

UNICAMP

Este exemplar corresponde à redação
final da Tese defendida por
Tânia Regina Trombeta e Aprovada pela
Comissão Julgadora
Campinas, 16 de Setembro de 1986

José Augusto

CICLIZAÇÕES INTRAMOLECULARES ATRAVÉS DA DECOMPOSIÇÃO

ÁCIDA DE AZIDAS AROMÁTICAS

TÂNIA REGINA TROMBETA

TESE DE MESTRADO

Orientador: Prof. Dr. José Augusto Rosário Rodrigues

CAMPINAS - 1986

UNICAMP

... que a coisa não está no
outro lado, na chegada; ela
está é na travessia, enquan
to se vai indo...

GUIMARÃES ROSA

AGRADECIMENTOS

- Ao Instituto de Química, pelas condições materiais fornecidas.
- À Faculdade de Engenharia de Limeira (FEL), pelos auxílios conseguidos.
- Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).
- À Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).
- Ao Prof. Dr. Rudolph Abramovitch, pelas sugestões e comentários.
- Aos meus pais e aos meus amigos.
- Em especial ao meu orientador Prof. Dr. José Augusto Rosário Rodrigues pela dedicação, paciência e principalmente pela amizade.

Í N D I C E

	página
1. INTRODUÇÃO.....	01
2. OBJETIVO.....	25
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	27
3.1. Tentativa de síntese do núcleo do desidrogriseofulvin.....	27
3.2. Síntese do núcleo de Geodoxin.....	45
3.3. Síntese do núcleo de Depsidonas.....	62
4. CONCLUSÃO.....	76
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	78
BIBLIOGRAFIA.....	100
APÊNDICE.....	105

ÍNDICE DOS ESPECTROS

	Página
Espectro 1 - IV da 5-hidroxi-2-metil-4'-nitrobenzofenona <u>84</u> (KBr)..	111
Espectro 2 - IV da 5-metil-2-metoxi-4'-nitrobenzofenona <u>85</u> (KBr)...	111
Espectro 3 - IV da 2-hidroxi-5-metil-4'-nitrobenzofenona <u>86</u> (KBr)..	112
Espectro 4 - IV da 4'-amino-5-hidroxi-2-metilbenzofenona <u>87</u> (KBr)..	112
Espectro 5 - IV da 4'-amino-5-metil-2-metoxibenzofenona <u>88</u> (KBr)..	113
Espectro 6 - IV da 4'-amino-2-hidroxi-5-metilbenzofenona <u>89</u> (KBr)..	113
Espectro 7 - IV da 4'-azido-5-hidroxi-2-metilbenzofenona <u>90</u> (KBr)..	114
Espectro 8 - IV da 4'-azido-5-metil-2-metoxibenzofenona <u>91</u> (KBr)...	114
Espectro 9 - IV da 4'-azido-2-hidroxi-5-metilbenzofenona <u>92</u> (KBr)..	115
Espectro 10 - IV da 4'-amino-5-metil-2-metoxi-3'-trifluormetanossul- fonatobenzofenona <u>93</u> (filme -NaCl).....	116
Espectro 11 - IV da 4'-amino-5-hidroxi-2-metil-3'-trifluormetanossul- fonatobenzofenona <u>94</u> (KBr).....	117
Espectro 12 - IV do salicilato de 4-nitrofenila <u>100</u>	117
Espectro 13 - IV do éter 2-carboxi-4'-nitrodifenílico <u>101</u> (KBr).....	118

	Página
Espectro 14 - IV do éter 2-metilcarboxi-4'-nitrodifenílico <u>102</u> (KBr)	118
Espectro 15 - IV do éter 4'-amino-2-metilcarboxidifenílico <u>103</u> (KBr)	119
Espectro 16 - IV do éter 4'-azido-2-metilcarboxidifenílico <u>97</u> (KBr).	119
Espectro 17 - IV do salicilato de 4-aminofenila <u>106</u> (KBr).....	120
Espectro 18 - IV do salicilato de 4-azidofenila <u>104</u> (KBr).....	120
Espectro 19 - IV do tetra(oxicarbonil-1,2-fenileno) <u>107</u> (KBr).....	121
Espectro 20 - IV do éter 4'-azido-2-carboxidifenílico <u>108</u> (KBr).....	121
Espectro 21 - IV do salicilato de 3-nitrofenila <u>118</u> (KBr).....	122
Espectro 22 - IV do salicilato de 3-aminofenila <u>119</u> (KBr).....	122
Espectro 23 - IV do salicilato de 3-azidofenila <u>115</u> (KBr).....	123
Espectro 24 - IV do éter 2-metil-3'-nitrodifenílico <u>123</u> (KBr).....	123
Espectro 25 - IV do éter 2-carboxi-3'-nitrodifenílico <u>125</u> (KBr).....	124
Espectro 26 - IV do éter 2-metilcarboxi-3'-nitrodifenílico <u>126</u> (KBr).	124
Espectro 27 - IV do éter 3'-amino-2-metilcarboxidifenílico <u>127</u> (fil me NaCl).....	125
Espectro 28 - IV do éter-3'-azido-2-metilcarboxidifenílico <u>128</u> (KBr).	125
Espectro 29 - IV do éter 3'-azido-2-carboxidifenílico <u>114</u> (KBr).....	126
Espectro 30 - IV do 1,2,3,4 tetra-hidro-4-oxo-1,3-dioxinaftaleno espiro cicloexa-2',5'-dien-4'-ona <u>105</u> (KBr).....	126
Espectro 31 - IV do 8-amino-11H-dibenzo b,e 1,4 dioxepin-11-ona - <u>116</u> (KBr).....	127
Espectro 32 - ¹ Hrnm da 5-hidroxi-2-metil-4'-nitrobenzofenona <u>84</u> - (CDCl ₃).....	127

	Página
Espectro 33 - $^1\text{Hrnm}$ da 5-metil-2-metoxi-4'-nitrobenzofenona <u>85</u> - (CDCl_3).....	128
Espectro 34 - $^1\text{Hrnm}$ da 2-hidroxi-5-metil-4'-nitrobenzofenona <u>86</u> - (CDCl_3).....	128
Espectro 35 - $^1\text{Hrnm}$ do 4'-amino-5-hidroxi-2-metilbenzofenona <u>87</u> - (CDCl_3).....	129
Espectro 36 - $^1\text{Hrnm}$ do 4'-amino-5-metil-2-metoxobenzofenona <u>88</u> - (CDCl_3).....	130
Espectro 37 - $^1\text{Hrnm}$ do 4'-amino-2-hidroxi-5-metilbenzofenona <u>89</u> - (CDCl_3).....	130
Espectro 38 - $^1\text{Hrnm}$ da 4'-azido-5-hidroxi-2-metilbenzofenona <u>90</u> - (CDCl_3).....	131
Espectro 39 - $^1\text{Hrnm}$ da 4'-azido-5-metil-2-metoxibenzofenona <u>91</u> - (CCl_4).....	131
Espectro 40 - $^1\text{Hrnm}$ da 4'-azido-2-hidroxi-5-metilbenzofenona <u>92</u> - (CDCl_3).....	132
Espectro 41 - $^1\text{Hrnm}$ de 4'-amino-5'-metil-2-metoxi-3'-trifluormeta- nossulfonatobenzofenona <u>93</u> (CDCl_3).....	132
Espectro 42 - $^1\text{Hrnm}$ da 4'-amino-5-hidroxi-2-metil-3'-trifluormeta- nossulfonatobenzofenona <u>94</u> (CDCl_3).....	133
Espectro 43 - $^1\text{Hrnm}$ do salicilato de 4-nitrofenila <u>100</u> (CDCl_3).....	134
Espectro 44 - $^1\text{Hrnm}$ do salicilato de 4-azidofenila <u>104</u> (CDCl_3).....	134
Espectro 45 - $^1\text{Hrnm}$ do éter 2-carboxi-4'-nitrodifenílico <u>101</u> - (CDCl_3).....	135

	Página
Espectro 46 - $^1\text{Hrmm}$ do éter 2-metilcarboxi-4'-nitrodifenílico <u>102</u>	
(CDCl_3).....	135
Espectro 47 - $^1\text{Hrmm}$ do éter 4'-azido-2-metilcarboxidifenílico <u>97</u>	
(CDCl_3).....	136
Espectro 48 - $^1\text{Hrmm}$ do éter 4'-azido-2-carboxidifenílico <u>108</u> (CDCl_3)	136
Espectro 49 - $^1\text{Hrmm}$ do 1,2,3,4-tetraidro-4-oxo-1,3-dioxinaftaleno- pirociclohexa-2',5'-dien-4'-ona <u>105</u> (CDCl_3).....	137
Espectro 50 - $^1\text{Hrmm}$ do salicilato de 3 nitrofenila <u>118</u> (CDCl_3).....	138
Espectro 51 - $^1\text{Hrmm}$ do salicilato de 3-aminofenila <u>119</u> (CDCl_3).....	138
Espectro 52 - $^1\text{Hrmm}$ do salicilato de 3-azidofenila <u>115</u> (CDCl_3).....	139
Espectro 53 - $^1\text{Hrmm}$ do éter 2-metil-3'-nitrodifenílico <u>123</u> (CCl_4)...	139
Espectro 54 - $^1\text{Hrmm}$ do éter 3'-amino-2-netilcarboxidifenílico <u>128</u>	
(CCl_4).....	140
Espectro 55 - $^1\text{Hrmm}$ do éter 3'-amino-2-metilcarboxidifenílico <u>127</u>	
(CDCl_3).....	140
Espectro 56 - $^1\text{Hrmm}$ do éter 3'-azido-2-carboxidifenílico <u>114</u> (CDCl_3)	141
Espectro 57 - $^1\text{Hrmm}$ do 8-amino-11H-dibenzo b,e 1,4 dioxepim-11- ona <u>116</u> (CDCl_3).....	142
Espectro 58 - IV do 4'-amino-5-metil-2-metoxidifenilmetano <u>131</u>	
(CDCl_3).....	143
Espectro 59 - $^1\text{Hrmm}$ do 4'-amino-5-metil-2-metoxidifenilmetano.....	143
Espectro 60 - IV do 4'-amino-5'-metil-2-metoxi-1,3-ditiano difenil metano.....	144

	Página
Espectro 61 - $^1\text{Hrnm}$ do 4''-amino-5'-metil-2-metoxi-1,3-ditiano dife nilmetano.....	144
Espectro 62 - EM do 1,2,3,4-tetraidro-4-oxo-1,3-dioxinaftaleno espiro cicloexa-2',5'-dien-4'-ona <u>105</u> (CDCl_3).....	145
Espectro 63 - EM do 8-amino-11H-dibenzo b,e 1,4 dioxepim-11-o- na <u>116</u> (CDCl_3).....	145

ÍNDICE DE ESQUEMA

	Página
Esquema 1 - Geração eletroquímica de íons diarilnitrênios.....	3
Esquema 2 - Obtenção de íons nitrênio a partir de clivagem S_N1 de ligação N-X.....	7
Esquema 3 - Decomposição de N-cloraminas.....	8
Esquema 4 - Mecanismo proposto para decomposição de N-cloraminas...	9
Esquema 5 - Mecanismo proposto para solvólise de N-arilsulfonilóxi- aminas.....	10
Esquema 6 - Clivagem $N-O$ e $-O-CO$ em p-nitrobenzoato de aminas....	10
Esquema 7 - Caminhos propostos para a decomposição de azidas com $AlBr_3$	11
Esquema 8 - Decomposição térmica e fotoquímica de fenilazidas.....	12
Esquema 9 - Decomposição de azidas por compostos de fósforo.....	13
Esquema 10 - Mecanismo proposto para decomposição de azidas catali- sadas por ácidos protônicos.....	14
Esquema 11 - Formação de fenol a partir de fenilazida.....	15

	Página
Esquema 12 - Decomposição de difenilazidas catalisadas por haletos de hidrogênio.....	16
Esquema 13 - Reação de fenilazida e hidroxilamina com TFA.....	17
Esquema 14 - Reação de arilnitrênio com olefinas.....	18
Esquema 15 - Mecanismo proposto para a reação de fenilazida com alquenos.....	19
Esquema 16 - Produtos da reação de cloreto de p-nitrobenzoila com p-metilanisol.....	30
Esquema 17 - Mecanismo de formação do composto <u>92</u>	36
Esquema 18 - Mecanismo de formação do composto <u>76</u>	37
Esquema 19 - Rearranjo de Smile com éster <u>100</u>	47
Esquema 20 - Formação do núcleo do geodoxin.....	49
Esquema 21 - Formação de íon nitrênio por fotólise em meio ácido..	53
Esquema 22 - Formação da quinona.....	58

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1 - Estado singlete e tripleto do Íon nitrênio.....	2
Figura 2 - Estruturas MNDO otimizadas para <u>16a</u> e <u>17</u>	6

ÍNDICE DE TABELAS

	Página
Tabela 1 - Calores de formação (ΔH_f) calculados pelo método MNDO....	5
Tabela 2 - Reação de acilação do p-metilanisol com cloreto de p-ni trobenzoila.....	32
Tabela 3 - Deslocamentos químicos de prótons para o composto <u>105</u>	55
Tabela 4 - Deslocamentos químicos de ^{13}C para o composto <u>105</u>	56
Tabela 5 - Deslocamentos químicos de prótons para o composto <u>116</u>	70
Tabela 6 - Deslocamentos químicos de ^{13}C para o composto <u>116</u>	71

SÍMBOLOS E ABREVIACÕES

Ac.	ácido
Arom.	aromático
AATF	anidrido do ácido trifluoracético
ATFS	ácido trifluormetanossulfônico
ccf	cromatografia de camada fina
cm ⁻¹	centímetros a menos um
¹³ Crnm	ressonância magnética nuclear de carbono 13
d	dubleto
dd	duplo dubleto
EM	espectro de massa
ev	eletron volts
g	grama
h	hora
Hz	Hertz
¹ Hrnm	ressonância magnética nuclear de próton
IV	infravermelho
J	constante de acoplamento
m	multiplete
Me	metila

min	minuto
mmol	milimol
MNDO	modified neglect of differential overlap
m/z	massa dividida pela carga
nm	nanometro
p.e	ponto de ebulição
p.f	ponto de fusão
ppm	parte por milhão
Rend.	rendimento
s	singlete
T	temperatura
tb	terciariobutil
THF	tetra-hidro-furano
ATF	ácido-trifluoracético
UV	ultravioleta
α	posição relativa à carbonila
ϵ	absorvidade
δ	deslocamento químico em ppm

RESUMO

O íon arilnitrênio tem recebido recentemente crescente atenção no que se refere a aplicações sintéticas. Também tem despertado interesse devido à sua possível intermediação como metabólitos reativos de compostos amino e nitroaromáticos que apresentam atividade mutagênica e carcinogênica.

Anéis de seis membros podem ser preparados prontamente pela formação de ligação C-C intramolecular e lactonas de cinco e seis membros e também podem ser geradas pela decomposição ácida de arilazidas *m*-substituídas. Descrevemos agora a interceptação nucleofílica intramolecular de arilnitrênio *p*-substituído por grupos hidroxílicos e carboxílicos levando a formação de ligações espiro.

A reação de decomposição de 4'-azido-2-hidroxi-5-metilbenzofenona e 4'-azido-5-metil-2-metoxibenzofenona em ácido trifluormetanossulfônico (ATFS) forneceu produtos de redução (4'-amino-2-hidroxi-5-metilbenzofenona e 4'-amino-2-metoxi-5-metilbenzofenona) e produtos de redução acompanhado por adição do contra-íon do ácido (4'-amino-2-hidróxido-5-metil-3'-trifluormetanossulfonatobenzofenona e 4'-amino-2-metoxi-5-metil-3'-trifluormetanossulfonatobenzofenona).

A 1,2,3,4-tetra-hidro-4-oxo-1,3-dioxinaftalenoespirocicloexa-2', 5'-dien-1'-ona núcleo básico do geodoxin poderia ser obtida tanto pela decom

posição ácida do salicilato de 4-azidofenila como pelo éter 2-carboxi-4'-azidodifenílico. No tratamento do primeiro em meio ácido, verifica-se a hidrólise do éster com formação de tetra (oxicarbonil-1,2-fenileno) em pequena quantidade. O segundo reage com o ácido trifluormetanossulfônico dando origem ao produto de ciclização com rendimento de 50%.

O 11H-dibenzo [b,e][1,4]-dioxepim-11-ona pode ser obtido pela decomposição do salicilato de 3-azidofenila ou pelo éter 3'-azido-2-carboxidifenílico. Como verificado para o salicilato de 4-azidofenila, a ciclização do salicilato de 3-azidofenila não ocorreu. O éter 3'-azido-2-carboxidifenílico foi decomposto em ácido trifluoracético a 60°C. O produto de sua ciclização foi isolado com rendimento de 30%.

As azidas usadas nas decomposições foram sintetizadas a partir de reações conhecidas e com bons rendimentos. A determinação das estruturas foi realizada através da análise dos espectros de IV, $^1\text{Hrnm}$, $^{13}\text{Crnm}$ e espectrometria de massa.

ABSTRACT

Recently, the arylnitrenium ions have been receiving growing attentions because of their synthetic applications. Interest in this ion is also due to its possible intermediation as reactive metabolites of amino and nitroaromatic compounds, which present mutagenic and carcinogenic activities.

We have found that six membered rings can be readily prepared by the formation of an intra molecular C-C bond and that five and six membered lactones may also be generated by the acid decompositions of m-substituted arylazides. The intramolecular nucleophilic attack of p-substituted arylnitrenium ions leading to the formations of a spiro bond is described.

The decompositions of 4'-azido-2-hydroxy-5-methyl-benzophenone and the 4'-azido-5-methyl-2-methoxybenzophenone in trifluoromethanesulfonic acid (TFMS) yielded the reduction products 4'-amino-2-hydroxy-5-methylbenzophenone and 4'-amino-2-methoxy-5-methylbenzophenone as well as the reductions products formed by the counter-ions additions to the acid (4'-amino-2-hydroxy-5-methyl-3'-trifluoromethanesulfonatebenzophenone and 4'-amino-2-methoxy-5-methyl-3'-trifluoromethanesulfonatebenzophenone).

The basic nucleus of the spiro lactone geodoxin could be obtained

ned by the acidic decompositions of either 4'-azidophenyl salicylate or 4'-azido-2-carboxydiphenyl ether. When the former was treated in acidic medium, the hydrolysis of the ester followed by the formations of the tetra (oxycarbonyl-1,2-phenylene) in minor quantity was observed. The second compound reacts with trifluoromethanesulfonic acid forming the cyclized product in 50% yield.

The 11H-dibenzo [b,e][1,4]-dioxepin-11-one can be obtained by the decompositions of 3'-azidophenylsalicylate or 3'-azido-2-carboxydiphenyl ether. As observed for the 4'-azidophenylsalicylate, cyclizations of the 3'-azidophenyl salicylate did not occur. The 3'-azido-2-carboxydiphenyl ether was decomposed in trifluoroacetic acid at 60°C. The cyclized product was isolated in 30% yield.

The azides used in the decompositions were synthesized by known reactions with good yields. Structure determinations were carried out by means of IR, $^1\text{Hnmr}$, $^{13}\text{Cnmr}$ and mass spectrometry.

1. INTRODUÇÃO

A química da espécie divalente, positivamente carregada, íon nitrênio, $R^1R^2N^+$ teve desenvolvimento muito lento, recebendo maior atenção a partir do trabalho de Gassman e seu grupo. (Para uma revisão vide ref. 1, 2, 3, 4.).

O íon nitrênio NH_2^+ e os íons alquilnitrênios são preditos terem estado fundamental tripleto, enquanto que íons acilnitrênios, íons arilnitrênios e anéis pequenos que incorporam nitrogênio como parte do anel, predominam no estado singlete (5.6). Podemos representar o estado singlete do íon nitrênio 1 como contendo um átomo de nitrogênio com hibridação sp , que apresenta um orbital $2p$ vazio ortogonal ao orbital $2p \pi$ ligante e aos dois orbitais sp , e com o par de elétrons livres ocupando um orbital $2sp$.⁽³⁾ O estado tripleto 2, por outro lado, pode ser representado como tendo hibridação sp^2 para o nitrogênio com dois elétrons desemparelhados de spins paralelos (3).

Desde que os íons nitrênios não são espécies isoláveis, surgem dificuldades para se comprovar se são ou não intermediários de reações. No entanto já existem alguns trabalhos onde se tem evidências da formação desta espécie.

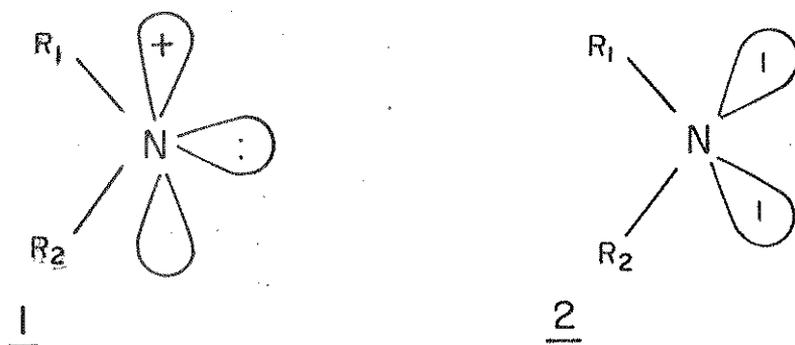
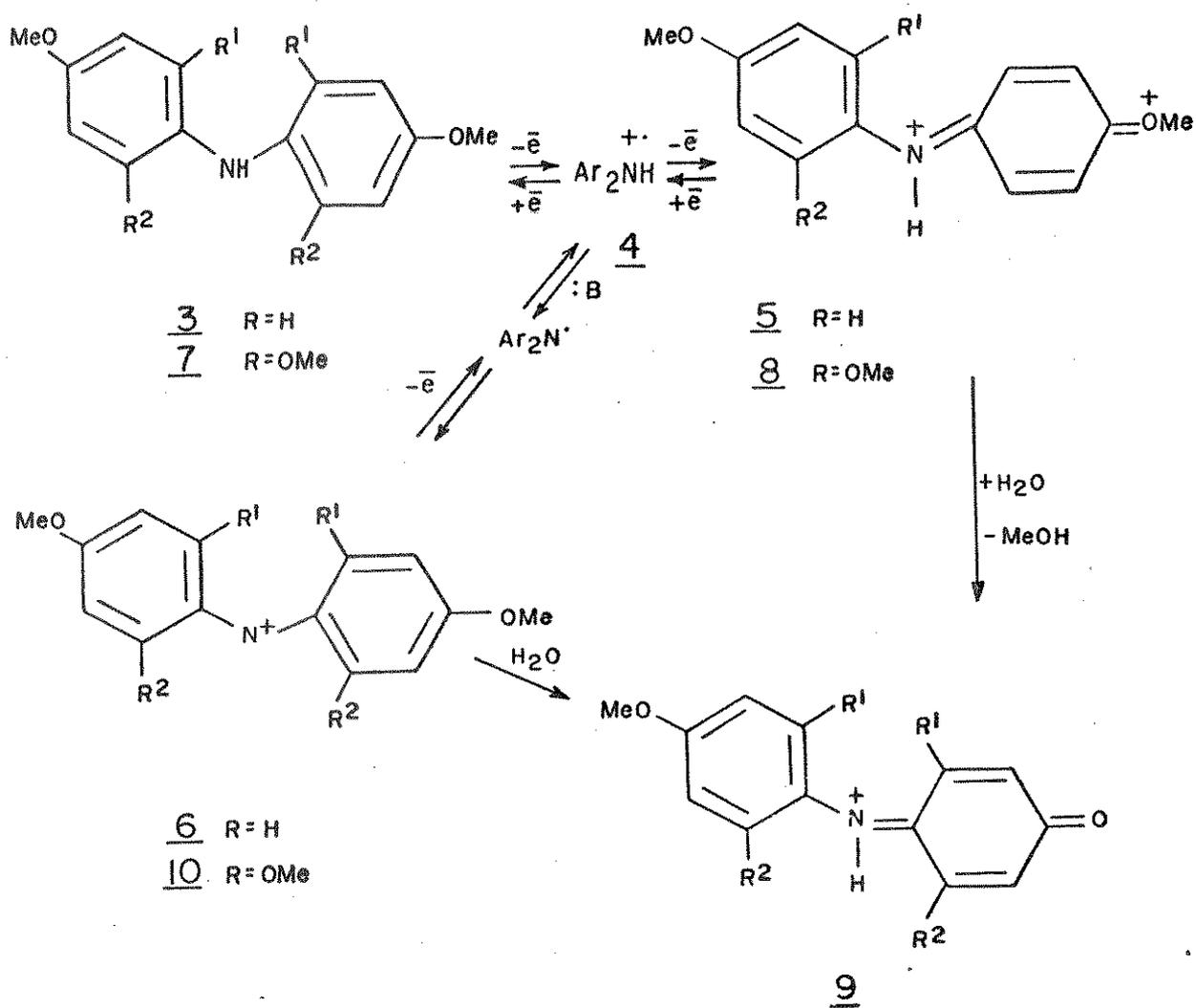


FIGURA 1. Estado singlete e tripleto do íon nitrênio.

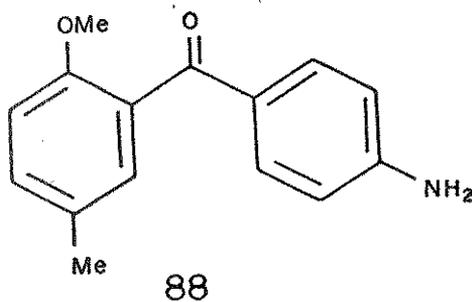
Íons diarilnitrênicos tem sido gerados eletroquimicamente e seus espectros de UV registrados (7,8). A voltametria cíclica de di-p-anisilamina 3 em diclorometano ou em acetonitrila na presença de suspensão de alumina, ocorre por um processo de oxi-redução reversível envolvendo duas etapas: primeiramente a oxidação de um elétron dá origem ao cátion radical 4, e posteriormente a oxidação envolvendo mais um elétron fornece o íon nitrênio protonado 5. Em solventes, de basicidade semelhante a da acetonitrila a espécie protonada 5 deve estar em equilíbrio com o íon nitrênio 6 cujo tempo de vida foi estimado por voltametria como sendo de aproximadamente 1s. O composto 5 foi isolado como sal de hexacloroantimoniato (7). Experimento similar, porém mais intensivo, foi feito por Serve (8). O trabalho de Serve consistiu na oxidação eletroquímica de 7 em acetonitrila produzindo o cátion radical verde 4. Este radical sob posterior oxidação eletroquímica originou o dicátion azul 8 o qual ao ser hidrolisado por traços de água (8) ou ácido trifluoracético 1% (7) produziu a quinona-imina protonada 9. A eletrólise com potencial controlada de 7 em 2,6-lutidina forma inicialmente a espécie Ar_2N^+ . (detectada por medidas espectrais de ressonância de spin eletrônico) que pela perda de um segundo elétron produz o íon diarilnitrênio 10. O tempo de vida do dicátion 8 é maior do que 1 s.

Esquema 1. Geração eletroquímica de íons diarilnitrênicos.

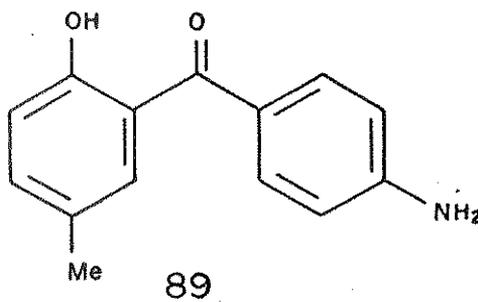


O único valor de calor de formação publicado, digno de confiança, foi para o íon mais simples, NH_2^+ . Este valor ⁽⁹⁾ ($304 \text{ kcal mol}^{-1}$) para o estado singleto pode ser comparado com o calculado pelo método MNDO, $313,4 \text{ kcal mol}^{-1}$, ou com o cálculo que inclui a interação configuracional como o primeiro estado duplamente excitado ⁽¹⁰⁾, que é de $307 \text{ kcal mol}^{-1}$.

$^1\text{Hrnm}$ tem-se um sinal largo em 4,20 ppm (2 H) que desaparece em D_2O . O rendimento foi quantitativo p.f. 148°C (lit ⁽⁴⁷⁾ 152°C).



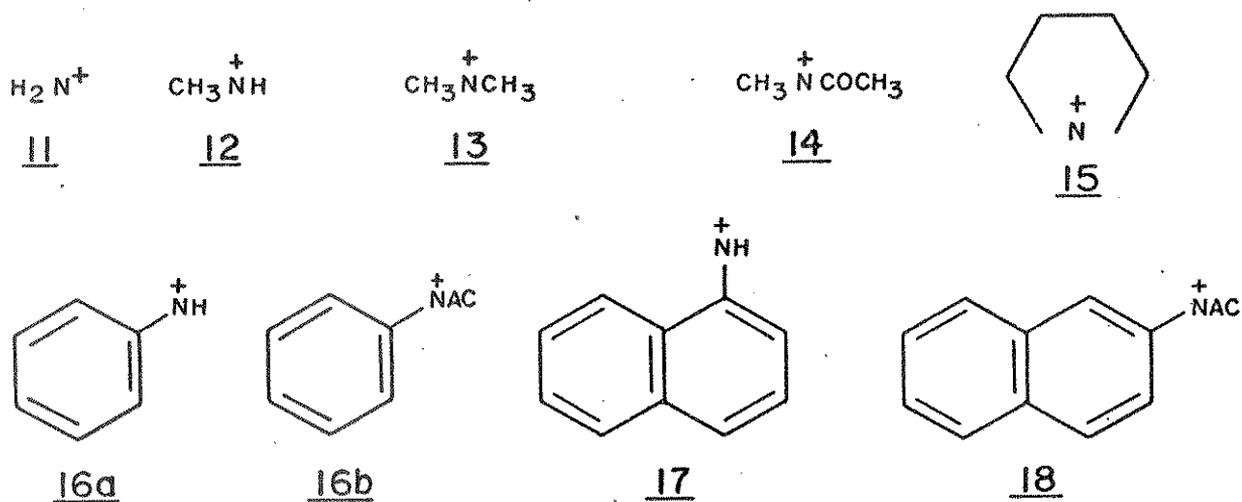
A 2-hidroxi-5-metil-4'-nitrobenzofenona 86 também foi transformada em seu amino derivado em rendimento quantitativo. Seu espectro de IV a apresentou bandas em 3430 e 3350 cm^{-1} atribuído ao NH_2 e em 1630 cm^{-1} referente à carbonila. No espectro de $^1\text{Hrnm}$ destaca-se um sinal largo em 3,91 ppm (2 H), que desaparece em D_2O . O ponto de fusão, $137 - 138^\circ\text{C}$, é coerente com o da literatura ⁽⁴⁷⁾ 137°C .



Os compostos 87, 88 e 89 foram transformados nos respectivos amino derivados através da reação de diazotação, isto é, tratamento em ácido clorídrico e ácido acético entre $0 - 4^\circ\text{C}$ com nitrito de sódio seguido por azoteto de sódio.

Tabela 1. Calores de formação (ΔH_f) calculados pelo método MNDO¹⁰, para o estado singlete e tripleto.

Composto	ΔH_f kcal mol ⁻¹	
	S ₀	T ₀
11	313,4	292,2
12	277,9	271,7
13	259,1	251,1
14	231,5	224,5
15	240,4	250,9
16a	241,5	267,6
16b	203,0	228,3
17	244,6	273,5
18	247,0	269,6



De acordo com os dados da Tabela 1, o estado fundamental de NH_2^+ 11 é o tripleto, 21,2 kcal mol⁻¹ mais estável que o singlete. De acordo ainda com esta tabela, os íons nitrênicos alifáticos possuem estado fundamental

triplete, enquanto que os íons nitrênicos aromáticos devem possuir um estado fundamental singlete. Uma justificativa para essa diferença baseia-se no fato de que os orbitais moleculares dos íons arilnitrênicos triplete são aromáticos do tipo π e π^* , em contraste com os íons alifáticos que são do tipo n e π^* .

As geometrias calculadas do estado fundamental (singlete) para 16a e 17 encontram-se na Figura 2. As distorções geométricas, quando comparadas com anilina e alfa-naftalina indicam contribuições substanciais das formas canônicas quinoídicas nas estruturas 16a e 17. Assim as ligações nitrogênio-anel de cerca de 1,29 Å para 16a e 17 são consideravelmente menores do que a ligação correspondente na anilina (calculado 1,423 Å, observado 1,402 Å⁽¹¹⁾), e são próximas ao valor calculado para a formimina (1,281 Å), indicando uma ligação essencialmente dupla nesta posição.

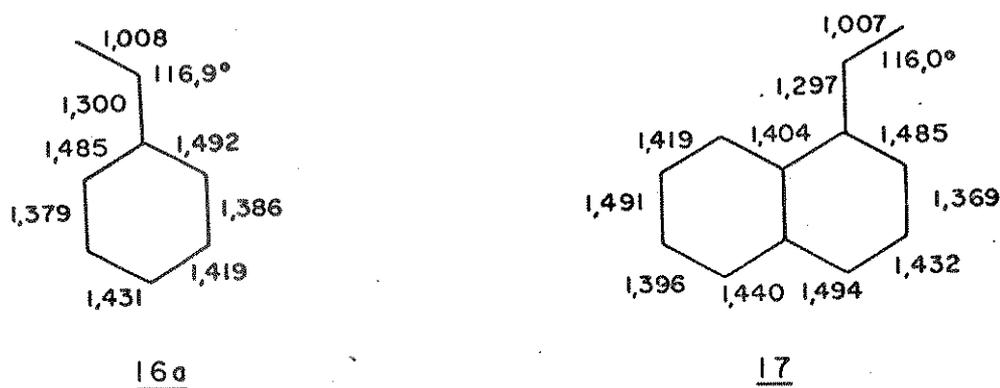
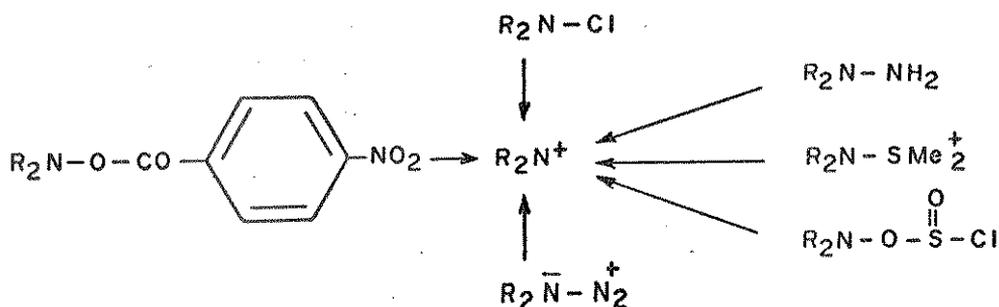


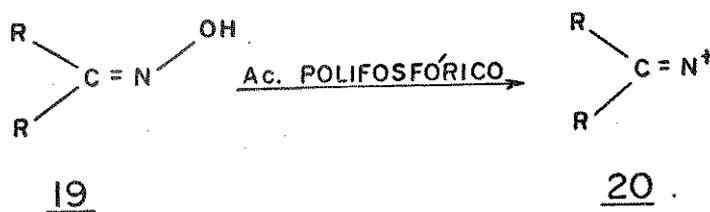
FIGURA 2. Estruturas MNDO otimizadas para 16a e 17⁽¹⁰⁾.

Os íons nitrênicos têm sido gerados principalmente através de uma clivagem S_N1 da ligação N-X em R_2N-X , onde X corresponde a uma variedade de grupos como é mostrado no esquema 2.

Esquema 2. Obtenção de íons nitrênio a partir de clivagem S_N1 de ligação N-X.



Menos frequentemente, estes íons podem ser obtidos a partir de uma oxima com configuração apropriada, sob tratamento com ácido, dando preferencialmente o íon nitrênio ao rearranjo de Beckmann.

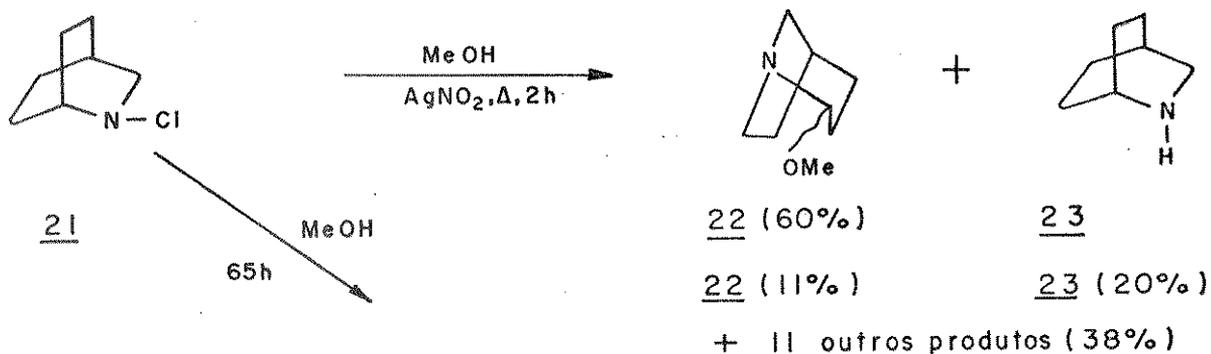


Também o nitrosobenzeno (12), benzofenonaciano-hidrina (13) e aminas (sob oxidação anódica) levam a íons nitrênios. Segundo Edwards e colaboradores (14), N-cloraminas podem gerar os íons nitrênios por tratamento com íons de prata em solvente polar. Gassman e Fox (15, 16) estudaram a solvólise de N-cloroisoquinuclidina 21 em metanol, com e sem nitrato de prata. O esquema 3 mostra os resultados.

Propõe-se que a decomposição de N-cloraminas catalisada por Ag^+ difere drasticamente da decomposição térmica. Na última predomina a clivagem homolítica da ligação N-Cl versus a predominante clivagem heterolítica em reações com nitrato de prata. A quebra heterolítica da ligação N-Cl

implica na formação do íon nitrênio, o qual, pela regra de conservação de spin, requer que o estado singleto seja formado inicialmente, no entanto como o estado fundamental é o tripleto, sugere-se que ocorra um cruzamento intersistemas para propiciar a passagem do estado singleto ao tripleto. O íon nitrênio tripleto abstrai hidrogênio do solvente para originar o sal de amônio, que por posterior neutralização leva à amina. Verificou-se também que quando são usados solventes contendo átomos pesados, as aminas são isoladas como único produto. Uma explicação para isso é que o átomo pesado favorece o cruzamento intersistemas aumentando portanto a concentração do íon nitrênio tripleto.

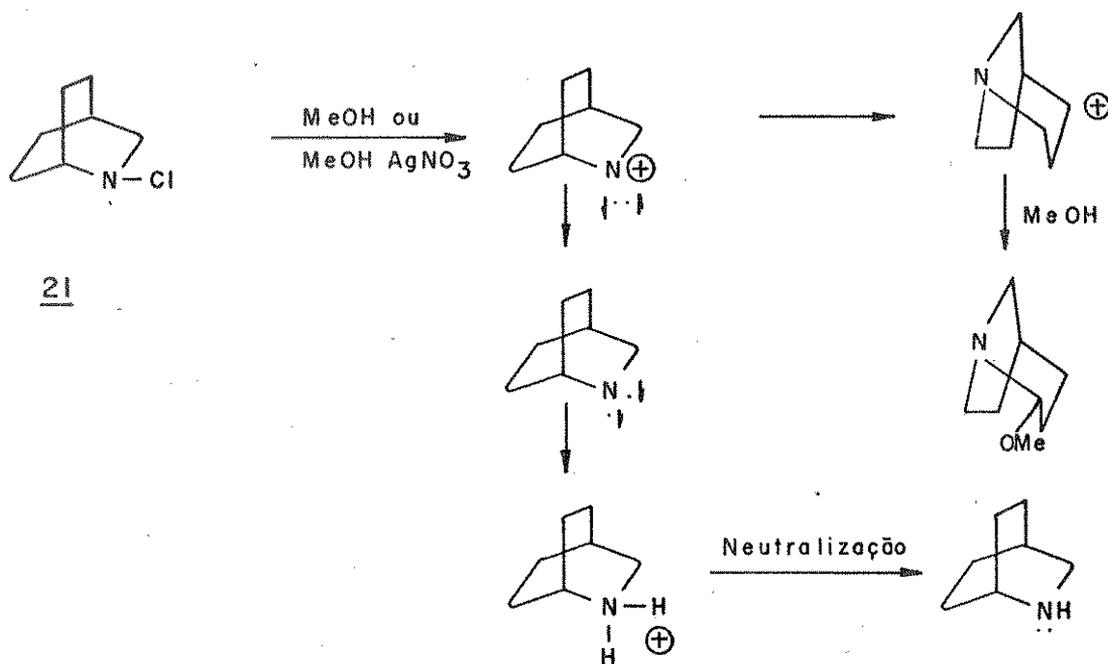
Esquema 3. Decomposição de N-cloraminas



Recentemente algumas controvérsias tem surgido a respeito deste mecanismo, até então interpretado como evidência para formação do íon nitrênio. Hoffman, Kumar e Buntain⁽¹⁷⁾ estudaram a solvólise de N-arilsulfoxiaminas que sofrem ionização facilmente. Os resultados obtidos sugerem que o íon nitrênio tripleto não está envolvido nesta reação e que dois processos de ionização competitivos devem ocorrer. No primeiro, que é mais efe

tivo em compostos com bons grupos abandonadores, ocorre a perda de X^- , seguida de rearranjo e no segundo, que é favorecido pelo aumento da basicidade do nitrogênio e pela diminuição do caráter abandonador de X, ocorre a protonação seguido de homólise de ligação N-X levando a formação do cation radical.

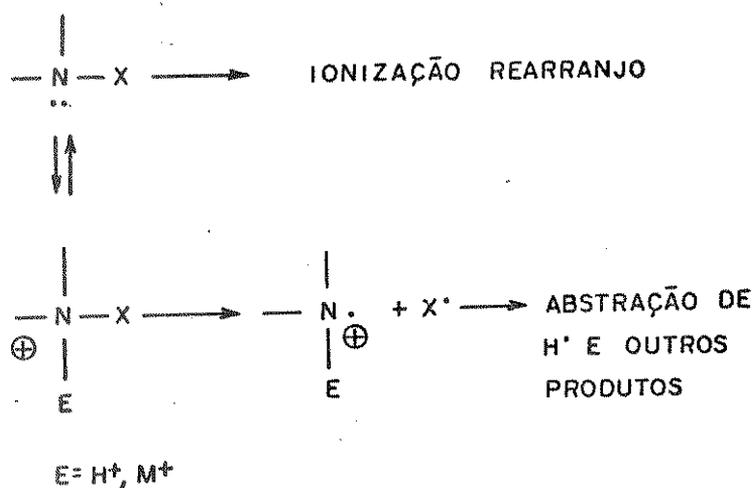
Esquema 4. Mecanismo proposto para decomposição de N-cloraminas



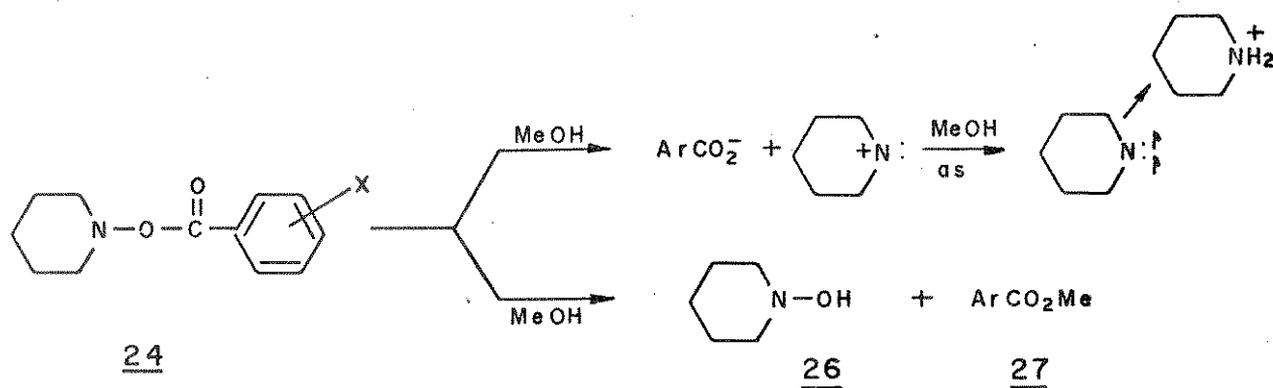
Quando o íon prata é usado na solvólise de N-cloraminas, pode atuar como complexante do nitrogênio ou do cloro. A complexação com Cl leva a ionização enquanto que com N leva à formação do cation radical.

A geração de íons nitrênios a partir de p-nitrobenzoato de aminas pode apresentar um caminho competitivo ⁽¹⁸⁾, onde uma mistura de produtos de clivagem N-O e O-CO são obtidos, como mostra o Esquema 6.

Esquema 5. Mecanismo proposto para solvólise de N-arilsulfoniló xiamina.



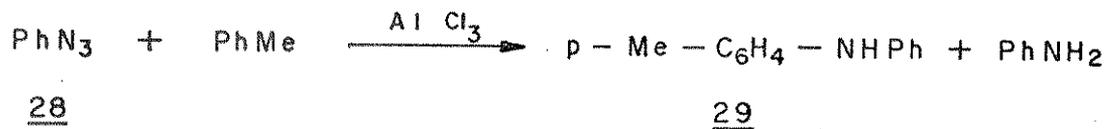
Esquema 6. Clivagem N-O e O-CO em p-nitrobenzoato de amina.



A decomposição de azidas orgânicas tem sido estudada largamente. Elas podem ser decompostas por catálise ácida com ácidos protônicos ou ácidos de Lewis, por indução térmica, por compostos de fósforo trivalente, por catálise com metais de transição ou ainda fotoquimicamente.

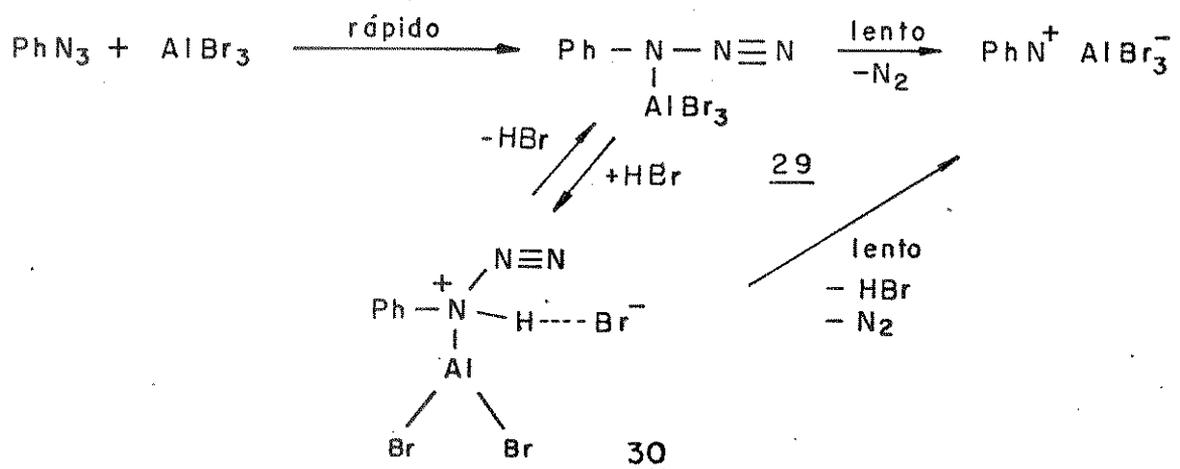
A fenilazida quando tratada com brometo de alumínio e substratos

aromáticos fornece diarilaminas com rendimentos de 30 - 40% (19). A fenilazida 28, por exemplo ao ser tratada com cloreto de alumínio em tolueno forneceu 4 - metildifenilamina 29 (35%) e anilina (22%).



A partir de dados cinéticos destas reações conclui-se que para a decomposição da azida catalisada por brometo de alumínio (20), dois caminhos podem ser propostos, conforme é mostrado no esquema 7.

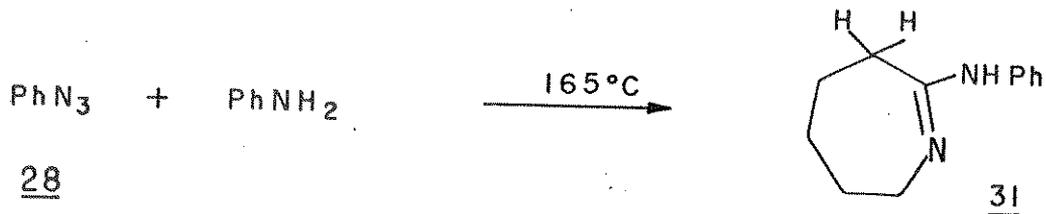
Esquema 7. Caminhos propostos para a decomposição de azidas com AlBr_3 . (20).



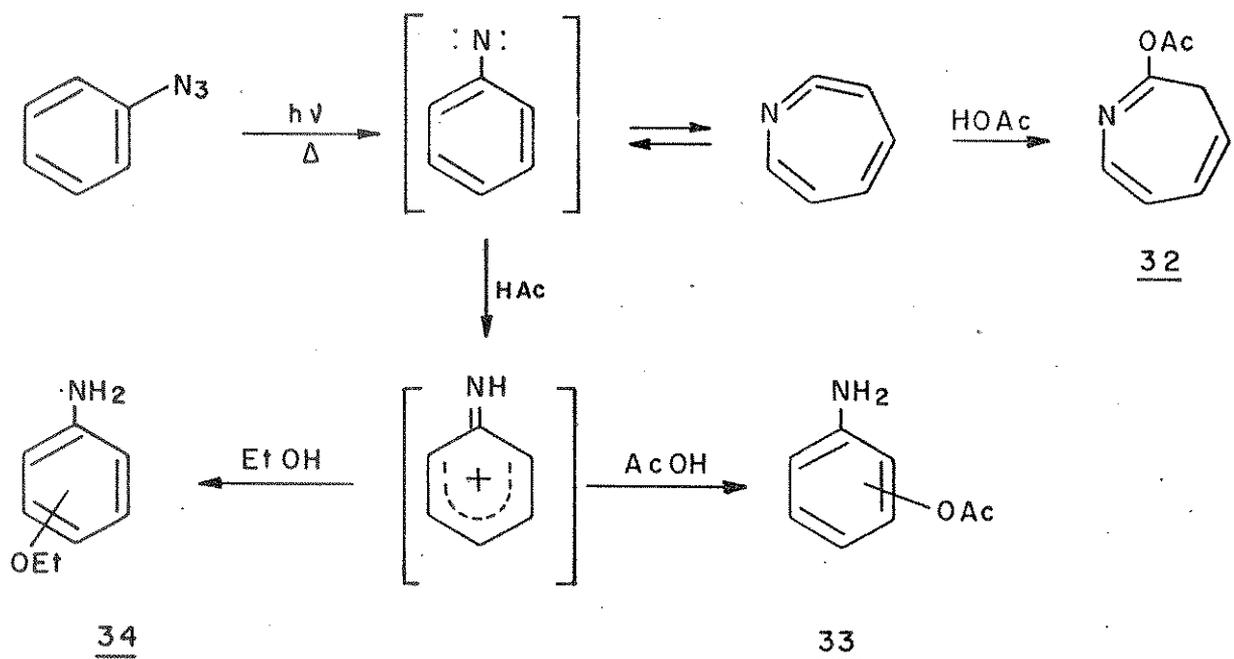
A decomposição térmica de arilazidas pode levar a uma variedade de produtos. A razão para isto é que o nitrêno gerado na termólise tem um tempo de vida maior, possibilitando reações intramoleculares (20).

Smith and Hall (21) realizaram estudos, os quais mostraram que o processo termolítico primário consiste na perda de nitrogênio com formação de aril-nitrêno. A termólise e a fotólise da fenilazida 28 em ácido acéti

co foram estudadas por Takeuchi e Koyama (22), os quais concluíram que o fenilnitreno singlete é primeiramente formado e em seguida sofre um rearranjo (expansão de anel), ou é protonado pelo ácido acético para dar um íon fenilnitrênio, tendo como contra-íon o acetato.



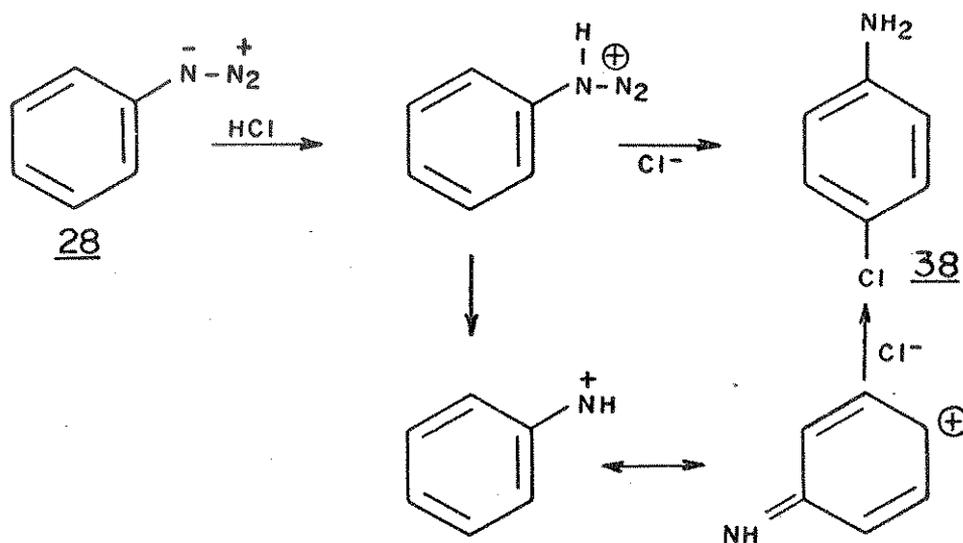
Esquema 8. Decomposição térmica e fotoquímica de fenilazidas.



Quando alquilazidas e arilazidas são tratadas com compostos de fósforo trivalentes por exemplo trifenilfosfina, o primeiro produto formado é o aduto 35 que pode ser isolado a baixa temperatura. Quando a temperatura é aumentada observa-se evolução de N_2 e a fosfimina 37 pode ser isolada.

nio, ou, a formação do cátion nitrênio que seria interceptado pelo íon cloreto produzindo a p-cloroanilina 38 (23). Já no tratamento de fenilazida 28 com ácido sulfúrico concentrado, em água, isola-se como produto o p-aminofenol 39. O esquema 11 mostra o mecanismo provável, semelhante ao discutido anteriormente para a formação da p-cloroanilina a partir da fenilazida.

Esquema 10. Esquema proposto para decomposição de azidas catalisadas por ácidos protônicos.

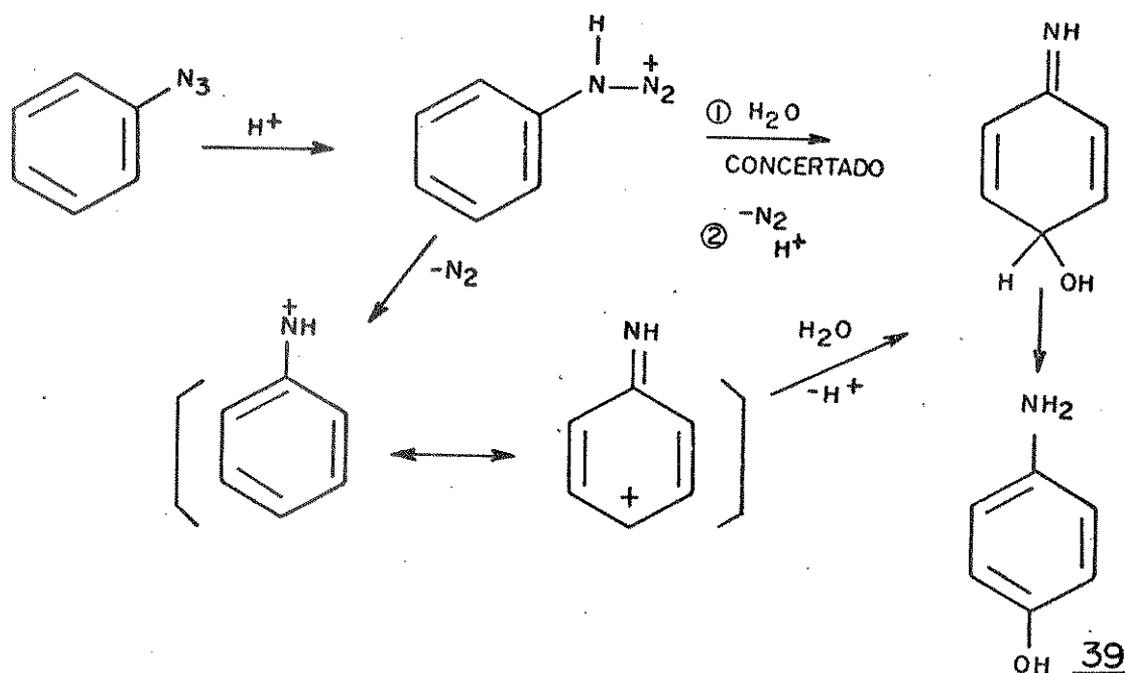


A formação de fenol também é observada em anéis aromáticos, substituídos por grupos doadores ou retiradores de elétrons. O o-toluilazida e m-nitroazidobenzeno quando tratados com ácido sulfúrico, foi obtido respectivamente 4-amino-m-cresol (24) e 4-amino-2-nitrofenol (25).

Smith e Brown (26) realizaram estudos sobre decomposição de 2-azidobifenil 40 catalisada por haletos de hidrogênio. A escolha do 2-azidobifenil deveu-se à possibilidade de ocorrência de reações competitivas: halogenação de anéis acompanhada de redução da azida e ciclização. A primeira onde o in

termediário é interceptado pelo contra-íon do ácido (HBr) e a segunda a través do ataque nucleofílico intramolecular dos elétrons π aromáticos conforme mostra o esquema 12. Estes autores observaram que reatividade 2-azibobifenil 40 com halogenetos de alquila está de acordo com a ordem de acidez e habilidade redutora isto é: $\text{HI} > \text{HBr} > \text{HCl} > \text{HF}$. A azida resistiu ao tratamento com HF mas decompõem-se instantaneamente com HI, liberando iodo. Verificou-se que a ciclização do carbazol não ocorreu e que a azida foi reduzida a amina. Alguns exemplos são mostrados no esquema 12, onde observa-se que na reação do composto 42 formam-se os produtos halogenado 43 e não halogenado 44.

Esquema 11. Formação de fenol a partir de fenilazida.

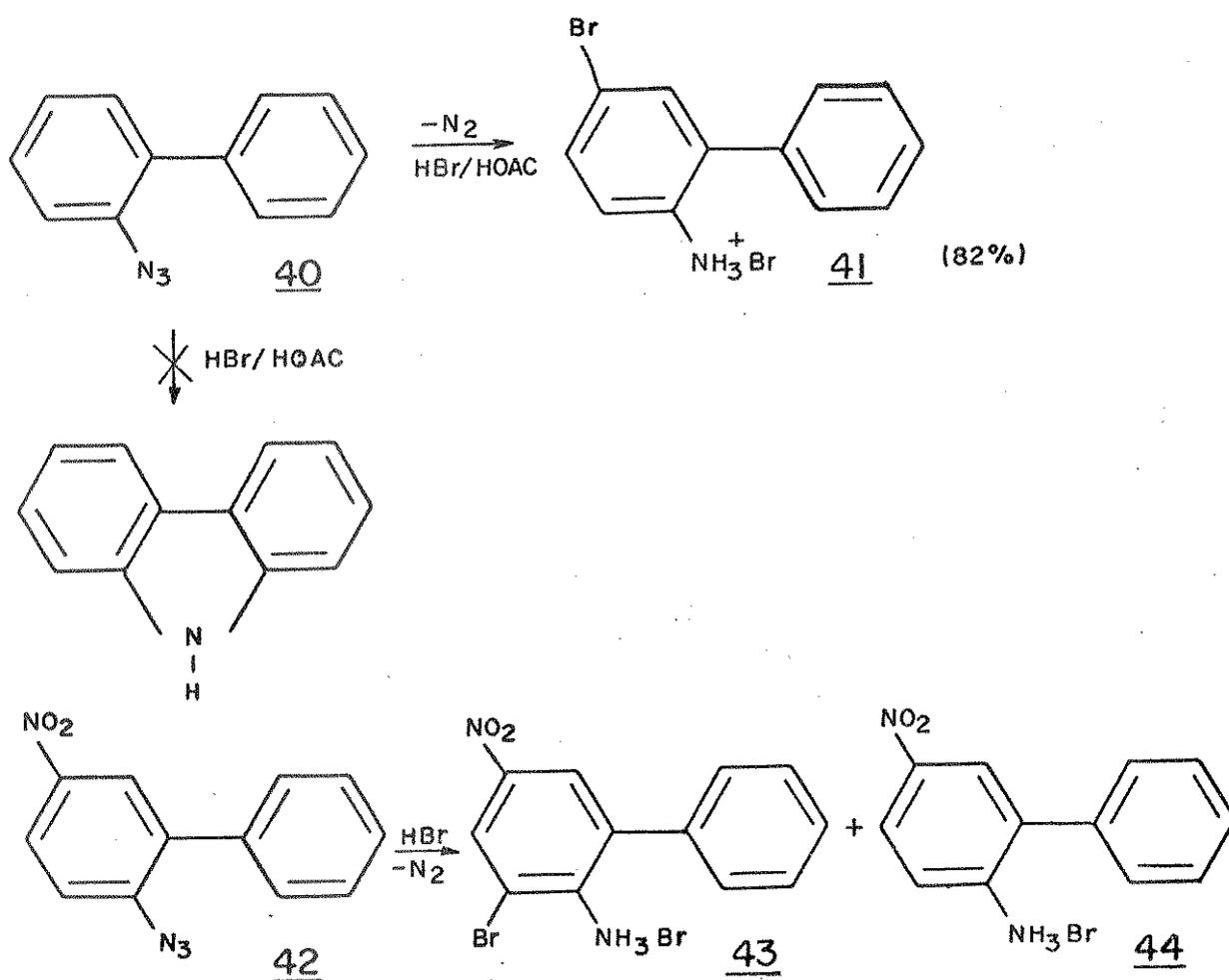


Quantitativamente, através da evolução de N_2 , observou-se que a velocidade de decomposição de azidas, aumenta com o aumento da acidez do meio e com o aumento do caráter básico da azida.

