
**Espectro 90.** Espectro no IV (KBr) do composto **219**.



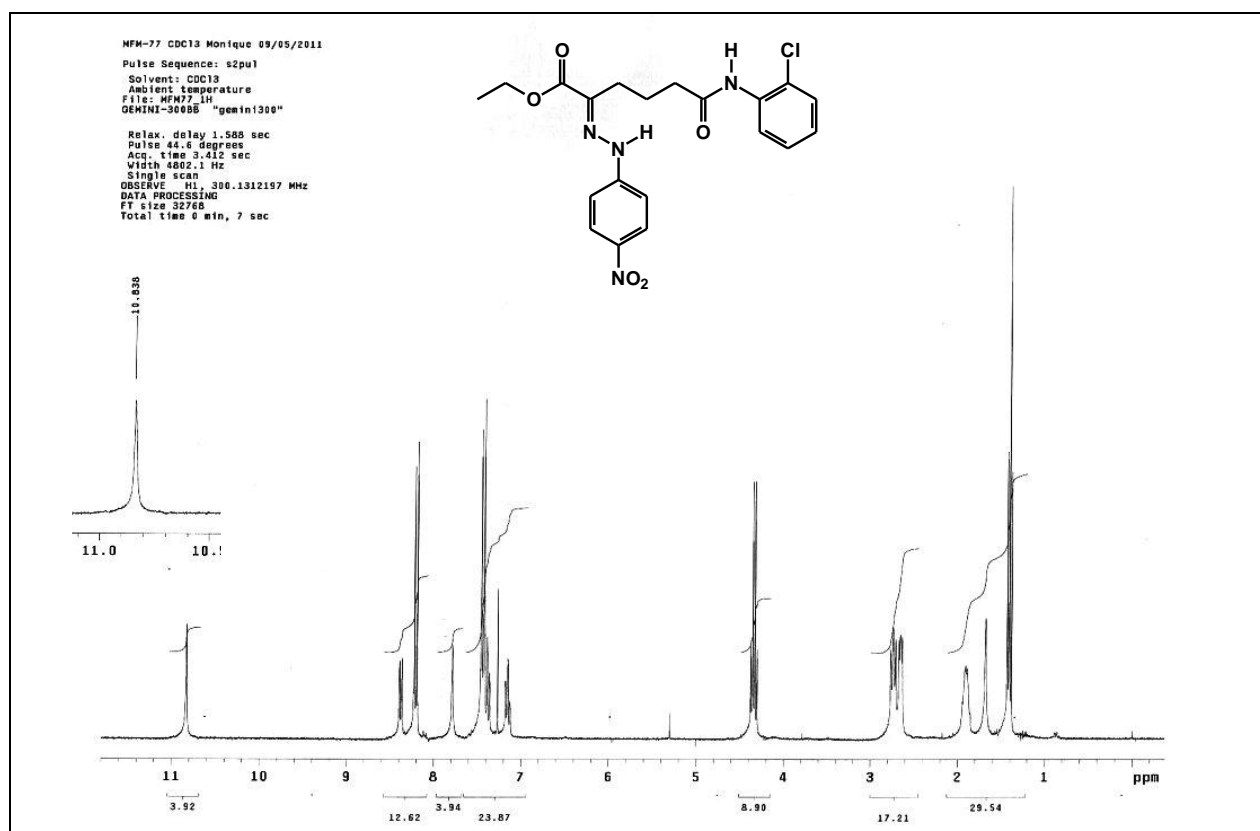
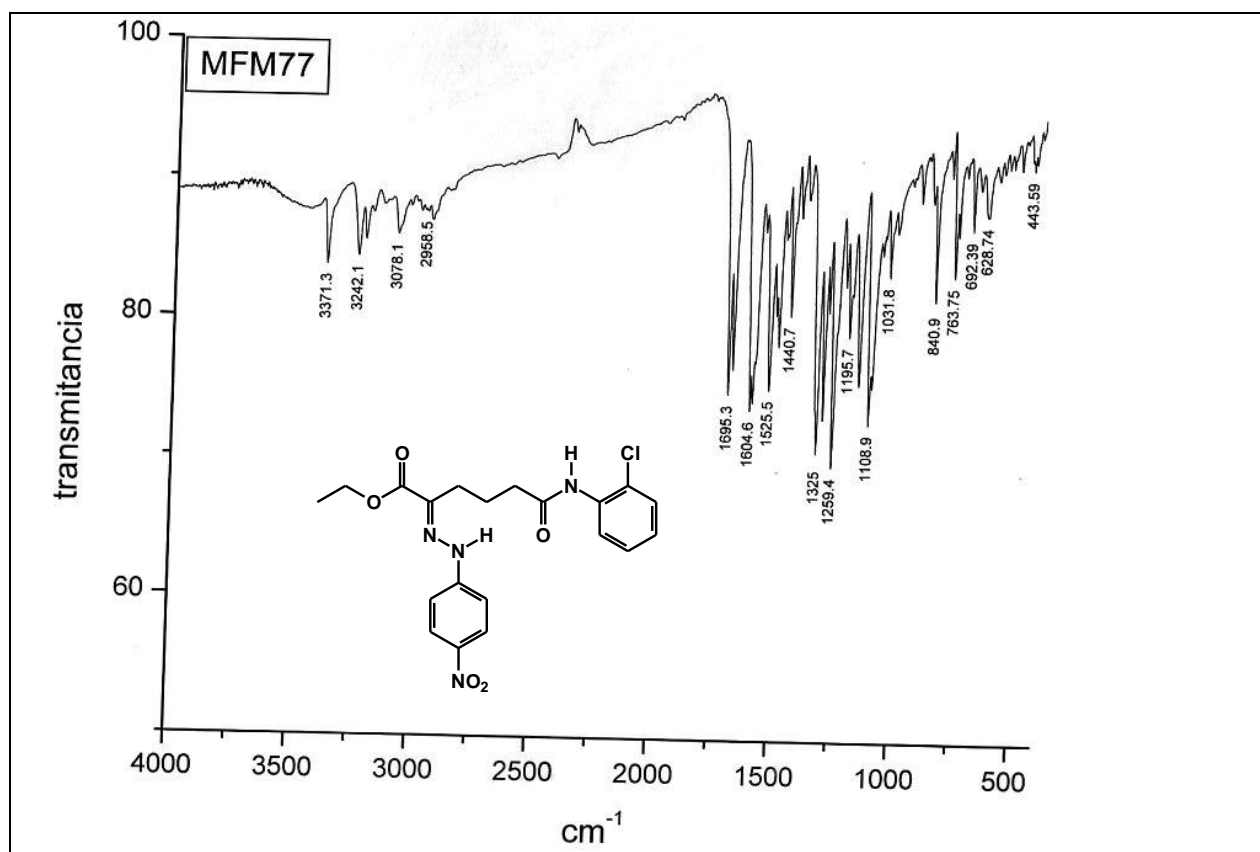
**Espectro 91.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **219**.

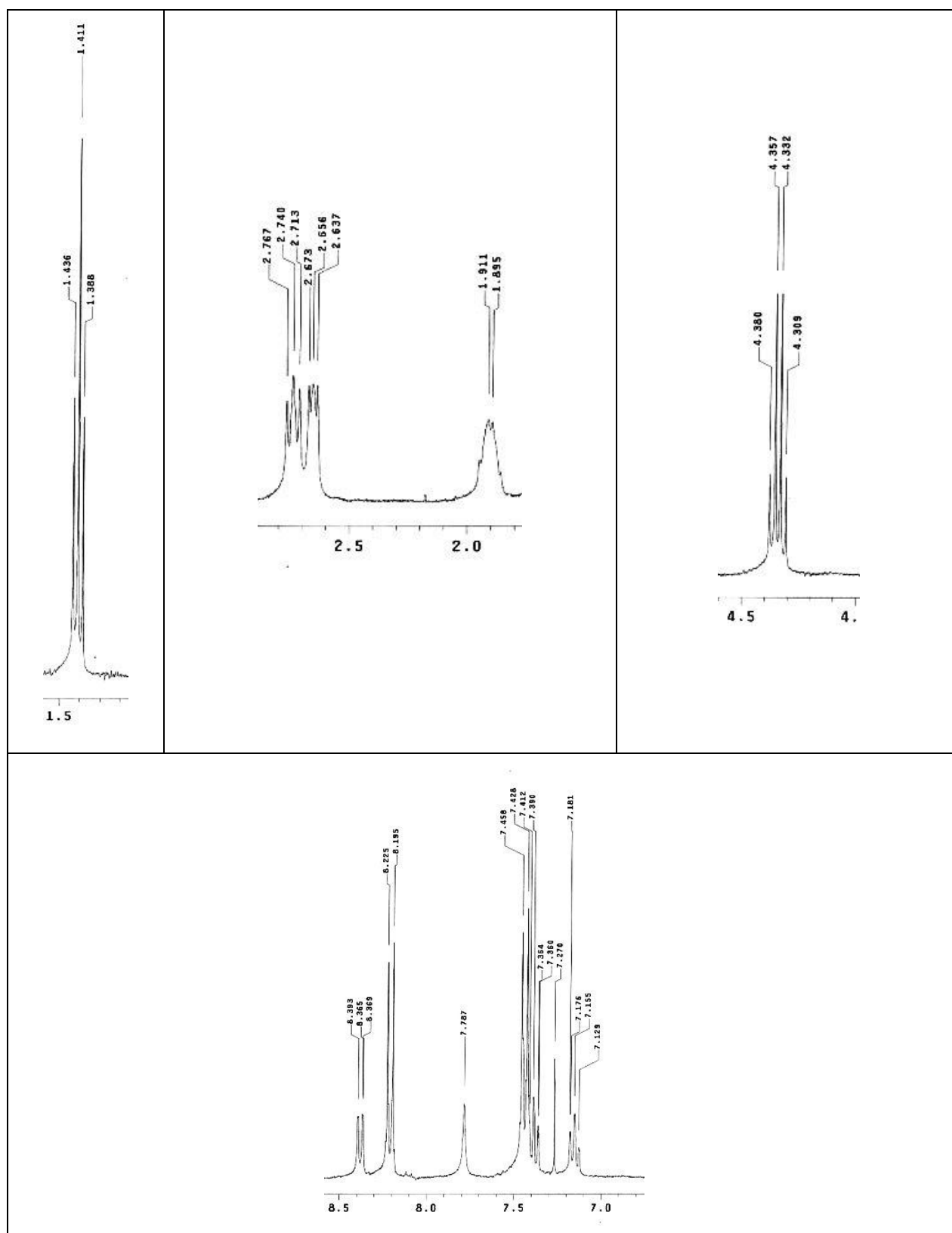


Espectro 92. Expansões do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 219.

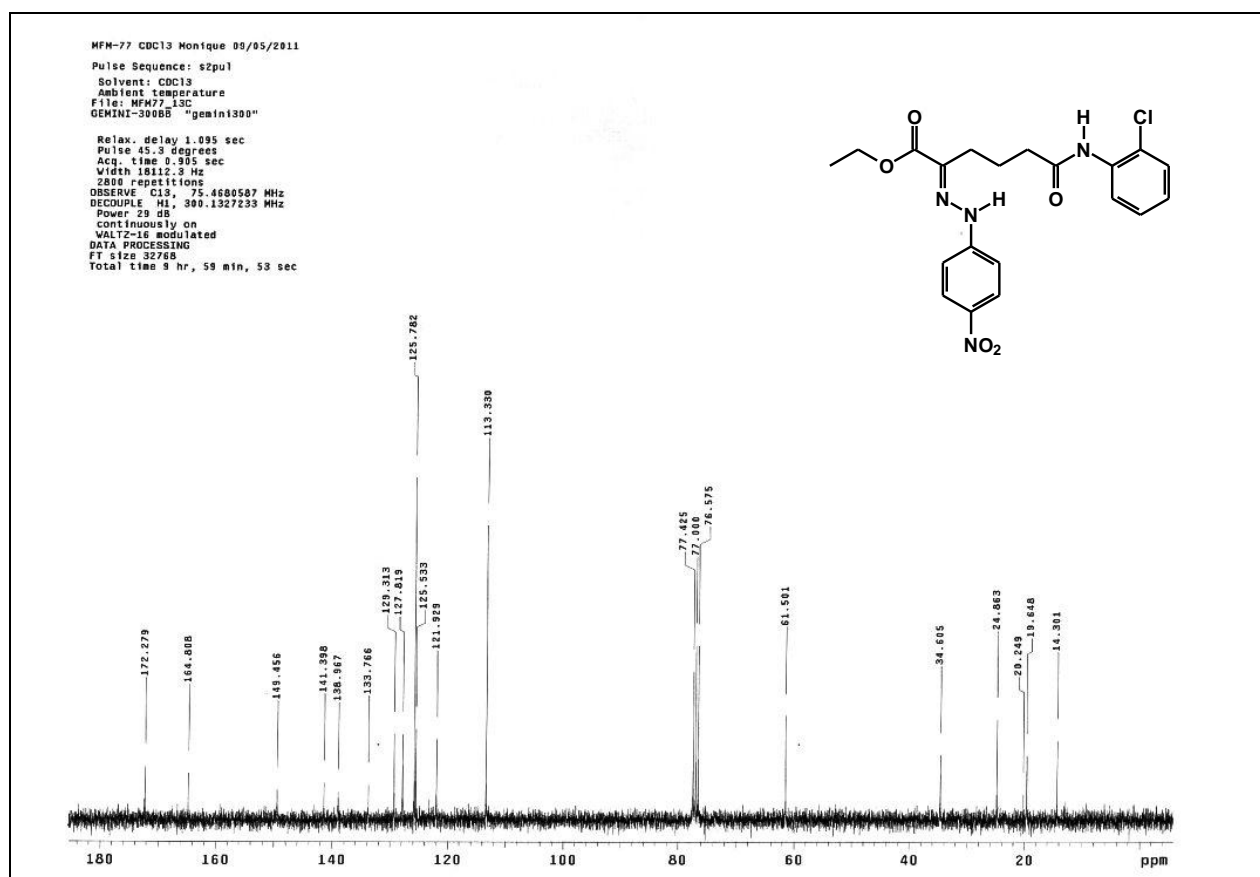


Espectro 93. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 219.

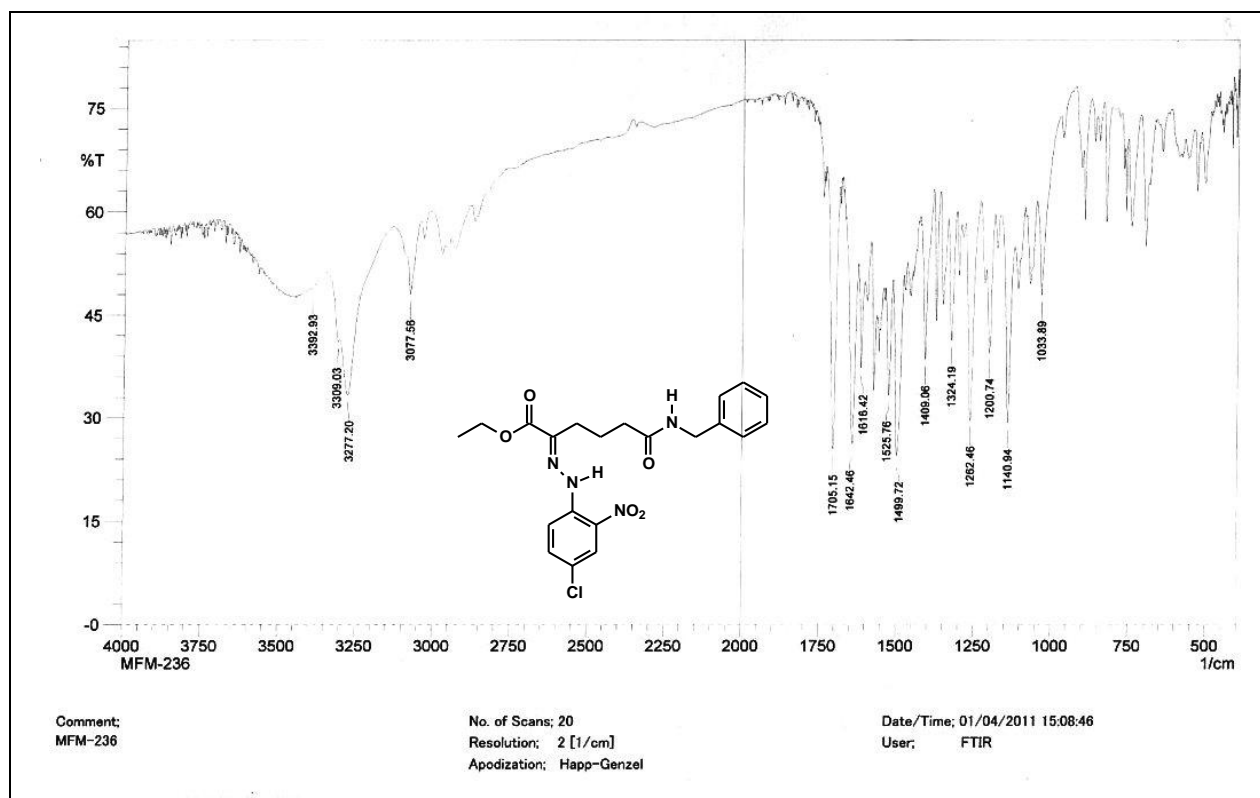




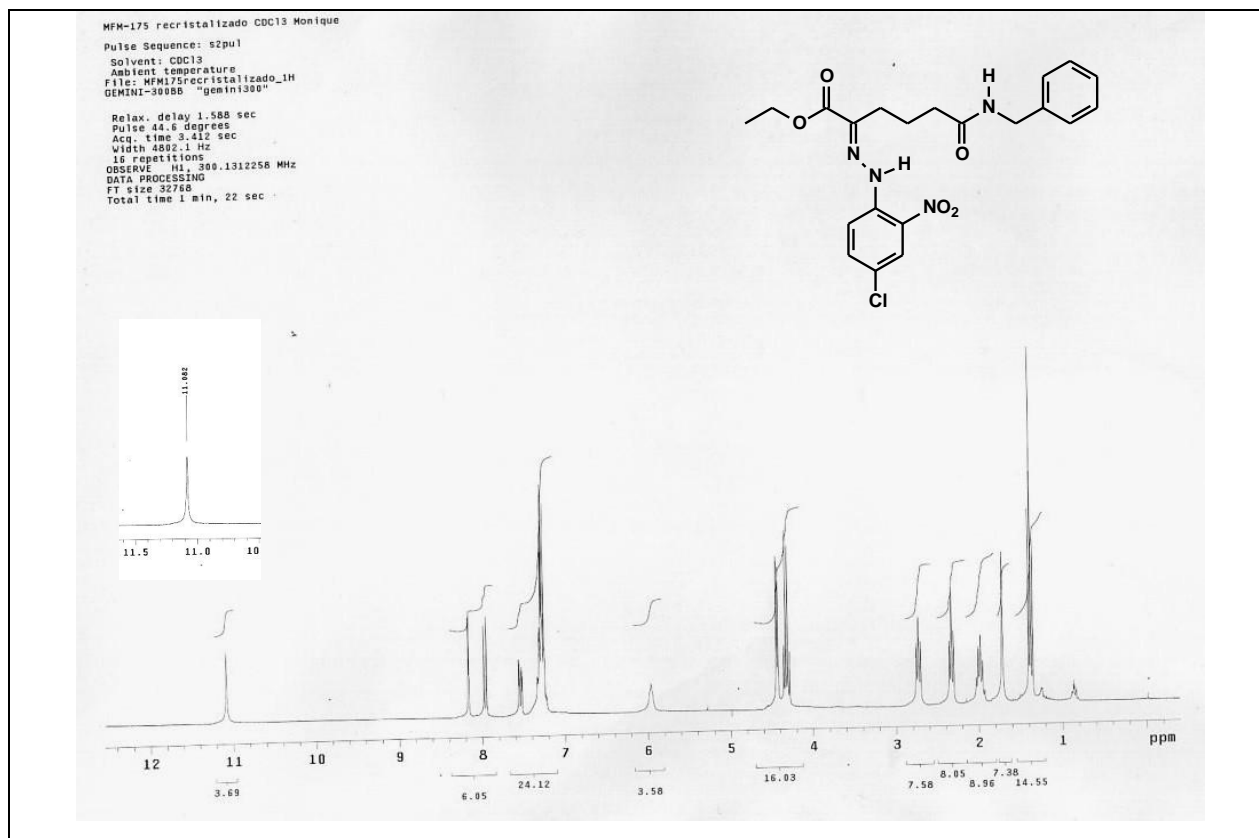
**Espectro 96.** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **221**.



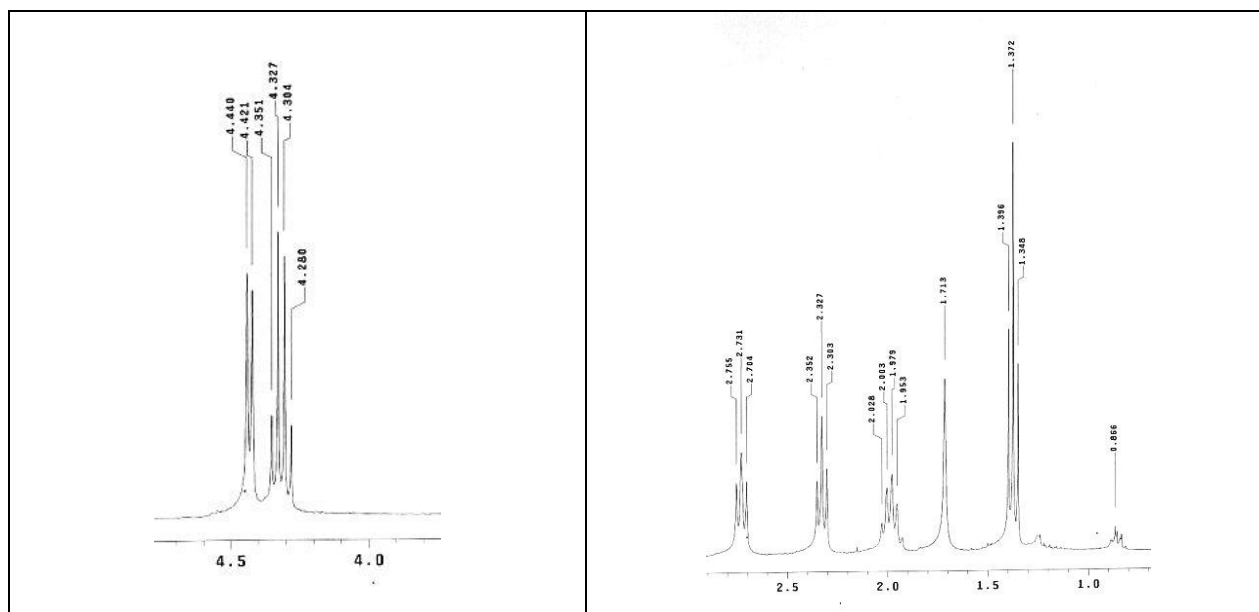
**Espectro 97.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 221.



