

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E
TECNOLOGIA AMBIENTAL**

IZAMARA CASADIA

**REAÇÕES DO PIRIDOXAL COM CETONAS:
SÍNTESE DE 1,3-DIIDROFURO[3,4-*c*]PIRIDINAS E
DERIVADOS**

TESE DE DOUTORADO

DOURADOS – MS

ABRIL/2020

IZAMARA CASADIA

**REAÇÕES DO PIRIDOXAL COM CETONAS:
SÍNTESE DE 1,3-DIIDRO FURO[3,4-*c*]PIRIDINAS E
DERIVADOS**

ORIENTADOR: PROF. DR. LUCAS PIZZUTI

Tese de doutorado submetida ao programa de pós-graduação em Ciência e Tecnologia Ambiental, como um dos requisitos necessários para a obtenção do título de Doutor em Ciência e Tecnologia Ambiental.

DOURADOS – MS

A minha família: minha mãe Ilza, a razão da minha felicidade, meu porto seguro e a pessoa que mais amo na vida, aquela que não mediu esforços para lutar por minha educação. Ao meu irmão Hedjane fonte de inspiração, a minha eterna retribuição. Essa vitória é nossa!.

*Ao Álvaro Neto, o amor da minha vida, pelos momentos de apoio,
paciência, compreensão e felicidade. Te Amo!*

AGRADECIMENTOS

A todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para a elaboração desse trabalho. Agradecer a Deus, que em nenhum momento me deixou fraquejar ou desistir do trabalho. Ao professor Lucas Pizzuti pela valiosa orientação, acompanhamento e paciência, muito obrigada.

Aos professores Alex Flores e Rozanna Muzzi agradeço pela colaboração no exame de qualificação.

Aos meus amigos de laboratório, agradeço pelo companheirismo e ótima convivência: Yara, Lais, Thalita, Yasmin, Clara, Mariana e Guilherme.

A minha amiga Maydla, aos colegas e amigos do programa de doutorado.

À CAPES e ao CNPq pelo apoio financeiro.

RESUMO

Tese de Doutorado

Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia Ambiental

Universidade Federal da Grande Dourados

REAÇÕES DO PIRIDOXAL COM CETONAS: SÍNTESE DE FURO[3,4-*c*]PIRIDINAS E DERIVADOS

AUTORA: IZAMARA CASADIA

ORIENTADOR: Dr. LUCAS PIZZUTI

O piridoxal é uma das formas livres naturais da vitamina B₆ e exerce funções importantes nos sistemas vivos. Apesar de ser uma molécula de baixa massa molecular, o piridoxal possui diversos grupos funcionais. Por isso, é um excelente material de partida em síntese orgânica. A maioria dos trabalhos explorou a reatividade da carbonila visando à preparação de iminas e hidrazonas a fim de mimetizar os processos biossintéticos. No entanto, não foi encontrado na literatura estudo sobre a reação de condensação de Claisen-Schmidt entre o piridoxal e cetonas. Nesse sentido, foram realizadas modificações no piridoxal visando a obtenção de séries de moléculas inéditas com potencial aplicações em química de coordenação e para avaliação de atividades biológicas. Em uma primeira etapa foram obtidas as furo[3,4-*c*]piridina com rendimentos que variaram entre 53 e 90% por meio da reação de condensação aldólica de Claisen-Schmidt seguida pela adição de oxa-Michael entre piridoxal e cetonas enolizáveis. Em uma segunda etapa, foram obtiveram-se hidrazonas através da reação de furopiridina com diferentes derivados de hidrazina. E por último foram realizados bromações nas furo[3,4-*c*]piridinas para preparar intermediários úteis para trabalhos futuros envolvendo reações de acoplamentos. Os produtos obtidos na forma pura foram caracterizados por espectroscopia de infravermelho, espectrometria de massas de alta resolução, ponto de fusão, RMN de ¹H e RMN de ¹³C e apresentaram dados condizentes com suas estruturas.

Palavras-chave: piridoxal, furopiridina, condensação, adição de oxa-Michael.

ABSTRACT

Doctoral thesis
Graduate Program in Environmental Science and Technology
Federal University of Grande Dourados

REACTIONS OF PYRIDOXAL WITH KETONES: SYNTHESIS OF FURO[3,4-*c*]PYRIDINES AND DERIVATIVES

AUTHOR: IZAMARA CASADIA

ADVISOR: Dr. LUCAS PIZZUTI

Pyridoxal is one of the natural free forms of vitamin B₆ and plays important roles in living systems. Although a low molecular weight molecule, pyridoxal has several functional groups. Therefore, it is an excellent starting material in organic synthesis. Most works explore the reactivity of carbonyl in order to prepare imines and hydrazones in order to mimic biosynthetic processes. However, a study on the Claisen-Schmidt condensation reaction between pyridoxal and ketones has not been found in the literature. In this sense, synthetic changes were made to the pyridoxal in order to obtain series of unprecedented molecules with potential applications in coordination chemistry and for the evaluation of biological activities. It were obtained from the furo[3,4-*c*]pyridine with yields ranging between 53 and 90% by aldol condensation reaction of Claisen Schmitd followed by oxa-Michael addition among pyridoxal and enolizable ketones. In a second step, hydrazones were obtained by reacting furopyridine with different hydrazine derivatives. Finally brominations were carried out on furo[3,4-*c*]pyridines to prepare useful intermediates for future work involving coupling reactions. The products obtained in pure form were characterized by infrared spectroscopy, high resolution mass spectrometry, melting point, ¹H NMR and ¹³C NMR and presented data consistent with their structures.

Palavras-chave: pyridoxal, furopyridine, condensation, oxa-Michael addition.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Compostos heterocíclicos importantes na área da química.	12
Figura 2. Exemplos de compostos heterocíclicos comercializados.	13
Figura 3. Estruturas das formas livres naturais da vitamina B ₆	13
Figura 4. Ligação aldimina interna e externa do fosfato de piridoxal com enzima e substrato.....	17
Figura 5. Mecanismo de catálise envolvendo PLP via intermediários quinonoides.	18
Figura 6. Representação dos possíveis componentes da vitamina B ₆	19
Figura 7. Espectro de infravermelho do composto 4b obtido em pastilha de KBr.	44
Figura 8. Análise por EMAR da furopiridina 4b. a) espectro completo; b) expansão entre 247,3 e 251,5 u.m.a. destacando as massas exatas e as razões isotópicas experimental e teórica, respectivamente; c) espectro MS-MS mostrando a fragmentação do íon [M+H] ⁺	45
Figura 9. Espectro de RMN de ¹ H do composto 4b (300 MHz, DMSO-d ₆).	46
Figura 10. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 4b (300 MHz, DMSO-d ₆).....	47
Figura 11. DEPT-135 do composto 4b entre 225 a -5 ppm, em DMSO-d ₆	48
Figura 12. Projeção ORTEP da furo[3,4- <i>c</i>]piridina 4b.	49
Figura 13. Empacotamento cristalino do composto 4b. a) Ligações de hidrogênio intermoleculares e alternância dos enantiômeros R e S; b) Estrutura do enantiômero S; c) Estrutura do enantiômero R.....	52
Figura 14. Espectro de infravermelho do composto 3b obtido em pastilha de KBr. Erro!	
Indicador não definido.	
Figura 15. Análise por EMAR da mistura 3b e 4b. a) espectro completo; b) expansão entre 247,3 e 251,5 u.m.a. destacando as massas exatas e as razões isotópicas experimental e teórica, respectivamente; c) espectro MS-MS mostrando a fragmentação do íon [M+H] ⁺	Erro! Indicador não definido.
Figura 16. Espectro de RMN de ¹ H do composto 3b (300 MHz, DMSO-d ₆).	Erro!
Indicador não definido.	
Figura 17. Espectro de infravermelho do composto 6bb obtido em pastilha de KBr. ...	57
Figura 18. Espectro de RMN de ¹ H do composto 6bb (300 MHz, DMSO-d ₆).	58
Figura 19. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 6bb (300 MHz, DMSO-d ₆).	59
Figura 20. Espectro de infravermelho do composto 7a obtido em pastilha de KBr.....	62

Figura 21. Análise por EMAR da 7a. a) espectro completo; b) expansão entre 247,3 e 251,5 u.m.a. destacando as massas exatas e as razões isotópicas experimental e teórica, respectivamente; c) espectro MS-MS mostrando a fragmentação do íon [M+H] ⁺	63
Figura 22. Conectividades encontradas no espectro a partir da constante de acoplamentos.	64
Figura 23. Espectro de RMN de ¹ H do composto 7a (500 MHz, CDCl ₃)	64
Figura 24. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 7a (125 MHz, CDCl ₃).....	65

LISTA DE TABELA

Tabela 1. Otimização da condição de reação entre cloridrato de piridoxal (1) e acetofenona (2b) para a obtenção da furopiridina 4b ^a	39
Tabela 2. Estruturas e rendimentos das furo[3,4- <i>c</i>]piridinas 4a-h	41
Tabela 3. Dados do cristal e de refinamento da estrutura para o composto 4b.	50
Tabela 4. Comprimentos e ângulos de ligação do composto 4b.	51
Tabela 6. Condições aplicadas com finalidade de obter o composto 3b Erro! Indicador não definido.	
Tabela 7. Métodos aplicados para a síntese do composto 6ba-d.	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ts – *p*-toluenossulfonila

PLP – fosfato de piridoxal

TBD - triazabicyclodeceno

DMSO-d6 – dimetilsulfóxido perdeuterado

DMF - dimetilformamida

THF - tetraidrofurano

TFA - ácido trifluoroacético

CCD – Cromatografia em Camada Delgada

DEPT - Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

MS – Espectrometria de massas (Mass Spectrometry)

MS/MS – Sistemas conjugados com dois analisadores de massa

EMAR- Espectrometria de massas de alta resolução

ORTEP- Oak Ridge Thermal- Ellipsoid Plot Program

PF- ponto de fusão

IV- espectro de infravermelho

IES-TV- ionização por *electrospray* - tempo de voo

RMN- Ressonância Magnética Nuclear

AlaR- Alanina Racemase

D-ala- D-Alanina

Py- Piridina

Th- Tienil

BT- Benzotriazolil

m-CPBA- ácido meta-cloroperbenzóico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	15
	2.1 Objetivo geral	15
	2.2 Objetivos específicos	15
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	16
	3.1 Estrutura e reações enzimáticas do piridoxal e derivados	16
	3.2 Modificações sintéticas nos componentes da vitamina B ₆	19
	3.2.1 Modificações sintéticas na carbonila do piridoxal.....	19
	3.2.2 Modificações sintéticas na hidroxila fenólica do piridoxal.....	24
	3.2.3 Modificações sintéticas no grupo hidroximetila da piridoxina.....	25
	3.2.4 Modificações sintéticas no carbono 6 da piridoxina	27
4	MATERIAIS E MÉTODOS	29
	4.1 Considerações experimentais.....	29
	4.1.1 Reagentes e solventes.....	29
	4.1.2 Ponto de fusão	29
	4.1.3 Infravermelho	29
	4.1.4 Espectrometria de massas de alta resolução	29
	4.1.5 Ressonância magnética nuclear (RMN).....	30
	4.1.6 Difração de raios X	30
	4.2 Procedimento geral para a síntese das furo[3,4- <i>c</i>]piridinas 4a-h.....	30
	4.2.1 Dados experimentais das furo[3,4- <i>c</i>]piridinas 4a-h	31
	4.3 Procedimento para a síntese da hidrazona com fenilhidrazina	33
	4.3.1 Dados experimentais da hidrazona 6ba	34
	4.4 Procedimento para a síntese da hidrazona com tiosemicarbazida e semicarbazida	34
	4.4.1 Dados experimentais das hidrazonas 6bb e 6bc	35

4.5	Procedimento para a síntese da hidrazona com cloridrato de aminoguanidina	36
4.5.1	Dados experimentais da hidrazona 6bd	36
4.6	Procedimento para a bromação da furo[3,4- <i>c</i>]piridina 4b com Br ₂	36
4.7	Procedimento para a bromação da furo[3,4- <i>c</i>]piridina 4b com <i>N</i> -bromosuccinimida	37
4.7.1	Dados experimentais da furo[3,4- <i>c</i>]piridina bromada 7b	37
5	APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	38
5.1	Reação do cloridrato de piridoxal com cetonas: síntese da chalcona 3b e das furo[3,4- <i>c</i>]piridinas 4a-h	38
5.2	Proposta de mecanismo de reação	42
5.3	Caracterização espectroscópica do composto 4b	43
5.4	Determinação da estrutura por difração de raios X em monocristal.....	48
5.5	Preparação das 3-(3-hidroxi-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-4-il)-1-fenilprop-2-en-1-onas 3b	Erro! Indicador não definido.
5.6	Caracterização espectroscópica de 3b e 4b	Erro! Indicador não definido.
5.7	Preparação das hidrazonas substituídas 6ba-6bd	53
5.8	Proposta de mecanismo de reação	55
5.9	Caracterização espectroscópica do composto 6bb	56
5.10	Bromação da furo[3,4- <i>c</i>]piridina 4b	59
5.11	Proposta de mecanismo de reação de bromação da furo[3,4, <i>c</i>]piridina 4b	60
5.12	Caracterização espectroscópica do composto 7b	61
6	CONCLUSÃO	66
7	REFERÊNCIAS	67
	ANEXO I	70

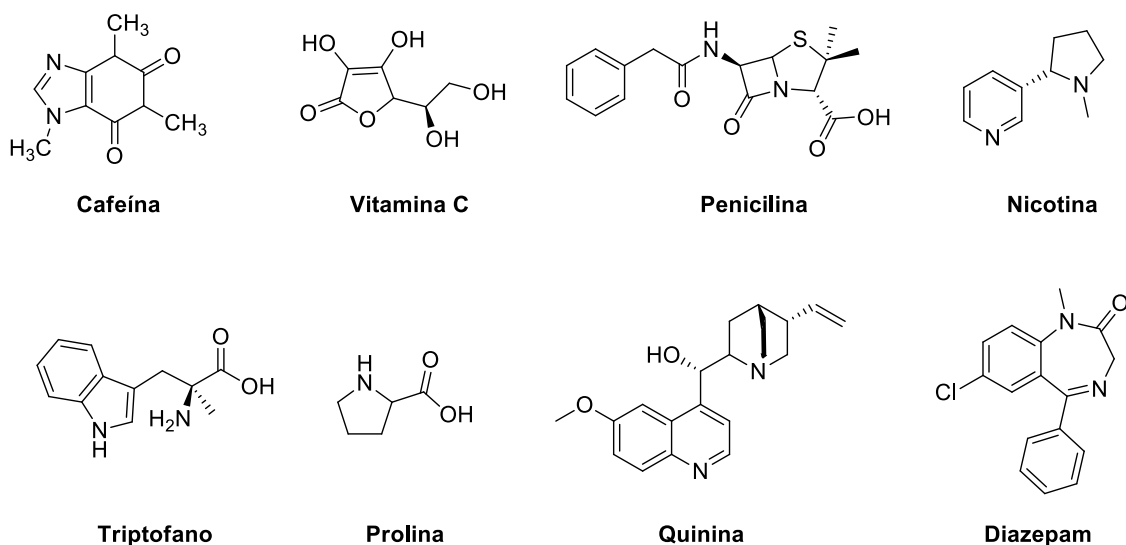
1 INTRODUÇÃO

A síntese orgânica é o ramo da química orgânica responsável pela criação e/ou transformação de moléculas orgânicas. A produção de novas moléculas orgânicas tem despertado muito o interesse devido à sua aplicabilidade em diversas áreas tais como a química medicinal, química de coordenação, química de materiais e agroquímica¹⁻⁴.

Os compostos heterocíclicos apresentam um papel importante na química orgânica. Esses compostos são ciclos possuem no anel um ou mais átomos diferentes do carbono. Geralmente, os heteroátomos mais comuns são o nitrogênio, o enxofre e o oxigênio⁵.

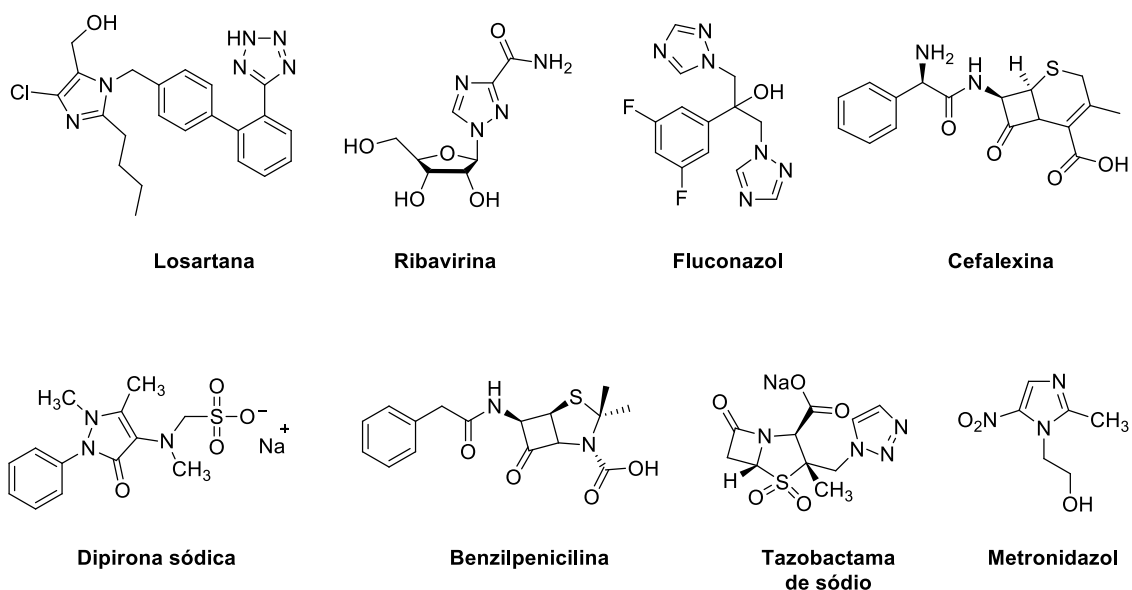
O estudo dos compostos heterocíclicos é importante na área da química, devido à grande variedade de compostos que podem ser encontrados na natureza ou sintetizados, tais como fármacos, ácidos nucleicos, alcaloides, vitaminas e aminoácidos.⁶ (**Figura 1**).

Figura 1. Compostos heterocíclicos importantes na área farmacologia.



Muitos destes compostos heterocíclicos são fármacos mundialmente conhecidos e apresentam atividades farmacológicas diversificadas, tais como antihipertensiva (losartana); antiviral (ribavirina); antifúngica (fluconazol); antibiótica (cefalexina); anti-inflamatória e analgésica (dipirona); antimicrobiana (benzilpenicilina); inibidora da β -lactamase (tazobactama sódica) e antiprotozoária (metronidazol)^{7,8} (**Figura 2**).

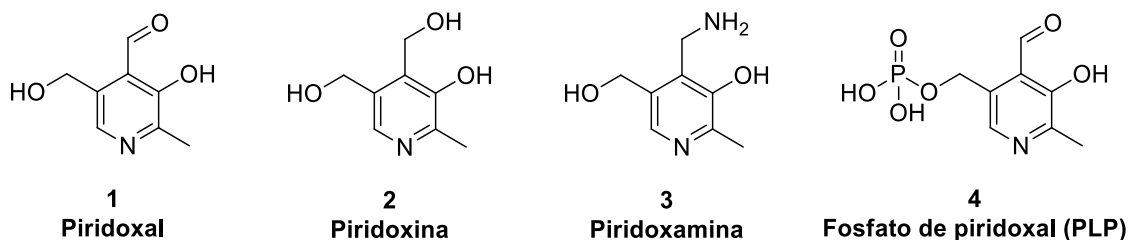
Figura 2. Exemplos de compostos heterocíclicos.



A maioria das vitaminas são heterociclos e merecem uma atenção especial devido a sua grande aplicabilidade em funções bioquímicas. Por exemplo, as vitaminas E e C, atuam como antioxidantes. Já a vitamina B₆ ocupa lugar de destaque dentre as vitaminas que exercem função de cofatores em reações enzimáticas^{9,10}.

O piridoxal (1), a piridoxina (2) e a piridoxamina (3) são formas livres da vitamina B₆ e diferem-se entre si pela natureza do grupo funcional ligado ao anel piridínico (**Figura 3**). Todas essas formas são interconvertíveis e precursoras da forma ativa da vitamina B₆, o fosfato de piridoxal (PLP, do inglês *pyridoxal phosphate*) (4)¹¹. Este atua como cofator em cerca de 145 processos enzimáticos distintos e auxilia em aproximadamente 4% do total de atividades enzimáticas celulares^{12,13}. As enzimas que dependem do fosfato de piridoxal estão envolvidas principalmente em processos metabólicos de aminoácidos, tais como transaminação, decarboxilação, desfosforilação e desidratação¹⁴.

Figura 3. Estruturas das formas livres naturais da vitamina B₆.



Devido esse número expressivo de reações enzimáticas dependentes do PLP, o desenvolvimento de drogas baseado nestes alvos enzimáticos tem ganhado destaque nos últimos anos¹⁵. Assim, modificações sintéticas no PLP e nos seus precursores mostrados

nas **Figura 3** têm sido exploradas visando a obtenção de derivados para avaliação de atividade biológica. Muitos dos análogos do PLP foram estudados como antiepiléticos, antitumorais, antibacterianos e antiprotozoários, entre outros^{15,16,17}.

Nesse sentido, visando contribuir para a síntese de novos derivados do piridoxal, foi planejada a reação deste com acetofenona, acetona, α -tetralona, 4-fluoroacetofenona, 4-metoxiacetofenona, 4-bromoacetofenona, 2-acetiltiofeno e 1-(naftale-2-il)-etanona. Tal reação pode gerar os adutos de oxa-Michael correspondentes devido à possibilidade de adição intramolecular do oxigênio do grupamento hidroximetílico do piridoxal ao carbono β do sistema carbonílico α,β -insaturado. Neste caso, além disso, o produto de oxa-Michael pode proporcionar derivatizações sintéticas no carbono do grupo carbonílico utilizando aminas primárias e hidrazinas.

2 OBJETIVOS

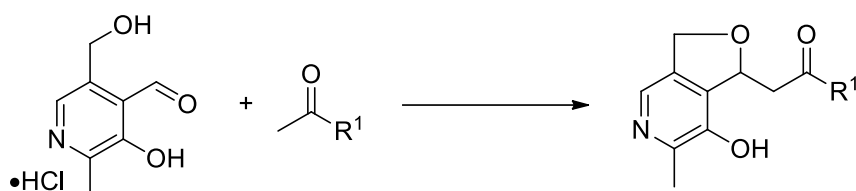
2.1 Objetivo geral

O objetivo geral deste trabalho é promover modificações sintéticas no piridoxal visando à obtenção de substâncias inéditas com potencial aplicações em química de coordenação e para avaliação de atividades biológicas.

2.2 Objetivos específicos

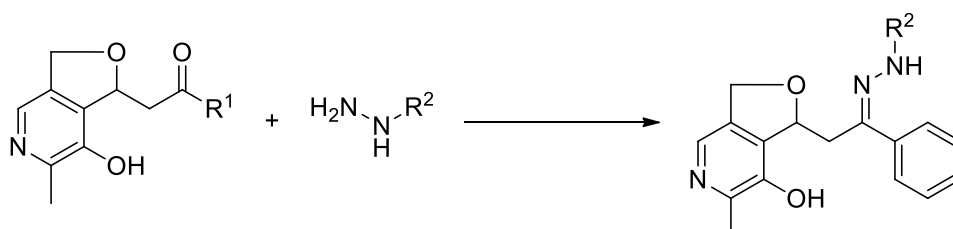
- Sistematizar procedimentos sintéticos eficientes para promover reações do piridoxal com cetonas enolizáveis (**Esquema 1**);

Esquema 1



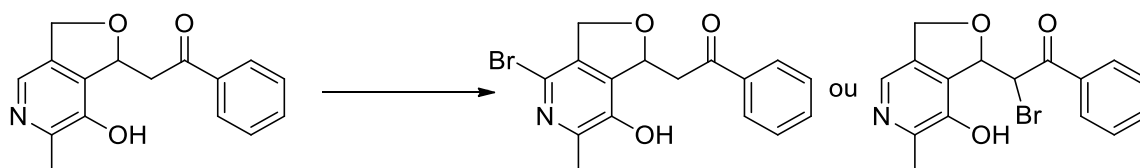
- Obter hidrazonas a partir de reações de substituição entre 1,3-diidrofuro[3,4-*c*]piridina e hidrazinas (**Esquema 2**).

Esquema 2



- Estudar reações de bromação das furo[3,4-*c*]piridinas para preparar intermediários que serão usados em trabalhos futuros de reações de acoplamento subsequentes (**Esquema 3**).

Esquema 3



3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Estrutura e reações enzimáticas do piridoxal e derivados

O piridoxal (1), a piridoxina (2) e a piridoxamina (3) são convertidos no organismo para a forma ativa da vitamina B6, o fosfato de piridoxal (4) o qual desempenha funções de cofator em processos enzimáticos. Cofatores são substâncias orgânicas ou inorgânicas, necessárias ao funcionamento das enzimas, quando o cofator é uma molécula orgânica, como é o caso do fosfato de piridoxal, ele é chamado de coenzima¹⁷.

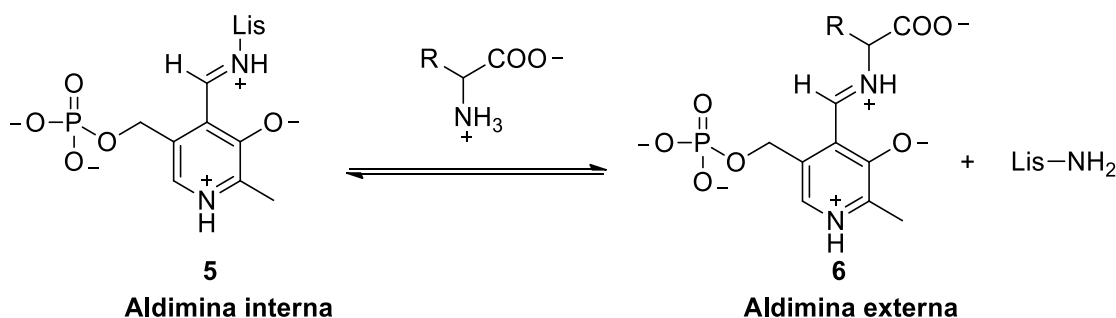
As coenzimas podem ser classificadas em dois tipos. O primeiro é denominado de “grupo protético”, que consiste em uma coenzima que é fortemente ligada a uma proteína. O segundo tipo é designado de “cossustrato” e se liga à proteína transitoriamente. O cossustrato pode ser liberado a partir de uma proteína em algum momento e depois volta a se ligar. Tanto os grupos protéticos quanto os cossustratos têm a mesma função: auxiliar a reação de enzimas e proteínas. Uma enzima inativa sem o cofator é chamada de apoenzima, enquanto a enzima completa com cofator é chamada de holoenzima¹⁷.

Segundo a classificação internacional de bioquímica existem 145 enzimas dependentes de PLP que estão divididas em cinco grupos: Oxirredutase (EC 1; uma enzima), Transferase (EC 2; oitenta enzimas), Hidrolase (EC 3; duas enzimas), Liase (EC 4; quarenta e nove enzimas) e Isomerase (EC 5; treze enzimas). Todas estão envolvidas em importantes transformações de aminoácidos como descarboxilação, transaminação, racemização, eliminação e substituição¹⁸.

O PLP tem um papel central na catálise de várias reações enzimáticas. Em bactérias, fungos e plantas, o PLP pode ser sintetizado *denovo* a partir de eritrose 4-fosfato, piruvato e gliceraldeído-3-fosfato. Porém, o PLP não pode ser sintetizado *denovo* no organismo humano e deve ser acrescentado a partir de alimentos ou suplementos que contêm piridoxal (1), piridoxina (2) ou piridoxamina (3). O PLP pode ser formado a partir do piridoxal via fosforilação por ação da quinase ou da oxidação da piridoxamina/piridoxina pela oxidase. Nos processos de modo geral, o grupo aldeído do PLP se liga covalentemente ao grupo ϵ -amino dos resíduos de lisina, formando a aldimina interna 5 (base de Schiff) (Figura 4). O processo catalítico inicia-se com a formação da ligação aldimina externa entre o grupo amino do substrato e a coenzima, formando a base de Schiff coenzima-substrato 6 que substitui o grupo amino da lisina. Essa aldimina externa 6 é o intermediário comum para todas as reações enzimáticas dependentes de PLP (Figura 4)^{17,18}.

O PLP sem apoenzima, a parte proteica da enzima, pode mediar lentamente muitas das reações, mas a enzima pode garantir a especificidade e a catálise da reação com o substrato. No entanto, a apoenzima não é ativa mas tem potencial para recuperar seu estado catalítico mediante suplementação por PLP externo¹⁸.

Figura 4. Ligação aldimina interna e externa do fosfato de piridoxal com enzima e substrato.



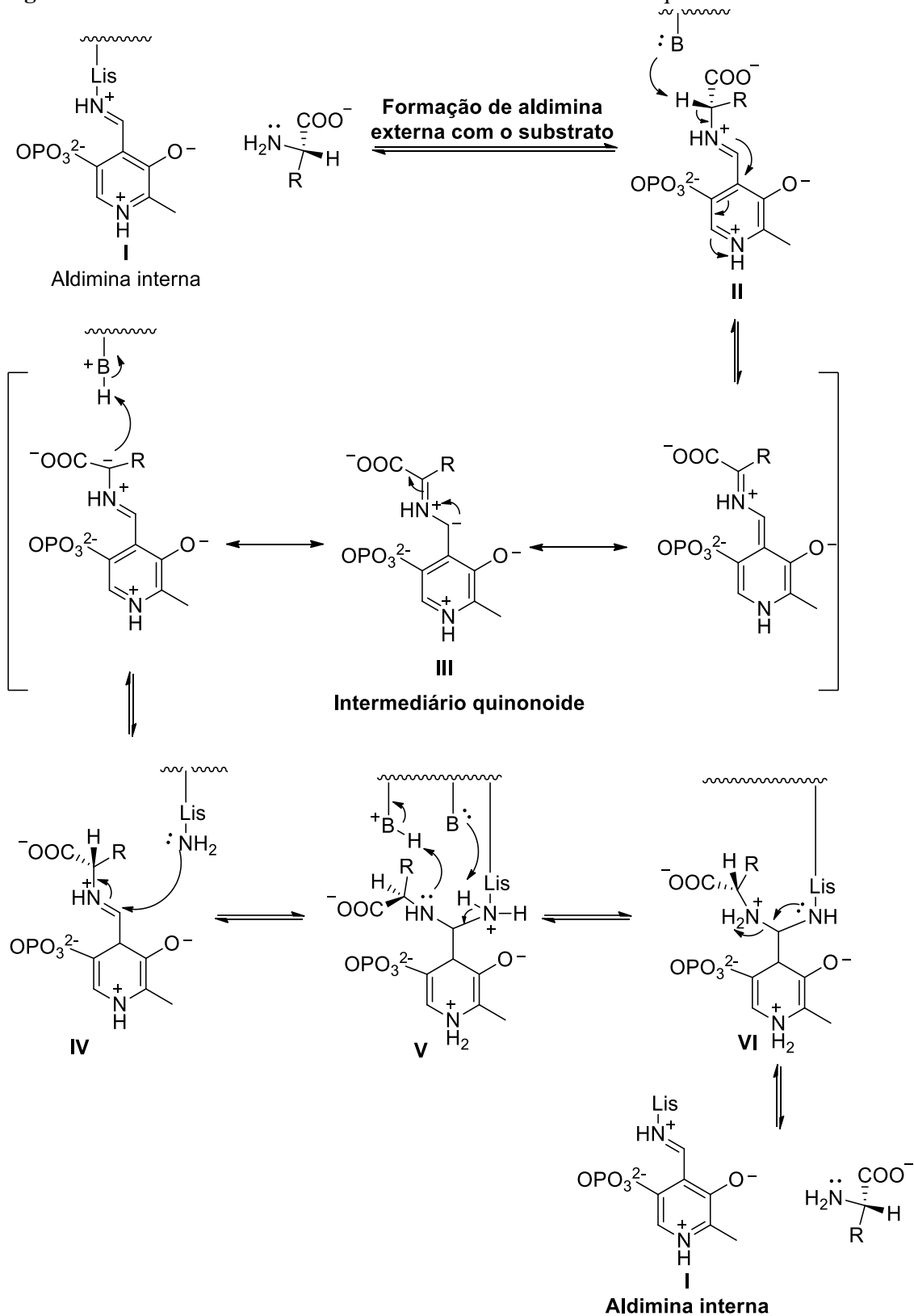
Desde a formação da aldimina externa (**6**), o PLP é fortemente ligado à apoenzima através de nove ligações de hidrogênio. O PLP retira fortemente os elétrons, estabilizando a carga negativa do carbono α do estado de transição que leva à formação dos intermediários quinonoides **III** (**Figura 5**). A característica catalítica das enzimas dependente de PLP necessita principalmente dos intermediários quinonoides **III**¹⁸.

O fato de que cerca de 4% das reações catalisadas por enzimas são dependentes de PLP faz delas alvos potenciais para o desenvolvimento de inibidores ou ativadores sintéticos. Enzimas dependentes de PLP são alvos terapêuticos estabelecidos e existem fármacos comercialmente disponíveis que atuam em sítios ativos da DOPA descarboxilase (para o tratamento de doença de Parkinson)¹⁷, GABA aminotransferase (para tratamento de epilepsia)^{19,20}, serina hidroximetiltransferase (para tratamento de tumores e malária)^{21,22}, ornitina descarboxilase (para tratamento da doença do sono)^{23,24,25}. Além disso, foram desenvolvidos alvos enzimáticos dependentes de PLP no combate de parasitas (agente antibacteriano), utilizando a enzima alanina racemase que é capaz de catalisar a conversão entre L-alanina e D-alanina^{26,27}. O alanina racemase é uma enzima universal para bactérias, incluindo micobactérias e está ausente em eucariotos.

A D-alanina é uma das moléculas base na etapa de reticulação do conjunto do peptidoglicano (espinha dorsal da parede celular bacteriana). A parede celular por sua vez é uma barreira eficaz que contribui para a resistente droga, portanto a inibição de sua via biossintética pode tornar mais suscetível para bactérias e micobactérias e outros agentes terapêuticos. Um exemplo disso, é a alanina racemase que foi proposta como um objetivo

promissor contra tuberculose. Apesar da tuberculose afetar principalmente países de terceiro mundo, ainda é uma grande preocupação nos países desenvolvidos, principalmente devido à infecção envolvendo pacientes com AIDS^{16,28}.

Figura 5. Mecanismo de catálise envolvendo PLP via intermediários quinonoides.



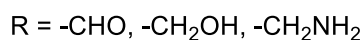
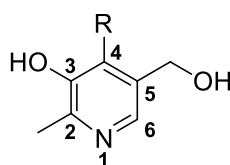
Foram relatados vários inibidores eficazes da alanina e a maioria são análogos estruturais de D-Alanina. A grande parte desses compostos são baseados em mecanismos inibidores que reagem com o PLP, inibindo a atividade de muitas enzimas dependente do PLP e conseqüentemente, D-cicloserina é o único inibidor de AlaR que foi comercializado e é usado clinicamente. É um análogo estrutural cíclico do D-alanina e é produzido por *Streptomyces garyphalus* e *Streptomyces lavendulae*^{16,28}.

3.2 Modificações sintéticas nos componentes da vitamina B₆

Conforme apresentado anteriormente, os componentes da vitamina B₆ são fundamentais em reações enzimáticas. Nos últimos anos, modificações sintéticas nesses compostos despertaram o interesse devido à grande influência que causam nas atividades enzimáticas¹⁶.

Nesta revisão da literatura foram relatadas várias derivatizações sintéticas envolvendo os componentes da vitamina B₆ (**Figura 6**) motivadas pela variedade de grupos funcionais presentes que oferecem diversas possibilidades de modificações sintéticas em diferentes posições das moléculas. Para a revisão, essas reações foram organizadas conforme o grupo funcional ou a posição modificada: reações na carbonila do piridoxal, reações no carbono 6, reações na hidroxila fenólica e reações no grupo hidroximetilênico (**Figura 6**).

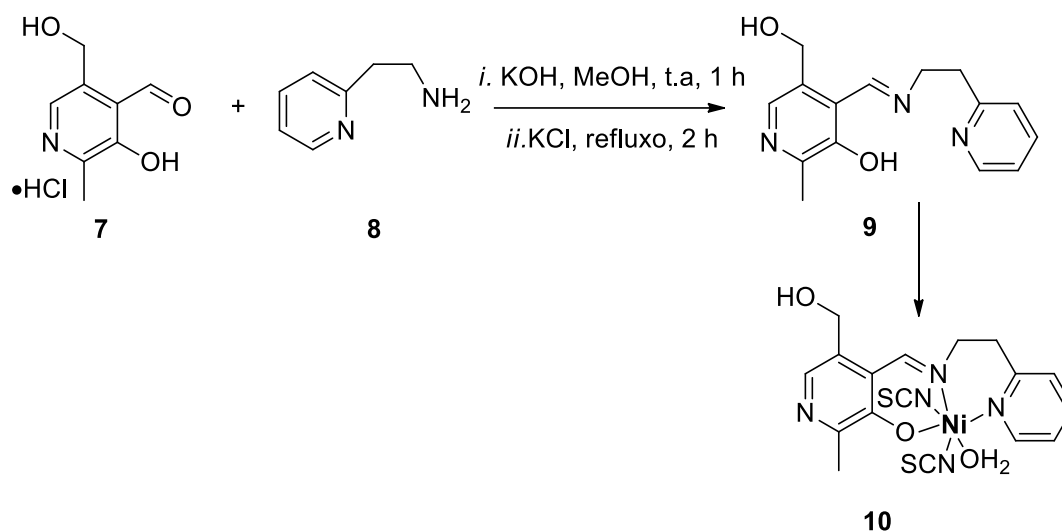
Figura 6. Representação dos componentes não fosforilados da vitamina B₆.



3.2.1 Modificações sintéticas na carbonila do piridoxal

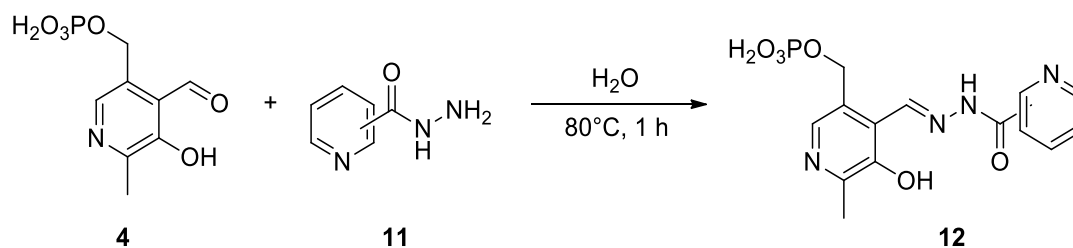
A grande maioria dos trabalhos sintéticos descritos na literatura para síntese do piridoxal envolvem a formação da base de Schiff. Em 2016, foi relatado um estudo utilizando 2-(pirid-2-il)etilamina **8** e cloridrato de piridoxal **7** em metanol sob refluxo durante 2 horas, **Esquema 4**. O produto dessa síntese foi usado para a preparação do complexo de níquel(II) **10**²⁹.

Esquema 4



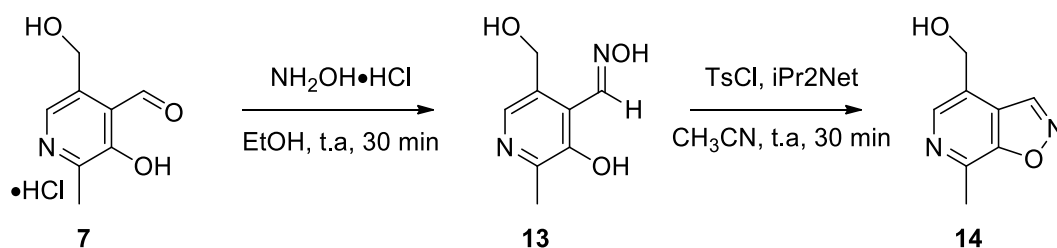
Em 2017, pesquisadores estudaram a influência dos regioisômeros na estabilidade da oxidação ascorbática de bases de Schiff através da formação de hidrazonas **12** derivadas do piridoxal 5'-fosfato **4** e hidrazinas dos ácidos 2, 3 e 4 piridinocarboxílico **11**. As hidrazonas foram obtidas através da utilização de água como solvente em aquecimento por 1 hora (**Esquema 5**). Além disso, a capacidade das hidrazonas de inibir a oxidação do ascorbato mediada por cobre também foi avaliada e apresentou resultados satisfatórios³⁰.

Esquema 5



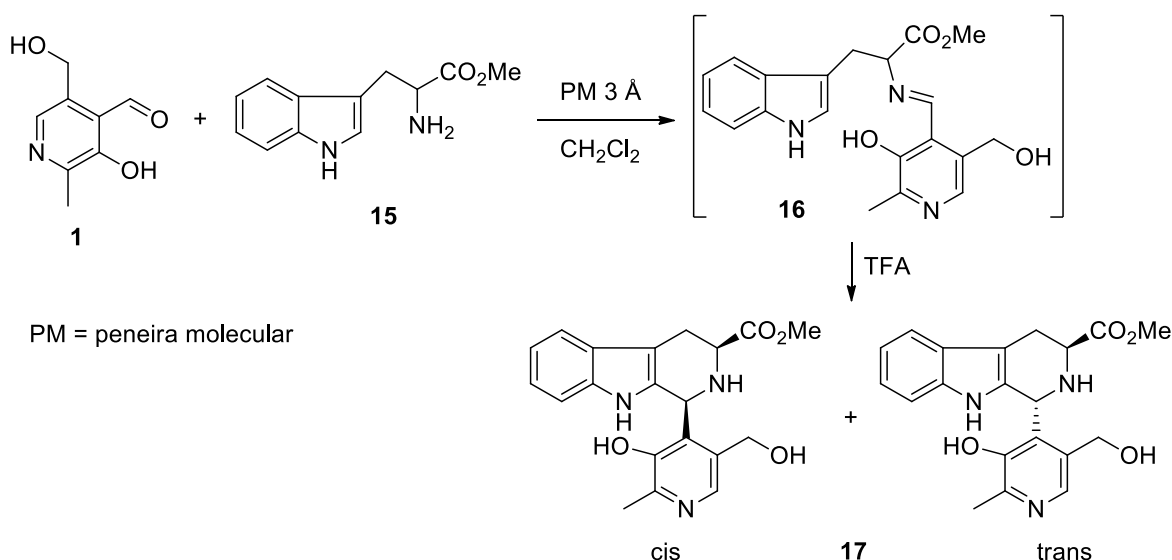
Em 2009, cientistas propuseram a síntese de ariloxazol **14** partindo da conversão do cloridrato de piridoxal **7**, em orto-hidroxióxima **13** com hidroxilamina em etanol à temperatura ambiente (**Esquema 6**). A ciclização intramolecular ocorreu utilizando acetonitrila com TsCl e *i*Pr₂Net sob temperatura ambiente por 30 minutos³¹.