Quando a difenilazida em presença de solventes aromáticos é tratada com TFA, isola-se diarilamina, juntamente com quantidades menores de

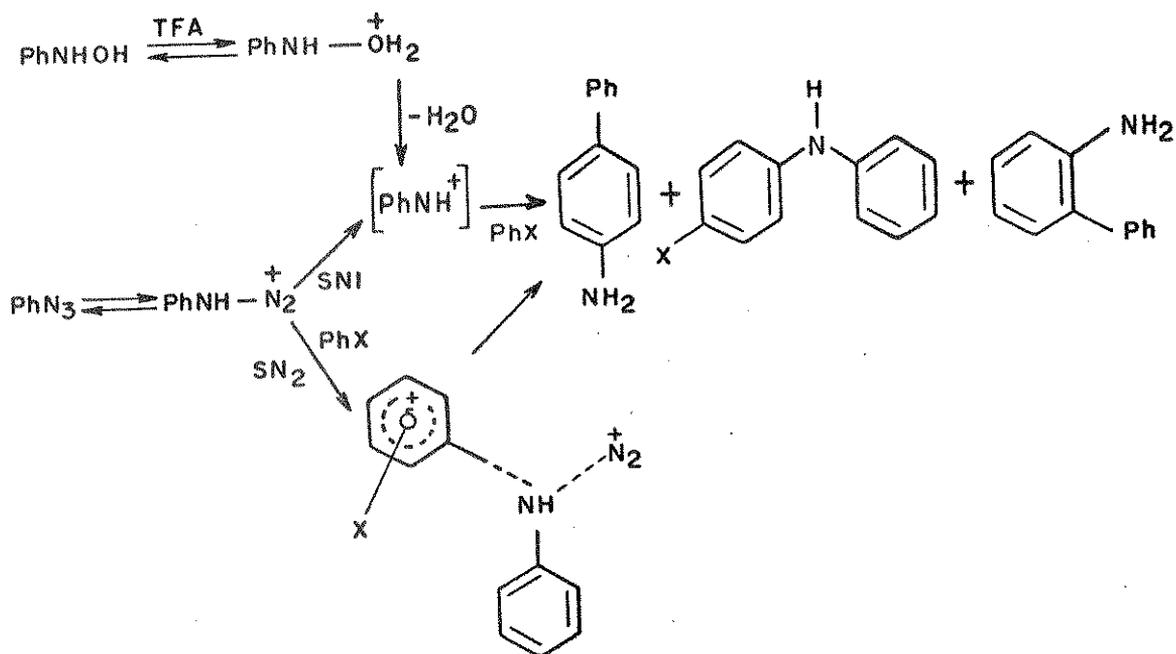
aminobifenil. A razão dos produtos de substituição C:N e orto-para são a proximadamente iguais para a fenilazida / benzeno e hidroxilamina / benzeno, em ácido trifluoracético. Isso sugere que as duas reações ocorrem via um intermediário comum que seria o íon nitrênio.

Esquema 12. Decomposição de difenilazidas catalizadas por haletos de hidrogênio,



A comparação do comportamento de PhN_3 com PhX quando tratado com TFA ou ATFS, mostra que em ambos os casos tem-se a formação dos mesmos produtos (27). Já 4-nitrofenilazida não é suficientemente básica para ser protonada e decomposta pelo TFA, porém, quando tratada com ATFS em presença de PhX , isola-se, após um dia, 4'-nitrodifenilamina.

Esquema 13. Reação de fenilazida e fenilidroxilamina com TFA.

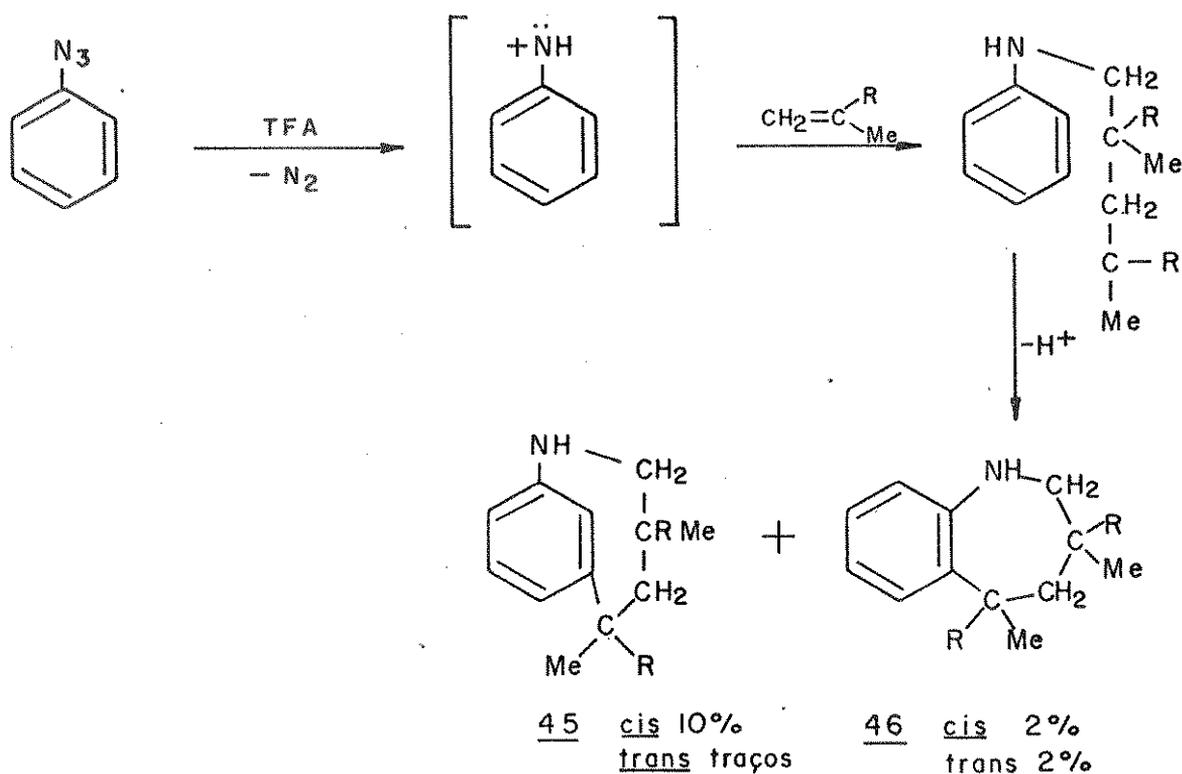


Takeuchi e colaboradores (28) recentemente observaram que íons arilnitrênio adicionam-se a olefinas preferencialmente através do nitrogênio, já que este tem mostrado ser mais reativo nas posições orto e para. Encontrou-se que a reação de fenilazida com 2-metilpenta-1-eno em presença de TFA produz cis e trans-5-para-1-azaciclofanos 45 além de cis e trans-5-orto-1-azaciclofano 46 (29). Esta reação apresentou baixo rendimento: 10% de 45 cis, traços de 45 trans, 2% de 46 cis e 2% de 46 trans, como mostra o Esquema 14.

A princípio a reação com alqueno pode ocorrer por dois caminhos: um que envolve adição do íon fenilnitrênio ao alqueno e outro que envolve

um ataque tipo S_N^2 do alqueno ao ácido conjugado da azida. Quando a reatividade é verificada usando como nucleófilos benzeno e ciclo-hexeno, observa-se que a velocidade de reação é levemente mais baixa para o ciclo-hexeno comparada ao benzeno. Se o mecanismo fosse do tipo S_N^2 a reação com ciclo-hexeno deveria ser mais alta uma vez que ele é melhor nucleófilo que o benzeno. Como isso não ocorre, conclui-se que o ácido conjugado da azida deve perder N_2 para formar o íon fenilnitrênio, o qual se adiciona à dupla do alqueno. O esquema 15 mostra os dois caminhos possíveis.

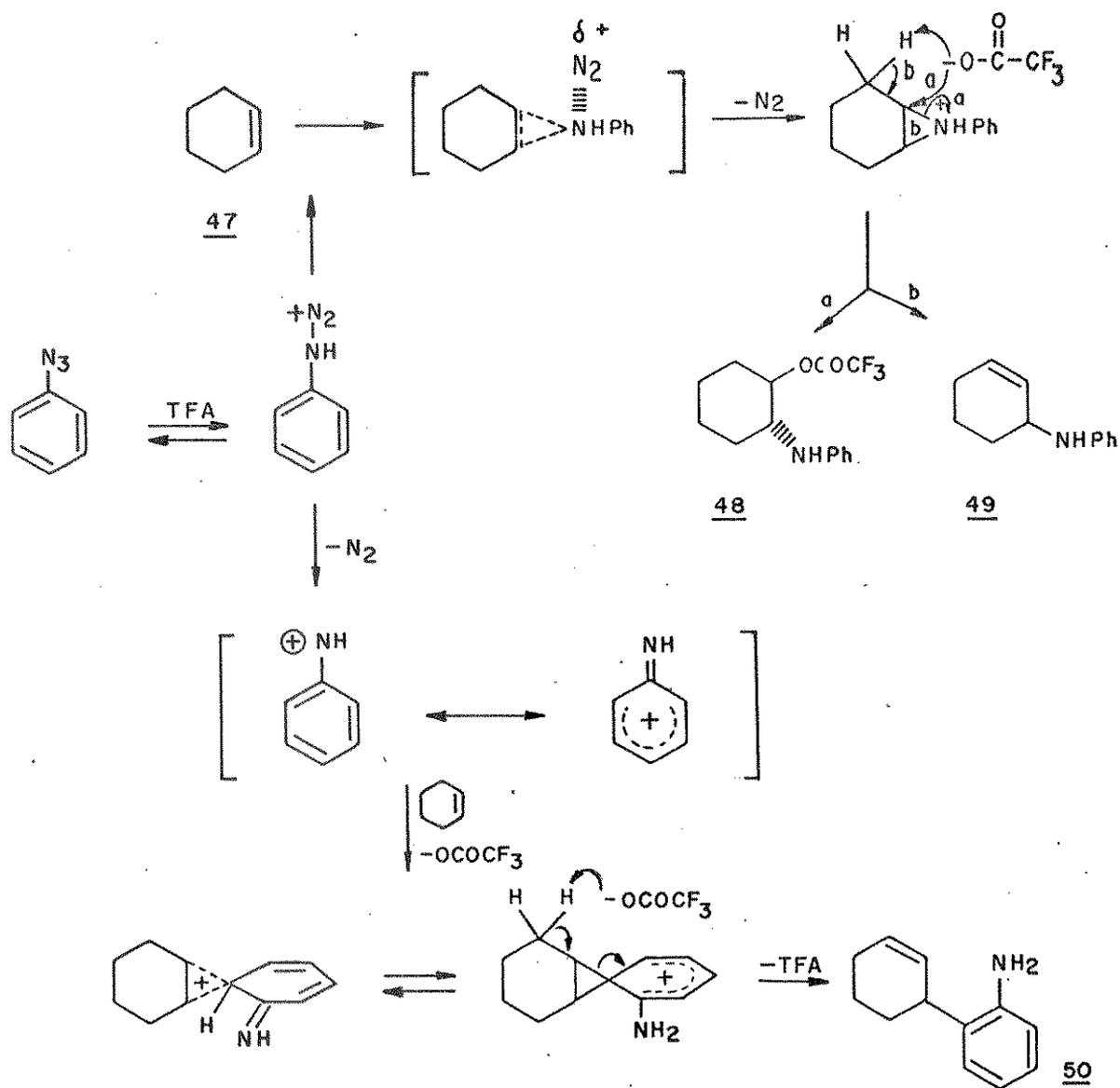
Esquema 14. Reação de arilnitrênio com olefinas.



Para decomposição de azidas catalisadas por ácidos protônicos, a escolha destes deve ser feita com base no tipo de reação esperada para o íon nitrênio formado. Sistemas onde um ataque nucleofílico intramolecular é desejado, requer um ácido suficientemente forte para decompor a azida e com contra-íon de baixo caráter nucleofílico, para evitar a competição entre es

te e o grupo nucleofílico responsável pelo ataque intramolecular.

Esquema 15. Mecanismo proposto para a reação de fenilazida com alquenos.

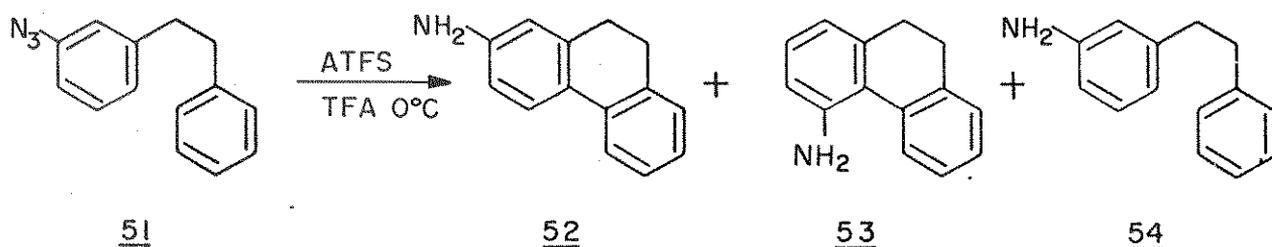


Frequentemente são usados os ácidos TFA e ATFS. O TFA é usado em sistemas onde não é necessário um ácido extremamente forte, e, como seu contra-íon (trifluoracetato), tem baixa nucleofilicidade, dificilmente ocorrerá adição.

As azidas que não são suficientemente básicas para serem protonadas pelo TFA, podem ser protonadas pelo ATFS, cuja acidez é muito maior, e cujo contra-íon (trifluormetanossulfonato) tem um baixíssimo poder nucleofílico. Uma inconveniência no seu uso é que por ser um super-ácido, os produtos formados podem ser instáveis em sua presença.

Do ponto de vista sintético é de grande interesse sistemas onde o íon arilnitrênio pode ser interceptado intramolecularmente (29).

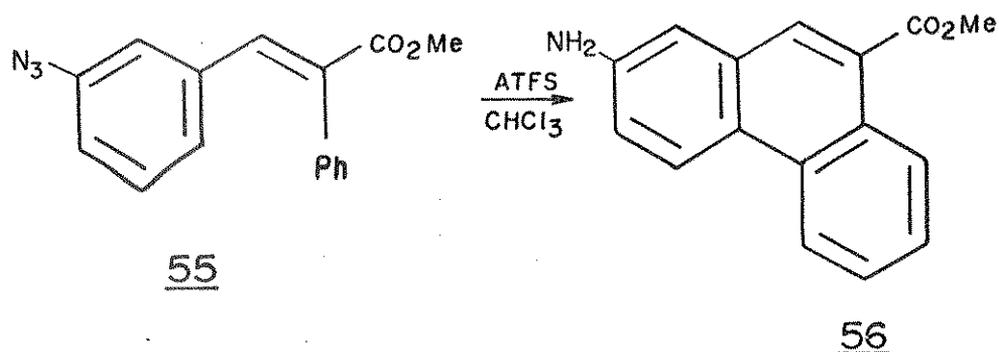
* Quando o composto 3-azidobifenil 51 é tratado com ATFS, a 0°C, em TFA, verifica-se a ciclização isolando-se: 2-amino-9,10-di-hidrofenantreno 52 (72%), 4-amino-9,10-di-hidrofenantreno 53 (15%), juntamente com o produto de abstração de hidrogênio, 54 (2%) (31).



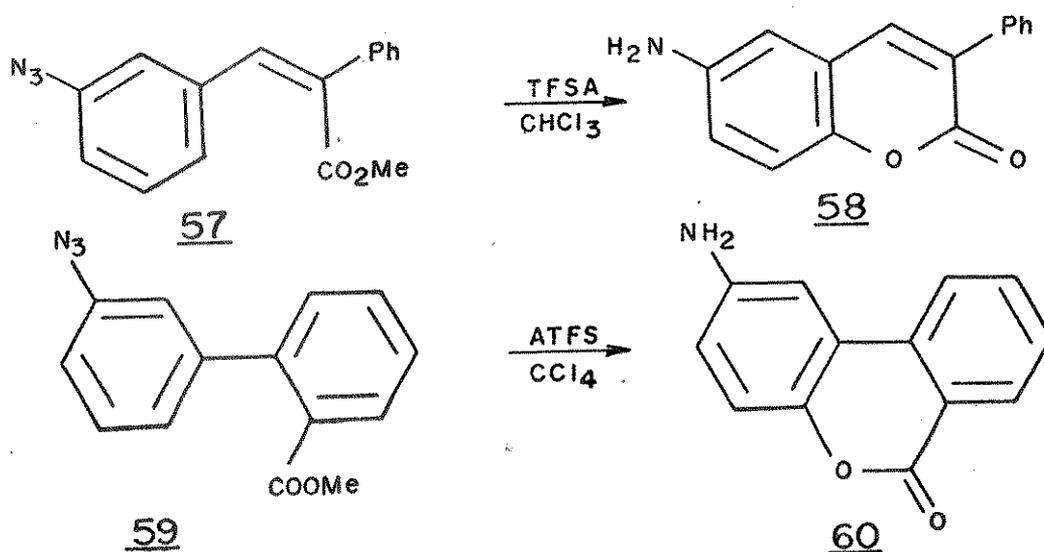
A ciclização também ocorre para o trans-azidocinamato de metila 55, onde o íon arilnitrênio gerado em ATFS usando-se CHCl_3 como solvente, é

* R.A. Abramovitch e J.A.R. Rodrigues conseguiram as primeiras ciclizações intramoleculares (30).

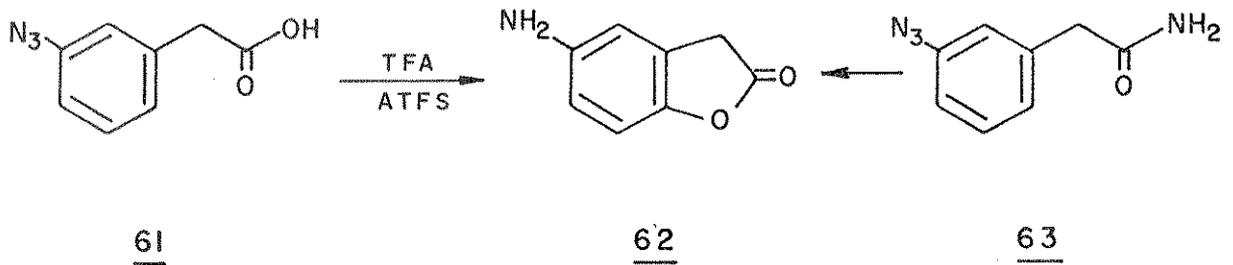
interceptado intramolecularmente pelo sistema π eletrônico do anel benzênico, isolando-se metil-2-aminofenantreno-9-carboxilato de metila 56 com 82% de rendimento.



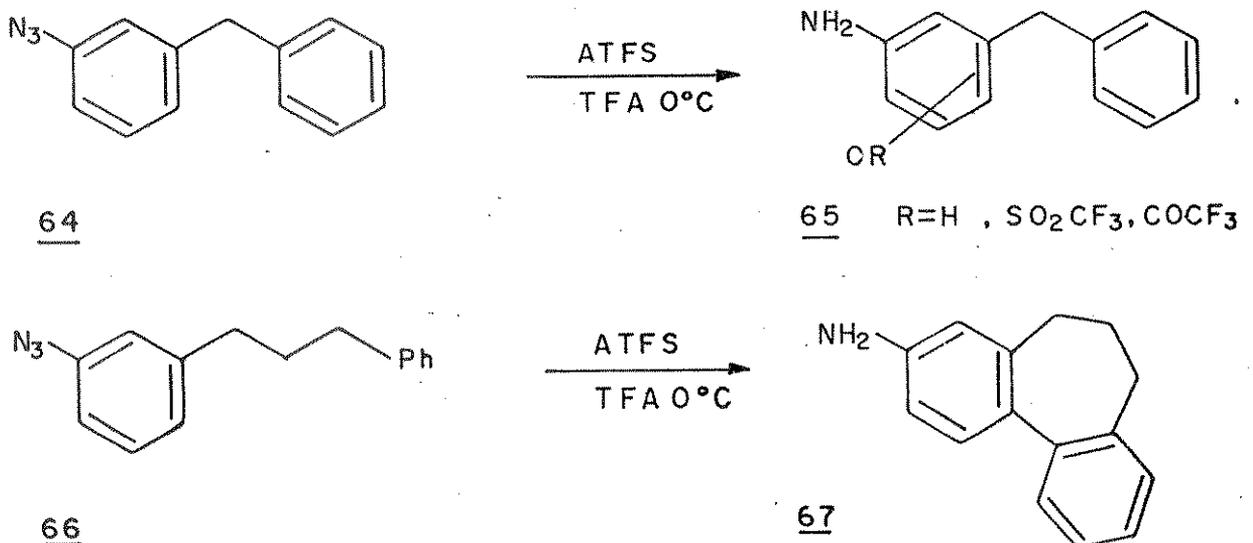
Verificou-se que ligações do tipo C-O também podem ser formadas. O *cis* m-azidocinamato de metila 57 foi decomposto em clorofórmio pelo ATFS isolando-se a lactona de seis membros 58 com rendimento de 65%. O 3-azido-2'-difenilcarboxilato de metila 59 também foi decomposto por ATFS em tetracloreto de carbono, isolando-se a lactona 60 com rendimento de 52%.



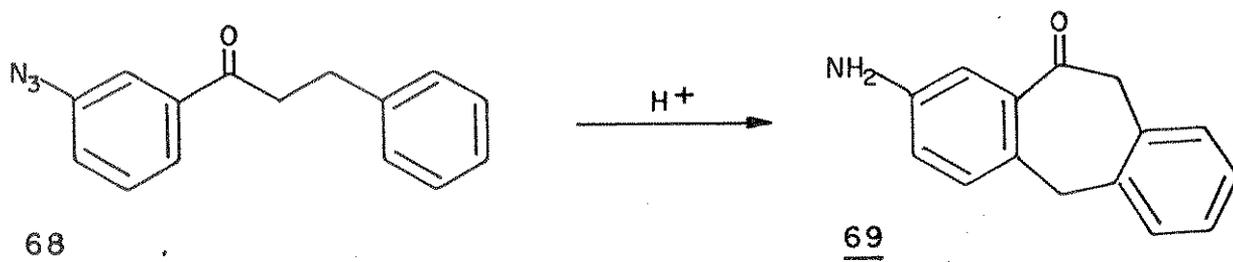
São encontrados também ciclizações envolvendo lactonas de cinco membros através da decomposição de azidas.



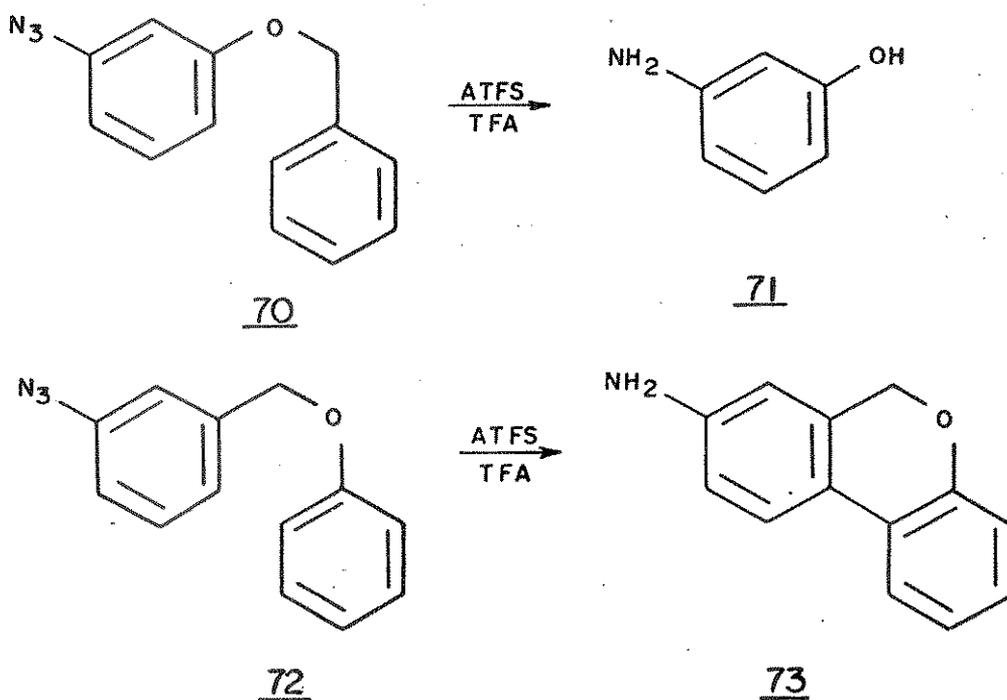
Para difenilmetano não foram encontradas ciclizações envolvendo a néis de cinco membros, porém os de sete ocorrem com bom rendimento. Esperava-se que a decomposição do 3-azidodifenilmetano levasse a um ataque intramolecular com a formação de um anel de cinco membros, porém, quando este foi tratado com ATFS/TFA isolou-se somente produtos de adição do contra-íon do ácido (31). Já ciclizações envolvendo formação de anéis de sete membros o correm com bons rendimentos (31).



Por este caminho, também são formadas cetonas cíclicas em anéis de sete membros (32).

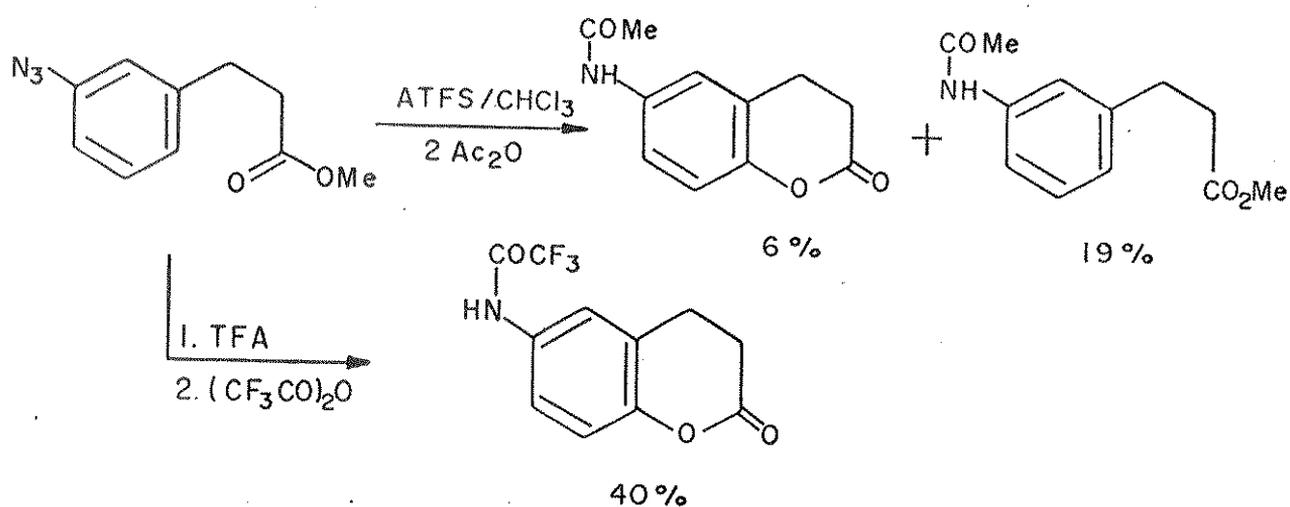


A tentativa de decomposição envolvendo éteres, onde o oxigênio se encontra ligado ao anel do grupo azido falhou; obteve-se somente produtos de desbenzilação. A ciclização ocorre quando o oxigênio não é orto ao centro cationico π arílico (32).



As ciclizações ocorrem com redução do N_3 a amina e, em muitos casos, a dificuldade de se isolar o produto deve-se à instabilidade das aminas no meio reacional. Uma alternativa que tem sido tentada é a decomposição com TFA em presença do ATFA, com trapeamento da imina obtendo-se a amida

correspondente (32).



Como pudemos ver o íon arilnitritênio tem recebido recentemente crescente atenção, no que se refere a aplicações sintéticas. Também tem despertado interesse devido a sua possível intermediação como metabólitos reativos de compostos amino e nitroaromático que apresentam atividade mutagênica e carcinogênica (33, 34, 35, 36, 37, 38).

2. OBJETIVO

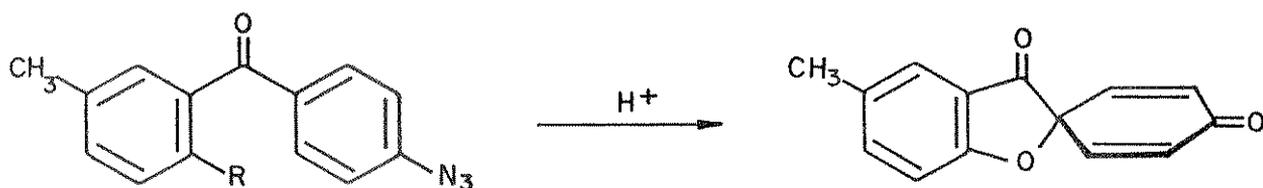
A reação de decomposição ácida de azidas arílicas para-substituídas despertou-nos grande interesse devido ao fato de que as poucas reações de (ciclização) intramoleculares encontradas na literatura envolvem somente sistemas onde o grupo azido encontra-se em posição meta ao substituinte que possui caráter nucleofílico.

Não se encontrou nenhum exemplo em que o grupo azido estivesse em posição para. Além do mais, nestas reações, o cátion nitrênio que é gerado em ácido, dá origem a uma ligação espiro, e, ligações desse tipo são pouco citadas na literatura, encontrando-se de um modo geral somente exemplos que se referem a produtos naturais.

Um outro aspecto interessante é que as azidas arílicas, potencialmente, poderiam nos levar à obtenção de compostos contendo o núcleo básico de produtos com interesse biológico como Grisans, Depsidonas e Geodoxin (39, 40, 41).

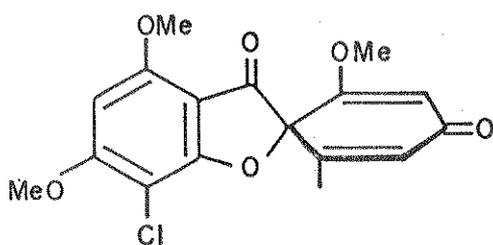
Na classe dos Grisans nos chamou atenção o composto Desidrogri seofulvin 77, que poderia ser obtido pela decomposição ácida do 4'-azido-5-metil-2-metoxibenzofenona 74 ou 4'-azido-2-hidroxi-5-metilbenzofenona 75, compostos com núcleo central do Geodoxin também nos despertou interesse em virtude da existência de poucos estudos sobre sua reatividade, além de nos

colocar próximo de importantes compostos como as depsídonas.

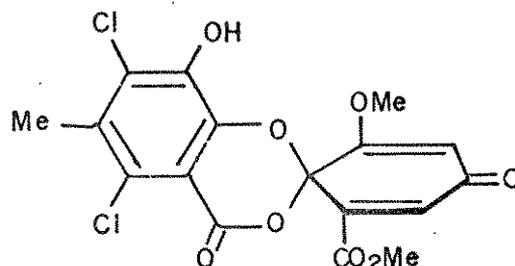


74 R = OMe
75 R = OH

76



77 desidrogriseofulvin



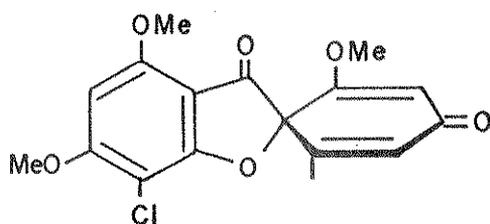
78 geodoxin

Em nosso trabalho nos propomos a preparar arilazidas para-substituídas, que fossem precursores em potencial desses compostos e viabilizarmos condições de obtenção dos mesmos através de decomposição destas azidas. Pretendemos estabelecer para cada reação, o melhor meio que nos conduza a rendimentos mais elevados.

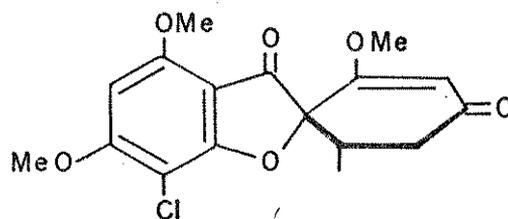
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Tentativa de síntese do núcleo de desidrogriseofulvin.

Iniciamos nossos estudos com a síntese e decomposição de 4-azidobenzofenonas, visando a obtenção de compostos com o núcleo básico do desidrogriseofulvin 77, através do ataque nucleofílico intramolecular ao íon nitrênio.



Desidrogriseofulvin 77



Griseofulvin 79

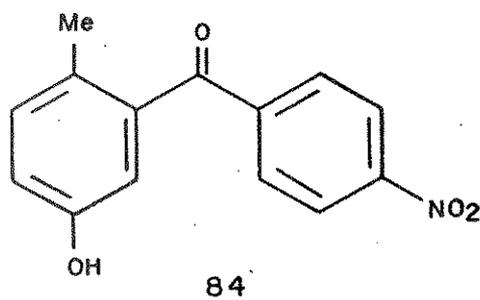
Os grisans, especificamente o griseofulvin 79 (agente anti-fungo), já tem sua síntese total desenvolvida (42, 43). O produto de sua desidrogenação, o desidrogriseofulvin 77 tem sido isolado de Penicillium patulum, e seu processo biossintético deve ocorrer através de ciclização oxidativa de hidroxibenzofenonas (44).

Na rota sintética que propomos para obtenção do núcleo do griseofulvin, a primeira reação envolve uma acilação de Friedel-Crafts. O cloreto de p-nitro

benzoíla 81 foi preparado pela reação do ácido p-nitrobenzôico 80 com pentacloreto de fósforo (45). O p-metilanisol 83 foi obtido através da metilação do p-cresol 82 com sulfato de dimetila (46).

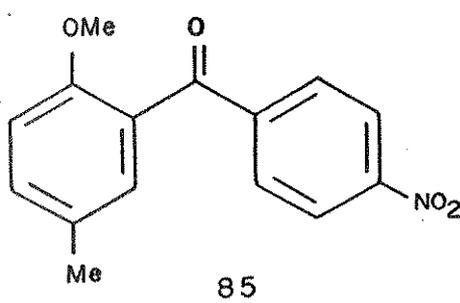
O refluxo de 81 com p-metilanisol 83 foi feita com CS_2 , em presença de cloreto de ferro III, por 18 horas. Foram isolados três produtos através de cromatografia de coluna em sílica gel.

A primeira fração isolada foi um sólido amarelado, com ponto de fusão $99^{\circ}C$ que mostrou no espectro de massa íon molecular $m/z = 257$ (17%) correspondente a perda, em relação aos reagentes, de um átomo de cloro e de um grupo metila. A análise elementar calculada para a fórmula $C_{14}H_{11}NO_4$ foi C, 65,4 ; H, 4,3; N, 5,4, e a encontrada : C, 65,8 ; H, 4,4; N, 5,0. O espectro de IV (KBr) apresentou absorção em 3450 cm^{-1} de OH, em 1735 cm^{-1} de carbonila e em 1540 e 1360 cm^{-1} do grupo nitro. O espectro de $^1H_{rnm}$ apresentou um singlete a 2,40 ppm (3 prótons), atribuído a metila e sinais na região de 7,17 a 8,38 ppm (8 prótons), referentes a prótons aromáticos e OH fenólico. Baseado nos dados dos espectros de massa, IV e $^1H_{rnm}$ chegou-se ao 5-hidroxi-2-metil-4'-nitrobenzofenona 84. O rendimento foi de 39%.



A segunda fração foi um sólido amarelo. O espectro de IV apresentou absorção em 1665 cm^{-1} (carbonila) e em 1530 e 1350 cm^{-1} (NO_2). No espectro de $^1H_{rnm}$ encontrou-se um singlete em 2,37 ppm (3 prótons) atribuído ao gru

po metila; outro singlete em 3,68 ppm (3 prótons) atribuído ao grupo metoxila; sinais em 6,85 a 7,45 ppm (3 prótons) e outros sinais em 7,90 a 8,40 ppm (4 prótons) atribuídos a prótons aromáticos. Os dados são condizentes com o 5-metil-2-metoxi-4'-nitrobenzofenona 85 sintetizada em 1907 por Auwers e Rietz com p.f. 101-102°C. (47). Isolou-se 85 com 36% de rendimento e p.f. 120°C.

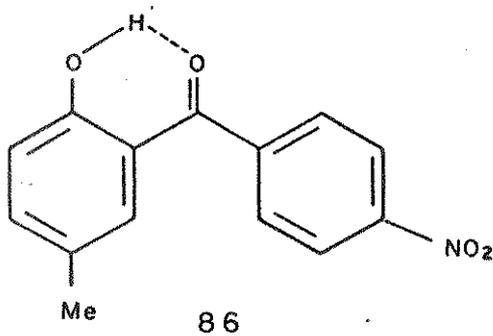


A última fração foi um sólido alaranjado. No seu espectro de IV destaca-se em 3700 - 3400 cm^{-1} uma banda larga de OH, em 1630 cm^{-1} de carbonila e em 1520 e 1340 cm^{-1} absorções do grupo nitro. No espectro de $^1\text{Hrnm}$ encontra-se um singlete em 2,30 ppm (3 prótons), referente ao grupo metila um multiplete em 7,22 a 7,77 (3 prótons), outro multiplete em 8,04 a 8,17 ppm (2 prótons), e outro em 8,60 a 8,71 (2 prótons) atribuídos a prótons aromáticos.

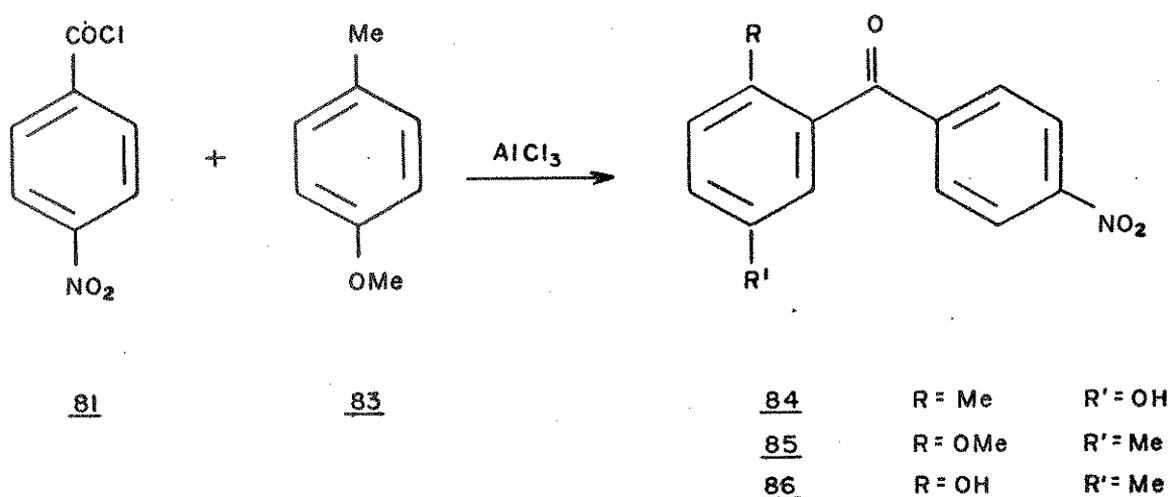
E por último um singlete em 11,89 ppm (1 próton), que desaparece em D_2O , atribuído a próton fenólico. O p.f. foi 145°C e não é mencionado na literatura (47). A diminuição da frequência da carbonila encontrada no espectro de IV de 86, quando comparada com as absorções dos compostos 84 e 85, sugere a formação de ponte de hidrogênio (48) intramolecular cuja evidência é reforçada no espectro de $^1\text{Hrnm}$ onde o sinal do próton fenólico aparece em campo baixo. O composto foi isolado em pequena quantidade.

Nas acilações de Friedel-Crafts são previstos produtos de desmetilação (49) visto que ácidos de Lewis em condições mais drásticas, provo

com a clivagem da ligação $\text{ArO}-\text{CH}_3$ (50).



Esquema 16. Produtos da reação de cloreto de p-nitrobenzoíla com p-metilanisol.



Na acilação de 83 o produto isolado em maior quantidade foi o 5-hidroxi-2-metil-4'-nitrobenzofenona 84 e, desde que esse composto não era de interesse, novas tentativas de acilação foram feitas (Tabela 2) objetivando-se obter 85 e 86.

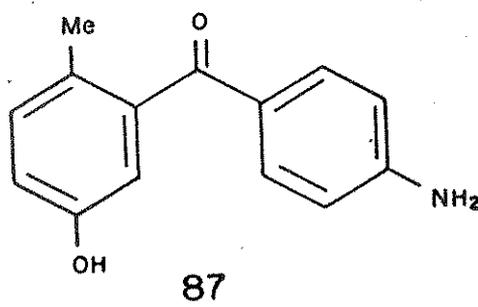
A reação com cloreto de ferro III foi repetida à temperatura ambiente com um tempo maior de reação. Nestas condições isolou-se os compostos 84 (25%) e 85 (14%), mas não 86. Uma vez que esses resultados foram menos favoráveis que os da reação anterior, substituiu-se o cloreto de ferro

III por cloreto de alumínio e refluxou-se por 18 horas. Nesta reação obteve-se melhor resultado, isolando-se 85 (39%), 86 (10%) e 84 (15%).

Em uma outra tentativa de acilação, usou-se como catalisador o ácido trifluormetanossulfônico (51) obtendo-se 85 (27%) e 84 em pequena quantidade.

Nosso próximo passo foi transformar o grupo nitro em amino, o qual foi facilmente reduzido por hidrogenação catalítica, com bom rendimento.

A redução de 84 produziu um sólido branco, com ponto de fusão 160 - 162°C. O espectro de massa forneceu íon molecular $m/z = 227$ (20%) e a análise elementar calculada para a fórmula $C_{14}H_{13}NO_2$ foi C, 74,0 ; H, 5,8 ; N, 6,1 , e a encontrada: C, 73,4 ; H , 5,8 ; N, 6,1. No espectro de IV destacam-se as bandas em 3425, 3340 e 3210 cm^{-1} do grupo NH_2 e em 1700 cm^{-1} da carbonila além do desaparecimento das bandas do grupo nitro do reagente. O espectro de $^1H_{rnm}$ mostrou um singlete em 2,38 ppm (3 H) referente ao metil, um sinal largo em 4,26 ppm (2 H) que desaparece em D_2O , e em δ 6,68 a 8,10 ppm sinais (7 H) atribuídos aos aromáticos. Todos os dados estão de acordo com a estrutura esperada 87. O rendimento foi de 98%.



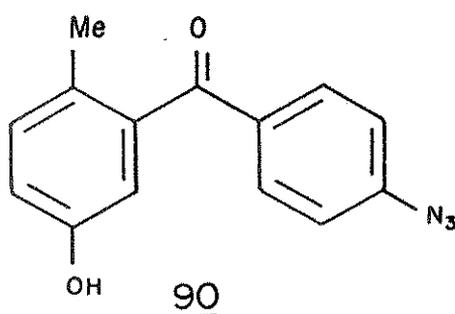
Da mesma maneira, 85 foi reduzido dando um sólido branco. No espectro de IV deste sólido, destacam-se bandas em 3470, 3360 e 3250 cm^{-1} atribuídas a NH_2 e em 1640 cm^{-1} referente à carbonila. No espectro de

Tabela 2. Reação acilação do p-metilanol com cloreto de p-nitrobenzoila.

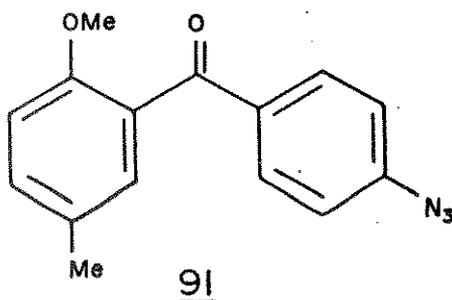
p-Metilanol (Mol)	Cloreto de p-nitrobenzoila (Mol)	Solvente	Catal.	Tempo h	Resultados e Rend. (%)
$5,5 \times 10^{-2}$	$5,5 \times 10^{-2}$	CS ₂	FeCl ₃	18	$\frac{84}{86}$ (39) $\frac{85}{86}$ (36) peq. quant.
$4,8 \times 10^{-2}$	$4,8 \times 10^{-2}$	CS ₂	AlCl ₃	18	$\frac{84}{85}$ (15) $\frac{85}{86}$ (39) $\frac{86}{86}$ (10)
$*1,6 \times 10^{-3}$	$1,6 \times 10^{-3}$	CS ₂	FeCl ₃	40	$\frac{84}{85}$ (25) $\frac{85}{85}$ (14)
$1,5 \times 10^{-2}$	$5,3 \times 10^{-3}$		TFMS	6	$\frac{84}{85}$ peq. quant. (27)

* Sômente esta foi feita a temperatura ambiente, as demais foram feitas sob refluxo.

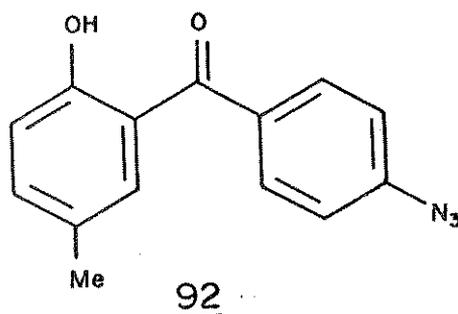
A diazotação de 87 produziu um sólido branco com ponto de fusão 84°C . No espectro de IV destacam-se: banda larga em 3450 cm^{-1} atribuído a OH, absorção do grupo N_3 em 2050 cm^{-1} e absorção de carbonila em 1740 cm^{-1} . O espectro de $^1\text{Hrmm}$ apresentou um singlete 2,29 ppm (3 H) referente ao grupo metil e sinais em 6,72 a 8,04 ppm (7 H) indicativo da presença de prótons aromáticos. Estes dados são condizentes com o composto 90. O rendimento foi de 86%.



O produto isolado da diazotação de 88, óleo incolor, foi caracterizado por espectrometria de massa, espectroscopia de IV e $^1\text{Hrmm}$ e por análise elementar. O espectro de massa forneceu íon molecular $m/z = 267$ (64%) e a análise elementar calculada para a fórmula $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ foi C, 67,4 ; H, 4,9 ; N, 15,7 ; e a encontrada: C, 67,33; H, 4,94 ; N, 15,67. No espectro de IV destacam-se bandas em 2050 cm^{-1} característica de N_3 e em 1660 cm^{-1} de carbonila. No espectro de $^1\text{Hrmm}$ foram observados: um singlete em 2,37 ppm (3 H) atribuído a metila, um singlete em 3,73 ppm (3 H) referente à metoxila e sinais em 6,83 a 7,93 ppm (7 H arom.). Estes dados estão de acordo com a estrutura proposta 91. O rendimento foi de 65%.



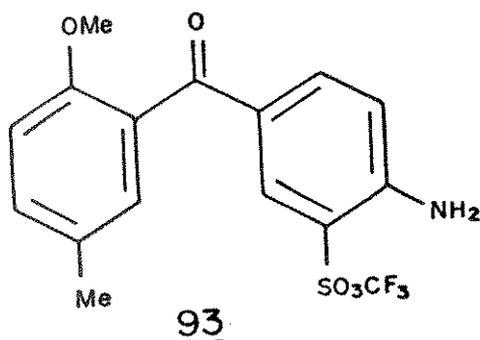
Finalmente a diazotação da 4'-amino-2-hidroxi-5-metilbenzofenona 89 produziu um sólido alaranjado, p.f. 121 - 122°C. O espectro de massa forneceu íon molecular $m/z = 253$ (0,3%) e a análise elementar calculada para a fórmula $C_{14}H_{11}N_3O_2$ foi C, 66,40; H, 4,35 e a encontrada C, 66,50; H, 4,39. O espectro de IV forneceu banda em 3450 cm^{-1} de OH e em 1625 cm^{-1} de carbonila. No espectro de $^1\text{Hrmm}$ foram observados: um singlete em 2,27 ppm (3, H) referente à metila e sinais em 6,90 a 7,80 ppm (7 H) atribuídos a prótons aromáticos um singlete em 11,67 ppm (1 H) que desaparecem em D_2O . Estes dados são concordantes com a estrutura 92. O rendimento foi de 69%.



DECOMPOSIÇÃO DAS AZIDAS EM MEIO ÁCIDO

O primeiro composto investigado foi a 4'-azido-5-metil-2-metoxibenzenofenona 91. Ele foi dissolvido em diclorometano anidro e resfriado a 0°C. Adicionou-se ATFS e depois de duas horas elevou-se a temperatura a t \hat{e} a ambiente onde permaneceu por mais dezoito horas. Foram isoladas três frações por cromatografia de placa preparativa. A primeira era um óleo e foi identificada como reagente. A segunda fração, também um óleo alaranjado, que apresentou os seguintes dados: No E.M. íon molecular 389 (36%); no IV, absorções em 3480 , 3350 e 3220 cm^{-1} atribuídas a NH_2 , em 1650 cm^{-1} referente à carbonila e em 1410 e 1210 cm^{-1} , características de SO_3 . No espectro de $^1\text{Hrmm}$ foram observados: um singlete em 2,30 ppm (3 H) atribuído a metila

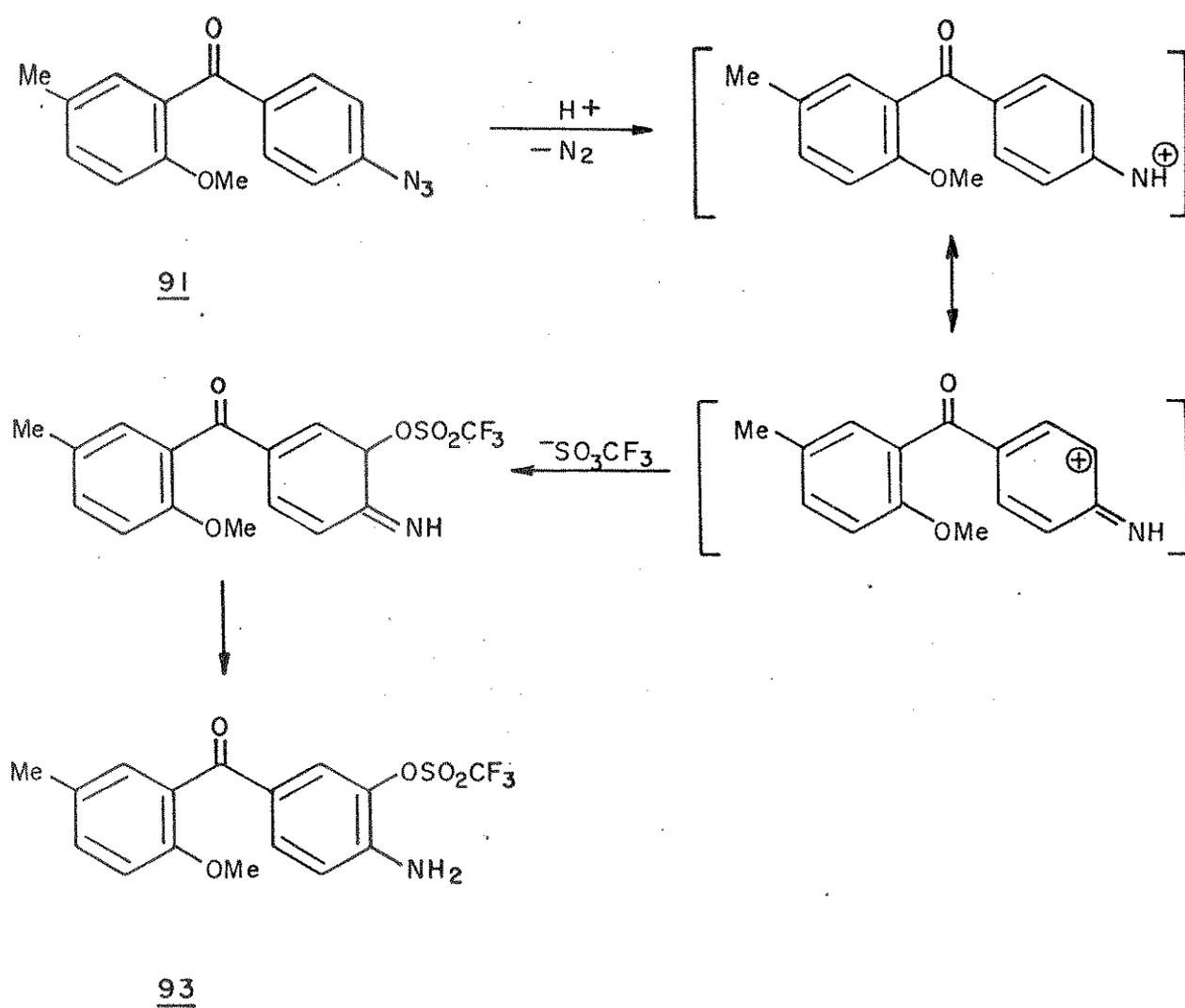
outro singlete em 3,63 ppm (3 H) referente à metoxila e sinais em 6,63 a 7,90 ppm (6 H, arom.). Através das informações fornecidas pela análise desses espectros, o produto foi identificado como sendo a 4-amino-5-metil-2-metoxi-3'-trifluormetanossulfonatobenzofenona 93. O rendimento foi de 14%.



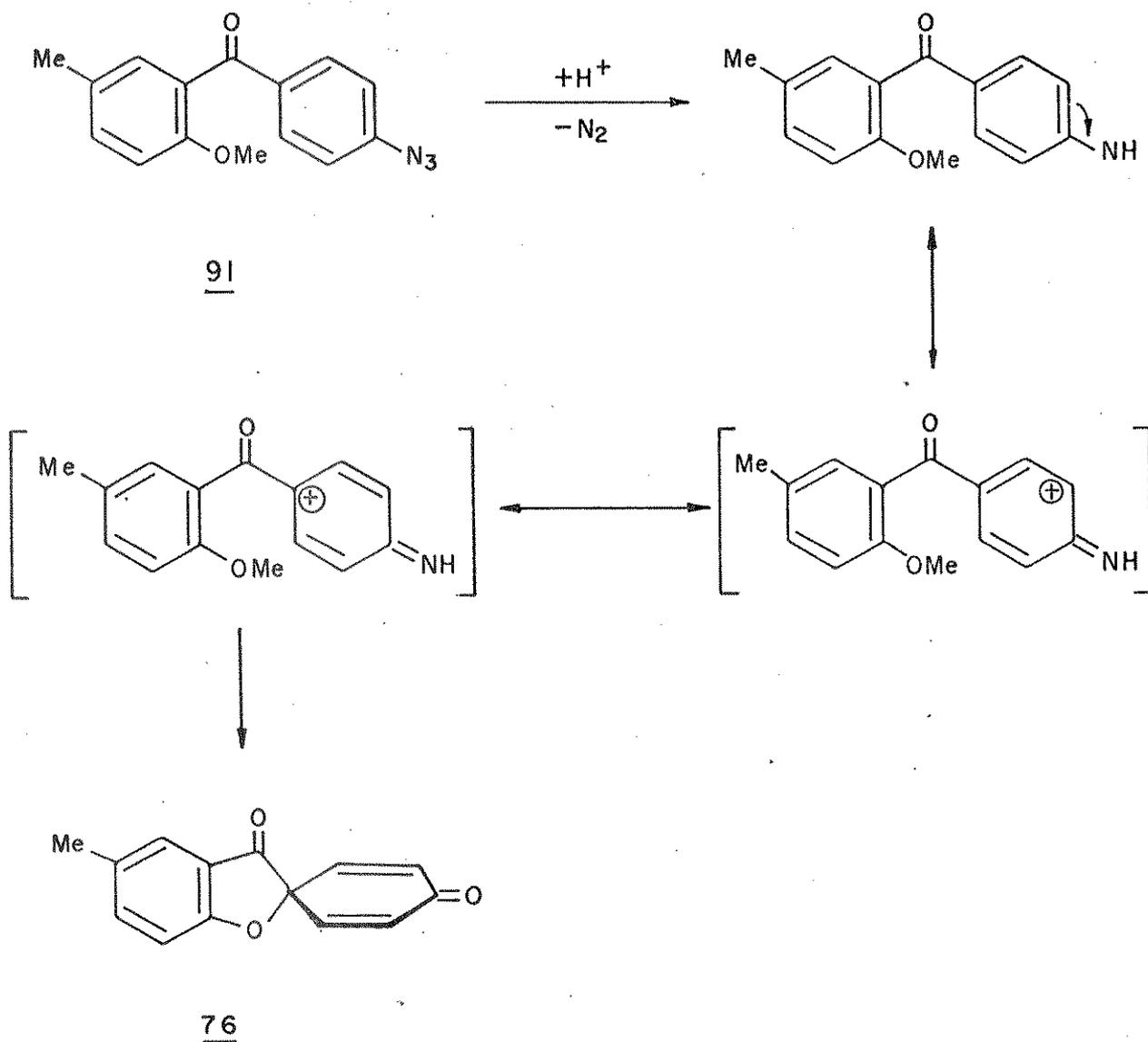
O isolamento deste composto evidencia que o íon nitrênio foi interceptado pelo contra-íon do ATFS.

A última fração isolada, um sólido branco, p.f. 148°C foi identificado como 4'-amino-5-metil-2-metoxibenzofenona, 88, com rendimento de 2%. Este composto já havia sido preparado anteriormente. A formação da amina pode ser explicada através do íon nitrênio que passaria do estado singlete inicial para o estado tripleto, abstraindo hidrogênio do meio reacional (processo semelhante ao descrito por Gassman e Fox (14, 15) para N-cloraminas).

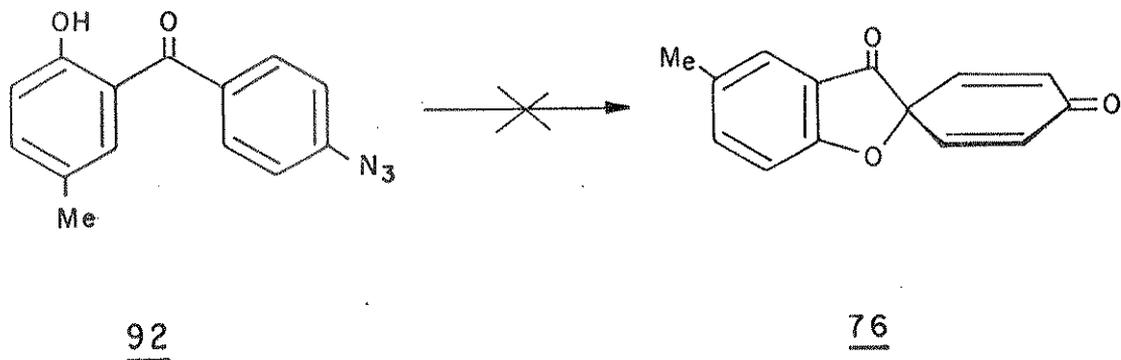
Infelizmente, não conseguimos o alvo desejado que era a formação do composto 76. Para este sistema, a ciclização levaria à formação de um anel de cinco membros do qual faz parte uma ligação espiro. Outro fator que deve ser considerado é que para ocorrer tal ciclização, o íon nitrênio intermediário, deve assumir uma configuração em que haja uma maior densidade de carga no carbono alfa à carbonila, e isto não deve conferir muita estabilidade ao sistema.

Esquema 17. Mecanismo de formação prevista para o composto 93.

