

Thaís Andreia Rossa

**SÍNTESE DE AZIRINAS CONTENDO UM GRUPO METILENO
ATIVADO COMO PRECURSORES DE HETEROCICLOS
MULTIFUNCIONALIZADOS**

Dissertação submetida ao
Programa de Pós-Graduação em
Química da Universidade Federal
de Santa Catarina para a obtenção
do Grau de Mestre em Química
Área de concentração: Química
Orgânica
Orientador: Prof. Dr. Marcus
Mandolesi Sá

Florianópolis
2015

Thaís Andreia Rossa

**SÍNTESE DE AZIRINAS CONTENDO UM GRUPO METILENO
ATIVADO COMO PRECURSORES DE HETEROCICLOS
MULTIFUNCIONALIZADOS**

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de **Mestre em Química** no **Programa de Pós-Graduação em Química** da Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 10 de Julho de 2015.

Prof. Dr. Vanderlei Gageiro Machado
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Marcus Mandolesi Sá
Orientador

Prof. Dr. Marcelo de Godoi
(FURG)

Prof. Dr. Vanderlei Gageiro
Machado
(DQ-UFSC)

Prof. Dr. Fábio Zazyki Galetto
(DQ-UFSC)

Dr. Marcelo Volpatto Marques
(DQ-UFSC)

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Professor Marcus Mandolesi Sá pela oportunidade de fazer parte do seu grupo de pesquisa, pela orientação, incentivo e apoio ao longo do período em que fiz Iniciação Científica e Mestrado. Aos colegas de laboratório, Taíssa, Marcelo, Lidi, Tula, Misa, Cris, Luiz, Henrique, Marcos, Theo, Mariane, Jahn, Sandro, Lais e ao professor Antonio C. Joussef pela convivência e pela troca de conhecimentos. Aos grandes mestres que tive durante a minha graduação e pós-graduação.

Ao CEBIME (Laboratório Central de Biologia Molecular Estrutural) e à técnica Elis pelas análises de EMAR. À Graça e ao Jadir, aos funcionários da Central de Análises e a todos os demais funcionários da Universidade por todos os serviços prestados. À CAPES pela concessão da Bolsa de Mestrado. À Universidade Federal de Santa Catarina e ao Curso de Pós-Graduação em Química pela estrutura. Ao CNPq e INCT-Catálise pelos auxílios concedidos.

Ao meu namorado Henrique pela paciência e apoio incondicional. Aos meus pais, Marilene e Gilberto, por todo o amor e carinho. A toda minha família, a todos os meus amigos, em especial a Manu, e a todos aqueles que, de uma forma ou de outra, contribuíram para realização deste trabalho.

RESUMO

Neste trabalho foi desenvolvida uma rota sintética simples e eficiente para a síntese de 2*H*-azirinas contendo um grupo metileno ativado. As 2*H*-azirinas foram preparadas a partir dos ácidos β,γ -insaturados comerciais: (*E*)-4-fenil-3-butenóico ou (*E*)-3-hexenóico. A primeira etapa reacional envolveu a esterificação dos ácidos em excesso de MeOH e catálise ácida. Os ésteres β,γ -insaturados foram dibromados por meio de um método diastereosseletivo empregando NaBr e ácido tribromoisocianúrico, resultando nos ésteres *anti*- β,γ -dibromados. Os compostos dibromados foram tratados com NaN₃ e DIPEA em DMSO, obtendo-se o (*Z*)-4-azido-4-fenil-3-butenóico de metila e o (*E*)-4-azido-2-hexenóico de metila, produtos resultantes de reações de substituição do γ -bromo por azida e eliminação de HBr. O (*E*)-4-azido-2-hexenóico de metila foi isomerizado para 4-azido-3-hexenóico de metila (mistura 4:1 de isômeros *Z/E*) por meio de catálise básica utilizando DBU. Por fim, as β,γ -vinil- γ -azidas foram submetidas à irradiação de micro-ondas, promovendo a termólise das vinil azidas pela perda de N₂ molecular e formação dos heterociclos 3-fenil-2*H*-azirina-2-acetato de metila e 3-etil-2*H*-azirina-2-acetato de metila de forma seletiva e em rendimento quantitativo. Dessa forma, as 3-fenil- e 3-etil-2*H*-azirinas desejadas foram obtidas com sucesso a partir de materiais de partida comerciais em quatro e cinco etapas reacionais e em rendimentos globais de 55% e 43%, respectivamente. Em continuação ao estudo, a reatividade desses heterociclos tensionados contendo o grupamento metileno ativado foi estudada. Ao reagir as 3-fenil- ou 3-etil-2*H*-azirinas em presença de L-prolina, acetona e H₂O, observou-se a formação de pirazinas, resultantes da reação de dimerização das 2*H*-azirinas. Em adição, buscando a preparação de um oxazol funcionalizado reagiu-se a 3-fenil-2*H*-azirina com brometo de bromoacetila. O 2-bromometil-5-feniloxazol-4-acetato de metila foi obtido com sucesso a partir do ataque nucleofílico do nitrogênio azirínico à carbonila do brometo ácido e posterior reação de expansão do anel. De forma similar, o 2-azidometil-5-feniloxazol-4-acetato de metila pôde ser preparado em uma reação *one-pot* a partir da 3-fenil-2*H*-azirina e do brometo de bromoacetila e posterior adição de NaN₃ ao meio, resultando em óleo amarelo em 31% de rendimento. Além dos oxazóis, foi possível sintetizar alguns exemplos de imidazóis a partir da reação entre a 3-fenil-2*H*-azirina, uma amina e um aldeído em uma reação multicomponente. As reações foram altamente eficientes, tendo em vista que foram obtidos imidazóis tetrassubstituídos em rendimentos moderados (45-63%) de forma rápida, em reações à temperatura ambiente e na ausência de solvente.

Palavras-chave: N-Heterociclos; Azirinas; Imidazóis; Química Verde.

ABSTRACT

In the present study, a simple and efficient synthetic route to prepare 2*H*-azirines containing an activated methylene group was developed. The 2*H*-azirines were synthesized from commercially available β,γ -unsaturated acids: (*E*)-4-phenyl-3-butenic or (*E*)-3-hexenoic. The first step involved the esterification of the acids using excess of MeOH and acid catalysis. The β,γ -unsaturated esters were dibrominated through a diastereoselective method employing NaBr and tribromoisocyanuric acid, resulting in the *anti*- β,γ -dibromo esters. The dibromo derivatives were treated with NaN₃ and DIPEA in DMSO to give methyl (*Z*)-4-azido-4-phenyl-3-butenate and methyl (*E*)-4-azido-2-hexenoate, which were formed from nucleophilic displacement of the bromine at the γ -position by the azide group combined with HBr elimination. Methyl (*E*)-4-azido-2-hexenoate was isomerized to methyl 4-azido-3-hexenoate (*Z/E* mixture) employing DBU as a basic catalyst. The alkyl and aryl-substituted β,γ -vinylazido esters were subjected to thermolysis by use of microwave irradiation, which induced the loss of molecular N₂ and the selective formation of the corresponding methyl 3-phenyl-2*H*-azirine-2-acetate and methyl 3-ethyl-2*H*-azirine-2-acetate in quantitative yields. Therefore, 3-phenyl and 3-ethyl-substituted azirines were successfully obtained from commercially available starting materials in four and five steps and with 55% and 43% overall yields, respectively. Furthermore, the reactivity of these strain heterocycles containing an activated methylene group was studied. Reacting 3-phenyl or 3-ethyl-substituted azirines in the presence of L-proline in aqueous acetone gave rise to pyrazines as a result of a dimerization reaction of the starting azirines. Moreover, reaction between 3-phenyl-substituted azirine and bromoacetyl bromide was conducted, aiming at the formation of a functionalized oxazol. Methyl 2-bromomethyl-5-phenyl-4-oxazol acetate was successfully obtained from the nucleophilic attack of the azirine nitrogen atom to the carbonyl carbon atom and subsequent ring expansion reaction. Similarly, methyl 2-azidomethyl-5-phenyl-4-oxazol acetate was prepared in a one-pot reaction from 3-phenyl-2*H*-azirine and bromoacetyl bromide and subsequent addition of NaN₃, resulting in a yellow oil (31% yield). The synthesis of a representative group of fully substituted imidazoles by reacting 3-phenyl-azirine with an amine and an aldehyde in a multicomponent reaction was also undertaken. The reactions were highly efficient considering that tetrasubstituted imidazoles were readily synthesized in moderate yields (45-63%), in a short reaction time (1-24 h), at room temperature and in the absence of any solvent or additive.

Keywords: N-Heterocycles; Azirines; Imidazoles; Green Chemistry

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Diferentes estratégias para a preparação de 2 <i>H</i> -azirinas.	27
Esquema 2. Obtenção de 1 a partir do método de Neber ou modificações.	27
Esquema 3. Preparação de azirinas 1 a partir de ativação térmica ou fotólise de vinil azidas 3	28
Esquema 4. Síntese das azirinas 4 e 5 a partir da irradiação de vinil azidas 6 utilizando micro-ondas.	28
Esquema 5. Preparação da azirina halogenada 7 por meio da fotólise de 8	29
Esquema 6. Síntese de vinil azidas pelo método de Hassner.	29
Esquema 7. Síntese de vinil azidas a partir de compostos dibromados vicinais.	30
Esquema 8. Síntese dos compostos dibromados 14 utilizando TBICA e NaBr.	30
Esquema 9. Formação de intermediários reativos por meio da clivagem da ligação C-N ou da ligação C-C.	31
Esquema 10. Síntese de indóis 17 a partir de 2- <i>aril</i> -2 <i>H</i> -azirinas 18	31
Esquema 11. Síntese de isoxazóis 20 a partir de 2- <i>acil</i> -2 <i>H</i> -azirinas 19	31
Esquema 12. Preparação dos heterociclos 21a-b , 22c , 25a-b e 26c por meio da termólise ou fotólise das azirinas 23	32
Esquema 13. Obtenção da pirazina 28 por meio da dimerização da azirina 30	32
Esquema 14. Preparação de pirazinas 31 pela termólise das azirinas 32	33
Esquema 15. Representação da reatividade de 2 <i>H</i> -azirinas frente à eletrófilos.	33
Esquema 16. Obtenção das 3,4-di-hidro-2 <i>H</i> -pirrol-2-onas 36 a partir das azirinas 34 e do ceteno 35	34
Esquema 17. Formação dos heterociclos 38a e 38b pela reação entre a azirina 39 e a sulfonilaminas 40	34
Esquema 18. Obtenção de oxazóis 46 a partir da reação entre as azirinas 45 e cloreto de acetila.	35
Esquema 19. Obtenção de anéis imidazólicos 49 a partir da reação entre azirinas 50 e iminas 51	36
Esquema 20. Obtenção da mistura de regioisômeros 52 por meio da reação entre a azirina 53 e a imina 54 catalisada por FeCl ₂ ou FeCl ₃	36

Esquema 21. Síntese de imidazóis 60 a partir do isoxazol 58 , do aldeído 55 e da α -aminonitrila 56	37
Esquema 22. Obtenção de aziridinas 61 e 63 a partir da adição de nucleófilos às azirinas 62	38
Esquema 23. Formação de oxazolinas 64 a partir da azirina 65a e aldeídos ou cetonas em meio básico.	38
Esquema 24. Obtenção das piridinas 67 por meio da clivagem da ligação C-N de 68 , seguido por eletrociclicização de 69	39
Esquema 25. Proposta de rota sintética para a preparação de azirinas 65 e prováveis produtos a partir da reação entre 65 e aldeídos, cetonas ou iminas. .	43
Esquema 26. Esterificação de Fischer dos ácidos 71a e 71b	45
Esquema 27. Proposta de formação de bromo molecular <i>in situ</i> a partir de NaBr e TBICA.	46
Esquema 28. Síntese do TBICA (ácido tribromoisocianúrico).	46
Esquema 29. Preparação dos compostos dibromados 72a a partir do alcenos 70a	47
Esquema 30. Obtenção da bromo-hidrina 78a a partir do alceno 70a	48
Esquema 31. Síntese da mistura de vinil azidas 73a e 80a a partir do éster dibromado 72a	53
Esquema 32. Obtenção da alil azida 81b a partir do composto dibromado 72b	55
Esquema 33. Obtenção da mistura de vinil azida 73c e do provável intermediário 82c após tratamento do álcool dibromado 72c com NaN ₃ e DIPEA.	55
Esquema 34. Possíveis mecanismos para a síntese de vinil azidas 73	56
Esquema 35. Obtenção das vinil azidas 73a e 80a por meio da eliminação de HI segundo o método descrito por Sá. ⁶³	56
Esquema 36. Rotas propostas para a síntese da vinil azida 73c (Rota A) e da alil azida 81b e vinil azida 73a (Rota B ou C).	57
Esquema 37. Síntese da azirina 65c	62
Esquema 38. Possível formação do cetoéster 87b a partir da azirina 65b	64
Esquema 39. Mecanismo proposto para a síntese da pirazina 86 a partir da azirina 65	67

Esquema 40. Síntese do oxazol 89a a partir da azirina 65a e brometo de bromoacetila.	68
Esquema 41. Síntese do oxazol 90a a partir da azirina 65a e do brometo de bromoacetila em presença de azida sódica.	68
Esquema 42. Proposta de síntese de imidazolinas 75 ou imidazóis 76 por meio da reação entre a azirina 65 e uma imina.	69
Esquema 43. Síntese da imina 91a a partir de <i>p</i> -tolualdeído e benzilamina.	69
Esquema 44. Tentativa de formação do imidazol 76aa ou 76ba , a partir da reação entre as azirinas 65a ou 65b e a imina 91a	70
Esquema 45. Provável formação do imidazol 92aa a partir da reação da azirina 65a com a imina 91a	70
Esquema 46. Resumo das reações realizadas no presente trabalho.....	78

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação da estrutura molecular de azirinas.	25
Figura 2. Azirinas de origem natural com atividade biológica.	26
Figura 3. Oxazol e imidazóis com atividade biológica.	35
Figura 4. Síntese de novas azirinas contendo um grupo metileno ativado.	43
Figura 5. Materiais de partida para a síntese das azirinas 65	45
Figura 6. Ampliação do espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da mistura de compostos 72a e “ A ”.	47
Figura 7. Estrutura da bromo-hidrina 78a	48
Figura 8. Modelos de deslocamento químico no espectro de RMN de ^{13}C para carbonos carbinólicos e carbonos ligados a bromo e deslocamentos obtidos para os compostos 72a e 78a	49
Figura 9. Estrutura dos compostos dibromados 72b e 72c	50
Figura 10. Ampliação dos espectros de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) das vinil azidas 73a e 80a	54
Figura 11. Comparação das vinil azidas 73b-Z e 73-E com modelo da literatura.	59
Figura 12. Possível formação da pirazina 86b a partir da termólise da vinil azida 73b em MeOH (Tabela 3, entrada 7).	61
Figura 13. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) da mistura de produtos resultante da reação entre 65b e acetona em presença de DABCO (Tabela 4, entrada 4).	64
Figura 14. Comparação de dados obtidos a partir de análise de RMN de ^1H e ^{13}C da pirazina 86c com modelos reportados da literatura.	65
Figura 15. Análise bidimensional de HMBC do composto 92ac	73
Figura 16. Ampliação do espectro de HMBC (CDCl_3) do composto 92ac	74
Figura 17. Ampliação do espectro de HMBC (CDCl_3) do composto 92ac	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Síntese da vinil azida 73a a partir do composto dibromado 72a : estudo das condições reacionais.	51
Tabela 2. Reação de isomerização da alil azida 81b : estudo das condições reacionais.	58
Tabela 3. Preparação de azirinas 65 a partir da termólise das vinil azidas 73 : variação de solvente e temperatura.	60
Tabela 4. Estudo de reatividade da azirina 65b frente ao propionaldeído ou acetona.	63
Tabela 5. Síntese de pirazinas 86 a partir de azirinas 65 : variação de catalisador e de solvente.	66
Tabela 6. Obtenção do imidazol 92 , por meio da reação multicomponente entre 65 , um aldeído e uma amina.	72

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

Δ	Aquecimento
δ	Deslocamento químico
ν	Número de onda
Ac	Acetato
Alq	Alquil
apdt	Aparente duplo tripleto
apt	Aparente tripleto
aq.	Aquoso
Ar	Aril
B	Base
Bn	Benzil
ⁿ Bu	<i>n</i> -Butil
^t Bu	<i>tert</i> -Butil
Bz	Benzoil
CCD	Cromatografia em camada delgada
Cy	Ciclo-hexil
d	Dupleto
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
dd	Duplo dupleto
ddd	Duplo duplo dupleto
ddq	Duplo duplo quarteto
DIPEA	Disopropiletilamina

DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dq	Duplo quarteto
dt	Duplo tripleto
EMAR	Espectrometria de massas de alta resolução
Equiv, Eq	Número de equivalentes
Et	Etil
GE	Grupo eletrofílico
GS	Grupo de saída
Hex	Hexano
HMBC	<i>Heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy</i>
Hz	Hertz
IV	Espectroscopia no infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	Multiplete
Me	Metil
MO	Micro-ondas
NOESY	<i>Nuclear overhauser effect spectroscopy</i>
Nu	Nucleófilo
P.E.	Ponto de ebulição
P.F.	Ponto de fusão
Ph	Fenil
PM	Peneira molecular
PNB	<i>p</i> -Nitrobenzil

ppm	Partes por milhão
ⁱ Pr	Isopropil
Rend.	Rendimento
rf	Índice de retenção
PEG-400	Polietileno glicol, peso molecular médio \cong 400
RMN de ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono
RMN de ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	Simpleto
sl	Simpleto largo
S _N 2	Substituição nucleofílica bimolecular
t	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
TBICA	Ácido tribromoisocianúrico
Temp.	Temperatura
Tf	Trifluorometanossulfonil
THF	Tetraidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
<i>p</i> -Tol	<i>p</i> -Toluil
W	Watt

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	25
1.1	SÍNTESE DE 2 <i>H</i> -AZIRINAS	26
1.1.1	Reação de Neber	27
1.1.2	Termólise ou fotólise de vinil azidas	27
1.2	REATIVIDADE DE 2 <i>H</i> -AZIRINAS	30
1.2.1	Reações termoquímicas e fotoquímicas	31
1.2.2	Reações com eletrófilos e reações catalisadas por metais	33
1.2.3	Reações com nucleófilos	37
1.2.4	2 <i>H</i> -Azirinas estruturalmente diferenciadas	38
2	JUSTIFICATIVA	41
3	OBJETIVOS	43
3.1	OBJETIVO GERAL	43
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	43
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	45
4.1	PREPARAÇÃO DOS MATERIAIS DE PARTIDA	45
4.2	SÍNTESE DOS COMPOSTOS DIBROMADOS 72	45
4.3	SÍNTESE DE VINIL AZIDAS 73	50
4.4	SÍNTESE DE 2 <i>H</i> -AZIRINAS	59
4.5	ESTUDOS DE REATIVIDADE DAS 2 <i>H</i> -AZIRINAS 65	62
4.5.1	Reações com compostos carbonilados	62
4.5.2	Reações com iminas e reações multicomponente	69
5	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	77
6	SEÇÃO EXPERIMENTAL	79
6.1	INSTRUMENTAÇÃO E REAGENTES	79
6.2	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	80
6.2.1	Procedimento geral para a esterificação dos ácidos α,β -insaturados 71a e 71b	80
6.2.2	Procedimento geral para a síntese dos compostos dibromados 72	80
6.2.3	Síntese de <i>anti</i> -3-bromo-4-fenil-4-hidroxitbutanoato de metila (78a)	82

6.2.4	Procedimento geral para a síntese da vinil azida 73a e da alil azida 81b	83
6.2.5	Síntese de (<i>Z</i>)-2-azido-4-fenil-2-butenolato de metila (80a).....	84
6.2.6	Síntese de 4-azido-3-hexenoato de metila (73b).....	84
6.2.7	Procedimento geral para a síntese de <i>2H</i> -azirinas 65	85
6.2.8	Procedimento geral para a síntese de pirazinas 87	86
6.2.9	Síntese de 2-azidometil-5-feniloxazol-4-acetato de metila (90a)	87
6.2.10	Procedimento geral para a síntese de imidazóis 92	88
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	91
	APÊNDICE – ESPECTROS DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS	97

1 INTRODUÇÃO

O avanço da química dos heterociclos é de grande importância para o desenvolvimento da sociedade contemporânea. Essa classe de compostos é de grande interesse biológico e tecnológico. Os heterociclos estão presentes em todos os sistemas vivos, na forma de carboidratos, nucleosídeos, aminoácidos e vitaminas, entre outros. Além disso, a maioria dos compostos bioativos de interesse farmacológico e agroindustrial apresentam um ou mais heterociclos em sua estrutura. Tais compostos também são interessantes na síntese de novos materiais, como corantes, aditivos, polímeros e semicondutores.^{1,2}

Tendo em vista a importância dos heterociclos, o estudo contínuo e aprofundado da sua química é fundamental para o desenvolvimento de melhores fármacos ou novos materiais de interesse tecnológico. A busca por novos compostos, bem como o desenvolvimento de rotas sintéticas mais eficientes para a preparação dessas estruturas, têm tornado a química dos heterociclos um campo inesgotável de investigações.

Dentre esses, pode-se citar as *2H*-azirinas, alternativamente chamadas de 1-azirinas (Figura 1), que são heterociclos nitrogenados de três membros com uma insaturação do tipo C=N em sua estrutura. A indicação do hidrogênio (*H*) deve ser feita, tendo em vista a possibilidade de existência de um segundo regioisômero com uma insaturação do tipo C=C, chamado de *1H*-azirina. Entretanto, a *1H*-azirina é instável devido às suas propriedades antiarômicas, de forma que estruturas contendo este regioisômero ainda não foram reportadas na literatura.³

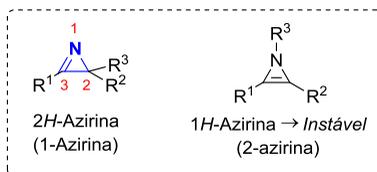


Figura 1. Representação da estrutura molecular de azirinas.

2H-Azirinas apresentam grande relevância devido às suas características peculiares, pois ao mesmo tempo em que são reativos frente a diversas classes de compostos orgânicos, elas normalmente são estáveis, principalmente aquelas com substituição no C-3.

Devido à alta tensão anelar, reações de clivagem e expansão do anel são facilitadas, além disso, a ligação C=N se torna mais reativa. Dessa forma, *2H*-azirinas destacam-se principalmente por sua

versatilidade como intermediários em síntese orgânica, podendo atuar como eletrófilos (a partir do carbono sp^2) ou nucleófilos (por meio do par de elétrons do nitrogênio), além de serem utilizados em reações de cicloadição devido à presença da ligação π .^{4,5}

Tais compostos ainda podem ser interessantes do ponto de vista biológico, visto que o núcleo azirínico está presente em substâncias de origem natural, como é o caso da azirinomicina,⁶ isolada da bactéria *Streptomyces aureus*, e o ácido motualévico F,⁷ isolado da esponja *Siliquariaspongia sp*, ambos com atividade antibiótica, além da disidazirina,⁸ isolada da esponja *Dysidea fragilis*, que apresenta atividade citotóxica (Figura 2).

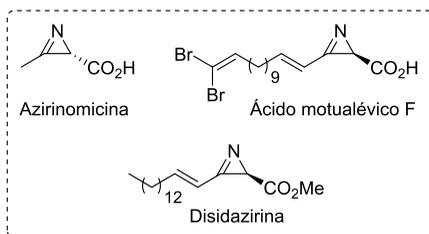


Figura 2. Azirinas de origem natural com atividade biológica.

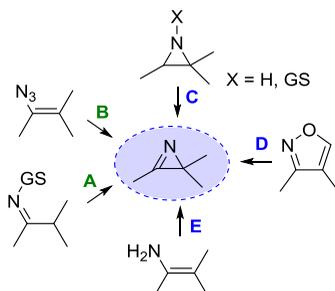
As propriedades peculiares de *2H*-azirinas as tornam moléculas interessantes tanto como precursores em síntese orgânica quanto como moléculas-alvo para fins farmacológicos. Dessa forma, torna-se relevante o desenvolvimento de uma rota sintética que siga os princípios da Química Verde para o acesso a esse heterociclo nitrogenado.

Portanto, busca-se no presente trabalho a síntese de *2H*-azirinas utilizando métodos que empreguem reagentes e solventes menos tóxicos e renováveis quando possível. Além disso, busca-se maximizar a economia atômica e eficiência energética, evitar o uso de aditivos e utilizar condições mais brandas e seguras no desenvolvimento dessa rota sintética.⁹

1.1 SÍNTESE DE *2H*-AZIRINAS

Existem diversas metodologias para a preparação de *2H*-azirinas. Os métodos mais gerais e utilizados são a reação de Neber e modificações (A) e a decomposição de vinil azidas (B) (Esquema 1).^{4,5} Além desses, *2H*-azirinas podem ser preparadas via oxidação ou eliminação de aziridinas (C),⁴ contração do anel isoxazólico (D)¹⁰ e oxidação de enaminas (E).¹¹ Entretanto, as preparações a partir das rotas C, D e E apresentam limitações, seja pela dificuldade de

preparação dos materiais de partida ou pela baixa generalidade do método.

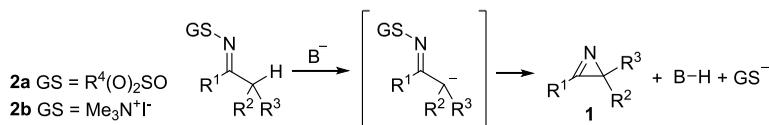


Esquema 1. Diferentes estratégias para a preparação de $2H$ -azirinas.

1.1.1 Reação de Neber

As $2H$ -azirinas foram relatadas pela primeira vez em 1932, por Neber e Burgard,¹² como intermediários de reação na síntese de α -amino cetonas a partir de oximas. Estas observações foram posteriormente confirmadas e racionalizadas por Cram e Hatch.¹³

O método de Neber, e outros métodos relacionados, consistem na obtenção das azirinas **1** a partir da ciclização de O -sulfoniloximas **2a** ou iodetos de N,N,N -trimetil hidrazonio **2b**, iniciando com a remoção de um α -hidrogênio por uma base apropriada (Esquema 2).⁴



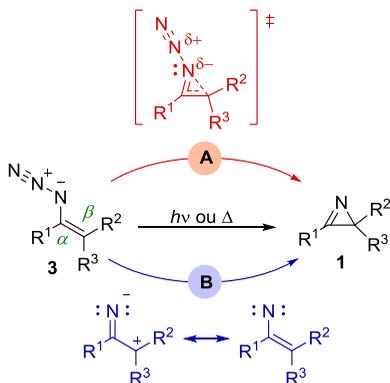
Esquema 2. Obtenção de **1** a partir do método de Neber ou modificações.

O método de Neber e suas modificações estão dentre os mais utilizados para a obtenção de $2H$ -azirinas. Entretanto, tais métodos são afetados pelo tipo de α -hidrogênio presente na molécula. Dessa forma, estas metodologias são normalmente restritas a sistemas em que R^2 ou R^3 é um grupo retirador de elétrons (aumentando a acidez do α -H), ou para a preparação de azirinas em que R^2 e R^3 são $\neq \text{H}$.¹⁴

1.1.2 Termólise ou fotólise de vinil azidas

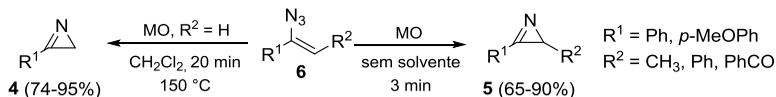
O método mais geral para a síntese de $2H$ -azirinas é por meio da fotólise ou termólise de vinil azidas **3** (Esquema 3).¹⁵ Propõe-se que esta reação ocorra por um dos dois caminhos seguintes: um mecanismo

concertado, com a perda de nitrogênio e ciclização ocorrendo simultaneamente (caminho A); ou a formação de um intermediário vinil nitreno seguido pela reação de ciclização (caminho B). O mecanismo mais aceito para a formação de azirinas é o concertado (caminho A). Entretanto, estruturas em que a carga positiva em β possa ser estabilizada por R^2 e R^3 , podem ocorrer pelo caminho B.¹⁶



Esquema 3. Preparação de azirinas **1** a partir de ativação térmica ou fotólise de vinil azidas **3**.

A preparação de *2H*-azirinas por termólise normalmente ocorre em temperaturas próximas a 100 °C, utilizando condições sob refluxo com solventes de alto ponto de ebulição, como tolueno, heptano ou dioxano.⁴ O uso de altas temperaturas e formação de subprodutos como ceteniminas, nitrilas e materiais poliméricos são desvantagens da termólise de vinil azidas.^{5,14} No entanto, recentemente têm sido reportadas metodologias utilizando micro-ondas para a preparação de azirinas **4** e **5** a partir de **6**, resultando em reações com maior eficiência energética, ganhos no rendimento e seletividade e menores tempos reacionais (Esquema 4).^{17,18}

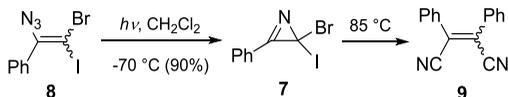


R¹ = alquil, aril

Esquema 4. Síntese das azirinas **4** e **5** a partir da irradiação de vinil azidas **6** utilizando micro-ondas.

A fotólise de vinil azidas permite o acesso a azirinas termicamente instáveis. Banert e colaboradores reportaram a síntese da 2-bromo-2-iodo-*2H*-azirina **7** (Esquema 5) a partir da irradiação de **8**.

Os autores observaram que o aquecimento de **7** a 85 °C resultou na formação da dinitrila **9** a partir da reação entre duas moléculas de **7**.¹⁹



Esquema 5. Preparação da azirina halogenada **7** por meio da fotólise de **8**.

1.1.2.1 Preparação de vinil azidas

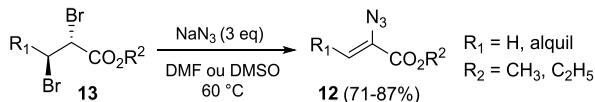
Vinil azidas podem ser preparadas a partir de halo azidas ou compostos di-halogenados vicinais. Dentre as metodologias reportadas, destaca-se a desenvolvida por Hassner e Fowler,²⁰ que descreve a adição de IN_3 seguido de desidro-halogenação (Esquema 6). A primeira etapa emprega azoteto de sódio (NaN_3) e monocloreto de iodo (ICl) em acetonitrila. O método é baseado na formação *in situ* de azoteto de iodo (IN_3), seguido pela adição diastereosseletiva deste pseudo-halogênio sobre a dupla ligação, resultando em iodo azidas vicinais **10** com configuração *anti*. O tratamento com uma base, como por exemplo DABCO ou KO^tBu , resulta na eliminação de HI e formação das vinil azidas **6**. A desidro-halogenação ocorre por um mecanismo anticoplanar, obtendo-se *cis*-vinil azidas (*c-6*) a partir de *trans*-alcenos (*t-11*) e vice-versa (Esquema 6).²¹



Esquema 6. Síntese de vinil azidas pelo método de Hassner.

Apesar de a metodologia ter sido desenvolvida na década de 60, ela continua sendo utilizada devido à sua generalidade, fornecendo iodo azidas vicinais a partir de uma grande gama de alcenos.²² Entretanto, o método apresenta condições reacionais drásticas, envolvendo o controle cuidadoso da temperatura, o uso de reagentes de difícil manipulação (ICl) e a formação do IN_3 , que é potencialmente explosivo.