Esquema 6



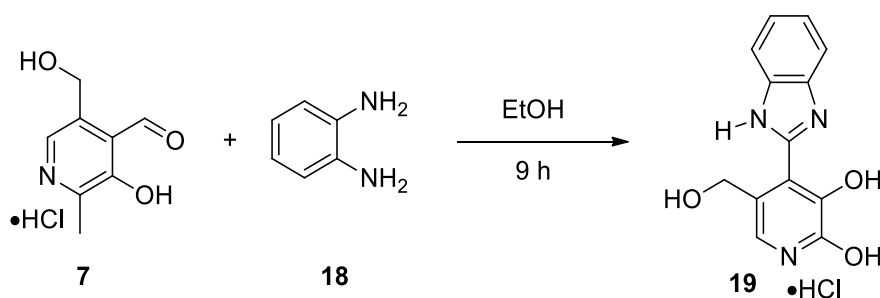
Em 2014, pesquisadores sintetizaram quatro estereoisômeros através da condensação Pictet-Spengler utilizando éster metílico de triptofano **15** com piridoxal **1** (**Esquema 7**). A ciclização dos produtos tetraidro- β -carbolina **16** ocorreu através da adição de um excesso de ácido trifluoroacético (TFA). Além disso, os estereoisômeros apresentaram atividades antimaláricas ³².

Esquema 7



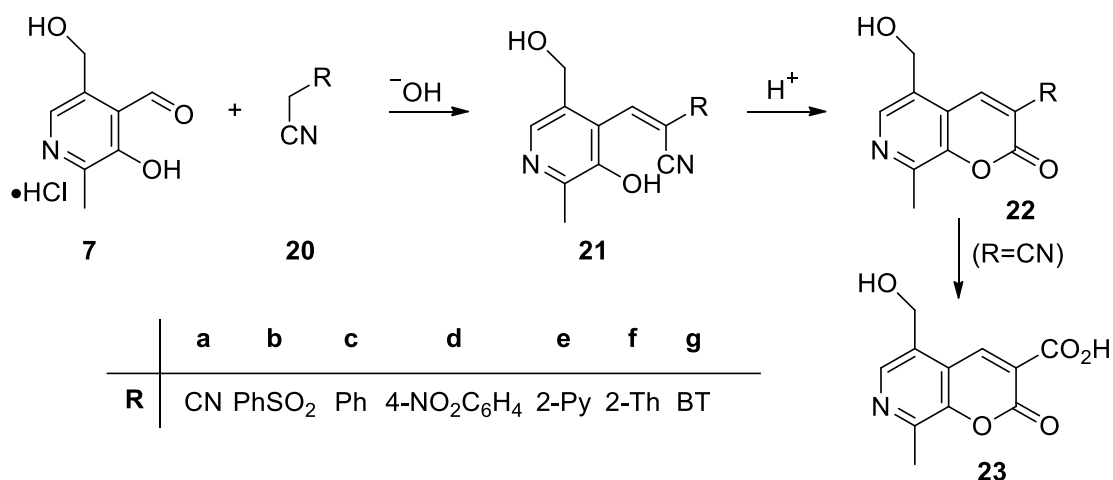
Em 2014, um grupo sintetizou benzimidazol **19** através de cloridrato de piridoxal **1** e 1,2-fenilenediamina **18** em etanol sob refluxo por 9 horas (**Esquema 8**). O benzimidazol obtido apresentou um rendimento de 75% ³³.

Esquema 8



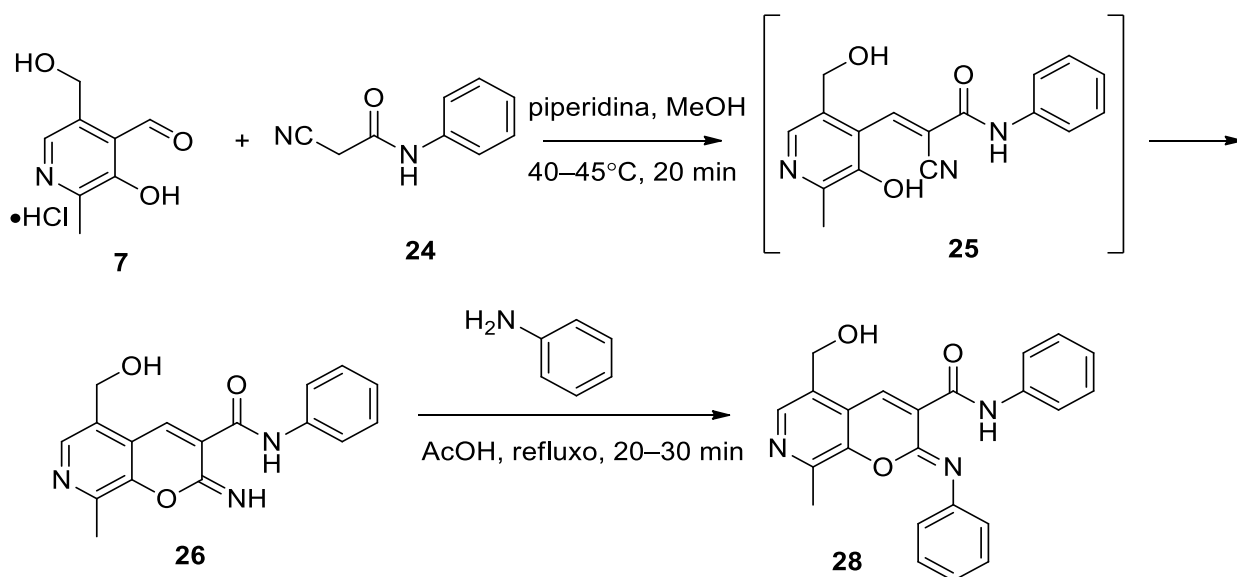
Uma síntese simples de 5-hidroxi-8-metil-7-azacumarinas **23** substituídas foi relatada em 1997, utilizando água como solvente. A reação foi realizada através da condensação de Knoevenagel do cloridrato de piridoxal **7** com acetonitrilas **20** em meio alcalino (pH = 8,3-13,4) a 20 °C ou 90 °C, fornecendo as piridilacilonitrilas **21**, mas rapidamente foram convertidos em 7-azacumarinas **22** pela acidificação do meio aquoso (**Esquema 9**). Os produtos foram obtidos com excelentes rendimentos ³⁴.

Esquema 9



Em 2005, pesquisadores reagiram cloridrato de piridoxal **7** com diferentes tipos de *N*-arilcianoacetamidas **24** na presença de piperidina obtiveram uma série de arilcarboxamidas. Procedendo a reação em metanol absoluto via o intermediário 2-cianoacrilamida **25** levou a formação do 2*H*-pirano[2,3-*c*]piridina **23**. Neste trabalho, o composto **26** formado foi reagido com aminas aromáticas em ácido acético e levou-se a formação de derivados de *N*-arilimino **26** com rendimentos que resultaram em 56-88%. Além disso, foram avaliados as atividades antibacteriana e antifúngica dos compostos **27** que se mostraram mais eficientes comparado com os medicamentos utilizados como padrão (Esquema 10)³⁵.

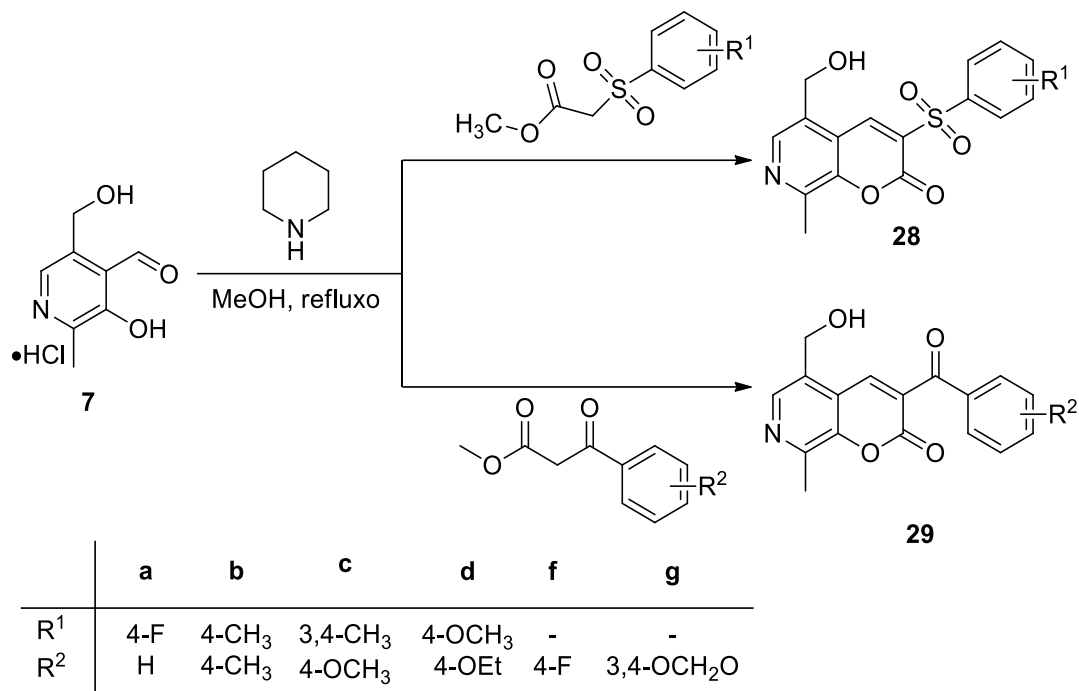
Esquema 10



Uma série de 7-azacoumarinas substituídas **28** e **29** foi sintetizada através da reação entre cloridrato de piridoxal **7** com arilsulfonilacetato de metila ou arilacetato de metila (Esquema 11). A condensação foi conduzida sob refluxo em metanol na presença de

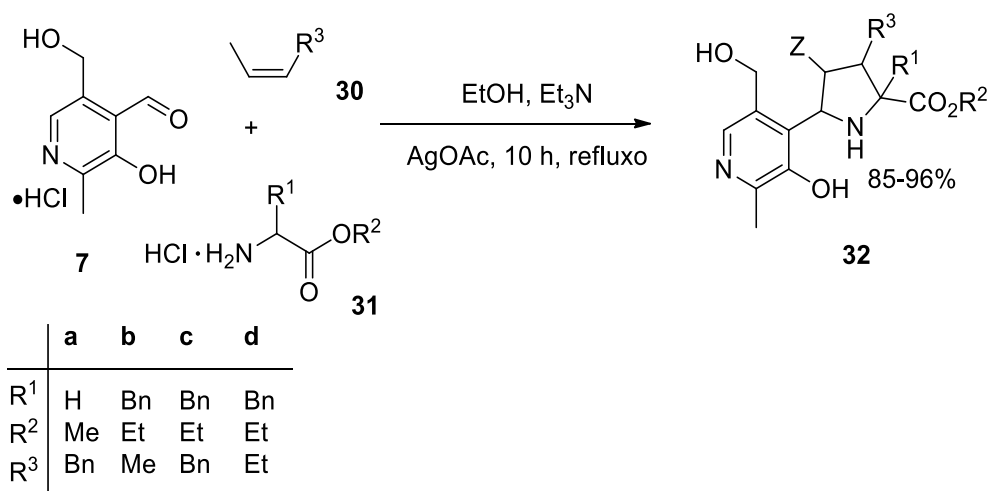
excesso de piperidina por 20- 40 minutos. Os produtos dessas reações foram obtidos como cristais após o resfriamento da mistura de reação. Além disso, foram testados atividade antibacteriana e antifúngicas dos compostos sintetizados e a maioria demonstraram significativa atividade contra cepas bacterianas e fúngicas³⁶.

Esquema 11



Em 2017, sintetizaram formilheterociclo **32**, com bons rendimentos, através da reação entre cloridrato de piridoxal **7** e éster da fenilalanina **31** em etanol em agitação por 12 horas (**Esquema 12**)³⁷.

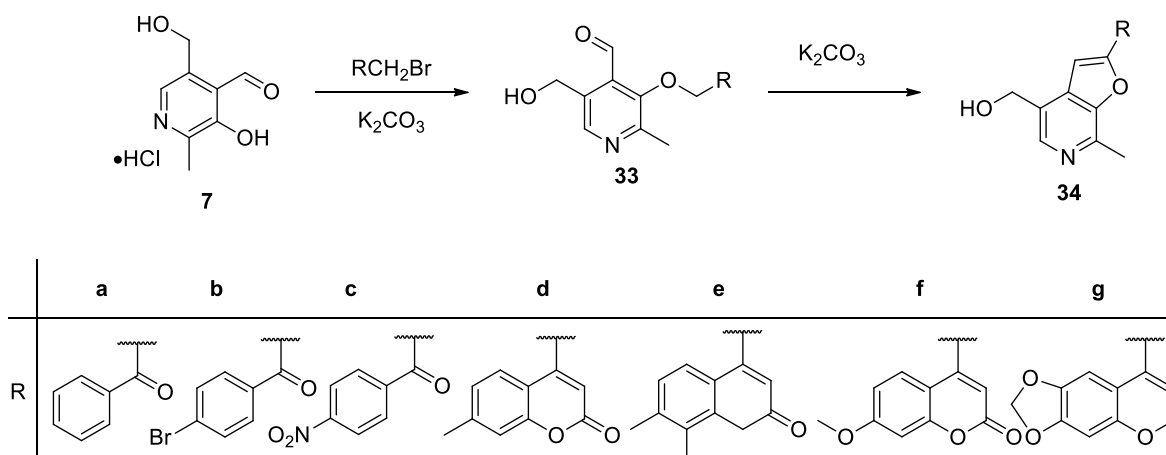
Esquema 12



3.2.2 Modificações sintéticas na hidroxila fenólica do piridoxal

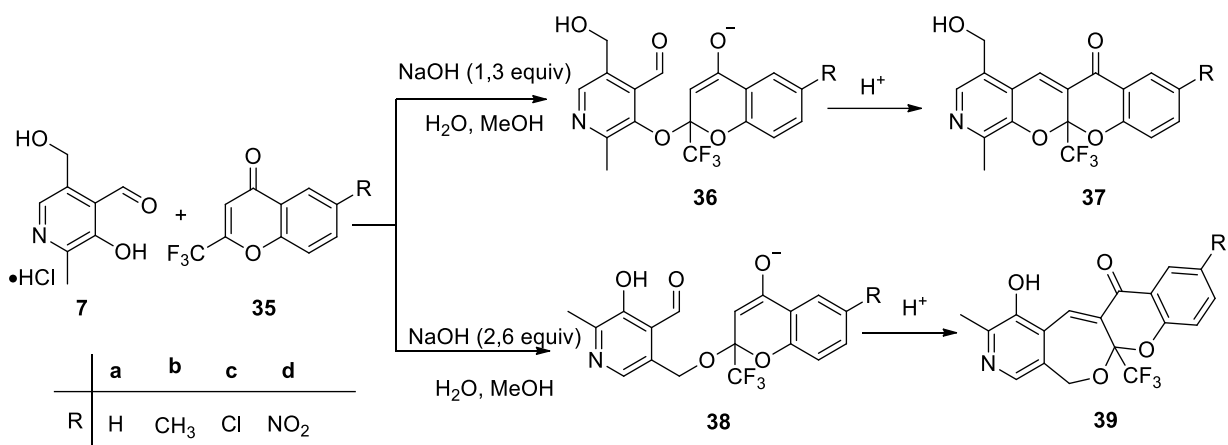
Um método simples para modificação estrutural de piridoxal via fechamento do anel furano foi desenvolvido, em 2019 utilizando cloridrato de piridoxal **7** e 2-bromo-1-feniletan-1-ona na presença de solução saturada de carbonato de potássio e acetonitrila, a reação foi aquecida durante 2 horas e proporcionou a formação de substituídas furo[3,4-*c*]piridina **34** (**Esquema 13**). Os produtos obtidos foram propostos como miméticos de piridoxal para inibir enzimas dependentes do PLP³⁸.

Esquema 13



Em 2012, novos compostos heterocíclicos modificando os substituintes do carbono três e cinco do piridoxal foi desenvolvido. A reação ocorreu utilizando cloridrato de piridoxal **7** com 2-trifluorometilcromones ativados **35** em temperatura ambiente com metanol na presença de hidróxido de potássio. A condição de reação com 1,3 equivalente de NaOH proporcionou a formação de 6*H*,11*aH*-1-benzopirano[3',2':5,6]pirano[2,3-*c*]piridinas **37** com rendimentos de 17-59% (**Esquema 14**). Porém, quando houve a adição de 2,6 equivalentes de NaOH esse processo se torna possível e a ciclização formou um anel de sete membros **39**³⁹.

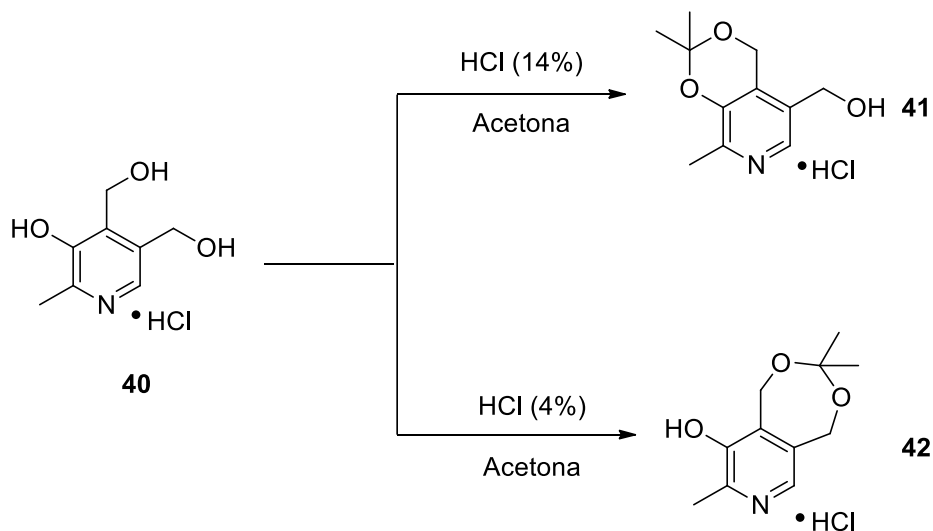
Esquema 14



3.2.3 Modificações sintéticas no grupo hidroximetilênico da piridoxina

Em 1962, foi relatado um dos primeiros estudos nos componentes da vitamina B6, envolvendo modificações nas hidroxilas da piridoxina da posição C3 e C4 **40** utilizando diferentes quantidades de ácido clorídrico. Primeiramente, foi testado a utilização de 14% de ácido clorídrico e proporcionou um acetal cíclico de 6 membros **41**. Em seguida, diminuíram a quantidade de ácido clorídrico (4%) e houve a formação de um acetal cíclico de 7 membros **42** (Esquema 15)⁴⁰.

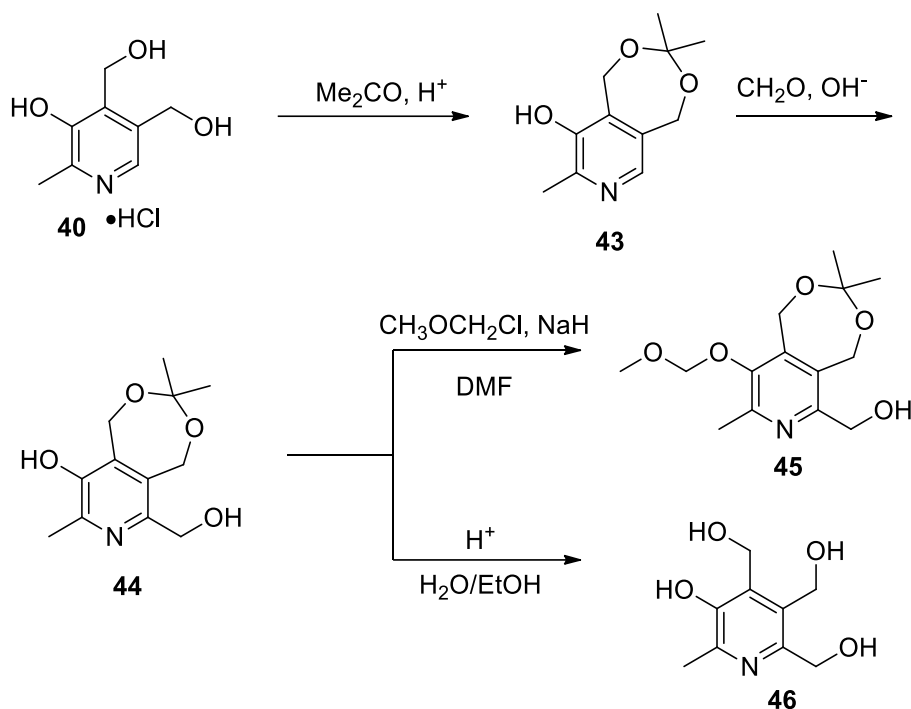
Esquema 15



Em 2009, um método para síntese 2,3,4-tris(hidroximetil)-6-metilpiridin-5-ol **46** (Esquema 16) foi desenvolvido. Primeiramente, houve a proteção das hidroximetilas da piridoxina utilizando acetona em meio ácido **43**. Após, ocorreu uma adição no formaldeído em meio básico, e em seguida, ocorreu a desproteção utilizando meio ácido **46**. No mesmo

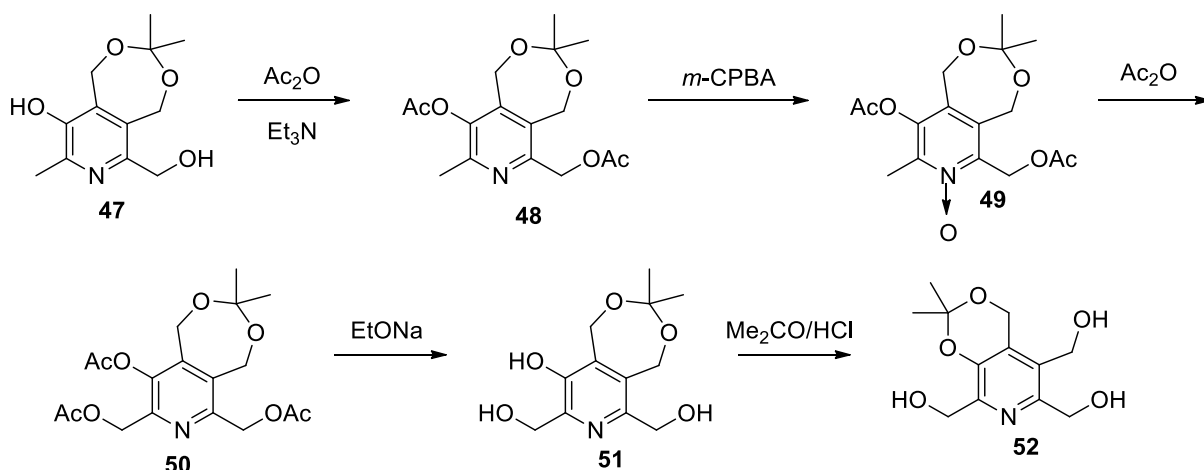
trabalho, utilizando o álcool sintetizaram acetona alquilado **45** em DMF utilizando hidreto de sódio e éter metil clorometil em temperatura ambiente⁴¹.

Esquema 16



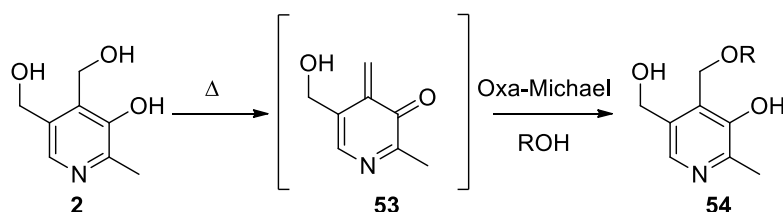
Em 2011, o grupo anterior prosseguiu com os estudos no carbono 6 da piridoxina e desenvolveram acetais cíclicos **52**. Primeiramente, a piridoxina foi submetida a uma reação de acilação com anidrido acético **48**. Após formado, o produto **48** foi oxidado com ácido 1,3-cloroperoxibenzóico e em seguida, o produto **49** foi tratado com anidrido acético para a formação do produto **50**. Por fim, utilizaram etóxido de sódio e conseguiram a obtenção do composto **51**. No mesma reação, eles fizeram uma isomerização no acetal cíclico de sete membros utilizando um excesso de ácido clorídrico e proporcionou a formação do produto **52**. (Esquema 17)⁴².

Esquema 17



Uma síntese regioseletiva e livre de catalisador para os derivados de piridoxina **54** foi relatada, em 2017. A metodologia foi baseada na formação regioseletiva do metilideno **53** a partir de piridoxina **2** e subsequente adição de oxa-Michael de álcoois pra formar os produtos **54** (Esquema 18). Esta metodologia forneceu rendimentos bons para álcoois primários e secundários e rendimentos moderados para álcoois terciários⁴³.

Esquema 18



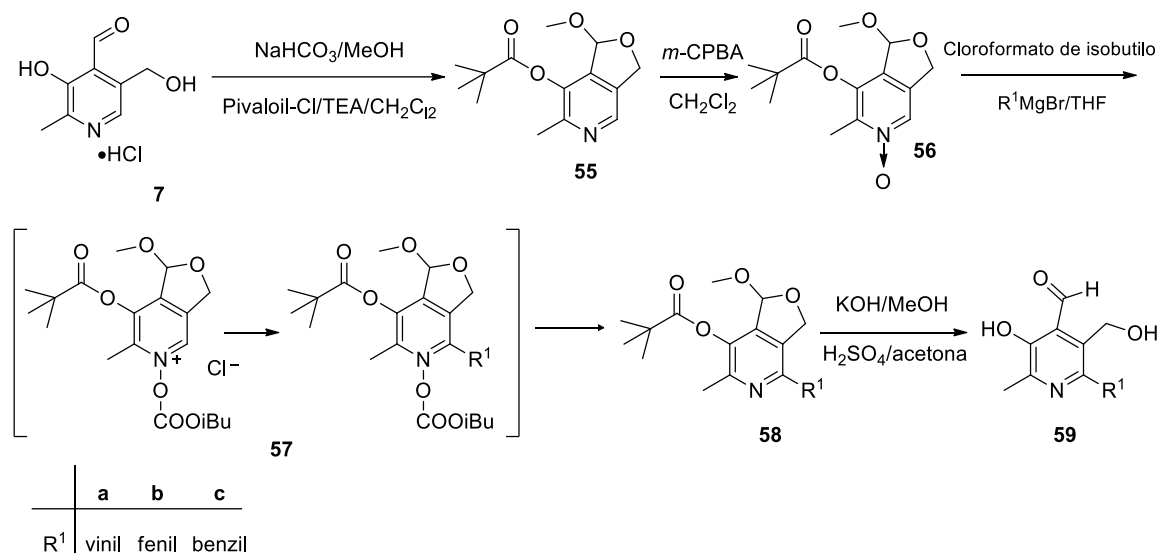
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	l	k	m
R	Me	Et	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	<i>i</i> -Amil	<i>s</i> -Amil	<i>t</i> -Amil	Bn	Geranyl	β -Metalil	2-butenil	2-metoxietil

3.2.4 Modificações sintéticas no carbono 6 da piridoxina

Em 2000, foi desenvolvido um procedimento de proteção no substituinte de carbono na posição cinco e depois realizaram uma reação de Grignard no carbono da posição seis do piridoxal. Primeiramente, o cloridrato de piridoxal **7** foi protegido como monometilacetal cíclico para mascarar o aldeído enquanto maximiza a acessibilidade ao ataque nucleofílico de reagentes de Grignard e o grupo 3-hidroxil foi protegido como um éster pivaloil para proporcionar o composto **55**. A oxidação de **55** com *m*-CPBA procedeu ao derivado N-óxido **56** com um rendimento de 54%. A ativação do sistema de anel piridina através da conjugação de **57** com o isobutilcloroformato foi seguido por uma reação de

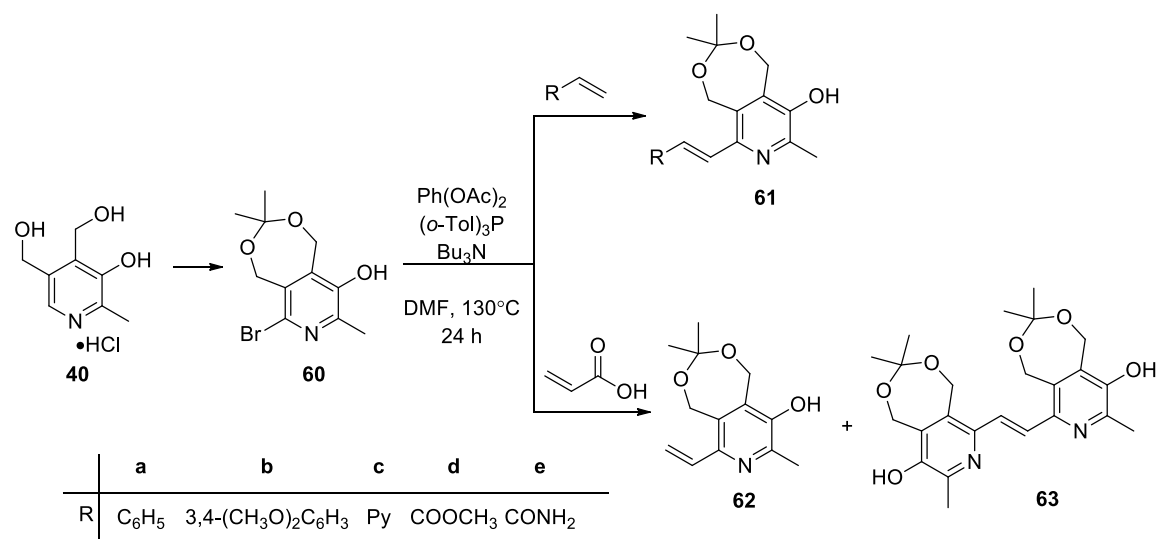
Grignard in situ a -78°C . Além disso, o vinil, o fenil e o benzil foram introduzidos na posição 6 do piridoxal protegido para a obtenção do composto **58** (Esquema 19). Em seguida, ocorreu a desproteção de pivaloilo e monometilacetal usando soluções alcalinas e ácidas e gerou o produto **59**⁴⁴.

Esquema 19



Uma abordagem sintética para derivados de piridoxina substituídos **61** por 6-alcenil com base na reação de Heck foi desenvolvida em 2018. A reação foi catalisada utilizando uma mistura de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $(o\text{-Tol})_3\text{P}$ e Bu_3N como base e levou a sete novos compostos derivados de piridoxina **61**. No entanto quando foi empregado o ácido acrílico na reação, houve a formação de produtos de descarboxilação e dimerização **62** e **63** (Esquema 20)⁴⁵.

Esquema 20



4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Considerações experimentais

4.1.1 Reagentes e solventes

Todos os reagentes e solventes foram obtidos comercialmente e utilizados sem purificação prévia.

4.1.2 Ponto de fusão

Os valores de pontos de fusão foram determinados utilizando um aparelho da marca MS TecnoPON, modelo PMF-II.

4.1.3 Infravermelho

Os espectros de absorção na região do Infravermelho dos compostos sintetizados foram obtidos pelo espectrofotômetro Jasco FT/IR-4100. As substâncias foram analisadas em KBr.

4.1.4 Espectrometria de massas de alta resolução

Um espectrômetro de massas híbrido de alta resolução microTof (Q-TOF) (Bruker® Scientific) foi utilizado para detecção, acoplado a uma fonte de ionização por elétron spray (IES) (MicrOTOF-QII Bruker® Scientific) no modo positivo, análise foi realizada na Universidade de Caxias do Sul. Os compostos foram dissolvidos individualmente em uma solução 50% (v/v) de acetonitrila grau cromatográfico (Tedia, Fairfield, OH, USA), 50% (v/v) de água deionizada e 0,1% de ácido fórmico. As soluções foram injetadas diretamente à fonte de IES por meio de uma seringa (Harvard Apparatus) com fluxo de 180 $\mu\text{L min}^{-1}$. A temperatura de secagem foi 200°C e nitrogênio foi usado como gás de secagem, em um fluxo de 10 L min^{-1} . Os espectros IES(+)-MS e *tandem* IES(+)-MS/MS foram adquiridos sob as seguintes condições: voltagens do capilar e do cone foram ajustadas a +3500 V e +40 V, respectivamente, com uma temperatura de dessolvatação de 100°C. Para os IES(+)-MS/MS, a energia de dissociação induzida por colisão (CID) foi otimizada para cada composto. O software Compass DataAnalysis versão 4.3 (Bruker® Scientific) foi empregado para análise dos espectros. Os ions de diagnóstico foram identificados pela comparação dos seus padrões de dissociação IES(+)-MS/MS com compostos que possuem massa teórica para a respectiva fórmula elementar. Os dados foram coletados na faixa de m/z 70–2000 à velocidade de dois scans por segundo, fornecendo a resolução de 50000 (FWHM) na m/z 200. Não foram

observados íons abaixo de m/z 100 ou acima de m/z 700, portanto os dados de ESI(+)-MS são mostrados na faixa de m/z 100–700.

4.1.5 Ressonância magnética nuclear (RMN)

Os espectros de RMN (^1H e ^{13}C) foram obtidos em espectrômetros Bruker de 300 e 500 MHz, modelo Avance III HD e Ascend 500, respectivamente, ambos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. As amostras foram submetidas à análise solubilizadas em dimetilsulfóxido perdeuterado (DMSO- d_6) e clorofórmio deuterado (CDCl_3). Os deslocamentos químicos foram registrados em ppm utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna, a 25°C.

4.1.6 Difração de raios X

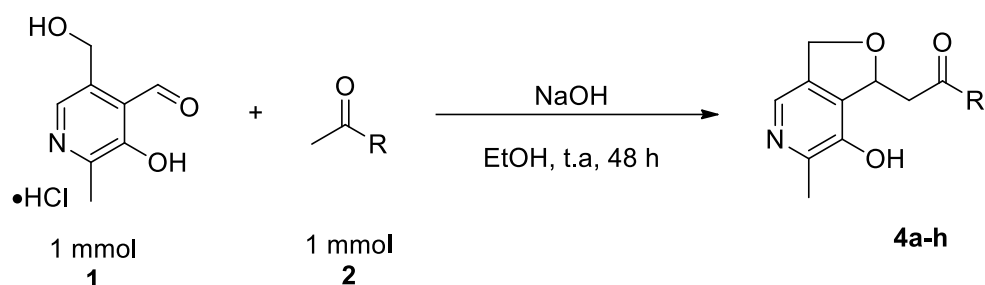
A coleta dos dados de difração de raios X foi realizada em um difratômetro Bruker Kappa APEX II CCD, utilizando radiação de Mo $K\alpha$ (0,71073 Å), agrupado com um monocromador de grafite, análise foi realizado no Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria - UFSM.

4.2 Procedimento geral para a síntese das furo[3,4-*c*]piridinas 4a-h

Em um balão de fundo redondo foram adicionados cloridrato de piridoxal (1 mmol), a cetona de interesse (1 mmol) e NaOH (4 mmol) em 5 mL de etanol e a mistura resultante foi então agitada por 48 horas à temperatura ambiente. Após, a reação foi resfriada em banho de gelo e neutralizada pela adição gota a gota de HCl concentrado, seguido pela adição de 30 mL de água destilada. A solução ficou sob agitação em banho de gelo durante 30 minutos, para a obtenção do produto precipitado. Após a precipitação, o produto foi filtrado a vácuo, lavado com água destilada e seco em um dessecador. O produto obtido foi recristalizado em etanol (**Esquema 21**).

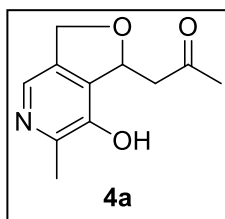
Para a obtenção dos compostos **4a** e **4e** a reação foi extraída com clorofórmio (3 x 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio, seguido de filtração e evaporação sob pressão reduzida.

Esquema 21



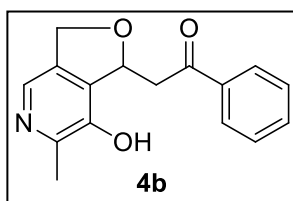
4.2.1 Dados experimentais das furo[3,4-*c*]piridinas **4a-h**

1-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-*c*]piridin-1-il)propan-2-ona (**4a**): sólido branco,



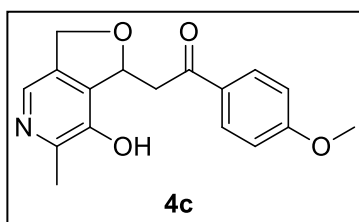
65%; PF: 210-212 °C; IV (KBr, cm^{-1}): 3247, 3159, 3090, 3003, 2937, 1536, 1469, 1431, 1382, 1337, 1313, 1253, 1201, 1097, 1054, 1013, 933, 594. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz, 25 °C): δ 8,53 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,80 (dd, $J = 7,3, 4,7$ Hz, 1H), 4,24 – 3,98 (m, 2H), 2,14 (dd, $J = 16,2, 2,7$ Hz, 2H), 1,81 (dd, $J = 16,2, 9,3$ Hz, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,30 (s, 3H). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz, 25 °C): δ 206,0, 145,1, 145,23, 135,2, 134,6, 132,6, 77,9, 69,8, 47,0, 30,3 e 18,9. ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: experimental ($m/z = 208,0966$), teórica ($m/z = 208,0968$). Erro: 0,1 ppm.

2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-*c*]piridin-1-il)-1-feniletanona (**4b**): sólido



branco, 90%; PF 240-242 °C; IV (KBr, cm^{-1}): 3359, 3070, 3052, 3027, 2947, 2919, 2870, 1614, 1576, 1489, 1391, 1354, 1324, 1315, 1206, 1096, 1059, 1039, 959 e 437. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz, 25 °C): δ 9,47 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,04 – 7,94 (m, 2H), 7,68 – 7,58 (m, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,4, 6,8$ Hz, 2H), 5,82 (dt, $J = 6,6, 2,9$ Hz, 1H), 5,01 (dd, $J = 12,5, 2,5$ Hz, 1H), 4,91 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,55 – 3,24 (m, 2H), 2,39 (s, 3H). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz, 25 °C): δ 197,4, 145,4, 145,1, 136,8, 135,4, 134,8, 133,3, 132,6, 128,7, 128,1, 78,1, 69,9, 42,2 e 18,9. ESI-MS $[\text{M} + \text{Na}]^+$: experimental ($m/z = 296,1121$), teórica ($m/z = 296,1125$). Erro: 0,2 ppm.

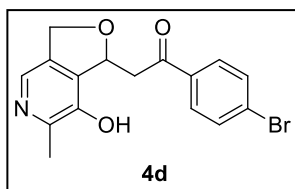
1-(4-metoxifenil)-2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-*c*]piridin-1-il)etanona (**4c**):



sólido amarelo, 67%; PF 205-207°C; IV (KBr, cm^{-1}): 3355, 3060, 3031, 3006, 2961, 2926, 2874, 1685, 1577, 1462, 1365, 1320, 1257, 1205, 1054, 1030, 954, 456. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz, 25 °C): δ 8,52 (s, 1H), 7,14 – 6,92 (m, 3H), 6,14 – 6,11 (m, 2H), 4,90 (q, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,22

- 3,89 (m, 2H), 2,95 (d, $J = 8,3$ Hz, 4H), 1,48 (s, 3H). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz, 25 °C) δ 196,2, 163,6, 145,8, 145,5, 136,0, 135,3, 131,1, 130,9, 130,2, 114,6, 114,3, 70,3, 55,9, 19,4. ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: experimental ($m/z = 300,1232$), teórica ($m/z = 300,1232$), Erro: 0,1 ppm.

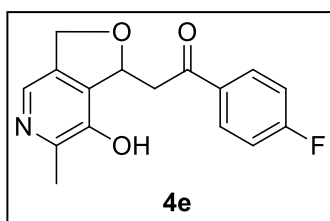
1-(4-bromofenil)-2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-*c*]piridin-1-il)etanona (**4d**):



sólido amarelo, 78%; PF 210-211 °C; IV (KBr, cm^{-1}): 3362, 3082, 3034, 2954, 2919, 2470, 1693, 1613, 1577, 1459, 1393, 1313, 1197, 1054, 1037, 762, 706, 529, 497. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz, 25 °C): δ 9,40 (s, 1H), 7,89 – 7,86 (m, 3H), 7,72 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,00 (d, $J = 16,2$ Hz, 2H), 3,48 – 3,27 (m, 2H), 2,34 (s, 3H). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz, 25 °C): δ 197,1, 145,7, 145,5, 136,2, 135,7, 135,2, 133,0, 132,2, 130,6, 127,8, 78,4, 70,4, 42,6 e 19,4. ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$:

experimental ($m/z = 348,0217$), teórica ($m/z = 350,0202$), Erro: 2,1 ppm.

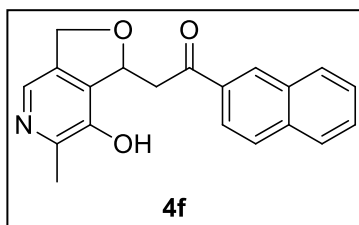
1-(4-fluorfenil)-2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-*c*]piridin-1-il)etanona (**4e**):



sólido branco, 73%; PF 206-208 °C; IV (KBr, cm^{-1}): 3362, 2954, 2919, 2870, 2473, 1919, 1790, 1682, 1598, 1455, 1389, 1320, 1201, 1058, 1041, 842, 828, 644, 417. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz, 25 °C): δ 9,46 (s, 1H), 8,10 – 8,06 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,34 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,80 (q, $J = 3,4$ Hz, 1H), 5,17 – 4,79 (m, 2H), 3,44 – 3,41 (m, 2H), 2,38 (s, 3H). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz, 25 °C): δ 157,1, 142,9, 142,4, 137,8, 137,7, 128,6, 128,4, 128,3, 128,1, 128,0, 126,3, 125,9, 79,8, 70,6, 29,5, 14,8. ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: experimental ($m/z = 288,1020$), teórica ($m/z = 288,1076$).

Erro: 1,0 ppm.