**Espectro 98.** Espectro no IV do composto 222.

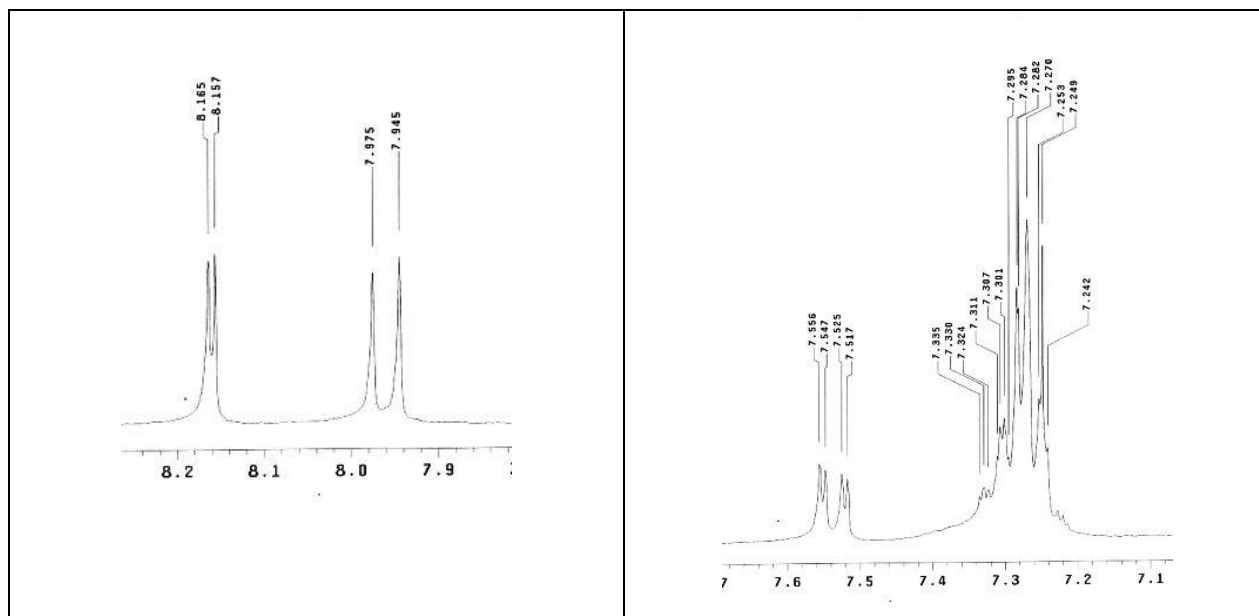


**Espectro 99.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **222**.

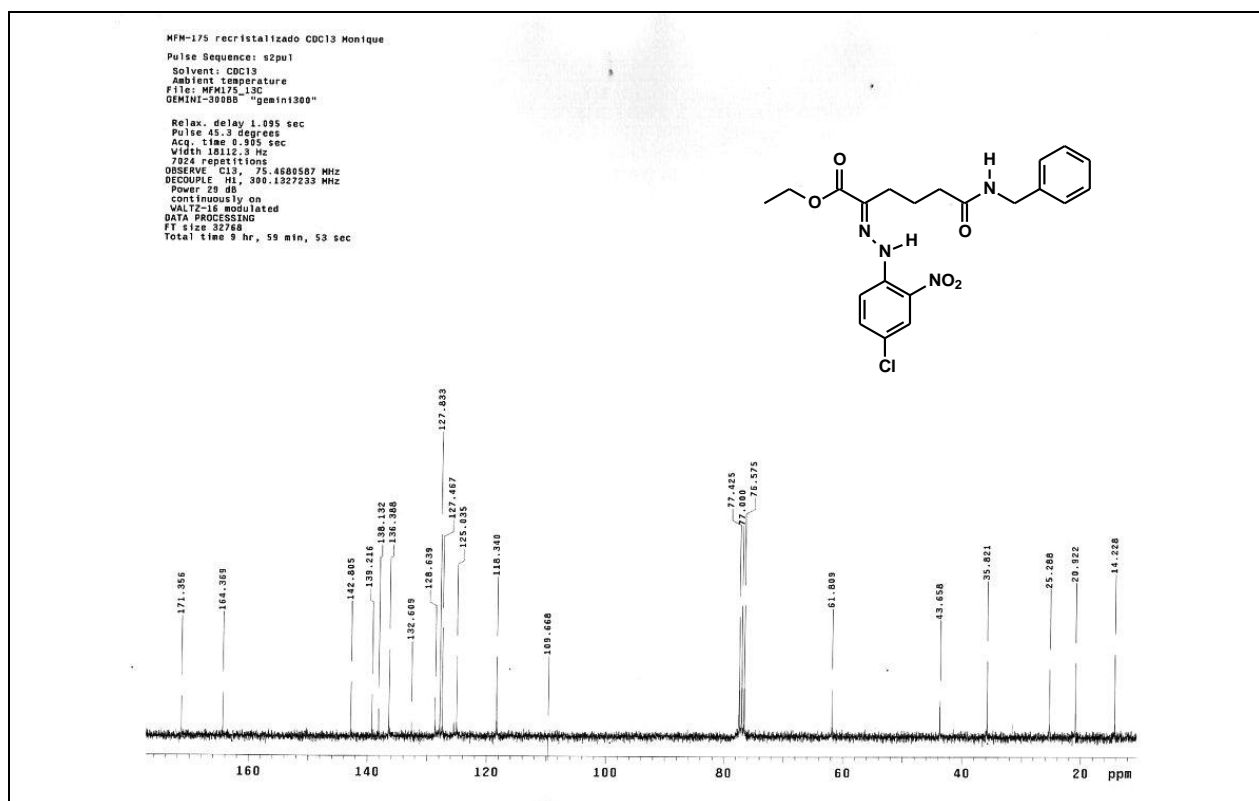


**Espectro 100.** Expansões do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **222**.

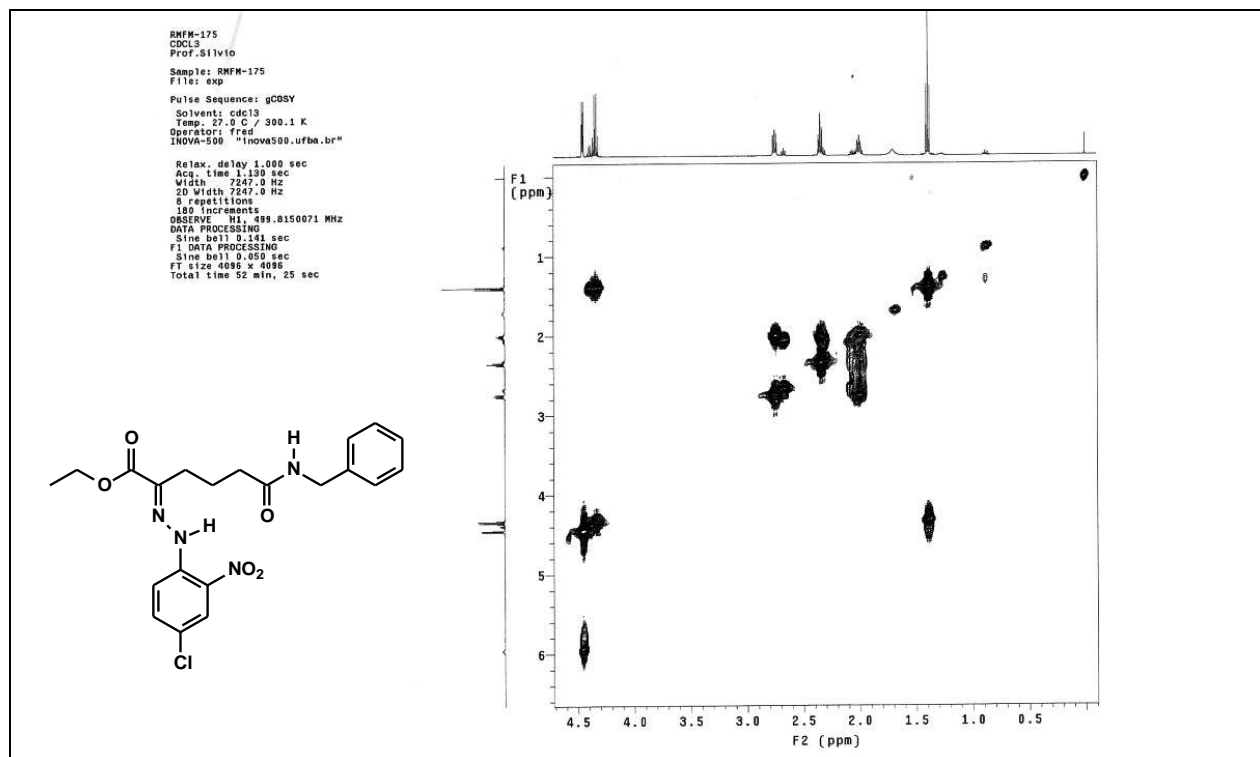




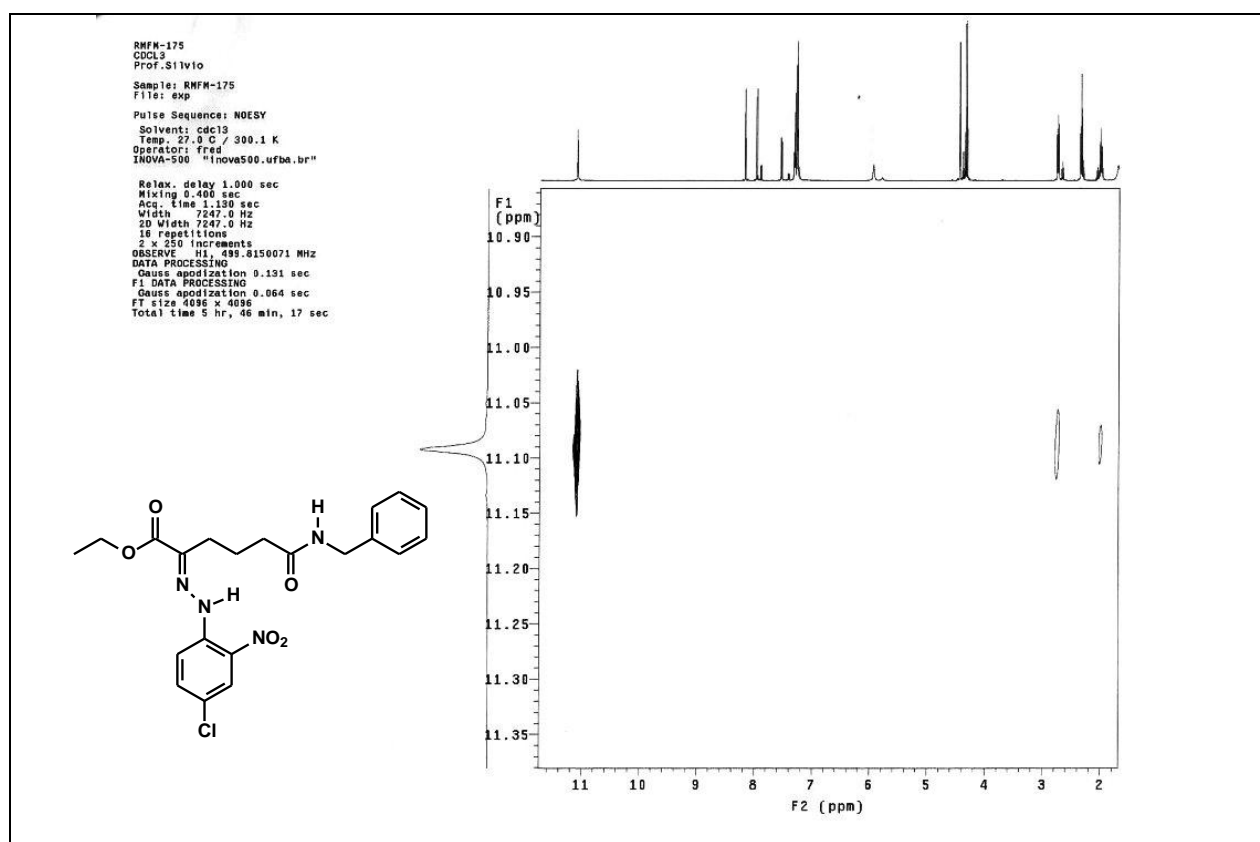
**Espectro 101.** Expansões do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **222**.



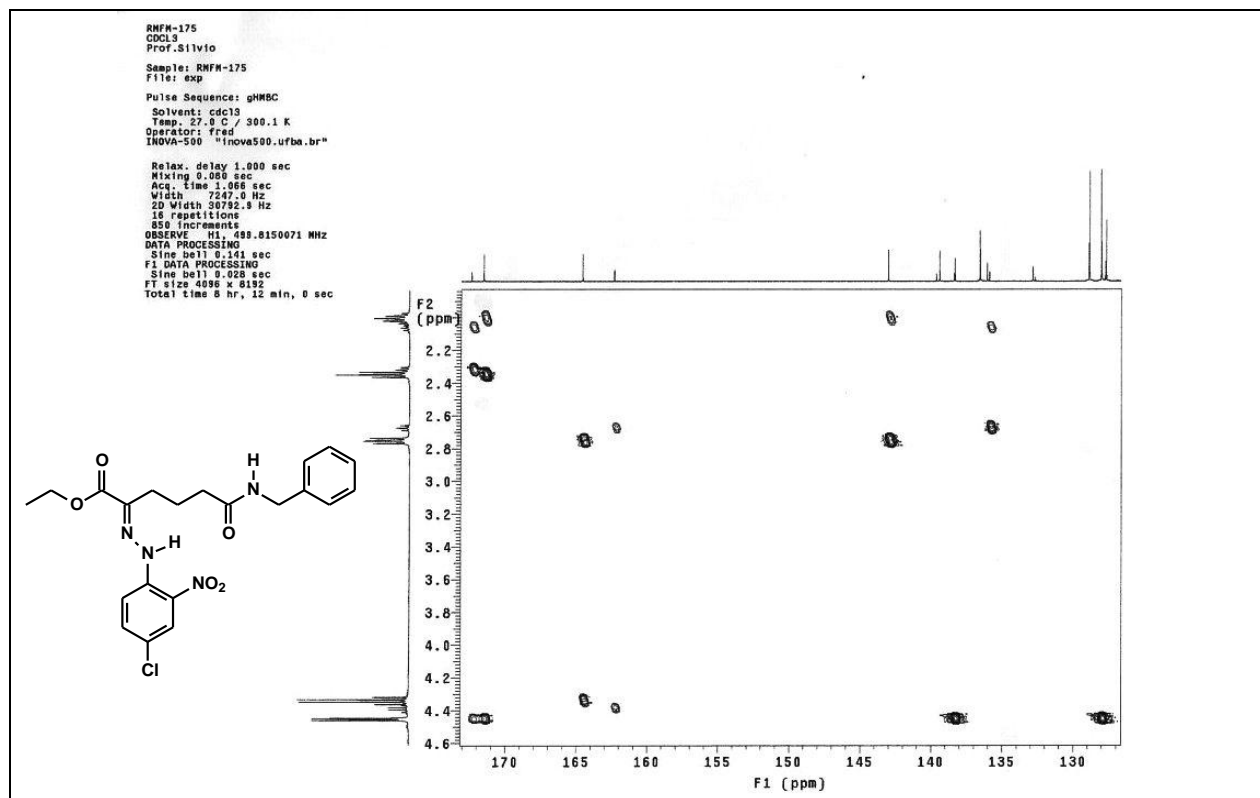
**Espectro 102.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **222**.



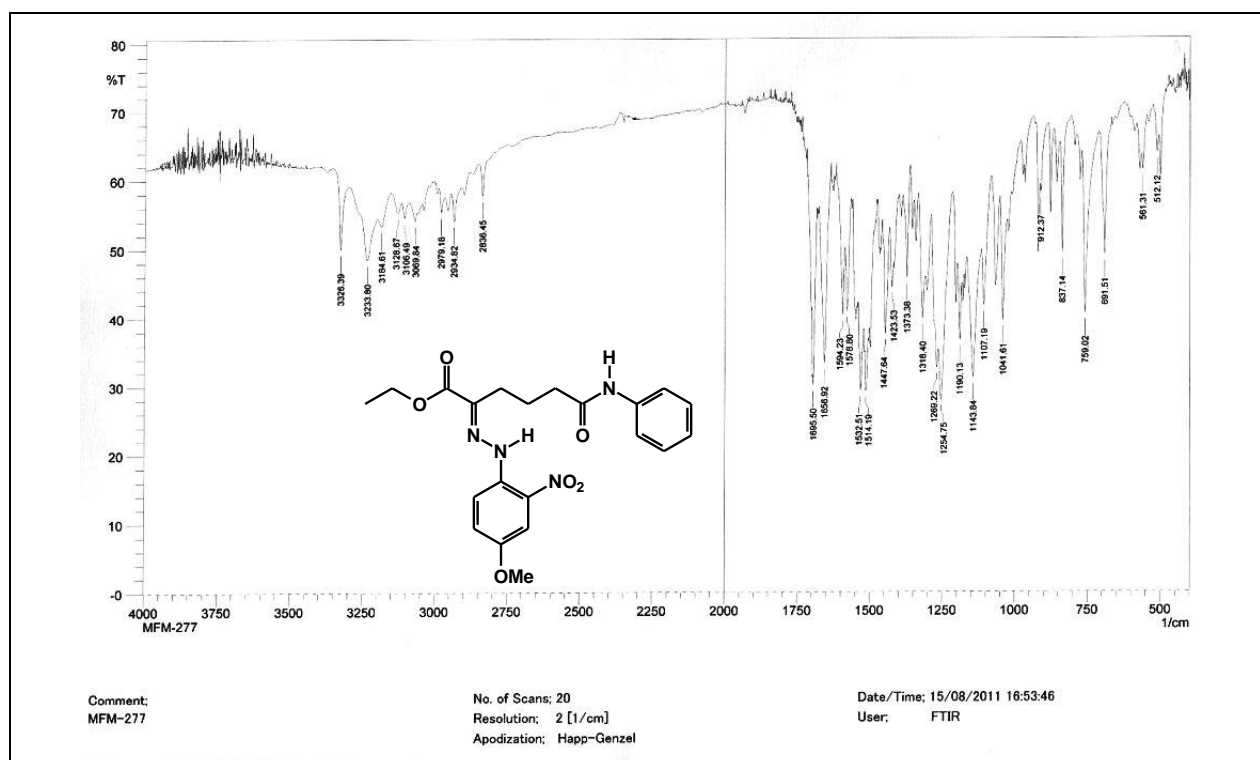
**Espectro 103.** Expansão no espectro de RMN de COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **222**.



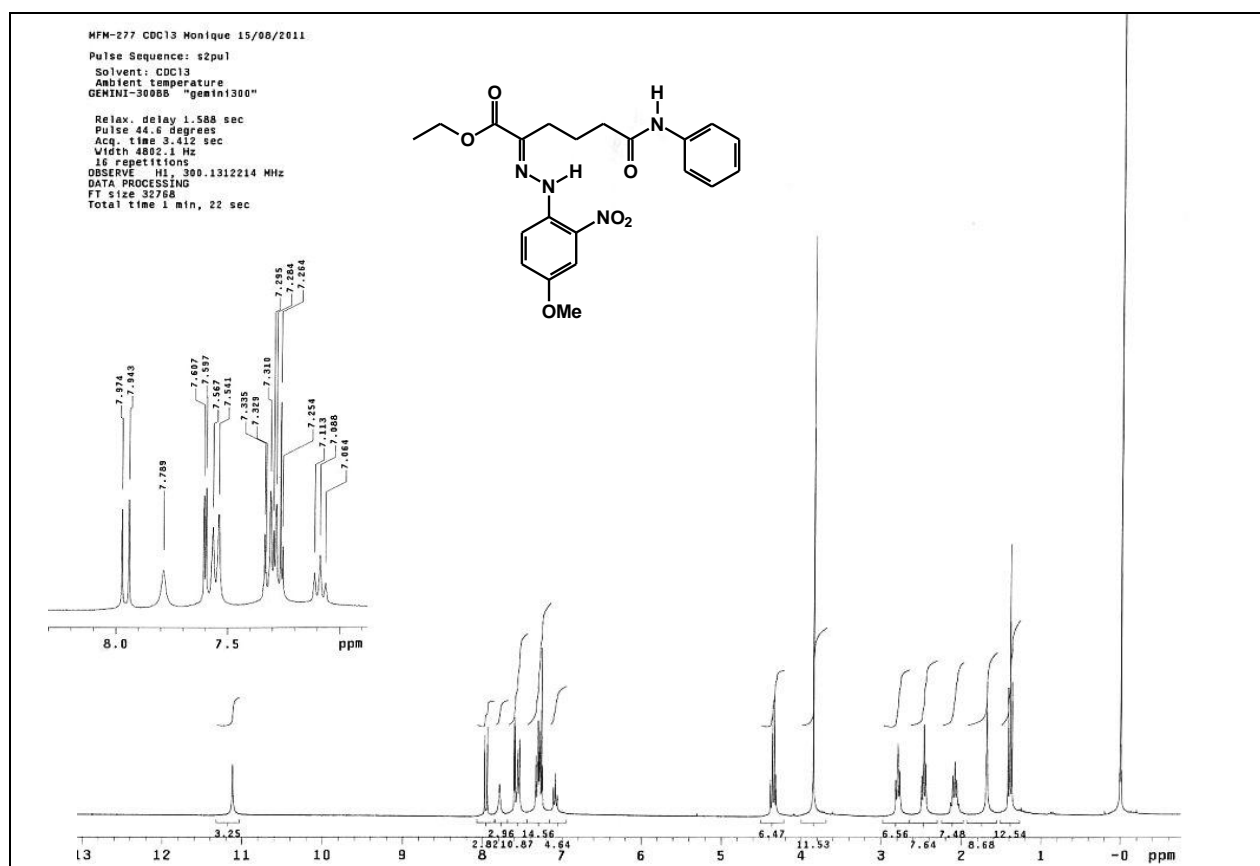
**Espectro 104.** Expansão no espectro de RMN de NOESY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **222**.



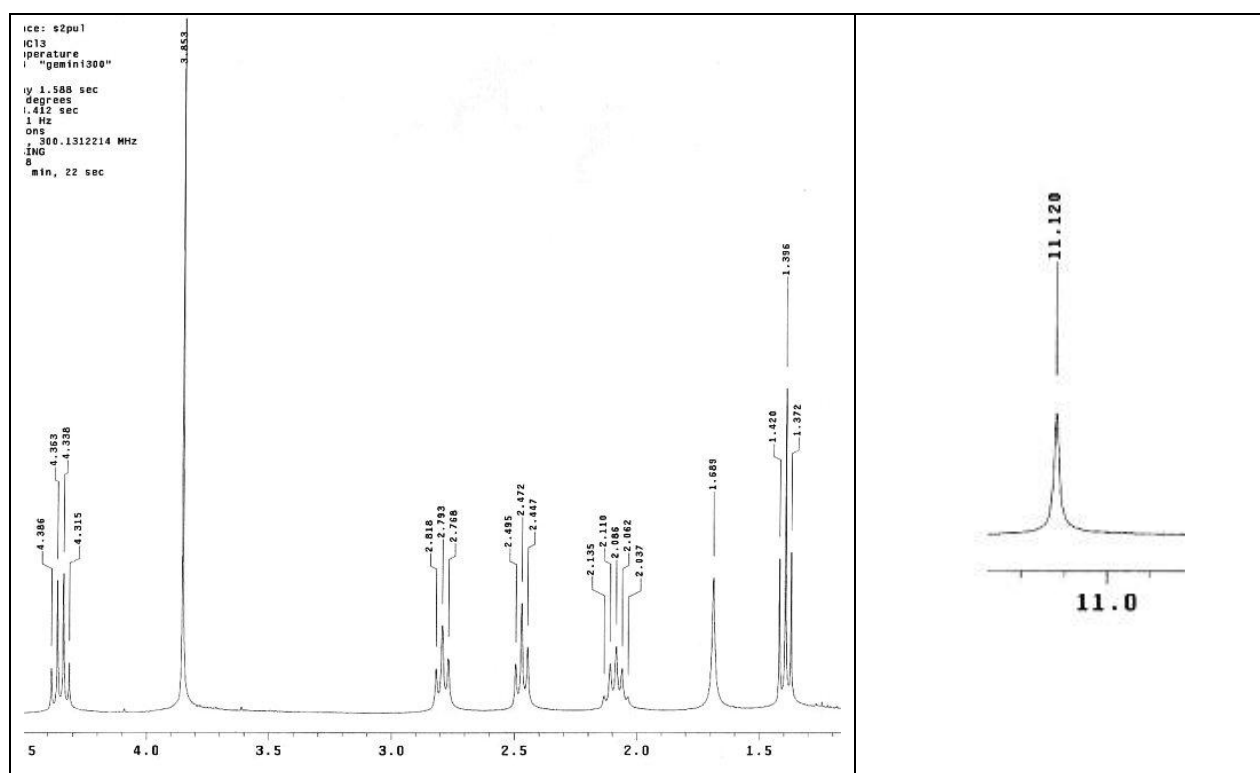
**Espectro 105.** Expansão no espectro de RMN de HMBC (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **222**.