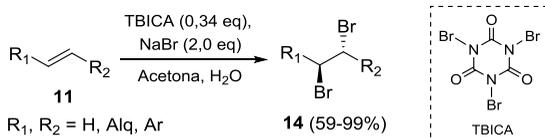
Kakimoto e colaboradores desenvolveram um método para a síntese de vinil azidas **12** a partir de compostos dibromados vicinais **13**.²³ A reação ocorre utilizando 3 equiv de NaN_3 , dessa forma, o íon azoteto atua tanto como nucleófilo quanto como base (Esquema 7). A reação procede em condições brandas e com bons rendimentos.



Esquema 7. Síntese de vinil azidas a partir de compostos dibromados vicinais.

1.1.2.2 Síntese de compostos dibromados vicinais

Os compostos dibromados vicinais **14** podem ser preparados pela adição eletrofílica de bromo molecular a um alceno **11**.²⁴ Entretanto, esse tipo de metodologia é ambientalmente desfavorável, pois além de utilizar Br₂, que é tóxico e de difícil manipulação, ainda emprega solventes policlorados. Dessa forma, existem metodologias alternativas para a síntese de compostos dibromados,²⁵⁻²⁷ dentre as quais se destaca o método desenvolvido por Mattos e colaboradores.²⁸ Este método utiliza o ácido tribromoisocianúrico (TBICA)²⁹ como fonte de Br⁺ e brometo de sódio como fonte de Br⁻, possivelmente formando bromo molecular *in situ*. Além disso, os solventes policlorados são substituídos por acetona e água, tornando a metodologia ambientalmente amigável (Esquema 8).



Esquema 8. Síntese dos compostos dibromados **14** utilizando TBICA e NaBr.

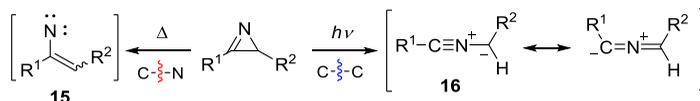
1.2 REATIVIDADE DE 2H-AZIRINAS

Devido à reatividade peculiar de 2H-azirinas, estas moléculas têm sido extensivamente exploradas em síntese orgânica. A alta polarização da ligação C-N e tensão anelar, somado à presença de uma ligação π e o par de elétrons isolado do nitrogênio, faz com que essa classe de moléculas apresente grande versatilidade. O que permitiu o acesso a uma ampla gama de N-heterociclos, como indóis, pirazinas, oxazóis, imidazóis e aziridinas.⁴

2H-azirinas são capazes de atuar como eletrófilos, nucleófilos, dienófilos ou dipolarófilos, normalmente em reações que envolvem clivagem e expansão de anel.

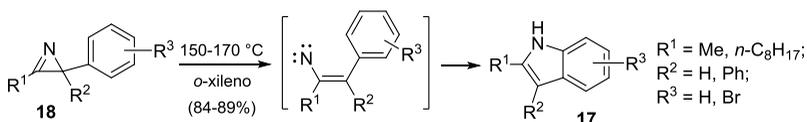
1.2.1 Reações termoquímicas e fotoquímicas

Sob condição termolítica ou fotolítica, azirinas podem formar dois intermediários reativos, vinil nitrenos **15** e íldeos de nitrila **16** (Esquema 9). A quebra regioselectiva da ligação C-N pode ser alcançada pela termólise de azirinas, resultando em **15**. Por outro lado, o intermediário **16** é obtido pela clivagem heterolítica da ligação C-C, normalmente ocasionada por um processo fotoquímico.³⁰



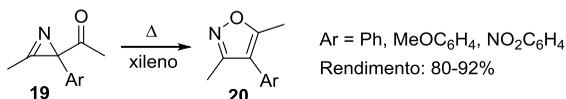
Esquema 9. Formação de intermediários reativos por meio da clivagem da ligação C-N ou da ligação C-C.

Azirinas são precursores para a síntese de indóis, compostos heteroaromáticos que apresentam grande importância biológica. Anéis indólicos estão presentes em diversos compostos de origem natural e sintética com atividade analgésica, anti-inflamatória e antidepressiva, entre outros.³¹ Taber e Tian descreveram a síntese de indóis substituídos **17** a partir de 2-aryl-2*H*-azirinas **18** por meio de um rearranjo térmico, via a formação do intermediário vinil nitreno (Esquema 10).³²

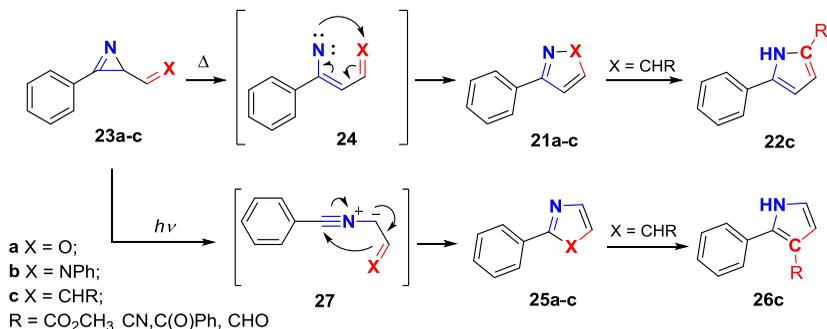


Esquema 10. Síntese de indóis **17** a partir de 2-aryl-2*H*-azirinas **18**.

Por outro lado, a termólise das azirinas **19**, contendo tanto um grupamento aril quanto um acil na posição C-2 levam à formação de isoxazóis **20** ao invés de indóis (Esquema 11).¹¹ Esta transformação é corroborada pelos estudos de Padwa e colaboradores, que descreveram a preparação do isoxazol **21a**, do pirazol **21b** e dos pirróis **22c** a partir da 2-acil-2*H*-azirina **23a**, 2-imino-2*H*-azirina **23b** e 2-vinil-2*H*-azirina **23c**, respectivamente (Esquema 12).³³ A reação pode ser racionalizada pela formação do intermediário vinil nitreno **24** que posteriormente se rearranja para o produto ciclizado.



Esquema 11. Síntese de isoxazóis **20** a partir de 2-acil-2*H*-azirinas **19**.

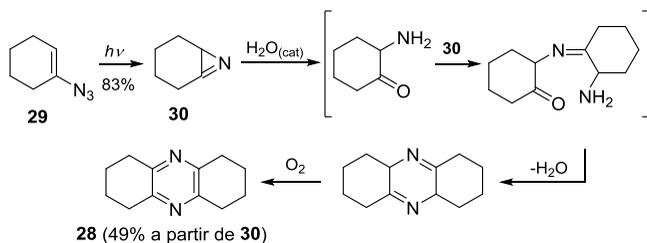


Esquema 12. Preparação dos heterociclos **21a-b**, **22c**, **25a-b** e **26c** por meio da termólise ou fotólise das azirinas **23**.

Padwa e colaboradores também estudaram a irradiação fotoquímica de **23** em benzeno, que por sua vez resultou no oxazol **25a**, no imidazol **25b** e nos pirróis **26c**. Sob essas condições, ocorre a clivagem heterolítica da ligação C-C, formando o intermediário **27**. Os heterociclos **25a-b** e **26c** são produtos da cicloadição [3+2] intramolecular entre o ílide de nitrila (fragmento dipolar) e a insaturação α ao anel azirínico (dipolarófilo) (Esquema 12).^{33,34}

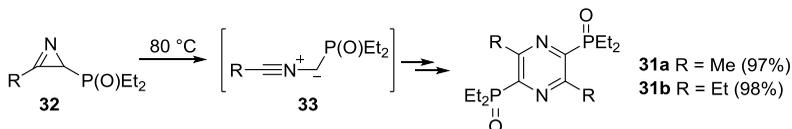
Outro heterociclo de importância biológica cuja preparação é possível a partir de *2H*-azirinas são as pirazinas. Pirazinas são compostos N-heteroaromáticos presentes em uma variedade de produtos naturais com propriedades citostáticas, antifúngicas e antitumorais.³⁵

Banert and Meier reportaram a formação da pirazina **28** a partir da vinil azida cíclica **29** via formação da azirina **30**.³⁶ A irradiação fotoquímica de **29** em CDCl₃ anidro à -50 °C resultou na azirina cíclica **30**, que rapidamente sofreu dimerização e oxidação, gerando **28**. Os autores observaram que essa reação pode ser catalisada pela presença de H₂O (Esquema 13), de forma que a reação de dimerização é acelerada e o intermediário **30** não é observado.



Esquema 13. Obtenção da pirazina **28** por meio da dimerização da azirina **30**.

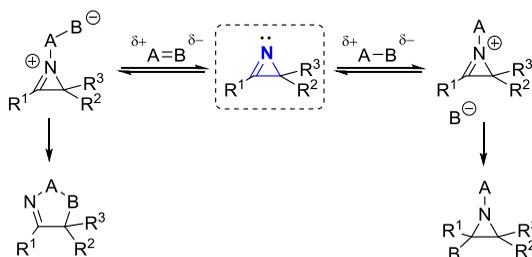
Palacios e colaboradores já haviam descrito a formação de pirazinas tetrassubstituídas **31** a partir da termólise das azirinas **32** (Esquema 14). Curiosamente, o grupo sugeriu um mecanismo envolvendo a quebra seletiva da ligação C-C, formando o intermediário ílideo de nitrila **33**, que classicamente é associado a processos fotolíticos ao invés de termolíticos.³⁷



Esquema 14. Preparação de pirazinas **31** pela termólise das azirinas **32**.

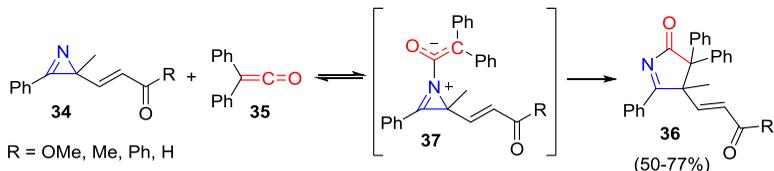
1.2.2 Reações com eletrófilos e reações catalisadas por metais

A basicidade do átomo de nitrogênio do núcleo azirínico é menor do que em iminas alifáticas,³⁰ porém, em diversos exemplos esse sistema pode atuar como nucleófilo. Dessa forma, azirinas podem reagir com eletrófilos, formando normalmente anéis de três ou cinco membros. Em ambos os casos a primeira etapa envolve o ataque do par isolado de elétrons do átomo de nitrogênio a um eletrófilo, gerando um sal azirínico. O ataque nucleofílico intra- ou intermolecular no C-2 ou C-3 desse intermediário resulta em aziridinas ou produtos de expansão de anel (Esquema 15).⁵

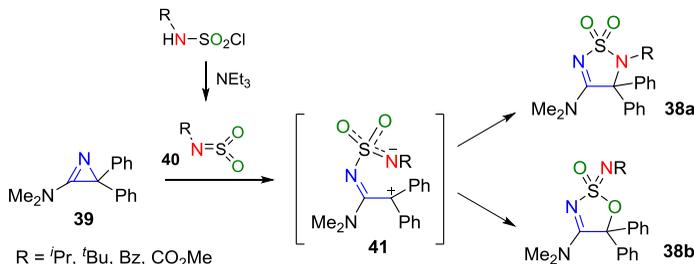


Esquema 15. Representação da reatividade de 2*H*-azirinas frente à eletrófilos.

Kascheres e colaboradores reportaram a adição de 2*H*-azirinas **34** ao carbono *sp* do ceteno **35** formando 3,4-di-hidro-2*H*-pirrol-2-onas **36**,³⁸ possivelmente via o intermediário **37** (Esquema 16).⁵ De forma similar, a reação entre 3-amino-2*H*-azirinas com *N*-sulfonilaminas resultou nos heterociclos **38a** e **38b**. A etapa inicial é o ataque do átomo de nitrogênio de **39** ao átomo de enxofre de **40**, gerando o intermediário **41**, que posteriormente cicliza via o átomo de nitrogênio ou átomo de oxigênio do grupamento sulfonilamida (Esquema 17).³⁹



Esquema 16. Obtenção das 3,4-di-hidro-2H-pirrol-2-onas **36** a partir das azirinas **34** e do ceteno **35**.



Esquema 17. Formação dos heterociclos **38a** e **38b** pela reação entre a azirina **39** e a sulfonilaminas **40**.

A importância biológica de heterociclos tais como oxazóis e imidazóis já é bem estabelecida. Uma variedade de compostos de origem natural contém anéis oxazólicos em sua estrutura. Estes compostos apresentam ampla variedade de atividades biológicas, como antibiótica, antifúngica, antiviral e citotóxica. Por exemplo, o Phenoxan (**42**) exibe potente atividade inibitória contra o vírus HIV-1 (Figura 3).⁴⁰

Em adição, o anel imidazólico está presente no amino ácido histidina e pode atuar como catalisador em sistemas vivos, devido à sua característica ácido-base. Este heterociclo apresenta grande importância na indústria farmacêutica, estando presente em fármacos para o tratamento de hipertensão (**43**) e náuseas (**44**) (Figura 3).⁴¹

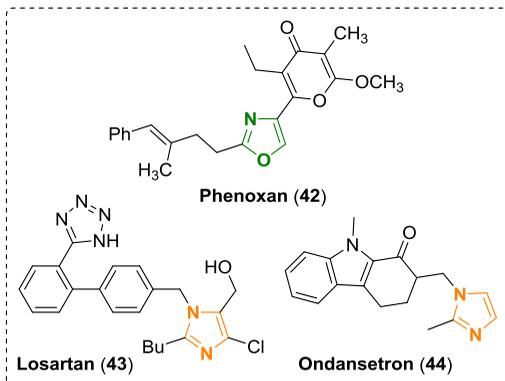
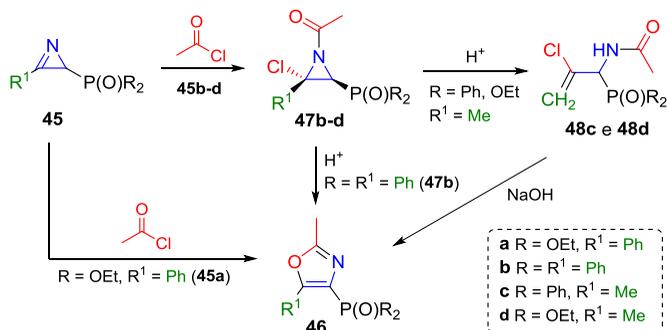


Figura 3. Oxazol e imidazóis com atividade biológica.

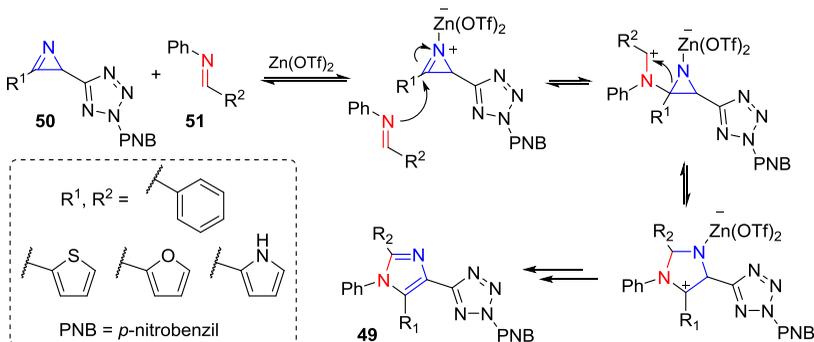
Palacios e colaboradores descreveram a síntese de oxazóis a partir da reação entre azirinas fosforadas e cloreto de acetila. Foi observado que a reatividade das azirinas **45** frente ao cloreto de acetila depende diretamente do grupamento presente nas posições R e R¹. Na reação utilizando o substrato **45a**, o produto resultante foi o oxazol **46a**. Para as azirinas **45b-d**, os produtos obtidos foram as *trans-N*-acilaziridinas fosforadas **47b-d**. No caso em que R¹ = metil (**47c** e **47d**), o tratamento ácido provoca eliminação e abertura de anel, gerando **48c** e **48d**, que em meio básico cicliza para **46c** e **46d**. Por outro lado, quando R¹ é fenil (**47b**), a eliminação é impossibilitada e o anel oxazólico **46b** é obtido diretamente após o tratamento ácido (Esquema 18).⁴²



Esquema 18. Obtenção de oxazóis **46** a partir da reação entre as azirinas **45** e cloreto de acetila.

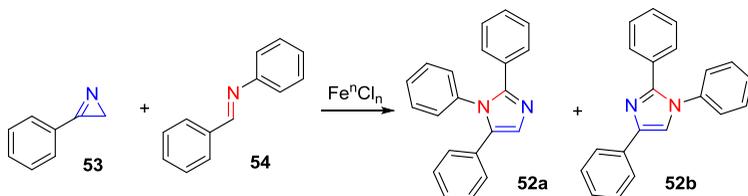
Pinho e Melo e colaboradores reportaram a síntese de imidazóis **49** a partir de *2H*-azirinas **50** e iminas **51**, utilizando Zn(OTf)₂ como catalisador.⁴³ O catalisador metálico atua como ácido de Lewis, ativando

a ligação C=N do anel azirínico para o posterior ataque nucleofílico da imina (Esquema 19). Outros ácidos de Lewis foram estudados, entretanto, as reações não foram tão seletivas, levando à formação do imidazol regioisômero, gerados a partir da quebra da ligação C-N.



Esquema 19. Obtenção de anéis imidazólicos **49** a partir da reação entre azirinas **50** e iminas **51**.

A síntese de imidazóis pela reação entre azirinas e iminas na presença de catalisadores metálicos já havia sido descrita por Auricchio e colaboradores. Os autores descreveram a obtenção da mistura entre os imidazóis regioisômeros **52a** e **52b** a partir da reação entre **53** e **54** empregando $FeCl_2$ ou $FeCl_3$ como catalisador. Os imidazóis foram gerados a partir de duas clivagens diferentes do núcleo azirínico. O produto **52a** é resultado da clivagem da ligação C=N e **52b** provém da quebra da ligação C-N (Esquema 20).⁴⁴



Esquema 20. Obtenção da mistura de regioisômeros **52** por meio da reação entre a azirina **53** e a imina **54** catalisada por $FeCl_2$ ou $FeCl_3$.

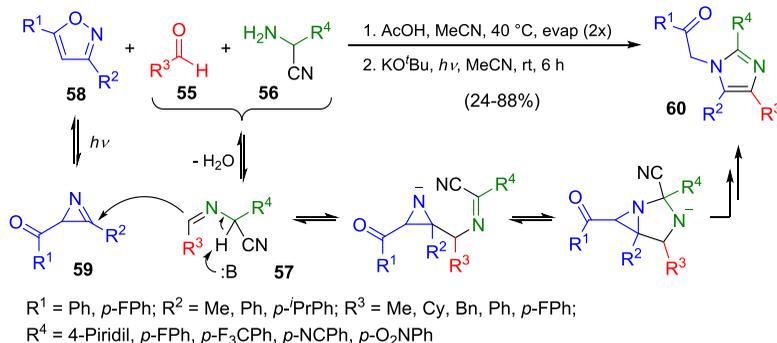
O emprego de espécies metálicas para catálise de reações envolvendo *2H*-azirinas tem ganhado espaço no cenário científico. Além de atuarem como ácidos de Lewis, metais podem acelerar a formação de íldeos de nitrila e vinil nitrenos, permitindo a preparação de diversos heterociclos sob condições mais brandas.⁴⁵ Outro tipo de reação que vem recebendo destaque na química de *2H*-azirinas envolve o uso de

carbenóides metálicos, gerados *in situ* a partir de compostos diazo e catalisadores de Rh, ou outros metais. A síntese de oxazinas,⁴⁶ indóis⁴⁷ e pirazinas^{35,48} já foi reportada a partir desse tipo de reação.

1.2.3 Reações com nucleófilos

Devido à tensão anelar de *2H*-azirinas, o caráter eletrofílico do C-3 é maior que em iminas acíclicas. Dessa forma, reações que envolvem a adição de nucleófilos ao carbono sp^2 estão dentre as mais comuns na química de *2H*-azirinas.

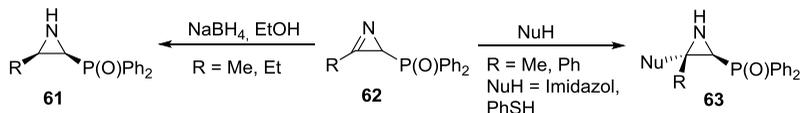
Opatz e Pusch descreveram a síntese *one-pot* de imidazóis tetrassubstituídos a partir de isoxazóis via a formação de *2H*-azirinas.¹⁰ A reação ocorre em duas etapas. Inicialmente, o aldeído **55** reage com a α -aminonitrila **56**, formando a imina **57**. O isoxazol **58** permanece inerte até a segunda etapa da reação, em que ele é irradiado por luz UV, gerando a azirina **59** *in situ*. O ataque nucleofílico da espécie **57** à azirina **59**, em presença de base, resulta no imidazol **60** (Esquema 21). De forma similar, Yan e colaboradores reportaram recentemente a síntese de imidazóis trissubstituídos a partir de vinil azidas via a formação de um intermediário azirínico.⁴⁹



Esquema 21. Síntese de imidazóis **60** a partir do isoxazol **58**, do aldeído **55** e da α -aminonitrila **56**.

2H-Azirinas também podem ser utilizadas para a preparação de aziridinas.⁵⁰ Reduções com hidretos⁵¹ resultam na aziridina **61** (Esquema 22). Além disso, tem sido descrita na literatura reações entre azirinas e nucleófilos sulfurados e nitrogenados, produzindo aziridinas multifuncionalizadas. A adição de tióis e compostos N-heteroaromáticos às azirinas **62** resultaram nas aziridinas **63** com boa seletividade (Esquema 22).⁵² Reações com alcoóis também foram reportadas na

literatura, entretanto, estas não foram quimicamente seletivas, resultando em mistura de produtos.⁵³

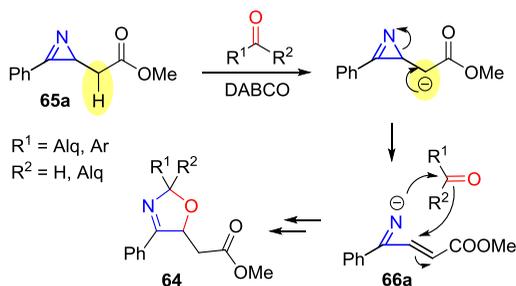


Esquema 22. Obtenção de aziridinas **61** e **63** a partir da adição de nucleófilos às azirinas **62**.

1.2.4 2H-Azirinas estruturalmente diferenciadas

A química de 2H-azirinas vem sendo cada vez mais explorada. Entretanto, os trabalhos descritos na literatura apresentam pouca variedade estrutural, frequentemente restritos a sistemas simples, como anéis alquil e aril substituídos, ou com grupos eletrofílicos ligados diretamente ao anel azirínico.⁴

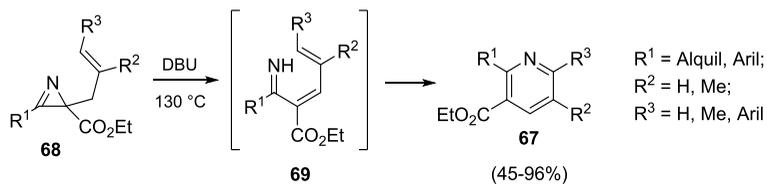
Portanto, torna-se relevante a realização de estudos sobre 2H-azirinas estruturalmente diversificadas. Como por exemplo, o trabalho desenvolvido por Sá e Kascheres,⁵⁴ que teve como objetivo verificar o comportamento de azirinas possuindo grupos eletrofílicos mais afastados do anel. Como resultado, os autores descreveram a síntese das 3-oxazolininas **64** a partir da reação entre a azirina-2-acetato **65a** e aldeídos ou cetonas, em presença de DABCO (Esquema 23). A reação ocorre devido à presença do metileno ativado α ao anel azirínico. Em meio básico o α -H é abstraído, resultando na quebra da ligação C-N e na obtenção do ânion imino **66a**. Este intermediário é reativo frente a centros eletrofílicos, por exemplo, carbonos carbonílicos.



Esquema 23. Formação de oxazolininas **64** a partir da azirina **65a** e aldeídos ou cetonas em meio básico.

De forma semelhante, Park e colaboradores estudaram a reatividade de 2-alil-2H-azirinas. Os autores reportaram a síntese

eficiente de piridinas **67** a partir de **68**, iniciando pela abstração do próton alílico pelo DBU, que resulta no intermediário **69**, e posterior eletrociclização (Esquema 24).⁵⁵



Esquema 24. Obtenção das piridinas **67** por meio da clivagem da ligação C-N de **68**, seguido por eletrociclização de **69**.

2 JUSTIFICATIVA

Como mencionado anteriormente, *2H*-azirinas apresentam grande importância biológica e sintética. Além de serem interessantes como molécula-alvo para fins farmacológicos, esses heterociclos tensionados apresentam enorme potencial como blocos de construção em síntese orgânica.

O emprego de *2H*-azirinas na síntese de moléculas multifuncionalizadas vem ganhando destaque no cenário científico atual, principalmente para a síntese de heterociclos. Compostos de aplicação biológica e tecnológica, tais como oxazóis, imidazóis e pirazinas, podem ser preparados a partir de *2H*-azirinas, evidenciando a importância dessa classe de compostos como blocos construtores versáteis.

Dessa forma, torna-se relevante a busca por metodologias cada vez mais eficientes para a síntese de *2H*-azirinas. O desenvolvimento de métodos que utilizem reagentes e solventes menos agressivos e condições mais brandas viabiliza a obtenção de *2H*-azirinas de forma mais rápida, simples e com custo reduzido, favorecendo seu emprego no desenvolvimento de outros produtos. Além disso, a síntese de *2H*-azirinas estruturalmente diferenciadas tem sido pouco reportada, sendo reflexo provavelmente da ausência de metodologias suficientemente robustas que possam ser aplicadas a estruturas mais complexas.

Como visto, o anel azirínico apresenta diferentes comportamentos dependendo das condições reacionais empregadas, permitindo a síntese de uma vasta gama de compostos. Entretanto, *2H*-azirinas-2-acetatos são moléculas pouco exploradas dentro da síntese orgânica. Dessa forma, o estudo da reatividade dessa classe de compostos apresenta grande potencial para a descoberta de novas metodologias sintéticas e preparação de compostos orgânicos inéditos.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

O projeto apresenta como objetivo principal o desenvolvimento de uma rota sintética sustentável para a síntese de *2H*-azirinas funcionalizadas contendo um grupo metileno ativado α ao anel azirínico (Figura 4). Além disso, busca-se estudar a reatividade dessas moléculas estruturalmente diferenciadas.

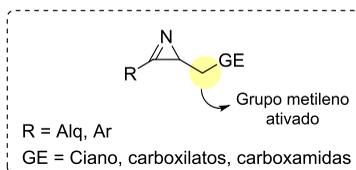
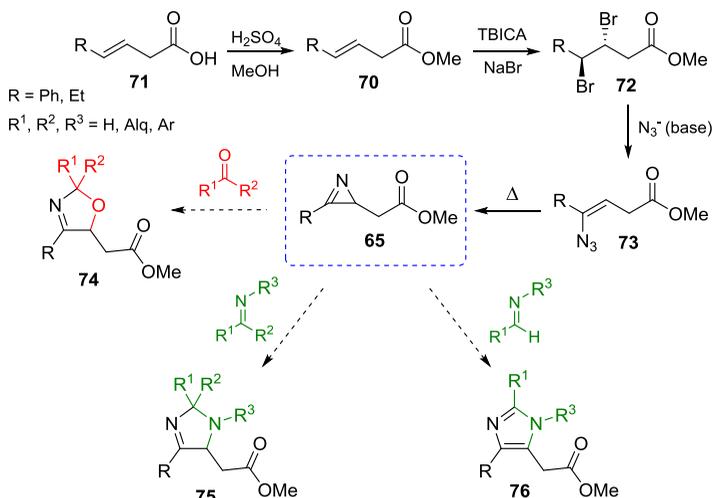


Figura 4. Síntese de novas azirinas contendo um grupo metileno ativado.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Preparação dos materiais de partida **70** por meio da esterificação dos ácidos **71** comercialmente disponíveis (Esquema 25);



Esquema 25. Proposta de rota sintética para a preparação de azirinas **65** e prováveis produtos a partir da reação entre **65** e aldeídos, cetonas ou iminas.

- Preparação dos compostos β,γ -dibromados **72**, a partir de uma reação de adição eletrofílica à dupla ligação dos alcenos **70** (Esquema 25);

- Obtenção de vinil azidas **73** a partir dos ésteres dibromados **72**, via substituição nucleofílica no C- γ e eliminação de HBr (Esquema 25);

- Síntese de 2*H*-azirinas **65** a partir da termólise de vinil azidas **73** (Esquema 25);

- Estudo da reatividade das azirinas obtidas frente à compostos carbonilados e iminas, visando a síntese de 3-oxazolinas **74**, imidazolinas **75** e imidazóis **76** (Esquema 25).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 PREPARAÇÃO DOS MATERIAIS DE PARTIDA

Neste trabalho, buscou-se a obtenção de azirinas contendo um grupo metileno ativado α ao anel azirínico. Por esse motivo, foram preparados alcenos substituídos por um grupo acetato na posição vinílica (**70a** e **70b**, Figura 5), com o intuito de utilizá-los como material de partida. Além disso, empregou-se o álcool cinâmico (**70c**), provindo de fonte comercial, como substrato de controle, assim pôde-se verificar o comportamento de moléculas mais simples frente às condições reacionais empregadas.

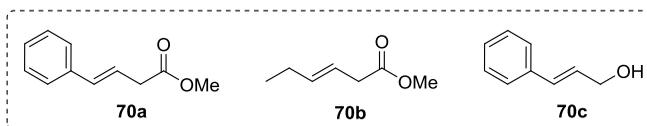
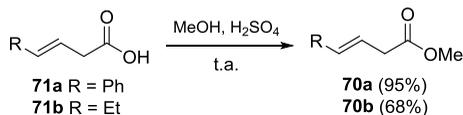


Figura 5. Materiais de partida para a síntese das azirinas **65**.

Os ésteres **70** foram preparados por meio da esterificação de seus ácidos correspondentes, que estão disponíveis comercialmente. A reação foi realizada de acordo com o método convencional, utilizando uma solução de **71** em excesso de MeOH e catalisada por ácido sulfúrico à temperatura ambiente (Esquema 26).⁵⁶



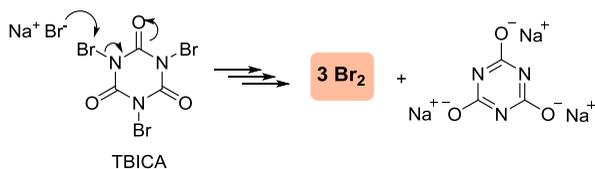
Esquema 26. Esterificação de Fischer dos ácidos **71a** e **71b**.

Os ésteres **70a** e **70b** foram obtidos em 95% e 68% de rendimento, respectivamente. Os espectros brutos desses produtos apresentaram elevada pureza. Dessa forma, optou-se por utilizá-los em reações posteriores sem purificação prévia.