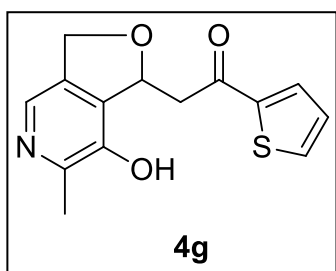
2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-*c*]piridin-1-il)-1-(naftalen-2-il)etanona (**4f**):



sólido branco, 80%; PF 250-254 °C; IV (KBr, cm^{-1}): 3362, 3059, 3017, 2943, 2915, 2490, 1985, 1766, 1689, 1577, 1452, 1365, 1298, 1037, 943 e 466. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz, 25 °C): δ 8,72 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 8,5$ Hz, 3H), 7,91 (s, 1H), 7,71 (dt, $J =$

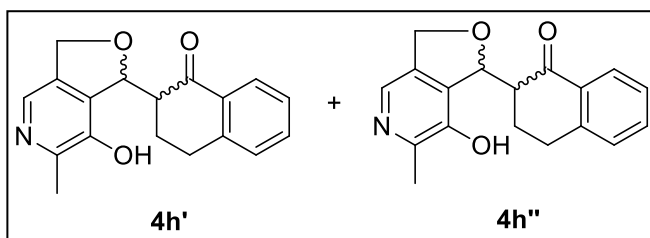
18,0, 7,1 Hz, 2H), 5,88 (m, 1H), 5,06 – 4,88 (m, 2H), 3,64 – 3,54 (m, 2H), 2,38 (s, 3H). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz, 25 °C): δ 197,4, 145,6, 145,2, 135,6, 135,1, 135,0, 134,1, 132,3, 130,5, 129,7, 128,8, 128,4, 124,7, 127,0, 123,5, 78,2, 70,0 e 19,0. ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: experimental ($m/z = 320,1279$), teórica ($m/z = 320,1281$). Erro: 0,1 ppm.

2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-*c*]piridin-1-il)-1-(tien-2-il)etanona (**4g**): sólido



amarelo, 53%; PF 151-152 °C; IV (KBr, cm^{-1}): 3316, 3097, 3076, 2891, 1661, 1622, 1539, 1508, 1413, 1365, 1278, 1078, 992, 702 e 539. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz, 25 °C): δ 9,49 (s, 1H), 8,06 – 7,92 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,23 (t, $J = 4,3$ Hz, 1H), 5,79 (dt, $J = 6,8, 3,3$ Hz, 1H), 5,08 – 4,84 (m, 2H), 3,45 – 3,23 (m, 2H), 2,38 (s, 3H). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz, 25 °C): δ 190,4, 145,4, 145,2, 144,2, 135,3, 135,1, 134,8, 133,9, 132,6, 128,8, 78,3, 70,0 e 18,9. ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: experimental ($m/z = 276,0656$), teórica ($m/z = 276,0689$). Erro: 6,3 ppm.

2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-*c*]piridin-1-il)-3,4-diidronaftalen-1(2*H*)-ona



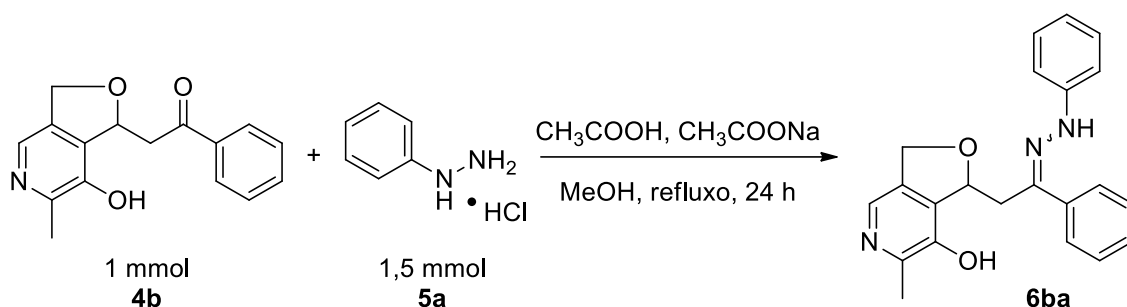
(**4h**): sólido branco, 67%; PF 205-207 °C; IV (KBr, cm^{-1}): 3580, 3064, 3024,8, 2959, 2932, 2852, 2736, 2485, 1747, 1677, 1612, 1599, 1575, 1436, 1335, 1268, 1078, 960,

743, e 538. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz, 25 °C): δ 7,06 – 6,79 (m, 2H), 6,63 – 6,48 (m, 1H), 6,47 – 6,25 (m, 2H), 5,20 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H'), 4,71 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H''), 4,04 – 3,90 (s, 1H'), 3,38 (s, 1H''), 2,28 (dd, $J = 4,8, 2,0$ Hz, 2H'), 2,24 (dd, $J = 4,8, 2,0$ Hz, 2H''), 1,43 (s, 3H'), 1,36 (s, 1H''), 1,22 – 1,09 (m, 1H''), 1,02 – 0,94 (m, 1H''), 0,83 (tdd, $J = 12,9, 10,8, 6,1$ Hz, 1H'), 0,53 (dq, $J = 12,9, 4,2$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz, 25 °C): δ 196,6, 145,6, 145,2, 144,5, 134,2, 133,6, 132,7, 132,4, 129,0, 126,7, 126,5, 81,1, 71,4, 27,9, 21,8 e 19,0. ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: experimental ($m/z = 296,1284$), teórica ($m/z = 296,1281$). Erro: 0,3 ppm.

4.3 Procedimento para a síntese da hidrazona com fenilhidrazina

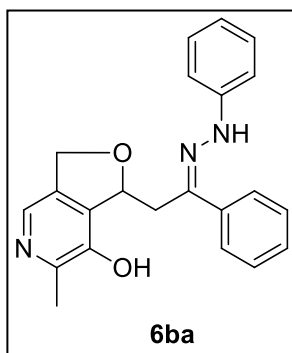
Em um balão de fundo redondo foi adicionada a fuopiridina **4b** (1 mmol), cloridrato de fenilhidrazina (**5a**) (1,5 mmol), ácido acético (0,2 mmol), acetato de sódio (0,2 mmol) e metanol (5 mL). A mistura foi refluxada por 24 horas. Após o tempo reacional, a reação foi resfriada em banho de gelo, o precipitado formado foi filtrado, lavado com água destilada e seco em dessecador. O sólido obtido foi recristalizado em etanol e seco em dessecador (**Esquema 22**).

Esquema 22



4.3.1 Dados experimentais da hidrazona **6ba**

6-metil-1-(2-fenil-2-(2-fenilhidrazona)etil)-1,3-diidrofuro[3,4-*c*]piridin-7-ol (**6ba**):



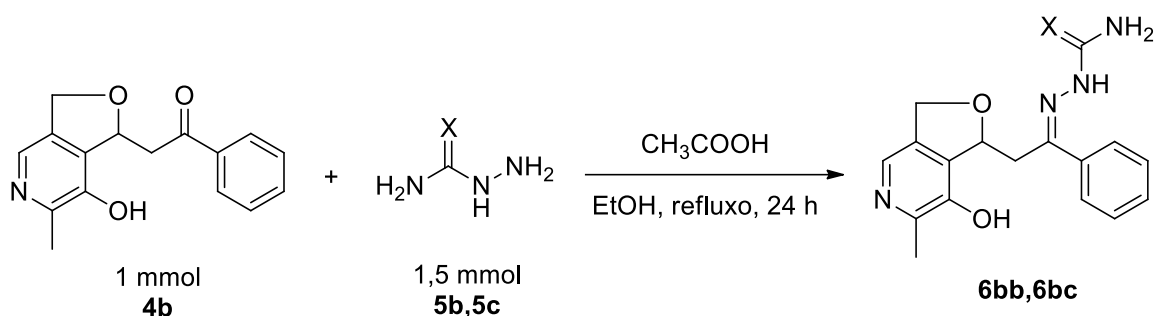
amarelo, 56%; PF 195-196 °C; IV (KBr, cm^{-1}): 3278, 3055, 2915, 2860, 1758, 1678, 1602, 1497, 1449, 1257, 1138, 1048, 881, 832, 745, 685. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz, 25 °C): δ 8,60 (s, 1H), 7,03 – 6,76 (m, 3H), 6,56 – 6,22 (m, 8H), 5,87 (dq, $J = 6,4, 4,0, 3,1$ Hz, 1H), 4,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,20 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 4,01 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 2,32 (dd, $J = 14,8, 8,3$ Hz, 1H), 1,50 (s, 3H). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz, 25

°C): δ 145,7, 140,7, 138,5, 134,6, 129,0, 128,1, 127,4, 125,4, 119,0, 112,7, 80,6, 30,1 ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: experimental ($m/z = 360,1700$), teórica ($m/z = 360,1707$). Erro: 0,3 ppm.

4.4 Procedimento para a síntese da hidrazona com tiosemicarbazida e semicarbazida

Em um balão de fundo redondo foi adicionada a furopiridina **4b** (1 mmol), hidrazina de interesse (**5b** e **5c**) (1,5 mmol), ácido acético (3 gotas) e etanol (5 mL). A mistura foi refluxada por 24 horas. Após o tempo reacional, a reação foi resfriada em banho de gelo, o precipitado formado foi filtrado, lavado com água destilada e seco em dessecador. O sólido obtido foi recristalizado em etanol e seco em dessecador (**Esquema 23**).

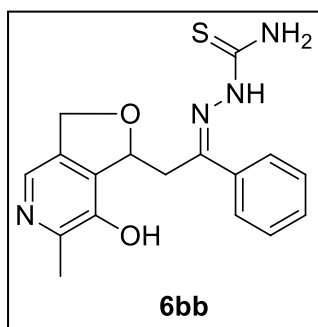
Esquema 23



	b	c
X	S	O

4.4.1 Dados experimentais das hidrazonas **6bb** e **6bc**

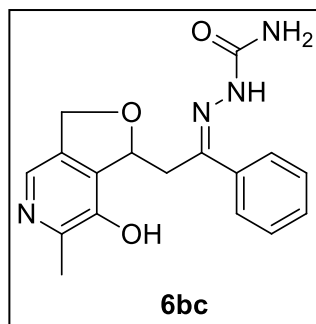
2-(2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-*c*]piridin-1-il)-1-feniletilideno)hidrazinocarboxamida (**6bb**): sólido amarelo, 86%; PF 253-255 °C; IV (KBr, cm^{-1}): 3646, 3481,



3417, 3354, 3282, 162, 3092, 2950, 2503, 2088, 1671, 1593, 1545, 1507, 1488, 1463, 1032, 766, 697, 518, 434. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz, 25 °C): δ 10,36 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,98 – 7,82 (m, 3H), 7,45 – 7,23 (m, 3H), 5,57 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,16 – 4,83 (m, 2H), 3,45 (dd, $J = 14,5, 2,8$ Hz, 2H), 3,24 (dd, $J = 14,7, 8,8$ Hz, 1H), 2,38 (s, 3H). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz, 25 °C): δ 178,8, 147,4,

145,5, 137,1, 134,8, 134,0, 132,8, 129,1, 128,1, 126,7, 80,4, 70,7, 31,4, 18,9. ESI-MS [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: experimental ($m/z = 327,1462$), teórica ($m/z = 327,1452$). Erro: 2,7 ppm.

2-(2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-*c*]piridin-1-il)-1-feniletillideno)hidrazinocarboxamida (**6bc**): sólido amarelo, 62%; PF 255-257 °C; IV (KBr, cm^{-1}): 3383, 3303, 3163, 3048, 2867, 2630.43, 2051,



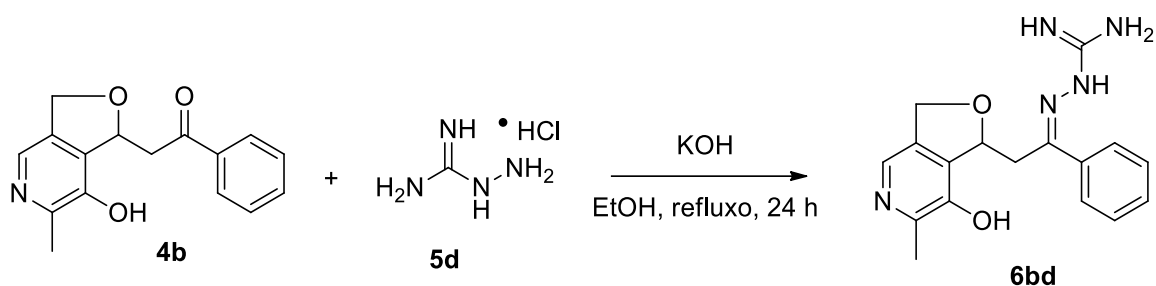
1668, 1633, 1542, 1490, 1449, 1361, 133, 1142, 1054, 943, 866, 853, 755, 685, 637, 588, 521. ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz, 25 °C): δ 9,54 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,59 (s, 3H), 5,78 (s, 1H), 5,02 (t, $J = 15,0$ Hz, 2H), 4,72 (s, 1H), 3,31 – 3,10

(m, 2H), 2,56 (s, 3H). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz, 25 °C) δ 157,1, 148,0, 142,9, 142,4, 137,8, 137,7, 128,6, 128,4, 128,3, 128,1, 128,0, 126,3, 125,9, 79,8, 70,6, 29,5, 14,8. ESI-MS [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: experimental ($m/z = 327,1462$), teórica ($m/z = 327,1452$). Erro: 2,7 ppm.

4.5 Procedimento para a síntese da hidrazona com cloridrato de aminoguanidina

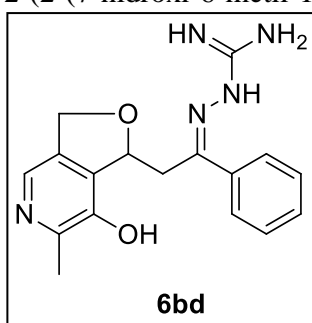
Em um balão de fundo redondo foi adicionado furopiridina (1 mmol), cloridrato de aminoguanidina (1,5 mmol), hidróxido de potássio (1,5 mmol) e etanol (5 mL). A mistura foi refluxada por 24 horas. Após o tempo reacional, a reação foi resfriada em banho de gelo, o precipitado formado foi filtrado, lavado com água destilada e seco em dessecador. O sólido obtido foi recristalizado em etanol e seco em dessecador (**Esquema 24**).

Esquema 24



4.5.1 Dados experimentais da hidrazona **6bd**

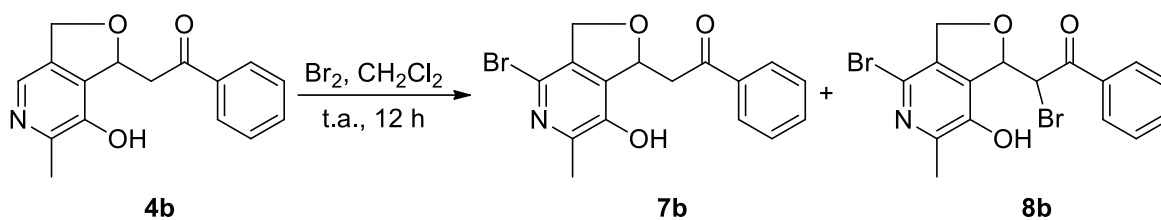
2-(2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-*c*]piridin-1-il)-1-feniletilidena)hidrazinocarboximidamida (**6bd**): sólido amarelo, 92%; PF: >300 °C; IV (KBr, cm^{-1}): 3353, 3127, 2962, 2930, 2896, 1654, 1609, 1592, 1542, 1498, 1477, 1367, 1023, 762, 690, 532, 439. ESI-MS [$\text{M} + \text{H}$]⁺: experimental ($m/z = 326,1589$), teórica ($m/z = 326,1612$). Erro: 4,9 ppm.



4.6 Procedimento para a bromação da furo[3,4-*c*]piridina **4b** com Br₂

Em um balão foi adicionado a furopiridina **4b** (1 mmol), 10 mL de diclorometano e com o auxílio de um funil de adição, foi gotejada lentamente a mistura de 0,5 mmol de bromo elementar e 10 mL de diclorometano. A reação ficou sob agitação durante 12 horas. O precipitado formado foi filtrado, lavado com água destilada e seco em dessecador. O sólido obtido foi recristalizado em etanol e seco em dessecador. A análise de RMN de ¹H mostrou a presença de uma mistura dos produtos bromados **7b** e **8b** (**Esquema 25**).

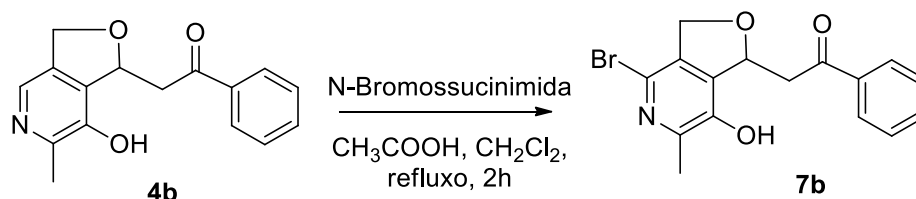
Esquema 25



4.7 Procedimento para a bromação da furo[3,4-*c*]piridina 4b com *N*-bromosuccinimida

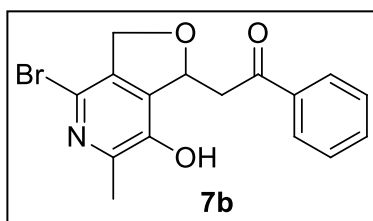
Em um balão de fundo redondo foi adicionada a furopiridina **4b** (1,0 mmol), diclorometano (15 mL), *N*-bromossuccinimida (1,2 mmol) e ácido acético glacial (0,05 mmol). A mistura foi refluxada por 2 horas. Após esse período, a reação foi extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio, seguido de filtração. A evaporação do solvente resultou em um sólido o qual foi recristalizado em metanol (**Esquema 26**).

Esquema 26



4.7.1 Dados experimentais da furo[3,4-*c*]piridina bromada 7b

2-(4-bromo-7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-*c*]piridin-1-il)-1-feniletanona (**7b**):



sólido branco, 70%; PF 170 °C; IV (KBr, cm^{-1}): 3184, 3066, 2947, 2915, 2874, 1644, 1595, 1469, 1449, 1403, 1361, 1292, 1278, 1242, 1222, 1177, 1079, 1044, 996, 926, 821, 776, 748, 689, 644, 609, 556, 525 e 469. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, 25 °C): δ 7,88 (s, 1H), 6,78 – 6,74 (m, 2H), 6,44 – 6,38 (m, 1H), 6,29 – 6,23 (m, 2H), 4,61 – 4,57 (m, 1H), 3,82 (ddd, $J = 12,9, 2,5, 1,0$ Hz, 1H), 3,70 (dt, $J = 12,9, 0,8$ Hz, 1H), 2,71 (dd, $J = 18,9, 2,4$ Hz, 1H), 2,26 (dd, $J = 18,9, 9,5$ Hz, 1H), 1,22 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz, 25 °C): δ 201,6, 147,5, 144,6, 135,3, 134,1, 133,9, 133,7, 127,5, 120,5, 78,1, 70,9, 44,4, 17,4.

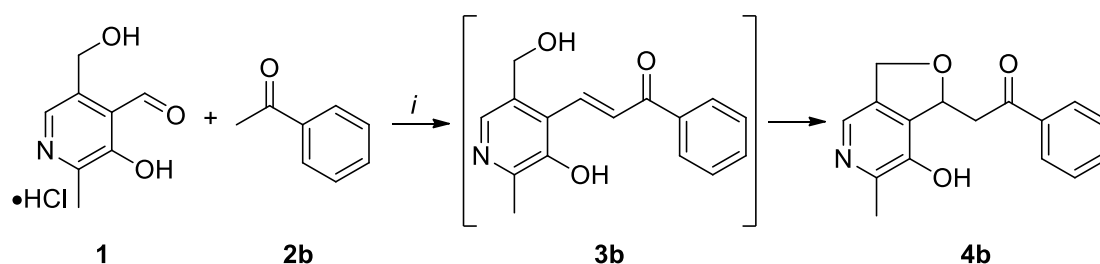
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentados e discutidos os resultados da síntese e caracterização dos produtos obtidos a partir das reações de condensação de Claisen-Schmidt seguido por ciclização intramolecular entre o cloridrato de piridoxal e cetonas aromáticas e não-aromáticas.

5.1 Reação do cloridrato de piridoxal com cetonas: síntese da chalcona **3b** e das furo[3,4-*c*]piridinas **4a-h**

A reação do cloridrato de piridoxal (**1**), obtido comercialmente, com a acetofenona (**2b**) sob condições clássicas de Claisen-Schmidt em meio alcalino, foi promovida com o objetivo de obter a chalcona (**3b**) (**Esquema 27**). No entanto, a condição utilizada levou à formação de um produto inédito que teve sua estrutura determinada como o aduto de Michael (**4b**), resultante da adição de oxa-Michael intramolecular na chalcona intermediária (**3b**).

Esquema 27. Síntese do aduto de oxa-Michael a partir da condensação do piridoxal (**1**) com acetofenona (**2b**).



i. **1** (1 mmol), **2b** (1 mmol), NaOH (4 mmol), EtOH (5 mL), t.a., 24 h

O resultado dessa reação em cascata despertou a atenção, pelo fato de ter formado um produto ainda não descrito que oferece diversas possibilidades de modificações sintéticas além do desafio de encontrar uma condição que permita isolar a chalcona **3b**, sem utilizar etapas de proteção/desproteção.

Inicialmente, foram analisadas várias metodologias com o intuito de obter a melhor condição reacional em relação ao rendimento da furopiridina **4b**. Foram variados os parâmetros tipo e quantidade de base, solvente, tempo e temperatura. Os dados referentes a estes experimentos podem ser vistos na **Tabela 1**. O monitoramento das reações foi realizado por cromatografia de camada delgada.

Tabela 1. Otimização da condição de reação entre cloridrato de piridoxal (**1**) e acetofenona (**2b**) para a obtenção da furopiridina **4b**^a.

Experimento	Base (equiv.)	Solvente	Tempo (h)	Temperatura	Rendimento (%) ^b
1	NaOH (3)	Etanol	24	t.a	- ^e
2	NaOH (4)	Etanol	24	t.a	45
3	NaOH (5)	Etanol	24	t.a	67
4	NaOH (4)	Etanol	24	Refluxo	29
5	NaOH (4)	Etanol	48	t.a	90
6	NaOH (5)	Etanol	48	t.a	- ^c
7	KOH (4)	Etanol	48	t.a	- ^c
8	TBD (4)	Etanol	72	t.a	23
9	Et ₃ N (4)	Etanol	48	t.a	- ^d
10	NaOH (4)	Metanol	48	t.a	28
11	NaOH (4)	H ₂ O	48	t.a	60
12	NaOH (4)	THF	48	t.a	26
13	NaOH (4)	CH ₂ Cl ₂	48	t.a	- ^e
14	NaOH (4)	Tolueno	48	t.a	- ^e
15	NaOH (4)	DMF	48	t.a	- ^c
16	NaOH (4)	DMSO	48	t.a	- ^d

^aTodos os experimentos foram realizados usando 1 mmol de **1**, 1 mmol de **2b** e 5 mL de solvente.

^bRendimento do produto isolado.

^cNão foi possível isolar o produto.

^dFoi obtida uma mistura contendo chalcona e furopiridina.

^eNão consumiu o material de partida.

Nos Experimentos 1, 2 e 3 foi avaliada a influência da proporção estequiométrica de hidróxido de sódio no rendimento do produto **4b** (**Tabela 1**). Quando a reação foi realizada em 1:1:3 não houve o consumo do material de partida **1**. Entretanto, realizamos um aumento estequiométrico e a medida que foi aumentando a proporção houve um aumento no rendimento da reação, de 45 para 67%.

No experimento 4, foi realizada uma reação utilizando como aquecimento a agitação sob refluxo, sendo que o sistema não mostrou um bom desempenho para esse tipo de reação, proporcionado um rendimento de 29%.

Continuando com a avaliação das melhores condições reacionais, foi desenvolvido no experimento 5, o aumento do tempo reacional para 48 horas levou à formação da furopiridina **4b** com rendimento de 90%. No experimento 6, aumentou-se o tempo reacional e utilizou-se a mesma proporção estequiométrica do experimento 3, com

intuito de obter um melhor rendimento reacional, mas ao prosseguir com a reação não foi possível isolar o produto.

Outras metodologias foram empregadas, a fim de obter a melhor condição para a síntese. No experimento **7**, foi realizado uma reação com a mesma condição do experimento **5**, mas utilizando hidróxido de potássio como base. No entanto, ao finalizar a reação não foi possível isolar por filtração o produto, pelo fato do precipitado aderir no papel.

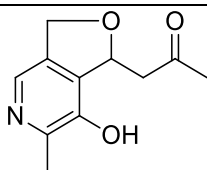
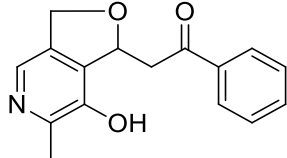
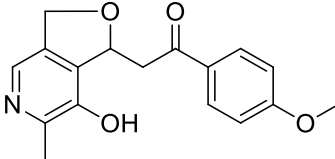
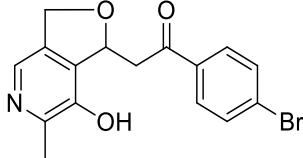
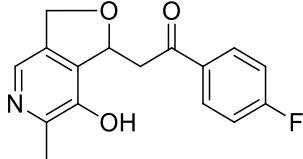
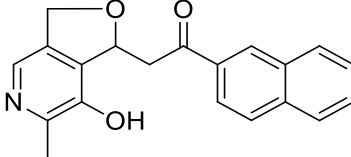
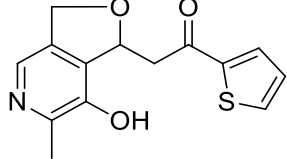
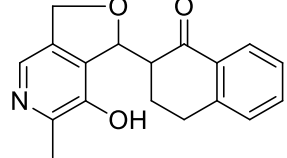
A reação também foi realizada na presença de uma base orgânica, experimento **8**, que vem sendo usada efetivamente para uma variedade de reações de condensação, mas houve uma diminuição do rendimento para 23%, considerado baixo quando comparado com as outras bases utilizadas. Ainda utilizamos no experimento **9** outra base orgânica, trietilamina, mas não houve o consumo do material de partida **1**.

Em uma segunda fase, foram testados vários solventes com o objetivo de analisar o comportamento destes, na obtenção da furopiridina **4b**. Nos experimentos **10**, **11** e **12**, obteve-se a furopiridina **4b** com rendimentos que variaram entre 25 a 60%, comprovando que solventes polares favorecem a formação do produto **4b**. Nos experimentos **13** e **14**, utilizando diclorometano e tolueno não houve o consumo do material de partida após 48 horas. Nesse, a utilização de um solvente apolar não favorece a formação do produto **4b**. No entanto, no experimento **15** utilizando dimetilformamida (DMF), apresentou-se uma mistura escura e gerou-se uma difícil purificação do produto obtido.

No entanto, ao utilizar dimetilsufóxido (DMSO) como solvente, experimento **16**, houve a formação de um produto amarelo, que possui características totalmente diferentes da furopiridina **4b** obtida nos experimentos anteriores, podendo ser a chalcona **3b**.

Como pode ser observado na **Tabela 1** a melhor condição encontrada foi o experimento **4**, utilizando 1:1:4 equivalentes de cloridrato de piridoxal, acetofenona, hidróxido de sódio, respectivamente, e etanol como solvente, sob agitação por 48 horas. Fazendo uso da condição reacional otimizada para a síntese de furopiridina **4b**, optou-se por explorar essa reação e obter uma série das furo[3,4-*c*]piridina. Para isso foram utilizadas diferentes cetonas enolizáveis como acetofenonas substituídas, acetona, α -tetralona, 2-acetiltiofeno. Os rendimentos desses produtos pode ser observados na **Tabela 2**.

Tabela 2. Estruturas e rendimentos das furo[3,4-*c*]piridinas **4a-h**.

Composto	Produto	Rendimento (%) ^a
4a		65
4b		90
4c		67
4d		78
4e		73
4f		80
4g		53
4h		67

^aProduto isolado por filtração

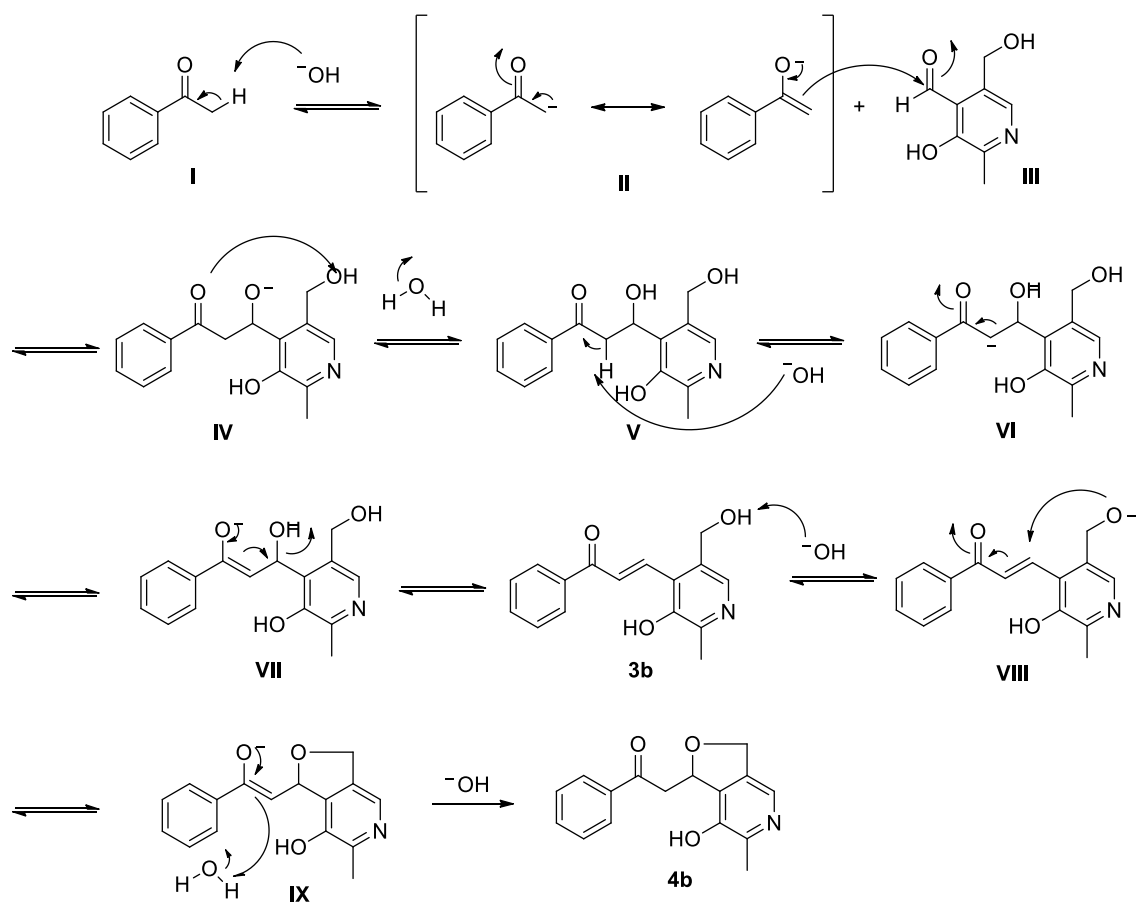
Como mostrado na **Tabela 2**, os compostos sintetizados **4a-h** apresentaram rendimentos de 53-92%. Pode ser observado que a utilização de alguns substituintes influenciou significativamente nos valores do rendimento. Analisando as reações

desenvolvidas e seus respectivos rendimentos, podemos deduzir que algumas reações (**4a,g**) que apresentaram rendimentos baixos, podem estar ocorrendo a formação do intermediário chalcona **3** e ao finalizar a reação conseguiu isolar a furopiridina **4** com baixo rendimento. Ainda, para expandir o estudo foram exploradas outras cetonas substituídas, mas essas não foram eficientes para a obtenção das furo[3,4-*c*]piridinas substituídas.

5.2 Proposta de mecanismo de reação

A reação de condensação de Claisen-Schmidt é uma reação geral para todas as cetonas e aldeídos com átomos de hidrogênio α (**Esquema 28**). A reação ocorre quando uma base remove um hidrogênio α ácido da molécula de acetofenona **I** para formar o enolato **II**, que se estabiliza por ressonância. O enolato **II** ataca o carbono carbonílico do piridoxal **III** por adição nucleofílica e forma um íon alcóxido **IV** que gera o produto de condensação e regenera a base, que abstrai um hidrogênio ácido da posição α formando um íon enolato intermediário **VI**, que elimina o grupo de saída ^-OH formando o composto **3b**. Posteriormente, uma base abstrai o hidrogênio do composto **3b** e ativa fortemente o grupo hidroxila o qual o induz a ciclização nucleofílica intramolecular fornecendo o composto **4b**.

Esquema 28

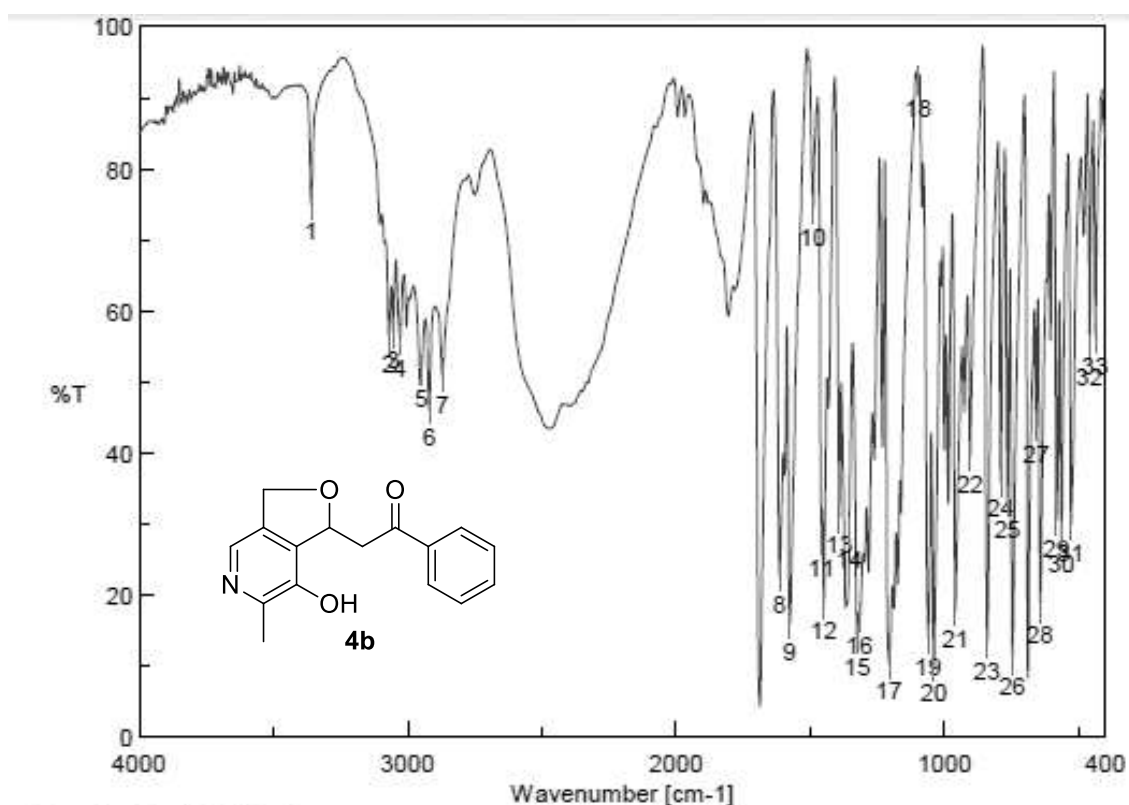


5.3 Caracterização espectroscópica do composto 4b

O composto 2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-c]piridin-1-il)-1-feniletanona **4b**, será discutido por apresentar análise de infravermelho, espectrometria de massas de alta resolução e Ressonância Magnética Nuclear de 1H e ^{13}C .

A **Figura 7** mostra o espectro de infravermelho do composto **4b** obtido em pastilha de KBr. A vibração de O-H ocorre na região de 3359 cm^{-1} . Em 1689 cm^{-1} aparece uma banda intensa característica do estiramento C=O e na região 1576 cm^{-1} uma banda referente ao estiramento C=C do alqueno. Em 1449 cm^{-1} aparece uma banda média de absorção referente à deformação axial do C-N. As bandas presentes nas regiões 1160 a 1059 cm^{-1} podem ser referentes ao estiramento C-O-C.

Figura 7. Espectro de infravermelho do composto **4b** obtido em pastilha de KBr.

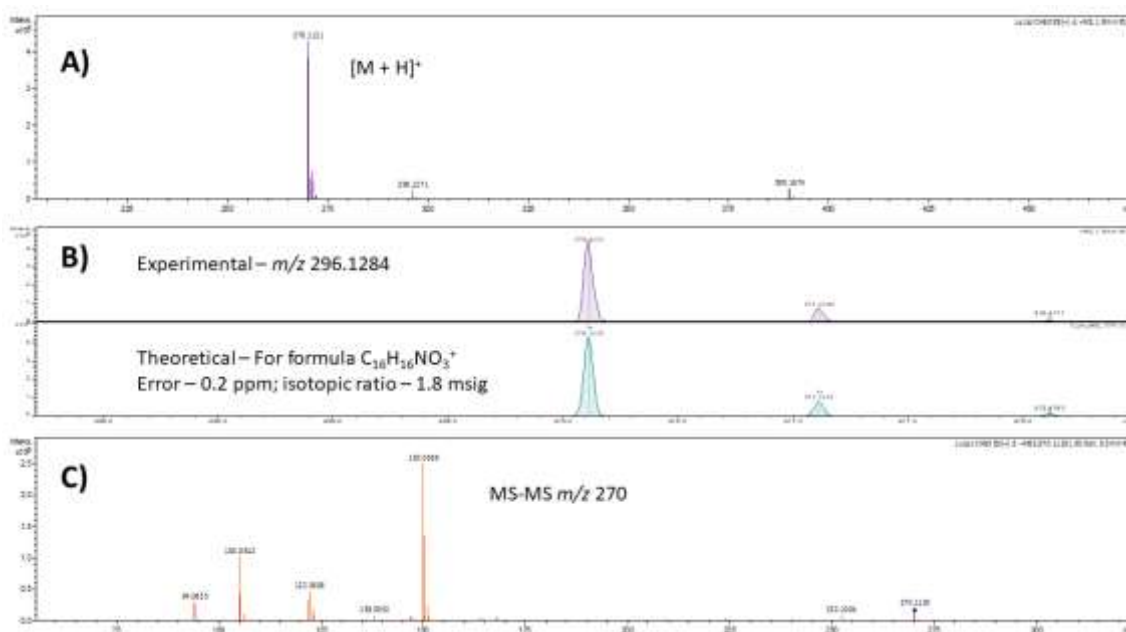


[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3359.39	75.0272	2	3070.12	56.2912
3	3052.76	56.8987	4	3027.69	55.8299
5	2947.66	51.5134	6	2919.7	46.0121
7	2870.52	50.7032	8	1614.13	22.5425
9	1576.52	15.953	10	1489.74	74.2525
11	1457.92	27.6877	12	1449.24	18.7698
13	1391.39	30.878	14	1354.75	28.7573
15	1324.86	13.8545	16	1315.21	16.8126
17	1206.26	10.2977	18	1096.33	92.4699
19	1059.69	13.807	20	1039.44	10.0068
21	959.412	17.6355	22	904.451	39.4845
23	840.812	13.1345	24	790.671	35.9973
25	765.601	33.1064	26	746.317	10.865
27	657.607	43.6996	28	643.144	18.1816
29	582.397	30.3112	30	564.077	28.1534
31	528.4	29.822	32	458.975	54.5403
33	437.762	56.1839			

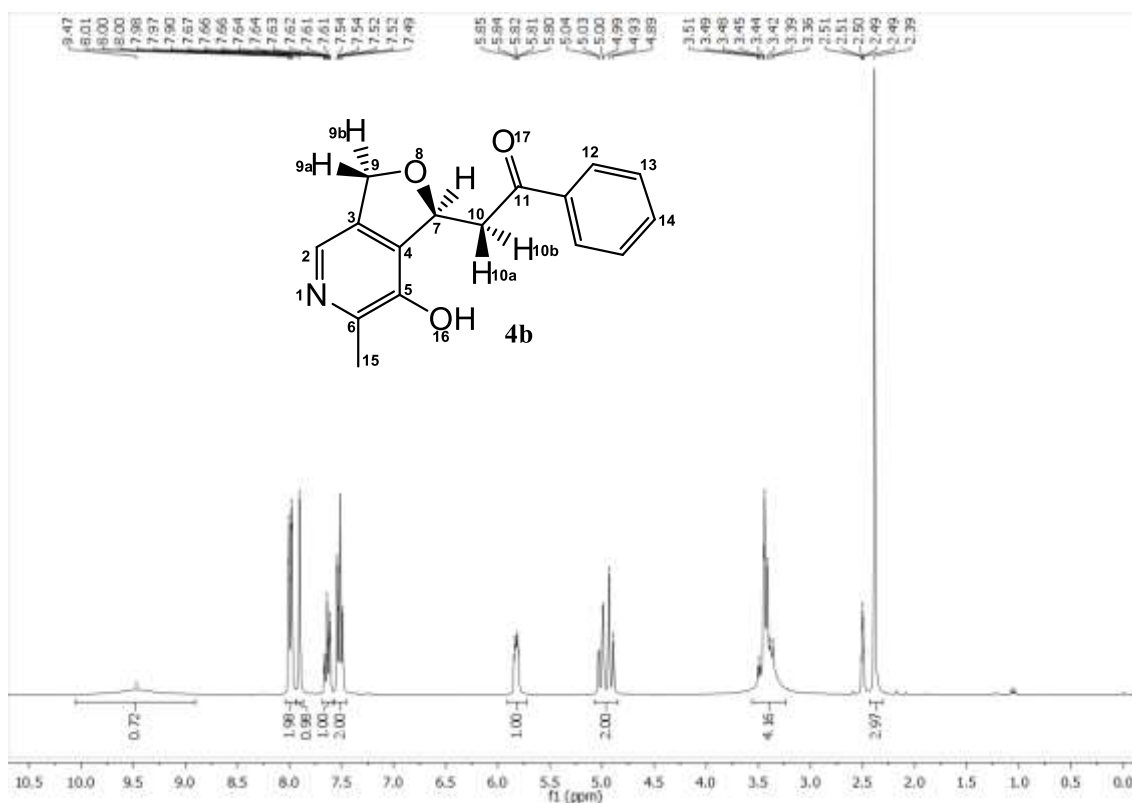
Outra técnica em que se conseguiu constatar a formação do composto **4b**, foi através da análise do espectro de massas de alta resolução apresentado na **Figura 7**, verificou-se a formação do composto **4b** pela presença do íon molecular mais uma unidade de massa, referente a um átomo de hidrogênio (MS (m/z) [M+H]) em 270,1040 referente à estrutura proposta. Além disso, o espectro apresentou um erro de 0,2 ppm e a razão isotópica de 1,8 msig que são aceitáveis.