Esquema 18. Mecanismo como se previa a formação do composto 76.



A decomposição da 4'-azido-2-hidroxi-5-metilbenzofenona 92 foi feita em diclorometano anidro a 0°C com ATFS. Após duas horas a mistura reacional foi elevada à temperatura ambiente e mantida por dezoito horas. A mistura reacional era preta e viscosa. As frações foram isoladas por cromatografia de coluna, em quantidade muito pequena, o que não permitiu a caracterização.

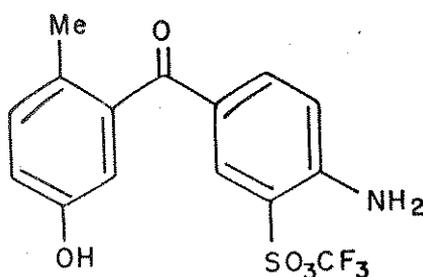


Além dos fatores já discutidos para o composto 91 tem-se também, em 92, um comprometimento da hidroxila com a carbonila, através de ponte de hidrogênio intramolecular, dificultando a rotação para a conformação adequada ao ataque intramolecular.

DECOMPOSIÇÃO DA 4'-AZIDO-5-HIDROXI-2-METILBENZOFENONA 90

Mesmo sabendo da impossibilidade de ciclização do composto 90, verificou-se seu comportamento frente ao ATFS. A decomposição foi feita nas mesmas condições das anteriores, apenas aumentando o tempo de reação para 60 horas. A mistura bruta foi cromatografada em placa e forneceu três frações. A primeira era um sólido branco de ponto de fusão $164 - 165^{\circ}\text{C}$, cujo espectro de massa apresentou íon molecular $m/z = 375$ (13%). No espectro de IV desta fração, observou-se bandas em 3420 , 3380 e 3250 cm^{-1} , condizentes com a presença de grupo NH_2 , em 1720 cm^{-1} correspondente a absorção de carbonila, e em 1410 e 1200 cm^{-1} correspondente ao estiramento de grupo SO_3 . O espectro de $^1\text{Hrnm}$ mostrou um singlete em $2,36\text{ ppm}$ (3 H) atribuído a metila, um sinal largo em $4,44\text{ ppm}$ (2 H) referente ao NH_2 e sinais na região de $6,82$ a $8,04\text{ ppm}$ (8 H.) relativos a prótons

aromáticos e OH. Analisando os dados de IV, $^1\text{Hrnm}$ e o íon molecular chegou-se à estrutura 94; o rendimento foi de 7%. A formação desta substância pode ser explicada da mesma maneira descrita anteriormente para 93.



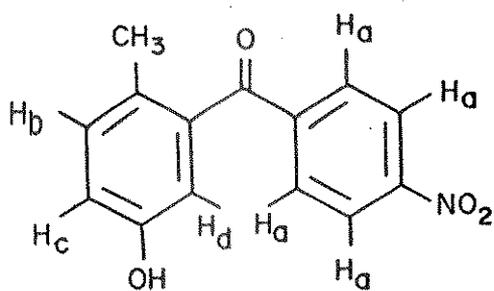
94

A segunda fração isolada, era também um sólido branco com ponto de fusão $160 - 161^\circ\text{C}$, que foi caracterizado como 4'-amino-5-hidroxi-2-metilbenzofenona 87, composto já descrito anteriormente. Na terceira fração isolou-se um sólido que não pode ser purificado e identificado.

Conforme foi discutido, não se conseguiu obter os produtos almeados com as reações de decomposição das azidas 90, 91 e 92. Para estas duas últimas substâncias, a presença da carbonila poderia desestabilizar uma carga positiva no seu carbono α . Portanto, se fosse eliminada a carbonila, a dificuldade poderia ser contornada. Entretanto os vários métodos empregados na redução da carbonila (ver apêndice) não propiciaram os resultados desejados.

Interpretação de Espectros $^1\text{Hrnm}$

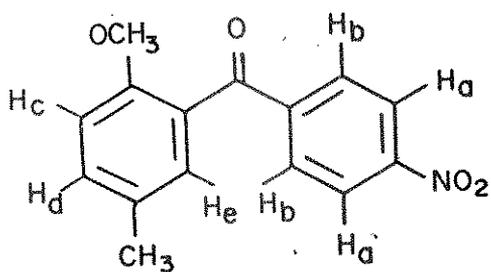
5-hidroxi-2-metil-4'-nitrobenzofenona 84



Ha s, 8,38 ppm

Hb, Hc, Hd, m, 7,23 ppm

5-metil-2-metoxi-4'-nitrobenzofenona 85



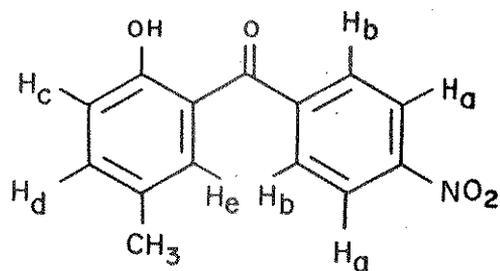
Ha dd 8,03ppm Jab orto 9 Hz, Jab para 1 Hz

Hb dd 7,68ppm Jba orto 9 Hz, Jba para 1 Hz

Hc d 6,65ppm Jcd 8 Hz

Hd 7,14ppm parcialmente encoberto

He 7,07ppm parcialmente encoberto

2-hidroxi-5-metil-4'-nitrobenzofenona 86

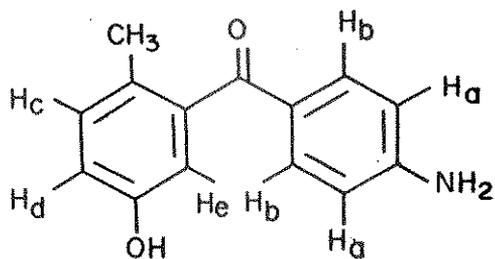
Ha dd 8,20 ppm Jab orto 9 Hz Jab para 1 Hz

Hb dd 7,45 ppm Jba orto 9 Hz, Jba para 1 Hz

Hc d 6,78 ppm Jcd 9 Hz

Hd dd 7,07 ppm Jdc 9 Hz, Jde 2 Hz

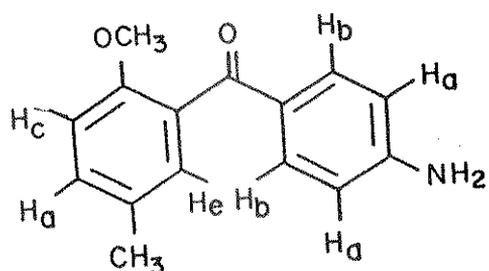
He d 7,26 ppm Jed 2 Hz

4'-amino-5-hidroxi-2-metilbenzofenona 87

Ha d 6,65 ppm Jab 9 Hz

Hb d 8,06 ppm Jba 9 Hz

Hc, Hd, He 7,06 - 7,30 ppm

4'-amino-5-metil-2-metoxibenzofenona 88

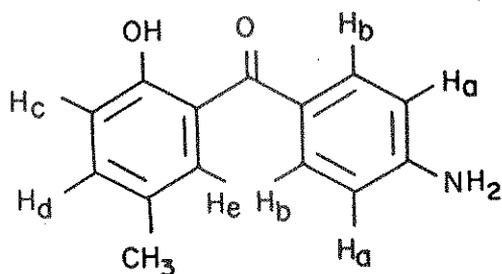
Ha d 6,39 ppm Jab 9 Hz

Hb d 7,50 ppm Jba 9 Hz

Hc d 6,62 ppm Jcd 9 Hz

Hd 7,00 ppm parcialmente encoberto

He 6,90 ppm

4'-amino-2-hidroxi-5-metilbenzofenona 89

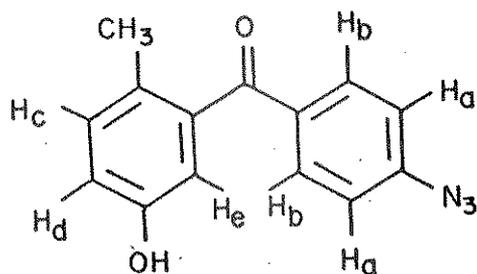
Ha d, 6,49ppm, Jab 9 Hz

Hb d, 7,36ppm, Jba 9 Hz

Hc d, 6,75ppm, Jcd 9 Hz

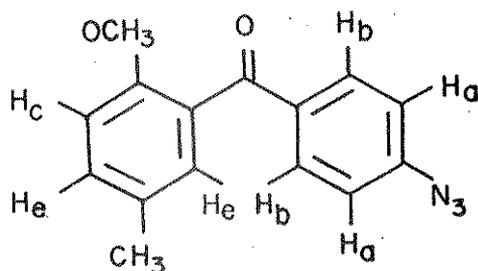
Hd 7,07ppm parcialmente encoberto

He 7,18ppm parcialmente encoberto

4'-azido-5-hidroxi-2-metilbenzofenona 90

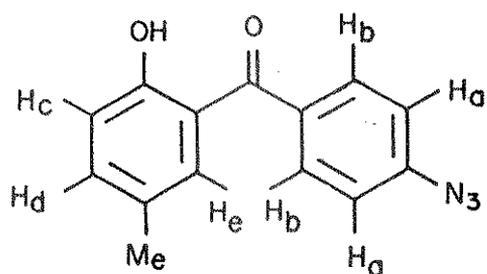
Hb d, 7,91ppm, Jba 9 Hz

Ha, Hc, Hd, He 7,10 - 6,68ppm

4'-azido-5-metil-2-metoxibenzofenona 91

Hb dd 7,65, Jba orto 9 Hz, Jba para 1 Hz

Ha, Hc, Hd, He, 7,17 a 6,52 ppm

4'-azido-2-hidroxi-5-metilbenzofenona 92

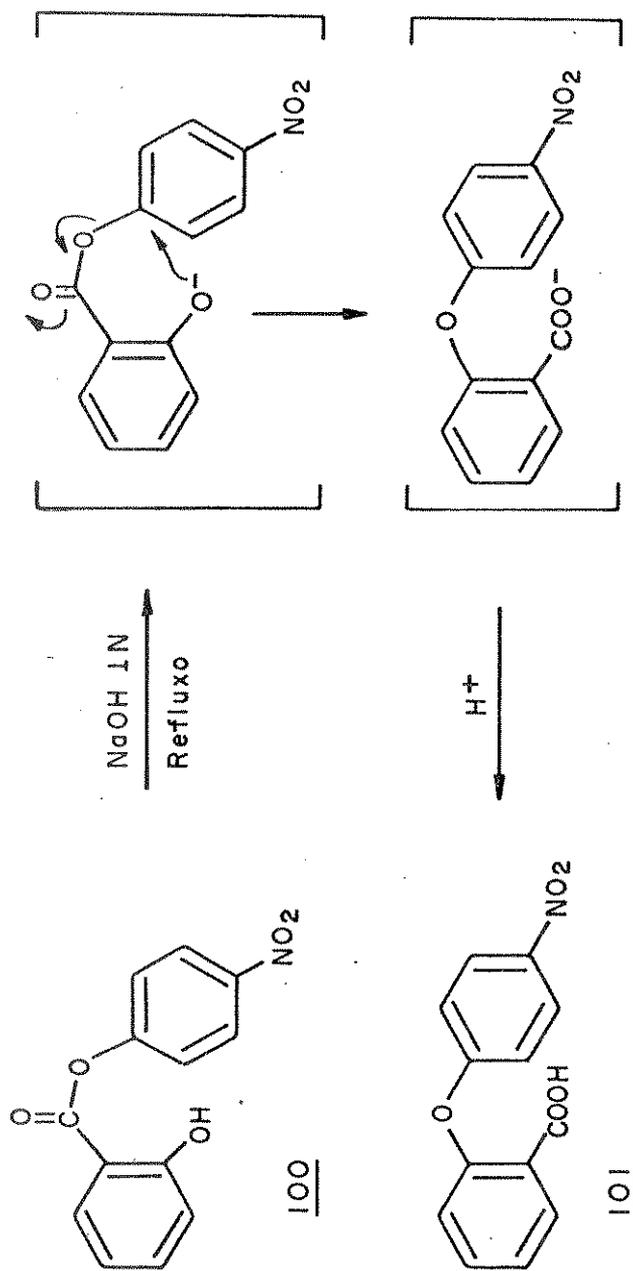
Hb 7,52ppm Jba 9 Hz

Ha, Hc, Hd, He 7,23 - 6,68ppm

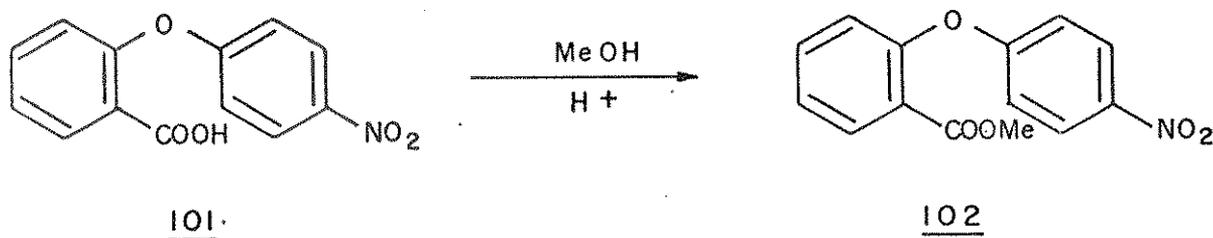
3.2. Síntese do núcleo do Geodoxin

O geodoxin 78, isolado do Aspergillus terreus, tem sido estudado com o objetivo de elucidar sua estrutura, e também no sentido de contribuir para o entendimento do catabolismo ou biogênese do geodin 95 e do erdin 96, dois outros metabólitos do Aspergillus terreus ⁽⁵²⁾. O geodoxin 78, é um exemplo raro de produto natural contendo dois átomos de oxigênio num mesmo anel ⁽⁴¹⁾. Nossa tentativa de obter seu esqueleto, envolve a decomposição ácida do éter 4'-azido-2-metilcarboxidifenílico 97.

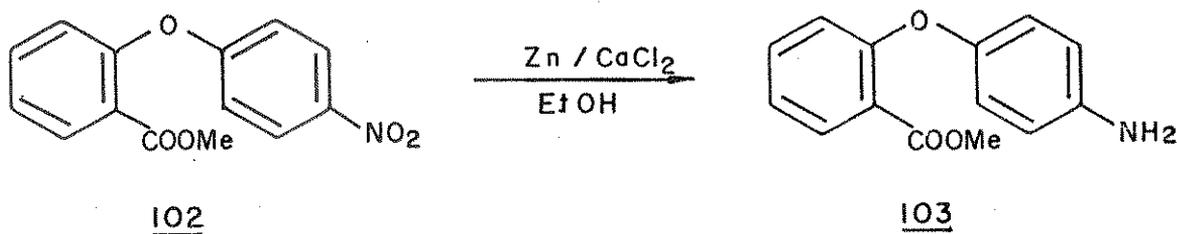
Para a síntese de 97 foi desenvolvida uma rota envolvendo reações simples e bem conhecidas na literatura. Ela teve início com a esterificação do ácido salicílico 98 com p-nitrofenol 99, usando-se pentacloreto de fósforo ⁽⁵³⁾. Isolou-se um sólido branco em cujo espectro de IV desta cam-se bandas em 3300 cm^{-1} (OH), 1690 cm^{-1} (CO) e 1520 e 1340 cm^{-1} (NO_2). No espectro de $^1\text{Hrnm}$ encontrou-se sinal em δ 6,65 a 8,07 ppm (8 H, arom.) e um singlete em 10,2 ppm (1 H) atribuído ao próton fenólico. O ponto de fusão encontrado, 150°C , coincide com o da literatura ⁽⁵³⁾. O rendimento foi de 70%.



Esquema 19. Rearranjo de Smile com éster 100.



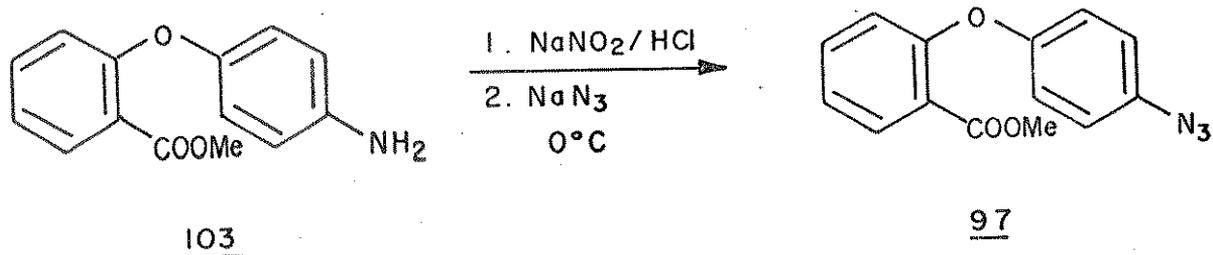
O grupo nitro de 102 foi reduzido com Zn/CaCl_2 em etanol com rendimento de 90%. O ponto de fusão foi de $77 - 78^\circ\text{C}$ (lit⁽⁶⁸⁾ $82 - 83^\circ\text{C}$). O espectro de IV apresentou absorções em 3480 e 3350 cm^{-1} referentes ao grupo amino e em 1720 característica de carbonila. Estes dados são concordes com a estrutura 103.



O éter 4'-amino-2-metilcarboxidifenílico 103 através de diazotação foi transformado no azido derivado 97 por tratamento com nitrito de sódio seguido por azoteto de sódio. Isolou-se um sólido branco p.f. 69°C . O espectro de massa forneceu um íon molecular $m/z = 269$ (8%) e a análise elementar calculada para a fórmula $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$ foi C, 62,45; H, 4,11; e a encontrada C, 62,23; H, 4,22. O espectro de IV apresentou absorção em 2150 cm^{-1} característica de N_3 e em 1730 cm^{-1} de carbonila. O espectro de

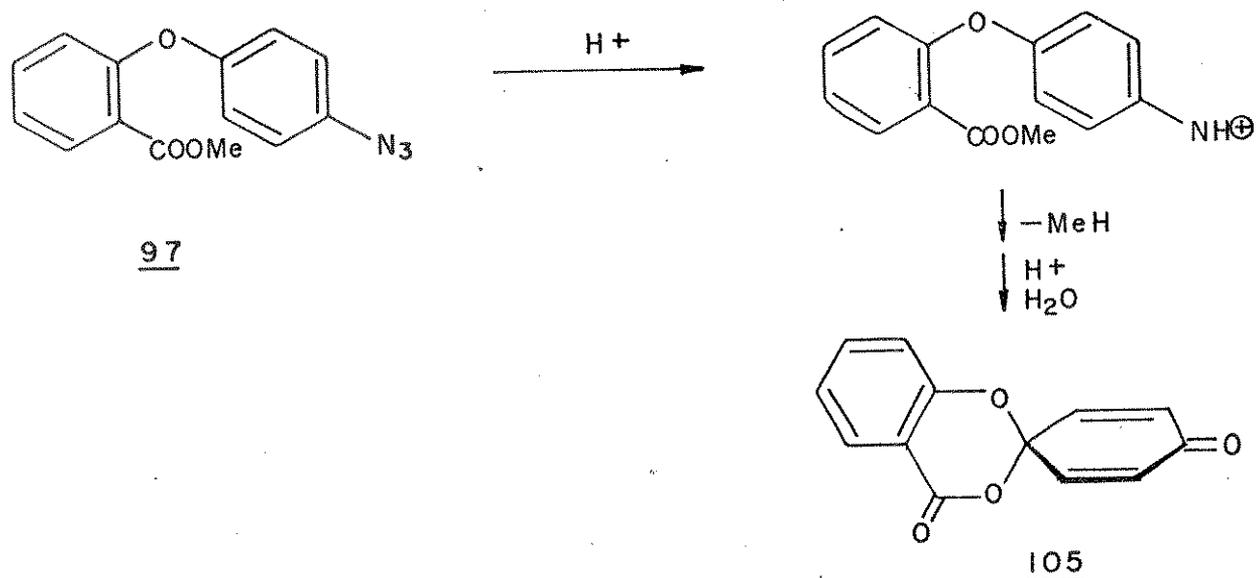
¹Hrnm não mostrou sinal de NH₂ presente no reagente, mas apenas um single to em 3,77 ppm (3 H) e sinais na região de 6,90 - 8,09 (8 H, arom.).

Através da análise dos dados obtidos concluiu-se que o composto desejado foi obtido. O rendimento foi de 63%.



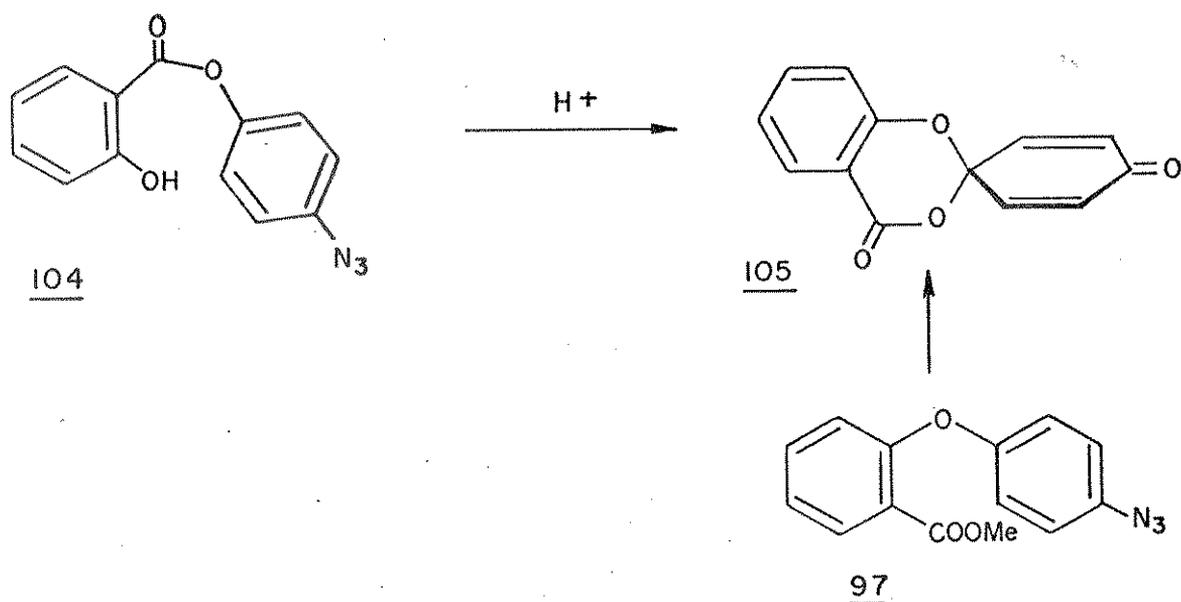
Uma vez obtido o éter 4'-azido-2-metil carboxidifenílico 97, verificou-se seu comportamento diante do ácido ATFS, tendo como resultado uma mistura intratável, ao contrário do que se esperava, que era a formação do núcleo do geodoxin, conforme mostra o esquema 20.

Esquema 20. Formação do núcleo do geodoxin.

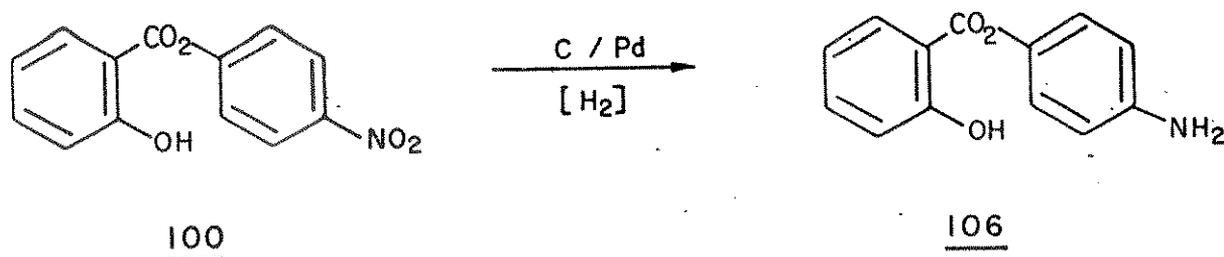


Construindo-se o modelo molecular de 97 pode-se notar o impedimento estérico da metila, quando da aproximação do grupo metilcarboxi ao cátion gerado, o que deve dificultar a formação da ligação O-C.

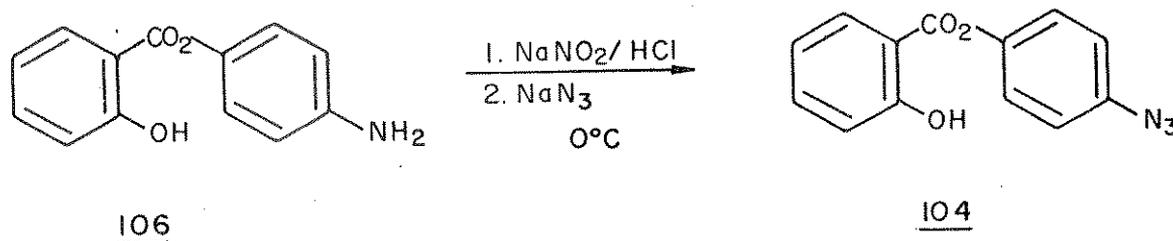
Visto que esta substância poderia ser obtida pela decomposição ácida do salicilato de 4-azidofenila 104, este sistema passou a ser investigado. Esta rota envolve um menor número de etapas comparada com a proposta para o éter 4'-azido-2-metilcarboxidifenílico 97.



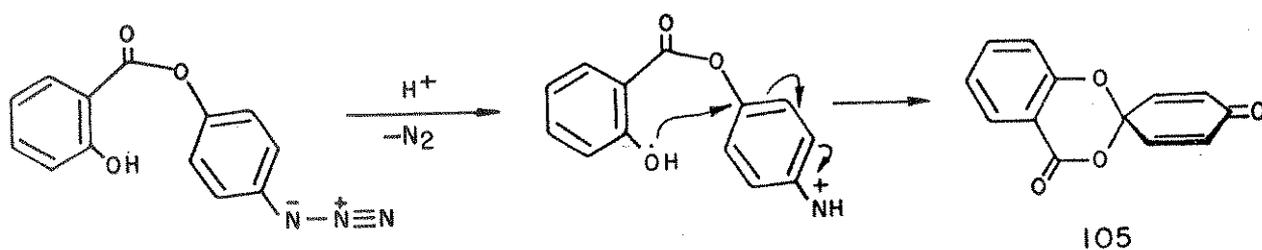
O grupo nitro do salicilato de 4-nitrofenila 100 foi reduzido com $H_2/C-Pd$ em benzeno, isolando-se um sólido branco. O espectro de IV do produto mostrou bandas em 3460, 3380 e 3200 cm^{-1} atribuídas ao grupo amino o que é reforçado no espectro de $^1H_{RMN}$ com sinal em 4,53 ppm (2 H). O ponto de fusão encontrado foi 155 - 156°C e o da literatura ⁽⁵⁵⁾ é 150 - 152°C. O rendimento foi de 88%.



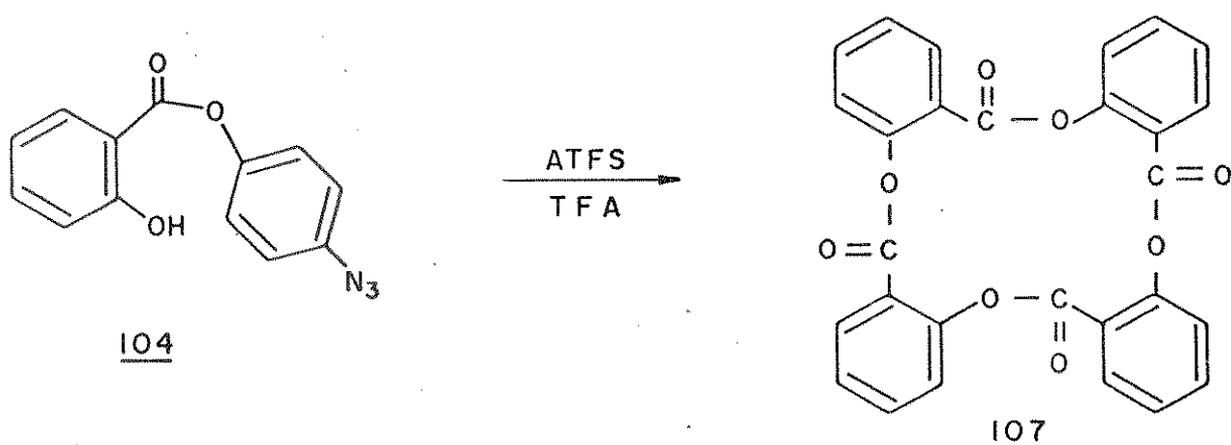
O salicilato de 4'-aminofenila 106 através de reação de diazotação foi transformado na azida correspondente. O produto da reação era um sólido branco de ponto de fusão 69 - 70°C para o qual encontrou-se um íon molecular $m/z = 255$ (3%). A análise elementar calculada para a fórmula $C_{13}H_9N_3O_3$, C, 61,25; H, 3,6; N, 16,5 e a encontrada C, 61,08; H, 3,55; N 16,43. No espectro de IV achou-se um sinal em 2150cm^{-1} característico de N_3 e em 1690cm^{-1} da carbonila. O espectro de $^1\text{Hrnm}$ apresentou sinais em 6,62 a 8,04 ppm (8H, arom.) e um singlete em 10,11 ppm atribuído ao próton fenólico. Estes dados são condizentes com a estrutura do salicilato de 4-azidofenila 104. O rendimento foi de 90%.



A primeira tentativa de decomposição do salicilato de 4-azidofenila 104 foi feita em condições brandas usando diclorometano com solvente e ácido trifluoracético. A mistura reacional foi mantida à temperatura ambiente por setenta horas, e dela isolou-se somente o reagente. De acordo com o procedimento já discutido esperava-se que o ácido trifluoracético protonasse a azida e que o intermediário fosse interceptado intramolecularmente.



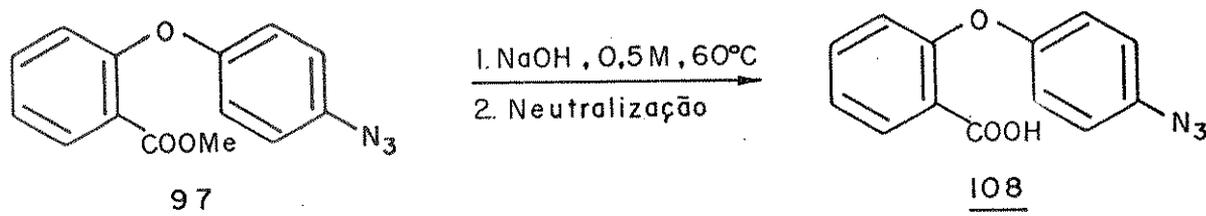
Foi feita nova tentativa em condições mais drásticas, usando-se ácido trifluorometanossulfônico e o ácido trifluoroacético como solvente. Isolou-se um sólido branco cujo espectro de IV apresentou absorção intensa em 1720 cm^{-1} . No espectro de $^1\text{Hrnm}$ foi encontrado um único sinal em 7,18 a 8,43 ppm característico de prótons aromáticos. O espectro de massa registrou um íon molecular $m/z = 480$ e fragmentações intensas relativa a perda de 120 unidades correspondentes ao grupo $\text{C}_7\text{H}_4\text{O}_2$. Através das informações obtidas na análise dos espectros chegou-se à substância 107. Posteriormente foi determinado o ponto de fusão ($300 - 302^\circ\text{C}$) bem próximo ao da literatura ⁽⁵⁶⁾ ($298 - 300^\circ\text{C}$).



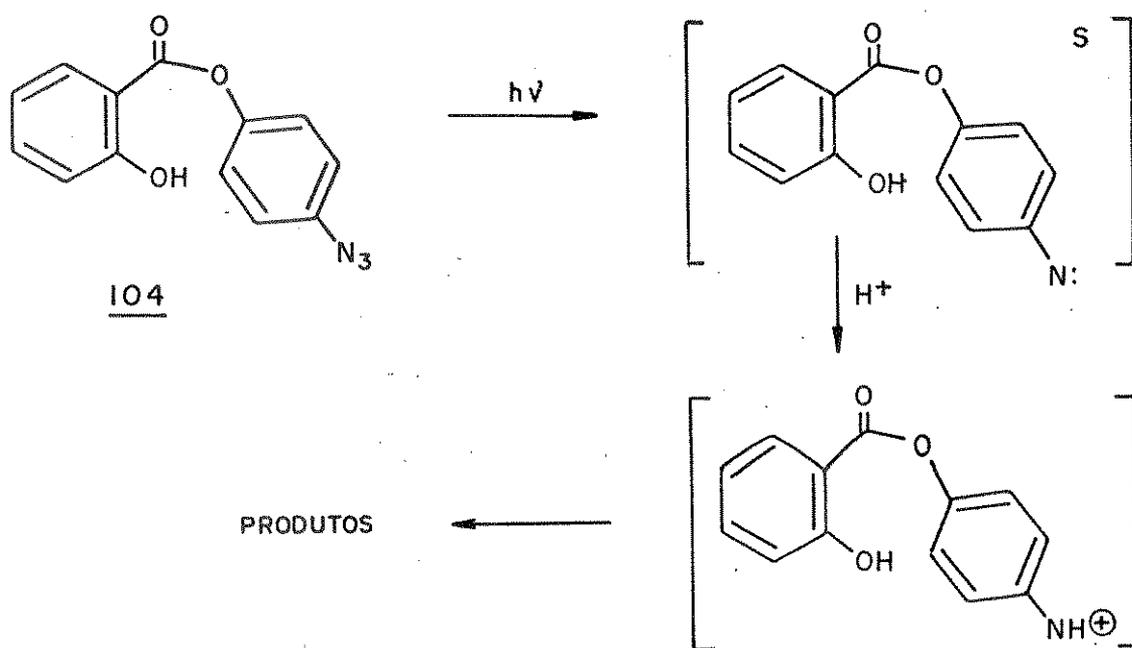
Conforme discutido na introdução, o íon nitrênio pode ser formado a partir da decomposição fotoquímica de azidas em meio fracamente ácido. Tentou-se então a decomposição fotoquímica de 104 em TFA. Observou-se através de ccf a formação de muitos produtos o que nos levou a abandonar momentaneamente este sistema.

Uma possibilidade que faltava ser explorada era a decomposição do éter 4'-azido-2-carboxidifenílico 108. O éter 4'-azido-2-metilcarboxidifenílico 97 foi saponificado brandamente em solução aquosa de hidróxido de sódio 0,5M a 60°C por 24 horas. A acidificação da mistura reacional produziu um sólido branco para o qual foram medidos os espectros de IV, $^1\text{Hrnm}$ e mas

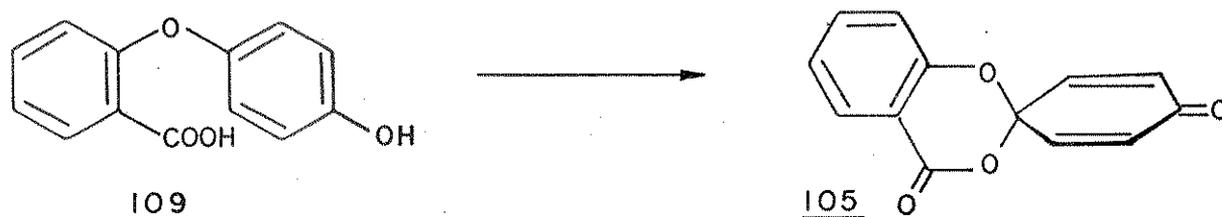
sa, O espectro de massa apresentou íon molecular $m/z = 255$ (5%). A análise elementar calculada para a fórmula $C_{13}H_9N_3O_3$ foi C, 61,7; H, 3,6, e a encontrada C, 61,20; H, 3,60; o rendimento foi de 83%, p.f. 139 - 141°C. O espectro de IV mostrou na faixa de 3500 a 3200 cm^{-1} , uma banda larga típica de OH; em 2155 cm^{-1} , uma absorção característica de N_3 e em 1695 cm^{-1} de carbonila. No espectro de $^1H_{RMN}$ encontrou-se somente um sinal na região de 6,55 a 7,91 ppm. Estes dados são concordantes com a estrutura esperada.



Esquema 21. Formação de íon nitrênio por fotólise em meio ácido.



Obtido o composto 108, sua decomposição foi feita em ATFS, usando-se diclorometano anidro como solvente, a 0°C , por uma hora e meia. Isolou-se um sólido branco cujo espectro de massa apresentou íon molecular $m/z = 228$ (12%). A análise elementar calculada para a fórmula $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{O}_4$ foi C, 68,42; H, 3,53; e a encontrada: C, 68,40; H, 3,56. No espectro de IV observou-se absorções em 1760 cm^{-1} e 1690 cm^{-1} atribuídas à carbonila de lactona e de cetona conjugada, respectivamente; observou-se uma banda em 1650 cm^{-1} característica de ligação dupla e em 1600 cm^{-1} referente ao anel aromático. Estes dados coincidem com a literatura (57). O ponto de fusão medido 162°C (lit. (57) $164 - 166^{\circ}\text{C}$) e UV (λ_{max} , 95% EtOH) 300nm (ϵ 10), 237nm (ϵ 46) também são concordantes com a literatura. O rendimento foi de 50%. Essa substância 105 foi sintetizada por Hassal e Lewis através da ciclização do éter 2-carboxi-4'-hidroxidifenílico 109 com sulfato de cério e amônio ou dióxido de chumbo com rendimentos de 12 e 35% respectivamente (57).



Os dados de $^1\text{Hrnm}$ e $^{13}\text{Crnm}$ foram atribuídos através de comparação com os espectros do ácido salicílico 98 (58), benzoquinona 110 (59) e 2-ciclo-hexeno-1-ona 111 (60), uma vez que o composto não havia sido caracterizado por estas técnicas. Eles são mostrados nas Tabelas 3 e 4.

No espectro de massa destacam-se sinais de grandes intensidades, relativos às perdas de 108 e 28 unidades de massa, o que corresponde, respectivamente, às massas moleculares de benzoquinona e dióxido de carbono.

Tabela 3. Deslocamento químico de prótons para o composto 105.

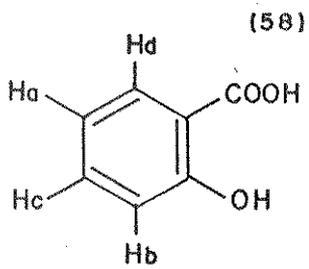
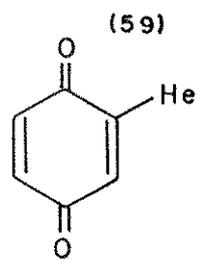
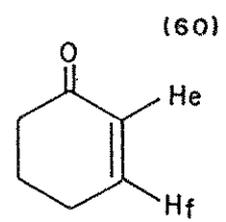
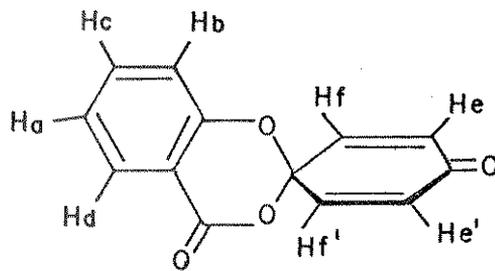
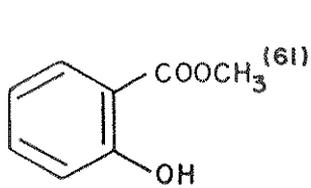
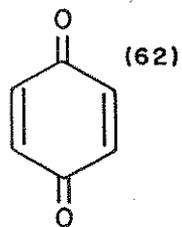
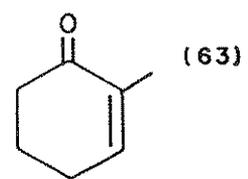
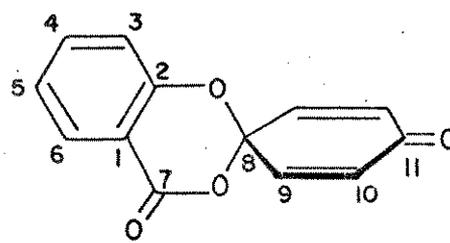
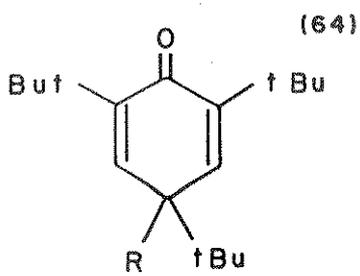
	Espiro - <u>105</u>	Ac.Salic. (58)	benzoquinona (59)	2-ciclohexeno-1-ona (60)
Ha	7,09 (Jac 8,3, Jad 7,7, Jab 1,5 Hz)	7,02		
Hb	7,28 (Jba 1,5, Jbc 7,5, Jbd 0,5 Hz)	7,09		
Hc	7,65 (Jcd 1,8, Jcb 7,5, Jca 8,3 Hz)	7,59		
Hd	8,02 (Jdb 0,5, Jdc 1,8, Jda 7,7 Hz)	8,00		
He = He'	7,03		6,79	6,91
Hf = Hf'	6,32			5,88

Tabela 4. Deslocamento químico para ^{13}C para o composto 105.

	<u>Espiro-105</u>	benzoquinona (62)	salicilato de metila (61)	2-ciclohexeno-1-ona (63)
C ₁	113,4		113,4	
*C ₂	155,1		162,4	
C ₃	117,3		118,4	
C ₄	137,1		136,3	
C ₅	123,8		120,0	
C ₆	129,9		130,6	
*C ₇	158,8		171,0	
C ₈	95,5			
C ₉	138,5			
C ₁₀	130,2	136,4		129,9
C ₁₁	183,7	187,0		198,9

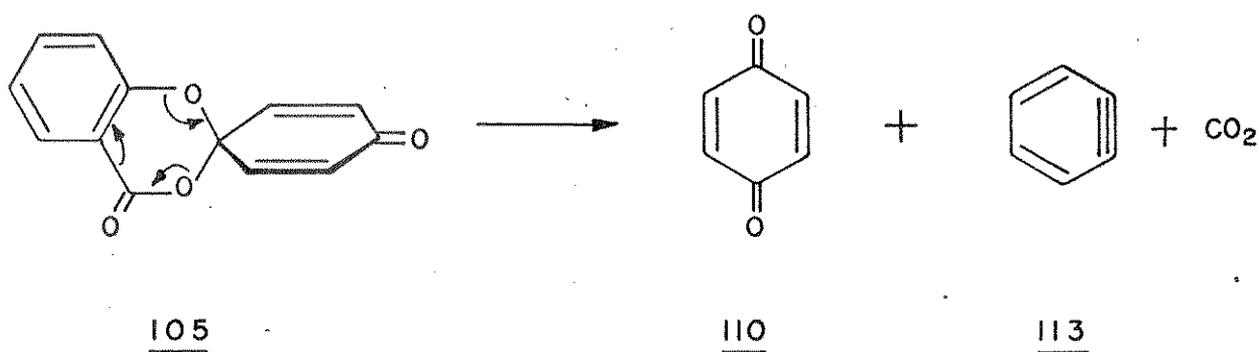
* Pode surgir dúvidas na atribuição entre 2 e 7.

Modelos usados na interpretação dos espectros de $^1\text{Hrnm}$ e $^{13}\text{Crnm}$ de 105.

98110111105112110111105

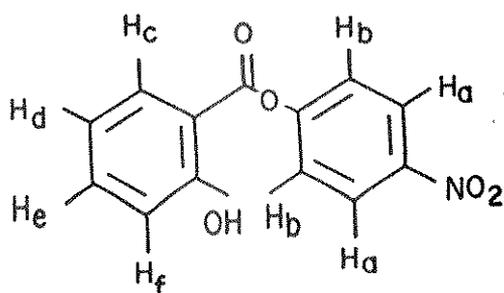
O composto foi posteriormente aquecido a 240°C por uma hora e meia em destilador bulbo a bulbo, Kugelrohr, onde se esperava a obtenção de um produto de rearranjo com aromatização que levaria ao composto 116 correspondente ao núcleo de uma depsidona. Entretanto, o que se obteve foi um sólido amarelo que sublimou nos bulbos, restando um resíduo escuro do qual recuperou-se parte do reagente. Registrou-se o espectro de IV do sólido o qual foi idêntico ao da benzoquinona ⁽⁶⁵⁾, confirmando a fragmentação do espectro de massa. Pretendemos estudar melhor a decomposição de 105, inclusive com a confirmação da geração do benzino 113, através de sua interceptação. O rearranjo que pode ter acontecido é mostrado no esquema 22.

Esquema 22. Formação da quinona.



Interpretação de Espectros $^1\text{Hrnm}$

Salicilato de 4-azidofenila 100



Ha dd 8,04ppm Jab orto 9 Hz, Jab para ^1Hz

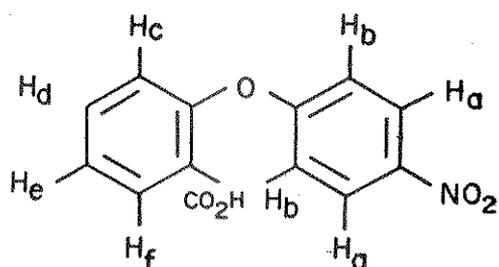
Hb dd 7,17ppm Jba orto 9 Hz Jba para ^1Hz

Hc dd 7,81ppm Jcd 9 Hz, Jcl 2 Hz

Hd, He 7,52 a 7,01ppm sinais parcialmente encobertos

Hf dd 6,81ppm Jfe 9 Hz, Jfd 2 Hz

Éter-2-carboxi-4'-nitrodifenílico 101



Ha d, 7,91ppm Jab 9 Hz

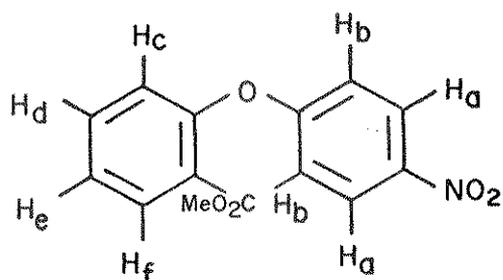
Hb d, 6,71ppm Jba 9 Hz

Hc, He parcialmente encobertos

Hd 7,32ppm Jdc 9 Hz Jde 9 Hz, Jdf 3 Hz

Hf dd, 7,91ppm Jfe 9 Hz, Jfd 3 Hz

Éter 2-metilcarboxi-4'-nitrodifenílico



Had d 7,94ppm Jab 9 Hz

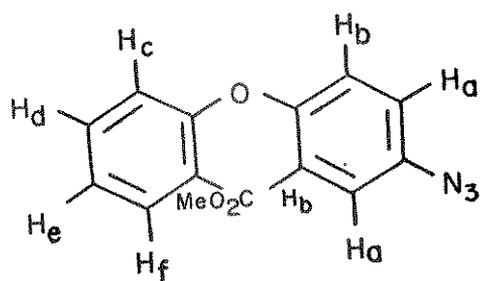
Hbd d 6,71ppm Jba 9 Hz

Hc, He parcialmente encobertos

Hd, 7,23ppm Jdc 9 Hz

Hf 7,94ppm

Éter 4'-azido-2-metilcarboxidifenílico

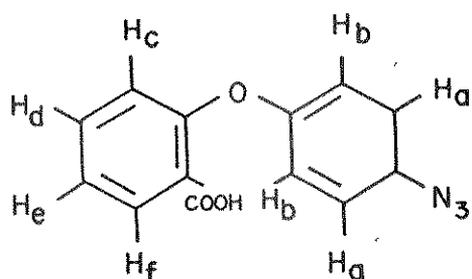


Ha, Hb 7,00ppm

Hc, Hd, He 7,36 a 6,65ppm sinais encobertos

Hf dd 7,65ppm Jfe 9 Hz, Jfd 2 Hz

Éter 4'-azido-2-carboxidifenílico



Ha, Hb 7,02ppm

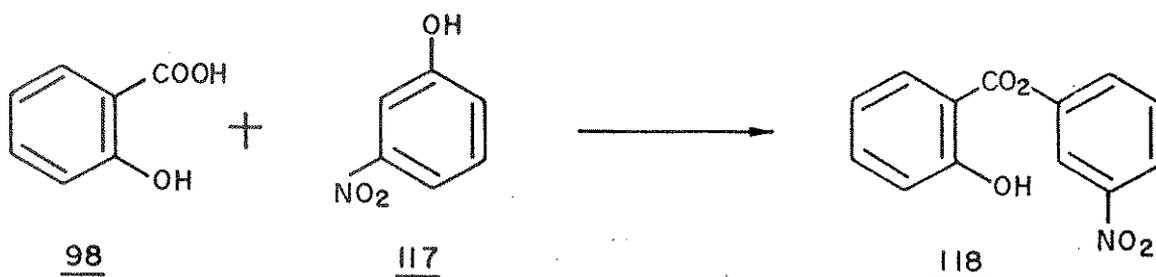
Hc, dd, 6,62ppm , Jcd 9 Hz, Jce 2 Hz

Hd, He 7,46 - 6,90ppm

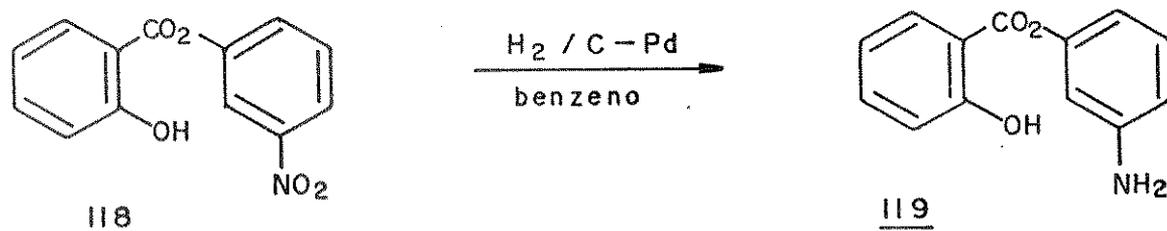
Hf, dd, 7,84ppm , Jfe 9 Hz, Jfd 2 Hz

Como a síntese do salicilato envolve reações mais simples do que a do éter 3'-azido-2-carboxidifenílico 114 ela foi investigada primeiramente.

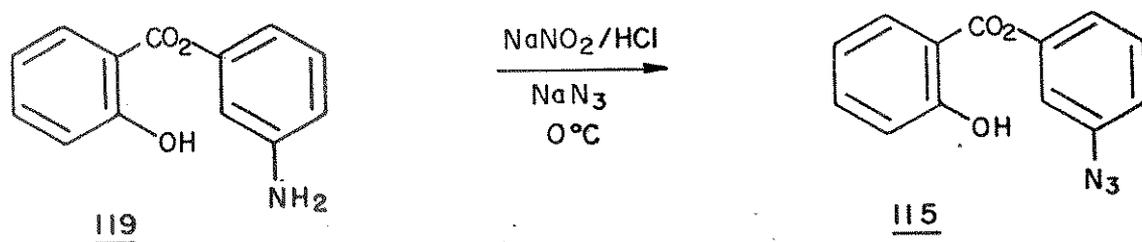
A primeira reação envolveu a esterificação do ácido salicílico 98 com meta-nitrofenol 117. Isolou-se um sólido branco. O espectro de IV mostrou absorção em 3200 cm^{-1} atribuída a OH, em 1690 cm^{-1} atribuída a carbonila e em 1530 e 1350 cm^{-1} atribuídas ao grupo nitro. No espectro de $^1\text{Hrnm}$ tem-se um sinal na região de 6,71 a 8,07 ppm (8 H, arom.) e um singlete em 9,91 ppm (1 H) atribuído ao próton fenólico. Estes dados estão concordantes com o composto 118. O ponto de fusão ($109 - 111^\circ\text{C}$) é próximo ao da literatura ⁽⁶⁷⁾ 105°C .



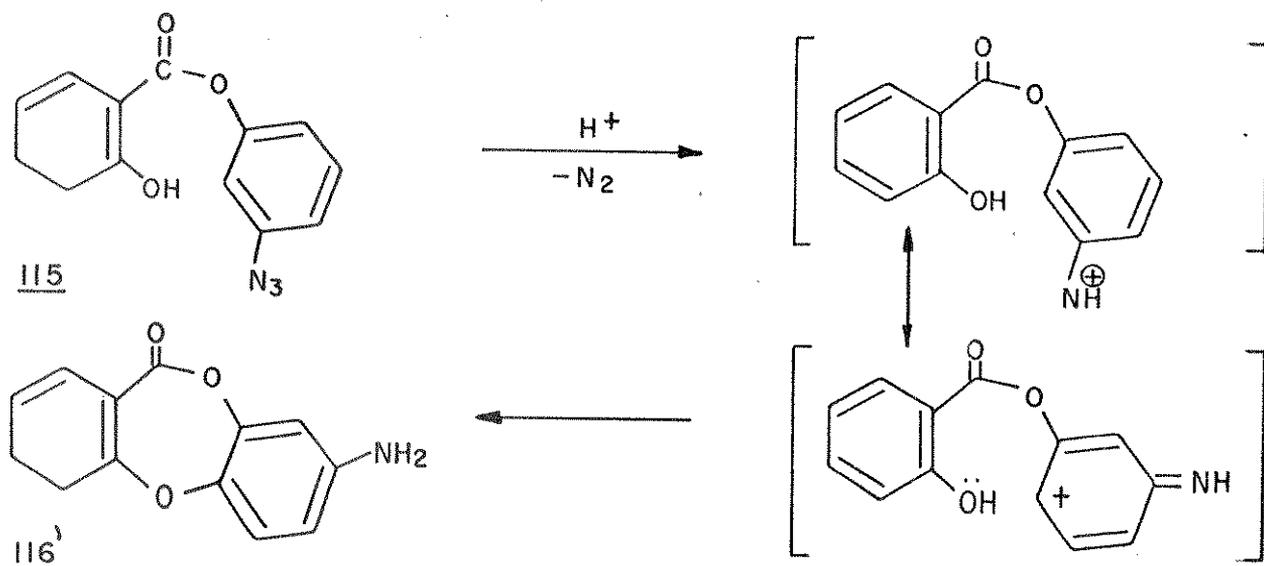
O salicilato de 3-aminofenila 119 foi obtido através da hidrogenação catalítica do composto 118 com rendimento de 90%. No espectro de IV. encontrou-se as seguintes absorções: em 3550 , 3450 e 3250 cm^{-1} do grupo amino, em 1700 da carbonila e em 1260 do grupo $-\text{COO}$. No espectro de $^1\text{Hrnm}$ encontrou-se um sinal largo em 3,68 ppm (2 prótons) atribuído ao NH_2 , sinais em 6,33 a 7,88 (8 H) correspondente a prótons aromáticos e singleto largo em 10,23 ppm (1 H) referente ao fenol.



O composto 119 foi transformado no azido derivado 115 através de reação de diazotação. Isolou-se um sólido amarelo de p.f. 63°C. O espectro de massa forneceu íon molecular $m/z = 255(1\%)$. O espectro de IV mostrou em 3300 cm^{-1} uma banda larga típica de OH, em 2150 cm^{-1} de N_3 e em 1700 cm^{-1} atribuída à carbonila. No espectro de $^1\text{Hrnmn}$ encontrou-se um sinal em 6,65 a 7,88 (8 H, arom.) e um singlete em 10,04 ppm (1 H) correspondente ao próton do grupo OH. Estes dados são concordantes com a estrutura proposta. O rendimento foi de 92%.

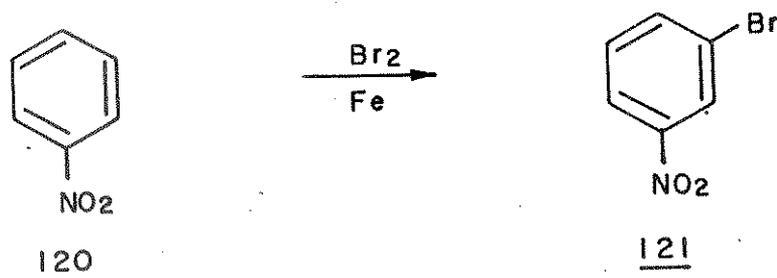


O salicilato de 3-azidofenila 115 foi solubilizado em diclorometano a 0°C e sua decomposição foi feita em ATFS. Esperava-se um ataque nucleofílico pelo grupo OH ao intermediário da decomposição da azida que levaria ao composto 116. Em vez disso, obteve-se uma mistura intratável.



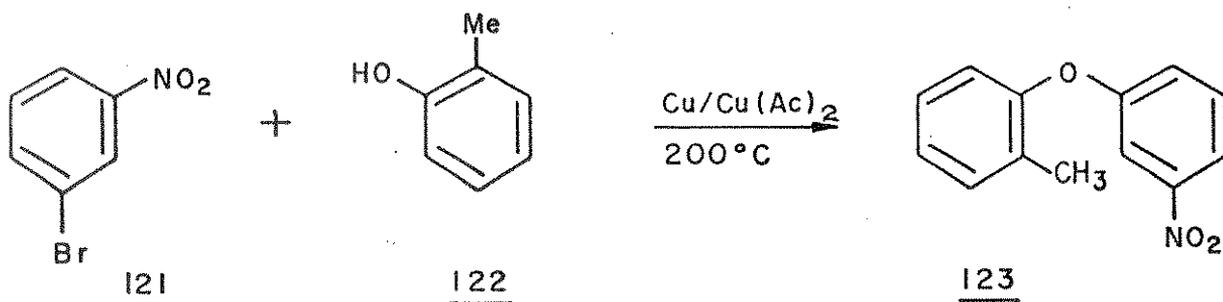
O insucesso em nossa tentativa de obtenção de 116 pode ser atribuído à instabilidade da ligação carbono-oxigênio do éster no meio reacional, fato já verificado na decomposição do salicilato de 4-azidofenila 104 onde isolou-se o tetra (oxicarbonil-1,2-fenileno) 107.

A outra alternativa foi investigada. Sintetizou-se o *m*-bromonitrobenzeno 121 a partir da bromação do nitrobenzeno 120 usando-se ferro como catalisador ⁽⁶⁸⁾ p.f. 51 - 53°C (lit ⁽⁶⁸⁾ 51 - 52°C).



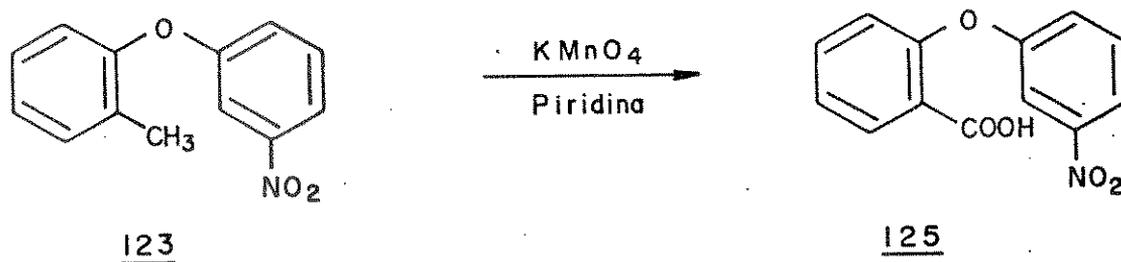
O segundo composto desta rota sintética, éter 2-metil-3'-nitrodifenílico 123 foi obtido através de condensação de Ullman, refluxando-se *m*-bromonitrobenzeno 121 e o cresol 122 com cobre e acetato de cobre a 200°C ⁽⁶⁹⁾. Isolou-se um óleo castanho para o qual foram medidos os es

pectros de IV e $^1\text{Hrnm}$. O espectro de IV mostrou bandas em 1525 e 1390 cm^{-1} atribuídas ao grupo nitro. No espectro de $^1\text{Hrnm}$ encontrou-se um singlete em 2,19 ppm (3 H) atribuído ao metila e sinais em 6,52 a 8,10 ppm (8 H, arom.). Esses dados estão de acordo com a estrutura 123.

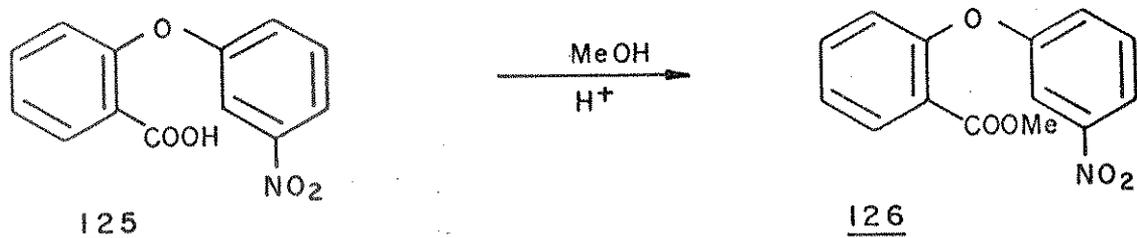


O éter 2-metil-3'-nitrodifenílico 123 foi oxidado com KMnO_4 em piridina. Desta reação, isolou-se através de cromatografia de coluna, um sólido amarelo que apresentou p.f. $138 - 139^\circ\text{C}$ (lit.⁽⁷⁰⁾ $140 - 141^\circ\text{C}$).