4.2 SÍNTESE DOS COMPOSTOS DIBROMADOS **72**

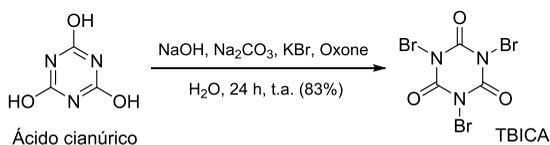
A primeira etapa para a preparação das *2H*-azirinas **65** consiste na preparação de compostos dibromados vicinais **72** a partir dos alcenos funcionalizados **70**. Optou-se por utilizar a metodologia descrita por Mattos e colaboradores devido às suas condições simples e brandas e emprego de reagentes de fácil acesso.²⁸ Esta metodologia utiliza brometo de sódio (NaBr) e ácido tribromoisocianúrico (TBICA) em

acetona e água. A combinação do íon brometo e o TBICA gera bromo molecular *in situ* (Esquema 27), dispensando a manipulação de Br_2 , que é tóxico e pode causar graves queimaduras. Essa metodologia é interessante por empregar reagentes estáveis e de baixa toxicidade e substituir solventes clorados (clássicos em reações de halogenação) por acetona e H_2O . Além disso, o emprego de TBICA é vantajoso por gerar cianurato de sódio como subproduto, que precipita no meio reacional e pode ser recuperado por filtração e possivelmente reutilizado para a síntese do TBICA.



Esquema 27. Proposta de formação de bromo molecular *in situ* a partir de NaBr e TBICA.

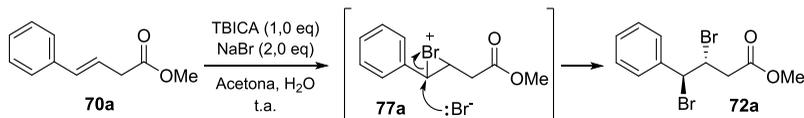
Inicialmente, foi necessária a preparação do TBICA. A reação foi realizada a partir do ácido cianúrico, empregando NaOH, Na_2CO_3 e KBr em água, com a adição lenta de uma solução aquosa de Oxone ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$), que atua como agente oxidante.²⁹ O TBICA precipita na forma de um sólido branco, isolado por filtração, não sendo necessário qualquer tipo de purificação. A reação permaneceu em agitação por 24 h à temperatura ambiente, fornecendo o produto em 83% de rendimento (Esquema 28).



Esquema 28. Síntese do TBICA (ácido tribromoisocianúrico).

Após obter o TBICA, buscou-se a síntese do éster dibromado **72a** a partir do alceno previamente preparado (**70a**). As reações de otimização das condições reacionais já haviam sido realizadas em trabalhos anteriores.⁵⁷ Dessa forma, **72a** foi preparado reagindo o alceno **70a** com 1,0 equiv de TBICA e 2,0 equiv de NaBr à temperatura ambiente, obtendo-se o produto após 24 h em 96% de rendimento bruto (Esquema 29). Propõe-se que a reação ocorra de acordo com o mecanismo clássico de adição eletrofílica: o par de elétrons π do alceno ataca um dos átomos de bromo, resultando em um intermediário

bromônio cíclico **77a** e o íon brometo, que em seguida ataca o carbono benzílico (γ -C) de **77a** formando o composto dibromado de forma diastereoespecífica.



Esquema 29. Preparação dos compostos dibromados **72a** a partir do alcenos **70a**.

De fato, obteve-se o composto dibromado **72a** com configuração *anti*. O espectro de RMN de ^1H de **72a** apresenta um duplete em 5,23 ppm ($J = 10,6$ Hz) referente ao hidrogênio metínico (CH) ligado ao carbono benzílico e um ddd em 4,85 ppm ($J = 10,6, 9,4$ e $3,1$ Hz) referente ao H- β , além de dois duplos dupletos em 3,65 ppm ($J = 16,6$ e $3,1$ Hz) e 3,08 ppm ($J = 16,6$ e $9,4$ Hz) que pertencem aos hidrogênios metilênicos (CH_2).

O espectro do composto bruto demonstrou que houve conversão total do material de partida, entretanto, havia a presença de sinais referentes a um subproduto “A” com o mesmo perfil que o produto **72a** (Figura 6).

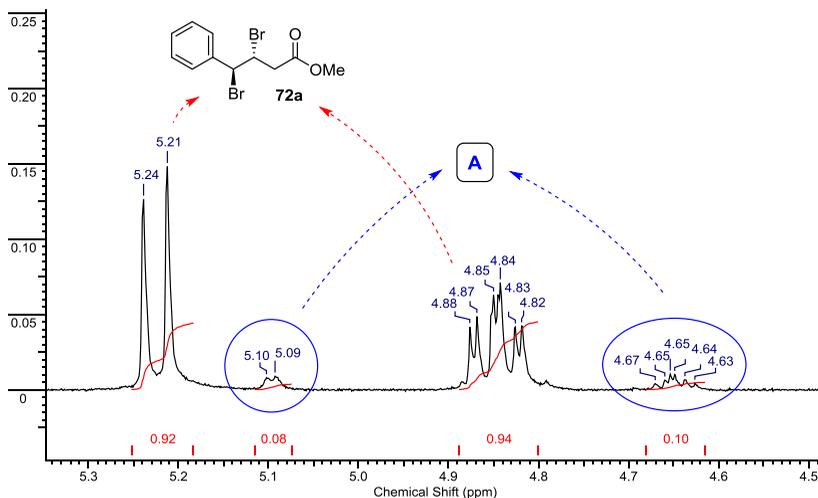


Figura 6. Ampliação do espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da mistura de compostos **72a** e “A”.

Tendo em vista o mecanismo descrito anteriormente (Esquema 29), supõe-se que o subproduto “A” seja a bromo-hidrina **78a** (Figura 7), visto que a sua formação pode ser explicada pelo ataque da H₂O (presente como solvente) ao intermediário bromônio **77a**. Contudo, tendo em vista a similaridade dos sinais de ambos os compostos no espectro de RMN de ¹H, existiria a possibilidade de que o produto majoritário fosse a bromo-hidrina e o dibromado desejado fosse o produto minoritário.

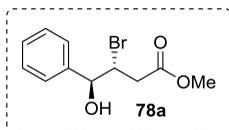
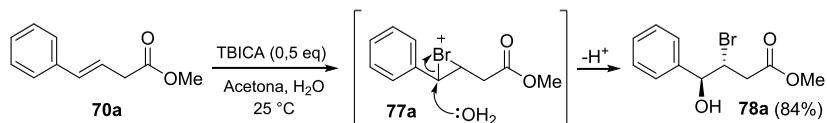


Figura 7. Estrutura da bromo-hidrina **78a**.

Dessa forma, com o intuito de caracterizar o subproduto gerado na reação, bem como confirmar a identidade do produto principal, sintetizou-se a bromo-hidrina **78a** utilizando a metodologia descrita por Mattos e colaboradores,²⁹ que é similar à condição utilizada para a preparação do éster dibromado **72a**, porém, sem a presença de uma fonte de Br⁻. Assim, reagiu-se o alceno **70a** com TBICA em meio de acetona e H₂O. O produto **78a** foi obtido com boa seletividade após 2 h de reação em 84% de rendimento, sem a necessidade de purificação (Esquema 30).



Esquema 30. Obtenção da bromo-hidrina **78a** a partir do alceno **70a**.

Por meio da comparação entre o espectro de RMN de ¹H do composto **78a** e o espectro da mistura entre **72a** e “A” (Figura 6), foi possível confirmar que o subproduto “A” é de fato a bromo-hidrina **78a**. Além disso, a análise de RMN de ¹³C foi utilizada para diferenciar os dois compostos, visto que os carbonos carbinólicos são consideravelmente mais desprotegidos do que aqueles ligados a um grupo Br (exemplificados pelas estruturas **72c** e **79c** na Figura 8).^{58,59} Comparando o RMN de ¹³C de **72a** e **78a**, nota-se diferença considerável no deslocamento do carbono benzílico. O sinal do CH-γ do composto dibromado **72a** aparece em 56,3 ppm, enquanto que o sinal do CH-γ da bromo-hidrina **78a** é mais desprotegido, localizando-se em 76,6

ppm. Além disso, o espectro de infravermelho da bromo-hidrina **78a** apresenta uma banda característica do estiramento O-H em 3486 cm^{-1} , enquanto que no espectro de IV do composto **72a** não são encontradas bandas proeminentes na região de $3400\text{-}3700\text{ cm}^{-1}$.

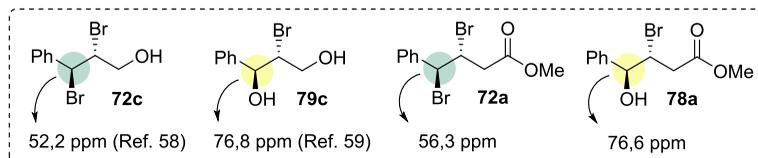


Figura 8. Modelos de deslocamento químico no espectro de RMN de ^{13}C para carbonos carbinólicos e carbonos ligados a bromo e deslocamentos obtidos para os compostos **72a** e **78a**.

Dessa forma, pode-se confirmar a identidade do produto **72a** e do subproduto **78a**. Com o intuito de minimizar a formação da bromo-hidrina **78a**, buscou-se fazer variações na condição reacional, diminuindo a quantidade de H_2O no meio ou aumentando o número de equiv de NaBr , porém, não houve diminuição na formação do subproduto **78a**.

O composto dibromado **72a** pode ser purificado em coluna cromatográfica (Hex/ AcOEt 9:1), obtendo-se um sólido branco em 88% de rendimento (P.F.: $72,5\text{-}73,0\text{ }^\circ\text{C}$). Entretanto, com o intuito de empregar uma técnica de purificação que utilize uma quantidade menor de solvente, foi realizada a tentativa de purificação do éster dibromado **72a** por meio de recristalização. Empregou-se uma mistura de éter etílico e hexano para a recristalização, resultando em **72a** na forma de cristais brancos (P.F.: $71,5\text{-}72,0\text{ }^\circ\text{C}$), porém, a massa recuperada após a purificação foi baixa, representando apenas 49% da massa inicial. Dessa forma, tendo em vista que o subproduto de reação **78a** não interfere nas etapas posteriores, optou-se por utilizar o composto não purificado, com o objetivo de diminuir o número total de etapas de purificação da rota sintética.

Estendeu-se a metodologia para o substrato **70b**, obtendo-se o éster dibromado **72b** (Figura 9) após 2,5 h, em 91% de rendimento. O produto **72b** foi obtido com alta pureza e não foi identificada a presença da respectiva bromo-hidrina. O espectro de RMN de ^1H do composto **72b** apresentou perfil semelhante ao do **72a** para os hidrogênios metilênicos, já os hidrogênios metínicos exibem dois aparentes duplos tripletos em 4,21 ppm ($J = 8,6$ e $2,7$ Hz) e em 4,46 ppm ($J = 9,6$ e $3,0$ Hz).

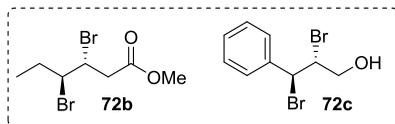


Figura 9. Estrutura dos compostos dibromados **72b** e **72c**.

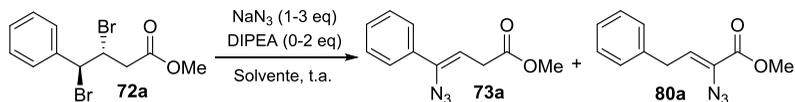
Com o intuito de verificar o comportamento de substratos mais simples frente às metodologias utilizadas no presente trabalho, empregou-se o álcool cinamílico como substrato. A reação completou-se após 18 h, obtendo-se o dibromado **72c** (Figura 9) na forma de um sólido branco em 46% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica. Tanto o ponto de fusão como os dados do espectro de RMN de ^1H estão em concordância com aqueles reportados na literatura.⁵⁸

4.3 SÍNTESE DE VINIL AZIDAS **73**

Kakimoto e colaboradores descreveram a síntese de α -vinil azidas a partir de ésteres α,β -dibromados utilizando 3,0 equiv de NaN_3 em DMF, obtendo os compostos desejados com bons rendimentos.²³ Dessa forma, reagiu-se o éster dibromado **72a** com NaN_3 (3,0 equiv) em DMF por 5 h. A vinil azida **73a** foi o único produto observado no espectro de RMN de ^1H e após purificação em coluna cromatográfica resultou em um óleo amarelo com rendimento global de 52% (Tabela 1, entrada 1).

Com o intuito de tornar o método mais sustentável, foram realizadas reações de otimização, buscando substituir o DMF por solventes menos tóxicos e diminuir a quantidade de NaN_3 utilizada. Inicialmente, optou-se por empregar acetonitrila, por se tratar de um solvente polar aprótico, frequentemente utilizado como alternativa ao DMF em reações de substituição nucleofílica.⁶⁰ Porém, após 24 h de reação, não houve conversão do material de partida, observando apenas o composto dibromado **72a** no espectro de RMN de ^1H . Outros solventes também foram testados, tais como acetona, THF, metanol e isopropanol, mas em todos os casos o material de partida **72a** foi recuperado após 24 horas de reação. O primeiro solvente alternativo que apresentou resultados positivos foi o PEG 400 (Tabela 1, entrada 2). Após 24 horas de reação, obteve-se a γ -vinil azida **73a**, juntamente com 5% de um subproduto que posteriormente foi caracterizado como a α -vinil azida **80a** (ver discussão adiante).

Tabela 1. Síntese da vinil azida **73a** a partir do composto dibromado **72a**: estudo das condições reacionais.



#	Solvente ^a	Eq de NaN_3	Eq de DIPEA	Tempo (h)	Distribuição de compostos ^b			Rend. global (%) ^c
					72a	73a	80a	
1	DMF	3,0	-	5	-	100	-	52
2	PEG 400	3,0	-	24	-	95	5	-
3	Acetona/H ₂ O ^d	3,0	-	24	52	32	16	-
4	DMF	2,0	-	7,5	-	95	5	-
5	DMSO	2,0	-	7,5	-	90	10	-
6	DMF	1,0	2,0	2,5	32	68	-	-
7	DMF	2,0	1,0	2,5	-	100	-	43
8	DMSO	2,0	1,0	2,5	Decomposição			-
9	DMSO	2,0	0,2	7,5	-	100	-	55

^a Reações empregando acetonitrila, acetona, THF, metanol e isopropanol resultaram apenas na recuperação de material de partida **72a** após 24 h de reação.

^b Distribuição calculada a partir do espectro de RMN de ¹H do produto bruto.

^c Rendimento global de **73a** a partir do ácido **71a** (3 etapas), após coluna cromatográfica.

^d Proporção de 93:7 (v/v).

O uso de PEG como solvente em síntese orgânica tem atraído grande interesse, inclusive em reações de substituição nucleofílica, devido à sua baixa toxicidade, alta estabilidade térmica e baixa volatilidade.⁶¹ Entretanto, o PEG apresenta algumas desvantagens. Embora seja solúvel em H₂O, o tratamento reacional por meio de uma extração líquido-líquido (utilizando AcOEt ou CH₂Cl₂ e H₂O) foi ineficiente para a remoção completa do PEG 400, além disso, a sua alta viscosidade dificulta o manuseio. Estes fatores, somados ao longo tempo reacional, tornaram a condição indesejável. Além disso, a mistura de **73a** e **80a** é de difícil separação por coluna cromatográfica. Dessa forma, a presença do subproduto **80a** ao fim da reação dificulta, sobremaneira, a purificação de **73a**.

Portanto, prosseguiu-se com as reações de variação de solvente, buscando uma condição mais conveniente que resultasse no isolamento de **73a** sem a presença do subproduto **80a**. Realizou-se a reação em uma mistura de acetona e H₂O 93:7 (Tabela 1, entrada 3). Entretanto, após 24 h de reação, apenas 48% do material de partida **72a** havia sido

consumido; além disso, observou-se um aumento na formação de **80a** (proporção **73a/80a**: 2:1).

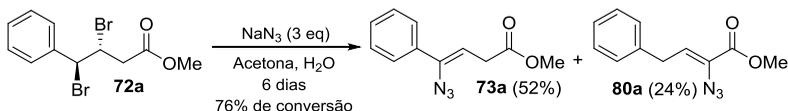
Em seguida, buscou-se diminuir o número de equiv de NaN_3 utilizado. Realizou-se a reação empregando 2,0 equiv de NaN_3 , considerando que 1,0 equiv deve atuar como nucleófilo, substituindo o bromo na posição benzílica, e outro é necessário para atuar como base, favorecendo a eliminação de HBr (ver discussão adiante sobre mecanismo de reação). O tratamento de **72a** com NaN_3 (2,0 equiv) em DMF (Tabela 1, entrada 4) forneceu a vinil azida **73a** em 95% após 7,5 h. A reação também foi realizada com DMSO, obtendo resultados similares (entrada 5).

Por fim, estudou-se o uso de outras bases com o intuito de diminuir a quantidade de NaN_3 utilizada e diminuir o tempo reacional. O uso de DIPEA é justificado devido ao seu baixo caráter nucleofílico e baixo custo. Inicialmente, realizou-se a reação em DMF, utilizando a proporção $\text{NaN}_3/\text{DIPEA}$ de 1:2 (entrada 6) ou 2:1 (entrada 7), dentre as quais a proporção de 2:1 foi mais eficiente, obtendo a γ -vinil azida **73a** como único produto após 2,5 h. Entretanto, o rendimento global da reação foi mais baixo (43%) que o obtido na entrada 1 (52%), indicando que a base pode estar atuando na decomposição do substrato ou do produto de reação. A mesma reação foi repetida trocando DMF por DMSO, porém, esta condição resultou na decomposição total do material (entrada 8). Entretanto, tendo em vista a menor toxicidade do DMSO em relação ao DMF,⁶⁰ realizou-se uma reação mantendo o DMSO como solvente e diminuindo a quantidade de DIPEA para 0,2 equiv (entrada 9). A reação completou-se em 7,5 h e obteve-se apenas a γ -vinil azida **73a** em 55% de rendimento global.

Tendo em vista os resultados acima descritos, concluiu-se que as condições mais favoráveis foram as descritas nas entradas 1 e 9, que apresentaram rendimentos equivalentes e tempos reacionais similares. Dentre elas optou-se por utilizar a condição descrita na entrada 9, que emprega o DMSO como solvente e utiliza uma quantidade menor de NaN_3 .

Nas reações descritas nas entradas 1, 7 e 9 (Tabela 1), não havia a presença da α -vinil azida **80a** ao final da reação, entretanto, ao acompanhar a reação por CCD, observou-se o aparecimento e desaparecimento da mancha referente à **80a**. Isto indica que houve a formação da α -vinil azida **80a** e depois ela foi consumida, podendo ter sido convertida à γ -vinil azida **73a** ou decomposto no meio. Com o objetivo de isolar **80a**, repetiu-se a reação utilizando NaN_3 em acetona e

H₂O (93:7), conforme descrito no Esquema 31. Após 6 dias de reação, 76% do éster dibromado **72a** foi convertido à mistura de vinil azidas isoméricas **73a** e **80a** (~ 2:1). Após purificação em coluna cromatográfica, foi possível obter uma fração pura de **80a** em 16% de rendimento.



Esquema 31. Síntese da mistura de vinil azidas **73a** e **80a** a partir do éster dibromado **72a**.

Com o intuito de confirmar se a α -vinil azida **80a** se converte em γ -vinil azida **73a**, tratou-se **80a** com 2 equiv de NaN_3 em DMF. Após 7 horas de reação, obtiveram-se apenas produtos de decomposição, sem evidências de **80a** ou **73a**. Dessa forma, propõe-se que em nenhuma das condições descritas na Tabela 1 houve 100% de seletividade na reação. Sugere-se que para as condições em que se utilizou um excesso de NaN_3 (3 equiv), ou presença de base, houve a formação da α -vinil azida **80a**, porém esta decompôs-se durante a reação.

Ambas as vinil azidas foram caracterizadas por espectrometria de IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e massa de alta resolução. Os espectros de IV de **73a** e **80a** apresentaram uma banda intensa em 2113 cm^{-1} e 2125 cm^{-1} , respectivamente, confirmando a incorporação do grupo azido às estruturas, e uma banda em 1648 cm^{-1} e 1633 cm^{-1} , indicando a presença de uma insaturação, além das bandas em 1740 cm^{-1} e 1721 cm^{-1} referentes às respectivas carbonilas. No espectro de RMN de ^1H da γ -vinil azida **73a**, o sinal do hidrogênio vinílico aparece como um tripleto relativamente protegido em 5,32 ppm ($J = 7,0\text{ Hz}$), devido à conjugação do grupo azido com a ligação dupla. No caso da α -vinil azida **80a**, o tripleto referente ao hidrogênio vinílico aparece mais deslocado (6,32 ppm, $J = 7,8\text{ Hz}$), devido à conjugação dos elétrons π com a carbonila (Figura 10); entretanto, o efeito protetor do grupamento azida ainda é proeminente, tendo em vista que em acrilatos análogos o sinal de β -H aparece em cerca de 7 ppm.⁶² Além do tripleto, ambos os espectros apresentam um duplete na faixa de 3,3-3,6 ppm referente aos hidrogênios metilênicos (CH_2). No espectro de RMN de ^{13}C de **73a** foram observados os sinais referentes aos carbonos olefínicos em 111,2 ppm ($\text{CH}=\text{C}$) e em 139,5 ppm ($\text{NC}=\text{C}$). Assim como no espectro de RMN de ^1H , o carbono metínico ($\text{CH}=\text{C}$) de **80a** é mais desprotegido, aparecendo mais deslocado no espectro (129,4 ppm), enquanto que o

sinal do carbono quaternário (NC=) foi observado em 128,0 ppm. Os espectros do composto **73a** e **80a** foram comparados com aqueles reportados na tese de Sá e na dissertação de Sabino, apresentando boa concordância.^{63,64}

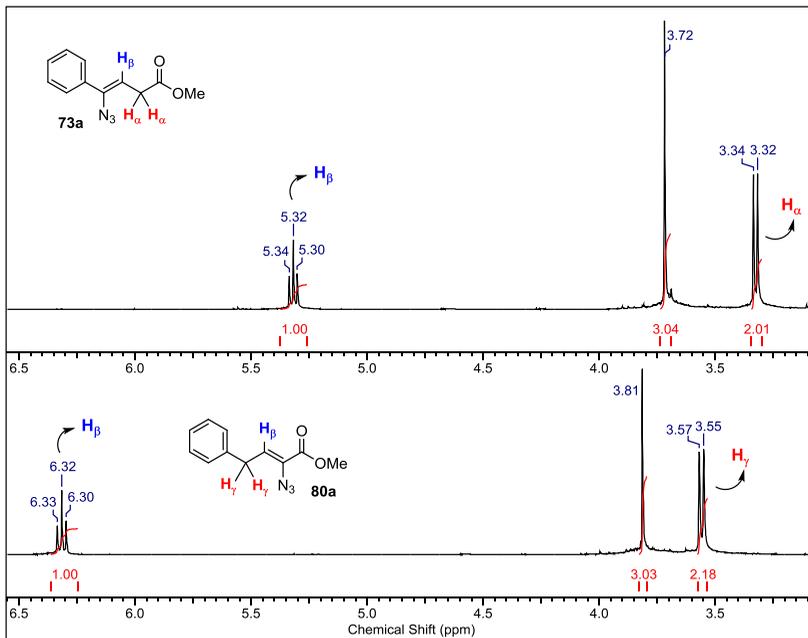
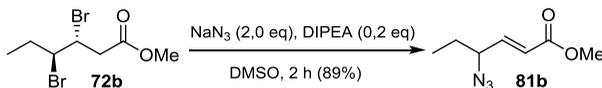


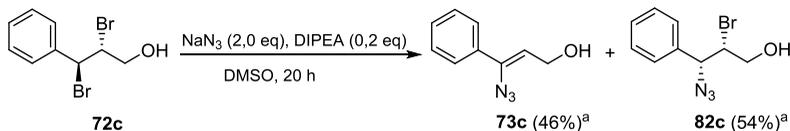
Figura 10. Ampliação dos espectros de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) das vinil azidas **73a** e **80a**.

A condição otimizada para a preparação da vinil azida fenil-substituída **73a** a partir do derivado dibromado **72a** foi empregada sobre o éster dibromado alquil-substituído **72b** e o álcool dibromado **72c**. A tentativa de síntese da vinil azida **73b** a partir de **72b** resultou na alil azida **81b** como único produto após 2 h de reação (Esquema 32). No caso do álcool dibromado **72c**, após 20 horas de reação obteve-se a vinil azida **73c** e um segundo composto, na forma de uma mistura inseparável (ambos apresentam o mesmo R_f). O composto desconhecido apresentava sinais de RMN de ¹H similares aos do álcool dibromado **72c**, entretanto, mais protegidos. Dessa forma, propôs-se que o composto seria, possivelmente, o 3-azido-2-bromo álcool **82c**, que poderia estar presente como intermediário de reação (Esquema 33). Os espectros de RMN de ¹H dos compostos **81b**⁶⁵ e **73c**²⁴ apresentam

deslocamentos e constantes de acoplamento similares àqueles reportados na literatura.



Esquema 32. Obtenção da alil azida **81b** a partir do composto dibromado **72b**.

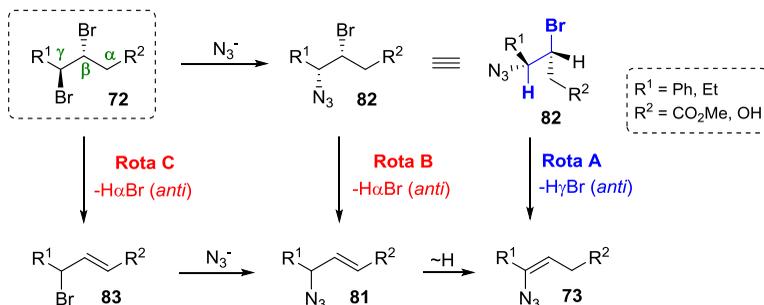


^a Proporção estimada pelo espectro de RMN de ¹H

Esquema 33. Obtenção da mistura de vinil azida **73c** e do provável intermediário **82c** após tratamento do álcool dibromado **72c** com NaN_3 e DIPEA.

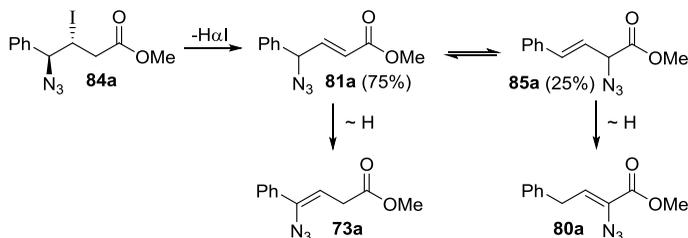
A partir dos resultados descritos acima, implicações mecanísticas podem ser discutidas. Acredita-se que a substituição do bromo por azida ocorra via um mecanismo do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ e que a eliminação de HBr ocorra de forma anticoplanar.^{21,63} Dessa maneira, a princípio três rotas podem ser sugeridas para a síntese de **73** (Esquema 34, rotas A, B e C). Na rota A propõe-se que primeiramente ocorre a substituição do bromo na posição γ por azida por um mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$ com inversão de configuração, formando o *sin*- γ -azido- β -bromo éster **82**. Com essa configuração, a eliminação anticoplanar de $\text{H}_{\gamma}\text{Br}$ resulta na *Z*-vinil azida **73**. Esse mecanismo está em concordância com a formação da vinil azida fenil-substituída **73a** e do vinil azido álcool **73c**, entretanto, não explica a formação da α -vinil azida **80a** (ver Figura 10) e a formação da alil azida **81b** (ver Esquema 32).

Tendo em vista a elevada acidez do H_{α} em **72a** e **72b**, as rotas B e C foram propostas (Esquema 34). Na rota B, é sugerido que após a reação de substituição nucleofílica, gerando o azido bromo **82**, ocorre a eliminação de $\text{H}_{\alpha}\text{Br}$, formando o intermediário alil azida **81**, seguido por migração da ligação dupla que resulta na vinil azida **73**. Inverso à rota B, a rota C consiste na eliminação de $\text{H}_{\alpha}\text{Br}$ antes da reação de substituição nucleofílica, gerando o intermediário **83** seguido pela formação de **81**.



Esquema 34. Possíveis mecanismos para a síntese de vinil azidas **73**.

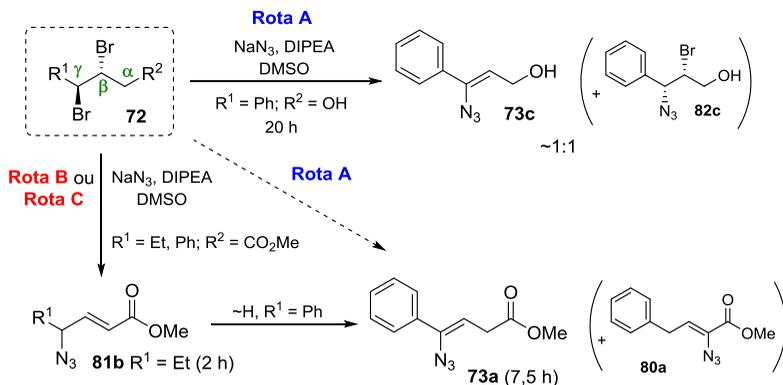
As rotas B e C podem explicar a formação do subproduto **80a**. Sá reportou a formação de **80a** a partir do β -iodo- γ -azido éster **84a** por meio da eliminação anticoplanar de HI (Esquema 35).⁶³ O mecanismo apresentado descreve a eliminação de $\text{H}_{\alpha}\text{I}$ e formação da γ -alil azida **81a**, a partir da qual se obtêm a α -alil azida **85a** por meio de um rearranjo do tipo [3,3]-sigmatrópico.⁶³ As duas alil azidas permanecem em equilíbrio na proporção de 3:1. A partir da isomerização de **81a** e **85a**, obtêm-se as vinil azidas **73a** e **80a**, respectivamente.



Esquema 35. Obtenção das vinil azidas **73a** e **80a** por meio da eliminação de HI segundo o método descrito por Sá.⁶³

Além disso, a formação da alil azida alquil substituída **81b** ao invés da vinil azida **73b** suporta o mecanismo via rota B ou C. Neste caso não houve a isomerização da insaturação alílica, provavelmente devido à baixa acidez do H_{γ} , resultado da ausência do grupo aromático na posição γ .

Dessa forma, acredita-se que a formação da alil azida **81b** ocorra pela rota B e/ou C. A formação da vinil azida **73a** deve ocorrer preferencialmente pela rota B e/ou C, entretanto a rota A não pode ser descartada (Esquema 36). No caso do dibromado **72c**, que não apresenta o H_{α} ácido, a formação de vinil azida **73c** deve ocorrer pela rota A.



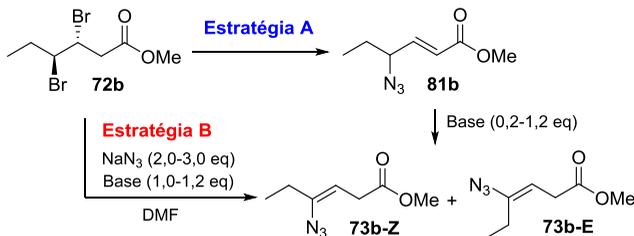
Esquema 36. Rotas propostas para a síntese da vinil azida **73c** (Rota A) e da alil azida **81b** e vinil azida **73a** (Rota B ou C).

Tendo em vista o resultado descrito no Esquema 33, o método utilizando NaN_3 (2,0 equiv), DIPEA (0,2 equiv) em DMSO não foi eficiente para a preparação do vinil azido álcool **73c**. Dessa forma, deixou-se a mistura de **73c** e do bromo azido álcool **82c** reagindo com excesso de NaN_3 em DMSO durante 48 h. Entretanto, a obtenção de **73c** como produto único não foi possível, de forma que ao final da reação o bromo azido álcool **82c** estava presente na mistura em 19% (calculado a partir do RMN de ^1H). Devido ao lento consumo do bromo azido álcool **82c** na reação, optou-se por utilizar a mistura de **73c** e **82c** (proporção de 4:1) para a transformação posterior (ver Seção 4.4).