Figura 8. Análise por EMAR da furopiridina **4b**. a) espectro completo; b) expansão entre 247,3 e 251,5 u.m.a. destacando as massas exatas e as razões isotópicas experimental e teórica, respectivamente; c) espectro MS-MS mostrando a fragmentação do íon $[M+H]^+$.



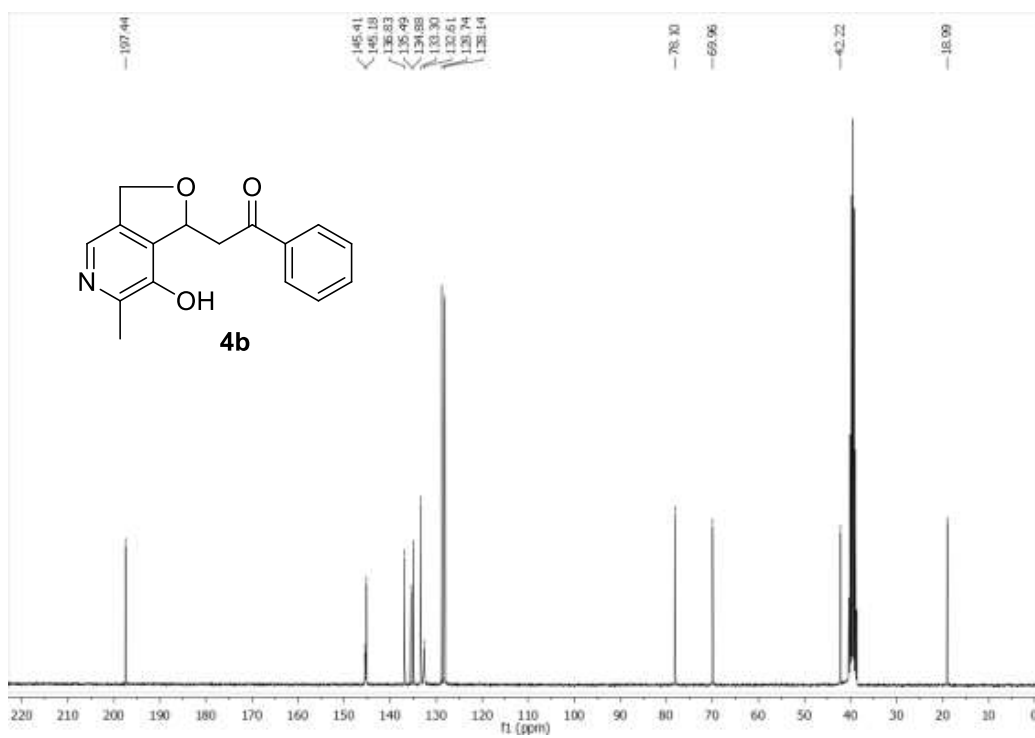
O espectro de RMN de ^1H do composto **4b** apresentado na **Figura 9**, mostra um simpleto em 9,48 ppm, referente ao hidrogênio da hidroxila. Os hidrogênios do anel aromático aparecem como multipletos nas regiões de 7,95 a 8,02 ppm (2H), 7,60 ppm a 7,63 ppm (2H), 7,47 a 7,56 ppm (1H) e em 7,90 ppm (1H) encontra-se um simpleto referente ao hidrogênio da piridina. Além disso, o próton de H-7 aparece como dupletos de tripletos em 5,83 ppm (1H) com constantes de acoplamento de $J = 6,6$ Hz e 2,9 Hz. O próton de H-10b pode ser observado a 5,01 ppm sob a forma de dupletos de dupletos com constantes de acoplamento de $J = 12,5$ Hz e 2,5 Hz. O próton de H-10a pode ser observado um dupletos em 4,91 ppm com as constantes de acoplamento em $J = 12,4$ Hz. O sinal do hidrogênio do metileno do furano encontra sobreposto com o sinal da água presente no DMSO- d_6 . Finalizando, observa-se um simpleto para o hidrogênio da metila em 2,39 ppm (3H).

Figura 9. Espectro de RMN de ^1H do composto **4b** (300 MHz, DMSO-d_6).



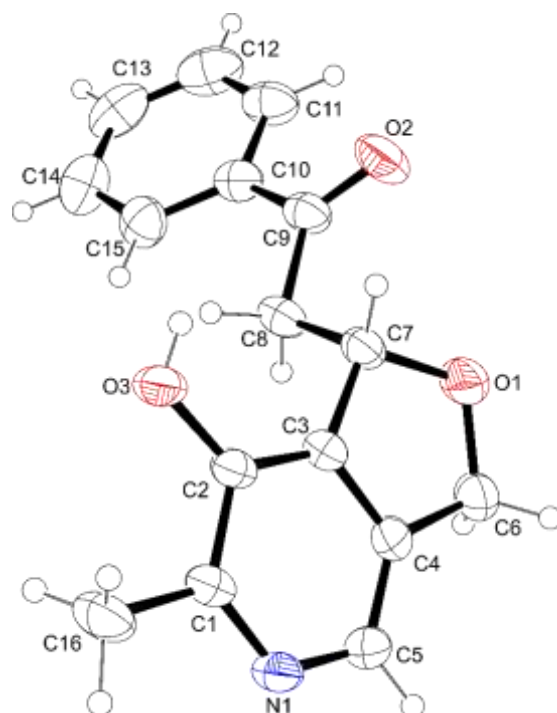
No espectro de RMN de ^{13}C , **Figura 10**, são observados os 14 sinais não equivalentes esperados para a estrutura do composto **4b**. Observa-se um sinal em 197,4 ppm referente ao carbono $\text{C}=\text{O}$ da carbonila. Em 145,4 ppm e 145,1 ppm apresentam dois sinais do $\text{C}-\text{OH}$ e $\text{C}-\text{CH}_3$ do anel aromático. Na faixa de 136,8 a 128,1 ppm estão os 7 sinais referentes aos demais carbonos dos anéis aromáticos, sendo que dois desses carbonos apresentam o mesmo deslocamento químico. Em 78,1 e 69,9 ppm correspondem aos dois sinais do CH e CH_2 do éter cíclico. Por fim, os sinais em 42,4 e 18,9 ppm correspondem aos carbonos CH_2 e CH_3 da estrutura.

Figura 10. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4b** (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



A representação gráfica da estrutura cristalina do composto **4b** foi gerada pelo programa ORTEP 3⁴⁷ e é mostrada na **Figura 12**.

Figura 12. Projeção ORTEP da furo[3,4-*c*]piridina **4b**.



A **Tabela 3** reúne as informações da coleta de intensidades e dados do refinamento da estrutura cristalina. Os dados obtidos mostram que o composto **4b** cristalizou no sistema ortorrômbico e grupo espacial $Pca2_1$.

Tabela 3. Dados do cristal e de refinamento da estrutura para o composto **4b**.

Parâmetro	Valor
Fórmula empírica	C ₁₆ H ₁₅ NO ₃
Massa molecular	269,29 g mol ⁻¹
Temperatura	296(2) K
Comprimento de onda	1,54178 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Ortorrômico, <i>Pca</i> 2 ₁
Dimensões da cela unitária	a = 11,4087(4) Å α = 90° b = 6,2734(2) Å β = 90° c = 18,8163(6) Å γ = 90°
Volume	1346,71(8) Å ³
Z, densidade calculada	4, 1,328 Mg/m ⁻³
Coefficiente linear de absorção μ	0,752 mm ⁻¹
F(000)	568
Dimensões do cristal	0,27 × 0,25 × 0,15 mm
Região de varredura angular θ (°)	7,77 – 80,10
Índices de varredura <i>h, k, l</i>	-14 ≤ <i>h</i> ≤ 14, -6 ≤ <i>k</i> ≤ 7, -23 ≤ <i>l</i> ≤ 23
Número de reflexos coletados/ independentes	15410 / 2750 [R(int) = 0,0438]
Completude para θ = 80.10	99,8 %
Correção de absorção	Semi-empírica de equivalentes
Transmissão Max. e Min.	0,8955 e 0,8327
Método de refinamento	M.C / M.Q F ²
Dados / restrições / parâmetros	2750 / 1 / 182
Goodness-of-fit (F ²)	0,817
Índices de discordância final [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0,0303, wR ₂ = 0,0943
Índices de discordância final (dados totais)	R ₁ = 0,0664, wR ₂ = 0,1045
Densidade eletrônica residual	0,176 e -0,166 (e.Å ⁻³)

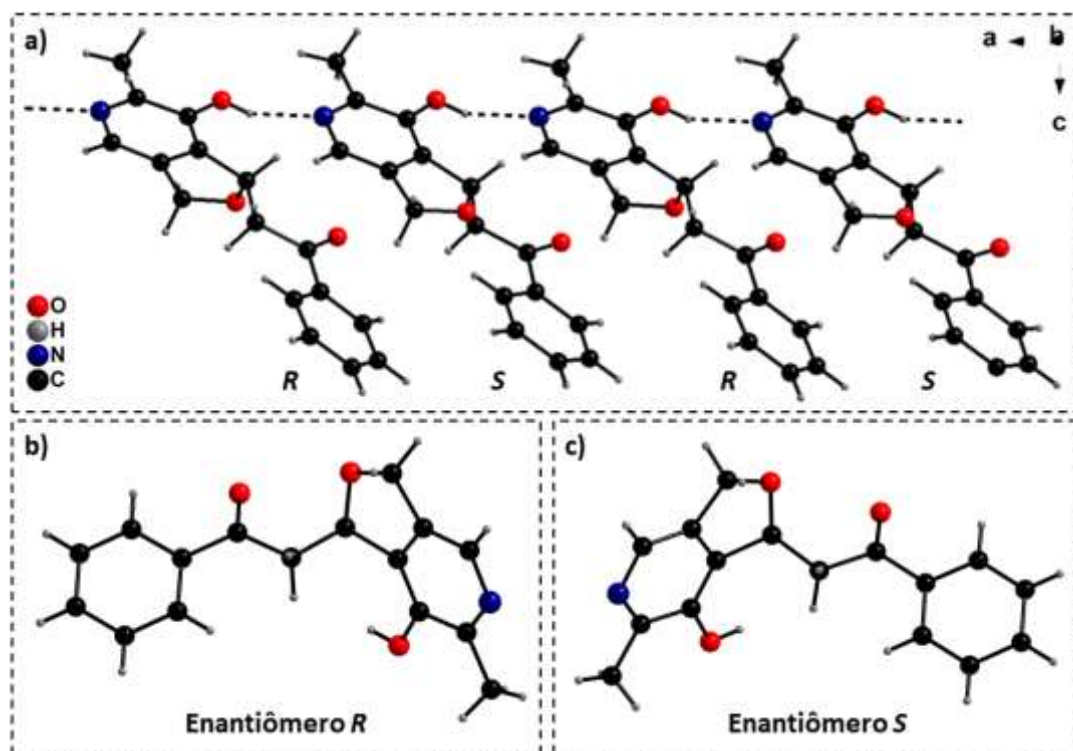
A **Tabela 5** apresenta os comprimentos e os ângulos de ligação, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Tabela 4. Comprimentos e ângulos de ligação do composto **4b**.

Comprimentos de ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
O(3)-C(2)	1,3487(17)	C(1)-N(1)-C(5)	120,33(12)
N(1)-C(1)	1,3353(19)	N(1)-C(1)-C(2)	121,66(14)
N(1)-C(5)	1,344(2)	N(1)-C(1)-C(16)	118,25(12)
C(1)-C(2)	1,4197(15)	C(2)-C(1)-C(16)	120,09(13)
C(1)-C(16)	1,492(2)	C(7)-O(1)-C(6)	111,18(11)
O(1)-C(7)	1,435(2)	O(3)-C(2)-C(3)	125,93(11)
O(1)-C(6)	1,4283(19)	O(3)-C(2)-C(1)	116,85(13)
C(2)-C(3)	1,380(2)	C(3)-C(2)-C(1)	117,21(12)
C(3)-C(4)	1,3829(19)	C(2)-C(3)-C(4)	120,33(12)
C(3)-C(7)	1,5121(17)	C(2)-C(3)-C(7)	131,17(12)
O(2)-C(9)	1,208(2)	C(4)-C(3)-C(7)	108,36(12)
C(5)-C(4)	1,3813(19)	N(1)-C(5)-C(4)	120,96(13)
C(4)-C(6)	1,486(2)	C(3)-C(4)-C(5)	119,46(14)
C(7)-C(8)	1,518(2)	C(3)-C(4)-C(6)	109,69(12)
C(8)-C(9)	1,5222(17)	C(5)-C(4)-C(6)	130,81(14)
C(9)-C(10)	1,487(2)	O(1)-C(7)-C(3)	103,78(11)
C(10)-C(15)	1,389(2)	O(1)-C(7)-C(8)	111,50(13)
C(10)-C(11)	1,405(2)	C(3)-C(7)-C(8)	111,48(11)
C(15)-C(14)	1,386(3)	C(9)-C(8)-C(7)	113,75(12)
C(14)-C(13)	1,379(3)	O(1)-C(6)-C(4)	104,66(12)
C(13)-C(12)	1,385(4)	O(2)-C(9)-C(10)	120,78(13)
C(12)-C(11)	1,368(3)	O(2)-C(9)-C(8)	120,83(16)
		C(10)-C(9)-C(8)	118,38(13)
		C(15)-C(10)-C(11)	118,12(17)
		C(15)-C(10)-C(9)	122,84(13)
		C(11)-C(10)-C(9)	118,95(16)
		C(10)-C(15)-C(14)	120,89(18)
		C(13)-C(14)-C(15)	120,0(2)
		C(14)-C(13)-C(12)	119,7(2)
		C(11)-C(12)-C(13)	120,58(19)
		C(12)-C(11)-C(10)	120,7(2)

A análise do empacotamento cristalino do composto **4b** mostra a presença de ligações de hidrogênio intermoleculares entre o hidrogênio da hidroxila e o nitrogênio da piridina, com distâncias $H\cdots N = 1,9299(10)$ Å e ângulos $O-H\cdots N = 156,432(72)^\circ$, conforme visualizado na **Figura 13, a**. Os racematos, como é o caso do composto **4b**, podem cristalizar na forma de conglomerados, compostos racêmicos e pseudoracematos. No conglomerado, as moléculas formam cristais constituídos de apenas um enantiômeros mas a amostra inteira é racêmica porque contém quantidades iguais de cada enantiômero. Nos compostos racêmicos, os enantiômeros cristalizam na proporção 1:1 em uma cela unitária. Nos pseudoracematos, o cristal possui uma distribuição aleatória coexistindo associações de enantiômeros heteroquirais (R/S) e homoquirais (R/R ou S/S)⁴⁸. O empacotamento cristalino mostrado na **Figura 13, a** também comprova que o composto **4b** cristalizou na forma de um composto racêmico, no qual os enantiômeros R e S (**Figura 13, c e b**, respectivamente) aparecem alternadamente ao longo do eixo a.

Figura 13. Empacotamento cristalino do composto **4b**. a) Ligações de hidrogênio intermoleculares e alternância dos enantiômeros R e S; b) Estrutura do enantiômero S; c) Estrutura do enantiômero R.



5.5 Preparação das hidrazonas substituídas 6ba-6bd

ESCREVER PQ SINTETIZOU

Posteriormente, a fuopiridina **4b** foi utilizada como material de partida para a obtenção da síntese de hidrazonas substituídas **6ba-6bd** (Esquema 31).

Esquema 31



Quatro métodos foram testados, baseado em reações relatadas na literatura para a síntese de hidrazonas substituídas. O monitoramento da reação foi realizado por cromatografia em camada delgada. Os dados referentes a estes experimentos são mostrados na **Tabela 6**.

Tabela 5. Métodos aplicados para a síntese do composto **6ba-6bd**.

Experimento	Hidrazina	Método ^a	Tempo (h)	Rendimento (%) ^b
1	Tiossemicarbazida	A	12	- ^c
2	Tiossemicarbazida	B	12	73
3	Tiossemicarbazida	B	24	86
4	Aminoguanidina	B	24	- ^d
5	Aminoguanidina	C	24	92
6	Fenilhidrazina	B	24	- ^d
7	Fenilhidrazina	C	24	- ^d
8	Fenilhidrazina	D	24	65
9	Semicarbazida	B	24	- ^e
10	Semicarbazida	C	24	- ^d

^aA: 1 mmol de **1**, 1,5 mmol de **5**, 5 mL de etanol e refluxo por 12 horas.

B: 1 mmol de **1**, 1,5 mmol de **5**, 3 gotas de ácido acético, 5 mL de etanol e refluxo por 24 horas.

C: 1 mmol de **1**, 1,5 mmol de **5**, 1,5 mmol de hidróxido de sódio, 5 mL de etanol e refluxo por 24 horas.

D: 1 mmol de **1**, 1,5 mmol de **5**, 0,2 mmol de acetato de sódio, 0,2 mmol de ácido acético, 5 mL de metanol e refluxo por 24 horas.

^bRendimento do produto isolado.

^cFoi obtida uma mistura contendo material de partida e produto.

^dNão houve o consumo do material de partida.

^eFormação do produto e de subprodutos não identificados.

Como mostrado inicialmente, no método A, a reação da furopiridina **4b** com a tiossemicarbazida **5b** foi realizada em etanol. No entanto, não houve o consumo de todo material de partida após 12 horas de refluxo (**Tabela 6, experimento 1**). Conseqüentemente, no método B, a reação foi realizada utilizando uma quantidade catalítica de ácido acético (**experimento 2**), e está apresentou resultado satisfatório com um rendimento de 73%. Continuando com a avaliação do melhor meio reacional, foi desenvolvido no experimento **3** um aumento do tempo reacional para 24 horas levou à formação da hidrazona **6bc** com rendimento de 86%.

Em contrapartida, quando aplicamos o método B para outros derivados de hidrazinas tais como aminoguanidina **5d** e fenilhidrazina **5a**, experimento **4** e **6**, não houve resultados satisfatórios. Provavelmente, a quantidade de ácido acético utilizado no consumo do material de partida, não foi o suficiente ou a utilização do ácido protonou o nitrogênio das hidrazinas, impedindo o ataque na carbonila. Foi realizada uma reação com

a mesma condição, mas utilizando a semicarbazida (**experimento 9**), a reação foi monitorada pela cromatografia em camada delgada e observou-se o consumo de todo o material de partida. O composto formado foi analisado na espectrometria de massas de alta resolução e percebeu a formação de um pico com m/z 327 podendo ser o produto desejado, mas também o espectro apresentou outros picos o qual não conseguimos identificar suas estruturas.

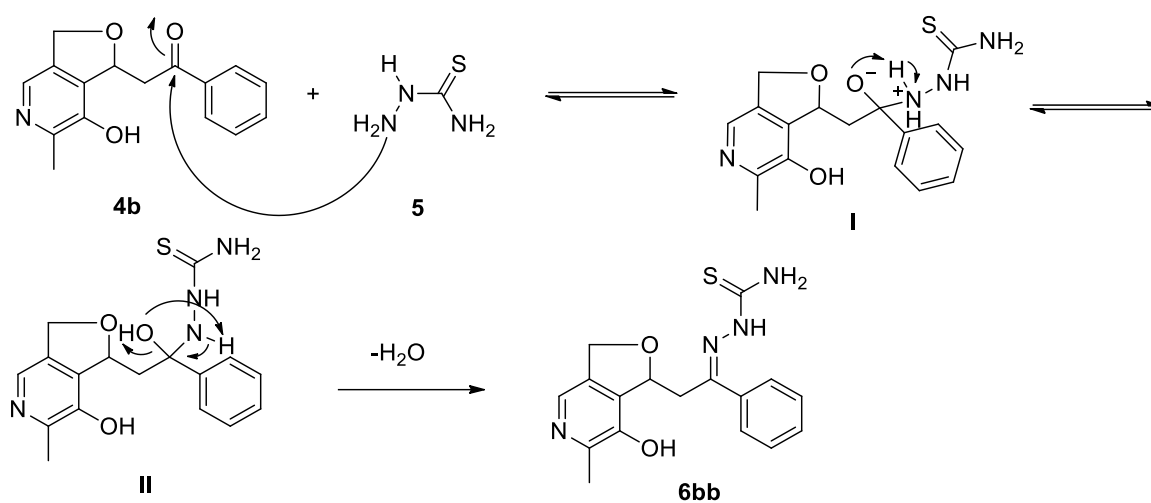
Visto que algumas hidrazinas utilizadas encontravam-se na forma salina (cloridrato), foi necessário a utilização de uma base (Método C) com o objetivo de ativá-las, liberando-as e aumentando a reatividade. Como mostrado, no experimento **4**, a reação da furopiridina **4b** com a aminoguanidina **5c** foi realizada em etanol na presença de hidróxido de potássio, e após 24 horas houve a formação do produto esperado **6bd** com um rendimento de 92%. Entretanto, nos experimentos **7** e **10** utilizando a mesma metodologia, o material de partida **4b** não foi consumido.

Novamente foi testado um novo método, experimento **8**, agora utilizando um ácido orgânico AcOH e um sal orgânico AcONa como catalisador durante 24 horas. O composto formado foi analisado na espectrometria de massas de alta resolução e percebeu a formação de um pico com m/z 359 podendo ser o produto desejado, mas o espectro também apresentou algumas impurezas.

5.6 Proposta de mecanismo de reação

O mecanismo provável para a formação da furohidrazona **6bb** se inicia com o ataque do nitrogênio da tiossemicarbazida **5b** no carbono carbonílico da furopiridina **4b**, levando à formação de um intermediário tetraédrico **I**. O equilíbrio gerado leva a eliminação de uma molécula de água **II** e que resulta na furohidrazona **6bb** (**Esquema 32**).

Esquema 32

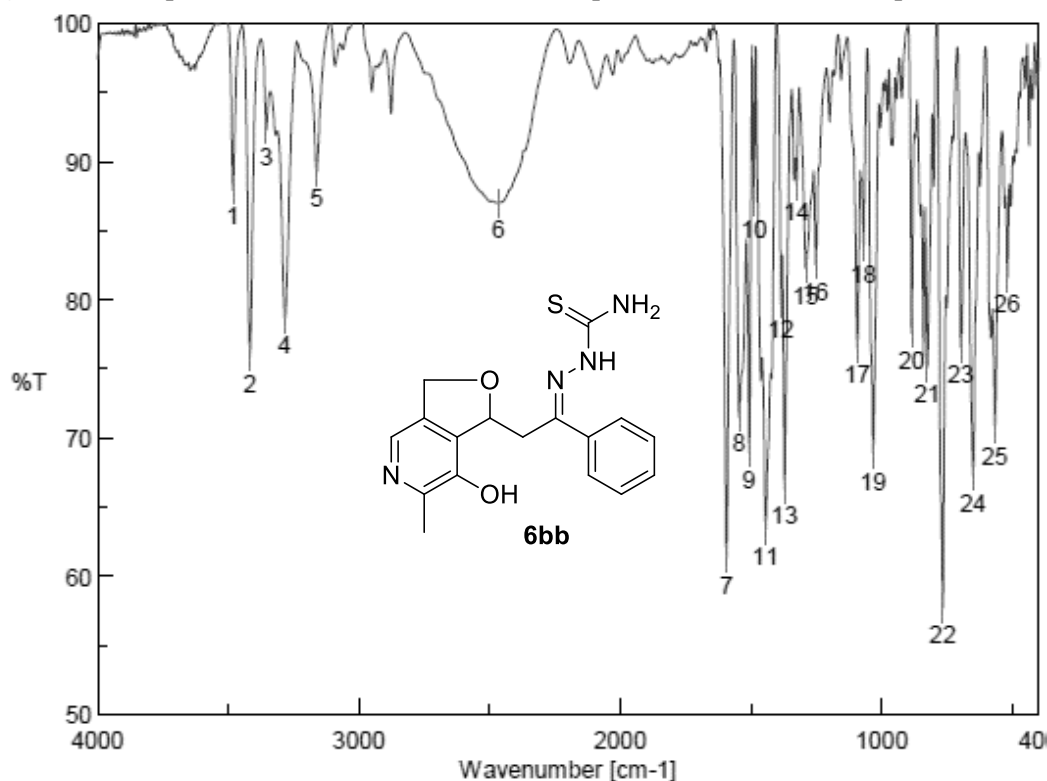


5.7 Caracterização espectroscópica do composto **6bb**

O composto **6bb** foi caracterizado por espectroscopia de infravermelho e ressonância magnética nuclear de 1H e ^{13}C .

A **Figura 17** mostra o espectro de infravermelho do composto **6bb** obtido em pastilha de KBr. No espectro foram observadas, três bandas finas e intensas na região de $3481-3283\text{ cm}^{-1}$ que correspondem à deformação axial (N-H) dos grupamentos amino terminais da hidrazona. Em 1593 cm^{-1} aparece uma banda intensa de absorção referente ao estiramento da banda de imina (C=N) da hidrazona.

Figura 14. Espectro de infravermelho do composto **6bb** obtido em pastilha de KBr.



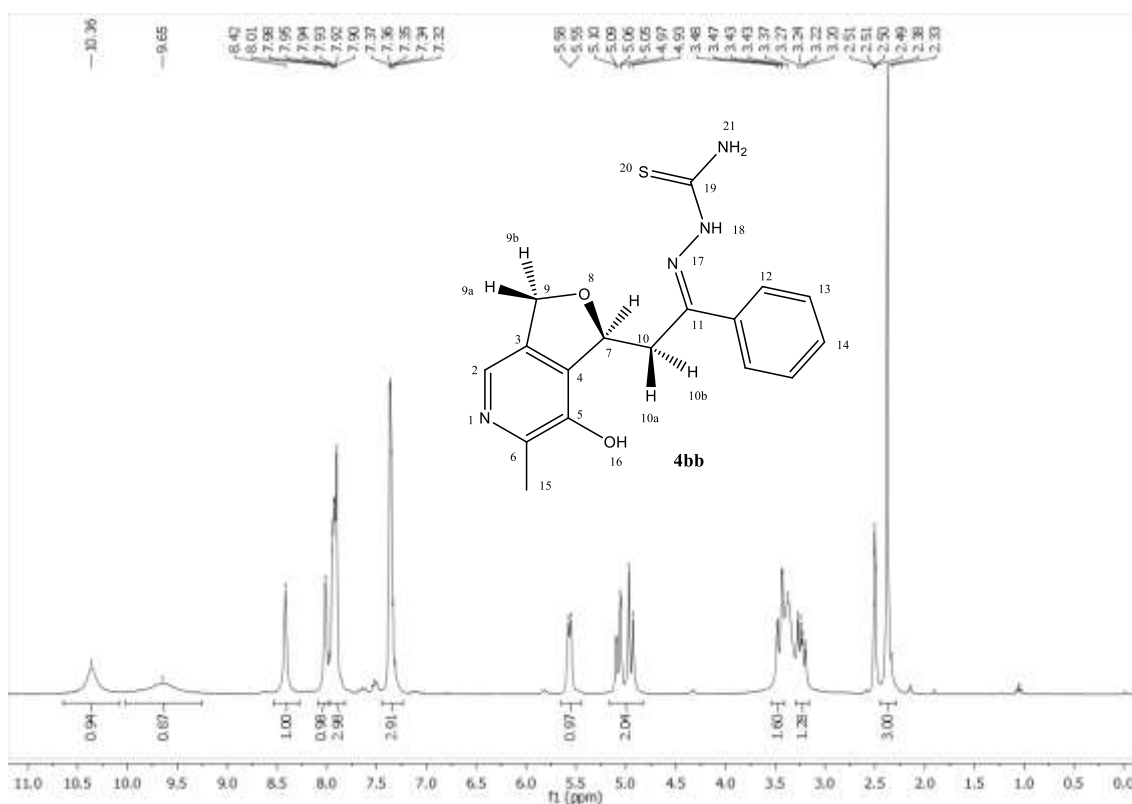
[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3481.85	87.9454	7	1593.88	61.2611
2	3417.24	75.8823	8	1545.67	71.5038
3	3354.57	92.2904	9	1507.1	68.9119
4	3283.21	78.6352	10	1488.78	87.0467
5	3161.72	89.2606	11	1444.42	63.3563
6	2466.51	87.0095	12	1385.6	79.7242
7	1593.88	61.2611	13	1372.1	66.2734
8	1545.67	71.5038	14	1325.82	88.2995
9	1507.1	68.9119	15	1290.14	82.236
10	1488.78	87.0467	16	1252.54	82.5166
11	1444.42	63.3563	17	1093.44	76.5107
12	1385.6	79.7242	18	1070.3	83.8054
13	1372.1	66.2734	19	1032.69	68.772
14	1325.82	88.2995	20	885.166	77.5588
15	1290.14	82.236	21	825.384	75.077
16	1252.54	82.5166	22	766.566	57.6893
17	1093.44	76.5107	23	697.141	76.5298
18	1070.3	83.8054	24	649.893	67.2102
19	1032.69	68.772	25	566.969	70.5962
20	885.166	77.5588	26	519.722	81.5579
21	825.384	75.077			
22	766.566	57.6893			
23	697.141	76.5298			
24	649.893	67.2102			
25	566.969	70.5962			
26	519.722	81.5579			

No espectro de RMN de ^1H , **Figura 18**, apresenta um simpleto em 9,65 ppm, referente ao hidrogênio da hidroxila. Em 10,36 ppm aparece um simpleto largo relativo ao hidrogênio do grupo NH próximo da imina. Os dois hidrogênios da amina (NH_2) aparecem como dois simpletos nas regiões 8,42 a 8,01 ppm. Os hidrogênios do anel aromático aparecem como multipletos nas regiões de 7,98 a 7,23 ppm. Além disso, o hidrogênio da metina aparece como duplete em 5,57 ppm (1H) com constantes de acoplamento de $J= 8,3$ Hz . Os picos dos hidrogênios do metileno foram observados como multipletos na região de 5,16 a 4,83 ppm (2H). O próton H-9a encontra-se em 3,45 ppm com constante de acoplamento de $J= 14,5$ e 8,8 Hz e o próton H-9b pode ser observado como duplete de dupletos em 3,24 ppm com as constantes de acoplamento de $J = 14,7$ e

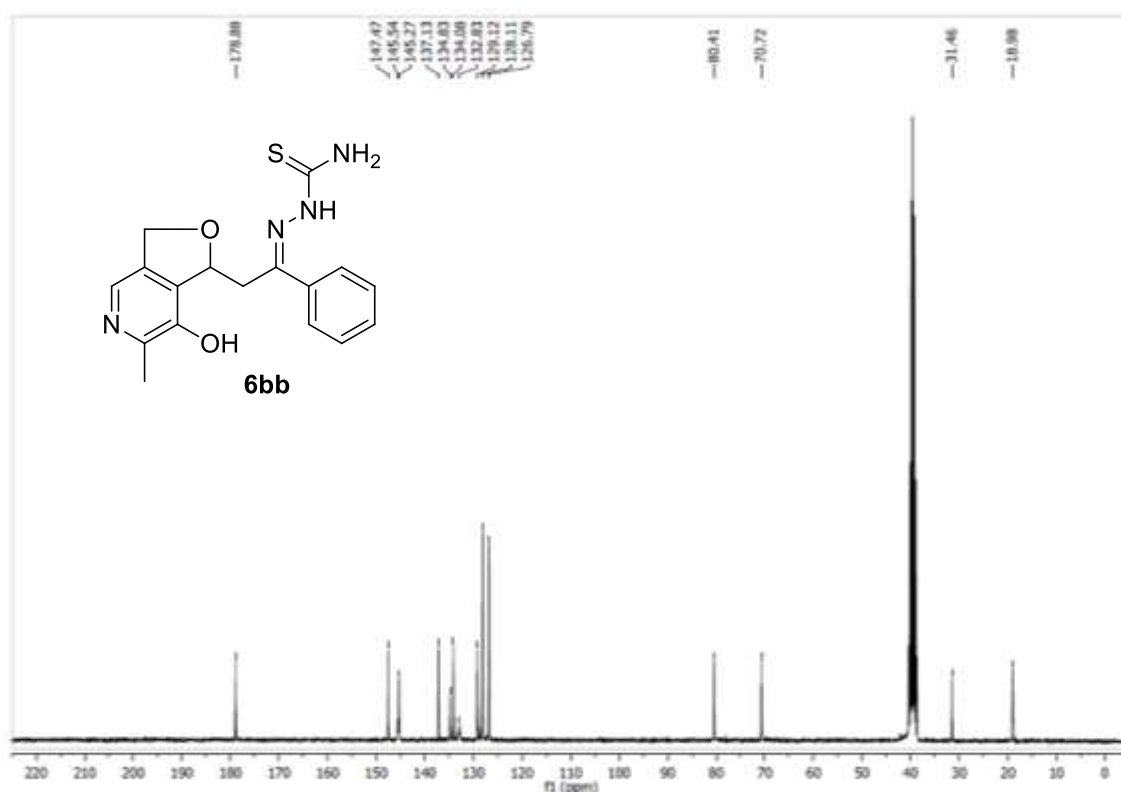
8,8 ppm. Finalizando, observa-se um singlete para o hidrogênio da metila em 2,38 ppm (3H).

Figura 15. Espectro de RMN de ^1H do composto **6bb** (300 MHz, DMSO- d_6).



No espectro de RMN de ^{13}C apresentado na **Figura 19**, observa-se um pico em 178,8 ppm referente ao carbono do grupo tiocarbamoil ($\text{CH}_3\text{N}_2\text{S}$). Em 147,4 ppm apresenta um sinal do grupo $\text{C}=\text{N}$ pertencente à imina. Em 145,5 e 145,2 ppm apresentam dois sinais do $\text{C}-\text{OH}$ e $\text{C}-\text{CH}_3$ do anel aromático. Entre 137,1 a 126,7 ppm estão os sete picos não equivalentes referente aos demais carbonos dos anéis aromáticos, sendo que dois desses carbonos apresentam o mesmo deslocamento químico. Em 80,3 e 70,7 ppm correspondem aos carbonos CH e CH_2 da estrutura do éter cíclico. Em 31,4 e 18,9 ppm correspondem aos carbonos de CH_2 e CH_3 .

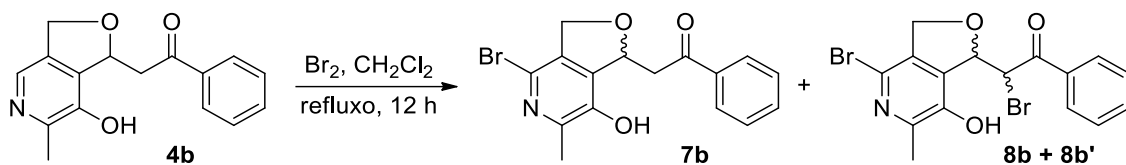
Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6bb** (300 MHz, DMSO- d_6).



5.8 Bromação da furo[3,4-*c*]piridina **4b**

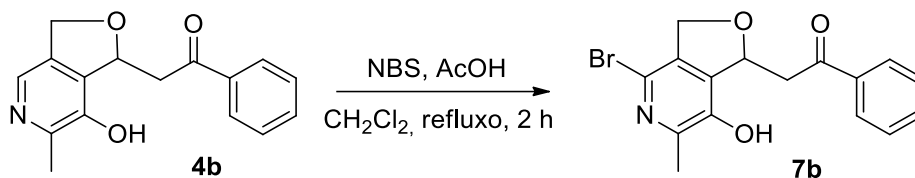
Visando à funcionalização das furo[3,4-*c*]piridinas para a obtenção de intermediários bromados, potenciais substratos em reações de substituição nucleofílica ou de acoplamento cruzado, a furo[3,4-*c*]piridina **4b** foi submetida à reação com bromo elementar. Para isso, 1 mmol da furo[3,4-*c*]piridina **4b** foi misturada com 0,5 mmol de Br_2 em diclorometano e agitada por 12 horas à temperatura ambiente (**Esquema 33**). Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do sólido formado mostraram a presença de três substâncias pois, no espectro de RMN de ^1H , foram observados três simpletos referentes à três metilas na região de 2,40 a 2,30 ppm e, no espectro de RMN de ^{13}C , foram detectados três sinais atribuídos à $\text{C}=\text{O}$ de cetonas conjugadas, entre 197 e 191 ppm. O espectro de RMN de ^1H não mostrou o simpleto típico do hidrogênio ligado ao C6 do anel piridínico, o que indicou que todos os produtos são bromados neste carbono e que a mistura analisada não tem material de partida. Tais observações levaram à proposição da formação do produto **7b** bromado seletivamente no carbono C6 do anel piridínico e de uma mistura diastereoisomérica **8b** e **8b'** resultante da bromação não quimiosselitiva no carbono C6 do anel piridínico e no carbono α à carbonila.

Esquema 33



Com o objetivo de obter um método seletivo para a bromação, foi testada outra metodologia, utilizando *N*-bromossucinimida, ácido acético e diclorometano como solvente (**Esquema 34**). O resultado dessa reação foi a formação quimiosseletiva do produto **7b** com rendimento de 70%.

Esquema 34

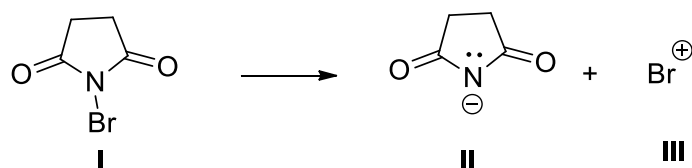


5.9 Proposta de mecanismo de reação de bromação da furo[3,4-c]piridina **4b**

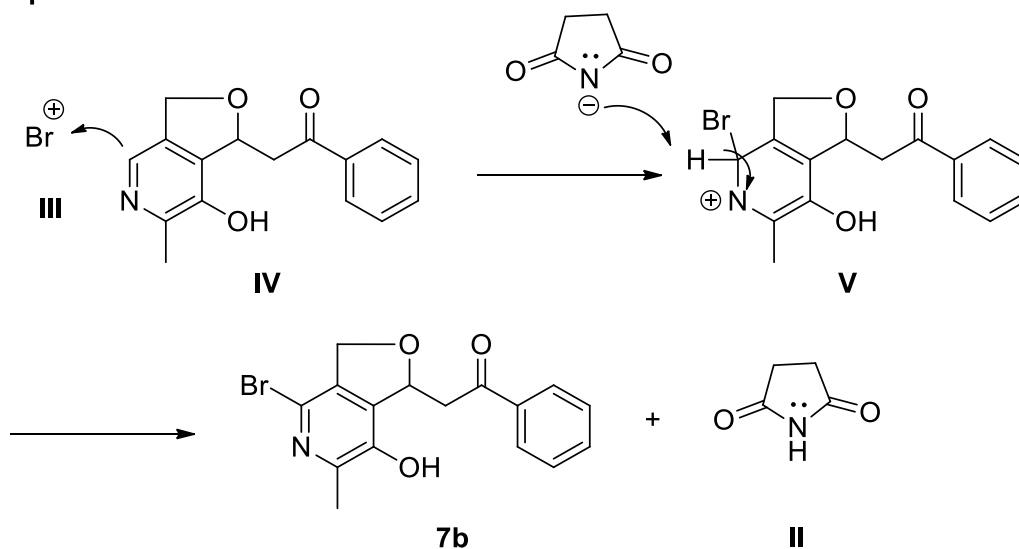
O mecanismo possível para a reação de bromação da furo[3,4-*c*]piridina **4b**, primeiramente ocorre a formação do íon bromônio **III**. Em uma segunda etapa, ocorre a formação do cátion intermediário **V**, em seguida ocorre a retirada do próton pelo nucleófilo **II** formado na primeira etapa assim o restabelecimento da aromaticidade e formando o composto **7b** (**Esquema 35**).

Esquema 35

Etapa 1



Etapa 2

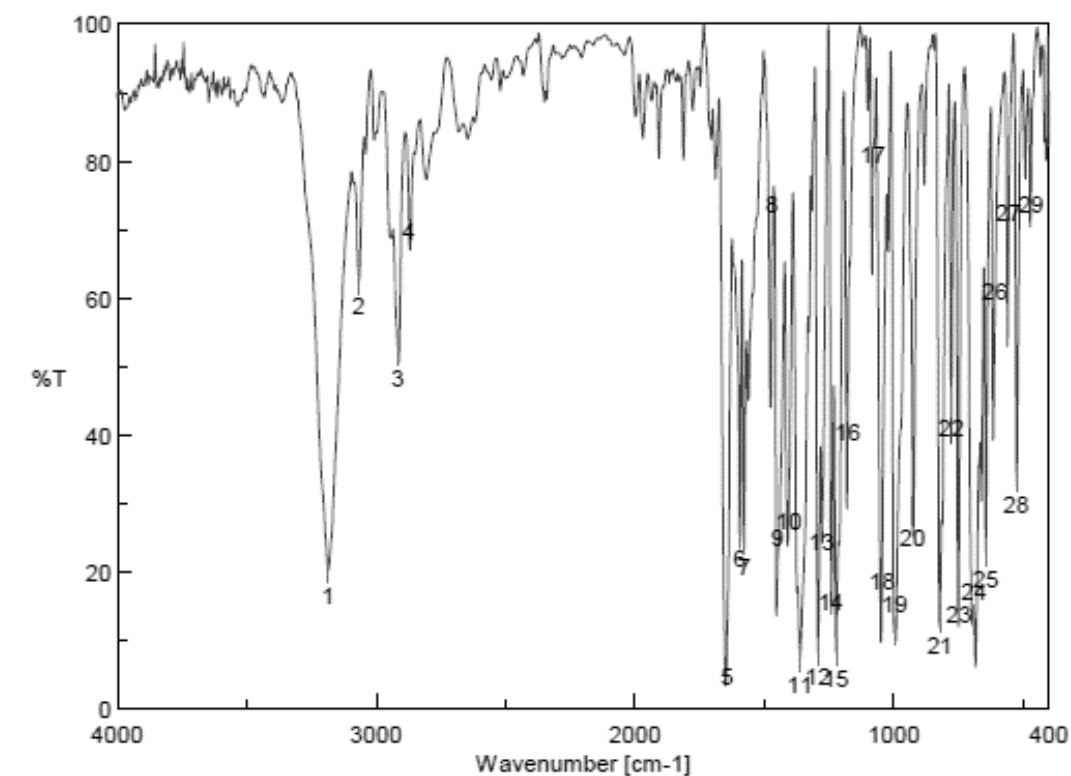


5.10 Caracterização espectroscópica do composto 7b

A formação do produto **7b** foi confirmado pelo espectro de infravermelho, espectrometria de massas de alta resolução e ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C .

A **Figura 20** mostra o espectro de infravermelho do composto **7b** obtido por pastilha de KBr. A vibração do O-H ocorre na região 3184 cm^{-1} . Em 1644 cm^{-1} aparece uma banda intensa característica do estiramento C=O e 1595 cm^{-1} uma banda referente ao estiramento C=C do alqueno. As bandas presentes na região $689\text{ a }609\text{ cm}^{-1}$ podem ser referentes ao estiramento C-Br.

Figura 17. Espectro de infravermelho do composto **7b** obtido em pastilha de KBr.

