

ISOLAMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE ACIL-TIOSSEMICARBAZIDAS COMO INTERMEDIÁRIOS NA SÍNTESE DE COMPOSTOS MESOIÔNICOS

M. A. M. Maciel, A. Echevarria e V. M. Rumjanek

Departamento de Química - Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro - 23851-970 - Seropédica - RJ

Recebido em 5/5/97; aceito em 30/1/98

ISOLATION AND CHARACTERIZATION OF ACYL-THIOSEMICARBAZIDES AS INTERMEDIATES IN MESOIONIC COMPOUNDS SYNTHESIS. 1,3,4-thiadiazolium-2-aminides and their isomers 1,3,4-triazolium-2-thiolates have been synthesized via anhydroacylation reactions. This work presents a study by infrared monitoring of the reaction between substituted aryl acid chlorides and 1,4-diphenylthiosemicarbazide. The intermediates and products were isolated, purified and characterized by IR and ^{13}C NMR spectroscopy. The increasing or decreasing in intensity of characteristic stretching bands indicated the rate dependence on the electronic nature of substituents. The results also demonstrate that 1,3,4-triazolium-2-thiolates are obtained in anhydrous conditions whereas presence of water leads to a mixture of the isomers.

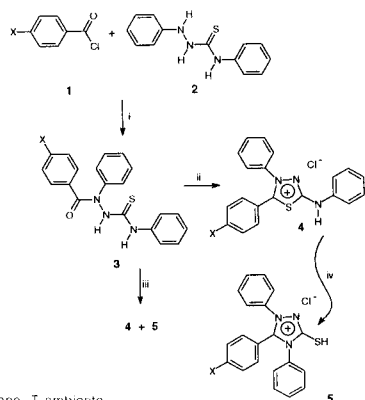
Keywords: mesoionic compounds; infra-red study; acyl-thiosemicarbazides.

INTRODUÇÃO

Compostos heterocíclicos mesoiônicos da série dos 1,3,4-tiadiazólio-2-aminidas e seus isômeros 1,3,4-triazólio-2-tiolatos têm sido sintetizados a partir das reações de acilação anidra de tiosemicarbazidas substituídas¹⁻³. O estudo dessas reações levou, desde 1957, a controvérsias quanto aos produtos obtidos,^{4,5} sendo recentemente comprovado por estudos de RMN de ^1H , ^{13}C , ^{15}N e difração de Raios-X que, dependendo das condições reacionais podem ser obtidos diretamente da acilação anidra derivados do sistema 1,3,4-tiadiazólio-2-aminida⁶⁻⁹.

Considerando nosso interesse no estudo de compostos mesoiônicos, devido principalmente ao elevado potencial de atividade biológica¹⁰⁻¹⁴, investigamos as reações entre cloretos de ácido aromáticos (1) e a 1,4-difeniltiosemicarbazida (2) com o objetivo de contribuir na elucidação do provável mecanismo para a obtenção de compostos mesoiônicos do sistema 1,3,4-triazólio-2-tiolato (Esquema 1).

Portanto, para comprovar a validade dessa proposta, foi realizado o isolamento, através de acompanhamento do processo de síntese via espectroscopia na região do infra-vermelho, e caracterização dos intermediários acil-tiosemicarbazidas (3).



i: Piridina, 1,4-dioxano, T ambiente
ii: Piridina, 1,4-dioxano anidro, T ambiente
iii: Piridina, 1,4-dioxano úmido, T ambiente
iv: Rearranjo
X: H, OCH_3 e NO_2

Esquema 1

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As reações estudadas envolveram os cloretos de *para-X*-benzoíla, onde X = H, OCH_3 e NO_2 e a 1,4-difeniltiosemicarbazida, levando à formação das acil-tiosemicarbazidas 3a, 3b e 3c, respectivamente.