Em seguida, buscou-se a síntese da vinil azida alquil-substituída **73b**. Inicialmente, a alil azida **81b** foi tratada com base com o intuito de favorecer a migração da insaturação. Utilizou-se o DBU como base ($\text{pK}_{\text{aH}} = 12$), visto que ele é uma base mais forte que o DIPEA ($\text{pK}_{\text{aH}} = 10,75$).⁶⁶ Ao reagir a alil azida **81b** com DBU (1,2 equiv) em THF por 5 h, obteve-se a vinil azida **73b** como uma mistura dos estereoisômeros *Z* e *E* (Tabela 2, entrada 1). A reação foi repetida sem solvente e utilizando 0,2 equiv de DBU (entrada 2). Obteve-se a vinil azida **73b** desejada, entretanto, a massa recuperada foi menor, indicando que a alta concentração de DBU no meio pode atuar na decomposição do substrato **81b** ou produto **73b**. Dessa forma, manteve-se a quantidade de DBU (0,2 equiv), mas empregou-se THF como solvente, para diminuir a concentração de DBU no meio reacional. Após 5,0 horas de reação obteve-se a vinil azida **73b** com boa massa recuperada e consumo total do material de partida **81b** (entrada 3), sendo que a tentativa de

diminuição do tempo reacional resultou na recuperação de parte do material de partida (entrada 4).

Tabela 2. Reação de isomerização da alil azida **81b**: estudo das condições reacionais.



#	Substrato	Condição (eq)	Produto (Proporção Z/E)	Tempo (h)	Massa rec. (%)
1	81b	DBU (1,2), THF	73b (85:15)	5,0	83
2	81b	DBU (0,2), sem solvente	73b (93:7)	5,0	68
3	81b	DBU (0,2), THF	73b (80:20)	5,0	86 ^a
4	81b	DBU (0,2), THF	73b (65:25) ^b	3,5	-
5	72b	NaN_3 (2,0), DIPEA (1,0), DMF	81b	5,0	-
6	72b	NaN_3 (2,0), DBU (1,0), DMF	81b	5,0	-
7	72b	1. NaN_3 (3,0), DMF; 2. DBU (1,2)	81b	1. 2,0 2. 5,0	-

^a Rendimento após purificação por coluna cromatográfica: 78%.

^b Presença do material de partida **81b** em 10% (calculado pelo espectro de RMN de ^1H).

Posteriormente realizaram-se reações a partir do dibromado **72b**, empregando NaN_3 e base em DMF, buscando obter a vinil azida **73b** em apenas uma etapa reacional (estratégia B, Tabela 2). As reações foram realizadas com DIPEA ou com DBU (entrada 5 e 6), entretanto, após 5 horas de reação, apenas a alil azida **81b** foi obtida. A tentativa de formação de **73b** em uma reação *one-pot*, reagindo **72b** primeiramente com NaN_3 em DMF e adicionando a base após 2 horas, também não foi efetiva (entrada 7).

Em todas as condições testadas a vinil azida **73b** foi obtida como uma mistura de estereoisômeros *Z/E* (Tabela 2, entradas 1-4). Entretanto, isso não representa um problema visto que se espera que ambos os estereoisômeros resultem na mesma azirina. Dessa forma, a condição reacional com melhores resultados foi a descrita na entrada 3 (Tabela 2), em que a vinil azida **73b** foi obtida a partir da alil azida **81b** empregando 0,2 equiv de DBU e THF como solvente em 5 h de reação. A vinil azida **73b** foi obtida em 78% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica como uma mistura de estereoisômeros *Z/E* (4:1). O rendimento global de **73b** foi de 43% a partir do ácido (*E*)-3-hexenóico **71b** (4 etapas reacionais).

A vinil azida **73b** foi caracterizada por análise de IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e EMAR. No espectro de RMN de ^1H foi verificado a ausência dos dois duplos dupletos referentes aos hidrogênios olefínicos de **81b** (CH_α em 6,02 ppm e CH_β em 6,80 ppm) e a presença de um par de dupletos referentes aos hidrogênios metilênicos α à carbonila do **73b** [(*Z*) CH_2 em 3,04 ppm e (*E*) CH_2 em 3,05 ppm] e um par de tripletos referentes ao CH_β [(*Z*) CH_β em 4,81 ppm e (*E*) CH_β em 5,14 ppm].

A vinil azida estereoisomérica majoritária foi atribuída como **73b-Z**, por comparação com dados da literatura (Figura 11). Utilizando o (*Z*)-4-azido-3-nonenoato de metila como modelo,⁶⁴ pode-se verificar a similaridade entre os deslocamentos (ppm) e acoplamentos (Hz) referentes ao $\alpha\text{-CH}_2$, $\beta\text{-CH}$ e $\delta\text{-CH}_2$ com os hidrogênios correspondentes da vinil azida **73b-Z**.

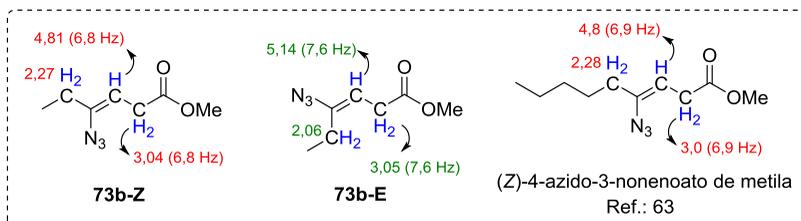


Figura 11. Comparação das vinil azidas **73b-Z** e **73b-E** com modelo da literatura.

4.4 SÍNTESE DE 2*H*-AZIRINAS

Como já mencionado anteriormente (seção 1.1.2), a obtenção de 2*H*-azirinas normalmente acontece a partir da termólise ou fotólise de vinil azidas.⁴ Dessa forma, a obtenção da azirina **65a** já foi descrita anteriormente por Sá,⁵⁴ a partir de uma reação de termólise de **73a** em

benzeno sob refluxo durante 20 h. O produto foi obtido em ótimos rendimentos e se mostrou estável à temperatura ambiente.

Entretanto, recentemente têm sido reportadas metodologias utilizando micro-ondas para a preparação de azirinas.^{17,18} Dessa forma, visando tornar a síntese de azirinas **65** mais rápida e com condições mais simples, buscou-se a sua preparação a partir de vinil azidas **73** sob irradiação de micro-ondas. Devido ao alto ponto de ebulição do tolueno (P.E. = 110,6 °C) e por ser menos tóxico que o benzeno, este foi utilizado como solvente para a reação, que permaneceu sob irradiação durante 40 minutos a 100 °C (Tabela 3, entrada 1). Assim, obteve-se **65a** de maneira seletiva, na forma de um óleo castanho, com um rendimento quantitativo.

Tabela 3. Preparação de azirinas **65** a partir da termólise das vinil azidas **73**: variação de solvente e temperatura.



#	Substrato	Solvente	73 (mmol)	Temp. (°C)	Tempo (h)	Conversão (%)	Rend. (%)
1	Ph	Tolueno	a (0,2)	100	40	100	>99
2	Ph	Metanol	a (1,0)	100	30	100	96
3	Ph	Etanol	a (1,0)	100	30	100	98
4	Ph	- ^a	a (1,0)	100	30	100	>99
5	Ph	- ^a	a (3,0)	100	40	100	>99
6	Et ^b	- ^a	b (0,3)	100	60	50	-
7	Et ^b	Metanol	b (0,3)	100	60	- ^c	-
8	Et ^b	- ^a	b (0,3)	110	40	84	-
9	Et ^b	- ^a	b (4,0)	120	30	100	>99

^a Sem solvente.

^b Mistura dos estereoisômeros **73b-Z** e **73b-E** (~ 4:1).

^c Possível formação da pirazina **86b**.

Posteriormente, outras condições ambientalmente mais amigáveis foram utilizadas. Inicialmente, substituiu-se o tolueno por metanol ou

etanol, bem como se realizou a reação sem solvente (Tabela 3, entradas 2-4), obtendo em todos os casos a azirina desejada **65a** após 30 min de irradiação, com elevada pureza e rendimentos de pelo menos 96%. A condição sem solvente foi repetida em escala preparativa (3 mmol), havendo um pequeno acréscimo no tempo reacional (40 min, entrada 5).

Tendo em vista que todas as condições testadas tiveram ótimos resultados para o substrato **73a**, as condições reacionais foram empregadas para o substrato alquil-substituído **73b**. Submeteu-se a mistura das vinil azidas **73b-Z** e **73b-E** (proporção 4:1) à irradiação de micro-ondas por 60 minutos, a 100 °C e sem uso de solvente (Tabela 3, entrada 6). Após análise de RMN de ^1H , foi observado que apenas 50% do material de partida foi convertido na azirina **65b**. Além disso, notou-se que praticamente toda a vinil azida **73b-E** havia sido consumida, indicando que ela se converte à azirina **65b** de forma mais rápida que a vinil azida **73b-Z**. Essa observação é consistente com os dados reportados na literatura, onde é descrito que, considerando um mecanismo concertado, a diferença na velocidade de reação entre os estereoisômeros *E* e *Z* está associada a efeitos estéricos no estado de transição de formação da azirina.^{16,67}

Ao repetir a termólise de **73b** em metanol, observou-se o consumo total do material de partida, resultando em um composto desconhecido como único produto de reação (entrada 7). A análise do composto por espectrometria de RMN de ^1H gerou um espectro simples, apresentando dois simpletos em 3,72 e 3,87 ppm, com integração de 3:2, além de um tripleto em 1,25 ppm e um quarteto em 2,76 ppm, referentes ao fragmento etil. Acredita-se que possivelmente houve a formação da pirazina **86b** (Figura 12), tendo em vista que a formação de pirazinas semelhantes já havia sido descrita a partir da fotólise de vinil azidas em MeOH.^{68,69}

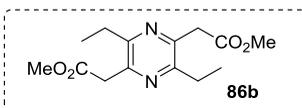
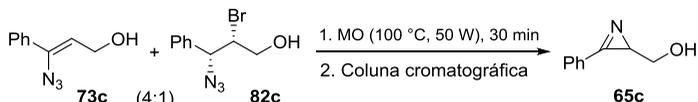


Figura 12. Possível formação da pirazina **86b** a partir da termólise da vinil azida **73b** em MeOH (Tabela 3, entrada 7).

Dessa forma, as reações seguintes foram realizadas sem solvente e com temperaturas maiores (Tabela 3, entradas 8 e 9). O melhor resultado obtido foi irradiando o composto **73b** a 120 °C durante 30 minutos, obtendo a azirina **65b** de forma seletiva e em rendimento quantitativo (entrada 9).

Além disso, buscou-se preparar a azirina carbinólica **65c**, tendo em vista sua posterior utilização em reações de controle. Dessa forma, submeteu-se a mistura do vinil azido álcool **73c** e do azido bromo álcool **82c** à irradiação de micro-ondas a 100 °C durante 30 min, resultando na azirina **65c** e impurezas (Esquema 37). O produto **65c** foi posteriormente isolado em coluna cromatográfica. Os dados de caracterização de **65c** estão em concordância com os dados reportados na literatura.⁵⁸



Esquema 37. Síntese da azirina **65c**.

As azirinas **65a** e **65b** foram caracterizadas por análise de IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e EMAR. No espectro de IV do produto **65a**, foi possível notar a ausência da banda referente ao grupo azido (2113 cm^{-1}). No espectro de RMN de ^1H e de ^{13}C , o hidrogênio e o carbono referentes ao fragmento [N-CH-] apresentam sinais menos deslocados (2,51 e 27,6 ppm, respectivamente) devido ao efeito de proteção causado pela tensão inerente ao anel de três membros. A partir do RMN de ^1H percebe-se ainda o efeito anisotrópico da ligação C=N sobre os prótons aromáticos na posição *orto* (duplo duplete em 7,94 ppm) em comparação com os demais sinais referentes à fenila (multiplete em 7,53-7,60 ppm). Os espectros de IV, RMN de ^1H e de ^{13}C são consistentes em relação aos reportados na literatura.⁵⁴

4.5 ESTUDOS DE REATIVIDADE DAS 2H-AZIRINAS 65

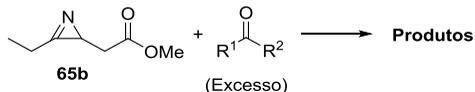
4.5.1 Reações com compostos carbonilados

4.5.1.1 Testes de reatividade utilizando propionaldeído e acetona

Tendo em vista o trabalho desenvolvido por Kascheres e Sá,⁵⁴ em que obtiveram-se 3-oxazolinas **64a** a partir da reação entre a azirina fenil-substituída **65a** e aldeídos ou cetonas (ver Esquema 23), buscou-se estudar o comportamento da azirina alquil-substituída **65b** frente a condições similares. Inicialmente, empregou-se a azirina em excesso de propionaldeído e meio básico (Tabela 4, entradas 1-3). As bases utilizadas para os experimentos foram DABCO, DBU ou DIPEA, e a reação foi acompanhada por CCD até o desaparecimento da mancha do material de partida. Após tratamento aquoso, os compostos brutos foram

submetidos à análise de RMN de ^1H , em que se observou uma mistura complexa de produtos que não foram identificados.

Tabela 4. Estudo de reatividade da azirina **65b** frente ao propionaldeído ou acetona



#	R^1	R^2	Condição	Tempo (h)	Produto
1	Et	H	DABCO (1,0 eq)	45	- ^a
2	Et	H	DBU (1,0 eq)	20	- ^a
3	Et	H	DIPEA (1,0 eq)	70	- ^a
4	Me	Me	DABCO (1,0 eq)	90	- ^b
5	Me	Me	1. L-prolina (1,0 eq); 2. H_2O	1. 24 2. 48	86b

^a Mistura de compostos não identificados.

^b Formação do cetoéster **87b** e outros compostos não identificados.

De forma semelhante, a reação entre a azirina **65b** e acetona, na presença de DABCO, resultou em uma mistura de produtos (Tabela 4, entrada 4). No espectro de RMN de ^1H observou-se a presença de dois dupletos em 6,66 e 7,06 ppm ($J = 16,0$ Hz). Este perfil de deslocamento e desdobramento é compatível com a formação do cetoéster **87b** (Figura 13), o qual já foi reportado na literatura e apresenta dados em consistência com os descritos acima.⁷⁰ A formação de **87b** pode ser explicada pela intermediação do íon **66b** e posterior hidrólise do intermediário reativo, visto que a reação não foi realizada em condições anidras (Esquema 38).

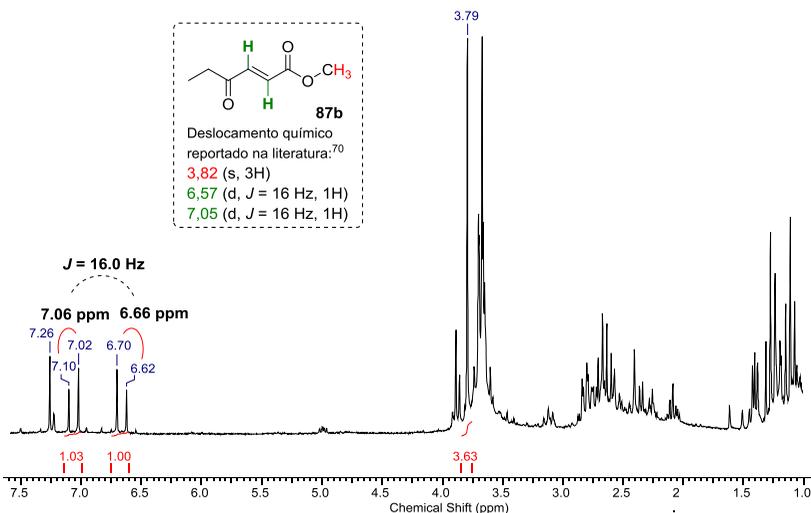
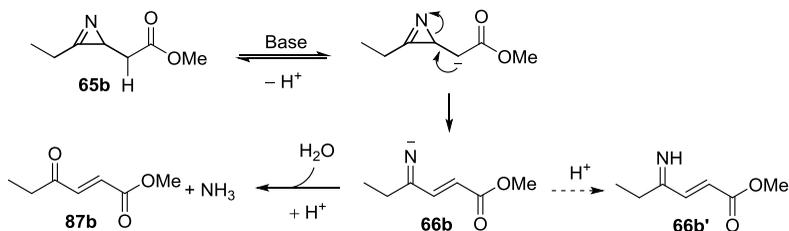


Figura 13. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) da mistura de produtos resultante da reação entre **65b** e acetona em presença de DABCO (Tabela 4, entrada 4).



Esquema 38. Possível formação do cetoéster **87b** a partir da azirina **65b**.

Com o intuito de desenvolver uma condição reacional que pudesse tanto formar o íon intermediário **66b** quanto estabilizá-lo (formando um possível intermediário imino **66b'**), utilizou-se a L-prolina como aditivo (Tabela 4, entrada 5). Inicialmente, reagiu-se a azirina **65b** com L-prolina em excesso de acetona, entretanto, após 24 horas observou-se que o material de partida não havia sido consumido e a L-prolina permanecia insolúvel no meio. Dessa forma, gotejou-se H_2O ao meio, até a homogeneização total da solução reacional, que foi tratada após 48 h de reação. O espectro de RMN de ^1H do composto bruto revelou a formação de um composto desconhecido cujos sinais eram idênticos aos obtidos para o produto descrito na entrada 7, Tabela 3 (indicado como a possível pirazina **86b**, ver Figura 12).

Além da análise de RMN de ^1H , o composto foi submetido às análises de RMN de ^{13}C e IV. Como mencionado anteriormente, no espectro de RMN de ^1H os únicos sinais observados foram dois simples em 3,72 e 3,87 ppm, com integração de 3:2, além de um tripleto em 1,25 ppm e um quarteto em 2,76 ppm, referentes ao fragmento etil. No espectro de RMN de ^{13}C observou-se a presença de um sinal de metila em 12,7 ppm, dois sinais referentes a carbonos metilênicos em 27,2 e 40,6 ppm, e um sinal característico de metoxila em 52,3 ppm. Em adição, observaram-se sinais mais deslocados, dois de carbono quaternário em 145,9 e 153,5 ppm e um referente a carbono carbonílico em 170,8 ppm. A análise de RMN de ^{13}C suportou a proposta de formação da pirazina **86b**. Os dados espectrométricos da pirazina **86b** foram comparados com os dados reportados na literatura para moléculas similares, apresentando concordância nos resultados (Figura 14).^{71,72}

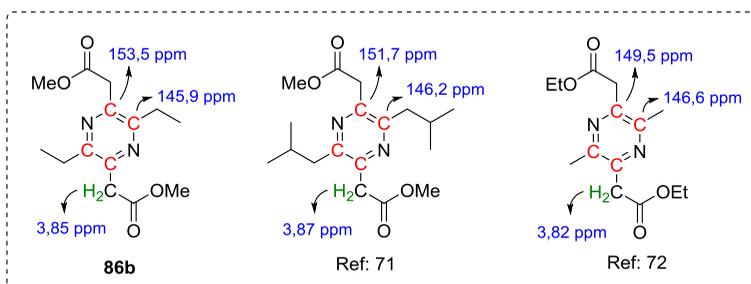


Figura 14. Comparação de dados obtidos a partir de análise de RMN de ^1H e ^{13}C da pirazina **86c** com modelos reportados da literatura.

A reação foi repetida, utilizando acetona e H_2O (2:1) como solvente, e acompanhada por CCD (Tabela 5, entrada 1). Após 3 h, obteve-se a pirazina tetrassubstituída **86b** na forma de um sólido amarelo com 82% de massa recuperada. A mesma condição foi aplicada à 3-fenilazirina **65a** (entrada 2), obtendo-se a pirazina **86a** como um sólido amarelo com massa recuperada de 80%. Ambas as pirazinas foram recristalizadas em MeOH a quente, obtendo-se cristais brancos com alta pureza (P.F. **86a** = 149,5-150,5 °C, P.F. **86b** = 86,0-87,0 °C). Entretanto, a massa recuperada após a recristalização de **86a** e **86b** foi baixa (35% e 28%, respectivamente). Dessa forma, essa técnica não é eficiente para a purificação das pirazinas em escala preparativa e, posteriormente, outros métodos de purificação serão investigados.

Tabela 5. Síntese de pirazinas **86** a partir de azirinas **65**: variação de catalisador e de solvente.



#	R	Aditivo ^a	Solvente	Tempo (h)	Produto	Massa rec. (%)
1	Et		Acetona, H ₂ O	3	86b	82 (23) ^b
2	Ph		Acetona, H ₂ O	3	86a	80 (28) ^b
3	Ph		Acetona, H ₂ O	24	86a + impurezas	-
4	Ph		Acetona, H ₂ O	24	- ^c	-
5	Ph		Acetona, H ₂ O	48	- ^d	-
6	Ph		MeOH	6	86a	75

^a 1,0 equiv de aditivo.

^b Rendimento após recristalização.

^c Mistura de compostos não identificados.

^d Recuperação do material de partida.

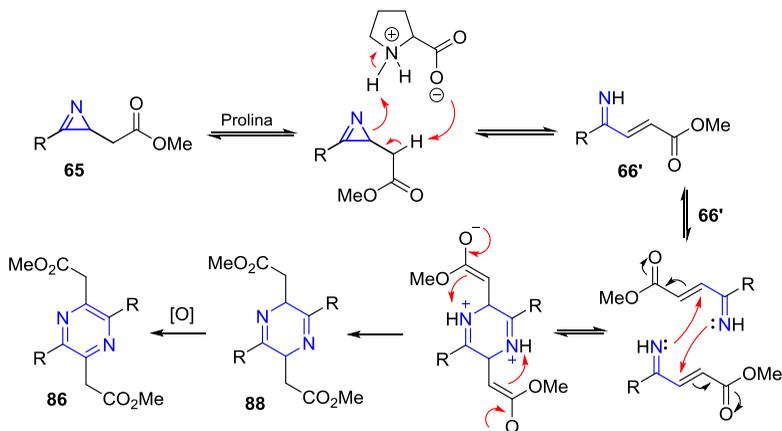
Tendo em vista esses resultados, buscou-se investigar a importância da L-prolina na condição reacional. Inicialmente, L-prolina foi substituída por um sal de amônio, obtido a partir da reação prévia entre pirrolidina e ácido acético (Tabela 5, entrada 3). Após 24 h de reação, o espectro de RMN de ¹H do produto bruto apresentava os sinais referentes à pirazina **86a**, entretanto, a reação não foi tão seletiva, visto que no espectro havia a presença de sinais referentes a impurezas.

Posteriormente, foi investigado se a presença de ambos os fragmentos ácido e básico eram necessários para a ocorrência da reação. Tratando a azirina **65a** com pirrolidina (Tabela 5, entrada 4), observou-se a formação de uma mistura de compostos não identificados. Por outro lado, a tentativa de reação da azirina **65a** em presença de ácido acético resultou na recuperação do material de partida (entrada 5). Dessa forma, sugere-se que a reação de dimerização passa por uma catálise ácido-básica.

Em seguida, investigou-se a necessidade do emprego de acetona e H₂O como solventes de reação. Realizou-se a reação utilizando metanol como solvente (Tabela 5, entrada 6). Observou-se a solubilização total

da L-prolina em metanol e, após 6 h de reação, o material de partida **65a** havia sido consumido por completo, produzindo **86a** em alta seletividade.

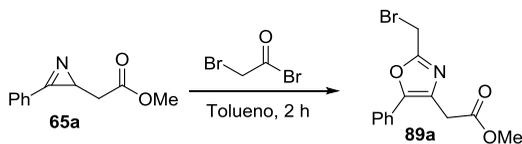
A partir desses resultados, aspectos mecanísticos podem ser sugeridos. Propõe-se que a prolina propicie a formação do intermediário **66'**, abstraindo α -H e estabilizando a carga negativa do íon imino pela doação de H^+ . Em seguida, a dimerização de duas moléculas de **66'** resulta na di-hidropirazina **88**, que pode ser oxidada a pirazina **86** correspondente (Esquema 39). Todavia, um mecanismo envolvendo a hidrólise da azirina, como descrito por Banert (ver Esquema 13) não pode ser descartado, visto que nenhuma das reações acima foi realizada em condições anidras.³⁶



Esquema 39. Mecanismo proposto para a síntese da pirazina **86** a partir da azirina **65**.

4.5.1.2 Testes de reatividade empregando brometo de bromoacetila

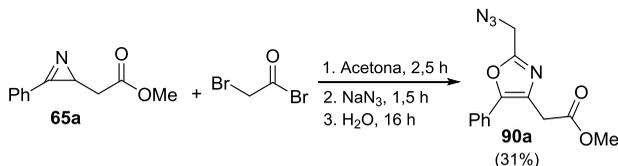
Palacios e colaboradores reportaram a síntese de oxazóis a partir de *2H*-azirinas fosforadas e cloreto de acetila (Esquema 18).⁴² Tendo em vista a importância biológica de compostos contendo anéis oxazólicos, buscou-se a sua preparação a partir da reação entre a azirina **65a** e brometo de bromoacetila em tolueno (Esquema 40). Após 2 h de reação, obteve-se o oxazol desejado **89a** em meio a subprodutos.



Esquema 40. Síntese do oxazol **89a** a partir da azirina **65a** e brometo de bromoacetila.

O oxazol **89a** é especialmente interessante devido à presença do substituinte bromometil no C-2. O brometo pode ser substituído por diferentes nucleófilos, podendo resultar em uma vasta gama de oxazóis a partir de **89a**. Dessa forma, realizou-se uma reação teste envolvendo a formação do oxazol **89a** seguido por uma reação de substituição nucleofílica do bromo por azida, em uma reação *one-pot*.

A reação entre **65a** e brometo de bromoacetila foi realizada em acetona no lugar de tolueno. Após 2,5 h, adicionou-se azida sódica e posteriormente H_2O , com o intuito de aumentar a solubilidade do sal (Esquema 41). A reação resultou no oxazol **90a**, que após coluna cromatográfica foi obtido em 31% na forma de um óleo amarelo.



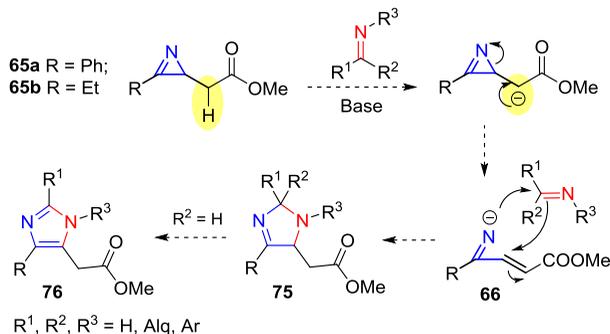
Esquema 41. Síntese do oxazol **90a** a partir da azirina **65a** e do brometo de bromoacetila em presença de azida sódica.

O oxazol **90a** foi caracterizado por espectrometria de RMN de ^1H e de ^{13}C , de IV e de massas de alta resolução. No espectro de RMN de ^1H , observaram-se dois simpletos em 3,78 e 4,46 ppm, referentes ao $\alpha\text{-CH}_2$ e ao CH_2N_3 , respectivamente. No espectro de IV, observou-se uma banda intensa em 2105 cm^{-1} referente ao grupamento azida.

Apesar do baixo rendimento obtido na reação, esta estratégia sintética apresenta grande potencial. Dessa forma, pretende-se realizar estudos futuros buscando otimizar a condição reacional com o intuito de aumentar a seletividade e o rendimento da reação, bem como realizar a variação de nucleófilos, sintetizando uma variedade de oxazóis trissubstituídos a partir de **65a** em reações *one-pot*.

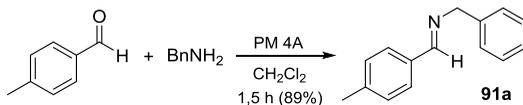
4.5.2 Reações com iminas e reações multicomponente

Dando prosseguimento às reações de estudo de reatividade de 2*H*-azirinas, buscou-se estudar reações empregando iminas. Tendo em vista o comportamento da azirina **65a** frente a compostos carbonilados em meio básico, no qual obtiveram-se as oxazolinas **64** (ver Esquema 23),⁵⁴ buscou-se a preparação de imidazolinas **75** ou imidazóis **76** a partir de **65** e iminas via a formação do intermediário **66** e posterior ataque desse intermediário ao carbono da imina (Esquema 42).



Esquema 42. Proposta de síntese de imidazolinas **75** ou imidazóis **76** por meio da reação entre a azirina **65** e uma imina.

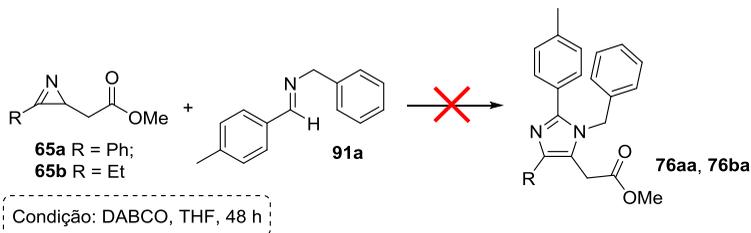
Inicialmente, preparou-se a imina **91a**, utilizando *p*-tolualdeído e benzilamina em meio a um agente dessecante (PM 4A) e CH₂Cl₂.⁷³ Após 1,5 h, obteve-se a imina desejada em 89% de rendimento (Esquema 43). A imina **91a** foi obtida com elevada pureza e não foi necessária qualquer etapa de purificação. O composto **91a** apresentou-se na forma de um óleo incolor e foi caracterizado por espectrometria de RMN de ¹H, o qual está de acordo com os dados reportados na literatura.⁷⁴



Esquema 43. Síntese da imina **91a** a partir de *p*-tolualdeído e benzilamina.

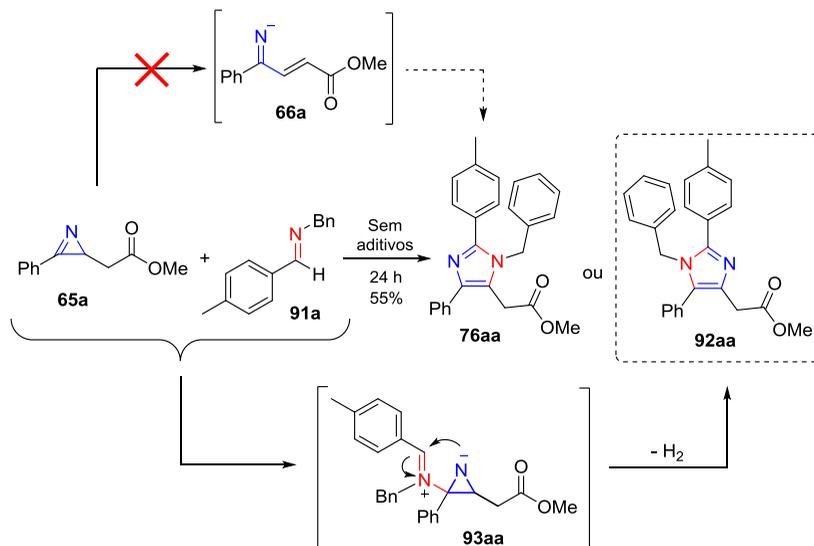
Buscando a formação dos imidazóis **76**, reagiu-se a imina preparada com a azirina **65a** ou **65b** empregando DABCO como base e THF como solvente (Esquema 44). Assim como nas reações em meio básico utilizando **65b** e propionaldeído (ver Tabela 4, entradas 1 a 3), as azirinas **65a** e **65b** foram consumidas, resultando em misturas não

identificadas; entretanto, a imina **91a** permaneceu intacta em ambos os casos.



Esquema 44. Tentativa de formação do imidazol **76aa** ou **76ba**, a partir da reação entre as azirinas **65a** ou **65b** e a imina **91a**.