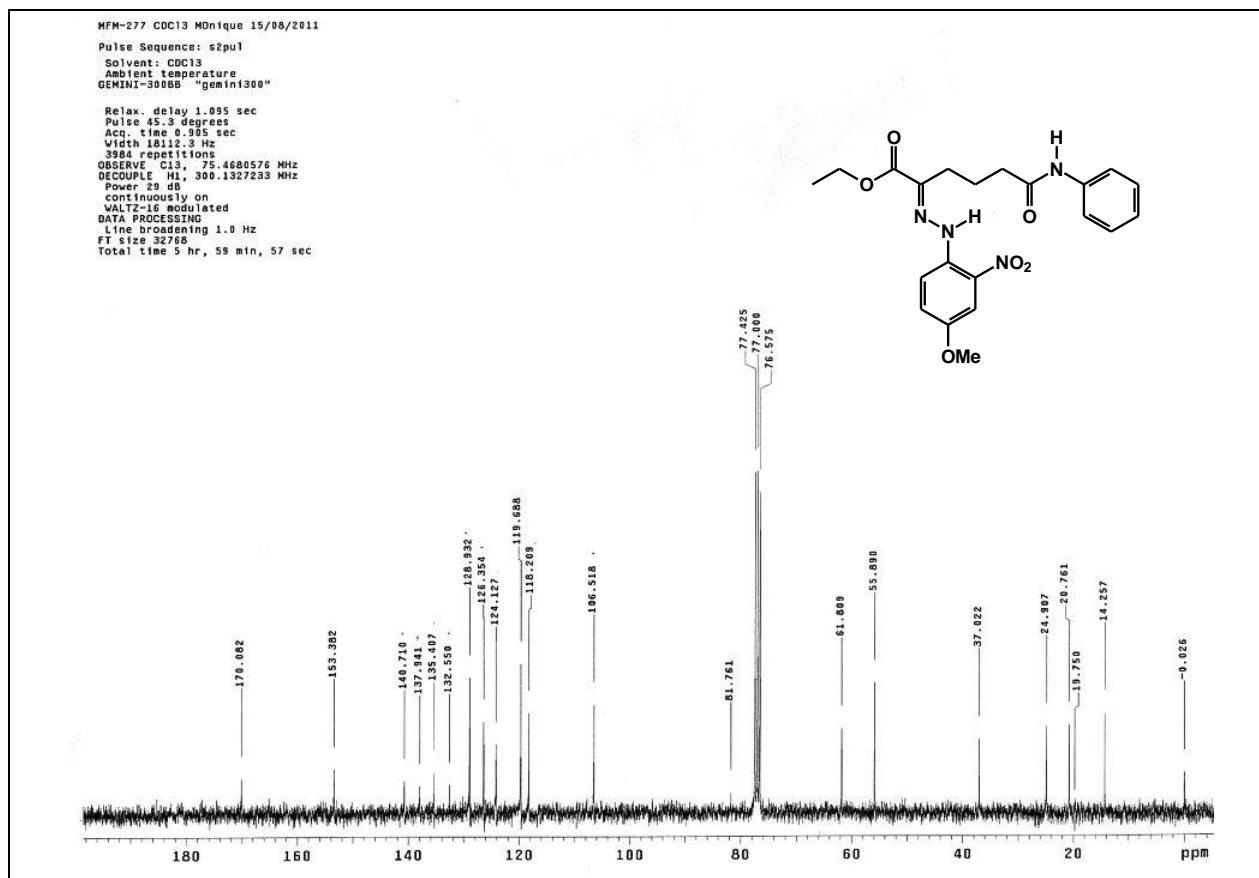
**Espectro 106.** Espectro no IV (KBr) do composto **223**.



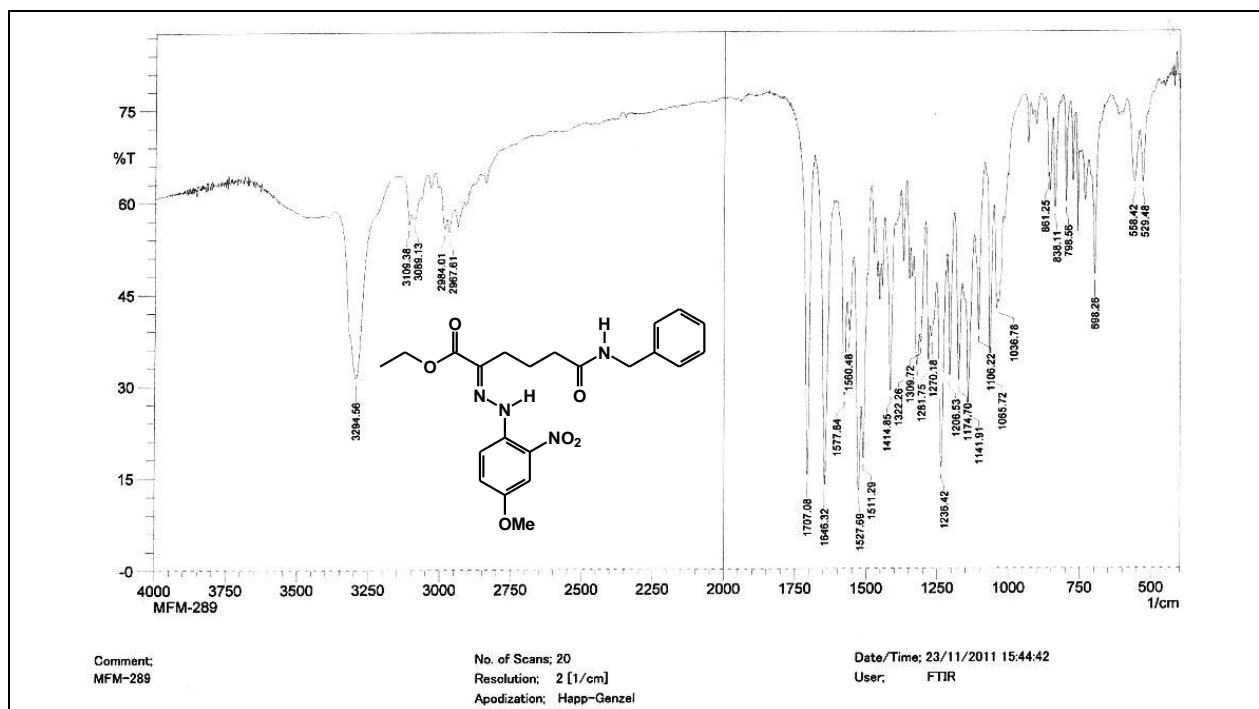
**Espectro 107.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **223**.



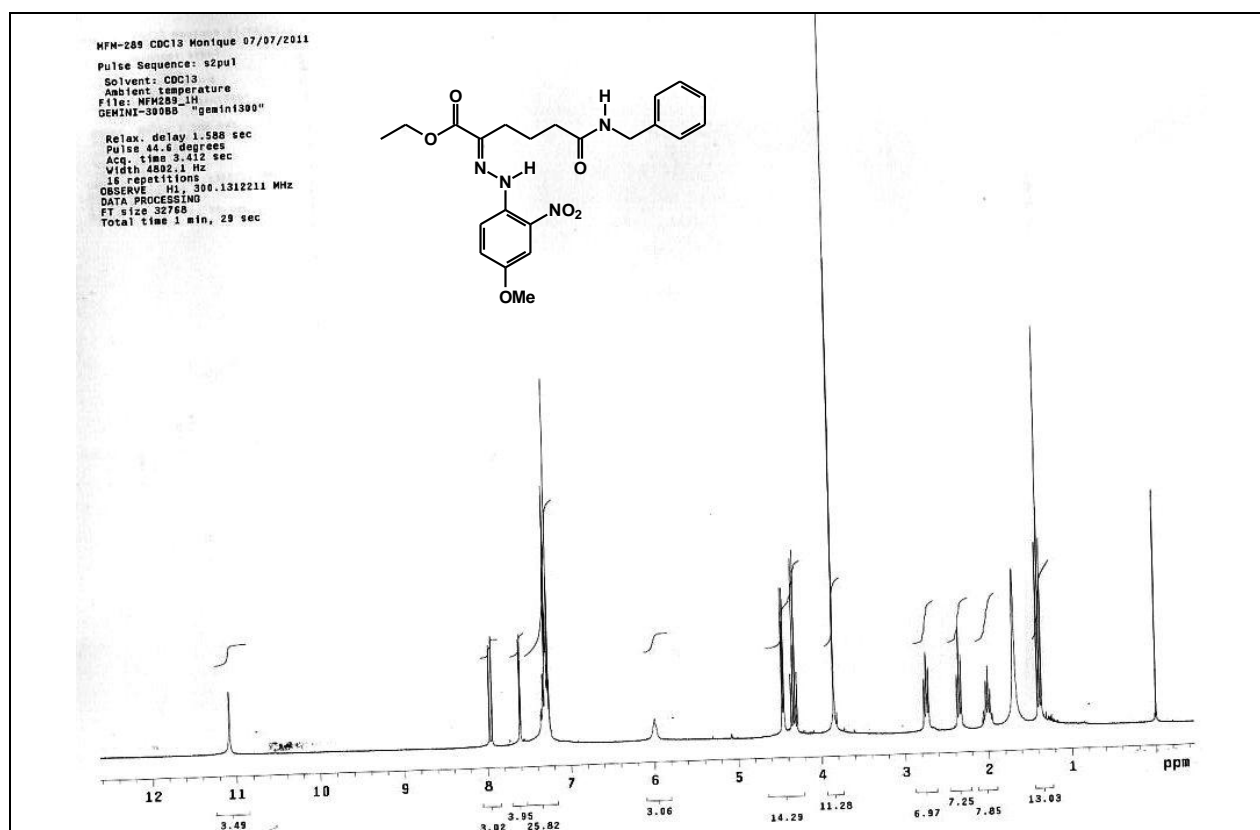
**Espectro 108.** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **223**.



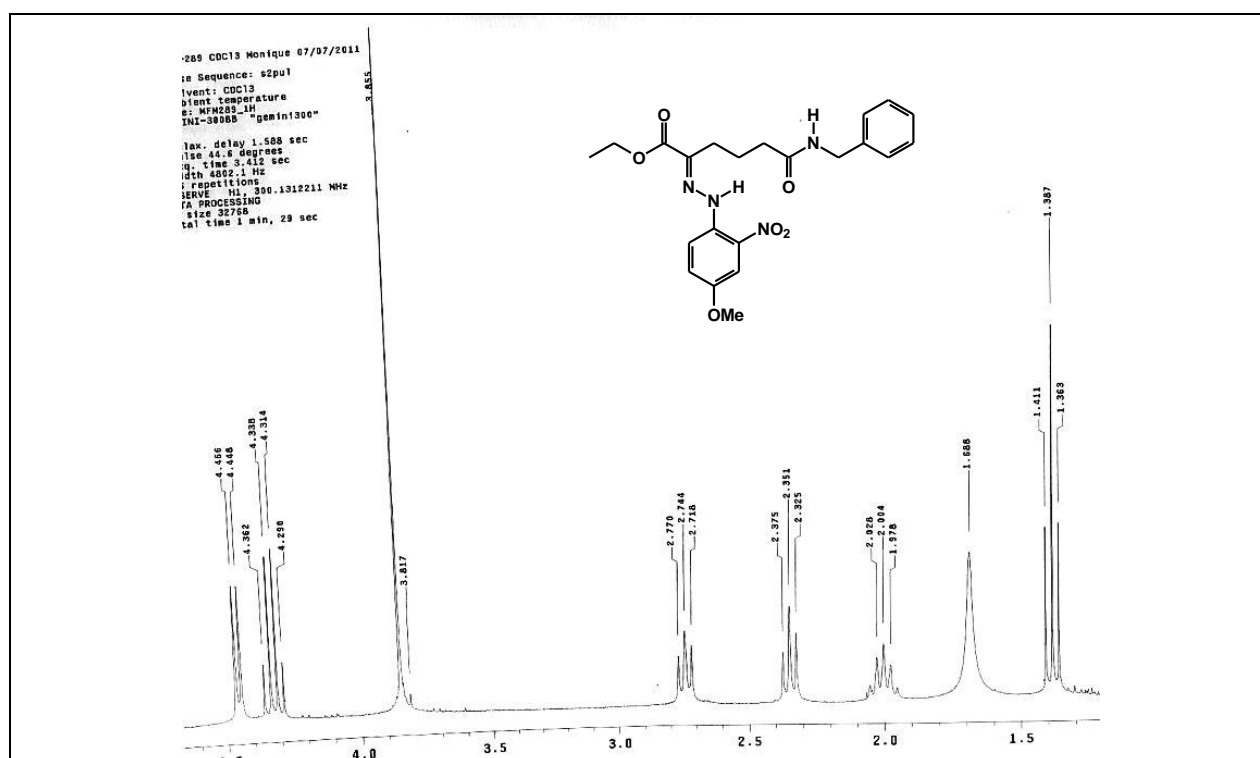
**Espectro 109.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 223.



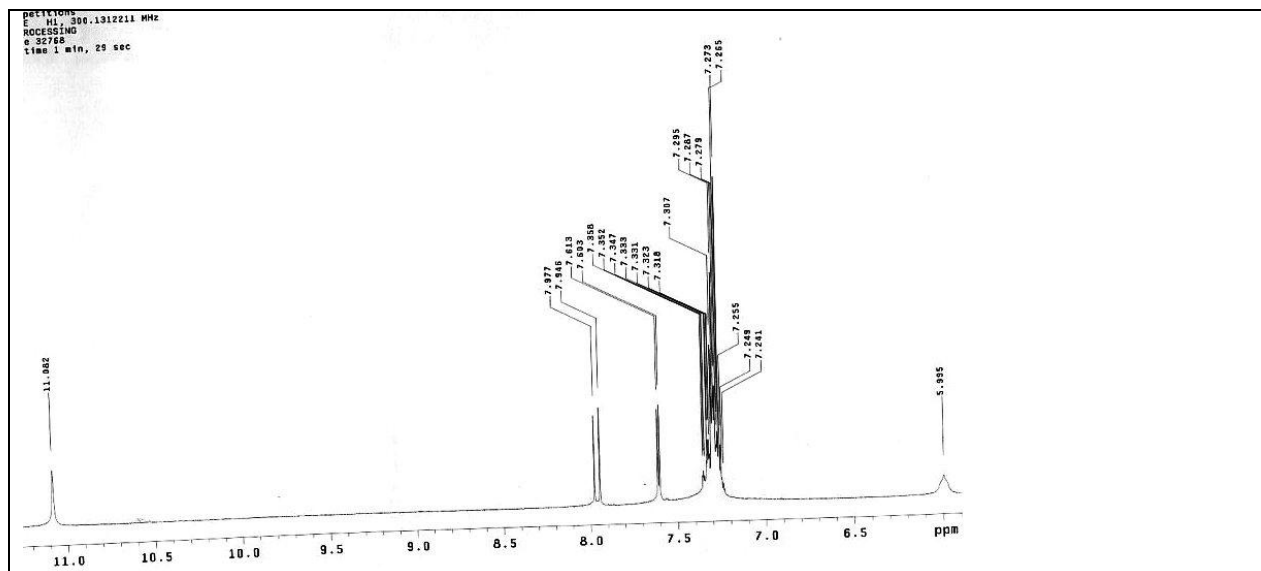
**Espectro 110.** Espectro no IV (KBr) do composto 224.



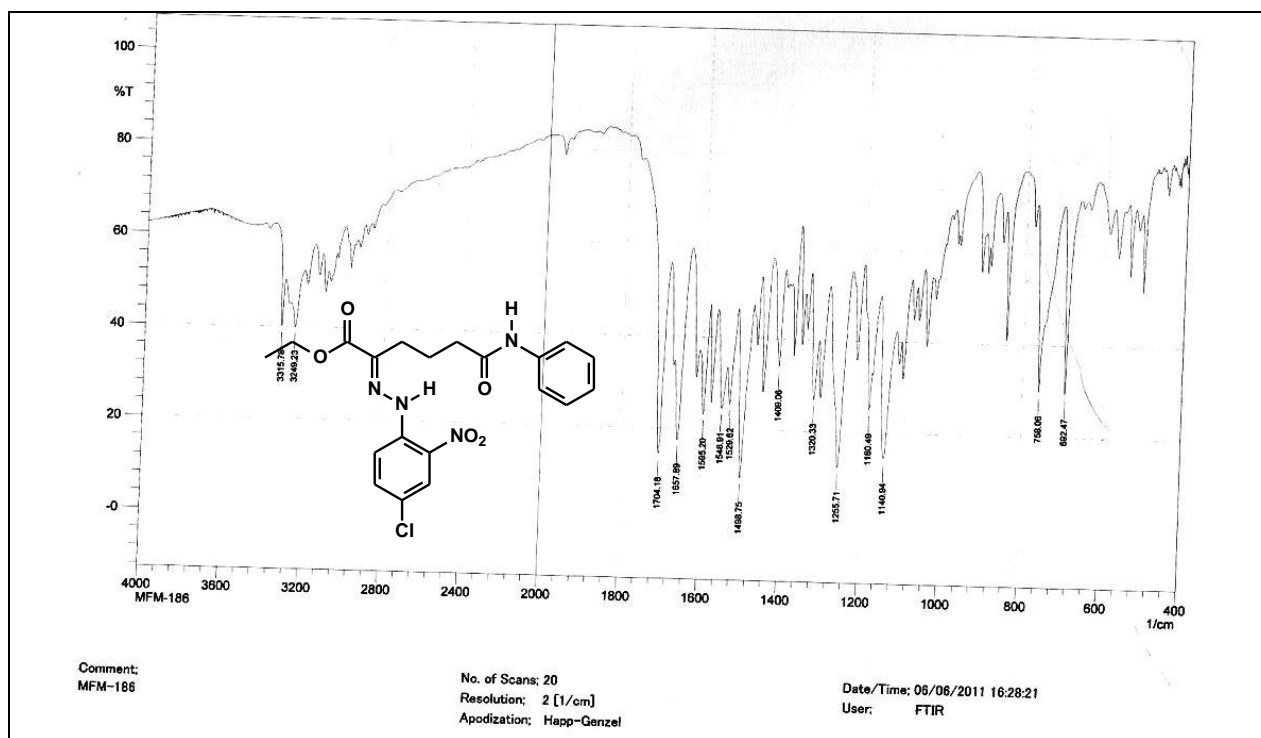
**Espectro 111.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **224**.



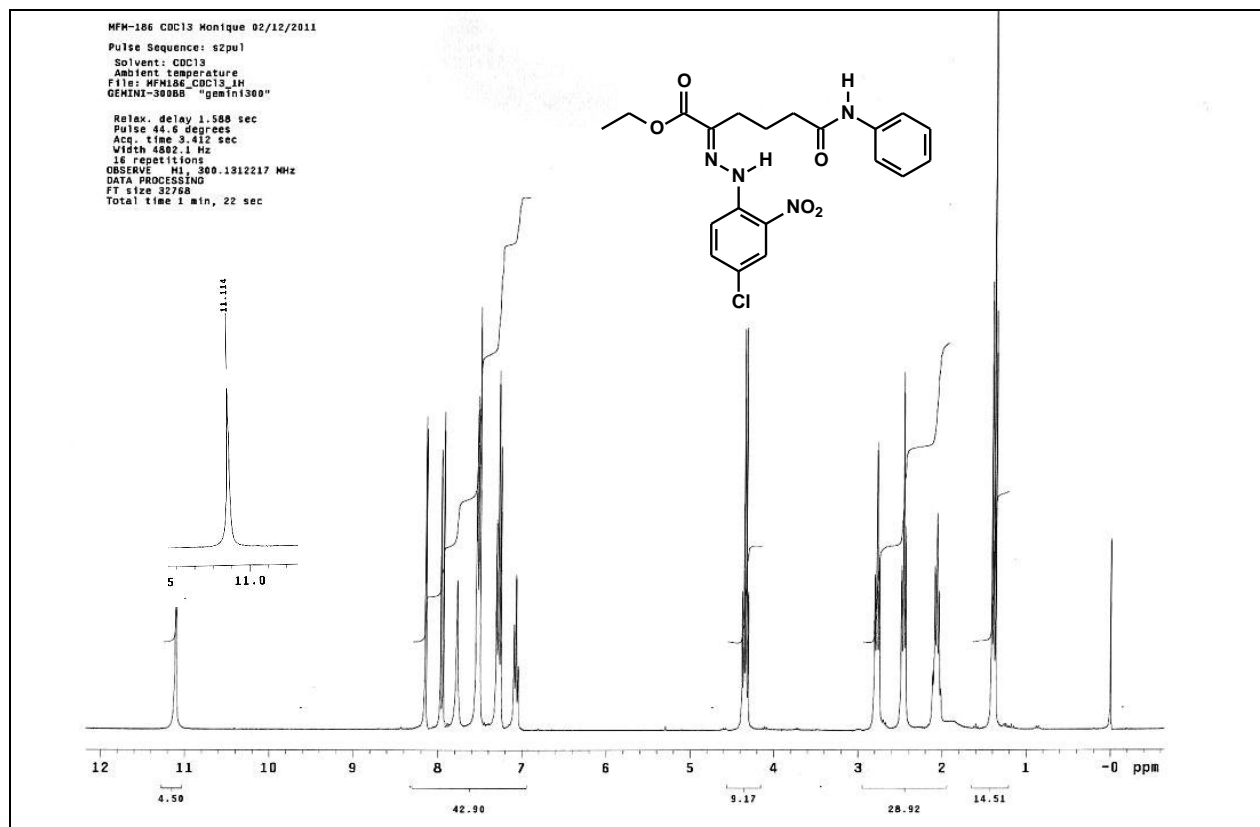
**Espectro 112.** Expansões do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **224**.



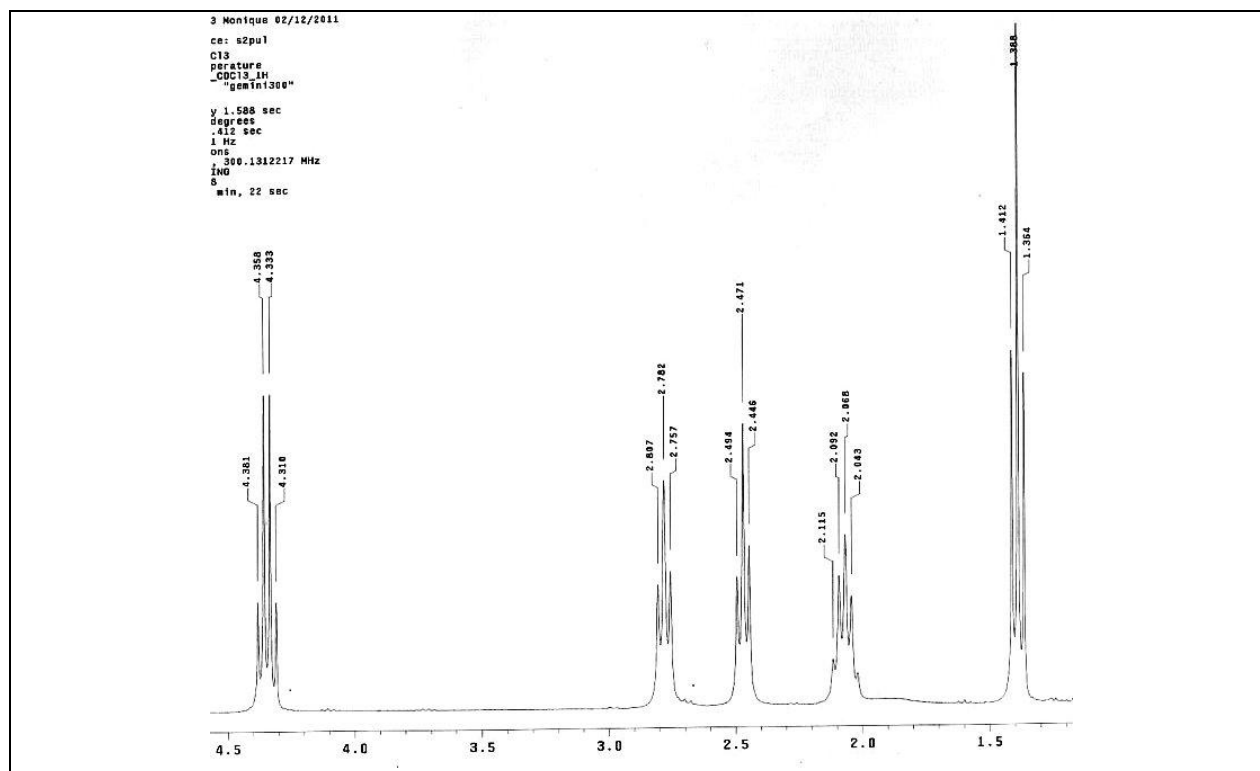
**Espectro 113.** Expansões do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **224**.