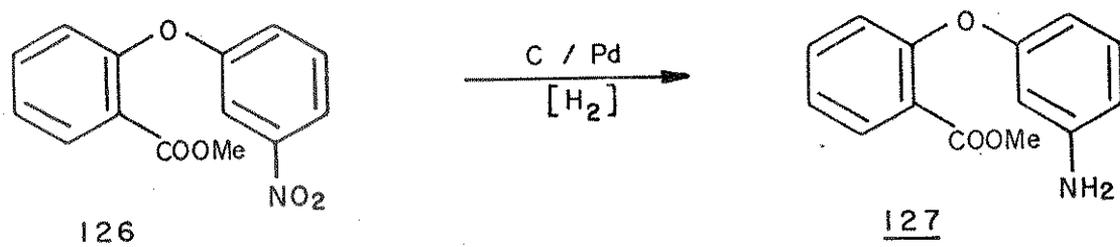
No espectro de $^1\text{Hrnm}$ encontra-se sinais em 6,75 a 7,94 ppm (8 H, arom.) e um sinal largo em 9,07 ppm (1 H) do ácido carboxílico. Estes dados são concordantes com a estrutura 125.



Esterificou-se o ácido carboxílico 125 com metanol anidro em meio ácido, isolando-se um óleo, para o qual, foi registrado o espectro de IV. Observou-se o desaparecimento de banda larga em 3000 cm^{-1} . O rendimento foi de 99%. Não foi possível cristalizar o óleo obtido, p.f. (lit.⁽⁷¹⁾ 47°C).

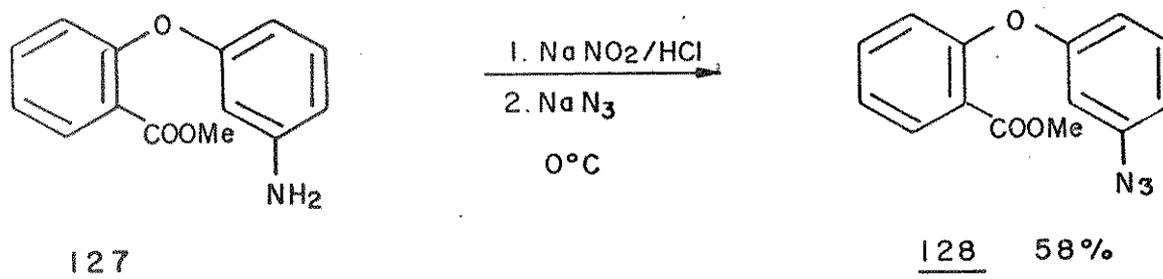


A redução catalítica (C/Pd) de 126 em benzeno produziu um sólido branco para o qual foi medido o espectro de IV e $^1\text{Hrnm}$. No espectro de IV encontrou-se bandas em 3480 e 3400 cm^{-1} atribuídas a NH e absorção de carbonila em 1720 cm^{-1} , enquanto que no espectro de $^1\text{Hrnm}$ foi observado um sinal largo em $3,62\text{ ppm}$ (2 H) que desaparece em D_2O . Estes dados são condizentes com a estrutura esperada. O rendimento foi de 94%.

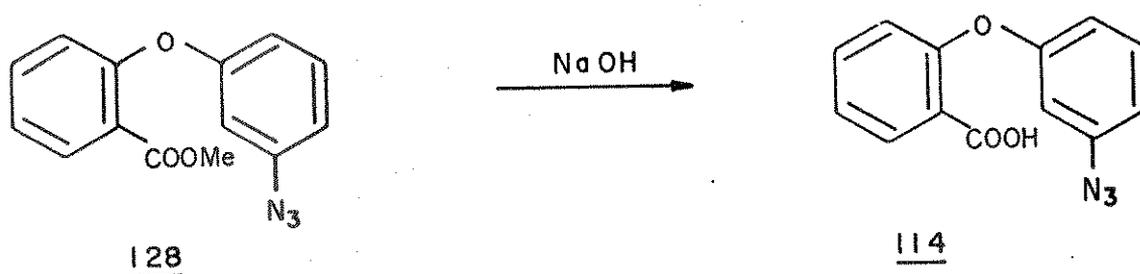


A diazotação de 127 foi feita da mesma maneira descrita para as outras amins. Isolou-se um óleo amarelado para o qual registrou-se os espectros de massa, IV e $^1\text{Hrnm}$. O espectro de massa forneceu íon molecular $m/z = 269$ (15%). A análise elementar calculada para a fórmula $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$ foi C, 62,45; H, 4,09; N, 15,61 e a encontrada: C, 62,40; H, 4,10. No espectro de IV, observou-se em 2110 cm^{-1} uma absorção intensa característica de N_3 , e em 1710 cm^{-1} uma banda de carbonila. No espectro de $^1\text{Hrnm}$ constatou-se um singlete em $3,61\text{ ppm}$ (3 H), atribuído ao metil e um sinal, em $6,33$ a $7,75$ (m, 8 H, arom.). Estes dados são coerentes com o composto 128.

O rendimento foi de 58%.



Uma vez que o grupo metila havia apresentado problemas na decomposição do éter 4'-azido-2-metilcarboxidifenílico 128, sua hidrólise foi feita com solução aquosa de hidróxido de sódio 0,5M a 60°C por 24 horas. A acidificação produziu um sólido amarelado cujo espectro de massa apresentou íon molecular $m/z = 255$ (1%). A análise elementar calculada para a fórmula $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$ foi C, 61,17; H, 3,56; N, 16,40 e a encontrada: C, 61,09; H, 3,60. No espectro de IV encontrou-se em 3200 cm^{-1} uma absorção atribuída a OH, um sinal intenso em 2100 cm^{-1} característico de N_3 e absorção de carbonila em 1680 cm^{-1} . No espectro de $^1\text{Hrnm}$ encontrou-se um sinal em 6,75 a 7,91 ppm (8 H, arom.) e um sinal largo em 9,07 ppm (1, H) prótono do ácido carboxílico. Estes dados são concordantes com a estrutura proposta 114. O rendimento foi de 84%. p.f. 116-119°C.



Decomposição da azida 114

A primeira tentativa de decomposição foi em diclorometano anidro usando-se ATFS a 0°C, por 2 horas. Isolou-se um sólido branco que foi caracterizado como reagente. Repetiu-se a reação usando-se uma maior quantidade de ATFS, obtendo-se mistura intratável.

O composto 114 foi então mantido a temperatura ambiente em TFA por 60 horas, recuperando-se o reagente.

Na tentativa de decomposição, o éter 3'-azido-2-carboxidifenílico foi aquecido com TFA por 30 min a 60°C isolando-se um sólido branco por cromatografia de placa preparativa em diclorometano-metanol 2%, p.f. 101-102°C. O espectro de massa do composto apresentou íon molecular $m/z = 227$ (100%). No espectro de IV observou-se bandas em 3450 e 3250 cm^{-1} atribuído ao NH_2 , 1710 cm^{-1} , 1620 (ombro) e 1600 cm^{-1} . Os dados de $^1\text{Hrnm}$ e $^{13}\text{Crnm}$ são mostrados na Tabela 5. O composto foi caracterizado como sendo 8-amino-11H-dibenzo-[b,e][1,4]-dioxepin-11-ona 116. O rendimento foi de 30%.

Os dados de $^1\text{Hrnm}$ para o composto 116 foram atribuídos baseados nos dados do ácido salicílico 98 e do composto 105.

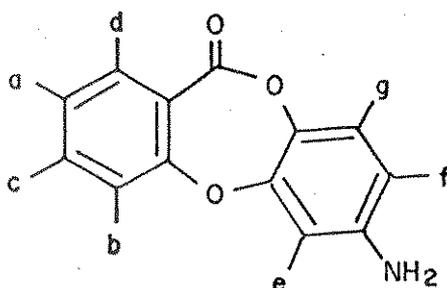
Tabela 5. Deslocamento químico de prótons para composto 116.

	Depsidona (116)	ácido salicílico $98^{(58)}$	espiro <u>105</u>
Ha	7,31 a 7,16	7,02	7,09
Hb	7,31 a 7,16	7,09	7,28
Hc	7,55 (dt)	7,59	7,65
Hd	7,95 (dd. Jda 8,4 Hz, Jdc 1,1 Hz)	8,00	8,02
He	6,56 (d Jef Hz 2,6 Hz)		7,03
Hf	6,43 (dd Jfg 8,6 Hz, Jfe 2,6 Hz)		6,32
Hg	7,04 (d, Jgf 8,6 Hz, Jge 2,6 Hz)		

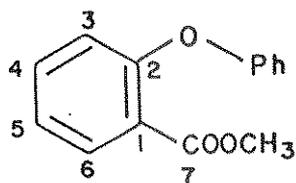
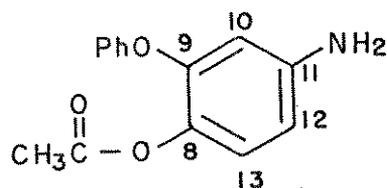
Tabela 6. Deslocamento químico de ^{13}C para o composto 116.

Depsidona <u>116</u>	éter 2-metil-carboxidifenílico <u>129</u> (72)	éter 5-amino-2-acetil-difenílico
C ₁ 121,1	121,1	
C ₂ 160,1	158,8	
C ₃ 120,4	119,0	
C ₄ 135,2	133,3	
C ₅ 125,0	123,2	
C ₆ 133,7	130,0	
C ₇ 164,0		132,5
C ₈ 135,3		152,5
C ₉ 150,6		107,9
*C ₁₀ 112,2		145,7
C ₁₁ 145,1		105,7
*C ₁₂ 107,1		123,7
C ₁₃ 122,0		

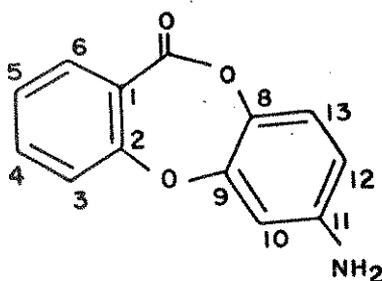
* Podem surgir dúvidas na atribuição entre 10 e 12.

116

Modelos usados na interpretação do espectro de ^{13}C Crmn de 116.

129130

Os valores de deslocamento para estes compostos foram calculados a partir dos dados tabelados para sistemas monosubstituído ⁽⁷²⁾.

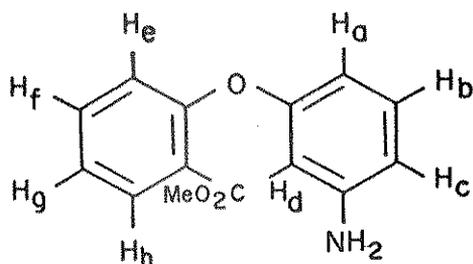
116

Com o intuito de melhorar o rendimento, a reação de decomposição, da azida 114 foi repetida, agora sob atmosfera de argônio, não obtendo - se no entanto, qualquer alteração no resultado. Fez-se nova tentativa a temperatura ambiente usando-se uma mistura de TFA e TFAA com o objetivo de trifluoracetilar o intermediário; porém, o que se obteve foi o composto 116 em rendimento mais baixo.

Outra via alternativa tentada foi a decomposição, usando-se ácido de Lewis. O uso desses compostos em decomposição de azidas já foi discutido na introdução deste trabalho; o ácido escolhido para esta decomposição foi o trifluoreto de boro, sendo que após o tratamento da mistura reacional, observou-se através de ccf que houve a formação de muitos produtos.

Interpretação de Espectros $^1\text{Hrnm}$

Éter 3'-amino-2-metilcarboxidifenílico 128

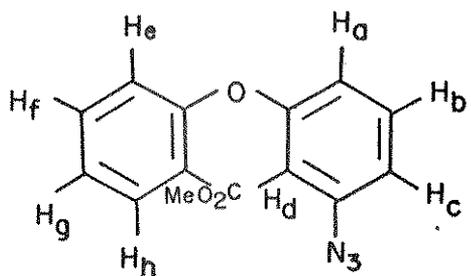


Ha, Hc, Hd, 6,33 a 6,00ppm sinais superpostos

Hb, He, Hf, Hg 7,33 - 6,68ppm sinais parcialmente superpostos

Hh, dd, 7,65ppm Jhg, 8 Hz, Jhf 2 Hz

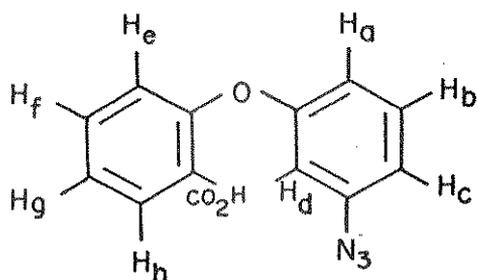
Éter 3'-azido-2-metilcarboxidifenílico 127



Ha, Hc, Hd, 6,59 - 6,33ppm sinais superpostos

He, Hf, Hg, 7,43 - 6,78ppm

Hh, dd, 7,68ppm, Jhg 9 Hz, Jhf 3 Hz

Éter 3'-azido-2-carboxidifenílico 114

Hh dd, 7,84ppm, Jhg 8 Hz, Jhf 4 Hz

4. CONCLUSÃO

Através das informações obtidas na introdução e analisando os dados obtidos podemos tirar as seguintes conclusões:

1. As azidobenzofenonas para-substituídas quando decompostas em meio ácido fornecem produtos de redução (amina) e redução acompanhada de adição do triflato no anel que continha o grupo azido.

2. O salicilato de 4-azidofenila quando submetido a tratamento com ácido, é hidrolisado e o único produto isolado é o tetra(oxicarbonil-1,2-fenileno).

3. O éter 4'-azido-2-metilcarboxidifenílico não é ciclizado em meio ácido, porém quando o éster metílico é hidrolizado, o ácido resultante submetido a tratamento com ácido ATFS em diclorometano isola-se 1,2,3,4-tetra-hidro-4-oxo-1,3-dioxinaftalenoespirocicloexa-2'-5'-dien-4'-ona com rendimento de 50%. O rearranjo com aromatização esperado quando a lactona é submetida a tratamento térmico não foi verificado.

4. O éter 3'-azido-2-carboxidifenílico quando submetido a tratamento com TFA a 60°C se decompõe e o intermediário ao ser interceptado intramolecularmente, origina como produto principal o 8-amino-11H-dibenzo [b,e][1,4]dioxepin-11-ona com rendimento de 30%.

5. O estudo por nós efetuado revelou-se importante para a obtenção

de depsidonas a partir da decomposição em meio ácido, de m-arilazidas. Por sua vez as p-arilazidas podem sofrer ciclização intramolecular em meio ácido, proporcionando a obtenção de compostos espiro.

6. Estes resultados preliminares aqui descritos nos parece bastante relevantes, e pretendemos continuar o seu estudo explorando o aspecto sintético para a obtenção de depsidonas naturais. Uma vez que a química do núcleo do geodoxin ainda não foi explorada na literatura, pretendemos investigar sua reatividade, visando principalmente obter rearranjos que conduzam a depsidonas.

7. O efeito dos substituintes nas arilazidas se mostraram fundamentais para o sucesso das ciclizações intramoleculares. Substituintes retiradores de elétrons, como a carbonila localizada em para, desfavorece a ressonância da carga positiva pelo anel. O isolamento predominante de alcatrão na decomposição da 4'-azido-2-hidroxi-5-metilbenzofenona 92, pode ser associado a formação de íon nitrênio triplete.

8. A ausência de um substituinte com caráter nucleofílico (azida 90), ou que este esteja protegido (azida 91) leva à interceptação do íon nitrênio pelo contra-íon do ácido utilizado, apesar da sua baixa nucleofilicidade.

9. Os rendimentos globais obtidos foram apenas razoáveis. Em todas as reações de decomposição ácida observou-se a formação de alcatrão, que em geral é associado a presença de íon nitrênio triplete. Os procedimentos aqui descritos para a decomposição de arilazidas devem ser objeto de estudos posteriores visando a superação destas dificuldades.

5. PARTE EXPERIMENTAL

Informações Gerais

Para as separações cromatográficas realizadas em coluna foi utilizada sílica gel (Merck) nas quantidades especificadas. Os solventes utilizados nas separações cromatográficas e nas cristalizações foram produtos analiticamente puros. Nas cromatografias de camada delgada foram utilizadas suspensões de gel de sílica PF₂₅₄ (Merck) em água destilada, distribuídas sobre placa de vidro de 20 x 5cm e reveladas com lâmpada ultravioleta (254 nm). Nas cromatografias preparativas foram utilizadas suspensões de gel de sílica 60 GF₂₅₄ e 60 G 1:1, distribuídas sobre placa de vidro de 20 x 20 cm e reveladas com lâmpada ultravioleta (254 nm).

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho Reichert (placa de aquecimento acoplada e microscópio) e não sofreram correções.

Os espectros de absorção na região infravermelha foram registrados em instrumento Perkin-Elmer modelo 399 B e JASCO A-202, filme em cela de cloreto de sódio ou pastilha de brometo de potássio, sendo utilizado como referência a absorção em 1601 cm^{-1} de filme de poliestireno.

Os espectros de ressonância magnética protônica foram obtidos em instrumento Varian modelo T-60 ou XL 100, sendo utilizado tetrametil-silano como

referência interna. Os deslocamentos químicos foram registrados em unidades δ (ppm).

Os espectros de massa (70 eV) foram obtidos em instrumento Varian modelo MAT-301A.

As evaporações de solventes foram realizadas em evaporador rotativo, com as temperaturas do banho sempre inferiores ao ponto de ebulição (à pressão normal) do solvente evaporado.

Síntese e decomposição de 4'-azido-benzofenonas

p-Metilanisol 83

Em um balão de fundo redondo (100 ml) adicionou-se p-cresol 82 (10,8g, 0,1 mol, Fluka), solução de hidróxido de sódio (4,2g em 40 ml de água). A mistura foi resfriada em banho de gelo e com agitação magnética foi gotejado sulfato de dimetila (9,4 ml, 0,1mol, Carlo Erba) durante 45 minutos. Após refluxo de 2 horas, a mistura foi esfriada e acrescentou-se água (50 ml). Extraiu-se o anisol com éter etílico (4 x 30 ml), secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. O produto da reação foi destilado sob pressão reduzida, recolhendo-se um líquido incolor p.e 88°C (10,68 g, 87%). IV (NaCl, filme) 3060, 2950, 2835, 1240 cm^{-1} (46).

Cloreto de p-nitrobenzoila 81

Em um balão de fundo redondo (100 ml) adicionou-se ácido p-nitrobenzônico 80 (10,0 g, $6,0 \times 10^{-2}$ mol, Carlo Erba) e pentacloreto de fósforo (12,8 g, $7,2 \times 10^{-2}$ mol, Carlo Erba). Aqueceu-se a mistura com agita

ção até não mais haver desprendimento de gás (HCl). O produto da reação foi destilado sob pressão reduzida recolhendo-se um líquido amarelo o qual solidificou-se imediatamente (10,6g, 96%) (45).

Em um balão de fundo redondo (100 ml) refluxou-se p-metilanisol 83 (6,7g, $5,5 \times 10^{-2}$ mol) cloreto de ferro III (13,4g, $8,2 \times 10^{-2}$ mol, sublimado) dissulfeto de carbono anidro (30 ml; recentemente tratado), e cloreto de p-nitrobenzoila 81 (10,2g, $5,5 \times 10^{-2}$ mol). Manteve-se a reação sob refluxo por 18 horas. Extraiu-se a mistura reacional com diclorometano (8 x 50 ml); secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Cromatografou-se a mistura bruta em coluna de sílica gel (80g, Merck). O primeiro produto isolado (em hexano/diclorometano 3:1), foi um sólido amarelo pálido, (recristalizado de diclorometano/éter de petróleo) e identificado como 5-hidroxi-2-metil-4'-nitrobenzofenona 84 (5,43 g, 39%) p.f. 99°C . IV (K Br) 1735, 1540, 1360, 1290 cm^{-1} . $^1\text{Hrnm}$ (60 MHz CDCl_3) δ 2,40 (s, 3H), 7,17 a 8,38 (8H, arom. e OH); EM (70 eV, 80°C) m/z (%) 257M+. (17), 150(100), 104 (31); 102 (101), 76 (20). Análise elementar calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_4$: C, 65,4; H, 4,3; N, 5,4; encontrada: C, 65,8; H, 4,4; N, 5,0. Posteriormente foi isolado um segundo composto (em hexano/diclorometano 1:1) na forma de cristal amarelo (recristalizado em diclorometano/éter de petróleo), e identificado como 5-metil-2-metoxi-4'nitrobenzofenona 85 (4,9g, 36%) p.f. 120°C (lit⁽⁴⁷⁾ 101 - 102°C). IV (KBr) 1665, 1530, 1350, 1240 cm^{-1} . $^1\text{Hrnm}$ (60 MHz, CDCl_3) δ 2,37 (s, 3 H), 3,68 (s, 3H) 6,85 a 7,45 (3H), 7,90 a 8,40 (4H); EM (70 eV, 95°C) m/z (%) 271M+. (65), 150 (14), 254 (20), 149 (100), 135 (17), 106 (13), 104 (13), 91 (27), 76 (20). Por último foi isolado um sólido amarelo forte (em hexano/diclorometano 1:3, recristalizado de diclorometano/éter de petróleo) identificado como 2-hidroxi-5-metil-4'-nitrobenzofenona 86 em pequena quantidade; p.f. 145°C (lit⁽⁴⁷⁾ não fornece o p.f.). IV (KBr) 3700 - 3400 ,

1630, 1520, 1340; $^1\text{Hrnm}$ (60 MHz, CDCl_3) δ 2,30 (s, 3H), 8,20 ppm (dd, 2H, $J = 9\text{Hz}$, $J = 1\text{Hz}$), 7,45 ppm (dd, 2H, $J = 9\text{ Hz}$, $J = 1\text{Hz}$) 7,26 ppm (d, 1H, $J = 2\text{Hz}$), 7,07 ppm (dd, 1H, $J = 9\text{ Hz}$, $J = 1\text{ Hz}$), 6,78 ppm (d, 1H, $J = 2\text{Hz}$), 11,89 (s, 1H, desaparece em D_2O), EM (70 eV, 100°C) m/z (%) 257 M+. (79), 210 (54), 135 (100), 104 (17), 77 (30), 59 (29).

Reação de cloreto de p-nitrobenzoila e p-metilanisol com cloreto de alumínio.

Em um balão de fundo redondo (100 ml) adicionou-se p-metilani sol 83 (5,8g, $4,8 \times 10^{-2}$ mol), dissulfeto de carbono anidro (30 ml) e cloreto de p-nitrobenzoila 81 (8,9g, $4,8 \times 10^{-2}$ mol). Manteve-se a mistura reacional em banho de gelo e sob agitação adicionou-se cloreto de alumínio (10,5g, $7,9 \times 10^{-2}$ mol, sublimado). Após a adição manteve-se a mistura reacional sob refluxo por 18 horas. Adicionou-se água (50 ml) e extraiu-se com éter etílico (6 x 50 ml). Secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Cromatografou-se o produto em coluna de sílica gel (80g, Merck), usando-se como eluente hexano/diclorometano. O primeiro produto isolado (em hexano diclorometano 2:1) foi identificado como 5-hidroxi-2-metil-4'-nitrobenzofenona 84 (1,8g, 15%). Isolou-se a seguir em hexano/diclorometano 1:1 2-metoxi-5-metil-4'-nitrobenzofenona 85 (4,9g, 39%) e finalmente (em hexano/diclorometano 1:2) 2-hidroxi-5-metil-4'-nitrobenzofenona 86 (1,24g, 10%).

4'-amino-5-hidroxi-2-metilbenzofenona 87

Em um hidrogenador Par adicionou-se 5-hidroxi-2-metil-4'-nitrobenzofenona 84 (0,30g, $1,3 \times 10^{-3}$ mol), benzeno anidro (30 ml) e o catalisador carbono/paládio 5%. Manteve-se sob pressão de hidrogênio (12

psi) por seis horas. Filtrou-se em celite e evaporou-se o solvente. Foi isolado um sólido branco (recristalizado em acetona/hexano), identificado como 4'-amino-5-hidroxi-2-metilbenzofenona 87 (0,26g, 98%), p.f. 160 - 162°C. IV (K Br) 3420, 3320, 3210, 1700, 1645, 1600, 1515, 1190 cm^{-1} . $^1\text{Hrnm}$ (60 M Hz, CDCl_3) δ 2,38 (s, 3 H), 4,26 (s, 2 H), 6,68 a 8,10 (7 H, arom.); EM. (70 eV, 100°C) m/z (%) 227 M+. (20), 122 (30), 121 (100), 92 (52), 77 (30), 65 (52); análise elementar calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2$; C, 74,0; H, 5,8; N, 6,1; encontrada: C, 73,4; H, 5,8; N, 6,1.

4'-amino-5-metil-2-metoxibenzofenona 88

Num hidrogenador Par adicionou-se 5-metil-2-metoxi-4'-nitrobenzofenona 85 (0,70g, $2,6 \times 10^{-3}$ mol), benzeno anidro (20 ml) e catalisador carbono/paládio 5%. Manteve-se a reação sob pressão de hidrogênio (12 psi) por seis horas. Filtrou-se em coluna de celite e evaporou-se o solvente. Foi isolado um sólido branco (recristalizado em diclorometano /éter de petróleo) identificado como 4'-amino-5-metil-2-metoxibenzofenona 88 (0,62g, 100%) p.f. 148°C (lit⁽⁴⁷⁾ 152°C). IV (KBr) 3470, 3360, 3250, 1645, 1620, 1580, 1550, 1310 cm^{-1} ; $^1\text{Hrnm}$ (60 MHz, CDCl_3) δ 2,30 (s, 3 H), 4,20 (s, 2 H, desaparece em D_2O) 6,50 a 7,78 (7 H, arom.); EM (70 eV, 110°C) m/z (%) 241 M+. (100), 224 (57), 149 (22), 123 (25), 120 (100), 107 (21), 106 (37), 92 (27), 91 (24), 72 (24), 65 (26), 59 (33).

4'-amino-2-hidroxi-5-metilbenzofenona 89

Num hidrogenador Par adicionou-se 2-hidroxi-5-metil-4'-nitrobenzofenona (1,1g, $4,3 \times 10^{-3}$ mol), benzeno anidro (25ml) e catalisador C/Pd 5%. Manteve-se a reação sob atmosfera de hidrogênio (12 psi) por seis

horas. Filtrou-se a mistura em celite e evaporou-se o solvente. Isolou-se um sólido alaranjado cristais escamas (recristalizado em hexano/diclorometano) identificado como 4'-amino-2-hidroxi-5-metilbenzofenona 89 (0,97g 100%) p.f. 137 - 138°C (lit.⁽⁴⁷⁾ 138°C). IV (KBr) 3430, 3350, 3220, 1630, 1595, 1260 cm⁻¹. ¹Hrnm (60 MHz, CDCl₃) δ 2,16 (s, 3H), 3,91 (largo, 2H), 6,42 a 7,49 (7 H).

4'-amino-2-hidroxi-5-metilbenzofenona 89

Em um balão de fundo redondo (100 ml) adicionou-se 4'-amino-5-metil-2-metoxibenzofenona (1,4g, $5,7 \times 10^{-3}$ mol) e diclorometano anidro (50 ml). Manteve-se a reação sob atmosfera de nitrogênio e banho de gelo seco/acetona. Com agitação adicionou-se tribrometo de boro (2,5 ml, $2,3 \times 10^{-2}$ mol). Manteve-se a reação nestas condições por duas horas e posteriormente à temperatura ambiente por quinze horas. Adicionou-se água (80 ml), neutralizou-se com bicarbonato de sódio, extraiu-se com éter etílico (5 x 30ml). Secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Foi isolado um sólido alaranjado (recristalizado em diclorometano/hexano) identificado como 4'-amino-2-hidroxi-5-metilbenzofenona 89 (1,0 g, 76%).

4'-azido-5-hidroxi-2-metilbenzofenona 90

Em um balão de fundo redondo (100 ml) dissolveu-se 4'-amino-5-hidroxi-2-metilbenzofenona 87 (1,0g, $4,4 \times 10^{-3}$ mol) em ácido acético glacial (22 ml, Carlo Erba) e ácido clorídrico concentrado (10 ml, Merck). Resfriou-se em banho de gelo e sob agitação adicionou-se uma solução de nitrito de sódio (0,33g, $4,4 \times 10^{-3}$ mol em 5 ml de água) gota a gota. Manteve-se entre 0 e 4°C por uma hora. Adicionou-se a seguir uma solução de azoteto de sódio.

dio (0,30g, $4,4 \times 10^{-3}$ mol em 5 ml de água) gota a gota. Manteve-se a temperatura por mais uma hora. Adicionou-se água (100 ml) e extraiu-se com diclorometano (4 x 50 ml). Lavou-se com solução aquosa de hidróxido de sódio 5% (100 ml) e finalmente com água (100 ml). Secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Cromatografou-se o produto bruto em coluna de sílica gel (40g, Merck) eluindo-se com hexano. Isolou-se um sólido branco identificado como 4'-azido-5-hidroxi-2-metilbenzofenona 90 (0,94g, 86%) p.f. $83,5 - 84^{\circ}\text{C}$; IV (K Br) 3450, 2900, 2050, 1740, 1600, 1500, 1300, 1290, 1260 cm^{-1} , $^1\text{Hrnm}$ (60 MHz, CDCl_3), δ 2,29 (s, 3 H) 6,72 a 8,04 (7 H).

4'-azido-5-metil-2-metoxibenzofenona 91

Em um balão de fundo redondo (100 ml) dissolveu-se 4'-amino-5-metil-2-metoxibenzofenona 88 (1,9g, $7,1 \times 10^{-3}$ mol) em ácido acético glacial (36 ml, Carlo Erba) e ácido clorídrico concentrado (15 ml, Merck). Resfriou-se a mistura reacional entre 0 e 4°C e com agitação adicionou-se uma solução de nitrito de sódio (0,33g, $4,4 \times 10^{-3}$ mol em 5 ml de água) gota a gota. Após a adição manteve-se a temperatura por uma hora. Adicionou-se a seguir uma solução de azoteto de sódio (0,30g, $4,4 \times 10^{-3}$ mol em 5 ml de água) gota a gota. Manteve-se a temperatura por mais uma hora. Adicionou-se água (100 ml) e extraiu-se com diclorometano (5 x 50 ml). Secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Cromatografou-se o produto bruto em coluna de sílica gel (20g Merck), eluindo-se com hexano. Foi isolado um óleo incolor identificado como 4'-azido-5-metil-2-metoxibenzofenona 91 (1,36g, 65%). IV (NaCl) 2900, 2050, 1660 cm^{-1} ; $^1\text{Hrnm}$ (60 MHz, CCl_4) δ 2,37 (s, 3 H), 3,37 (s, 3 H), 6,83 a 7,93 (7 H, arom.); EM (70 eV 90°C) m/z (%) 267 M⁺.(61), 239 (26), 212 (10), 211 (56),

197 (8), 196 (51), 150 (10), 149 (100), 134 (10), 122 (16), 106 (20), 105 (12), 91 (41), 90 (11), 78 (17), 77 (14); análise elementar calculada para $C_{15}H_{13}N_3O_2$; C, 67,4; H, 4,9; N, 15,7; e a encontrada: C, 67,33; H, 4,94; N, 15,67.

4'-azido-2-hidroxi-5-metilbenzofenona 92

Em um balão de fundo redondo (100 ml) adicionou-se 4'-amino-2-hidroxi-5-metilbenzofenona 89 (0,76g, $3,3 \times 10^{-3}$ mol). Dissolveu-se em ácido acético glacial (15 ml Carlo Erba) e ácido clorídrico (7 ml Merck). Resfriou-se em banho de gelo (entre 0 e 4°C) e sob agitação adicionou-se solução de nitrito de sódio (0,24g, $3,4 \times 10^{-3}$ mol em 3 ml de água) gota a gota. Manteve-se a temperatura por uma hora. Adicionou-se a seguir solução de azoteto de sódio (0,22g, $3,4 \times 10^{-3}$ mol em 3 ml de água) gota a gota. Manteve-se entre 0 e 4°C por mais uma hora. Adicionou-se água (80 ml), extraiu-se com éter etílico (5 x 40 ml), lavou-se com solução aquosa de hidróxido de sódio 5% (80 ml) e finalmente com água (50 ml). Secou-se com sulfato de magnésio, anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Foi isolado um sólido alaranjado (recristalizado em éter etílico/hexano) identificado como 4'-azido-2-hidroxi-5-metilbenzofenona 92 (0,60g, 69%) p.f. 121 - 122°C; IV (KBr) 3450, 2100, 1625, 1590, 1220, 1175 cm^{-1} , $^1H_{RMN}$ (60 MHz $CDCl_3$) δ 2,27 (s, 3 H), 6,90 a 7,80 (7 H, arom.), 11,67 (s 1 H desaparece em D_2O); EM. (70 eV, 120°C) m/z (%) 253 M⁺. (60), 225 (16), 224 (13), 199 (18), 198 (13), 185 (100), 135 (67), 107 (16), 77 (27); análise elementar calculada para $C_{14}H_{11}N_3O_2$, C, 66,4; H, 4,3; e a encontrada: C, 66,50 ; H, 4,39 .

Decomposição da 4'-azido-5-metil-2-metoxibenzofenona 91

Em um balão de fundo redondo (50 ml) adicionou-se 4'-azido-5-metil-2-metoxibenzofenona 91 (0,58g, $2,2 \times 10^{-3}$ mol), diclorometano anidro (15 ml), Resfriou-se em banho de gelo e sob agitação adicionou-se ácido trifluorometanossulfônico (0,2 ml) e manteve-se nestas condições por duas horas e posteriormente por dezoito horas à temperatura ambiente. Adicionou-se água (10 ml) e neutralizou-se com bicarbonato de sódio. Extraíu-se com diclorometano (4 x 20 ml), secou-se com sulfato de magnésio anidro, fil trou-se e evaporou-se o solvente. A mistura bruta foi cromatografada em ccf, eluindo-se com benzeno/metanol 1%, sendo isoladas três frações: a pri meira foi um sólido branco identificado como 4'-azido-5-metil-2-metoxibenzofenona 91 (42 mg). A segunda fração, um óleo alaranjado foi caracteriza do como 4'-amino-5-metil-2-metoxi-3'-trifluorometanossulfonatobenzofenona 93 (0,12g, - 14%) IV (NaCl) 3480, 3350, 3220, 1650, 1410, 1210 cm^{-1} . ¹Hrnm (100 MHz, CDCl_3) δ 2,30 (s, 3 H), 3,63 (s, 3 H), 4,70 (s, 2 H), 6,63 a 7,90 (6 H₁); EM. (70 eV, 85°C) m/z (%). 389 M⁺.(36); 256 (87); 149 (22) ; 121 (30), 119 (96); 117 (100), 82 (25). A terceira fração isolada, um sólido do branco, foi identificado como 4'-amino-5-metil-2-metoxibenzofenona 88 (0,12g, 23%).

Decomposição do 4'-azido-2-hidroxi-5-metilbenzofenona 92

Em um balão de fundo redondo (25 ml) adicionou-se 4'-azido-2-hidroxi-5-metilbenzofenona 92 (0,16 g, $6,4 \times 10^{-2}$ mol) e diclorometano anidro (15 ml). Resfriou-se em banho de gelo e com agitação adicionou-se ácido trifluorometanossulfônico (0,2 ml). Manteve-se nestas condições por duas horas e posteriormente a temperatura ambiente por quinze horas. Adicionou-se água a mistura reacional (15 ml), neutralizou-se com bicarbonato de sódio e extraíu-se com diclorometano (4 x 20 ml). Secou-se com sul

fato de magnésio anidro, filtrou-se evaporou-se o solvente. O produto bruto foi cromatografado em coluna de sílica gel (10g, Merck) eluindo-se com hexano diclorometano. Isolou-se várias frações em quantidades muito pequena que não permitiu a identificação.

Decomposição do 4'-azido-5-hidroxi-2-metilbenzofenona 90

Em um balão de fundo redondo (25 ml) adicionou-se 4'-azido-5-hidroxi-2-metilbenzofenona 90 (185 mg, $7,3 \times 10^{-3}$ mol) diclorometano anidro (10 ml), resfriou-se em banho de gelo e com agitação adicionou-se ácido trifluorometanossulfônico (0,2 ml), mantendo-se o sistema nas mesmas condições por duas horas. Adicionou-se água (20 ml) e neutralizou-se com solução saturada de bicarbonato de sódio e extraiu-se com éter etílico (5 x 30 ml). Secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. A mistura bruta foi cromatografada em ccp eluindo-se com benzeno. Isolou-se primeiramente um sólido branco identificado como 5-hidroxi-2-metil-4'-amino-3'-trifluorometanossulfonatobenzofenona 94 (21 mg, 7%) p.f. 164-165°C (recristalizado em diclorometano/éter de petróleo). IV (KBr) 3420, 3380, 3250, 1720, 1410, 1200 cm^{-1} . $^1\text{Hrmm}$ (100 MHz CDCl_3) δ 2,36 (s, 3 H), 4,44 (s, 2 H), 6,82 a 8,04 (8 H, arom. e OH). EM. (70 eV, 85°C) m/z (%) 375 M⁺. (13); 268 (100); 135 (58); 107 (19). A segunda fração a ser isolada, sólido branco, foi identificada como 4'-amino-5-hidroxi-2-metilbenzofenona 87. Na terceira fração isolou-se um sólido o qual não pôde ser purificado e identificado.

Salicilato de 4-nitrofenila 100 (53)

Em um balão de fundo redondo (100 ml) adicionou-se xileno ani

dro (20 ml recentemente destilado) e pentacloreto de fósforo (1,82g, $8,7 \times 10^{-3}$ mol, Aldrich). Adicionou-se à suspensão ácido salicílico 98 (3,40 g, $2,5 \times 10^{-2}$ mol) e p-nitrofenol 99 (3,50 g, $2,5 \times 10^{-2}$ mol). Refluxou-se a mistura até não mais haver desprendimento de gás (HCl). Destilou-se o solvente a pressão reduzida. Adicionou-se solução aquosa de carbonato de sódio 10% e extraiu-se com diclorometano (4 x 100 ml). Secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Isolou-se um sólido branco, (recristalizado em diclorometano/éter de petróleo) identificado como salicilato de 4-nitrofenila 100 (4,43g, - 70%) p.f. 150°C (lit⁽⁵³⁾ = 150°C); IV (KBr), 3300, 1690, 1520, 1340, 1200 cm^{-1} ; $^1\text{Hrmm}$ (60 MHz CDCl_3) δ 6,65 a 8,07 (8 H, arom.) 10,2 (s, 1 H).

Salicilato de 4-aminofenila 106

Num hidrogenador par adicionou-se salicilato de 4-nitrofenila 100 (7,49g, 29×10^{-3} mol), benzeno anidro (35 ml) e catalisador carvão/paládio 5%. Manteve-se a reação sob pressão de hidrogênio (12 psi) por cinco horas. Filtrou-se em coluna de celite evaporou-se o solvente e isolou-se um sólido branco (recristalizado em diclorometano/éter de petróleo) identificado como salicilato de 4-aminofenila 106 (5,80g, 88%) p.f. $155 - 156^{\circ}\text{C}$ (lit⁽⁵⁵⁾ $150 - 152^{\circ}\text{C}$).

Salicilato de 4-azidofenila 104

Em um balão de fundo redondo (250 ml) adicionou-se salicilato de 4-aminofenila 106 (2,36g, $1,0 \times 10^{-2}$ mol), ácido acético glacial (50 ml, Carlo Erba) e ácido clorídrico concentrado (20 ml, Merck). Resfriou-se em banho de gelo e com agitação adicionou-se gota a gota solução de nitrito

de sódio (0,80 g em 8 ml de água) e manteve-se a temperatura por uma hora. Adicionou-se então uma solução de azoteto de sódio gota a gota (0,75g em 8 ml de água). Mantendo-se a agitação e temperatura por mais uma hora. Adicionou-se água (100 ml) e extraiu-se com éter etílico (4 x 50 ml). Neutralizou-se a solução etérica com hidróxido de amônio, lavou-se com água (100 ml). Secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Fez-se uma coluna filtrante usando-se sílica gel (15 g Merck) eluindo-se com hexano/diclorometano. Isolou-se sólido branco identificado como salicilato de 4-azidofenila 104 (2,36g 90%) p.f. 69 - 70°C. IV (KBr) 3450, 2130, 1690, 1610, 1500 cm^{-1} ; $^1\text{Hrnm}$ (60 MHz, CDCl_3) δ 6,62 a 8,04 (8H), 10,11 (s, 1 H); EM (70 eV, 85°C) m/z (%) 255M+. (3), 254 (21), 122 (27), 121 (100), 93 (17), 65 (25). A análise elementar calculada para a fórmula $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$, C, 61,2; H, 3,6; N, 16,5; e a encontrada C, 61,08; H, 3,55; N, 16,43.

Decomposição do salicilato de 4-azidofenila

Em um balão de fundo redondo (25 ml), adicionou-se salicilato de 4-azidofenila 104 (0,22g, $8,5 \times 10^{-4}$ mol) resfriou-se em banho de gelo e adicionou-se TFA (8 ml Merck) e ATFS (8 gotas). Após quinze minutos verificou-se através de ccf o término da reação. Adicionou-se diclorometano (30 ml), água (30 ml), neutralizou-se a mistura reacional com hidróxido de amônio diluído. Extraiu-se a fase orgânica com diclorometano (3 x 50 ml), lavou-se com água, secou-se com sulfato de magnésio anidro. Filtrou-se e evaporou-se o solvente. A mistura bruta foi cromatografada em coluna de sílica gel (10g Merck) isolando-se um sólido branco em hexano/diclorometano 2:1 identificado como tetra (oxicarbonil-1,2-fenileno) 107 (22mg. 5%) p.f. 300 - 302°C (lit⁽⁵⁶⁾ 298 - 300°C). IV (KBr) 1720, 1600, 1490, 1450, 1390,

1280 cm^{-1} . $^1\text{Hrnm}$ (60 MHz, CDCl_3) δ 7,18 a 8,43 (m). EM (70 eV, 230°C) m/z (%) 480 M+. (39), 360 (31), 240 (72), 120 (100).

Éter-4'-nitro-2-carboxidifenílico ⁽⁹⁷⁾ 101

Em um balão de fundo redondo (100 ml) adicionou-se salicilato de 4-nitrofenila 100 ($1,8\text{g}, 7,0 \times 10^{-2}$ mol) e solução aquosa de hidróxido de sódio (7 ml, 1 N). Refluxou-se a reação a 100°C por 1:25 horas. Resfriou-se a mistura reacional, acidulou-se com ácido sulfúrico, extraiu-se com diclorometano (4 x 50 ml), secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Isolou-se um sólido branco (recristalizado em diclorometano/éter de petróleo), identificado como éter 4'-nitro-2-carboxidifenílico 101 (0,65g, 36%), p.f. 160°C (lit⁽⁵³⁾ 161°C) IV (KBr) 3380, 1690, 1510, 1345 cm^{-1} ; $^1\text{Hrnm}$ (60 MHz CDCl_3) δ 6,68 a 8,17 (arom.).

Éter 4'-nitro-2-metilcarboxidifenílico 102 ⁽⁵⁴⁾

Em um balão de fundo redondo (26 ml) adicionou-se éter 4'-nitro-2-carboxidifenílico 101 (0,30g, $1,2 \times 10^{-3}$ mol), metanol anidro (1 ml), ácido sulfúrico concentrado (0,05 ml) e refluxou-se por 5 horas. Neutralizou-se com solução de hidróxido de sódio diluído. Extraiu-se com diclorometano (4 x 50 ml), secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Foi isolado um sólido branco (recristalizado em diclorometano/éter de petróleo) identificado como éter 4'-nitro-2-metilcarboxidifenílico 102 (316 mg, 97%), p.f. $76-78^\circ\text{C}$ (lit⁽⁶⁹⁾ 74°C). IV (KBr) 1710, 1510, 1345, 1240 cm^{-1} . $^1\text{Hrnm}$ (60 MHz, CDCl_3) ppm 3,65 (s, 3H), 6,68 a 8,07 (8 H). EM (70 eV, 90°C) m/z (%) 273 M+. (7), 272 (87); 196

(20), 195 (100), 168 (18), 139 (22), 123 (15); 121 (23), 120 (49), 92 (15).

Éter 4'-amino-2-metilcarboxidifenílico 103

Em um balão de fundo redondo (100 ml) adicionou-se uma pasta feita com éter 4'-nitro-2-metilcarboxidifenílico 102 (0,69g, $2,5 \times 10^{-3}$ mol) e etanol (19 ml, 78%), adicionou-se então uma solução de cloreto de cálcio (190 mg em 0,3 ml de água) e finalmente zinco em pó (5,7 g). Refluxou-se por 2 horas, filtrou-se em celite, adicionou-se água (30 ml) e extraiu-se com diclorometano (3 x 50 ml). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Foi isolado um sólido branco identificado como éter 4'-amino-2-metilcarboxidifenílico 103 (0,55g 90%), p.f. 77 - 78°C (lit⁽⁵¹⁾ 82 - 83°C); IV (KBr) 3480, 3360 e 1720 cm^{-1} .

Éter 4'-azido-2-metilcarboxidifenílico 97

Em um balão de fundo redondo (50 ml) adicionou-se éter 4'-amino-2-metilcarboxidifenílico 103 (0,78g, $3,0 \times 10^{-3}$ mol) ácido acético glacial (15 ml, Carlo Erba) e ácido clorídrico concentrado (6 ml, Merck). Resfriou-se em banho de gelo e sob agitação adicionou-se solução de nitrito de sódio (0,23g, $3,3 \times 10^{-3}$ mol em 5ml de água) gota a gota. Manteve-se a temperatura por uma hora. Adicionou-se solução aquosa de azoteto de sódio (0,21g, $3,3 \times 10^{-3}$ mol em 5 ml de água) gota a gota. Manteve-se nas mesmas condições por mais uma hora. Adicionou-se diclorometano (100 ml), lavou-se com água (100 ml), neutralizou-se com hidróxido de amônio e lavou-se a fase orgânica com água (2 x 80 ml). Secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Cromatografou-se a mistura bruta em coluna de sílica gel (25g, Merck) e isolou-se sólido branco, um hexano, identi-

ficado como éter 4'-azido-2-metilcarboxidifenílico 97 (0,55 g, 63%), p.f. 69°C. IV (KBr) 2150, 1730, 1600, 1505, 1480, 1450; $^1\text{Hrnm}$ (60 MHz, CDCl_3) δ 3,77 (s, 3 H), 6,90 a 8,09 (8 H); EM (70 eV, 70°C) m/z (%) 269 (8), 241 (46), 182 (15), 161 (10), 121 (100), 90 (17), 77 (11), 63 (11); análise elementar calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$, C, 62,4; H, 4,1; e a encontrada C, 62,23; H, 4,22.

Éter 4'-azido-2-carboxidifenílico 108

Em um balão de fundo redondo (25 ml) adicionou-se éter 4'-azido-2-metilcarboxidifenílico 97 (0,54g, $2,1 \times 10^{-3}$ mol) em diclorometano (2 ml). Adicionou-se então hidróxido de sódio (10 ml, 0,5M) e finalmente uma solução de hidróxido de sódio (0,2 ml 5M). Manteve-se sob agitação a 60°C por 24 horas. Resfriou-se a mistura reacional em banho de gelo e então acidulou-se com ácido sulfúrico diluído. O sólido foi filtrado, lavado com água e seco ao ar para dar o éter 4'-azido-2-carboxidifenílico 108 (0,33 g, 83%) p.f. 139 - 141°C. IV (KBr) 3500 - 3200 (largo), 2155, 1696, 1600, 1580, 1505, 1490cm^{-1} ; $^1\text{Hrnm}$ (60 MHz, CDCl_3) δ 6,55 - 7,91 EM (70 eV, 120°C) m/z (%) 255 (5), 227 (26) 182 (11), 147 (9), 121 (100), 90 (13). Análise elementar calculada para a fórmula $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$, C, 61,1; H, 3,6 e a encontrada: C, 61,20; H, 3,60.

Decomposição do éter 4'-azido-2-carboxidifenílico 108

Em um balão de fundo redondo (25 ml) adicionou-se éter 4'-azido-2-carboxidifenílico 108 (0,28g, $1,1 \times 10^{-3}$ mol) e diclorometano anidro (18 ml). Resfriou-se em banho de gelo e sob agitação adicionou-se gota a gota ácido trifluormetanossulfônico (1,7 mg, $1,1 \times 10^{-3}$ mol). Após duas

IV (KBr) 3200, 1690, 1530, 1350 e 1200 cm^{-1} ; $^1\text{Hrmm}$ (60 MHz), CDCl_3) δ 6,71 - 8,07 (m, 8 H), 9,91 (s, 1 H).

Salicilato de 3-aminofenila 119

Em um frasco de hidrogenólise adicionou-se salicilato de 3-nitrofenila 118 (0,60g, $2,3 \times 10^{-3}$ mol) e solubilizou-se em benzeno anidro (10 ml) e catalisador carvão/paládio 5%, mantendo-se sob pressão de hidrogênio (15 psi) por 5 horas. Filtrou-se em celite, evaporou-se o solvente, isolando-se um sólido branco identificado como salicilato de 3-aminofenila 119, (0,48g, 90%) p.f. 119°C IV (KBr) 3550, 3450, 3250, 1700, 1620, 1600 e 1160 cm^{-1} . $^1\text{Hrmm}$ (60 MHz, CDCl_3) δ 3,68 (largo, 2 H) 6,33 a 7,88 (8 H), 10,23 (s, 1 H).

Salicilato de 3-azidofenila 115

Em um balão de fundo redondo (250 ml) adicionou-se salicilato de 3-aminofenila 119 (2,30g, $1,0 \times 10^{-2}$ mol), ácido acético glacial (50 ml, Carlo Erba) e ácido clorídrico concentrado (20 ml, Merck). Resfriou-se em banho de gelo e com agitação adicionou-se gota a gota solução aquosa de nitrato de sódio (0,69g, $1,0 \times 10^{-2}$ mol em 8 ml de água) mantendo-se a temperatura e agitação por uma hora. Adicionou-se então solução aquosa de azoteto de sódio gota a gota. (0,65g, $1,0 \times 10^{-2}$ mol em 8 ml de água), mantendo-se nas mesmas condições por mais uma hora. Adicionou-se éter etílico (150 ml) e lavou-se com água (100 ml). Posteriormente a fase etérea foi lavada com solução diluída de hidróxido de amônio (100 ml) e finalmente com água (2 x 100 ml). Secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. O material bruto foi cromatografado em coluna de

horas a mistura reacional foi colocada em água (100 ml) com gelo picado. Extraíu-se com éter etílico (4 x 50 ml), secou-se com sulfato de magnésio anidro e evaporou-se o solvente. A mistura bruta foi cromatografada em coluna de sílica gel (8g Merck), isolando-se um sólido branco (em hexano / diclorometano 1:1) identificado como 1,2,3,4 tetra-hidro-4-oxo-1,3-dioxi naftaleno-espirociclohexa-2',5'-dien-4'-ona 105 (0,12 g 48%) p.f. 161 - 162°C (lit⁽⁵⁷⁾ 164 - 166°C). IV (KBr) 1760, 1690, 1650, 1620, 1600, 1485, 1470cm⁻¹; ¹Hrnm (100 MHz, CDCl₃) δ 6,32 (2 H), 7,03 (2 H), 7,09 (1 H, J = 8,3, J = 7,7 J = 1,5 Hz), 7,28 (1 H, J = 7,5, J = 1,5; J = 0,5 Hz), 7,65 (1 H, J = 1,8, J = 8,3 J = 7,5) 8,02 (1 H, J = 1,8, J = 7,7, J = 0,5; ¹³Crnm 183,7; 158,8; 155,1; 138,5; 137,1; 130,2; 129,9; 123,8; 117,3; 113,4; 95,5 UV max (95% EtOH) 300nm (ε 10), 237nm (ε 46) EM (70 eV, 110°C) (%) 228 M+. (12), 121 (19), 120 (100), 92 (50). Análise elementar calculada para C₁₃H₈O₄, C, 68,42; H, 3,53 e a encontrada: C, 68,40; H 3,56.

Salicilato de 3-nitrofenila 118

Em um balão de fundo redondo (100 ml) adicionou-se xileno (60ml recentemente destilado) e pentacloreto de fósforo (5,2 g, 2,5 x 10⁻² mol, Aldrich). Adicionou-se à suspensão ácido salicílico 98 (13,8g, 10,3 x 10⁻² mol) e m-nitrofenol (13,9 g, 10,3 x 10⁻² mol). Refluxou-se a mistura até não mais haver desprendimento de gás (HCl). Destilou-se o solvente a pressão reduzida, adicionou-se solução aquosa de carbonato de sódio 5% (150 ml) e extraíu-se com diclorometano (5 x 120 ml). Secou-se com sulfato de magnésio anidro, secou-se e evaporou-se o solvente. Isolou-se um sólido branco (recristalizado em diclorometano/éter de petróleo) identificado como salicilato de 3-nitrofenila (18,1g, 66%) p.f. 109 - 111°C. (lit⁽⁶⁷⁾ 105°C)

sílica gel (60 g, Merck). Isolando-se um sólido amarelo em hexano/dicloro-
metano 1:1, (2,35g, 92%) p.f. 63°C; IV (KBr) 3300, 2150, 1700, 1600, 1200
cm⁻¹. ¹Hrmm (60 MHz, CDCl₃) δ 6,65 a 7,88 (8 H), 10,04 (s, 1 H); EM
(70 eV, 65°C) m/z (%) 255 M+. (1), 254 (9), 227 (15), 121 (100) 93 (8).

m-bromonitrobenzeno 121⁽⁶⁸⁾

Em um balão de fundo redondo de 3 bocas (250 ml) munido de funil
de adição, agitador mecânico e condensador, adicionou-se nitrobenzeno 120
(30 ml, 2,9 x 10⁻¹ mol, previamente destilado) e aqueceu-se a 135 - 145°C.
Adicionou-se então ferro em pó (1,2 g) e bromo (8 ml) lentamente (1 hora)
após o que manteve-se o aquecimento com agitação. Após uma hora repetiu-se
a adição de ferro (1,2 g) e bromo (8 ml) mantendo-se o refluxo e agitação
por mais uma hora. Esta operação foi repetida mais uma vez. Quando os vapo-
res de bromo não foram mais observados no condensador, fez-se a adição fi-
nal de ferro (0,4 g) e refluxou-se por mais uma hora. O líquido avermelha-
do foi colocado em água (200 ml) a qual continha metabisulfito de sódio (2
ml de solução saturada). Destilou-se a mistura reacional por arraste de va-
por. Extraíu-se com diclorometano isolando-se um sólido amarelo (recrista-
lizado em diclorometano/éter de petróleo) identificado como m-bromonitro-
benzeno 121 (41g, 70%) p.f. 51 - 53°C (lit⁽⁶⁸⁾ 51 - 52°C).

Éter 2-metil-3'-nitrodifenílico 123⁽⁶⁹⁾

Em um balão de fundo redondo (100 ml) adicionou-se o-cresol 122
(6,26g, 5,7 x 10⁻² moles), m-bromonitrobenzeno 121 (7,66g, 3,8 x 10⁻² mo-
les) hidróxido de potássio (2,2g, 3,9 x 10⁻² moles), cobre em pó (0,1g),
acetato de cobre (0,1 g) e aqueceu-se por três horas a 200 - 210°C. Extra

iu-se o produto com éter etílico (5 X 80ml) e lavou-se com solução de hidróxido de potássio 5%. Isolou-se um óleo castanho identificado como éter-3'-nitro-2-metildifenílico 123 (9,42g, 89%) IV (filme em NaCl) 1575, 1525, 1390, 1235 cm^{-1} , $^1\text{Hrnm}$ (60 MHz, CCl_4) 2,19 (s, 3 H), 6,52 a 8,10 (m, 8 H).

Éter 2-carboxi-3-nitrodifenílico 125⁽⁷⁰⁾

Em um balão de fundo redondo (100 ml) adicionou-se éter 3'-nitro-2-metildifenílico 123 (17,21g, $7,5 \times 10^{-2}$ moles) e piridina (140 ml). Aqueceu-se a 90°C e adicionou-se uma solução quente de permanganato de potássio (57g, em 270 ml de água) por uma hora agitando-se a mistura por mais uma hora a 90°C ; filtrou-se por sucção o dióxido de manganês e acidulou-se com HCl até pH 1. Extraíu-se com éter etílico (5 x 100ml) secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. A mistura bruta foi cromatografada em coluna de sílica gel (30g, Merck). Foi isolado um sólido em hexano/diclorometano 1:3 identificado como éter 2-carboxi-3'-nitrodifenílico 125 (3,5g 18%) p.f. $138 - 139^\circ\text{C}$ (recristalizado em diclorometano/hexano) (lit⁽⁷⁰⁾ $140 - 141^\circ\text{C}$) IV (KBr) 3000, 1680, 1600, 1530, 1365, 1305, 1280, 1240, 1100 cm^{-1} . $^1\text{Hrnm}$ (60 MHz, CDCl_3) δ 6,75 a 7,94 (8 H), 9,07 (largo 1 H).

Éter 2-metilcarboxi-3'-nitrodifenílico 126⁽⁶⁹⁾

Em um balão de fundo redondo (250 ml) adicionou-se éter 2-carboxi-3'-nitrodifenílico 125 (1,44g, $5,6 \times 10^{-3}$ mol) metanol seco (80 ml) e ácido sulfúrico (2 ml) e refluxou-se por quatro horas. Evaporou-se o metanol e neutralizou-se com solução de hidróxido de sódio diluído. Extraíu-se com diclorometano (4 x 50 ml); secou-se com sulfato de magnésio anidro, e evaporou-se o solvente. Isolou-se um óleo incolor identificado como éter

2-metilcarboxi-3'-nitrodifenílico 126 (100%), (lit⁽⁷¹⁾ p.f. 47°C).

Éter 3'-amino-2-metilcarboxidifenílico 127

Num hidrogenador Par adicionou-se éter 2-metilcarboxi-3'-nitrodifenílico 126 (1,6g, $6,6 \times 10^{-3}$ mol), benzeno anidro (25 ml) e catalisador C/Pd 5%. Manteve-se sob pressão de hidrogênio (12 psi) por 4 horas. Filtrou-se a mistura em celite, evaporou-se o solvente, isolando-se um sólido branco identificado como éter 3'-amino-2'-metilcarboxidifenílico 127 (1,34g, 94%). IV (KBr) 3480, 3400, 1720, 1625, 1600, 1450, 1300, 1230 cm^{-1} ; $^1\text{Hrnm}$ (60 MHz, CDCl_3) δ 3,62 (s, 2 H que desaparece em D_2O) 3,71 (s, 3 H) 6,07 a 7,68 (8 H).

Éter 3'-azido-2-metilcarboxidifenílico 128

Em um balão de fundo redondo (100 ml) adicionou-se o éter 3'-amino-2-metilcarboxidifenílico 127 (1,16g, $4,8 \times 10^{-3}$ mol), ácido acético glacial (24 ml, Carlo Erba), ácido clorídrico (9,5 ml, Merck) e resfriou-se em banho de gelo. Com agitação adicionou-se gota a gota uma solução aquosa de nitrito de sódio (0,36g, $5,2 \times 10^{-3}$ mol em 5 ml de água). Mantendo-se a temperatura e agitação por uma hora. Adicionou-se então solução aquosa de azoteto de sódio gota a gota (0,34g, $5,2 \times 10^{-3}$ mol em 5 ml de água). Adicionou-se diclorometano (150 ml) e lavou-se com água (100 ml). A fase orgânica foi lavada com solução diluída com hidróxido de amônio (100 ml) e posteriormente com água (2 x 100 ml). Secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. O material bruto foi cromatografado em coluna de sílica gel (8g, Merck) isolando-se um óleo amarelado (0,75g, 58%) identificado como éter 3'-azido-2-metilcarboxidifenílico.

128. IV (filme NaCl) 2110, 1710, 1600, 1230 cm^{-1} . $^1\text{Hrnm}$ (60 MHz, CCl_4) 3,61 (s. 3H), 6,33 a 7,75 (8 H); EM (70 eV, 100°C) m/z (%) 269 (15), 241 (93), 212 (41), 198 (24), 183 (50), 133 (23), 127 (32), 121 (68), 120 (36), 107 (34), 92 (100), 90 (68), 77 (45). A análise elementar calculada para a fórmula $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$ foi C, 62,45; H 4,09 e a encontrada: C, 62,40; H, 4,10.