Tendo em vista a instabilidade das azirinas **65a** e **65b** no meio contendo DABCO em THF, repetiu-se a reação utilizando a azirina **65a** e a imina **91a** (1,0 equiv), sem a adição de solvente ou aditivos ao meio. A reação foi acompanhada por CCD e após 24 h observou-se o consumo total do material de partida **65a**. A mistura reacional foi separada por coluna cromatográfica, sem tratamento aquoso prévio, resultando no imidazol **76aa** ou **92aa** como produto em 55% de rendimento (Esquema 45).



Esquema 45. Provável formação do imidazol **92aa** a partir da reação da azirina **65a** com a imina **91a**.

O imidazol **76aa** ou **92aa** foi analisado por espectrometria de IV, de RMN de ^1H e de ^{13}C e de massa de alta resolução. O espectro de RMN de ^1H apresentou um perfil simples contendo 4 simpletos, em 2,33 ppm referente ao CH_3 do substituinte *p*-toluolil, em 3,62 ppm pertencente à um grupamento $\alpha\text{-CH}_2$, em 3,56 ppm referente ao grupo metoxil e em 5,12 ppm atribuído ao metileno do substituinte benzil, além de sinais entre 6,75-7,45 ppm pertencentes às fenilas. Os sinais acima descritos são consistentes com a formação de um dos regioisômeros **76aa** ou **92aa**, entretanto, devido à ausência de base no meio reacional, a formação do íon **66a** é pouco provável. Dessa forma, com base nos dados espectrométricos obtidos, propõe-se a formação do regioisômero **92aa** (Esquema 45).

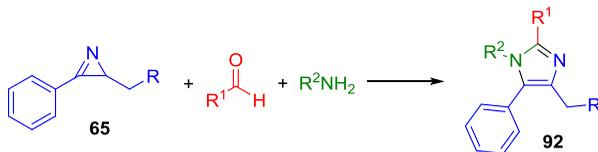
Classicamente, *2H*-azirinas apresentam menor basicidade em relação às iminas devido à tensão anelar, em contrapartida, o carbono sp^2 é mais eletrofílico que o carbono imínico.^{5,30} Dessa forma, tendo como base dados reportados na literatura,^{10,43,44} sugere-se a formação do imidazol **92aa** via o ataque nucleofílico da imina **91a** ao carbono sp^2 da azirina **65a**, resultando na espécie **93aa**, seguido por ciclização e aromatização (Esquema 45).

Tendo em vista a possível formação do imidazol **92aa**, buscou-se simplificar a condição reacional e diminuir o número de etapas reacionais. Ao invés de preparar a imina **91aa** previamente, realizou-se a reação do substrato **65a** com *p*-tolualdeído (1,0 equiv) e benzilamina (1,0 equiv), com o intuito de formar a imina **91a** *in situ*. A reação permaneceu sob agitação por 24 h e, em seguida, foi purificada em coluna cromatográfica, obtendo-se o imidazol **92aa** em 45% de rendimento (Tabela 6, entrada 1).

Para determinar se a metodologia poderia ser estendida para outros aldeídos e aminas, foi verificado se a condição reacional poderia ser aplicada para aldeídos alifáticos. Dessa forma, empregou-se o propionaldeído e a butilamina (Tabela 6, entrada 2). A reação foi acompanhada por CCD e observou-se que utilizando um aldeído alquílico o tempo reacional foi significativamente menor, sendo que a azirina **65a** foi consumida após 1 h de reação. De forma similar à entrada 1, não foi realizado tratamento aquoso da reação. Os possíveis componentes voláteis da mistura reacional foram evaporados sob pressão reduzida e, em seguida, o produto foi purificado por coluna cromatográfica. O imidazol **92ab** foi obtido em 63% de rendimento como um sólido amarelo. Posteriormente, utilizou-se uma amina funcionalizada; realizando a reação empregando propionaldeído e alilamina obteve-se o imidazol **92ac** após 1 h de reação. Similar ao caso

anterior, a mistura reacional foi evaporada sob pressão reduzida e posteriormente purificada por coluna cromatográfica, resultando em um rendimento de 63% (entrada 3).

Tabela 6. Obtenção do imidazol **92**, por meio da reação multicomponente entre **65**, um aldeído e uma amina.



#	R (Equiv)	R ¹ (Equiv)	R ² (Equiv)	Tempo (h)	Produto provável	Rend. (%)
1	CO ₂ Me	<i>p</i> -Tol (1,0)	Bn (1,0)	24	92aa	45 ^a
2	CO ₂ Me	Et (1,2)	ⁿ Bu (1,2)	1	92ab	63 ^a
3	CO ₂ Me	Et (1,2)	Alil (1,2)	1	92ac	63 ^a
4	OH	Et (1,2)	ⁿ Bu (1,2)	0,5	92cb	86 ^b

^a Rendimento após purificação em coluna cromatográfica.

^b Rendimento bruto após evaporação dos componentes voláteis.

Em seguida variou-se o substrato, empregando a azirina **65c** que não contém um grupo metileno ativado ligado ao anel azirínico. A reação utilizando a azirina **65c** na presença de propionaldeído e butilamina foi mais rápida que as reações empregando **65a**, sendo finalizada após 30 min, gerando o imidazol correspondente com boa seletividade e rendimento bruto de 86% (Tabela 6, entrada 4). A alta eficiência observada para a reação utilizando o substrato **65c** descarta a possibilidade de formação dos imidazóis **76** por um mecanismo geral via o íon intermediário **66** (ver Esquema 42), visto que a formação deste intermediário **66c** é improvável devido à ausência de um próton ácido α ao anel azirínico. Dessa forma, este resultado suporta a proposta de formação dos imidazóis **92** a partir da adição nucleofílica da imina ao carbono sp^2 da azirina (ver Esquema 45).

Com o intuito de confirmar a estrutura dos imidazóis **92** e descartar a formação do regioisômero **76**, submeteu-se o produto **92ac** à análise bidimensional de HMBC. O HMBC é uma técnica que permite observar a interação entre carbonos e hidrogênios separados entre si por

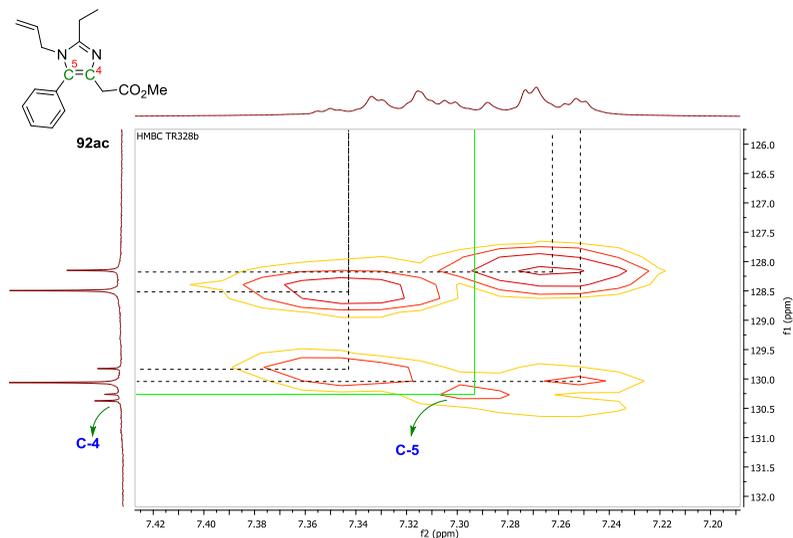


Figura 16. Ampliação do espectro de HMBC (CDCl_3) do composto **92ac**.

Posteriormente, foi verificado se o C-4 ou C-5 acoplava com o metileno alílico, presente como um multiplete entre 4,27-4,31 ppm, ou com o metileno alfa à carbonila, observado como um simpleto em 3,47 ppm. Ampliando a faixa entre 3,4-4,4 ppm no eixo x e 129-135 ppm no eixo y , pode-se notar o acoplamento entre os hidrogênios alílicos e o C-5 e os α -hidrogênios e o C-4, confirmando assim a formação do imidazol **92ac** (Figura 17).

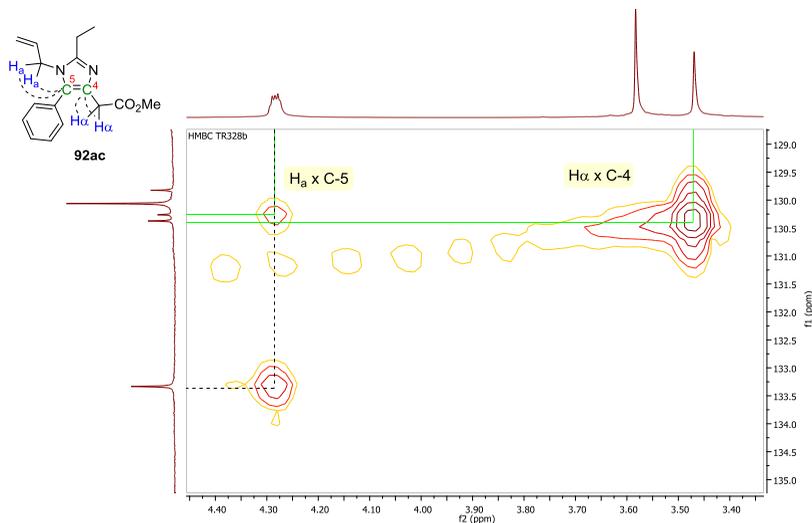


Figura 17. Ampliação do espectro de HMBC (CDCl_3) do composto **92ac**.

Tendo em vista os resultados acima descritos, pode-se observar que essa metodologia apresenta grande potencial sintético. Foi possível preparar exemplos de imidazóis tetrassubstituídos, via uma reação tricompente, sem presença de aditivos ou solventes e à temperatura ambiente. Considerando a aplicabilidade biológica de anéis imidazólicos,⁴¹ o desenvolvimento de um método em que é possível sintetizar imidazóis de alto valor agregado em condições extremamente simples é de grande relevância. Dessa forma, como perspectivas futuras pretende-se estudar o mecanismo de reação de forma mais aprofundada. Além disso, deseja-se estudar a variabilidade estrutural do método, preparando imidazóis **92** funcionalizados e possíveis derivados, caracterizando-os de maneira mais completa, empregando outras técnicas de RMN bidimensional, como por exemplo o NOESY.

5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

O desenvolvimento de uma rota sintética para a preparação de *2H*-azirinas contendo um grupo metilênico ativado (**65a** e **65b**, Esquema 46) foi realizada com sucesso, obtendo as azirinas a partir de condições simples e empregando reagentes de fácil acesso. Obtiveram-se **65a** e **65b** a partir dos ácidos comerciais **71a** e **71b** em quatro e cinco etapas reacionais e rendimentos globais de 55% e 43%, respectivamente.

Neste trabalho buscou-se empregar condições ambientalmente amigáveis ou otimizar aquelas que empregavam reagentes e solventes perigosos ou prejudiciais ao meio ambiente. Dessa forma, foi possível evitar o uso do bromo molecular na etapa **B**, substituindo-o pela combinação de NaBr e TBICA, ambos reagentes estáveis e seguros para a manipulação (Esquema 46).

Na etapa **C**, buscou-se substituir o uso de DMF, classicamente usado em reações de substituição nucleofílica, por solventes mais verdes. Inicialmente, priorizaram-se solventes sustentáveis e/ou menos tóxicos, entretanto, a maioria dos solventes testados resultaram na recuperação de material de partida ou formação de subprodutos. Dessa forma, a condição reacional com melhores resultados foi utilizando DMSO, obtendo com sucesso a vinil azida **73a** em 7,5 h (Esquema 46). No caso do dibromado alquil-substituído **72b**, obteve-se a alil azida **81b** no lugar da vinil azida esperada. Este fato pode mostrar uma deficiência da metodologia frente à substratos com substituintes alquílicos na posição γ . Entretanto, foi possível obter o produto desejado a partir da isomerização de **81b** promovida por quantidades catalíticas de DBU (etapa **D**).

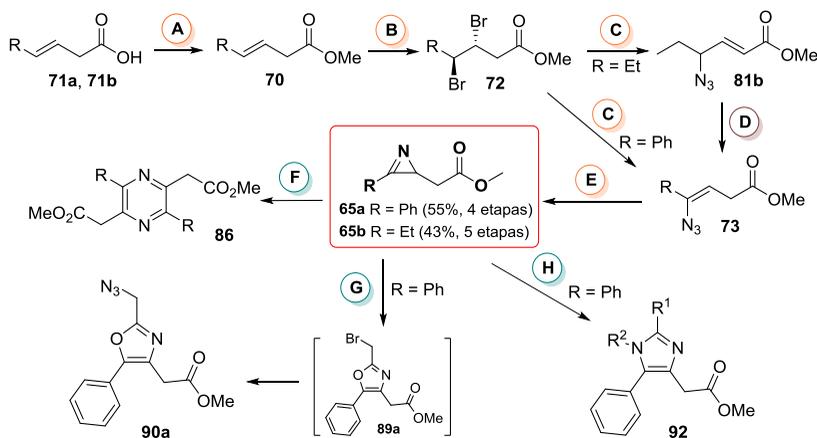
A formação das azirinas **65a** e **65b** a partir da termólise das vinil azidas **73a** e **73b** foi realizada de forma altamente seletiva resultando em rendimentos quantitativos e sem a necessidade de purificação. Além disso, observou-se que o emprego de solvente não era necessário para a ocorrência da reação e que o uso do aquecimento em micro-ondas ao invés de aquecimento convencional foi mais eficiente, reduzindo significativamente o tempo de reação (etapa **E**, Esquema 46).

Futuramente, pretende-se obter uma série de *2H*-azirinas, a partir da expansão da rota sintética para outros alcenos funcionalizados ou pela derivatização das azirinas **65**, por meio de reações de amidólise ou hidrólise do grupo carboxiéster.

Foi possível confirmar o valor sintético das azirinas **65** por meio dos testes de reatividade, nos quais foram obtidos heterociclos de alto valor biológico por meio de condições ambientalmente amigáveis.

Foram preparadas as pirazinas **86a** e **86b** a partir de **65a** e **65b** por meio de catálise ácido-básica utilizando L-prolina em meio à acetona e H₂O, consistindo em um sistema de baixo custo, ecológico e simples (etapa **F**, Esquema 46). Em adição, foi possível preparar o oxazol **90a**, a partir de uma reação *one-pot* via o intermediário **89a** e posterior substituição do bromo por azida (etapa **G**). Apesar do baixo rendimento da reação (31%), esta metodologia é interessante, visto que é possível criar uma série de oxazóis a partir de um intermediário comum (**89a**), apenas variando os nucleófilos. Dessa forma, pretende-se investigar os subprodutos obtidos e otimizar a metodologia, com o objetivo de aumentar a seletividade e rendimentos da reação.

Por fim, foi possível obter os imidazóis **92**, a partir de uma metodologia genuinamente verde (etapa **H**, Esquema 46). As reações multicomponentes foram realizadas sem solvente ou aditivo, à temperatura ambiente e em curtos tempos reacionais (1-24 h), obtendo-se **92** em rendimentos moderados (45-63%). Como perspectivas, pretende-se investigar de forma mais aprofundada o mecanismo da reação e obter uma série de imidazóis a partir das azirinas **65**, aminas e aldeídos ou cetonas estruturalmente diversificadas.



- A** H₂SO₄, MeOH, 24 h, 68-94% **E** MO, 100-120 °C (100-150 W), 30-40 min, >99%
- B** NaBr, TBICA, acetona, H₂O, 2,5-24 h, 91-96% **F** L-Prolina, acetona, H₂O, 3 h, 23-28%
- C** NaN₃, DIPEA, DMSO, 2-7,5 h, 61-89% **G** 1. BrCH₂COBr, acetona, 2,5 h; 2. NaN₃, 1,5 h; 3. H₂O, 16 h; 31%
- D** DBU (cat), THF, 5 h, 78% **H** R¹CHO, R²NH₂, 1-24 h, 45-63%

Esquema 46. Resumo das reações realizadas no presente trabalho.

6 SEÇÃO EXPERIMENTAL

6.1 INSTRUMENTAÇÃO E REAGENTES

Os espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C foram obtidos em espectrômetros das marcas Varian AS-400 (400 e 100 MHz, respectivamente) e Bruker AC-200F (200 e 50 MHz, respectivamente), utilizando como solvente CDCl_3 . Os deslocamentos químicos foram registrados em ppm, relativos ao TMS (0,00 ppm) ou ao CDCl_3 (7,26 ppm para RMN de ^1H e em 77,16 ppm para RMN de ^{13}C). Os espectros de IV foram obtidos em KBr, utilizando um espectrômetro Bruker FT-IR alfa, com sistemas de registros computadorizados na região de 4000 a 400 cm^{-1} . Os pontos de fusão foram medidos em um aparelho Microquímica MQPF301 e não foram corrigidos.

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um aparelho micrOTOF Q-II (Bruker Daltonics), do Centro de Biologia Molecular Estrutural (CEBIME), equipado com seringa automática (KD Scientific) para injeção das amostras. O espectrômetro de massas ESI-QTOF MS foi operado em modo de íon positivo, onde as amostras foram injetadas em um fluxo constante de $\mu\text{L} \geq 3/\text{min}$, utilizando como solvente uma mistura de acetonitrila e ácido fórmico grau LCMS. Os dados foram processados em um software Bruker Data Analysis versão 4.0.

As reações assistidas por micro-ondas foram realizadas em tubos de vidro Pyrex de 10 mL em um reator monomodo CEM Explorer com medida de temperatura por infravermelho e medidor de pressão não-invasivos.

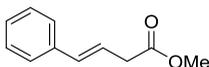
Todos os solventes utilizados foram obtidos de fontes comerciais. As colunas cromatográficas foram preparadas utilizando sílica gel (70-230 mesh) como fase estacionária e hexano/acetato de etila como eluente. As reações foram acompanhadas por CCD em placas de sílica gel, usando UV ou solução de ácido fosfomolibdico como reveladores.

6.2 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

6.2.1 Procedimento geral para a esterificação dos ácidos α,β -insaturados **71a** e **71b**

A uma solução do ácido (*E*)-4-fenil-3-butenóico (**71a**) ou (*E*)-3-hexenóico (**71b**) (30 mmol) em CH₃OH (78 mL), sob agitação, adicionou-se H₂SO₄ concentrado (0,83 mL) e a reação foi agitada a t.a. por 24 h. Em seguida, o excesso de CH₃OH foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído em AcOEt. A fase orgânica foi lavada com H₂O, solução saturada de NaHCO₃ e de NaCl, seca em Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. Os ésteres foram utilizados em reações posteriores sem a necessidade de purificação.

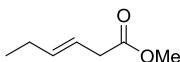
(*E*)-4-Fenil-3-butenóato de metila (**70a**)



Rendimento: 94%. Óleo amarelado.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 3,25 (dd, $J = 6,9, 1,1$ Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 6,29 (dt, $J = 15,8, 6,9$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 7,23-7,40 (m, 5H). Os dados obtidos são consistentes com a literatura.⁷⁵

(*E*)-3-Hexenóato de metila (**70b**)



Rendimento: 68%. Óleo incolor.

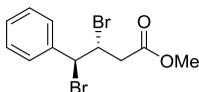
RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 0,97 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,97-2,10 (m, 2H), 3,01 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 5,41-5,67 (m, 2H). Os dados obtidos são consistentes com a literatura.⁷⁶

6.2.2 Procedimento geral para a síntese dos compostos dibromados **72**

A uma solução do alceno **70** (5,0 mmol) e NaBr (1,0 g, 10,0 mmol) em acetona (25 mL) e água (2 mL) foi lentamente adicionado TBICA (1,8 g, 5,0 mmol) e a mistura reacional permaneceu sob agitação a t.a. As reações foram acompanhadas por CCD até o consumo total do material de partida (2,5-24 h). Após o término da reação, o sólido insolúvel foi filtrado e lavado com acetona. O filtrado foi concentrado

sob pressão reduzida. A solução residual foi diluída em AcOEt e fase orgânica foi lavada com solução de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 1,0 mol L^{-1} , H_2O e solução saturada de NaCl , seca em Na_2SO_4 anidro e concentrada no rotaevaporador. Os ésteres dibromados **72a** e **72b** foram utilizados para a preparação das vinil azidas correspondentes sem purificação prévia.

anti-3,4-Dibromo-4-fenilbutanoato de metila (**72a**)



Tempo de reação: 24 h

Rendimento bruto: 96% (Pureza: 90-95%). Sólido levemente amarelado. Purificação pode ser realizada em coluna cromatográfica (Hex/AcOEt 9:1), resultando em um sólido branco (Rendimento: 88%). P.F. = 72,5-73,0 °C.

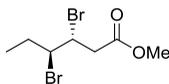
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,08 (dd, $J = 16,6, 9,4$ Hz, 1H), 3,65 (dd, $J = 16,6, 3,1$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,85 (ddd, $J = 10,6, 9,4, 3,1$ Hz, 1H), 5,23 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 7,39 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 43,0 ($\alpha\text{-CH}_2$), 50,4 ($\beta\text{-CH}$), 52,4 (OCH_3), 56,3 ($\gamma\text{-CH}$), 127,9 (2 x CH-Ar), 128,9 (2 x CH-Ar), 129,2 (CH-Ar), 139,7 (C-Ar), 170,4 (C).

IV (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3033, 2955, 1738, 1434, 1267, 1228, 1152, 1142, 769, 698, 602$.

EMAR (ESI positivo) calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{NaO}_2^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 356,9096; encontrado 356,9087.

anti-3,4-Dibromohexanoato de metila (**72b**)



Tempo de reação: 2,5 h

Rendimento: 91%. Óleo levemente amarelado.

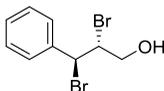
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,08 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,89-2,00 (m, 1H), 2,19 (ddq, $J = 14,8, 7,2, 2,7$ Hz, 1H), 2,96 (dd, $J = 16,4, 9,6$ Hz, 1H), 3,40 (dd, $J = 16,4, 3,0$ Hz, 1H), 4,21 (apdt, $J = 8,6, 2,7$ Hz, 1H), 4,46 (apdt, $J = 9,6, 3,0$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 11,2 (CH_3), 30,2 (CH_2), 42,9 ($\alpha\text{-CH}_2$), 50,9 ($\beta\text{-CH}$), 52,2 (OCH_3), 60,3 ($\gamma\text{-CH}$), 170,4 (C).

IV (KBr, cm^{-1}): $\nu = 2972, 1744, 1438, 1207, 1156, 557$.

EMAR (ESI positivo) calcd. para $C_7H_{12}Br_2NaO_2^+$ $[M+Na]^+$ 308,9096; encontrado 308,9102.

anti-2,3-Dibromo-3-fenil-1-propanol (**72c**)



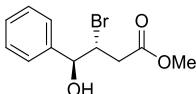
Tempo de reação: 18 h

Purificação: coluna cromatográfica (Hex/AcOEt 8:2)

Rendimento: 46%. Sólido branco. P.F. = 60,0-61,5 °C (P.F. lit.⁵⁸: 65-66 °C).

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,28 (apt, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,25 (ddd, $J = 12,5, 5,9, 2,7$ Hz, 1H), 4,34 (ddd, $J = 12,5, 7,4, 4,3$ Hz, 1H), 4,71 (ddd, $J = 11,0, 4,3, 2,7$ Hz, 1H), 5,28 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 7,32-7,39 (m, 5H). Os dados obtidos são consistentes com a literatura.⁵⁸

6.2.3 Síntese de *anti*-3-bromo-4-fenil-4-hidroxitbutanoato de metila (78a**)**



A uma solução do alceno **70a** (0,18 g, 1,0 mmol) em acetona (3,5 mL) e água (0,7 mL) foi lentamente adicionado TBICA (0,18 g, 0,5 mmol) e a mistura reacional permaneceu sob agitação a t.a. durante 2 horas. Após o término da reação, o sólido insolúvel foi filtrado e lavado com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com solução de $Na_2S_2O_3$ 1,0 mol L^{-1} e H_2O , seca em Na_2SO_4 anidro e concentrada no rotaevaporador, resultando em um óleo incolor com elevada pureza, não sendo necessária posterior purificação (Rendimento: 84%).

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,85 (sl, 1H), 2,88-2,90 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 4,63 (ddd, $J = 8,2, 5,5, 4,3$ Hz, 1H), 5,06 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 7,30-7,38 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 37,7 (α - CH_2), 52,1 (OCH_3), 54,3 (β -CH), 76,6 (γ -CH), 126,4 (2 x CH-Ar), 128,4 (CH-Ar), 128,6 (2 x CH-Ar), 139,4 (C-Ar), 171,3 (C).

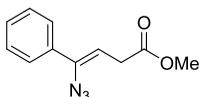
IV (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3486, 1738$.

EMAR (ESI positivo) calcd. para $C_{11}H_{13}BrNaO_3^+$ $[M+Na]^+$ 294,9940; encontrado 294,9940.

6.2.4 Procedimento geral para a síntese da vinil azida **73a** e da alil azida **81b**

A uma solução do composto dibromado **72** (5,0 mmol) em DMSO (10 mL) foi adicionado NaN_3 (0,65 g, 10,0 mmol) e DIPEA (0,17 mL, 1,0 mmol). A mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente e foi acompanhado por CCD até o consumo total do material de partida. Após o término da reação, a solução foi diluída em AcOEt, lavada com H_2O , HCl 0,1 mol L^{-1} e solução saturada de NaCl, seca em Na_2SO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida.

(Z)-4-Azido-4-fenil-3-butenolato de metila (**73a**)



Tempo de reação: 7,5 h

Purificação: Coluna cromatográfica (Hex/AcOEt 9:1)

Rendimento: 61% (rendimento global a partir do ácido **71a**: 55% - 3 etapas).

Óleo amarelado.

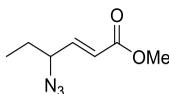
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,32 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 5,32 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,38-7,44 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 32,6 (CH_2), 52,1 (OCH_3), 111,2 ($\text{CH}=\text{C}$), 127,2 (2 x CH-Ar), 128,8 (2 x CH-Ar), 129,2 (CH-Ar), 134,5 (C-Ar), 139,5 ($\text{NC}=\text{N}$), 171,9 (C).

IV (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3060, 2952, 2113, 1740, 1648, 1436, 1260, 1168, 768, 700$.

EMAR (ESI positivo) calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2^+$ $[\text{M-N}_2+\text{H}]^+$ 190,0863; encontrado 190,0866.

(E)-4-Azido-2-hexenoato de metila (**81b**)

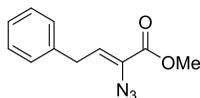


Tempo de reação: 2 h

Rendimento: 89%. Óleo levemente amarelado.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 0,97 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,58-1,73 (m, $J = 7,3$, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,95 (dq, $J = 6,7, 1,0$ Hz, 1H), 6,02 (dd, $J = 15,5, 1,0$ Hz, 1H), 6,80 (dd, $J = 15,5, 6,7$ Hz, 1H). Os dados obtidos são consistentes com a literatura.⁶⁵

6.2.5 Síntese de (Z)-2-azido-4-fenil-2-butenolato de metila (80a)



A uma solução do éster dibromado **72a** (0,50 g, 1,5 mmol) em acetona (14 mL) e água (1,0 mL) foi adicionado NaN_3 (0,29 g, 4,5 mmol) e a mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 6 dias. A solução reacional foi diluída em AcOEt e lavada duas vezes com H_2O , seca em Na_2SO_4 anidro e concentrada no rotaevaporador. Obteve-se uma mistura de **72a**, **73a** e **80a** (proporção: 24:52:24, respectivamente) que foi separada em coluna cromatográfica (Hex/AcOEt 95:5) isolando **80a** em 14% de rendimento. Os dados obtidos são consistentes com a literatura.⁶⁴

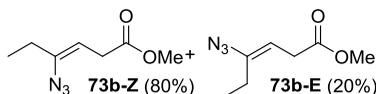
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,56 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,32 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,18-7,32 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 33,6 (CH_2), 52,8 (OCH_3), 126,7 (CH-Ar), 128,0 (NC=), 128,6 (2 x CH-Ar), 128,8 (2 x CH-Ar), 129,4 (CH=), 138,5 (C-Ar), 163,3 (C).

IV (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3029, 2953, 2125, 1721, 1634, 1438, 1258, 1195, 751, 700$.

EMAR (ESI positivo) calcd. para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4^+$ [$2(\text{M-N}_2)+\text{H}$] $^+$ 379,1652; encontrado 379,1657.

6.2.6 Síntese de 4-azido-3-hexenoato de metila (73b)



A uma solução da alil azida **81b** (1,0 g, 6,0 mmol) em THF (6,0 mL) foi adicionado DBU (0,18 mL, 1,2 mmol) e a mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 5 h. Após o término da reação, a solução reacional foi diluída em AcOEt e lavada com HCl 0,1 mol L^{-1} , H_2O e solução saturada de NaCl . A fase orgânica foi seca em Na_2SO_4 anidro e concentrada no rotaevaporador. A vinil azida resultante (**73b**, óleo amarelo) foi purificada por cromatografia em coluna (Hex/AcOEt 9:1), resultando em um óleo incolor obtido como uma mistura de estereoisômeros *Z/E* (4:1) com rendimento de 78% (rendimento global a partir do ácido **71b**: 43% - 4 etapas).

73b-Z RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,11 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 2,27 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,04 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 4,81 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H).

73b-E RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,00 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 2,06 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,05 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 5,14 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H).

73b-Z RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 12,1 (CH_3), 25,5 (CH_2), 31,8 ($\alpha\text{-CH}_2$), 52,0 (OCH_3), 106,4 (CH=), 139,3 (NC=), 172,3 (C).

73b-E RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 12,4 (CH_3), 22,5 (CH_2), 32,7 ($\alpha\text{-CH}_2$), 52,1 (OCH_3), 105,6 (CH=), 139,3 (NC=), 171,8 (C).

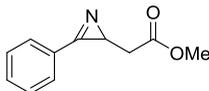
73b (mistura Z/E) IV (KBr, cm^{-1}): $\nu = 2974, 2955, 2113, 1742, 1668, 1438, 1265, 1173$.

EMAR (ESI positivo) calcd. para $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NNaO}_2^+ [\text{M-N}_2+\text{Na}]^+$ 164,0682; encontrado 164,0682.

6.2.7 Procedimento geral para a síntese de 2H-azirinas 65

A vinil azida **73** (1,0 mmol) foi submetida a aquecimento (100-120 °C) sob radiação de micro-ondas (100-150 W). Não foi necessário tratamento aquoso ou purificação em coluna cromatográfica.

3-Fenil-2H-azirina-2-acetato de metila (**65a**)



Temperatura: 100 °C (100 W)

Tempo: 30 min

Rendimento: >99%. Óleo castanho.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,36 (dd, $J = 16,4, 5,6$ Hz, 1H), 2,51 (dd, $J = 5,6, 4,4$ Hz, 1H), 2,87 (dd, $J = 16,4, 4,4$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 7,53-7,60 (m, 3H), 7,94 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 2H).

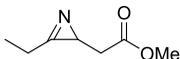
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 27,6 (NCH), 38,9 (CH_2), 51,8 (CH_3), 124,9 (C-Ar), 129,1 (2 x CH-Ar), 129,7 (2 x CH-Ar), 133,2 (CH-Ar), 168,8 (C), 170,5 (C).

IV (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3061, 2953, 1738, 1452, 1436, 1258, 1171, 765, 691$.

EMAR (ESI positivo) calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 190,0863; encontrado 190,0864.

