

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

Este exemplar corresponde a  
redação final da Tese defendida  
por Cíntia Maria Rubo de Souza  
Nobre e aprovado pela Comissão  
Julgadora.

03/12/87

Albert James Kascheres

"ADIÇÃO DE  $\text{IN}_2$  A DERIVADOS DE ÁCIDOS  
 $\alpha$ -ALQUIL CINÂMICOS. OBTENÇÃO DE 2-AL-  
QUIL-3-FENIL-1-AZIRINAS E 3-AZIDO-2-  
AZETIDINONAS"

CÍNTIA MARIA RUBO DE SOUZA NOBRE  
Tese de Mestrado  
Orientador: ALBERT JAMES KASCHERES

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL

Ao Sérgio e aos meus pais,  
pelo apoio, incentivo e  
paciência inestimáveis.

## AGRADECIMENTOS

Em especial, ao Prof. Albert J. Kascheres, pelo aprendizado em Química Orgânica, pela confiança demonstrada e sobretudo, pela orientação amigável e competente.

Aos professores Hermógenes de Freitas L. Filho e  
Anita J. Marsalotti, pela valiosa ajuda  
inicial.

A todos aqueles que de algum modo, pela amizade ou como parte de seu trabalho, contribuíram para a realização desta tese e, finalmente

A CAPES e CNPq, pelo apoio financeiro concedido durante a execução do presente trabalho.

## ÍNDICE GERAL

Resumo

Summary

Índice dos Espectros

Símbolos e Abreviações

1. Introdução . . . . .	1
2. Objetivos . . . . .	9
3. Discussão . . . . .	10
3.1 Das reações entre a 2-fenil-3-carbometoxi-1-azirina (16) e hidrazina . . . . .	10
3.2 Da reação entre a 2-fenil-3-carbometoxi-3-metil-1-azirina (50) e hidrazina . . . . .	16
3.3 Generalidades acerca da adição de $IN_3$ ao 1-fenilciclohexeno (61) . . . . .	19
3.4 Adição de $IN_3$ à compostos acíclicos . . . . .	21
3.5 Aspectos observados na adição de $IN_3$ ao éster 51 . . . . .	22
3.6 Reação entre 58 e hidrazina . . . . .	27
3.7 Eliminação Descarboxilativa conduzindo às vinil azidas (E) 77 e (Z) 78) . . . . .	28
3.8 Método alternativo proposto na literatura para obtenção de 77 e 78. Influência dos substituintes da olefina reagente na estabilidade e abertura de íons halônio (bromônio, iodônio e clorônio). Regio e estereoespecificidade nas adições de pseudo-halogênios via mecanismos iônicos e radicalares . . . . .	32

3.9	Introdução de função azida sobre uma ligação C=C terminal trissubstituída. Método da literatura para obtenção de aziridinas terminais . . . . .	41
3.10	Preparação do ácido ( <i>E</i> )- $\alpha$ -etil cinâmico (115) . . . . .	43
3.10.1	Adição de $\text{IN}_3$ ao ( <i>E</i> )- $\alpha$ -etil cinamato de metila (118) . . . . .	46
3.10.2	Obtenção das vinil azidas isoméricas 123 e 124 através de eliminação descarboxilativa. Síntese das azirinas 122 e 125 . . . . .	46
3.11	Tentativa de obtenção da N-benzil- $\alpha$ -metil-cinamamida (128) e seu interesse sintético . . . . .	50
3.11.1	Obtenção de 130 . . . . .	51
3.11.2	Síntese da N-benzil- $\alpha$ -metil-cinamamida (128) . . . . .	55
3.11.3	Adição de $\text{IN}_3$ à 128. Modificações introduzidas no método. Obtenção do intermediário-chave para a síntese das azetidionas 134 e 135 . . . . .	57
3.11.4	Escolha do método de ciclização de 132 e 133 . . . . .	62
3.11.5	Generalidades sobre a Catálise por Transferência de Fase . . . . .	64
3.11.6	Reação, isolamento e determinação das estruturas de 134 e 135 . . . . .	65
3.11.7	Tentativas de ciclização de 132 e 133 na ausência de catalisadores . . . . .	68
3.12	Síntese da N-t-Bu- $\alpha$ -metil cinamamida (141) . . . . .	69
3.12.1	Adição de $\text{IN}_3$ à 141 . . . . .	71
3.12.2	Observação sobre a formação da 2-fenil-3-metil-1-azirina-3-N-t-Bu-carboxamida (145) e caracterização da azetidionona 146 . . . . .	72

3.13 Alguns comentários acerca da atividade biológica dos anéis $\beta$ -lactama e sínteses alternativas propostas na literatura . . . . .	75
4. Conclusão . . . . .	83
5. Informações Adicionais - Aparelhos Utilizados . . . . .	86
6. Parte Experimental . . . . .	87
7. Bibliografia . . . . .	112
8. Espectros . . . . .	117

## RESUMO

O presente trabalho iniciou-se com a preparação da 2-fenil-3-carbometoxi-1-azirina (16) onde se pretendia o estudo da reatividade dos dois centros eletrófilos existentes no carbono da ligação imino e na carbonila do éster.

Reação entre o sistema 16 com hidrazina em benzeno, conduz a o 4-aminopirazol-3-ona (26) interceptado primeiramente com a adição ao meio reacional, de benzaldeído e depois acetil acetona através da obtenção respectivamente, da base de Schiff 37 e enaminona 38 correspondentes.

A 2-fenil-3-carbometoxi-3-metil-1-azirina (50) que contém um substituinte adicional no C<sub>3</sub>, quando submetida às mesmas condições de reação, conduz ao heterociclo 3-fenil-5-metil-1,2,4-triazin-6-ona (56).

Durante a preparação do sistema azirina 50, o rendimento não se mostrou superior à 21% o que conduziu à observação de que adutos de iodo azida 57 e 58 sobreviventes à etapa de desidrohalogenação apresentavam regioquímica invertida quando comparados aos adutos análogos precursores de 16 e que os mesmos, quando expostos ao tratamento com KOH em metanol conduziam às vinil azidas 78 (Z) e 77 (E) que, sob aquecimento levavam ao isolamento da 2-metil-3-fenil-1-azirina (79).

Com o intuito de avaliar a generalidade do método no que diz respeito não só a obtenção dessas 1-azirinas isoméricas do tipo de 79 como também aos efeitos eletrônicos e espaciais na formação dos adutos de iodo azida, preparou-se uma 2-fenil-3-car-

bometoxi-3-etil-1-azirina (122) inédita que requereu a preparação prévia do ácido  $\alpha$ -etil cinâmico. Para essa última azirina, observa-se novamente a obtenção dos adutos inesperados 123 (*Z*) e 124 (*E*) como intermediários, em maior quantidade do que aquele aduto 120 que conduz à azirina 122. Essas dois azidas 123 e 124 foram obtidas através da perda da regio e estereoespecificidade citadas para as reações de adição de  $\text{IN}_3$  à duplas.

Finalmente, usufruindo desta observação com vistas a tentar o preparo de 2-azetidionas ( $\beta$ -lactamas) através de substituição intramolecular, cujo interesse sintético reside na possibilidade das mesmas serem utilizadas como intermediários para a obtenção de compostos biologicamente ativos, preparou-se as amidas *N*-benzil- $\alpha$ -metil-cinamamida (128) e *N*-*t*-Bu- $\alpha$ -metil-cinamamida (141) que, de modo análogo, efetivamente fornecem dois azidas que sob condições básicas de catálise por transferência de fase, conduzem às 3-azido-2-azetidionas diastereoisoméricas (134 e 135) e também 146.

## SUMMARY

The present study began with the preparation of 2-phenyl-3-carbomethoxy-1-azirine (16) with the intention of examining the reactivities of the two electrophilic centers of the molecule, that is, the carbon of the imine group and the carbonil of the ester.

Reaction of system 16 with hidrazine in benzene produces the 4-aminopyrazol-3-one 26, intercepted in the form of the Schiff base 37 upon reaction with benzaldehyde and as the enaminone 38 upon reaction with acetyl acetone.

2-Phenyl-3-carbomethoxy-3-methyl-1-azirine (50) which contains an additional substituent on C<sub>3</sub>, when submitted to the same reaction conditions, forms the heterocycle 3-phenyl-5-methyl-1,2,4-triazin-6-one (56).

During the preparation of azirine 50, for which the yield was never superior to 21%, it was observed that iodo azide adducts 57 and 58 which presente inverted regiochemistry when compared to the analogous adduct precursors of 16 survived the dehydrohalogenation step, and that these systems, when exposed to treatment with KOH in methanol produce the vinyl azides 77 (E) and 78 (Z) which, upon heating, permit the isolation of 2-methyl-3-phenyl-1-azirine (79).

With the intention of studying the generality of the method with respect not only to the obtention of isomeric 1-azirines of type 79 but also with respect to electronic and spacial effects in the formation of iodo azide adducts, the

previously unknown 2-phenyl-3-carbomethoxy-3-ethyl-1-azirine (122) was prepared, which required the previous synthesis of the  $\alpha$ -ethylcinnamic acid. For this last azirine, obtention of the unexpected adducts 123 (Z) and 124 (E) was again observed this time in greater quantity than in the case of adducts 120 which led to azirine 122. The iodo azides 123 and 124 were obtained with loss of the regio- and stereospecificity previously cited for addition reactions of IN to olefins.

Finally, utilizing this observation with view towards the preparation of 2-azetidiones ( $\beta$ -lactams) through intramolecular substitution, whose synthetic interest lies in the possibility of these systems being used as intermediates in the obtention of biologically active compounds, N-benzyl- $\alpha$ -methyl cinnamamide (128) and N-t-Bu- $\alpha$ -methyl cinnamamide (141) were prepared which, in analogous fashion, furnished iodo azide which under basic conditions of Phase Transfer Catalysis, afforded the diastereomeric 3-azido-2-azetidiones 134, 135, and 146.

## ÍNDICE DOS ESPECTROS

Espectro nº 1 - $^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CCl}_4$ ) : composto 13 . . . . .	118
Espectro nº 2 - $^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CCl}_4$ ) : composto 14 . . . . .	119
Espectro nº 3 - $^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CCl}_4$ ) : composto 69 . . . . .	120
Espectro nº 4 - IV (filme) : composto 16 . . . . .	121
Espectro nº 5 - $^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CCl}_4$ ) : composto 15 . . . . .	122
Espectro nº 6 - $^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CCl}_4$ ) : mistura com- postos 57 + 58 + 59 . . . . .	123
Espectro nº 7 - IV (filme) : mistura compos- tos 57 + 58 + 59 . . . . .	124
Espectro nº 8 - IV (filme) : mistura compos- tos 57 + 58 . . . . .	125
Espectro nº 9 - $^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CCl}_4$ ) : composto 50 . . . . .	126
Espectro nº 10 - IV (filme) : composto 50 . . . . .	127
Espectro nº 11 - $^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CCl}_4$ ) : composto 77 . . . . .	128
Espectro nº 12 - IV (filme) : composto 77 . . . . .	129
Espectro nº 13 - IV (filme) : composto 78 . . . . .	130
Espectro nº 14 - $^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CCl}_4$ ) : composto 79 . . . . .	131
Espectro nº 15 - IV (KBr) : composto 130 . . . . .	132
Espectro nº 16 - $^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) : composto 130 . . . . .	133
Espectro nº 17 - IV (KBr) : composto 128 . . . . .	134
Espectro nº 18 - $^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CCl}_4 + \text{CDCl}_3$ ) : composto 128 . . . . .	135
Espectro nº 19 - $^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CCl}_4$ ) : composto 118 . . . . .	136
Espectro nº 20 - $^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CCl}_4$ ) : composto 122 . . . . .	137
Espectro nº 21 - $^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3 + \text{CCl}_4$ ) : composto 115 . . . . .	138
Espectro nº 22 - IV (KBr) : composto 115 . . . . .	139

Espectro nº 23 - $^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CCl}_4$ ) : mistura compostos	
<b>123 + 124</b> . . . . .	140
Espectro nº 24 - $^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CCl}_4$ ) : composto <b>125</b> . . . . .	141
Espectro nº 25 - IV (KBr) : composto <b>37</b> . . . . .	142
Espectro nº 26 - IV (KBr) : composto <b>38</b> . . . . .	143
Espectro nº 27 - IV (KBr) : composto <b>56</b> . . . . .	144
Espectro nº 28 - $^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : composto <b>56</b> . . . . .	145
Espectro nº 29 - IV (KBr) : composto <b>160</b> . . . . .	146
Espectro nº 30 - $^1\text{H-RMN}$ ( $\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ ) : composto <b>160</b> . . . . .	147
Espectro nº 31 - IV (filme) : mistura compostos	
<b>131 + 132 + 133</b> . . . . .	148
Espectro nº 32 - IV (KBr) : composto <b>135</b> . . . . .	149
Espectro nº 33 - $^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CCl}_4$ ) : composto <b>135</b> . . . . .	150
Espectro nº 34 - $^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CCl}_4$ ) : composto <b>134</b> . . . . .	151
Espectro nº 35 - IV (KBr) : composto <b>141</b> . . . . .	152
Espectro nº 36 - $^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) : composto <b>141</b> . . . . .	153
Espectro nº 37 - IV (filme) : mistura compostos	
<b>142 + 143 + 144</b> . . . . .	154
Espectro nº 38 - $^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CCl}_4$ ) : composto <b>144</b> . . . . .	155
Espectro nº 39 - IV (KBr) : composto <b>146</b> . . . . .	156
Espectro nº 40 - $^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CCl}_4$ ) : composto <b>146</b> . . . . .	157

## SÍMBOLOS E ABREVIACÕES

Bz : Benzeno

$\Delta$  : reação executada em refluxo

T.A. : Temperatura Ambiente

$\delta$  : Deslocamento químico em ppm

ppm : Parte por milhão

$^1\text{H}$ -RMN : Espectro de Ressonância Magnética Protônica

I.V. : Espectro de absorção no Infra-Vermelho

P.F. : Ponto de Fusão

TMS : Tetrametilsilano

E.M. : Espectro de Massa

P.B. : Pico Base

m/e : Relação entre massa/carga

$\text{M}^+$  : íon molecular

DBU : 1,8-Diazobicyclo [5,4,0] undeceno-7

DABCO : Trietilenodiamina

DBN : 1,5-Diazobicyclo [4,3,0] noneno-5

s : Singlete

d : Dublete

t : Triplete

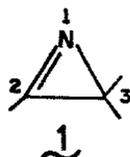
TBAB : Brometo de tetra-n-butil-amônio

TEBA : Brometo de tetra-etil-butil-amônio

CTF : Catálise por Transferência de Fase

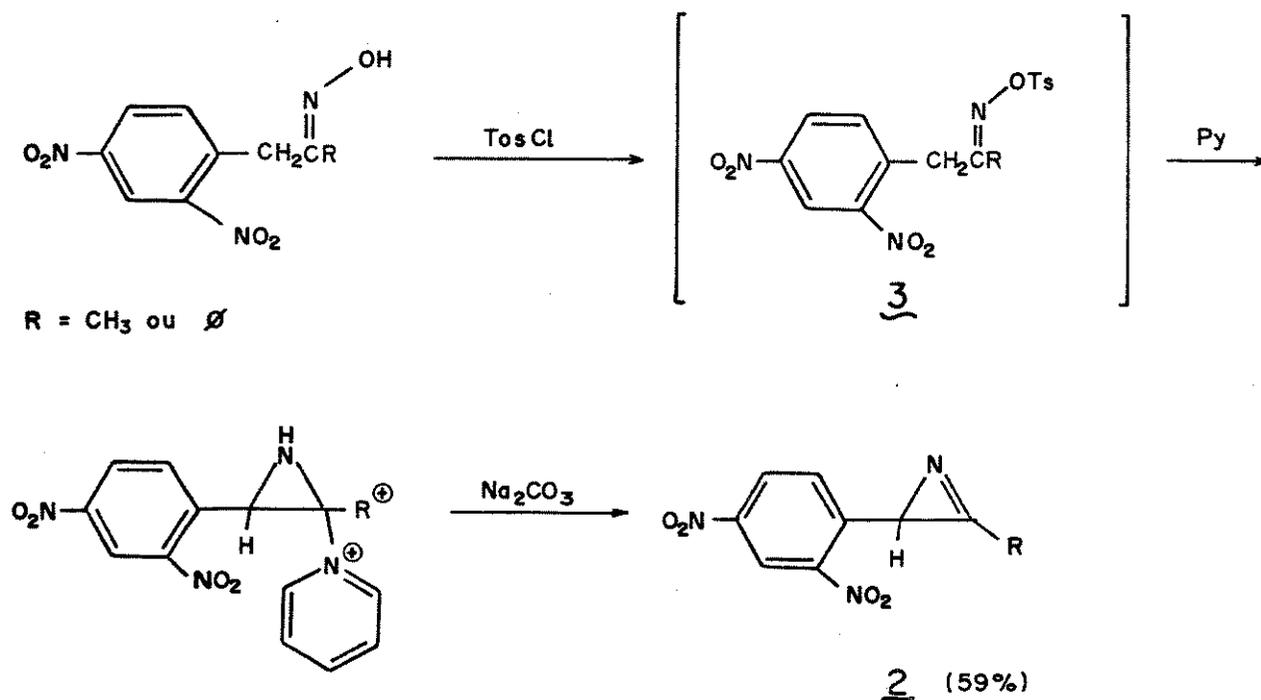
# 1. INTRODUÇÃO

As 1-azirinas **1** (Fig.1) são compostos que possuem um grupamento imino num anel de 3 membros.



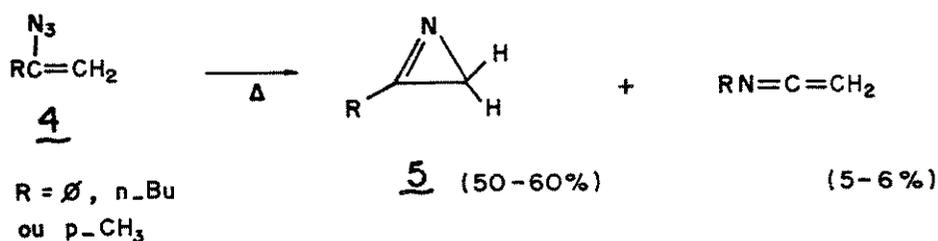
A primeira 1-azirina autêntica **2** (Esquema 1), foi sintetizada em 1932 por Neber e colaboradores<sup>1,2</sup>, enquanto estudavam a reação entre oximas p-toluenosulfonatos (**3**) e bases com a finalidade de obter amino-cetonas.

## ESQUEMA 1



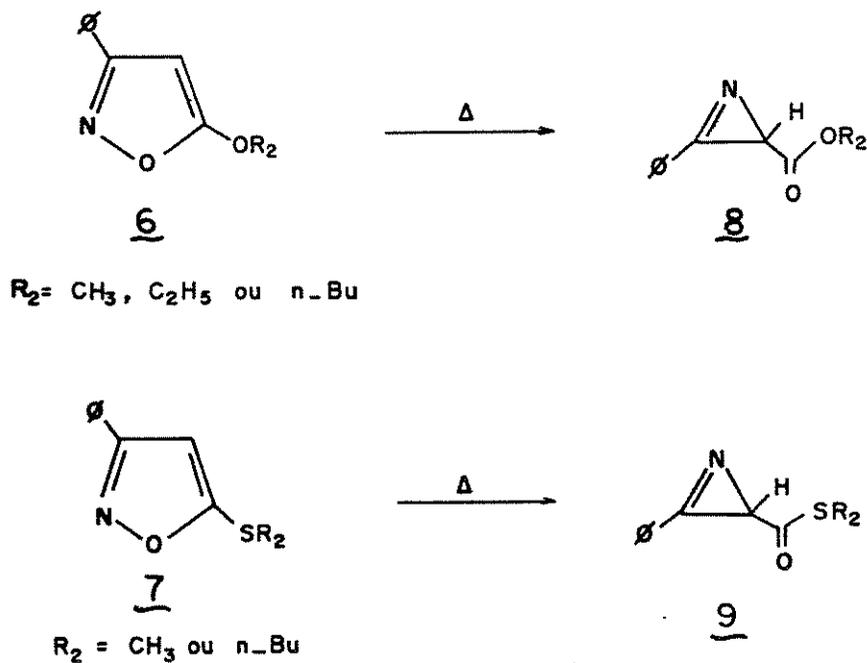
Porém, sua primeira síntese geral foi desenvolvida por Smolinsky<sup>3,4</sup> e se processa através da pirólise de vinil azidas (4) (Esquema II), levando à 1-azirinas (5) em 50-60%.

### ESQUEMA II



Sua química tem sido amplamente estudada no entanto, os mesmos sistemas quando funcionalizados na posição 3, foram um pouco negligenciados.

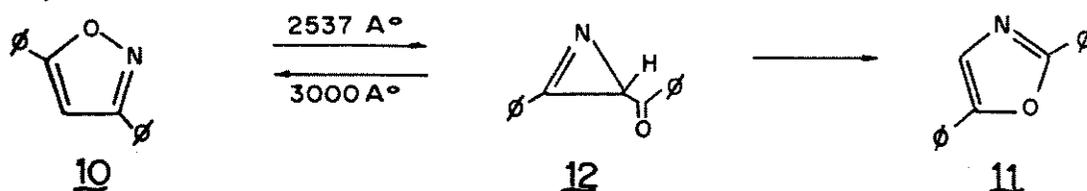
### ESQUEMA III



Alguns estudos<sup>5</sup> revelam que essas 1-azirinas tendo uma função éster em C3, podem ser sintetizadas por rearranjo estrutural, induzido termicamente, dos 5-alcóxiisoxazóis (6) (Esquema III) e 5-alkilmercaptóisoxazóis (7) conduzindo aos sistemas 8 e 9 respectivamente.

Também, a fotólise de isoxazóis (10) (Esquema IV) para oxazóis (11) conduz à 1-azirinas 12 como intermediários<sup>6,7</sup>.

#### ESQUEMA IV



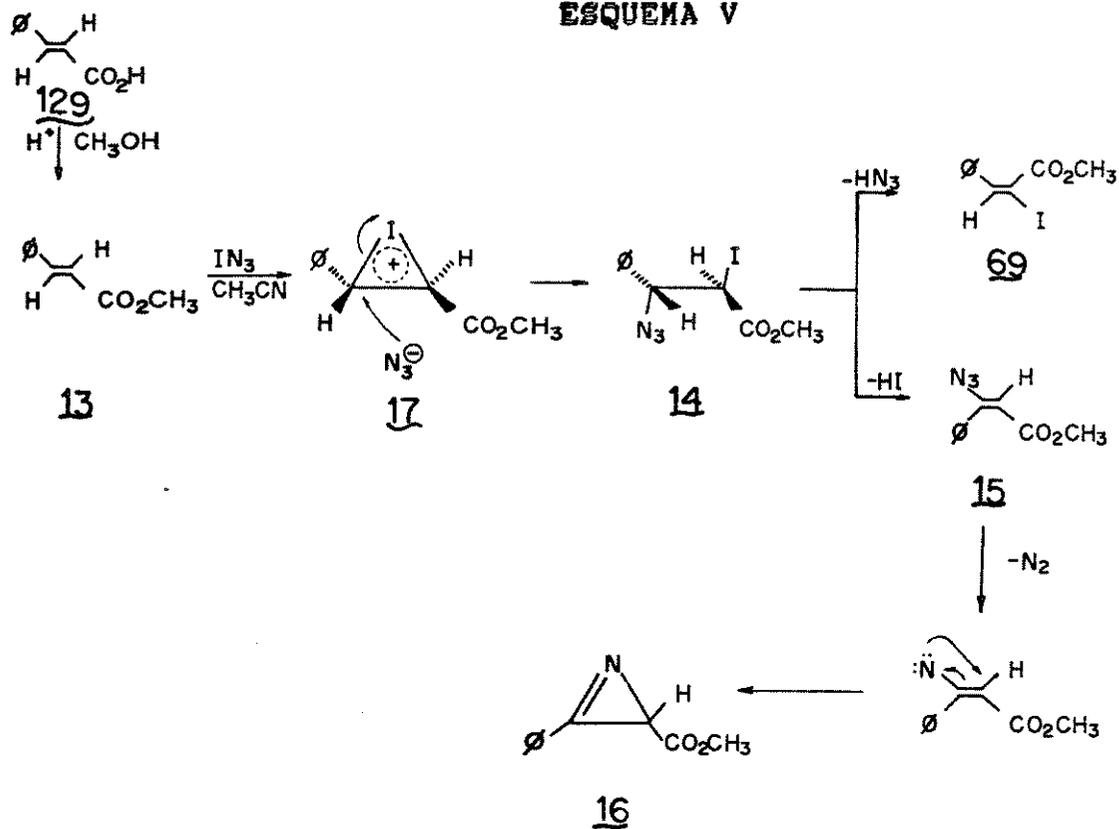
A síntese geral de 1-azirinas funcionalizadas é descrita<sup>8</sup> envolvendo a fotólise de vinil azidas as quais, normalmente ocorrem em altos rendimentos, podendo ser obtidas através de suas correspondentes olefinas.

O reagente  $\text{IN}_3$  oferece uma excelente rota para o preparo de vinil azidas<sup>9,10</sup>, adicionando-se à compostos olefínicos do tipo de 13 (Esquema V) para fornecer a iodo azida 14 que, a posteriori, sofre desidrohalogenação com perda do ácido iodídrico ocorrendo preferencialmente de modo antiperiplanar levando à vinil azida 15 que através da perda de  $\text{N}_2$ , conduz à azirina 16.

A direção da adição de iodo é consistente com o ataque nucleofílico do  $\text{I}^+$  produzindo o íon iodônio cíclico 17, cujas formas de ressonância apresentam-se no Esquema VI. Este íon 17 é aberto, estereoespecificamente, pelo anion azoteto, como esquema-

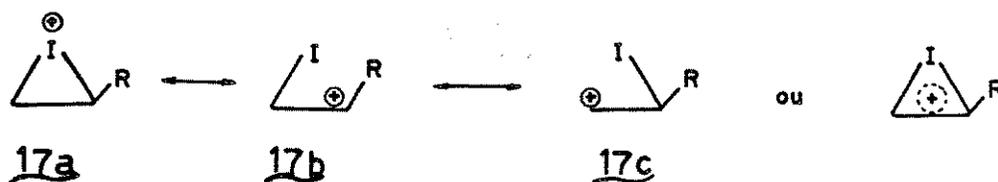
tizado posteriormente.

ESQUEMA V



Normalmente de uma dada olefina, somente uma vinil azida é obtida e, segundo Hassner et al.<sup>10</sup>, frequentemente efeitos estéricos podem se tornar fatores importantes na determinação da orientação da função azida.

ESQUEMA VI

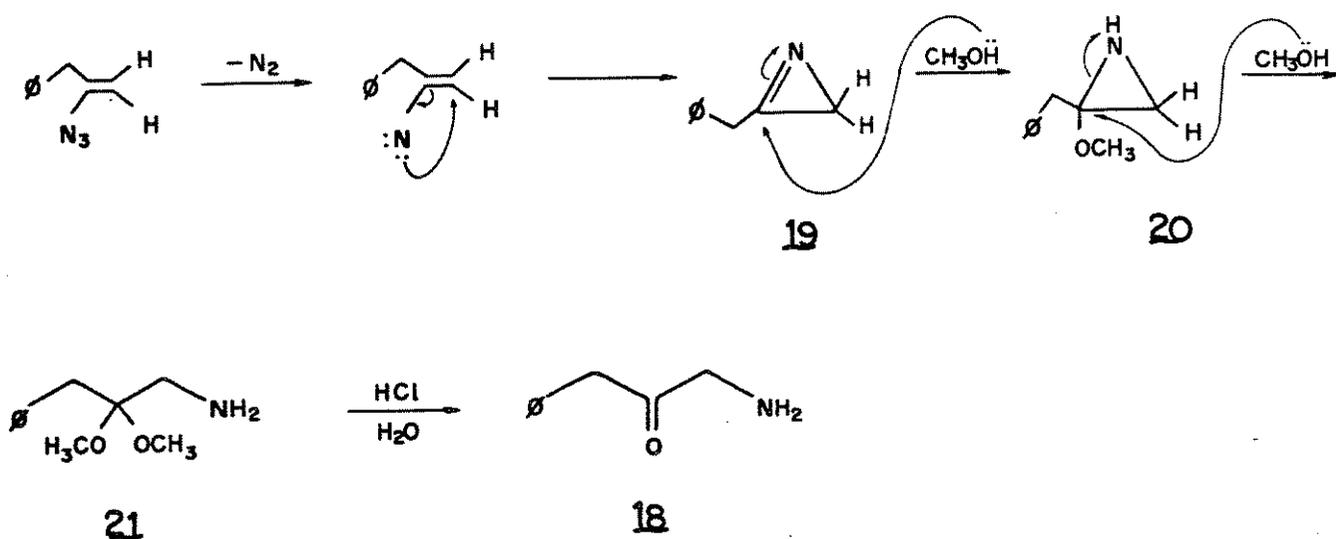


As 1-azirinas são compostos de odor forte, irritante no contato com a pele e altamente propensos à polimerização, em especial, as não substituídas na posição 2.

A absorção no I.V. da ligação dupla (C=N) em 1-azirinas 2-alkil substituídas, ocorre<sup>8</sup> normalmente em  $1775\text{ cm}^{-1}$  ao passo que, nas 2-aryl substituídas, a frequência de estiramento aparece em  $1740\text{ cm}^{-1}$ , refletindo a conjugação da fenila com a ligação imino, o que lhe confere maior caráter de ligação simples.

As 1-azirinas tem sido muito utilizadas na síntese de compostos heterocíclicos novos via reações de cicloadição, por serem altamente reativas sendo suscetíveis tanto a ataques eletrofílicos como nucleofílicos. No entanto, de acordo com Fowler e colaboradores apresentam pouco caráter básico devido ao caráter  $\pi$  no orbital contendo o par de elétrons do nitrogênio.

### ESQUEMA VII

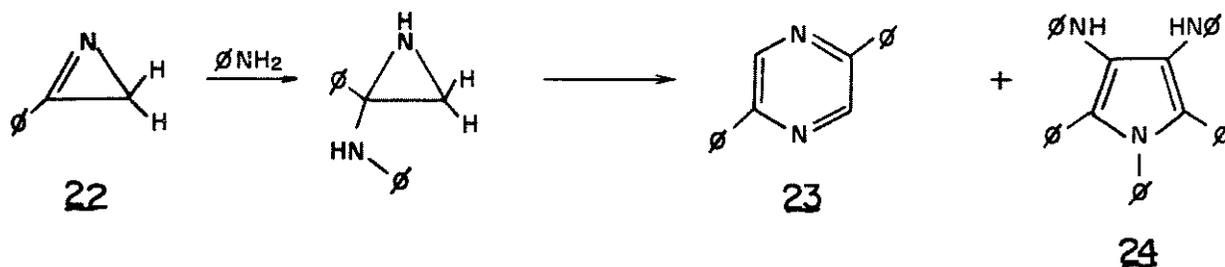


Uma de suas bem conhecidas reações, é a hidrólise catalisada por ácido para a obtenção de amino cetonas. Hassner e Fowler<sup>8</sup>, utilizando-se da regioespecificidade na obtenção de vinil azidas, sintetizaram a amino cetona (18) (Esquema VII), passando através da azirina (19) como intermediário. A metoxiaziridina (20), em presença de MeOH, dá origem ao cetal (21) que sofre hidrólise para a amino cetona (18).

As 2-fenil-1-azirinas não funcionalizadas em C<sub>3</sub> podem reagir com aminas, sofrendo ataque nucleofílico no átomo de C da ligação imino.

Smolinsky e Fewer<sup>11</sup> trataram a 2-fenil-1-azirina (22) (Esquema VIII) com anilina e a reação se processa através de ataque nucleofílico na ligação C=N produzindo pequenas quantidades da pirazina (23) e do pirrol (24).

#### ESQUEMA VIII



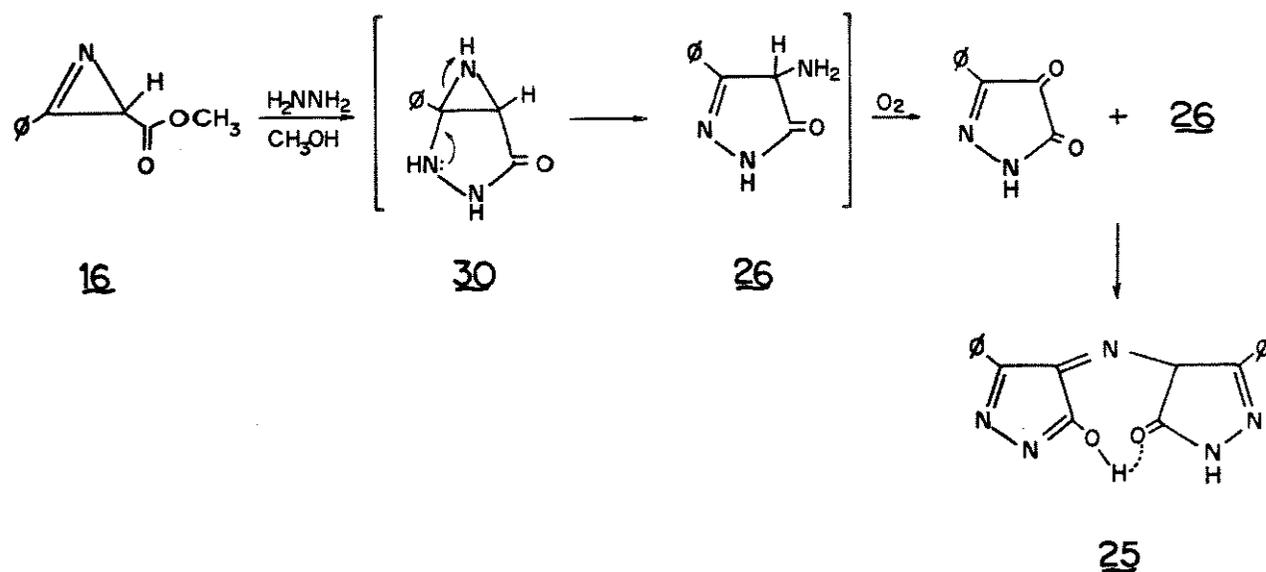
Entretanto, no que se refere à reações envolvendo azirinas funcionalizadas em C<sub>3</sub>, pode-se esperar um procedimento bastante diverso.

Nishiwaki et al.<sup>12</sup> investigaram o comportamento das 2-aryl-1-azirina-3-carboxamida e 2-fenil-3-metil-1-azirina frente à arilaminas do tipo anilinas e apesar de não encontrarmos evi-

dências para suas conclusões, os autores afirmam que a reação ocorre preferencialmente na carbonila e não na ligação C=N.

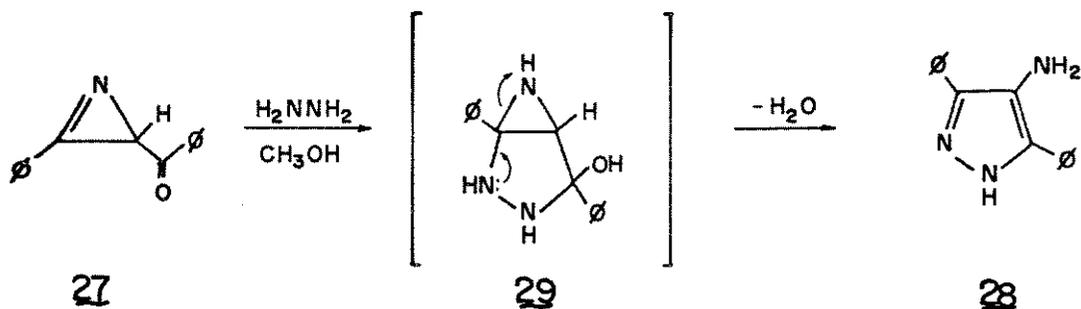
Posteriormente, reagiram a 3-carbometoxi-2-fenil-1-azirina (**16**) (Esquema IX) com hidrazina em excesso e usando metanol como solvente; a reação se processou com liberação de calor, cristais vermelhos foram isolados e aos mesmos foi atribuída a estrutura do dímero **25**, produto da suposta oxidação de um intermediário do tipo pirazolin-5-ona **26**.

### ESQUEMA IX



É importante citar que, quando Singh e Ullman<sup>6</sup> trataram a azirina funcionalizada **27** (Esquema X) com perclorato de hidrazina em metanol, o pirazol **28** foi obtido em 74%. Os autores não discutem o mecanismo de reação mas, segundo Nishiwaki e Saito<sup>13</sup> é bastante provável a participação de um intermediário do tipo aziridina bicyclica **29** que sofre clivagem da ligação C-N. O ataque inicial pode ocorrer na ligação imino ou na carbonila e em ambos, conduz à mesma estrutura.

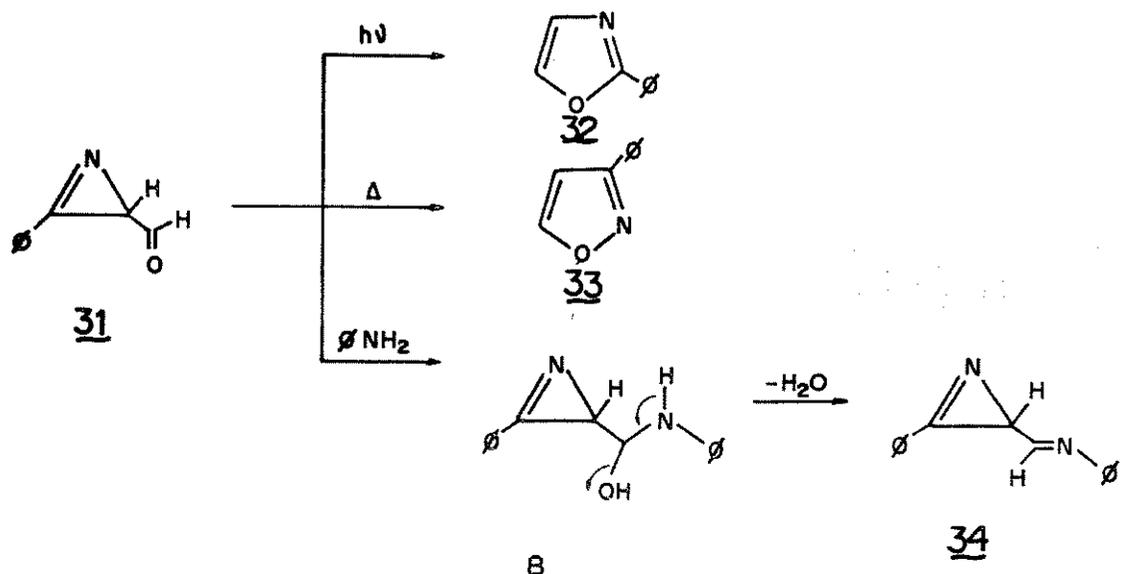
ESQUEMA X



Esta observação permitiu à esses autores<sup>13</sup>, constatar que a pirazolinona 26 proposta no Esquema IX, poderia efetivamente originar-se do intermediário 30 análogo à aziridina bicyclica 29.

Padwa e colaboradores<sup>2</sup> sintetizaram uma 2-fenil-3-formil-1-azirina (31) (Esquema XI) que, sob condições fotoquímicas, conduziu ao oxazol 32 em 70% porém, quando aquecida, deu origem ao isoxazol 33 em 80%. Do mesmo sistema azirina, quando levado à refluxo em solução de anilina em benzeno, isola-se a 2-fenil-3-formil-1-azirina-N-fenilimina (34) através de ataque nucleofílico do par de elétrons do N da amina à C=O do aldeído com posterior desidratação da amina intermediária.

ESQUEMA XI



## 2.OBJETIVOS

Nosso interesse reside principalmente, em investigar a síntese de novos derivados 3-funcionalizados e o comportamento dessas 1-azirinas-3-funcionalizadas, em especial os ésteres, frente à bases polinitrogenadas, hidrazina no presente caso; no estudo do efeito que as variações estruturais no substituinte das mesmas, trazem sobre o caminho de reação; averiguar a reatividade dos centros eletrófilos existentes de acordo com o produto de ciclização obtido, fornecendo assim novos compostos heterocíclicos de interesse na síntese orgânica e que seriam dificilmente sintetizados por outra metodologia sintética.

A elucidação das estruturas dos produtos formados através de métodos espectroscópicos (I.V., <sup>1</sup>R-RMN e E.M.) e estudos dos processos mecanísticos para a formação dos mesmos, também é parte do presente trabalho.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 Das reações entre a 2-fenil-3-carbometoxi-1-azirina (16) com hidrazina

A presente dissertação iniciou-se com o preparo, segundo a literatura<sup>8</sup>, da 2-fenil-3-carbometoxi-1-azirina (16) (Esquema V) onde pretendia-se o estudo da reatividade dos dois centros eletrofílicos existentes no átomo de carbono carbonílico e no carbono da ligação imino, frente à hidrazina.

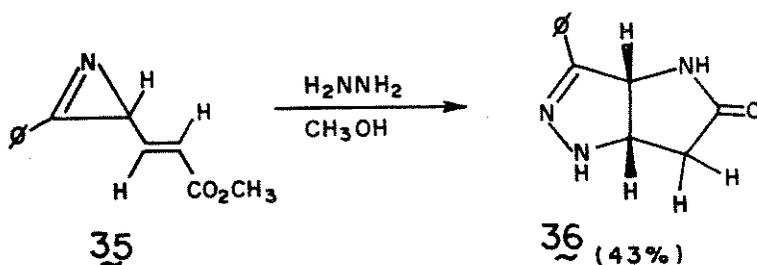
Como citado anteriormente, neste sentido, um trabalho preliminar<sup>13</sup> aponta para a reação, com hidrazina em metanol, de uma 2-fenil-3-carbometoxi-1-azirina (16) (Esquema IX) que não apresenta substituinte adicional em C<sub>3</sub>. Durante o curso da reação, os autores observaram evolução de calor juntamente com o desenvolvimento de cor violeta na solução da qual foi obtido sólido amarelo, cuja coloração gradualmente se intensifica em presença de ar levando ao isolamento de cristais vermelhos.

O mesmo grupo, baseando-se em trabalhos já reportados<sup>6</sup> onde a reação da 2-fenil-3-benzoil-1-azirina (27) (Esquema X) com hidrazina leva ao 4-amino-3,5-difenil pirazol (28), racionalizaram a obtenção desse produto, propondo o envolvimento de um intermediário do tipo aziridina bicíclica 29 que sofreria ruptura da ligação C-N.

Associando esse fato às análises obtidas de seu composto, embora estas não completamente satisfatórias, Nishiwaky<sup>6</sup> sugeriu como produto para a reação entre **16** e hidrazina, a estrutura do dímero **25** que seria, de modo análogo, procedente do intermediário bicíclico **30** que também sofreria cisão na ligação C-N.

Um trabalho desenvolvido em nosso laboratório<sup>14</sup> avaliou o comportamento de sistemas do tipo formil azirinas **35** (Esquema XII) com hidrazina em presença de uma gama de solventes orgânicos tais como metanol, benzeno e tetracloreto de carbono, observando variação no rendimento dos produtos obtidos.

### ESQUEMA XII



A reação em tetracloreto de carbono, levou à produto não identificado e o tratamento em presença de benzeno, conduziu à **36** em rendimento negligenciável.

O melhor resultado foi aquele obtido com o uso de metanol, que levou ao isolamento do mesmo em 43%.

Em vista desses dados, este trabalho teve seqüência na reação de **16** com hidrazina optando-se por benzeno como solvente.

Nessa etapa observa-se a formação de precipitado branco, cuja tentativa de isolamento se mostrou infrutífera pois ao ser filtrado, o sólido lentamente torna-se violeta sugerindo provável

oxidação e subsequente dimerização levando à **25** conforme citado anteriormente no trabalho de Nishiwaki<sup>12</sup>.

Seu espectro de <sup>1</sup>H-RMN acusa as duas fenilas esperadas em sua região característica e quanto ao seu espectro na região infra-vermelha, mostra absorções à 1630 cm<sup>-1</sup> atribuída à carbonila conjugada sendo deslocada para frequência menor, à 1520 cm<sup>-1</sup> atribuída ao estiramento da ligação C=N e a banda de estiramento das ligações NH e OH em 2500-3400 cm<sup>-1</sup>.

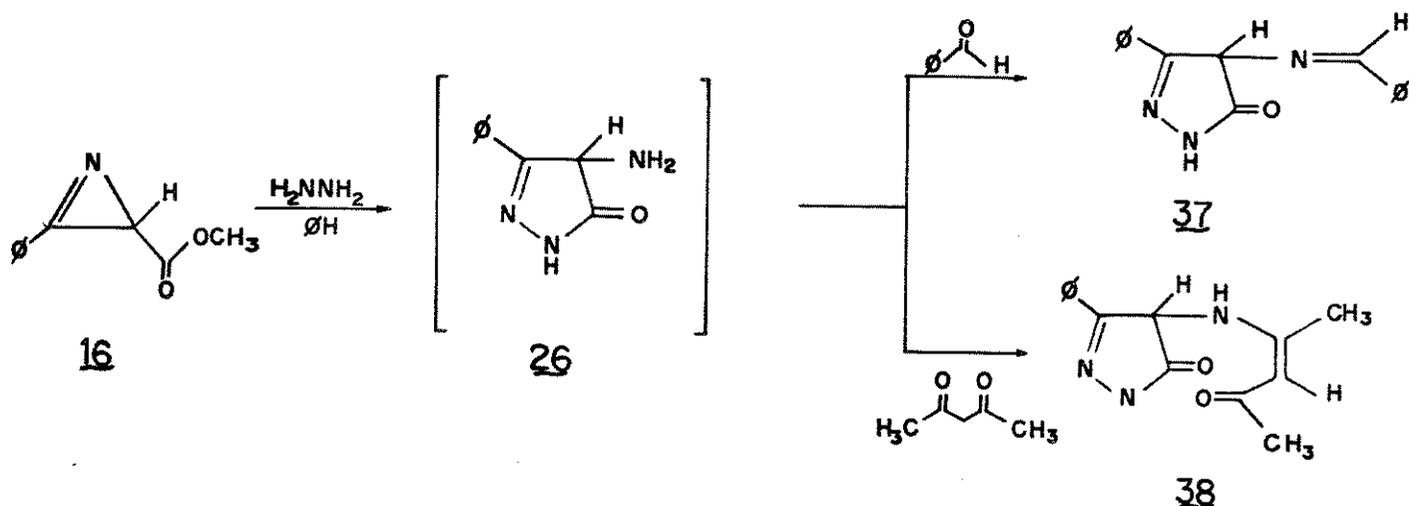
Assumindo que o sólido branco não isolado desta reação tenha a estrutura **26** concordante com aquela sugerida na literatura e sabendo-se que iminas podem ser convenientemente preparadas a partir da reação de aminas primárias com aldeídos, observou-se a formação de um sólido branco cristalino (P.F.: 210-213 °C) isolado em 53% de rendimento através da adição de benzaldeído ao meio reacional; frequências registradas em seu espectro de infra-vermelho sugerem a presença de uma pirazolona apresentando absorções fortes à 1530 e 1615 cm<sup>-1</sup> referentes à ligação imino e carbonila e em 3382 cm<sup>-1</sup>, a banda de estiramento da ligação NH. O espectro de massa apresenta íon molecular em m/e 263.

Através desses dados sugeriu-se um mecanismo para a formação de um composto caracterizado como o heterociclo **37** (Esquema XIII) muito embora a insolubilidade do mesmo nos solventes mais comumente utilizados (CCl<sub>4</sub>, CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD), impossibilitasse seu espectro de <sup>1</sup>H-RMN.

Essas iminas ou bases de Schiff embora sejam conhecidas há muito tempo<sup>15</sup>, vêm constantemente sendo empregadas como um substrato muito versátil na síntese de compostos nitrogenados, tanto no que se refere à exploração de sua reatividade como ele-

trófilo<sup>16</sup> e também como nucleófilo<sup>17</sup>.

### ESQUEMA XIII



Com vistas nesses resultados preliminares, levou-se **16** a reagir em benzeno e hidrazina adicionando-se acetilacetona à mistura de reação de modo a interceptar **26** através da formação da enaminona **38** (Esquema XIII) que, de fato foi isolada na forma de cristais brancos com P.F.:197-200 °C e em rendimento de 31%.

O espectro de massa apresentou íon molecular em m/e 257 e seu I.V. bastante consistente com a estrutura proposta, acusa absorções fortes à 1542 cm<sup>-1</sup> atribuída à ligação C=C e em 1613 cm<sup>-1</sup> correspondente à carbonila conjugada e entre 2896-3296 cm<sup>-1</sup>, a banda de estiramento do NH que também está presente nessa forma enaminona.

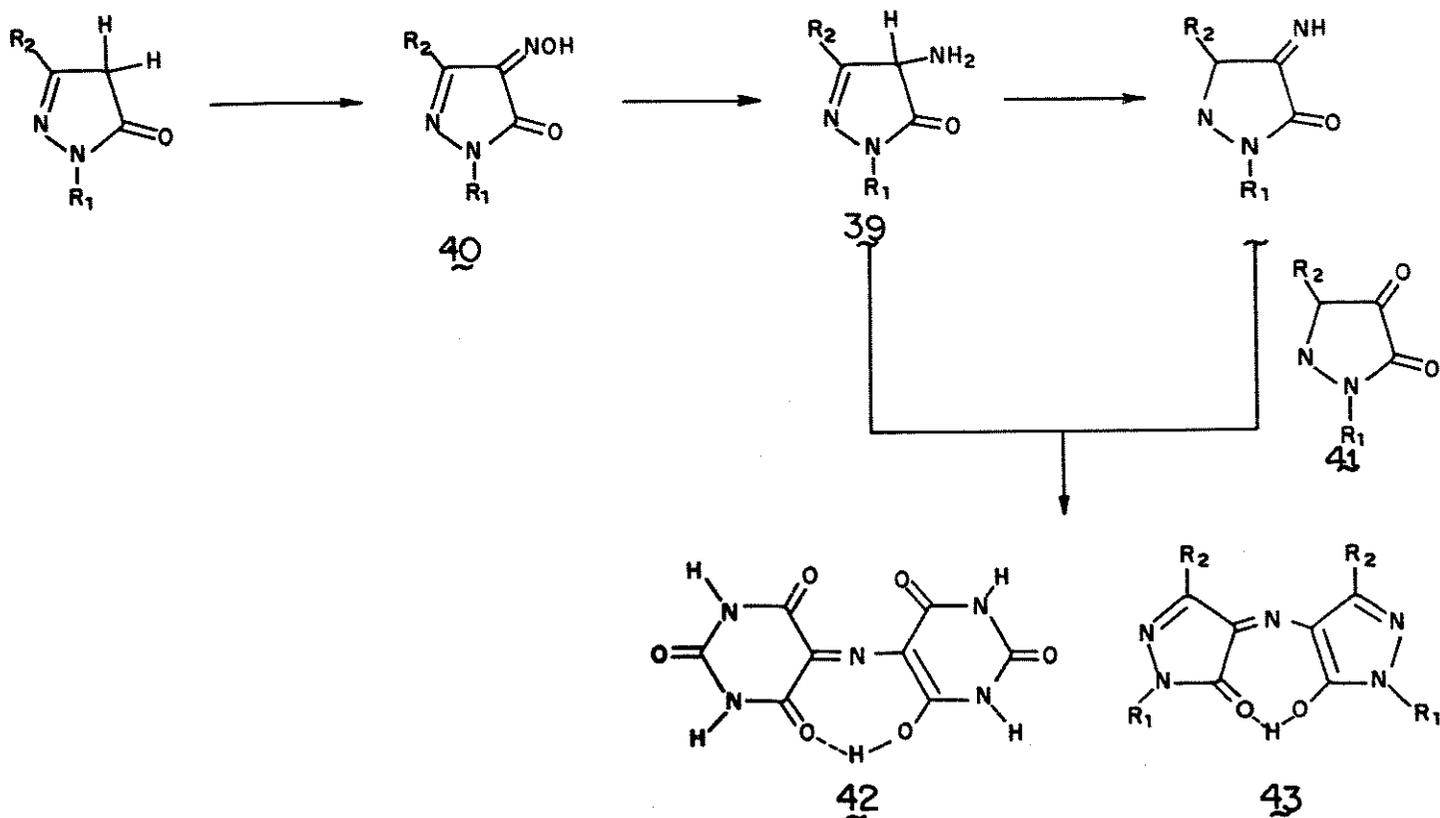
Tentativas de aquecimento de **38** em nitrometano e posteriormente em metanol onde buscava-se uma possível ciclização visando-se a posição nucleofílica (β-carbonila) da enaminona, levaram-na à decomposição.

Não se encontrou registro na literatura pertinente para as estruturas propostas **37** e **38** e o mecanismo operante na forma-

ção de **26** postula que o ataque inicial independentemente de ocorrer na carbonila da função éster ou no carbono da ligação imino, deve levar a esse mesmo intermediário.

Encontrou-se precedentes na literatura para análogos de **26**. Hansel<sup>18</sup>, propõe a obtenção de **39** a partir da oxima **40**, deixando evidente que essa aminopirazolona não foi isolada e sim preparada "in situ" para posterior reação com compostos carbonilados ativados do tipo pirazolidinonas **41**, conduzindo então aos dímeros pirazolin-5-onas **42** e **43** (Esquema XIV).

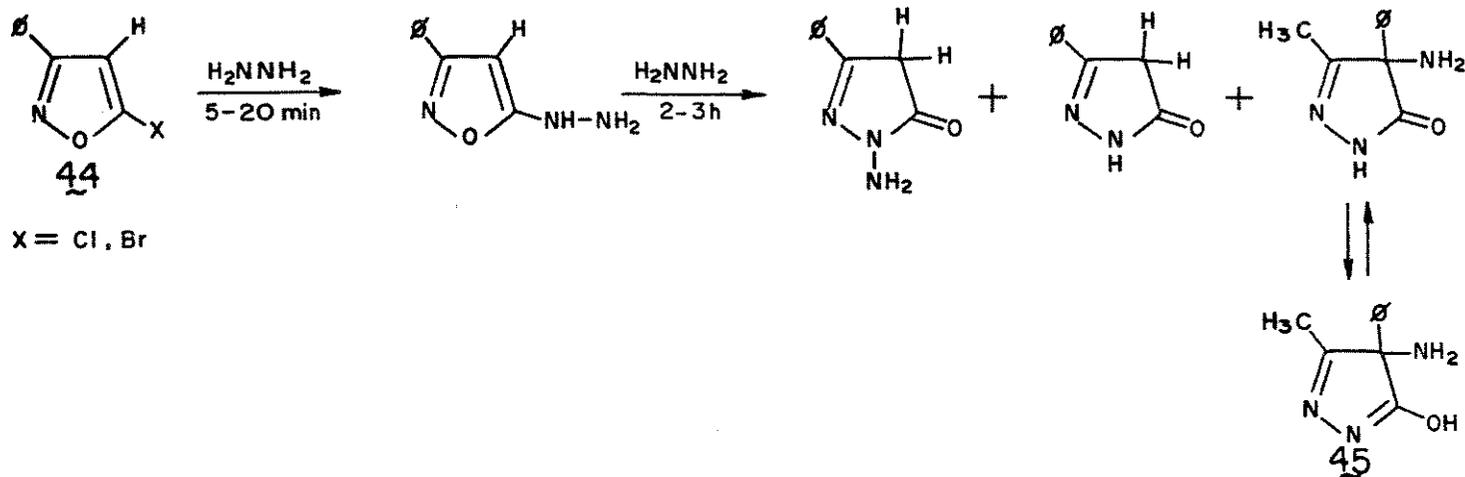
#### ESQUEMA XIV



Já, Adembri e colaboradores<sup>19</sup> descrevem o comportamento do haloisoxazol **44** (Esquema XV) que, quando aquecido com hi-

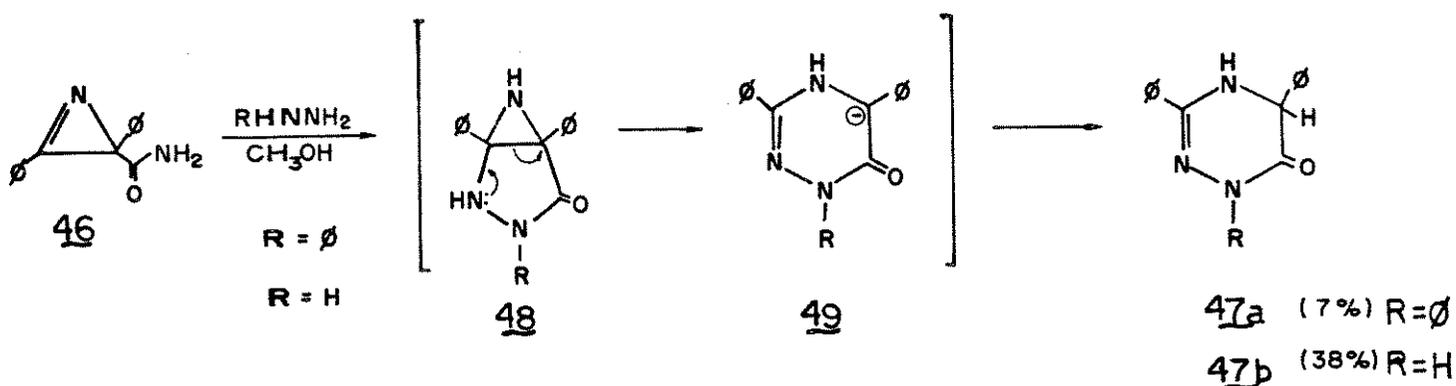
drazina por tempo prolongado (2-3h) conduz ao 3-metil-4-amino-4-fenil-pirazolin-5-ona (45) que difere daquele intermediário proposto 26 pela ausência do próton sobre o carbono do grupo amino, o que deve lhe conferir maior estabilidade impedindo sua oxidação. Suas formas tautoméricas também são fornecidas no Esquema XV citado.