Éter 3'-azido-4-carboxidifenílico 114

Em um balão de fundo redondo (25 ml) adicionou-se éter 3'-azido-2-metilcarboxidifenílico 128 (0,60g, $2,2 \times 10^{-3}$ mol), uma solução de hidróxido de sódio (5 ml, 0,5 M) e uma solução de hidróxido (1 ml, 5M) gota a gota. Manteve-se a reação sob agitação a 60°C por 24 horas. Resfriou-se a mistura reacional em banho de gelo e então acidulou-se com ácido sulfúrico diluído. O sólido foi filtrado, lavado com água e seco ao ar para dar o éter 3'-azido-2-carboxidifenílico 114 (0,48g, 84%) p.f. $116 - 119^\circ\text{C}$ (re cristalizado em diclorometano/hexano). IV (KBr) 3200, 2100, 1680, 1590cm^{-1} . $^1\text{Hrnm}$ (60 MHz, CDCl_3) 6,75 a 7,88 (8 H), 9,04 (largo 1H). EM (70 eV, 170°C) (%) 255 (1), 198 (100). A análise elementar calculada para a fórmula $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$ foi C, 61,17; H, 3,16 e a encontrada: C, 61,09; H, 3,60.

Decomposição do éter 3'-azido-2-carboxidifenílico

Em um balão redondo de fundo redondo (25 ml) adicionou-se o éter 3'-azido-2-carboxidifenílico 114 (0,25g, $9,8 \times 10^{-4}$ mol) TFA (10 ml) e manteve-se a 60°C por 30 minutos. Adicionou-se água (20 ml) cuidadosamente e neutralizou-se com solução de bicarbonato de sódio. Extraiu-se com diclorometano (5 x 40 ml), secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou

-se e evaporou-se o solvente. A mistura bruta foi cromatografada em colu
na de sílica gel (5 g, Merck) e eluída com diclorometano isolando-se um
sólido branco identificado como (0,11g, 30%) p.f. 101 - 102°C; IV (KBr)
3450, 3250, 1710, 1600, 1500 cm^{-1} . $^1\text{Hrnm}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 3,74 (largo, 2H),
6,43 (dd, 1 H), 6,56 (d, 1H) 7,04 (d, 1H), 7,31 a 7,16 (m, 2H), 7,55 (dd,
1H), 7,95 (dd, 1H); $^{13}\text{Crnm}$ ($\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$) 164,0; 160,1; 150,6; 145,1; 135,3;
135,2; 133,7; 125,0; 122,0; 121,1; 120,4; 112,2; 107,1; UVmax (95% EtOH)
289 nm (ϵ 20), 233 nm (ϵ 56) EM (70 eV, 135°C) m/z (%) 227 (100); 199
(14); 198 (13); 171 (16); 170 (18); 143 (11); 121 (11); 116 (15); 107 (46).

BIBLIOGRAFIA

01. R. A. Abramovitch, R. Jeyaraman no "Azides and Nitrenes", ed. E. F. V. Scriven, Academic Press, New York, 1984, cap. 6.
02. R. A. Abramovitch no "Organic Reactive Intermediates", ed. J. McManus, Academic Press, New York, 1983, p. 127.
03. P. Lansbury no "Nitrenes", Wiley, ed. W. Lansbury, Wiley, New York, 1970, p. 405.
04. R. A. Abramovitch, R. A. Davis, Chem. Rev., 64, 149 (1964).
05. S. T. Lee, K. Morokuma, J. Am. Chem. Soc., 93, 6863 (1971).
06. G. F. Koser, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 461 (1973).
07. U. Svanholm, V. D. Parker, J. Am. Chem. Soc., 96, 1234 (1974).
08. D. Serve, J. Am. Chem. Soc., 97, 432 (1975).
09. J. L. Franklin, J. G. Dillard, J. M. Rosenstock; J. T. Herron, K. Drasd, F. J. Field, Natl. Stand. Ref. Data Ser., (U.S. Natl. Bur. Stand.), 26, NSRDS - NBS, (1969).
10. G. P. Ford, J. D. Scriber, J. Am. Chem. Soc., 103, 4281 (1981).
11. D. G. Lister, J. K. Tyler, J. H. Hoeg, W. H. Larsen, J. Mol. Struct., 253 (1974).

12. G. A. Olah, D. J. Donovan, J. Org., Chem., 43, 743 (1978).
13. G. A. Olah, M. Arvanaghi, G. K. S. Prakash, J. Am. Chem. Soc., 104, 1628 (1982).
14. O. E. Edwards, D. Vocelli, J. W. Apsimon, F. Haque, J. Am. Chem. Soc., 87, 678 (1965).
15. P. G. Gassman, B. L. Fox., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 153 (1966).
16. P. G. Gassman, B. L. Fox., J. Am. Chem. Soc., 89, 338 (1967).
17. R. V. Hoffman, A. Kumar, G. A. Buntain, J. Am. Chem. Soc., 107, 4731 (1985).
18. J. D. Hobson, W. D. Reddele, J. Chem. Soc., Chem Commun., 1178 (1968).
19. W. Borshe, H. Hahm, Chem. Ber., 82, 260 (1949).
20. R. A. Abramovitch, E. P. Kyba no "The Chemistry of the Azido Group", ed. S. Patai, Willey, New York, 1971, p. 242.
21. P. A. S. Smith, J. H. Hall, J. Am. Chem. Soc., 84 480 (1962).
22. H. Takeuchi, K. Kayama, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1254 (1982).
23. K. Clausws, H. Hurzeler, Helv. Chim. Acta, 37, 383 (1954).
24. P. Friedlaender, M. Zeitlin, Ber., 27, 192 (1984).
25. P. Friedlaender, M. Zeitlin, Ber., 28, 1386 (1895).
26. P. A. S. Smith, B.B. Brown, J. Am. Chem. Soc., 73, 2438 (1951).
27. H. Takeuchi, K. Takano, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 447 (1983).
28. H. Takeuchi, K. Koyama, M. Mitani, R. Ihara, T. Uno, Y. Okazaki, J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1, 677, (1985).
29. H. Takeuchi, Y. Okazaki, Heterocycles, 21, 7571, (1984).

30. R. A. Abramovitch, M. Cooper, S. Iyer, R. Jeyaraman, J. A. R. Rodrigues, J. Org. Chem., 47, 4819 (1982).
31. Idem Ref. 1 p.340.
32. Idem Ref. 1 p. 342.
33. M. Pelecanou and M. Novak, J. Am. Chem. Soc., 107, 4499 (1985).
34. G. R. Underwood, R. B. Kirsch, J. Chem. Soc., Chem. Commun.136 (1985).
35. G. R. Underwood, R. B. Kirsch, Tetrahedron. Lett., 26, 147 (1985).
36. M. Novak, A. K. Roy., J. Org. Chem., 50, 571 (1985).
37. M. Demblungck, M. F. Lhomme, J. L. Lomme, J. Org. Chem., 48, 1171 (1983).
38. G. Stork, M. Tomasz, J. Am. Chem. Soc., 84, 310 (1962).
39. J. B. Hendrickson no "The Molecules of Nature" W. A. Benjamin Inc., New York, 1965, p. 79, 84.
40. J. A. Elix, A. A. Whitton, M. V. Sargent, in "Progress no the Chemistry of Organic Natural Products", 45, 103 (1984).
41. F. M. Dean no "Naturally Ocurring Oxigen Ring Compounds", Butter, Works, London, 1963, p. 549.
42. G. Stork, M. Tomarz, J. Am. Chem. Soc., 84, 310 (1962).
43. D. Taub., C. H. Kwo, N. L. Wendler, J. Org. Chem., 28, 3344 (1963).
44. A. C. Day, J. Nabney, A. I. Scott, J. Chem. Soc., 4067 (1961).
45. A. I. Vogel "Textbook of Practical Organic Chemistry", Logman Group Li mited, London, 1978, p. 838.
46. Idem Ref. 45 p. 755.
47. K. Auwers, E. Rietz, Ber., 40, 3514, (C.A. 2:96).

48. R. M. Silverstein, G. C. Bassler, T. C. Morrell, no "Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos", Guanabara Dois, 1979, p. 83.
49. G. A. Olah no "Friedel - Crafts Chemistry", John Willey & Sons Inc. (1973) p. 179.
50. E. Anger, J. Prekajack, J. Med. Chem. 26, 116 (1983).
51. F. Effenberger, G. Epple, Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 11, 299 (1972).
52. C. H. Hassall, T. C. McMorris, J. Chem. Soc., 2831 (1959).
53. B. T. Tozer, S. Smiles., J. Chem. Soc., 1897 (1938)
54. Idem Ref. 45 p. 841.
55. A. G. Stervin, Neth Appl. 6, 504 (1965).
56. W. Backer, W. D. Allis, T. S. Zealley, J. Chem. Soc., 201 (1954).
57. C. H. Hassal, J. R. Lewis, J. Chem. Soc., 2312 (1961).
58. Sadtler Stand Spectra, Sadtler Research Laboratories, INC., USA, 1972, Spectra (NMR) 6246.
59. Idem Ref. 58, (NMR) 10391.
60. Idem Ref. 58, (NMR) 9880.
61. K. N. Scott, J. Am. Chem. Soc. 94, 8564 (1972).
62. S. Berger, A. Rieker, Tetrahedron, 28, 3123 (1972).
63. F. R. Bedford, P. J. Taylor, Org. Magn. Reson., 9, 49 (1977).
64. Handbook of (NMR) ^{13}C Spectra, p. 92.
65. Idem Ref. 58, (IR) 21019.
66. P. W. Rundlel, Biochem. Syst. Ecol., 6, 157 (1978).

67. B. Capon, B. C. Ghosh, Chem. Pharm. Bull., 27, 9638 (1979).
68. Idem Ref. 45 p. 633.
69. M. Tomita, K. Ikawa, J. Chem. Soc. Japan, 74, 1061 (1954) (C.A. 49 11592 d).
70. L. H. Werner, P. A. Rossi, Ber., 20, (1963) (C.A. 61 8326 p).
71. M. Tomita, K. Ikawa, J. Chem. Soc. Japan, 74, 1061 (1954).
72. F. L. Borschke, W. Frusenius, J. F. K. Huber, E. Pungor, G. A. Rechnitz, W. Simon, T. S. West "Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds, Springer-Verlag, New York, 1983, p. 125.
73. H. Minlon, J. Am. Chem. Soc., 71, 3301 (1949).
74. W. Vidyr, "Organic Reaction, Vol. 22, "Clemmensen Reduction of Ketones in Anhydrous Organic Solvent, John-Wiley & Sons Ind. (1975), cap. 3, p. 412.
75. C. Bradsher, F. Vingiello, J. Org. Chem., 13, 786 (1948).
76. N. Minane, K. Shizumasa, Chem. Pharm. Bull., 27 1490 (1948).
77. C. C. Lopes, R. J. C. Lopes, A. V. Pinto, P. R. R. Costa, J. Heterocycl. Chem., 21, 621 (1984).
78. P. M. Yamamura, Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Campinas, (1981).

APÊNDICE

APÊNDICE

Redução do 5-metil-2-metoxi-4'-nitrobenzofenona 85

Em um frasco de hidrogenólise adicionou-se 5-metil-2-metoxi-4'-nitrobenzofenona 85 (2,16 g, $8,0 \times 10^{-3}$ mol.), ácido acético glacial (80 ml Carlo Erba), ácido trifluoracético (2 ml, Carlo Erba) e C/Pd 5%. Manteve-se sob pressão de hidrogênio (80 psi) por quatro horas. Filtrou-se em coluna de celite, neutralizou-se com hidróxido de amônio, extraiu-se com diclorometano (5 x 30 ml), secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Isolou-se sólido branco (1,29 g, 67%) identificado como 4'-amino-5-metil-2-metoxibenzofenona 87. Já caracterizado anteriormente.

Redução 5-metil-2-metoxi-4'-nitrobenzofenona (73) 85

Em um balão de fundo redondo (25 ml) adicionou-se 5-metil-2-metoxi-4'-nitrobenzofenona 85 (0,26 g, $1,1 \times 10^{-3}$ mol), dietilenoglicol (25 ml) e hidrazina (0,7 ml). Refluxou-se por meia hora a 140°C . Gotejou-se então solução de hidróxido de potássio (6,28 g, dissolvidos em 10 ml de água). Refluxou-se por mais meia hora a 180°C . Retirou-se o condensador e deixou-se

evaporar a água observando-se um escurecimento da mistura reacional. Deixou-se a mistura reacional atingir a temperatura ambiente e adicionou-se água (20 ml), neutralizou-se com HCl diluído, extraiu-se com diclorometano (5 x 30 ml), secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. A mistura bruta foi cromatografada em ccf, eluindo-se em diclorometano. Isolou-se um sólido castanho (72 mg, 29% identificado como 4'-amino-5-metil-2-metoxidifenilmetano 131. IV (K Br) 3500, 3400, 3250, 1620 cm^{-1} ; $^1\text{Hrnm}$ (60 MHz. CDCl_3), δ 2,10 (s, 3H), 3,23 (s, 2H); 3,55 (s, 3 H), 3,63 (s, 2H), 6,16 a 7,04 (m, 7H); EM (70 eV, 140°C) m/z 296 (4) , 295 (19), 265 (16), 264 (100), 225 (19), 196 (10).

NOTA 1: Quando esta reação foi repetida em maior quantidade o rendimento foi baixíssimo.

Redução do 5-metil-2-metoxi-4'-nitrobenzofenona 85

Em um frasco de hidrogenólise adicionou-se 5-metil-2-metoxi-4'-nitrobenzofenona 85 (0,27 g, $1,0 \times 10^{-3}$ mol.), etanol absoluto (20 ml recentemente tratado) e catalisador clóreto de paládio. Manteve-se sob pressão de hidrogênio (60 psi) por seis horas. Filtrou-se em celite e evaporou-se o solvente. Isolou-se um sólido castanho em pequena quantidade identificado como 4'-amino-5-metil-2-metoxidifenilmetano 131, já caracterizado anteriormente.

Redução do 5-metil-2-metoxi-4'-aminobenzofenona ⁽⁷⁴⁾ 88

Em um balão de fundo redondo (100 ml) adicionou-se éter etílico seco (75 ml) saturado em HCl, 5-metil-2-metoxi-4'-aminobenzofenona 88 (0,24 g, $1,0 \times 10^{-3}$ mol). Resfriou-se em banho de gelo e adicionou-se en

tão zinco em pó (5,0 g recentemente tratado). Manteve-se sob vigorosa agitação em banho de gelo por uma hora. Filtrou-se em celite, adicionou-se água gelada ao filtrado (100 ml) lavou-se até neutralidade com solução diluída de carbonato de sódio. Extraíu-se com éter etílico (5 x 20 ml). Secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Recuperou-se um sólido branco identificado como reagente, já caracterizado anteriormente.

(75)

Redução do 5-metil-2-metoxi-4'-nitrobenzofenona 85

Em um balão de fundo redondo (25 ml), adicionou-se uma mistura de 5-metil-2-metoxi-4'-nitrobenzofenona 85 (0,27 g, $1,0 \times 10^{-3}$ mol), ácido iodídrico (0,25 ml, 47%) e fósforo vermelho (0,18 g). A mistura foi refluxada por quarenta horas. Neutralizou-se a mistura reacional com hidróxido de sódio diluído e extraíu-se com éter etílico (4 x 30 ml). Secou-se com sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se o solvente. A mistura bruta foi cromatografada em coluna de sílica gel usando-se como eluente hexano/diclorometano 1:1. Foi isolado um sólido amarelo identificado como reagente.

(76)

Redução do 4'-amino-2-hidroxi-5-metilbenzofenona 89

Em um balão de fundo redondo (25 ml), adicionou-se 4'-amino-2-hidroxi-5-metilbenzofenona 89 (0,20g, $8,6 \times 10^{-4}$ mol), THF (2 ml, recentemente tratado) e trietilamina (0,12 ml, $8,6 \times 10^{-4}$ mol). Resfriou-se em banho de gelo e com agitação adicionou-se etilcloroformiato (0,1 ml). A mistura reacional foi agitada por trinta minutos mantendo-se a temperatura. Filtrou-se o precipitado branco (Et_3NHCl) e lavou-se com THF (5 ml). O

filtrado foi adicionado a uma solução de boroidreto de sódio (0,12 g em 1,5 ml de água) por quinze minutos a 0°C. Após a adição a mistura foi agitada a temperatura ambiente por uma hora e meia. Diluiu-se com água (10 ml) e acidulou-se com ácido clorídrico diluído. Extraíu-se com éter etílico (4 x 30 ml), a fase etérica foi extraída com solução aquosa de hidróxido de sódio (50 ml, 10%). A fase aquosa foi neutralizada com ácido clorídrico diluído, extraiu-se com éter etílico (4 x 50 ml); lavou-se a fase etérica com solução aquosa de bicarbonato de sódio, (100 ml, 10%), secou-se com sulfato de magnésio filtrou-se e evaporou-se o solvente. Recuperou-se o reagente.

Redução do 5-metil-2-metoxi-4'-nitrobenzofenona ⁽⁷⁷⁾ 85

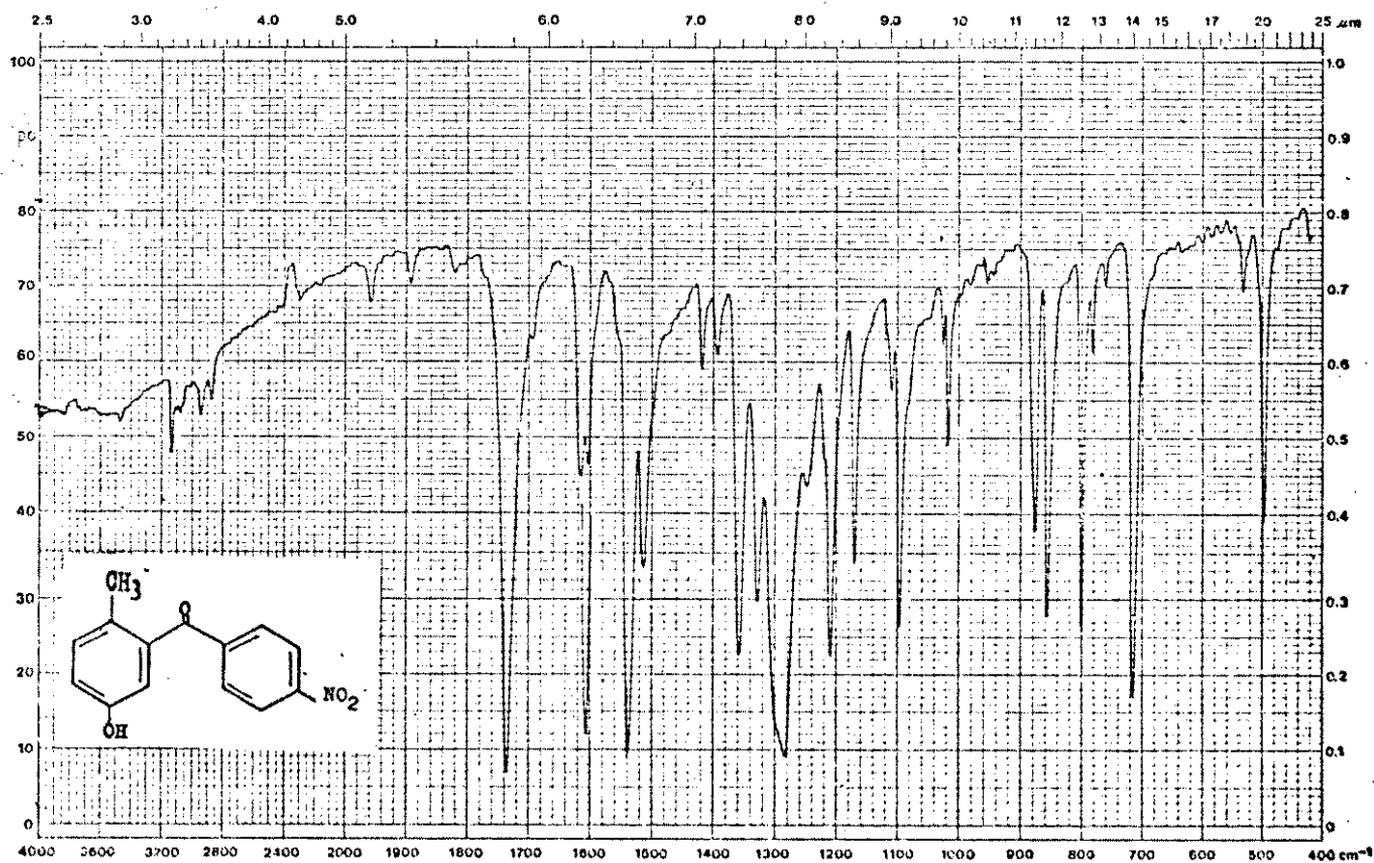
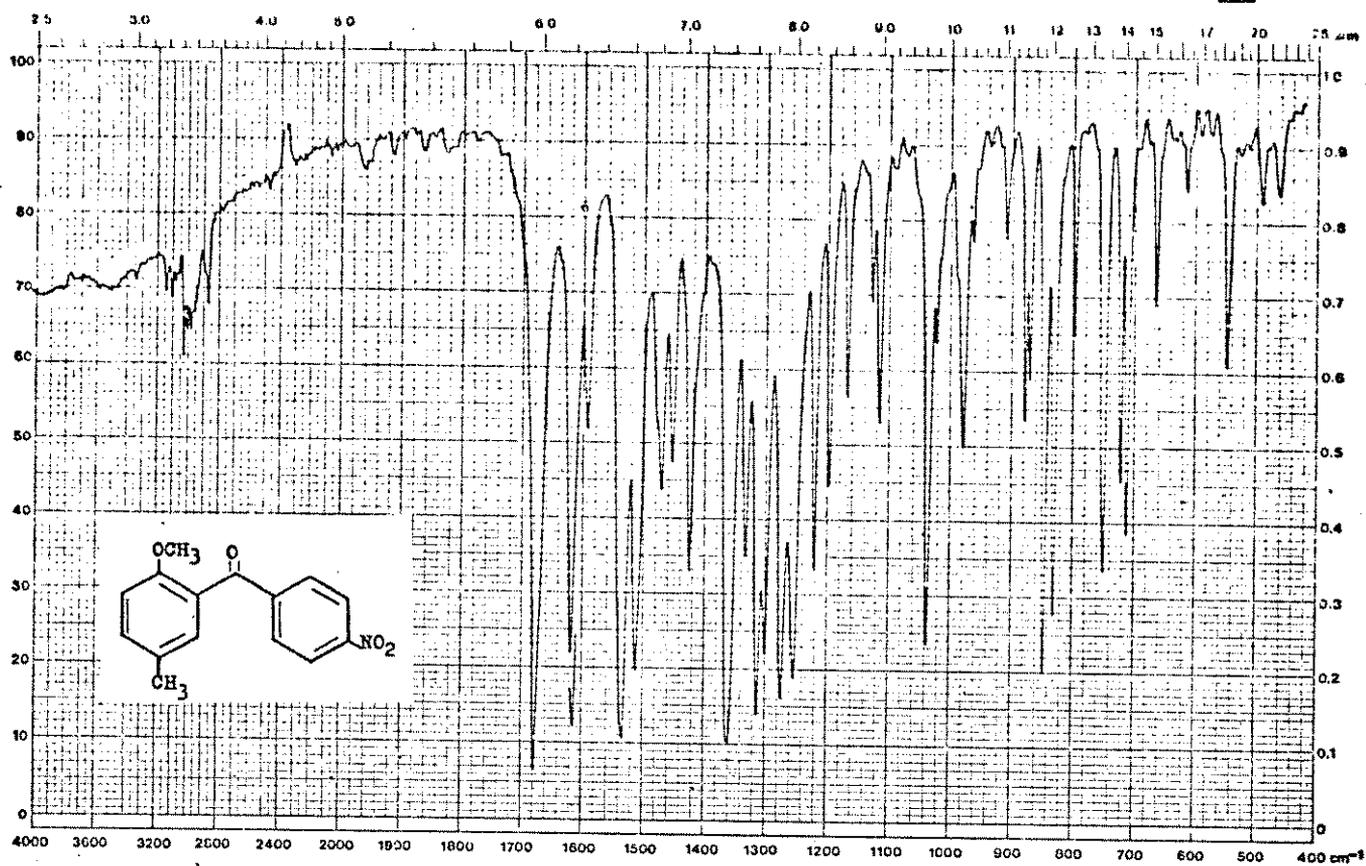
Em um balão de fundo redondo (100 ml), adicionou-se zinco em pó (0,98 g) sulfato de cobre anidro (0,015 g) e solução de 5-metil-2-metoxi-4'-nitrobenzofenona 85 (0,42g, $1,6 \times 10^{-3}$ mol) em 35 ml de hidróxido de amônio concentrado. Refluxou-se a mistura reacional por vinte e quatro horas com adição de hidróxido de amônio concentrado (4,0 ml) a cada quatro horas. Ao final do refluxo filtrou-se a mistura reacional, neutralizou-se com ácido clorídrico diluído e extraiu-se com diclorometano (5 x 50 ml). Secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Isolou-se um sólido branco identificado como 4'-amino-5-metil-2-metoxi benzofenona 88. Já caracterizada anteriormente.

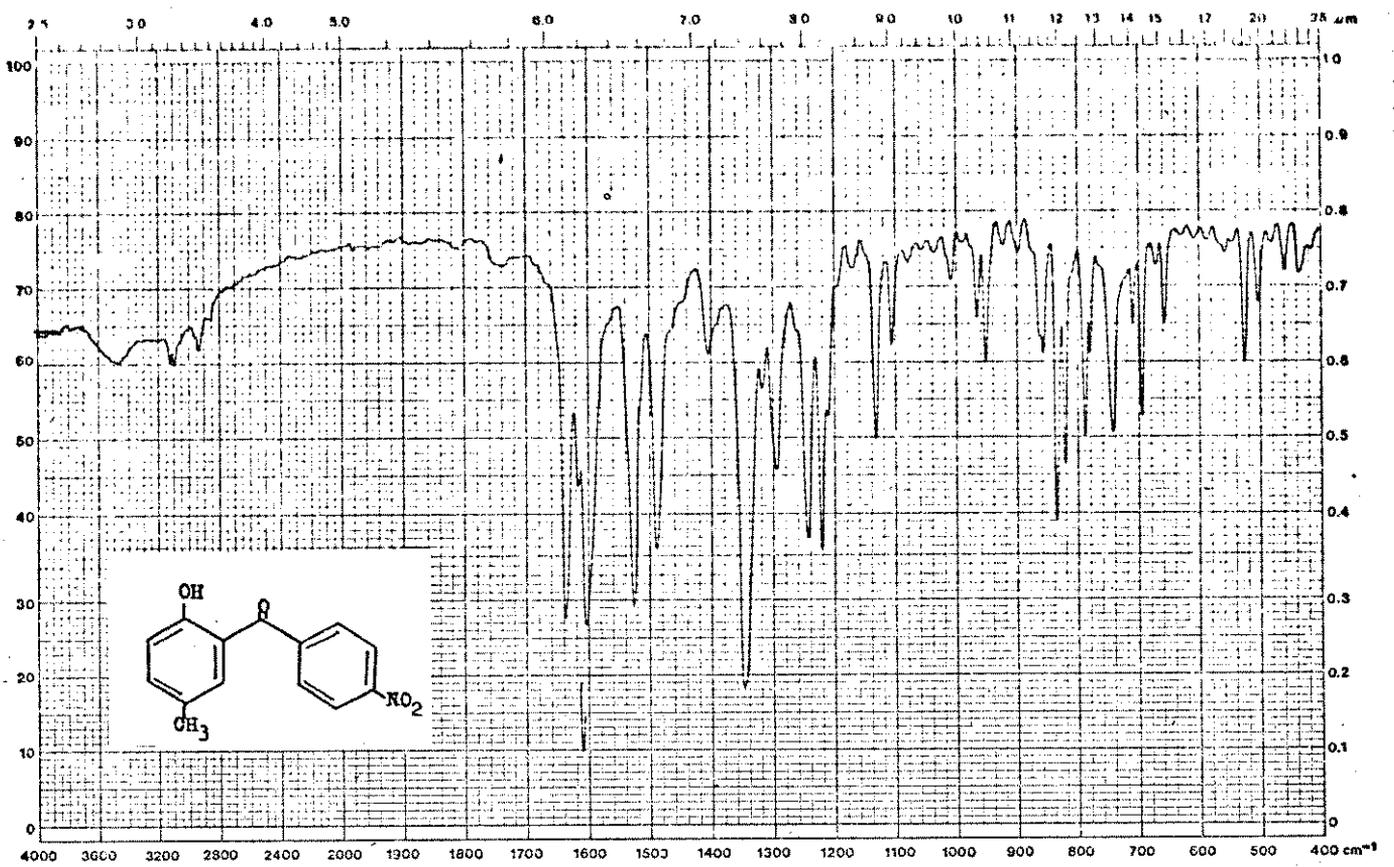
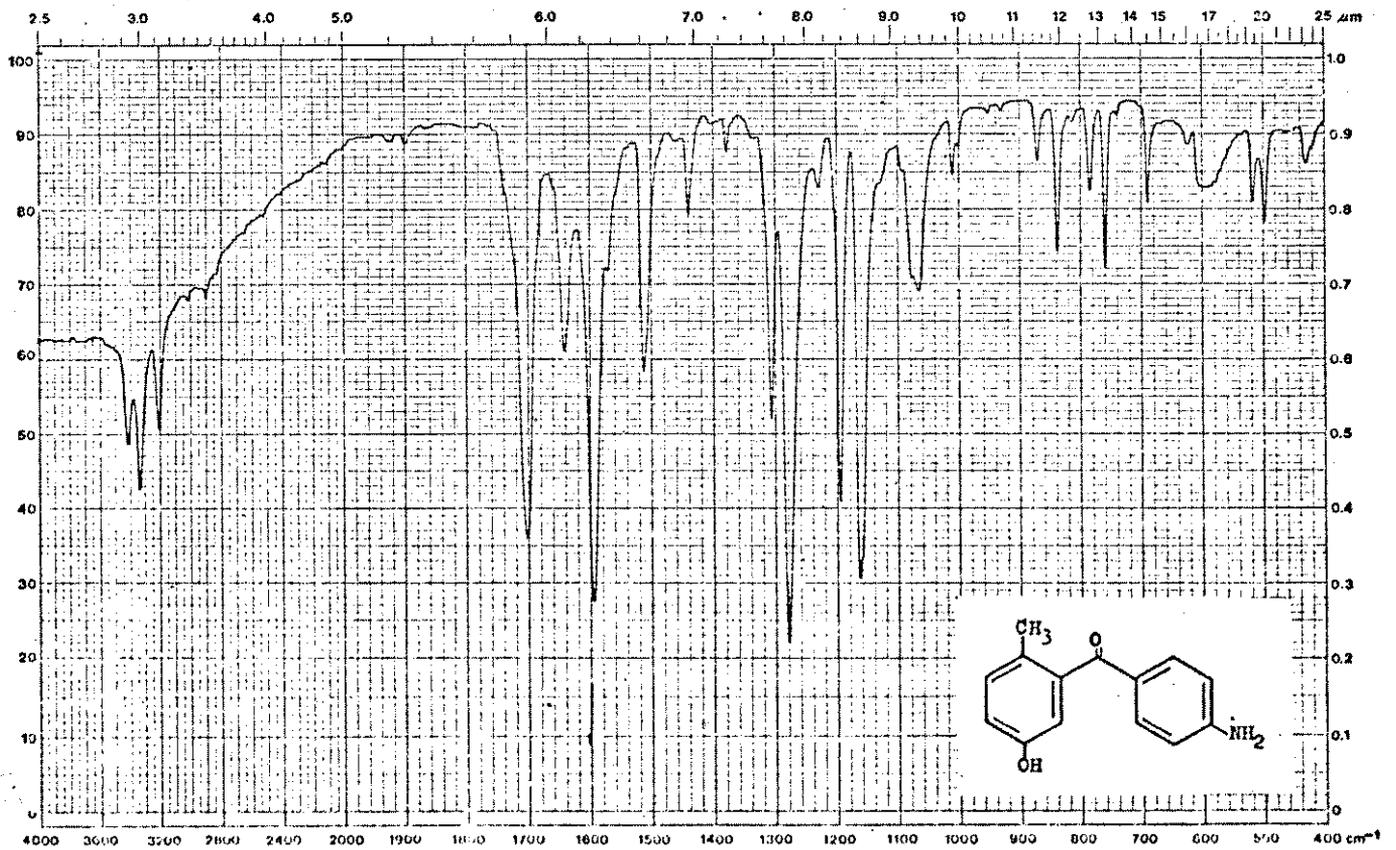
Redução do 5-metil-2-metoxi-4'-nitrobenzofenona ⁽⁷⁸⁾ 85

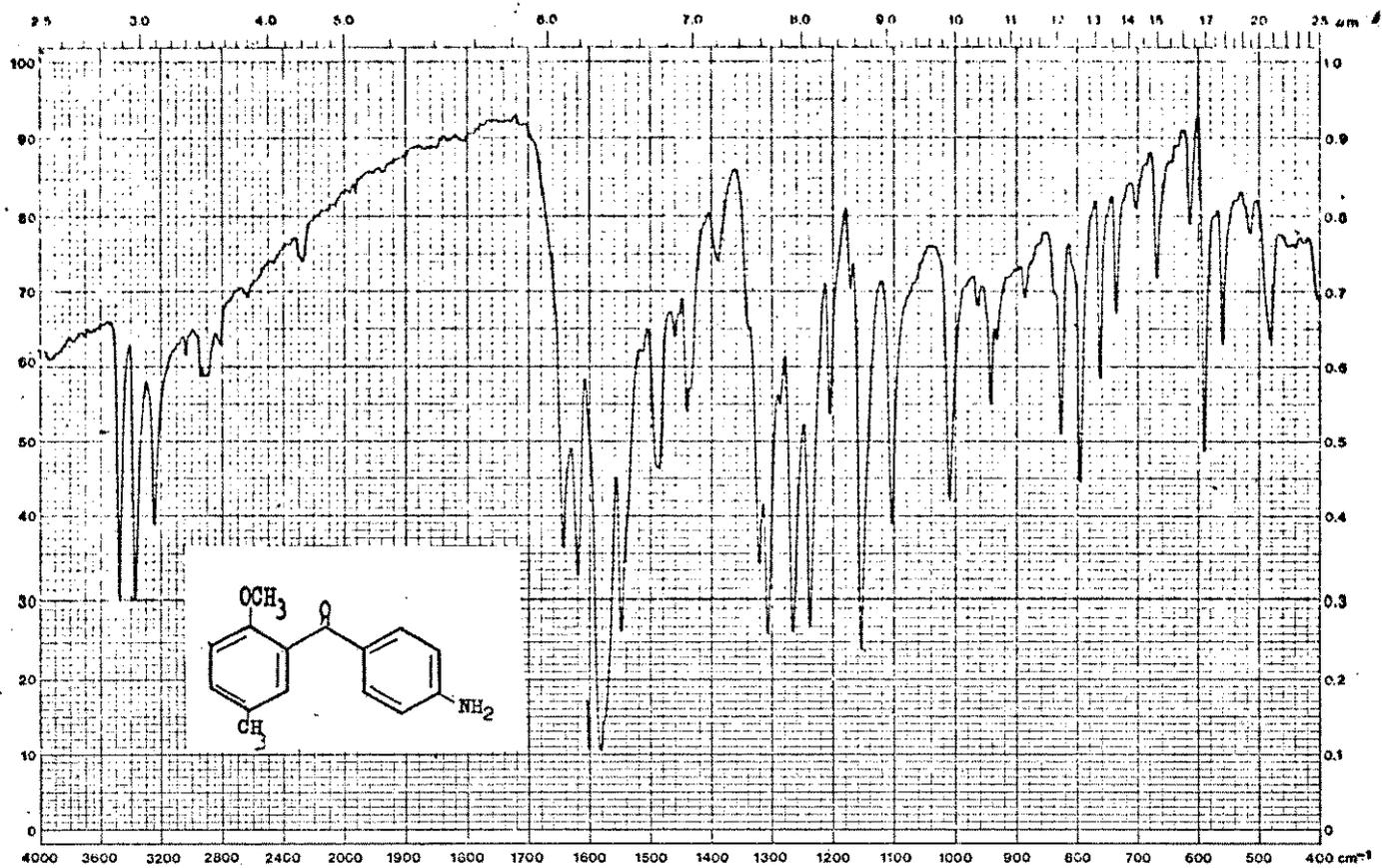
Em um balão de fundo redondo (25 ml) adicionou-se 5-metil-2-metoxi-4'-nitrobenzofenona 85 (0,38g, $1,4 \times 10^{-3}$ mol) solubilizou-se em â

cido acético (10 ml, Carlo Erba), 1,2 Etanoditiol (1 ml) e trifluorborano eterato (1 ml). Manteve-se a temperatura ambiente por seis horas. Adicionou-se então uma mistura de água e gelo (100 ml) à mistura reacional e então extraiu-se com éter etílico (4 x 50 ml); secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Isolou-se um sólido amarelo 132 (0,35 g, 71%); p.f. 123 - 128°C (recristalizado em diclorometano/éter de petróleo); IV (KBr) 1520, 1350, cm^{-1} . $^1\text{Hrnm}$ (60 MHz, CDCl_3) 2,32 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,40 (s, 4H), 6,41 a 7,86 (m, 7H).

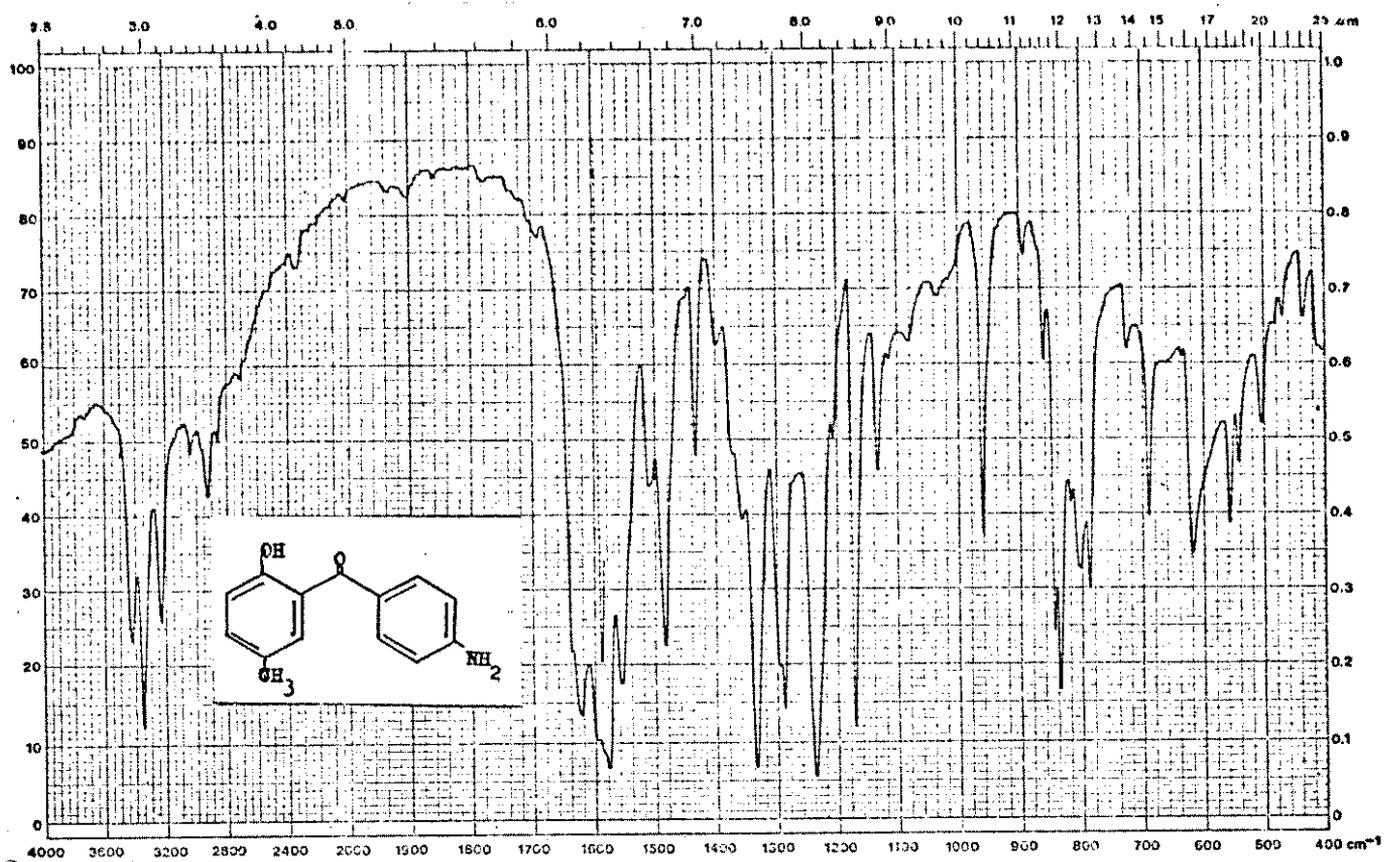
NOTA : Quando esta reação foi repetida para a 2-hidroxi-5-metil-4'-nitrobenzofenona isolou-se somente o reagente.

Espectro 1 - IV da 5-hidroxi-2-metil-4'-nitrobenzofenona 84 (KBr)Espectro 2 - IV da 5-metil-2-metoxi-4'-nitrobenzofenona 85 (KBr)

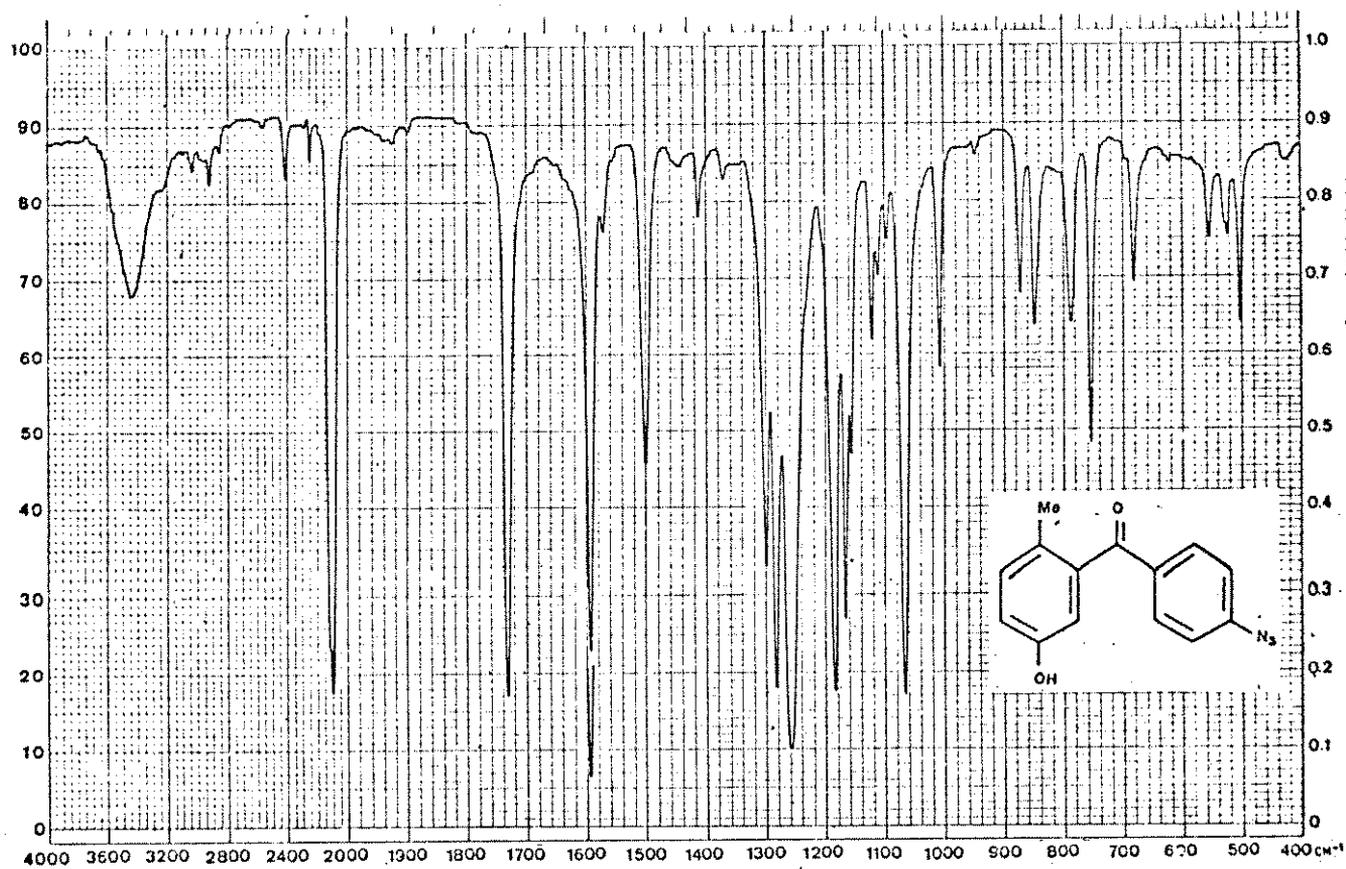
Espectro 3 - IV da 2-hidroxi-5-metil-4'-nitrobenzofenona 86 (KBr)Espectro 4 - IV da 4'-amino-5-hidroxi-2-metilbenzofenona 87 (KBr)



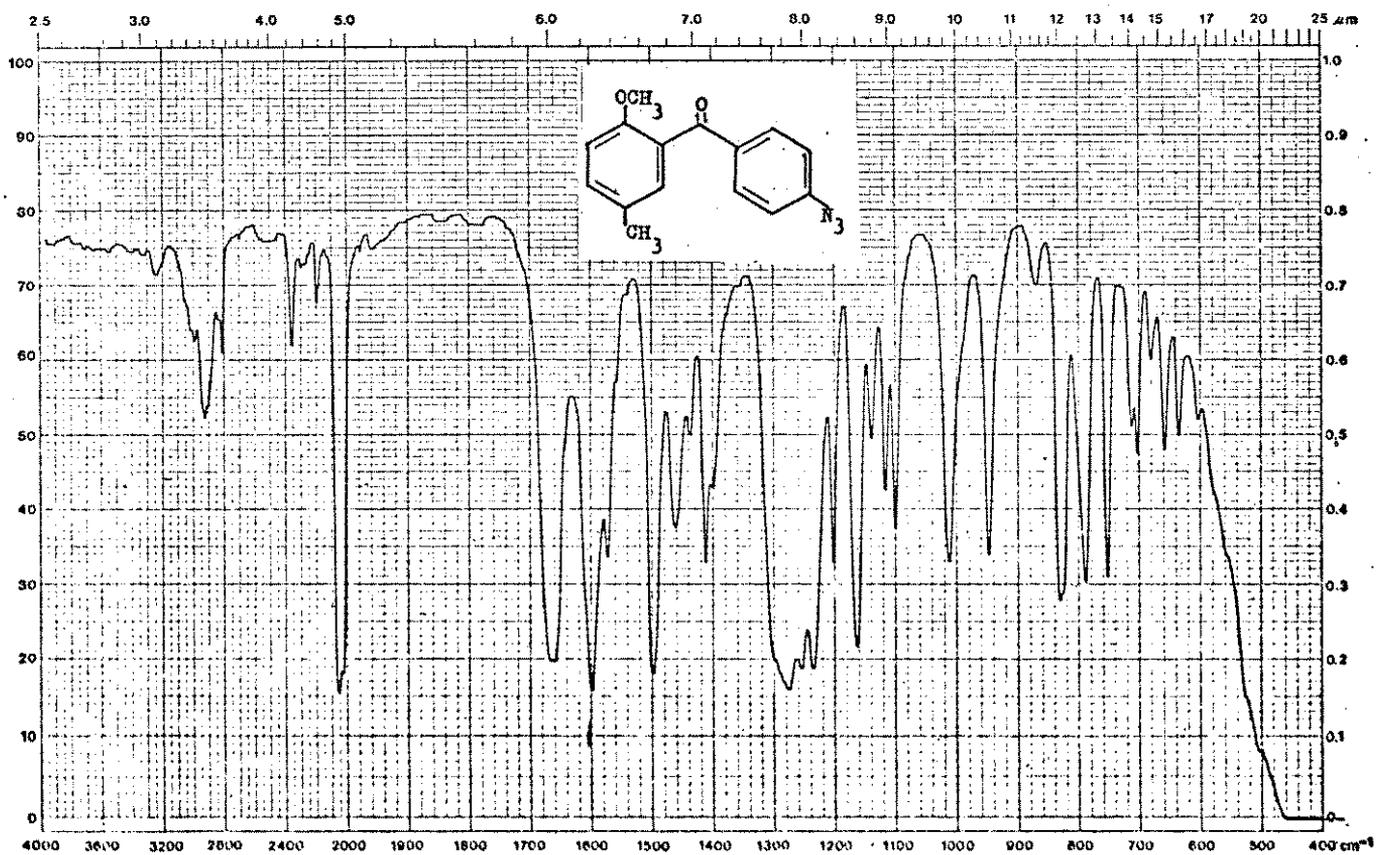
Espectro 5 - IV da 4'-amino-5-metil-2-metoxibenzofenona 88 (KBr)



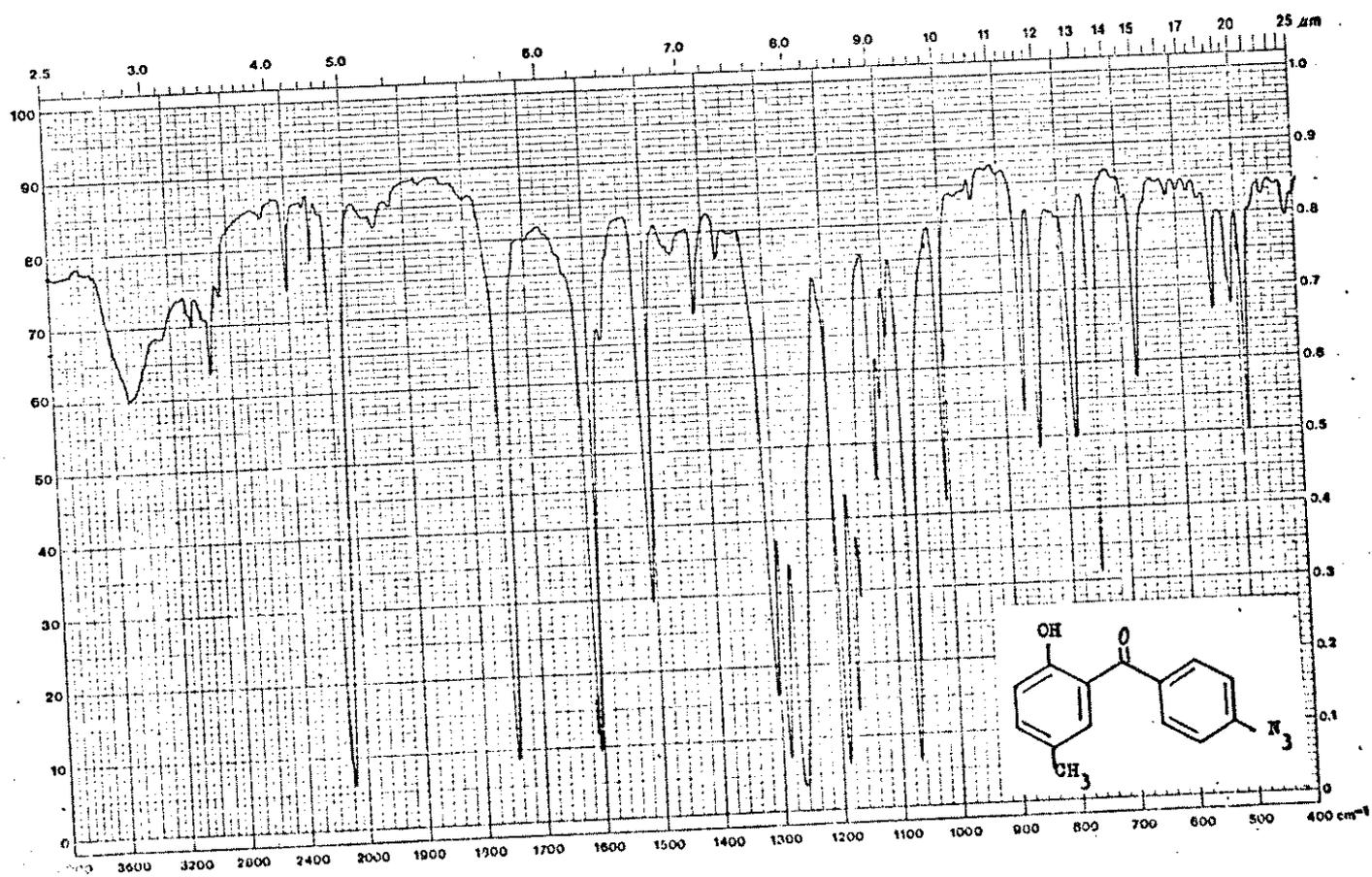
Espectro 6 - IV da 4'-amino-2-hidroxi-5-metilbenzofenona 89 (KBr)



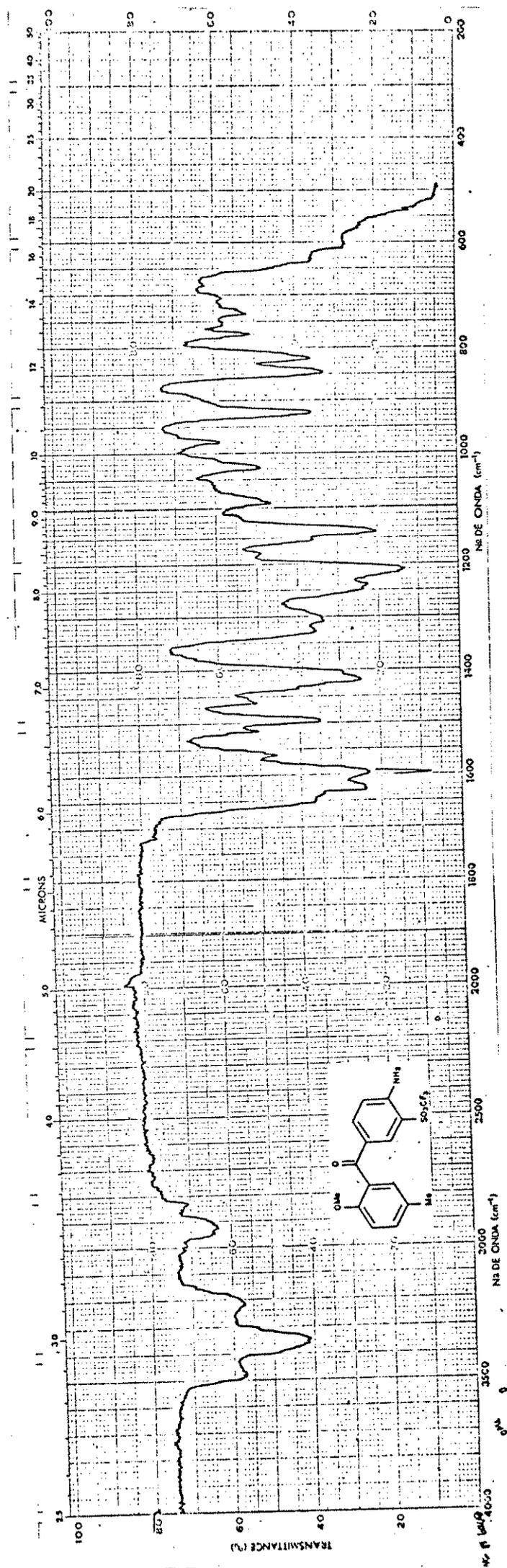
Espectro 7 - IV da 4'-azido-5-hidroxi-2-metilbenzofenona 90 (KBr)



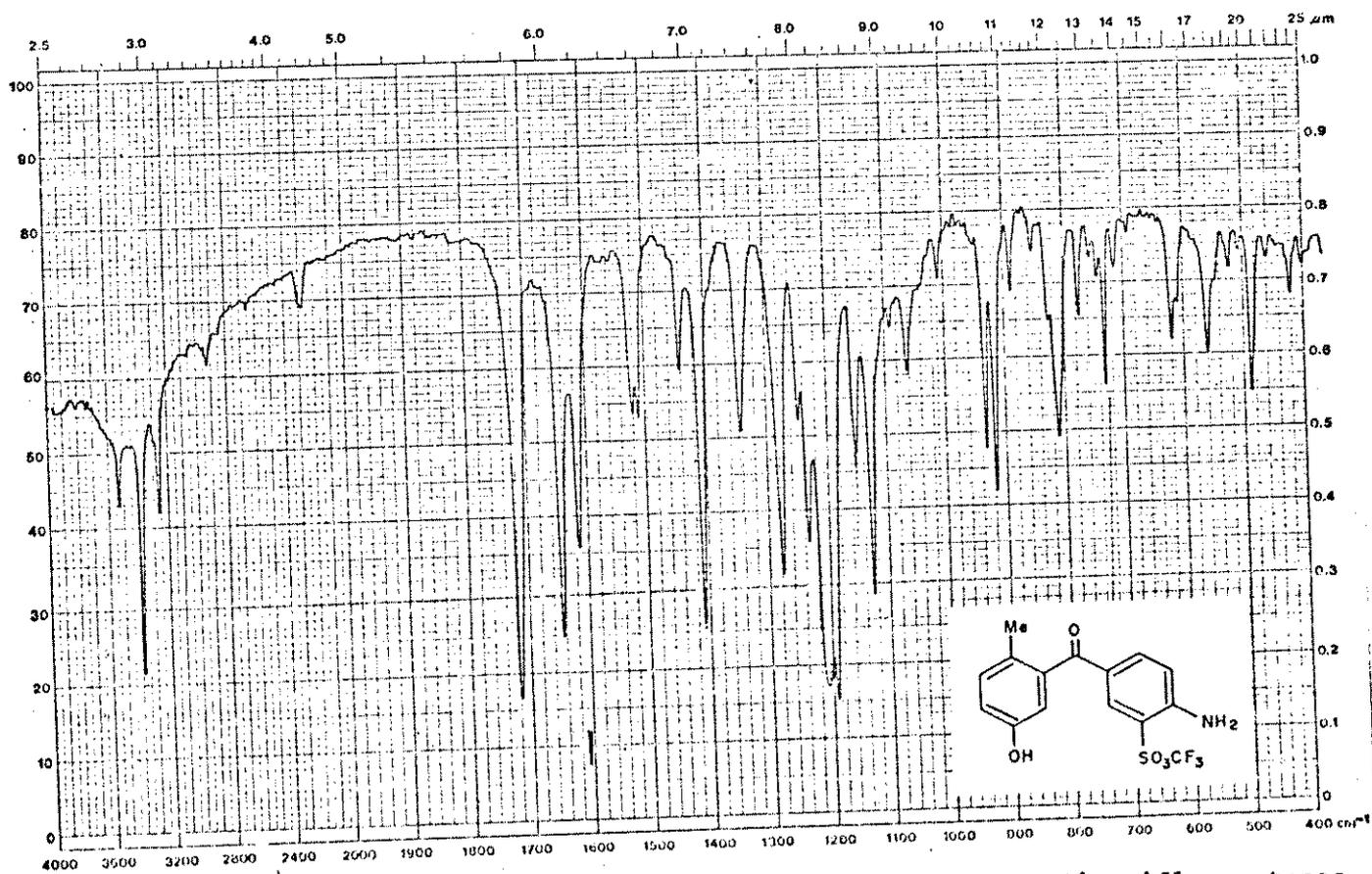
Espectro 8 - IV da 4'-azido-5-metil-2-metoxibenzofenona 91 (KBr)



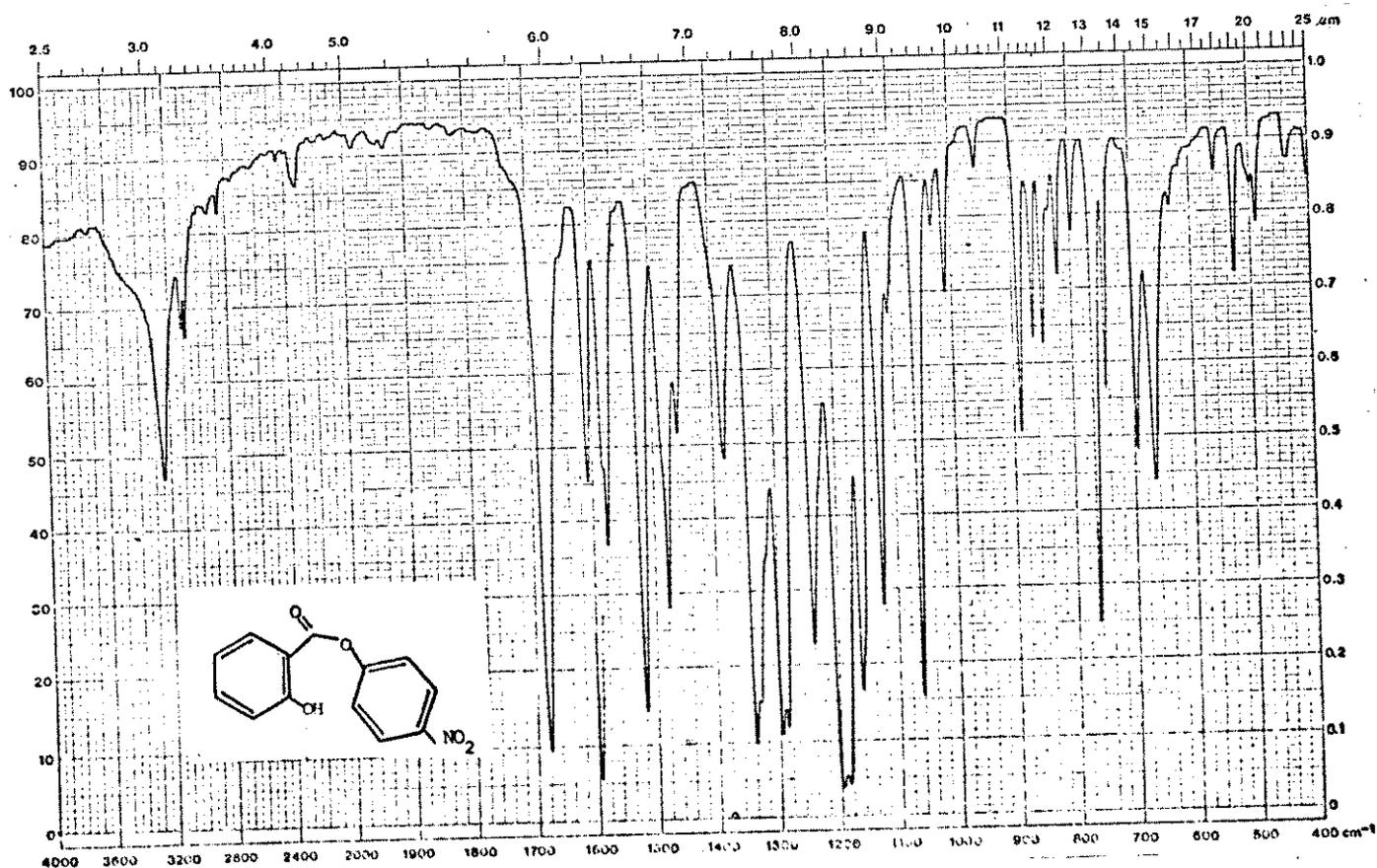
Espectro 9 - IV da 4'-azido-2-hidroxi-5-metilbenzofenona 92 (KBr)



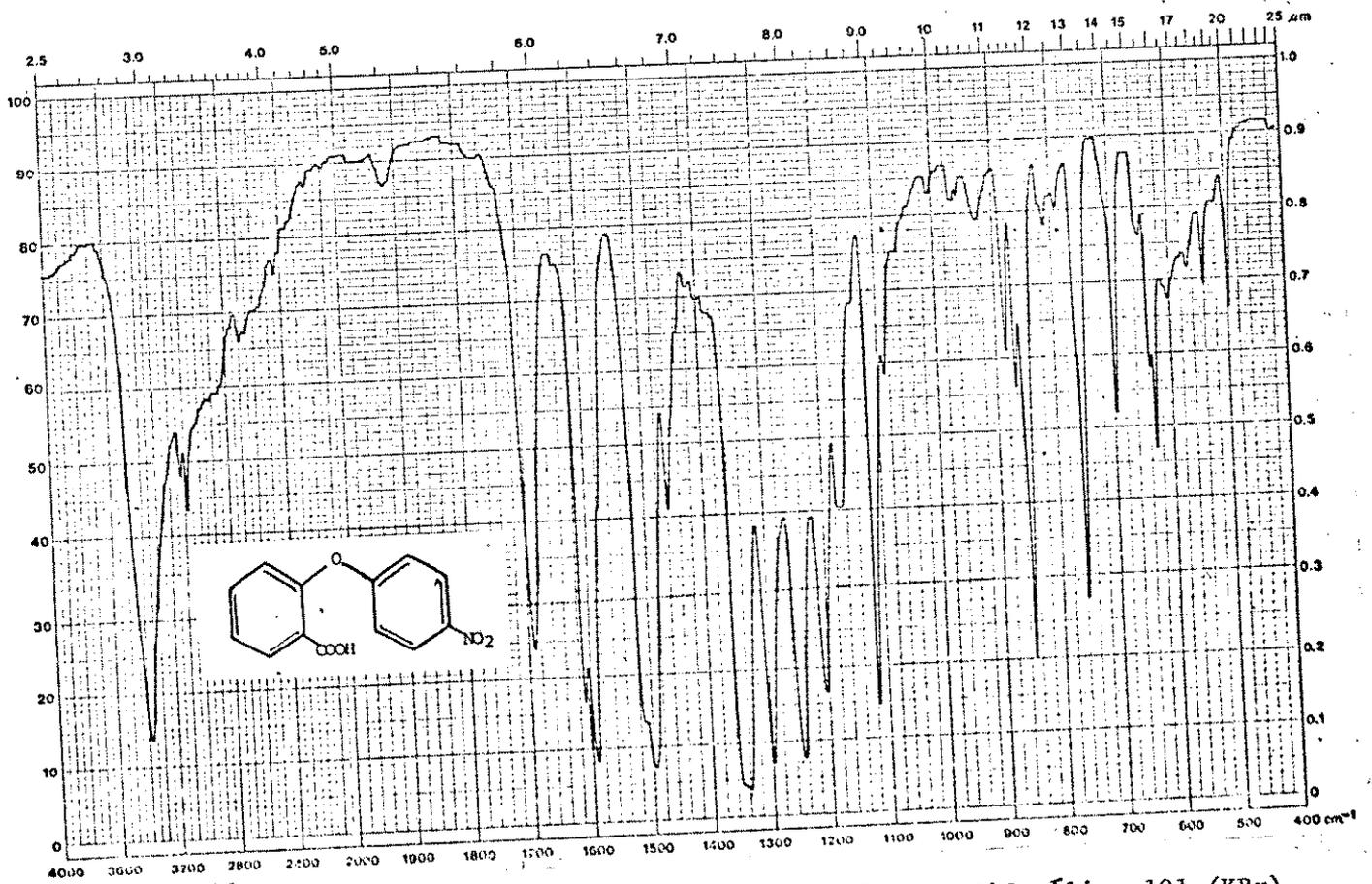
Espectro 10 - IV da 4'-amino-5-metil-2-metoxi-3'-trifluormetanossulfonatobenzofenona 93 (filme -NaCl).