Os espectros de IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C apresentam consistência em relação aos reportados na literatura.⁵⁴

3-Etil-2H-azirina-2-acetato de metila (**65b**)



Temperatura: 120 °C (150 W)

Tempo: 30 min

Rendimento bruto: >99%. Óleo amarelo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,25 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 2,05 (apt, $J = 4,9$ Hz, 1H), 2,28 (dd, $J = 16,4, 4,7$ Hz, 1H), 2,58 (dd, $J = 16,4, 5,1$ Hz, 1H), 2,70-2,86 (m, 2H), 3,64 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 8,4 (CH_3), 21,8 (CH_2), 26,9 (NCH), 38,8 ($\text{CH}_2\text{-}\alpha$), 51,8 (OCH_3), 172,0 (C), 175,5 (C).

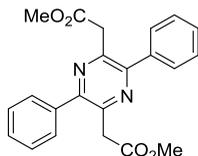
IV (KBr , cm^{-1}): $\nu = 2982, 1740, 1438, 1258, 1167$.

EMAR (ESI positivo) calcd. para $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 142,0863; encontrado 142,0863.

6.2.8 Procedimento geral para a síntese de pirazinas **87**

A uma solução da azirina **65** (0,057 g, 0,3 mmol) em acetona (0,6 mL) foi adicionado L-prolina (0,035 g, 0,3 mmol), em seguida adicionou-se H_2O (0,3 mL). A mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 3 h. Após o término da reação, a solução reacional foi diluída em AcOEt e lavada duas vezes com H_2O . A fase orgânica foi seca em Na_2SO_4 anidro e concentrada no rotaevaporador. As pirazinas **86a** e **86b** foram purificadas por recristalização em MeOH a quente, obtendo os produtos em alta pureza e em 28-23% de rendimento.

3,6-Difenilpirazina-2,5-diacetato de dimetila (**86a**)



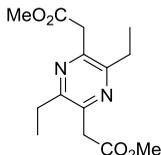
Rendimento: 28%. Sólido branco. P.F.: 149,5-150,5 °C

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 3,67 (s, 6H), 4,00 (s, 4H), 7,46-7,64 (m, 10H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 41,3 (2 x CH_2), 52,3 (2 x OCH_3), 128,7 (4 x CH-Ar), 129,1 (4 x CH-Ar), 137,8 (2 x C-Ar), 145,8 (2 x C-Ar), 152,3 (2 x C-Ar), 170,9 (2 x C).

IV (KBr, cm⁻¹): $\nu = 3059, 2957, 1740, 1689, 1611, 1413, 1263, 1199, 1173, 728, 700.$

3,6-Dietilpirazina-2,5-diacetato de dimetila (86b)



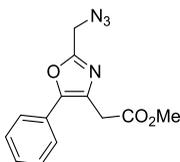
Rendimento: 23%. Sólido branco. P.F.: 86,0-87,0 °C

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,25 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H), 2,76 (q, $J = 7,4$ Hz, 4H), 3,72 (s, 6H), 3,87 (s, 4H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 12,7 (2 x CH₃), 27,2 (2 x CH₂), 40,6 (2 x CH₂), 52,3 (2 x OCH₃), 145,9 (2 x C-Ar), 153,5 (2 x C-Ar), 170,8 (2 x C).

IV (KBr, cm⁻¹): $\nu = 3025, 2976, 2945, 1726, 1617, 1438, 1203, 1173, 997.$

6.2.9 Síntese de 2-azidometil-5-feniloxazol-4-acetato de metila (90a)



A uma solução da azirina **65a** (0,057 g, 0,3 mmol) em acetona (0,6 mL), sob agitação e em banho de gelo, foi adicionado o brometo de bromoacetila (35 μ L, 0,4 mmol). Ao fim da adição o banho de gelo foi removido e o meio reacional foi deixado atingir a temperatura ambiente. Após 2,5 h adicionou-se NaN₃ (0,020 g, 0,3 mmol), manteve-se a solução em agitação por 1,5 h e então foi adicionado H₂O (0,2 mL). A reação permaneceu em agitação por 16 h. Após o término da reação, a solução reacional foi diluída em AcOEt e lavada duas vezes com H₂O. A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro e concentrada no rotaevaporador. O oxazol **90a** foi purificado por cromatografia em coluna (Hex/AcOEt 7:3), resultando em um óleo amarelo (Rendimento: 31%).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 3,75 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 4,46 (s, 2H) 7,37-7,50 (m, 3H), 7,61 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 33,3 (CH_2), 46,9 (CH_2), 52,5 (OCH_3), 126,2 (2 x CH-Ar), 127,7 (C), 129,0 (CH-Ar), 129,1 (2 x CH-Ar), 129,2 (C), 149,1 (C), 157,1 (C), 170,4 (C).

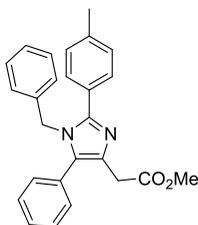
IV (KBr, cm^{-1}): ν = 3002, 2953, 2849, 2105, 1742, 1568, 1436, 1244, 1158, 1020, 765, 696.

EMAR (ESI positivo) calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{NaO}_3^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 295,0802; encontrado 295, 0797.

6.2.10 Procedimento geral para a síntese de imidazóis 92

Em um balão contendo a azirina **65** (0,095 g, 0,5 mmol), foi adicionado um aldeído (0,5-0,6 mmol) e uma amina (0,6-0,8 mmol). A reação permaneceu sob agitação a t.a. por 1-24 h. Após o término da reação, evaporou-se os reagentes voláteis sob pressão reduzida, resultando em um óleo castanho. Em seguida, o composto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (Hex/AcOEt 7:3 \rightarrow AcOEt).

1-Benzil-5-fenil-2-(4-toluíl)-1H-imidazol-4-acetato de metila (92aa)



Aldeído: *p*-Tolualdeído (0,5 mmol)

Amina: Benzilamina (0,5 mmol)

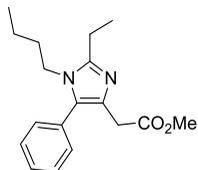
Tempo: 24 h. Rendimento: 45%. Sólido amarelo.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2,33 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 5,12 (s, 2H), 6,75-6,79 (m, 2H), 7,12-7,32 (m, 10H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 21,4 (CH_3), 33,6 (CH_2), 48,6 (CH_2), 52,0 (OCH_3), 126,0 (2 x CH-Ar), 127,4 (CH-Ar), 127,8 (C), 128,4 (CH-Ar), 128,6 (2 x CH-Ar), 128,6 (2 x CH-Ar), 128,9 (2 x CH-Ar), 129,2 (2 x CH-Ar), 129,7 (C), 130,4 (2 x CH-Ar), 132,0 (C), 132,4 (C), 137,7 (C), 138,8 (C), 148,1 (C), 172,1 (C).

IV (KBr, cm^{-1}): ν = 3029, 2949, 1738, 1605, 1450, 1201, 1159, 732, 702.

1-Butil-2-etil-5-fenil-1H-imidazol-4-acetato de metila (92ab)



Aldeído: Propionaldeído (0,6 mmol)

Amina: Butilamina (0,6 mmol)

Tempo: 1 h. Rendimento: 63%. Sólido amarelo. P.F. = 81,5-82,9 °C

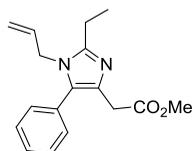
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 0,68 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,98-1,16 (m, 2H), 1,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,29-1,46 (m, 2H), 2,67 (q, $J = 7,5$, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,68 (t, $J = 7,7$ Hz), 7,23-7,36 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 12,4 (CH_3), 13,4 (CH_3), 19,6 (CH_2), 20,6 (CH_2), 32,6 (CH_2), 33,3 (CH_2), 43,5 (CH_2), 51,7 (OCH_3), 128,0 (CH-Ar), 128,5 (2 x CH-Ar), 129,9 (C), 130,2 (2 x CH-Ar), 130,3 (C), 130,3 (C), 148,6 (C), 172,1 (C).

IV (KBr , cm^{-1}): $\nu = 3029, 2947, 2872, 1746, 1611, 1428, 1187, 1163, 765, 712.$

EMAR (ESI positivo) calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 301,1911; encontrado 301,1908.

1-Alil-2-etil-5-fenil-1H-imidazol-4-acetato de metila (92ac)



Aldeído: Propionaldeído (0,6 mmol)

Amina: Alilamina (0,6 mmol)

Tempo: 1 h. Rendimento: 63%. Óleo amarelo.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,29 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 2,62 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 4,27-4,31 (m, 2H), 4,79 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 5,11 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 5,75 (ddt, $J = 17,0, 10,5, 4,4$ Hz, 1H), 7,24-7,35 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 12,2 (CH_3), 20,4 (CH_2), 33,4 (CH_2), 45,9 (CH_2), 51,8 (OCH_3), 116,5 ($=\text{CH}_2$), 128,1 (CH-Ar), 128,5 (2 x CH-Ar), 129,8 (C), 130,0 (2 x CH-Ar), 130,2 (C), 130,3 (C), 133,3 ($=\text{CH}$), 149,1 (C), 172,2 (C).

IV (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3374, 3082, 2980, 1740, 1644, 1609, 1436, 1199, 1161, 761, 704.$

EMAR (ESI positivo) calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 285,1598; encontrado 285,1598.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Katritzky, A. R. Heterocyclic chemistry: An academic subject of immense industrial importance. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1992**, *28*, 241-259.
- (2) Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. Aromaticity as a cornerstone of heterocyclic chemistry. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777-2812.
- (3) Banert, K. Acremolin, a stable natural product with an antiaromatic 1*H*-azirine moiety? A structural reorientation. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6443-6445.
- (4) Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. Recent advances in 2*H*-azirine chemistry. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3363-3401.
- (5) Palacios, F.; Retana, A. M. O.; Marigorta, E. M.; Santos, J. M. 2*H*-Azirines as Synthetic Tools in Organic Chemistry. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 2401-2414.
- (6) Stapley, E. O.; Hendlin, D.; Jackson, M.; Miller, A. K.; Hernandez, S.; Mata, J. M. AZIRINOMYCIN. I. *J. Antibiot.* **1971**, *24*, 42-47.
- (7) Keffer, J. L.; Plaza, A.; Bewley, C. A. Motualevic Acids A–F, Antimicrobial Acids from the Sponge *Siliquariaspongia* sp. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1087-1090.
- (8) Molinski, T. F.; Ireland, C. M. Dysidazirine, a cytotoxic azacyclopropene from the marine sponge *Dysidea fragilis*. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2103-2105.
- (9) Sheldon, R. A. Fundamentals of green chemistry: efficiency in reaction design. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1437-1451.
- (10) Pusch, S.; Opatz, T. A Photochemical One-Pot Three-Component Synthesis of Tetrasubstituted Imidazoles. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5430-5433.
- (11) Li, X.; Du, Y.; Liang, Z.; Li, X.; Pan, Y.; Zhao, K. Simple conversion of enamines to 2*H*-azirines and their rearrangements under thermal conditions. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2643-2646.
- (12) Neber, P.; Burgard, A. Über den Reaktionsverlauf einer neuen Art von Umlagerung bei Ketoximen. III. *Ann. Chem.* **1932**, *493*, 281-294.
- (13) Cram, D. J.; Hatch, M. J. The Problem of the Unsaturated Three-membered Ring Containing Nitrogen. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 33-38.
- (14) Fowler, F. W. Synthesis and reactions of 1-azirines. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1971**, *13*, 45-76.
- (15) Hu, B.; DiMugno, S. G. Reactivities of vinyl azides and their recent applications in nitrogen heterocycle synthesis. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 3844-3855.

(16) Hassner, A.; Wiegand, N. H.; Gottlieb, H. E. Kinetics of thermolysis of vinyl azides. Empirical rules for formation of azirines and rearranged nitriles. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3176-3180.

(17) Timén, Å. S.; Risberg, E.; Somfai, P. Improved procedure for cyclization of vinyl azides into 3-substituted-2*H*-azirines. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5339-5341.

(18) Singh, P. N. D.; Carter, C. L.; Gudmundsdóttir, A. D. A simple green procedure for the synthesis of 2*H*-azirines. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6763-6765.

(19) Banert, K.; Hagedorn, M.; Wutke, J.; Ecorchard, P.; Schaarschmidt, D.; Lang, H. Elusive ethynyl azides: trapping by 1,3-dipolar cycloaddition and decomposition to cyanocarbenes. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4058-4060.

(20) Hassner, A.; Fowler, F. W. A general synthesis of 2*H*-azirines from olefins. Fused azirines. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 1545-1548.

(21) Hassner, A. Regiospecific and stereospecific introduction of azide functions into organic molecules. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 9-16.

(22) Banert, K.; Ihle, A.; Kuhtz, A.; Penk, E.; Saha, B.; Würthwein, E. U. Generation of highly strained 2,3-bridged 2*H*-azirines via cycloaddition reactions of 2-azidobuta-1,3-dienes and photolysis of the resulting cyclic vinyl azides. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2501-2508.

(23) Kakimoto, M.; Kai, M.; Kondo, K. A simple synthesis of 2-azido-2-alkenoates. *Chem. Lett.* **1982**, *11*, 525-526.

(24) Alajarin, M.; Orenes, R.-A.; Vidal, A.; Pastor, A. A convenient and expedient synthesis of 3-aryl-2*H*-azirine-2-carboxaldehydes. *Synthesis* **2003**, 49-52.

(25) Karki, M.; Magolan, J. Bromination of Olefins with HBr and DMSO. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3701-3707.

(26) Dewkar, G. K.; Narina, S. V.; Sudalai, A. NaIO₄-mediated selective oxidative halogenation of alkenes and aromatics using alkali metal halides. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4501-4504.

(27) Nair, V.; Panicker, S. B.; Augustine, A.; George, T. G.; Thomas, S.; Vairamani, M. An efficient bromination of alkenes using cerium (IV) ammonium nitrate (CAN) and potassium bromide. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7417-7422.

(28) Tozetti, S. D. F.; Almeida, L. S.; Esteves, P. M.; Mattos, M. C. S. Trihaloisocyanuric acids/NaX: an environmentally friendly system for vicinal dihalogenation of alkenes without using molecular halogen. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 675-677.

(29) Almeida, L. S.; Esteves, P. M.; Mattos, M. C. S. Tribromoisocyanuric acid: A new reagent for regioselective cobromination of alkenes. *Synlett* **2006**, 1515-1518.

(30) Palacios, F.; Retana, A. M. O.; Marigorta, E. M.; Santos, J. M. Preparation, properties and synthetic applications of 2*H*-azirines a review. *Org. Prep. Proced. Int.* **2002**, 34, 219-269.

(31) Abele, E.; Abele, R.; Dzenitis, O.; Lukevics, E. Indole and isatin oximes: Synthesis, reactions, and biological activity. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, 39, 3-35.

(32) Taber, D. F.; Tian, W. The Neber Route to Substituted Indoles. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1058-1059.

(33) Padwa, A.; Smolanoff, J.; Tremper, A. Photochemical transformations of small ring heterocyclic systems. LXV. Intramolecular cycloaddition reactions of vinyl-substituted 2*H*-azirines. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 4682-4691.

(34) Padwa, A.; Stengel, T. Transition metal catalyzed ring opening reactions of 2-phenyl-3-vinyl substituted 2*H*-azirines. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5991-5993.

(35) Ryu, T.; Baek, Y.; Lee, P. H. Synthesis of Pyrazines from Rhodium-Catalyzed Reaction of 2*H*-Azirines with *N*-Sulfonyl 1,2,3-Triazoles. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 2376-2383.

(36) Banert, K.; Meier, B. Synthesis and Reactions of Highly Strained 2,3-Bridged 2*H*-Azirines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4015-4019.

(37) Palacios, F.; Retana, A. M. O.; Gil, J. I.; Munain, R. L. Synthesis of Pyrazine-phosphonates and-Phosphine Oxides from 2*H*-Azirines or Oximes. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2405-2408.

(38) Kascheres, A.; Nunes, J.; Brandão, F. Reaction of a 1-azirine-3-methylacrylate and derivatives with diphenylketene. A convenient route to 5-pyrrolin-2-ones. *Tetrahedron* **1997**, 53, 7089-7096.

(39) Tornus, I.; Schaumann, E.; Adiwidjaja, G. Novel reactions of *N*-sulfonylamines with 3-dimethylamino-2*H*-azirines. Competitive formation of 1,2,5-thiadiazoles, 1,2,3-oxathiazoles and acrylamidines. X-Ray molecular structure of *N*-(4-dimethylamino-5-methyl-2-oxo-5-phenyl-5*H*-1,2λ,3-oxathiazol-2-ylidene) benzamide. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1629-1633.

(40) Palmer, D. C.; Venkatraman, S.: Synthesis and Reactions of Oxazoles. In *Oxazoles: Synthesis, Reactions, and Spectroscopy, Part A*; John Wiley & Sons, Inc., 2003; pp 1-390.

- (41) Baumann, M.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V.; Nikbin, N. An overview of the key routes to the best selling 5-membered ring heterocyclic pharmaceuticals. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 442-495.
- (42) Palacios, F.; de Retana, A. M. O.; Gil, J. I.; Alonso, J. M. Regioselective synthesis of 4- and 5-oxazole-phosphine oxides and-phosphonates from 2*H*-azirines and acyl chlorides. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8937-8947.
- (43) Cardoso, A. L.; Lemos, A.; Pinho e Melo, T. M. Selective Synthesis of Tetrasubstituted 4-(Tetrazol-5-yl)-1*H*-imidazoles from 2-(Tetrazol-5-yl)-2*H*-azirines. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 5159-5165.
- (44) Auricchio, S.; Truscello, A. M.; Lauria, M.; Meille, S. V. Ambivalent role of metal chlorides in ring opening reactions of 2*H*-azirines: synthesis of imidazoles, pyrroles and pyrrolinones. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7441-7449.
- (45) Huang, C. Y.; Doyle, A. G. The Chemistry of Transition Metals with Three-Membered Ring Heterocycles. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8153-8198.
- (46) Khlebnikov, V. A.; Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F.; Rostovskii, N. V. Rh(II)-Catalysed reactions of 2*H*-azirines with ethyl 2-acyl-2-diazoacetates. Synthesis of novel photochromic oxazines. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6509-6511.
- (47) Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F.; Rostovskii, N. V.; Tcyrulnikov, S.; Suhanova, A. A.; Zavyalov, K. V.; Yufit, D. S. Pseudopericyclic 1,5- versus Pericyclic 1,4- and 1,6-Electrocyclization in Electron-Poor 4-Aryl-2-azabuta-1,3-dienes: Indole Synthesis from 2*H*-Azirines and Diazo Compounds. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 18-29.
- (48) Loy, N. S.; Kim, S.; Park, C. M. Synthesis of Unsymmetrical Pyrazines Based on α -Diazo Oxime Ethers. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 395-397.
- (49) Xiang, L.; Niu, Y.; Pang, X.; Yang, X.; Yan, R. I₂-catalyzed synthesis of substituted imidazoles from vinyl azides and benzylamines. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6598-6600.
- (50) Lemos, A. Addition and cycloaddition reactions of Phosphinyl- and Phosphonyl-2*H*-Azirines, Nitrosoalkenes and Azoalkenes. *Molecules* **2009**, *14*, 4098-4119.
- (51) Palacios, F.; Retana, A. M. O.; Gil, J. I.; Ezpeleta, J. M. Simple Asymmetric Synthesis of 2*H*-Azirines Derived from Phosphine Oxides. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3213-3217.
- (52) Palacios, F.; Retana, A. M. O.; Alonso, J. M. Reaction of 2*H*-Azirine Phosphine Oxide and-Phosphonates with Nucleophiles. Stereoselective Synthesis of Functionalized Aziridines and α - and β -Aminophosphorus Derivatives. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8895-8901.

(53) Alves, M. J.; Gilchrist, T. L.; Sousa, J. H. Reactions of methyl 2-aryl-2H-azirine-3-carboxylates with nucleophiles. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1305-1310.

(54) Sá, M. M.; Kascheres, A. Electronically mediated selectivity in ring opening of 1-azirines. The 3-X mode: Convenient route to 3-oxazolines. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3749-3752.

(55) Jiang, Y.; Park, C. M.; Loh, T. P. Transition-Metal-Free Synthesis of Substituted Pyridines via Ring Expansion of 2-Allyl-2H-azirines. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3432-3435.

(56) Bisol, T. B.; Bortoluzzi, A. J.; Sá, M. M. Nucleophilic Ring-Opening of Epoxide and Aziridine Acetates for the Stereodivergent Synthesis of β -Hydroxy and β -Amino γ -Lactams. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 948-962.

(57) Rossa, T. A. Síntese de azido ésteres visando a preparação de N-heterociclos. *Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Química)* **2013**, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

(58) Sakai, T.; Kawabata, I.; Kishimoto, T.; Ema, T.; Utaka, M. Enhancement of the Enantioselectivity in Lipase-Catalyzed Kinetic Resolutions of 3-Phenyl-2H-azirine-2-methanol by Lowering the Temperature to -40 °C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4906-4907.

(59) Pandit, P.; Gayen, K. S.; Khamarui, S.; Chatterjee, N.; Maiti, D. K. Addition of halide to π -bond directly from aqueous NaX solution: a general strategy for installation of two different functional groups. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6933-6935.

(60) Alfonsi, K.; Colberg, J.; Dunn, P. J.; Fevig, T.; Jennings, S.; Johnson, T. A.; Kleine, H. P.; Knight, C.; Nagy, M. A.; Perry, D. A. Green chemistry tools to influence a medicinal chemistry and research chemistry based organisation. *Green Chem.* **2008**, *10*, 31-36.

(61) Zeng, H.; Tian, Q.; Shao, H. PEG 400 promoted nucleophilic substitution reaction of halides into organic azides under mild conditions. *Green Chem.* **2011**, *4*, 281-287.

(62) Delcamp, J. H.; Brucks, A. P.; White, M. C. A General and Highly Selective Chelate-Controlled Intermolecular Oxidative Heck Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11270-11271.

(63) Sá, M. M. Reatividade de vinil azidas e 1-azirinas contendo um grupo metileno ativado frente a reagentes carbonilados em meio básico. *Tese (Doutorado em Química)* **1995**, Universidade Estadual de Campinas, Campinas.

(64) Sabino, L. C. Aspectos da química de vinil azidas e 1-azirinas 3-funcionalizadas. Reatividade de α -azido-vinil-ésteres em meio básico e efeito do substituinte na posição 3 na abertura do anel de 1-azirinas. *Dissertação (Mestrado em Química)* **1997**, Universidade Estadual de Campinas, Campinas.

- (65) Hoffman, R. V.; Severns, B. S. Nucleophilic Displacement Reactions of 4-(Nosyloxy)-2,3-unsaturated Esters and 2-(Nosyloxy)-3,4-unsaturated Esters. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5567-5573.
- (66) Boncel, S.; Saletra, K.; Hefczyc, B.; Walczak, K. Z. Michael-type addition of azoles of broad-scale acidity to methyl acrylate. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 173-178.
- (67) Yamabe, T.; Kaminoyama, M.; Minato, T.; Hori, K.; Isomura, K.; Taniguchi, H. Electronic structures of vinylazide, vinylnitrene and 2*H*-azirine. Mechanism of the reaction from vinylazide to 2*H*-azirine. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2095-2099.
- (68) Hassner, A.; Fowler, F. W. Synthesis and reactions of 1-azirines. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2869-2875.
- (69) Auricchio, S.; Grassi, S.; Malpezzi, L.; Sarzi Sartori, A.; Truscello, A. M. New Cleavage of the Azirine Ring by Single Electron Transfer: The Synthesis of 2*H*-Imidazoles, Pyridazines and Pyrrolines. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 1183-1187.
- (70) Nakayama, M.; Shinke, S.; Matsushita, Y.; Ohira, S.; Hayashi, S. Allylic oxidation of methyl 2-alkenoates. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 184-185.
- (71) Pettit, G. R.; Smith, T. H.; Feng, S.; Knight, J. C.; Tan, R.; Pettit, R. K.; Hinrichs, P. A. Antineoplastic Agents. 561. Total Synthesis of Respirantin. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1073-1083.
- (72) Kumar, M. G.; Thombare, V. J.; Bhaisare, R. D.; Adak, A.; Gopi, H. N. Synthesis of Tetrasubstituted Symmetrical Pyrazines from β -Keto γ -Amino Esters: A Mild Strategy for Self-Dimerization of Peptides. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 135-141.
- (73) Kim, M.; Knettle, B. W.; Dahlén, A.; Hilmersson, G.; Flowers, R. A. Reduction and reductive coupling of imines by Sm(II)-based reagents. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10397-10402.
- (74) Jiang, L.; Jin, L.; Tian, H.; Yuan, X.; Yu, X.; Xu, Q. Direct and mild palladium-catalyzed aerobic oxidative synthesis of imines from alcohols and amines under ambient conditions. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10833-10835.
- (75) Eissler, S.; Nahrwold, M.; Neumann, B.; Stammler, H. G.; Sewald, N. Short and Efficient Synthesis of Cryptophycin Unit A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 817-819.
- (76) Curtis, N. R.; Holmes, A. B.; Looney, M. G. Studies towards the synthesis of obtusenyne. A Claisen rearrangement approach to unsaturated nine-membered lactones. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 7171-7178.

APÊNDICE – ESPECTROS DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

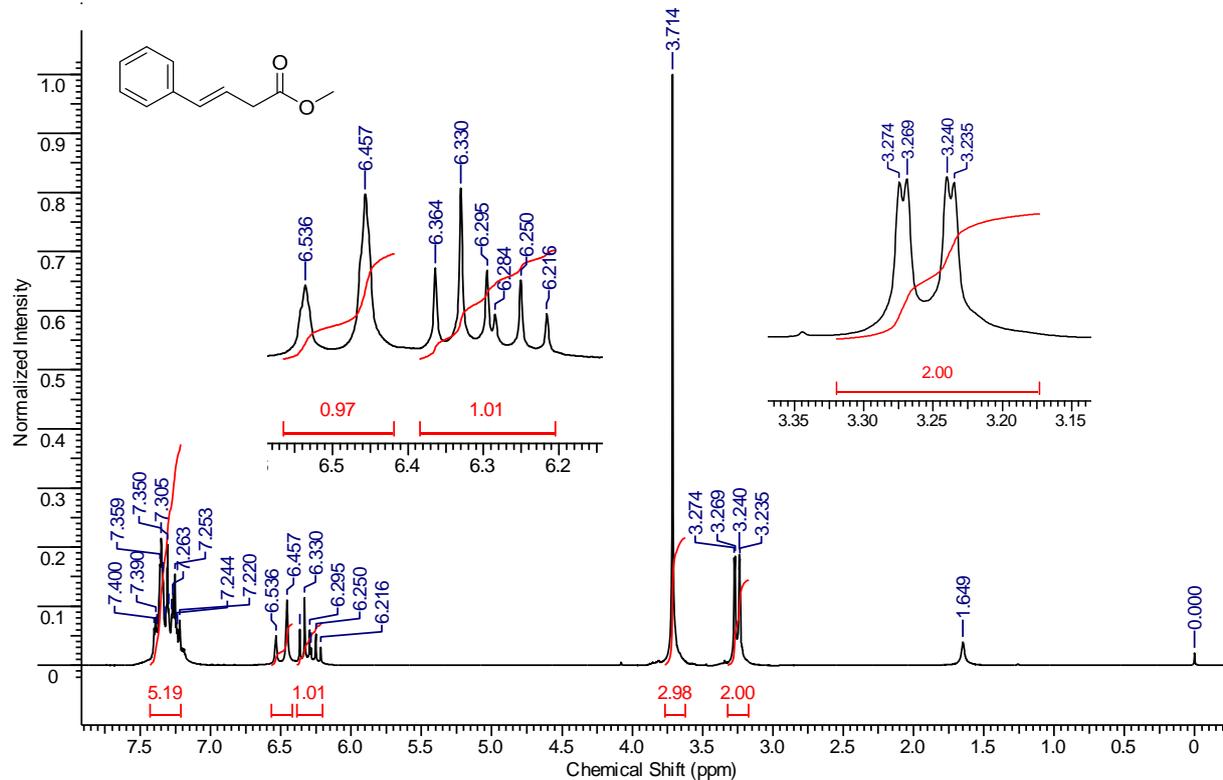


Figura 18. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **70a**.

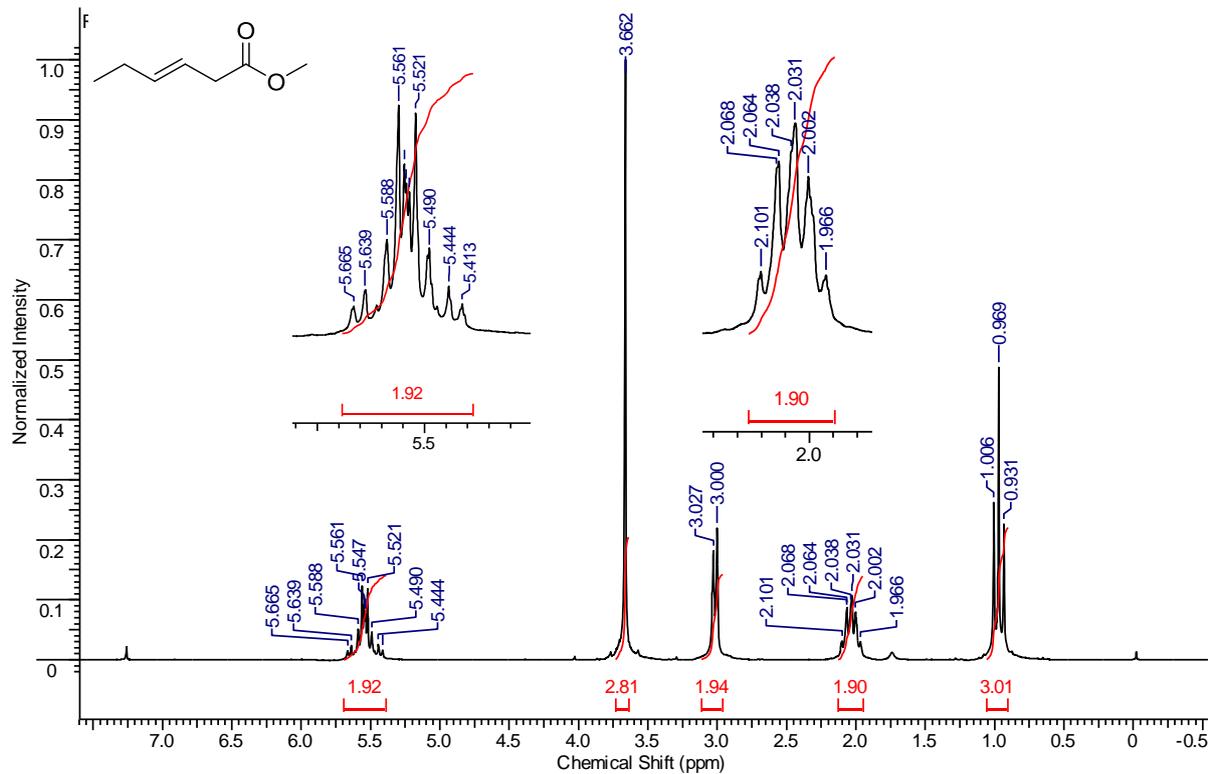


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **70b**.