O acompanhamento das reações de formação das acil-tiosemicarbazidas foi realizado através do monitoramento do consumo dos cloretos de ácido, utilizando-se a espectroscopia na região do infra-vermelho. No momento da adição dos reagentes, tempo zero, tomou-se uma alíquota da mistura reacional e, da mesma forma, em tempos convenientes, outras alíquotas foram sendo retiradas para o acompanhamento da reação em cela de NaCl. O desaparecimento das bandas de absorção correspondentes aos estiramentos do grupo C=O características dos cloretos de ácido, na faixa de $1760 - 1780 \text{ cm}^{-1}$, foi acompanhado, paralelamente ao surgimento da banda de absorção relativa ao estiramento N-C=O e o deslocamento da relativa ao N-C=S, nas faixas de $1640 - 1725$ e $1351 - 1365 \text{ cm}^{-1}$, respectivamente, atribuídas às acil-tiosemicarbazidas formadas^{15,16} (Tabela 1).

A velocidade de desaparecimento dos cloretos de aroíla foi dependente da natureza de seus substituintes, de acordo com o esperado. No caso do cloreto de *p*-nitro-benzoíla (1c), ocorreu um aumento da eletrofilia do carbono carbonílico frente à 1,4-difeniltiosemicarbazida (2) observando-se seu consumo máximo em 1

Tabela 1. Bandas de absorção no espectro infra-vermelho características dos cloretos de ácido 1 e das acil-tiosemicarbazidas 3.

Composto ^a	$\nu^b \text{ C=O}$	$\nu^b \text{ N-C=O}$	$\nu^b \text{ N-C=S}$
1a	1779; 1739		
1b	1761; 1730		
1c	1761		
3a		1655; 1640	1365
3b		1671	1340
3c		1725	1351

^a Em filme, cela de NaCl.

^b cm^{-1} .

hora e 30 minutos a temperatura ambiente, tendo 1,4-dioxano como solvente e na presença de piridina, sendo que após esse tempo o intermediário formado sofreu heterociclicização fornecendo o produto **4c**. O cloreto de benzoíla (**1a**) foi totalmente consumido em 3 horas e o cloreto de *p*-metóxi-benzoíla (**1b**), por apresentar um grupo doador de elétrons e portanto diminuidor da eletrofilicidade do carbono carbonílico, levou 5 horas para ser totalmente consumido, nas mesmas condições de reação. Assim, a reatividade relativa dos cloretos de ácido foi **1c** > **1a** > **1b**.

A tabela 2, mostra o acompanhamento da reação de formação da acil-tiossemicarbazida *p*-nitro-substituída através de medidas de intensidade da banda característica do grupo N-C=O em função do tempo.

Tabela 2. Monitoramento da variação da intensidade da banda de absorção do grupo N-C=O (1725 cm⁻¹) da 1,4-difenil-1-(4-nitrobenzoil)-tiossemicarbazida (**3c**).

Tempo de reação	Intensidade da banda ^a N-C=O	% N-C=O ^b
3 minutos	1,0	32,2
30 minutos	1,3	40,6
1 hora	1,7	53,1
1 hora e 15 minutos	2,0	62,5
1 hora e 30 minutos	2,4	75,0c

^a Medida em centímetros.

^b Intensidade relativa.

^c Rendimento máximo atingido e, a partir daí observa-se a formação de **4c**.

A natureza dos grupos substituintes presentes nas acil-tiossemicarbazidas interfere na velocidade de reação de heterociclicização para formação dos correspondentes compostos heterocíclicos **5**, sendo que os produtos **5a**, **5b** e **5c** foram completamente formados em 48, 96 e 24 horas, respectivamente. A formação dos heterocíclis 1,3,4-triazólio-2-tióis foi monitorada através do desaparecimento da absorção relativa ao estiramento do grupo N-C=S.

Tabela 3. Deslocamentos químicos^a de RMN de ¹³C de **3a** - **3b** (d).