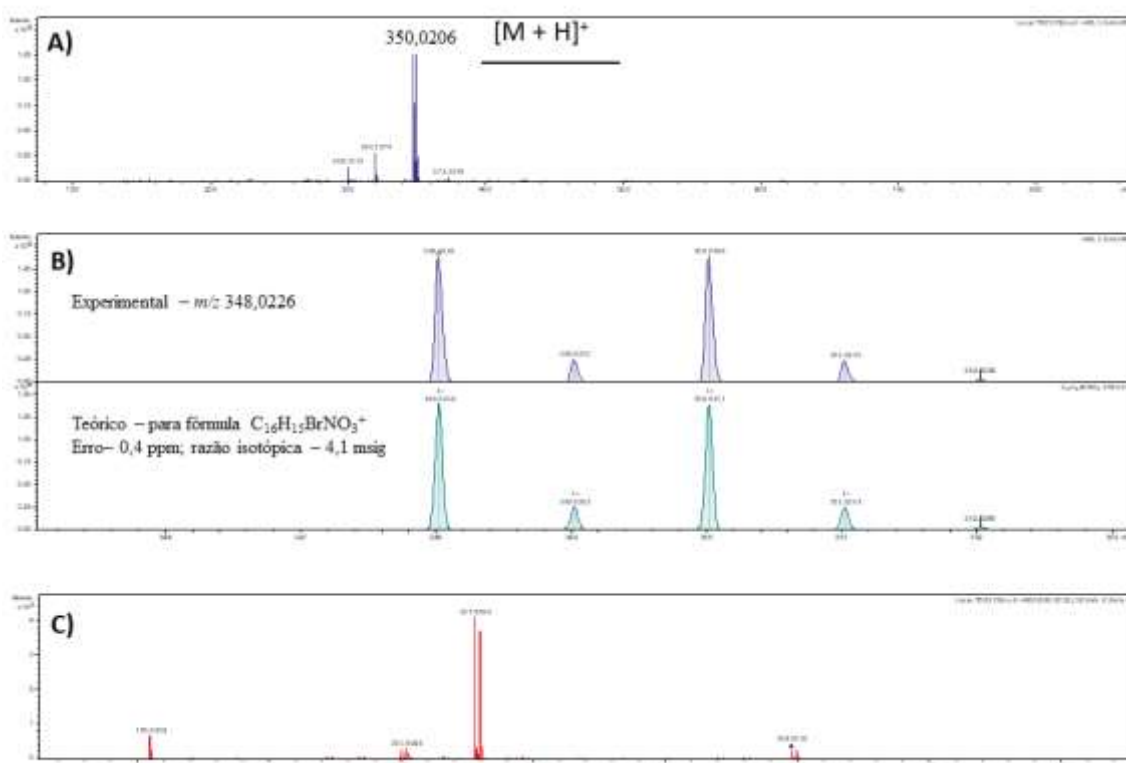


[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3184.86	20.3895	2	3066.26	62.5766
3	2915.84	52.2458	4	2874.38	73.4906
5	1644.02	8.52376	6	1595.81	25.7325
7	1577.49	24.6079	8	1469.49	69.6449
9	1449.24	21.0984	10	1403.92	31.1968
11	1361.5	7.49236	12	1292.07	8.42623
13	1278.57	28.1611	14	1242.9	19.3654
15	1222.65	8.23062	16	1177.33	44.106
17	1079.94	76.9473	18	1044.26	22.3585
19	996.053	11.4171	20	926.628	28.8374
21	821.527	13.1384	22	776.208	44.7729
23	748.245	17.519	24	689.427	13.0413
25	644.108	22.8035	26	609.396	57.1279
27	556.363	68.5768	28	525.507	33.7673
29	469.582	77.6385			

O espectro de massas de alta resolução, **Figura 21** comprova a fórmula molecular do composto **7b** pela presença do íon molecular mais uma unidade de massa, referente a um átomo de hidrogênio (MS (m/z) [M+H]) em 348,0226 e é observado o ((m/z) [M+2+H]) em 350,0206 referente ao átomo de bromo presente na estrutura. Além disso, o espectro apresentou um erro 0,4 ppm e a razão isotópica de 4,1 msig que são aceitáveis.

Figura 18. Análise por EMAR da **7b**. a) espectro completo; b) expansão entre 247,3 e 251,5 u.m.a. destacando as massas exatas e as razões isotópicas experimental e teórica, respectivamente; c) espectro MS-MS mostrando a fragmentação do íon $[M+H]^+$.



No espectro de RMN de ^1H (**Figura 22**) podemos observar o sinal de um simpleto 7,87 ppm, referente ao hidrogênio da hidroxila. Os hidrogênios do anel aromático aparecem como multipletos nas regiões em 6,78 a 6,76 ppm (2H), 6,43 a 6,40 ppm (1H) e 6,28 a 6,25 ppm (2H). O próton de H-7 pode ser observado em 4,69 ppm sob a forma de dupletos de tripletos com constantes de acoplamento de $J = 9,5$ Hz e 2,4 Hz. O próton H-9b pode ser observado a 3,83 ppm sob a forma de dupletos de dupletos de dupletos com constantes de acoplamento de $J = 12,9$ Hz, 2,4 Hz e 1,0 Hz. O próton H-9a pode ser observado em 3,70 ppm sob a forma de dupletos com constantes de acoplamento de 12,9 Hz. Um dupletos de dupletos em 2,70 ppm do H-10a com constantes de acoplamento 18,9 Hz e 2,5 Hz. Em 2,27 foram identificados dois sinais de dupletos de dupletos do H-10b com acoplamento em $J = 18,9$ Hz e 9,4 Hz. Observa ainda, o sinal do próton do CH_3 que aparece com simpleto. Na **Figura 23**, pode-se observar acoplamentos entre os hidrogênios EM 1,23 ppm do produto **7a**.

Figura 19. Espectro de RMN de ^1H do composto **7b** (500 MHz, DMSO- d_6)

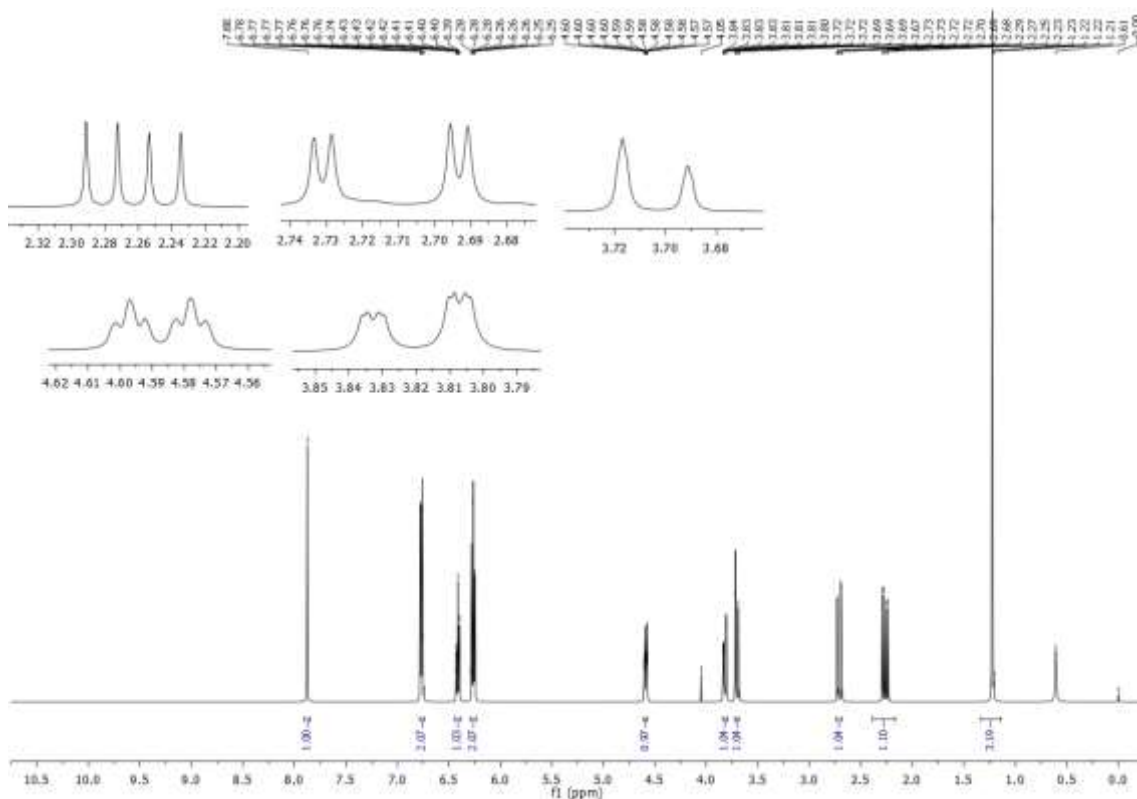
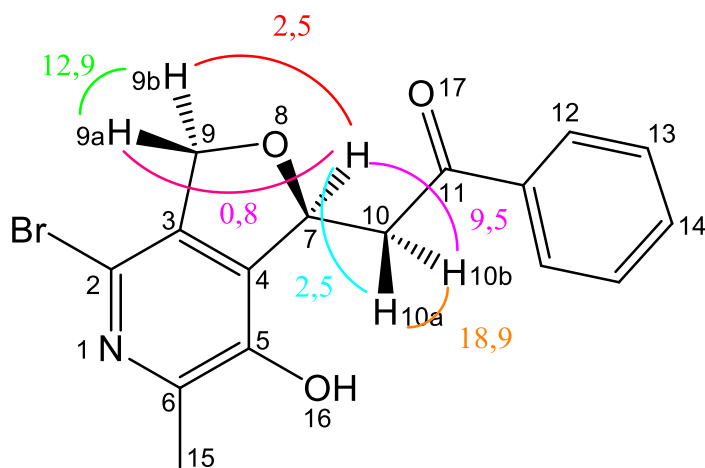


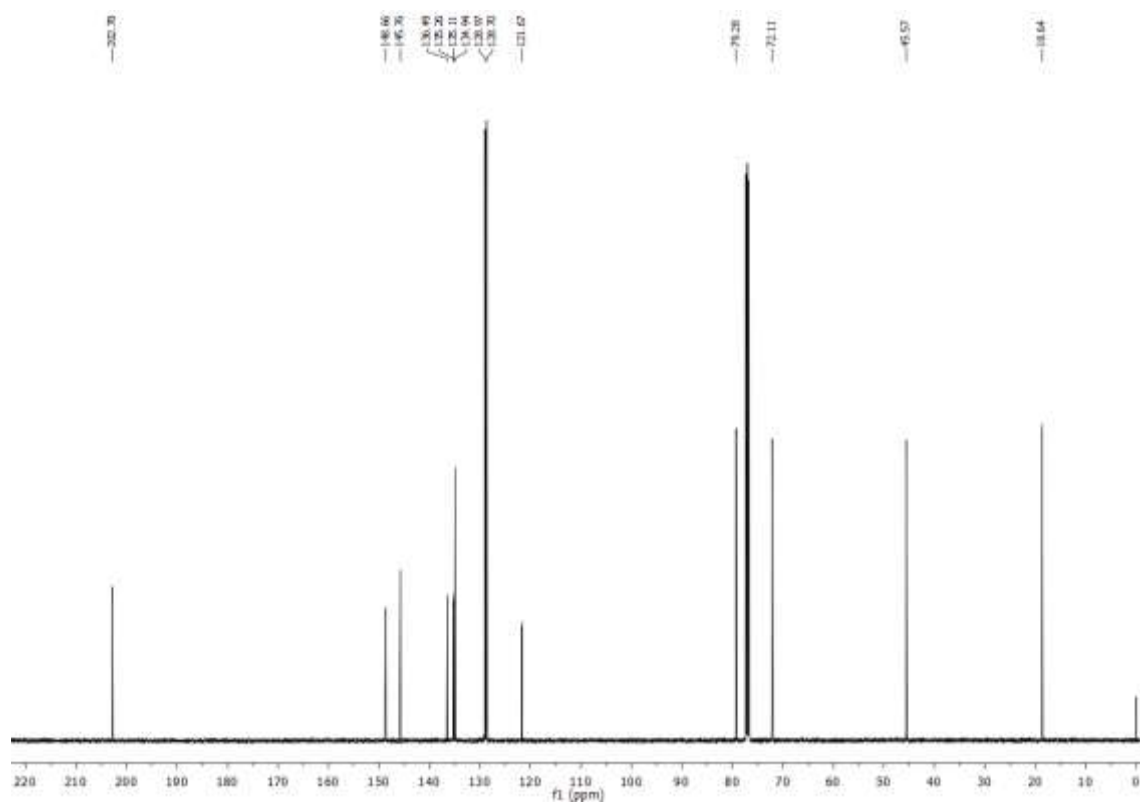
Figura 20. Conectividades encontradas no espectro a partir da constante de acoplamentos.



No espectro de RMN de ^{13}C , **Figura 24**, são observados os 14 picos não equivalentes esperados para a estrutura do composto **7b**. Observa-se um pico em 202,7 ppm referente ao carbono C=O da carbonila. Em 148,6 ppm e 145,7 ppm apresentam dois sinais do C-OH e C-CH₃ do anel aromático. Na faixa de 136,4 a 121,6 ppm estão os 6 picos referentes aos demais carbonos dos anéis aromáticos, sendo que dois desses carbonos apresentam o mesmo deslocamento químico. Em 79,2 e 77,2 ppm correspondem

aos dois picos do CH e CH₂ do éter cíclico. Por fim, os sinais em 45,5 e 18,6 ppm correspondem aos carbonos CH₂ e CH₃ da estrutura.

Figura 21. Espectro de RMN de ¹³C do composto **7b** (500 MHz, CDCl₃-d₆)



6 CONCLUSÃO

Conforme os resultados experimentais alcançados no presente trabalho, foi possível obter as seguintes conclusões:

- A preparação das furo[3,4-*c*]piridinas inéditas **4a-h** foi alcançada com rendimentos de 53-90%, sob agitação em temperatura ambiente por 48 horas;
- A metodologia desenvolvida para a reação do piridoxal com diferentes cetonas enolizáveis utilizando dimetilsulfóxido como solvente levou a uma mistura de 70% de chalcona **3b** e 30% de furo[3,4-*c*]piridina **4b**, e não foi possível isolar somente a chalcona, utilizando as condições propostas;
- Posteriormente foram obtidas diferentes hidrazonas **6ba-6bd** a partir de reações de condensação de furo[3,4-*c*]piridina **4b** com hidrazinas substituídas com rendimentos que variam de 57-92%;
- A reação de bromação de furo[3,4-*c*]piridina utilizando bromo elementar, resultou em uma mistura de compostos regioseletivos. Quando foi utilizada *N*-bromossucinimida proporcionou um único produto bromado com o rendimento de 70% .
- As estruturas dos compostos obtidas no trabalho foram comprovadas por técnicas de determinação estrutural tais como espectroscopia no infravermelho, espectrometria de massas de alta resolução, ressonância magnética nuclear e difratometria de raios X.
- Logo, as furo[3,4-*c*]piridinas tem um altíssimo valor agregado devido oferecerem inúmeras possibilidades de modificações sintéticas, gerando inúmeras moléculas inéditas, que poderão ser utilizadas em estudos de atividades biológica, aplicação em química de materiais e ligantes para coordenação de centros metálicos.

7 REFERÊNCIAS

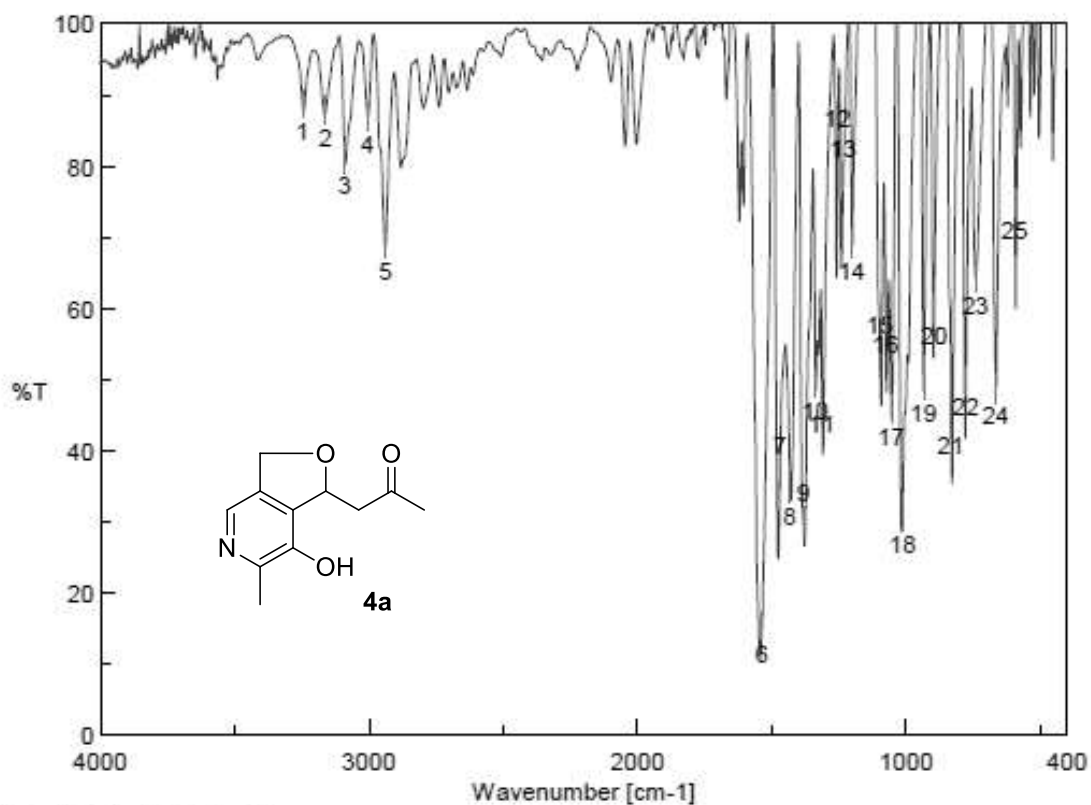
1. Cogo, J.; Kaplum, V.; Sangi, D. P.; Nakamura, T. U.; Corrêa, A. G.; Nakamura, C. V. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *90*, 107.
2. Dadiboyena, S.; Nefzi, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5258.
3. Keter, F. K.; Darkwa, J. *Biometals* **2012**, *25*, 9.
4. Guan, A.-Y.; Liu, C.-L.; Sun, X.-F.; Xie, Y.; Wang, M.-A. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 342.
5. Mohammed, I. A.; Saleh, S. S.; Salihi, S. S. *Energy Procedia* **2019**, *157*, 296.
6. Kamona F S, and AL-Shaibani I S. “Introduction to the chemistry of heterocyclic compounds”, P15, Basrah University Press, **1986**.
7. Jamwal, A.; Javed, A.; Bhardwaj, V. *J. Pharm. BioSci*, **2013**, *3*, 114.
8. Roth, H. J.; Kleemann, A.; Beisswenger, T.; Pharmaceutical Chemistry Drug Synthesis, Chichester: Ellis Harwood, 1988; Tavares, W.; Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfeciosos, Atheneu: Belo Horizonte, **1996**.
9. Sezera, Z.; Yilmaza, T. E.; Gungorb, Z. B.; Kalayb, F.; Guzela, E. *Reproductive Biology* **2020**, *20*, 63.
10. Yadav, A.; Upadhyay, Y.; Bera, R. K.; Sahoo, S. K. *Food Chem*, **2020**, *319*, 126611.
11. Martell, A., Reaction Pathways and Mechanisms of Pyridoxal Catalysis. In *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology*, Meister, A., Ed. John Wiley & Sons: New York, **1982**, 53.
12. Thornton J. M.; Todd A. E.; Milburn D.; Borkakoti N. and Orengo C.A. *Nature Struct. Biol*, **2000**, *7*, 991.
13. Percudani R. and Peracchi A. *Embo Rep.* **2003**, *4*, 850.
14. Zhao, B.; Chen, J.; Yong, E. L.; Gong, X.; Shi, L. *Chin. J. Chem.* **2019**, *37*, 103.
15. Muller, I. B.; Wu, F.; Bergman, B.; Knockell, J.; Walter, R. D.; Gehring, H.; Wrenger, C. *Plos One* **2009**, *4*, 1.
16. Mozzarelli, A.; Amadasi, A.; Bertoldi, M.; Contestabile, R.; Bettati, S.; Cellini, B.; Salvo, M. L.; Voltattorni, C. B.; Bossa, F. *Curr Med Chem.* **2007**, *14*, 1291.
17. Sauke DJ, Metzler DE, Metzler CM (2001). *Bioquímica: as reações químicas das células vivas* (2ª ed.). San Diego: Harcourt / Academic Press.

18. El-Sayed, A. S.; Shindia, A. A.; Targets in Gene Therapy. In *PLP-Dependent Enzymes: a Potent Therapeutic Approach for Cancer and Cardiovascular Diseases*, Ed. Prof. Yongping You: Egito, **2011**, 7, 119.
19. Nishino, N.; Fujiwara, H.; Noguchi-Kuno, S. A.; Tanaka, C. *Jpn. J. Pharmacol.* **1988**, 48, 331.
20. Bakay, R. A.; Harris, A. B. *Brain Res.* **1981**, 206, 387.
21. Gunne, L. M.; Haggstrom, J. E.; Sjoquist, B. *Nature* **1984**, 309, 347.
22. Huennekens, F. M. *Adv. Enzyme Regul.* **1994**, 34, 397.
23. Rustum, Y. M.; Harstrick, A.; Cao, S.; Vanhoefer, U.; Yin, M. B.; Wilke, H.; Seeber, S. *J. Clin. Oncol.* **1997**, 15, 389.
24. Bertoldi, M.; Carbone, V.; Borri Voltattorni, C. *Biochem. J.* **1999**, 3, 509.
25. Barboni, E.; Voltattorni, C. B.; D'Erme, M.; Fiori, A.; Minelli, A.; Rosei, M. A. *Life Sci.* **1982**, 31, 1519.
26. Bertoldi, M.; Gonsalvi, M.; Voltattorni, C. B. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2001**, 284, 90.
27. Johnson, M. R.; Lydiard, R. B.; Ballenger, J. C. *Drugs* **1995**, 49, 328.
28. Martell, A., Reaction Pathways and Mechanisms of Pyridoxal Catalysis. In *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology*, Meister, A., Ed. John Wiley & Sons: New York, **1982**, 53.
29. Goswami, S.; Mandal, S.; Modak, R.; Sikdar, Y.; Naskar, B. *J. Mol. Struct.* **2014**, 1074, 271.
30. Sharnin, V. A.; Gamov, G. A.; Kiselev, A. N.; Aleksandriiskii, V. V. *J. Mol. Liq.* **2017**, 242, 1148.
31. Rebek, J. Jr.; Trevor, J. D.; Aaron, C. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6173.
32. Bienz, S.; Brokamp, R.; Bergmann, B.; Müller, I. B. *Bioorg. Med. Chem Lett.* **2014**, 22, 1832.
33. Villetic, M. A.; Pereira, M. B.; Kopp, C. R.; Fontana, L. A.; Manzoni, G. O.; Back, D. F.; Piquinib, P. C. *New J. Chem.* **2014**, 38, 3092.
34. Pizzo, G.; Brufola, F. F.; Oriana, P. *Heterocycles* **1997**, 45, 1715.
35. Kazmirchukd, V. V.; Zhuravel, I. O.; Kovalenko, S. M.; Ivachtchenko, A. V.; Balakinc, K. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 5483.
36. Kovalenko, S. M.; Zhurave, I. O.; Kovalenko, S. S.; Silin, O. V. *Heterocycl. Chem.* **2006**, 12, 477.

37. Sansano, J. M.; Selva, E.; Castello, L. M.; Mancebo-Aracil, J.; Selva, V.; Najera, c.; Foubelo, F. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *73*, 6840.
38. Morkovnik, Anatolii, S. A.; Klimenko, A. I.; Zubenko, A.; Divaeva, L. N.; Kartsev, V. G.; Borodkin, G. S. *Mendeleev Commun* **2019**, *29*, 116.
39. Sosnovskikh, V. Y.; Korotaev, V. Y.; Barkov, A. Y.; Sokovnina, A. A; Kodess, M. I. J. *Fluor. Chem.* **2012**, *141*, 58.
40. Korytnyk, W. A Seven-Membered Cyclic Ketal of Pyridoxol. New York, **1962**.
41. Shtyrlin, Y. G.; Shtyrlin, N. V.; Strel'nik, A. D.; Sysoeva, L. P.; Lodochnikova, O. A.; Klimovitskii, E. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 8.
42. Shtyrlin, Y. G.; Shtyrlin N. V.; Dobrynin, A. B.; Madzhidov, T. I.; Pugachev, M. V.; Sysoeva, L. P.; Musin, R. Z.; Litvinov, I. A.; Klimovitskii, E. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 100.
43. Boyce, G. R.; Yazarians, J. A.; Jiménez, B. L. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2258.
44. Jacobson, K. A.; Kim, Y. *Synthesis* **2000**, *1*, 119.
45. Shtyrlin, Y. G.; Bulatov, T. M.; Pugachev, M. V.; Shtyrlin, N. V. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 3220.
46. Sheldrick, G. M.; *Acta Crystallographica Sect. A: Found. Adv.* **2008**, *64*, 112.
47. Farrugia, L. J. *Journal of Applied Crystallography* **1997**, *30*, 565.
48. Pérez-García, L.; Amabilino, D. B.; *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 342.

ANEXO I

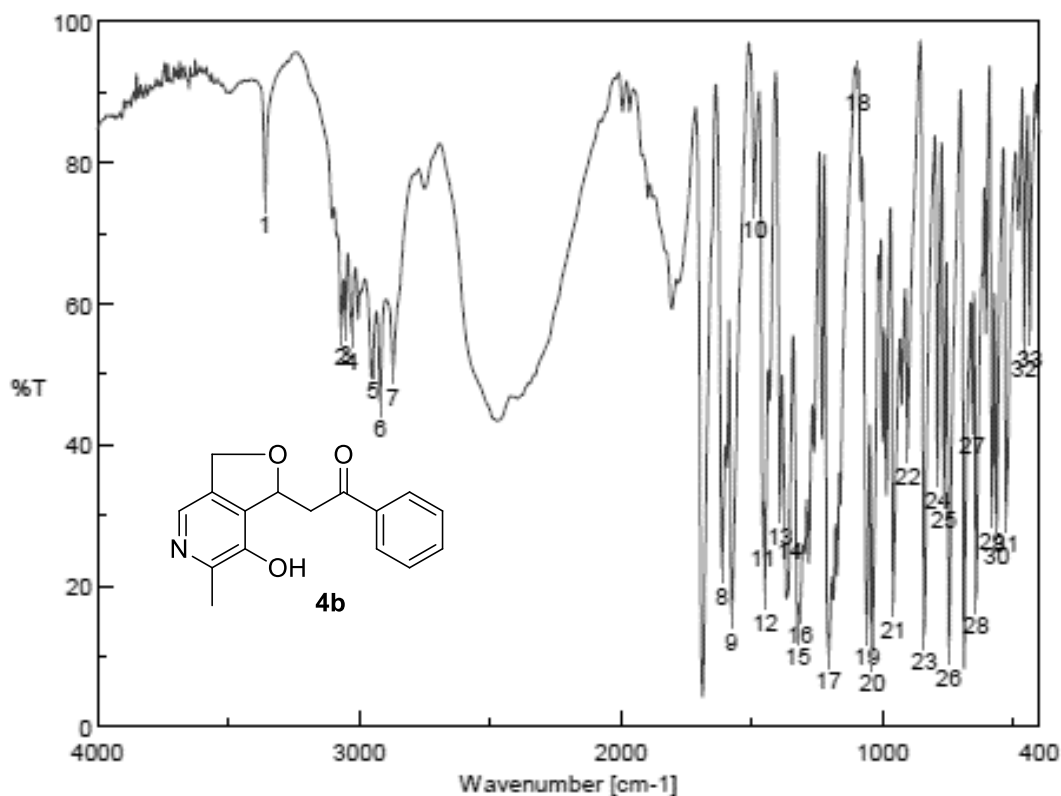
ESPECTROS DE INFRAVERMELHO



[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3247.54	88.7186	2	3159.79	87.8792
3	3090.37	81.0386	4	3003.59	87.0236
5	2937.06	69.2043	6	1536.02	15.2035
7	1469.49	36.6133	8	1431.89	34.5614
9	1382.71	30.226	10	1337.39	49.4591
11	1313.29	47.6818	12	1253.5	82.6226
13	1233.25	78.5036	14	1201.43	69.1828
15	1097.3	53.7272	16	1076.08	58.7042
17	1054.87	45.8993	18	1013.41	30.658
19	933.378	49.1622	20	894.809	59.8971
21	832.133	44.525	22	776.208	49.8636
23	741.496	64.2912	24	665.321	48.7467
25	594.932	74.7611			

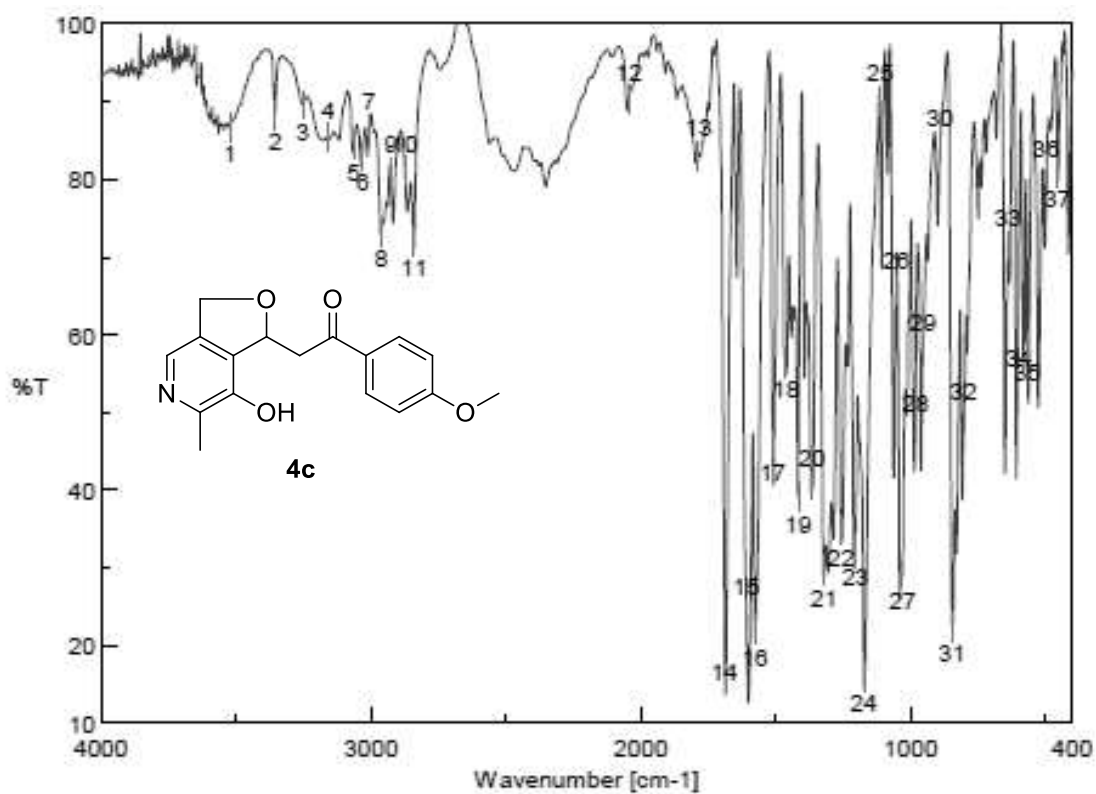
Espectro de infravermelho de (7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-c]piridin-1-il)propan-2-ona **4a**



[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3359.39	75.0272	2	3070.12	56.2912
3	3052.76	56.8987	4	3027.69	55.8299
5	2947.66	51.5134	6	2919.7	46.0121
7	2870.52	50.7032	8	1614.13	22.5425
9	1576.52	15.953	10	1489.74	74.2525
11	1457.92	27.6877	12	1449.24	18.7698
13	1391.39	30.878	14	1354.75	28.7573
15	1324.86	13.8545	16	1315.21	16.8126
17	1206.26	10.2977	18	1096.33	92.4699
19	1059.69	13.807	20	1039.44	10.0068
21	959.412	17.6355	22	904.451	39.4845
23	840.812	13.1345	24	790.671	35.9973
25	765.601	33.1064	26	746.317	10.865
27	657.607	43.6996	28	643.144	18.1816
29	582.397	30.3112	30	564.077	28.1534
31	528.4	29.822	32	458.975	54.5403
33	437.762	56.1839			

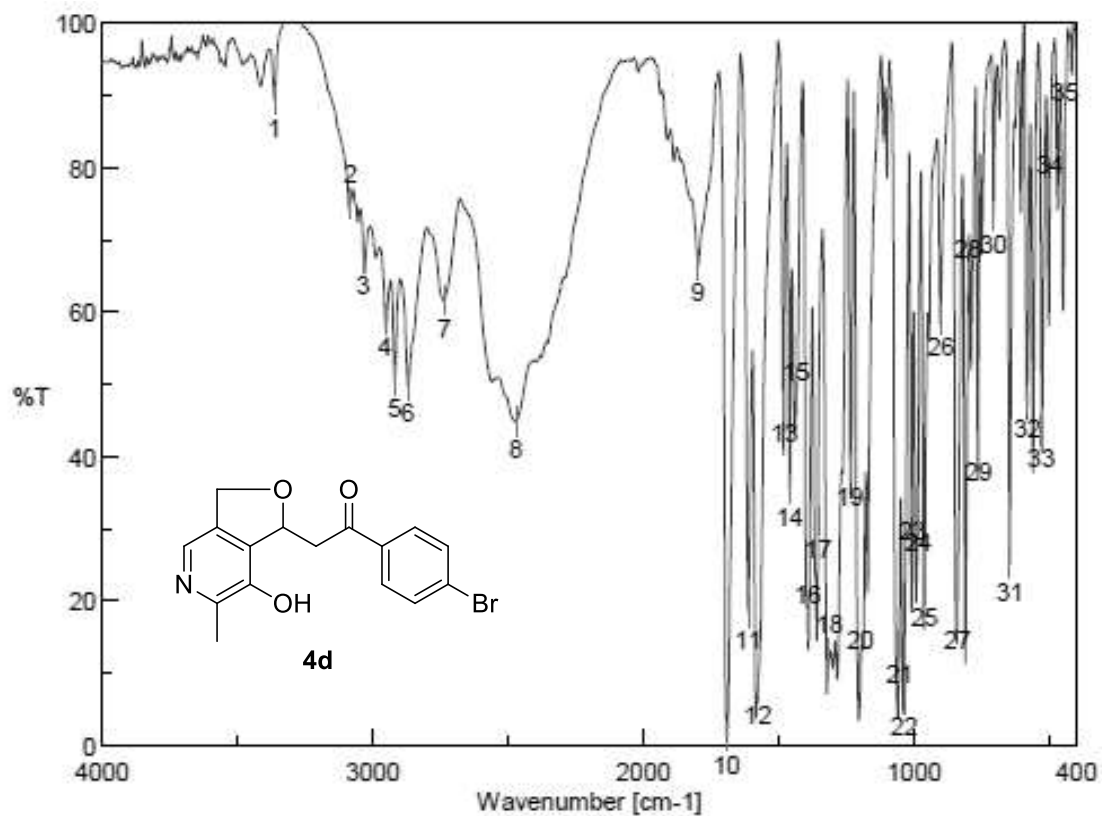
Espectro de infravermelho de 2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-1-il)-1-feniletanona **4b**.



[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3522.34	86.7516	2	3355.53	88.2101
3	3254.29	89.6048	4	3156.9	85.424
5	3062.41	84.3777	6	3031.55	83.1034
7	3006.48	86.4229	8	2961.16	73.1668
9	2926.45	80.8401	10	2874.38	81.099
11	2839.67	71.9165	12	2044.17	90.219
13	1786.72	82.9887	14	1689.34	20.1888
15	1609.31	24.0331	16	1577.49	21.9599
17	1511.92	45.7991	18	1462.74	56.4205
19	1417.42	39.105	20	1365.35	40.5921
21	1320.04	29.6379	22	1257.36	34.8104
23	1205.29	32.3739	24	1173.47	15.9437
25	1114.65	90.0826	26	1054.87	65.9199
27	1030.77	29.2524	28	981.59	54.5643
29	954.591	58.0839	30	890.952	84.3683
31	845.633	22.3495	32	804.171	49.2427
33	640.251	71.5226	34	601.682	60.3461
35	566.969	58.6195	36	497.544	80.4182
37	456.082	80.8601			

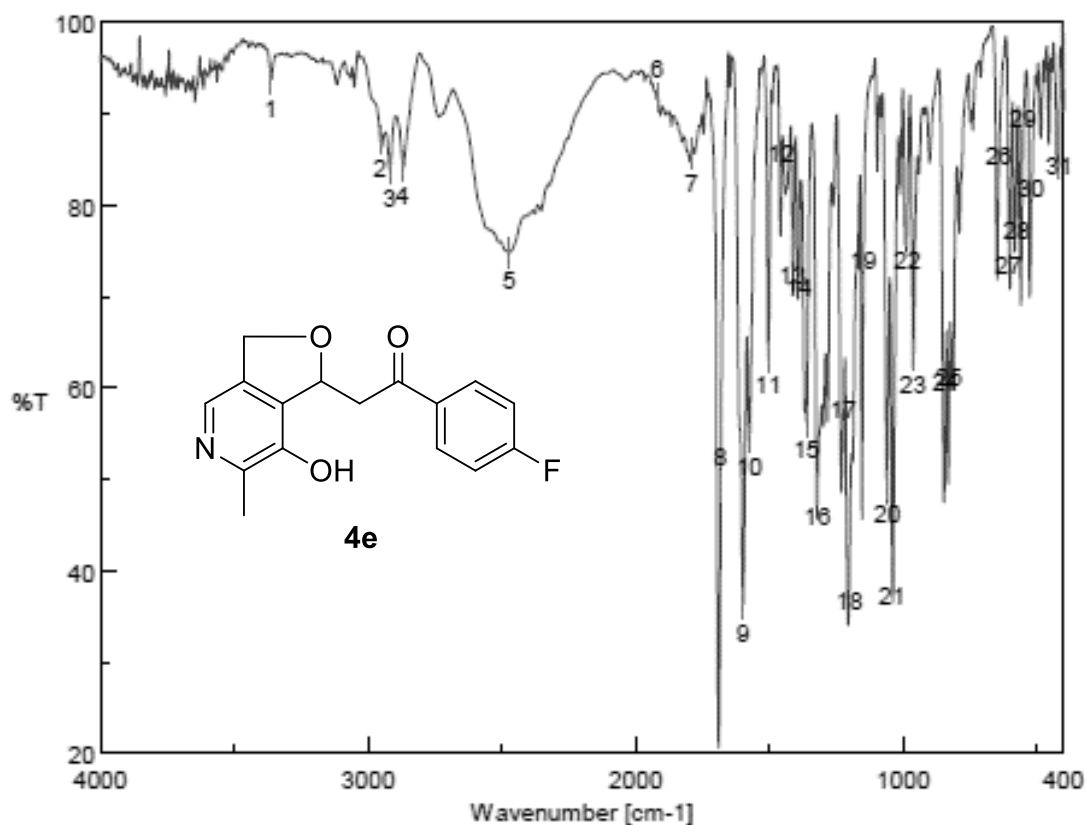
Espectro de infravermelho de 2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-1-il)-1-(4-metoxifenil)etanona **4c**.



[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3362.28	89.3644	2	3083.62	75.0551
3	3034.44	67.5151	4	2954.41	58.9859
5	2919.7	50.4943	6	2870.52	49.7613
7	2734.57	61.6342	8	2470.37	44.8512
9	1797.33	66.447	10	1693.19	1.17716
11	1613.16	18.2586	12	1577.49	7.81006
13	1480.1	46.9071	14	1459.85	35.5269
15	1434.78	47.8786	16	1393.32	16.7296
17	1354.75	31.0752	18	1313.29	12.672
19	1236.15	38.319	20	1197.58	10.4273
21	1054.87	13.5546	22	1037.52	6.35368
23	1006.66	33.6434	24	985.447	31.7829
25	961.341	21.5441	26	901.558	58.9414
27	838.883	18.4356	28	800.314	64.5817
29	762.709	41.5467	30	706.783	73.2842
31	647.001	25.0636	32	581.433	47.8183
33	529.364	43.4872	34	497.544	76.4673
35	441.619	86.5017			

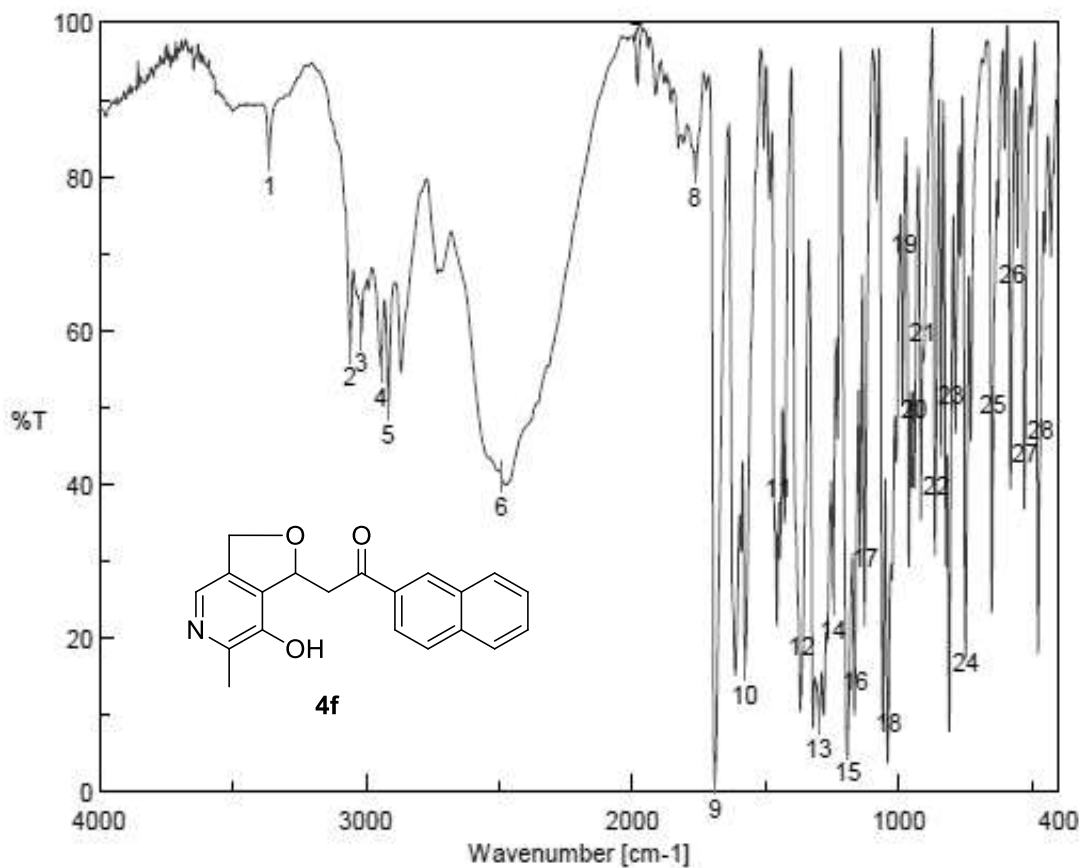
Espectro de infravermelho de 1-(4-bromofenil)-2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-1-il)etanona **4d**.