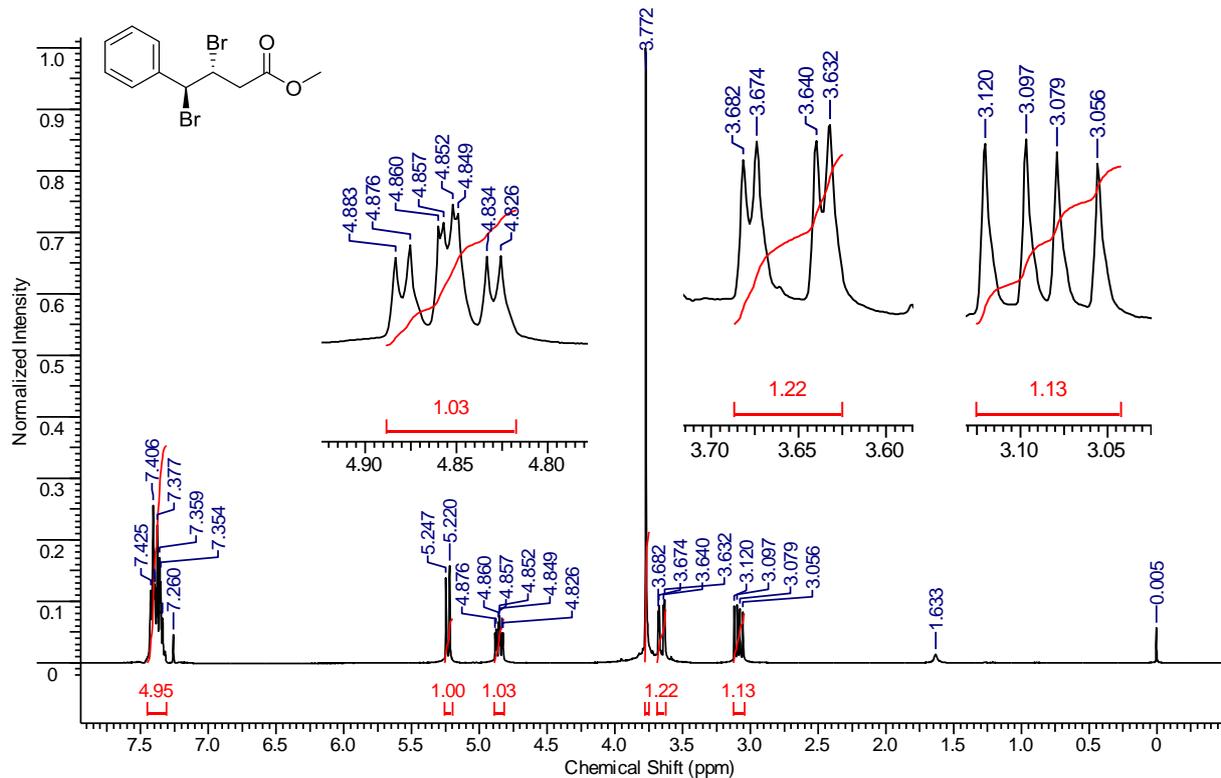


Figura 20. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **72a**.

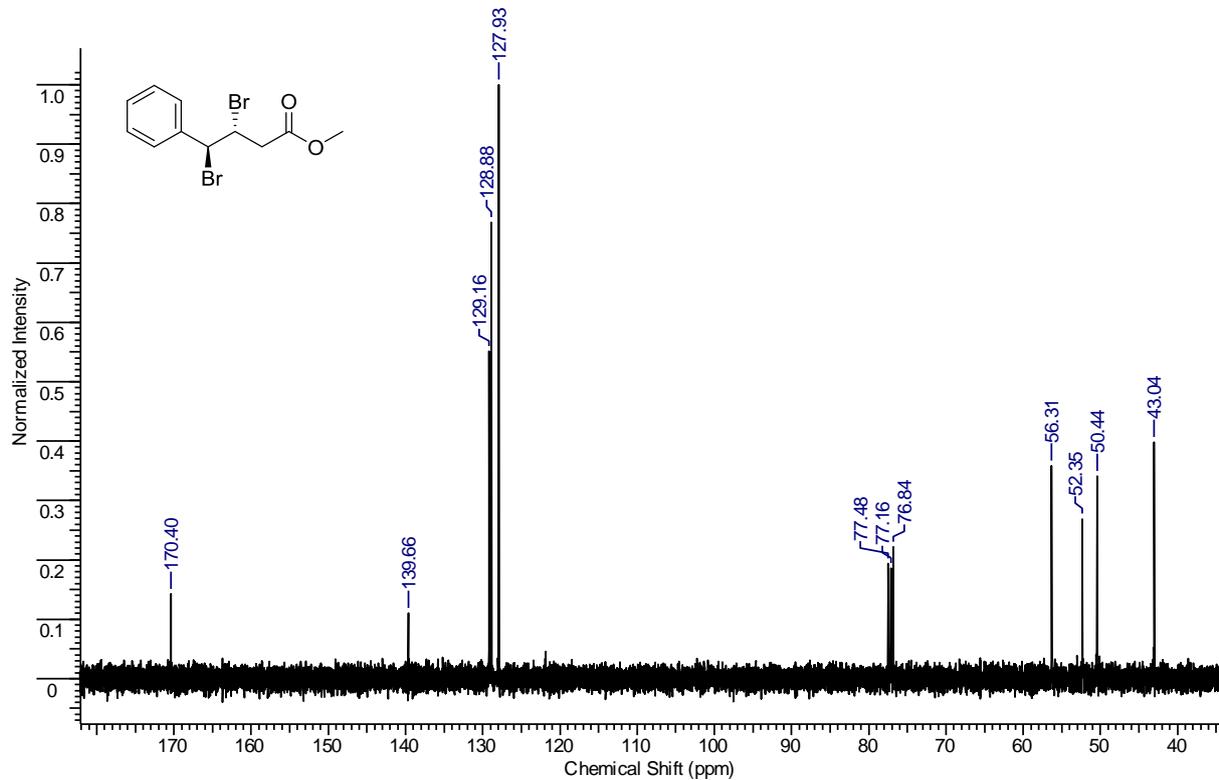


Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **72a**.

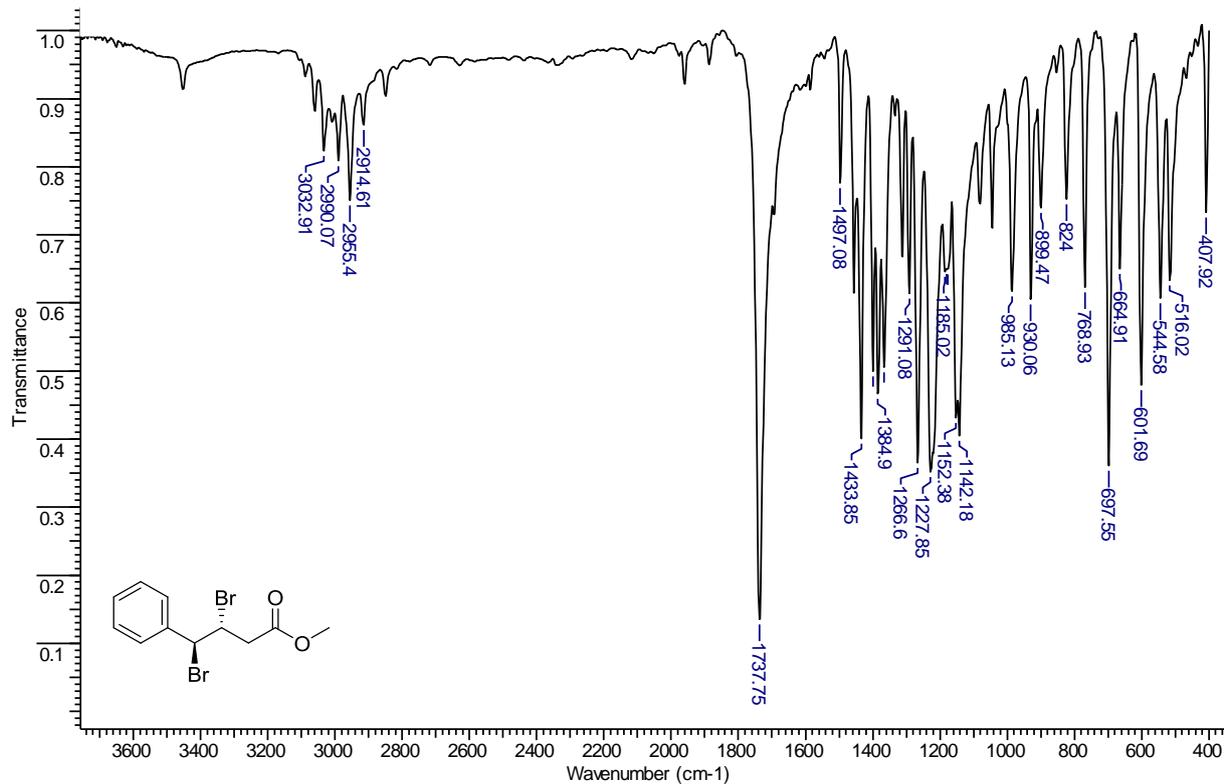


Figura 22. Espectro de IV (KBr) do composto **72a**.

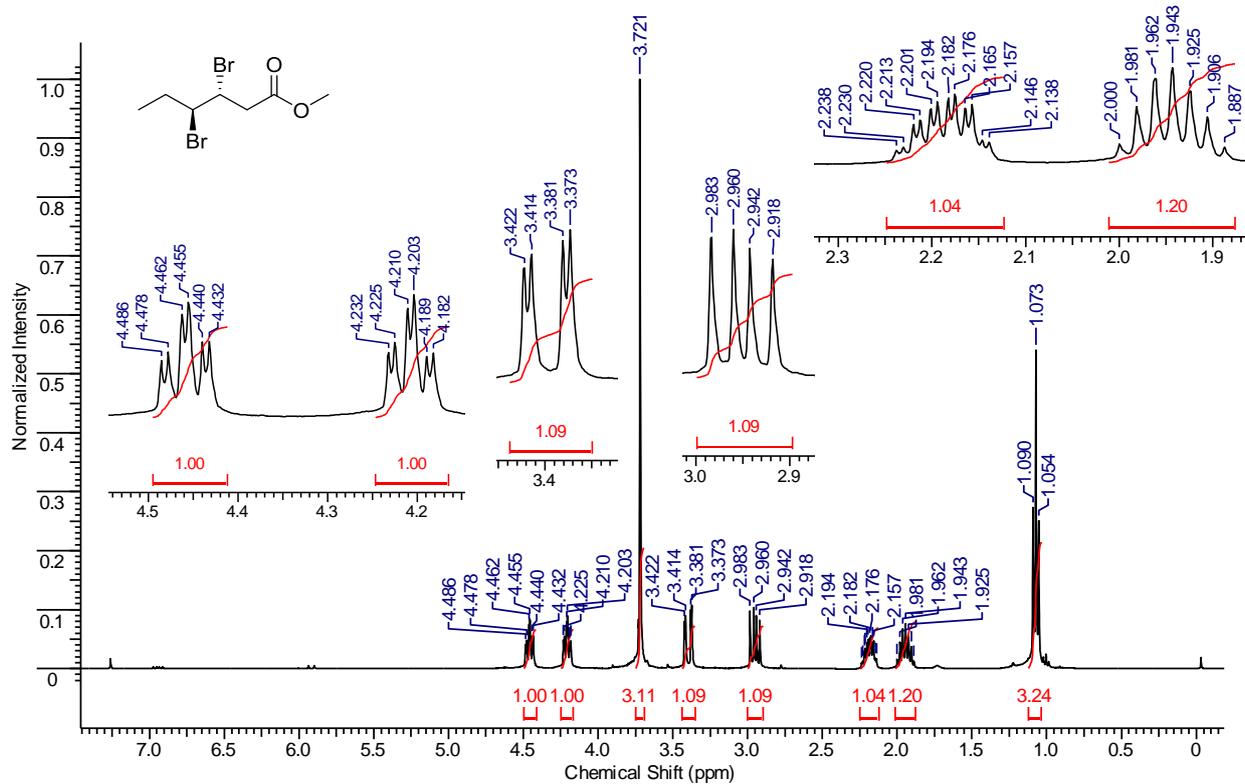
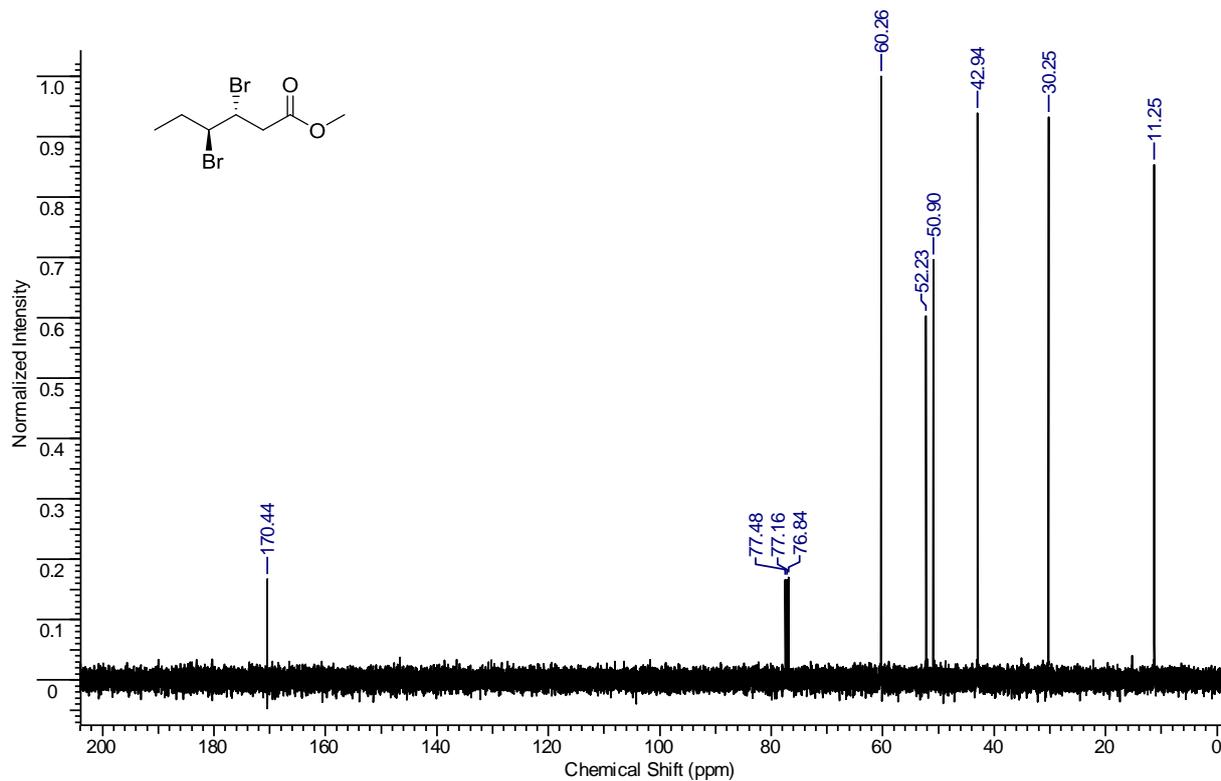


Figura 23. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **72b**.



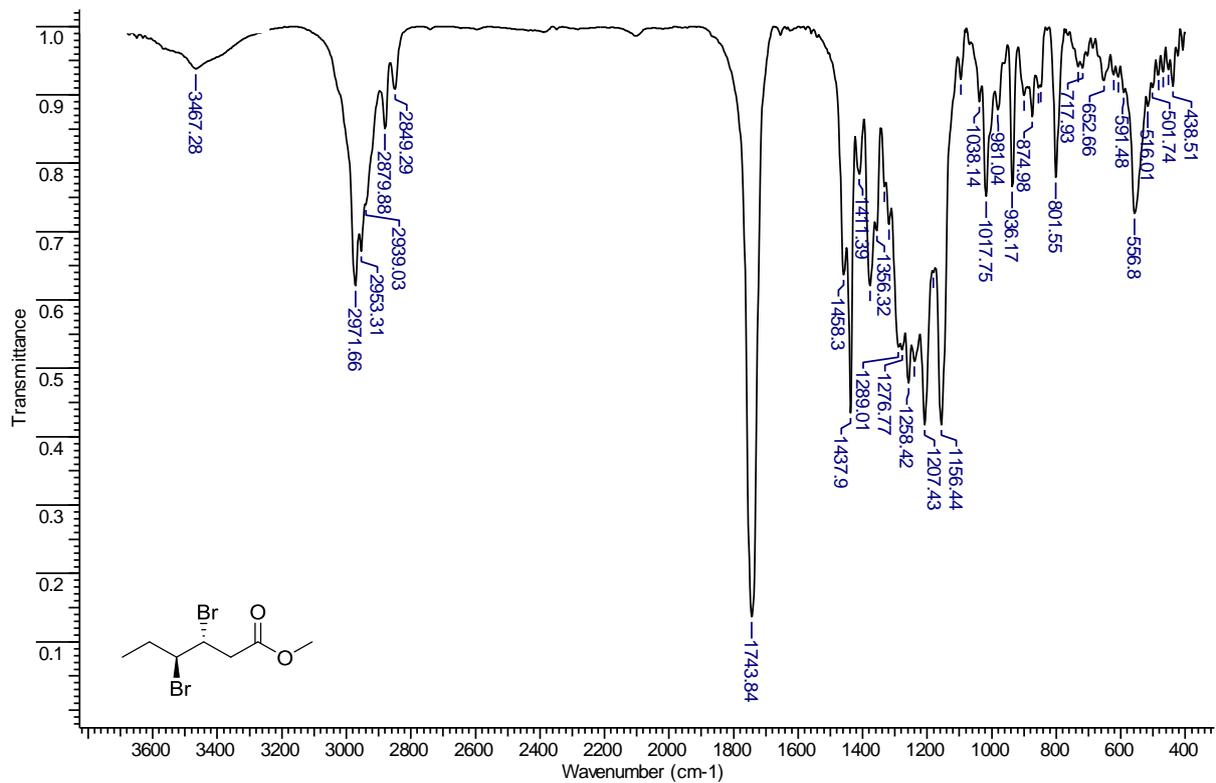


Figura 25. Espectro de IV (KBr) do composto **72b**.

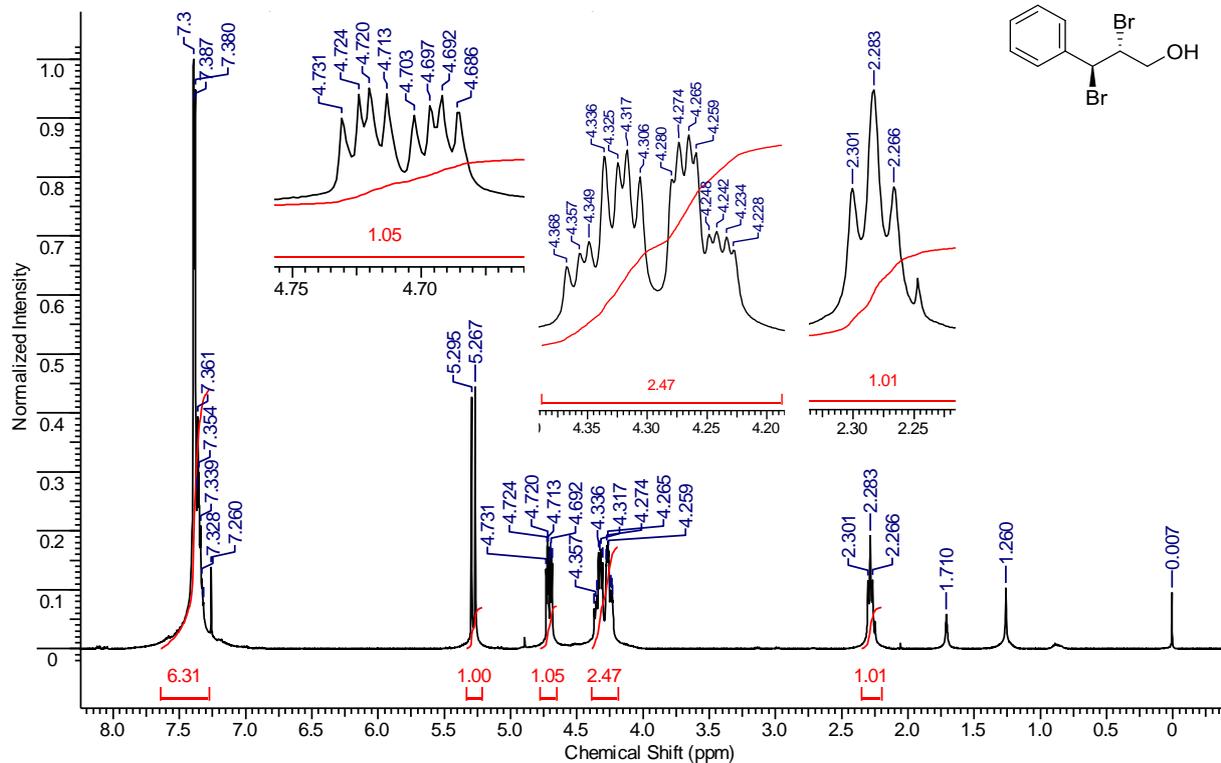


Figura 26. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **72c**.

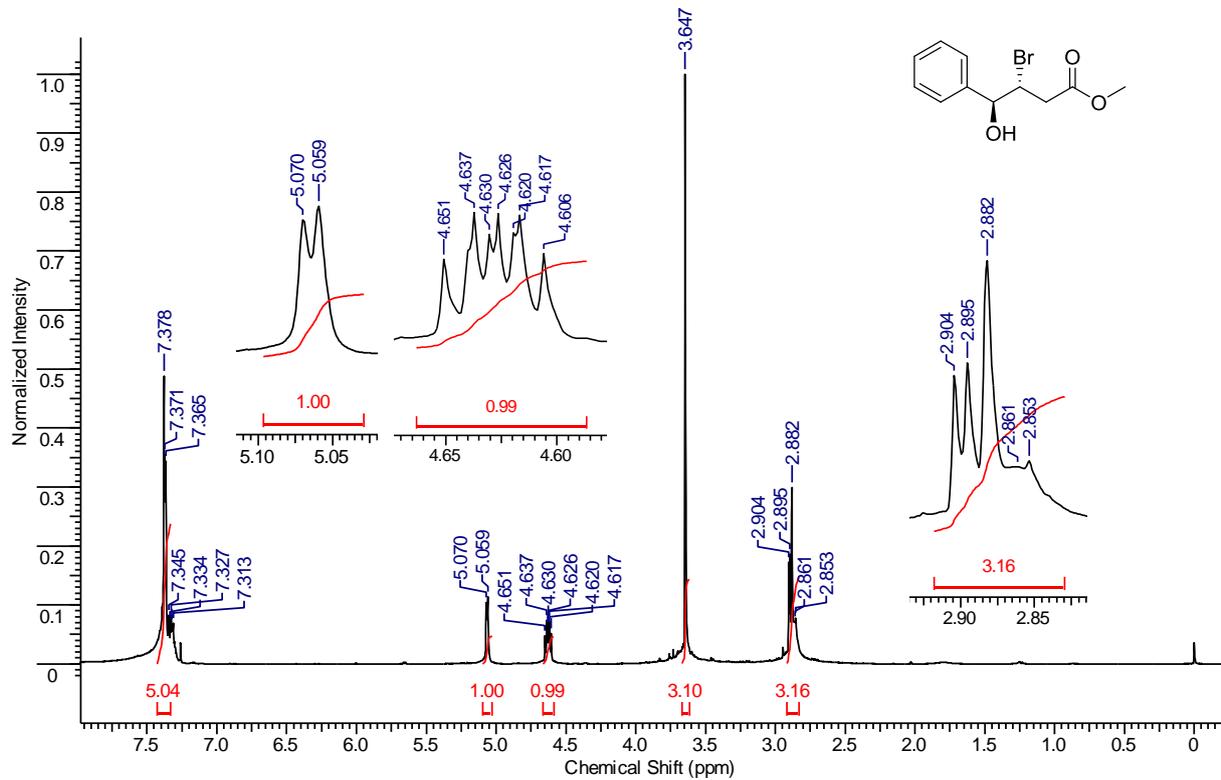


Figura 27. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **78a**.

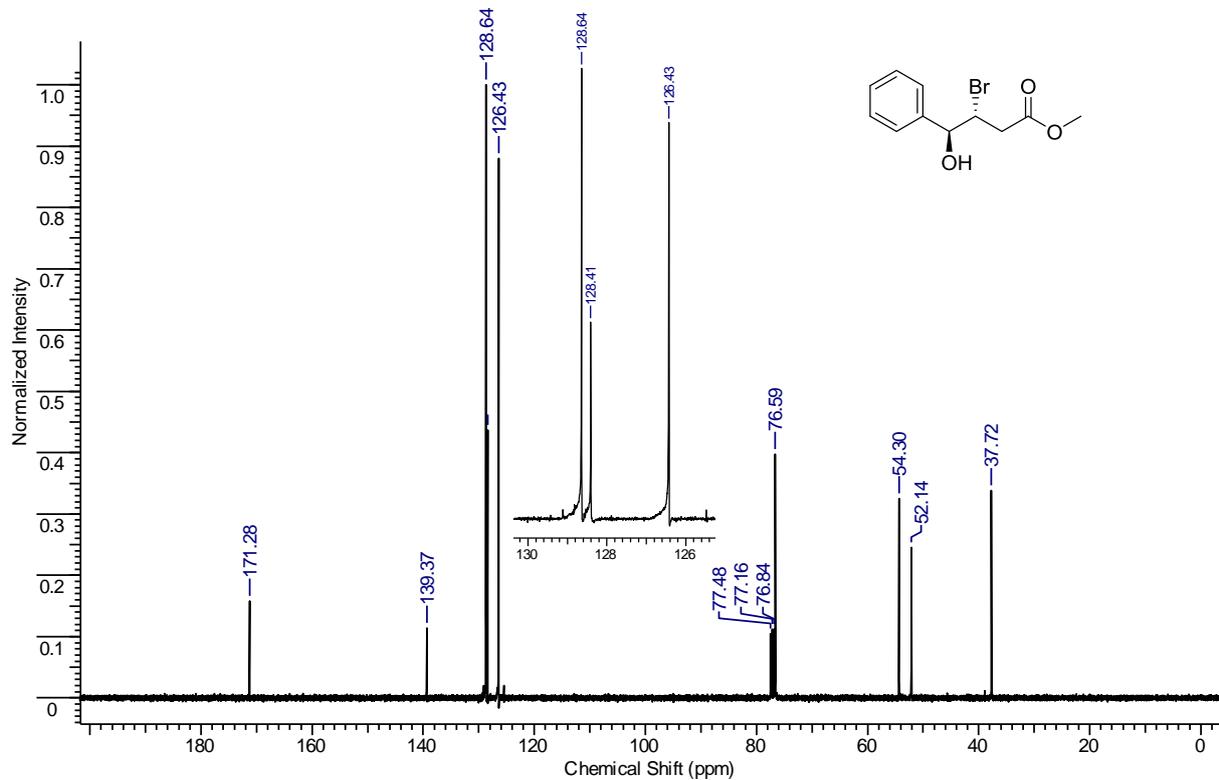


Figura 28. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **78a**.

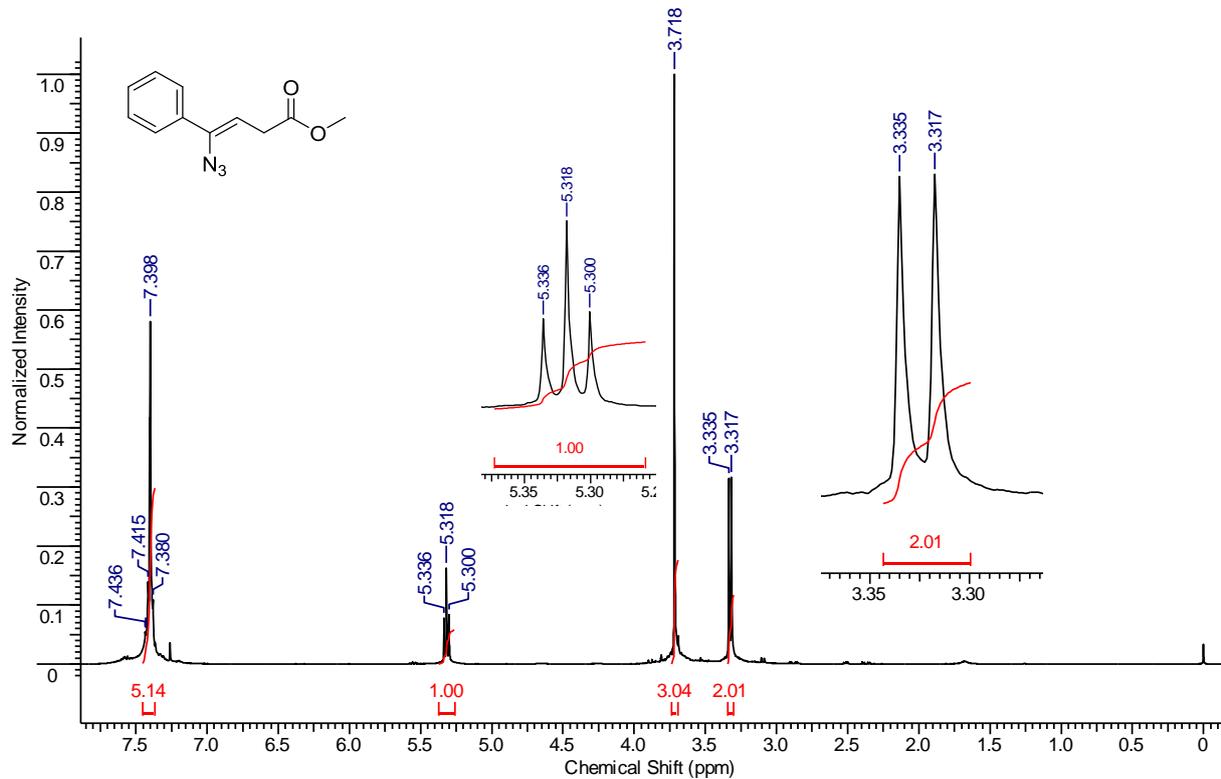


Figura 29. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **73a**.

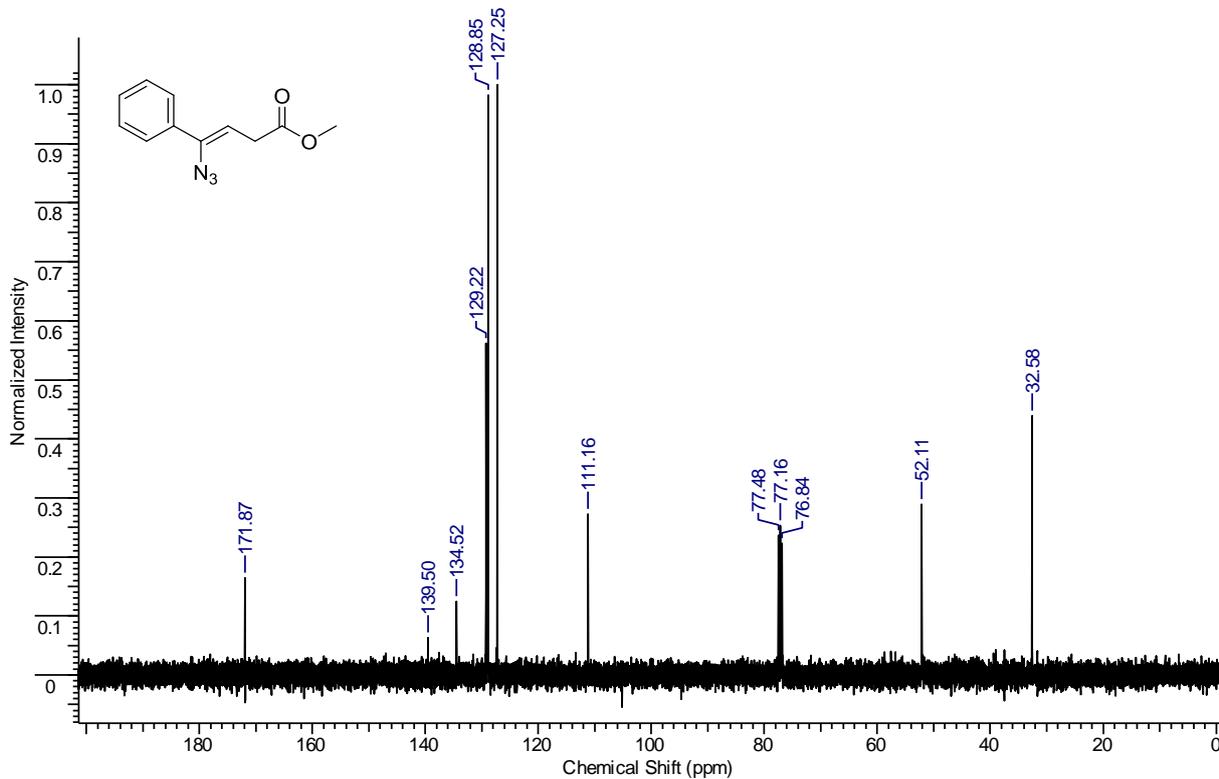


Figura 30. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **73a**.