### ESQUEMA XV



Nishiwaky e Saito<sup>13</sup> levaram uma 2,3-fenil-1-azirina-3-carboxamida (46) (Esquema XVI) a reagir com hidrazina e posteriormente fenil hidrazina em metanol. A reação ocorre lentamente levando ao isolamento de 47a,b (Esquema XVI) em 7 e 38% de rendimento respectivamente e a quebra da ligação C-C do intermediário biciclo 48 proposto conduzindo ao anel carbanion de seis membros 49, foi atribuída a um alívio na tensão do mesmo. Entretanto, poder-se-ia dizer que a esse fator deve ser acrescido o efeito eletrônico, atribuído à presença da fenila em C<sub>3</sub>, que estabilizaria por deslocalização, esse carbanion supostamente formado.

ESQUEMA XVI



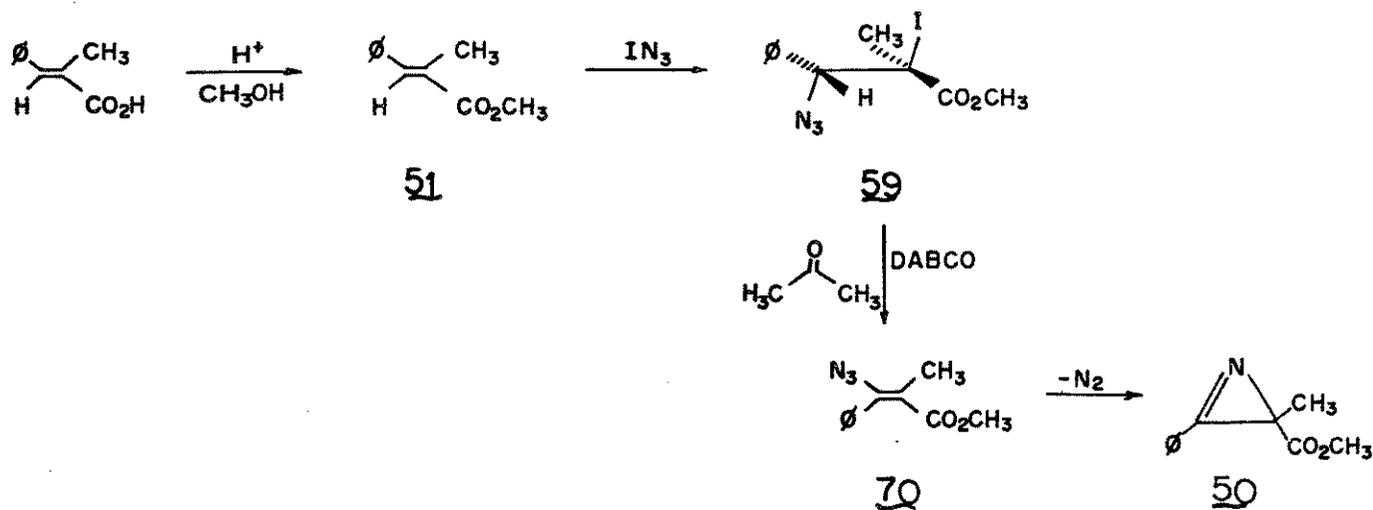
3.2 Da reação entre a 2-fenil-3-carbometoxi-3-metil-1-azirina (**50**) e hidrazina.

Esses dois últimos fatores associados, oxidação e efeito eletrônico, nos induziram a preparação de um sistema azirina contendo um grupamento adicional em  $\text{C}_3$ , em substituição ao próton alfa existente em **16**, na tentativa de evitar a oxidação de **26** eventualmente formado, e buscando avaliar qual seria o efeito que um substituinte alquil em tal posição traria sobre o curso da reação.

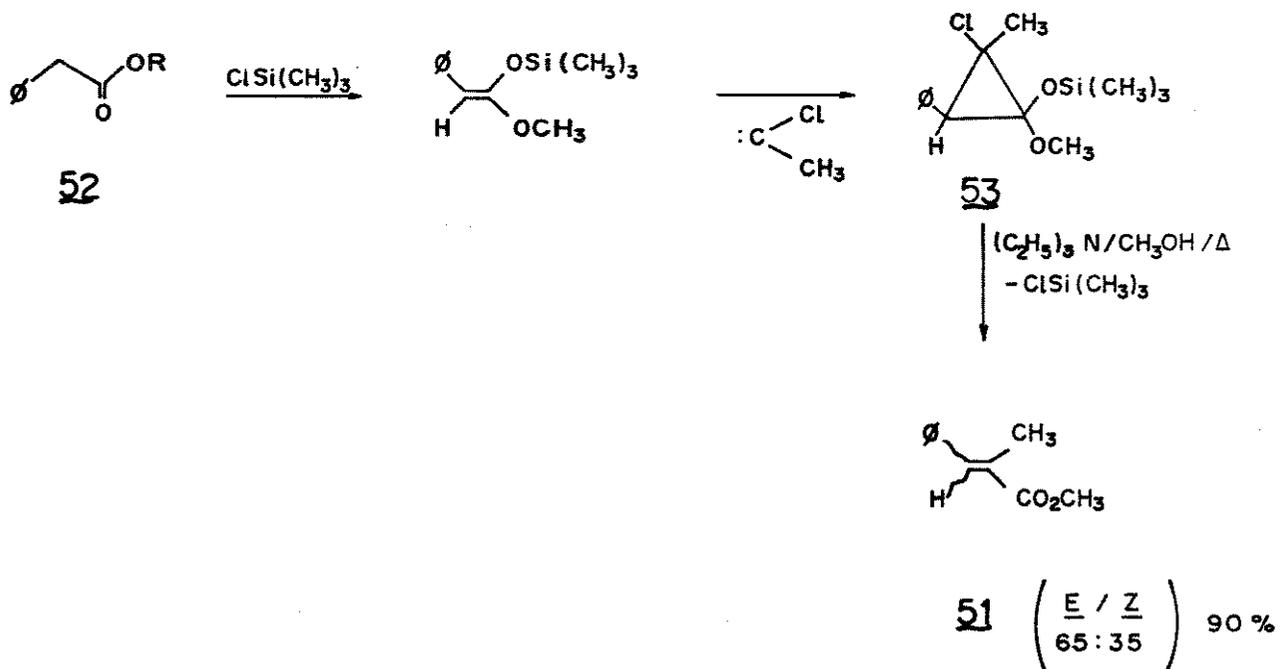
Desse modo, uma 2-fenil-3-carbometoxi-3-metil-1-azirina (**50**) (Esquema XVII) foi aqui preparada em 21% de rendimento, entre outros produtos a serem discutidos oportunamente, a partir da reação do (*E*)  $\alpha$ -metil cinamato de metila (**51**) com  $\text{IN}_3$  e posterior desidrohalogenação.

Aqui, cabe salientar que um trabalho<sup>20</sup> encontrado na literatura atrai a atenção para os dados fornecidos para isômeros *E* e *Z* de ésteres  $\alpha, \beta$ -insaturados preparados a partir de ésteres alcanóicos do tipo de **52** (Esquema XVIII) via cicloadutos de clo-

ESQUEMA XVII



ESQUEMA XVIII

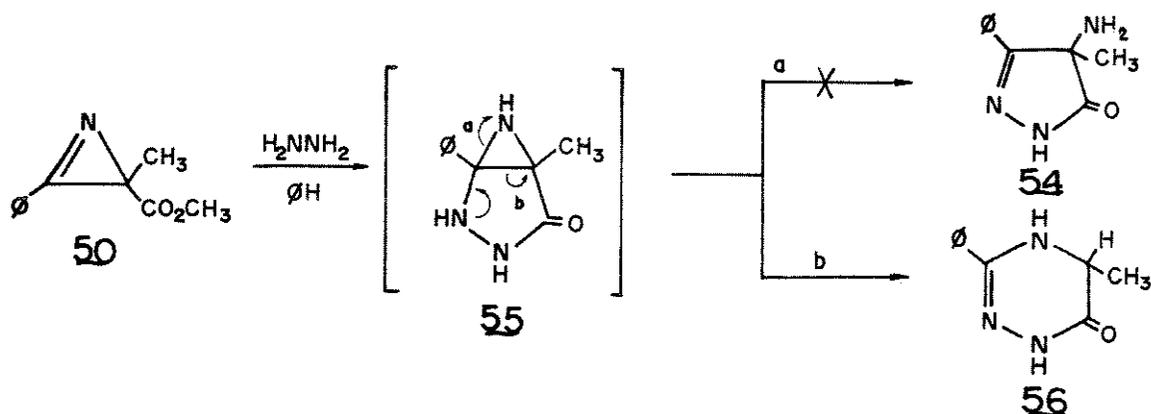


Nesse estudo, o éster **51** foi preparado na razão de 65:35 dos isômeros *E* e *Z* respectivamente e seus dados espectrais acusam para o proton vinflico do isômero *E*, um quarteto em  $\delta$  7,58 que veio a confirmar sem ambiguidades, os dados obtidos neste traba-

lho para o mesmo sistema, ao passo que, para o isômero *Z* esperar-se-ia o mesmo quarteto agora deslocado para  $\delta$  6,58, traduzindo o efeito anisotrópico de desproteção causado pela carbonila *c/s* ao proton em questão.

O sistema **50** foi submetido à reação com hidrazina em benzeno fornecendo sólido com P.F.:168-170 °C, cujo espectro na região infravermelha acusa absorções para C=N, C=O conjugada e NH à 1616, 1651 e 3282  $\text{cm}^{-1}$  respectivamente e o espectro de massa forneceu íon molecular em m/e 189.

### ESQUEMA XIX



A estrutura **54** (Esquema XIX) advinda da quebra da ligação C-N no intermediário **55** pelo caminho "a" foi descartada embora encontre análogos na literatura<sup>19</sup>, uma vez que seu espectro de  $^1\text{H}$ -RMN deveria exibir um singlete para a metila sobre o carbono  $\text{sp}^3$ .

A maior evidência comprobatória da estrutura **56** é a existência de um dublete centrado em  $\delta$  1,45 atribuído à essa metila em contrapartida a um quarteto em  $\delta$  4,13 que seria proveniente do acoplamento de um proton com essa mesma metila. Essa

estrutura foi obtida através do caminho "b".

Os resultados obtidos até aqui levaram a um raciocínio satisfatório de que a supressão de protons na posição referida, ou seja, a existência de um grupamento adicional alquil ou aril em C<sub>3</sub> na azirina reagente, é fator decisivo para a não aromatisa-ção e posterior oxidação do sistema, e que a presença da carboni-la é suficiente para justificar por deslocalização eletrônica, a quebra da ligação C-C independentemente da natureza do substi-tuinte alquil ou aril, colocando assim como irrelevantes os efei-tos eletrônicos estabilizadores causados pelo grupamento arila.

Deve-se ressaltar também que a quebra da ligação C-C le-vando à **56**, embora possa ser reversível, ocorre muito rapidamente levando-se em consideração não só o efeito adicional estabiliza-dor da carbonila, mas também a estabilidade desse anel de seis membros obtido termodinamicamente.

O baixo rendimento da azirina **50** foi explicado pela for-mação completamente inesperada dos adutos de iodo azida **57** e **58** (Esquema XXII) como produto principal da reação, o que passou a participar de um segundo enfoque desse projeto.

### 3.3 Generalidades acerca da adição de IN<sub>3</sub> ao 1-fenilciclohexeno

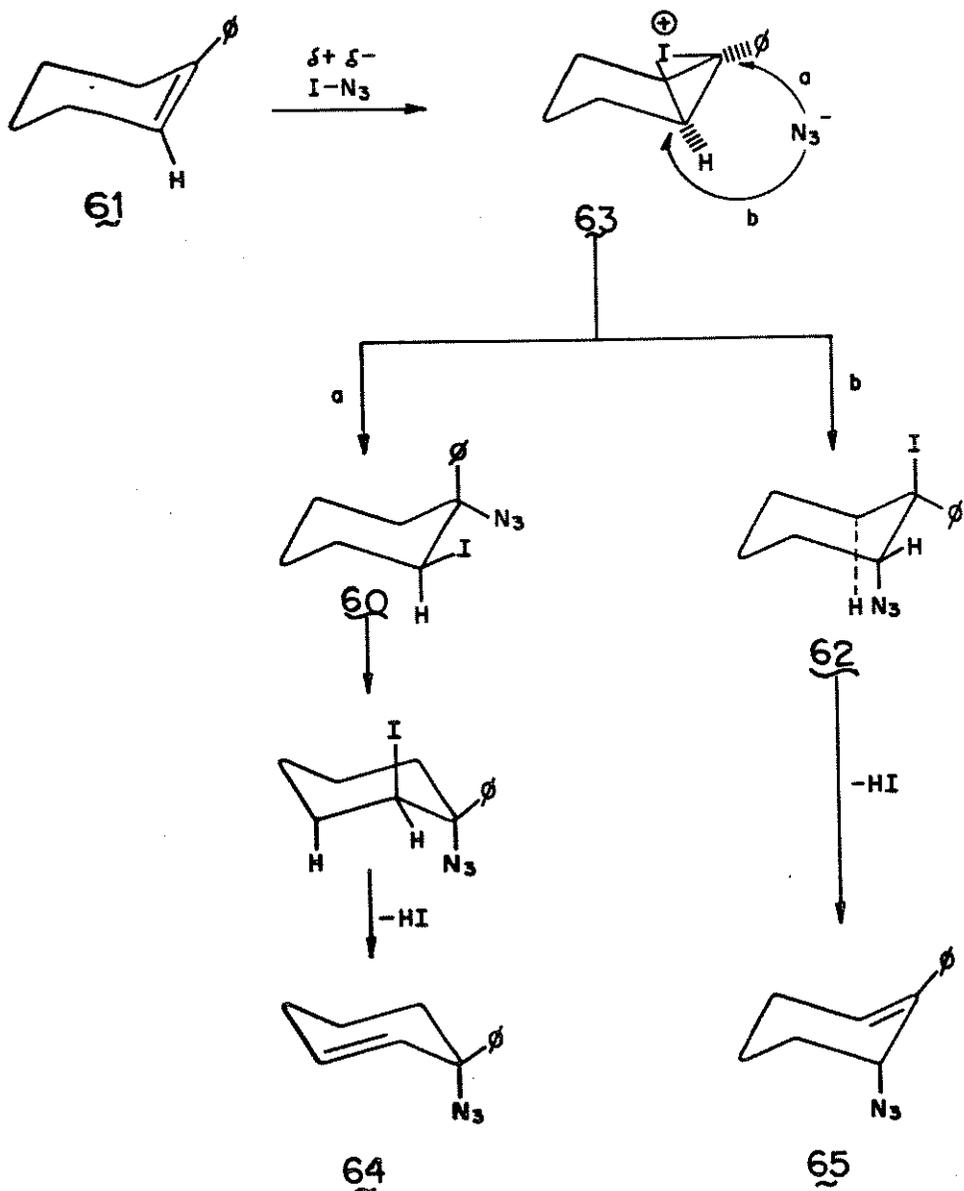
(61)

Como já citado, as iodo azidas são preparadas através da adição de IN<sub>3</sub> à olefinas. É proposto pela literatura<sup>10</sup>, a par-

participação do íon iodônio cíclico 17, aqui representado através das estruturas 17 a,c (Esquema VI), o qual é aberto de modo estereoespecífico pelo ânion azoteto fornecendo os adutos de iodo azida esperados.

Apesar disso, mais recentemente um grupo de pesquisadores<sup>24</sup> levanta polêmicas deparando-se com um fenômeno diferente.

ESQUEMA XX



Os autores desse trabalho questionam a estrutura **60** (Esquema XX) proposta por Hassner e colaboradores<sup>22</sup> em uma publicação anterior, onde o 1-azido-2-iodo-1-fenilciclohexano (**60**) seria o aduto obtido da adição de  $\text{IN}_3$  ao 1-fenilciclohexeno (**61**), contrariando o fato já conhecido de que os epóxidos assimétricos sofreriam abertura através do ataque do anion azoteto ao átomo de carbono menos substituído, concordantemente com a predominância de efeitos estéricos sobre os efeitos eletrônicos em reações  $\text{SN}_2$ , o que no presente caso deveria levar à estrutura **62**. Deve aqui ficar evidente que nesse trabalho<sup>22</sup>, postula-se a abertura do íon iodônio **63** de modo análogo à abertura de epóxidos em meio ácido, isto é, com o envolvimento de íons carbônio.

Os autores<sup>24</sup> se propuseram a estabelecer uma regioquímica definitiva para os adutos de  $\text{IN}_3$  dos 1-aryl-ciclohexenos, investigando sua desidrohalogenação que ocorre sob refluxo em solução etanólica de hidróxido de potássio, pois os protons em vinil azidas isoméricas (**64** e **65**) são distinguíveis através de seus deslocamentos em espectros de  $^1\text{H}$ -RMN. (Esquema XX).

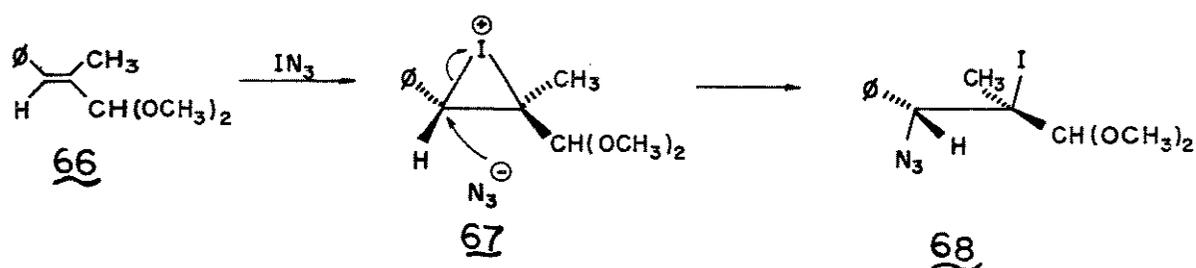
Por meio desse estudo, apoiados em dados espectrais, concluíram que a adição de azida de iodo aos 1-aryl-ciclohexenos (**61**) conduz aos 2-azido-1-iodo-1-aryl-ciclohexanos (**62**) com maior probabilidade do que aos 1-azido-2-iodo-1-aryl-ciclohexanos (**60**) contrapondo-se às propostas já citadas<sup>22</sup> e confirmando assim, mais uma vez, a importância dos efeitos estéricos com relação aos eletrônicos em reações  $\text{SN}_2$ .

### 3.4 Adição de $\text{IN}_3$ à compostos acíclicos

Neste ponto, é bastante valioso ressaltar aspectos observados acerca da adição de  $\text{IN}_3$  agora em compostos acíclicos.

Foi constatado em nosso laboratório<sup>14</sup> que o dimetil acetal **66** (Esquema XXI) quando submetido à adição de  $\text{IN}_3$ , fornece o íon iodônio **67**, que é aberto exclusivamente através do carbono que levaria ao íon benzílico, conduzindo à **68**, como apenas um isômero. Vale comentar ainda que a olefina reagente **66** em questão, afora a fenila, apresenta apenas grupos alifáticos como substituintes.

### ESQUEMA XXI



### 3.5 Aspectos observados na adição de $\text{IN}_3$ ao éster (**51**)

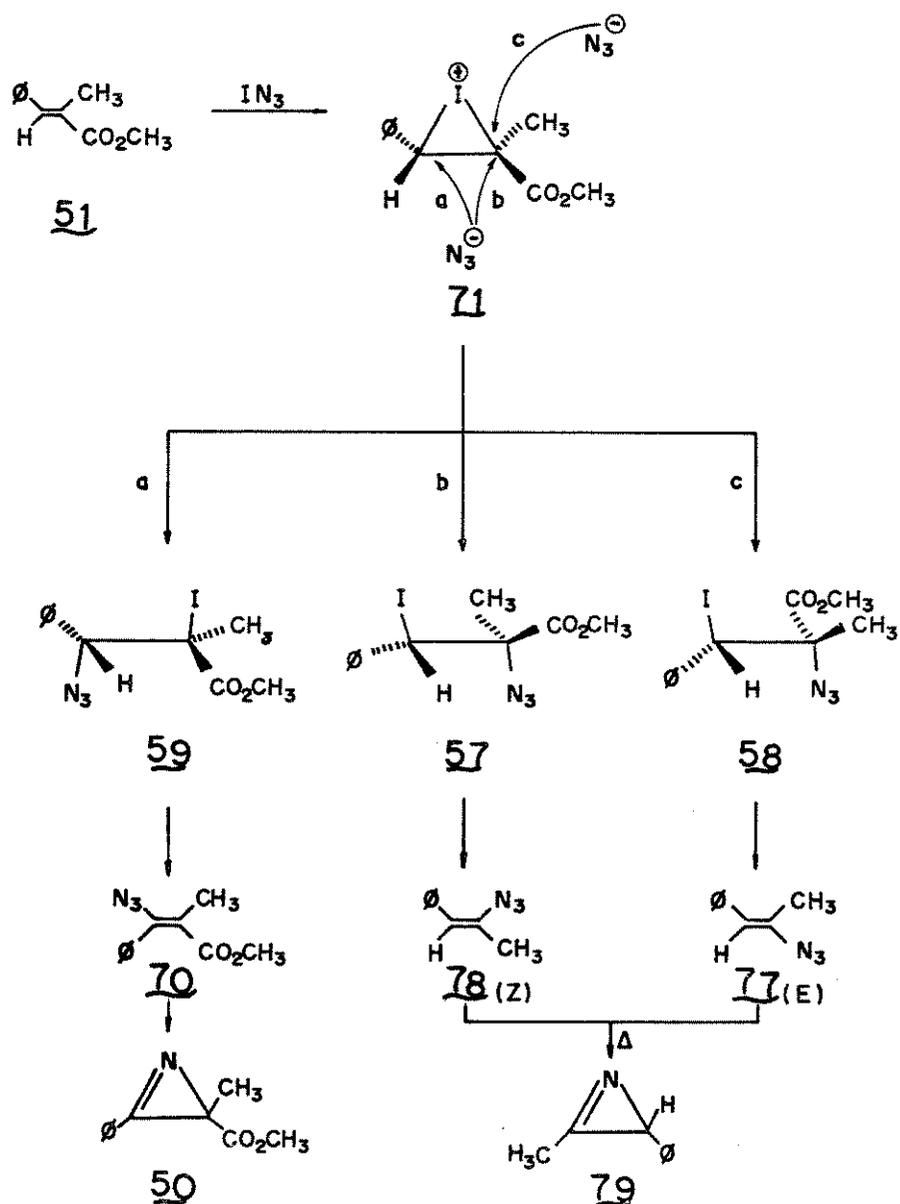
Entretanto no trabalho em discussão, as observações foram bastante surpreendentes.

Quando da preparação da azirina **16**, o  $\text{IN}_3$  foi adicionado ao (*E*) cinamato de metila **13** originando exclusivamente o aduto **14** que, devido à presença de um proton bastante ácido na posição alfa à carbonila do éster, conduz ao iodo derivado **69** além da vinil azida desejada **15** que, pela perda de  $\text{N}_2$ , leva à azirina **16** (Es-

quema V).

Nesse caso, a abertura do intermediário cíclico iodônio **71** ocorre de modo antiperiplanar e o anion azoteto entra no átomo de carbono que levaria ao íon carbônio mais estável, isto é, ao cátion benzílico de forma consistente com aquela proposta por Hassner et al.<sup>10</sup> onde, para relembrar, fica implícito um mecanismo similar à abertura de epóxidos em meio ácido.

ESQUEMA XXII

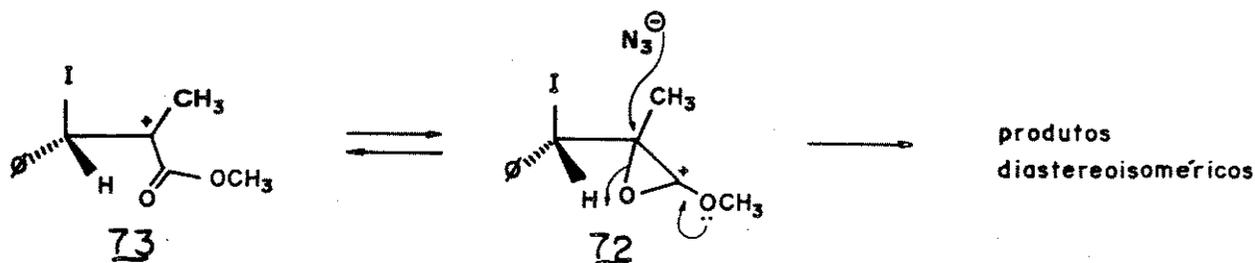


No entanto, no caso da preparação da azirina 50, cujo rendimento não ultrapassa 21% do peso total inicial, nota-se que grande parte dos adutos de iodo azida precusores sobrevivem à etapa de desidrohalogenação e também ao refluxo em hexano de onde era pretendida sua total conversão em 50 (Esquema XXII).

A purificação do produto bruto da reação através de coluna cromatográfica em florisil, fornece uma fração cujo espectro de  $^1\text{H-RMN}$  acusou singletes em  $\delta$  1,4 e  $\delta$  1,8 ppm atribuídos à metilas sobre carbono  $\text{sp}_3$  e singletes em  $\delta$  3,8 e  $\delta$  3,5 atribuídos às metilas de grupamentos ésteres, além de um singlete em  $\delta$  5,4 referente à um único proton, afora sinais complexos em  $\delta$  7,3 que apontam para a existência de anéis aromáticos.

Esses dados sugeriram a presença de adutos de  $\text{IN}_3$  que não poderiam ser convertidos na azirina 50, o que conduz à proposição de que se tenha obtido um isômero de iodo azida, cuja ausência de proton ácido impossibilitasse sua transformação em 70 através da perda de HI. Esse isômero só poderia ser conseguido se a abertura do íon iodônio cíclico 71 tivesse ocorrido através da entrada do azoteto no átomo de carbono que levaria ao íon terciário 73 (Esquema XXIII) e não mais ao cátion benzílico.

### ESQUEMA XXIII



Nesse caso onde coexistem ambas as possibilidades, íon benzílico versus íon terciário, não se pode descartar a hipótese de que a carbonila, embora bastante discutido seu caráter desestabilizador de íons carbônio, possa ter uma participação de caráter estabilizador representado pela espécie **72** (Esquema XXIII) onde como grupo vizinho, atue na formação desse epóxido cuja carga positiva sobre o cátion agora terciário, pudesse ser estabilizada pelo par de elétrons sobre o oxigênio do grupamento metoxila.

Contudo, Gould<sup>23</sup> em seu estudo sobre participação de grupo vizinho em substituições nucleofílicas, postula haver detectado apenas uma participação negligenciável de grupamentos ésteres, para o caso do centro de reação situar-se no carbono alfa à carbonila desse grupo funcional.

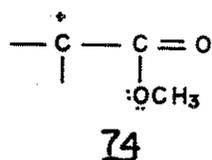
O autor defende a tese de que essa participação deve requerer a formação de um anel de três membros altamente tensionado que não encontraria compensação na neutralização de sua carga positiva.

Por outro lado, ainda segundo Gould, a participação do éster foi observada em substituições nas quais o centro reacional é um grupo alquil ou acil da molécula que contém essa função éster.

Para o caso aqui em questão, poder-se-ia postular alternativamente que, na eventualidade de formação do íon terciário **73** alfa à carbonila do éster, a metila poderia, por efeito indutivo, estabilizar esse cátion e que o sistema **74** (Fig. 2) em termos de orbitais moleculares, comportar-se-ia como um sistema alílico  $\pi$  cujos orbitais estando alinhados poderiam, por deslocalização

eletrônica, participar como estabilizador dessa carga positiva.

FIG. 2



A explicação parece satisfatória no que concerne à estabilidade de cátions, no entanto a presença de dois singletes para metilas e ainda dois singletes para metilas típicas de éster permite a sugestão de que se tenha obtido um par de diastereoisômeros de iodo azida o que coerentemente, só poderia ser justificado postulando-se a abertura do íon iodônio cíclico de modo *syn* e *anti* periplanar levando inesperadamente, à perda total da estereoespecificidade da reação, citada na literatura<sup>8,9,10</sup> e conduzindo aos diastereoisômeros **58** e **57** respectivamente (Esquema XXII).

A fração composta dos adutos de iodo azida **57** e **58** na razão de 1,6:1 permaneceu na geladeira onde verifica-se a precipitação de sólidos que, após trituração com hexano fornecem um espectro de <sup>1</sup>H-RMN que acusa a separação do isômero **58** em 93% de pureza.

Esse sólido fornece P.F.: 58-68 °C; uma faixa bem ampla que pode ser atribuída ao hexano utilizado na trituração ou também à presença residual do outro isômero **57** (óleo) que nessa fração ainda foi detectado, no entanto como um componente bem menor.

Foi obtido um espectro de massa do sólido **58** que embora não apresente íon molecular, acusa o fragmento +CHPh de m/e 217

o qual fornece mais um indicativo entre outros dados, da fixação do átomo de iodo no carbono beta do reagente de partida.

Aqui vale a informação adicional de que ambos os isômeros **57** e **58** estão contaminados um pelo outro e que a separação de **58** em 93% de pureza não implica no total isolamento de **57** que continua apresentando quantidade razoável de **58** evidenciado pelo espectro de  $^1\text{H-RMN}$ .

### 3.6 Reação entre **58** e hidrazina

A título de se verificar qual seria o comportamento desse sistema **58** perante um nucleófilo como a hidrazina, obteve-se um sólido isolado em 59% com P.F.: 168-173 °C.

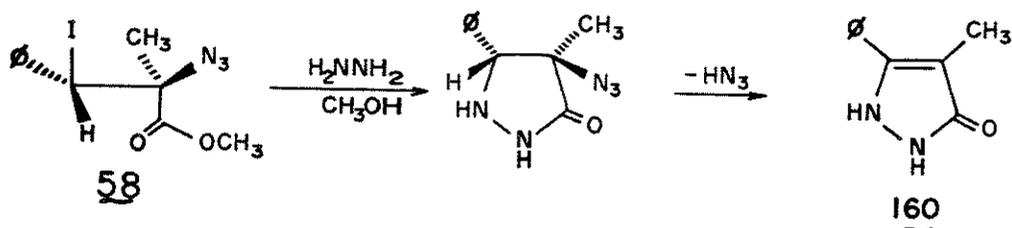
Seu espectro de  $^1\text{H-RMN}$  acusa uma absorção em  $\delta$  2,18 para tres protons, localização bastante típica para grupamentos metila sobre duplas. O desaparecimento da banda para a metila do grupamento éster, nos induziu a supor que um ataque nucleofílico tivesse ocorrido na C=O dessa função. Seu espectro de protons só foi possível em ácido trifluoroacético pois o mesmo se mostrou altamente insolúvel.

A regeneração da C=O, notada através de seu espectro de I.V., juntamente com a absorção pertinente ao estiramento da ligação NH em  $3274\text{ cm}^{-1}$  associada à informações abstraídas de seu E.M., nos conduzem à estrutura **160** (Esquema XLVII).

Este espectro acusa  $M^+$  em m/e 174 proveniente da incorporação de uma molécula de hidrazina ao reagente **58** com posterior

perda de ácido hidrazóico.

### ESQUEMA XLVII

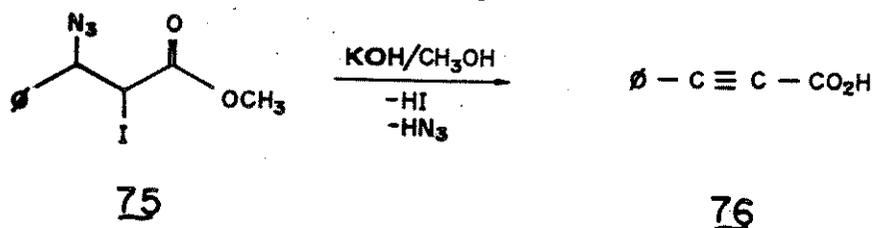


Este composto já havia sido descrito por Adembri e colaboradores<sup>19</sup> onde o mesmo foi isolado como subproduto proveniente do aquecimento prolongado do haloizoxazol **44** (Esquema XV) contendo um substituinte metila em lugar do proton em C<sub>4</sub>.

### 3.7 Eliminação Descarboxilativa conduzindo às vinil azidas (E) **77** e (Z) **78**

Hassner et al.<sup>10</sup> tratando **75** com solução alcoólica de KOH obteve eliminação de ácido iodídrico bem como de ácido hidrazóico levando ao isolamento do ácido propiólico (**76**) (Esquema XXIV).

### ESQUEMA XXIV



De modo similar neste trabalho, levou-se primeiramente a fração sólida **58** mais pura dos diastereoisômeros a reagir com KOH em metanol visando-se com isso, a eliminação de  $\text{HN}_3$  para confirmação da suspeita de que o azoteto estivesse presente na posição alfa à carbonila do éster.

No espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do produto obtido, verifica-se absorções à  $\delta$  2,0 para tres protons, sinal esse bem apropriado para metilas sobre duplas além de um multiplete entre  $\delta$  7,0-7,59 para cinco protons bem desprotegidos, tipicamente aromáticos.

A permanência de um singlete em  $\delta$  6,15 para um único proton e, principalmente o desaparecimento de sinais na região de metilas de ésteres, causa surpresa pois a eliminação pretendida implicaria na ausência do sinal referente ao proton metínico.

Há ainda que se ressaltar que o espectro de I.V. acusou bandas para o estiramento da ligação C=C em  $1420\text{ cm}^{-1}$  e ainda uma absorção típica para  $\text{N}_3$  em  $2104\text{ cm}^{-1}$ , ficando aqui realmente evidente a confirmação de que não ocorre a eliminação do ácido hidrazóico.

Retomando-se os dados de  $^1\text{H}$ -RMN, deve-se notar que o singlete em  $\delta$  6,15 pode ser atribuído à um proton olefínico, cuja faixa característica<sup>24</sup> situa-se entre  $\delta$  4,5-7,5. Com esses dados em mãos, não restam dúvidas de que o caminho de reação de fato difere do esperado, tendo ocorrido o ataque inicial da base à carbonila do éster levando à uma eliminação descarboxilativa e conduzindo a um sistema do tipo vinil azida **77** (Esquema XX II).

Do mesmo modo ao efetuado com **58**, levou-se o isômero majoritário **57** a reagir sob as mesmas condições (KOH, MeOH). Os dados espectroscópicos ( $^1\text{H}$ -RMN), a despeito de se ter mistura de

isômeros, acusam um singlete em  $\delta$  2,15 para o grupamento metila sobre dupla e um singlete em  $\delta$  5,52 para um proton olefínico além das absorções típicas para os protons aromáticos, sugerindo **78** obtido através do caminho de reação proposto acima para o isômero anterior **77**.

Com vistas nesses dados e mecanismo proposto, as estruturas foram asseguradas através de dados de literatura<sup>25</sup> para os protons olefínicos onde os autores, manipulando uma mistura composta de ambos os isômeros *E* e *Z* de vinil azida, obtiveram através de processo fotoquímico, um sistema do tipo 2-metil-3-fenil-1-azirina (**79**) (Esquema XXII) em rendimentos bastante efetivos.

Bader e Hansen<sup>25</sup> abstraíram do espectro de <sup>1</sup>H-RMN feito em CDCl<sub>3</sub>, singletes em  $\delta$  6,17 e  $\delta$  5,57 atribuindo-os às vinil azidas *E* (**77**) e *Z* (**78**) respectivamente ao passo que, no trabalho em discussão, obteve-se os mesmos singletes levemente deslocados para  $\delta$  6,15 e  $\delta$  5,52, o que poderia ser atribuído à mudança de solvente pois no presente caso os espectros de <sup>1</sup>H-RMN foram obtidos em CCl<sub>4</sub>.

A diferença encontrada no valor de deslocamento de ambos isômeros *E* e *Z* sugere que a azida de modo análogo à carbonila do éster **51** (Esquema XXII e XVIII) deve exercer um efeito anisotrópico de desproteção ao proton *cis* à ela.

Esses dados obtidos foram de grande valia posto que, com base nos mesmos, tornou-se possível definir os diastereoisômeros de todo azida precursoras dessas vinil azidas isto é, permitiu concluir que a todo azida **58** obtida via abertura *syn* do íon iodônio cíclico deve conduzir à vinil azida **77** do mesmo modo que **57**,

formado através da abertura antiperiplanar do mesmo iodônio, é convertido em **78**.

As condições de reação para essas transformações são bastante brandas. No caso da formação da vinil azida **77**, dois resultados distintos foram obtidos em função da quantidade de base utilizada.

Na primeira tentativa, com o uso de 5,2 eq. de KOH, obteve-se um rendimento de 69% de **77** ao passo que, quando a quantidade de base foi elevada para 15,2 eq., o rendimento sofreu uma queda indo situar-se 56%.

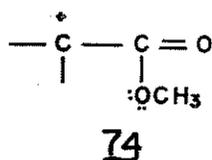
Já para o outro isômero *Z* **78** nota-se que a diminuição drástica na quantidade de base para 2,5 eq., além de aumentar o tempo de reação de 20h para 32h, ocasiona também diminuição no rendimento para 51%.

Fica evidente que, em termos de estabilidade, o isômero *Z* **78** deve ser favorecido pois a energia em seu estado de transição é menor quando comparada à energia do E.T. que leva à **77**, onde temos os grupos fenila e metila *cis* um ao outro resultando interações espaciais mais acentuadas.

O insucesso verificado na obtenção de **78** deve ser atribuído à baixa concentração da base utilizada que, pelos dados aqui apresentados, deve ter uma faixa de concentração adequada que resulte em uma maior eficácia no processo de transformação; também há que se considerar que exposições sucessivas dos reagentes às condições de reação, tendem a diminuir sensivelmente os rendimentos dos produtos obtidos o que leva a concluir que um rendimento da ordem de 51% para **78** ainda é bem razoável.

eletrônica, participar como estabilizador dessa carga positiva.

FIG. 2



A explicação parece satisfatória no que concerne à estabilidade de cátions, no entanto a presença de dois singletes para metilas e ainda dois singletes para metilas típicas de éster permite a sugestão de que se tenha obtido um par de diastereoisômeros de Iodo azida o que coerentemente, só poderia ser justificado postulando-se a abertura do íon iodônio cíclico de modo *syn* e *anti* periplanar levando inesperadamente, à perda total da estereoespecificidade da reação, citada na literatura<sup>8,9,10</sup> e conduzindo aos diastereoisômeros **58** e **57** respectivamente (Esquema XXII).

A fração composta dos adutos de Iodo azida **57** e **58** na razão de 1,6:1 permaneceu na geladeira onde verifica-se a precipitação de sólidos que, após trituração com hexano fornecem um espectro de <sup>1</sup>H-RMN que acusa a separação do isômero **58** em 93% de pureza.

Esse sólido fornece P.F.: 58-68 °C; uma faixa bem ampla que pode ser atribuída ao hexano utilizado na trituração ou também à presença residual do outro isômero **57** (óleo) que nessa fração ainda foi detectado, no entanto como um componente bem menor.

Foi obtido um espectro de massa do sólido **58** que embora não apresente íon molecular, acusa o fragmento +CHPh de m/e 217

o qual fornece mais um indicativo entre outros dados, da fixação do átomo de iodo no carbono beta do reagente de partida.

Aqui vale a informação adicional de que ambos os isômeros **57** e **58** estão contaminados um pelo outro e que a separação de **58** em 93% de pureza não implica no total isolamento de **57** que continua apresentando quantidade razoável de **58** evidenciado pelo espectro de  $^1\text{H-RMN}$ .

### 3.6 Reação entre **58** e hidrazina

A título de se verificar qual seria o comportamento desse sistema **58** perante um nucleófilo como a hidrazina, obteve-se um sólido isolado em 59% com P.F.: 168-173 °C.

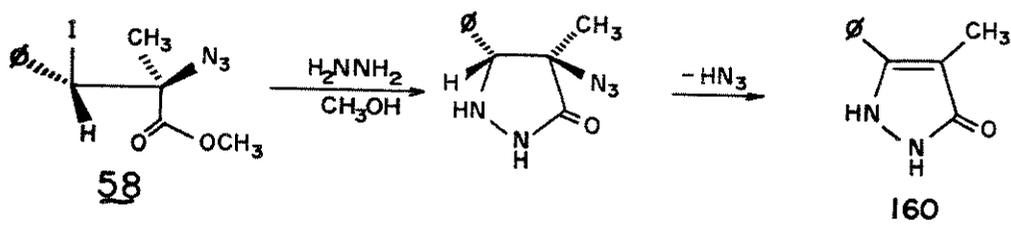
Seu espectro de  $^1\text{H-RMN}$  acusa uma absorção em  $\delta$  2,18 para tres protons, localização bastante típica para grupamentos metila sobre duplas. O desaparecimento da banda para a metila do grupamento éster, nos induziu a supor que um ataque nucleofílico tivesse ocorrido na C=O dessa função. Seu espectro de protons só foi possível em ácido trifluoroacético pois o mesmo se mostrou altamente insolúvel.

A regeneração da C=O, notada através de seu espectro de I.V., juntamente com a absorção pertinente ao estiramento da ligação NH em  $3274\text{ cm}^{-1}$  associada à informações abstraídas de seu E.M., nos conduzem à estrutura **160** (Esquema XLVII).

Este espectro acusa  $M^+$  em m/e 174 proveniente da incorporação de uma molécula de hidrazina ao reagente **58** com posterior

perda de ácido hidrazóico.

### ESQUEMA XLVII

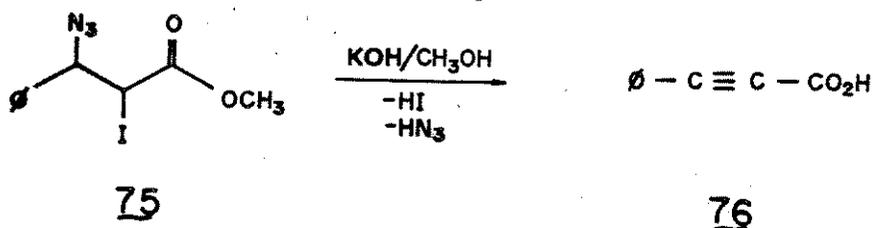


Este composto já havia sido descrito por Adembri e colaboradores<sup>19</sup> onde o mesmo foi isolado como subproduto proveniente do aquecimento prolongado do haloizoxazol **44** (Esquema XV) contendo um substituinte metila em lugar do proton em C<sub>4</sub>.

### 3.7 Eliminação Descarboxilativa conduzindo às vinil azidas (E) **77** e (Z) **78**

Hassner et al.<sup>10</sup> tratando **75** com solução alcoólica de KOH obteve eliminação de ácido iodídrico bem como de ácido hidrazóico levando ao isolamento do ácido propiólico (**76**) (Esquema XXIV).

### ESQUEMA XXIV



De modo similar neste trabalho, levou-se primeiramente a fração sólida **58** mais pura dos diastereoisômeros a reagir com KOH em metanol visando-se com isso, a eliminação de  $\text{HN}_3$  para confirmação da suspeita de que o azoteto estivesse presente na posição alfa à carbonila do éster.

No espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do produto obtido, verifica-se absorções à  $\delta$  2,0 para tres protons, sinal esse bem apropriado para metilas sobre duplas além de um multiplete entre  $\delta$  7,0-7,59 para cinco protons bem desprotegidos, tipicamente aromáticos.

A permanência de um singlete em  $\delta$  6,15 para um único proton e, principalmente o desaparecimento de sinais na região de metilas de ésteres, causa surpresa pois a eliminação pretendida implicaria na ausência do sinal referente ao proton metínico.

Há ainda que se ressaltar que o espectro de I.V. acusou bandas para o estiramento da ligação C=C em  $1420\text{ cm}^{-1}$  e ainda uma absorção típica para  $\text{N}_3$  em  $2104\text{ cm}^{-1}$ , ficando aqui realmente evidente a confirmação de que não ocorre a eliminação do ácido hidrazóico.

Retomando-se os dados de  $^1\text{H}$ -RMN, deve-se notar que o singlete em  $\delta$  6,15 pode ser atribuído à um proton olefínico, cuja faixa característica<sup>24</sup> situa-se entre  $\delta$  4,5-7,5. Com esses dados em mãos, não restam dúvidas de que o caminho de reação de fato difere do esperado, tendo ocorrido o ataque inicial da base à carbonila do éster levando à uma eliminação descarboxilativa e conduzindo a um sistema do tipo vinil azida **77** (Esquema XX II).

Do mesmo modo ao efetuado com **58**, levou-se o isômero majoritário **57** a reagir sob as mesmas condições (KOH, MeOH). Os dados espectroscópicos ( $^1\text{H}$ -RMN), a despeito de se ter mistura de

isômeros, acusam um singlete em  $\delta$  2,15 para o grupamento metila sobre dupla e um singlete em  $\delta$  5,52 para um proton olefínico além das absorções típicas para os protons aromáticos, sugerindo **78** obtido através do caminho de reação proposto acima para o isômero anterior **77**.

Com vistas nesses dados e mecanismo proposto, as estruturas foram asseguradas através de dados de literatura<sup>25</sup> para os protons olefínicos onde os autores, manipulando uma mistura composta de ambos os isômeros *E* e *Z* de vinil azida, obtiveram através de processo fotoquímico, um sistema do tipo 2-metil-3-fenil-1-azirina (**79**) (Esquema XXII) em rendimentos bastante efetivos.

Bader e Hansen<sup>25</sup> abstraíram do espectro de <sup>1</sup>H-RMN feito em CDCl<sub>3</sub>, singletes em  $\delta$  6,17 e  $\delta$  5,57 atribuindo-os às vinil azidas *E* (**77**) e *Z* (**78**) respectivamente ao passo que, no trabalho em discussão, obteve-se os mesmos singletes levemente deslocados para  $\delta$  6,15 e  $\delta$  5,52, o que poderia ser atribuído à mudança de solvente pois no presente caso os espectros de <sup>1</sup>H-RMN foram obtidos em CCl<sub>4</sub>.

A diferença encontrada no valor de deslocamento de ambos isômeros *E* e *Z* sugere que a azida de modo análogo à carbonila do éster **51** (Esquema XXII e XVIII) deve exercer um efeito anisotrópico de desproteção ao proton *cis* à ela.

Esses dados obtidos foram de grande valia posto que, com base nos mesmos, tornou-se possível definir os diastereoisômeros de todo azida precursoras dessas vinil azidas isto é, permitiu concluir que a todo azida **58** obtida via abertura *syn* do íon iodônio cíclico deve conduzir à vinil azida **77** do mesmo modo que **57**,

formado através da abertura antiperiplanar do mesmo iodônio, é convertido em **78**.

As condições de reação para essas transformações são bastante brandas. No caso da formação da vinil azida **77**, dois resultados distintos foram obtidos em função da quantidade de base utilizada.

Na primeira tentativa, com o uso de 5,2 eq. de KOH, obteve-se um rendimento de 69% de **77** ao passo que, quando a quantidade de base foi elevada para 15,2 eq., o rendimento sofreu uma queda indo situar-se 56%.

Já para o outro isômero *Z* **78** nota-se que a diminuição drástica na quantidade de base para 2,5 eq., além de aumentar o tempo de reação de 20h para 32h, ocasiona também diminuição no rendimento para 51%.

Fica evidente que, em termos de estabilidade, o isômero *Z* **78** deve ser favorecido pois a energia em seu estado de transição é menor quando comparada à energia do E.T. que leva à **77**, onde temos os grupos fenila e metila *cis* um ao outro resultando interações espaciais mais acentuadas.

O insucesso verificado na obtenção de **78** deve ser atribuído à baixa concentração da base utilizada que, pelos dados aqui apresentados, deve ter uma faixa de concentração adequada que resulte em uma maior eficácia no processo de transformação; também há que se considerar que exposições sucessivas dos reagentes às condições de reação, tendem a diminuir sensivelmente os rendimentos dos produtos obtidos o que leva a concluir que um rendimento da ordem de 51% para **78** ainda é bem razoável.

No trabalho de Bader e Hansen<sup>25</sup>, como já discutido, as vinil azidas **77** e **78** conduzem à azirina **79** em 71%. No trabalho em discussão, as mesmas vinil azidas conduzem, por processo térmico (refluxo em hexano), à mesma azirina **79** num rendimento da ordem de 19% o que, na verdade não foi de todo inesperado pois, como anteriormente citado, o caminho sintético do qual se obtém rendimentos mais apreciáveis, é o processo fotoquímico, o que não descarta a possibilidade dos rendimentos aqui obtidos não poderem ser otimizados. Porém, vale lembrar que as vinil azidas quando expostas à aquecimento podem produzir grande quantidade de material polimérico.

Quanto à discrepância aqui verificada com relação aos valores no espectro de <sup>1</sup>H-RMN de **79** para o proton sobre carbono sp<sub>3</sub> (δ 2,72) e metila sobre a ligação imino (δ 2,38) ao passo que Bader e Hansen<sup>25</sup> obtém δ 2,85 e δ 2,43 para proton e metila respectivamente, esta pode ser novamente atribuída aos diferentes solventes utilizados que no presente trabalho foi CCl<sub>4</sub> e na publicação dos alemães, CCl<sub>3</sub>.

**3.8** Método alternativo proposto na literatura para obtenção de **77** e **78**. Influência dos substituintes da olefina reagente na estabilidade e abertura de íons halônio (bromônio, iodônio e clorônio). Regio e estereoespecificidade nas adições de pseudo-halogênios via mecanismos iônicos e radicalares.

Aqui, seria interessante tecer algumas considerações acerca do método utilizado por esses autores<sup>25</sup> na síntese das vinil azidas **77** e **78** que difere do método por nós empregado, isto

é, consistindo na adição eletrofílica iônica de  $\text{IN}_3$  à ésteres  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados do tipo de 13 e 51 com posterior desidrohalogenação das 100 azidas precursoras 14 e 59.

A adição de  $\text{IN}_3$  à olefinas, considerada como regio e estereoespecífica, pelos dados aqui apresentados (Esquema XXII), mostrou não ser uma reação tão simples envolvendo mecanismos tão previsíveis.

Entretanto, não obstante as contradições aqui apresentadas, temos trabalhos<sup>26, 28, 29</sup> na literatura que mostram que independentemente do mecanismo pelo qual a reação se processe, o  $\text{IN}_3$  ainda oferece, quando comparado aos análogos pseudo-halogênicos  $\text{BrN}_3$  e  $\text{ClN}_3$ , maior seletividade nas reações de adição eletrofílica à duplas.

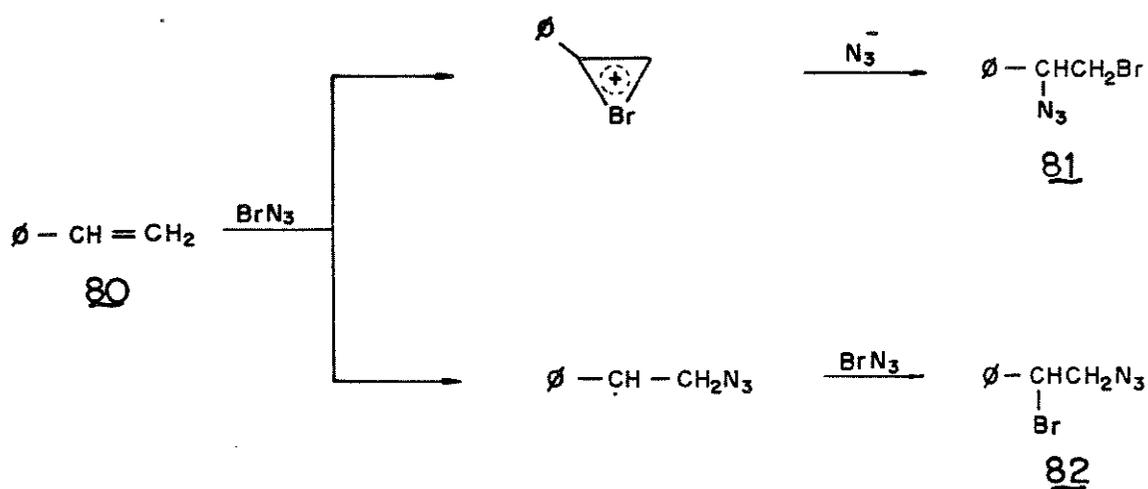
Um trabalho de Hassner e Boerwinkle<sup>26</sup> discute novos dados colhidos à respeito da introdução estereoespecífica de funções nitrogênio em moléculas orgânicas através de reações de adição de pseudo-halogênios.

Nesse artigo, os autores decidiram tentar a adição de  $\text{BrN}_3$  à olefinas a despeito de suas propriedades explosivas anteriormente reportadas<sup>27</sup> e observaram que enquanto o  $\text{IN}_3$  reconhecidamente age como fonte de  $\text{I}^+$  através de um mecanismo iônico, o bromo por ser mais eletronegativo, favorece um mecanismo radicalar, através da facilidade de liberar  $\text{N}_3$ . ( $\text{N}_3$  radical) para o meio reacional.

Ainda que para o seu preparo sejam necessárias condições mais especiais<sup>28</sup>, ao contrário do  $\text{IN}_3$  que pode ser gerado "in situ" na presença da olefina reagente, Hassner e Boerwinkle<sup>26, 29</sup> abstraíram de seus dados experimentais que o  $\text{BrN}_3$  pode se

adicionar à olefinas do tipo de **80** (Esquema XXV) ainda que ocorram ambas as possibilidades: o mecanismo radicalar e o iônico, que se processa estereoespecificamente *trans*, produzindo os regioisômeros **81** e **82**. Ambos caminhos competem entre si como função das condições experimentais empregadas no processo e a serem discutidas posteriormente, como por exemplo, a polaridade do solvente.

### ESQUEMA XXV



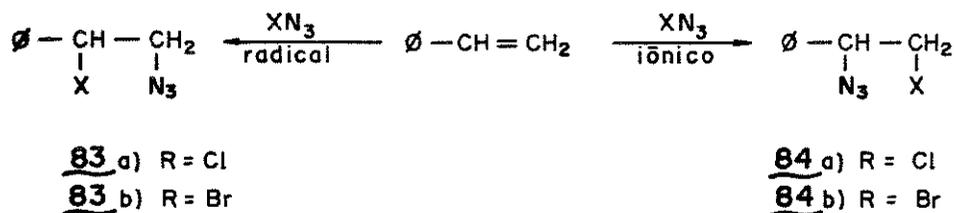
Em uma outra referência, Hassner e Boerwinkle<sup>29</sup> apresentam dados mais abrangentes referentes à essas adições de azidas de halogênios à olefinas.