[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3362.28	93.7956	2	2954.41	87.1445
3	2919.7	83.9515	4	2870.52	84.3041
5	2473.26	74.8762	6	1919.79	91.8176
7	1790.58	85.6313	8	1682.59	49.2354
9	1598.7	36.325	10	1574.59	54.5243
11	1505.17	63.3833	12	1455.99	82.5373
13	1414.53	75.5416	14	1389.46	74.0453
15	1361.5	56.3116	16	1320.04	49.0367
17	1225.54	54.6225	18	1201.43	39.7613
19	1149.37	70.8412	20	1058.73	49.3769
21	1041.37	40.3616	22	985.447	77.1187
23	964.233	63.5607	24	842.74	57.606
25	828.277	57.9095	26	644.108	82.3271
27	605.539	76.4309	28	577.576	80.4421
29	553.47	86.4119	30	521.65	78.7144
31	417.513	87.3687			

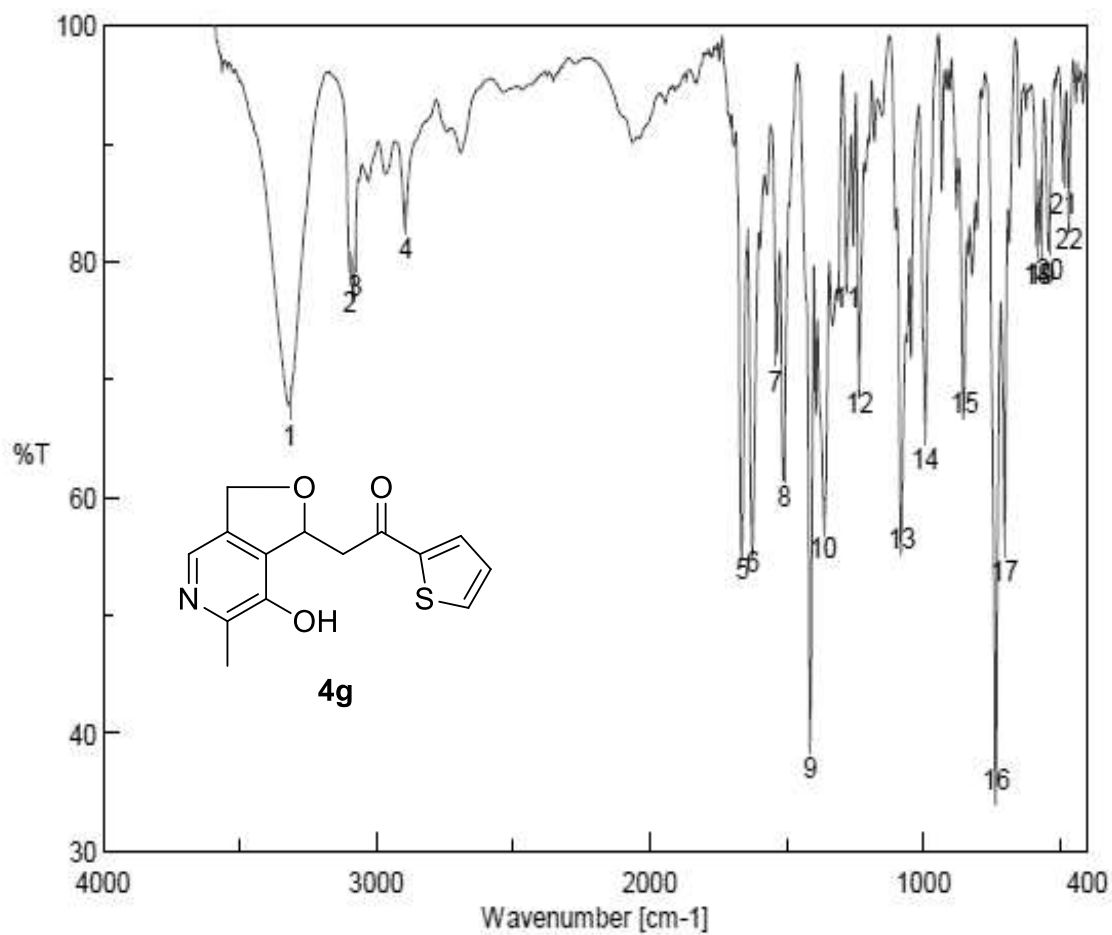
Espectro de infravermelho de 1-(4-fluorfenil)-2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-1-il)etanona **4e**.



[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3362.28	82.6199	2	3059.51	57.7786
3	3017.09	59.6455	4	2943.8	55.2439
5	2915.84	50.3252	6	2490.62	40.9228
7	1985.36	94.7187	8	1766.48	81.2465
9	1689.34	1.68923	10	1577.49	16.4163
11	1452.14	35.4925	12	1365.35	14.8445
13	1298.82	9.53557	14	1246.75	25.0218
15	1190.83	6.38688	16	1162.87	18.361
17	1125.26	34.411	18	1037.52	12.8777
19	981.59	67.4162	20	943.985	45.9184
21	912.165	55.9265	22	860.096	43.7845
23	804.171	47.4702	24	748.245	20.6782
25	647.001	46.5403	26	574.683	63.2996
27	525.507	47.9091	28	466.689	50.8629

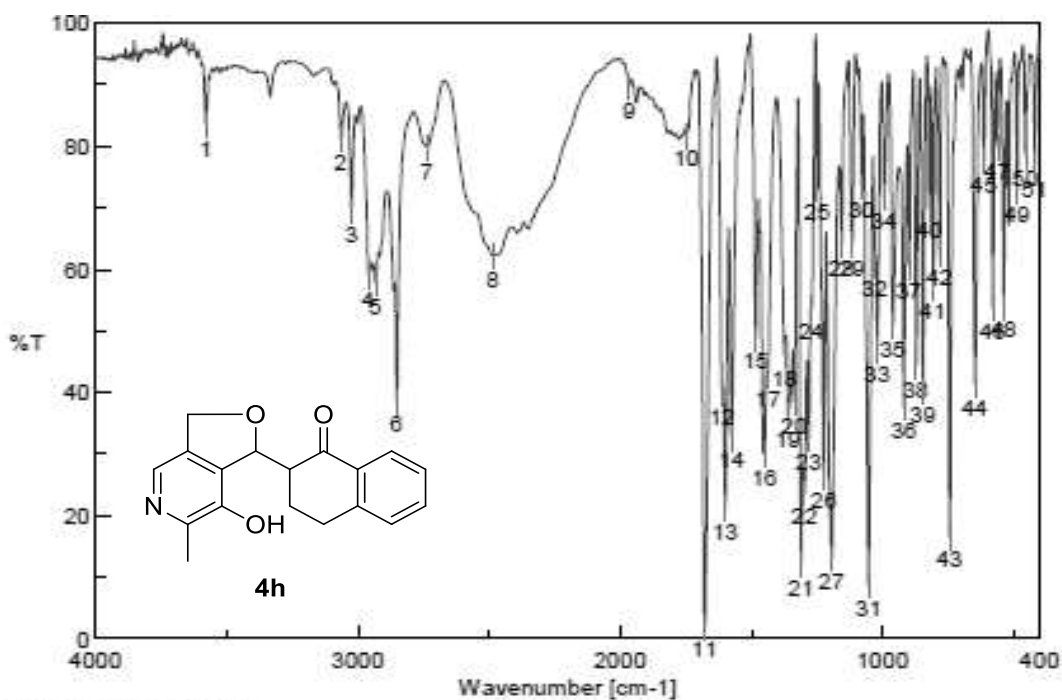
Espectro de infravermelho de 2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-c]piridin-1-il)-1-(naftalen-2-il)etanona **4f**.



[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3316.96	67.9735	2	3097.12	79.3047
3	3076.87	80.586	4	2891.74	83.7637
5	1661.37	56.5336	6	1622.8	57.2748
7	1539.88	72.5155	8	1508.06	62.748
9	1413.57	39.7199	10	1365.35	58.315
11	1278.57	79.6602	12	1233.25	70.6819
13	1078.01	59.1006	14	992.196	65.931
15	849.49	70.7709	16	733.782	38.7812
17	702.926	56.33	18	584.325	81.6992
19	570.826	81.6288	20	539.007	81.9906
21	486.938	87.6405	22	466.689	84.6862

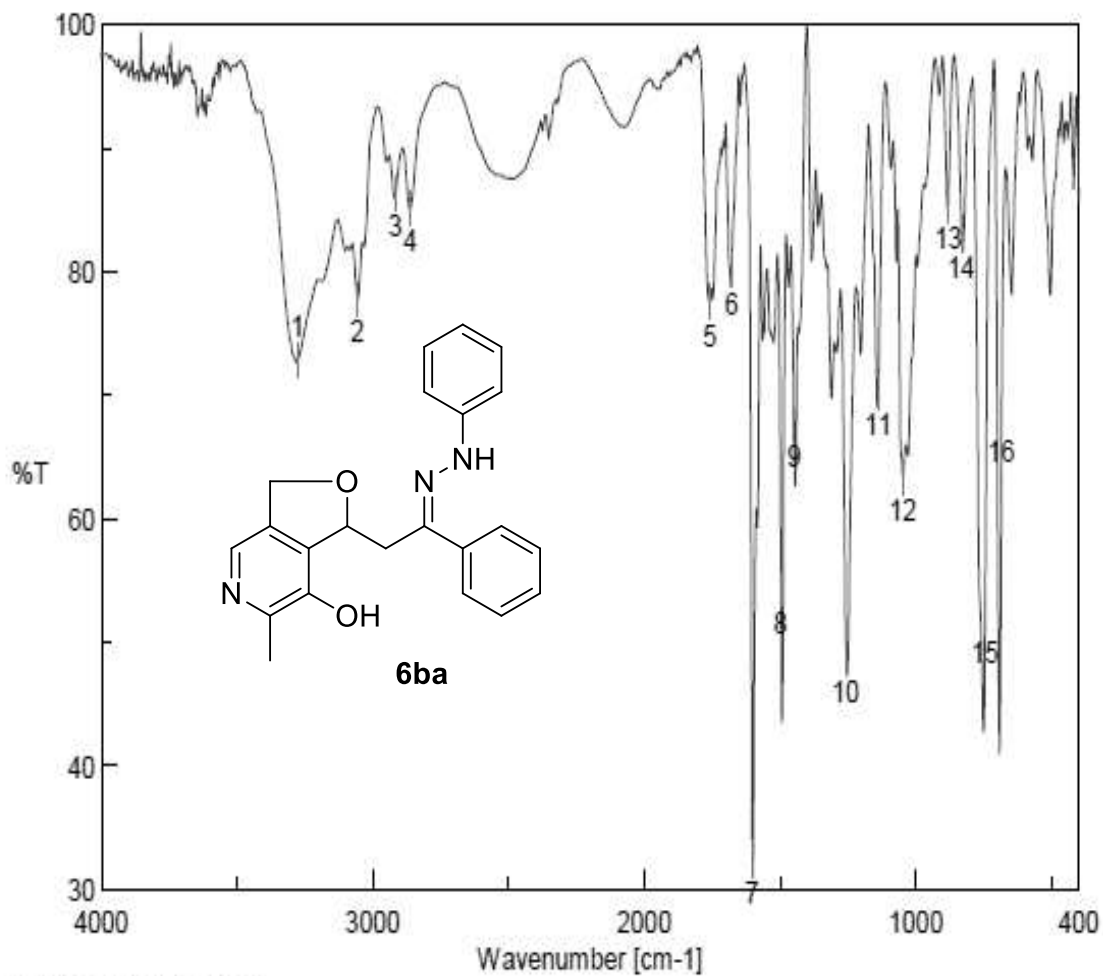
Espectro de infravermelho 2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-c]piridin-1-il)-1-(tiofen-2-il)etanona **4g**



[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3580.2	83.3895	2	3064.33	81.0347
3	3024.8	69.5386	4	2959.23	58.9023
5	2932.23	57.7606	6	2852.2	38.5304
7	2736.49	79.8478	8	2485.79	62.121
9	1966.07	89.7223	10	1747.19	81.6871
11	1677.77	1.96777	12	1612.2	39.9853
13	1599.66	21.2913	14	1575.56	32.6626
15	1482.99	48.7581	16	1450.21	29.8968
17	1436.71	42.8478	18	1373.07	45.9969
19	1359.57	36.0823	20	1335.46	38.3983
21	1310.39	12.0358	22	1297.86	23.5815
23	1281.47	32.408	24	1268.93	53.7275
25	1248.68	73.0995	26	1223.61	26.3738
27	1193.72	12.9851	28	1155.15	64.0287
29	1115.62	64.0307	30	1078.98	73.294
31	1052.94	8.56235	32	1028.84	60.552
33	1020.16	46.843	34	993.16	71.5424
35	960.377	50.8077	36	918.914	37.5742
37	898.666	60.4681	38	871.667	44.3387
39	845.633	40.2725	40	821.527	69.9717
41	806.099	57.1295	42	781.993	62.3542
43	743.424	16.5842	44	647.001	41.1112
45	613.252	77.5232	46	579.504	53.8541
47	561.184	79.8433	48	538.042	53.9015
49	485.974	72.8208	50	454.154	78.4033
51	419.442	78.6362			

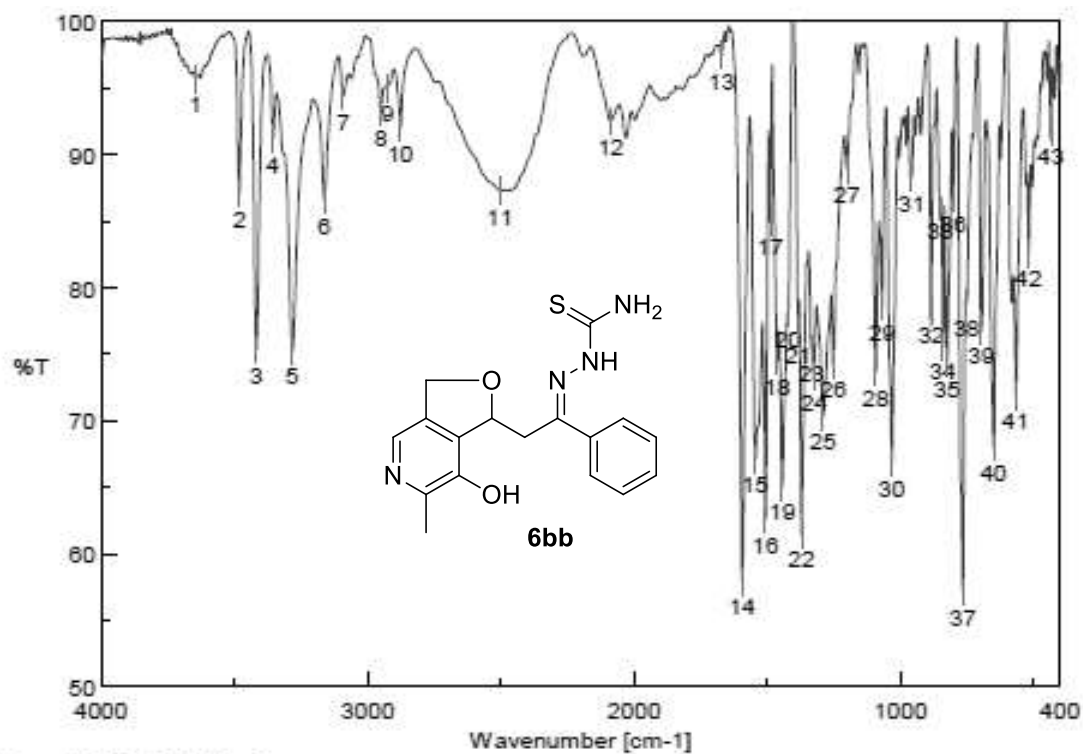
Espectro de infravermelho de 2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-1-il)-3,4-diidronaftalen-1(2H)-ona **4h**.



[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3278.39	72.8802	2	3055.66	77.8016
3	2915.84	86.2858	4	2860.88	85.1446
5	1758.76	77.5016	6	1678.73	80.0828
7	1602.56	32.496	8	1497.45	54.1801
9	1449.24	67.6203	10	1257.36	48.7691
11	1138.76	70.2533	12	1048.12	63.365
13	881.309	85.3796	14	832.133	83.0293
15	745.352	51.8859	16	685.57	62.7194

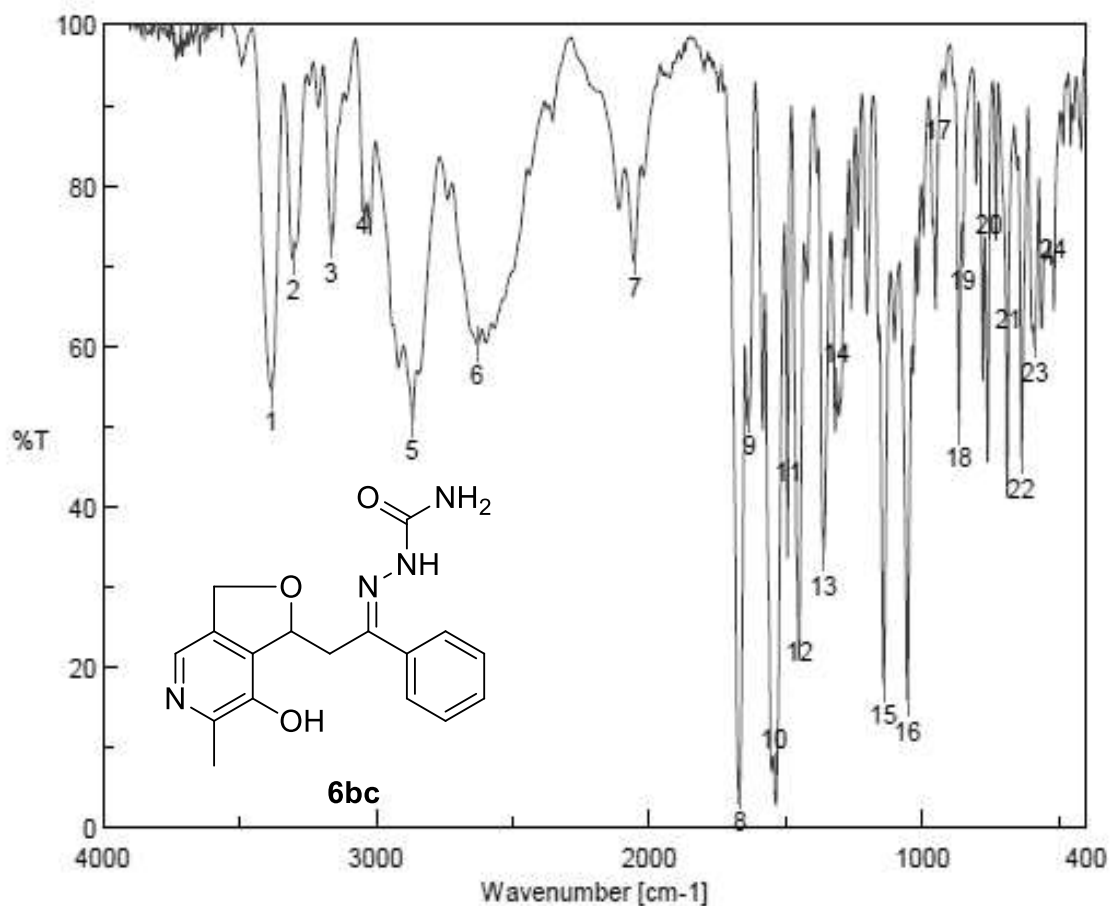
Espectro de infravermelho de 6-metil-1-(2-fenil-2-(2-fenilhidrazono)etil)-1,3-diidrofuro[3,4-c]piridin-7-ol **6ba**



[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3646.73	95.6616	2	3481.85	87.0704
3	3417.24	75.3011	4	3354.57	91.201
5	3282.25	75.2305	6	3162.69	86.618
7	3092.3	94.3854	8	2950.55	93.213
9	2927.41	95.013	10	2877.27	91.9979
11	2503.15	87.2781	12	2088.53	92.5254
13	1671.02	97.4674	14	1593.88	57.8893
15	1545.67	67.0906	16	1507.1	62.5842
17	1488.78	84.9226	18	1463.71	74.5077
19	1444.42	65.0227	20	1422.24	78.0574
21	1384.64	76.7531	22	1372.1	61.4601
23	1334.5	75.3999	24	1324.86	73.314
25	1291.11	70.3195	26	1252.54	74.2045
27	1200.47	88.8747	28	1093.44	73.6292
29	1069.33	78.5929	30	1032.69	66.8486
31	957.484	88.2771	32	884.202	78.3622
33	851.418	86.111	34	840.812	75.6318
35	825.384	74.3345	36	801.278	86.7287
37	786.566	57.114	38	752.102	78.859
39	697.141	76.7542	40	649.893	68.0169
41	566.969	71.8569	42	518.758	82.5753
43	434.869	91.7948			

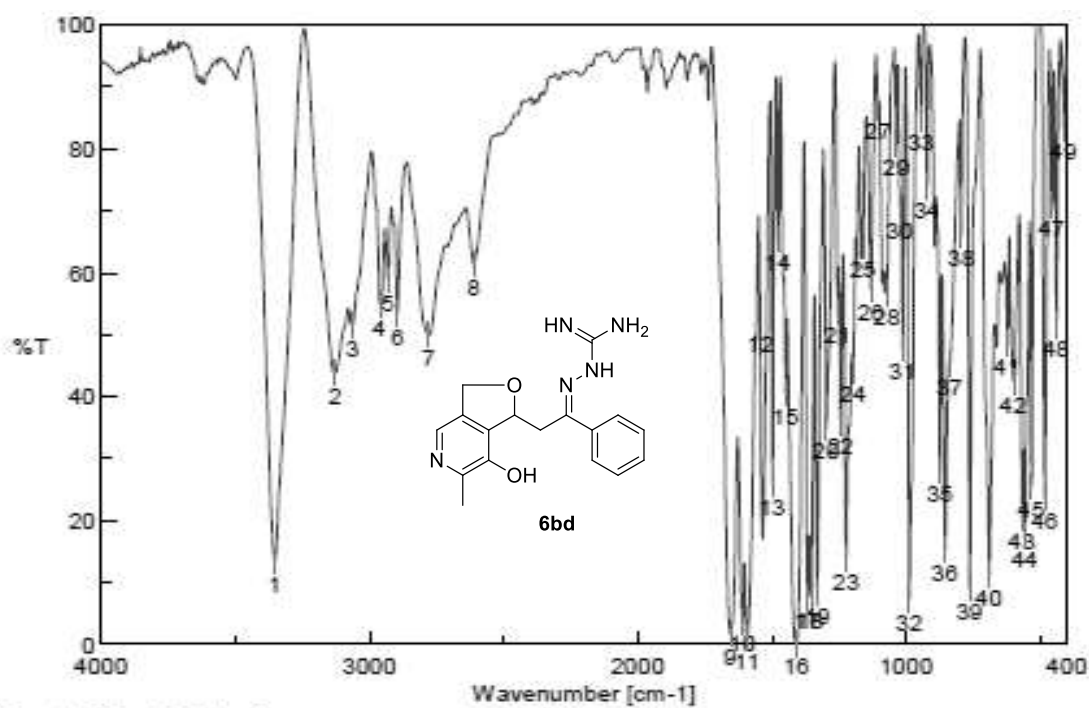
Espectro de infravermelho de 2-(2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-c]piridin-1-il)-1-fentletlido)hidrazinacarbostioamida **6bb**.



[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3383.5	54.4517	2	3303.46	70.9778
3	3163.65	72.9963	4	3048.91	78.9217
5	2867.63	50.8275	6	2630.43	60.207
7	2051.89	71.0497	8	1668.12	4.51478
9	1633.41	51.4504	10	1542.77	6.98742
11	1490.7	48.1669	12	1449.24	25.6881
13	1361.5	34.0723	14	1313.29	55.2354
15	1142.62	17.8626	16	1054.87	15.9187
17	943.985	83.0311	18	866.846	49.8708
19	853.347	72.0214	20	755.959	71.2132
21	685.57	59.5277	22	637.358	46.0229
23	588.182	60.5539	24	521.65	68.1099

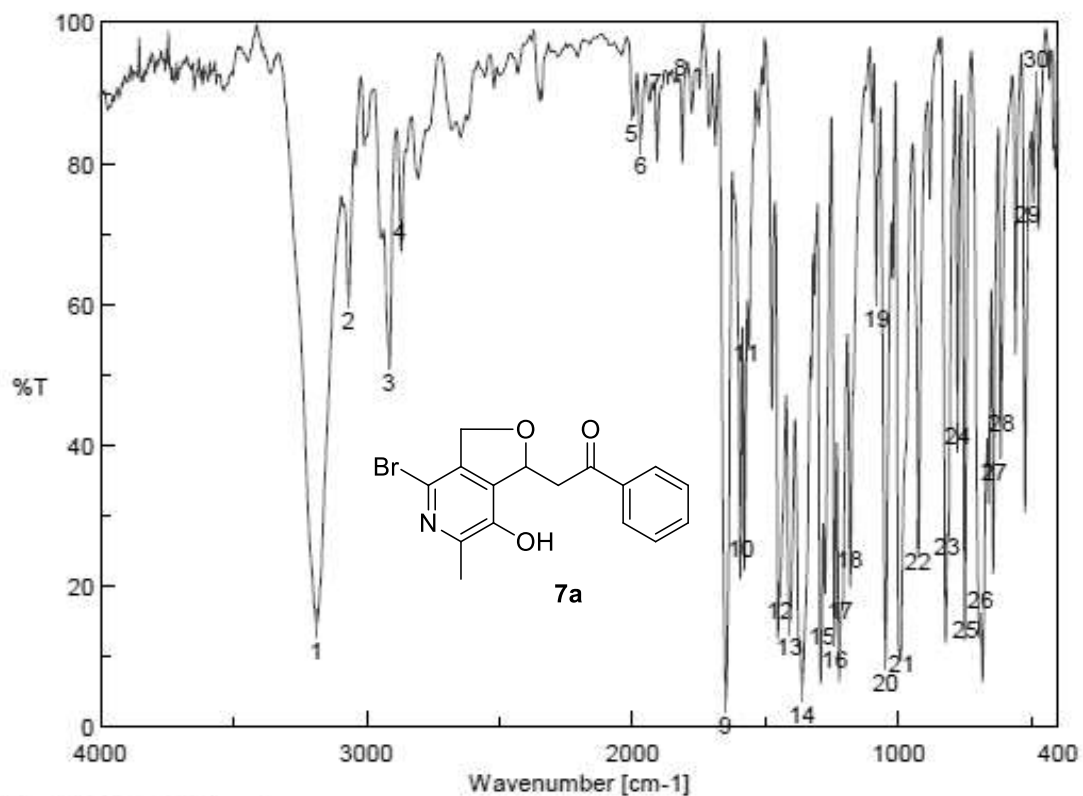
Espectro de infravermelho de 2-(2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-c]piridin-1-il)-1-feniletilidena)hidrazinacarboxamida **6bc**



[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3353.6	13.6051	2	3127.01	43.8894
3	3062.41	51.6342	4	2962.13	54.9678
5	2930.31	58.747	6	2896.56	53.4604
7	2777.96	49.9335	8	2612.11	61.43
9	1654.62	1.76183	10	1609.31	3.78044
11	1592.91	1.15257	12	1542.77	44.234
13	1498.42	25.8346	14	1477.21	65.3731
15	1449.24	40.6162	16	1408.75	0.134827
17	1367.28	7.74374	18	1354.75	7.66241
19	1331.61	8.28134	20	1296.89	34.9901
21	1255.43	53.7152	22	1243.86	35.8393
23	1223.61	13.7018	24	1197.58	44.3089
25	1160.94	64.185	26	1131.05	57.2598
27	1104.05	66.5328	28	1071.26	56.5867
29	1036.55	80.684	30	1023.05	70.6083
31	1013.41	47.7604	32	987.375	7.24915
33	943.985	84.9185	34	921.807	73.7075
35	873.596	28.1533	36	854.311	15.2797
37	836.955	45.2881	38	794.528	66.0104
39	762.709	9.00927	40	690.391	11.2045
41	621.931	48.4707	42	598.789	42.3794
43	566.969	20.346	44	556.363	17.6262
45	532.257	25.6663	46	483.081	23.6995
47	456.082	70.8975	48	439.69	51.6914
49	411.728	83.3973			

Espectro de infravermelho de 2-(2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-1-il)-1-feniletilden)hidrazinacarboximidamida **6bd**.

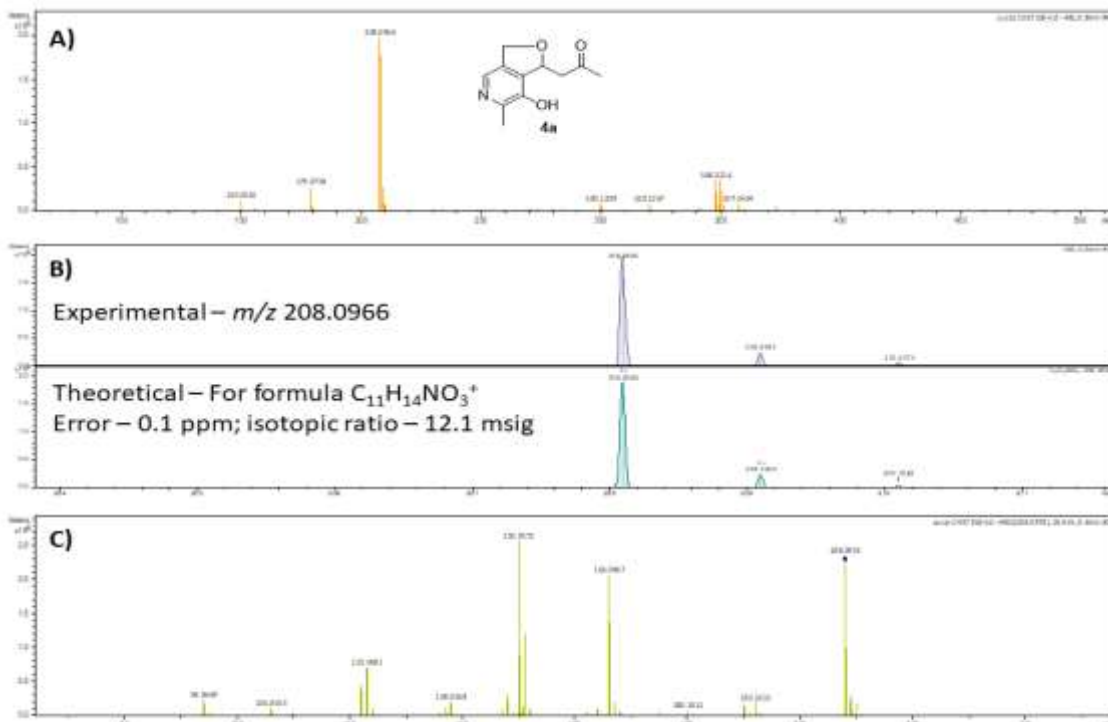


[Result of Peak Picking]

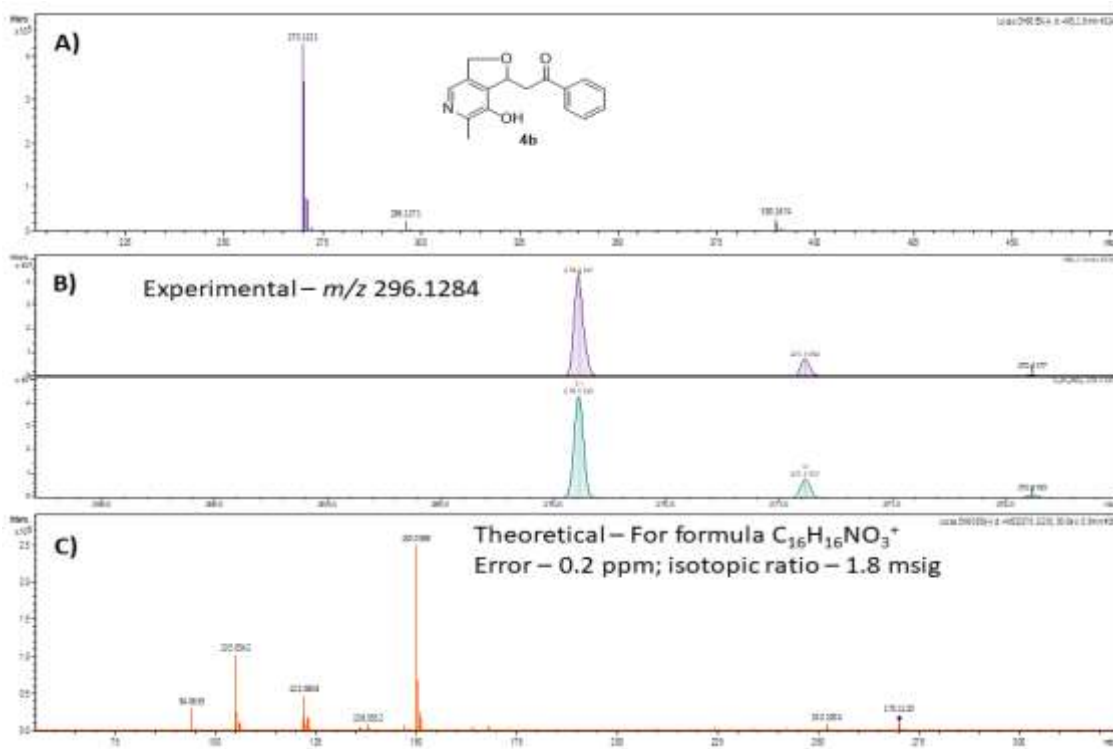
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3187.76	14.75	2	3069.16	61.5565
3	2915.84	52.6686	4	2874.38	74.0402
5	2002.71	88.184	6	1968	83.4667
7	1912.07	87.5125	8	1818.54	89.5852
9	1650.77	4.07953	10	1591.95	29.2075
11	1573.63	49.1358	12	1445.39	20.4583
13	1410.67	15.0781	14	1361.5	5.57652
15	1287.25	16.769	16	1240	13.5473
17	1218.79	12.5771	18	1184.08	27.5212
19	1082.83	61.7816	20	1048.12	10.0894
21	989.304	12.8162	22	926.628	27.4199
23	818.634	21.673	24	776.208	45.1498
25	748.245	17.8079	26	692.32	13.9275
27	640.251	39.8716	28	612.288	46.8998
29	514.901	68.7703	30	480.188	90.9119

Espectro de infravermelho de 2-(4-bromo-7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-c]piridin-1-il)-1-feniletanona **7^a**.

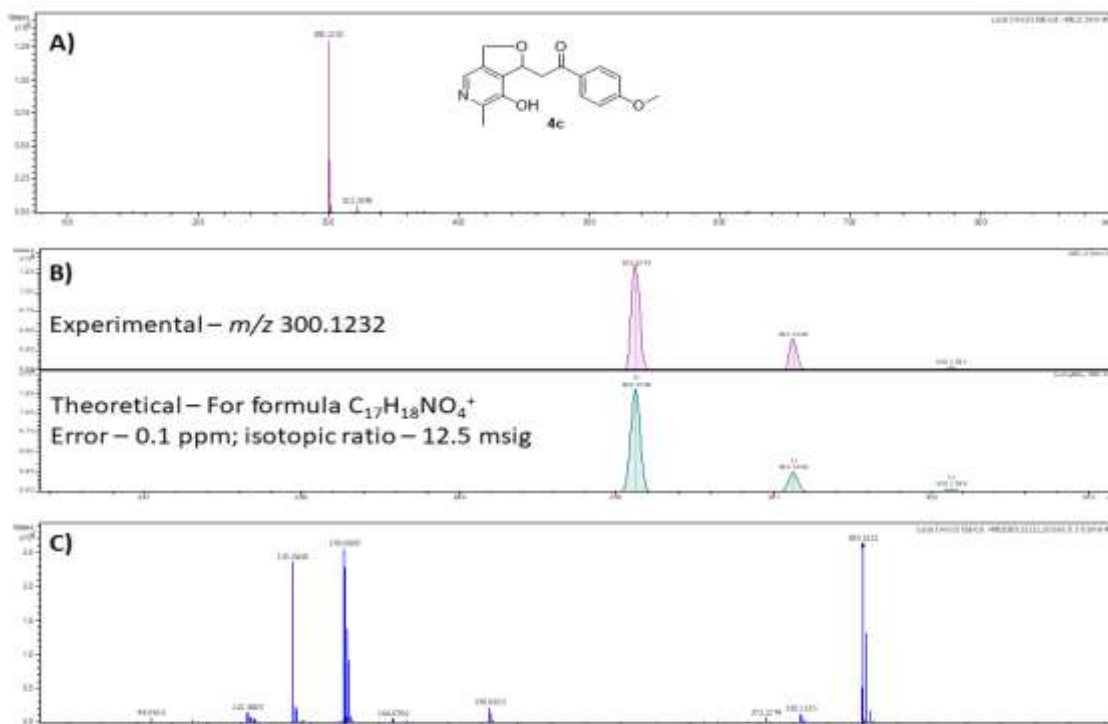
ESPECTO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO



Análise por EMAR do composto 2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-c] piridi-1-il)-propan-2-ona **4^a**

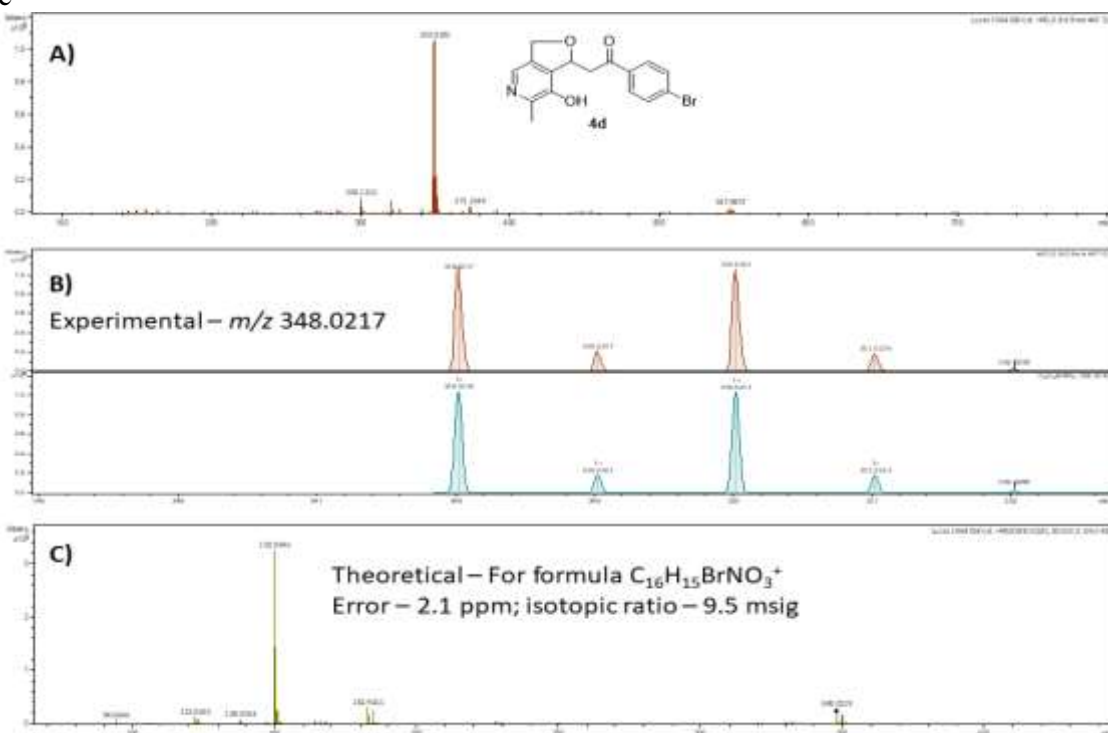


Análise por EMAR do composto 2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-c]piridin-1-il)-1-feniletanona **4^b**

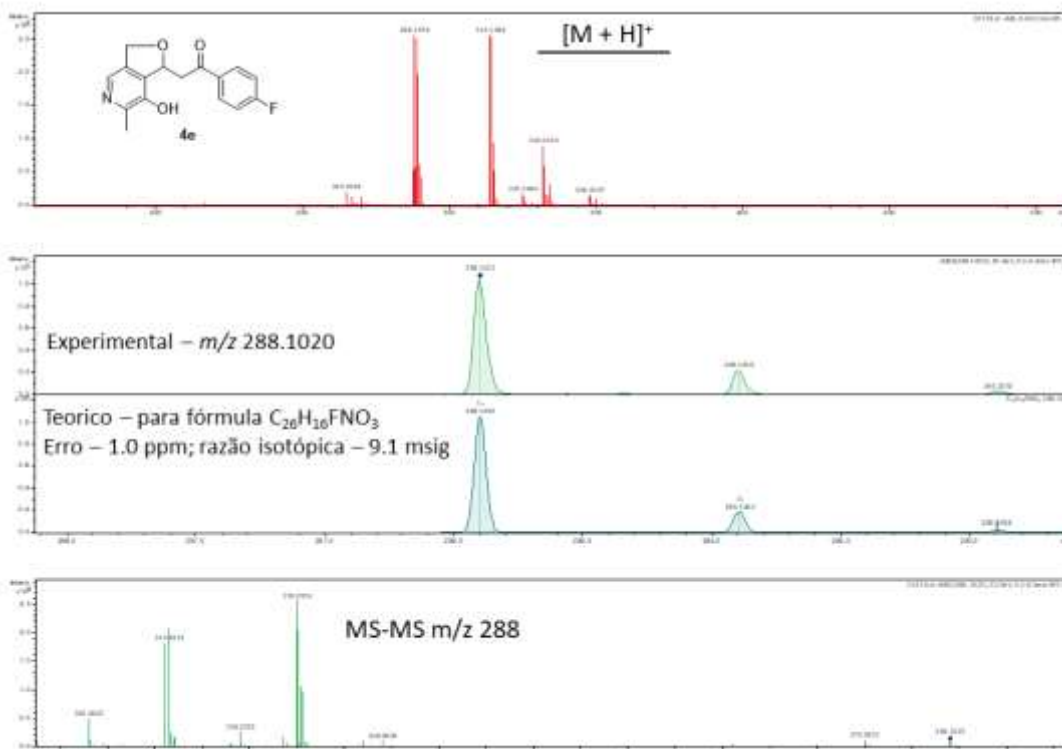


Análise por EMAR do composto de 2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-c]piridin-1-il)-1-(4-metoxifenil)etanona **4c**