C	6	7	8	2	3a ^a	3b ^b	3c ^c
1'			144,9	146,3	136,5	136,6	136,6
2', 6'			112,6	112,6	125,6	125,9	125,2
3', 5'			129,2	128,1	128,1	128,9	128,7
4'			119,7	119,9	126,3	126,7	126,7
1''	136,2	137,2		137,5	135,1	134,9	135,8
2'', 6''	125,0	125,3		123,4	123,7	124,0	123,1
3'', 5''	129,7	128,9		127,3	127,8	128,5	128,2
4''	126,6	121,8		124,2	124,5	125,1	126,4
1'''					130,4	130,7	137,3
2''', 6'''					125,7	129,7	127,5
3''', 5'''					128,6	114,5	124,4
4'''					129,3	148,7	149,0
C=O					170,7	161,6	166,0
C=S	179,9	188,4		180,2	179,6	170,1	n. o. ^d
OCH ₃						55,7	

^a Espectros obtidos em espectrômetro Bruker modelo AC-200 operando a 50.3 MHz.

^b Espectro obtido em CDCl₃, com TMS como padrão interno.

^c Espectro obtido em DMSO-d₆, com TMS como padrão interno.

^d n. o.: não observado.

A adição de piridina ao meio de reação, na primeira etapa do Esquema 1, foi realizada com o intuito de evitar a heterociclicização das acil-tiossemicarbazidas, uma vez que o HCl liberado catalisa a formação dos cloridratos mesoiônicos precursores da classe dos 1,3,4-triazólio-2-tiolatos.

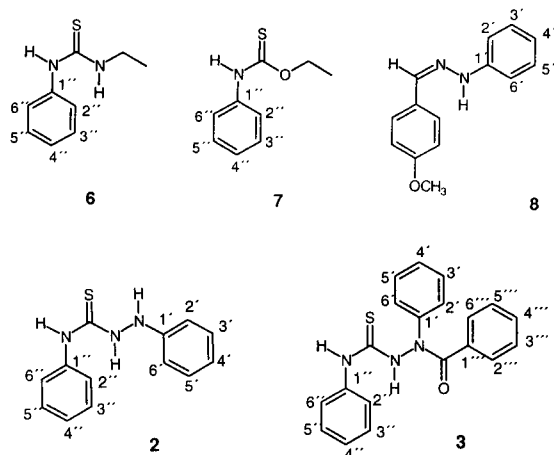
No entanto, através do acompanhamento dessas reações por espectroscopia na região do infra-vermelho e posteriormente, com o isolamento e caracterização dos produtos obtidos, constatou-se que o HCl envolvido no equilíbrio com o sal piridínico provoca a ciclização parcial dos compostos intermediários, obtendo-se uma mistura dos compostos **4** e **5**.

Verificou-se que para a reação envolvendo a formação da acil-tiossemicarbazida **3a**, utilizando-se meio de reação anidro, após 20 minutos já eram observadas bandas de absorção referentes ao composto heterocíclico correspondente **5a** (ν_{S-H} 2760 cm⁻¹), sendo detectada sua completa ciclização após 5 horas de reação.

Quando a reação de formação da acil-tiossemicarbazida ocorreu em condições úmidas, a ciclização forneceu uma mistura dos isômeros heterocíclicos **4a** e **5a**, observada pelo acompanhamento das bandas em 1730 cm⁻¹ relativa ao estiramento ^{17,18} C-N_{exocíclico} do composto **4a** e 2760 cm⁻¹ para o composto **5a** (S-H)^{18,19}.

Quando a piridina está presente no meio de reação, o composto **5a** é formado logo no início da reação a partir do rearranjo de **4a**. No entanto, o rearranjo para formação de **5a** é muito lento em condições úmidas, ocorrendo somente após 5 horas de reação.

As acil-tiossemicarbazidas são compostos já descritos na literatura^{16, 20-24}, no entanto, não há estudos envolvendo dados de RMN de ¹³C. Assim, a tabela 3 mostra os deslocamentos químicos de RMN de ¹³C para os intermediários **3a** - **3c**, utilizando-se como comparação os compostos **2**, **6** - **8**²⁵⁻²⁷ (Esquema 2). Inicialmente foram assinalados os carbonos do composto **2** por comparação com **6** - **8**. Os carbonos *orto* (C2', 6' e C2'', 6'') e *para* (C4' e C4'') dos grupamentos fenila do composto **2** são protegidos mesomericamente, tendo seus deslocamentos químicos mais blindados. Comparando-se entre si os carbonos *orto* e *para*, observa-se desblindagem de δ10,8 para C2'', C6'' e de δ4,3 para C4'' do grupo fenila ligado ao nitrogênio N4. Essas diferenças são atribuídas a uma diminuição do efeito de ressonância +R do N4, imposta pela presença do grupo C=S.