Com vistas na ordem de facilidade de quebra homolítica proposta a partir da eletronegatividade relativa dos halogênios I, Br e Cl, efetuaram a adição de  $\text{ClN}_3$  (preparado através da mesma metodologia aplicada ao  $\text{BrN}_3$ <sup>28</sup>) ao estireno (Esquema XXVI).

Desse experimento concluíram que, de fato o  $\text{ClN}_3$  reage predominantemente através de um mecanismo radicalar levando à obtenção de **83a**. Porém, com a introdução de algumas modificações

nas condições de reação, o mesmo pode ser levado a reagir segundo um mecanismo iônico conduzindo ao regioisômero **84a** (Esquema XXVI).

### ESQUEMA XXVI



Através dessas modificações experimentais citadas e dados obtidos das mesmas, fica evidente que o caminho radicalar é favorecido com o emprego de solventes de baixa polaridade, na presença de luz e na ausência de oxigênio, considerado "inibidor de radicais" ao passo que pode-se induzir o caminho iônico através do uso de solventes medianamente polares ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ ) e presença de oxigênio.

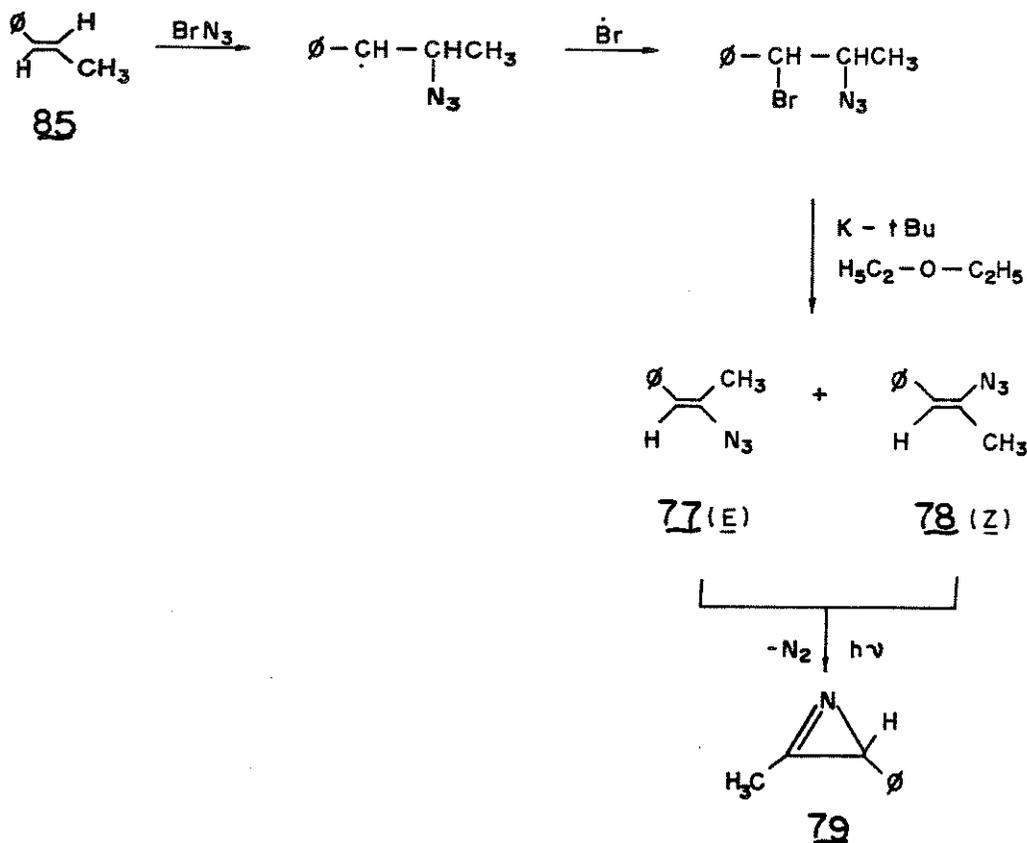
Segundo os dados desses autores pode-se deduzir que, embora o  $\text{IN}_3$  também possa ser "forçado" a reagir segundo um mecanismo radicalar através da substituição do solvente mais usual para o seu preparo ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) por pentano e atmosfera inerte, os produtos obtidos sempre em maior quantidade são aqueles provenientes de um caminho envolvendo íons iodônio e não radicais.

Já para o caso do  $\text{BrN}_3$  observa-se que, com exceção dos extremos da tabela, independentemente das nuances nas modificações introduzidas, de um modo geral obtém-se mistura dos regioisômeros, o mesmo ocorrendo com o  $\text{ClN}_3$ .

Assim, parece evidente que o  $\text{IN}_3$  é aquele que propicia seletividade incomparavelmente maior com relação aos  $\text{BrN}_3$  e  $\text{ClN}_3$ .

De volta para o trabalho de Bader e Hansen<sup>25</sup>, observa-se que o processo de obtenção de suas vinil azidas **77** e **78** segue a rota preparativa proposta por Hassner e Boerwinkle<sup>26</sup> (Esquema XXVII) utilizando a adição de  $\text{BrN}_3$  ao (*E*)-1-fenil-1-propeno (**85**) através de um mecanismo radicalar.

### ESQUEMA XXVII

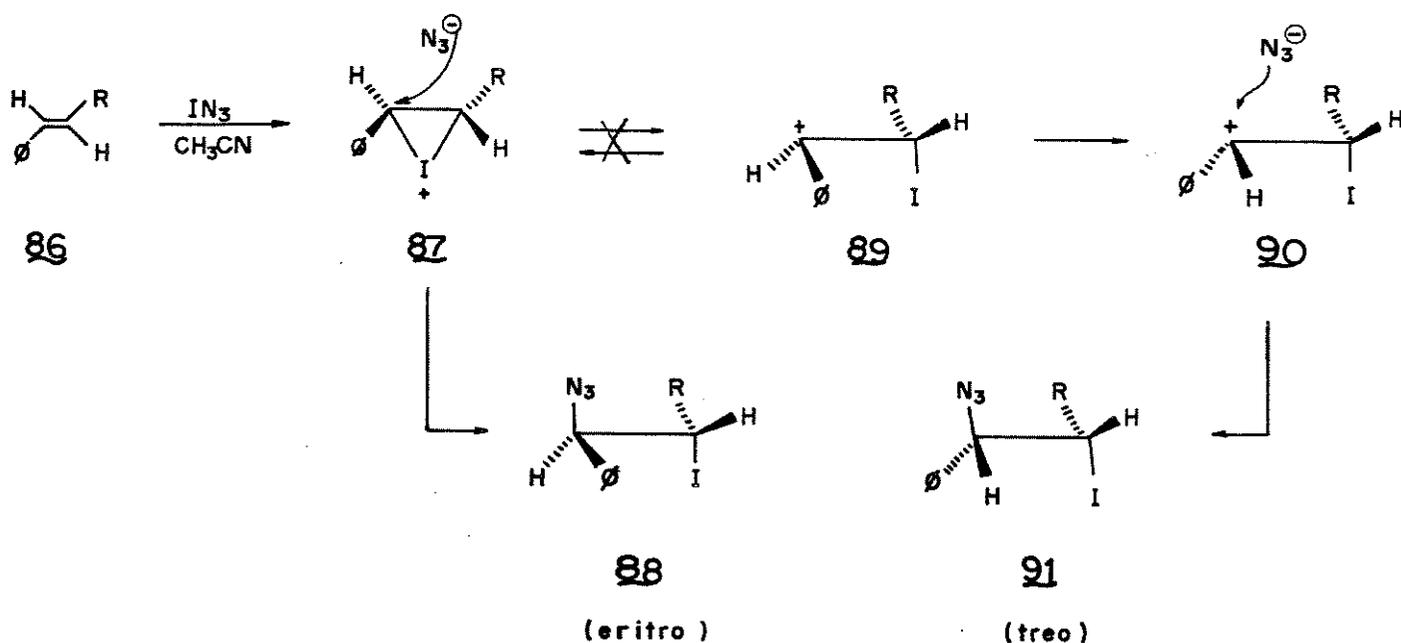


Hassner e colaboradores<sup>30</sup> numa publicação mais recente, descrevem um pouco mais sobre a influência de substituintes na estabilidade e abertura de íons halônio, mais especificamente, íons iodônio e bromônio.

Fatos conhecidos e já bastante discutidos são a alta regioseletividade da reação com  $IN_3$  bem como o fato de ser um método estereoseletivo para a introdução de funções azida em moléculas orgânicas<sup>10,31</sup>, explicado em termos de formação do íon iodônio de três membros e sua abertura de modo estereoespecífico pelo íon azida do lado oposto ao de formação desse intermediário.

Hassner et al.<sup>30</sup> propõem aqui que, para o caso de se partir de uma olefina fenil substituída como **86** (Esquema XXVIII), a abertura do íon iodônio **87** deve ocorrer do lado do incipiente cátion benzílico conduzindo ao isômero de iodo azida *eritro* **88**.

### ESQUEMA XXVIII



No entanto, considerando-se que esse íon possa estar em equilíbrio com o cátion benzílico aberto, a espécie **89** planar, poderia por rotação, ser convertida em **90** que levaria ao diastereoisômero *threo* **91**.

Entretanto, esses mesmos autores presumem que, como o par diastereoisomérico não é obtido, isso pode ser atribuído ao fato de a transformação 89 ---> 90 estar impossibilitada devido à existência do grupo R que estaria causando razoável congestionamento quando *cis* à fenila em 90.

Nesse caso, a mudança do grupo R por substituintes menos volumosos, deveria minimizar essa inibição estérica.

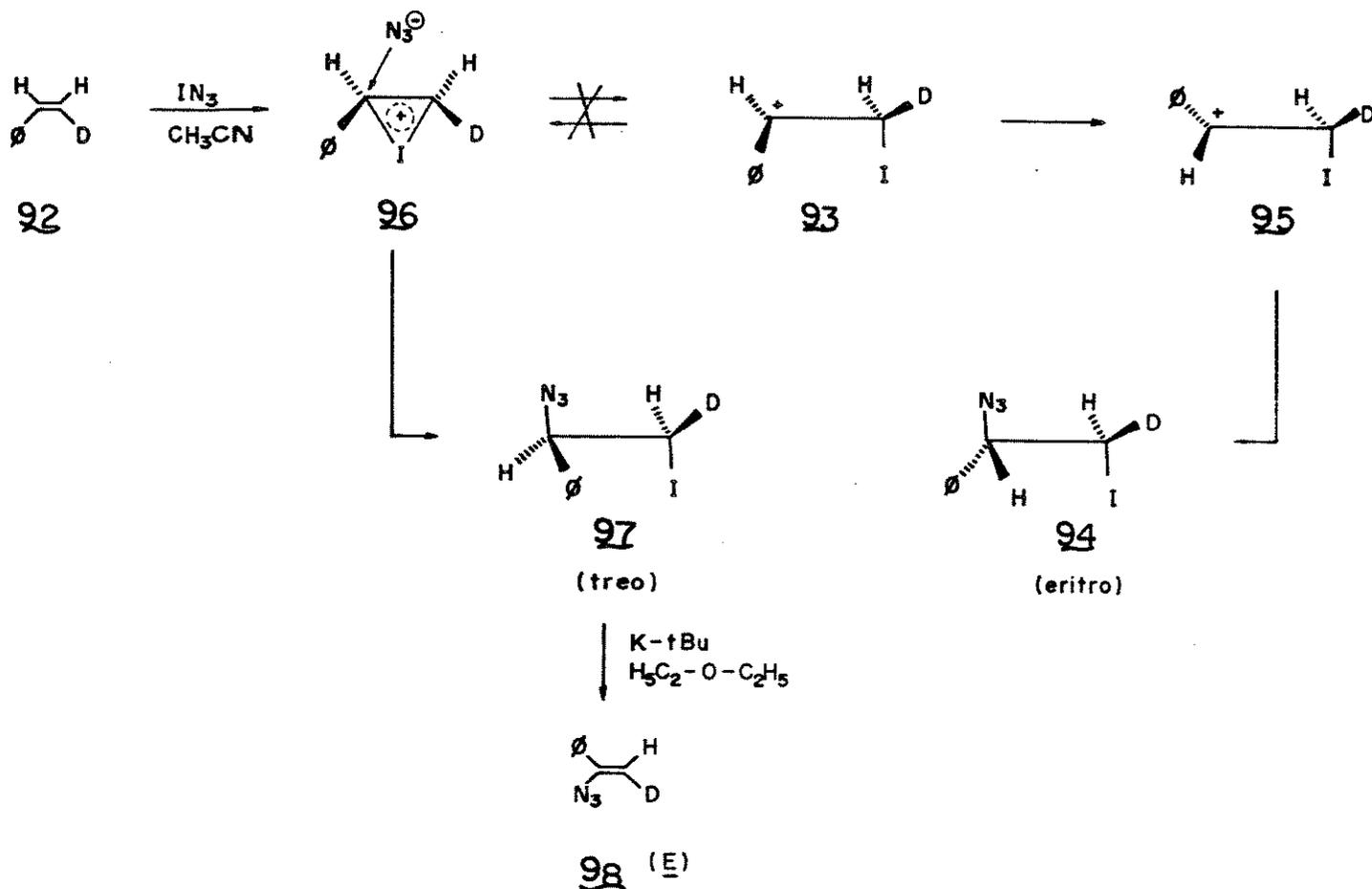
Para comprovar tais suposições, esses autores submeteram então, o *cis*- $\beta$ -deuterioestireno (92) (Esquema XXIX) às mesmas condições de reação.

Fato adicional aqui, é que o reagente sendo *cis*, no caso de se obter o cátion benzílico 93 aberto, esse levaria ao aduto de iodo azida mais estável *eritro* 94 através da conversão em 95, ao passo que, para o caso de se passar apenas através de 96, obter-se-ia 97 *trans*.

Os resultados observados levaram à conclusão de que, não obstante os substituintes na olefina reagente, o uso de solvente polar (CH<sub>3</sub>CN) deve incondicionalmente, favorecer a adição *anti* de IN<sub>3</sub> a qual foi confirmada através de dados de <sup>1</sup>H-RMN do produto de eliminação 98, obtido também de modo *anti*, submetendo-se a iodo azida intermediária 97 à reação com K-tBu em éter.

A reação de adição iônica de bromo à olefinas foi extensivamente estudada e, apesar de se ter muitos exemplos em que ela ocorre estereoseletivamente *anti*, a obtenção de adição *syn* ou não seletiva, também foi observada.

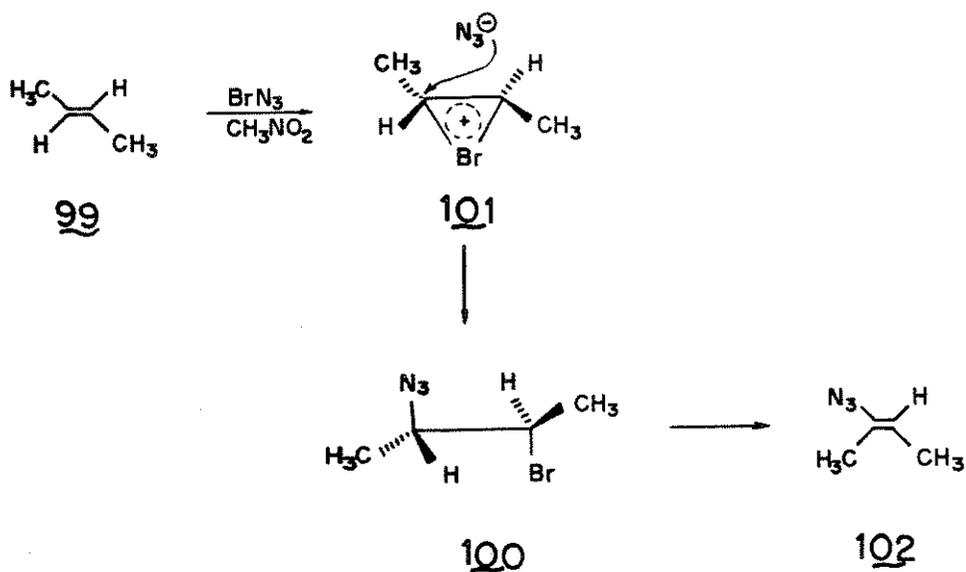
ESQUEMA XXIX



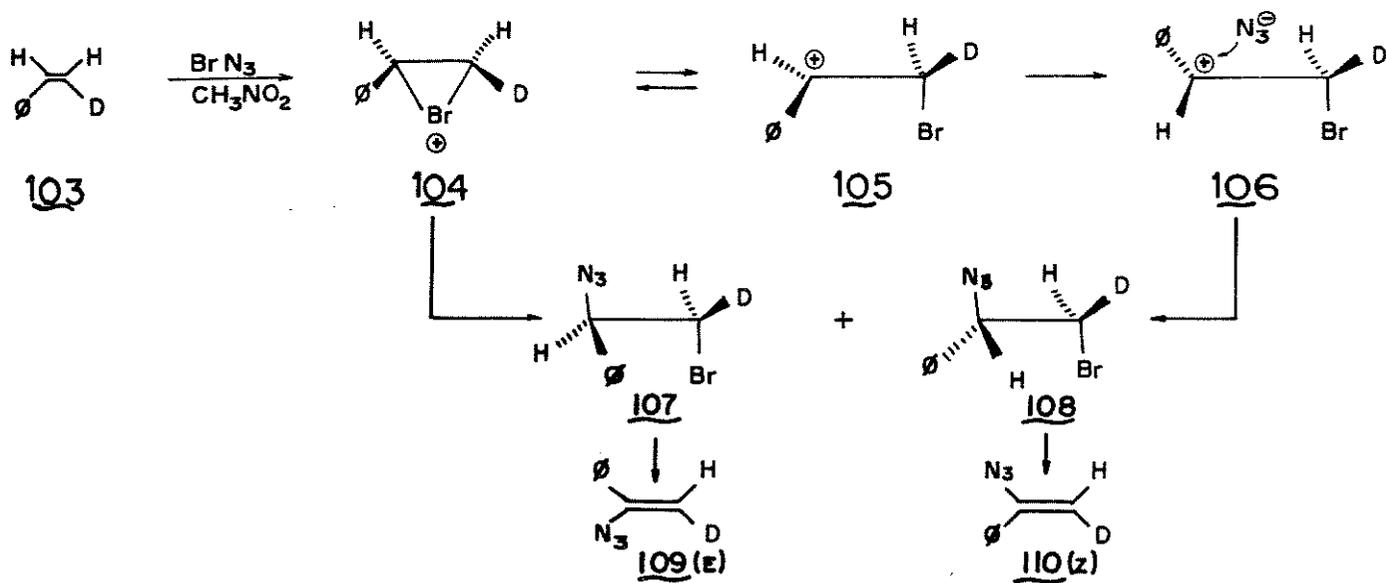
Hassner e seu grupo<sup>20</sup> também constataram que, se a olefina dissubstituída de partida for **99** (Esquema XXX) contando apenas com substituintes alquil, deve conduzir à um produto de adição exclusivamente *anti* **100** que deve ser racionalizado propondo-se apenas a passagem através do intermediário cíclico bromônio **101** que, sob condições iônicas não estaria em equilíbrio com o íon aberto correspondente.

Entretanto, para o caso de olefinas mono-fenil-substituídas como **103** (Esquema XXXI), o íon bromônio **104** se equilibra ao cátion benzílico aberto **105** e ambos agindo em conjunto, levam à produtos diastereoisoméricos **107** e **108** porém, em rendimentos pouco efetivos.

ESQUEMA XXX



ESQUEMA XXXI



A conclusão presumível é de que, no caso de intermediários iodônio, a natureza do substituinte alquil ou fenil não deve influir na estereoespecificidade da reação porém, para o caso de íons bromônio, o substituinte adequado associado às condições empregadas no processo (solvente, etc) deve determinar o caminho de

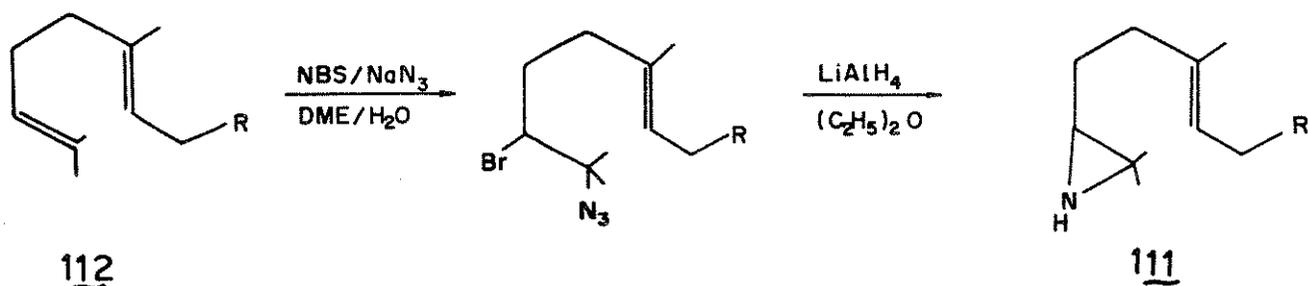
reação e conseqüentemente os produtos obtidos.

### 3.9 Introdução de função azida sobre uma ligação C=C terminal trissubstituída. Método da literatura para a obtenção de aziridinas terminais.

No entanto, não obstante todas as observações até aqui apresentadas com relação a adição de  $\text{BrN}_3$  à olefinas dissubstituídas e os cuidados adicionais requeridos para sua preparação, também já discutidos, Ende e Krief<sup>32</sup> em uma referência posterior, sugerem um caminho sintético para a obtenção de aziridinas terminais do tipo de **111** (Esquema XXXII) através da inserção de um fragmento nitrogênio na ligação dupla C=C terminal de uma poliolefina, particularmente naquelas em que todas as ligações duplas são trissubstituídas e, de um modo geral, apresentando igualmente os mesmos impedimentos estéricos.

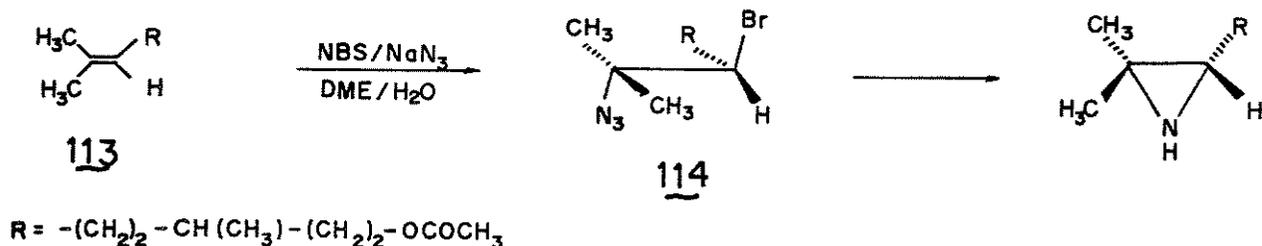
Nesse experimento, os autores após várias tentativas mal sucedidas com diferentes reagentes introdutórios de função nitrogênio em olefinas e utilizando solventes variados, concluíram melhor seu intento quando do tratamento de uma suspensão da poliolefina reagente **112** em  $\text{DME}/\text{H}_2\text{O}$  com NBS na presença de azida de sódio.

ESQUEMA XXXII



Já numa comunicação posterior<sup>33</sup>, o mesmo grupo efetua a adição de  $\text{BrN}_3$  à monoolefinas trissubstituídas do tipo de **113** (Esquema XXXIII) sob estas mesmas condições de reação, agora otimizadas, donde se pode observar que seu reagente, ao contrário daquele proposto por Hassner e Boerwinkle<sup>26</sup> pode ser gerado "in situ" na presença da olefina reagente.

ESQUEMA XXXIII



Os resultados obtidos sugerem que o  $\text{BrN}_3$  se adiciona regioespecificamente às ligações duplas trissubstituídas levando à **114** de acordo com a regra de Markownik'off. A adição estereoespecífica transperiplanar também é observada na reação que foi exemplificada no Esquema XXXII.

Para o nosso caso, o fato de se partir de uma olefina trissubstituída como **51** trouxe consequências imprevisíveis para o

caminho reacional, como demonstrado anteriormente.

### 3.10 Preparação do ácido (*E*)- $\alpha$ -etil-cinâmico (115).

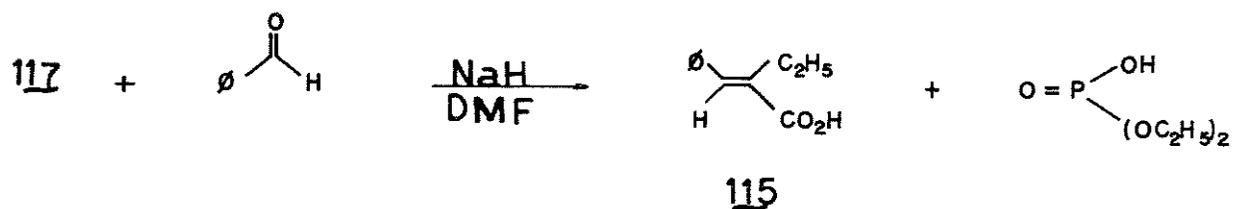
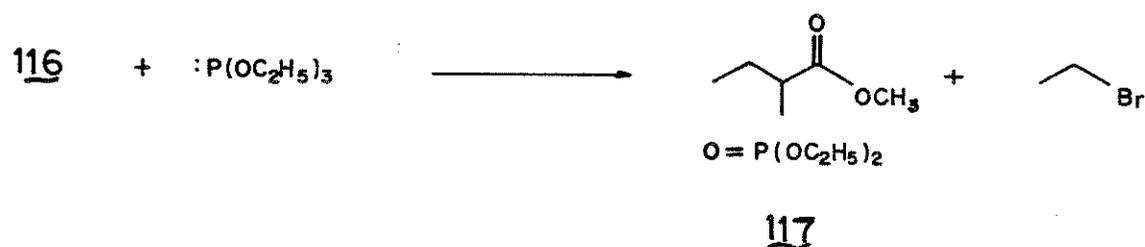
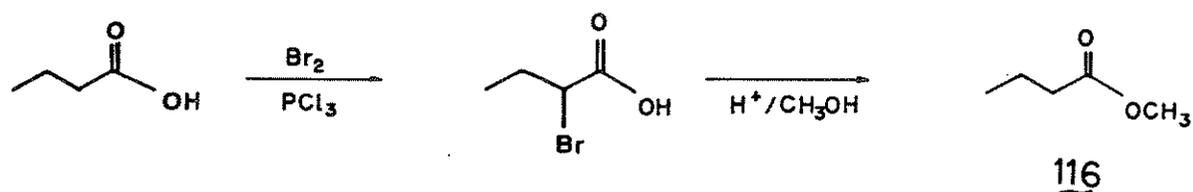
Com o intuito de comprovar a generalidade desses dados observacionais, perda de estereoespecificidade na adição de  $\text{IN}_3$  e obtenção da azirina **79**, concentramo-nos na questão de qual seria a reatividade e conseqüente viabilidade de obtenção desses sistemas aqui apresentados face à substituição do grupamento metila por etila na posição alfa do éster de partida.

Com vistas à essa proposição, fez-se necessária a preparação do ácido (*E*)  $\alpha$ -etil cinâmico (115) cuja metodologia de obtenção segue o Esquema XXXIV.

O ácido butírico utilizado como reagente na primeira etapa, foi bromado<sup>35</sup> e em seguida esterificado conduzindo ao  $\alpha$ -bromo butirato de metila (116) em 62% de rendimento (Lit.<sup>35</sup>: 63-66%); esse éster na presença de trietil fosfito em quantidade equimolar<sup>36</sup>, é aquecido para destilar em princípio à pressão atmosférica, o brometo de etila como subproduto e, posteriormente à pressão de 1,5 mm de Hg, o trietil- $\alpha$ -fosfonobutirato (117) em 23% (Lit.<sup>36</sup>: 70%) formado através de um mecanismo  $\text{SN}_2$ .

O rendimento inferior ao publicado na literatura pode, no entanto ser atribuído à impurezas presentes no reagente trietil fosfito que talvez requeresse uma destilação prévia proporcionando assim, um rendimento mais eficaz.

ESQUEMA XXXIV



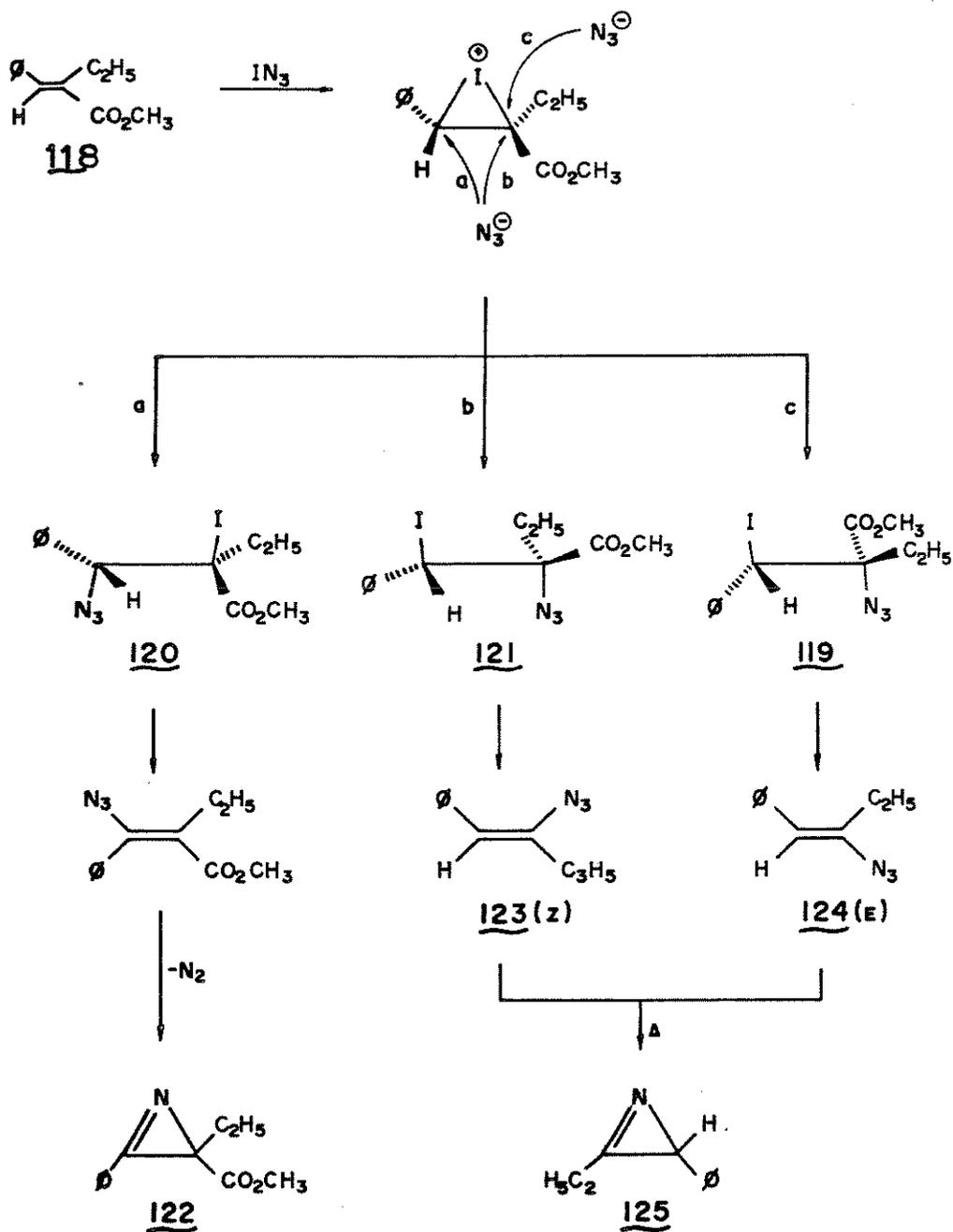
Finalmente<sup>37</sup>, excesso de benzaldeído foi adicionado ao enolato recém-preparado a partir do ilídio **117** em presença de excesso de hidreto de sódio sob atmosfera inerte e ainda DMF seco, conduzindo ao ácido objetivado **115** em pequena escala e rendimento global não superior à 23% (Lit.<sup>37</sup>:30%).

Seus dados de <sup>1</sup>H-RMN não deixam dúvidas quanto à sua estrutura uma vez que os mesmos, após checados mostram perfeita concordância com aqueles obtidos da literatura<sup>39</sup>.

Deve ser acrescentado que o espectro de I.V.do referido ácido apresentou não só a banda pertinente à hidroxila entre 2500-3000 cm<sup>-1</sup> como também uma banda em 1673 cm<sup>-1</sup> atribuída à

carbonilla conjugada do ácido.

ESQUEMA XXXV



### 3.10.1 Adição de $\text{IN}_3$ ao (*E*)- $\alpha$ -etil-cinamato de metila (118)

Após a obtenção de 115, procedeu-se a sua esterificação com metanol o qual conduziu ao (*E*)- $\alpha$ -etil-cinamato de metila (116) (Esquema XXXV pág.45) que foi levado a reagir com  $\text{IN}_3$  obedecendo os mesmos critérios de preparação das iodo azidas metiladas 57, 58 e 59.

A mistura de reação ficou sob agitação à T.A. por aproximadamente 20h e então, após tratamento adequado, forneceu mistura dos compostos 119, 118, 120 e 121 na proporção de 6:5:2:4.

### 3.10.2 Obtenção das vinil azidas isoméricas 123 e 124 através de eliminação descarboxilativa. Síntese das azirinas 122 e 125.

Sem que se tentasse uma separação dos mesmos, a mistura foi tratada com DABCO com a finalidade de conversão do aduto 120 na azirina 122 através de sua desidrohalogenação e então, a proporção inicialmente citada de 6:5:4:2 foi obtida para os compostos 119, 118, 121 e 122 e também mantida após exposição da mesma ao aquecimento em hexano por 17h.

A cromatografia do produto bruto em florisil levou a separação de 122 em 59% de rendimento baseado na quantidade de 120 obtida através do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN que apresenta a proporção citada de 119, 118, 120 e 121 como sendo 6:5:2:4.

Foi obtida ainda uma fração composta dos adutos **121** e **119** na razão de 2:3 respectivamente porém apresentando traços de **118** não quantificado até então. Essa fração, como mistura após frustrante tentativa de separação por cristalização, reagiu com KOH em metanol por duas vezes consecutivas conduzindo a formação das correspondentes vinil azidas **123** e **124**, cuja estereoquímica foi deduzida e designada através de um exame dos deslocamentos dos protons vinílicos em seus espectros de  $^1\text{H-RMN}$  quando comparados às suas análogas **76** e **77** que tiveram seus valores abstraídos e comparados com os da literatura.

Deve-se destacar que o tratamento nessa etapa de reação, envolveu acidificação da fase aquosa proveniente da extração, o que levou ao isolamento de sólido amarelo, P.F.:103-103,5 °C, cujo espectro de I.V. idêntico ao da literatura<sup>39</sup> propiciou sua identificação como o ácido reagente **115** recuperado através da hidrólise ácida de **118**.

É importante salientar que as vinil azidas isoméricas **123** e **124** perante aquecimento, conduziram sem maiores dificuldades, à 2-fenil-3-etil-1-azirina (**125**) para a qual não existem precedentes na literatura, obtida em 80%; rendimento esse que poderia ser melhorado perante purificação dos reagentes por métodos cromatográficos tornando esse caminho sintético eventualmente bastante atrativo para a obtenção desse tipo de sistemas azirínicos.

O espectro de  $^1\text{H-RMN}$  em  $\text{CCl}_4$  dessa azirina **125** acusa um singlete em  $\delta$  2,78 para um proton, o que pode ser considerado um deslocamento típico para azirinas desse tipo, haja visto o sistema **79** aqui obtido (Esquema XXII) cujo valor em  $\text{CCl}_4$  para o proton

sobre carbono  $sp_3$  está locado em  $\delta$  2,72 e na literatura em  $CDCl_3$  como já citado, localiza-se em  $\delta$  2,85. Um multiplete em  $\delta$  7,15 para cinco protons em **125**, indicou a fenila não conjugada, uma vez que sua multiplicidade é diferente daquela observada nas azirinas onde o grupo fenila é conjugado à ligação imino.

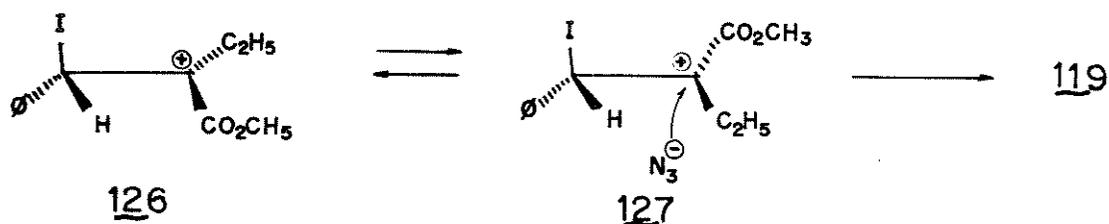
O quarteto entre  $\delta$  2,58-2,97 para dois protons apresenta-se desdobrado indicando a existência de protons diastereotópicos, o que permite sugerir sua localização próxima a um centro assimétrico que acaba existindo em  $C_3$ ; esses protons não são quimicamente equivalentes embora estejam absorvendo casualmente em deslocamentos bastante próximos. A absorção para a metila como um triplete centrado em  $\delta$  1,3 confirma a não equivalência dos protons metilênicos pois esse triplete também se apresenta desdobrado.

Os adutos de iodo azida **121** e **119** apresentaram-se na proporção de 2:3 o que evidencia que o isômero **119**, formado através de abertura *syn* do íon iodônio cíclico, é o majoritário da reação; fato esse contrário, como já deve ter sido notado, àquele observado para as iodo azidas metiladas **57** e **58** que se apresentaram na razão de 8:5 respectivamente, favorecendo o isômero *anti*.

Os argumentos utilizados para justificar a perda de estereoespecificidade na formação de **58** podem ser extrapolado para **119**, principalmente no que diz respeito à possibilidade de termos um sistema alílico  $\pi$  como já demonstrado, já que o argumento baseado na participação da carbonila como grupo vizinho faz objeção às propostas de Gould<sup>23</sup> embora o mesmo também não deva ser negligenciado.

Entretanto, no que concerne a inversão de proporções quando se compara os adutos metilados **57** e **58** aos adutos etilados **121** e **119**, embora não tenha sido efetuado um estudo mais detalhado com outros substituintes na posição alfa, como por exemplo, o grupamento isopropil, o fato do isômero **119** ser aqui favorecido poderia ser explicado pela análise de que sendo o mesmo, obtido através de adição *syn*, a espécie **126** (Esquema XXXVI) existente apresentaria os grupos etil e fenila bastante próximos causando grande impedimento estérico o que também dificultaria a aproximação do íon azida.

#### ESQUEMA XXXVI



Isto é bastante coerente, haja visto que, segundo tabelas<sup>40</sup> que correlacionam volumes de grupos, o substituintes etil e fenila quando guardam entre si, uma relação *cis*, propiciam uma interação estérica bem mais acentuada do que quando fenila e éster metílico ocupam essa posição.

No entanto, esse íon carbônio **126** (Esquema XXXVI) sendo planar, poderia sofrer rotação levando à espécie **127** que devido à existência do iodo causando certa inibição estérica, forçaria a entrada do íon azida anti ao iodo conduzindo ao aduto **119**.

Os mesmos dados utilizados para racionalizar o favorecimento do aduto **57** como majoritário na reação de adição de IN<sub>3</sub> ao

éster metílico 51, poderiam ser extrapolados para justificar a formação do aduto 121 (Esquema XXXV). Quando se compara os grupos metil e etil, segundo estas mesmas tabelas<sup>40</sup>, observa-se que, embora a diferença de volume entre ambos não seja tão flagrante, o substituinte etil ainda deveria favorecer inibições estéricas pouco mais sérias quando  $c/s$  à fenila, do que o grupamento metila.

### 3.11 Tentativas de obtenção da N-benzil- $\alpha$ -metil-cinamamida (128) e seu interesse sintético

Frente a esses resultados que faziam jus a uma nova alteração no tocante à natureza do substituinte na monoolefina reagente trissubstituída, prosseguiu-se esse trabalho com a síntese de uma N-benzil-cinamamida (128).

Na literatura não constam registros de adições de  $IN_3$  à amidas  $\alpha, \beta$ -insaturadas.

Não só a título de se estudar o comportamento desses sistemas frente a esse tipo de adição como também, com o propósito de que a regioselectividade observada na etapa de adição de  $IN_3$  aos ésteres 51 e 118 já relatados, fosse mantida agora nesse sistema amida 128. Uma vez verificada essa última proposição, poder-se-ia tentar uma substituição intramolecular do iodo fixo à posição beta à carbonila, através do ataque do nitrogênio amídico, cujo proton seria, a priori, abstraído por base.

Essa rota sintética levaria em duas etapas a sistemas do tipo  $\beta$ -lactamas (2-azetidionas) cujo interesse reside no fato das mesmas apresentarem a possibilidade de serem eventualmente utilizadas como intermediários na obtenção de compostos biologicamente ativos, particularmente nocardicinas e monobactamas, contando como intermediários-chave, os adutos de iodo azida, de princípio não esperados.

Desse modo, prosseguiu-se na preparação de **128**.

Dermer e King<sup>41</sup> apresentam uma preparação que consiste na adição de 1g de ácido *trans*-cinâmico sobre 3ml de benzilamina juntamente com 0,1g de cloreto de amônia. A mistura deve ser refluxada por 1h e após o tratamento adequado, que envolve acidificação da solução, ocorre precipitação de sólidos, P.F.:119-161 °C. Seu espectro de <sup>1</sup>H-RMN acusa o ácido de partida **129** embora seu P.F. não seja compatível com o da literatura que reporta a faixa de 135-136 °C<sup>42</sup>.

A grande faixa encontrada para o mesmo pode ser atribuída a impurezas, no entanto, purificá-lo era irrelevante naquele momento e então partiu-se para uma segunda tentativa de obtenção de **128**.

### 3.11.1 Obtenção de **130**

Foi seguida a mesma rota preparativa de Dermer e King<sup>41</sup> porém, dessa vez o ácido *trans*-cinâmico foi previamente esterificado com metanol. Após adição dos reagentes e refluxo de 1h

como indicado na preparação, adicionou-se água turvando a solução que após um tempo pequeno de repouso, deu origem a separação de fase aquosa deixando límpida a solução.

A acidificação da mesma com HCl gota a gota conduziu a precipitação de sólidos amarelados que foram filtrados à vácuo, porém seu P.F. bastante irregular exigiu recristalização em benzeno.

A nova faixa obtida situa-se entre 211-219 °C. Seu espectro de <sup>1</sup>H-RMN foi bastante dificultado visto que o sólido era completamente insolúvel em CCl<sub>4</sub> e muito pouco solúvel em CDCl<sub>3</sub> o que requereu a adição de pequena quantidade de CD<sub>3</sub>OD que ainda assim não levou a solubilidade total.

Quanto ao seu I.V., acusa uma banda alargada na região entre 2500-3000 cm<sup>-1</sup> que poderia ser atribuída a uma hidroxila além de absorções próximas à região de carbonilas, o que não levou a nenhuma informação conclusiva momentaneamente.

O sólido restante foi novamente recristalizado em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com o propósito de aproximar seu P.F. daquele descrito na literatura para **128**.

A nova faixa conseguida foi de 88-92 °C, o que é bastante razoável, no entanto seu I.V. apresentou-se basicamente igual ao anteriormente obtido.

Independentemente de sua solubilidade, foi possível um espectro de <sup>1</sup>H-RMN que revelou dados muito esclarecedores.

O que chama a atenção primeiramente nesse espectro é a presença de um multiplete entre δ 6,95-7,4 atribuído à 15 ou 16 protons sugerindo a incorporação de, pelo menos dois fragmentos fenila além daquele existente na molécula de partida, totalizando

15 protons.

A absorção para dois protons na faixa de  $\delta$  2,32-2,51, sugere a existência de um grupo  $\text{CH}_2$  sobre carbono  $\text{sp}_2$  (alfa à uma carbonila ou sobre uma ligação dupla  $\text{C}=\text{C}$ ). Essa informação associada ao desaparecimento do pico referente a metila do éster é suficiente para se concluir que ocorreu perda de uma metoxila.

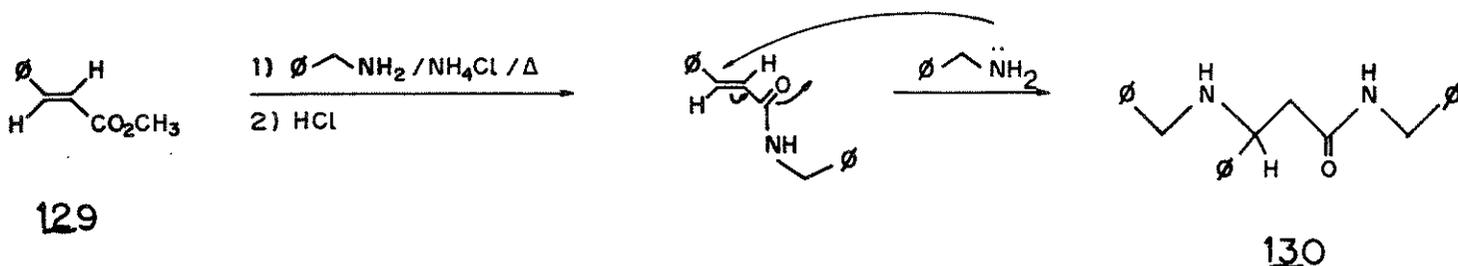
Observa-se ainda dois dubletes em  $\delta$  3,5 ( $J=4$  Hz) e  $\delta$  4,3 ( $J=6$  Hz), cada um referente a dois protons acoplados a um único proton no carbono adjacente aos mesmos. Aquele dublete que se situa em campo menor ( $\delta$  4,3) quando comparado ao que absorve em  $\delta$  3,5, conduz à suposição de que o mesmo, estando mais desprotegido, pode ser atribuído a um fragmento  $\text{CH}_2$  de amida incorporado através do ataque do nitrogênio da benzilamina à carbonila do éster com a já referida perda de metanol. Nesse caso, o proton excedente na região dos aromáticos pode ser referente ao NH desse grupamento amida.

Absorções restantes, dublete em  $\delta$  3,5 e singlete em  $\delta$  1,9, foram atribuídas a um segundo fragmento benzil incorporado na molécula.

Obteve-se também o espectro de massa do composto que acusa  $m/e$  91 (100%) que poderia ser pertinente à um fragmento benzil; o segundo pico mais abundante, correspondente à 70% e está locado em  $m/e$  254.

A estrutura proposta **130** tem P.M.253. No entanto, a absorção em  $m/e$  254 deve ser referente a um fragmento obtido através de um rearranjo molecular.

ESQUEMA XXXVII



O mecanismo proposto para a transformação 129--->130 é mostrado no Esquema XXXVII e postula o ataque nucleofílico do nitrogênio da amina à carbonila do éster com a obtenção de uma amida e em seguida, o ataque de uma segunda molécula da base ao carbono beta num mecanismo tipo Michael.

Essa proposta não exclui que o ataque inicial possa se dar na ligação dupla conduzindo à amina e posteriormente o ataque à carbonila do éster uma vez que, favorecendo um ou outro caminho, obter-se-ia o mesmo produto.

O composto encontra precedentes na literatura onde os autores desse trabalho<sup>43</sup>, na tentativa de reproduzir duas preparações diversas da N-benzil-cinamamida (128) registradas na literatura<sup>41, 44</sup> sendo que uma delas foi aquela utilizada para nossos propósitos, também obtiveram 130 ao invés de 128, a amida objetivada.

Os dados por eles<sup>43</sup> reportados para o espectro de <sup>1</sup>-RMN em CCl<sub>4</sub> se aproximam bastante daqueles aqui observados principalmente levando-se em consideração o solvente utilizado que, no trabalho em questão, foi o CDCl<sub>3</sub>.

Encontrou-se algumas diferenças no que concerne à multiplicidade das absorções. Enquanto Narasimhan e Ranade observam um dublete em  $\delta$  2,3 para o  $\text{CH}_2$  alfa à carbonila e um triplete em  $\delta$  3,9 para o proton metínico, aqui detectou-se para o mesmo  $\text{CH}_2$ , um multiplete na faixa de  $\delta$  2,32-2,51 e um multiplete entre  $\delta$  3,8-4,12 para o proton metínico.

Entretanto, presume-se que o solvente utilizado seja o responsável por estas discrepâncias.

Já para o P.F. encontrou-se 88-92  $^{\circ}\text{C}$  ao passo que Narasimhan e Ranade<sup>43</sup>, reportam a faixa de 92-93  $^{\circ}\text{C}$  o que, efetivamente é um dado positivo a ser somado na caracterização do composto.

### 3.11.2 Síntese da N-benzil- $\alpha$ -metil-cinamamida (128)

Sabe-se que um método usual que leva à obtenção de amidas, utiliza a reação de aminas com cloretos de ácidos e, eventualmente com anidridos. A amina primária ou secundária deve agir como nucleófilo atacando o cloreto de ácido e deslocando o íon cloreto que tem sua carga negativa compensada pelo proton cedido pela molécula da amina com liberação de HCl para o meio reacional.

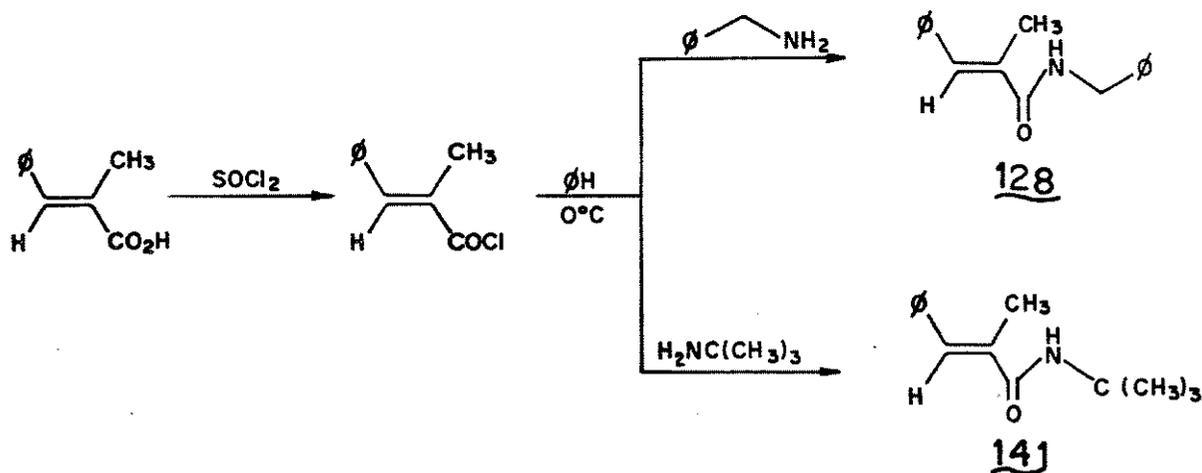
Foi baseado nesse princípio que levou-se a cabo a preparação da N-benzil-cinamamida (128), agora em uma tentativa bem sucedida.

A preparação do cloreto de ácido foi efetuada através da adição do cloreto de tionila ao ácido (*E*)- $\alpha$ -metil-cinâmico e após evaporação do cloreto de tionila excedente, adicionou-se benzeno solubilizando o sólido formado.

A benzilamina foi adicionada à frio provocando imediata precipitação de sólido branco que após tratamento adequado, foi isolado em 75% fornecendo P.F.: 116-118 °C após recristalização em diclorometano e hexano.

A identificação do composto **128** (Esquema XXXVIII) foi executada com base em seus dados espectroscópicos pois, nas tentativas de comparação com aqueles dados da literatura<sup>44, 45</sup>, encontrou-se muita divergência em relação aos valores de P.F., portanto os mesmos não foram utilizados em nossas comparações.

### ESQUEMA XXXVIII



Kushner e colaboradores<sup>44</sup> reportam a faixa de 94-96,5 °C e Dermer e King<sup>45</sup> a de 225-226 °C.

O espectro de I.V. aqui obtido de **128** acusa absorções em 3345  $\text{cm}^{-1}$  para o estiramento da ligação NH, valores de 1655 e

1530  $\text{cm}^{-1}$  para as bandas de C=O e CH respectivamente, evidenciando o grupamento amida incorporado à molécula e ainda uma absorção em 1600  $\text{cm}^{-1}$ , para a ligação C=C conjugada com C=O.

Quanto ao espectro de  $^1\text{H}$ -RMN aponta um singlete em  $\delta$  2,0 para tres protons tipicamente sobre carbono  $\text{sp}_2$ , em  $\delta$  7,2 outro singlete para dois fragmentos fenila (10 protons aromaticos) sendo que um deles, referente àquele da molécula reagente e o outro, ao do fragmento benzil incorporado. Tem-se ainda uma banda alargada em  $\delta$  6,8 para o proton do NH e um dublete em  $\delta$  4,35 para dois protons acoplados ao proton sobre o nitrogênio amídico.

Seu espectro de massa acusa  $\text{M}^+$  em  $m/e$  251 e pico base em 91 pertinente ao íon benzílico.

Esse conjunto de informações é condizente com a estrutura proposta **128** não obstante as diferenças encontradas com relação aos pontos de fusão reportados.

### 3.11.3 Adição de $\text{IN}_3$ à **128**. Modificações introduzidas no método.

Obtenção do intermediário-chave para a síntese das azetidinas **134** e **135**

Uma vez obtida a amida necessária, procedeu-se à etapa seguinte da rota sintética aqui proposta que consiste na adição de  $\text{IN}_3$  à **128**.

Essa reação foi efetuada nas mesmas condições já discutidas para os ésteres **51** e **118** (Esquema XXII e XXXV respectivamente).

mente). A amida reagente se mostrou bastante insolúvel em  $\text{CH}_3\text{CN}$  que é o solvente mais utilizado para essa transformação o que conduziu a uma diminuição drástica nos rendimentos dos adutos de todo azida obtidos.

Em vista deste fato, algumas modificações foram introduzidas nesta etapa.

A primeira delas consiste no aumento do volume de solvente utilizado; o volume descrito era de 13 ml e foi acrescido para 30 ml.

Após o tratamento adequado que envolveu diluição dos sais formados na reação, extração com diclorometano, redução com solução 5% de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  e secagem sob sulfato de magnésio, isolou-se um sólido misto à óleo, cujo I.V. acusou em sua maioria, a amida reagente recuperada.

Numa outra tentativa, o volume estipulado<sup>10</sup> de solvente foi mantido e a modificação agora introduzida utiliza parte do mesmo, para solubilizar a amida à quente.

Dessa forma, preparou-se o  $\text{IN}_3$  à baixas temperaturas como é requerido para sua obtenção e a amida solubilizada e resfriada foi lentamente adicionada ao meio reacional.

Nesse ponto observou-se evolução de gases o que levou a decisão de não adicionar-se o restante da amida necessária.

O espectro de I.V. obtido do produto de reação, acusa a presença da banda referente ao azoteto no entanto, sabendo-se que esta absorção normalmente é bastante intensa e verificando-se que ainda está presente a banda de estiramento da ligação  $\text{C}=\text{C}$ , considerou-se que a quantidade de reação obtida era negligenciável.

Ainda assim, foram efetuadas várias tentativas de cristalização para separação dos produtos obtidos entretanto, constatou-se que a polaridade dos compostos era muito semelhante, o que dificultou seu isolamento.

Os melhores resultados adquiridos são provenientes da tentativa de reação onde diminuiu-se a quantidade de  $\text{IN}_3$  disponível no meio.

Enquanto, segundo a preparação descrita<sup>40</sup> dever-se-ia utilizar quantidade de  $\text{NaN}_3$  equivalente à pouco mais que o dobro de olefina reagente, aqui utilizou-se apenas um ligeiro excesso; quanto ao  $\text{ICl}$ , este foi adicionado em quantidade correspondente à metade de olefina, quando a preparação da literatura<sup>40</sup> ditava um excesso do mesmo.

Não se sabe ao certo a que fator atribuir essas condições encontradas como "ideais" uma vez que todo tipo de variação possível para o momento já havia sido introduzida. Embora Hassner e Levy<sup>45</sup> tenham gerado "in situ" o  $\text{IN}_3$  em  $\text{CH}_3\text{CN}$  e também DMF, esse último solvente não foi aqui experimentado.