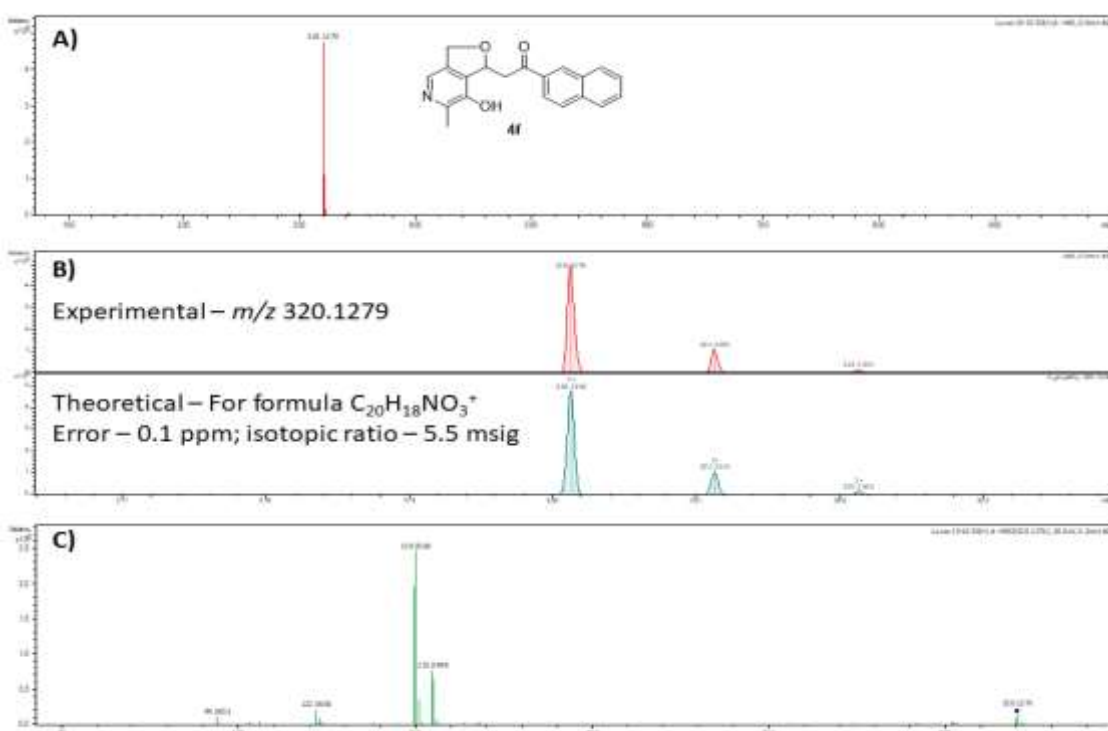
c



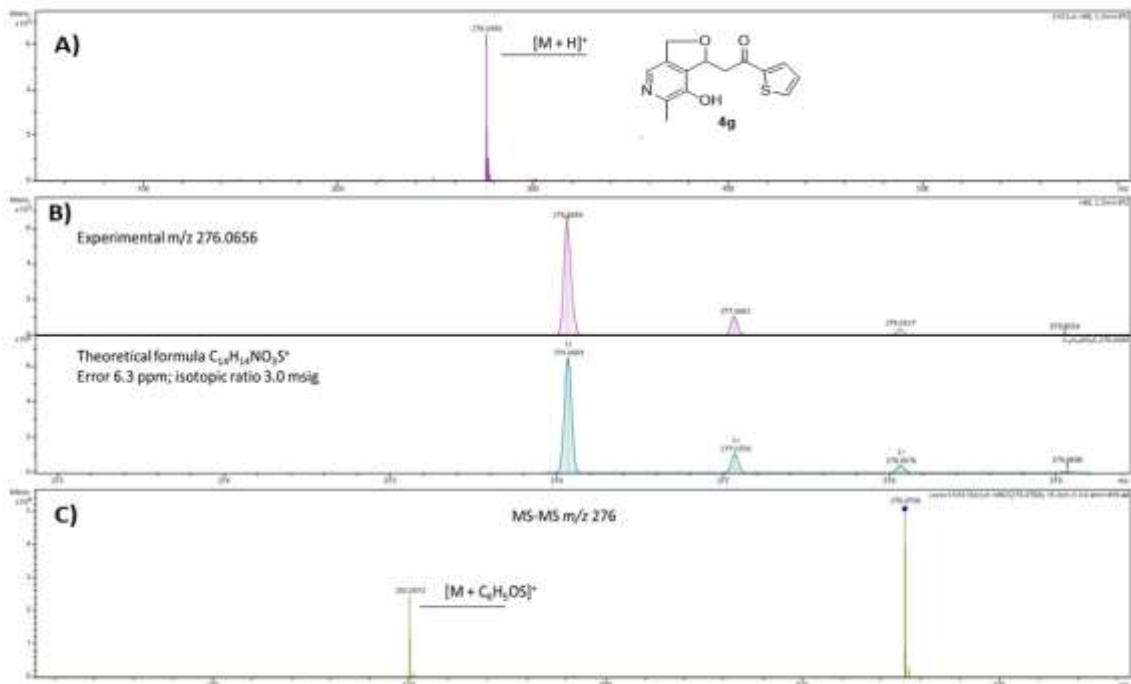
Análise por EMAR do composto 1-(4-bromofenil)-2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-c]piridin-1-il)etanona **4d**



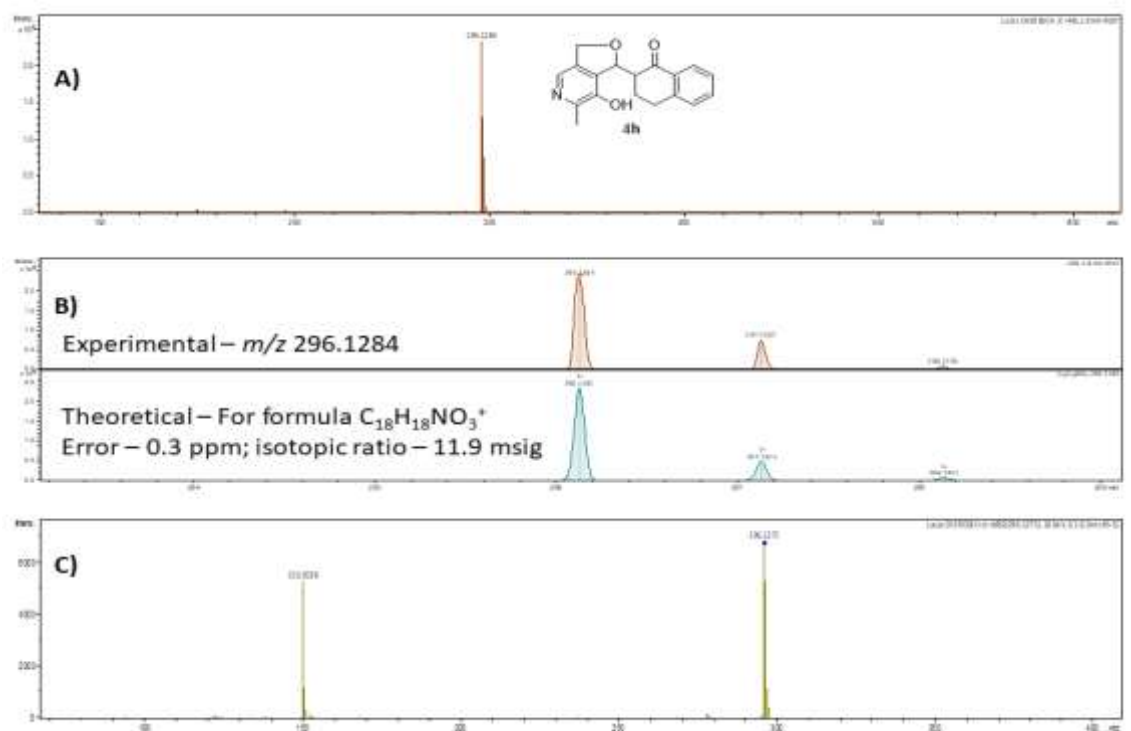
Análise por EMAR do composto 1-(4-fluorofenil)-2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-c]piridin-1-il)etanona **4e**



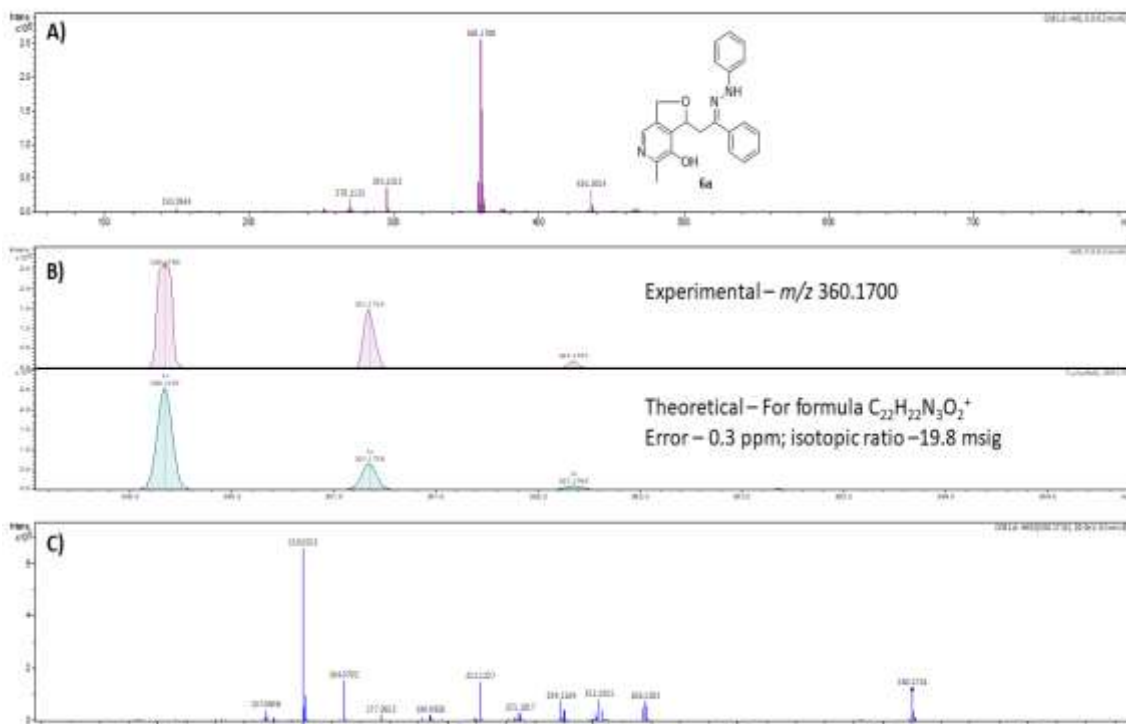
Análise por EMAR do composto de 2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-c]piridin-1-il)-1-(naftalen-2-il)etanona **4f**



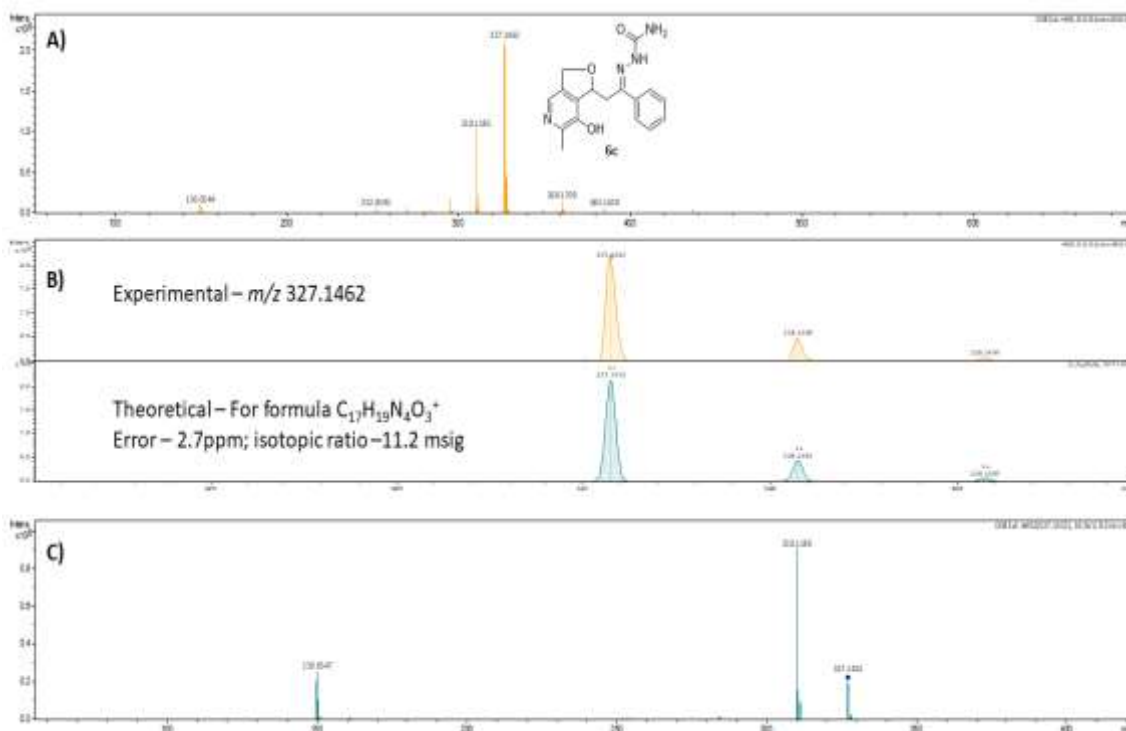
Análise por EMAR do composto 2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-c]piridin-1-il)-1-(tiofen-2-il)etanona **4g**



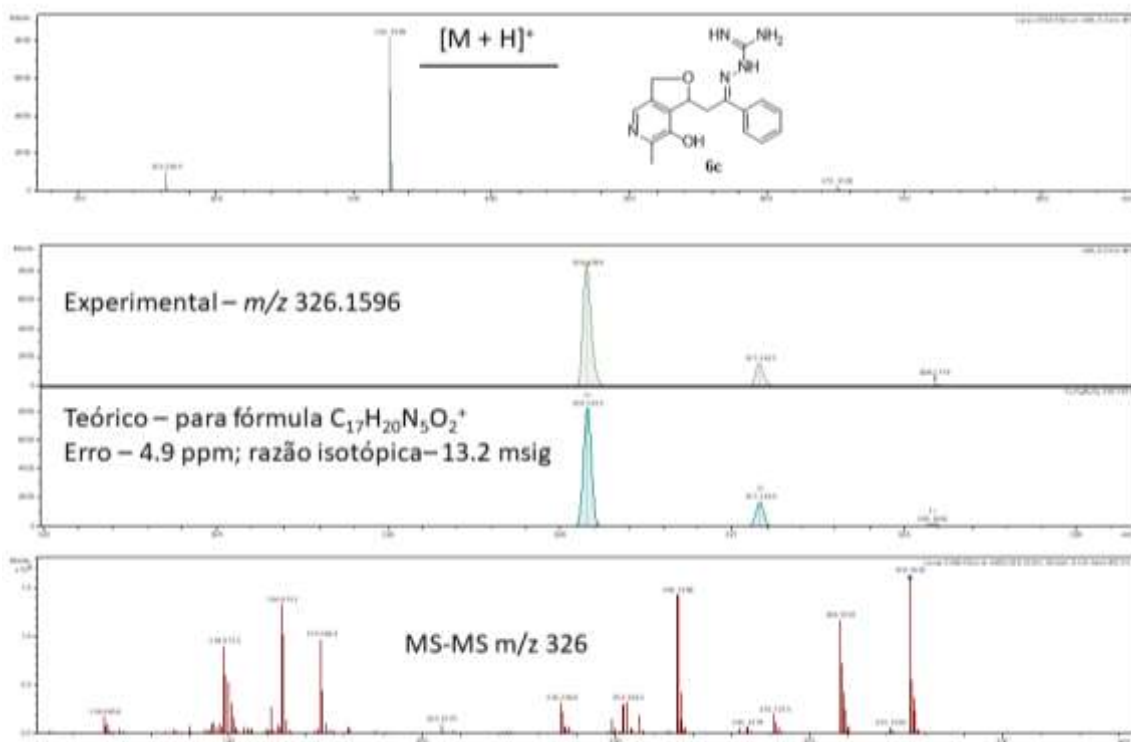
Análise por EMAR do composto de 2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-c]piridin-1-il)-3,4-diidronaftalen-1(2H)-ona **4h**



Análise por EMAR do composto 6-metil-1-(2-fenil-2-(2-fenilhidrazona)etil)-1,3-diidrofuro[3,4-c]piridin-7-ol **6a**

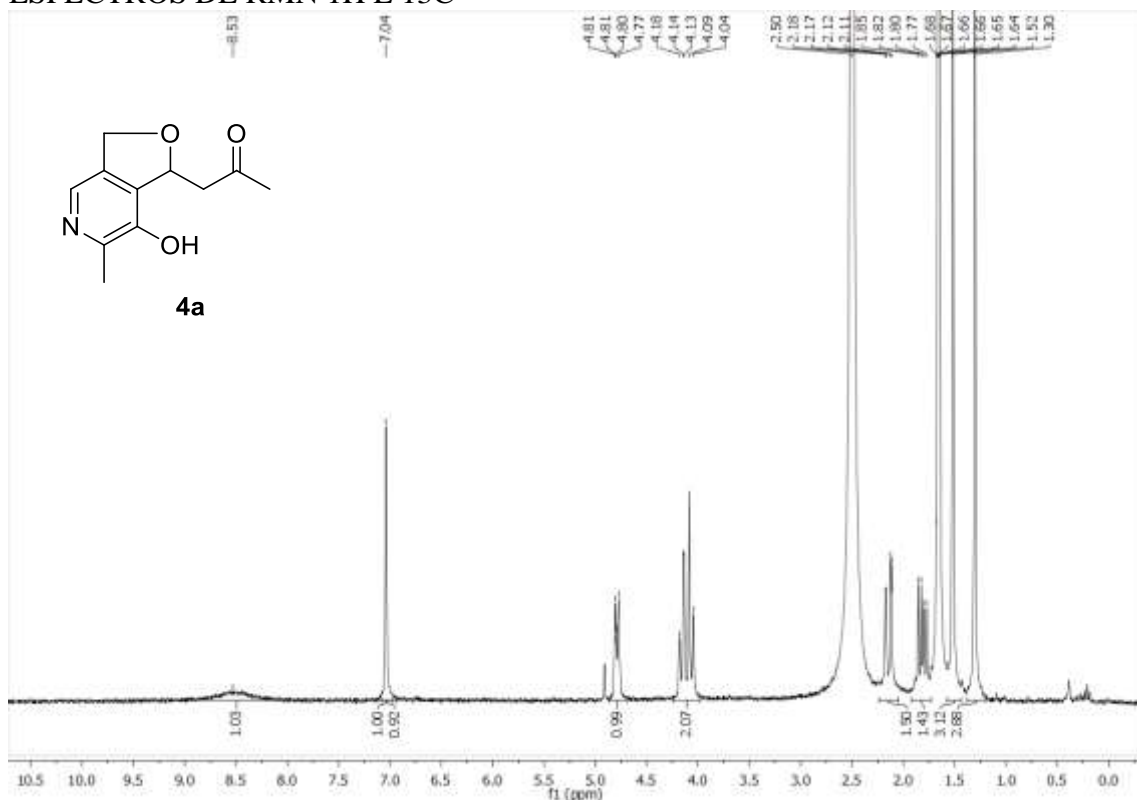


Análise por EMAR do composto 2-(2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-c]piridin-1-il)-1-feniletilidena)hidrazinacarboxamida **6bc**

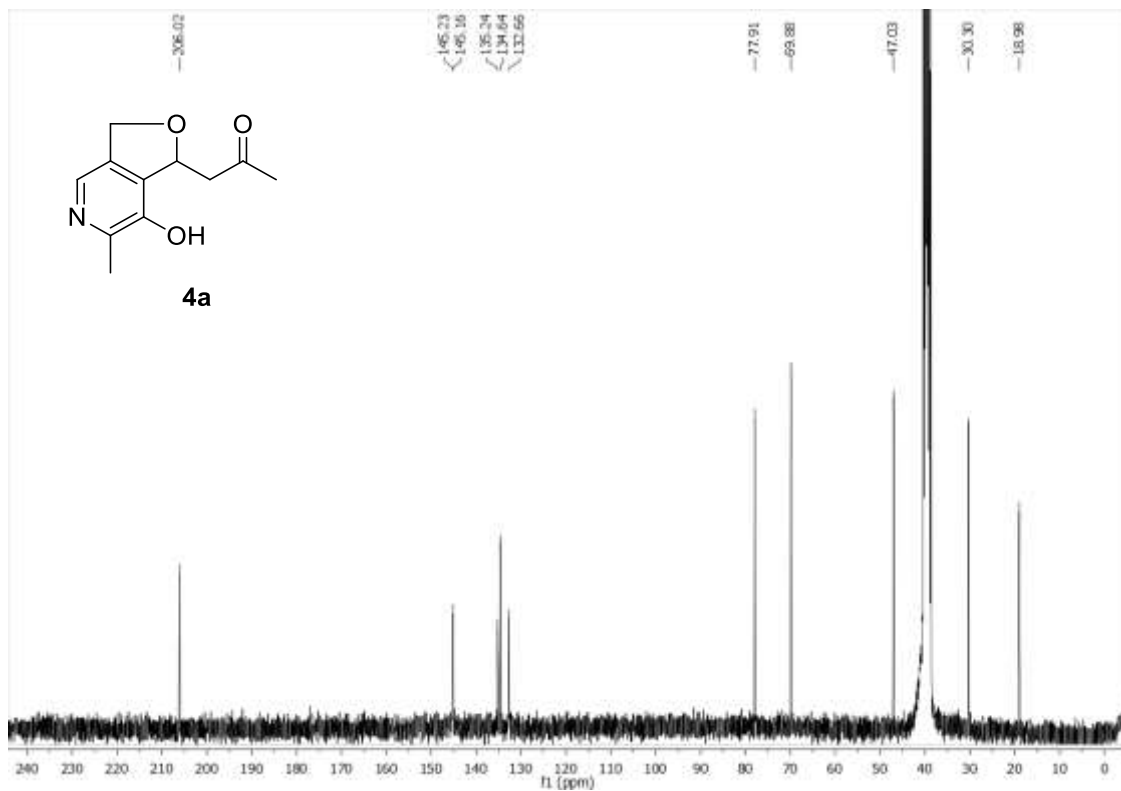


Análise por EMAR do composto de 2-(2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-1-il)-1-feniletilideno)hidrazinacarboximidamida **6bd**.

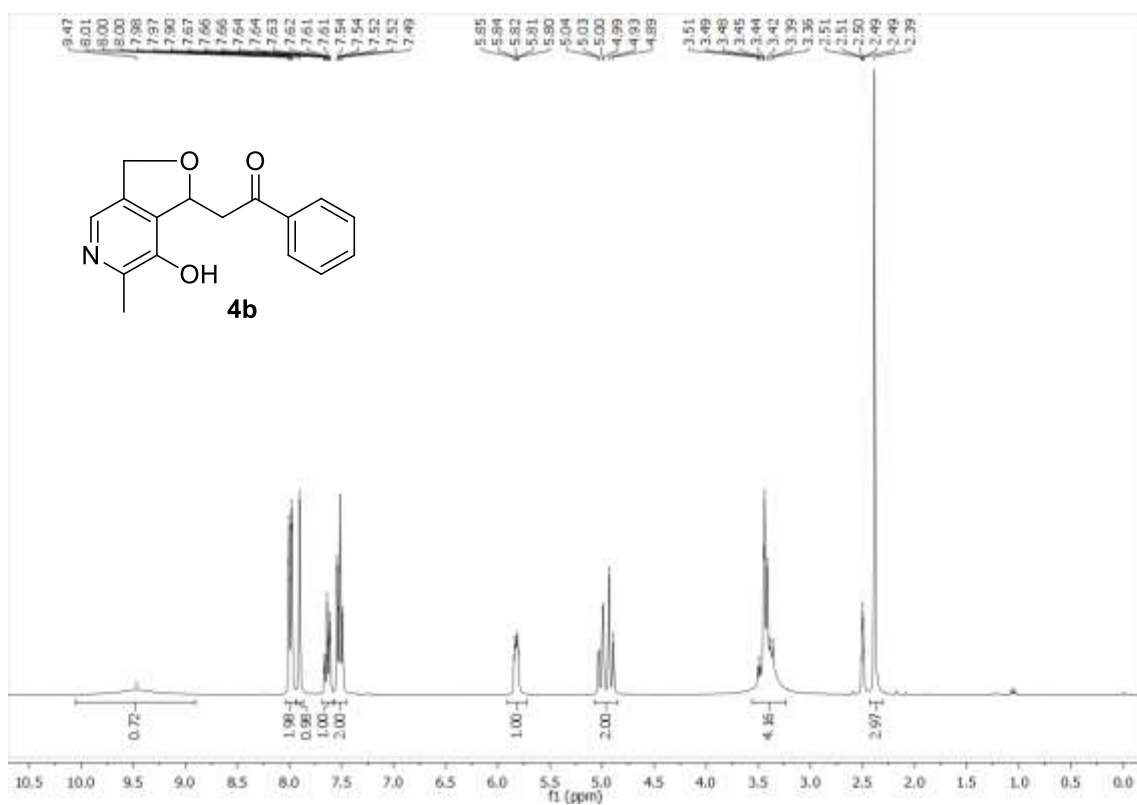
ESPECTROS DE RMN 1H E 13C



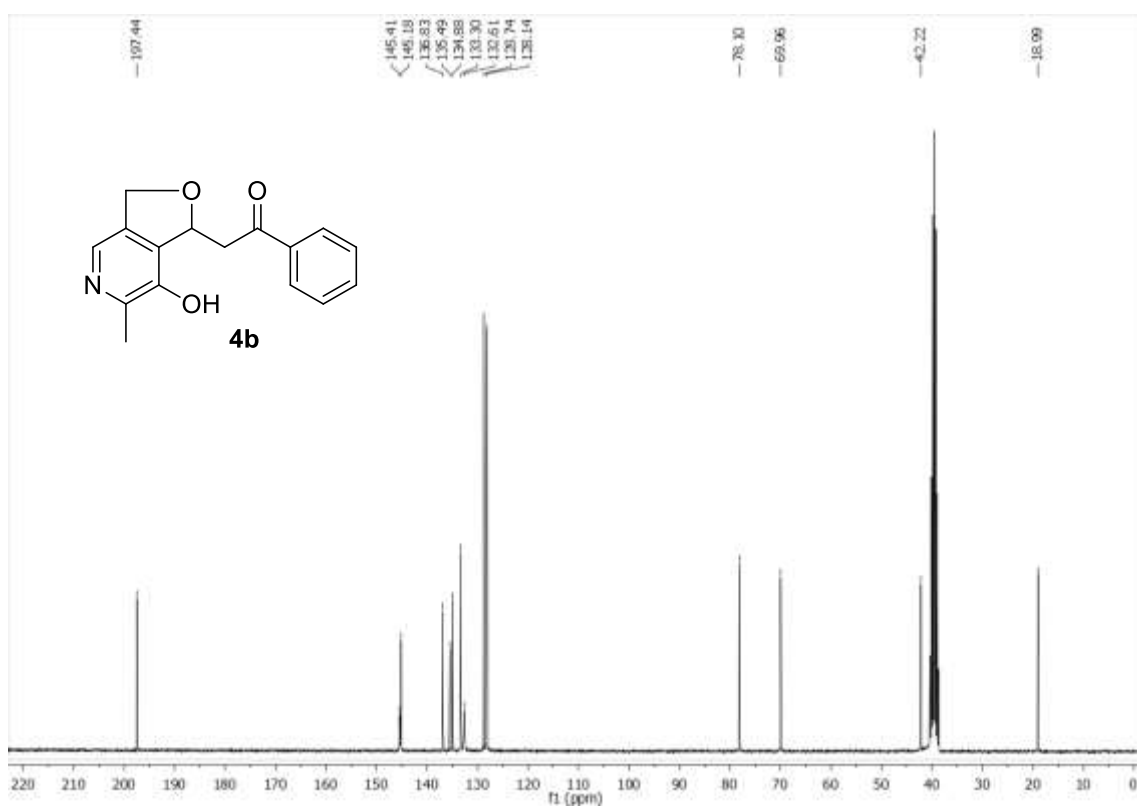
Espectro de RMN ^1H a 300 MHz de 1-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-c]piridin-1-il)propan-2-ona **4a** entre 11 a -0,5 ppm, em DMSO- d_6 .



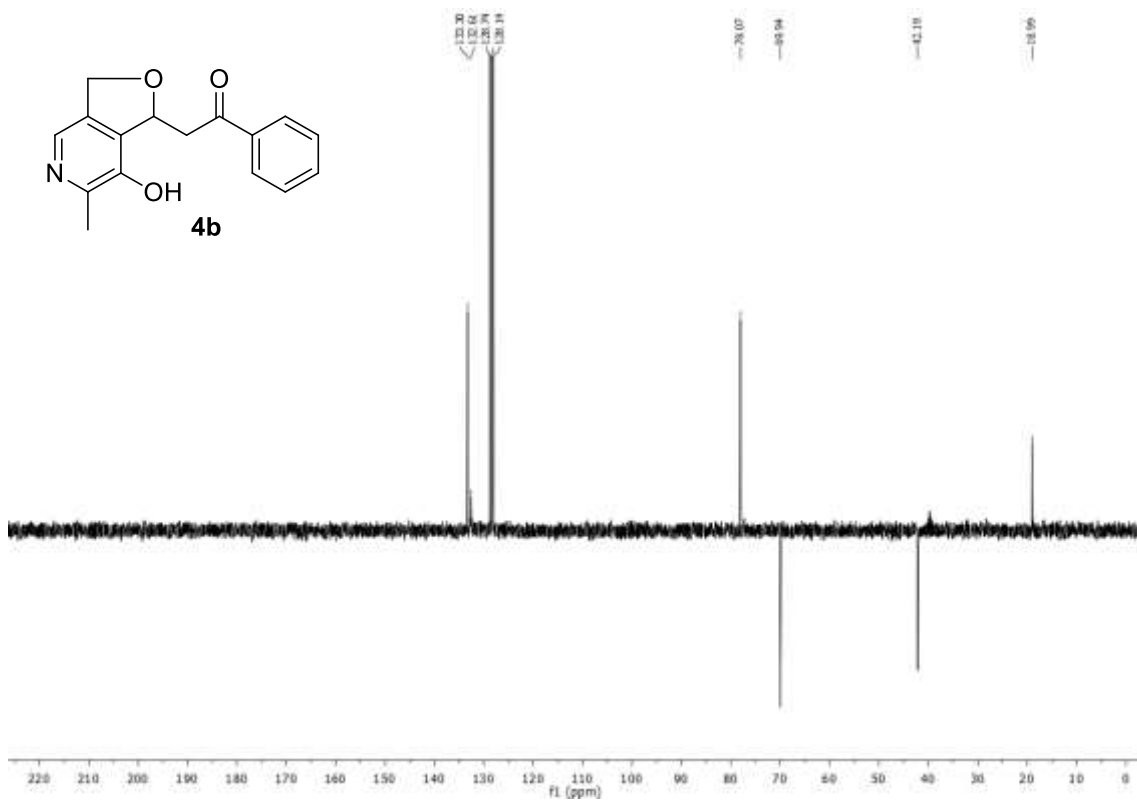
Espectro de RMN ^{13}C de 300 MHz de (7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-c]piridin-1-il)propan-2-ona **4a** entre 225 a -0,5 ppm, em DMSO- d_6 .



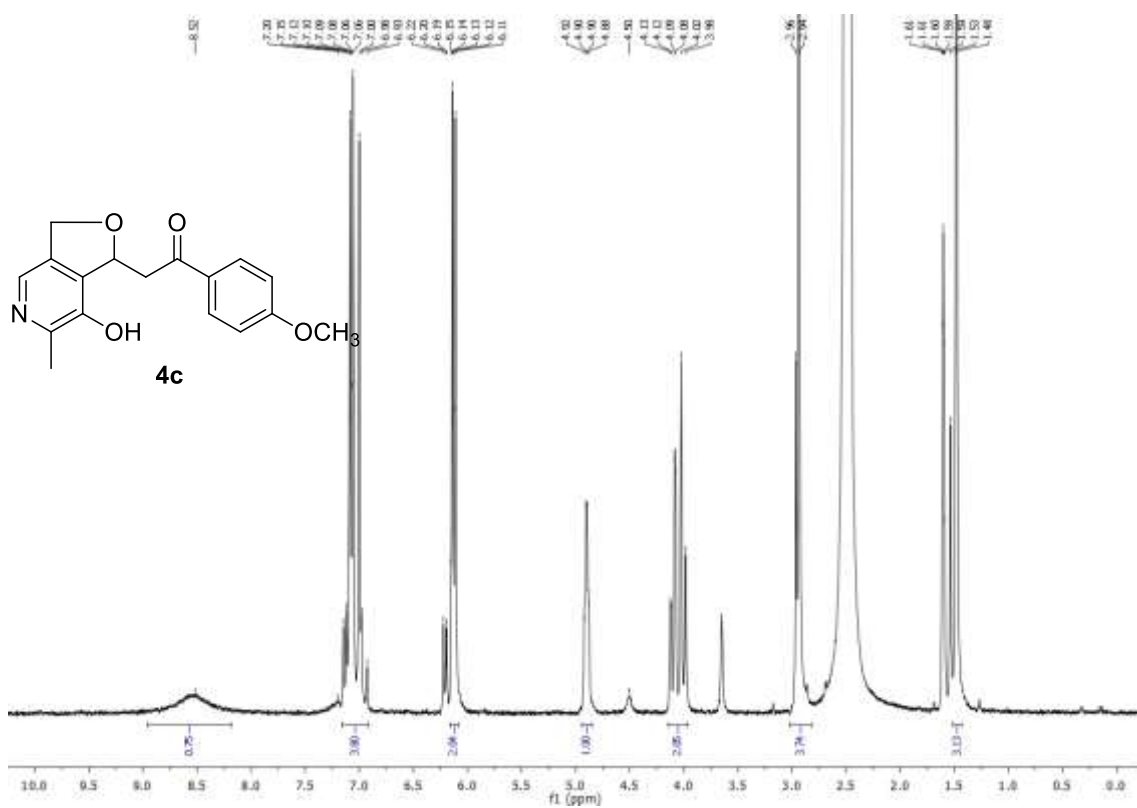
Espectro de RMN ^1H a 300 MHz de 2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-c]piridin-1-il)-1-feniletanona **4b** entre 11 a -0,5 ppm, em DMSO- d_6 .



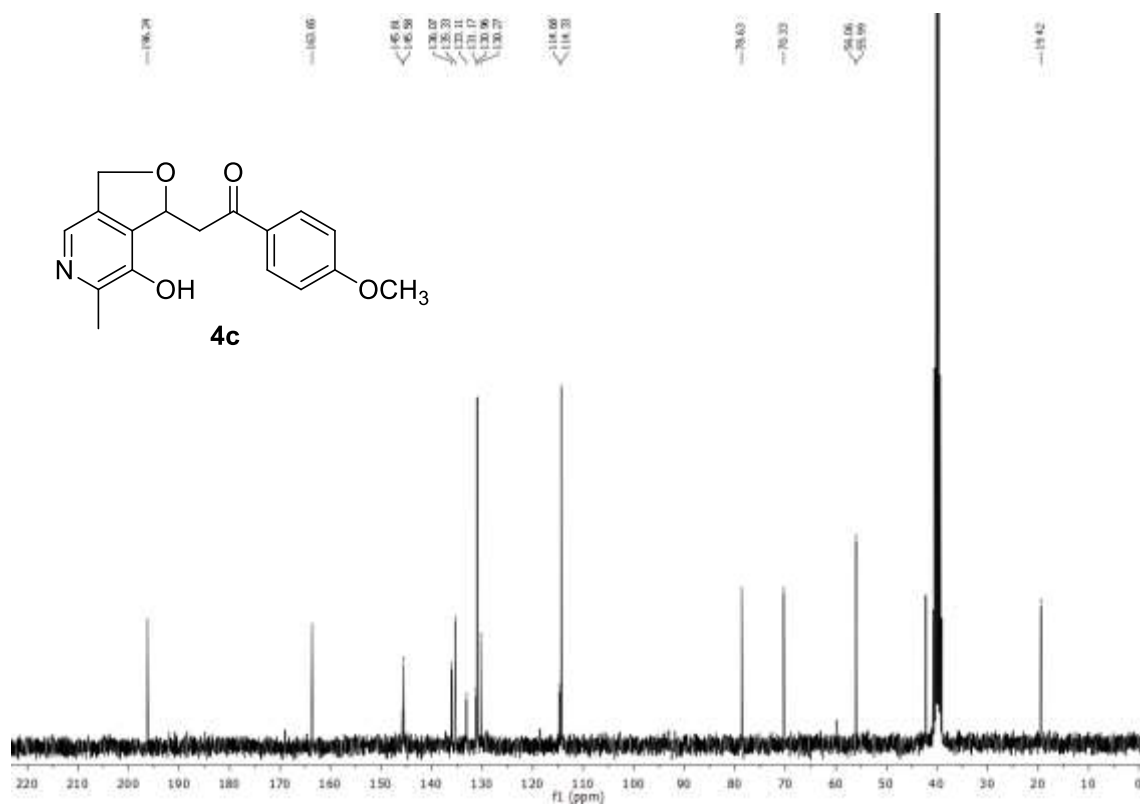
Espectro de RMN ^{13}C a 300 MHz de 2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-c]piridin-1-il)-1-feniletanona **4b** entre 225 a -0,5 ppm, em DMSO- d_6 .



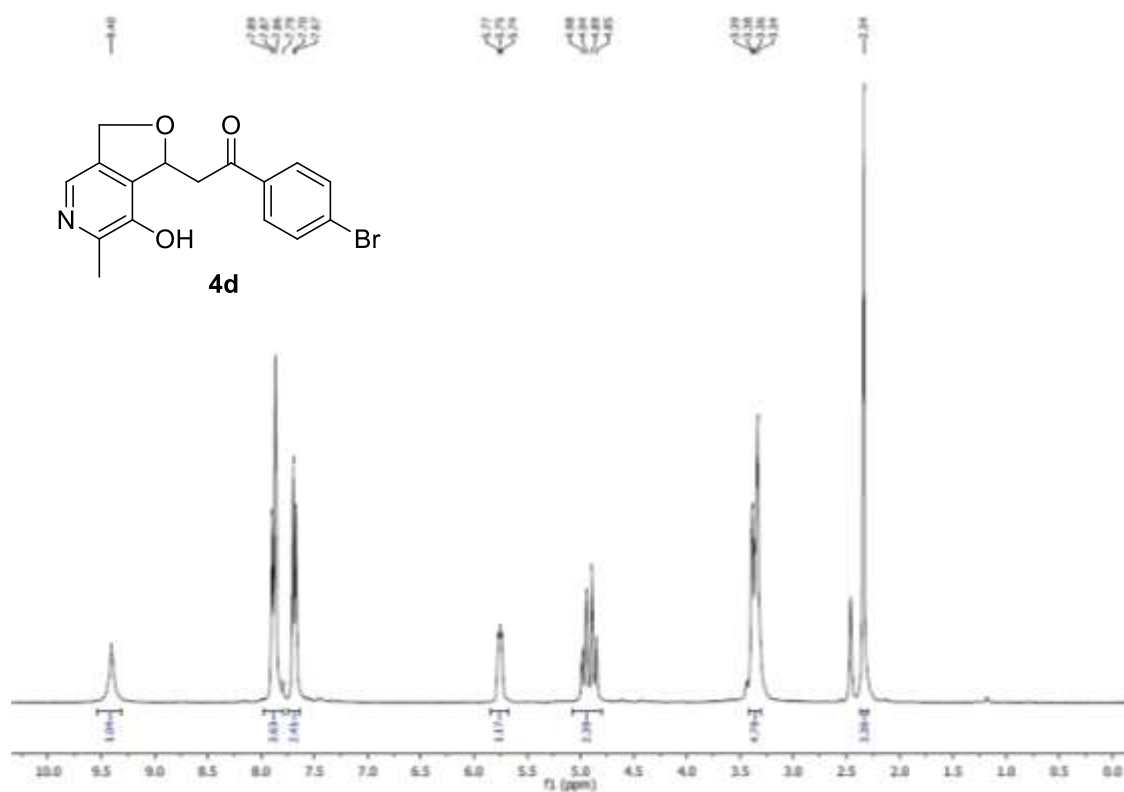
DEPT-135 de 2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-c]piridin-1-il)-1-feniletanona **4b** entre 225 a -0,5 ppm, em DMSO-d₆.



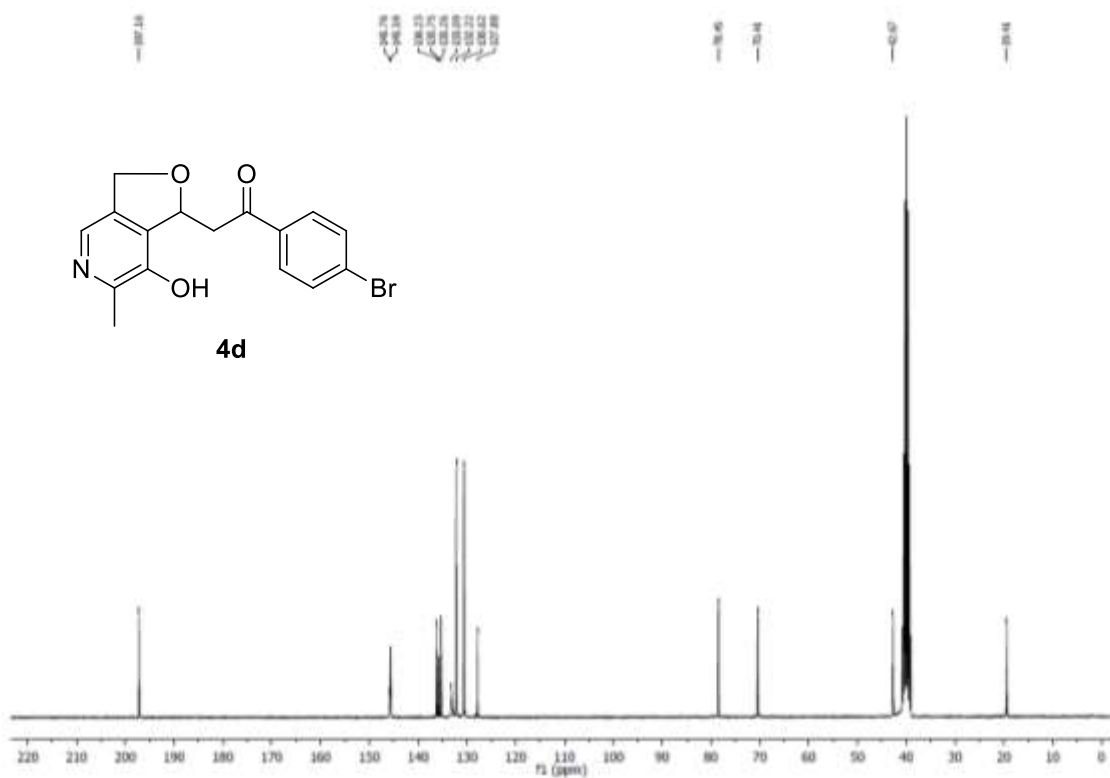
Espectro de ¹H de 300 MHz de 1-(4-metoxifenil)-2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-c]piridin-1-il)etanona **4c** entre 11 a -0,5 ppm, em DMSO-d₆.