Esquema 2

Os assinalamentos das acil-tiossemicarbazidas **3a** - **3c** foram realizados atribuindo-se inicialmente os carbonos dos grupos fenílicos ligados aos nitrogênios N1 e N4, mantendo-se os valores próximos ao composto **2**. Posteriormente, assinalaram-se os carbonos *ipso* ao grupo *para-X*-substituinte, X = H (**3a**), OCH₃ (**3b**) e NO₂ (**3c**) por comparação com os valores já conhecidos na literatura^{26, 28, 29}. Aos carbonos C=S foram atribuídos os valores mais altos dos deslocamentos químicos. A comparação feita entre os deslocamentos químicos dos núcleos de carbono C=S e C=O do composto **3a** mostrou diferença de 88,9 para C=S e 88,5 para **3b**. Essa desblindagem dos núcleos de carbono C=S em relação aos C=O, está relacionada com a energia de transição $n \rightarrow \pi^*$ observada, também, para cetonas lineares e cíclicas²⁶.

A discussão dos assinalamentos dos carbonos pertencentes aos sistemas 1,3,4-tiadiazólio-2-aminida (**4**) e 1,3,4-triazólio-2-tiolato (**5**) foi recentemente reportada^{7,9}.

CONCLUSÃO

O isolamento dos intermediários acil-tiossemicarbazidas (**3**), na reação de anidrocilação da 1,4-difeniltiossemicarbazida em meio básico, possibilitou contribuir significativamente para a elucidação do mecanismo de formação de compostos mesoiônicos da classe 1,3,4-triazólio-2-tiolatos (**5**), que nessas condições se apresentam como produtos do rearranjo de seus isômeros 1,3,4-tiadiazólio-2-aminidas (**4**).

Comprovou-se também, através dos rendimentos obtidos para os compostos **3a-c**, que esta reação não se apresenta como um bom método de síntese para acil-tiossemicarbazidas. Derivados do tipo **3**, tem sido geralmente preparados pela reação entre acil-hidrazinas e isotiocianato de fenila^{16,21,30,31} e, têm apresentado ampla aplicação na formação de compostos mesoiônicos pertencentes aos sistemas 1,3,4-tiadiazólio-2-aminida (**4**) e 1,3,4-triazólio-2-tiolato (**5**).

PARTE EXPERIMENTAL

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho tipo Kofler e não foram corrigidos. Os espectros de infra-vermelho foram registrados em filme usando cela de NaCl e em pastilhas de KBr em espectrofotômetro Perkin-Elmer modelo 1410. Os espectros de RMN de ¹³C foram obtidos em espectrômetro Bruker modelo AC-200 operando a 50.3 MHz, utilizando-se como solvente DMSO-d₆. Para cromatografia em coluna usou-se sílica gel-60, Kieseler da Merck.

Compostos 3 - Os cloretos de ácido aromáticos **1a-c** (42 mmoles) em 1,4-dioxano (20 mL) foram adicionados, lentamente,

sob agitação magnética a temperatura ambiente a uma suspensão de 1,4-difeniltiossemicarbazida **2** (41 mmoles) em 1,4-dioxano (20 mL). A seguir, adicionou-se piridina (42 mmoles). Após intervalos de tempo convenientes para cada reação (1 hora e 30 minutos **1a** + **2**; 3 horas **1b** + **2** e 5 horas **1c** + **2**), em repouso, adicionou-se ao meio de reação CH₂Cl₂ (30 mL) e em seguida HCl concentrado (2 mL) a 0°C. A fase orgânica foi separada imediatamente e tratada com HCl 1N (10 mL); água (2 mL); solução de NaCl saturada (20 mL) e Na₂SO₄ anidro. Os cristais obtidos em cada reação foram cromatografados em coluna de sílica gel usando CHCl₃ como eluente.