Em algumas tentativas, a reação foi tão exotérmica que praticamente inviabilizou o processo.

Esse fato foi atribuído à conhecida afinidade<sup>40</sup> de halogênios para nitrogênios amídicos nos Rearranjos de Hoffman descritos para o bromo.

Após tratamento da mistura conseguida desta última tentativa, obteve-se um espectro de  $^1\text{H-RMN}$  que acusa dois singletes próximos em  $\delta$  1,91 e  $\delta$  1,4 cada um para tres protons, os quais foram atribuídos às duas metilas existentes no carbono alfa à carbonila da amida. Na região de aromáticos,  $\delta$  7,0-7,6, multi-

plete incorporando aproximadamente 30 protons e singletes em  $\delta$  5,53,  $\delta$  5,58 e  $\delta$  4,99 para protons metínicos sobre o carbono beta nos isômeros 132, 133 e 131.

A evidência maior da incorporação de  $\text{IN}_3$  à molécula, foi encontrada no espectro de I.V. que além de exibir bandas em  $1655 \text{ cm}^{-1}$  para C=O de amida e o estiramento da ligação NH na faixa de  $3300\text{--}3390 \text{ cm}^{-1}$ , acusa principalmente a banda típica para o estiramento da azida em  $2125 \text{ cm}^{-1}$  e a evidente diminuição da banda para a ligação C=C.

Dados bastante indicativos para essa incorporação também são os três singletes já citados, relativos à protons metínicos os quais não eram observados anteriormente para o caso da amida reagente (128). Seus deslocamentos mostram perfeita consonância quando comparados aos seus análogos metilados 57 e 58 e etilados 121 e 119.

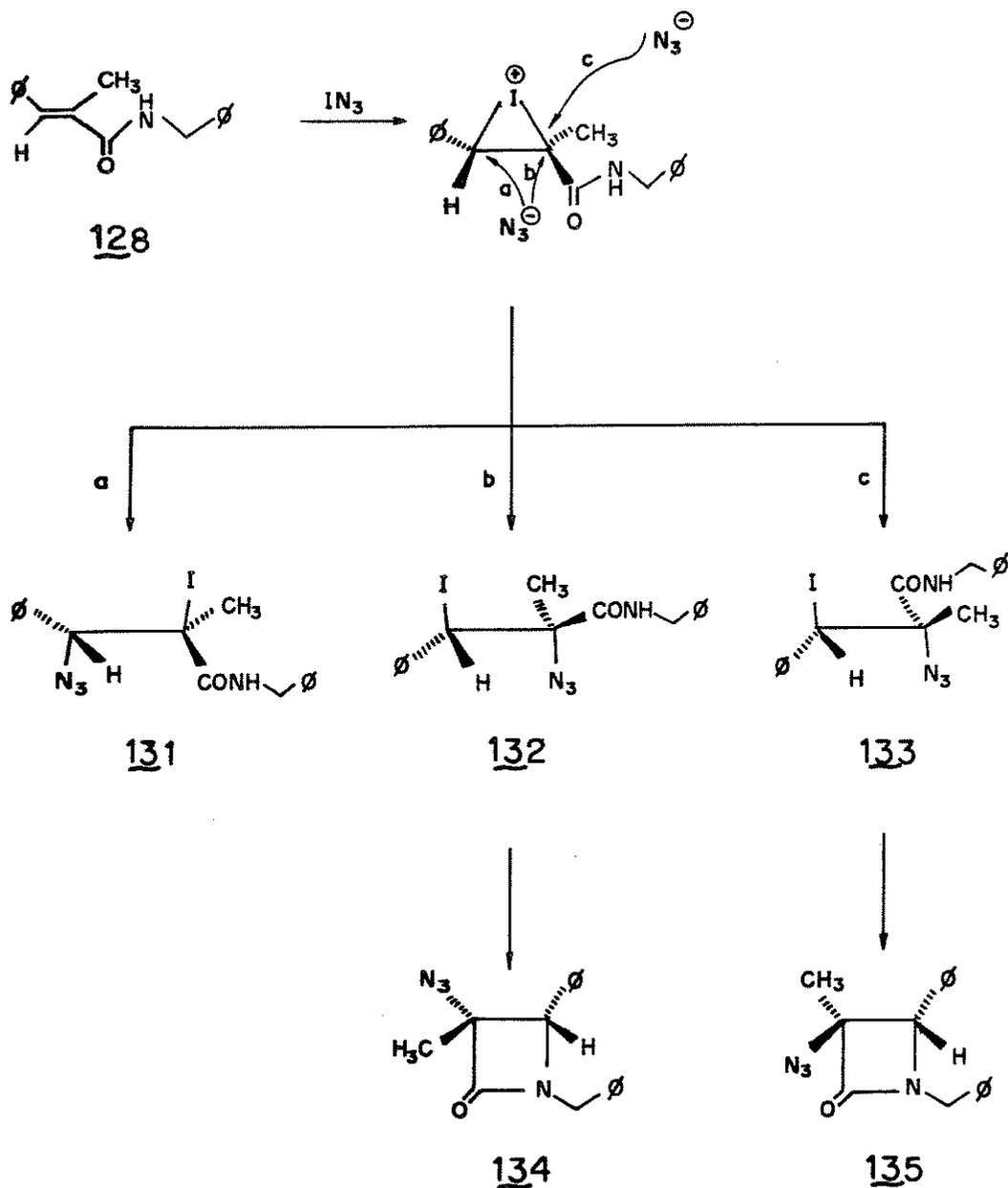
Uma vez constatada a adição de  $\text{IN}_3$ , tentou-se um espectro de massa com o intuito de obter-se não necessariamente um íon molecular, mas um fragmento que confirmasse ainda mais uma vez, que o iodo estaria fixo à posição beta como aquele obtido para o caso do iodo éster metilado 58. Entretanto, infelizmente verificou-se apenas a absorção para o pico base em 91 que poderia ser concernente ao íon benzílico.

A análise desse conjunto de dados, conduz à proposição de que se tenha obtido uma mistura composta dos adutos 132, 133 e 131 na proporção de 4,7:3,3:1 (Esquema XXXIX).

Novamente aqui, a adição *anti* periplanar foi favorecida em detrimento da adição *syn*, o que é plenamente justificável pois o aduto 132, como esperado foi detectado como o maior componente

da mistura.

### ESQUEMA XXXIX



Contudo, para o isômero minoritário **133**, poder-se-ia fazer o mesmo tipo de análise aplicada ao aduto **58**, isto é, na eventualidade de se obter o íon carbônio terciário planar, os grupos fenila e metila estariam *cis*, promovendo certa inibição estérica.

Nesse caso, o íon sofreria rotação que seria traduzida em uma inversão nesse centro, colocando como *cis*, os grupos fenila e amida sendo que este último substituinte poderia ser comparado ao éster metílico no que diz respeito à volume.

Como se tratava apenas de um estudo preliminar, não procedeu-se a uma tentativa de separação dos compostos por métodos cromatográficos.

#### 3.11.4 Escolha do método de ciclização de 132 e 133

A próxima etapa consistindo na tentativa de ciclização dos adutos via substituição intramolecular veio a confirmar incontestavelmente a perda de regio e estereoespecificidade da reação.

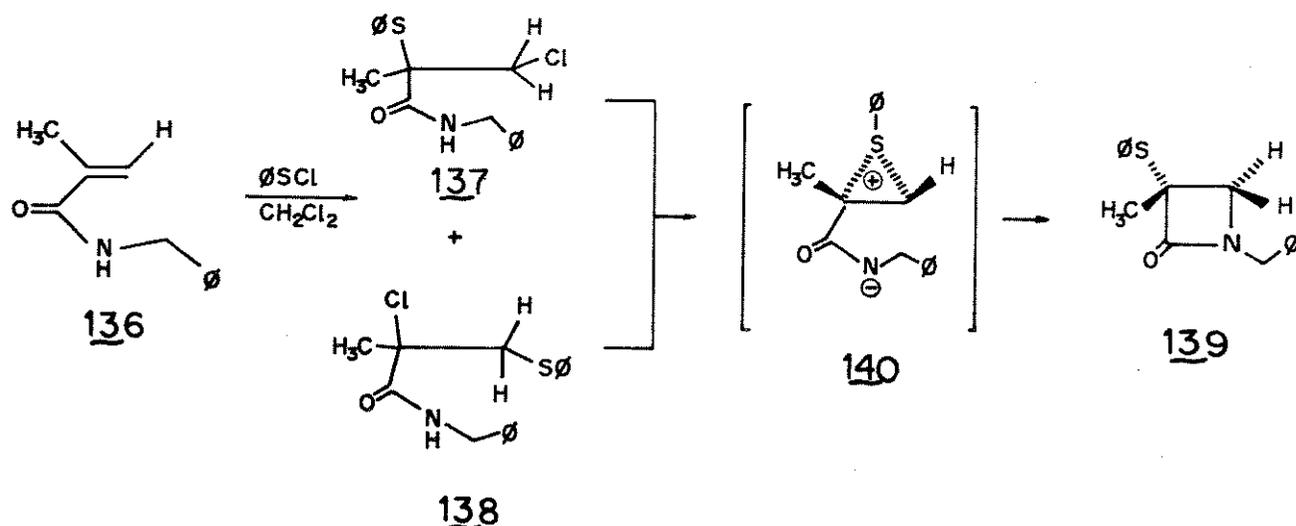
Para tanto, utilizou-se um método descrito na literatura por Kametani e colaboradores<sup>46</sup>, o qual se mostrou bastante conveniente aos objetivos aqui planeados.

Nesse trabalho, os autores propõem uma rota sintética para  $\beta$ -lactamas através de dois processos sucessivos: adição de cloreto de fenil sulfenila à amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas seguida de tratamento com base. Esses mesmos autores reportam que, embora seja bastante conhecida a reação entre haletos de sulfenila e olefinas<sup>47</sup>, não existe nada na literatura referente a sua adição à amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas e observaram que o cloreto de fenil sulfenila reage rapidamente com algumas espécies dessas amidas, produzindo dois regioisômeros.

A reação de uma N-benzilmetacrilamida (**136**) (Esquema XL) com cloreto de sulfenila em diclorometano à T.A. por 2h produziu dois compostos na razão de 3:1, a saber, **137** e **138**. O produto majoritário **137**, o aduto cineticamente controlado, foi convertido em seu regioisômero **138**, deixando-se o composto à temperatura ambiente por tempo maior ou também, através de coluna cromatográfica em sílica.

Esses adutos foram ciclizados através do aquecimento de **137** ou **138** com hidróxido de potássio, o qual promove a remoção do proton ácido da amida, em presença de pequena quantidade de brometo de tetra-n-butilamônio (TBAB) em uma mistura de água e benzeno à 40-50 °C por 16h fornecendo a azetidina **139** em 94%.

#### ESQUEMA XL



O grupo de Kametani<sup>46</sup> fundamentou-se em uma publicação anterior<sup>48</sup> para explicar esse fenômeno em termos da participação de um intermediário do tipo íon episulfônio **140** análogo aos aqui apresentados íons iodônio.

Esse fato parece plenamente justificável uma vez que o cloreto de fenil sulfenila (PhSCl) pode ser considerado como um pseudo-halogênio da mesma forma que o  $\text{IN}_3$  o é.

Parece desnecessário chamar a atenção para as analogias entre ambos os compostos, o do grupo de Kametani<sup>46</sup> e aquele aqui apresentado, o que justificou a utilização do método, afora o fato de se fazer uso de catálise por transferência de fase (CTF), o qual é um método que merece aqui alguns comentários adicionais.

### 3.11.5 Generalidades sobre Catálise por Transferência de Fase

Segundo Serebryakov<sup>47a</sup> e também o grupo de Babayan e Torosyan<sup>47b</sup>, as reações orgânicas envolvendo catalisadores de transferência de fase foram observadas no fim dos anos 1960 e início de 1970.

O método de CTF e suas várias modificações tem uso universal nas práticas de pesquisas de laboratório e na indústria, particularmente nos setores de química em pequena escala.

De acordo com Serebryakov<sup>47a</sup>, a CTF é um dos mais simples e econômicos métodos de se intensificar a produção de uma faixa ampla de materiais orgânicos não sendo requerido, como via de regra, uma mudança nas aparelhagens normalmente utilizadas nos processos e fornecendo a possibilidade de se eliminar solventes dispendiosos e reagentes explosivos.

É importante também salientar que em sistemas de duas fases líquido-líquido que é aquele aqui utilizado (Bz-H<sub>2</sub>O), o fator "agitação", é fundamental para um aumento na velocidade da reação uma vez que a mesma passa a ser responsável pela aproximação, ou seja, probabilidade de choque entre as moléculas envolvidas no processo.

A CTF é uma técnica que utiliza apenas o agente de transferência de fase (solúvel nos dois solventes) que tem a propriedade de transferir uma das substâncias para uma segunda fase onde a mesma não é solúvel.

Esse processo aumenta consideravelmente a reatividade das espécies envolvidas. Para o caso do método aqui empregado, o uso de um agente de transferência de fase propicia a utilização do nucleófilo em baixa concentração o que é um aspecto de grande valia posto que os anéis azetidínicos intentados são altamente sensíveis à condições básicas ou ácidas de reação.

### 3.11.6 Reação, isolamento e determinação das estruturas 134 e 135

Com base nestas informações, levou-se a mistura composta de 131, 132 e 133 a reagir segundo as condições experimentais já discutidas, propostas por Kametani et al.<sup>46</sup>.

Foram feitas duas tentativas e em cada uma delas fez-se uso de um diferente sal quaternário: Brometo de tetra-n-butil-amônio (TBAB) e Brometo de tetra-etil-butil-amônio (TEBA).

Observando-se analiticamente o espectro isolado de  $^1\text{H}$ -RMN do bruto de cada tentativa, constatou-se que independentemente do sal catalisador empregado, os resultados obtidos são bastante semelhantes uma vez que, quando se fez uso do TBAB, a proporção obtida de **134** e **135** foi de 1,3:1 e com a utilização do TEBA, observou-se a razão de 1,1:1 para os mesmos isômeros.

O produto bruto combinado dessas duas tentativas foi purificado através de cromatografia em sílica que, na eluição com benzeno 80%:hexano, separa uma mistura dos isômeros **134** e **135** na razão de 3:10.

Essa mistura foi triturada com hexano fornecendo **135** como sólido de P.F.:59-62 °C. Seu rendimento fica em torno de 9%, no entanto, presume-se que a separação intentada não tenha sido muito eficiente.

Seu espectro de I.V. em KBr acusou uma banda em 1770  $\text{cm}^{-1}$  para o estiramento da ligação C=O que anteriormente, no aduto precursor, situava-se em 1655  $\text{cm}^{-1}$ , ao passo que Ihara e colaboradores<sup>4,6</sup> reportam o valor de 1745  $\text{cm}^{-1}$  para o mesmo grupamento em **139** porém num espectro feito em  $\text{CHCl}_3$ .

Aqui observou-se também a absorção em 2120  $\text{cm}^{-1}$  para o estiramento da azida e em 2920  $\text{cm}^{-1}$  para a ligação CH.

O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **135** aponta um singlete em  $\delta$  1,0 para a metila em  $\text{C}_2$  alfa à carbonila; no sistema **139** de Kametani que difere daquele aqui apresentado devido principalmente, à presença do enxofre em sua molécula em lugar do grupamento azida, o deslocamento em  $\text{CDCl}_3$  foi de  $\delta$  1,53.

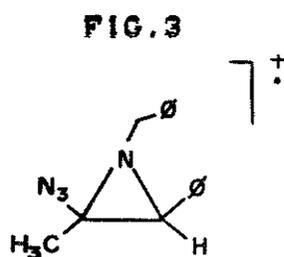
O sistema **135** também apresentou um sistema AB em  $\delta$  4,34 com  $J=16,2$  Hz, levando incontroversamente à conclusão de que são

esses protons pertencentes ao  $\text{CH}_2$  do grupamento benzil que devido à presença de um centro assimétrico em  $\text{C}_3$ , tornar-se-iam quimicamente não equivalentes, ou seja, diastereotópicos.

O sistema 139 de Kametani et al.<sup>46</sup> não apresenta esse centro assimétrico e portanto, os protons do  $\text{CH}_2$  de sua molécula apresentam-se como um singlete em  $\delta$  4,13 ppm.

Afora o singlete para dez protons aromáticos na faixa de  $\delta$  6,92-7,4 no espectro de 135, detectou-se também um singlete em  $\delta$  4,2 para um proton em  $\text{C}_3$ .

Seu espectro de massa também foi obtido, no entanto não apresentou íon molecular. O pico base tem seu valor em 91 referente a um fragmento benzila. Em m/e 133 (10,4%), uma absorção que poderia ser atribuída ao isocianato  $\text{O}=\text{C}=\text{NCH}_2\text{OH}$ ; em 159 (9%), um fragmento do tipo vinil azida 78 (Esquema XXII) e em m/e 264 (8,6%), o fragmento pertinente à um íon aziridínico (Fig.3) obtido pela perda de  $\text{C}=\text{O}$ .



Já, da eluição com benzeno 80%-hexano e benzeno 100%, isolou-se 134 em 34% como óleo amarelado, frustrando toda e qualquer tentativa de obtê-lo na forma cristalina.

O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN em  $\text{CCl}_4$  acusou singletes em  $\delta$  1,55 para a metila em  $\text{C}_2$  e em  $\delta$  4,1, o singlete para o proton em  $\text{C}_3$ .

Em  $\delta$  4,31 o sinal referente ao sistema *AB* dos protons em  $\text{CH}_2$  diastereotópicos, acoplados entre si com  $J=16,2$  Hz; os dez protons aromáticos situam-se na faixa de  $\delta$  6,92-7,4.

O valor para a metila ( $\delta$  1,55) para **134** em contraposição ao valor para a metila de **135** que situa-se em  $\delta$  1,0 é uma prova irrefutável de sua posição com relação ao grupamento fenila em  $\text{C}_3$ , isto é, quando a mesma está *trans* à fenila, sofre seu efeito de desblindagem sendo portanto, deslocada para campo mais baixo do que sua análoga diastereoisomérica **135**.

Para a elucidação da estereoquímica correta de **134** e **135** empreendeu-se um estudo, do ponto de vista mecanístico, a partir dos adutos originais **132** e **133**.

### 3.11.7 Tentativas de ciclização de **132** e **133** na ausência de catalisadores

Foram feitas também tentativas de reação de ciclização na ausência de catalisadores e para tanto, utilizou-se bases em excesso como DBN e DBU, as quais são comumente empregadas em reações de desidrohalogenação<sup>50</sup> embora esta última seja uma base de difícil remoção do meio reacional resultando em dificuldades para a purificação dos produtos.

Os resultados obtidos desses experimentos deixam evidências incontestáveis de que a reação em discussão se processa infinitamente com melhores resultados na presença de catalisadores

pois, sua não utilização além de acarretar um tempo maior de reação para as transformações intentadas, não as realiza por completo como pode ser observado através da parte experimental aqui descrita.

Um dado bastante positivo abstraído dessas tentativas refere-se à facilidade de formação de **134** em comparação à **135**.

Enquanto que em **134**, visualiza-se uma situação razoável do ponto de vista estérico, com relação aos grupos metil e fenila estando *trans* um com relação ao outro em C<sub>2</sub> e C<sub>3</sub>, no isômero **135** essa interação se agrava uma vez que esses mesmos substituintes guardam entre si, uma relação *cis*.

Embora tenha-se encontrado análogos desses sistemas, situações idênticas não foram registradas na literatura concernente às  $\beta$ -lactamas.

### 3.12 Síntese da N-t-Bu- $\alpha$ -metil-cinamamida (**141**)

Focando a atenção nestes últimos resultados e observando-se que a N-benzil-cinamamida **128** apresentou problemas no que diz respeito à sua solubilidade em CH<sub>3</sub>CN, concluiu-se que uma modificação na cadeia carbônica da amida reagente, provavelmente torná-la-ia mais solúvel no solvente utilizado além do que proporcionaria também, um estudo mais amplo no que concerne à reatividade dessas olefinas reagentes trissubstituídas no tocante à uma nova alteração na natureza do substituinte, frente às reações

de adição de  $\text{IN}_3$  e também à obtenção de novos derivados  $\beta$ -lactamas e ainda, eventualmente, sistemas do tipo azirinas.

Essa modificação descrita para a cadeia carbônica da amida também visava criar um impedimento estérico em torno do nitrogênio amídico com vistas a dificultar a aproximação do halogênio à esse centro reacional.

Para tanto, procedeu-se a obtenção de uma N-t-Bu-cinamida (141) (Esquema XXXVIII) utilizando-se o mesmo método preparativo de sua análoga 128.

Ao cloreto do ácido  $\alpha$ -metil-cinâmico solubilizado em benzeno, adicionou-se à frio a t-Butilamina. O sólido isolado após 15h de reação apresentou P.F.: 83,5-85,5 °C.

Seu I.V. acusou absorções em  $1670\text{ cm}^{-1}$  e  $3378\text{ cm}^{-1}$  para a C=O e NH pertencentes ao fragmento amida; observa-se ainda, bandas em  $1626\text{ cm}^{-1}$  para C=C e entre  $2980-3000\text{ cm}^{-1}$  para o estiramento da ligação CH.

O espectro de  $^1\text{H-RMN}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$ , aponta um singlete em  $\delta\ 1,4$  para nove protons referentes às tres metilas do grupo t-Bu, outro singlete em  $\delta\ 2,02$  (3H), típico para metilas sobre duplas, uma absorção como multiplete entre  $\delta\ 5,5-5,85$  para o proton sobre o nitrogênio da amida e ainda um singlete em  $\delta\ 7,3$  englobando seis protons sendo que, cinco deles seriam os protons aromáticos e aquele excedente, atribuído ao proton olefínico.

Obteve-se ainda o espectro de massa que acusou  $\text{M}^+$  em m/e 217 (87%). O pico base em m/e 160 (100%) é um fragmento bastante indicativo da incorporação da amina e é referente à perda de um fragmento  $^+\text{C}(\text{CH}_3)_3$ .

### 3.12.1 Adição de $\text{IN}_3$ a 141

Realmente, com esses dados em mãos, foi indiscutível a obtenção da N-t-Bu-cinamamida (141) e então, foi dada sequência na reação de adição de  $\text{IN}_3$  à mesma.

É notável como esta apresentou solubilidade incomparavelmente maior em  $\text{CH}_3\text{CN}$  do que sua análoga 128.

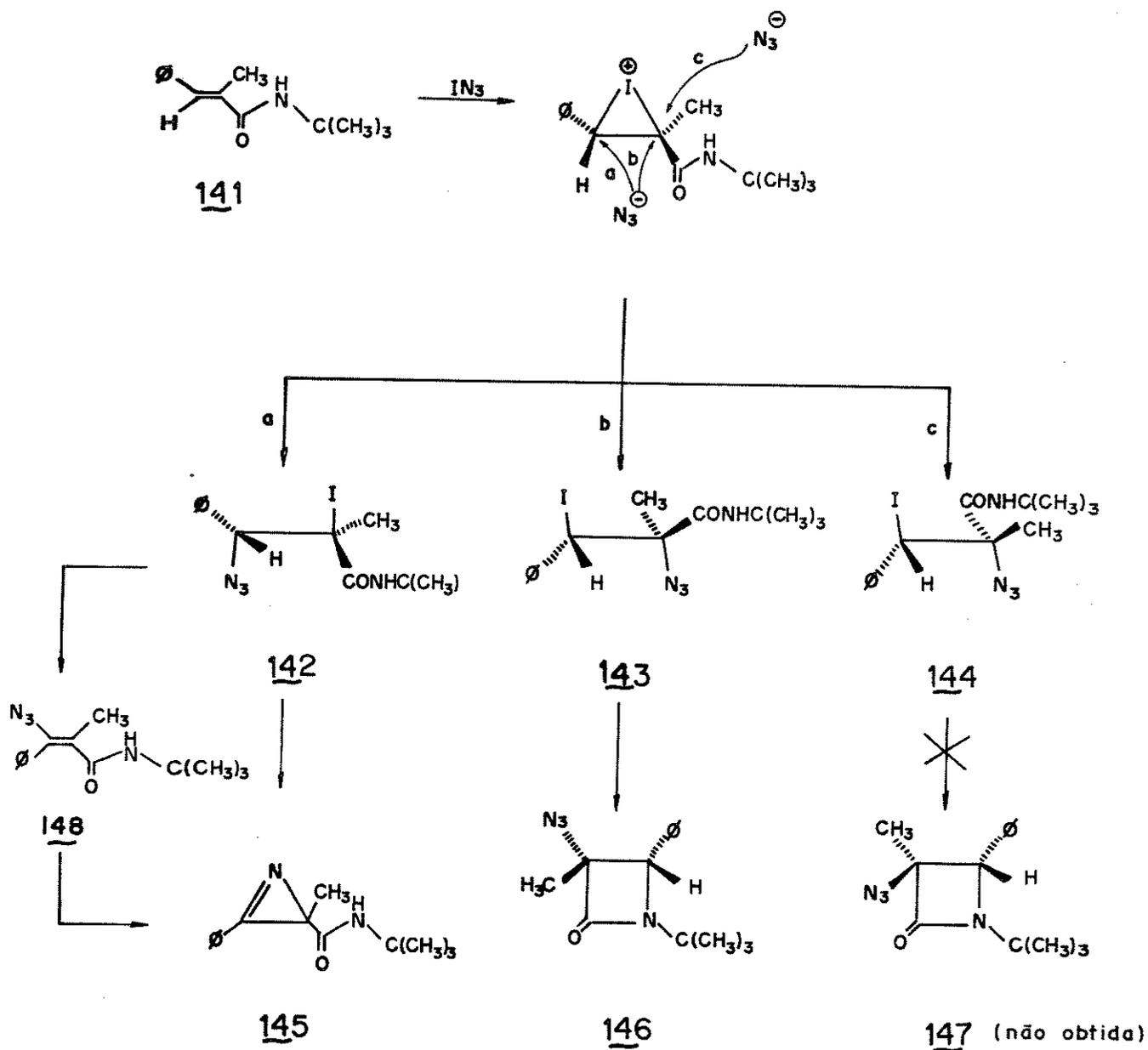
Após tratamento adequado, obteve-se um óleo castanho cujo espectro de  $^1\text{H}$ -RMN acusou uma mistura composta de 142, 143 e 144 (Esquema XLI).

Na expectativa frustrada de obter-se precipitação de um dos isômeros 143 ou 144, diluiu-se a mistura em hexano mantendo-a no freezer por aproximadamente 60h. A mesma mistura ainda foi recuperada após retirada do hexano à pressão reduzida e sua purificação foi executada em sílica.

Da eluição com benzeno 100%, obteve-se várias frações compostas de 143, 144 e 142 em proporções variadas, no entanto, a proporção total obtida foi de 3:1,8:1 respectivamente para os compostos citados a qual foi abstraída dos dados espectrais do bruto da reação, ou seja, das integrações dos picos referentes aos protons metínicos em 143, 144 e 142.

Da eluição com MeOH 1% em éter etílico, recuperou-se parte de 141.

ESQUEMA XLI



3.12.2 Observação sobre a formação da 2-fenil-3-metil-1-azirina-3-N-t-Bu-carboxamida (145) e caracterização da azetidiona 146

Uma das frações citadas acima contendo 142, 143 e 144 na razão de 1:5,2:6 foi submetida à reação com DABCO em acetona com

a finalidade de conversão de **142** em **145**.

O óleo alaranjado obtido como produto forneceu um espectro de  $^1\text{H-RMN}$  bastante complexo que, entretanto acusou absorções para **145**, **148**, **143** e **144**.

Essa mistura foi levada a refluxo para tentar a total conversão de **148** em **145** obtendo-se através desse processo, um espectro um pouco mais simplificado que justificasse a tentativa de isolamento dos compostos detectados.

O produto bruto agora obtido forneceu um espectro de  $^1\text{H-RMN}$  que embora acuse mistura, aponta absorções típicas para a 2-fenil-3-metil-1-azirina-3-N-t-Bu-carboxamida (**145**) a qual não foi reportada na literatura. Independentemente de sua impureza, procedeu-se a tentativa de isolamento por métodos cromatográficos que infelizmente, não foi bem sucedida.

Uma outra fração do material obtido da coluna, uma mistura isomérica onde predominam **143** e **144** na proporção de 2:3 foi levada a reagir nas condições de catálise básica por transferência de fase aplicadas para os adutos análogos **132** e **133**.

Após tratamento adequado do bruto da reação, procedeu-se sua purificação por métodos cromatográficos que conduziram ao isolamento da azetidiona **146** (Esquema XLI) em 69%, um óleo bem viscoso, como somente um único diastereoisômero.

A cristalização do mesmo, possibilitou a obtenção de sólido branco, P.F.: 59-61 °C, cujo I.V. acusou uma banda em  $1733\text{ cm}^{-1}$  para o estiramento da ligação C=O; o grupamento azida em  $2093\text{ cm}^{-1}$  e em  $2971\text{ cm}^{-1}$ , a absorção para a ligação CH.

Foram os seus dados espectrais de  $^1\text{H-RMN}$  que possibilitaram sua caracterização final como o isômero **146** no qual os gru-

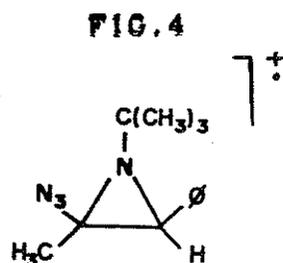
pamentos metil e fenila guardam entre si, uma relação *trans*.

Para a metila em C<sub>2</sub>, observa-se um singlete em  $\delta$  1,6. Esse valor encontra perfeita concordância quando comparado à sua análoga **134** que tem o deslocamento de sua metila, locado em  $\delta$  1,55 contra  $\delta$  1,0 no isômero **135** cujos substituintes CH<sub>3</sub> e fenila estão *cis* um com relação ao outro.

Já para o proton em C<sub>3</sub>, observa-se um singlete em  $\delta$  4,35 que não pode ser comparado aos análogos **134** e **135** posto que, o valor de deslocamento em ambos é muito próximo nao se prestando à comparações.

Ainda neste espectro, o grupamento t-Bu aparece em  $\delta$  1,25 como um singlete que é a resultante de uma média para essas tres metilas sobre o mesmo carbono e ainda, os protons aromáticos locados em  $\delta$  7,3 também como um singlete.

O espectro de massa possível de **146** não acusou íon molecular no entanto, os fragmentos bastante característicos situam-se em m/e 57 (100%), 159 (4%) e 230 (1,3%) aos quais poder-se-ia atribuir as estruturas \*C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, **57** (Esquema XXII) e o fragmento aziridínico (Fig.4) respectivamente.



Para esse composto, obteve-se também Análise Elementar satisfatória.

As restrições que justificariam a não obtenção do isômero 147 devem, provavelmente, se relacionar à fatores estéricos pertinentes aos grupos metila, fenila e t-Bu.

Através de modelos, pode-se visualizar que o substituinte fenila fica altamente impedido entre a metila e o grupamento t-Bu limitando bastante sua rotação.

O N<sub>3</sub> por seu turno, talvez não interfira tão flagrantemente, no entanto, parece certo que nenhuma das outras azetidinas terá problemas estéricos tão acentuados.

Os adutos 143 e 144 restantes foram recuperados com a utilização como eluente, de um mistura composta de benzeno 30% e 50% em hexano.

### 3.13 Alguns comentários acerca da atividade biológica dos anéis β-lactama e sínteses alternativas propostas na literatura

Segundo um trabalho bastante recente efetuado por um grupo alemão<sup>54</sup>, acreditou-se durante muito tempo que a atividade antibacteriana de compostos β-lactama estaria sempre associada à moléculas que possuíssem um segundo anel ligado às mesmas e então, este fato fez com que as pesquisas industriais ficassem essencialmente limitadas à sistemas bicíclicos.

Entretanto, a partir de 1976<sup>54</sup>, pesquisadores dos laboratórios Fujisawa isolaram as nocardinas, o primeiro membro da família das β-lactamas ativas biologicamente. Logo depois, por volta de 1981, outros grupos descobriram as monobactamas.

A partir de então, os compostos  $\beta$ -lactamas constituídos de uma estrutura cíclica de quatro membros, tem atraído o interesse de grande parte dos estudiosos em todo o mundo.

De acordo com Durckeimer e colaboradores<sup>52</sup>, o princípio biologicamente ativo de todos os antibióticos  $\beta$ -lactama é o anel dessa  $\beta$ -lactama e a reatividade e seletividade dos mesmos podem ser decisivamente influenciados pelos seus substituintes ou anéis à eles ligados.

Ademais, já é fato comprovado<sup>53</sup> que a presença de um grupamento amino na posição alfa dos anéis  $\beta$ -lactama é aspecto essencial para a existência de atividade antibacteriana de penicilinas e cefalosporinas.

No trabalho em discussão, o grupamento azido poderia eventualmente, ser reduzido à função amino.

Os resultados aqui apresentados foram bastante interessantes sob a ótica de obtenção de  $\beta$ -lactamas posto que, além do fato de ser essa uma nova rota sintética para preparação das mesmas contando como intermediários-chave, os adutos de  $\text{IN}_3$  obtidos a partir de amidas  $\alpha, \beta$ -insaturadas, os dados daqui abstraídos levam-nos a acreditar que um ou outro diastereoisômero com a estereoquímica previamente planejada, poderia ser favorecido através da introdução do substituinte adequado no reagente de partida.

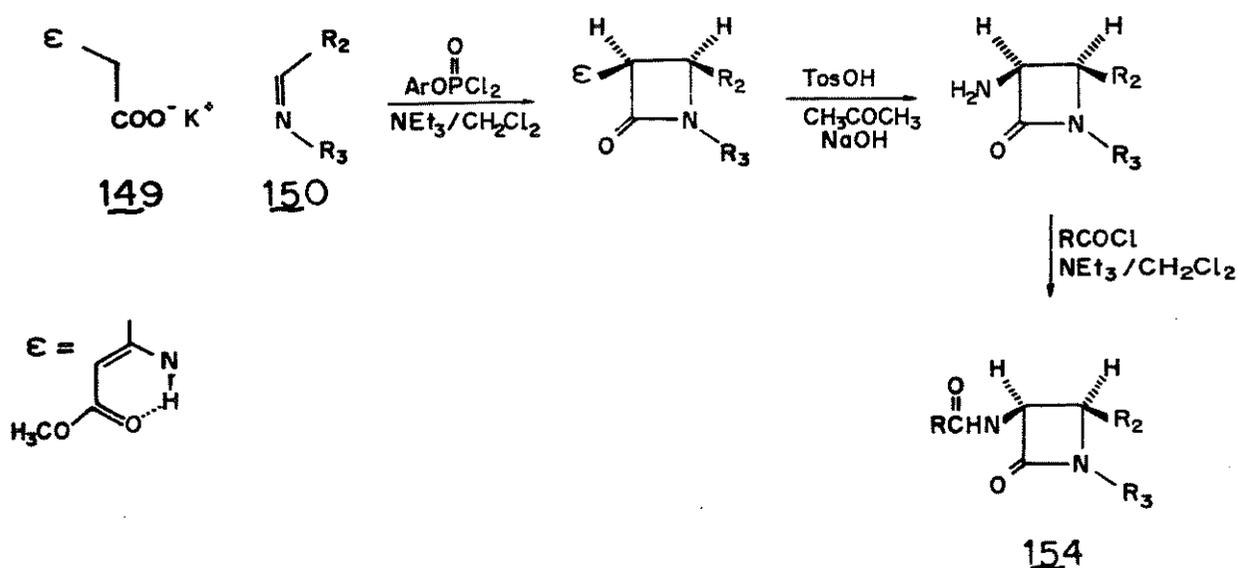
É fato<sup>54</sup> também que, esses anéis  $\beta$ -lactamas são altamente sensíveis às condições de reação básicas ou ácidas como já citado, e o uso dos métodos já conhecidos para esses propósitos é limitado visto que, os rendimentos daí obtidos são grandemente dependentes dos aspectos estruturais do substrato empregado.

No nosso caso, acredita-se que os rendimentos observados poderiam futuramente ser otimizados tendo em vista alguns melhoramentos nos métodos de purificação empregados pois, na verdade todos os dados aqui apresentados ainda encontram-se em fase de estudos preliminares.

Todavia, no que concerne às condições de preparação das mesmas, a metodologia empregada mostrou-se incontestavelmente viável uma vez que, utiliza-se condições bastante brandas de reação bem como simplicidade técnica e reagentes disponíveis.

Encontra-se na literatura fartos exemplos de metodologias sintéticas sendo que muitas delas fazem uso da reação entre os sais de Dane **149** e bases de Schiff **150** (Esquema XLII), como por exemplo o grupo de Alzpurua et al.<sup>55</sup>, o qual utiliza o fenil diclorofosfato, um reagente bastante econômico, como ativante dos grupos carboxílicos dos sais de Dane utilizados, levando à obtenção de **154**.

### ESQUEMA XLII

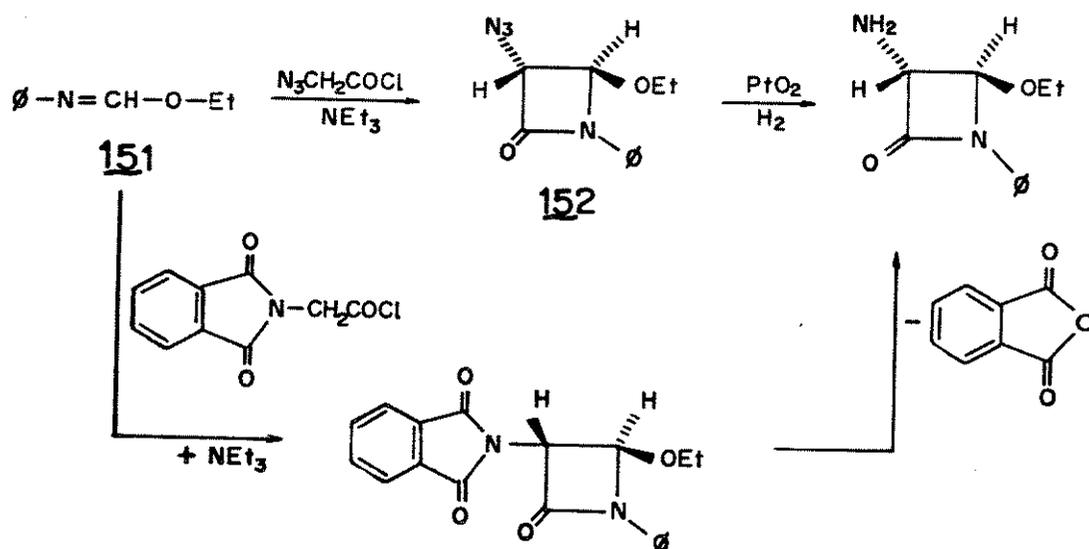


Segundo este mesmo grupo<sup>55</sup>, os métodos mais comumente empregados para a síntese de  $\alpha$ -amino- $\beta$ -lactamas envolve como primeira etapa, a anelação dos compostos imino com ácidos ftalimidoacéticos<sup>56</sup> embora muitas variantes tenham sido propostas em lugar deste ácido, a saber, uma publicação de Bose e colaboradores<sup>57</sup>, que fazem uso do ácido azidoacético (Esquema XLIII).

Nessa última referência, o grupo discute a reação do cloreto do ácido  $\alpha$ -azido com iminas do tipo de **151** na presença de trietilamina, conduzindo apenas ao produto **152** com a configuração *trans*.

Contudo, de acordo com os próprios autores em uma referência posterior<sup>58</sup>, esse método apresenta o inconveniente de que os produtos de decomposição do ácido azido acético e suas espécies ativas, tenham certo potencial explosivo.

### ESQUEMA LIII

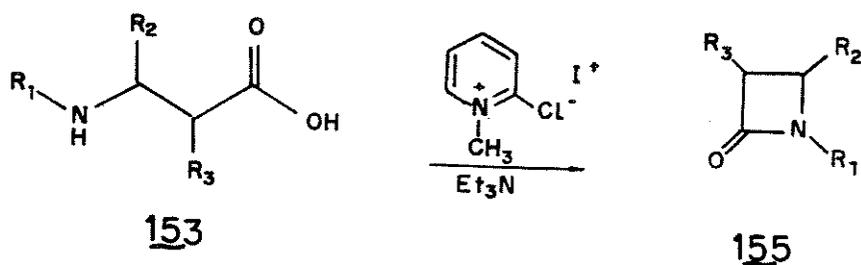


O grupo de Mukaiyama<sup>59</sup> ainda reportou um procedimento já previamente mencionado<sup>59</sup>, para a construção de esqueletos  $\beta$ -lactama sob condições brandas.

Neste trabalho, o autor propõe a utilização de um  $\beta$ -amino ácido, a saber, o ácido 3-benzilamino propanóico **153** entre outros, como reagente de partida usando iodeto de 2-cloro-1-metilpiridíneo como reagente de condensação.

Sua reação geral é mostrada no Esquema XLIV e os rendimentos das  $\beta$ -lactamas **155** obtidas com substituintes variados situam-se numa faixa de 83% a 95%.

#### ESQUEMA XLIV



Já numa outra referência, Kaneko e colaboradores<sup>60</sup>, sintetizaram algumas azetidionas do tipo de **156** (Esquema XLV), importantes intermediários na obtenção de carbapenem, a partir das 4-acetoxi-2-piridonas **157** submetidas à fotólise e hidrogenação catalítica seguida de hidrólise básica na presença de borohidreto de sódio.

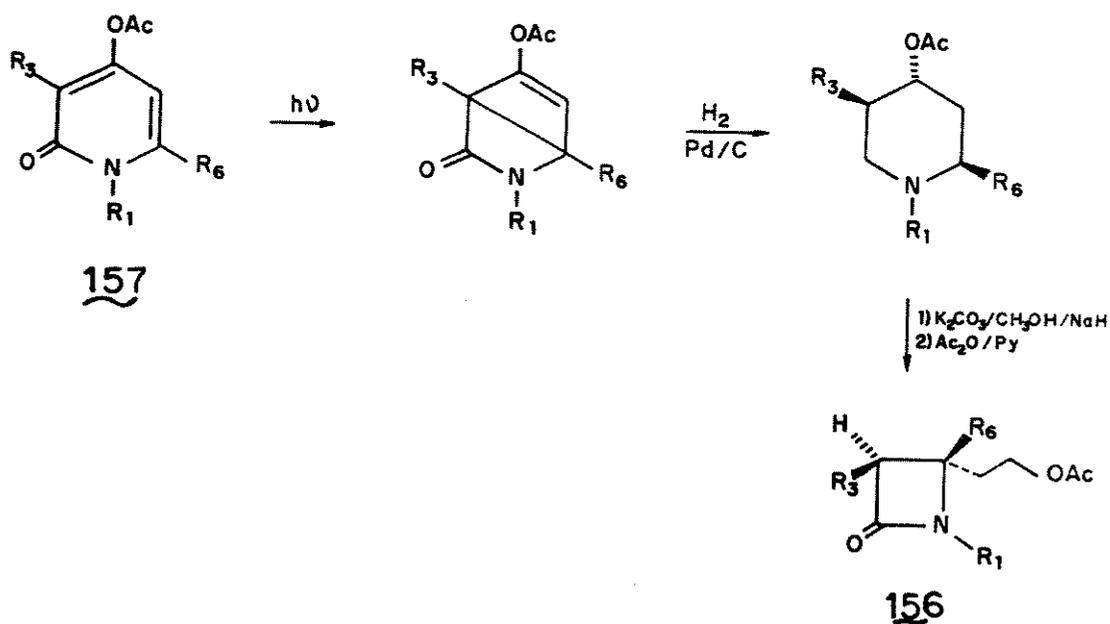
Todavia, todos os anéis obtidos em ambos os processos, apresentam somente substituintes alquil ou aril.

De acordo com Kametani<sup>46</sup>, uma grande variedade de métodos para construção de  $\beta$ -lactamas pela formação da ligação N-C<sub>4</sub>, se concentra em efetuar-se o fechamento de  $\beta$ -haloamidas.

No entanto, a síntese geral dessas  $\beta$ -haloamidas ainda não foi totalmente estabelecida e sua ciclização pode ser afetada pela velocidade de adição e concentração dos reagentes como também, pela característica do haleto que, segundo Miller e colaboradores<sup>62</sup>, deve necessariamente, ser um bom grupo abandonador.

No trabalho aqui apresentado, não só a existência do iodo como grupo abandonador que, sem dúvida encontraria poucos concorrentes, como também o método empregado para obtenção dessas  $\beta$ -haloamidas, tornam a rota proposta, a priori, bastante atrativa.

#### ESQUEMA XLV

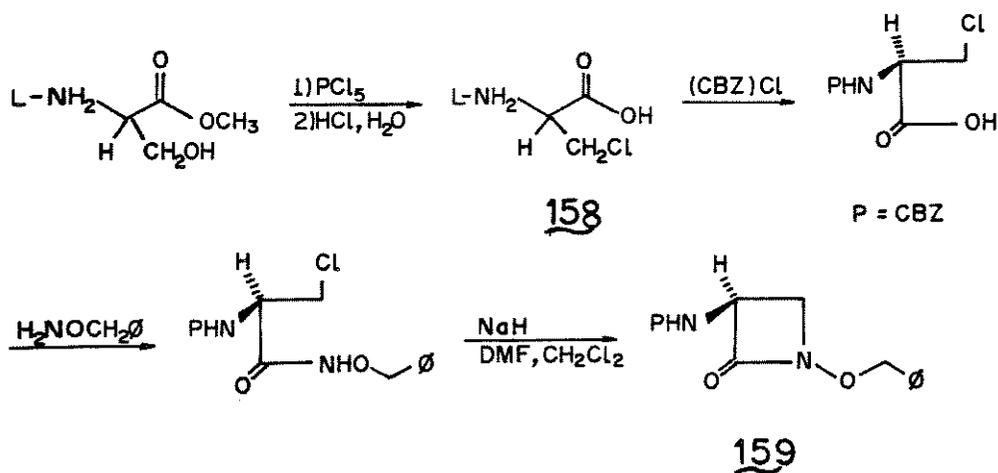


Miller e seu grupo<sup>62</sup> propõem uma síntese para esses sistemas a partir da ciclização de ácidos  $\beta$ -hidroxihidroxâmicos **158** que, substituídos adequadamente propiciam completo controle da estereoquímica em todas as posições do anel  $\beta$ -lactama **159** formado.

No entanto, segundo os próprios autores, a semelhança entre a acidez do proton em C<sub>3</sub> e aquele que deve ser abstraído da ligação NH para fornecer a ciclização esperada, deve conduzir à ionização pouco seletiva dos intermediários, levando à tautomerismos e subseqüentes reações competitivas como ciclizações pouco desejadas pois os reagente de partida sendo polifuncionalizados, oferecem vários sítios suscetíveis à ataques nucleofílicos.

Nesse caso, a proteção do grupamento amino em C<sub>2</sub> fez-se necessária, e a nova rota passou a seguir o Esquema XLVI.

#### ESQUEMA XLVI



Os autores não descartam a possibilidade de uma racemização parcial do produto e a reação quando interrompida, levou à recuperação de parte do reagente, o qual acusava completa retenção de sua atividade ótica. Com base nesta observação, os autores afirmam a pureza isomérica de seu produto.

Neste contexto, outras publicações<sup>63, 64, 65</sup> sucederam-se e com estes estudos, nota-se uma grande evolução desde a

descoberta da atividade biológica desses compostos, todavia um problema permanece ainda não resolvido, qual seja, de todas as metodologias disponíveis à síntese de  $\beta$ -lactamas, de um modo geral, nenhuma delas é aplicável à uma grande variedade de núcleos.

Esse trabalho vem somar-se àqueles que versam sobre rotas sintéticas, as mais diversas, na tentativa de buscar novos caminhos para a obtenção de tão interessantes sistemas.

#### 4. CONCLUSÃO

Neste trabalho discutiu-se inicialmente, a reação entre a 2-fenil-3-carbometoxi-1-azirina (16) com hidrazina onde verificou-se que, não só o solvente empregado como também a presença de um próton em C<sub>3</sub> na azirina reagente, foi o fator responsável pela aromatização e posterior oxidação do produto formado.

O intermediário 26 proposto por Nishiwaky<sup>13</sup>, pode ser interceptado através da adição de benzaldeído ao meio reacional e posteriormente, numa outra tentativa, acetyl acetona, conduzindo ao isolamento da base de Schiff 37 e enaminona 38 respectivamente.

A introdução de um grupamento metila em C<sub>3</sub>, com a formação de uma 2-fenil-3-metil-3-carbometoxi-1-azirina (50) e sua posterior reação com hidrazina conduzindo a um sistema do tipo 3-fenil-5-metil-1,2,4-triazin-6-ona (56), permitiu-nos constatar que a introdução de um substituinte adicional em C<sub>3</sub>, independentemente de sua natureza, alquil ou aril, é decisiva para a não ocorrência de reações colaterais como a oxidação anteriormente citada.

Os resultados aqui apresentados também permitiram concluir que a adição de IN<sub>3</sub> à olefinas trissubstituídas, não obstante o número de exemplos estudados, envolveu como já citado, caminhos de reação bastante imprevisíveis no que se refere à regio e estereoespecificidade esperada para o método, classificando-se a reação como altamente suscetível à fatores estéricos e/ou eletrônicos que possam aumentar a energia no estado de transição.

Atribuímos à esses fatores, o insucesso verificado nas tentativas de síntese dos derivados azirínicos **50** e **122** cujos rendimentos situam-se em 21% e 59% respectivamente.

Foi possível também abstrair desse conjunto de informações, que a metodologia desenvolvida pode eventualmente, perante otimização das condições de reação, mostrar-se adequada quando se tenciona a obtenção de sistemas do tipo de **79**, **125** e **145** os quais não apresentam a fenila em posição de possível conjugação com a ligação imino.

A partir da observação referente à perda de regio e estereoespecificidade na adição de  $\text{IN}_3$  aos ésteres **51** e **118** relatados, tornou-se possível propor sequências reacionais que permitem a síntese, com relativo sucesso, das azetidionas **134**, **135** e **146** que através da redução da função azida, levariam à derivados amina que contam com a possibilidade de serem empregados como intermediários na preparação de compostos biologicamente ativos.

A etapa-chave nesta síntese foi, sem dúvida, a formação das iodo azidas relatadas.

A estereoquímica desses novos compostos estudados (**134**, **135** e **146**) pode ser determinada com base nos dados de  $^1\text{H-RMN}$ , sendo que a formação dos mesmos deve ser considerada como uma comprovação suplementar da configuração relativa dos dois centros assimétricos existentes nas iodo azidas precursoras **132**, **133** e **143**, **144**.

De acordo com nossos resultados nas várias tentativas de adição eletrofílica de  $\text{IN}_3$  à N-benzil- $\alpha$ -metil cinamamida (**128**), verificou-se que a solubilidade da amida reagente era essencial para a efetivação do método.

Nesse caso, também foi possível constatar que a eficiência da reação dependia, em grande parte, da natureza do substituinte na amida de partida, posto que a mudança do grupamento benzil por t-Bu, levou à obtenção de **146** como um único isômero, num rendimento notavelmente maior que seus análogos **134** e **135**.

Neste sentido, a literatura é vasta uma vez que comporta exemplos das mais variadas metodologias, entretanto, independentemente desse fato, esperamos, com o presente trabalho, contribuir de forma a viabilizar um estudo mais aprofundado para a síntese desses compostos de incontestável aplicabilidade.

## 5. INFORMAÇÕES ADICIONAIS - APARELHOS UTILIZADOS

1. Os pontos de fusão foram determinados em aparelhos THOMAS HOOVER-Capillary Melting Point Apparatus e seus valores não foram corrigidos.
2. Os espectros de ressonância magnética nuclear protônica foram obtidos em espectrômetros VARIAN modelo T-60 e BRUKER modelo AW-80. Os solventes utilizados foram clorofórmio deuterado ou tetracloreto de carbono, tendo como referência interna tetrametilsilano. Os deslocamentos químicos  $\delta$  foram registrados em unidades ppm, e as constantes de acoplamento (J) em Hertz.
3. Os espectros de massa foram obtidos no aparelho MAT-311.
4. Os espectros de infra-vermelho foram obtidos em espectrômetros PERKIN-ELMER modelos 337 e 399 B.

## 6. PARTE EXPERIMENTAL

### Preparação da 2-fenil-3-carbometoxi-1-azirina (16)\*.

#### A- Preparação do trans-cinamato de metila (13)

0,30 Mol (45g) de ácido cinâmico foi levado a refluxo por 2h em uma solução contendo 20 ml de  $H_2SO_4$  em 250 ml de  $CH_3OH$ .

A mistura da reação foi diluída em 3 volumes de água, extraída com 500 ml de benzeno e os extratos orgânicos foram lavados sucessivamente com 750 ml de água (em 3 vezes), neutralizados com solução 5% de  $Na_2CO_3$  e secos com  $MgSO_4$ . A retirada do solvente à pressão reduzida deu origem a 0,26 mol (42g, 84%) de 13 como um óleo levemente amarelado.

$^1H$ -RMN ( $CCl_4$ ):  $\delta$  3,7 (s, 3H); 6,35 (d, 1H); 7,3 (m, 5H); 7,65 (d, 1H). Espectro nº 1.

#### B- Preparação da Iodo azida 14

Uma suspensão de 0,23 mol (15g) de azoteto de sódio em 100 ml de  $CH_3CN$  foi resfriada à  $-15\ ^\circ C$  ( $CH_3OH$ -gelo) para a adição lenta de 0,113 mol (18,3g; 5,7 ml) de  $ICl$ .

A mistura reacional, mantida nessa temperatura, foi adicionado 0,099 mol (16g) de cinamato de metila (13). A suspensão de cor alaranjada intensa foi agitada por 16h à temperatura ambiente e então, diluída em água, extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e tratada com solução 5% de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ . A porção orgânica foi lavada com água e seca com  $\text{MgSO}_4$ .

A evaporação do  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  no evaporador rotativo levou à 0,096 mol (31,8g; 97,3%) de 14, um óleo castanho.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CCl}_4$ ):  $\delta$  3,2 (s, 3H); 3,9 (d, 1H); 4,3 (d, 1H); 6,7 (m, 5H). Espectro nº 2.

#### C- Preparação de 16

Para 31,8g da iodo azida 14 foram adicionados 150 ml de acetona e 0,152 mol (17g) de DABCO, permanecendo à temperatura ambiente por 21h. A suspensão amarela foram adicionados 1,5 l de água; a mistura reacional foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 X 160 ml), os extratos orgânicos lavados com solução 5% HCl e algumas vezes com água resfriada para posterior secagem em  $\text{MgSO}_4$ . A remoção do solvente à pressão reduzida, fornece 18,5g de óleo avermelhado cujo espectro de  $^1\text{H-RMN}$  acusa uma mistura entre 69 e 16.

Uma parte (5g) do produto bruto foi purificado através de coluna cromatográfica em florisil fornecendo:

- na eluição com 10% de éter etílico-hexano, 4,8 mmol (1,38g; 5%) do iodo derivado 69.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CCl}_4$ ):  $\delta$  3,75 (s,3H); 7,5 (m,5H); 8,2 (s,1H). Espectro nº 3.

- e ainda, na eluição com a mesma mistura, 5 mmol (0,86g; 19%) da 3-carbometoxi-2-fenil-1-azirina (16).

IV (filme) -  $1750\text{ cm}^{-1}$  (C=O);  $1780\text{ cm}^{-1}$  (C=N). Espectro nº 4.

$^1\text{R-RMN}$  ( $\text{CCl}_4$ ):  $\delta$  2,8 (s,1H); 3,7 (s,3H); 7,6 (m,5H). Espectro nº 5.

#### Preparação da 2-fenil-3-metil-3-carbometoxi-1-azirina (50).

A - Preparação do  $\alpha$ -metil cinamato de metila (51).

O éster 51 foi preparado por aquecimento de 0,100 mol (16,2g) do ácido- $\alpha$ -metil cinâmico sob refluxo por 2h em uma solução de 6,6 ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  em 100 ml de  $\text{CH}_3\text{OH}$ .

A mistura reacional foi diluída em água, extraída com benzeno e a porção orgânica foi lavada, neutralizada com solução 5% de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  e seca com  $\text{MgSO}_4$ . Após a retirada do solvente à pressão reduzida, obteve-se 0,085 mol (15,05g; 85,5%) do éster 51 - óleo amarelado.