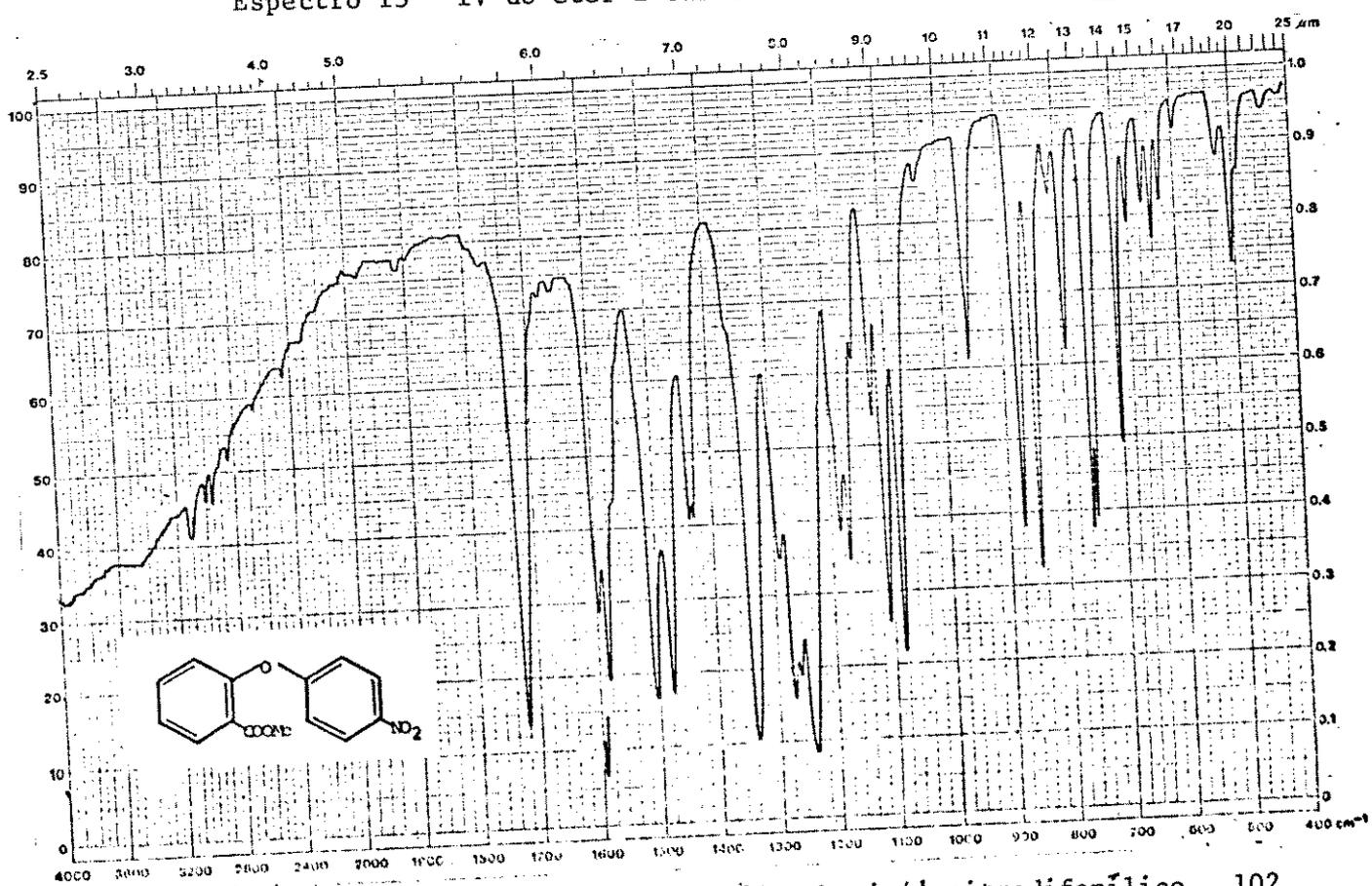
Espectro 11 - IV da 4'-amino-5-hidroxi-2-metil-3'-trifluorometanosulfonatobenzofenona 94 (KBr)



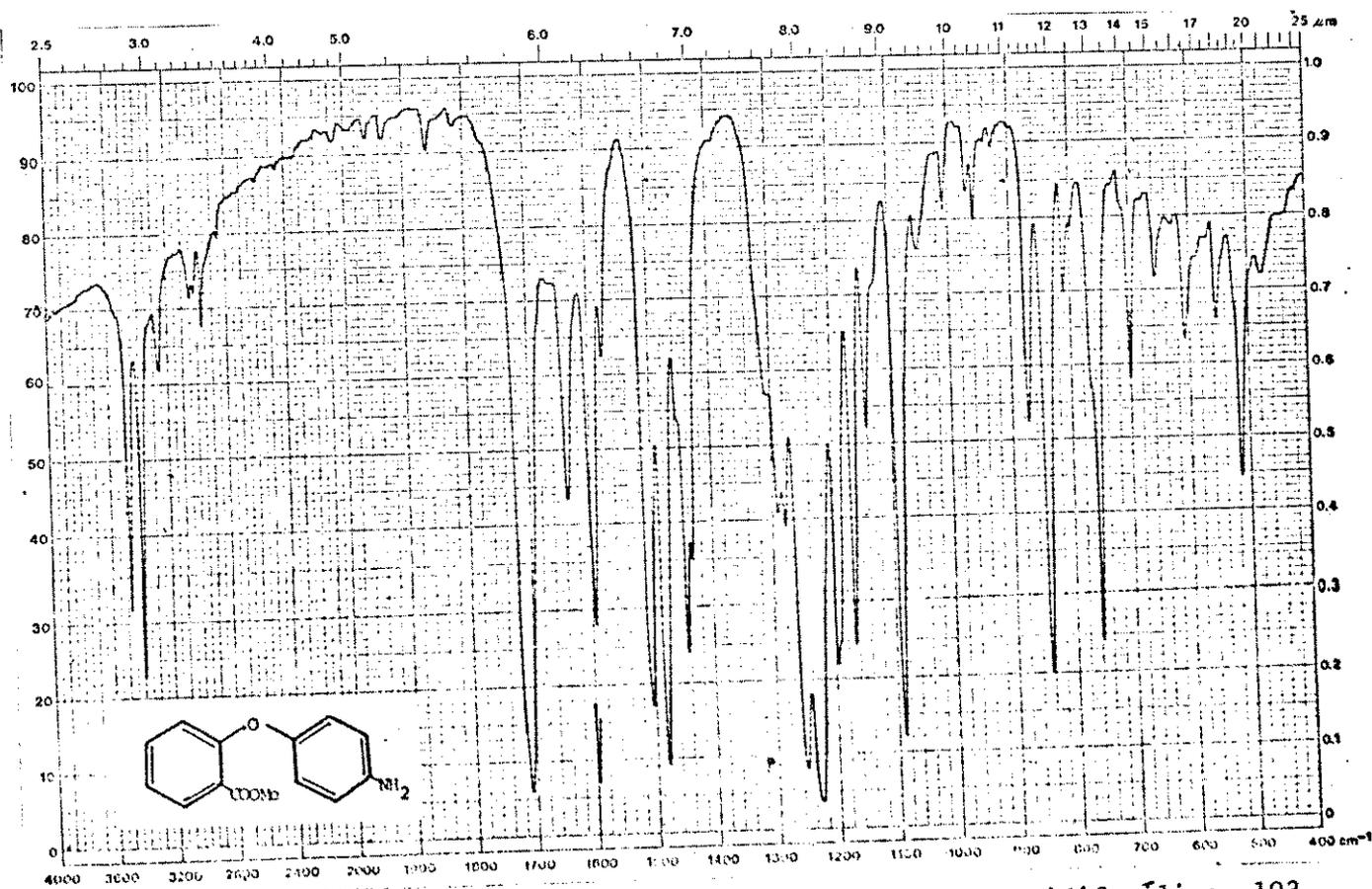
Espectro 12 - IV do salicilato de 4-nitrofenila 100.



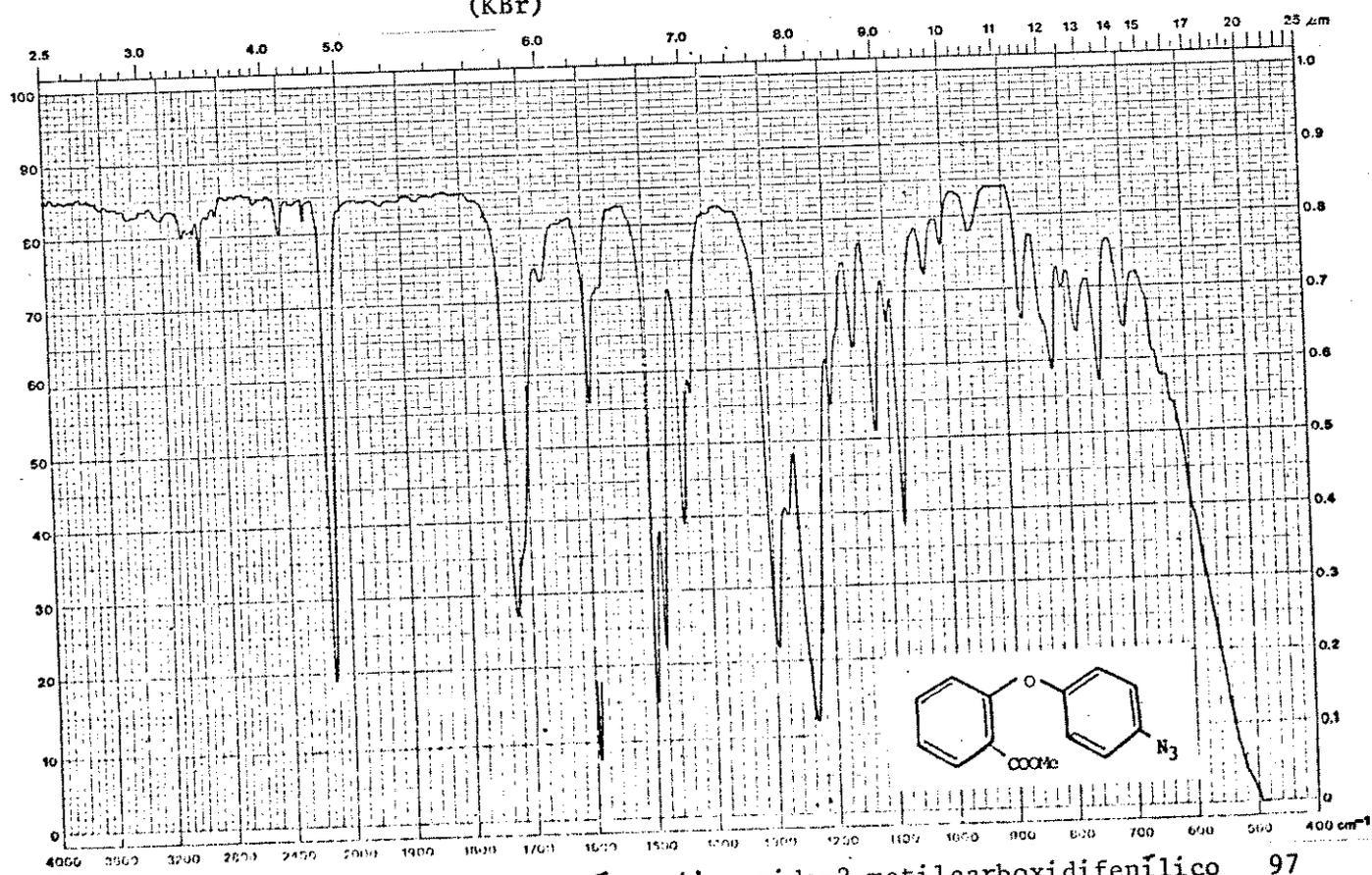
Espectro 13 - IV do éter 2-carboxi-4'-nitrodifenílico 101 (KBr)



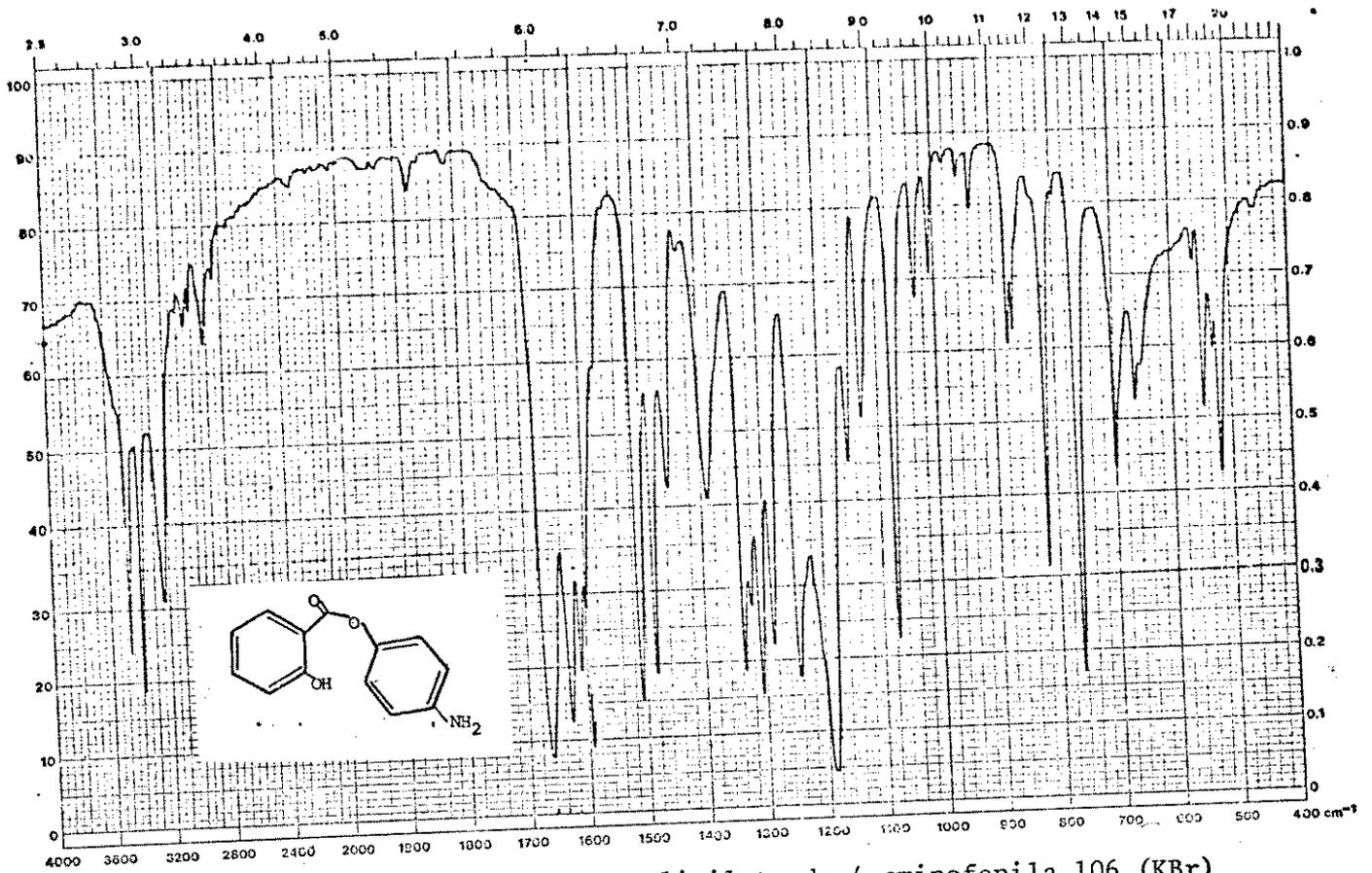
Espectro 14 - IV do éter 2-metilcarboxi-4'-nitrodifenílico 102
(KBr)



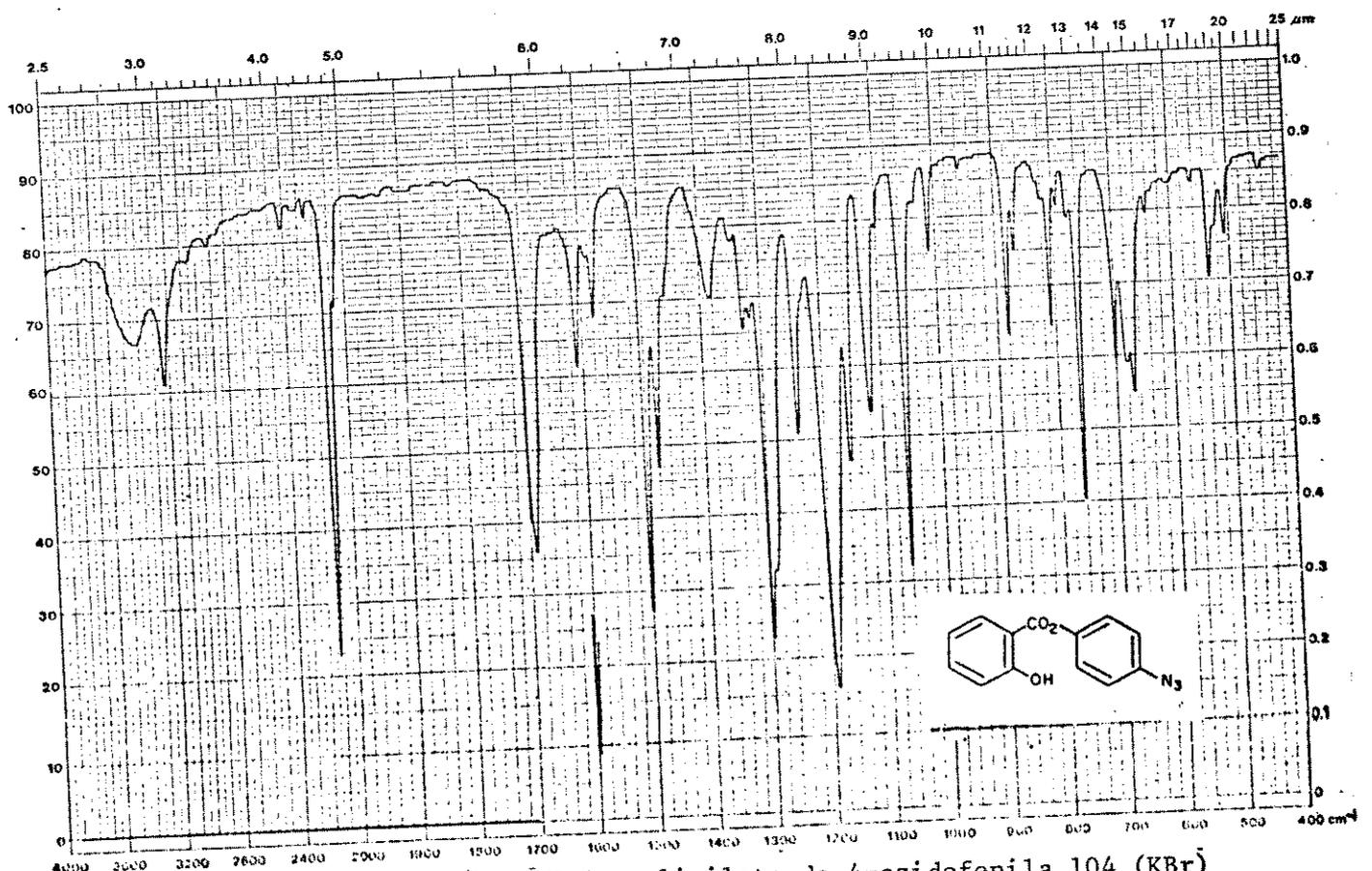
Espectro 15 - IV do éter 4'-amino-2-metilcarboxidifenílico 103
(KBr)



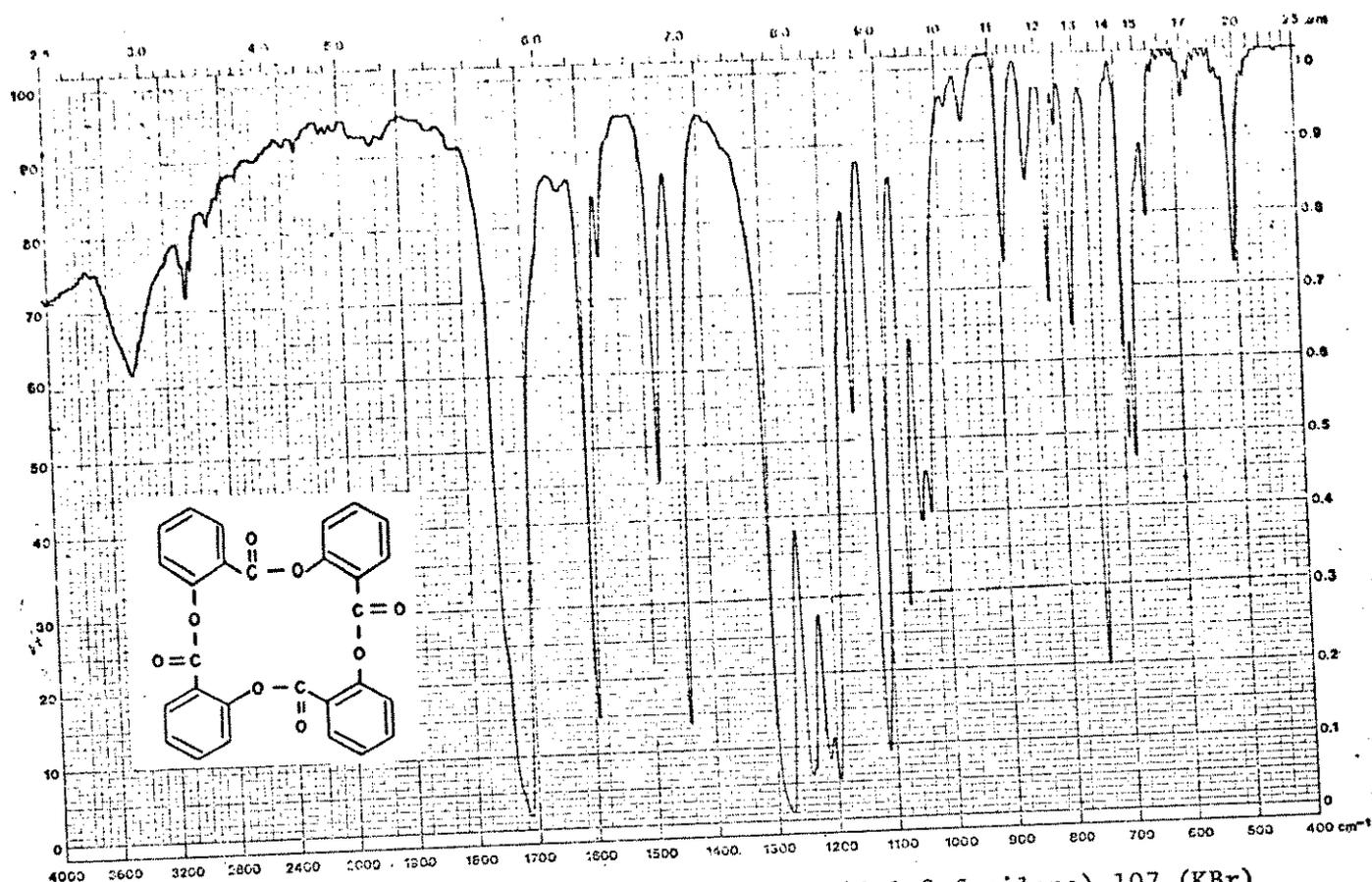
Espectro 16 - IV do éter 4'-azido-2-metilcarboxidifenílico 97
(KBr)



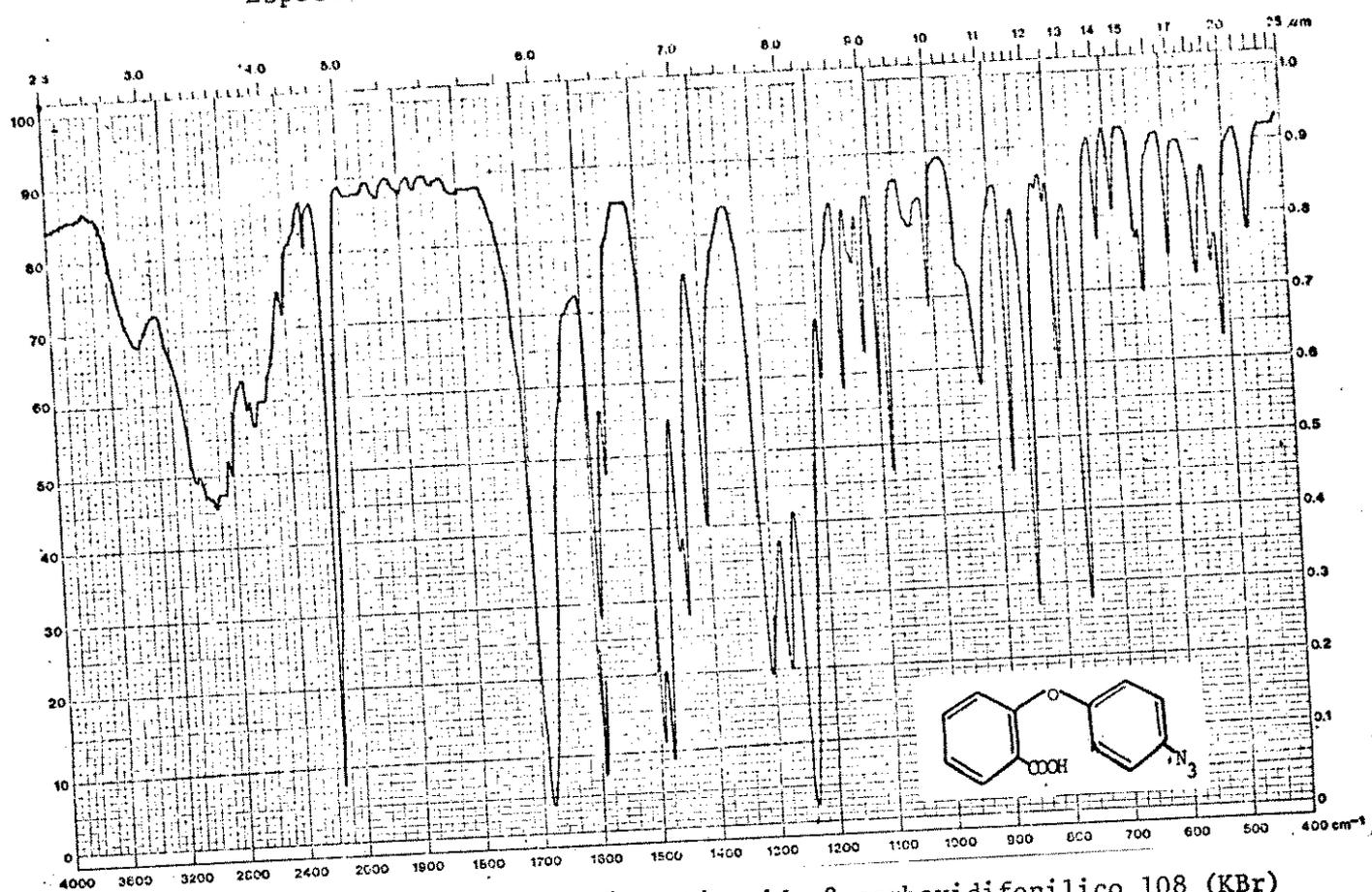
Espectro 17 - IV do salicilato de 4-aminofenila 106 (KBr)



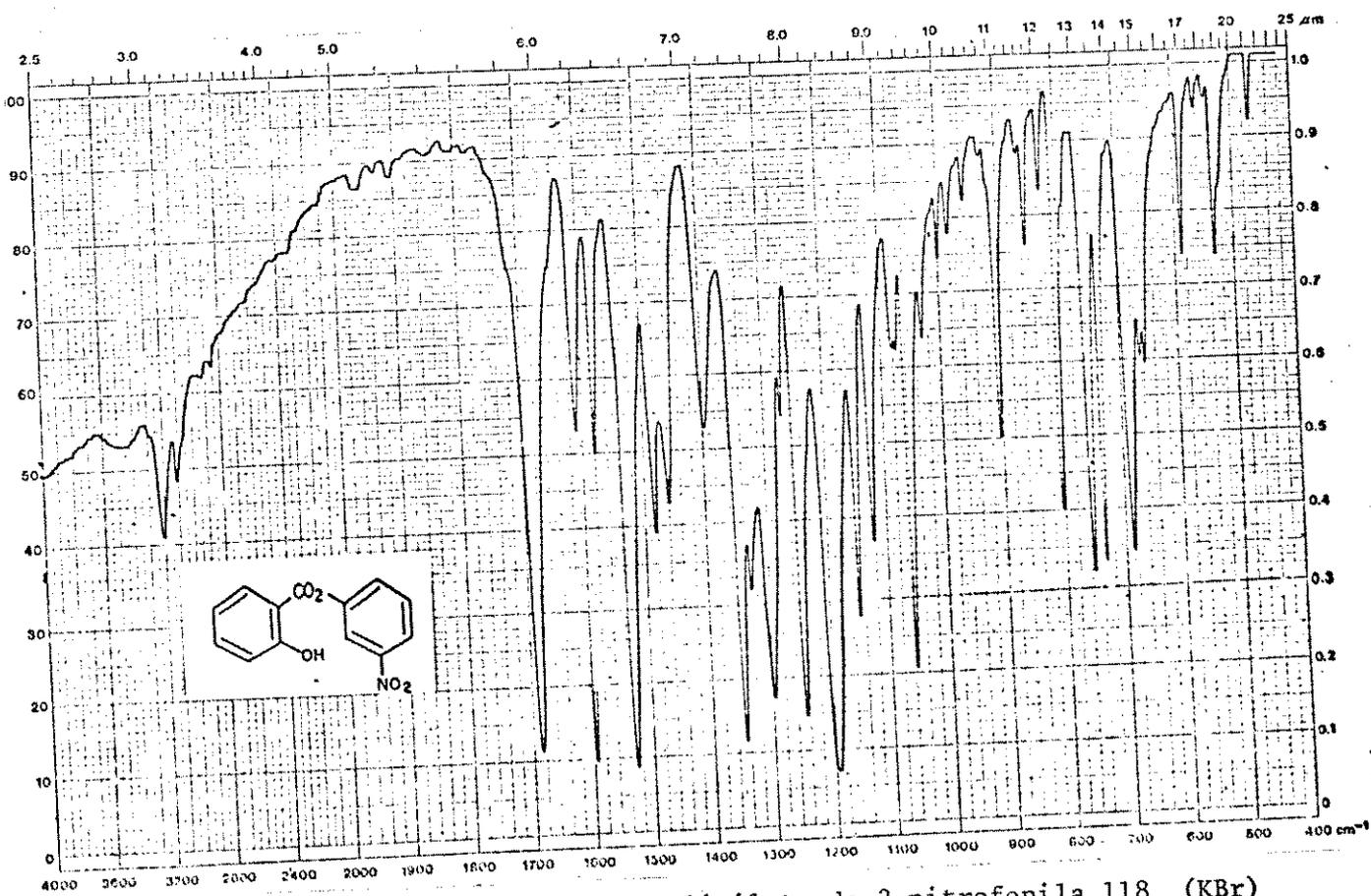
Espectro 18 - IV do salicilato de 4-azidofenila 104 (KBr)



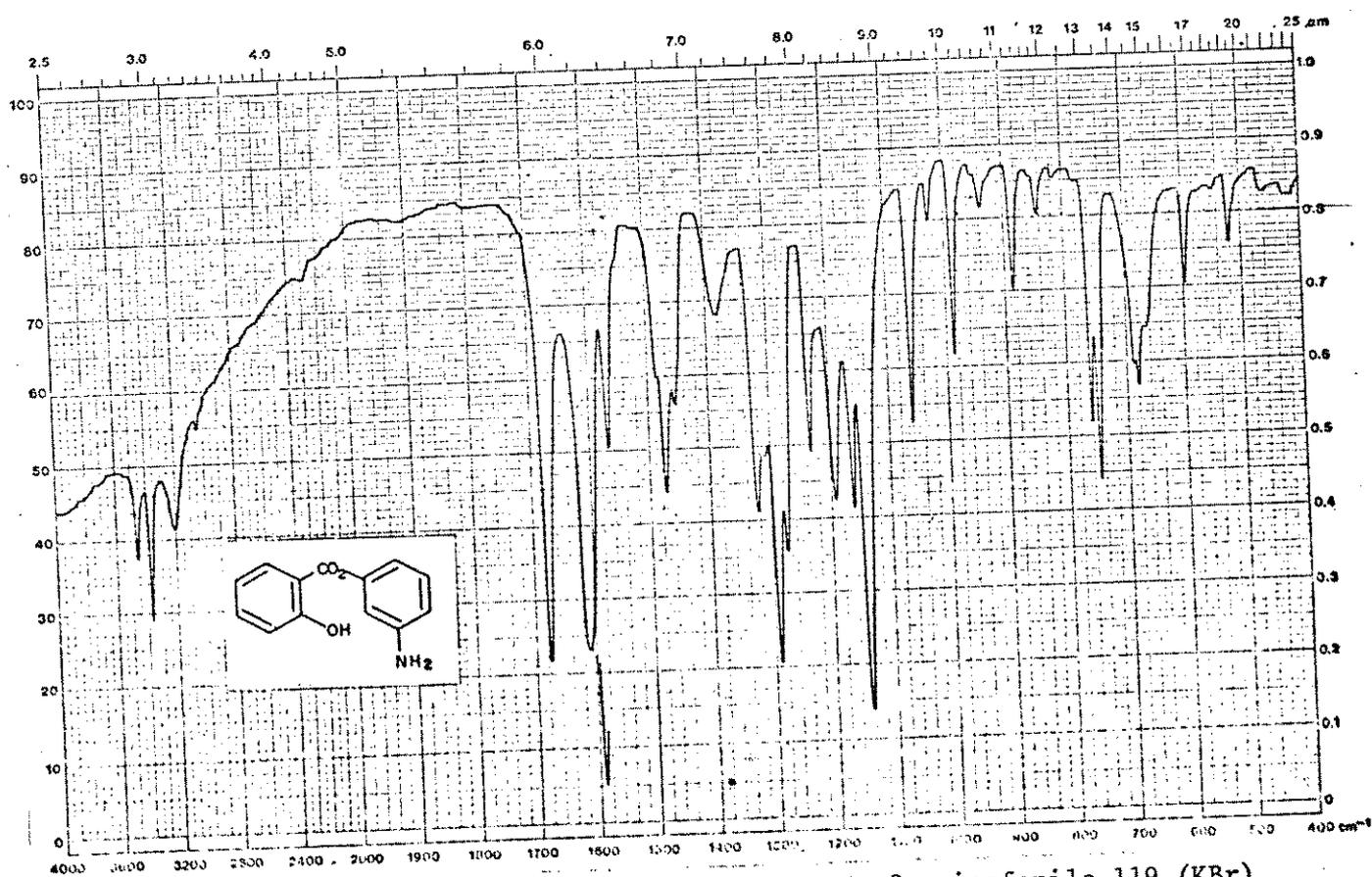
Espectro 19 - IV do tetra(oxycarbonil-1.2-fenileno) 107 (KBr)



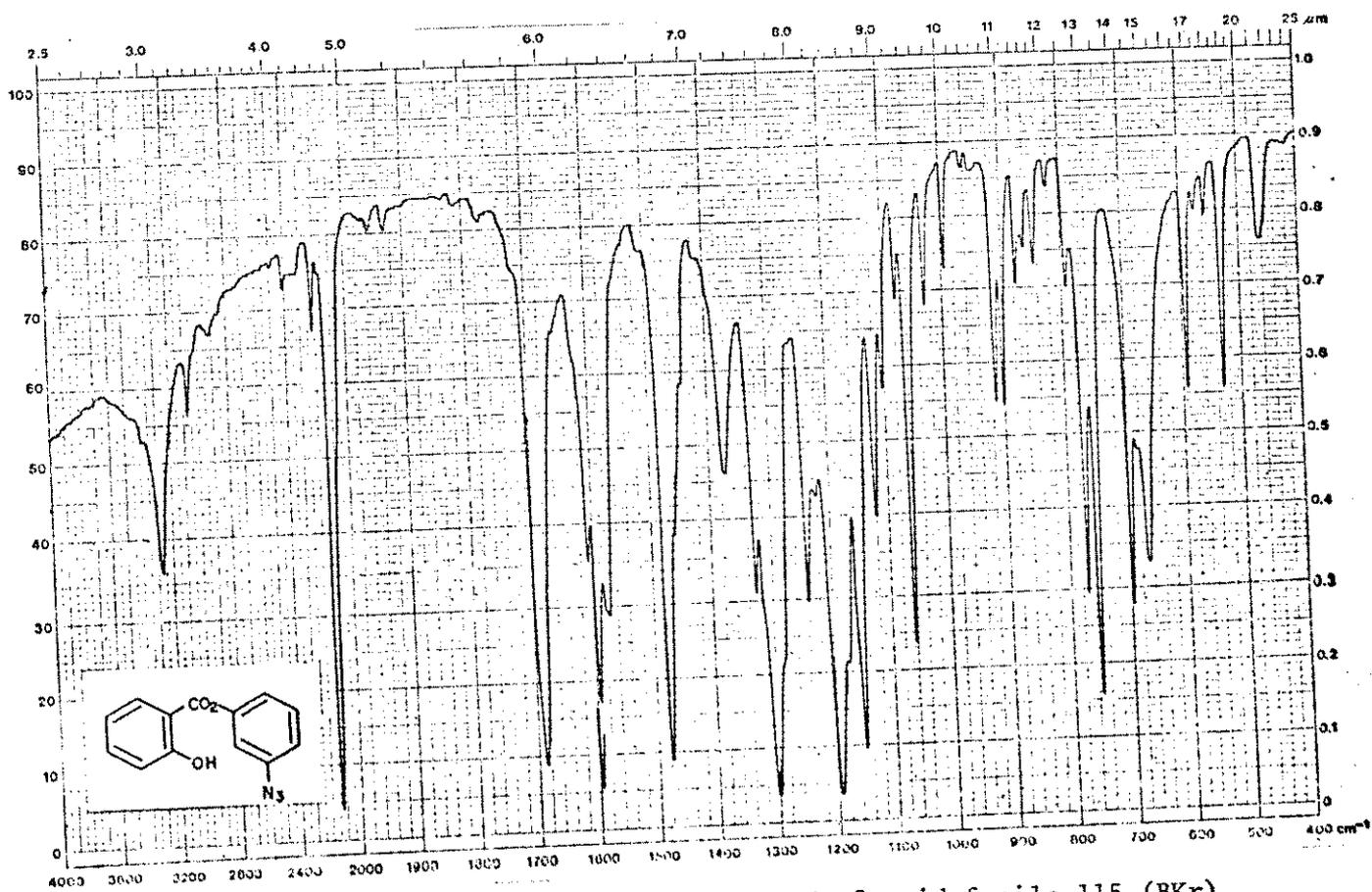
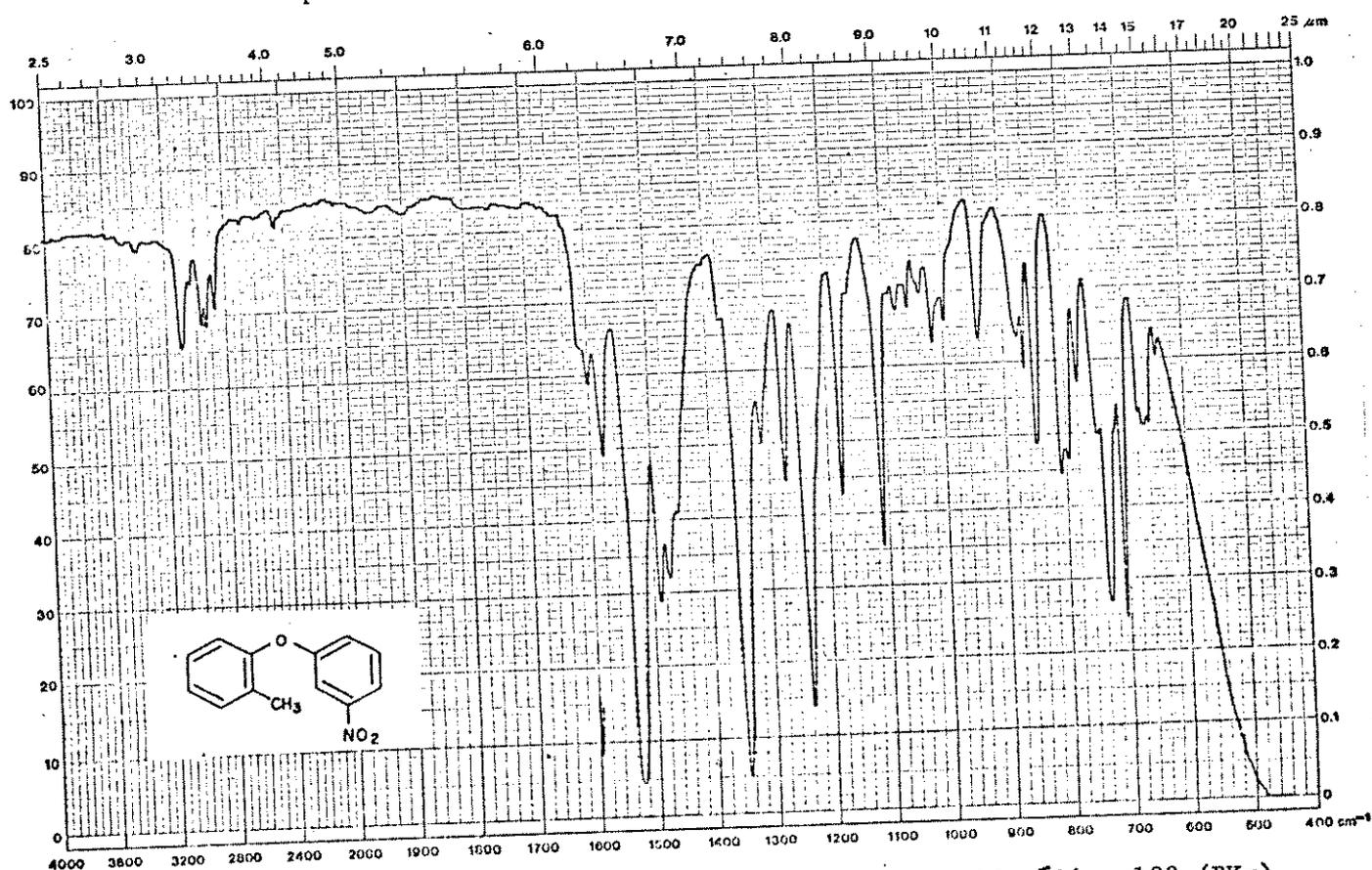
Espectro 20 - IV do éter 4'-azido-2-carboxidifenilico 108 (KBr)

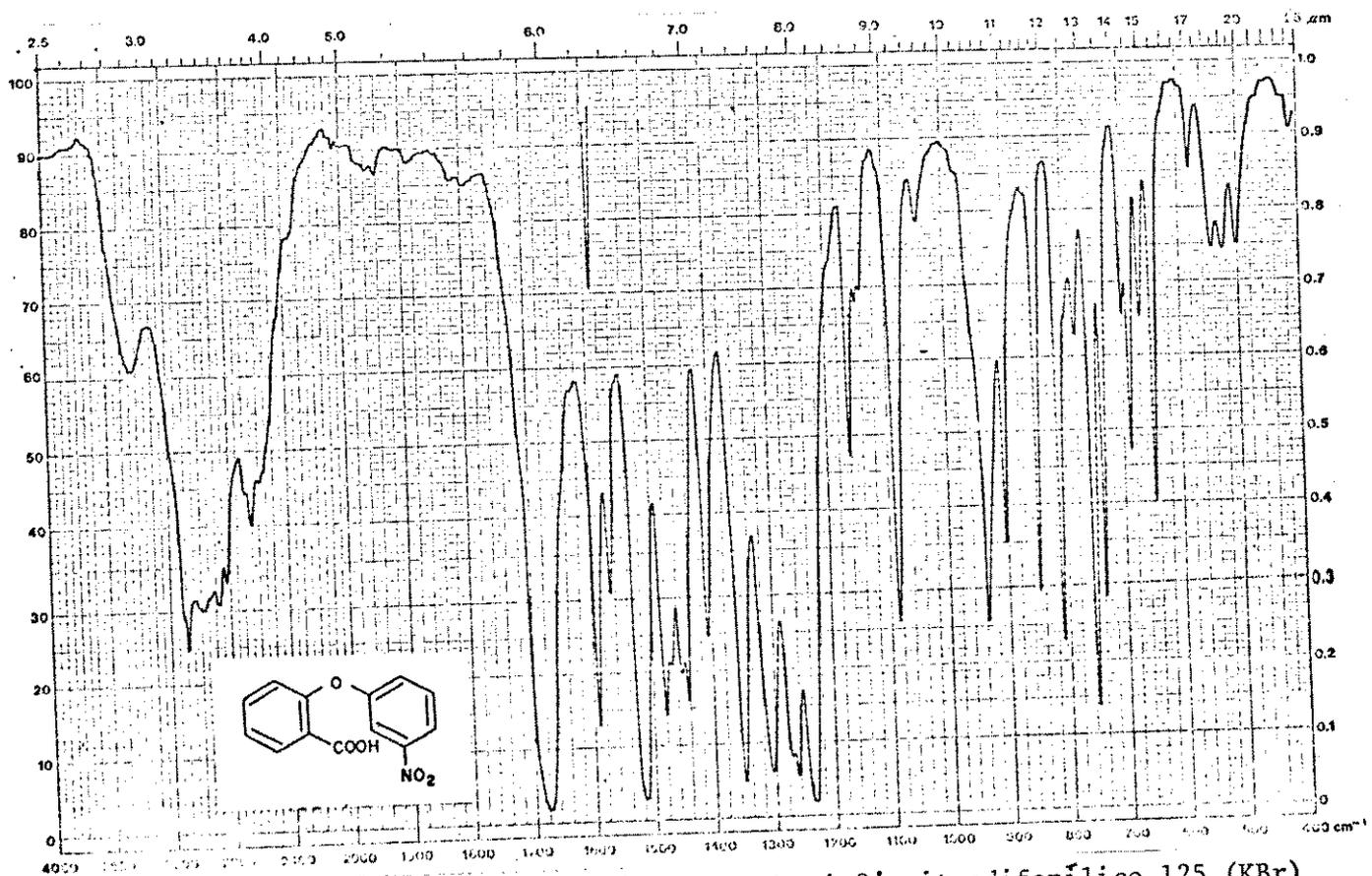


Espectro 21 - IV do salicilato de 3-nitrofenila 118 (KBr)

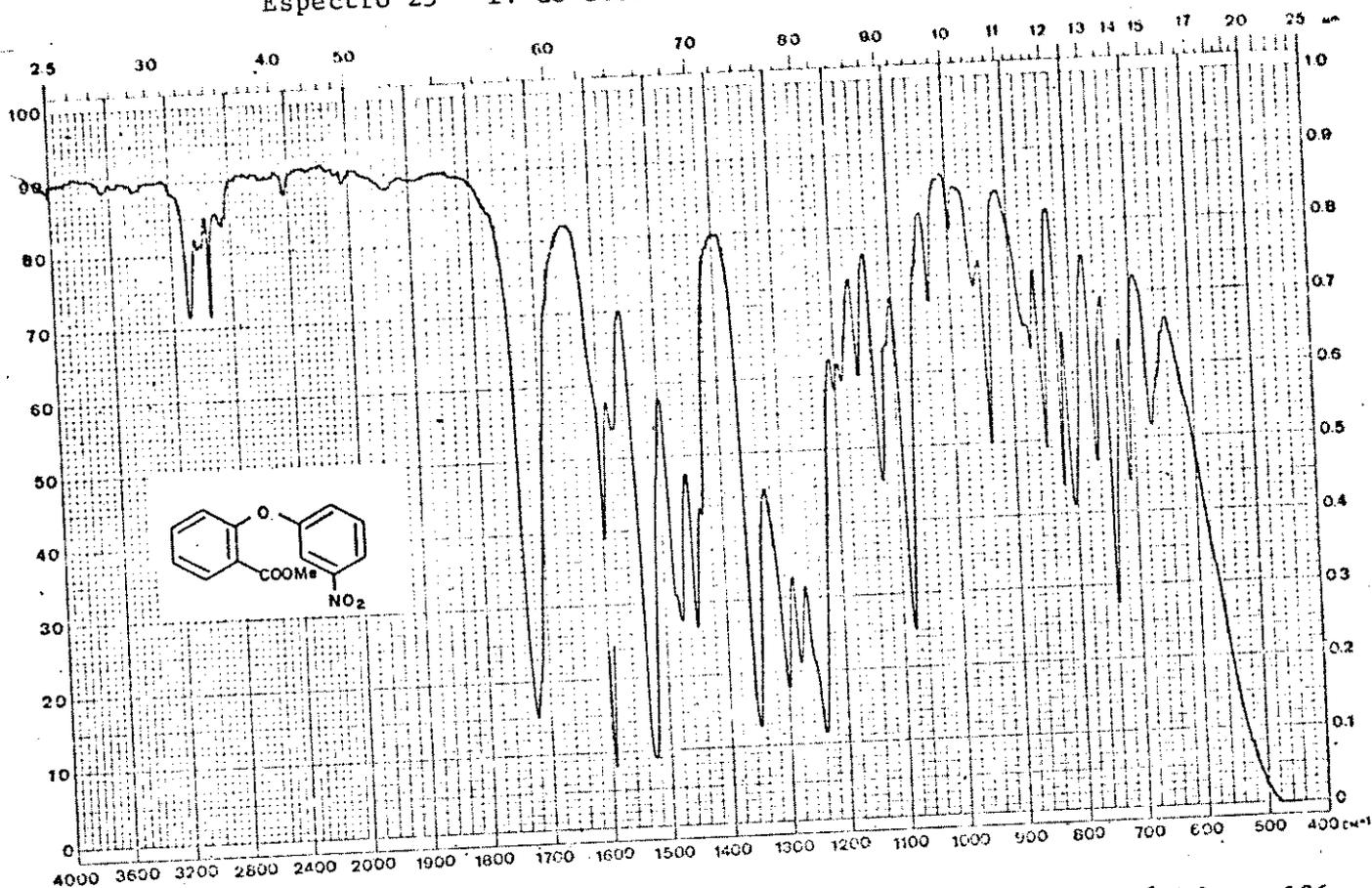


Espectro 22 - IV do salicilato de 3-aminofenila 119 (KBr)

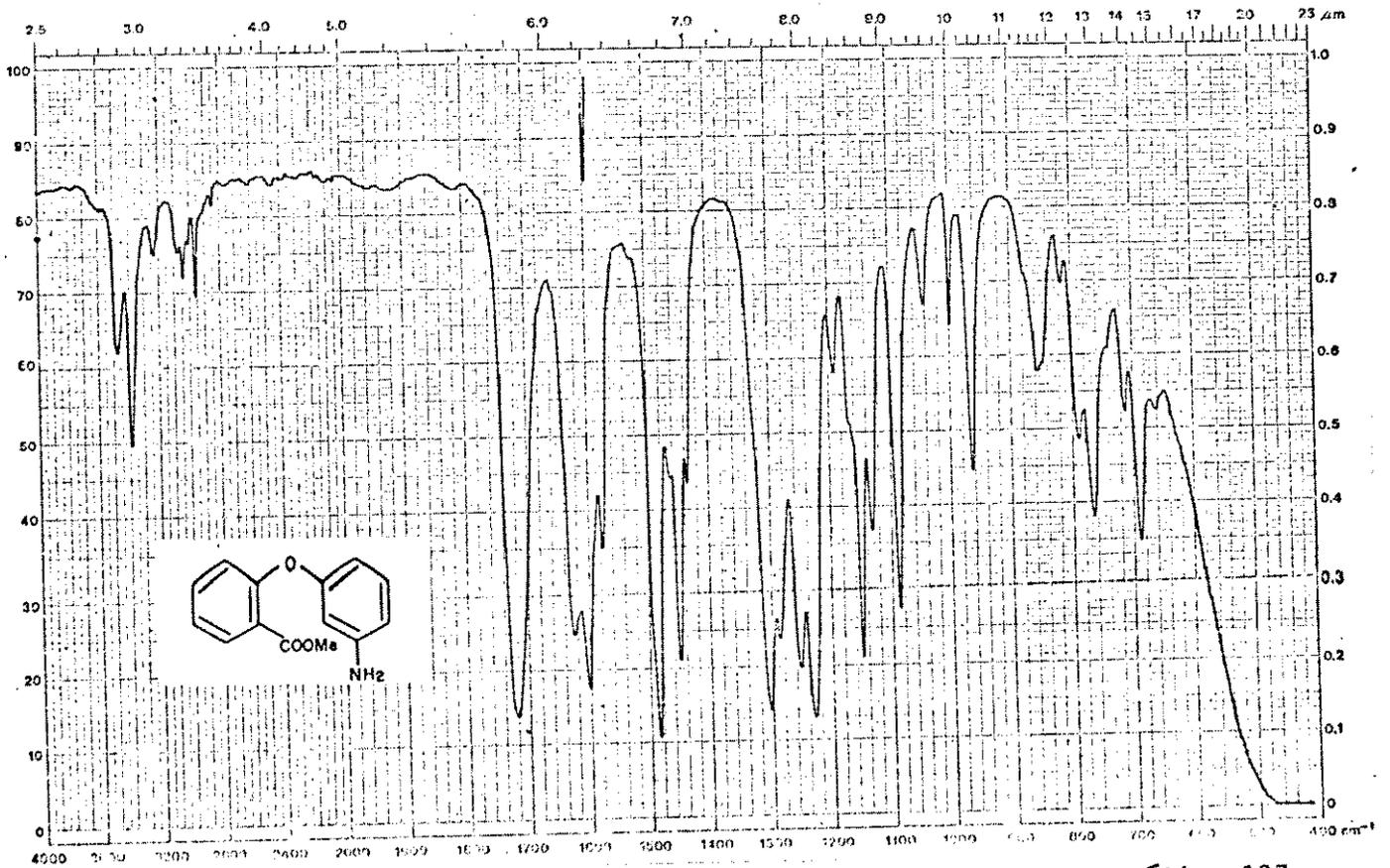
Espectro 23 - IV do salicilato de 3-azidofenila 115 (BKr)Espectro 24 - IV do éter 2-metil-3'-nitrodifenílico 123 (BKr)