**Espectro 114.** Espectro no IV do composto **225**.

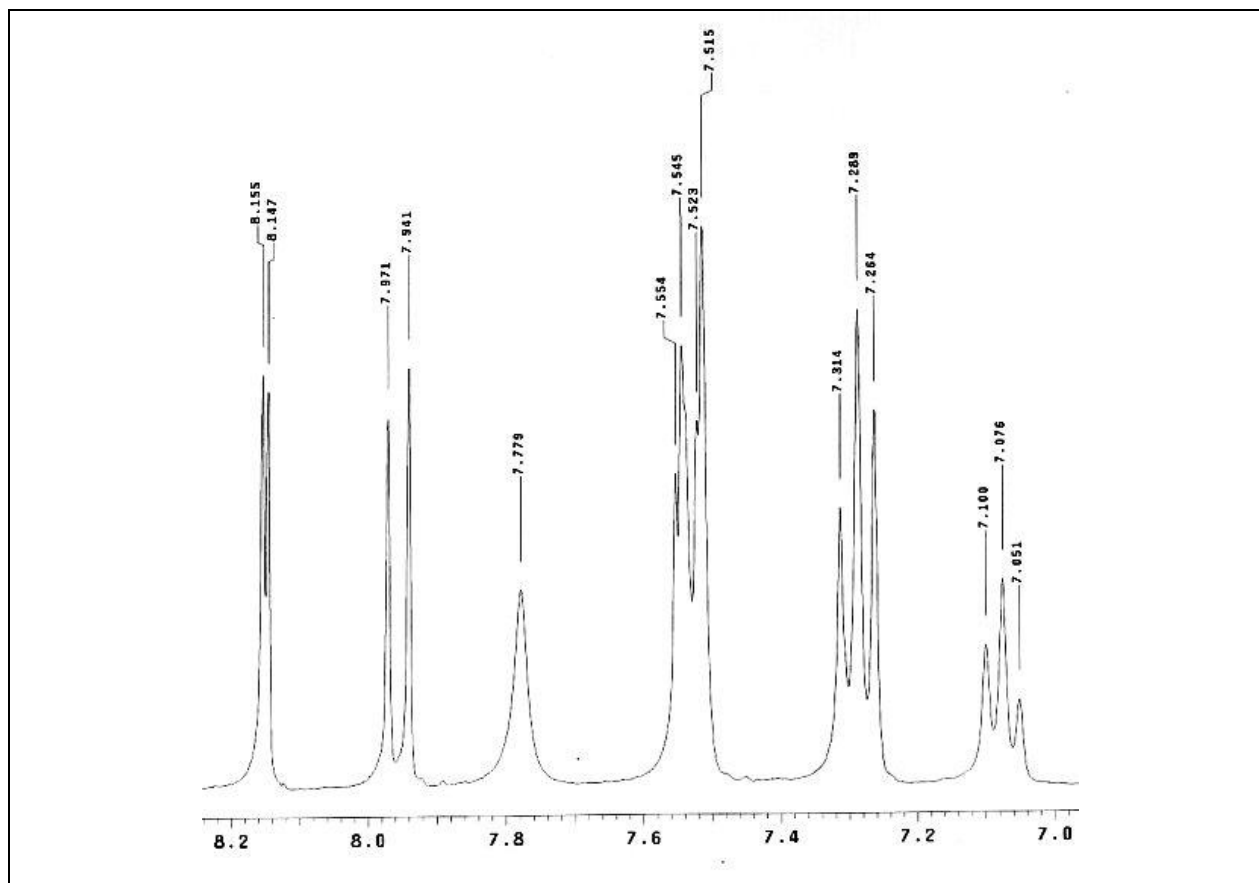


**Espectro 115.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **225**.

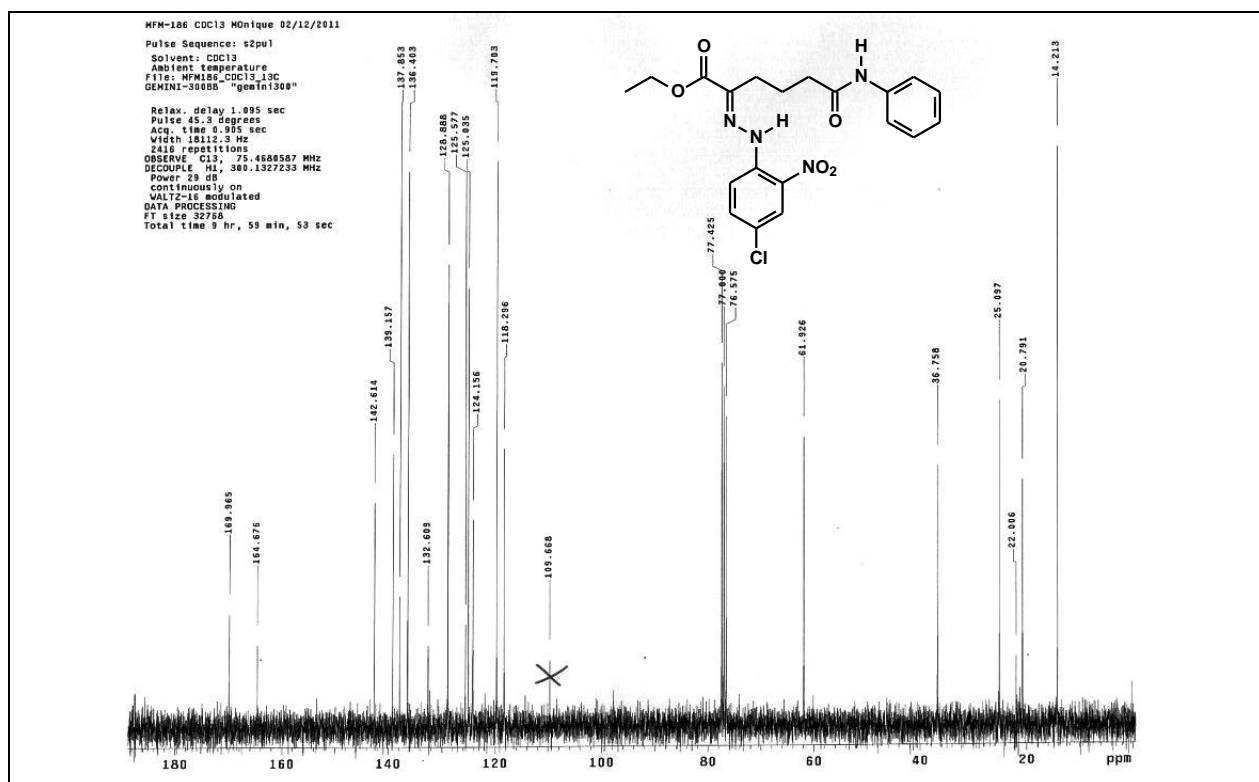


**Espectro 116.** Expansões do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **225**.

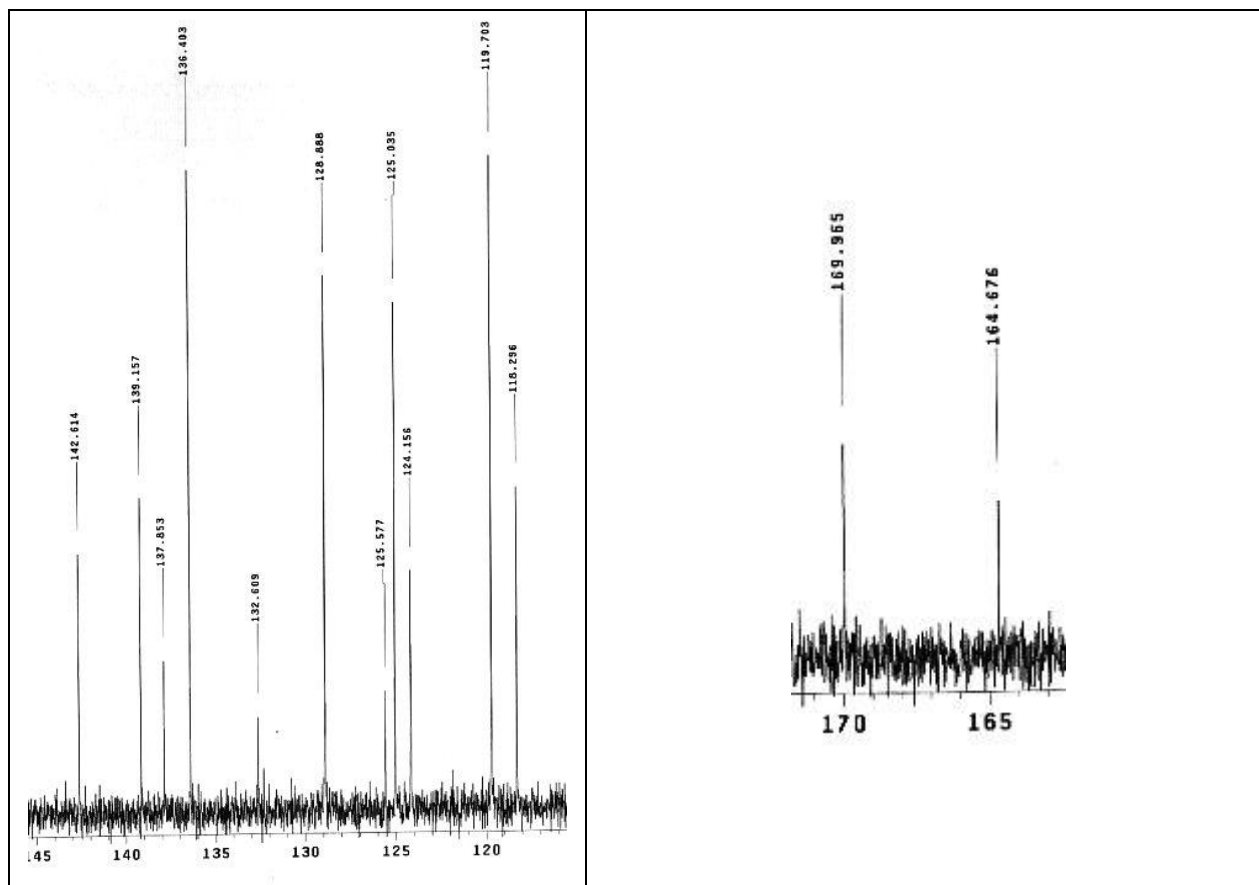




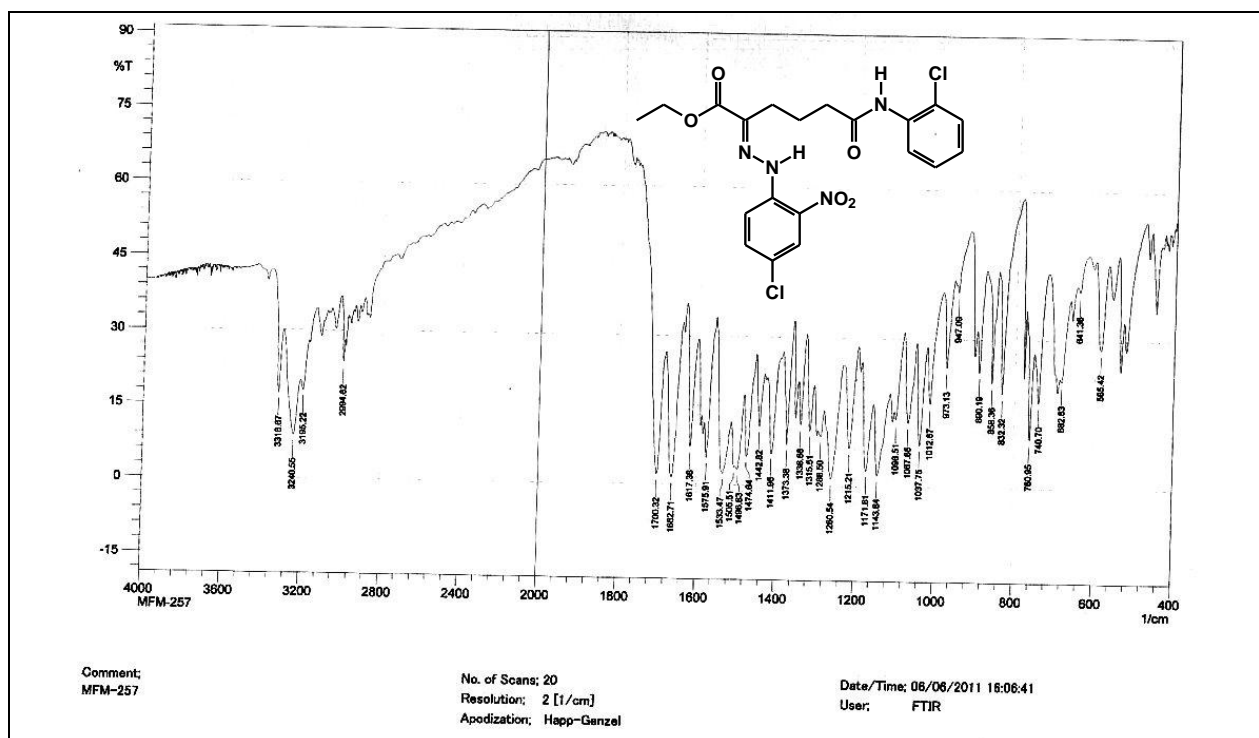
**Espectro 117.** Expansões do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **225**.



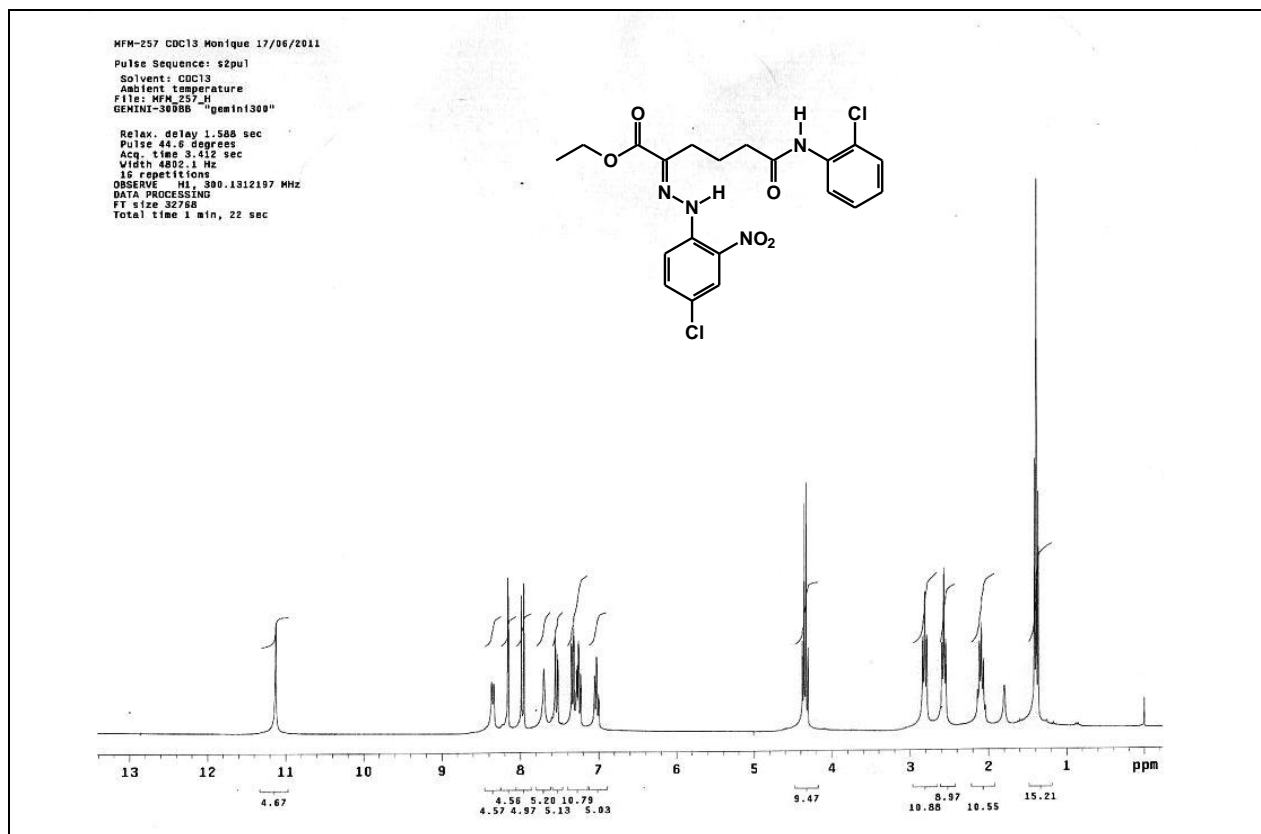
**Espectro 118.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **225**.



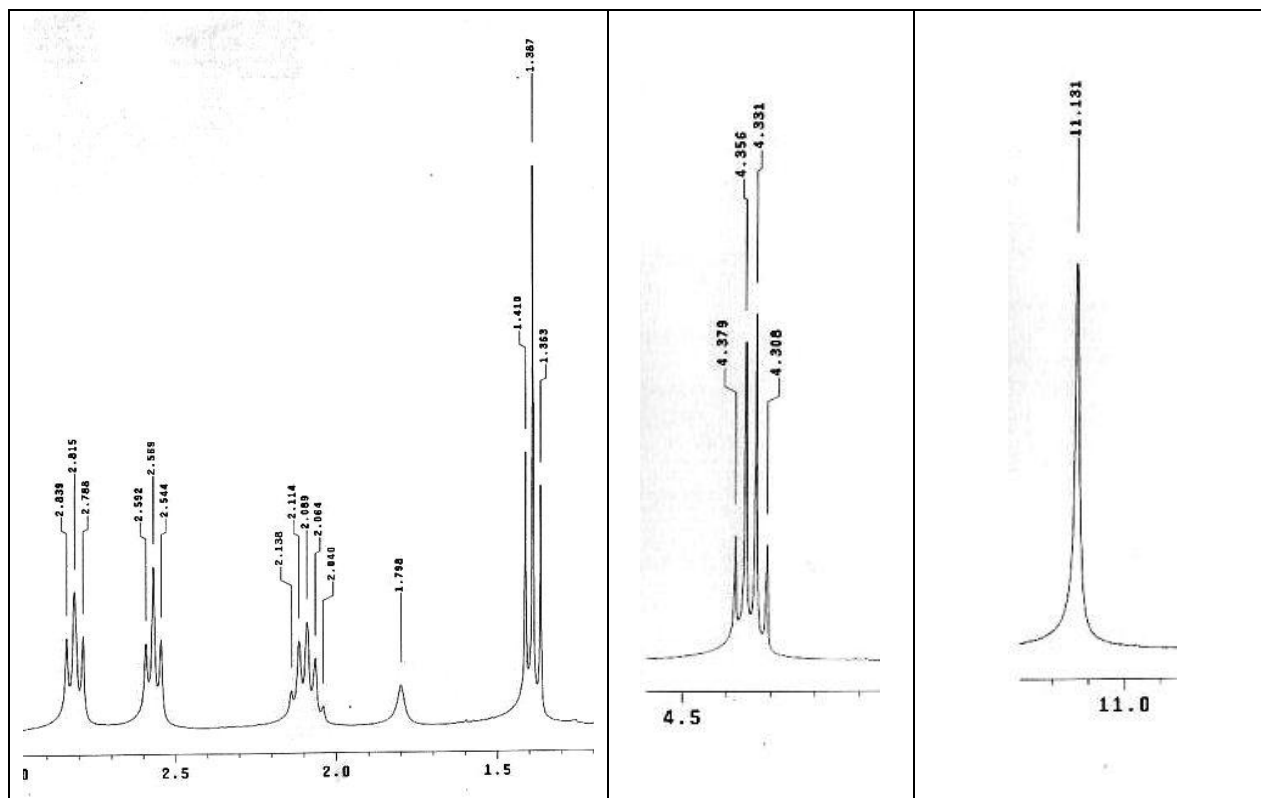
**Espectro 119.** Expansões do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **225**.



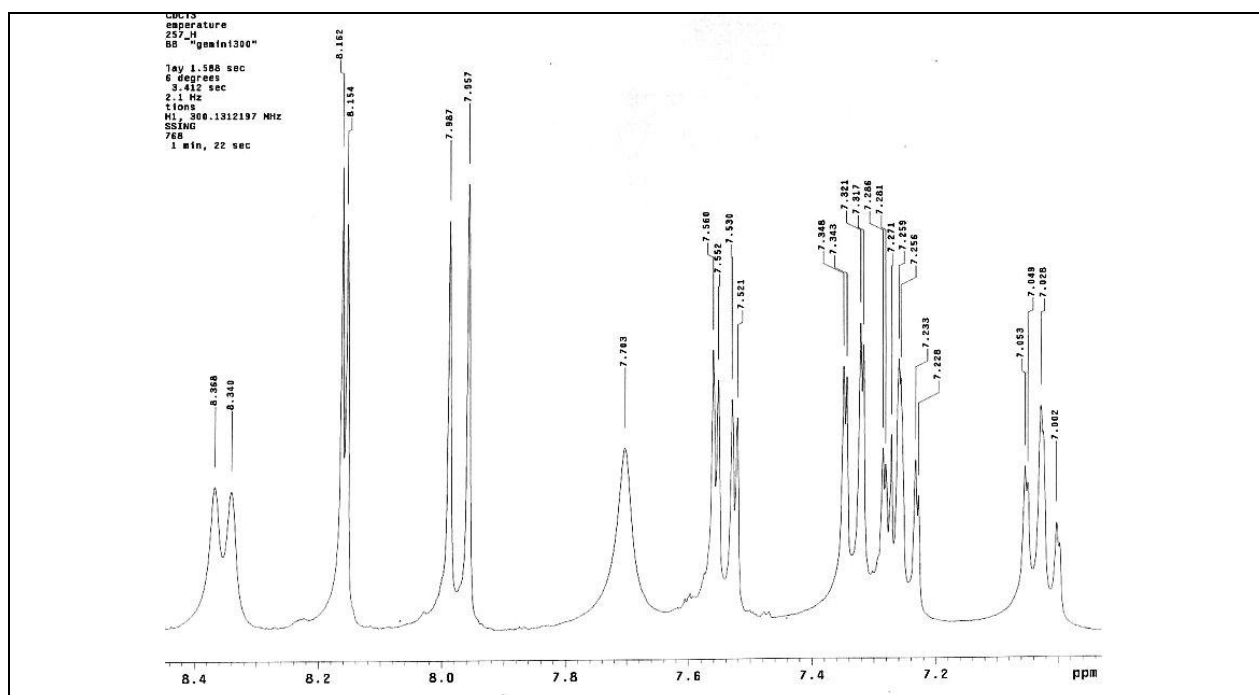
**Espectro 120.** Espectro no IV (KBr) do composto **226**.