1,4-difenil-1-benzoil-tiossemicarbazida (3a) - Cristais brancos com 38% de rendimento, ponto de fusão 356°C (lit.⁵ 325 °C); I.V. (KBr, cm⁻¹): 3230, 3155 (N-H); 1655, 1640 (NC=O); 1590, 1535, 1489 (C-C_{Ar}); 1365 (NC=S).

1,4-difenil-1-(4-metoxibenzoil)-tiossemicarbazida (3b) - Cristais amarelo-pálido com 35% de rendimento, ponto de fusão 186°C; I.V. (KBr, cm⁻¹): 3205 (N-H); 3010 (C-H_{Ar}); 2990, 2950 (CH₃); 1671 (NC=O); 1601, 1505, 1490 (C-C_{Ar}); 1340 (NC=S).

1,4-difenil-1-(4-nitrobenzoil)-tiossemicarbazida (3c) - A ciclização deste composto ocorre em maior escala e, portanto tornou-se difícil o seu isolamento. Os espectros de caracterização foram obtidos durante o acompanhamento da reação entre **1c** e **2**, através de I.V. e RMN de ¹³C. I.V. (filme em janela de NaCl, cm⁻¹): 1725 (NC=O); 1351 (NC=S).

Compostos 4 - Os compostos **4a-c** foram obtidos a partir das reações descritas para a obtenção de **3a-c** em condições úmidas, sendo isolados por cromatografia em coluna da mistura com seus isômeros **5a-c**. Os referidos compostos também foram obtidos a partir dos cloretos de ácido correspondentes (42 mmoles) em 1,4-dioxano (20 mL) seco, adicionados sob agitação, a suspensões de 1,4-difeniltiossemicarbazida e 1,4-dioxano (20 mL). As misturas de reação foram deixadas em repouso, em sistema fechado isento de umidade.

Cloreto de 4,5-difenil-1,3,4-tiadiazólio-2-fenilamina (4a) - Cristais amarelo-pálido com ponto de fusão 358°C e rendimento de 68%; I. V. (KBr, cm⁻¹): 3280, 3150 (N-H); 3080, 3050 (C-H_{Ar}); 1730 (C-N_{exocíclico}); 1600, 1540, 1515, 1495 (C-C_{Ar}); 1365, 1350 (C-S); 1310 (C-N); RMN de ¹³C (d): 164,2 (C-2); 160,7 (C-5); 138,0 (C-1'); 123,2 (C-2'); 129,9 (C-3'); 126,2 (C-4'); 137,7 (C-1''); 118,4 (C-2''); 129,6 (C-3''); 124,1 (C-4''); 133,2 (C-1'''); 130,2 (C-2'''); 129,3 (C-3'''); 131,5 (C-4''').

Cloreto de 4-fenil-5-(4-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazólio-2-fenilamina (4b) - Cristais amarelo-pálido com ponto de fusão 238°C e rendimento de 57%; I. V. (KBr, cm⁻¹): 3270, 3180 (N-H); 2939, 2841 (CH₃); 1698 (C-N_{exocíclico}); 1600, 1541, 1500 (C-C_{Ar}); 1360 (C-S); 1305 (C-N); RMN de ¹³C (δ): 164,1 (C-2); 162,9 (C-5); 55,8 (OCH₃); 138,6 (C-1'); 123,8 (C-2'); 130,0 (C-3'); 126,1 (C-4'); 138,0 (C-1''); 118,2 (C-2''); 129,4 (C-3''); 126,1 (C-4''); 131,3 (C-1'''); 132,2 (C-2'''); 114,9 (C-3'''); 159,6 (C-4''').