<sup>1</sup>H-RMN (CCl<sub>4</sub>): δ 1,9 (s,3H); 3,5 (s,3H); 7,05 (m,5H); 7,6 (s,1 H).

#### B - Preparação da iodo-azida **59**.

Foi preparada uma suspensão de 0,212 mol (13,8g) de NaN<sub>3</sub> em 85,5 ml de CH<sub>3</sub>CN. A mistura foi resfriada à -15 °C (CH<sub>3</sub>OH-gelo-sal) antes da adição lenta de 0,097 mol (15,75g; 4,9ml) de ICl. Decorridos 10 min, 0,085 mol (15,1g) de **51** foram acrescentados e a reação ficou sob agitação à temperatura ambiente por 16h.

A mistura foi diluída em 3 volumes de água, extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e tratada com solução 5% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. A fase orgânica foi lavada com água e seca com MgSO<sub>4</sub>.

A retirada do solvente à pressão reduzida, forneceu 33,1g de uma mistura (óleo castanho) na proporção de 8:5:4 dos compostos **57**, **58** e **59** respectivamente.

#### C - Preparação da azirina **50**.

Uma solução de 33,1g da mistura citada acima (**57**, **58** e **59**) foi preparada em 165 ml de acetona e 0,16 mol (18,01g) de DABCO. A mistura reacional foi deixada em repouso por 21 h e depois, diluída em água e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 vezes). Os extratos orgânicos foram tratados com solução 5% de HCl, lavados com água resfriada e secos com MgSO<sub>4</sub>.

A remoção do CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> no evaporador rotativo levou à um óleo, uma mistura na proporção de 8:5:4 das iodo-azidas **57** e **58** e da 2-fenil-3-metil-3-carbometoxi-1-azirina (**50**).

O produto bruto foi levado à refluxo em hexano por 3,5 h e seu espectro de  $^1\text{H-RMN}$  acusou a mesma mistura dos compostos obtida anteriormente

Novamente, o refluxo em hexano por 16 h resultou em 21,7g da mesma mistura.

A cromatografia em florissil de 5g do bruto, forneceu:

- na eluição com hexano, 9,9 mmol (3,4g; 50% baseado no peso total inicial) dos compostos **57** e **58** na proporção de 7,5:5 respectivamente e que permanecendo na geladeira, levou à separação de 1,34g de um sólido (P.F.:58-68 °C) contendo 93% do diastereoisômero **58** e 7% do diastereoisômero **57**.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CCl}_4$ ) **58**:  $\delta$  1,4 (s,3H); 3,8 (s,3H); 5,4 (s,1H); 7,3 (m,5H).

**57**:  $\delta$  1,8 (s,3H); 3,5 (s,3H); 5,4 (s,1H); 7,3 (m,5H).

E.M. **58**: P.B. m/e 217.

- na eluição com 50% de éter etílico-hexano, 4,2 mmol (0,789g; 21% baseado no peso total inicial) da 2-fenil-3-metil-3-carbometoxi-1-azirina (**50**).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CCl}_4$ ):  $\delta$  1,6 (s,3H); 3,6 (s,3H); 7,6 (m,5H). Espectro nº 9.

I.V. (filme):  $1738\text{ cm}^{-1}$  (C=O);  $1773\text{ cm}^{-1}$  (C=N). Espectro nº10.

D - Preparação da vinil azida **77** (E).

300 mg de uma amostra contendo **58** em 93% de pureza foi mantida sob agitação por 20h em uma solução com 4,5 mmol (250 mg) de KOH em 2,5 ml de  $\text{CH}_3\text{OH}$ .

Evaporou-se o metanol e o óleo obtido foi diluído em 2 ml de água, extraído com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 X 30 ml) e a subsequente secagem em  $\text{MgSO}_4$  forneceu 0,597 mmol (95 mg; 69%) de **77**.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CCl}_4$ ):  $\delta$  2,0 (s,3H); 6,15 (s,1H); 7,0-7,59 (m,5H). Espectro nº 11.

I.V. (filme):  $1660\text{ cm}^{-1}$  (C=C);  $2104\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{N}_3$ ). Espectro nº12.

Obteve-se 56% de **77** quando foram usados 13,2 mmol (740 mg) de KOH.

E - Preparação da vinil azida **78** (Z).

Foi preparada uma solução com 300 mg de uma mistura diastereoisomérica de **57** e **58** na proporção de 3:1 respectivamente, em 2,5 ml de  $\text{CH}_3\text{OH}$  contendo 2,2 mmol (125 mg) de KOH, permanecendo sob agitação por 16h.

Evaporou-se o metanol e o óleo remanescente foi diluído em 2 ml de água, extraído com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 X 30 ml) e os extratos orgânicos secos em  $\text{MgSO}_4$  conduziram a 179 mg de um óleo cujo espectro de  $^1\text{H}$ -RMN acusa a presença, na proporção de 2:6:3 respectivamente, de **77**, **78** e **57 + 58**.

Essa mistura foi levada a reagir sob as mesmas condições e foi isolado 0,44 mmol (70 mg; 51%) da mistura isomérica de **78** e **77** na proporção de 6:1.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CCl}_4$ ) **78**:  $\delta$  2,15 (s, 3H); 5,52 (s, 1H); 7,0-7,58 (m, 5H).

I.V. (filme): 1650  $\text{cm}^{-1}$  (C=C); 2122  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{N}_3$ ). Espectro nº13.

F - Preparação da 2-metil-3-fenil-1-azirina (**79**).

Uma amostra contendo 1,04g de uma mistura isomérica de **77** e **78** na proporção de 3:1, foi levada a refluxo em hexano por 29h.

O produto bruto foi purificado através de destilação à pressão reduzida (0,7 mm Hg; 48-52°C), fornecendo 1,27 mmol (165,9 mg; 19%) de **79** como um óleo amarelado.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CCl}_4$ ):  $\delta$  2,38 (s, 3H); 2,72 (s, 1H); 6,8-7,3 (m, 5H).

Espectro nº 14.

## Preparação da N-benzil-cinamamida (128)

### A - Primeira Tentativa<sup>41</sup>

7,0 mmol (1g) de ácido cinâmico foi adicionado à 2,7 mmol (2,94g 3 ml) de benzilamina e 2,0 mmol (0,1g) de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . A mistura foi refluxada por 1h e então, resfriada e lavada com 4,5 ml de água e acidificada com HCl gota a gota até a precipitação de sólidos. Após filtração foram obtidas 2 frações de precipitado, totalizando 1,15g de cristais, P.F.: 119-161 °C. Seu espectro de  $^1\text{H}$ -RMN acusa o ácido de partida recuperado.

### B - Segunda Tentativa<sup>41</sup>

0,010 Mol (1,5g) de ácido cinâmico foi esterificado sob refluxo por 2h em solução de 8,43 ml de  $\text{CH}_3\text{OH}$  com 0,67 ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . A mistura de reação foi diluída em 3 volumes de  $\text{H}_2\text{O}$  (30 ml) e extraída em benzeno (3 X 8,5 ml). Os extratos orgânicos foram lavados com água (3 X 28 ml) e 38 ml de solução 5% de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , secos sob  $\text{MgSO}_4$  e evaporados sob pressão reduzida, fornecendo 0,009 mol (1,43g; 87,1%) do cinamato de metila (13).

0,041 mol (4,42g; 4,5 ml) de benzilamina e 0,003 mol (0,15g) de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  foram adicionados à 0,009 mol (1,43g) do éster 13 e a mistura amarelada, deixada sob refluxo por 1h. Foram adicionados 9 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  destilada e depois, a solução foi acidificada com HCl e 1,94 mol (0,98g; 33%) de cristais foram obtidos da filtração do produto à vácuo e posterior recristalização em benzeno.

P.F.: 211-219 °C.

I.V. (KBr): 1551, 1641  $\text{cm}^{-1}$  (amida secund.); 3242-3341  $\text{cm}^{-1}$  (NH). Espectro nº 15.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,9 (s, 1H); 2,32-2,51 (m, 2H); 3,5 (d, J=4, 2H); 3,8-4,12 (m, 1H); 4,3 (d, J=6, 2H); 6,95-7,4 (m, 15-16H). Espectro nº 16.

De uma nova tentativa de recristalização em benzeno, obteve-se 0,71g de sólido, P.F.: 217-220 °C.

E.M. (m/e): picos em 254 e 255

Uma provável estrutura atribuída foi **130**.

### C - Terceira Tentativa

Em um balão contendo 0,014 mol (2,3g) de ácido- $\alpha$ -metil-cinâmico, 0,107 mol (12,69g; 7,7 ml) de  $\text{SOCl}_2$  foram adicionados. Após 16h de reação, o excesso de cloreto de tionila foi evaporado rapidamente sob pressão reduzida e benzeno foi adicionado até a total solubilização do sólido formado. O balão de reação foi resfriado em banho de gelo e água e, aos poucos, foram juntados 0,028 mol (3,038g; 3,096 ml) de benzilamina, provocando imediata precipitação de sólidos brancos. A mistura reacional ficou durante 15h à temperatura ambiente e então, parte do benzeno foi evaporado e a mistura foi diluída em água e aquecida em banho maria.

Após filtração e posterior recristalização em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e hexano, foram isolados 0,013 mol (3,37g; 94,6%) da N-benzil-cinamamida **128** como cristais brancos, P.F.:116-118 °C.

I.V. (KBr): 3347  $\text{cm}^{-1}$  (NH); 1601  $\text{cm}^{-1}$  (C=C conj. C=O); 1657 e 1532  $\text{cm}^{-1}$  (amida secund.). Espectro nº 17.

$^1\text{R-RMN}$  ( $\text{CCl}_4 + \text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,0 (s,3H); 4,35 (d,2H); 6,8 (banda alargada, 1H); 7,2 (s,10 H). Espectro nº 18.

E.M.  $M^+$  251

Obteve-se um rendimento de 74,5% de **128** quando o tratamento da mistura de reação envolveu apenas filtração sem adição de água.

#### Preparação da 2-etil-3-fenil-1-azirina (**125**)

A - Preparação do ácido- $\alpha$ -bromo-butírico (**116**)<sup>35</sup>.

Em um balão de 2 bocas, encaixado a um condensador de refluxo, foram pesados 0,272 mol (24g; 25 ml) de ácido butírico. A temperatura ambiente, pela abertura lateral, foram adicionados 0,293 mol (46,85g; 16 ml) de  $\text{Br}_2$  e em seguida, lentamente, 0,009 mol (1,26g; 0,8 ml) de  $\text{PCl}_3$ . O sistema todo é conectado a um trap contendo água para a coleta do HBr liberado na reação. A solução alaranjado intenso foi aquecida, com agitação em banho de óleo à

74-83 °C por 11,5h até que a cor vermelha escura do bromo desaparecesse do condensador originando solução amarelada, o ácido- $\alpha$ -bromo-butírico (**116**) não isolado, que foi esterificado sob refluxo por 6h em 250 ml de CH<sub>3</sub>OH e 0,5 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; a solução é neutralizada com NaHCO<sub>3</sub> e o metanol evaporado à pressão reduzida, fornecendo 0,167 mol (30,3g; 62%) do  $\alpha$ -bromo butirato de metila. <sup>1</sup>H-RMN (CCl<sub>4</sub>):  $\delta$  1,0 (t, J=7); 2,03 (m); 3,75 (s); 4,25 (t, J=7).

#### B - Preparação do trietil- $\alpha$ -fosfonobutirato (**117**)<sup>36</sup>.

0,166 Mol (27,58g; 29,5 ml) de P(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub> foram adicionados à 0,167 mol (30,3g) do éster acima obtido. A mistura reagente foi aquecida em banho de óleo; o brometo de etila foi destilado à pressão atmosférica em 92-93 °C no banho e depois, à 32-68 °C, banho 55-122 °C, à 1,5 mm Hg; o resíduo destilado à 82 °C, banho 167-210 °C, à 2,5 mm Hg, fornecendo 0,039 mol (9,29g; 23%) de trietil- $\alpha$ -fosfonobutirato (**117**).

0,06 Mol (6,37g; 6,1 ml) de benzaldeído foram adicionados ao enolato preparado a partir de 0,039 mol (9,25g) de **117** e excesso de NaH (57% suspensão em óleo mineral) em 50 ml de DMF seco.

A mistura sob atmosfera de N<sub>2</sub>, foi refluxada por 3h em banho de óleo à 145 °C e depois, resfriada, colocada em 100 ml de água e extraída com 150 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A fase orgânica foi lavada com 3 porções de 50 ml de água, seca com MgSO<sub>4</sub> e filtrada. O solvente, evaporado à pressão reduzida forneceu 8,25g de éster que foi saponificado sob refluxo por 30 min em 20 ml de solução 20% de KOH

em etileno glicol e, a seguir, a solução alaranjada foi diluída em 50 ml de água e acidificada ocorrendo precipitação de sólidos. Os cristais úmidos, após filtração, foram diluídos em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , secos com  $\text{MgSO}_4$  e novamente filtrados, fornecendo 9 mmol (1,57g; 23%) de **115**.

1,57g do ácido- $\alpha$ -etil cinâmico (**115**) foram esterificados sob refluxo por 3h em 50 ml de  $\text{CH}_3\text{OH}$  e 0,56 ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . A mistura foi neutralizada com  $\text{NaHCO}_3$  e parte do solvente foi evaporado à pressão reduzida. A solução foi diluída em 50 ml de água, extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 X 100 ml) e os extratos orgânicos foram lavados com  $\text{H}_2\text{O}$  e secos com  $\text{MgSO}_4$ . Após evaporação do solvente, foram obtidos 7 mmol (1,36g; 21%) do  $\alpha$ -etil cinamato de metila (**118**).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CCl}_4$ ):  $\delta$  0,55-0,77 (t); 1,8-2,1 (q); 3,4 (s); 6,8 (s); 7,3 (s). Espectro nº 19.

Uma suspensão de 18 mmol (1,15g) de  $\text{NaN}_3$  em 10 ml de  $\text{CH}_3\text{CN}$  foi resfriada à  $-15^\circ\text{C}$  (gelo-sal) para a adição lenta de 8 mmol (1,28g; 0,4 ml) de  $\text{ICl}$ . A suspensão alaranjada ficou no banho por 15 min e então, 7mmol (1,36g) do éster **118** foram adicionados. A mistura de reação ficou em repouso por 20h e então, foi diluída em 45 ml de água e extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 X 50 ml). A fase orgânica foi tratada com 50 ml de solução 5% de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , lavada com água (4 vezes), seca com  $\text{MgSO}_4$  e a evaporação do solvente à pressão reduzida, forneceu 1,79g de uma mistura na proporção de 6:5:2:4 dos compostos **119**, **118**, **120** e **121** respectivamente.

A mistura foi levada a reagir por 21h em solução preparada com 9 mmol (1,02g) de DABCO em 9 ml de acetona.

O líquido amarelo da reação foi adicionado à 100 ml de água (10 volumes) e extraído com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 X 50 ml). Os extratos orgânicos foram tratados com 50 ml de solução 5% HCl, lavados com 50 ml de água resfriada e secos com  $\text{MgSO}_4$ . A retirada do solvente em evaporador rotativo forneceu 1,37g de uma mistura na proporção de 6:5:4:2 dos compostos **119**, **118**, **121** e a 2-fenil-3-etil-3-carbometoxi-1-azirina (**122**).

A mesma mistura ainda foi recuperada do refluxo em hexano por 17h.

A cromatografia do produto bruto em 12g de florisil forneceu:  
- na eluição com hexano, 1,3 mmol (464 mg; 22%) dos compostos **121** e **119** na proporção de 2:3 respectivamente.

- na eluição com 20% de éter etílico em hexano, 0,4 mmol (85,25 mg; 58,74% de **122**; baseado na quantidade da todo reagente **120** determinada pelo espectro que apresenta a proporção citada) da 3-carbometoxi-3-etil-2-fenil-1-azirina (**122**).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CCl}_4$ ):  $\delta$  0,77-1,0 (t,3H); 1,9-2,22 (q,2H); 3,62 (s,3H);  
7,35-7,9 (m,5H). Espectro nº 20.

C - Preparação da 3-fenil-2-etil-1-azirina (**125**).

Em um balão contendo 0,464g de uma mistura diastereoisomérica de **121** e **119**, foi acrescentada uma solução de 9,45 mmol (0,53g) de KOH em 5,54 ml de  $\text{CH}_3\text{OH}$  permanecendo sob agitação à temperatura ambiente por 20 h.

Parte do solvente foi evaporado à pressão reduzida e à mistura reagente foram adicionados 4,43 ml de água destilada e posteriormente, a mesma foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 X 66,5 ml) e seca em  $\text{MgSO}_4$ .

Os extratos orgânicos foram combinados e o solvente, retirado no evaporador rotativo fornecendo 0,163g de uma mistura da iodo reagente 121 e 119 e as vinil azidas esperadas 123 (Z) e 124 (E).

A fase aquosa, foi acidificada até pH 5-6 onde ocorreu precipitação de grande quantidade de sólidos que foram filtrados, secos e de onde recuperou-se 0,200g do ácido de partida 115; P.F.: 103-103,5 °C, não compatível com a literatura (124 °C)<sup>37</sup>

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CCl}_4$ ):  $\delta$  1,22 (t, 3H); 2,6 (q, 2H); 7,4 (s, 5H); 7,8 (s, 1H); 1,09 (proton ácido). Espectro nº 21.

I.V. (KBr): 1673  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); 2813  $\text{cm}^{-1}$  (OH). Espectro nº 22.

E.M.:  $M^+$  176

A mistura foi novamente levada a reagir por 26h em solução preparada com 2 ml de  $\text{CH}_3\text{OH}$  e 3,14 mmol (0,176g) de KOH. Parte do metanol foi evaporado e a mistura reagente foi diluída em 2,5 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ , extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 X 45 ml) e seca com  $\text{MgSO}_4$ .

A fase aquosa sofreu o mesmo tratamento descrito para a tentativa anterior, fornecendo ainda 0,025g de cristais amarelados, P.F. 103-104 °C, o que totalizou 0,225g de 115 recuperado.

A porção orgânica, após evaporação do  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à pressão reduzida, forneceu 0,5 mmol (83 mg; 43,23%) das vinil azidas desejadas **123** (*Z*) e **124** (*E*) na proporção de 2:3.

$^1\text{R-RMN}$  ( $\text{CCl}_4$ ):  $\delta$  1,2 (t, 3H); 2,3 (q, 2H); 5,5 (s, 1H); 6,09 (s, 1H); 7,2 (m, 5H). Espectro nº 23.

0,5 mmol (83 mg) da mistura de **123** e **124** foi deixado sob refluxo em hexano por 29h. A retirada do solvente no evaporador rotativo, conduziu à 0,4 mmol (56 mg; 79,95%) da azirina **125**.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CCl}_4$ ):  $\delta$  1,3 (t, 3H); 2,58-2,97 (q, 2H); 2,78 (s, 1H); 7,15 (m, 5H). Espectro nº 24.

#### Preparação da Base de Schiff (**37**)

Uma solução contendo 1,5 mmol (0,263g) de **16** em 5 ml de benzeno, foi resfriada em banho de gelo e água para a adição lenta de 3,5 mmol (0,112g; 0,111 ml) de hidrazina 90% conduzindo à formação de precipitados amarelados; adicionou-se 9,8 mmol (1,04g; 1,0 ml) de benzaldeído aumentando assim o volume de cristais. Os sólidos, filtrados à vácuo totalizaram 3,7 mmol (0,968g, 53%) de **37**, P.F.: 210-213 °C. A recristalização em  $\text{CH}_3\text{CN}$  eleva seu P.F. para 220-224 °C (com decomp.), porém seu I.V. permanece inalterado.

I.V. (KBr): 1530 e 1615  $\text{cm}^{-1}$  (C=O e C=N) e 3382  $\text{cm}^{-1}$  (NH).

E.M. :  $M^+$  263.

## Preparação da Enaminona 38

A uma solução preparada com 1,5 mmol (0,263g) de 16 em 5 ml de benzeno e resfriada em banho de gelo e água, foram adicionados 3,5 mmol (0,112g; 0,111 ml) de hidrazina 95% provocando precipitação de sólidos. Após 15 min, acrescentou-se 3,5 mmol (0,35g; 0,4 ml) de acetil acetona que solubilizou os cristais iniciando nova precipitação. A mistura amarela filtrada em funil de Buchner, originou 0,128g de sólidos brancos, P.F.: 144-147 °C (com decomp.). Recristalização em metanol e benzeno conduziu à 0,46 mmol (0,118g; 31%) de 38.

P.F.: 197-200 °C (com decomp.)

I.V. (KBr): 1542  $\text{cm}^{-1}$  (C=C); 1613  $\text{cm}^{-1}$  (C=O) e 2896-3296  $\text{cm}^{-1}$  (NH). Espectro nº 26.

E.M.:  $M^+$  257

## Preparação da 3-fenil-5-metil-1,2,4-triazin-6-ona (56)

Adicionou-se 5,99 mmol (0,192g; 0,19 ml) de hidrazina 95% à uma solução preparada com 2,5 mmol (0,472g) de 50 em 10 ml de benzeno, resfriada em banho de gelo e água, permanecendo sob re-

fluxo por 26h. Evaporou-se o benzeno e os dados espectrais do sólido remanescente, acusam 1,7 mmol (0,329g; 70%) de **56**, P.F.: 168-170 °C (com decomp.). Recristalização com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, forneceu 3 frações de precipitado com P.F. e I.V. inalterados.

I.V. (KBr): 1616 cm<sup>-1</sup> (C=N); 1651 cm<sup>-1</sup> (C=O) e 3282 cm<sup>-1</sup> (NH). Espectro nº 27.

<sup>1</sup>H-RMNP (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,45 (d, J=6, 3H); 4,13 (q, J=6, 1H); 7,36-7,8 (m, 5H). Espectro nº 28.

E.M.: M<sup>+</sup> 189.

#### Preparação da 4-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-ona (**160**)

A uma solução preparada com 0,87 mmol (300 mg) de **58** em 2,5 ml de metanol, foram adicionados 20,82 mmol (667,3 mg; 0,66 ml) de hidrazina, permanecendo sob agitação à temperatura ambiente por 18h. Evaporou-se parte do solvente e adição de éter diisopropílico dá origem a rápida cristalização. Decantou-se o éter e o sólido remanescente foi diluído em 2,0 ml de água, acidificado com HCl concentrado e, em seguida, extração com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 X 50 ml), secagem dos extratos orgânicos com MgSO<sub>4</sub> e retirada do solvente à pressão reduzida conduz à 0,51 mmol (89 mg; 59%) de **160**.

P.F.: 168-173 °C.

I.V. (KBr): 1507, 1601 e 1617  $\text{cm}^{-1}$  ; 3274  $\text{cm}^{-1}$  (NH). Espectro nº 29.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ ):  $\delta$  2,18 (s, 3H); 6,28 (banda larga, 1H); 7,58 (s, 5H); 8,38 (banda larga, 1H). Espectro nº 30.

E.M. (m/e):  $\text{M}^+$  174.

#### Preparação das todo azidas 131, 132 e 133.

Uma suspensão de 8,72 mmol (0,567g) de  $\text{NaN}_3$  em 7 ml de  $\text{CH}_3\text{CN}$  foi resfriada à -10/-15 °C para a adição lenta de 3,5 mmol (0,568, 0,177 ml) de  $\text{ICl}$ . Após 15 min adicionou-se 7,29 mmol (1,83g) de **128**, permanecendo em repouso durante 18h.

Tratou-se a reação, diluindo-se em 25 ml de água, seguida de extração com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 X 50 ml) e lavagem com 25 ml de solução 5% de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . Os extratos orgânicos combinados foram lavados com  $\text{H}_2\text{O}$  (4 X 50 ml) e secos em  $\text{MgSO}_4$  para fornecer 2,2g de uma mistura na proporção de 4,7:3,3:1 dos isômeros **132**, **133** e **131**.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CCl}_4$ ) (**132**):  $\delta$  1,91 (s, 3H); 5,53 (s, 1H); 7,0-7,6 (m, 10 H)

(133):  $\delta$  1,4 (s, 3H); 5,58 (s, 1H); 7,0-7,6 (m, 10 H)

(131):  $\delta$  4,99 (s, 1H) - única observação evidente.

I.V. (filme) (132 + 133 + 131): 1655  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); 2125  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{N}_3$ ) e 3300-3390  $\text{cm}^{-1}$  (NH). Espectro nº 31.

E.M.: m/e 91 (100%)

#### Preparação das azetidionas 134 e 135

A - Uma mistura contendo os isômeros 132, 133 e 131 (0,226 mmol; 95 mg), KOH (0,32 mmol; 18 mg), TBAB (0,115 mmol; 37 mg),  $\text{H}_2\text{O}$  (0,032 ml) e benzeno (5 ml) foi agitada por 16h à 40-50 °C. Após diluição em benzeno (8,5 ml), a fase orgânica foi lavada com água (2 X 3 ml) e seca em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . A evaporação do solvente à pressão reduzida, conduziu à um resíduo cujo espectro de  $^1\text{H}$ -RMN acusou essencialmente mistura isomérica de 134 e 135 na proporção de 1,27:1 respectivamente.

B - 0,35 mmol (147 mg) de uma mistura contendo **132**, **133** e **131** juntamente com KOH (0,34 mmol; 19 mg), TEBA (0,15 mmol; 40 mg), H<sub>2</sub>O (0,05 ml) e benzeno (8 ml), foi agitada à 40-50 °C por 16h. Após diluição em benzeno (17 ml), lavagem da fase orgânica com água (2 X 8 ml) e subsequente secagem em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, o solvente evaporado à pressão reduzida, originou um óleo contendo **134** e **135** na proporção de 1,13:1 respectivamente.

O bruto combinado dessas duas tentativas (120 mg) foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica e forneceu:

- na eluição com benzeno 80% em hexano, uma mistura na razão de 3:10 dos isômeros **134** e **135** cuja trituração com hexano, levou à 0,051 mmol (15 mg; 8,9%) de **135** como sólido, P.F.: 59-62 °C.

I.V. (KBr): 1770 cm<sup>-1</sup> (C=O); 2120 cm<sup>-1</sup> (N<sub>3</sub>) e 2920 cm<sup>-1</sup> (CH). Espectro nº 32.

<sup>1</sup>H-RMN (CCl<sub>4</sub>): δ 1,0 (s, 3H); 4,2 (s, 1H); 4,34 (sistema AB, J=16,2); 6,92-7,4 (m, 10 H). Espectro nº 33.

E.M. (m/e): 133 (10,4%); 159 (9%); 264 (8,6%).

- na eluição com benzeno 80% em hexano e benzeno 100%, isolou-se 0,194 mmol (56,5 mg; 34%) de **134** como óleo amarelado.

<sup>1</sup>H-RMN (CCl<sub>4</sub>): δ 1,55 (s, 3H); 4,1 (s, 1H); 4,31 (sistema AB, J=16,2); 6,92-7,4 (m, 10 H). Espectro nº 34.

## Preparação de N-t-Bu-Cinamamida 141

0,25 mol (29,74g; 18 ml) de  $\text{SOCl}_2$  foram adicionados à 0,018 mol (3g) de ácido  $\alpha$ -metil cinâmico, permanecendo em repouso por 19h.

Evaporou-se o excesso de  $\text{SOCl}_2$  e o sólido remanescente foi diluído em benzeno e a solução resfriada em banho de gelo para a adição lenta de 0,057 mol (4,17g; 6 ml) de  $(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_2$  ocorrendo concomitante precipitação de sólidos. Após 15h de reação, parte do benzeno foi retirada à pressão reduzida, os sólidos solubilizados em água, aquecidos em banho-maria e filtrados em funil de Buchner; diluição em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e secagem em  $\text{MgSO}_4$  forneceu 0,0154 mol (3,34g; 83,12%) de 141 como cristais brancos. P.F.: 83,5-85,5 °C. A recristalização em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e hexano não altera seu P.F. e I.V..

I.V. (KBr): 1626  $\text{cm}^{-1}$  (C=C); 1670  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); 3378  $\text{cm}^{-1}$  (NH); 2980-3000  $\text{cm}^{-1}$  (CH). Espectro nº 35.

$^1\text{R-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,4 (s, 9H); 2,02 (s, 3H); 5,5-5,85 (m, 1H); 7,3 (s, 6H). Espectro nº 36.

E.M.:  $\text{M}^+$  217

## Preparação das Iodo azidas 143, 144 e 142

A uma suspensão de 0,023 mol (1,498g) de  $\text{NaN}_3$  em 9,2 ml de  $\text{CH}_3\text{CN}$  resfriada à  $-10/-15\text{ }^\circ\text{C}$  (gelo + sal), foram adicionados lentamente, 0,010 mol (1,69g; 0,53 ml) de  $\text{ICl}$ . A mistura de reação foi agitada por 15 min adicionais e então, foram juntados 0,009 mol (2g) de 141, permanecendo sob agitação à temperatura ambiente por 13h. A suspensão marrom avermelhada foi diluída em 25 ml de água, extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 X 15 ml) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com 15 ml de solução 5% de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , posteriormente com água (4 X 22 ml) e secos com  $\text{MgSO}_4$  para fornecer 3,1g de óleo castanho.

A essa mistura foi adicionado hexano que após evaporado, regenera a mesma combinação de compostos que foi purificada através de coluna cromatográfica em sílica, fornecendo:

- na eluição com benzeno 100% obteve-se várias frações contendo os isômeros 143, 144 e 142 numa proporção total de 3:1,8:1, (6,9 mmol; 2,66g; 92%) respectivamente.

- na eluição com MeOH 1% em éter etílico, 0,381g da olefina 141 recuperada.

## Preparação da 2-fenil-3-metil-1-azirina-3-N-t-Bu-carboxamida (145)

Uma fração (289 mg) do material citado acima contendo uma mistura isomérica de **143**, **144** e **142** na proporção de 5,2:6:1 foram deixadas sob repouso à temperatura ambiente por 16h em solução com 0,6 mmol (70 mg) de DABCO em 2 ml de acetona. A mistura amarela foram adicionados 2 ml de água; extralou-se a fase aquosa com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 X 3 ml) e as porções orgânicas combinadas foram lavadas com 4 ml de solução 5% HCl seguida de lavagem com água (3 X 3 ml), secagem com  $\text{MgSO}_4$  e evaporação à pressão reduzida para fornecer 199 mg de óleo alaranjado cujo espectro de  $^1\text{R-RMN}$  mostrou absorções para **143**, **144**, **145** e **148**.

O bruto foi levado à refluxo em hexano por 18h e a evaporação do solvente no evaporador rotativo conduz à uma mistura entre **143**, **144** e **145** cuja tentativa de isolamento através de cromatografia em florisil, não foi bem sucedida.

## Preparação da azetidina (146)

Uma outra fração (0,513 mmol; 0,198g) do material já citado, contendo uma mistura isomérica de **143** e **144** na proporção de 2:3, KOH (0,518 mmol; 29 mg), TBAB (0,19 mmol; 60 mg),  $\text{H}_2\text{O}$  (0,07 ml) e benzeno (11,2 ml) foi agitada à 40-50 °C por 64h. Após diluição

em benzeno (17 ml), a fase orgânica foi lavada com água (3 X 10 ml) e seca em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . A evaporação do solvente conduziu a um resíduo que foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica.

Na eluição com benzeno 100%, isolou-se 0,196 mmol (50,45 mg; 69%) de **146** como um óleo viscoso cuja cristalização possibilitou a obtenção de sólidos brancos, P.F.: 59-61 °C.

I.V. (KBr): 1733  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); 2093  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{N}_3$ ); 2971  $\text{cm}^{-1}$  (CH). Espectro nº 39.

$^1\text{R-RMN}$  ( $\text{CCl}_4$ ):  $\delta$  1,25 (s, 9H); 1,6 (s, 3H); 4,35 (s, 1H); 7,3 (s, 5H). Espectro nº 40.

E.M. (m/e): 57 (100%); 159 (4%); 230 (1,3%).

Análise Elementar calculada para  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ : 65,08% C; 7,03% H; 21,69% N; e encontrada: 64,3% C; 6,9% H; 22,2% N.

Na eluição com benzeno 30% e 50% em hexano, 88,4 mg de **143** e **144** recuperados.

## Reação entre 143, 144 e 142 com DBN e DBU

A uma solução contendo 0,26 mmol (100 mg) de 143, 144 e 142 na proporção de 4,7:3,3:1 em 6,8 ml de benzeno, foram adicionados 0,476 mmol (59 mg; 0,04 ml de DBN, permanecendo sob agitação e aquecimento por 16h. A mistura foi diluída em 5 ml de água, extraída com benzeno (2 X 8 ml) e a subsequente secagem em  $MgSO_4$  e retirada do solvente à pressão reduzida, conduziu a um óleo fornecendo um  $^1H$ -RMN que acusa uma mistura na proporção de 1,8:1:1,5 dos compostos 143, 134 e 144.

Novamente, a mistura levada a reagir sob as mesmas condições por 42h adicionais, forneceu 143, 134 e 144 na proporção 1:2,3:1,8 e também traços de 135.

Através de uma segunda tentativa sob condições análogas, 0,26 mmol (100 mg) da mistura de 143, 144 e 142 na proporção já citada, foi levada a reagir por 21h em 0,48 mmol (73 mg; 0,05 ml) de DBU que, após tratamento já descrito, leva a um óleo cujo espectro de  $^1R$ -RMN mostra absorções para 143, 134 e 144 na proporção 1,35:1:1,09 respectivamente porém sem apresentar traços de 135.

O bruto combinado das duas tentativas descritas anteriormente, reagiu por 144h adicionais em 0,648 mmol (80,4 mg; 0,053 ml) de DBN e o espectro obtido do óleo remanescente, acusou 143, 134, 144 e 142 na proporção de 1,6:5,6:3,1:1.

## 7. BIBLIOGRAFIA

01. P. W. Neber e A. Burgard, *Ann.*, 1932, **493**, 281.
02. P. W. Neber e G. Huh, *Ann.*, 1935, **515**, 283.
03. G. Smolinsky, *J. Org. Chem.*, 1962, **27**, 3557.
04. G. Smolinsky, *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, **83**, 4483.
05. T. Nishiwaki, *Tetrahedron*, 1969, **25**, 747.
06. B. Singh e E. F. Ullman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, **89**, 6911.
07. E. F. Ullman e B. Singh, *J. Am. Chem. Soc.*, 1966, **88**, 1844.
08. A. Hassner e F. W. Fowler, *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, **90**, 2869.
09. A. Hassner e L. A. Levy, *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, **87**, 4203.
10. F. W. Fowler, A. Hassner e L. A. Levy, *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, **89**, 2077.
11. G. Smolinsky e B. Fewer, *J. Org. Chem.*, 1966, **31**, 1423.
12. T. Nishiwaki, T. Saito, S. Onomura e K. Kondo, *J. Chem. Soc. (C)*, 1971, 2644.
13. T. Nishiwaki e T. Saito, *J. Chem. Soc. (C)*, 1971, 2648.
14. C. M. A. Oliveira, *Tese de Mestrado*, Instituto de Química, Unicamp, 1987.
15. H. Schiff, *Ann. Chem.*, 1864, **131**, 118.
16. S. Patai (Ed.), "The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond", Interscience Publishers, John Wiley and Sons, London, 1970.
17. J. K. Smith, D. E. Bergbreiter e M. Newcomb, *J. Org. Chem.*, 1985, **50**, 4549.
18. W. Hansel, *Liebigs Ann. Chem.*, 1976, 1380-1394.

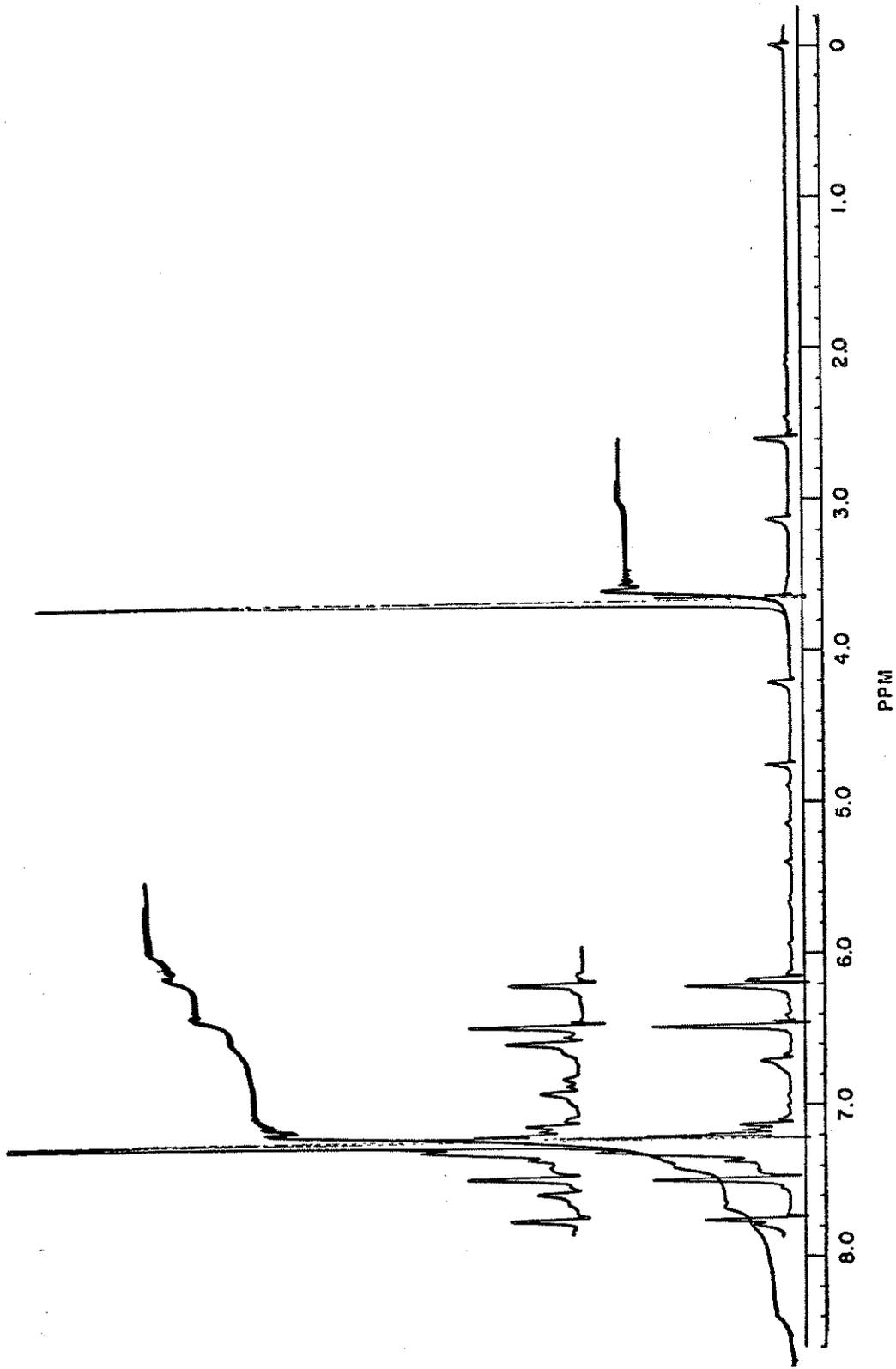
19. G. Adembri, F. Ponticelli e P. Tedeschi, *J. Heterocyclic Chem.*, 1972, **9**, 1219.
20. N. Slougul, G. Rousseau e J. Conla, *Synthesis Comm.*, 1982, 58.
21. S. Sivasubramanian, S. Aravind, L. T. Kumarasingh e N. Arumugam, *J. Org. Chem.*, 1986, **51**, 1985.
22. A. Hassner, G.J. Matthews e F.W. Fowler, *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, **91**, 5045.
23. E.S. Gould, "Mechanism and Structure in Organic Chemistry", 1959, 565. Ed. Holt, Rinehart and Winston. New York.
24. R. M. Silverstein, G. C. Bassler e T. C. Morrill, "Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos", Guanabara Dois S.A., Rio de Janeiro, R.J., 1979.
25. H. Bader e H. J. Hansen, *Helvetica Chim. Acta*, 1978, **61**, 286.
26. A. Hassner e F. Boerwinkle, *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, **90**, 216.
27. D.A. Spencer, *J. Chem. Soc.*, 1925, **127**, 216.
28. 8,0g de Br<sub>2</sub> adicionado à uma mistura resfriada em banho de gelo de 32,5g de NaN<sub>3</sub> em 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ou pentano, e 25 ml de HCl. A mistura é mantida sob agitação por 30 min-1h e a fase orgânica contendo o NaN<sub>3</sub> é decantada antes de seu uso. Quando se utiliza um excesso de HN<sub>3</sub>, diminui-se a formação do aduto de bromo. Com o emprego desse procedimento, os autores não observaram explosões.
29. A. Hassner e F. Boerwinkle, *Tetrahedron Lett.*, 1969, **38**, 3309.
30. A. Hassner, F. P. Boerwinkle e A. B. Levy, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, **92**, 4879.
31. A. Hassner, *J. Org. Chem.*, 1968, **33**, 2686.

32. D. Van Ende e A. Krief, *Angew. Chem. internat. Edit.*, 1974, **13** (4), 279-280.
33. Idem, 279.
34. A. Hassner, *Accounts Chem. Res.*, 1971, **4**, 9.
35. "Organic Synthesis", Coll. Vol. III, 523. Ed. John Wiley & Sons, Inc. New York, London, Sydney.
36. H. W. Coover, M. A. Mc Call e J. B. Dickey, *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, **79**, 1963.
37. I. Shahak, J. Almog e D. Bergmann, *Isr. J. Chem.*, 1969, **7** (4), 585-588.
38. K. Nakanishi, "Infrared Absorption Spectroscopy", Holden-Day, Inc., San Francisco e Nankodo Company Limited, Tokyo, 1962.
39. Sadtler, *Grating Spectra Standard Infrared*, **37**.
40. J. B. Hendrickson, D. J. Cram, G. S. Hammond, "Organic Chemistry", McGraw-Hill Kogakusha, Ltd, 1959, 1964, 1970.
41. O. C. Dermer J. King, *J. Org. Chem.*, 1943, **8**, 168-173.
42. "Handbook of Chemistry and Physics", R. C. Weast, Ed., 1971-1972.
43. N. S. Narasimhan e A. C. Ranade, *Tetrahedron Lett.*, 1965, **46**, 4145-4148.
44. S. Kushner, R. I. Cassell, J. Morton, II e J. H. Williams, *J. Org. Chem.*, 1951, **16**, 1283-1288.
45. A. Hassner e A. B. Levy, *Am. Soc.*, 1965, **87**, 4203.
46. M. Ihara, Y. Haga, M. Yonekura, T. Ohsawa, K. Fukumoto e T. Kametani, *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, **105**, 7345-7352.
47. a) K. D. Gundermann, *Angew. Chem.*, 1963, **75**, 1194-1203.  
 b) W. H. Mueller, idem, 1969, **81**, 475-506.

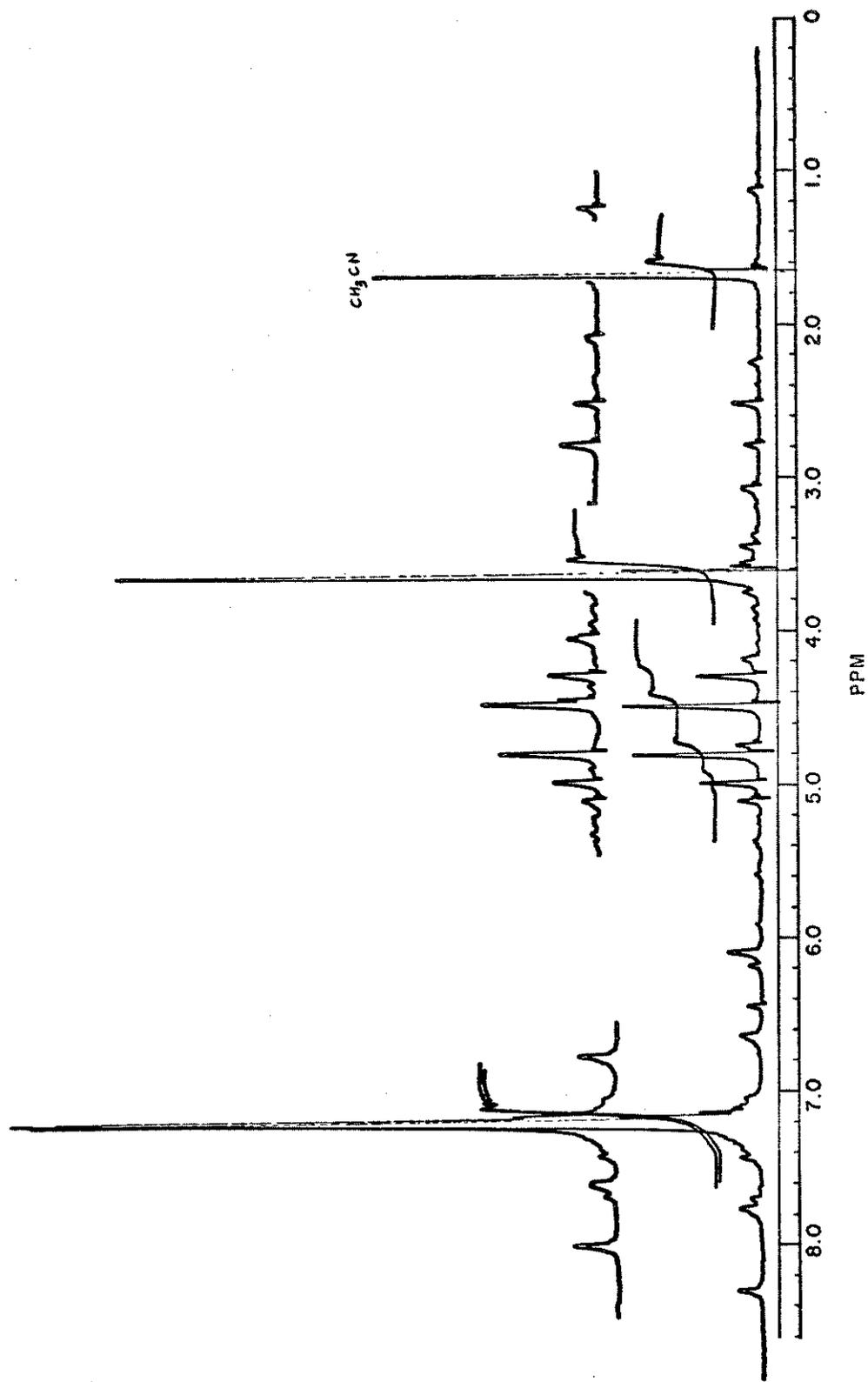
- c) P. B. Hopkins e P. L. Fucks, *J. Org. Chem.*, 1978, **43**, 1208-1217.
48. K. Hirai e Y. Iwano, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 2031-2034.
49. a) Serebryakov, *Mend. Chem. J.*, 1987, **31** (2), 1.  
b) Babayan e Torosyan, *idem*, 1987, **31** (2), 13.
50. H. Oedlger and F. Moller, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1967, **6**, 76.
51. H. R. Pfaendler e H. Hoppe, *Heterocycles*, 1985, **23** (2), 265-272.
52. W. Durckheimer, J. Blumbach, R. Lattrell e K. H. Scheunemann, *Angew. Chem.*, 1985, **24**, 180-202.
53. S. D. Sharma e P. K. Gupta, *Tetrahedron Lett.*, 1978, 4587-4590.
54. H. Huang, N. Iwasawa e T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, 1984, 1465-1466.
55. J. M. Aizpurua, I. Ganboa, F. P. Cossío, A. Gonzalez, A. Arrieta e C. Palomo, *Tetrahedron Lett.*, 1984, **25** (35), 3905-3908.
56. J. C. Sheehan e P. A. Cruickshank, *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, **78**, 3680-3686.
57. A. K. Bose, B. Anjaneyulu, S. K. Bhattacharya e M. S. Manhas, *Tetrahedron*, 1967, **23**, 4769-4776.
58. A. K. Bose, J. M. Khajavi, J. Kveder, C. Mikkavilli, J. M. Van der Veen, S. G. Amin, I. F. Fernandez, K. Gala, R. Gruska, J. C. Kapur, B. Ram, M. Supiura, J. E. Vicent e M. S. Manhas, *Tetrahedron*, 1981, **37**, 2321.
59. E. Bald, K. Saigo e T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, 1975, 1163.

60. C. Kaneko, T. Naito e A. Saito, *Tetrahedron Lett.*, 1984, **25** (15), 1591.
61. M. Ihara e K. Fukumoto, *Heterocycles*, 1982, **19** (8), 1435-1438.
62. M. J. Miller, P. G. Mattingly, M. A. Morrison e J. F. Kerwin, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, **102**, 7026-7032.
63. C. A. Townsend, A. M. Brown e L. T. Nguyen, *J. Am. Chem. Soc.* 1983, **105**, 919-927.
64. E. M. Gordon, M. A. Ondetti, J. Pluscec, C. M. Cimarusti, D. P. Bonner e R. B. Sykes, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, **104**, 6053-6060.
65. A. J. Biloski, R. D. Wood e B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, **104**, 3233-3235.