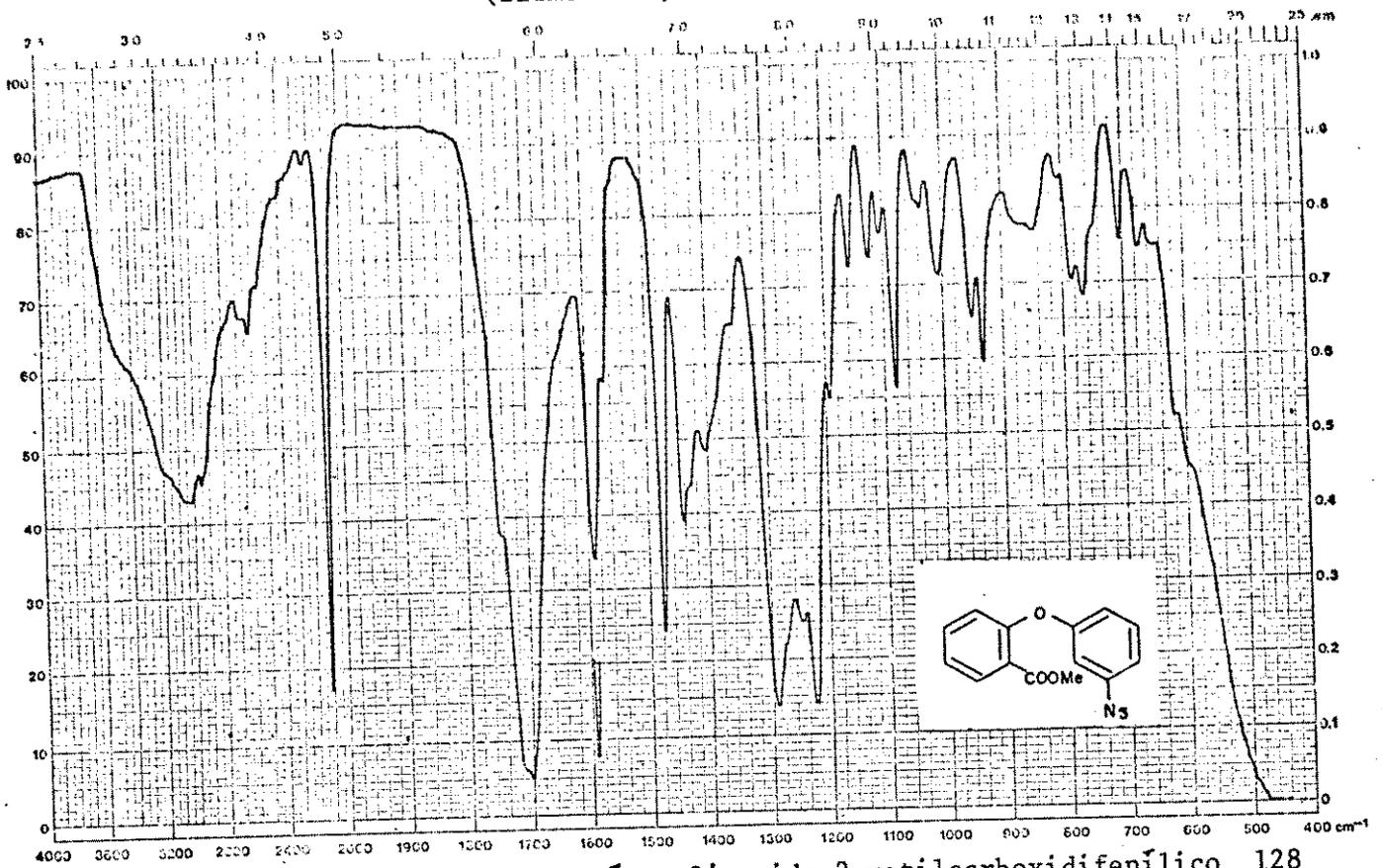
Espectro 25 - IV do éter 2-carboxi-3'-nitrodifenílico 125 (KBr)



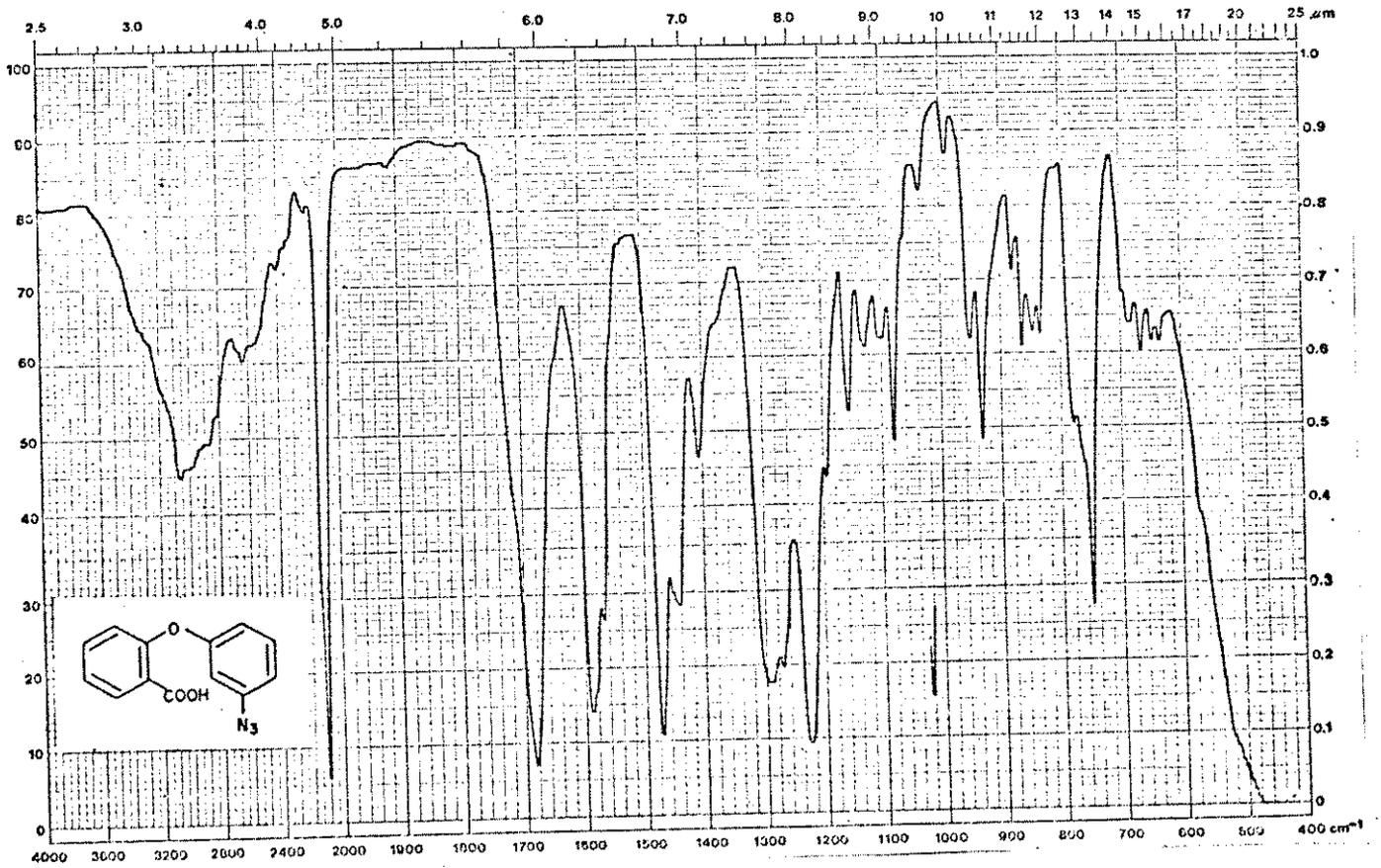
Espectro 26 - IV do éter 2-metilcarboxi-3'-nitrodifenílico
(KBr)



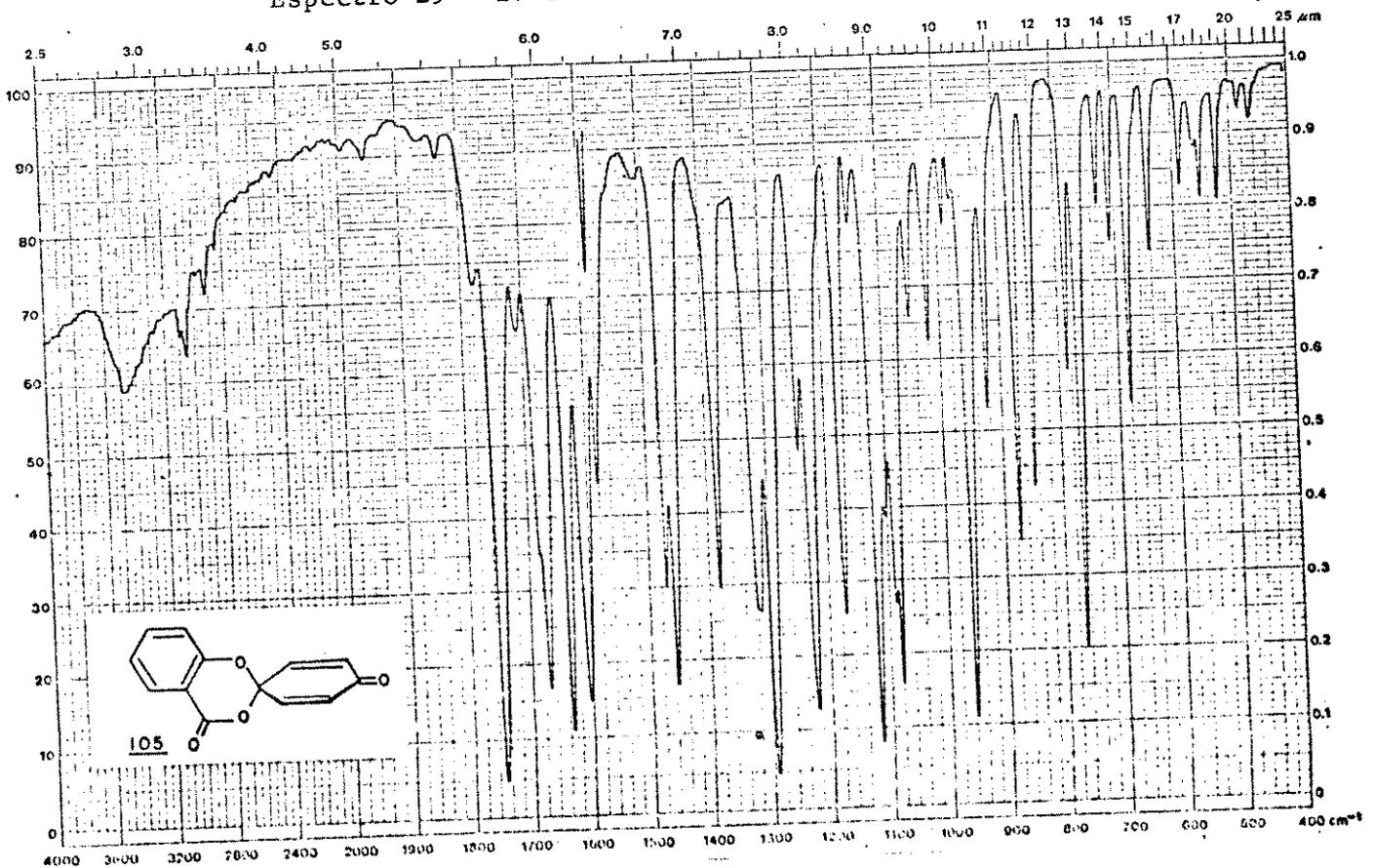
Espectro 27 - IV do éter 3'-amino-2-metilcarboxidifenílico 127
(filme NaCl)



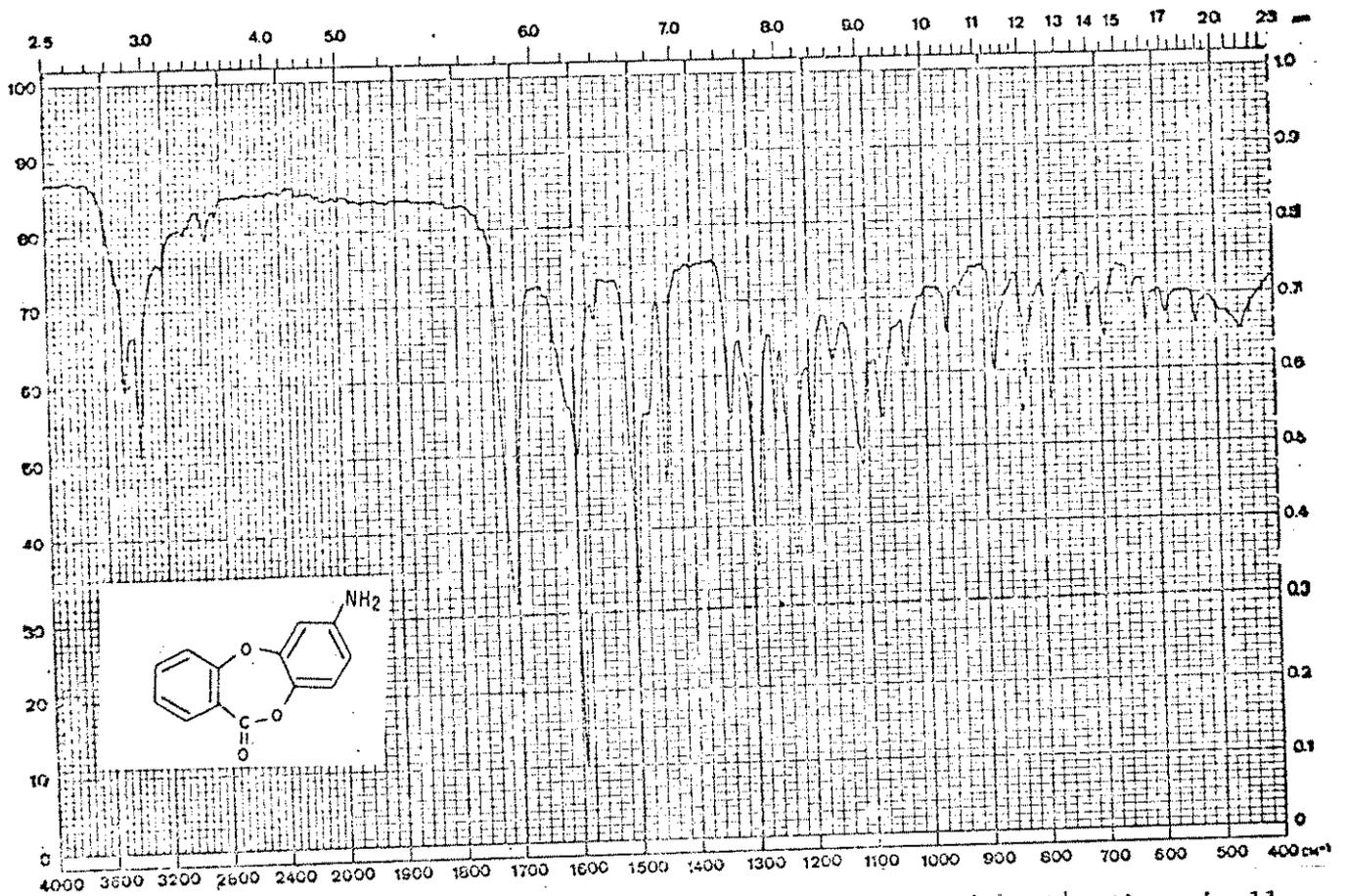
Espectro 28 - IV do éter-3'-azido-2-metilcarboxidifenílico 128
(BKr)



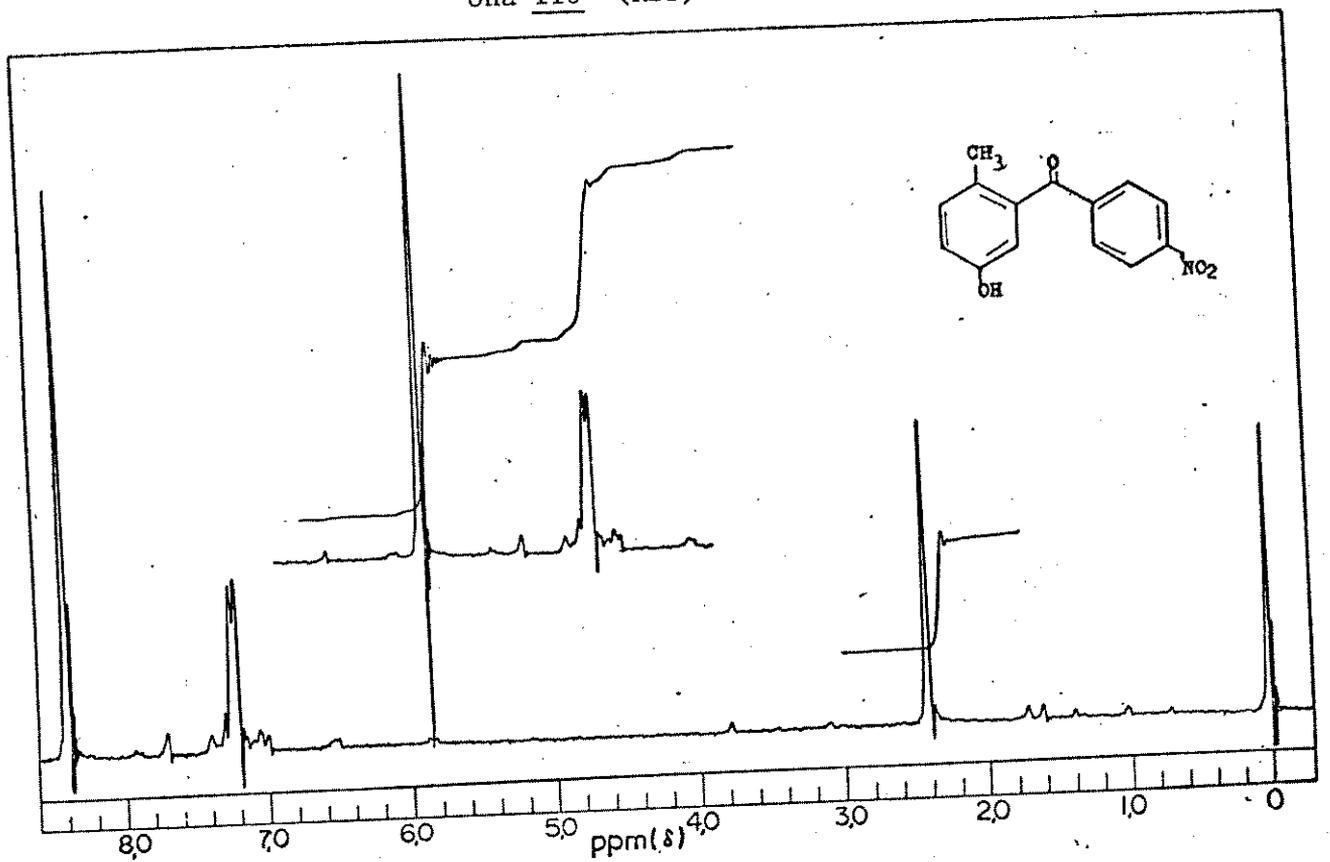
Espectro 29 - IV do éter 3'-azido-2-carboxidifenílico 114 (KBr)



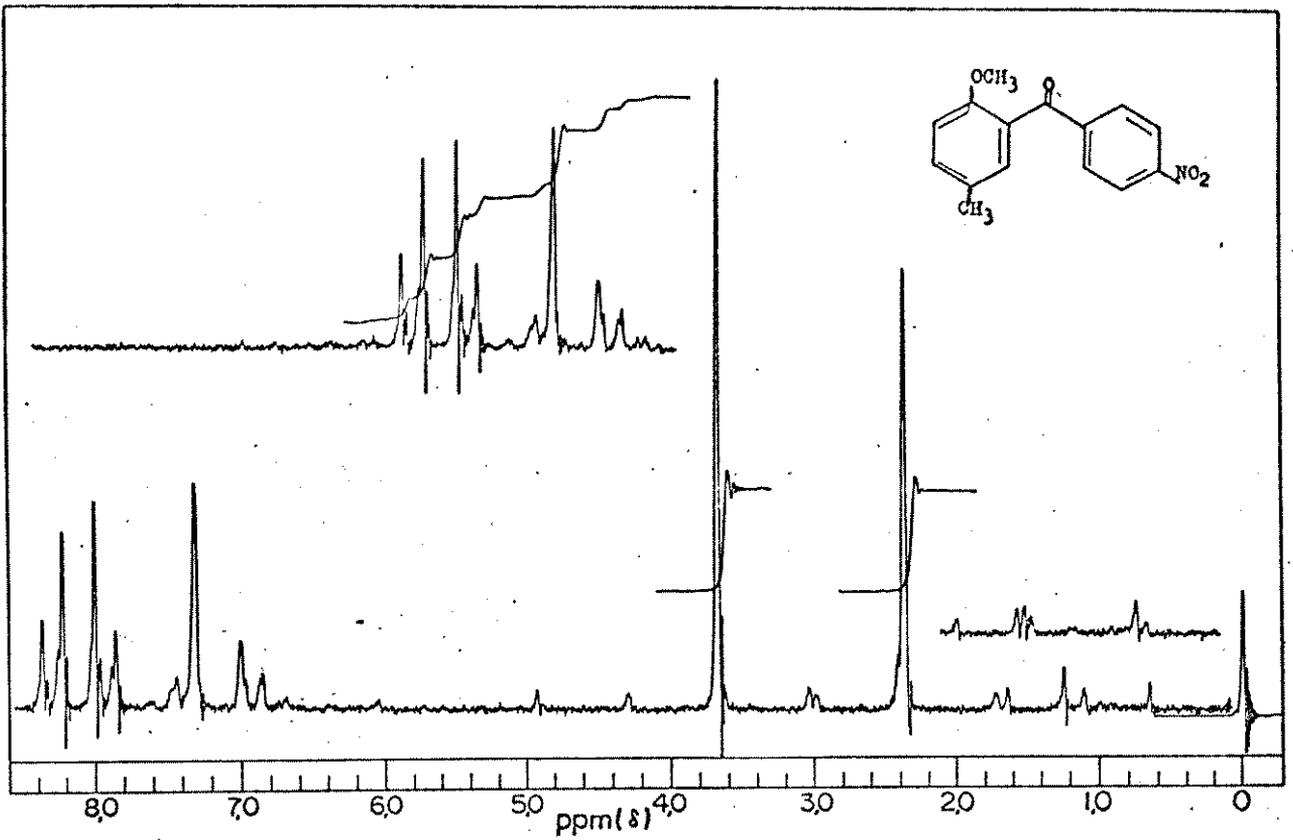
Espectro 30 -IV do 1,2,3,4 tetra-hidro-4-oxo-1,3-dioxinaftaleno-2',5'-dien-4'-ona 105 (KBr)



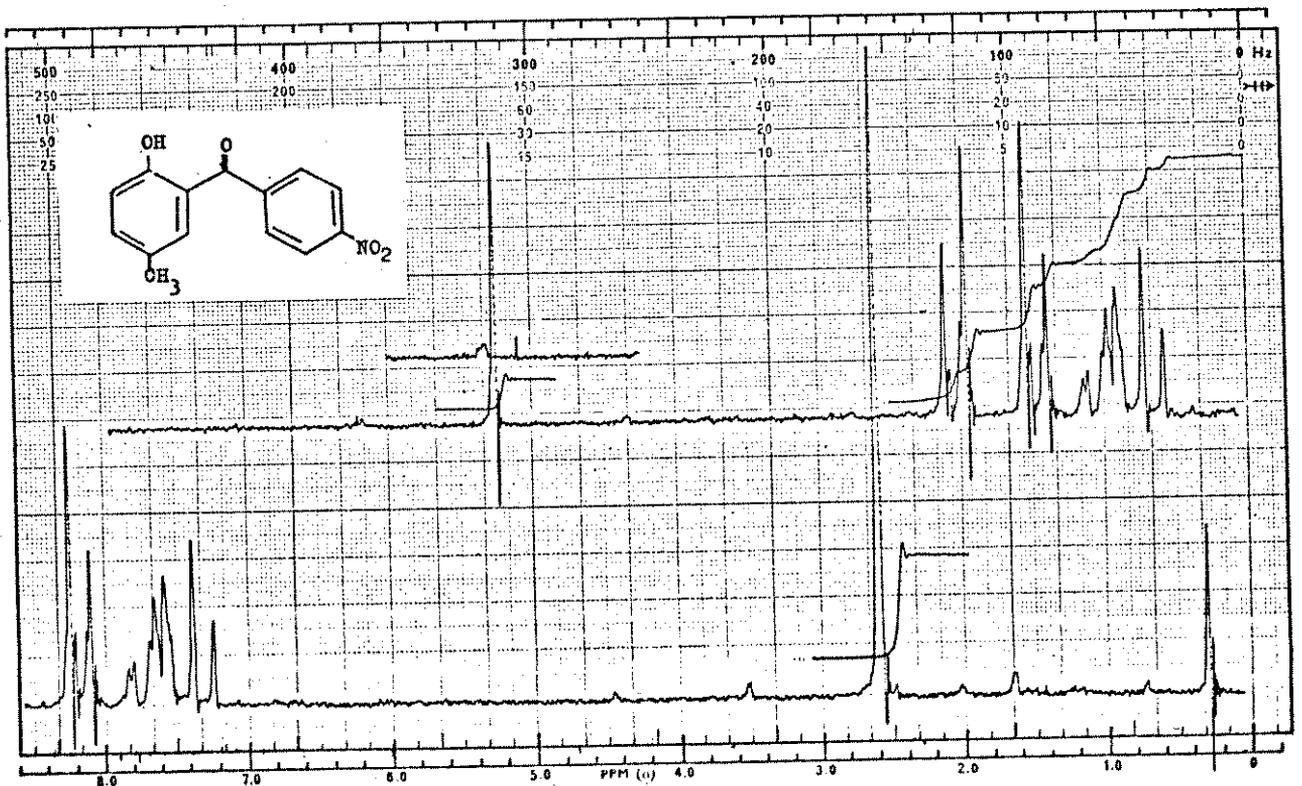
Espectro 31 - IV do 8-amino-11H-dibenzo [b,e] [1,4] dioxepin-11-ona 116 (KBr)



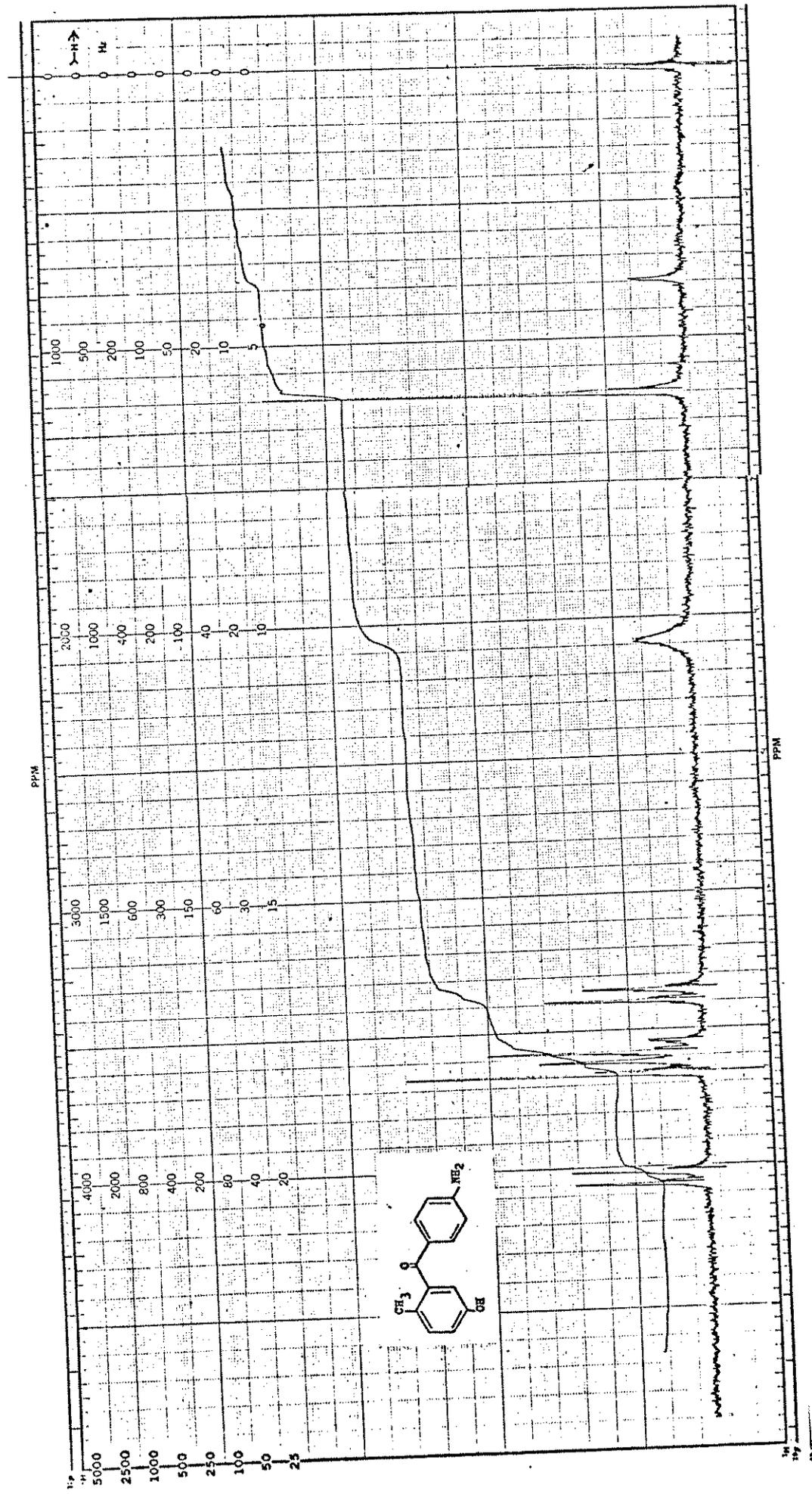
Espectro 32 - ¹Hrnm da 5-hidroxi-2-metil-4'-nitrobenzofenona 84
(CDCl₃)



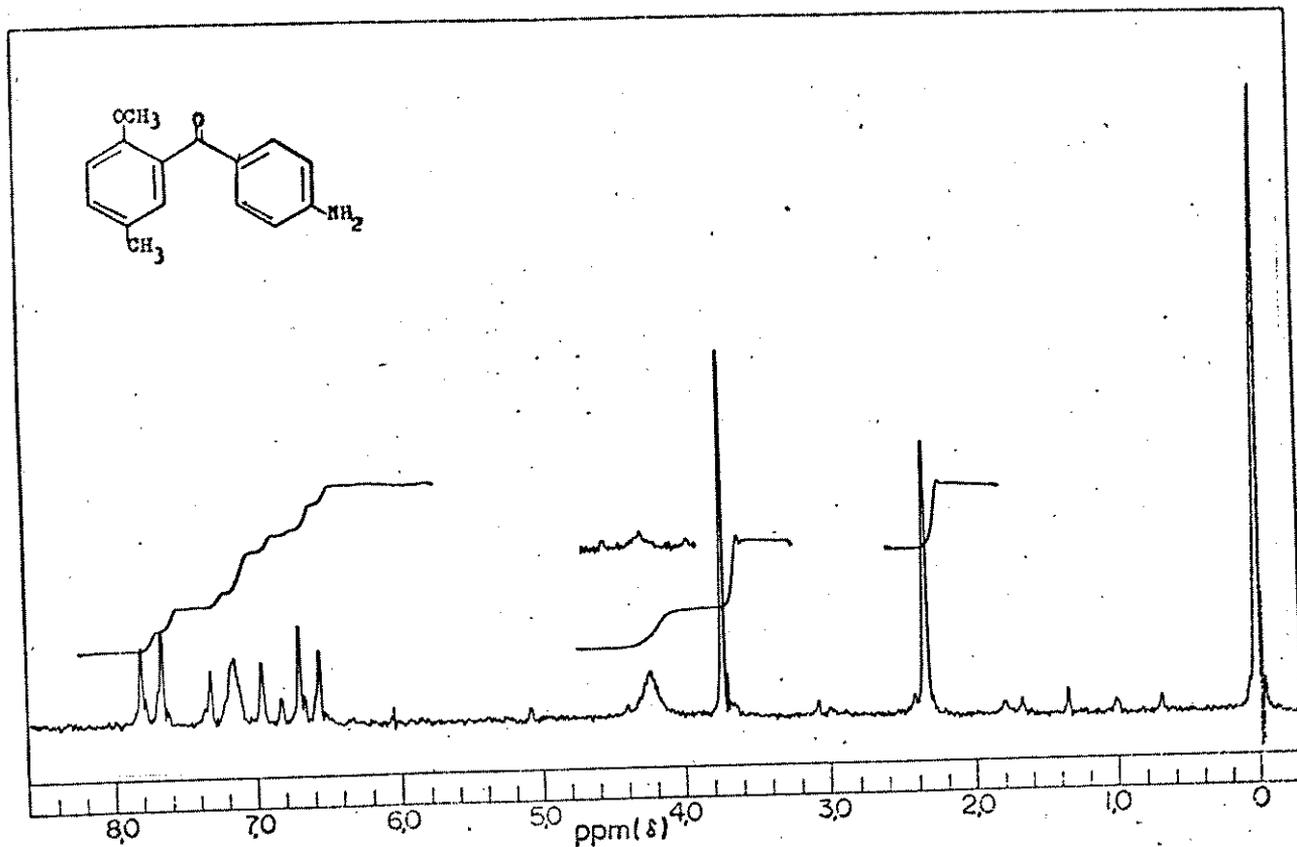
Espectro 33 - $^1\text{Hrnm}$ da 5-metil-2-metoxi-4'-nitrobenzofenona 85
(CDCl_3)



Espectro 34 - $^1\text{Hrnm}$ da 2-hidroxi-5-metil-4'-nitrobenzofenona 86
(CDCl_3)

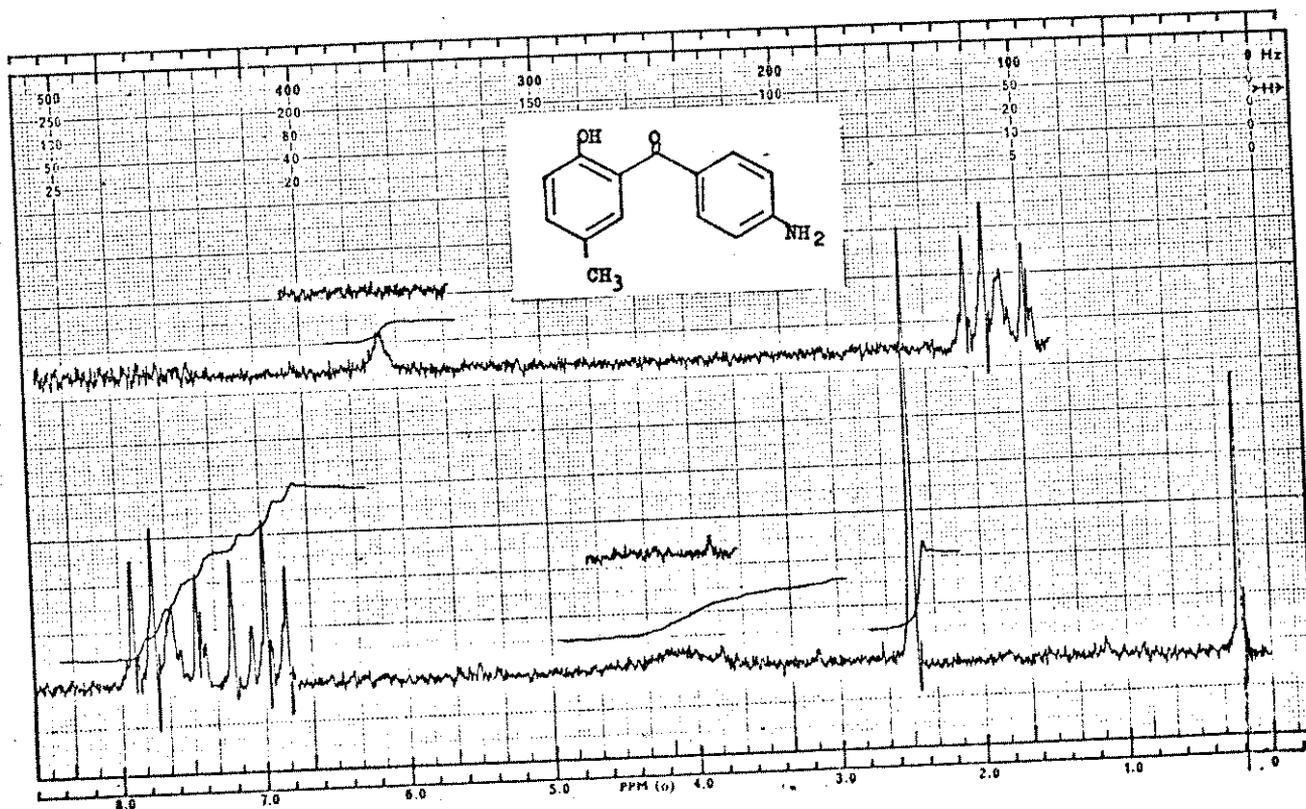


Espectro 35 - ¹Hrmm do 4'-amino-5-hidroxi-2-metilbenzofenona 87 (CDCl₃)



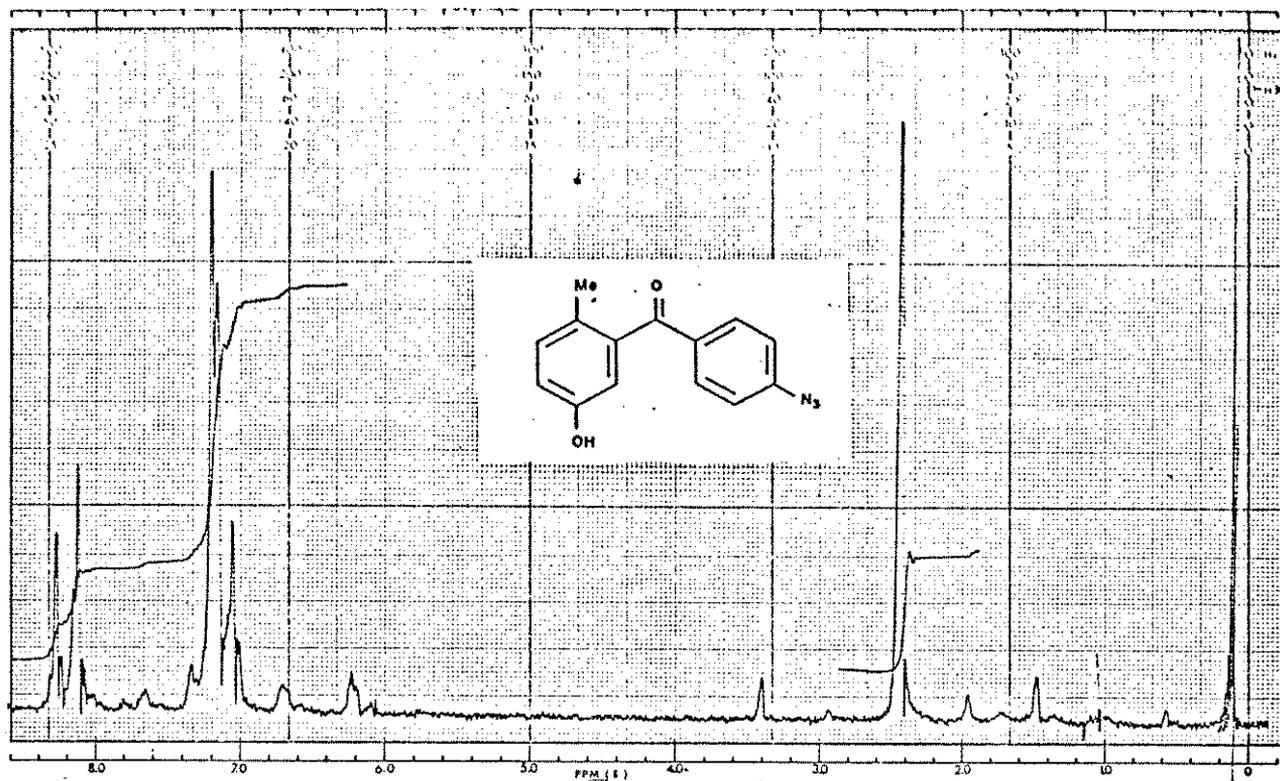
Espectro 36 - ^1H rmn do 4'-amino-5-metil-2-metoxobenzofenona
(CDCl_3)

88

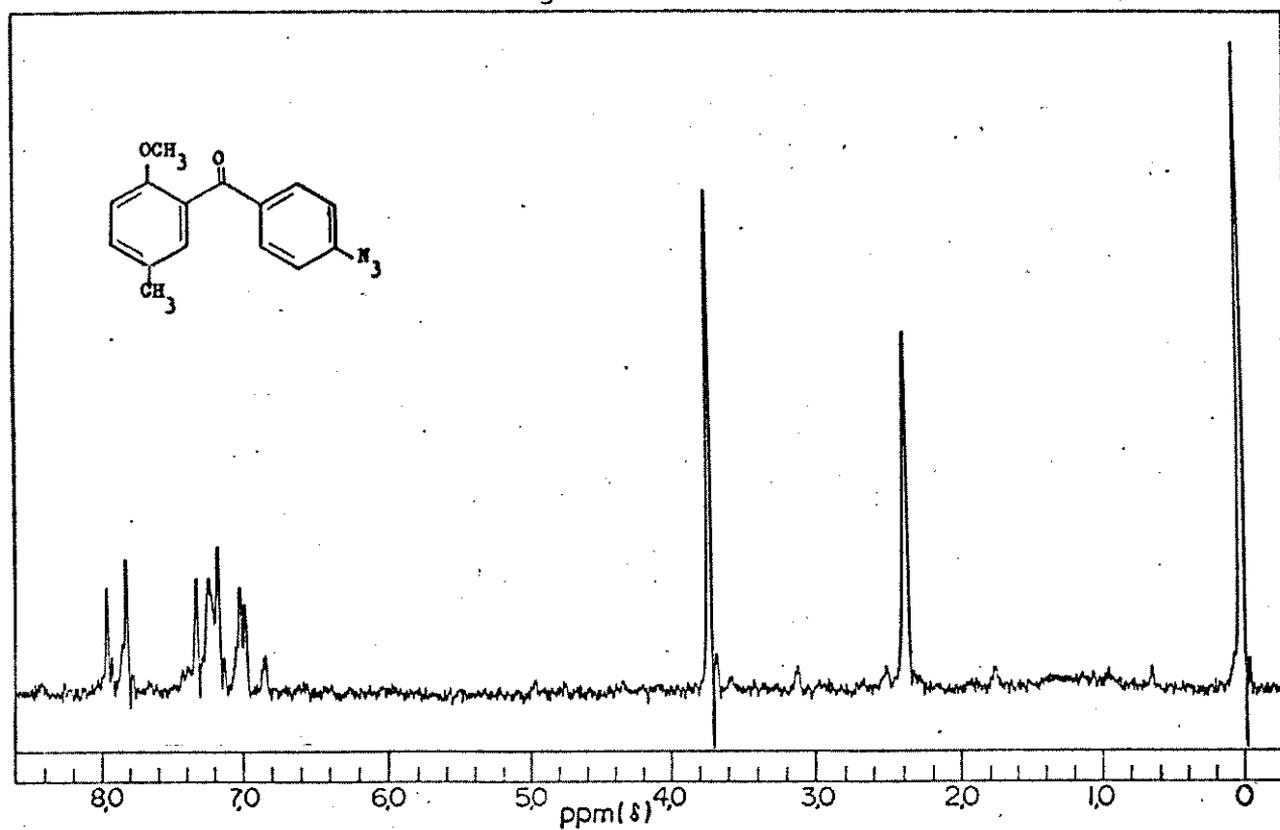


Espectro 37 - ^1H rmn do 4'-amino-2-hidroxi-5-metilbenzofenona
(CDCl_3)

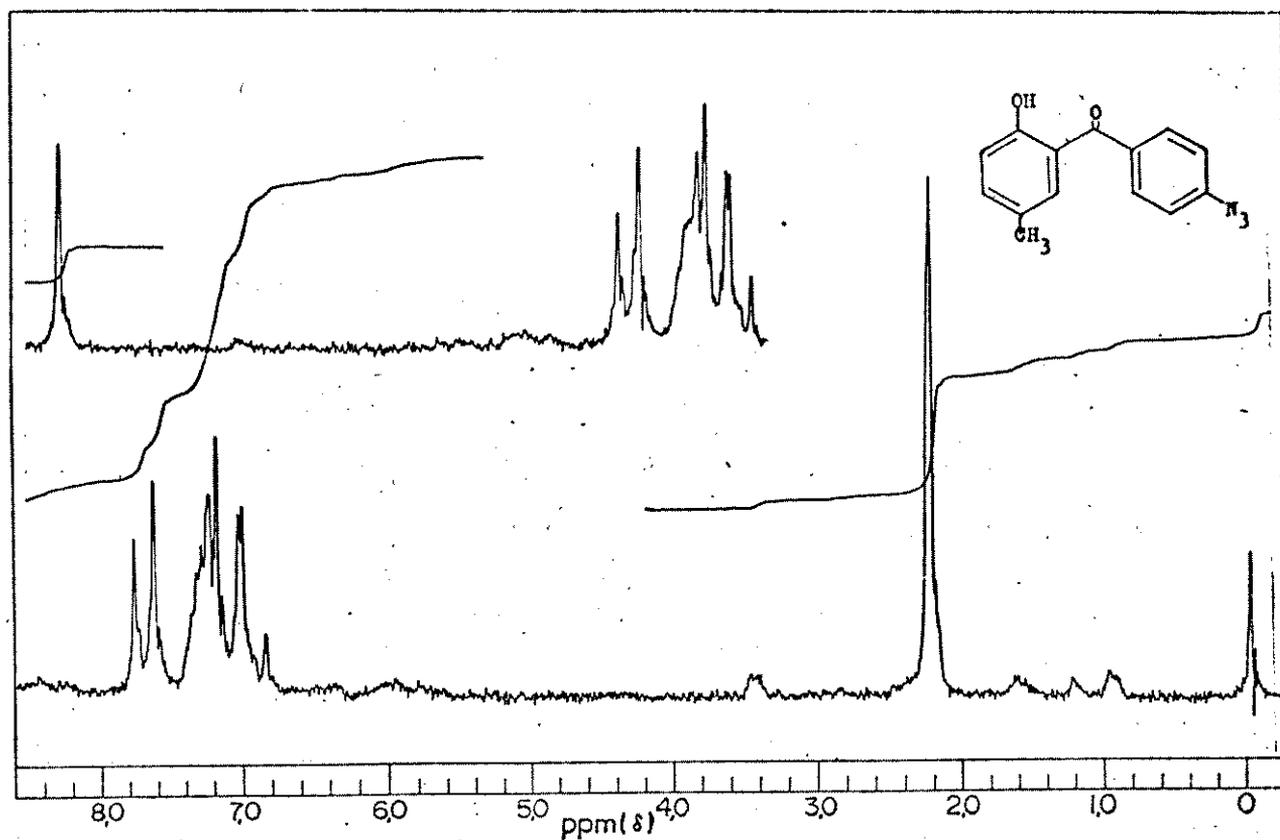
89



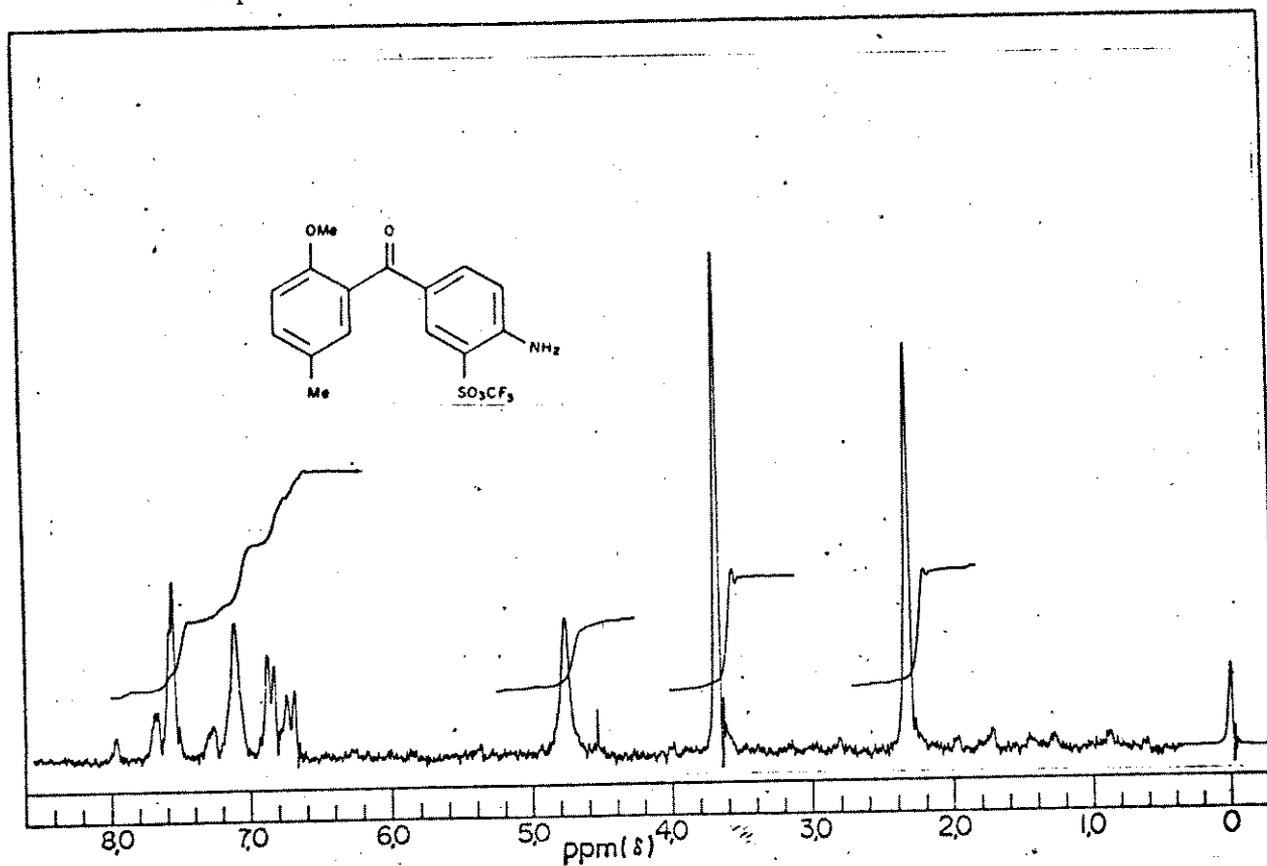
Espectro 38 - $^1\text{Hrnm}$ da 4'-azido-5-hidroxi-2-metilbenzofenona 90
(CDCl_3)



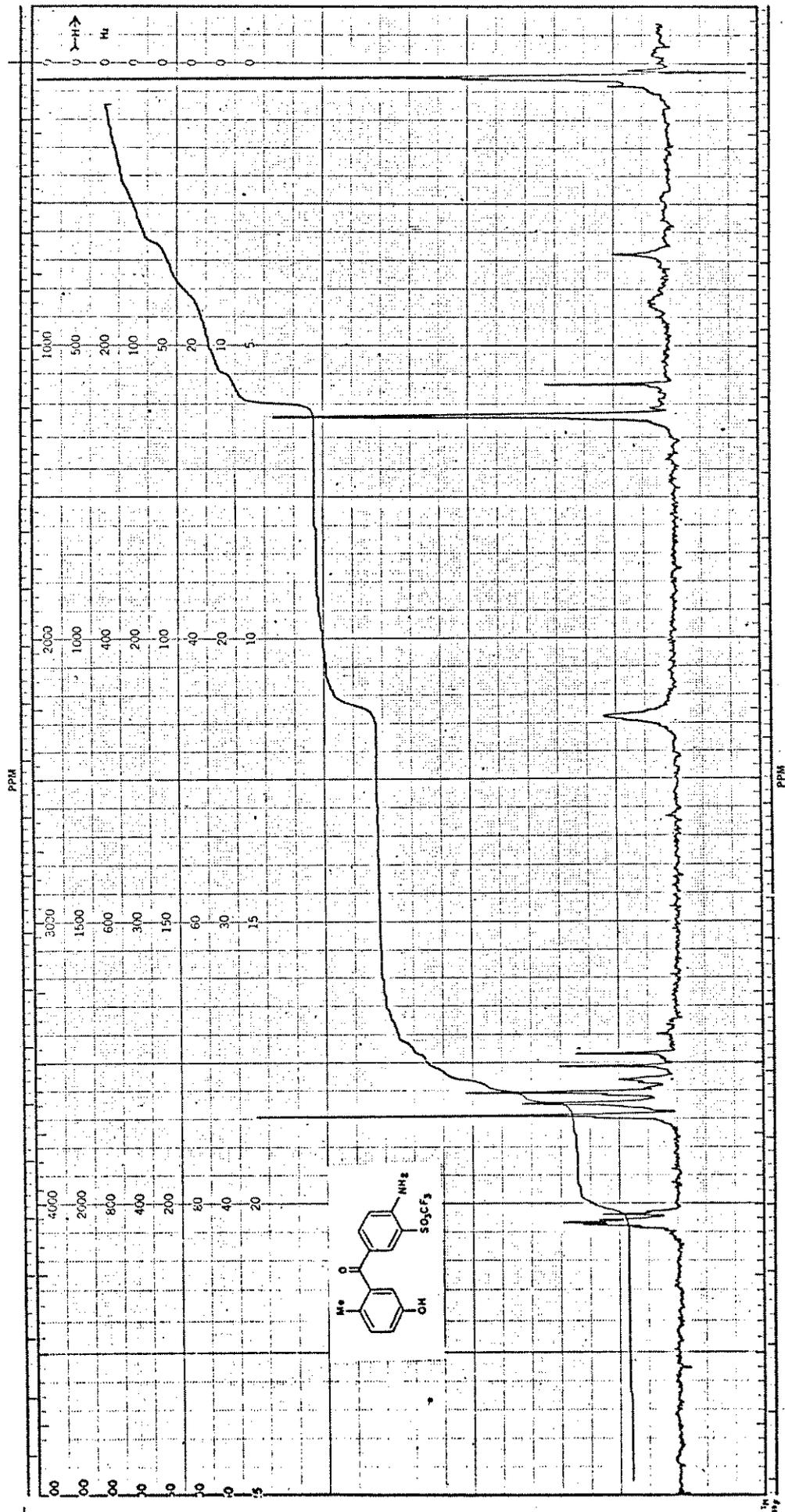
Espectro 39 - $^1\text{Hrnm}$ da 4'-azido-5-metil-2-metoxibenzofenona 91
(CDCl_3)



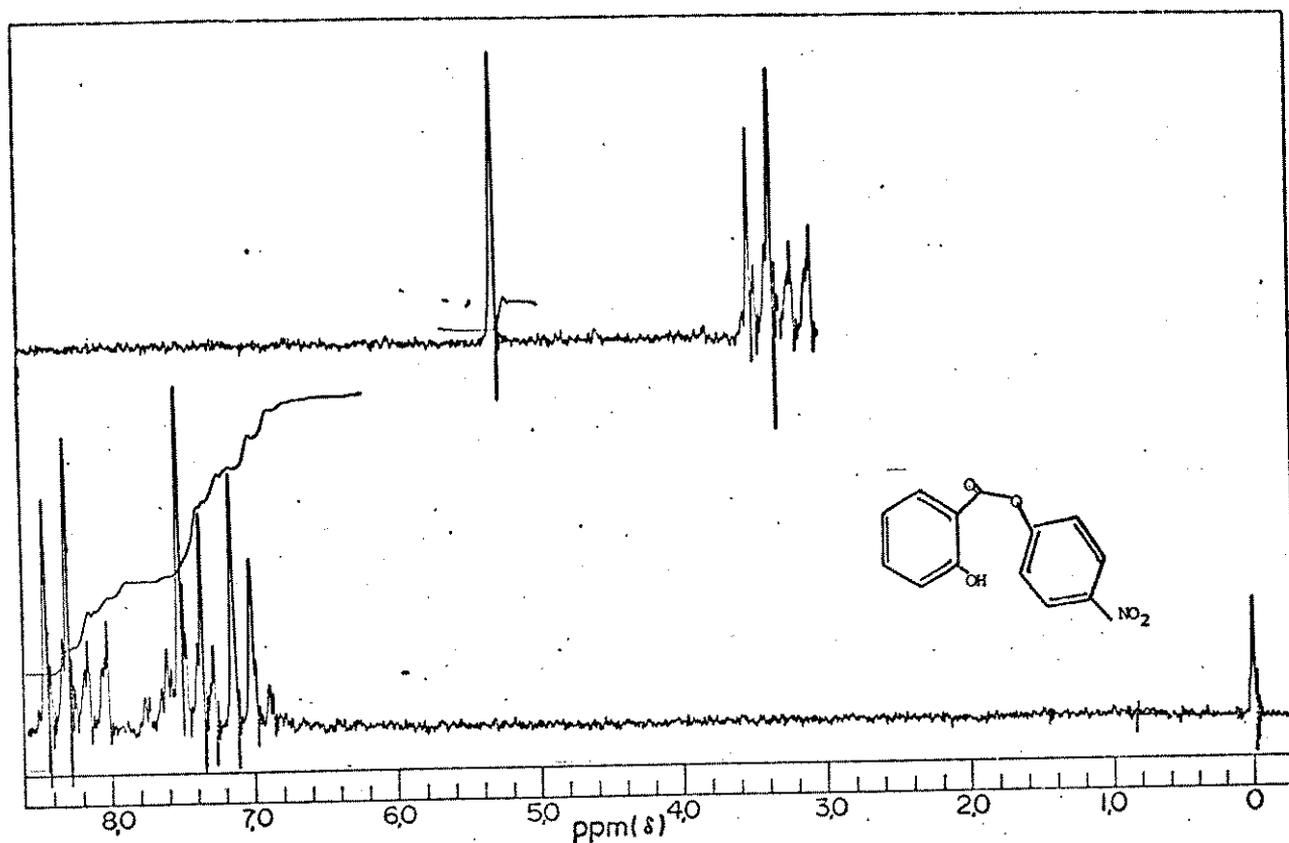
Espectro 40 - $^1\text{H NMR}$ da 4'-azido-2-hidroxi-5-metilbenzofenona 92



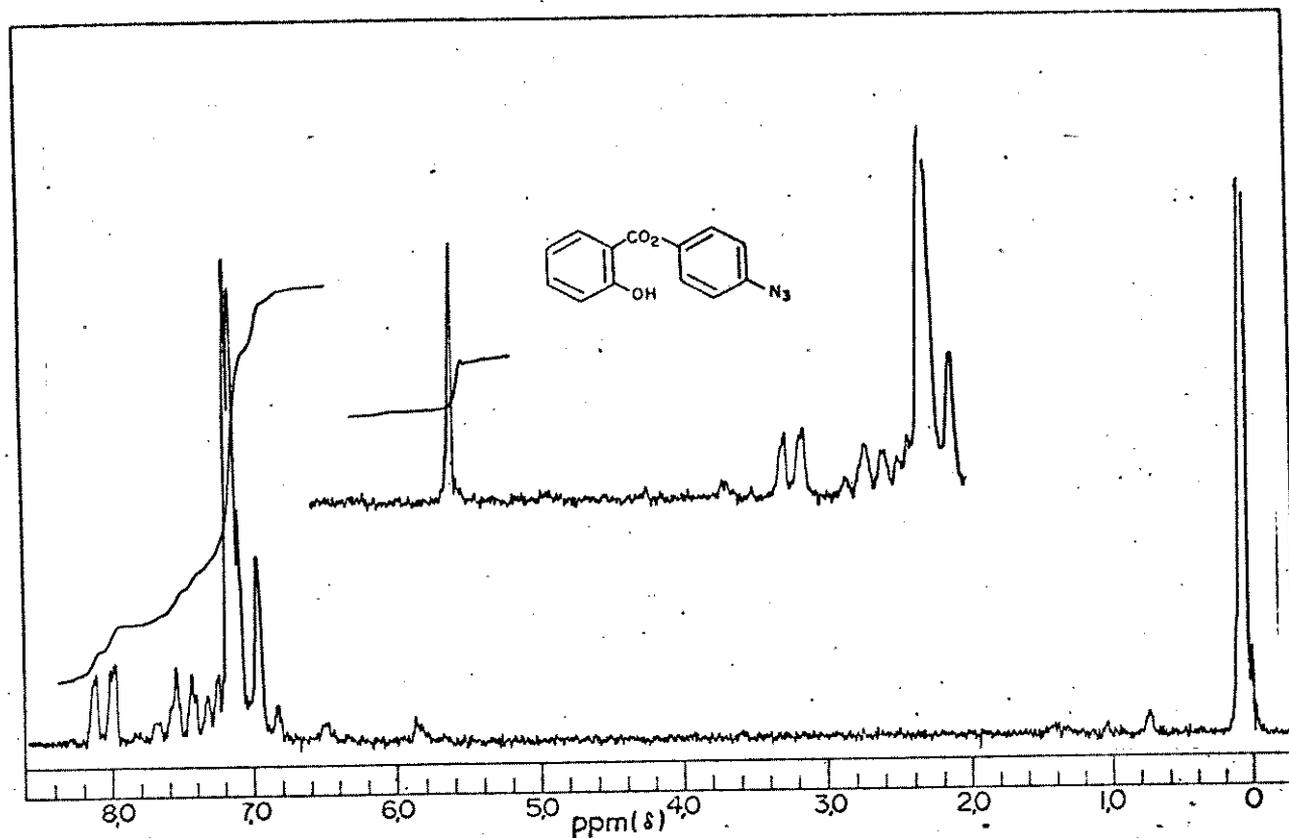
Espectro 41 - $^1\text{H NMR}$ de 4'-amino-5'-metil-2-metoxi-3'-trifluormetanolossulfonatobenzofenona 93 (CDCl_3)



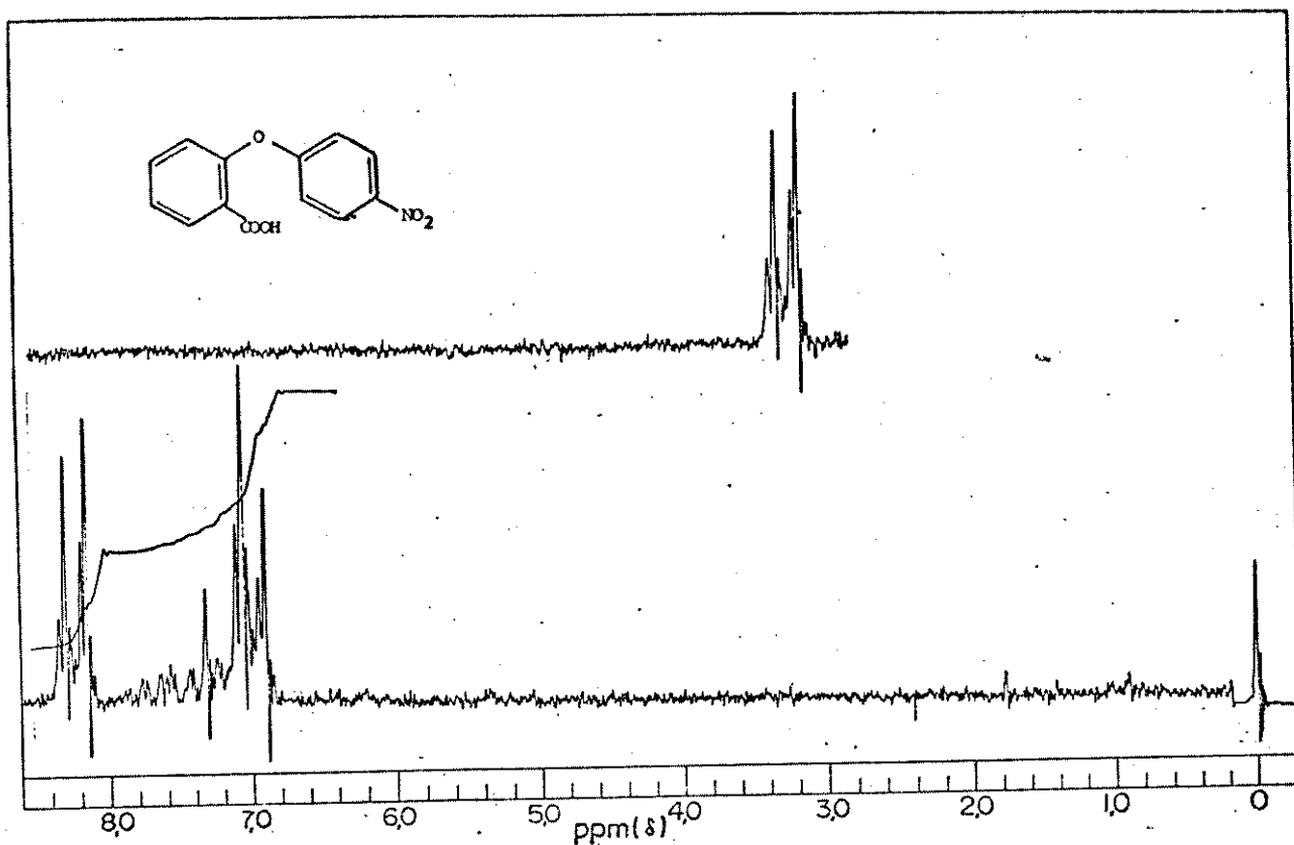
Espectro 42 - ^1H rmn da 4'-amino-5-hidroxi-2-metil-3'-trifluormetanossulfonatobenzofenona 94 (CDCl_3).