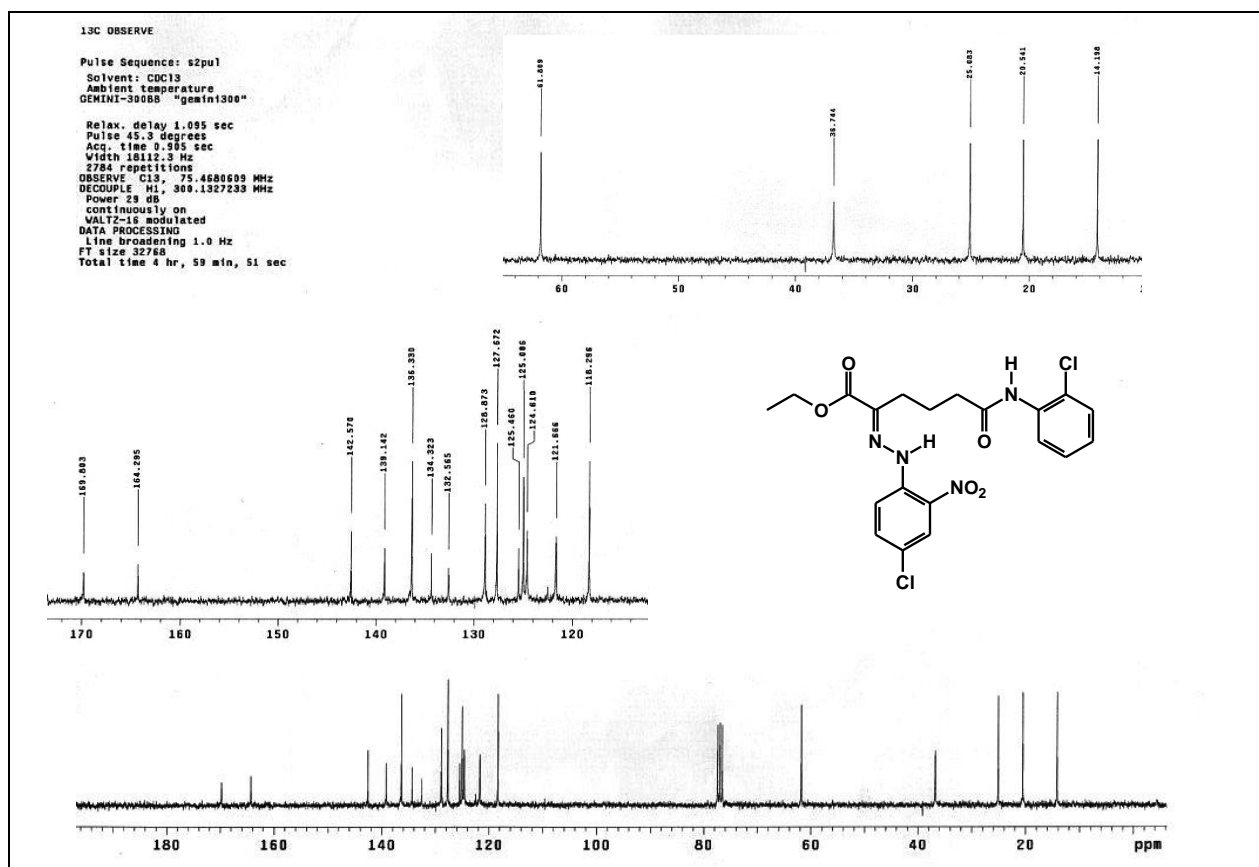
**Espectro 121.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **226**.



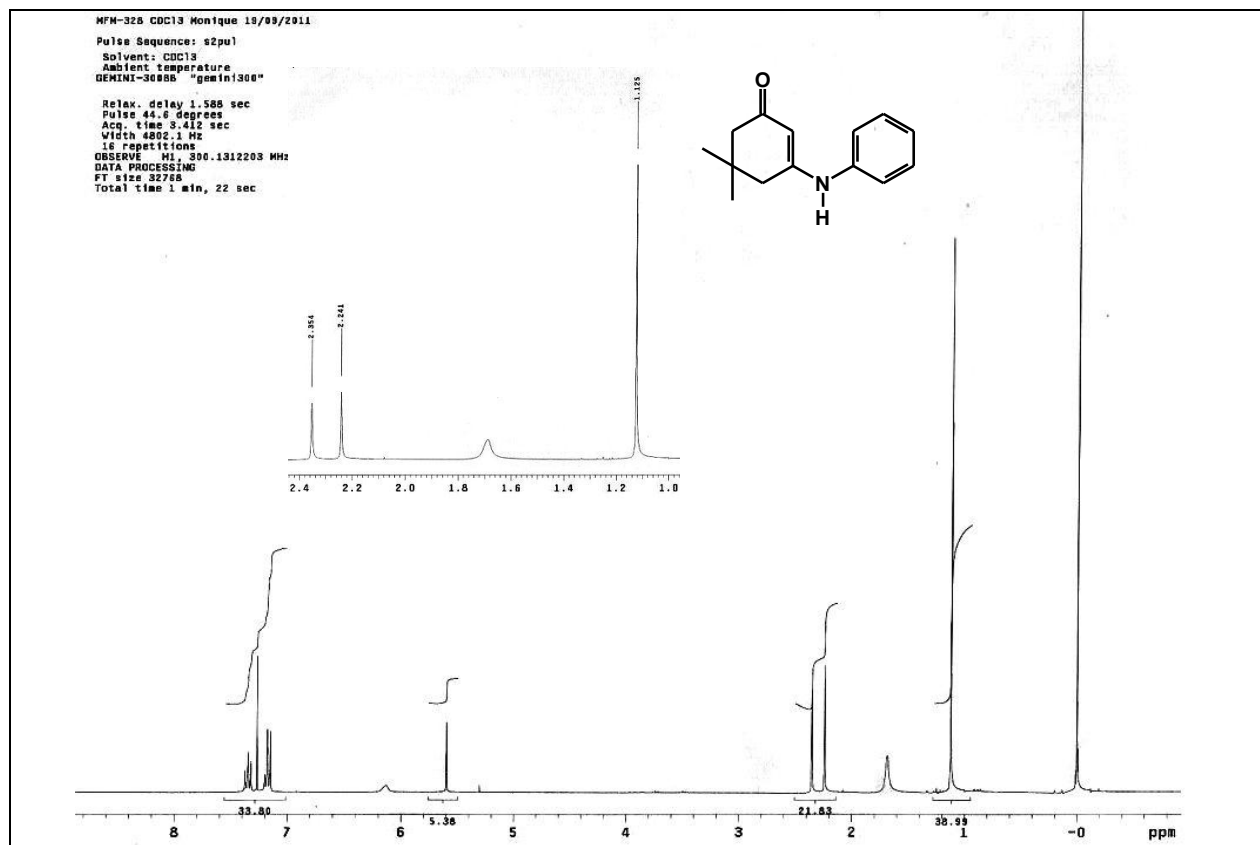
**Espectro 122.** Expansões do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **226**.



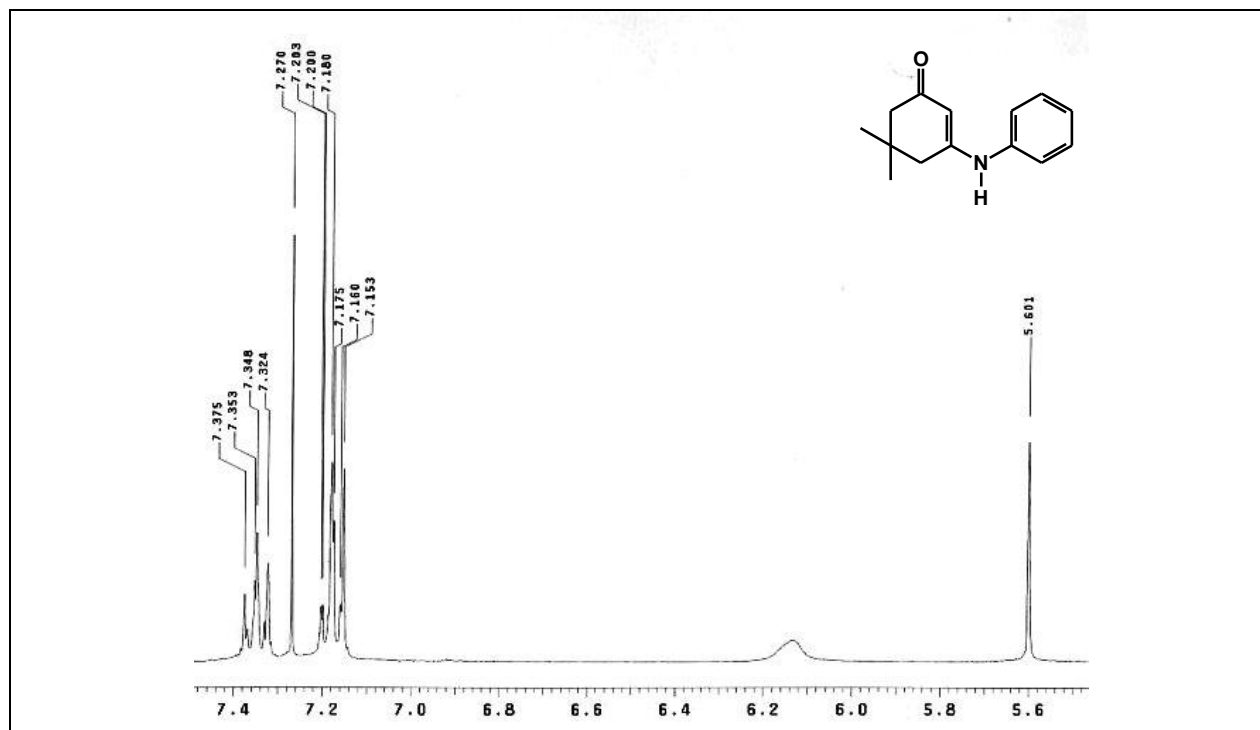
**Espectro 123.** Expansões do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **226**.



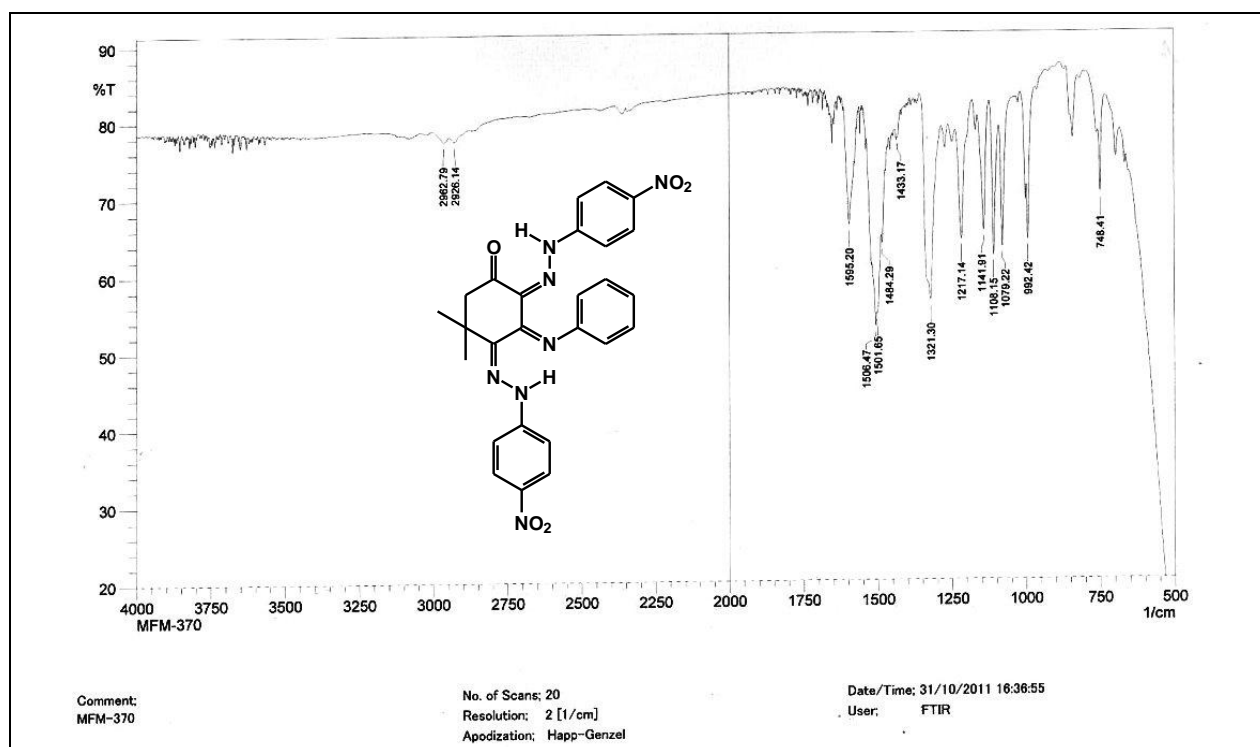
**Espectro 124.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **226**.



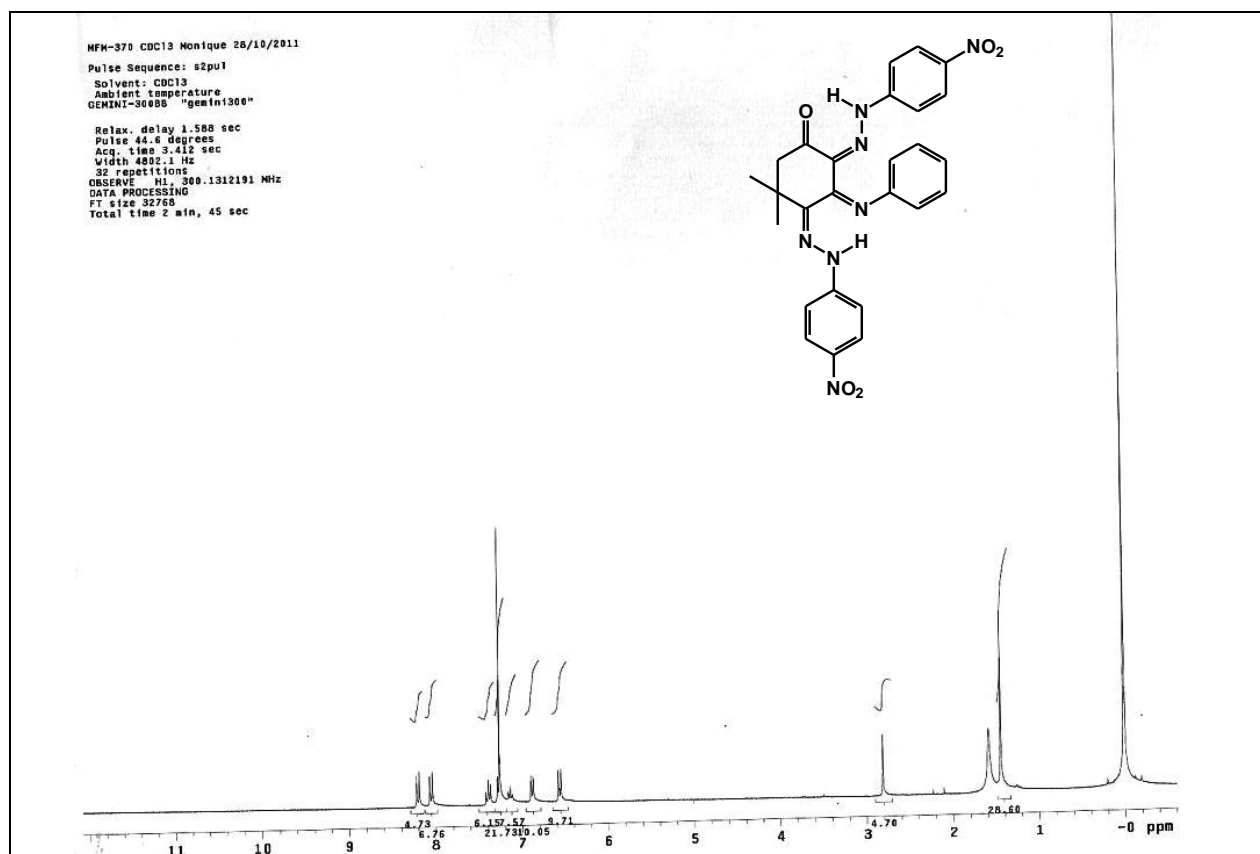
**Espectro 125.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **244**.



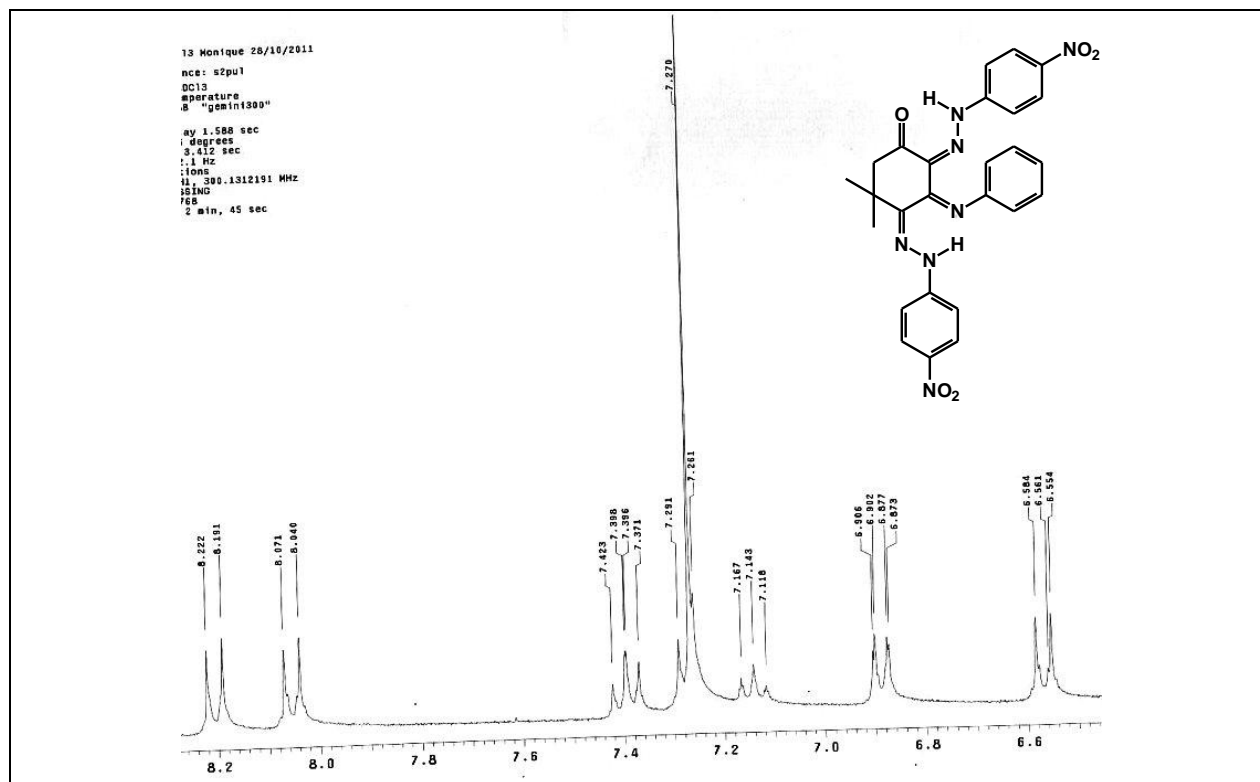
**Espectro 126.** Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **244**.



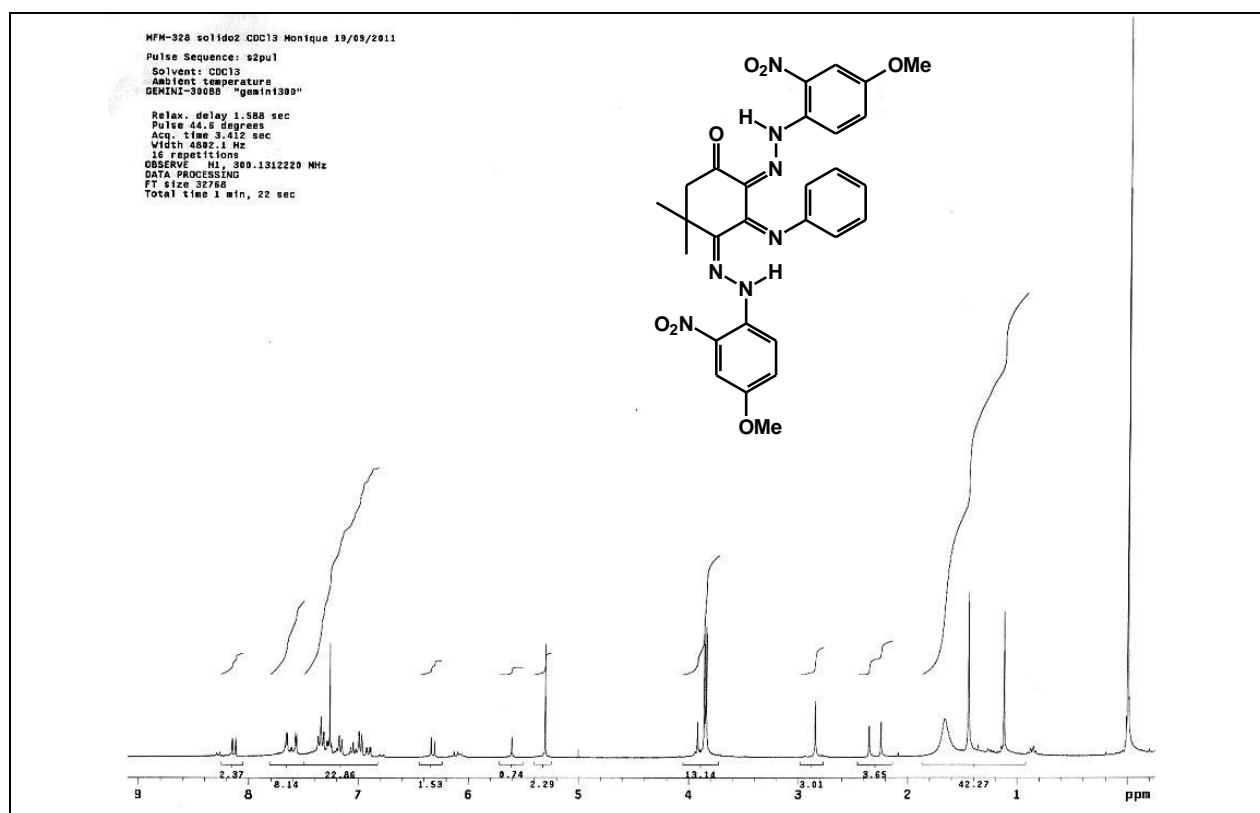
**Espectro 127.** Espectro no IV (KBr) do composto **245**.