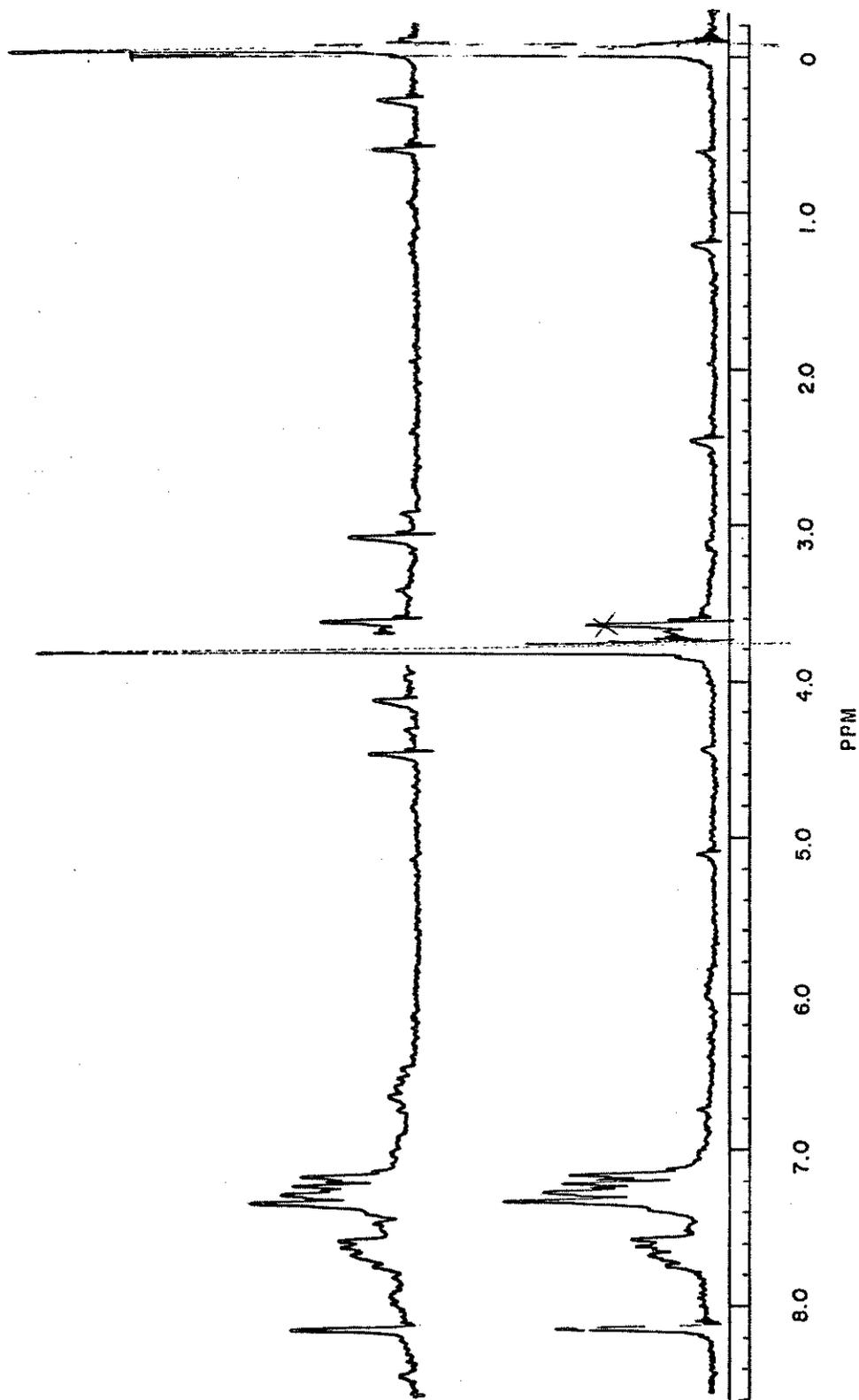
*ESPECTROS*



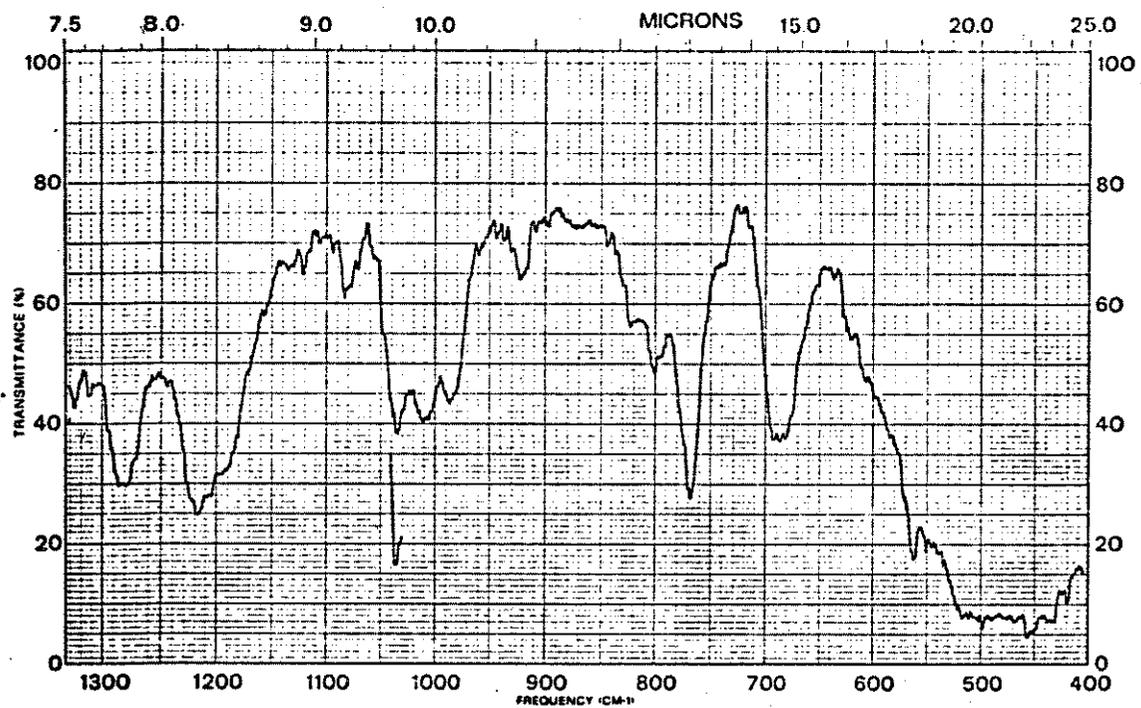
Espectro nº 1 -  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CCl}_4$ ) : composto 13



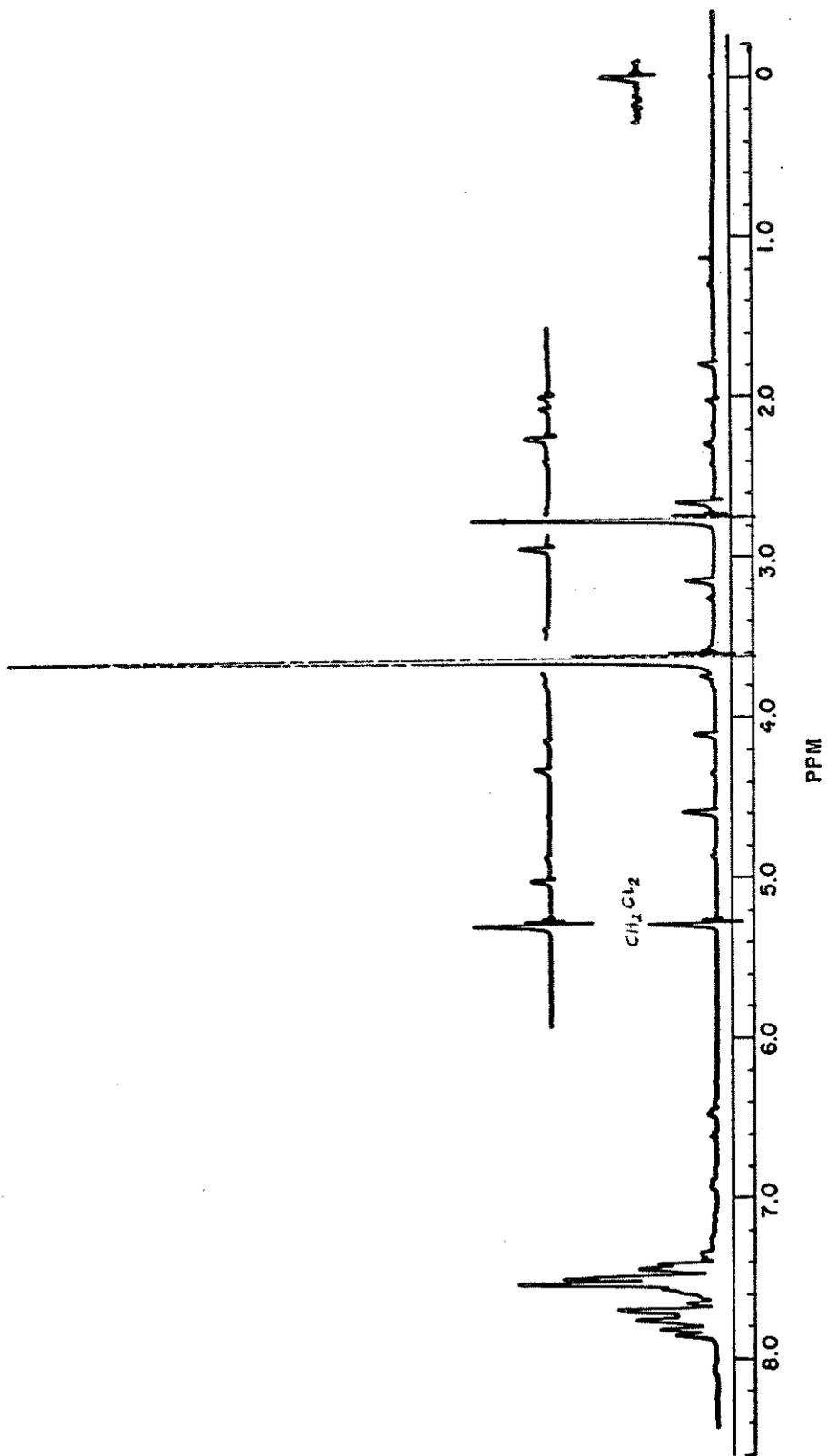
Espectro nº 2 -  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ ) : composto 14



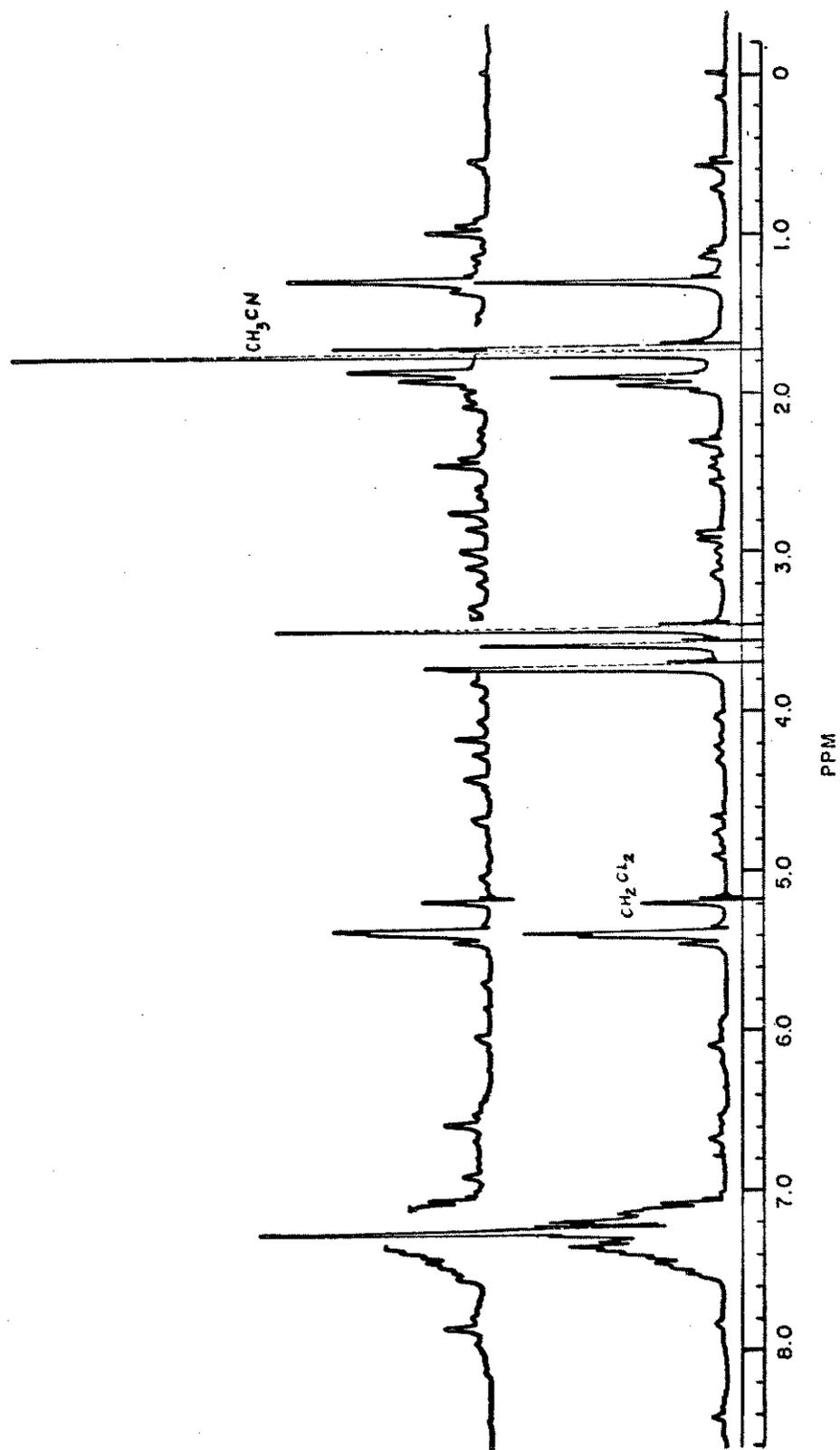
Espectro n° 3 - <sup>1</sup>H-RMN (CCl<sub>4</sub>) : composto 69



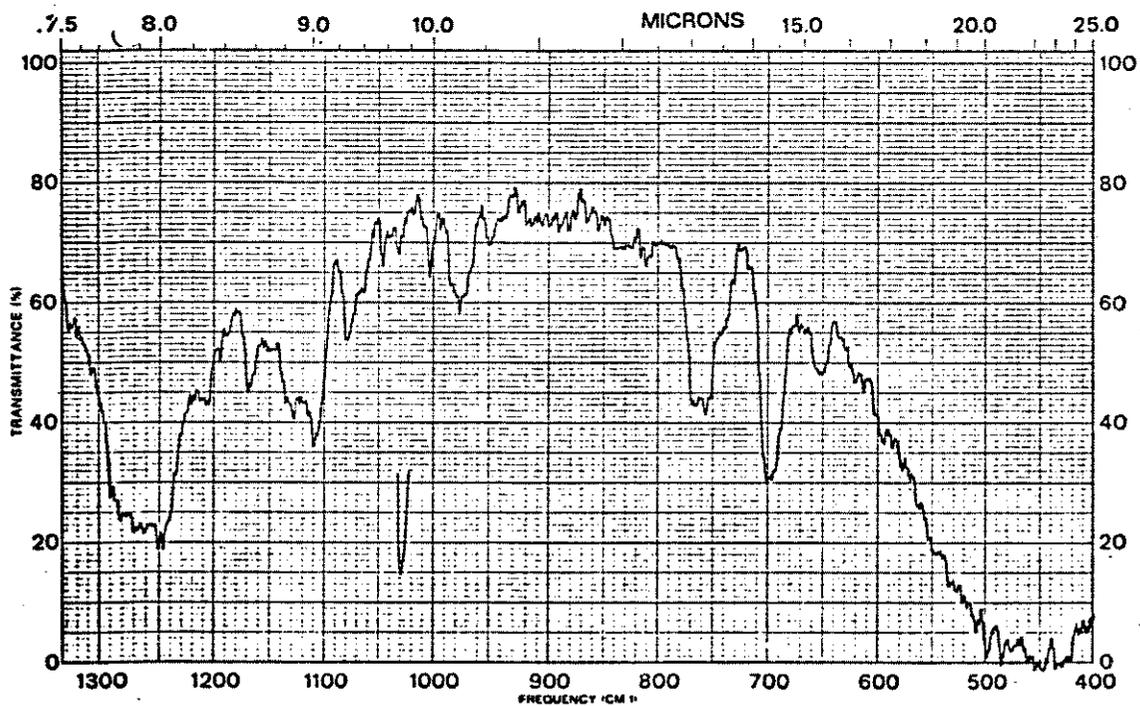
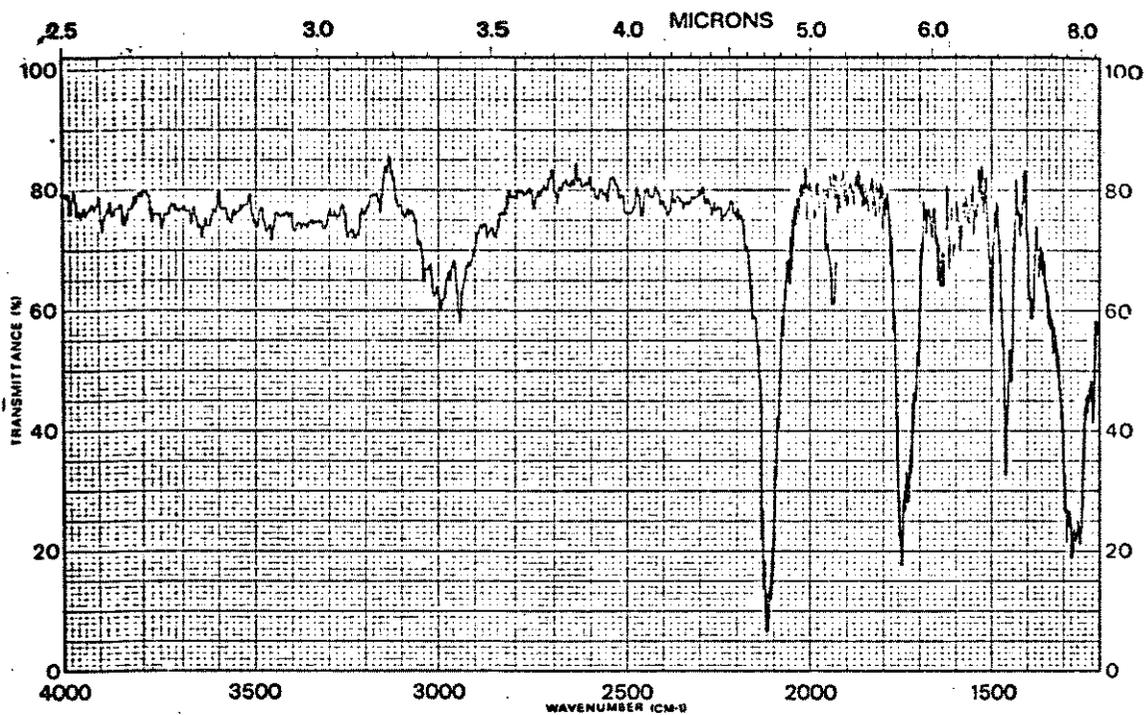
Espectro nº 4 - IV (filme) : composto 16



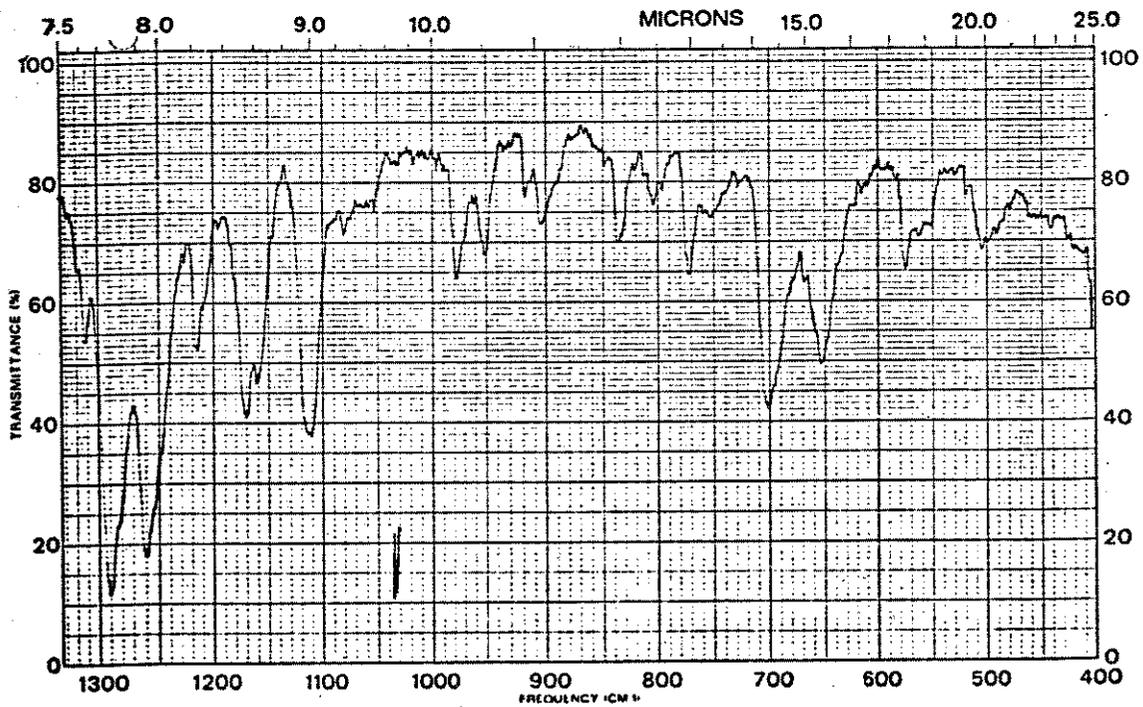
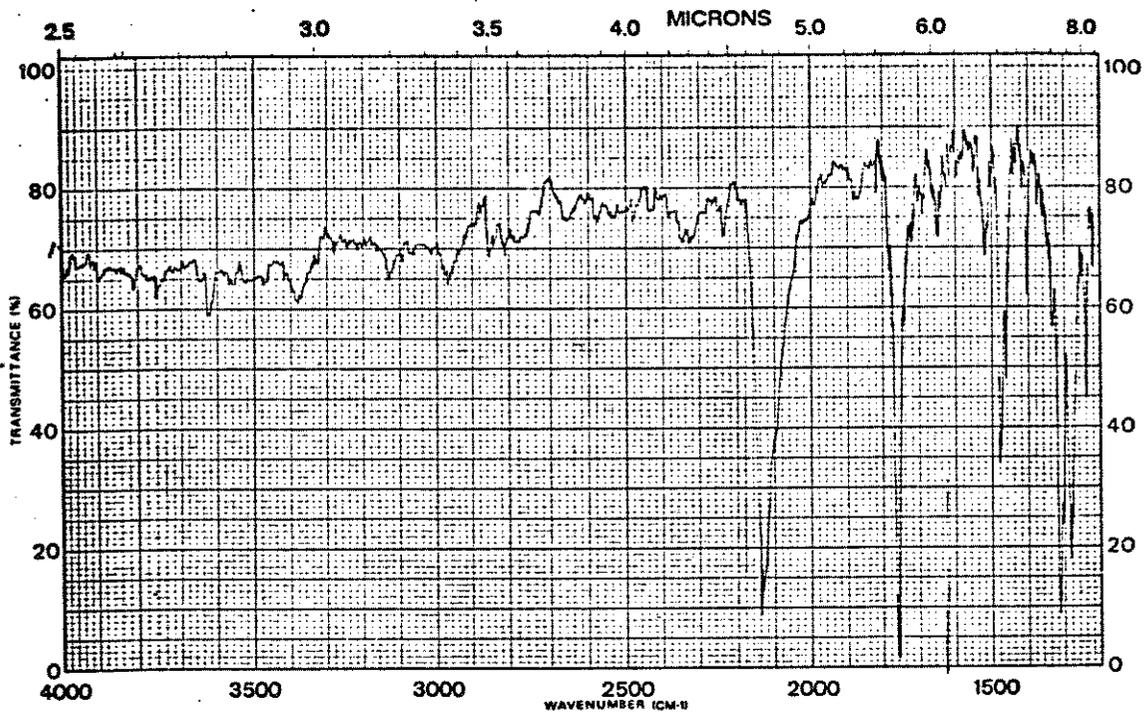
Espectro n° 5 -  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ ) : composto 16



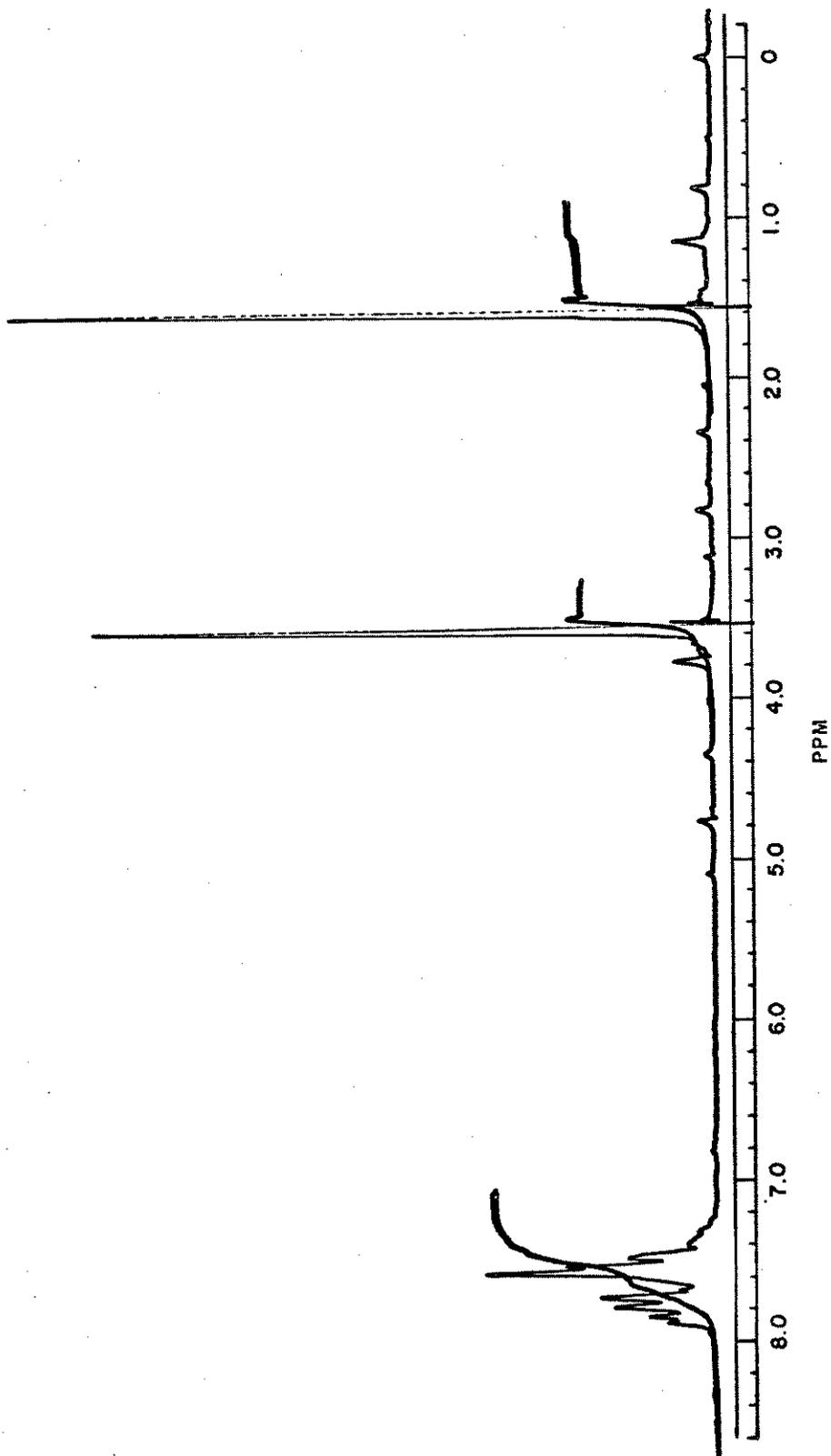
Espectro nº 6 -  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CCl}_4$ ) : mistura compostos 57 + 58 + 59



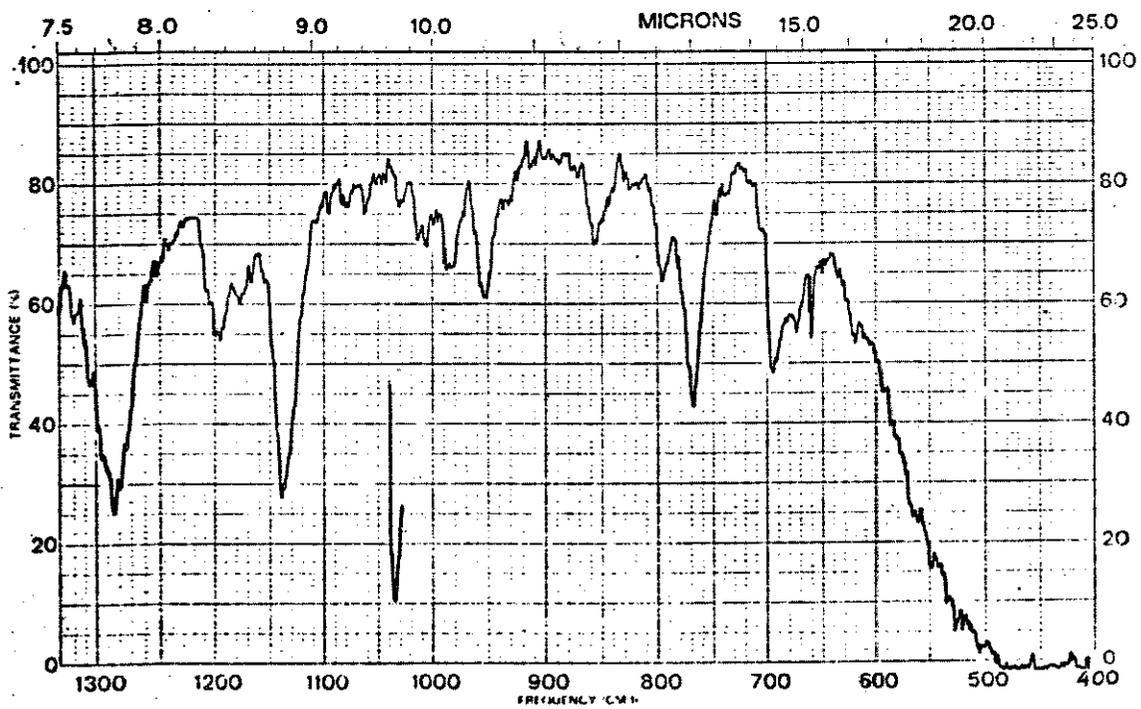
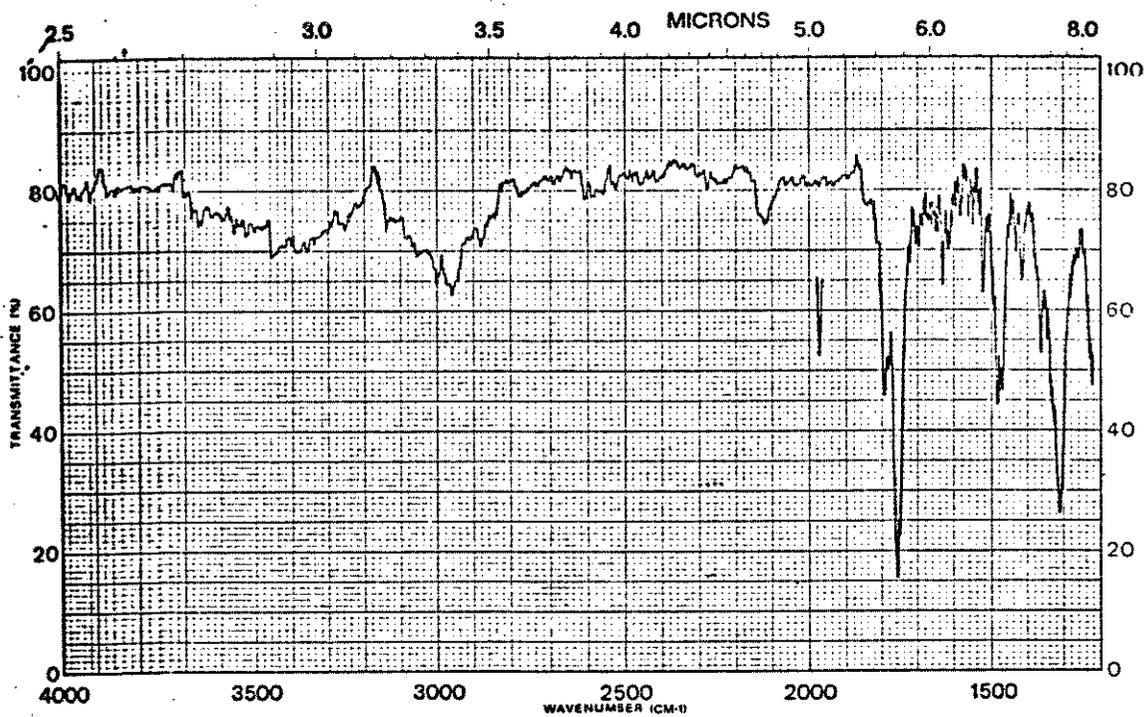
Espectro nº 7 - IV (filme) : mistura compostos 57 + 58 + 59



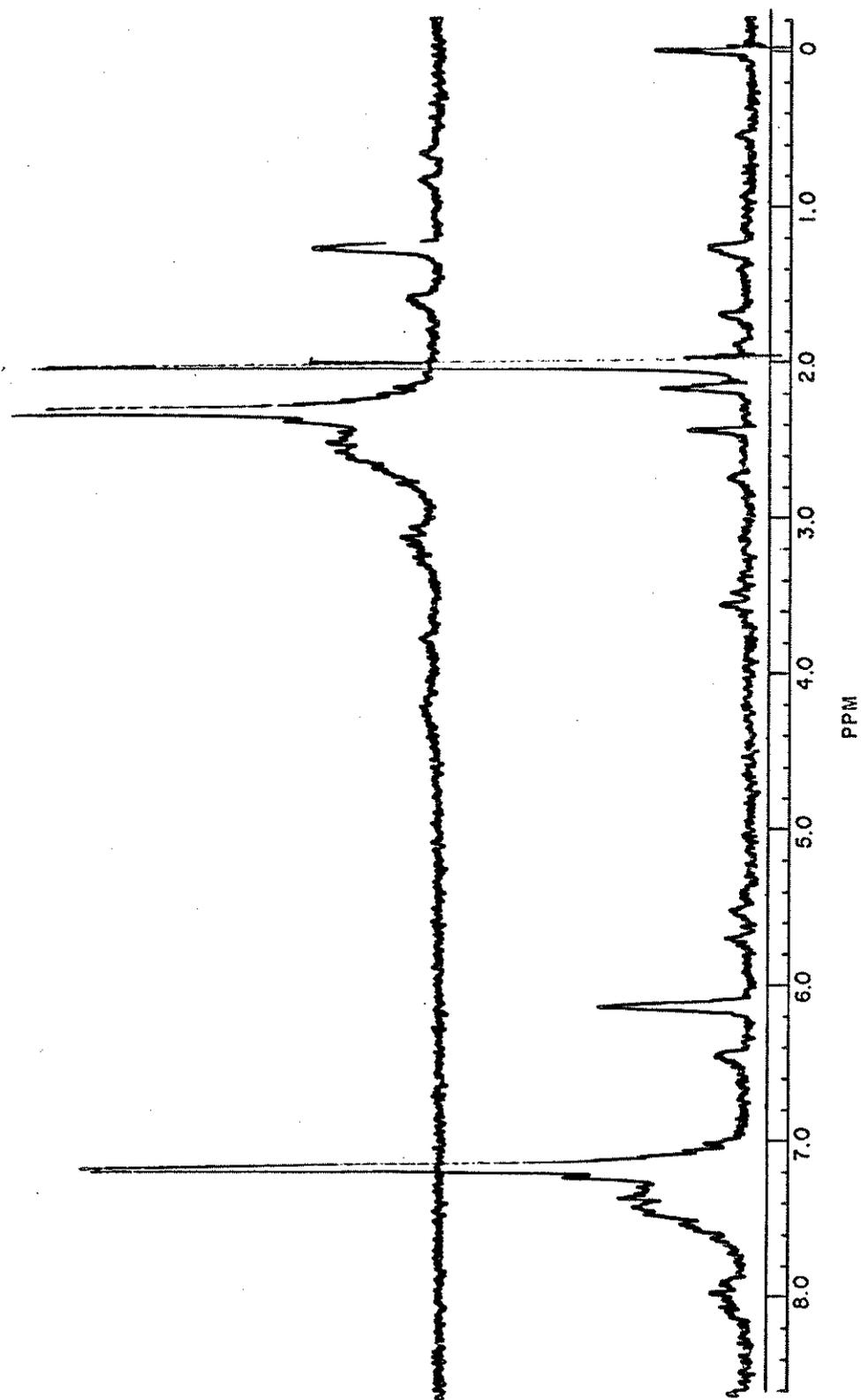
Espectro nº 8 - IV (filme) : mistura compostos 57 + 58



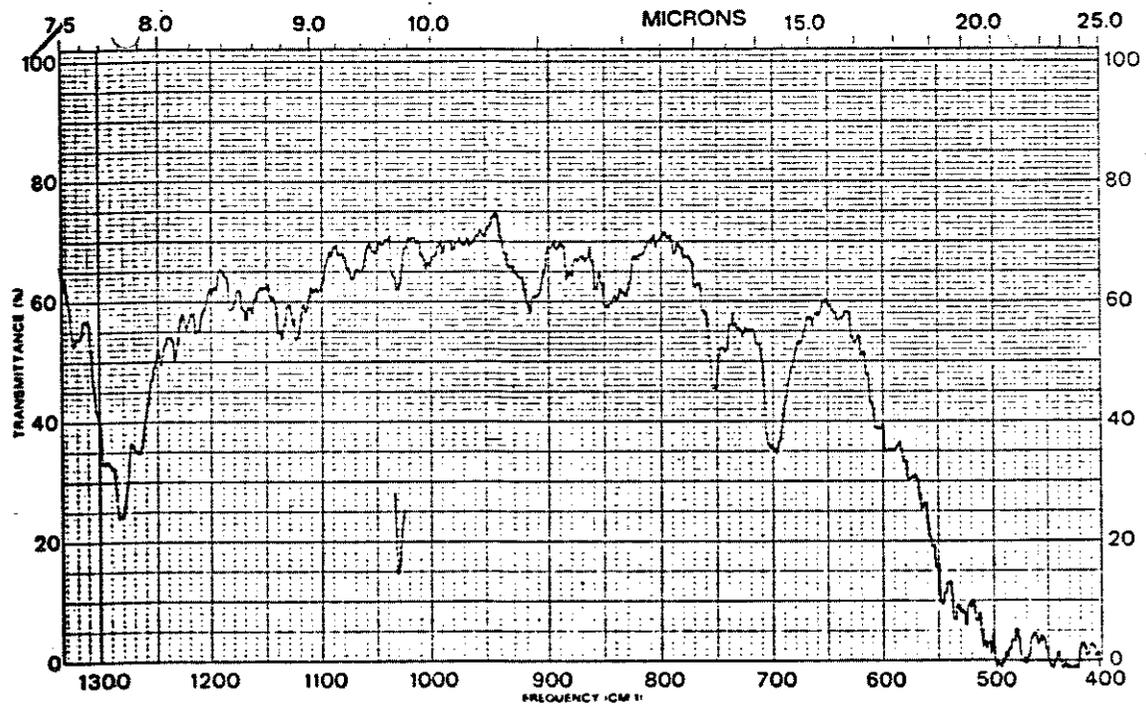
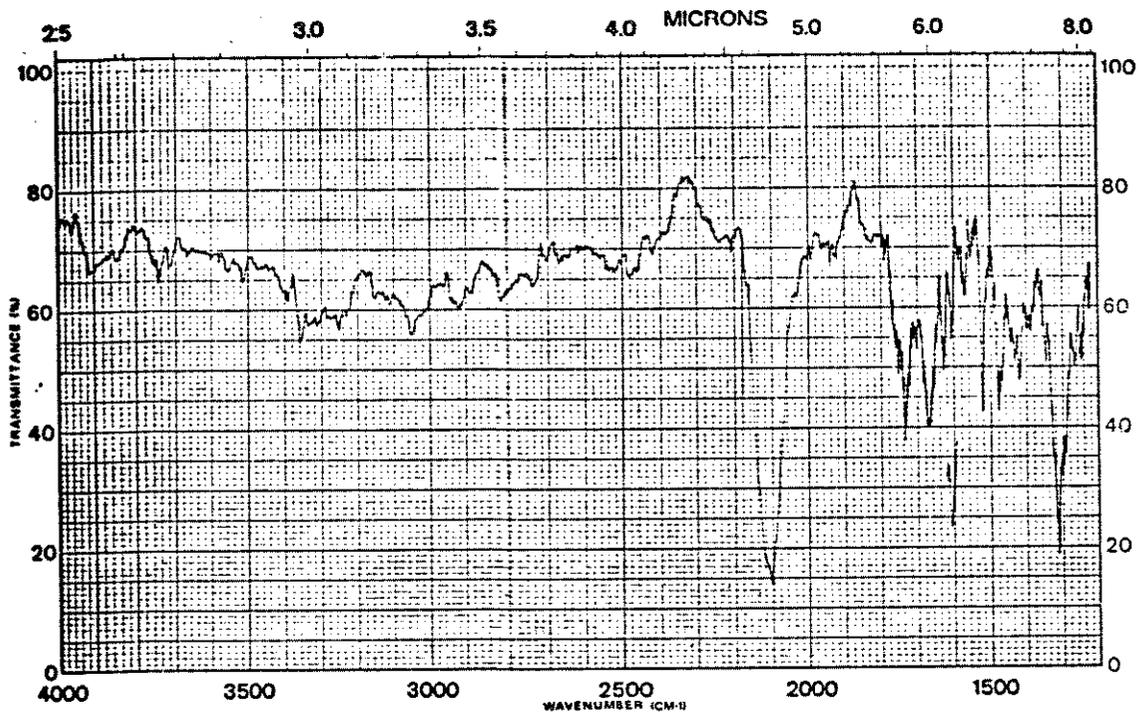
Espectro nº 9 -  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ ) : composto 50



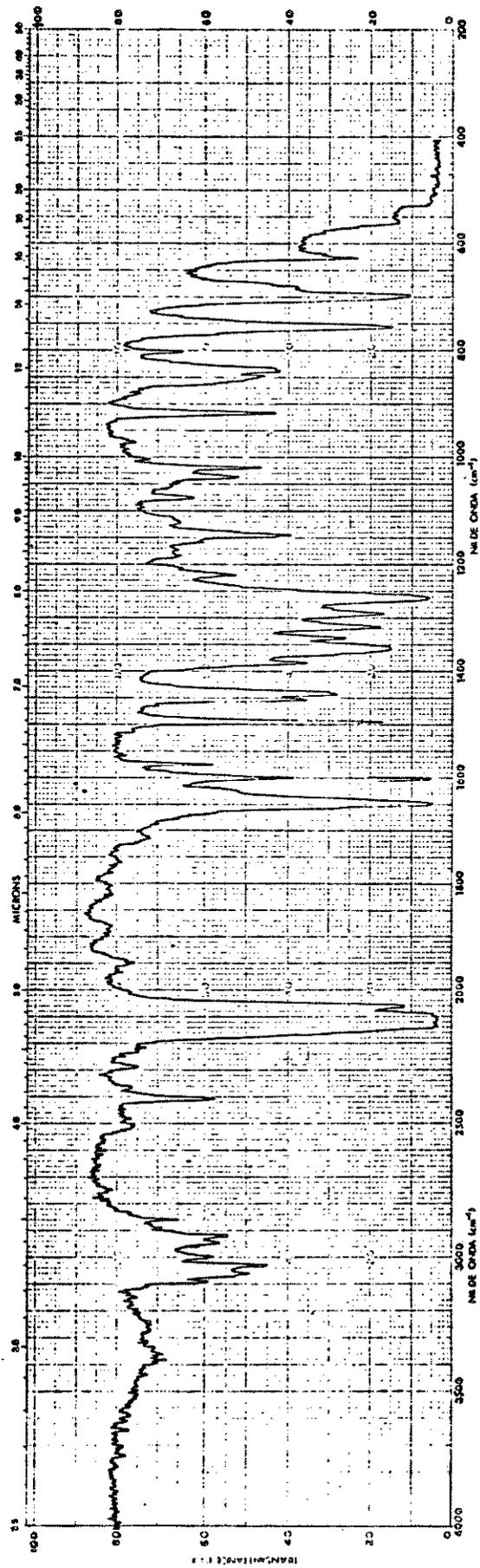
Espectro nº 10 - IV (filme) : composto 50



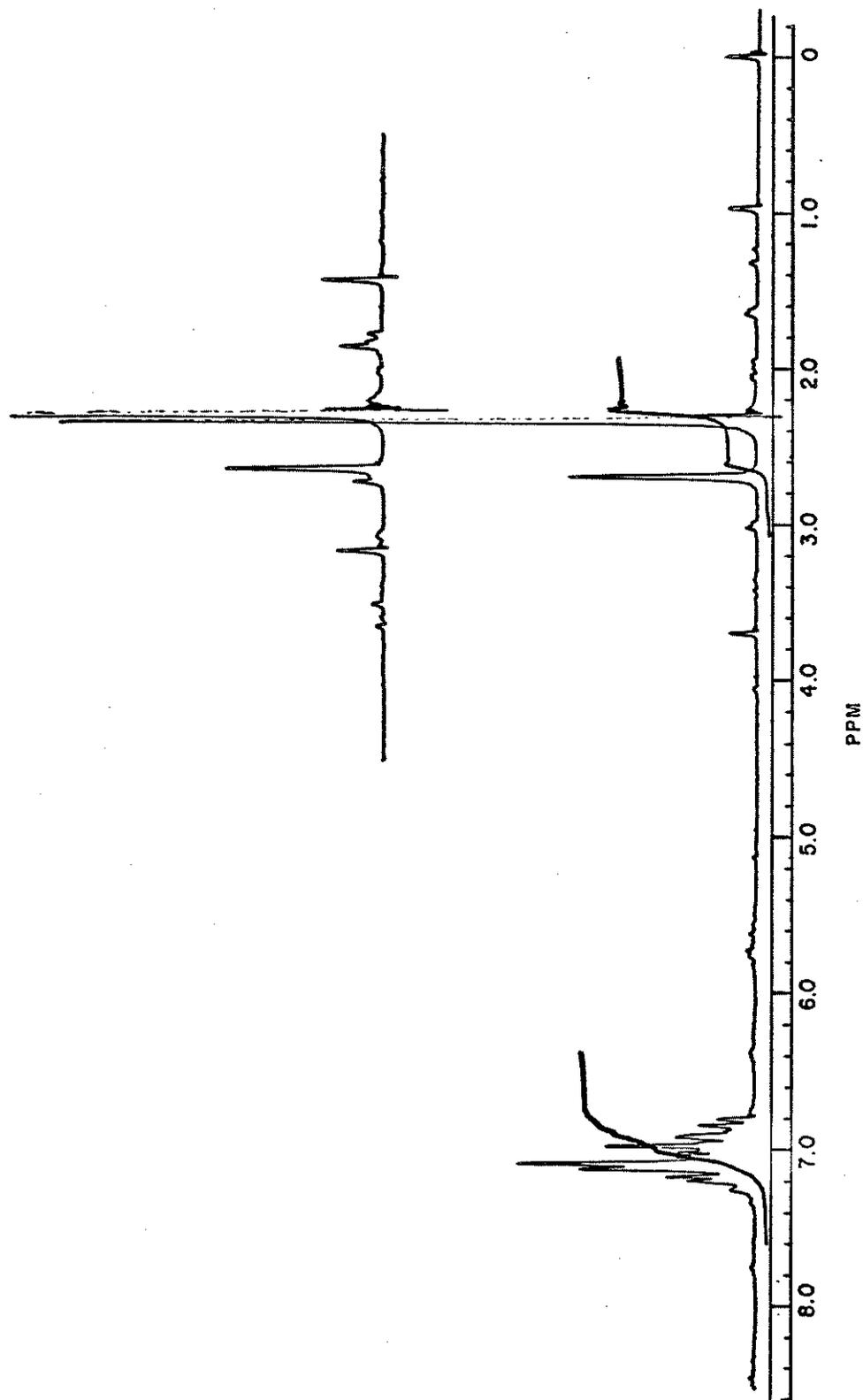
Espectro nº 11 - <sup>1</sup>H-RMN (CCl<sub>4</sub>) : composto 77



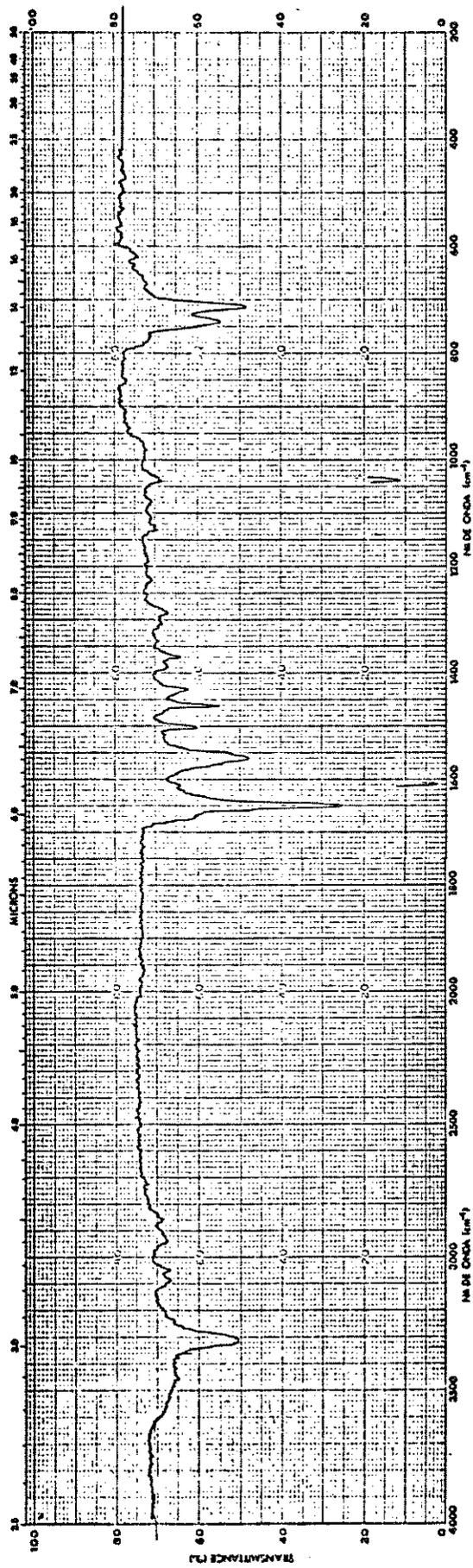
Espectro nº 12 - IV (filme) : composto 77



Espectro nº 13 - IV (filme) : composto 78



Espectro nº 14 - <sup>1</sup>H-RMN (CCl<sub>4</sub>) : composto 79



Espectro nº 15 - IV (KBr) : composto 130

BRUKER AM-80

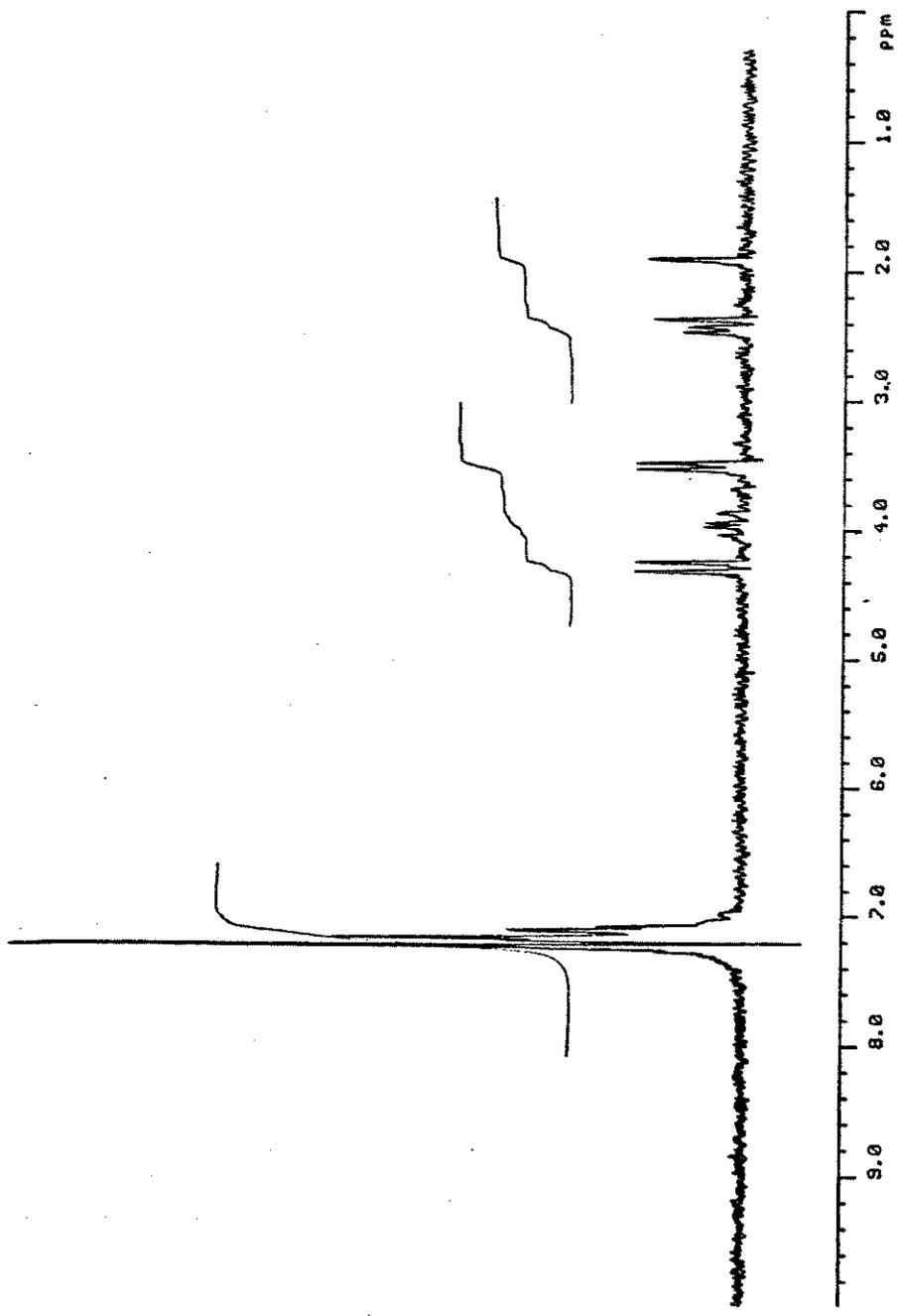
DATE 08-12-86

SPECTRUM:

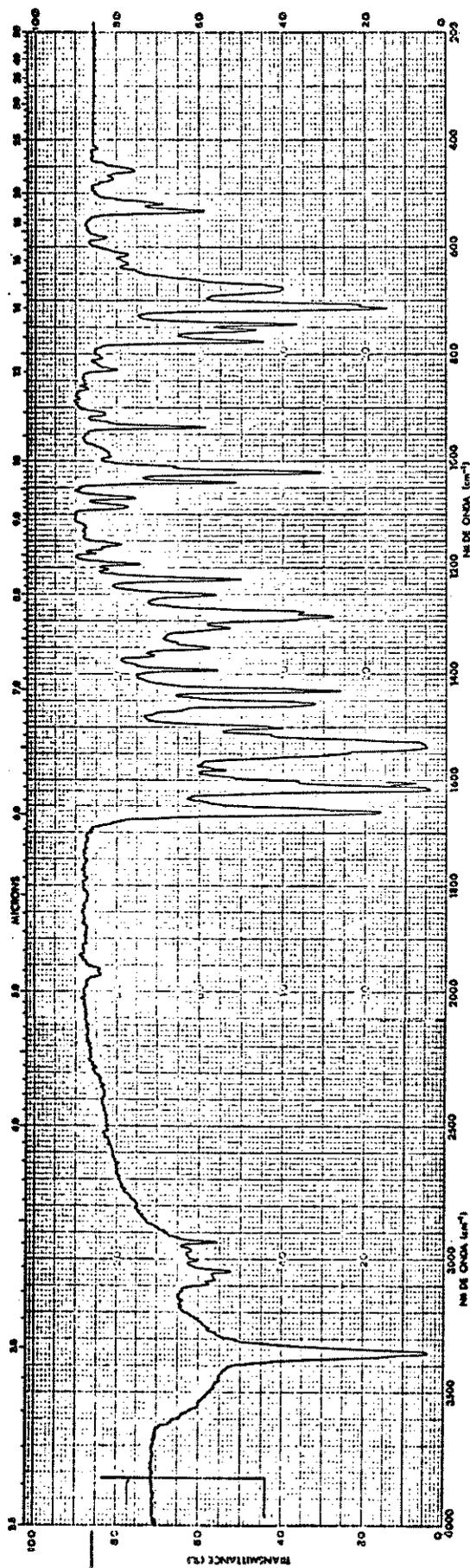
TIME 250.0 SEC  
POWER 21.0 DB  
GAIN 8.0 DB  
LINE BROAD 0.1 HZ  
SCANS 1

LOCK: POWER 22.0 DB  
GAIN 25.9 DB

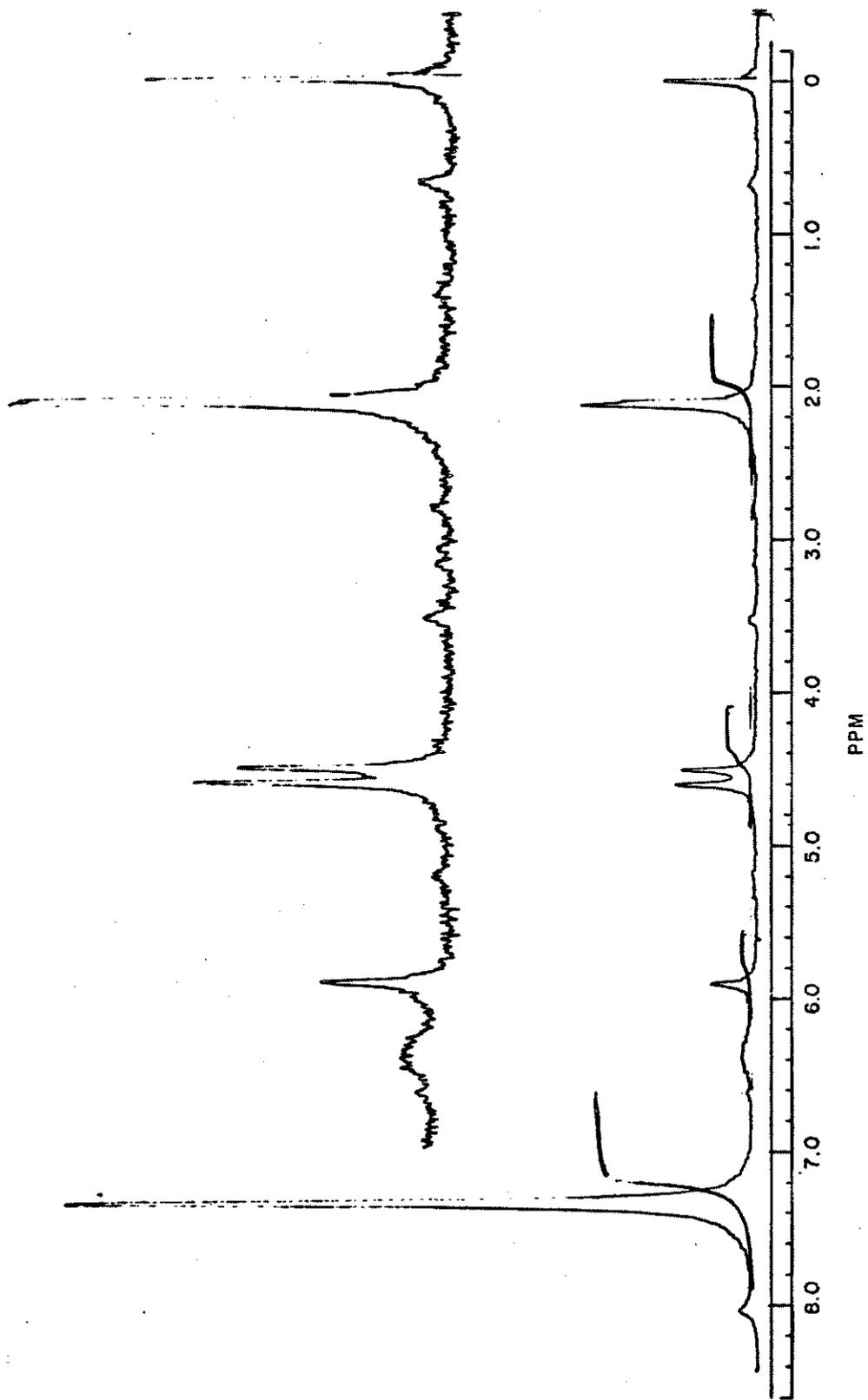
40.00 HZ/CM



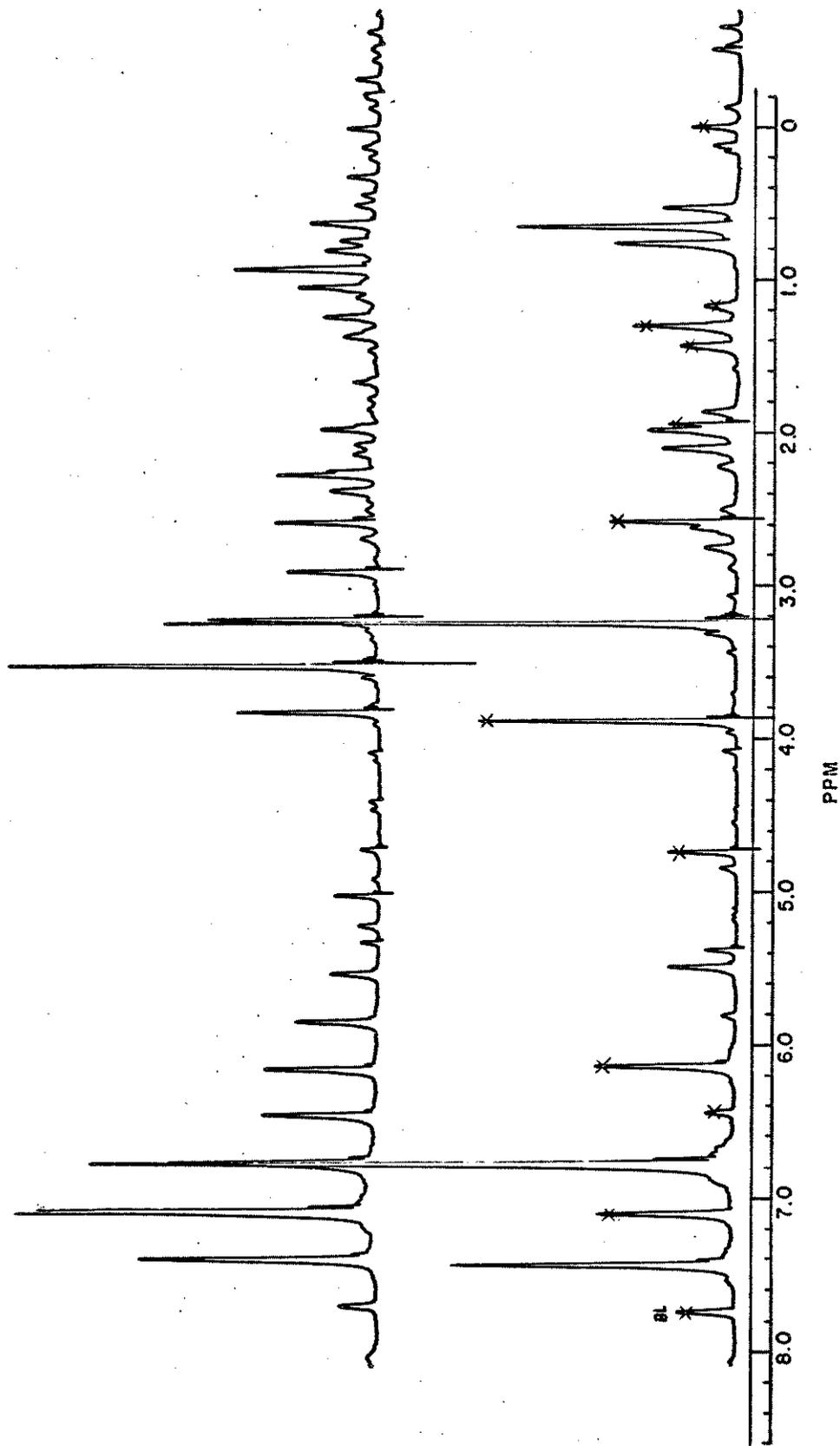
Espectro nº 16 - 1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) : composto 130