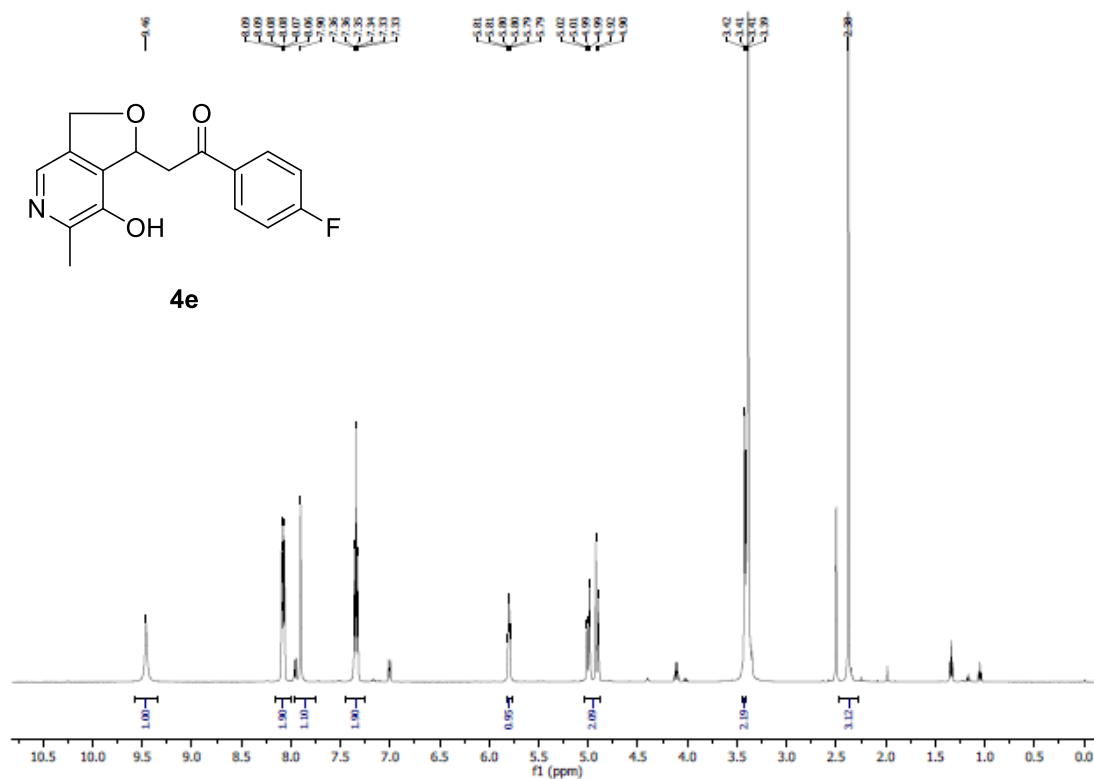
Espectro de ^{13}C de 300 MHz de 1-(4-metoxifenil)-2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-c]piridin-1-il)etanona **4c** entre 225 a -0,5 ppm, em DMSO-d_6 .



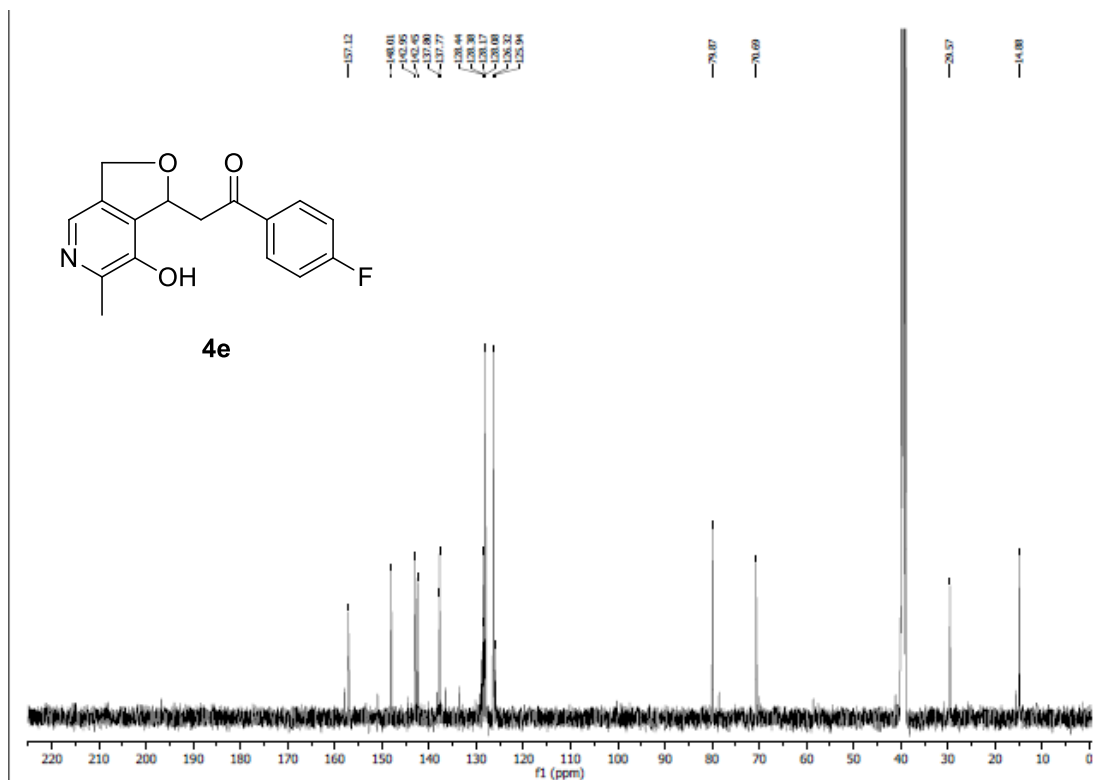
Espectro de ^1H de 300 MHz de 1-(4-bromofenil)-2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-c]piridin-1-il)etanona **4d** entre 11 a -0,5 ppm, em DMSO-d_6 .



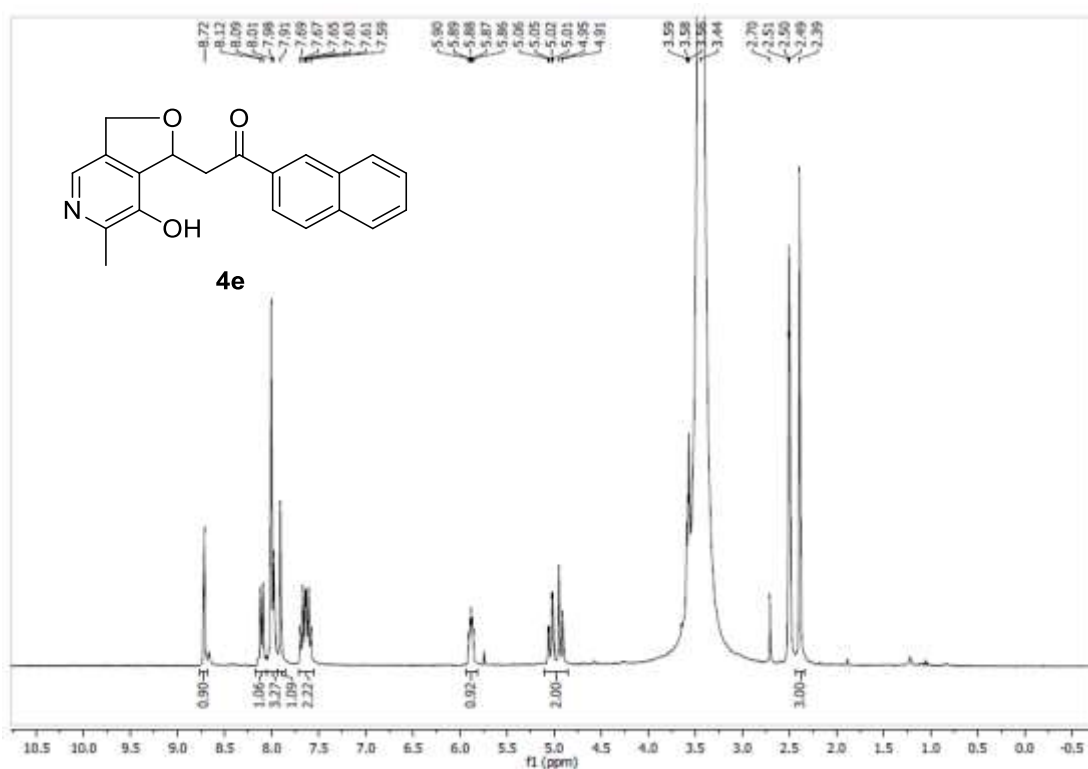
Espectro de ^{13}C de 300 MHz de 1-(4-bromofenil)-2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-c]piridin-1-il)etanona **4d** entre 225 a -0,5 ppm, em DMSO-d_6 .



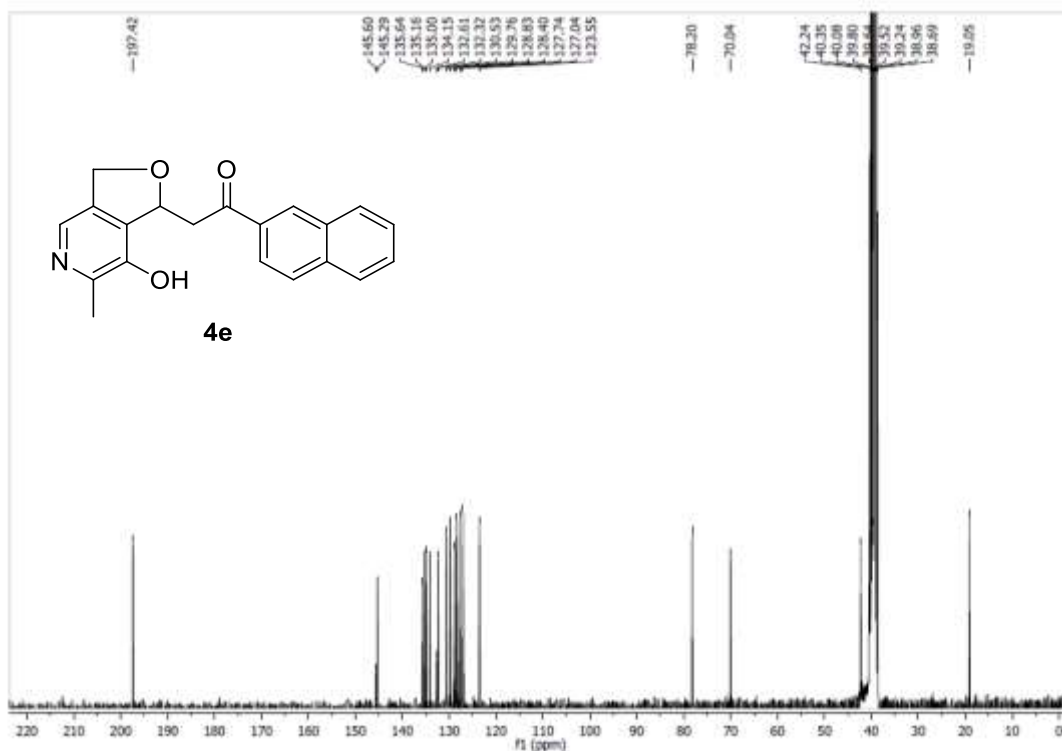
Espectro de ^1H de 500 MHz de 1-(4-fluorfenil)-2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-c]piridin-1-il)etanona **4e** entre 11 a -0,5 ppm, em DMSO-d_6 .



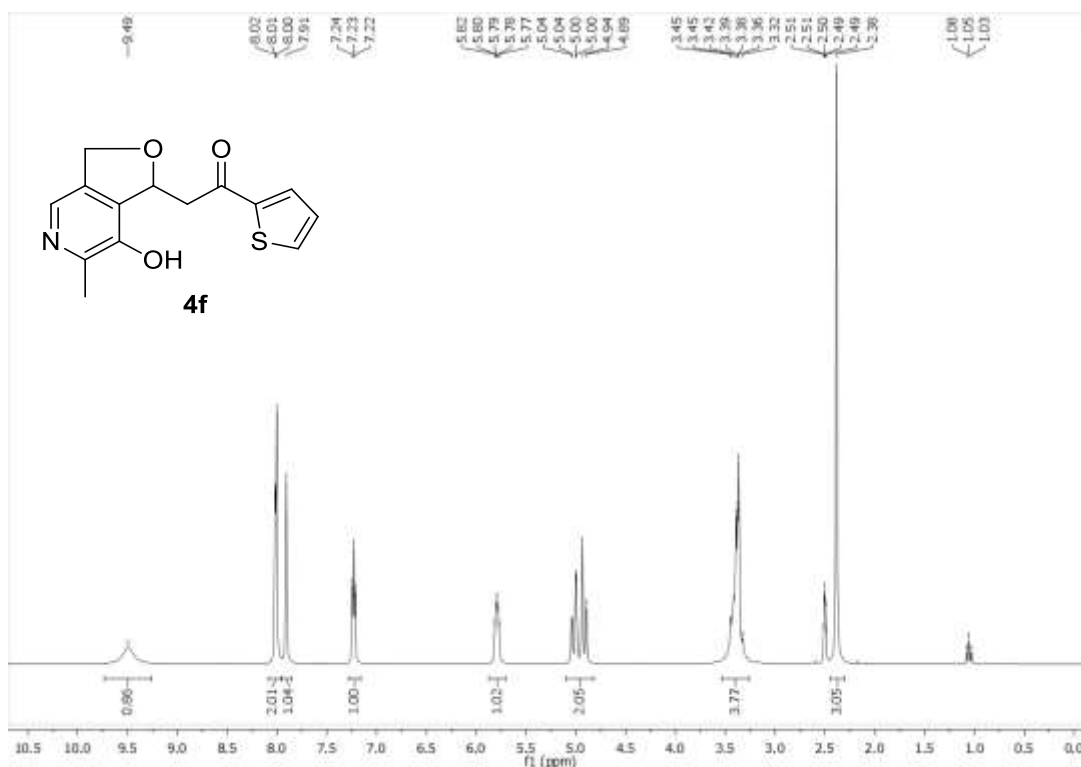
Espectro de ^{13}C de 500 MHz 1-(4-fluorfenil)-2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-c]piridin-1-il)etanona **4e** entre 225 a -0,5 ppm, em DMSO-d_6 .



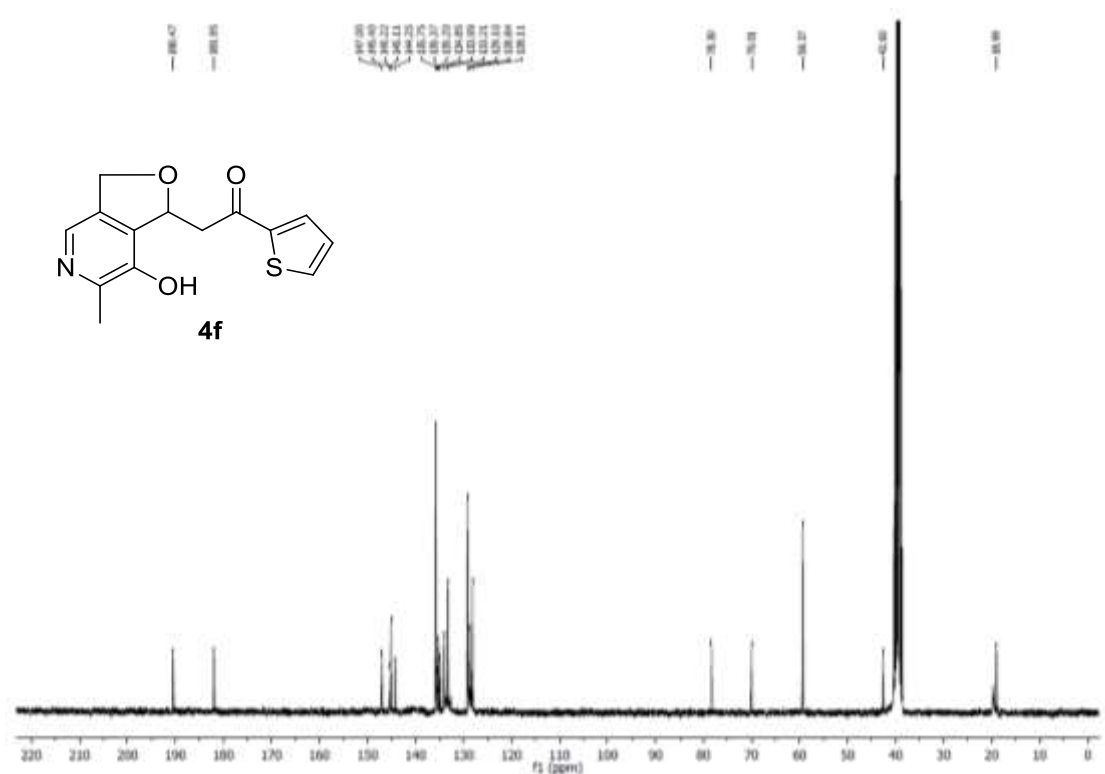
Espectro de ^1H de 300 MHz 2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-c]piridin-1-il)-1-(naftalen-2-il)etanona **4e** entre 11 a -0,5 ppm, em DMSO-d_6 .

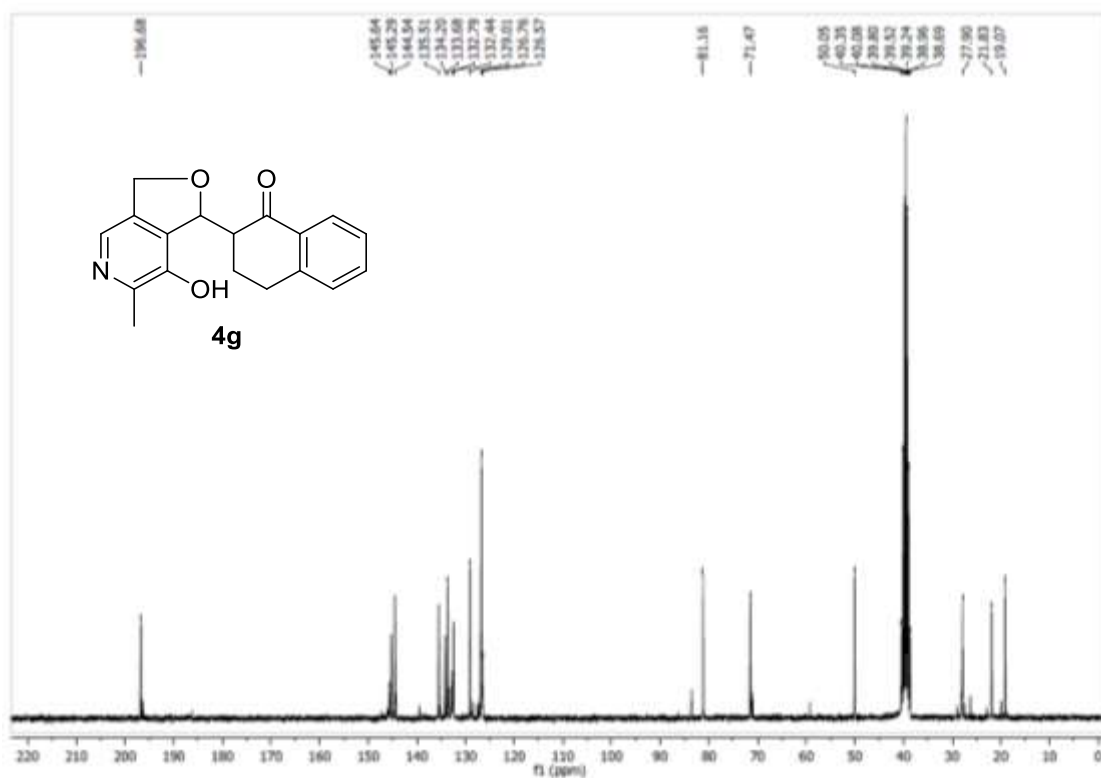


Espectro de ¹³C de 300 MHz de 2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-c]piridin-1-il)-1-(naftalen-2-il)etanona **4e** entre 11 a -0,5 ppm, em DMSO-d₆.

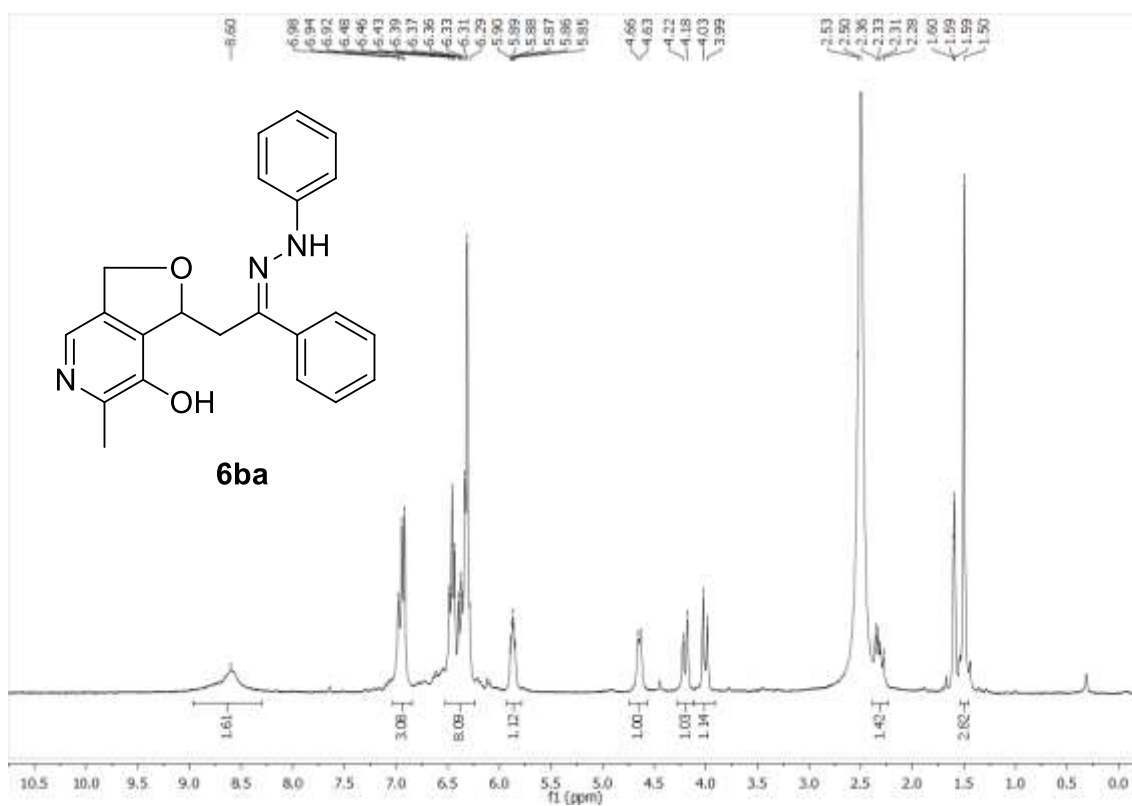


Espectro de ¹H de 300 MHz de 2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-c]piridin-1-yi)-1-(tiofen-2-il)etanona **4f** entre 11 a -0,5 ppm, em DMSO-d₆.

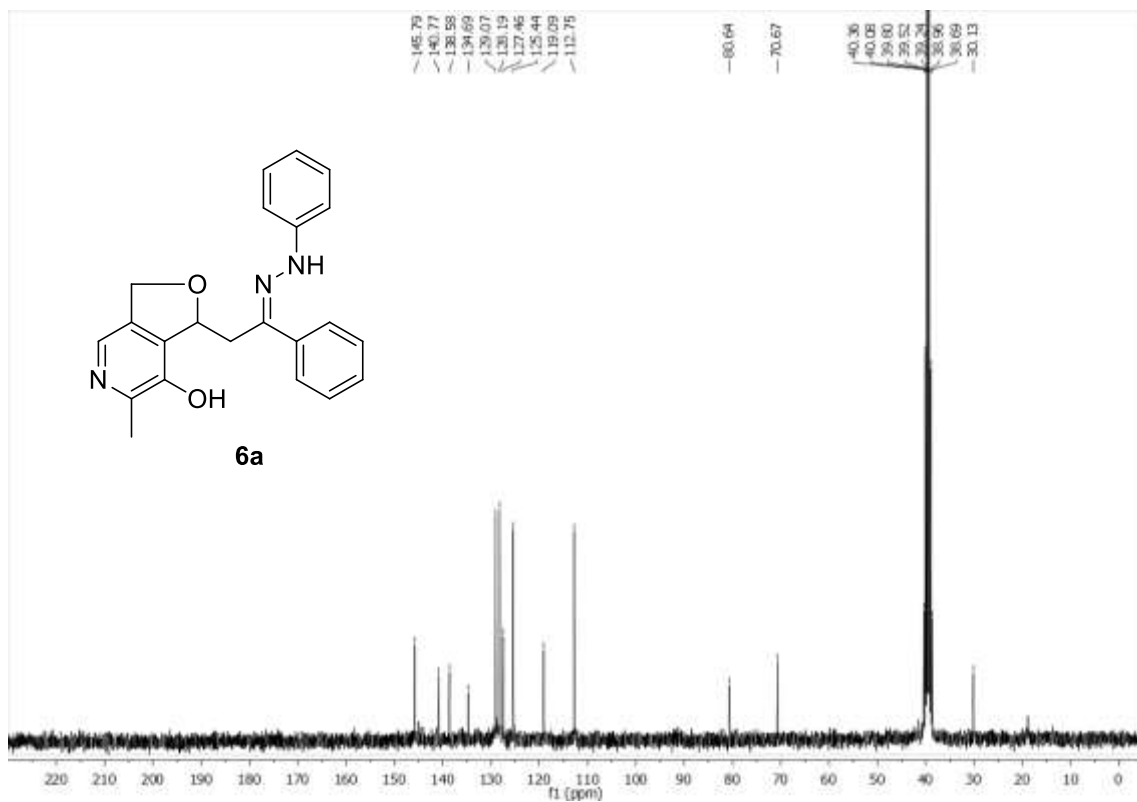




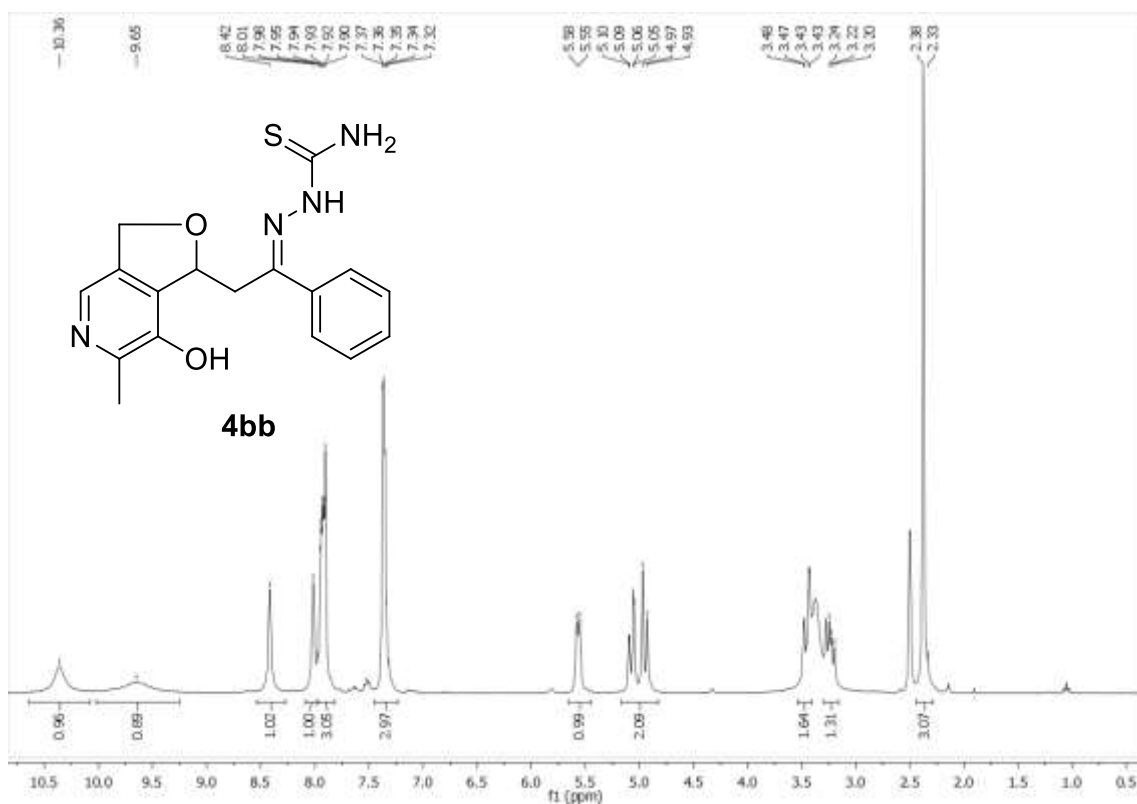
Espectro de ^{13}C de 300 MHz de 2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-c]piridin-1-il)-3,4-diidronaftalen-1(2*H*)-ona **4g** entre 225 a -0,5 ppm, em DMSO-d_6 .



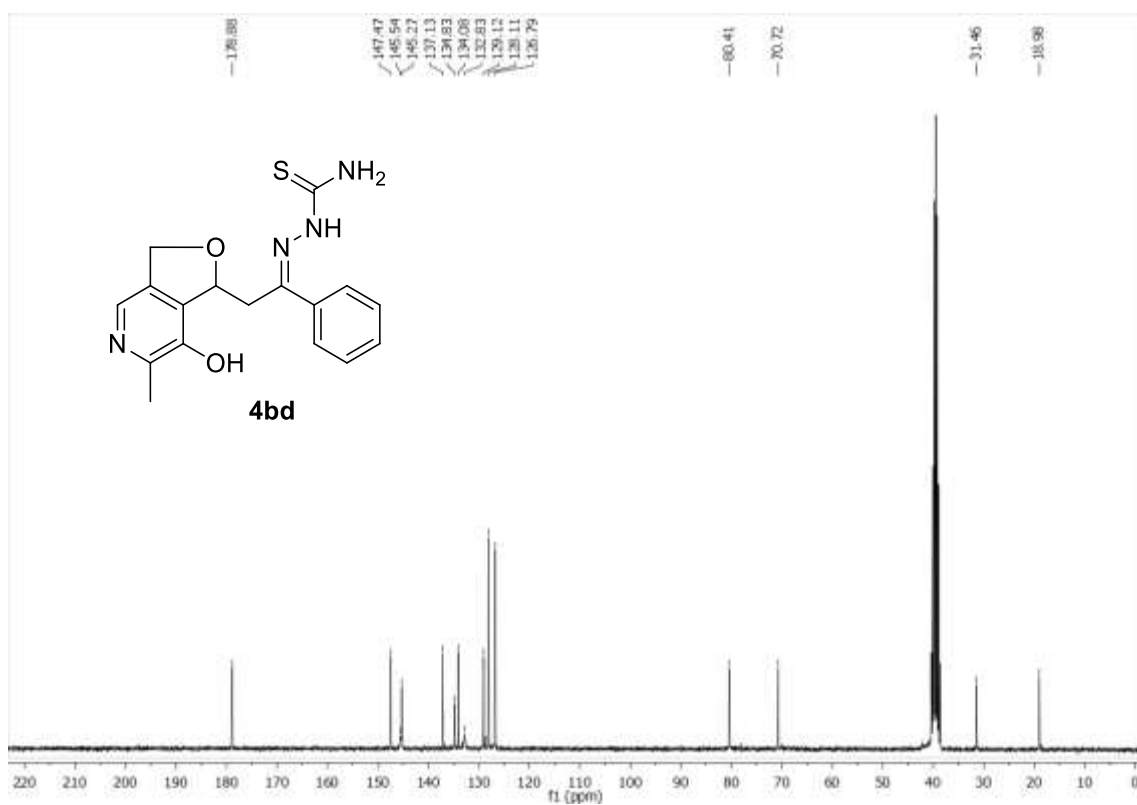
Espectro de ^1H de 300 MHz de 6-metil-1-(2-fenil-2-(2-fenilhidrazona)etil)-1,3-diidrofuro[3,4-c]piridin-7-ol **6ba** entre 11 a -0,5 ppm, em DMSO-d_6 .



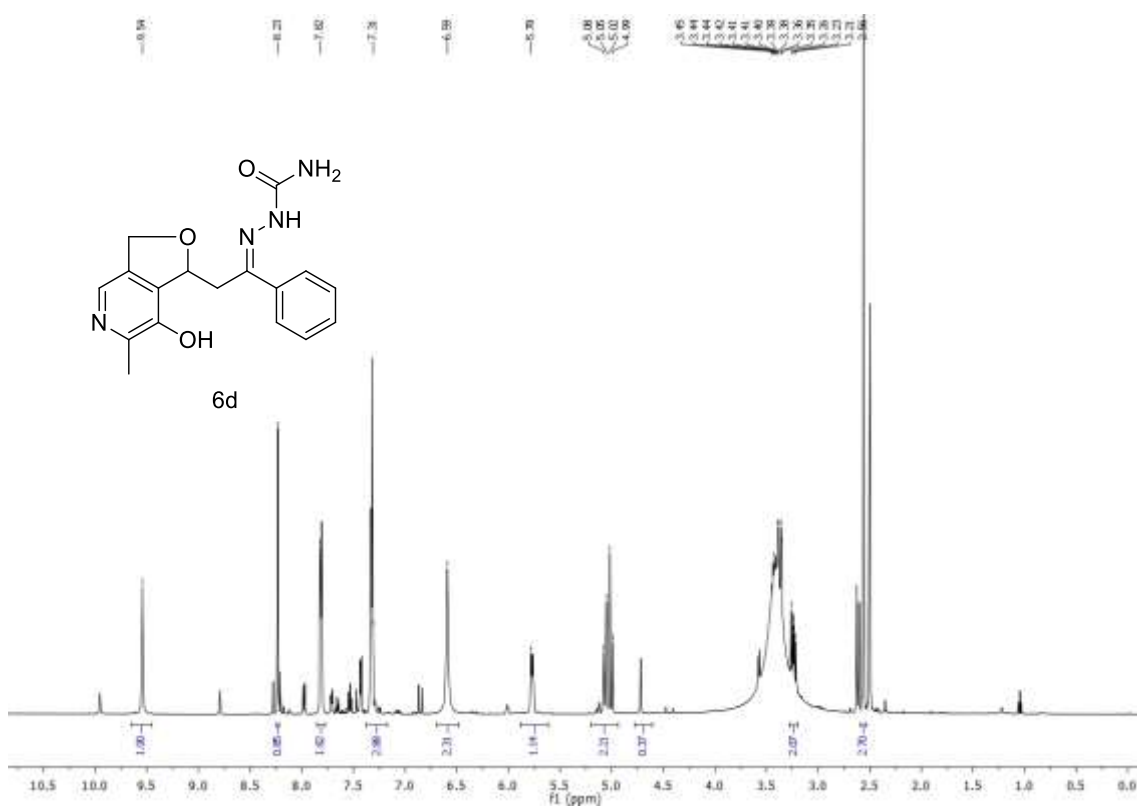
Espectro de ^{13}C de 300 MHz de 6-metil-1-(2-fenil-2-(2-fenilhidrazono)etil)-1,3-diidrofuro[3,4-c]piridin-7-ol **6a** entre 225 a -0,5 ppm, em DMSO-d_6 .



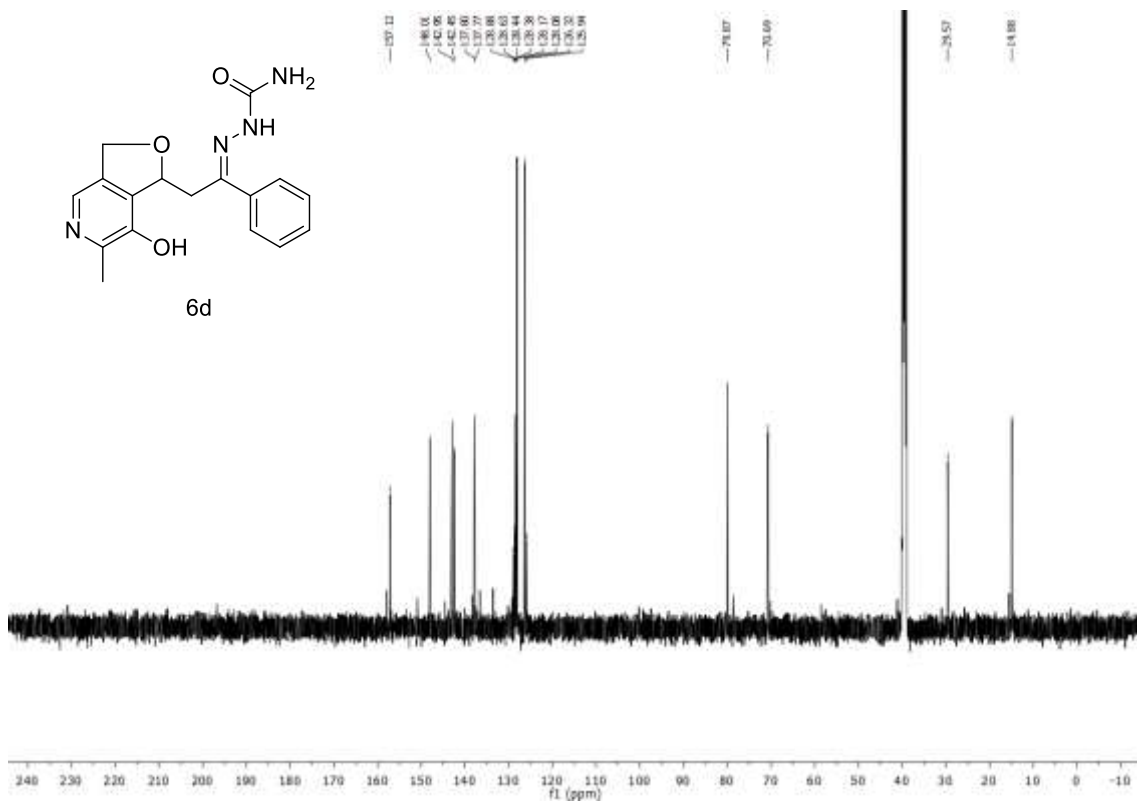
Espectro de ^1H de 300 MHz de 2-(2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-c]piridin-1-il)-1-feniletilidena)hidrazinacarbotoiameda **4bb** entre 11 a -0,5 ppm, em DMSO-d_6 .



Espectro de ^{13}C de 300 MHz de de 2-(2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-diidrofuro[3,4-c]piridin-1-il)-1-feniletidena)hidrazinacarbotoioamida **bd** entre 225 a -0,5 ppm, em DMSO-d_6 .



Espectro de ^1H de 500 MHz do composto **4d** entre 11 a -0,5 ppm, em DMSO-d_6 .



Espectro de ^{13}C de 500 MHz do composto **4d** entre 225 a -0,5 ppm, em DMSO-d_6 .

Tabela.

	x	y	z	U(eq)
O(3)	6624(1)	6585(2)	3444(1)	49(1)
N(1)	9282(1)	3570(2)	3650(1)	45(1)
C(1)	8508(1)	5037(3)	3440(1)	40(1)
O(1)	6083(1)	1068(2)	4914(1)	58(1)
C(2)	7333(1)	5031(2)	3689(1)	37(1)
C(3)	7025(1)	3459(2)	4167(1)	37(1)
O(2)	3834(1)	3456(3)	5346(1)	64(1)
C(5)	8958(1)	2016(3)	4101(1)	48(1)
C(4)	7831(1)	1927(2)	4368(1)	42(1)
C(16)	8908(1)	6717(3)	2934(1)	58(1)
C(7)	5914(1)	3116(2)	4590(1)	41(1)
C(8)	5744(1)	4848(3)	5144(1)	44(1)
C(6)	7285(1)	435(3)	4884(1)	52(1)
C(9)	4557(1)	4769(3)	5512(1)	45(1)
C(10)	4300(1)	6379(3)	6071(1)	47(1)
C(15)	4957(2)	8225(3)	6157(1)	57(1)

C(14)	4631(2)	9764(4)	6647(1)	71(1)
C(13)	3658(2)	9452(4)	7069(1)	75(1)
C(12)	3004(2)	7606(5)	6996(1)	5(1)
C(11)	3314(1)	6091(4)	6508(1)	60(1)

Tabela. Comprimentos e ângulos de ligação do composto **4a**

Comprimentos de Ligação (Å)		Ângulos de Ligação (°)	
O(3)-C(2)	1.3487(17)	C(1)-N(1)-C(5)	120.33(12)
N(1)-C(1)	1.3353(19)	N(1)-C(1)-C(2)	121.66(14)
N(1)-C(5)	1.344(2)	N(1)-C(1)-C(16)	118.25(12)
C(1)-C(2)	1.4197(15)	C(2)-C(1)-C(16)	120.09(13)
C(1)-C(16)	1.492(2)	C(7)-O(1)-C(6)	111.18(11)
O(1)-C(7)	1.435(2)	O(3)-C(2)-C(3)	125.93(11)
O(1)-C(6)	1.4283(19)	O(3)-C(2)-C(1)	116.85(13)
C(2)-C(3)	1.380(2)	C(3)-C(2)-C(1)	117.21(12)
C(3)-C(4)	1.3829(19)	C(2)-C(3)-C(4)	120.33(12)
C(7)-C(8)	1.518(2)	C(2)-C(3)-C(7)	131.17(12)
C(8)-C(9)	1.5222(17)	C(4)-C(3)-C(7)	108.36(12)
C(9)-C(10)	1.487(2)	N(1)-C(5)-C(4)	120.96(13)
C(10)-C(15)	1.389(2)	C(3)-C(4)-C(5)	119.46(14)
C(10)-C(11)	1.405(2)	C(3)-C(4)-C(6)	109.69(12)
C(15)-C(14)	1.386(3)	C(5)-C(4)-C(6)	130.81(14)
C(14)-C(13)	1.379(3)	O(1)-C(7)-C(3)	103.78(11)
C(13)-C(12)	1.385(4)	O(1)-C(7)-C(8)	111.50(13)
C(12)-C(11)	1.368(3)	C(3)-C(7)-C(8)	111.48(11)