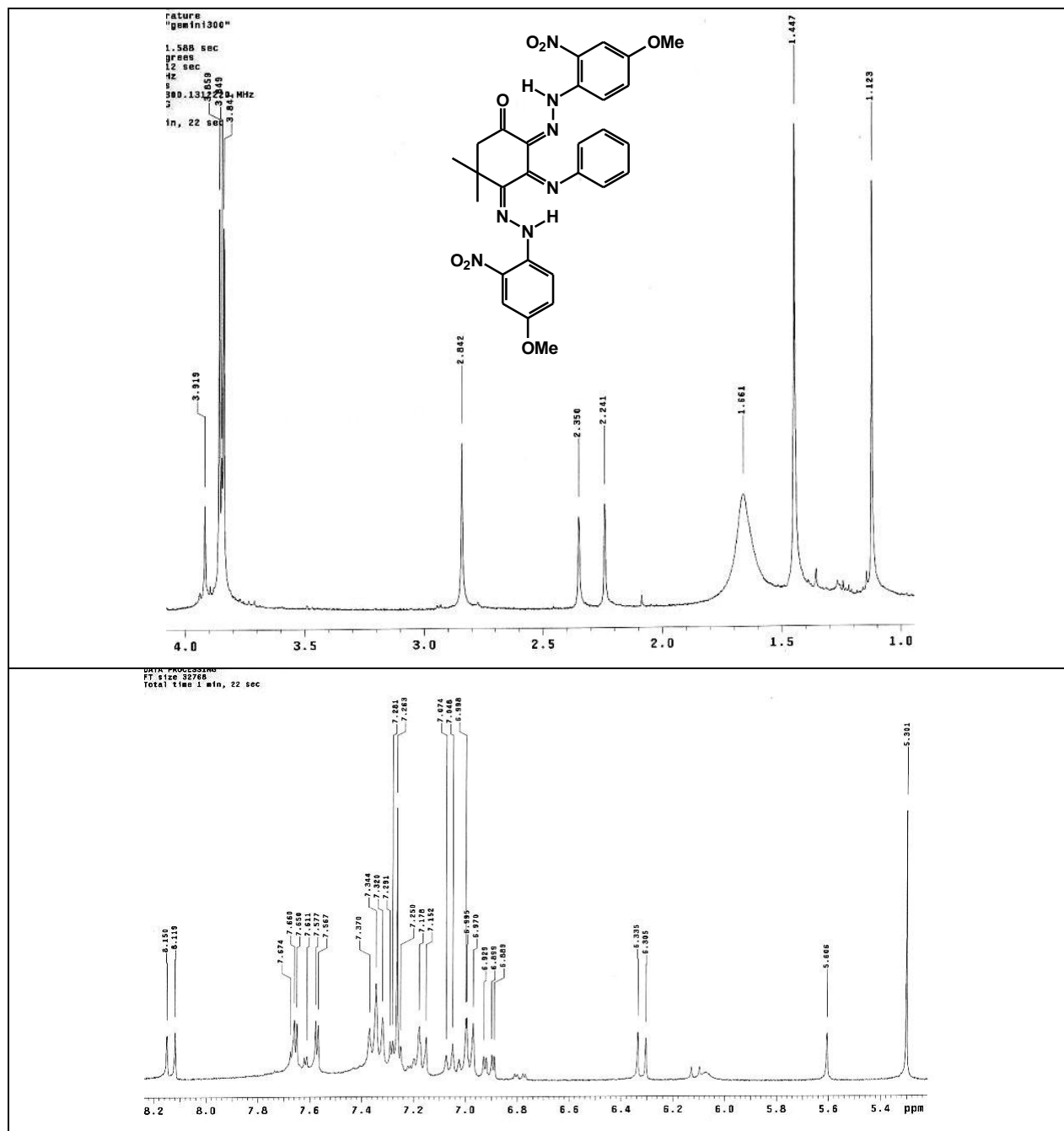
**Espectro 128.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **245**.



**Espectro 129.** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 245.

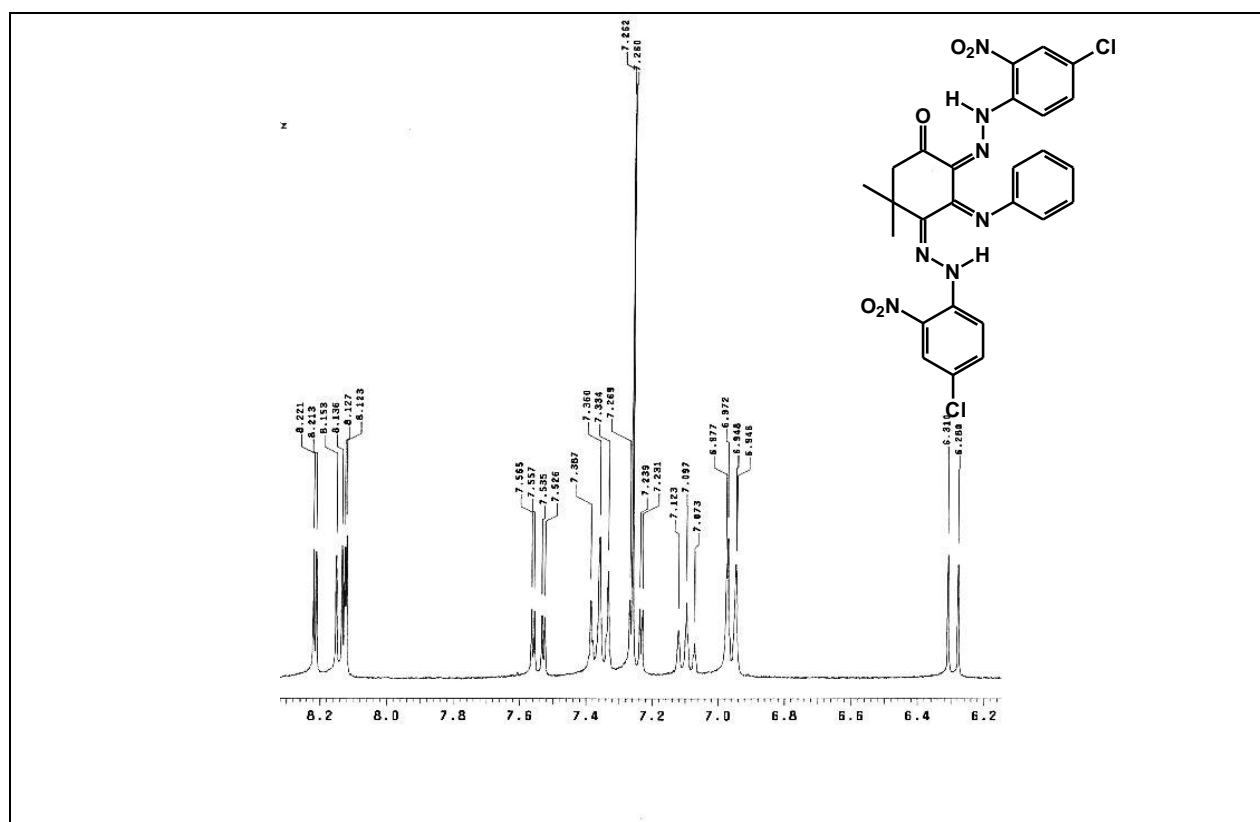
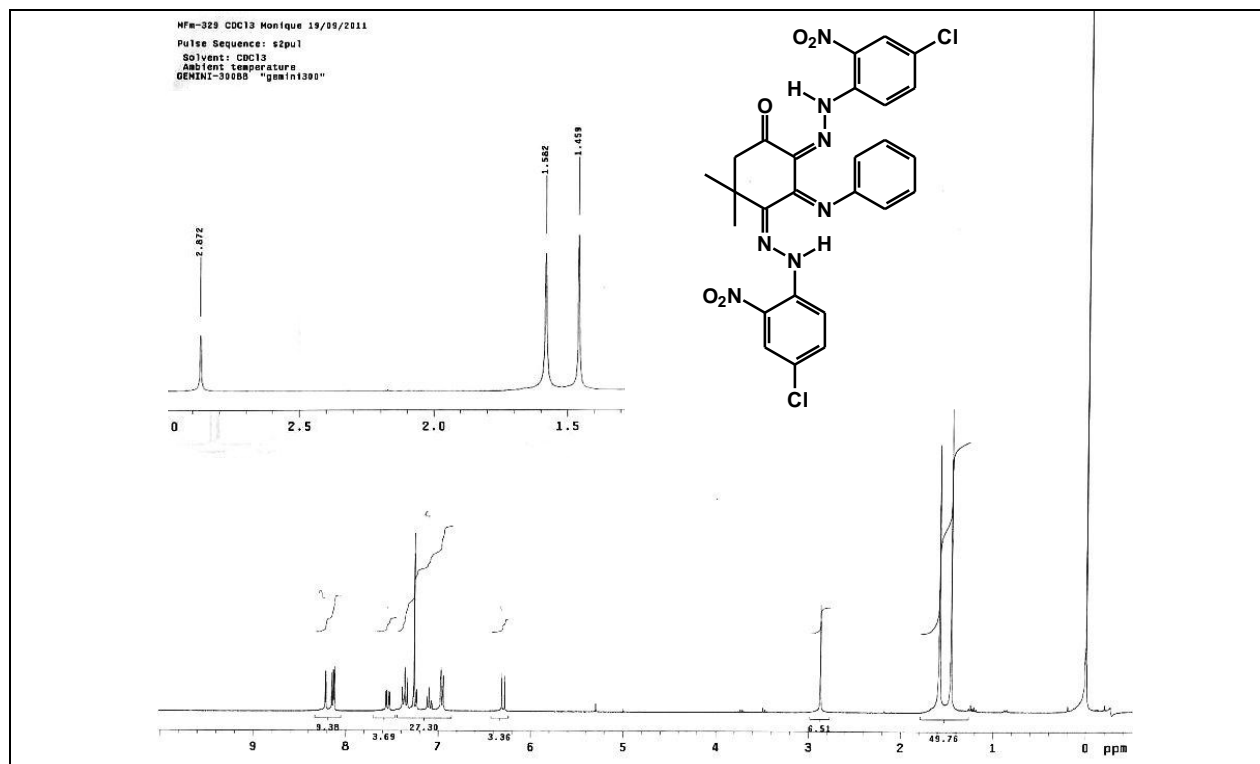


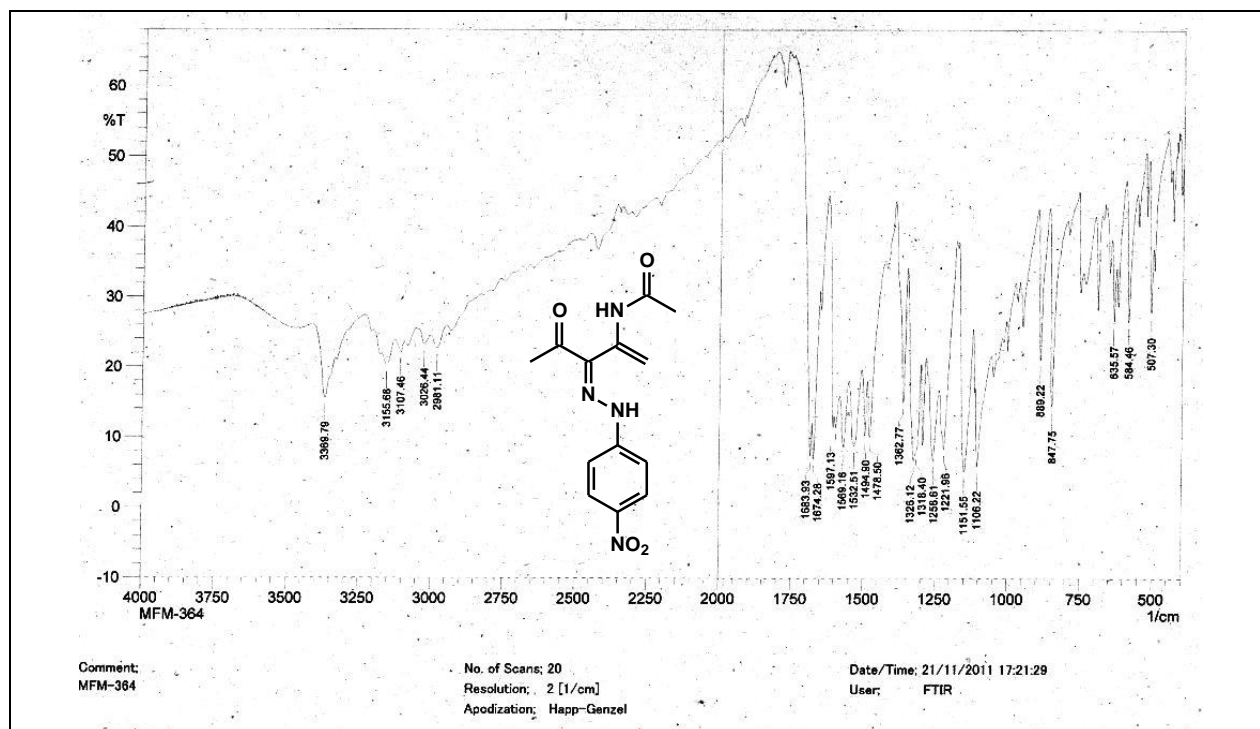
**Espectro 130.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 246.



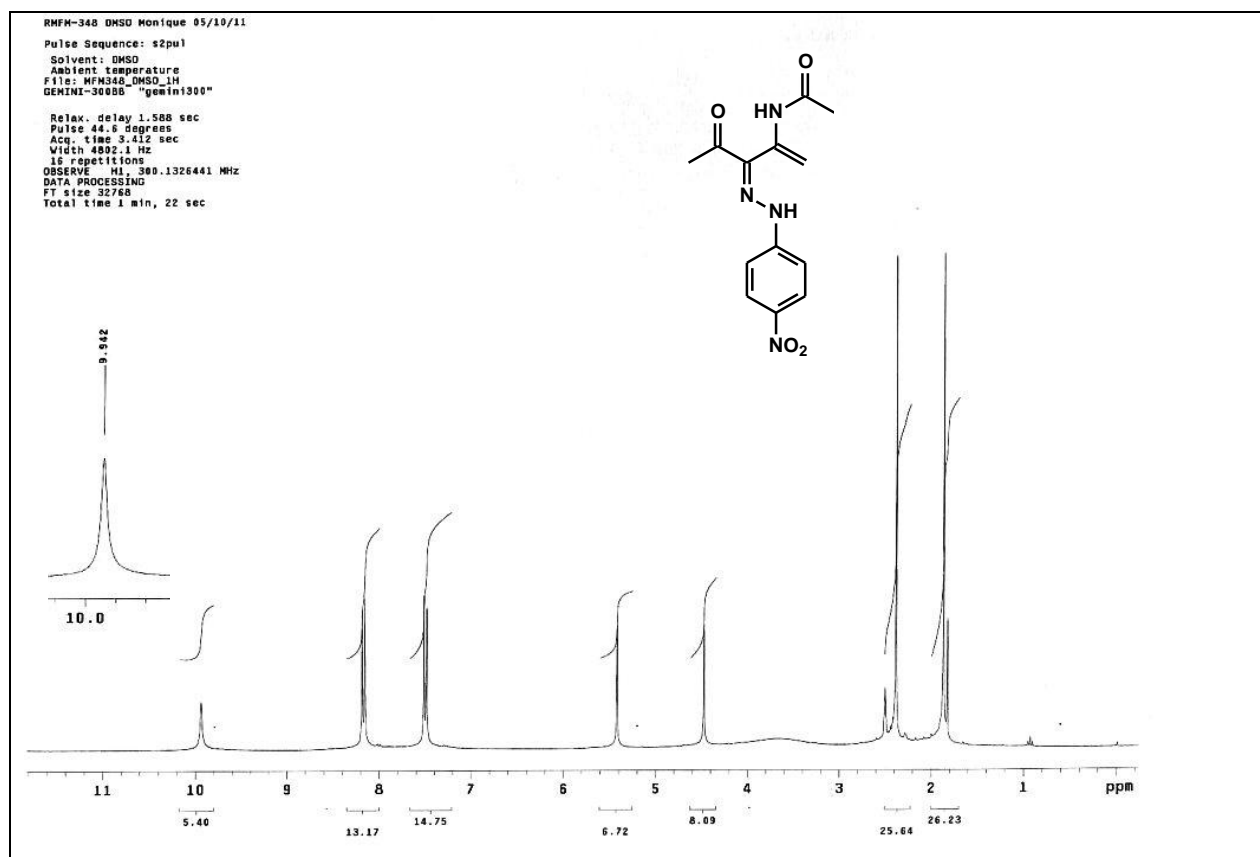
**Espectro 131.** Expansões do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **246**.



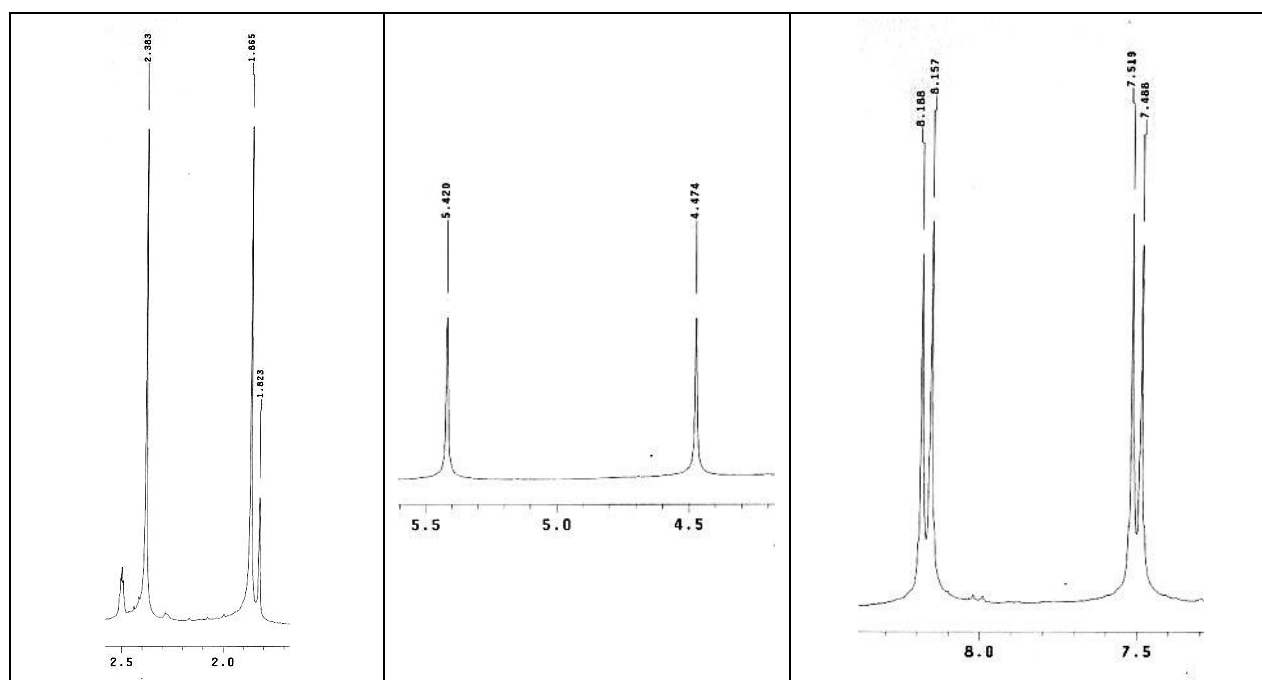




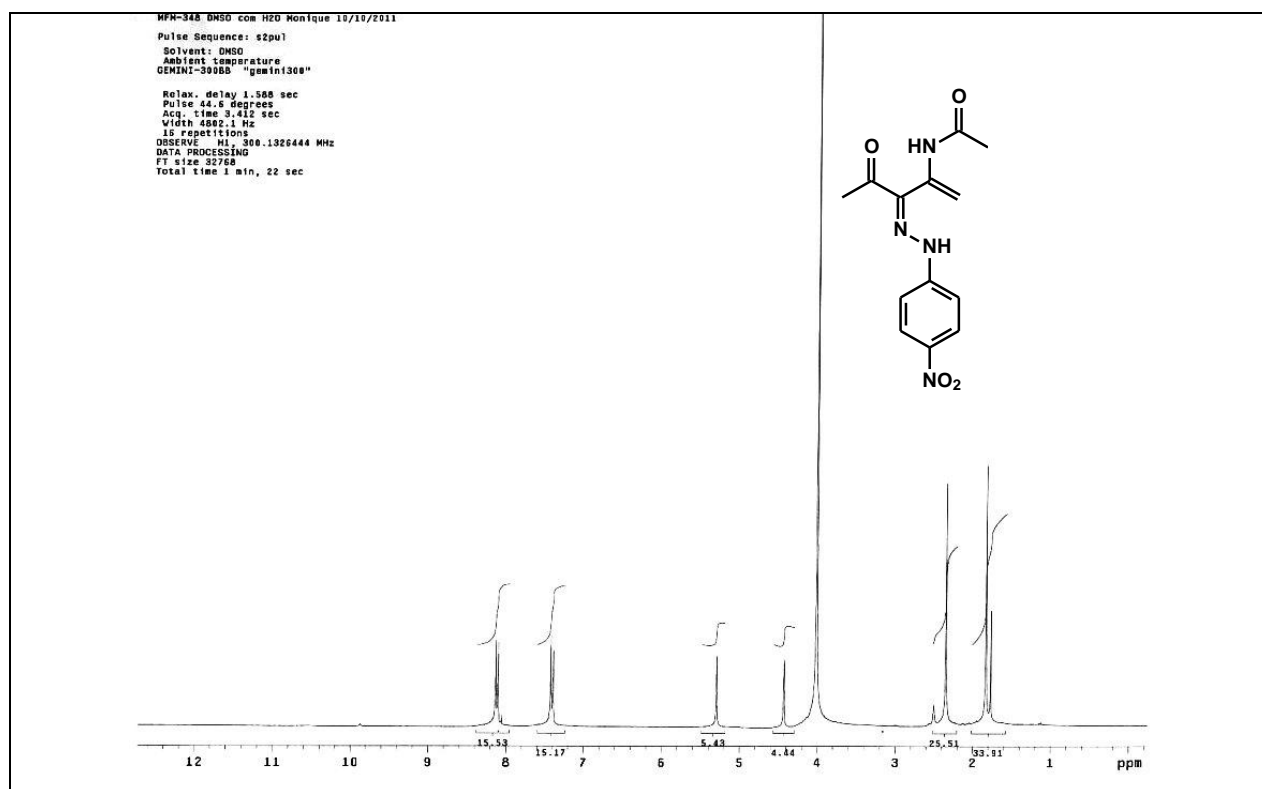
**Espectro 134.** Espectro no IV (KBr) do composto **251**.



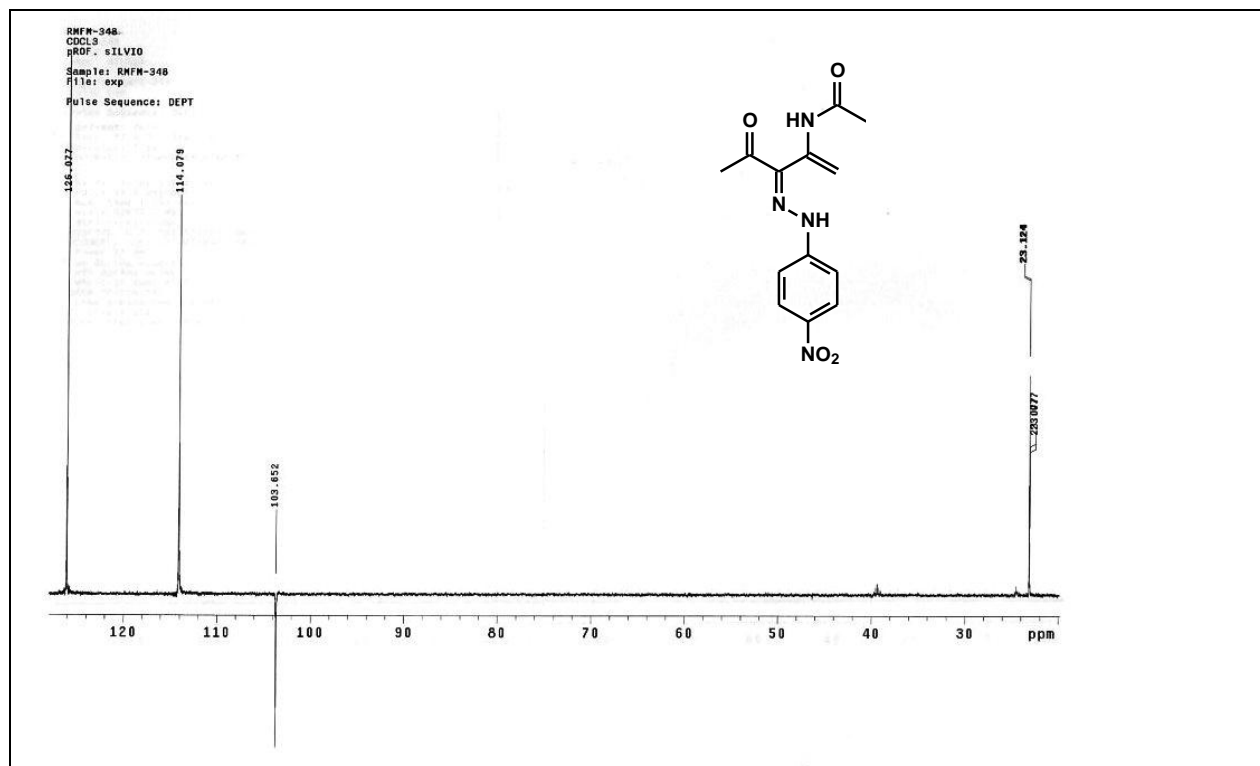
**Espectro 135.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) do composto **251**.