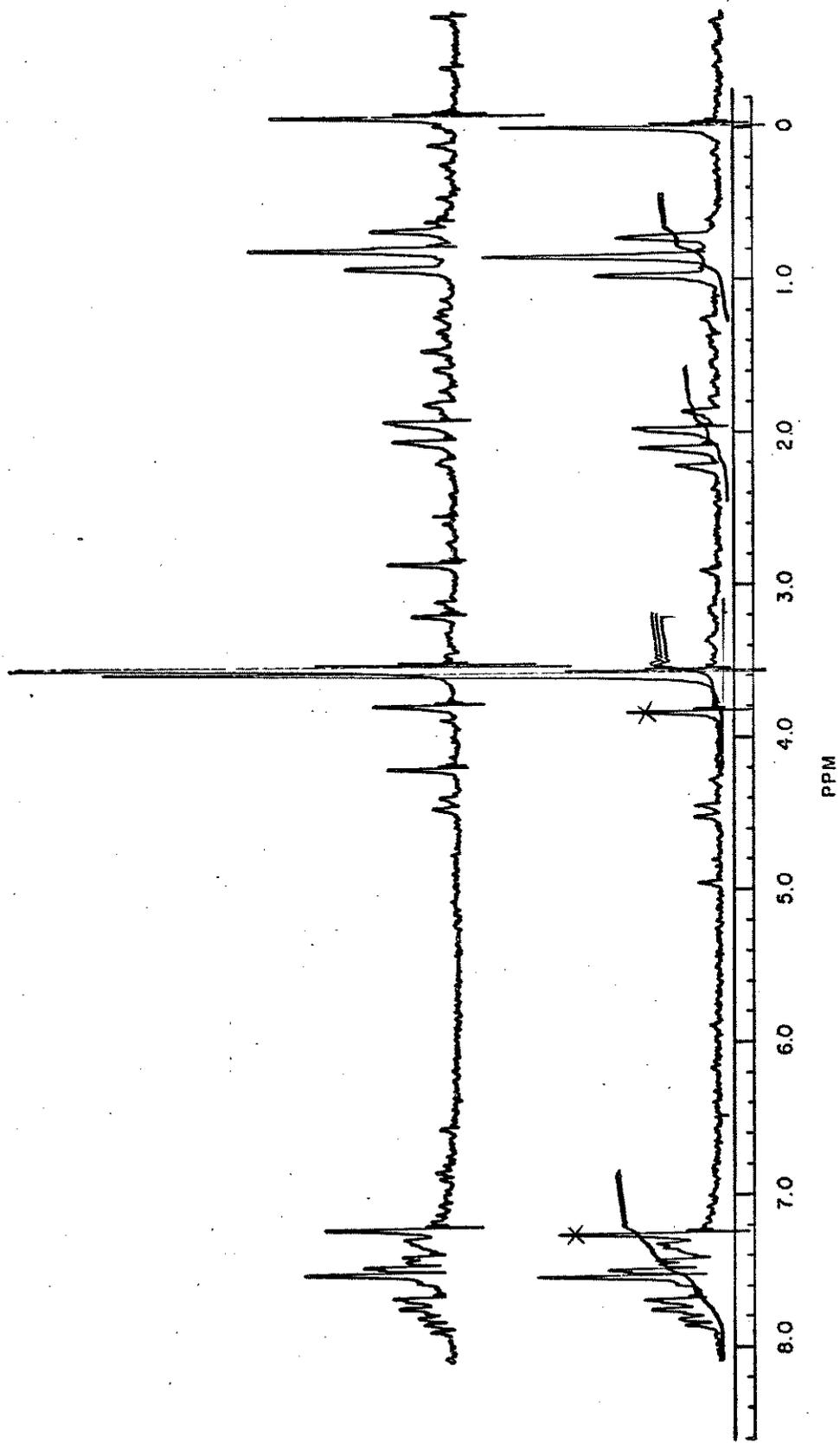
Espectro ne 17 - IV (KBr) : composto 128



Espectro nº 18 -  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4 + \text{CDCl}_3$ ) : composto 128



Espectro nº 19 -  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CCl}_4$ ) : composto 118



Espectro nº 20 -  $^1\text{H-NMN}$  ( $\text{CCl}_4$ ) : composto 122

BRUKER AM-80

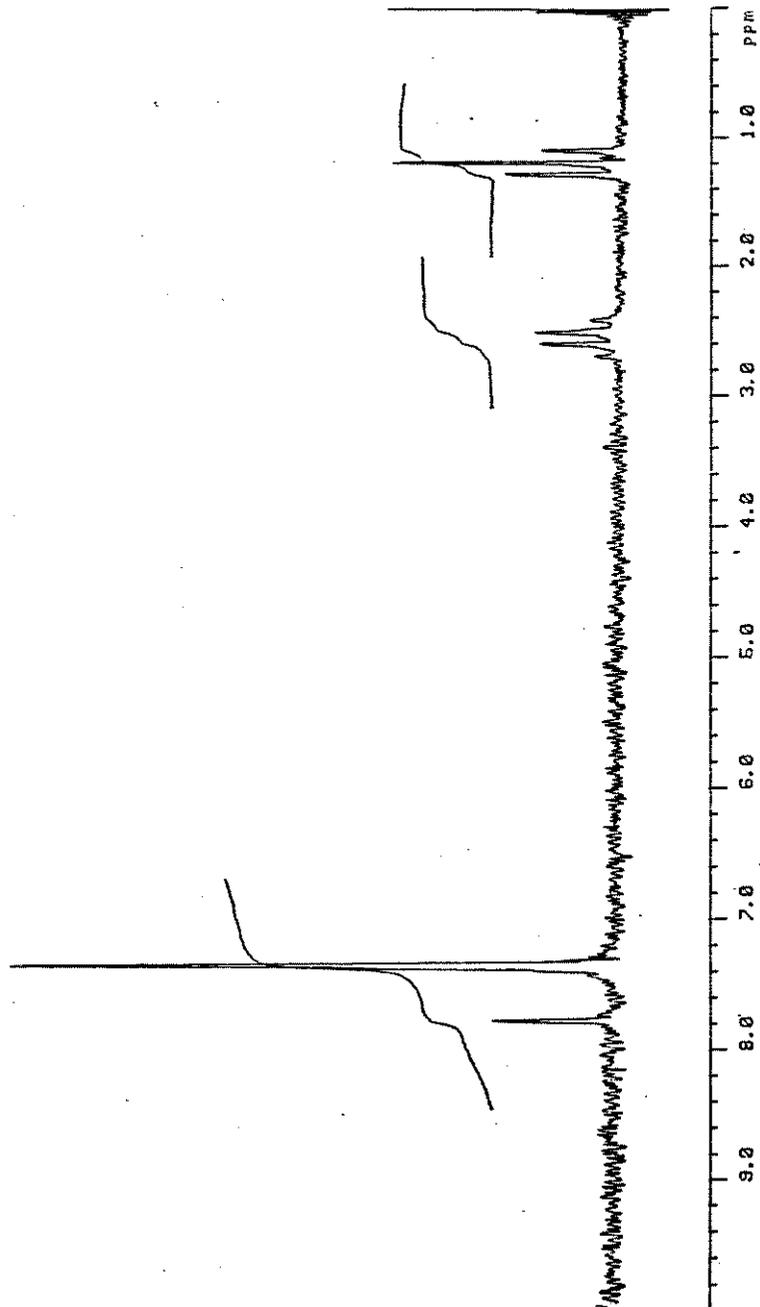
DATE 03-05-87

SPECTRUM:

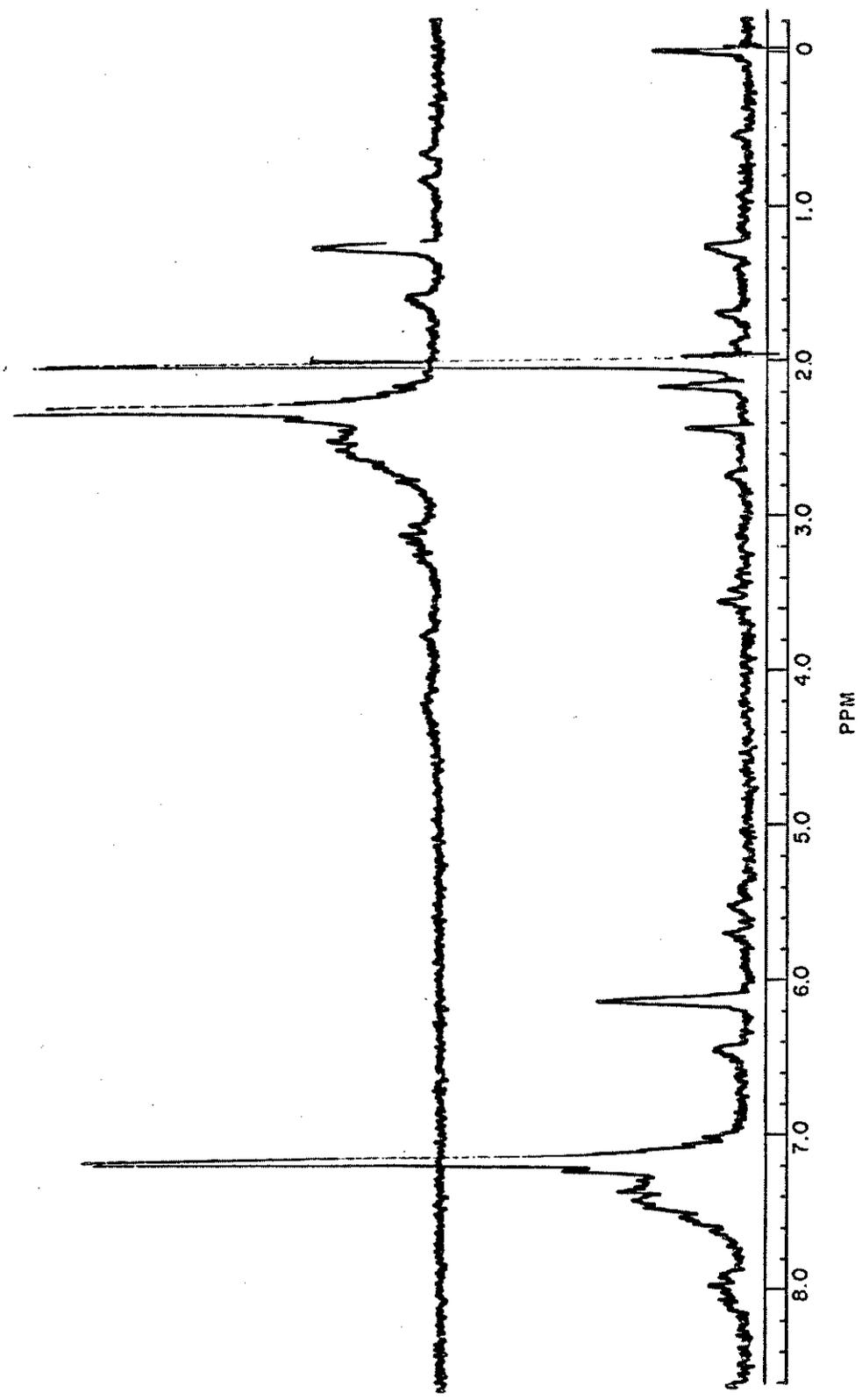
TIME 250.0 SEC  
POWER 17.7 DB  
GAIN 7.6 DB  
LINE BROAD 0.2 HZ  
SCANS 1

LOCK:  
POWER 32.7 DB  
GAIN 34.6 DB

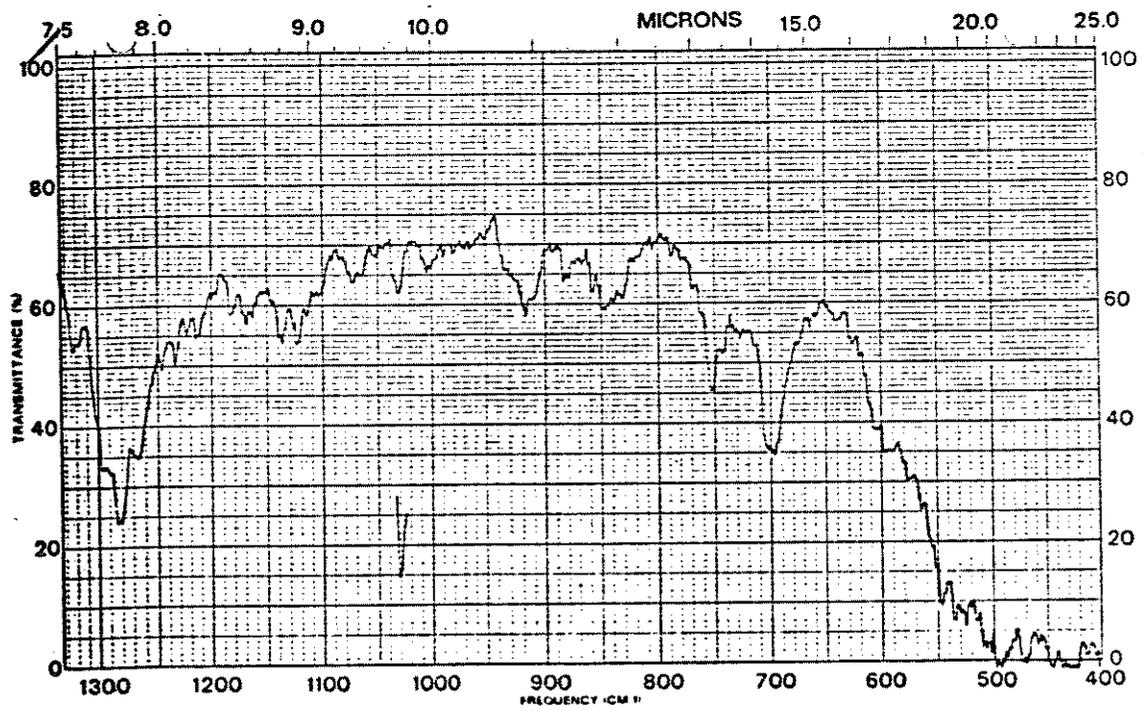
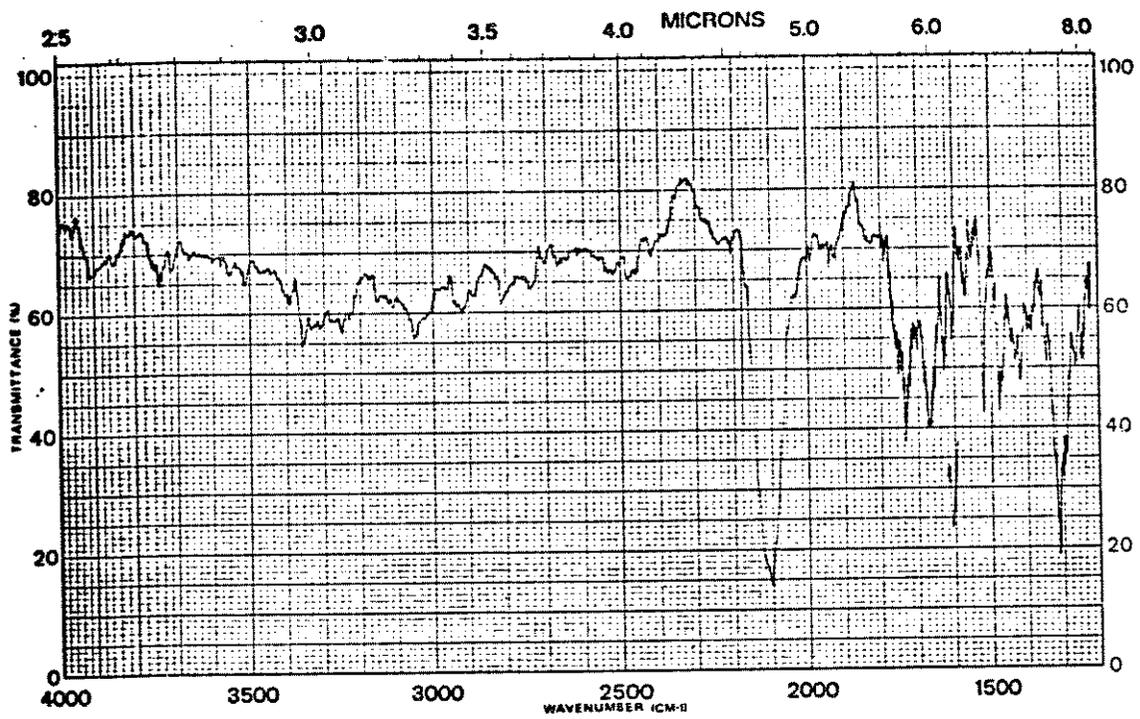
40.00 HZ/CM



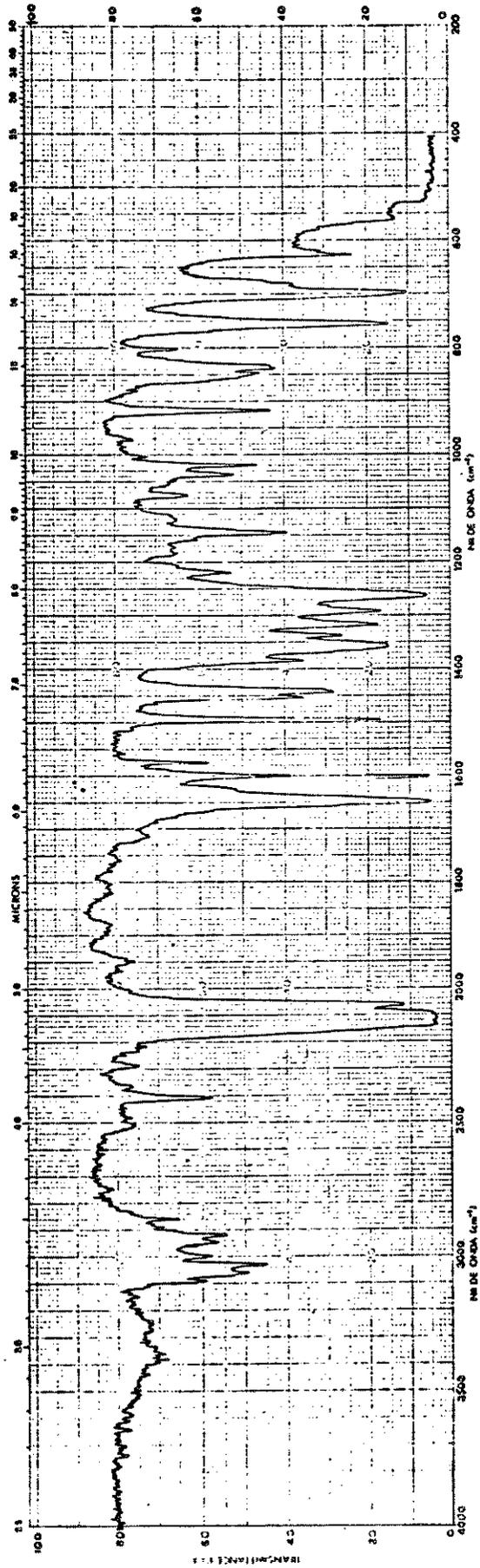
Espectro nº 21 - 1H-RMN (CDCl<sub>3</sub> + CCl<sub>4</sub>) : composto 115



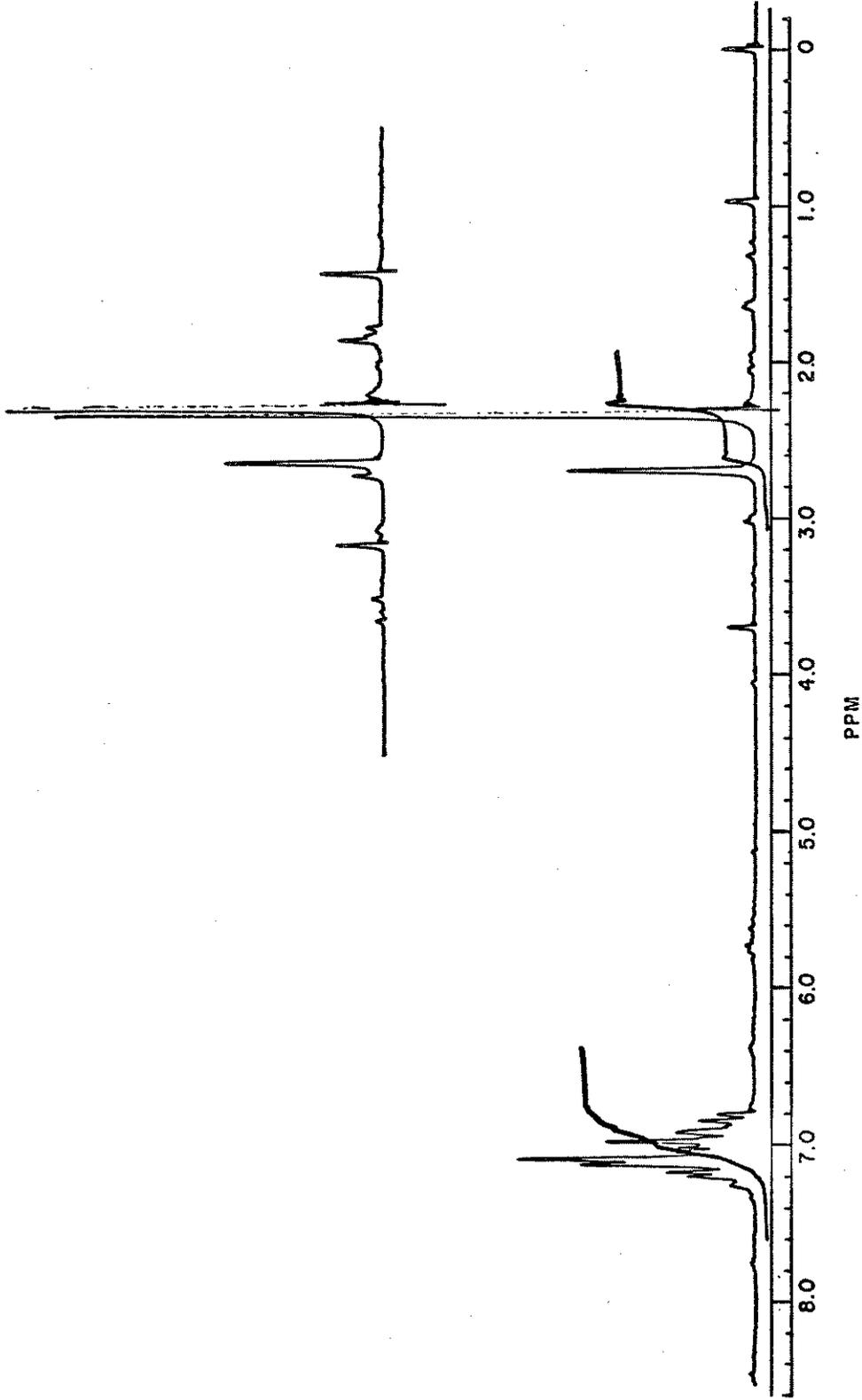
Espectro nº 11 -  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CCl}_4$ ) : composto 77



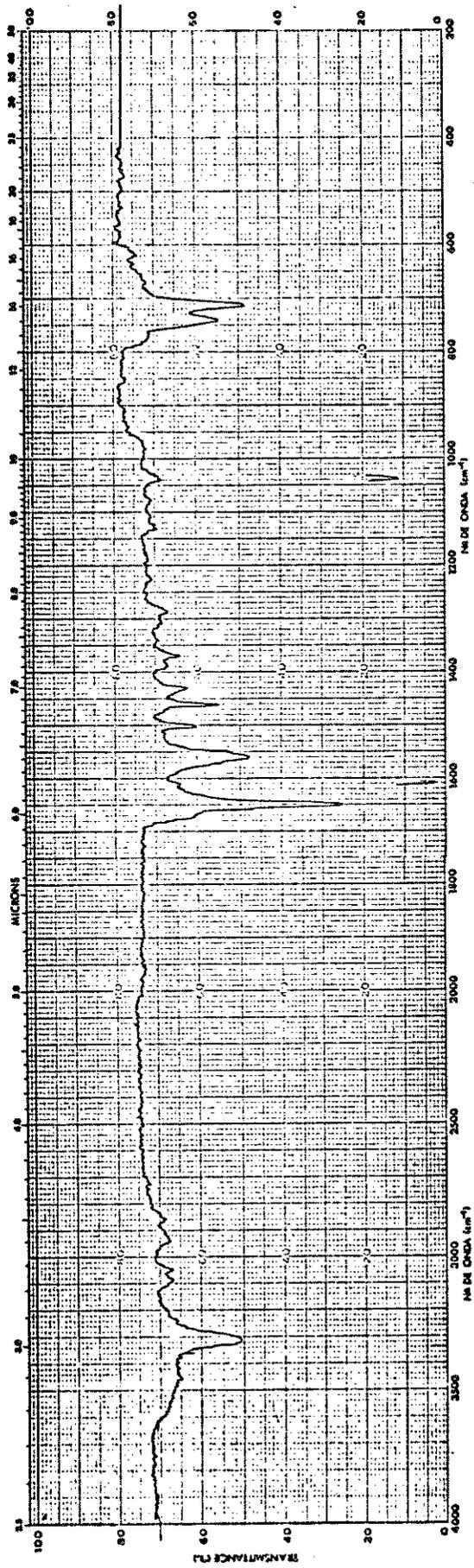
Espectro nº 12 - IV (filme) : composto 77



Espectro nº 13 - IV (filme) : composto 7B



Espectro n° 14 -  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CCl}_4$ ) : composto 79



Espectro nº 15 - IV (KBr) : composto 130

BRUKER AM-80

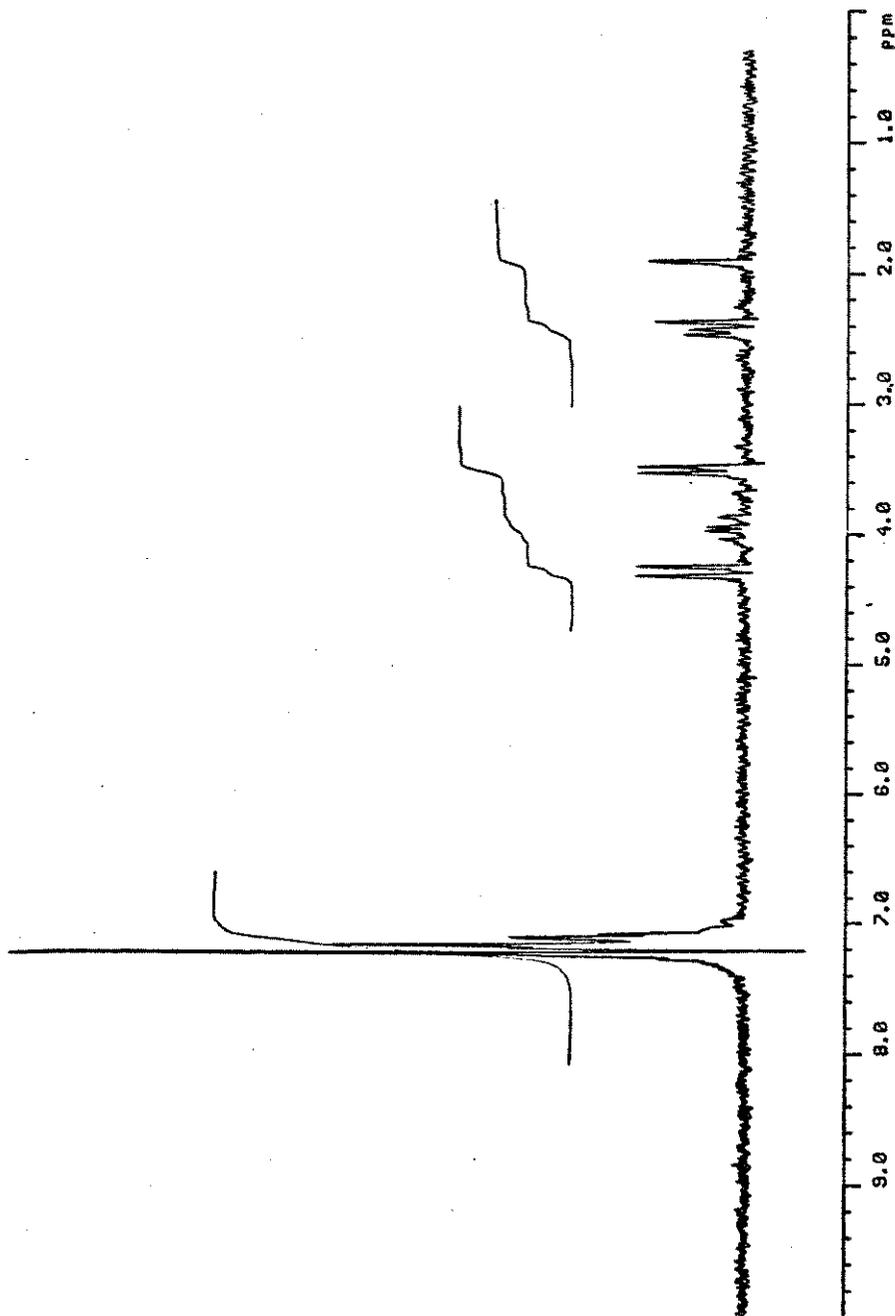
DATE 08-12-86

SPECTRUM:

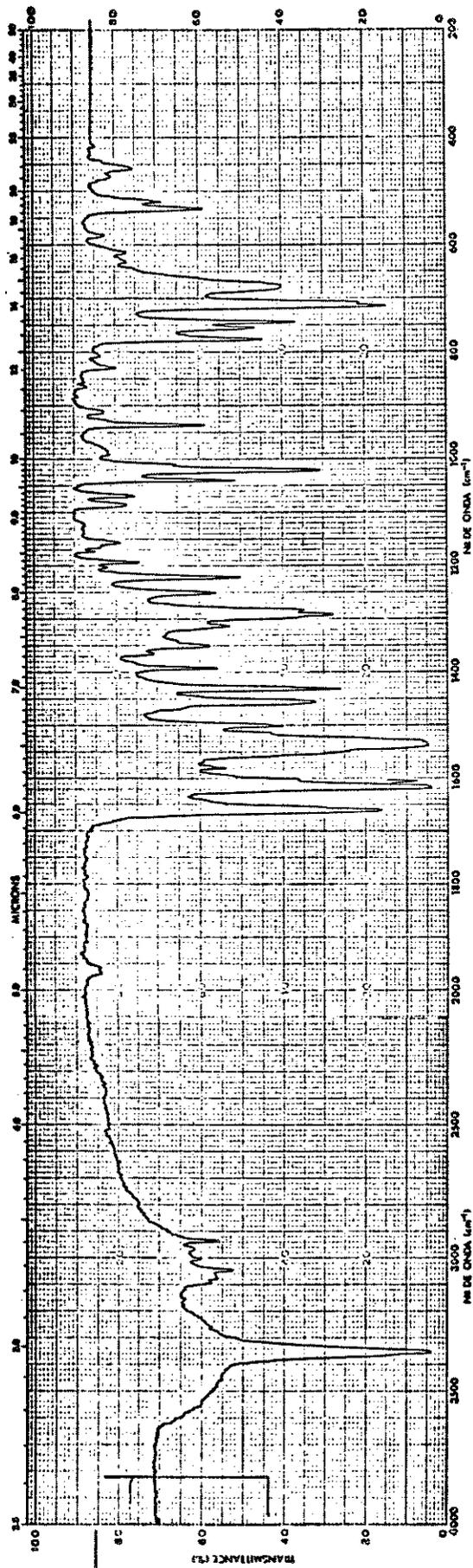
TIME 250.0 SEC  
POWER 21.0 DB  
GAIN 8.0 DB  
LINE BROAD 0.1 HZ  
SCANS 1

LOCK:  
POWER 22.0 DB  
GAIN 25.9 DB

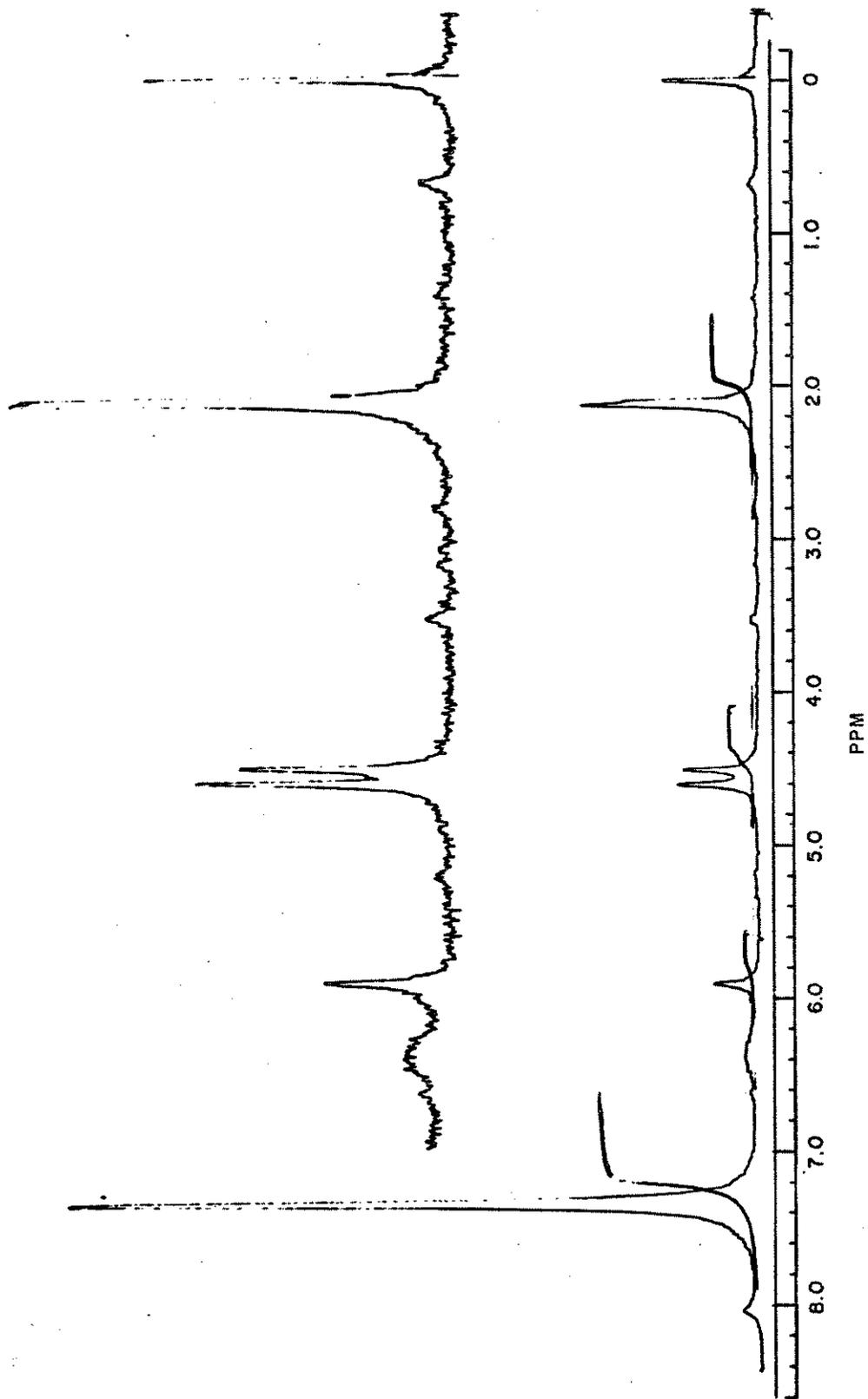
40.00 HZ/CM



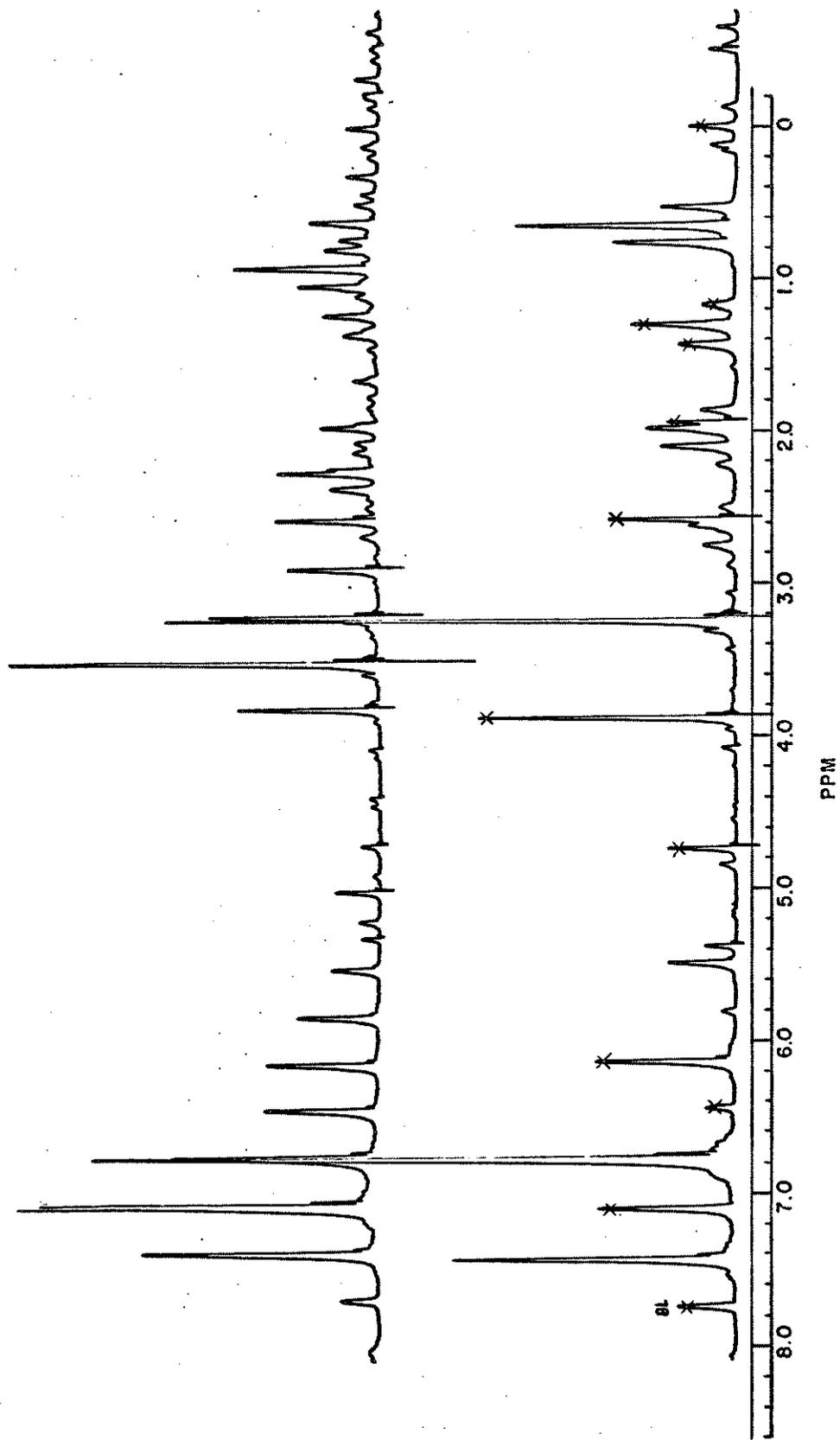
Espectro nº 16 - <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) : composto 130



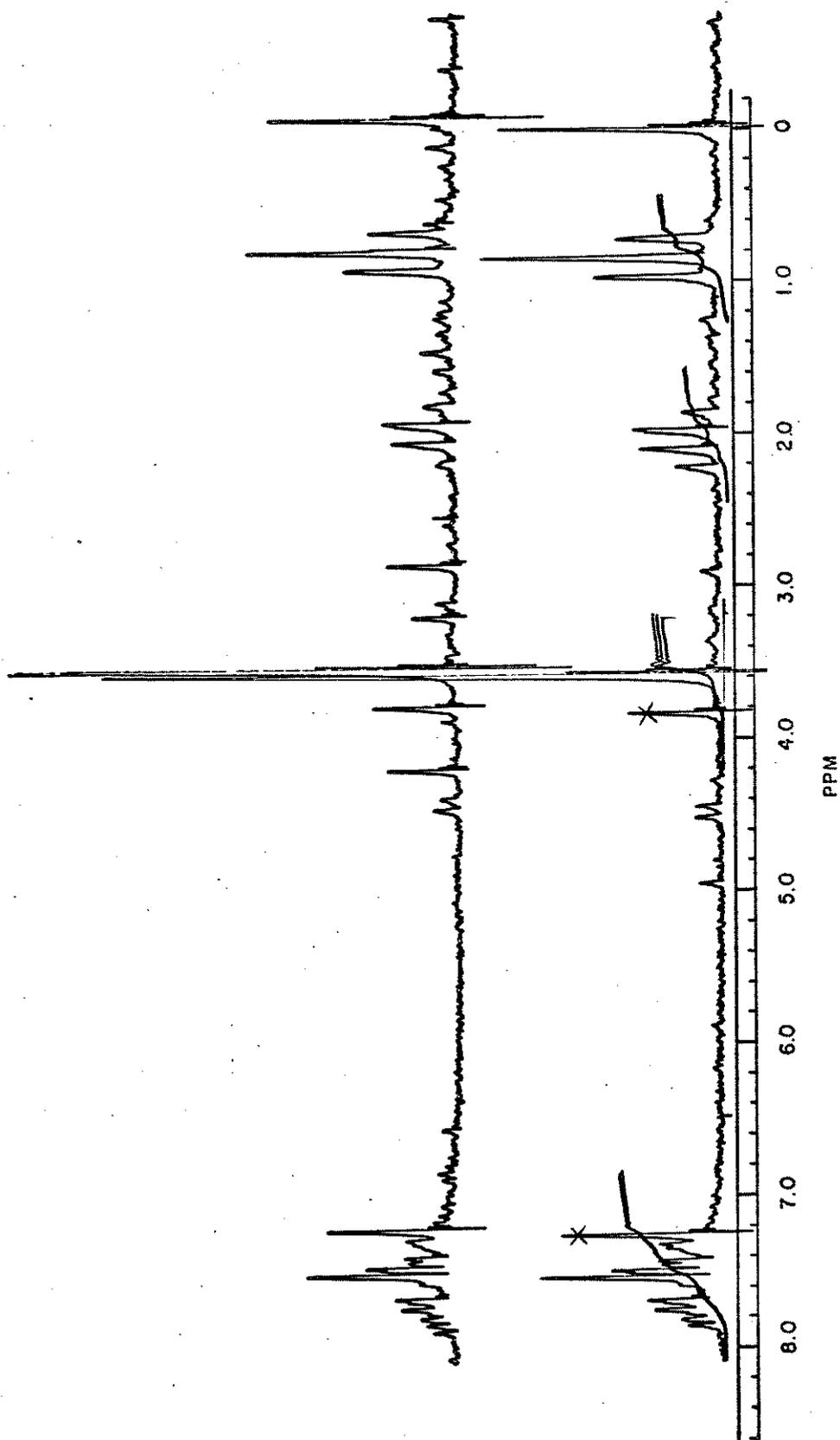
Espectro n° 17 - IV (KBr) : composto 12B



Espectro nº 18 - <sup>1</sup>H-RMN (CCl<sub>4</sub> + CDCl<sub>3</sub>) : composto 128



Espectro nº 19 -  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ ) : composto 118



Espectro nº 20 -  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ ) : composto 122

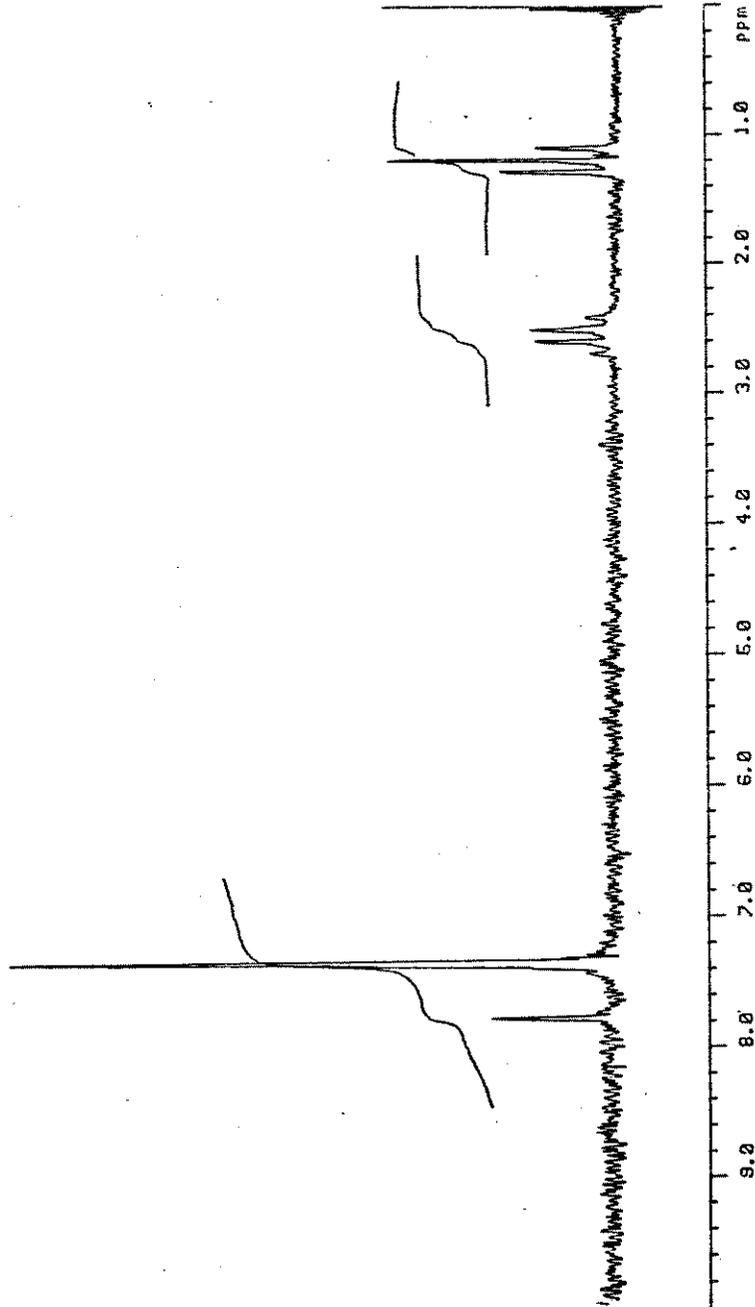
BRUKER AM-82

DATE 03-05-87

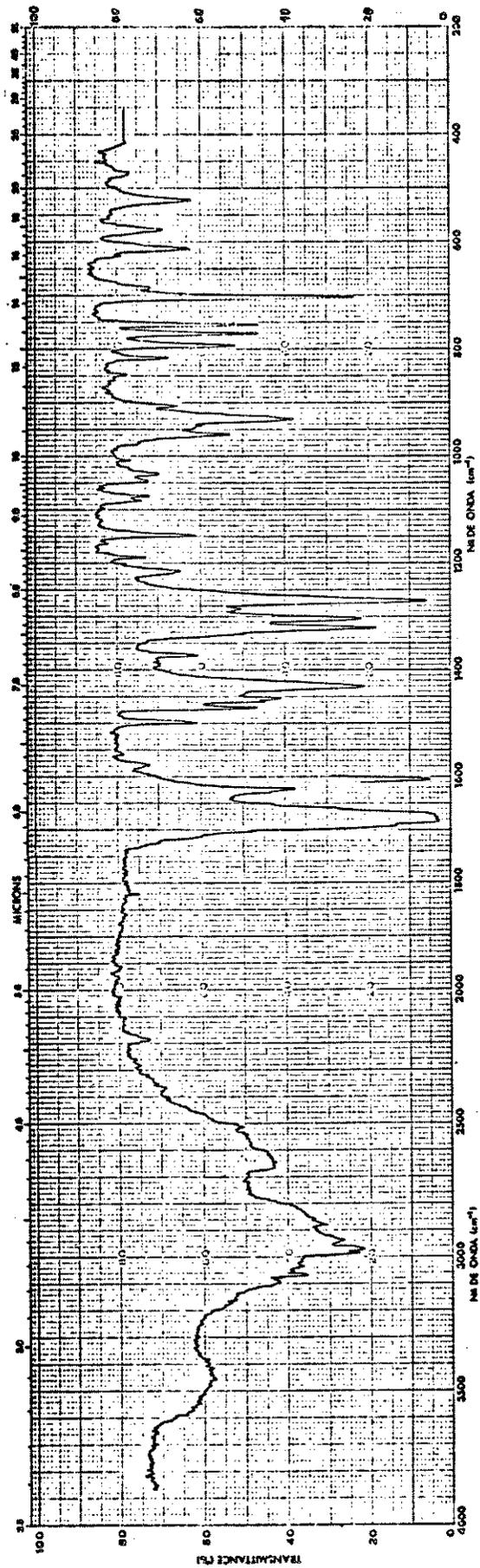
SPECTRUM:

TIME 250.0 SEC  
POWER 17.7 DB  
GAIN 7.6 DB  
LINE BROAD 0.2 HZ  
SCANS 1

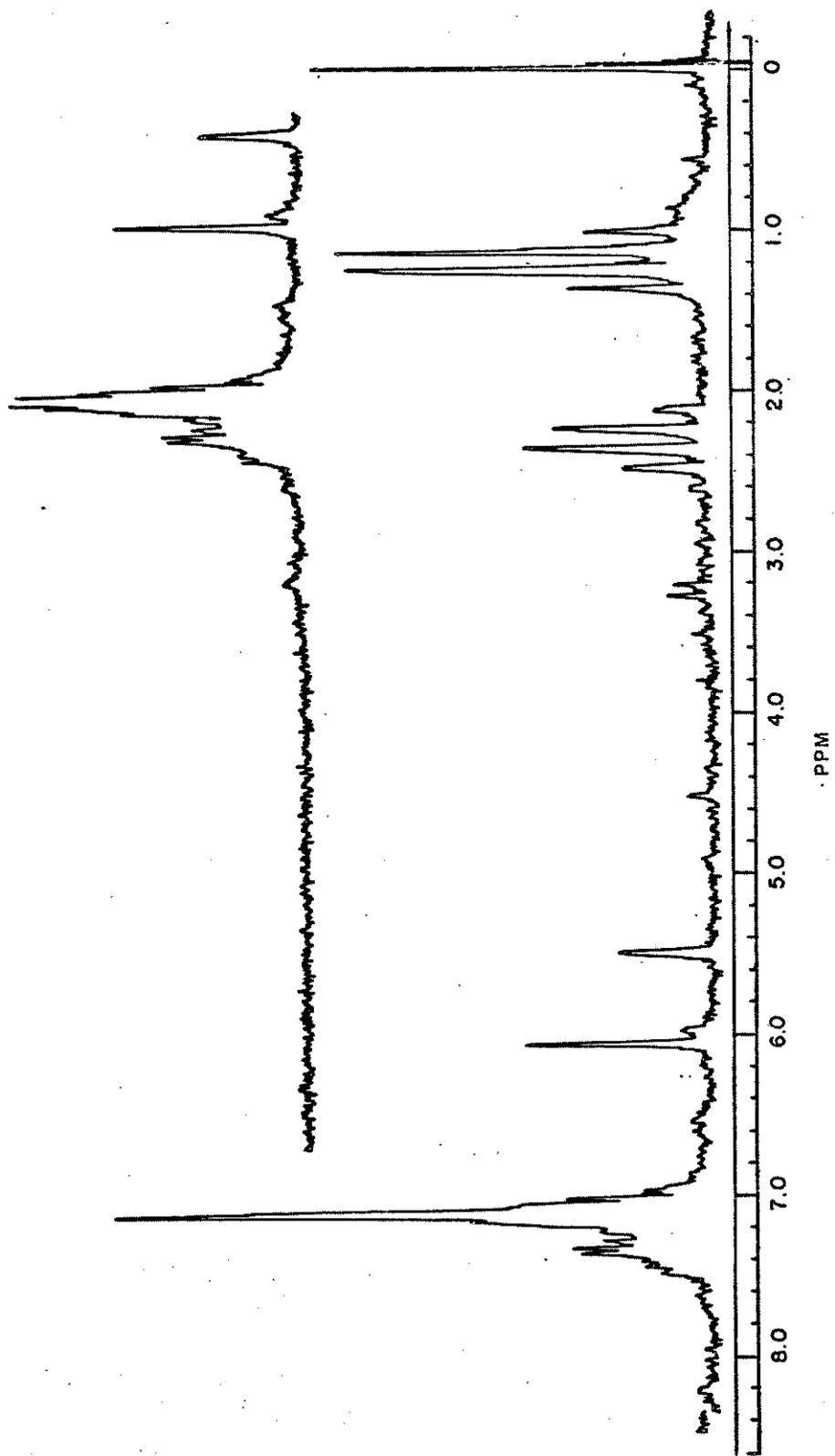
LOCK:  
POWER 32.7 DB  
GAIN 34.6 DB



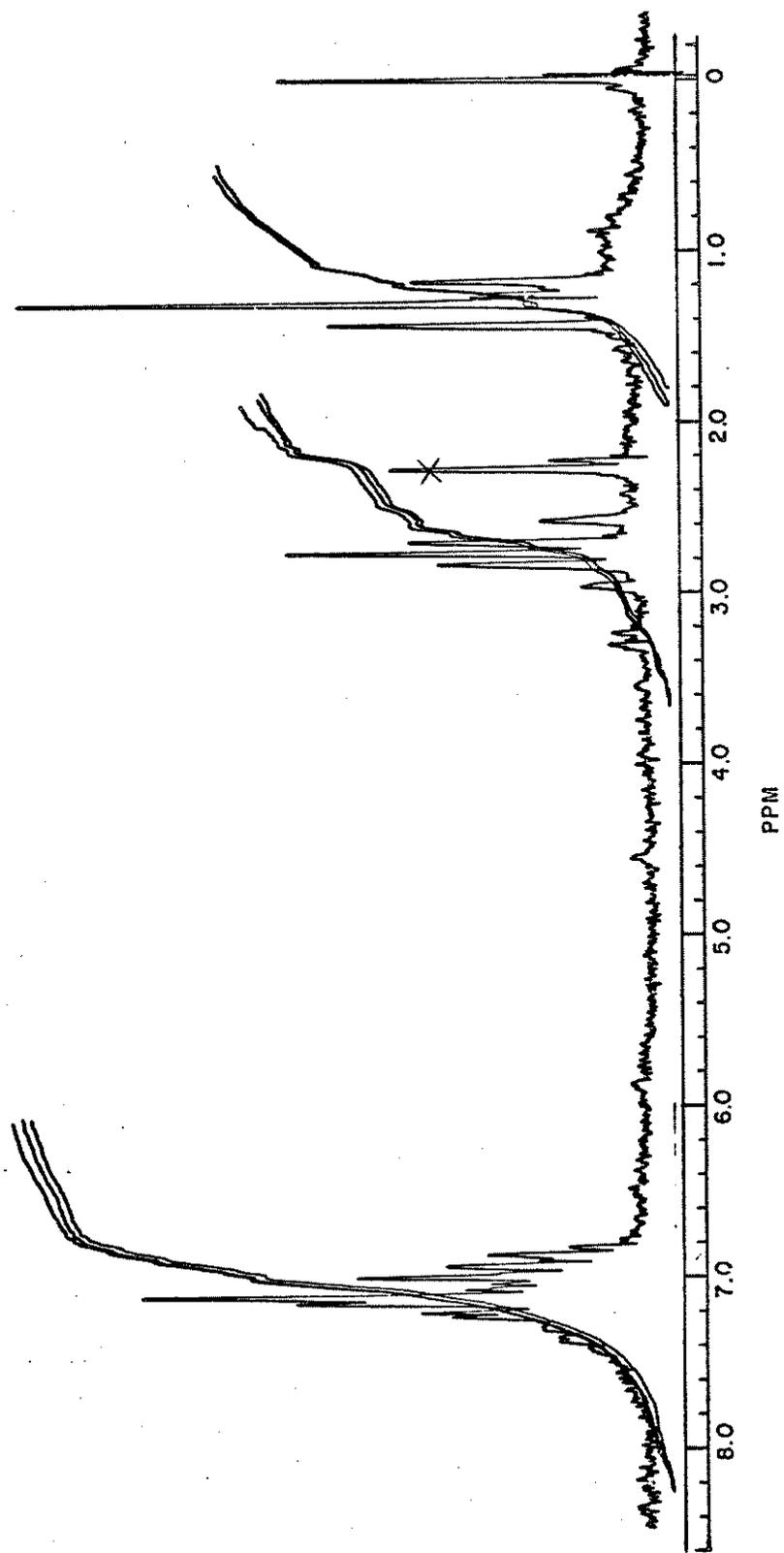
Espectro nº 21 - <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub> + CCl<sub>4</sub>) : composto 115