Cloreto de 4-fenil-5-(4-nitrofenil)-1,3,4-tiadiazólio-2-fenilamina (4c) - Cristais amarelo-pálido com ponto de fusão 138-139°C e rendimento de 67%; I. V. (KBr, cm⁻¹): 3285, 3160 (N-H); 3028 (C-H_{Ar}); 1710 (C-N_{exocíclico}); 1603, 1569 (C-C_{Ar}); 1365 (C-S); 1308 (C-N); RMN de ¹³C (δ): 162,2 (C-2); 163,1 (C-5); 138,4 (C-1'); 123,8 (C-2'); 131,4 (C-3'); 126,0 (C-4'); 138,6 (C-1''); 117,9 (C-2''); 128,8 (C-3''); 125,4 (C-4''); 133,5 (C-1'''); 128,8 (C-2'''); 124,9 (C-3'''); 155,9 (C-4''').

Compostos 5 - Os compostos **5a-c** foram obtidos diretamente das reações descritas para obtenção dos compostos **3a-c**, onde a mistura reacional foi colocada em repouso, em freezer, por 48 h para a reação **1a** + **2**; 96 h para **1b** + **2** e 24 h para **1c** + **2**. Os produtos, na forma de precipitados, foram separados por filtração e recristalizados em CHCl₃/éter. Os compostos **5a** e **5b** foram obtidos também através do isolamento das

acil-tiossemicarbazidas **3a** e **3b**, que ao serem colocadas em meio ácido forneceram os cloretos dos compostos mesoiônicos correspondentes.

Cloreto de 1,4,5-trifenil-1,3,4-triazólio-2-tiol (5a) - Cristais amarelo ouro com 87% de rendimento e ponto de fusão 280°C; I. V. (KBr, cm⁻¹): 3190 (N-H); 3060, 3015 (C-H_{Ar}); 2760 (S-H); 1600, 1570, 1540, 1510, 1495 (C-C_{Ar}); 1320 (C-N); RMN de ¹³C (δ): 169,8 (C-2); 148,2 (C-5); 136,0 (C-1'); 122,3 (C-2'); 129,3 (C-3'); 128,8 (C-4'); 134,3 (C-1''); 125,6 (C-2''); 129,8 (C-3''); 128,7 (C-4''); 131,1 (C-1'''); 130,4 (C-2'''); 128,5 (C-3''') e 131,5 (C-4''').

Cloreto de 1,4-difenil-5-(4-metoxifenil)-1,3,4-triazólio-2-tiol (5b) - Cristais amarelo pálido brilhante com rendimento de 84% e ponto de fusão 268°C; I.V. (KBr, cm⁻¹): 3045 (C-H_{Ar}); 2980, 2945 (CH₃); 2780 (S-H); 1600, 1560, 1540, 1490 (C-C_{Ar}); 1310 (C-N); RMN de ¹³C (δ): 169,9 (C-2); 149,6 (C-5); 55,8 (OCH₃); 135,9 (C-1'); 122,9 (C-2'); 129,3 (C-3'); 128,8 (C-4'); 133,8 (C-1''); 125,8 (C-2''); 129,3 (C-3''); 128,7 (C-4''); 132,2 (C-1'''); 131,7 (C-2'''); 114,8 (C-3''') e 161,5 (C-4''').

Cloreto de 1,4-difenil-5-(4-nitrofenil)-1,3,4-triazólio-2-tiol (5c) - Cristais vermelho-tijolo com 89% de rendimento e ponto de fusão 320°C; RMN de ¹³C (δ): 170,4 (C-2); 146,9 (C-5); 135,7 (C-1'); 123,1 (C-2'); 129,7 (C-3'); 128,8 (C-4'); 134,1 (C-1''); 125,0 (C-2''); 129,7 (C-3''); 128,2 (C-4''); 131,3 (C-1'''); 129,0 (C-2'''); 124,3 (C-3''') e 149,0 (C-4''').

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à CAPES, CNPq e FAPERJ pelo auxílio financeiro e bolsas concedidas (MAMM e AE).