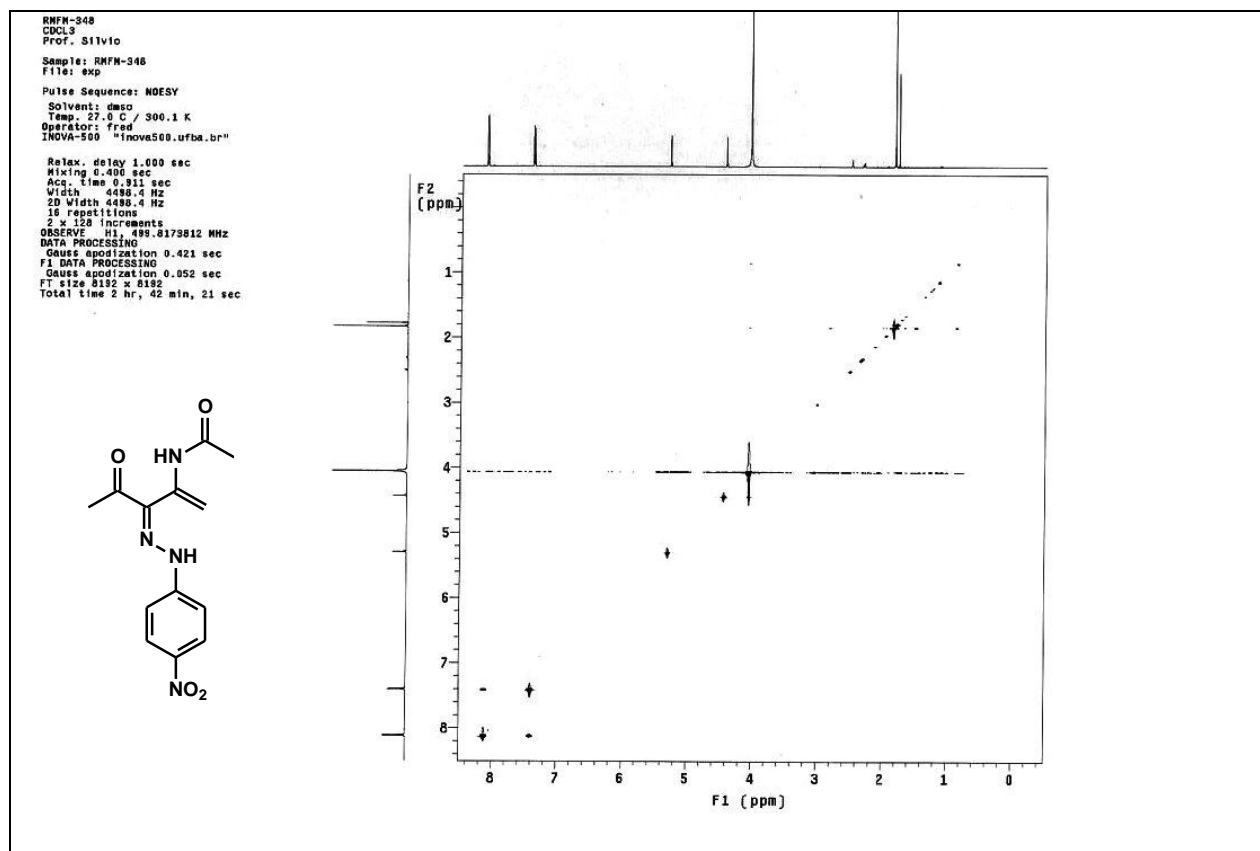
**Espectro 136.** Expansões do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ) do composto **251**.



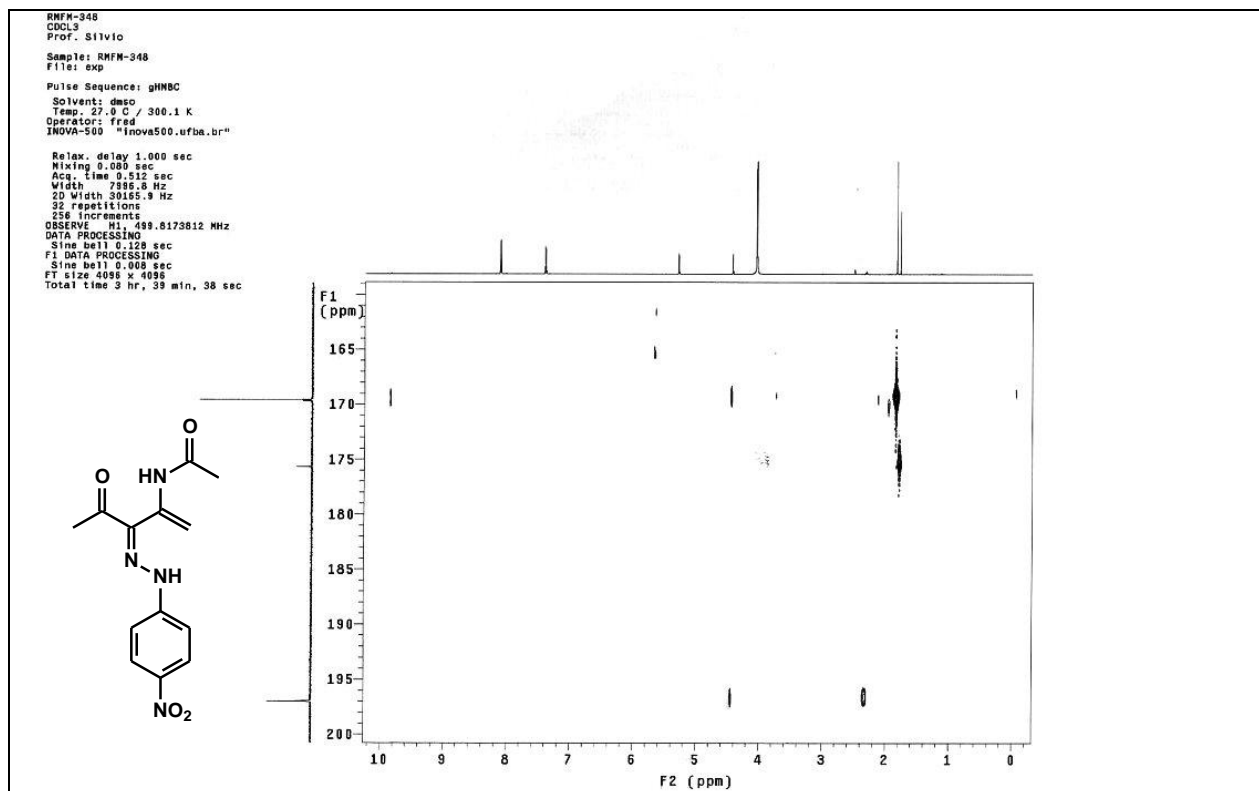
**Espectro 137.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ) do composto **251**, com troca química pela  $\text{D}_2\text{O}$ .



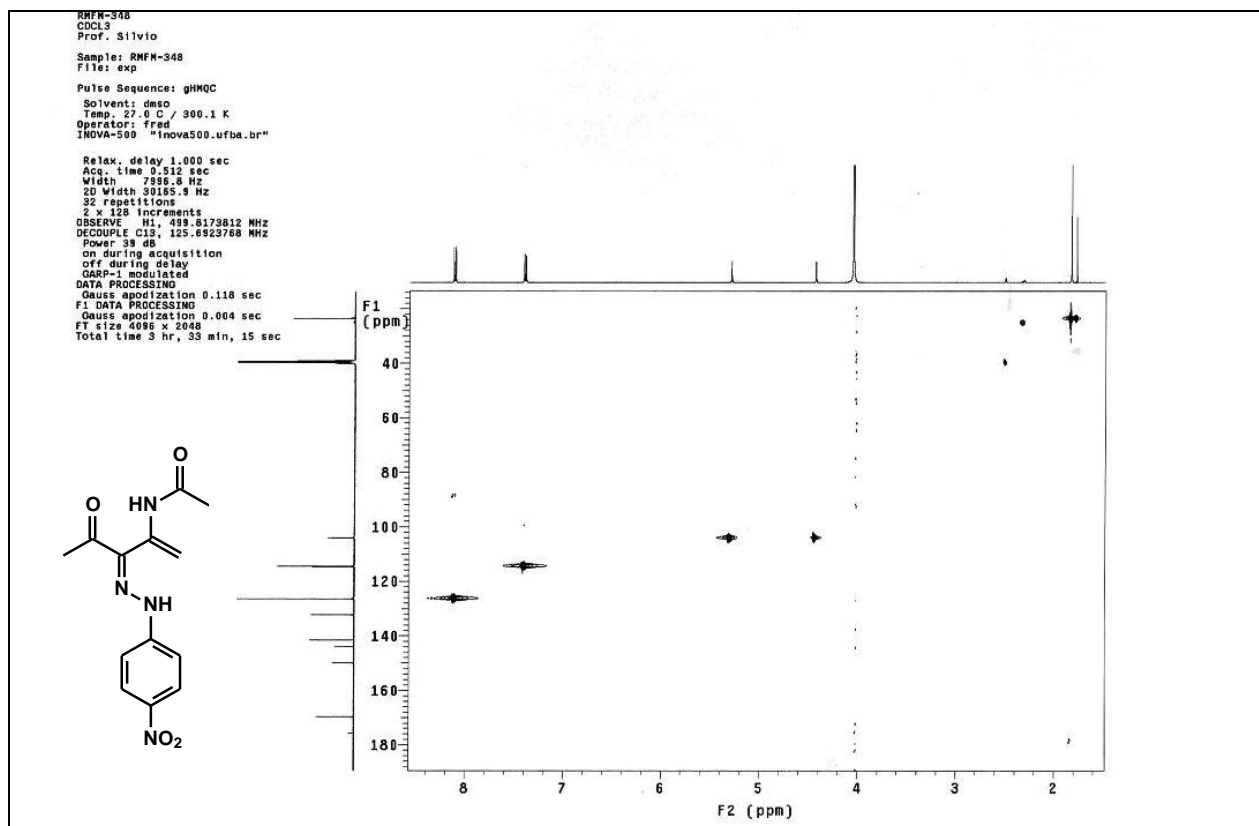
**Espectro 138.** Espectro de RMN de DEPT (75 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) do composto **251**.



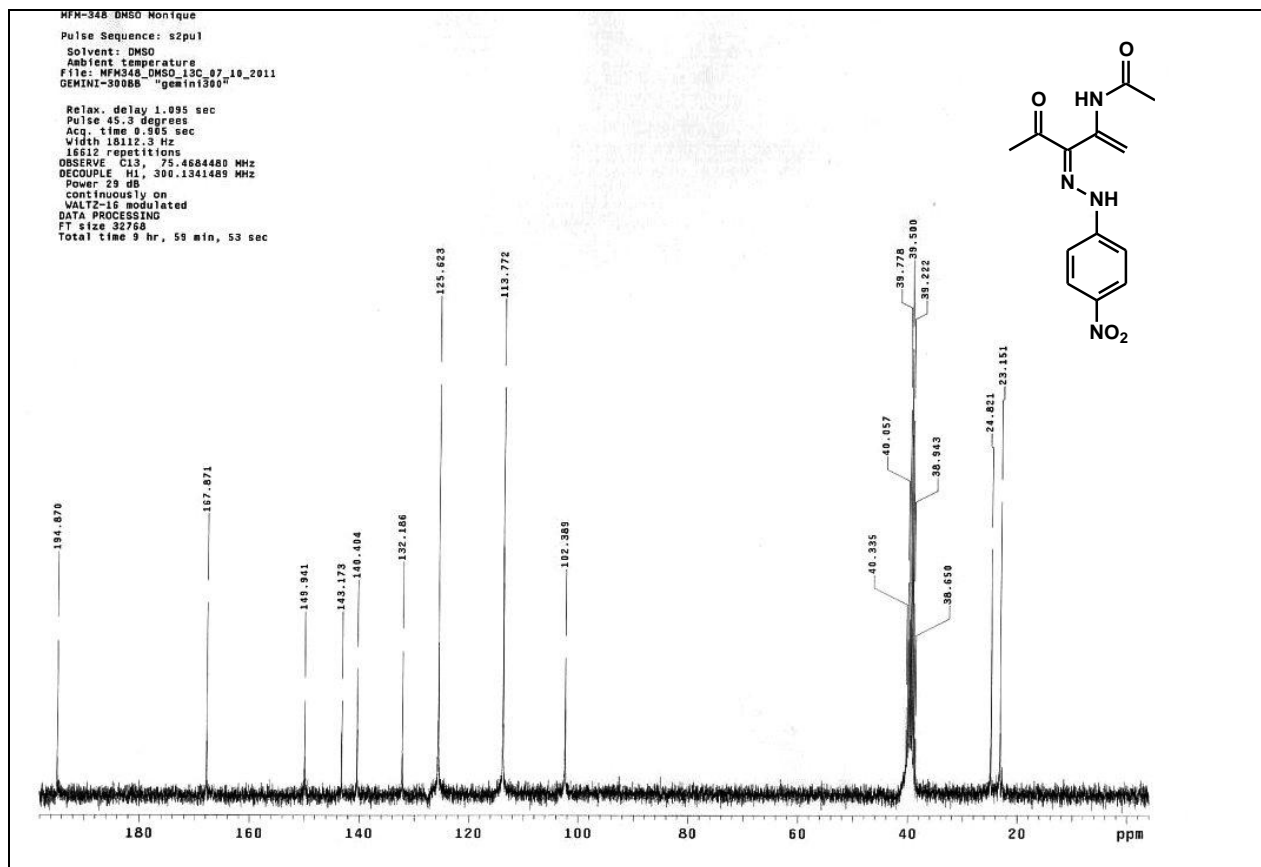
**Espectro 139.** Expansão do espectro de NOESY (DMSO-D<sub>6</sub>) do composto **251**.



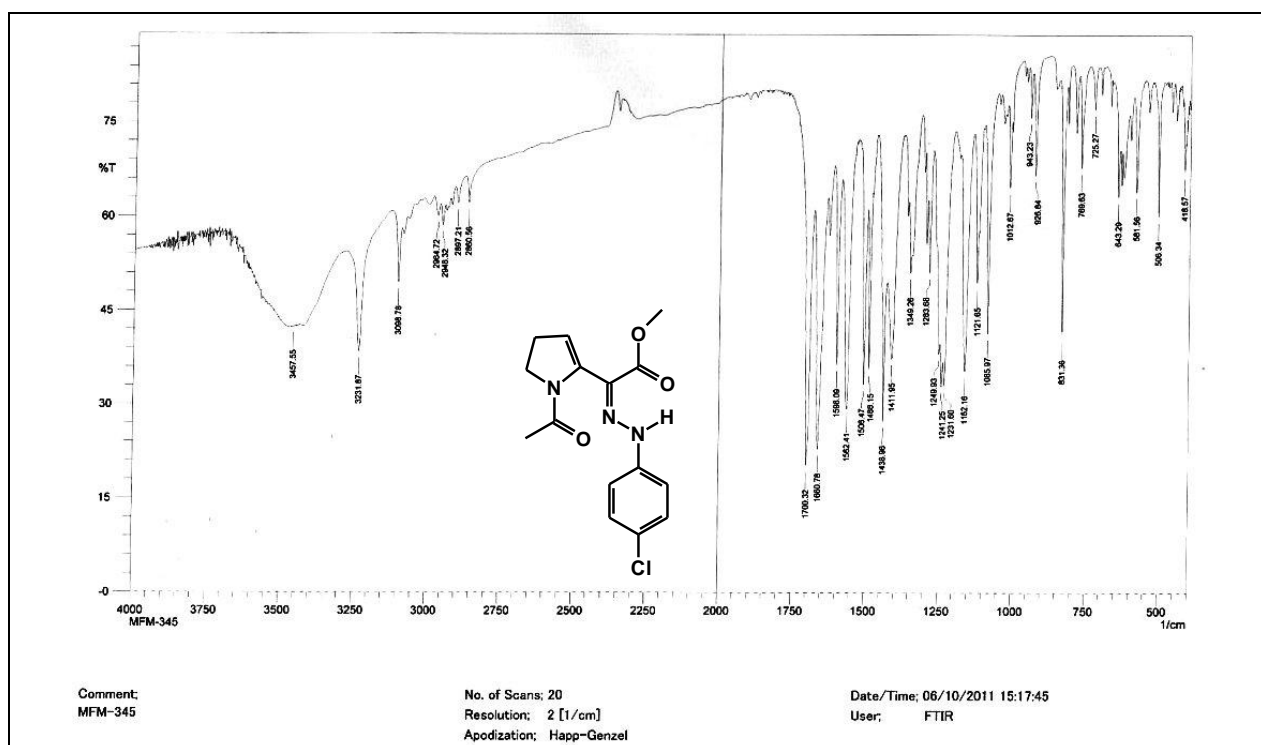
**Espectro 140.** Expansão do espectro de HMBC (DMSO-D<sub>6</sub>) do composto **251**.



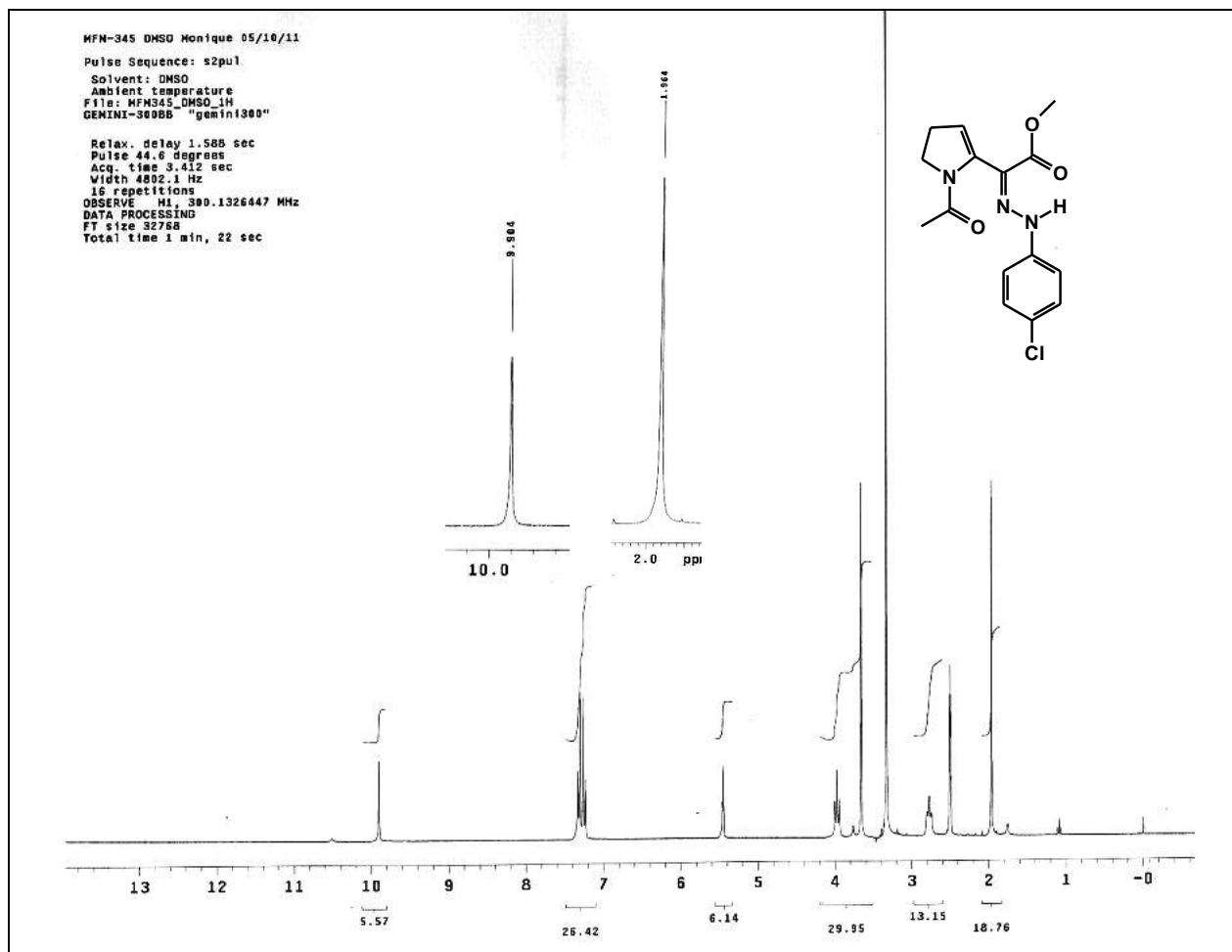
**Espectro 141.** Expansão do espectro de HMQC (DMSO-D<sub>6</sub>) do composto **251**.



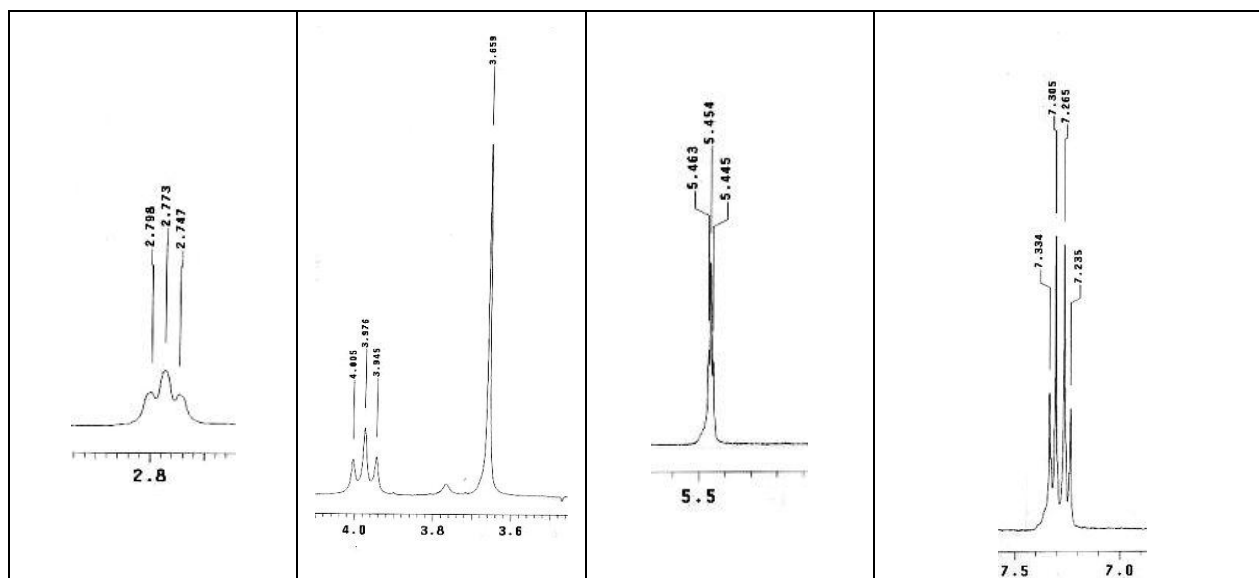
**Espectro 142.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) do composto 251.