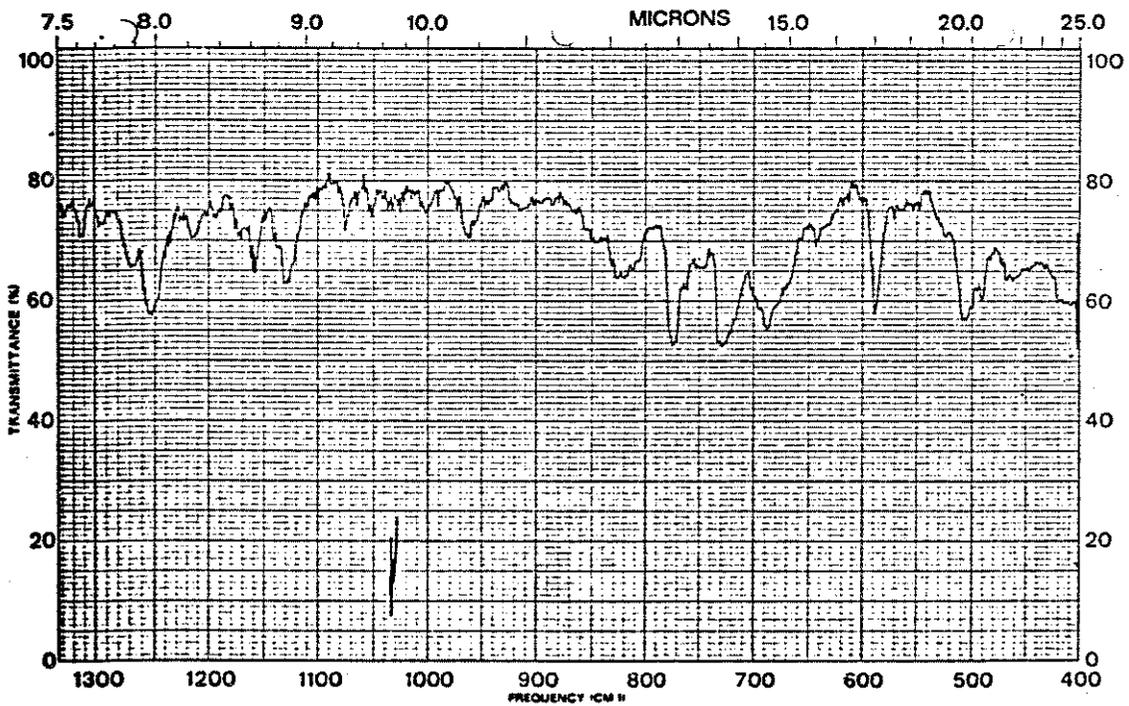
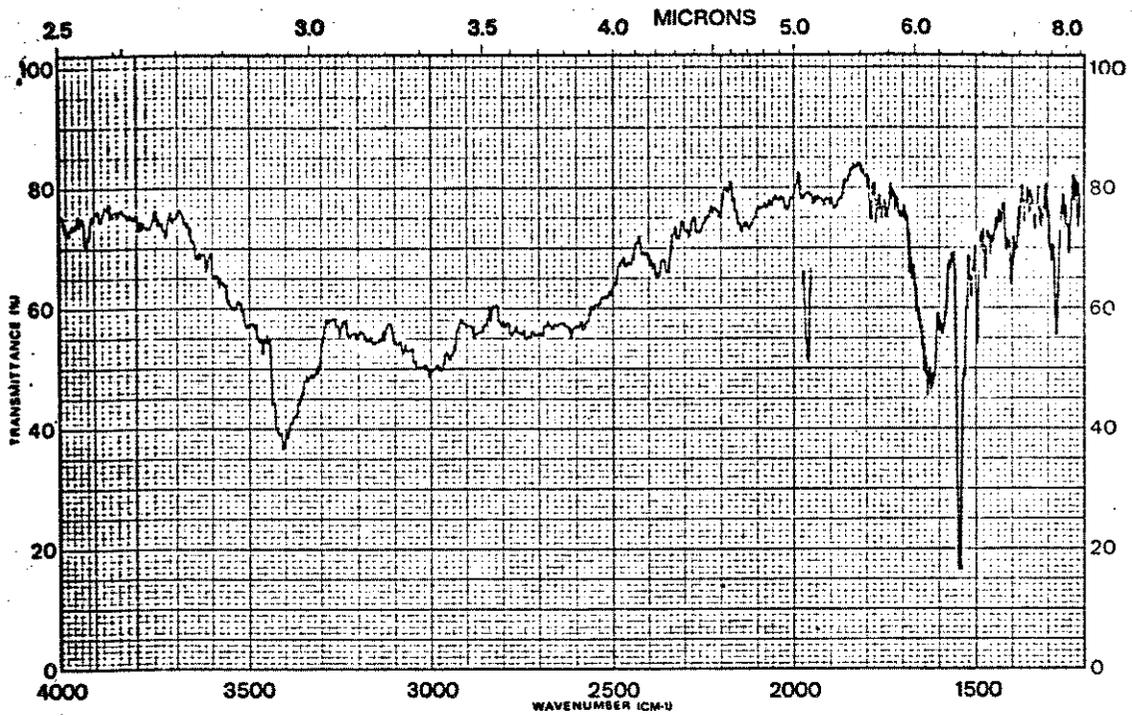
Espectro nº 22 - IV (KBr) : composto 115



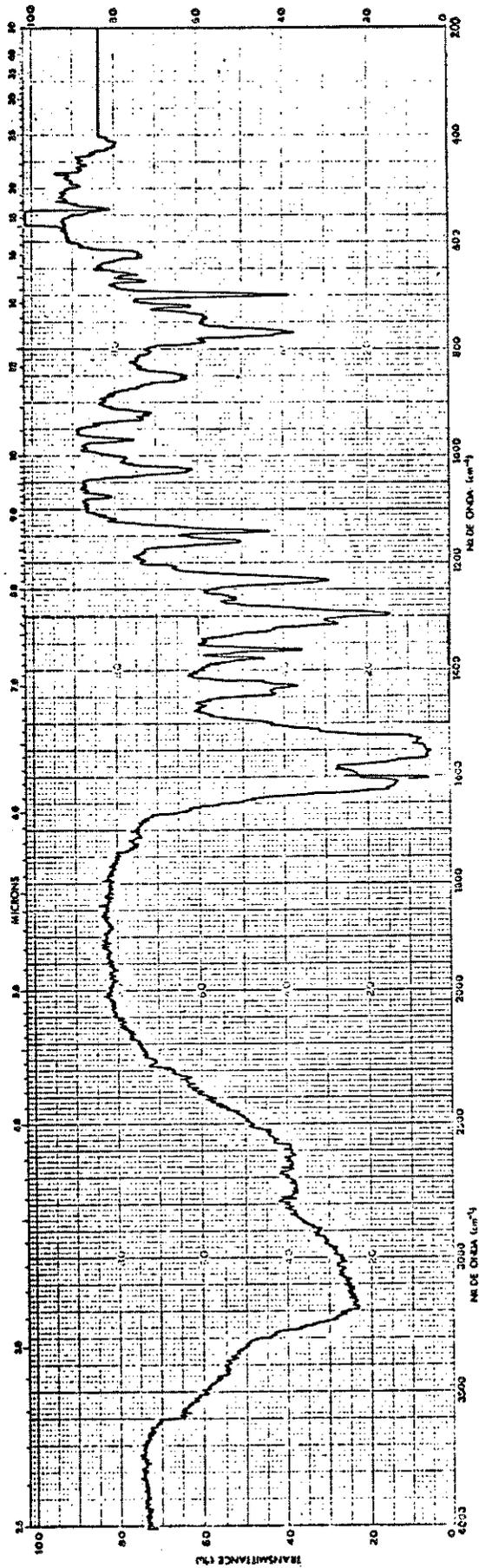
Espectro nº 23 - <sup>1</sup>H-RMN (CCl<sub>4</sub>) : mistura compostos 123 + 124



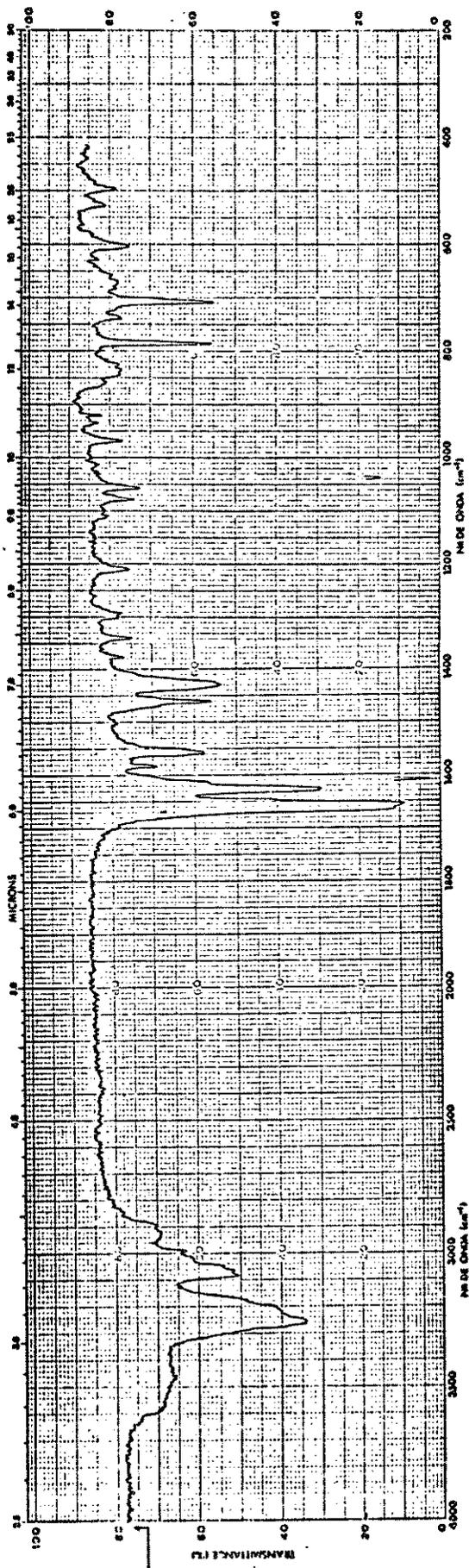
Espectro nº 24 -  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ ) : composto 125



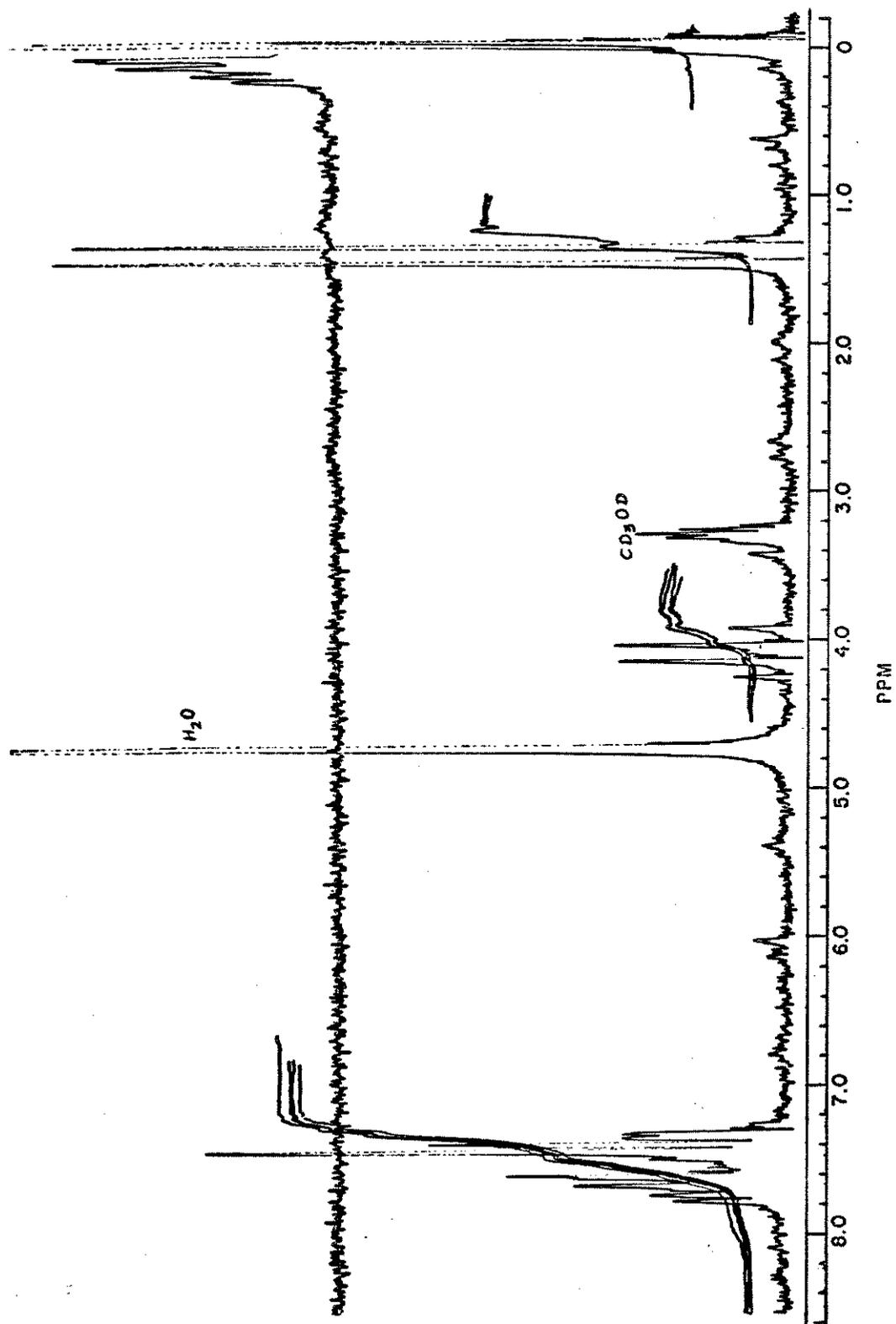
Espectro nº 25 - IV (KBr) : composto 37



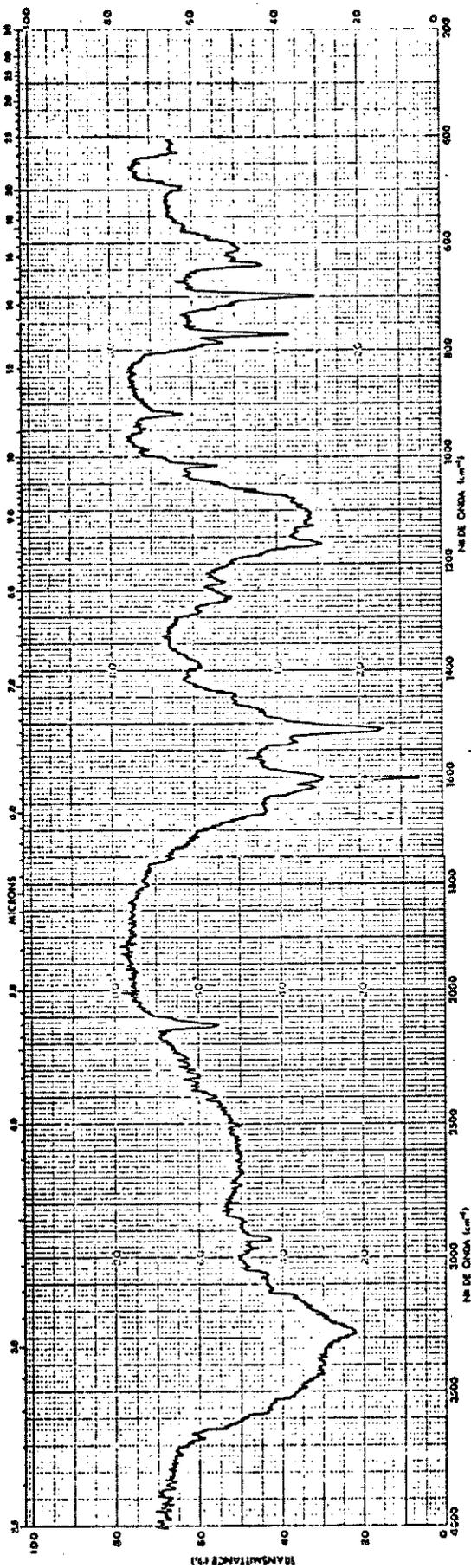
Espectro nº 26 - IV (KBr) : composto 88



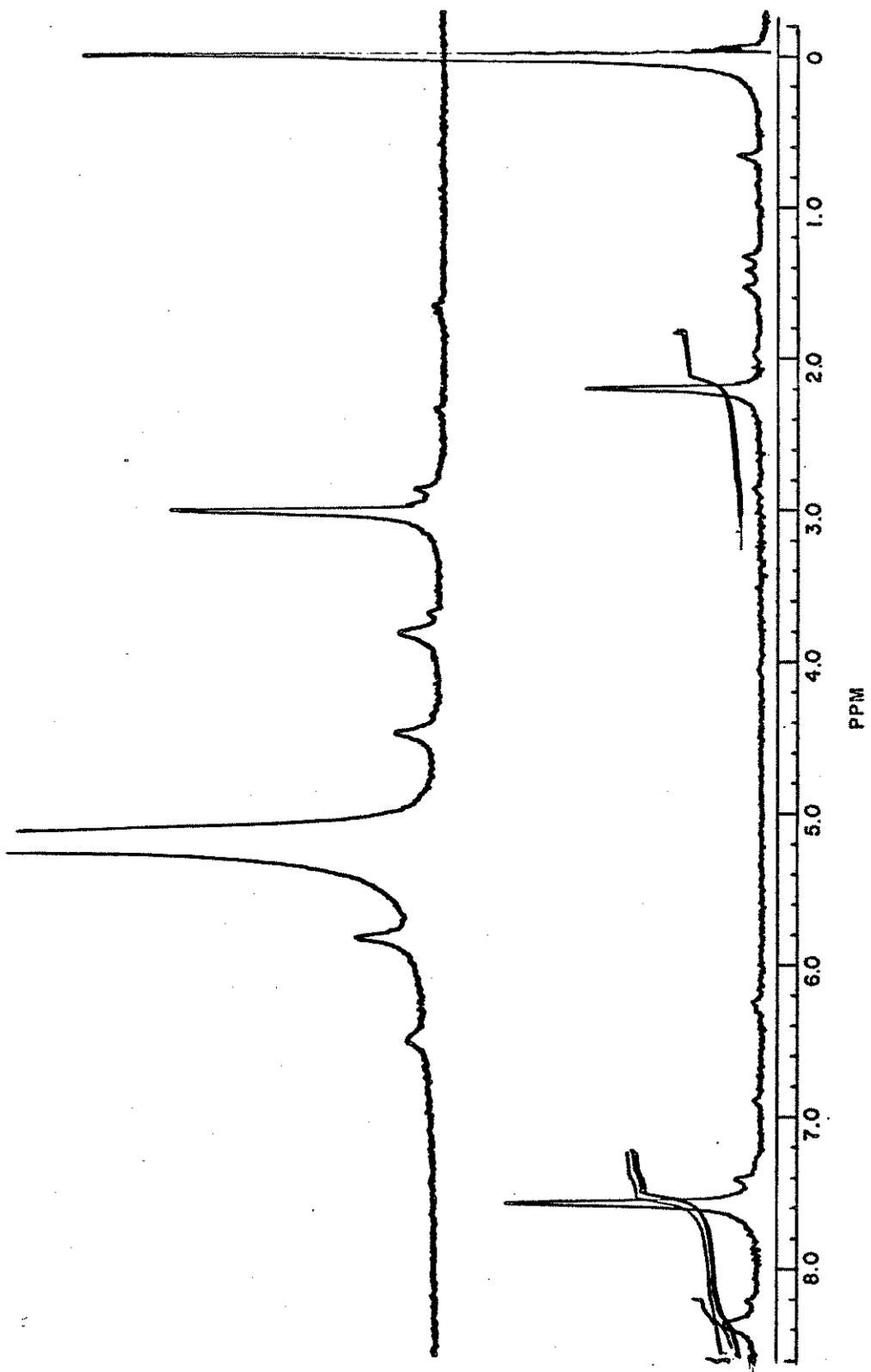
Espectro nº 27 - IV (KBr) : composto 56



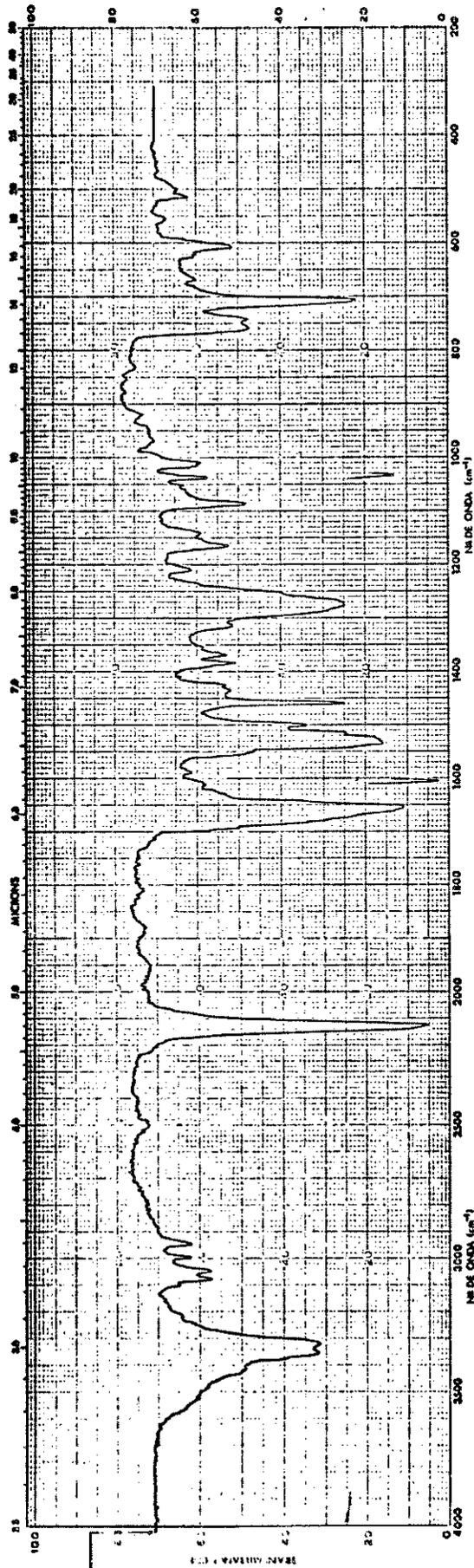
Espectro nº 28 -  $^1\text{H}$ -RNN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : composto 56



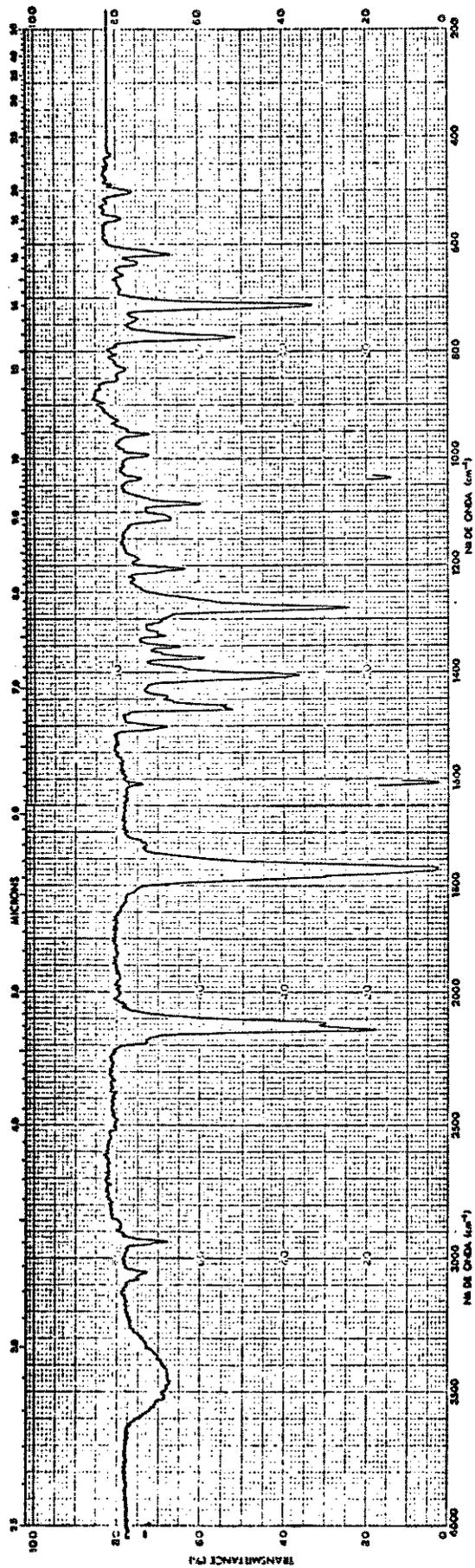
Espectro nº 29 - IV (KBr) : composto 160



Espectro nº 30 -  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ ) : composto 160



Espectro nº 31 - IV (filme) : mistura compostos 131 + 132 + 133



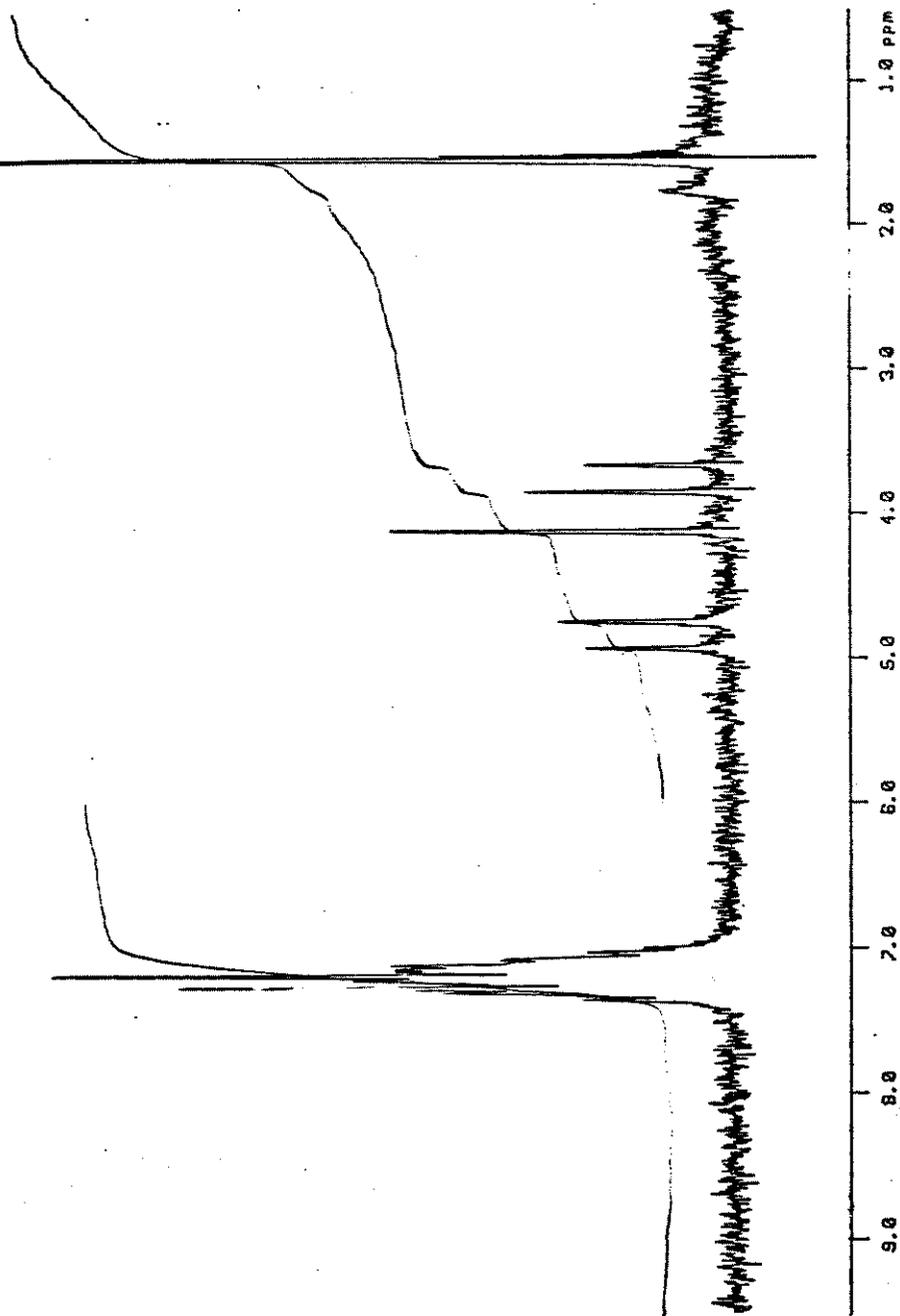
Espectro nº 32 - IV (KBr) : composto 195

BRUKER AM GBH

DATE 06-22-86

SPECTRUM:  
TIME 250.0 SE  
POWER 15.0 DB  
GAIN 11.5 DB  
FILTER 3.5 HZ  
LOCK:  
POWER 12.1 DB  
GAIN 30.1 DB

38.00 HZ/CN



Espectro n° 33 - <sup>1</sup>H-RMN (CCl<sub>4</sub>) : composto 135

BRUKER AM-80

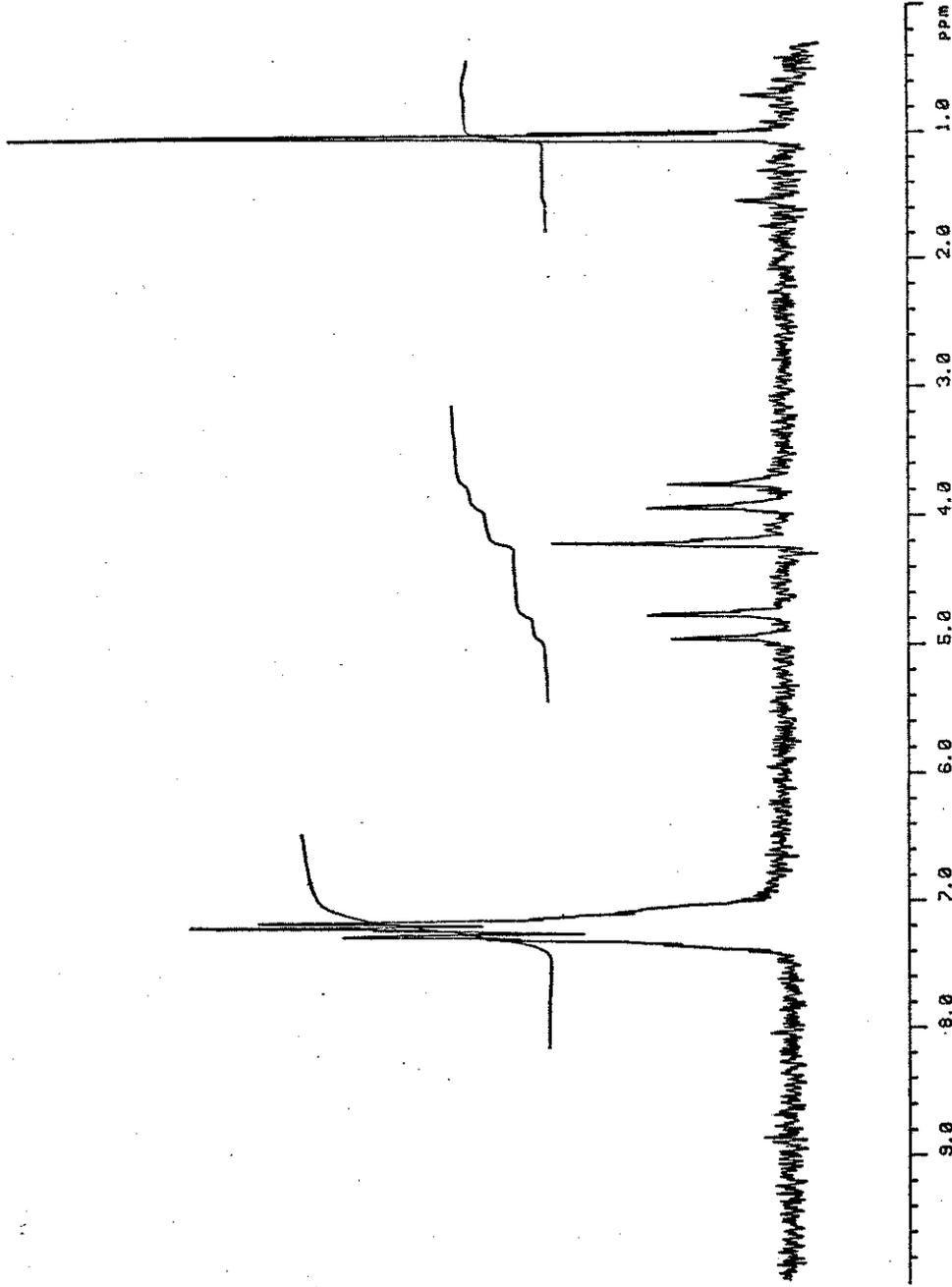
DATE 08-29-85

SPECTRUM:

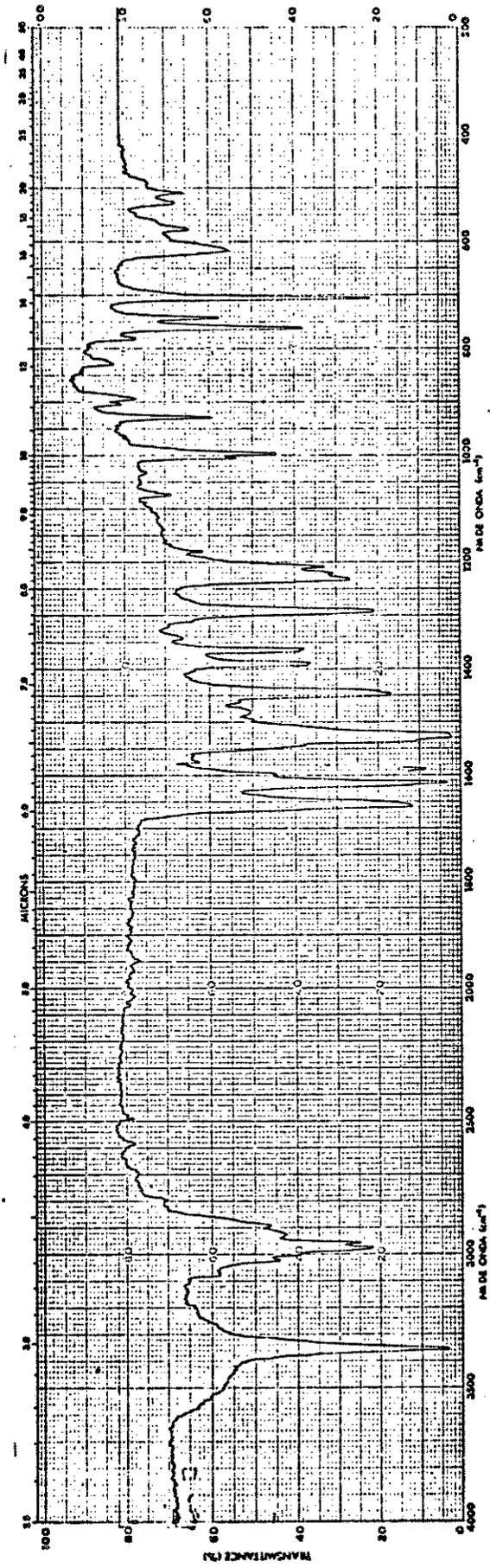
TIME 250.0 SEC  
POWER 27.5 DB  
GAIN 15.0 DB  
LINE BROAD 0.1 HZ  
SCANS 1

LOCK: POWER 30.0 DB  
GAIN 33.7 DB

40.00 HZ/CM



Espectro nº 34 - <sup>1</sup>H-RMN (CCl<sub>4</sub>) : composto 134



Espectro nº 35 - IV (KBr) : composto 141

BRUKER AM-80

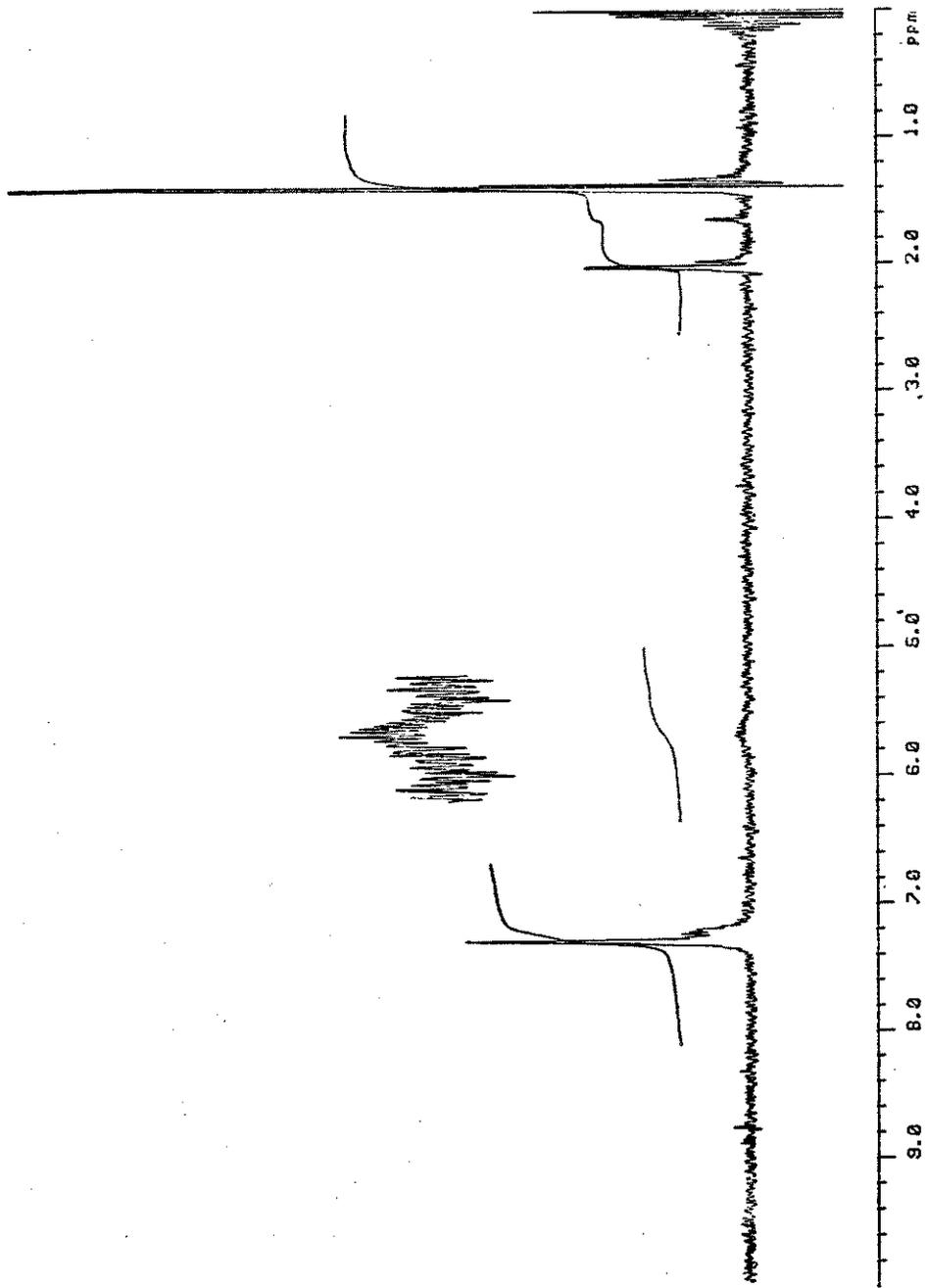
DATE 03-00-87

SPECTRUM:

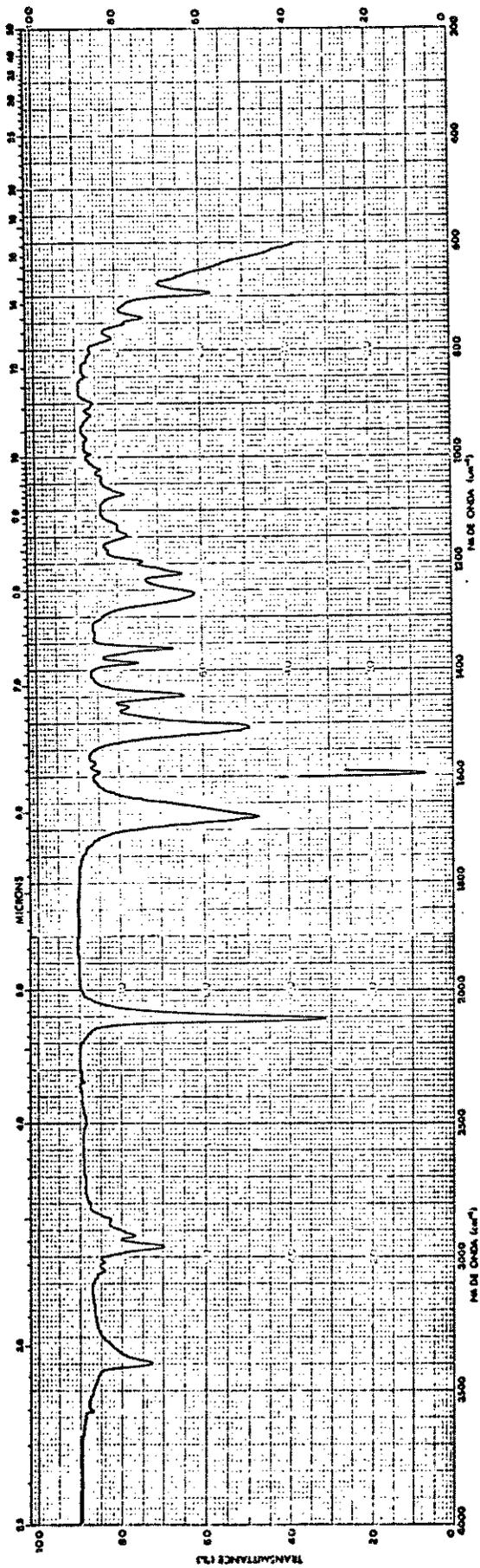
TIME 250.0 SEC  
POWER 10.3 DB  
GAIN 8.0 DB  
LINE BROAD 0.0 HZ  
SCANS 1

LOCK:  
POWER 30.6 DB  
GAIN 31.3 DB

40.00 HZ/CM  
40.00 HZ/CM



Espectro n° 36 - <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) : composto 141



Espectro nº 37 - IV (filme) : mistura compostos 142 + 143 + 144

BRUKER AM-80

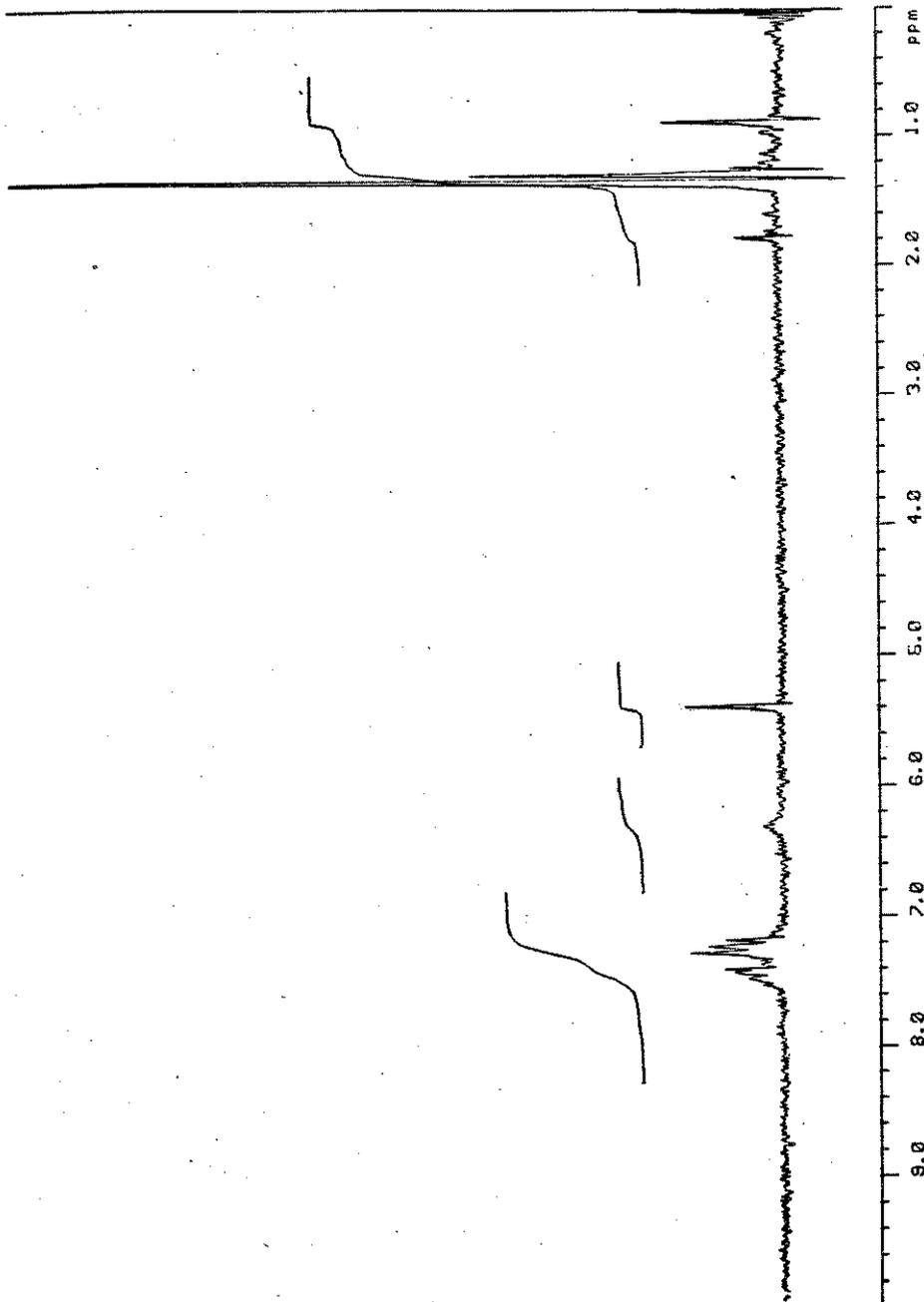
DATE 03-12-87

SPECTRUM:

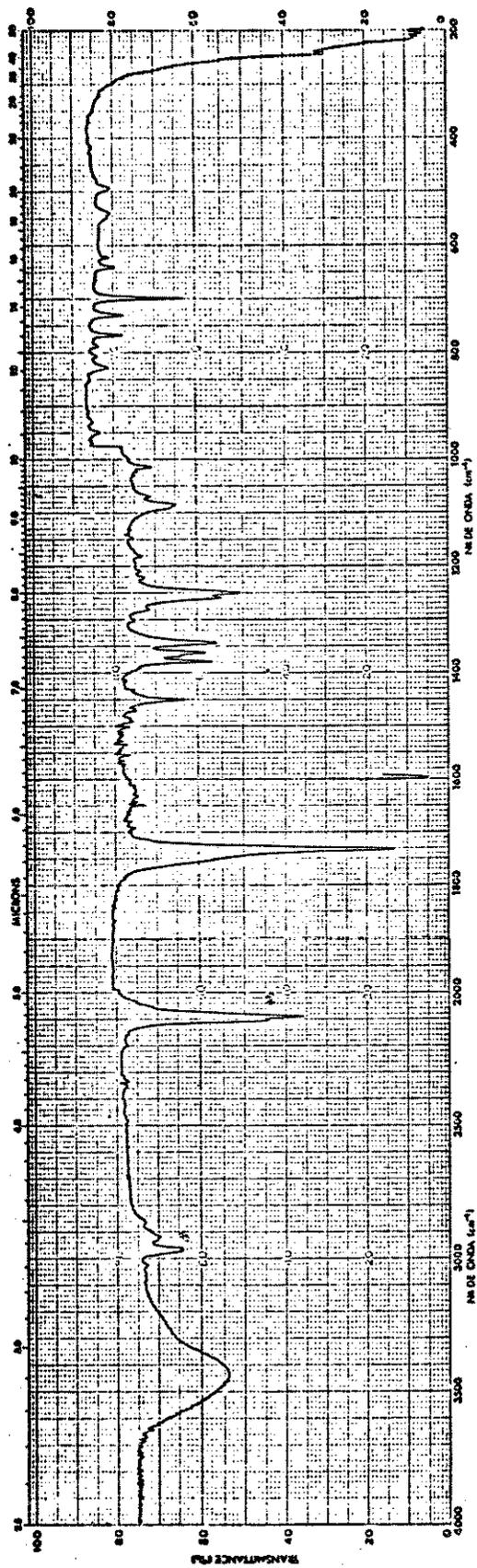
TIME 250.0 SEC  
POWER 24.0 DB  
GAIN 10.0 DB  
LINE BROAD 0.2 HZ  
SCANS 1

LOCK:  
POWER 28.3 DB  
GAIN 30.0 DB

40.00 HZ/CM



Espectro nº 38 - <sup>1</sup>H-RMN (CCl<sub>4</sub>) : composto 144



Espectro n° 39 - IV (KBr) : composto 146

BRUKER AM-80

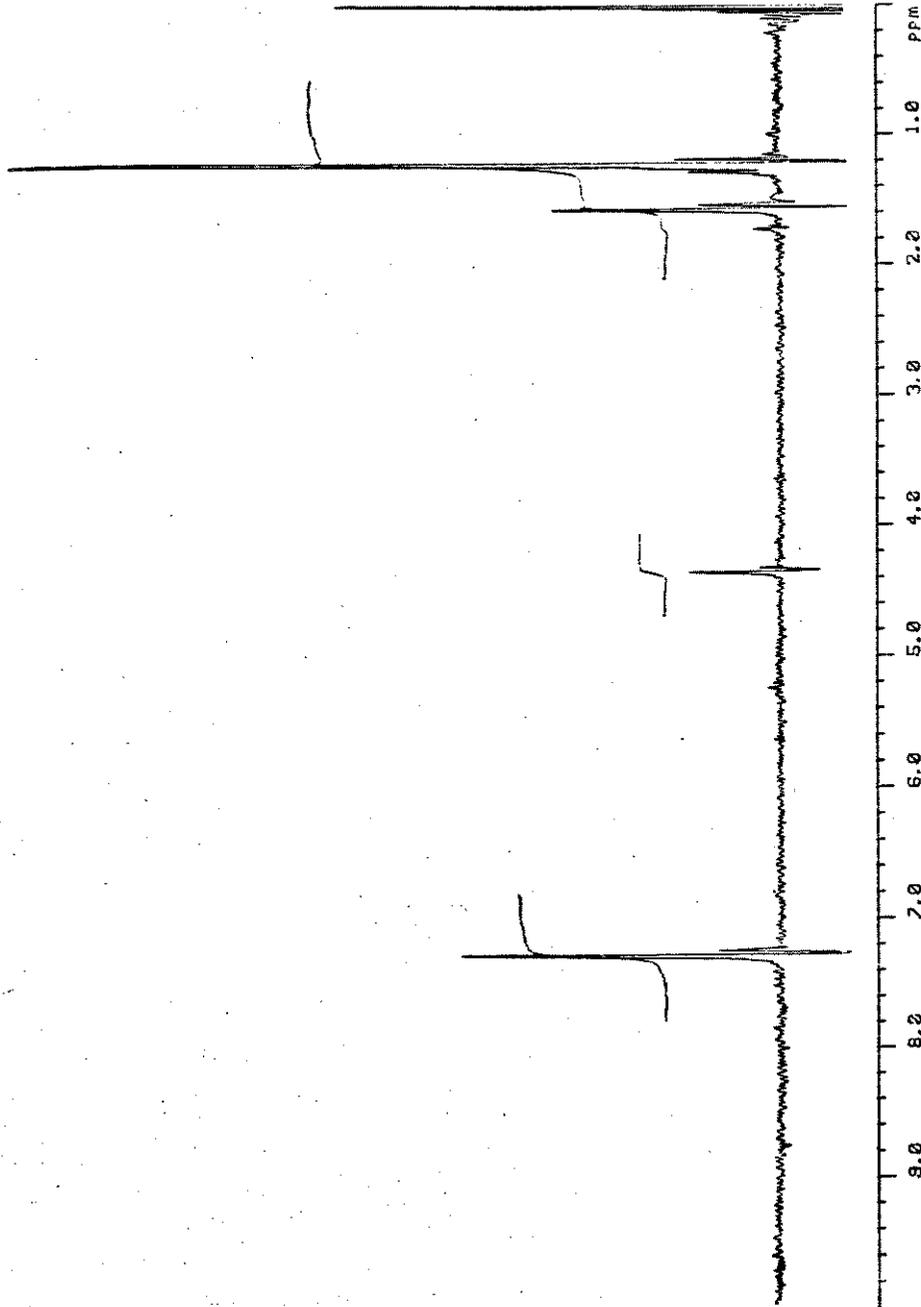
DATE 03-11-87

SPECTRUM:

TIME 250.0 SEC  
POWER 15.0 DB  
GAIN 6.9 DB  
LINE BROAD 0.1 HZ  
SCANS 1

LOCK: POWER 30.0 DB  
GAIN 30.5 DB

40.00 HZ/CM



Espectro nº 40 - <sup>1</sup>H-RMN (CCl<sub>4</sub>) : composto 146