REFERÊNCIAS

- Ollis, W. D.; Ramsden, C. A.; *Adv. Heterocycl. Chem.* **1976**, *19*, 1.
- Potts, K. T.; *Lect. Heterocycl. Chem.* **1978**, *4*, 35.
- Newton, C. G. e Ramsden, C. A.; *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2965.
- Baker, W.; Ollis, W. D. e Poole, V. D.; *J. Chem. Soc.* **1949**, 307; *Quart. Rev.* **1957**, *11*, 15.
- Potts, K. T.; Roy, S. K. e Jones, D. P.; *J. Heterocycl. Chem.* **1965**, *2*, 105; *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2245.
- Cheng, K. K.; Echevarria, A.; Galembeck, S. E.; Maciel, M. A. M.; Miller, J.; Rumjanek, V. e Simas, A.; *Acta Crystallographica* **1992**, *C48*, 1471.
- Montanari, C. A.; Sandall, J. P. B.; Miyata, Y.; Kyian, N. Z. e Miller, J.; *Quím. Nova* **1993**, *16*, 404.

- Cheng, K. K.; Echevarria, A.; Galembeck, S. E.; Maciel, M. A. M.; Miller, J.; Rumjanek, V. e Simas, A.; *Acta Crystallographica* **1993**, *C49*, 1586.
- Cheung, K. K.; Echevarria, A.; Galembeck, S.; Maciel, M. A. M.; Miller, J.; Montanari, C. A.; Rumjanek, V. M.; Simas, A. e Sandall, J. P. B.; *Heterocyclic Communications* **1995**, *1*, 129.
- Kier, L. B. e Roche, E. B.; *J. Pharm. Sci.* **1967**, *2*, 149.
- Hill, J. B.; *J. Med. Chem.* **1975**, *17*, 50.
- Shinzato, T.; Grynberg, N.; Gomes, R.; Echevarria, A. e Miller, J.; *Med. Sci. Res.* **1989**, *18*, 865.
- Gomes, R.; Shinzato, T.; Grynberg, N.; Miller, J. e Echevarria, A.; *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* **1990**, *116*, 448.
- Grynberg, N.; Gomes, R.; Shinzato, T.; Echevarria, A. e Miller, J.; *Anticancer Research* **1992**, *12*, 1025.
- Nakanishi, K. e Solomon, P. H.; *Infrared Absorption Spectroscopy*, Holden-Day Inc.; Oakland, Ca, 1977; p41.
- Molina, P.; Alararin, M.; Arqueš, A. e Benzal, R.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 351.
- Hanley, R. N.; Ollis, W. D. e Ramsden, C. A.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 747.
- Ollis, W. D. e Ramsden, C. A.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1974**, 633.
- McCarthy, A. R.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1974**, 627.
- Marckald, W.; *Chem. Ber.* **1942**, *25*, 3098.
- Yale, H. L.; Perry, K. A. E Bernstein, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2208.
- Demetrescu, C.; Manu, V. e Chitita, C.; *Pharmazie* **1970**, *25*, 317.
- Bhat, A. K.; Bhamania, R. P.; Bellare, R. A. e Deliwala, C. V.; *Indian J. Chem.* **1967**, *5*, 397.
- Barbosa, R. C.; Giesbrecht, A. M.; Montanari, C. A. e Miller, J.; *Rev. Microbiol.* **1990**, *21*, 69.
- Jeffrey, J. A.; Urchek, T. G.; Palmer, C. W. E Duane, D.; *Mag. Reson. in Chem.* **1986**, *24*, 460.
- Kalinowski, H.; Berger, S. e Braun, S.; *Carbon-13 NMR Spectroscopy*; John Wiley & Sons; Chichester, New York, 1988; pg 94.
- Gordon, M. S. e Sojka, S. A.; *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 97.
- Killinpeter, W. E Hauptmann, C.; *Mag. Reson. Chem.* **1986**, *24*, 53.
- Elguero, J.; Faure, R. e Vicent, E.; *Org. Mag. Reson.* **1980**, *14*, 1.
- Marckwald, W.; *Chem. Ber.* **1942**, *25*, 3098.
- Sandler, S. R. e Karo, W.; *Organic Functional Group Preparations* **1971**, *12*, 186.