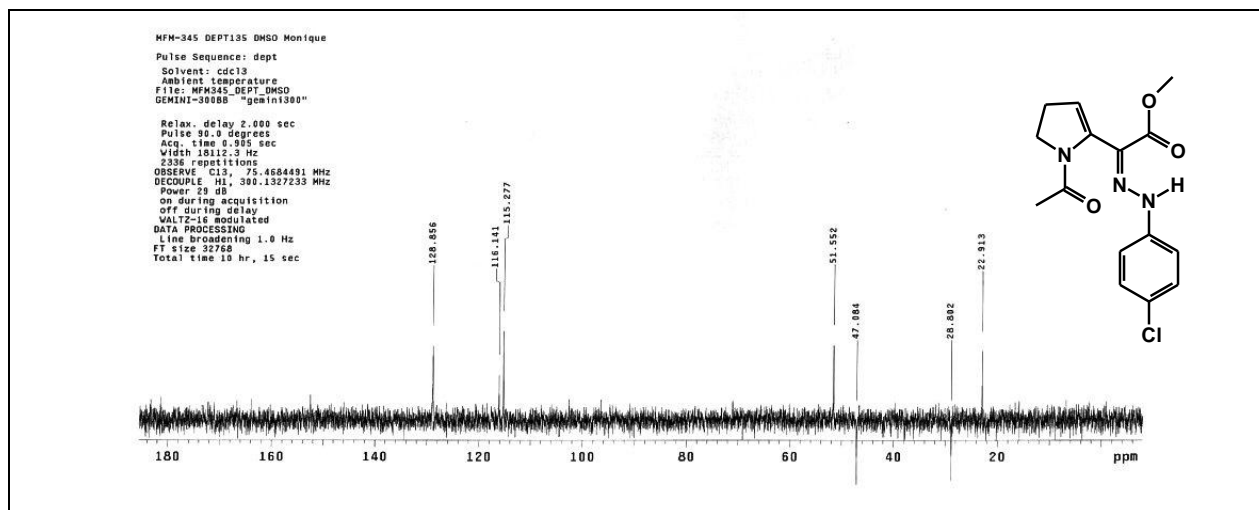
**Espectro 143.** Espectro no IV (KBr) do composto 252.



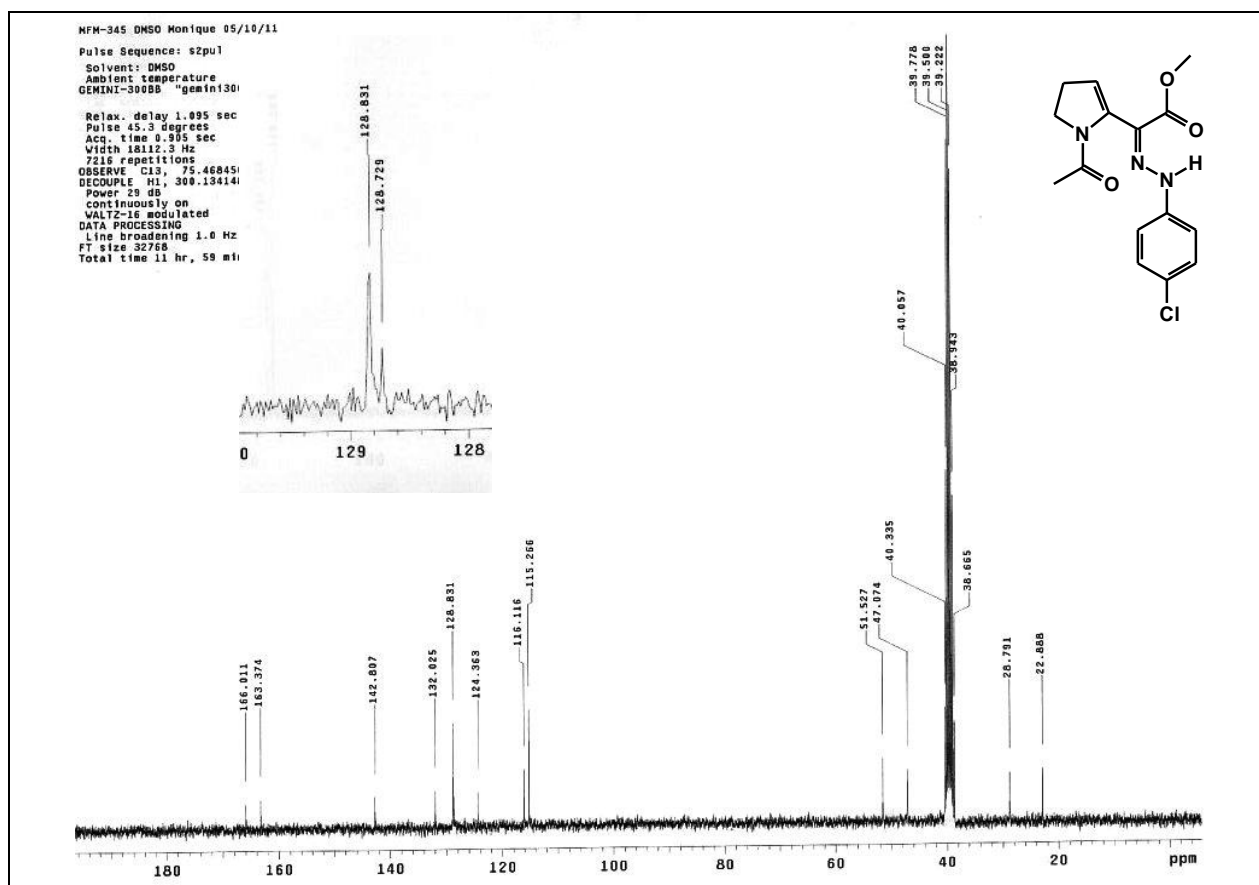
**Espectro 145.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **252**.



**Espectro 146.** Expansões do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **252**.

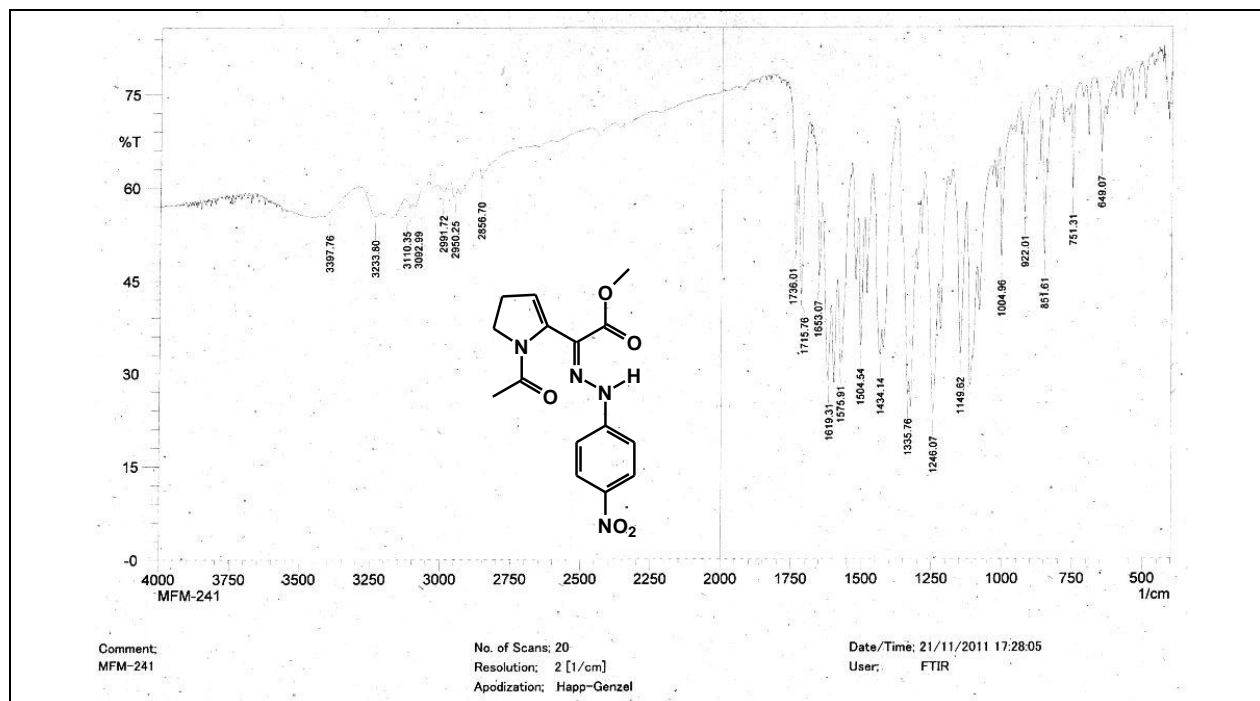


**Espectro 147.** Espectro de RMN de DEPT (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **252**.

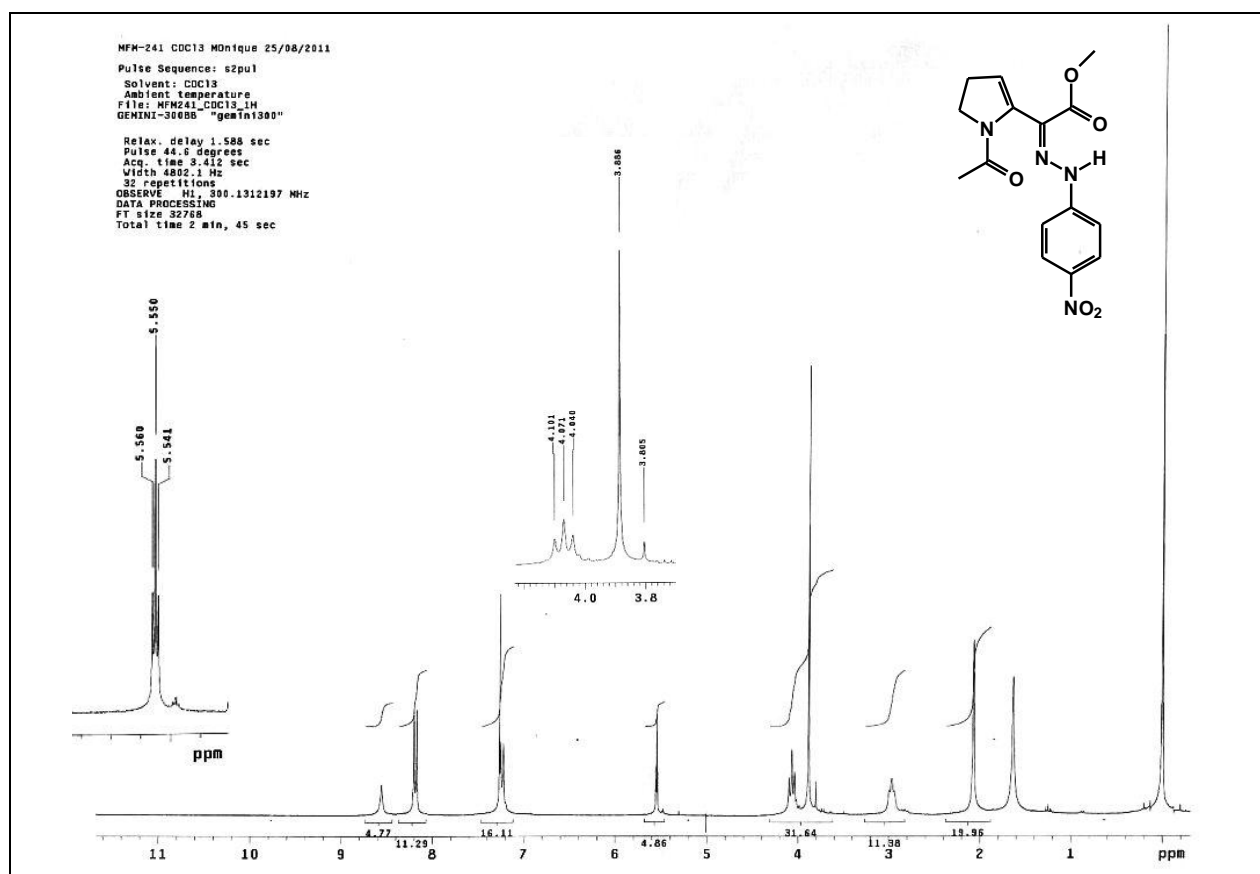


**Espectro 148.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **252**.

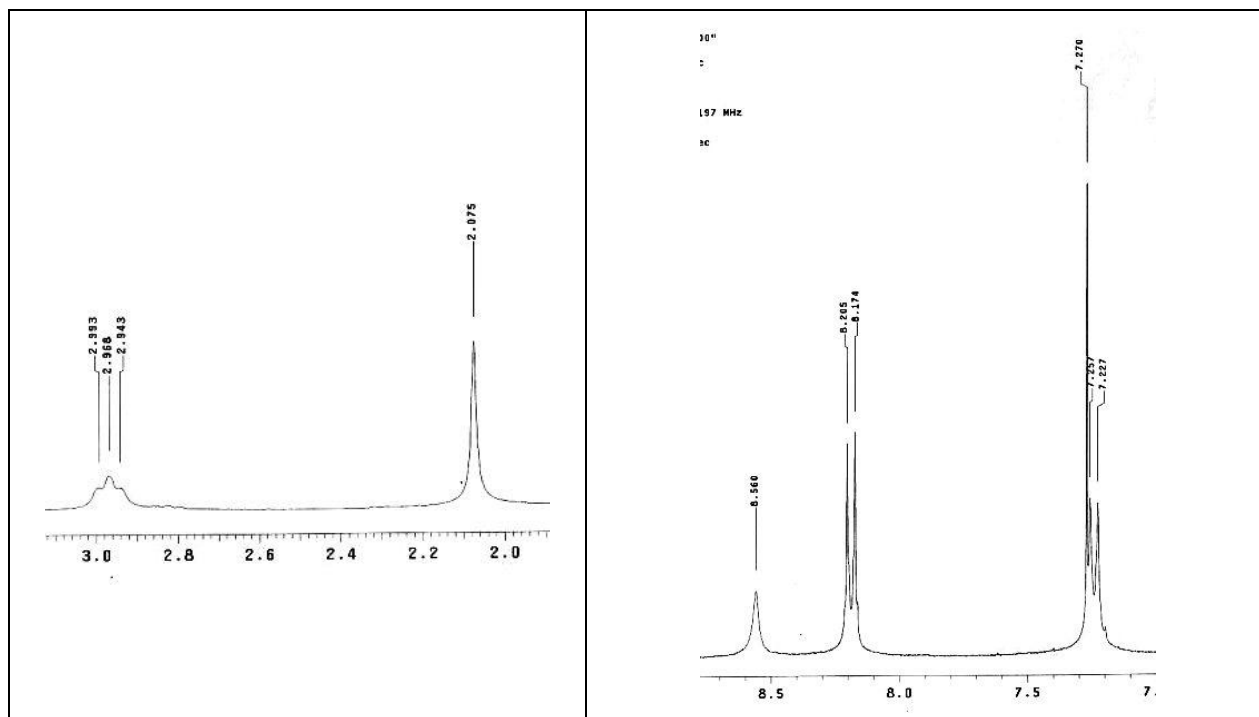




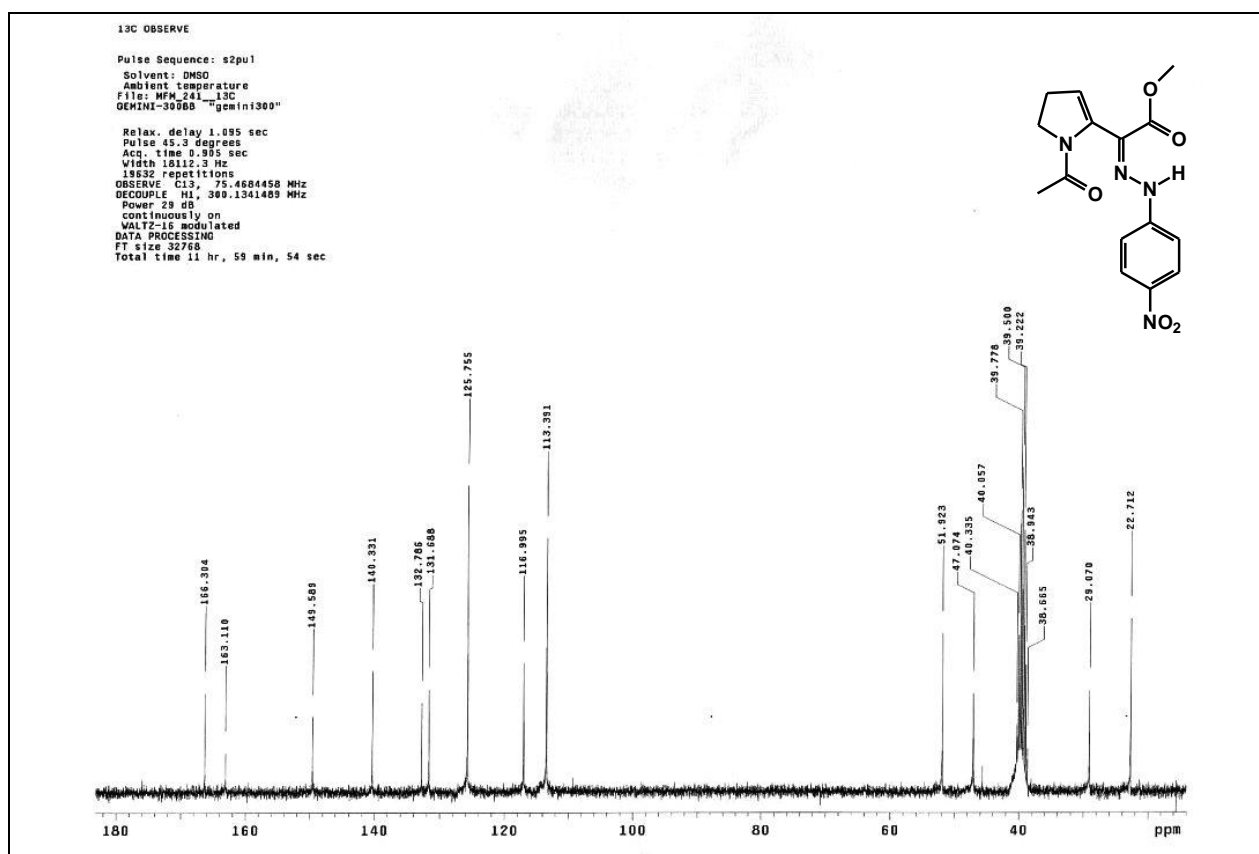
**Espectro 149.** Espectro no IV (KBr) do composto **253**.



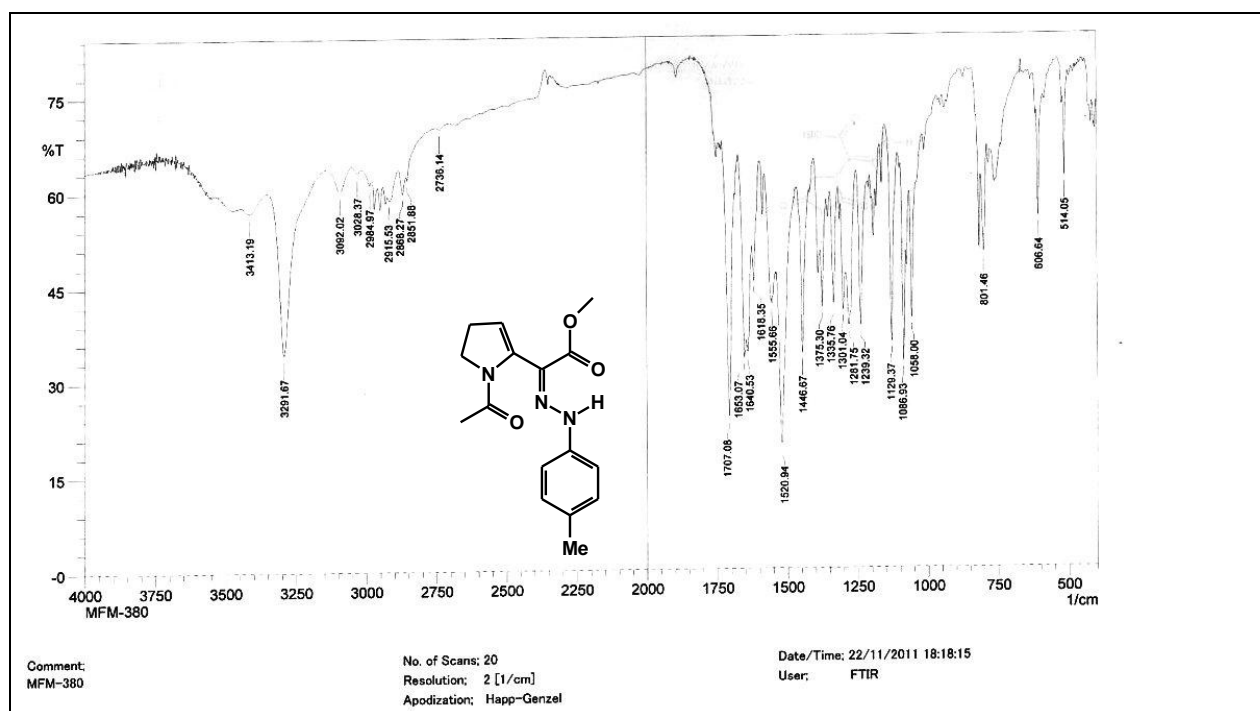
**Espectro 150.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **253**.



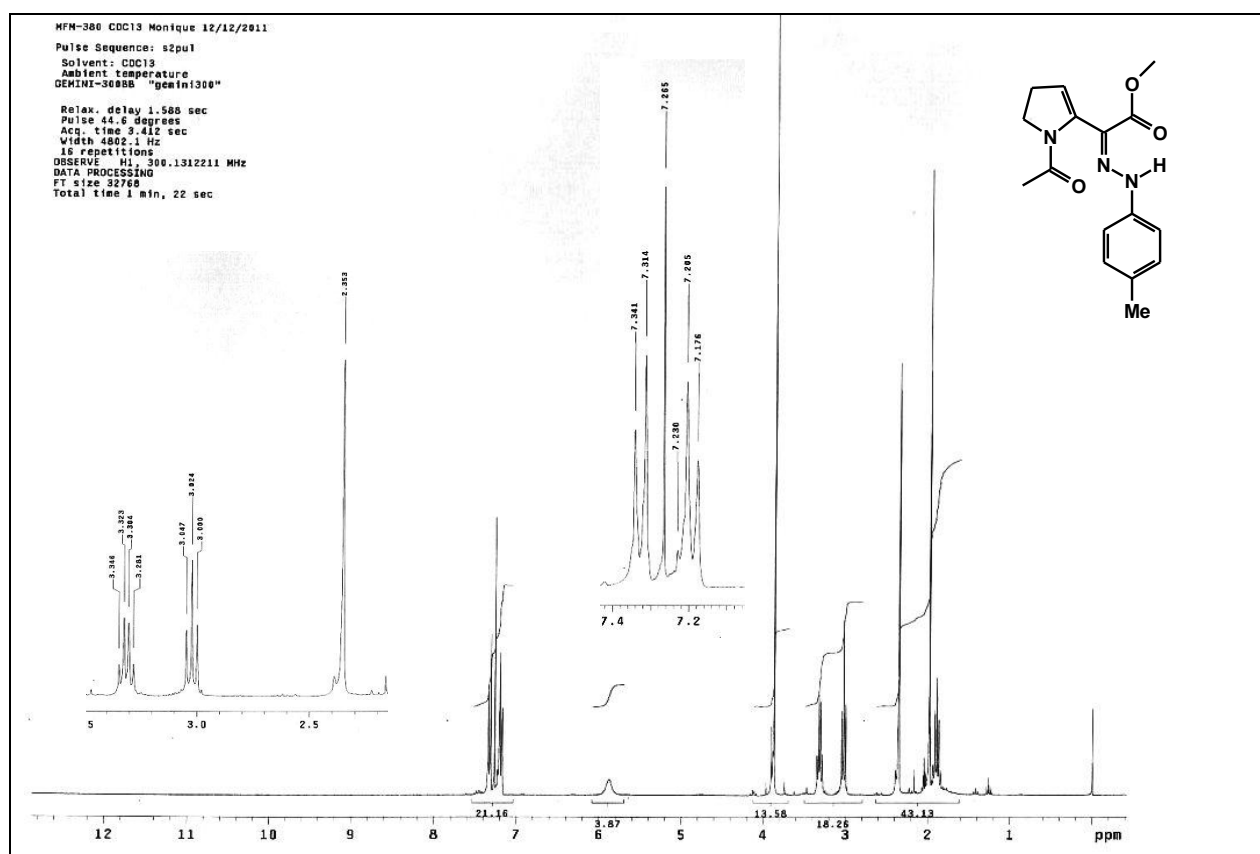
**Espectro 151.** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **253**.



**Espectro 152.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **253**.



**Espectro 153.** Espectro no IV (KBr) do composto **259**.



**Espectro 154.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **259**.