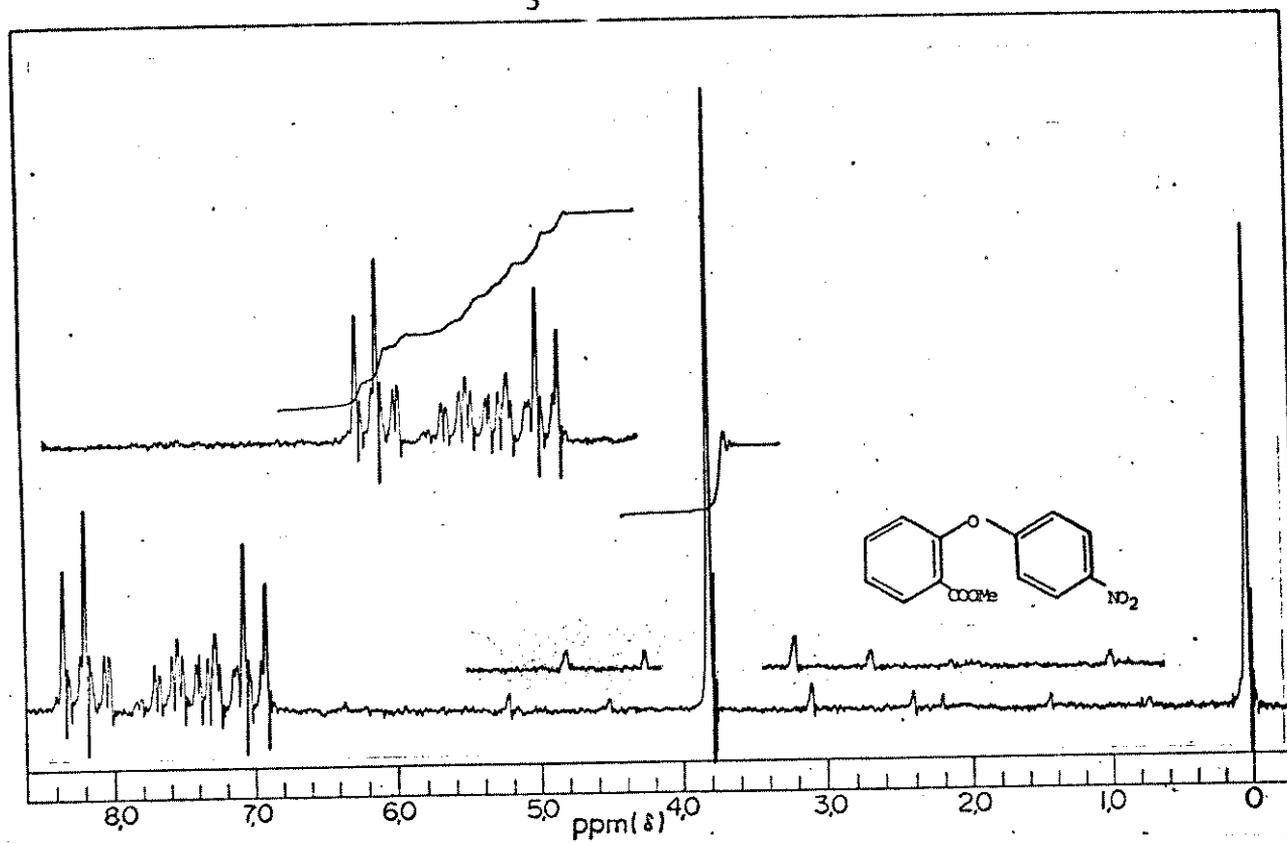
Espectro 43 - $^1\text{Hrnmn}$ do salicilato de 4-nitrofenila 100 (CDCl_3)



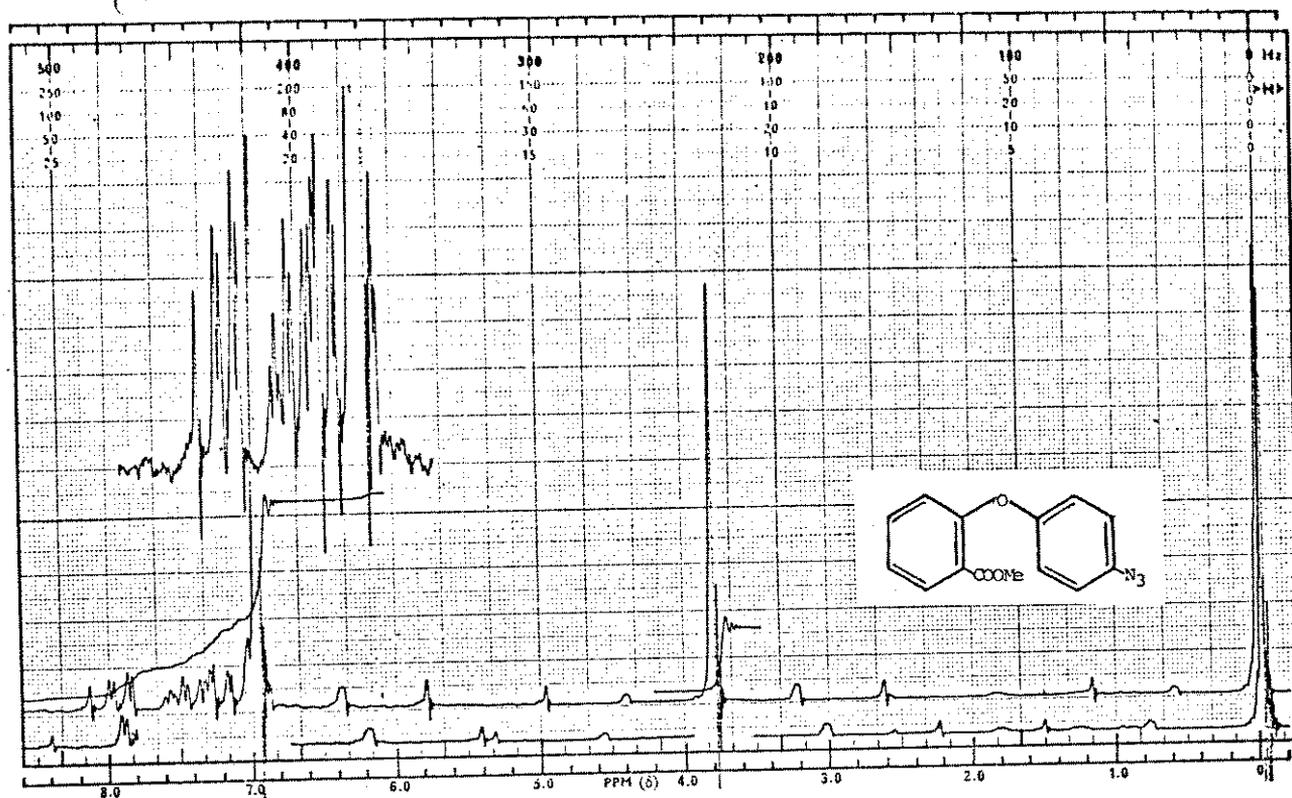
Espectro 44 - $^1\text{Hrnmn}$ do salicilato de 4-azidofenila 104 (CDCl_3)



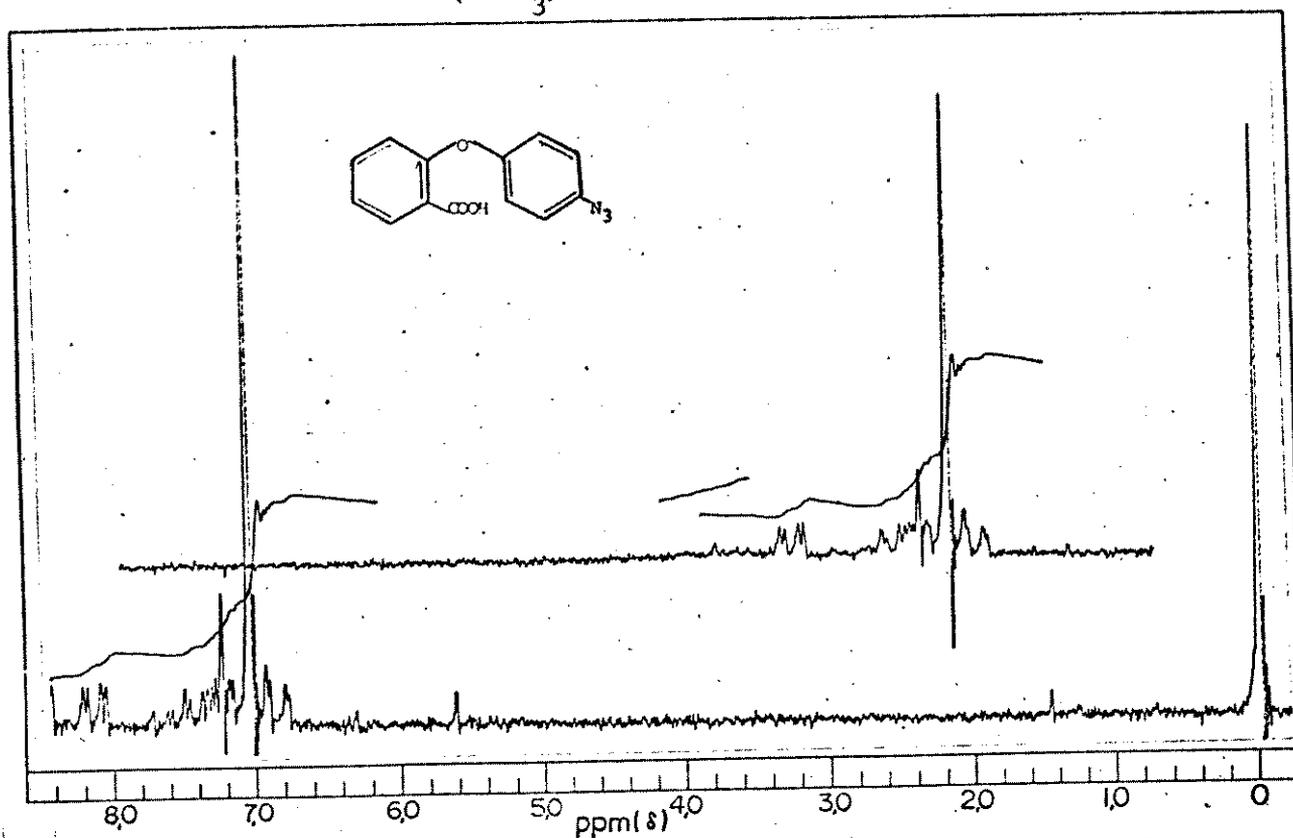
Espectro 45 - ^1H rmn do éter 2-carboxi-4'-nitrodifenílico 101
(CDCl_3)



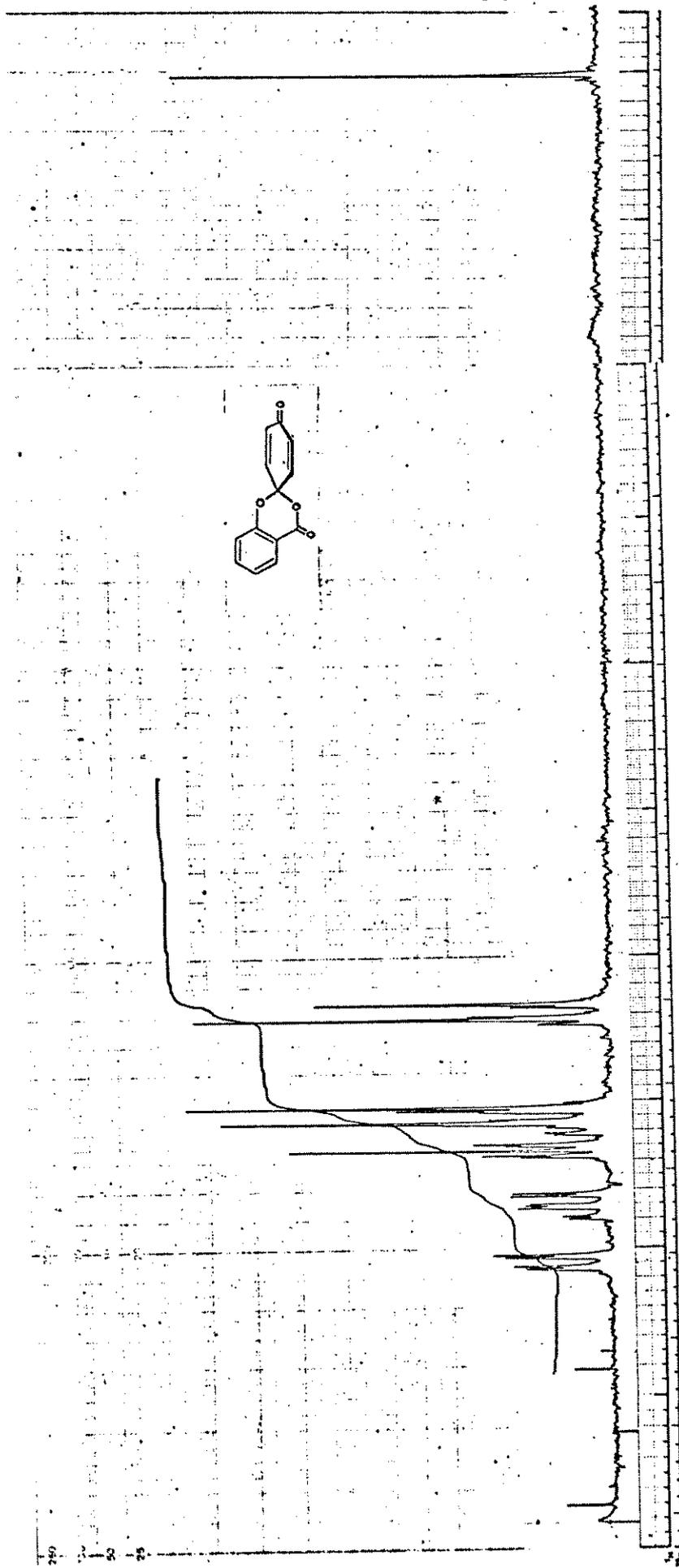
Espectro 46 - ^1H rmn do éter 2-metilcarboxi-4'-nitrodifenílico 102
(CDCl_3)



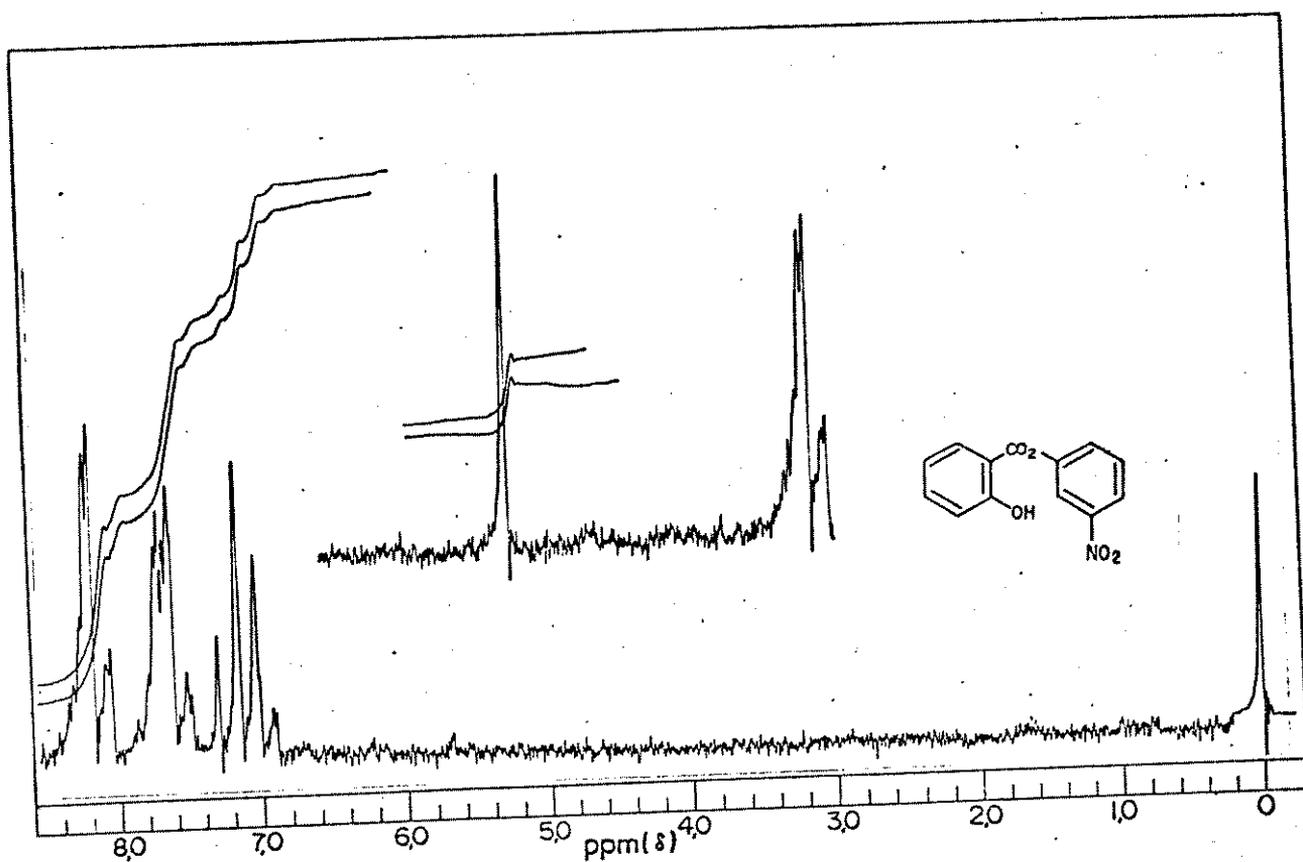
Espectro 47 - $^1\text{Hrnm}$ do éter 4'-azido-2-metilcarboxidifenílico 97
(CDCl_3)



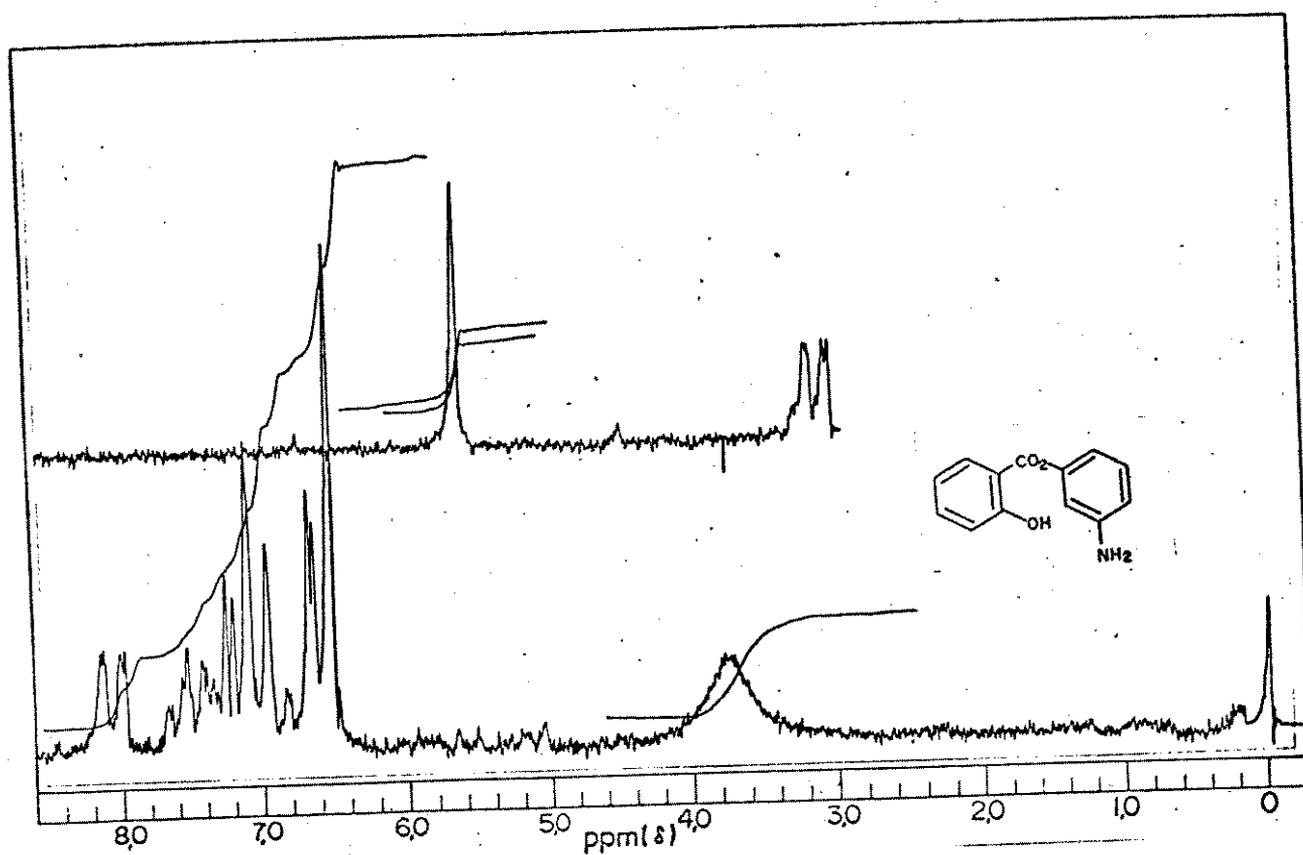
Espectro 48 - $^1\text{Hrnm}$ do éter 4'-azido-2-carboxidifenílico 108
(CDCl_3)



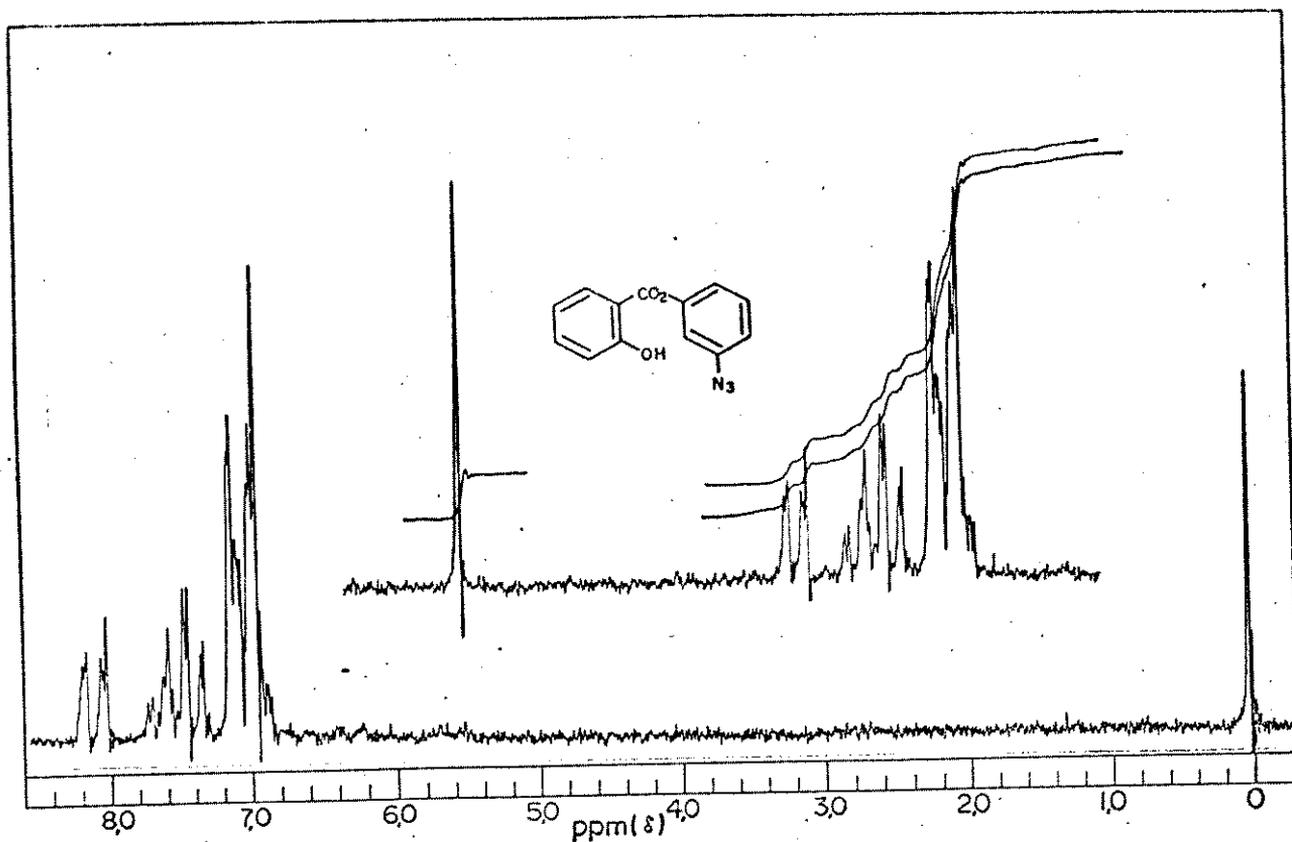
Espectro 49 - ^1H nm do 1,2,3,4-tetra-hidro-4-oxo-1,3-dioxinaftaleno[2',5'-dien-4'-ona 105
(CDCl_3).



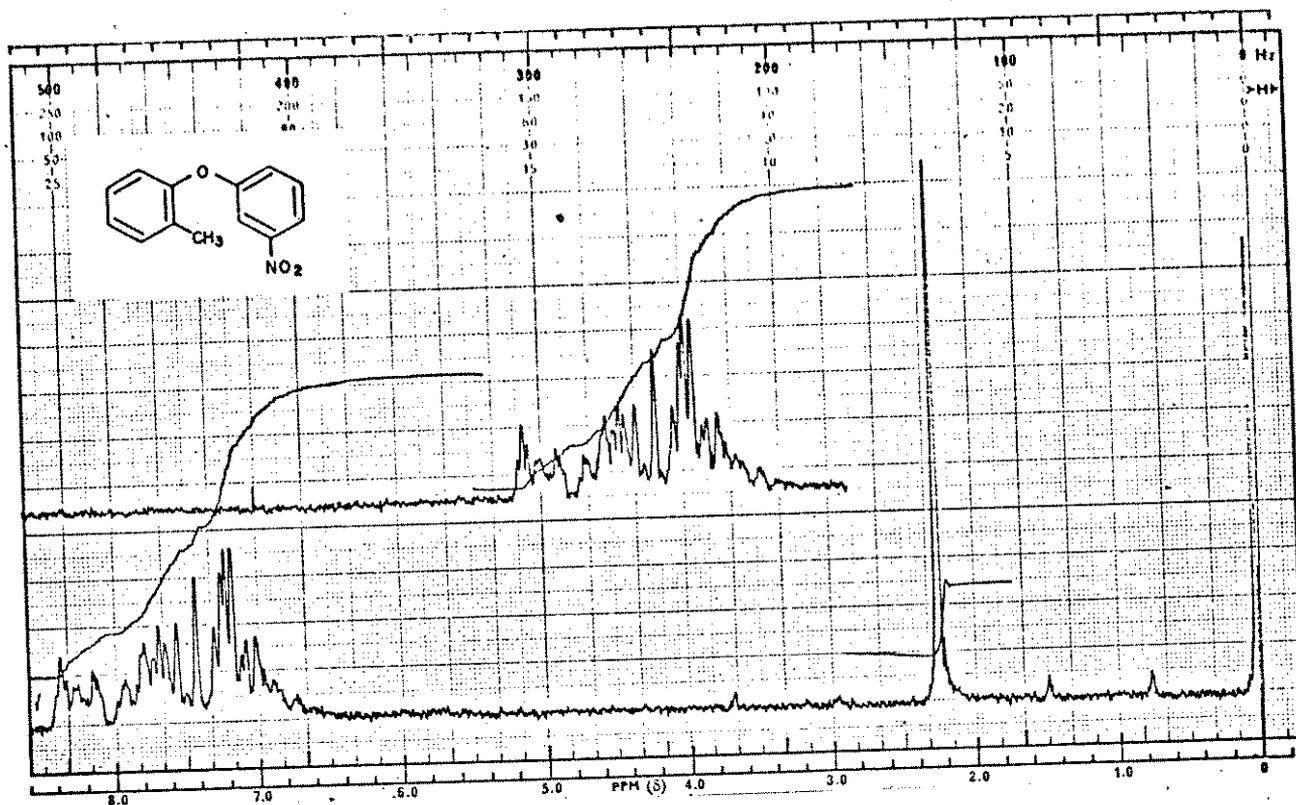
Espectro 50 - $^1\text{Hrnm}$ do salicilato de 3 nitrofenila 118 (CDCl_3)



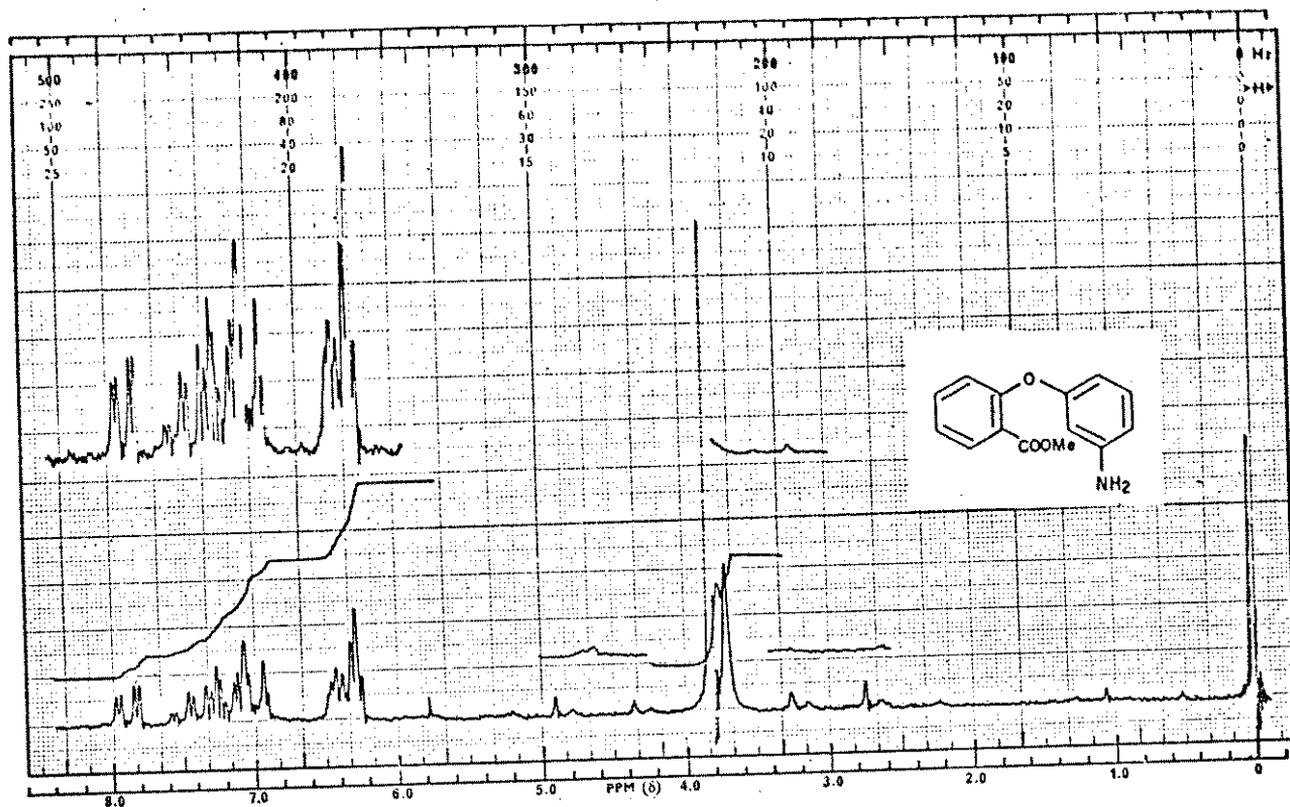
Espectro 51 - $^1\text{Hrnm}$ do salicilato de 3-aminofenila 115 (CDCl_3)



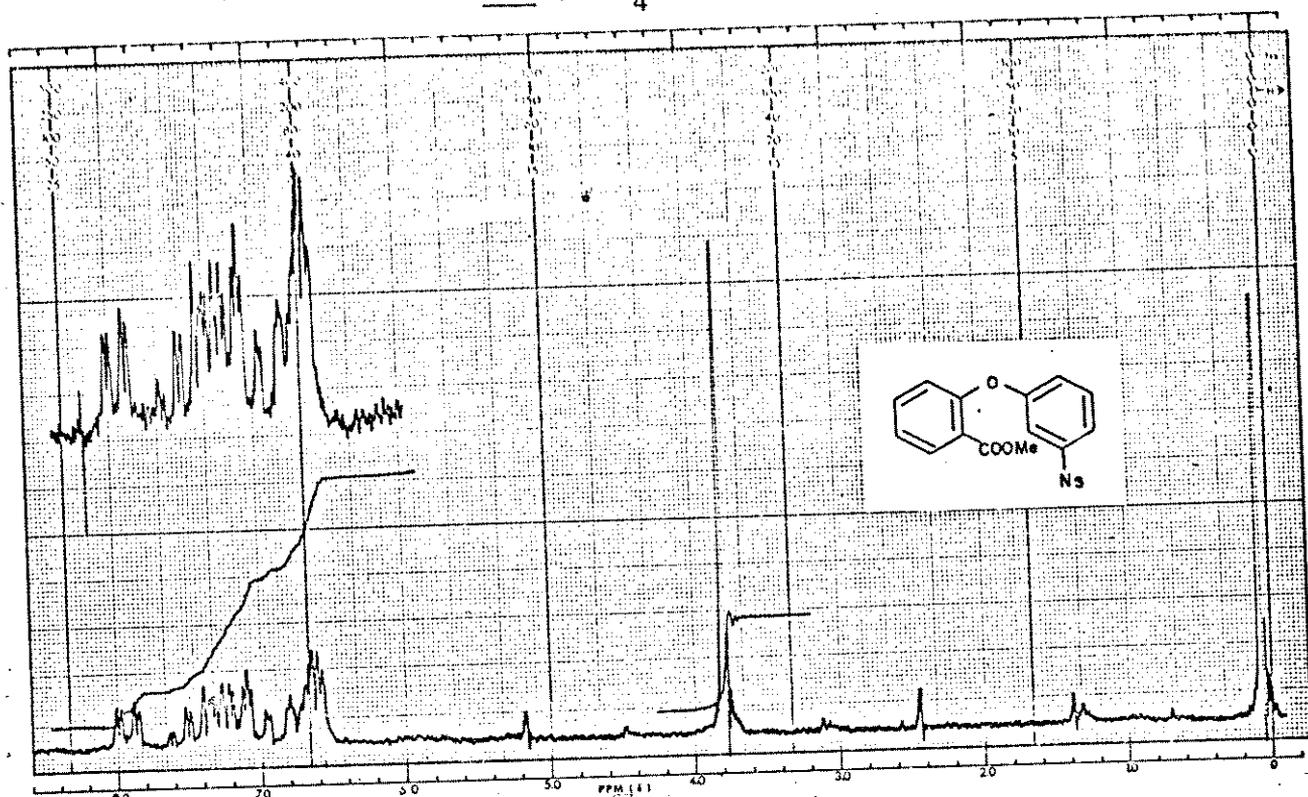
Espectro 52 - $^1\text{Hrnm}$ do salicilato de 3-azidofenila 115 (CDCl_3)



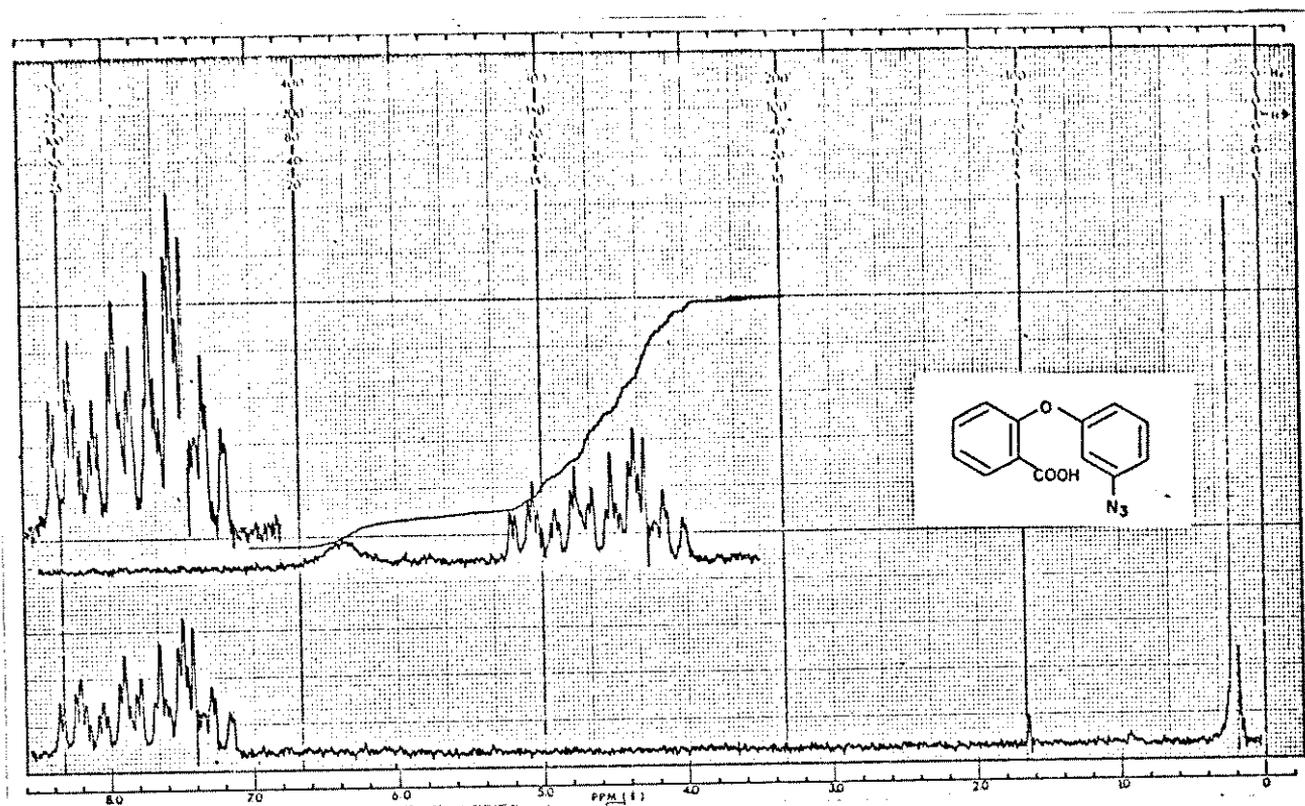
Espectro 53 - $^1\text{Hrnm}$ do éter 2-metil-3'-nitrodifenílico 123
(CDCl_3)



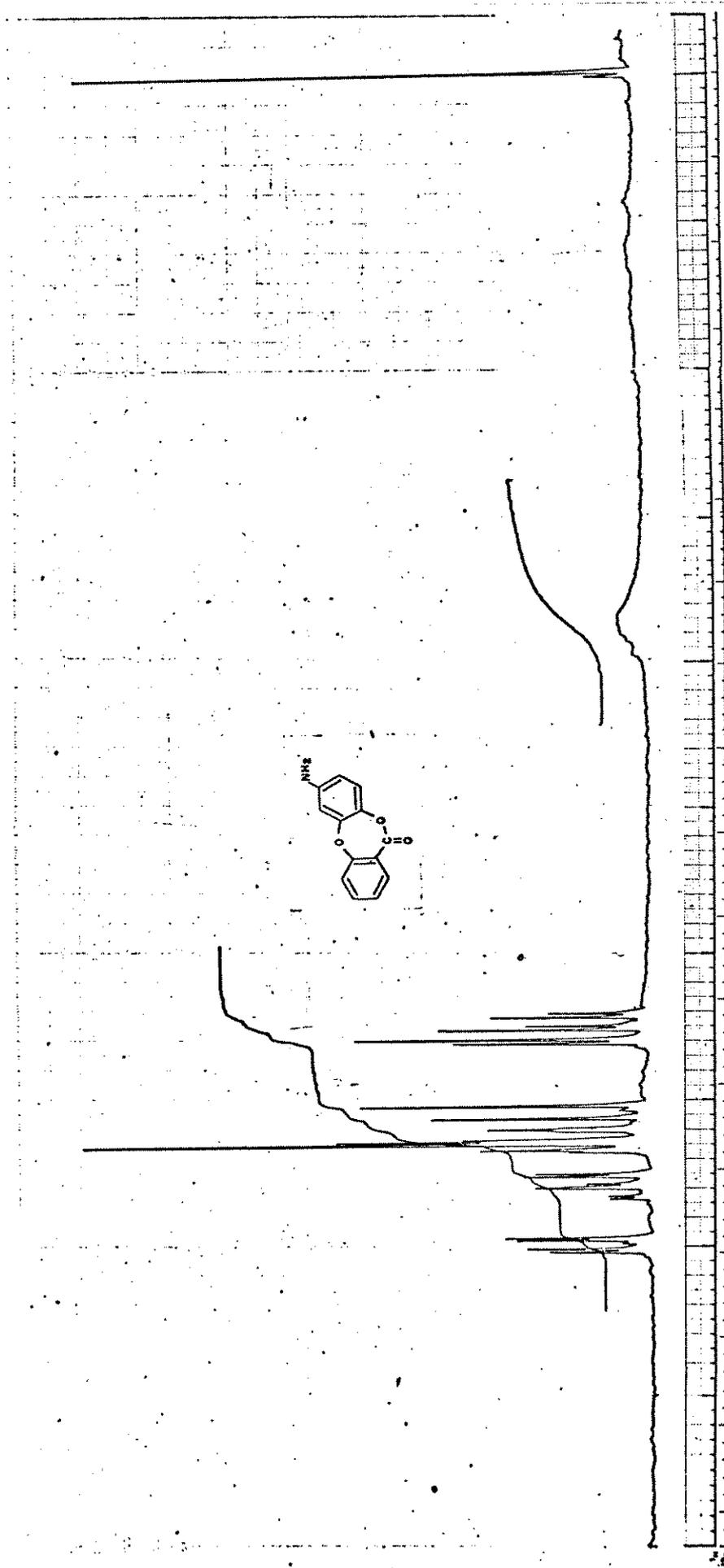
Espectro 54 - $^1\text{Hrnm}$ do éter 3'-amino-2-metilcarboxidifenílico
127 (CDCl_3)



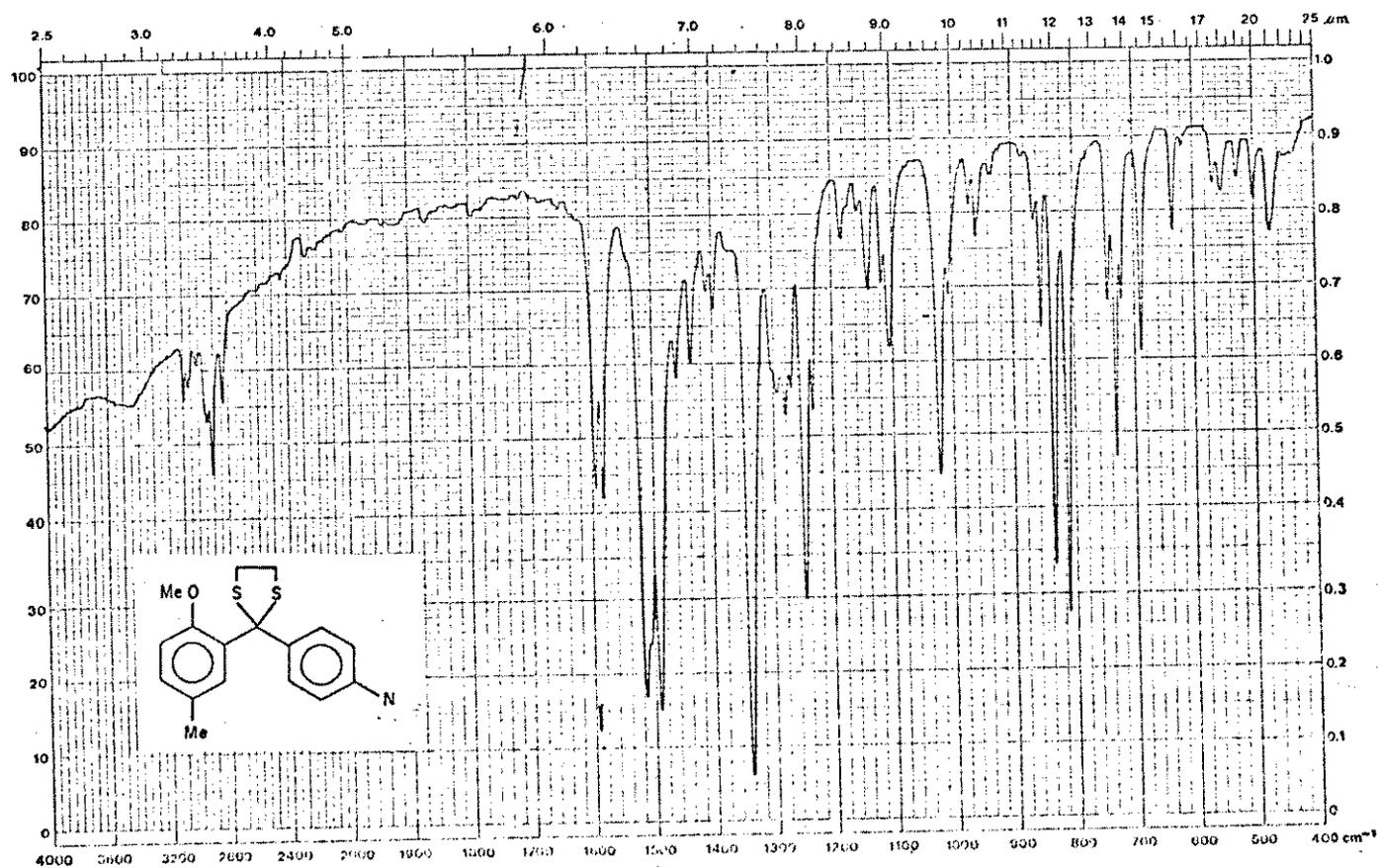
Espectro 55 - $^1\text{Hrnm}$ do éter 3'-azido-2-metilcarboxidifenílico
128 (CDCl_3)



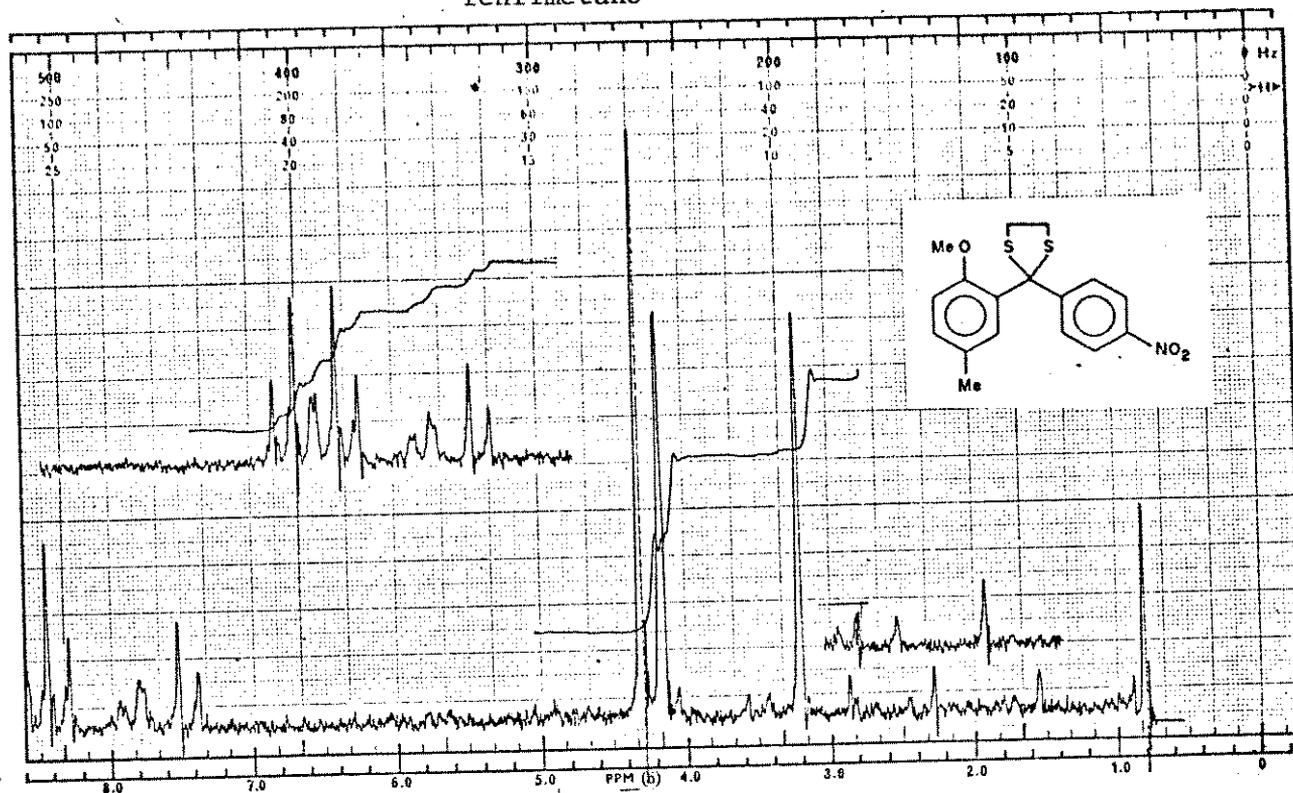
Espectro 56 - ^1H rm do éter 3'-azido-2-carboxidifenílico 114
(CDCl_3)



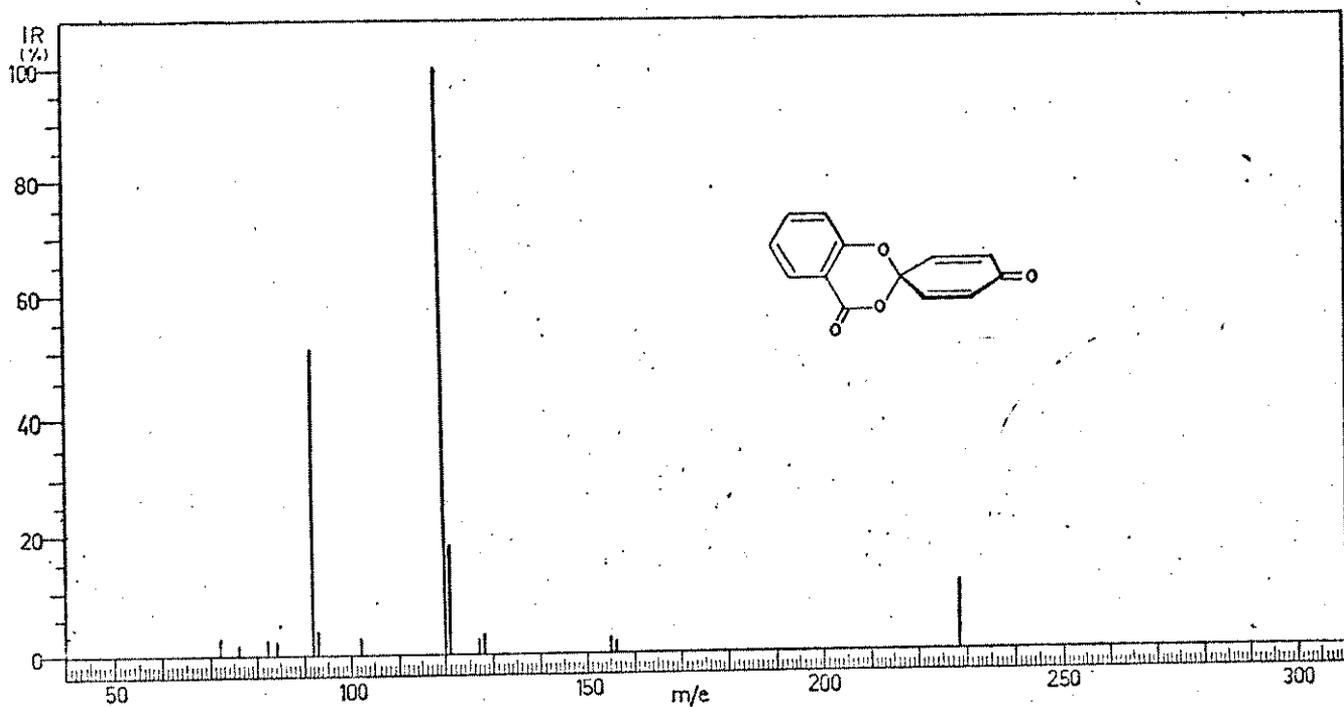
Espectro 57 - ^1H mm do 8-amini-11H-dibenzo [b,e] [1,4] dioxepim-11-ona 116 (CDCl_3)



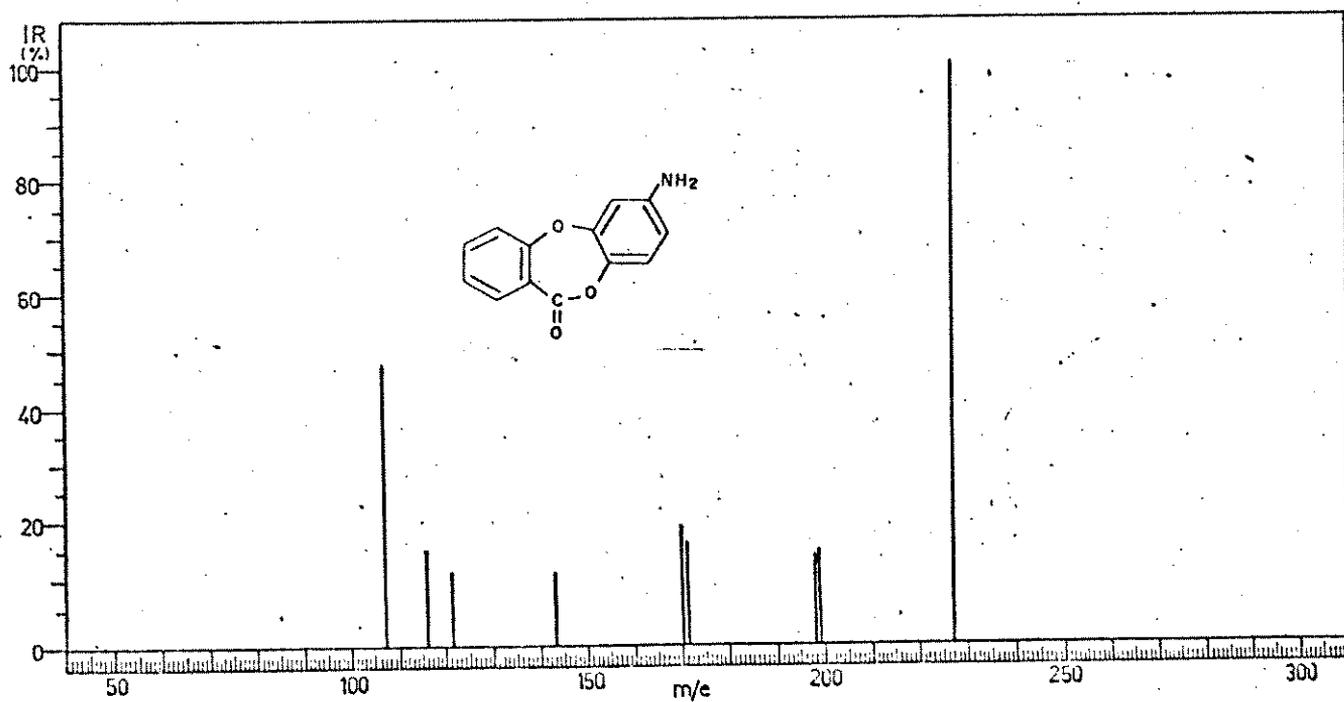
Espectro 60 - IV do 4'-amino-5'-metil-2-metoxi-1,3-ditiano di
fenilmetano



Espectro 61 - ¹Hrnm do 4'-amino-5'-metil-2-metoxi-1,3-ditiano
difenilmetano.



Espectro 62 - EM do 1,2,3,4-tetra-hidro-4-oxo-1,3-dioxinaftalenois
pirociclohexa-2'-5'-dien-4'-ona 105 (CDCl₃)



Espectro 63 - EM do 8-amino-11H-dibenzo [b,e] [1,4]-dioxepim-11-o
na 116 (CDCl₃)