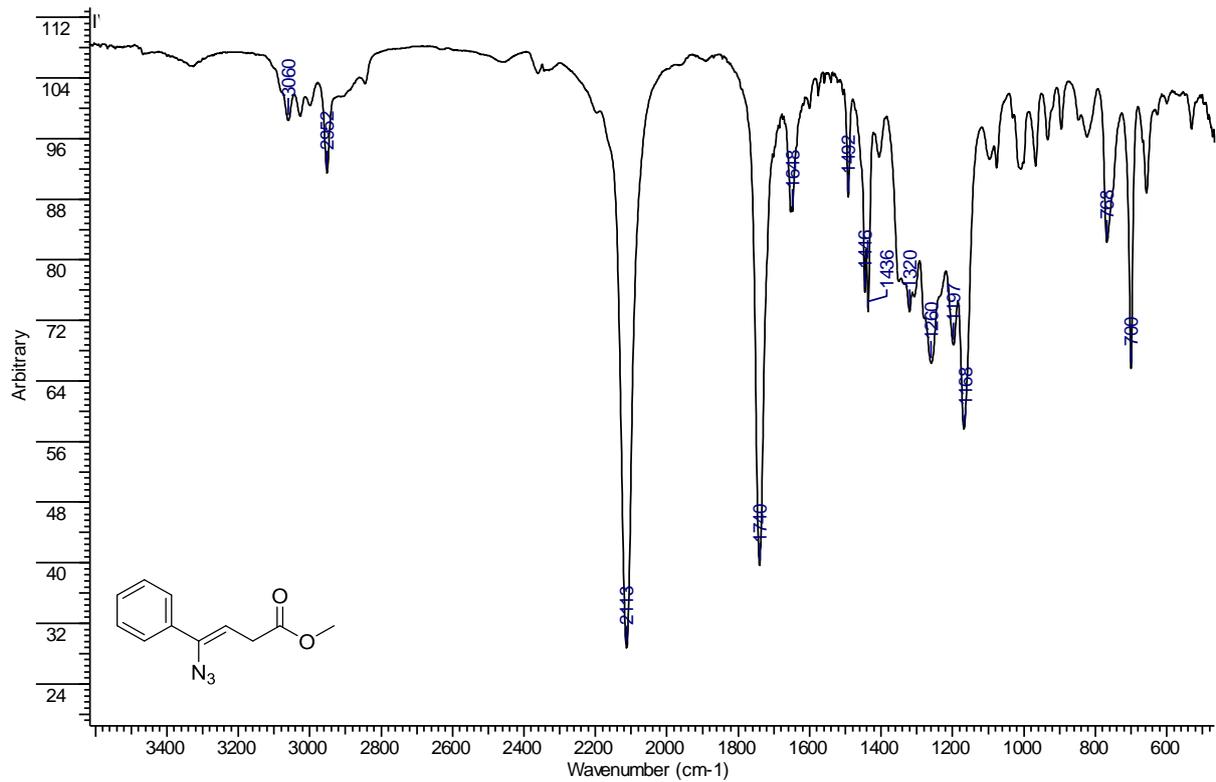


Figura 31. Espectro de IV (KBr) do composto **73a**.

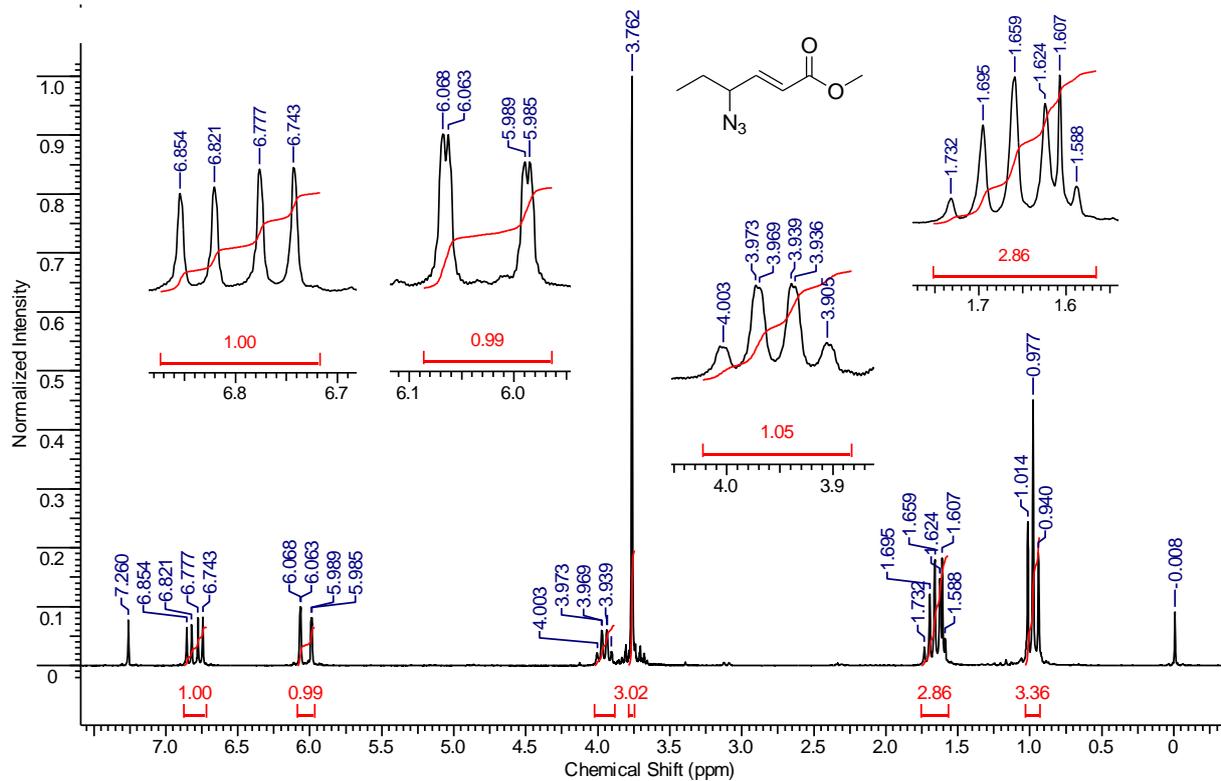


Figura 32. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **81b**.

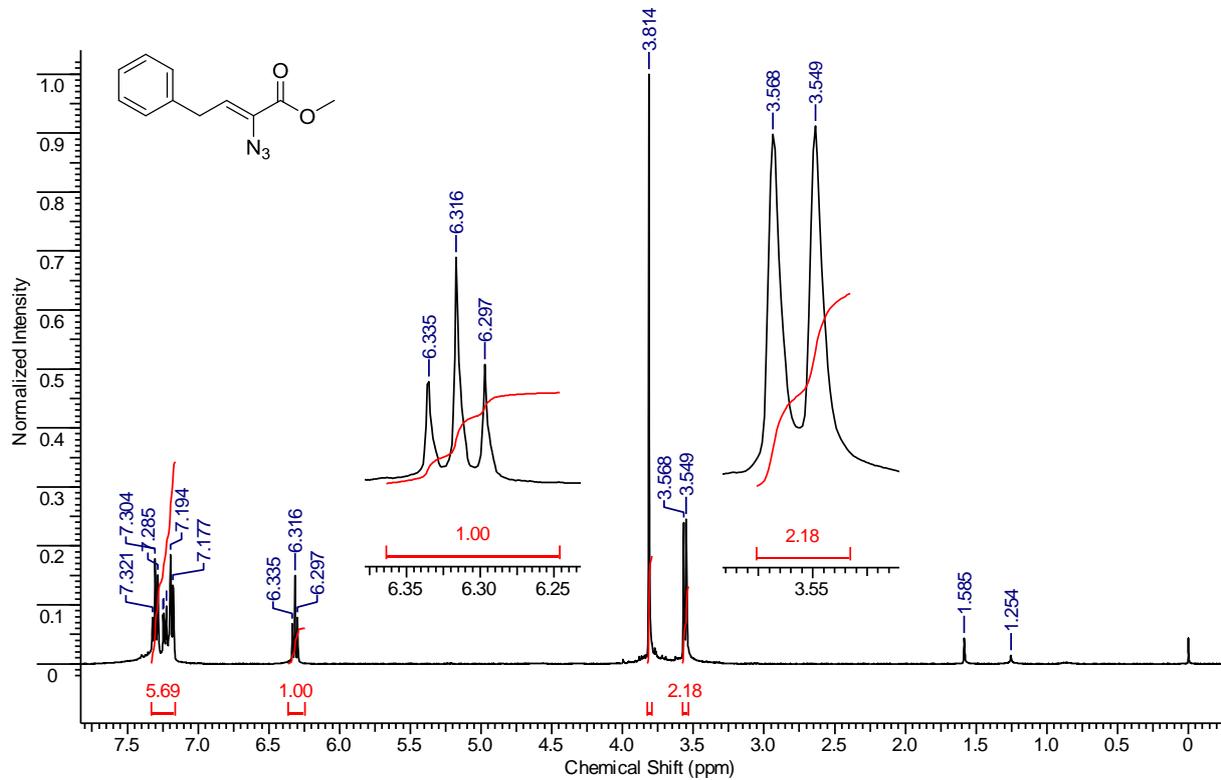


Figura 33. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **80a**.

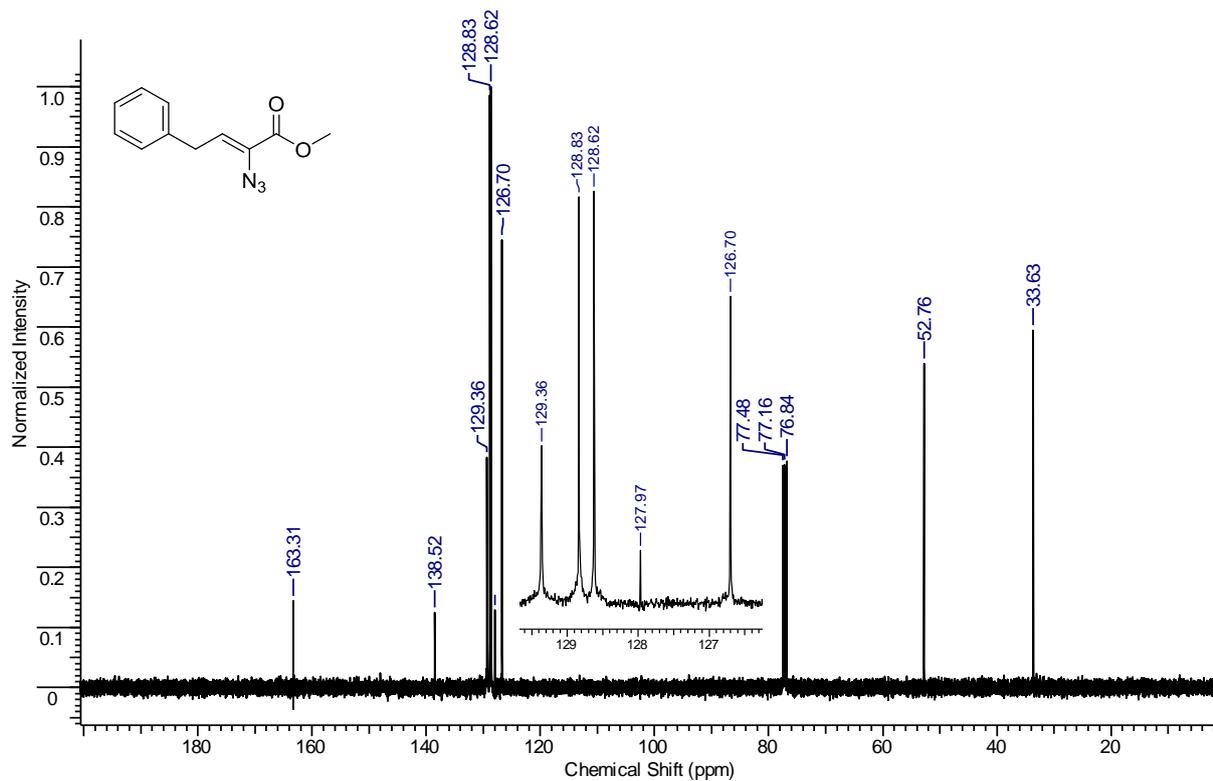


Figura 34. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **80a**.

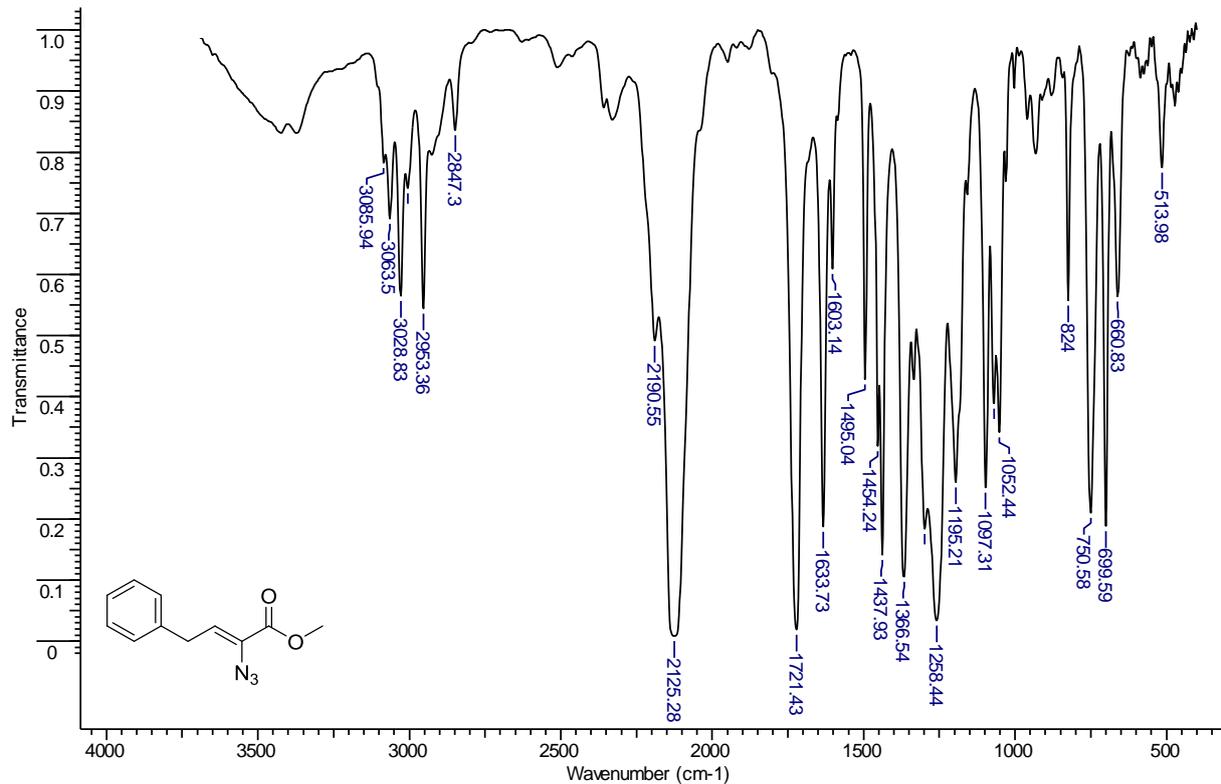


Figura 35. Espectro de IV (KBr) do composto **80a**.

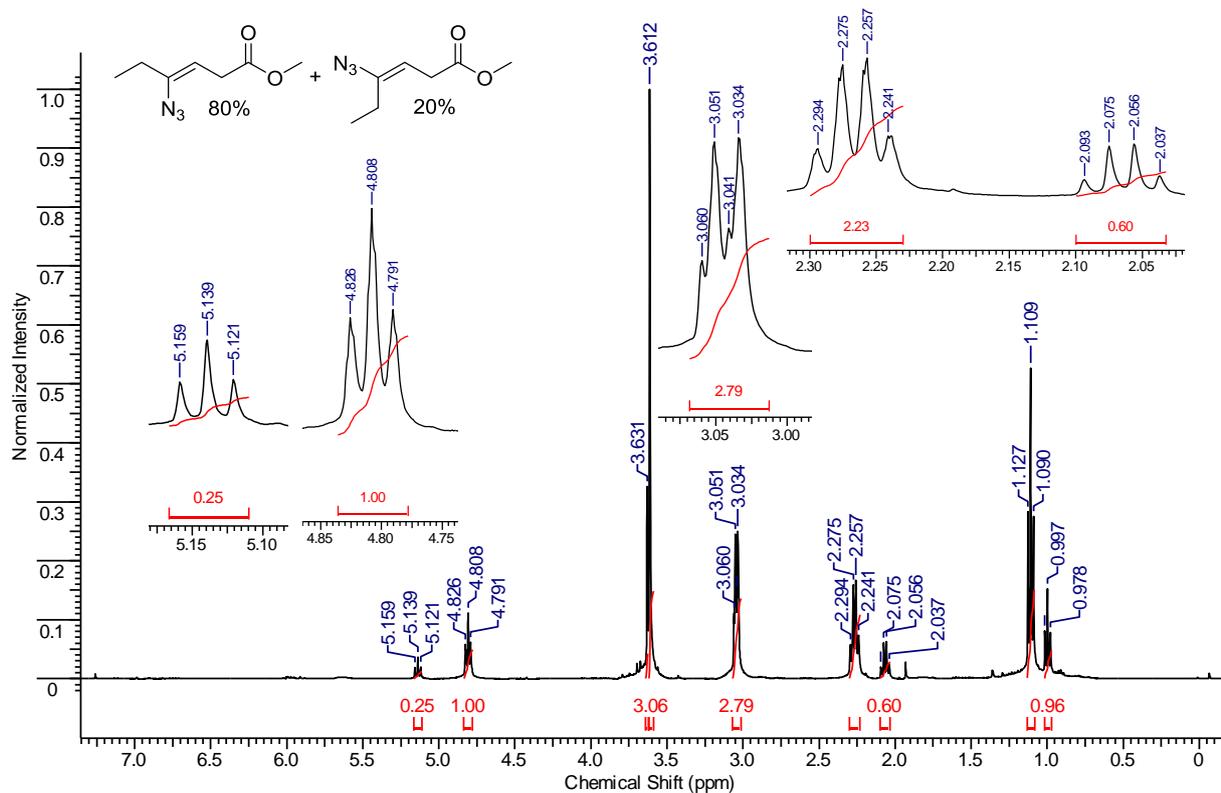


Figura 36. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **73b**.

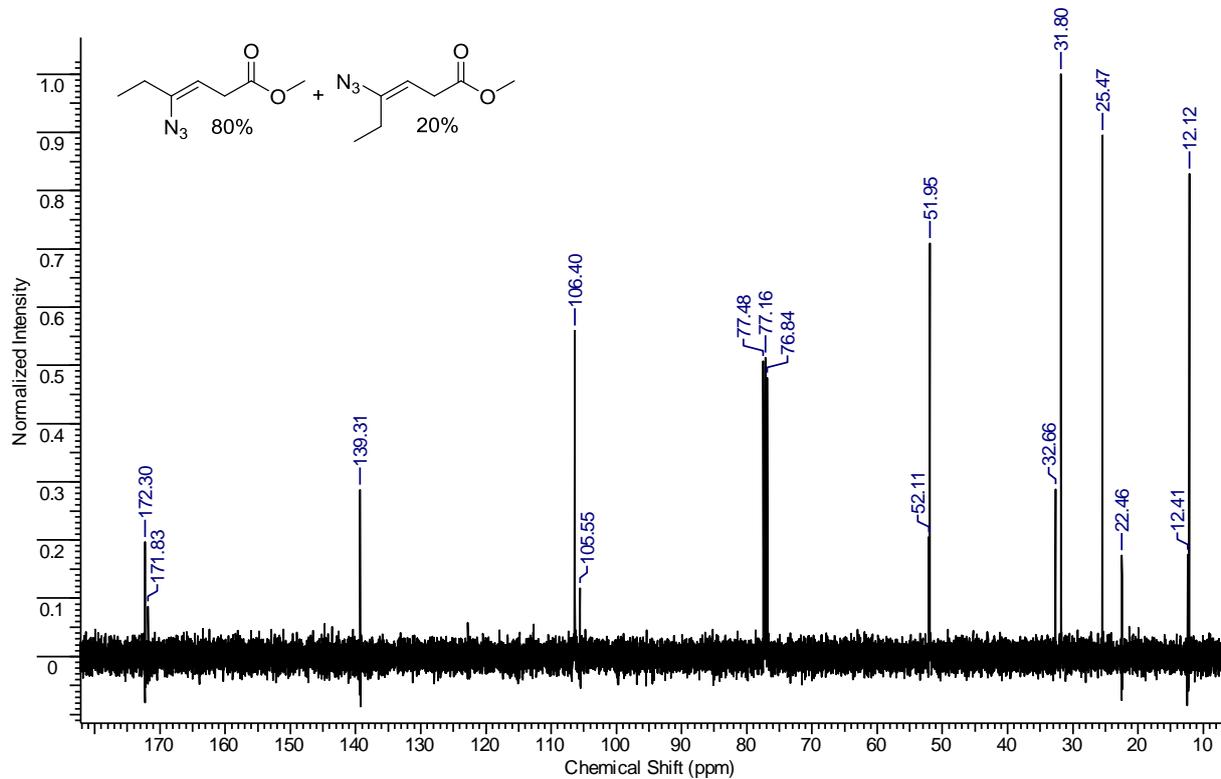


Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) do composto **73b**.

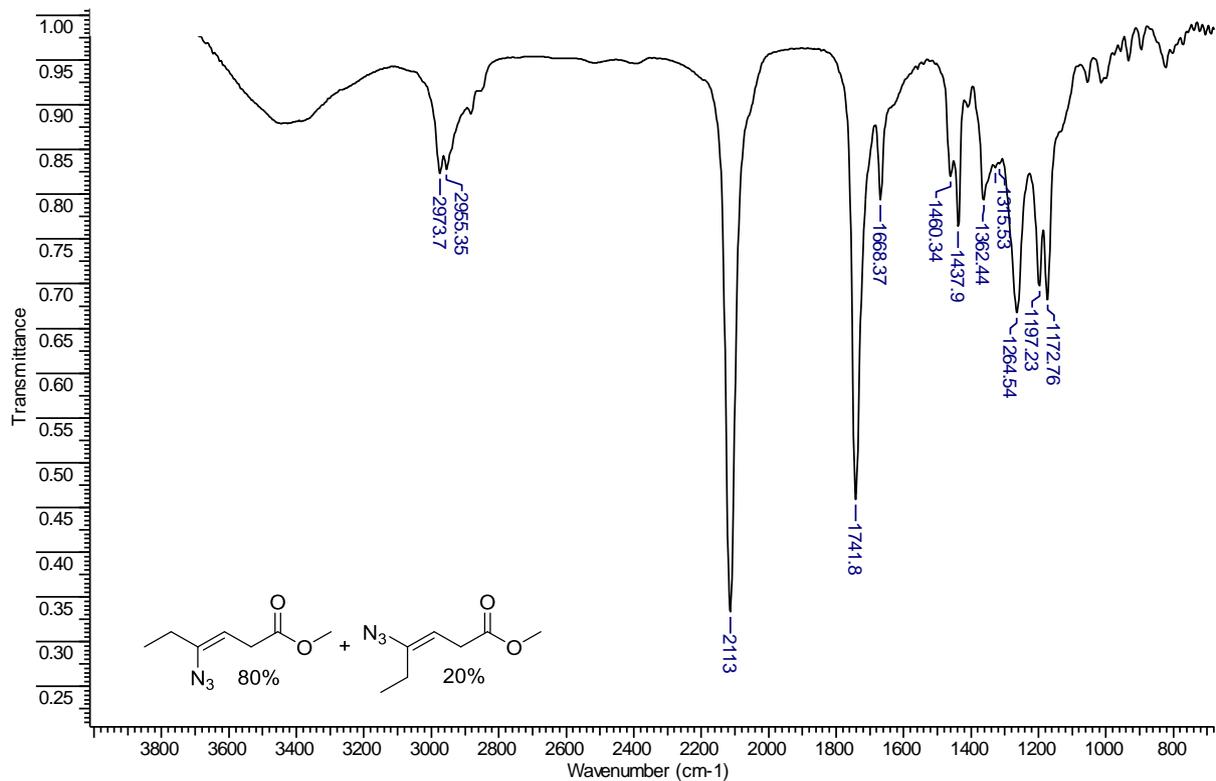


Figura 38. Espectro de IV (KBr) do composto **73b**.

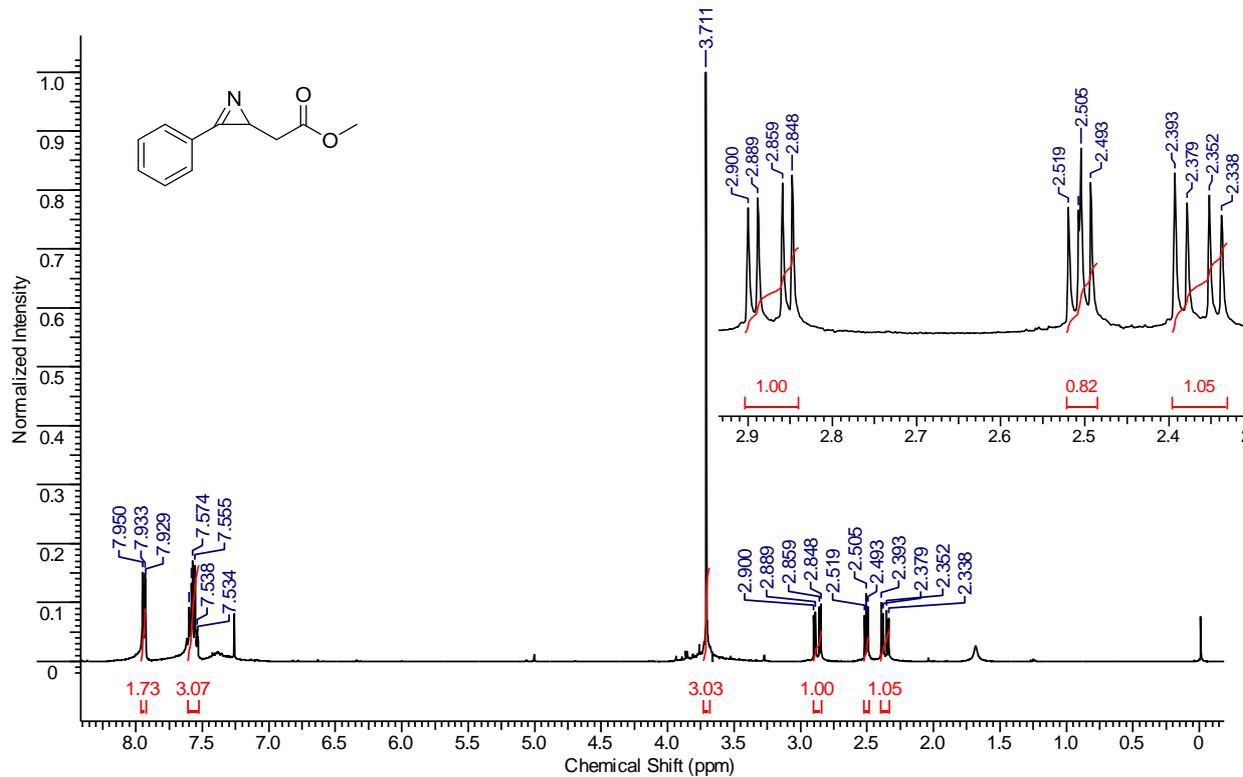


Figura 39. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **65a**.

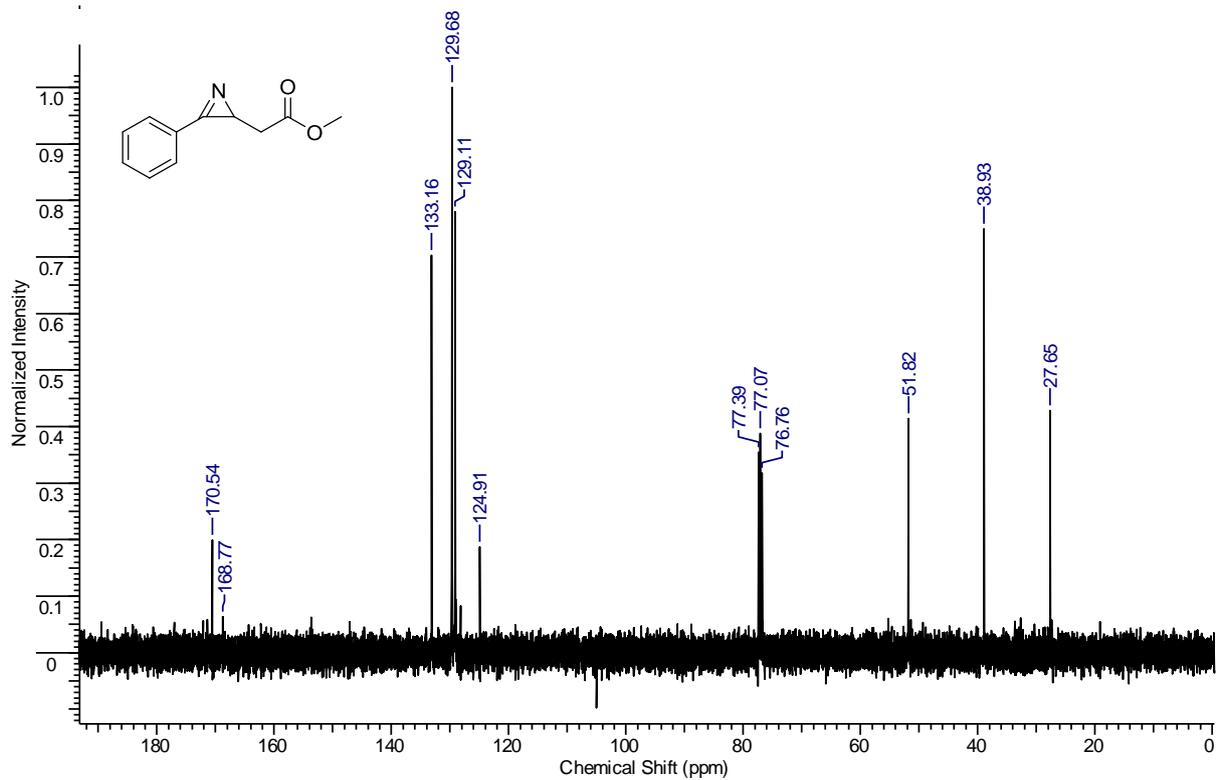


Figura 40. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **65a**.

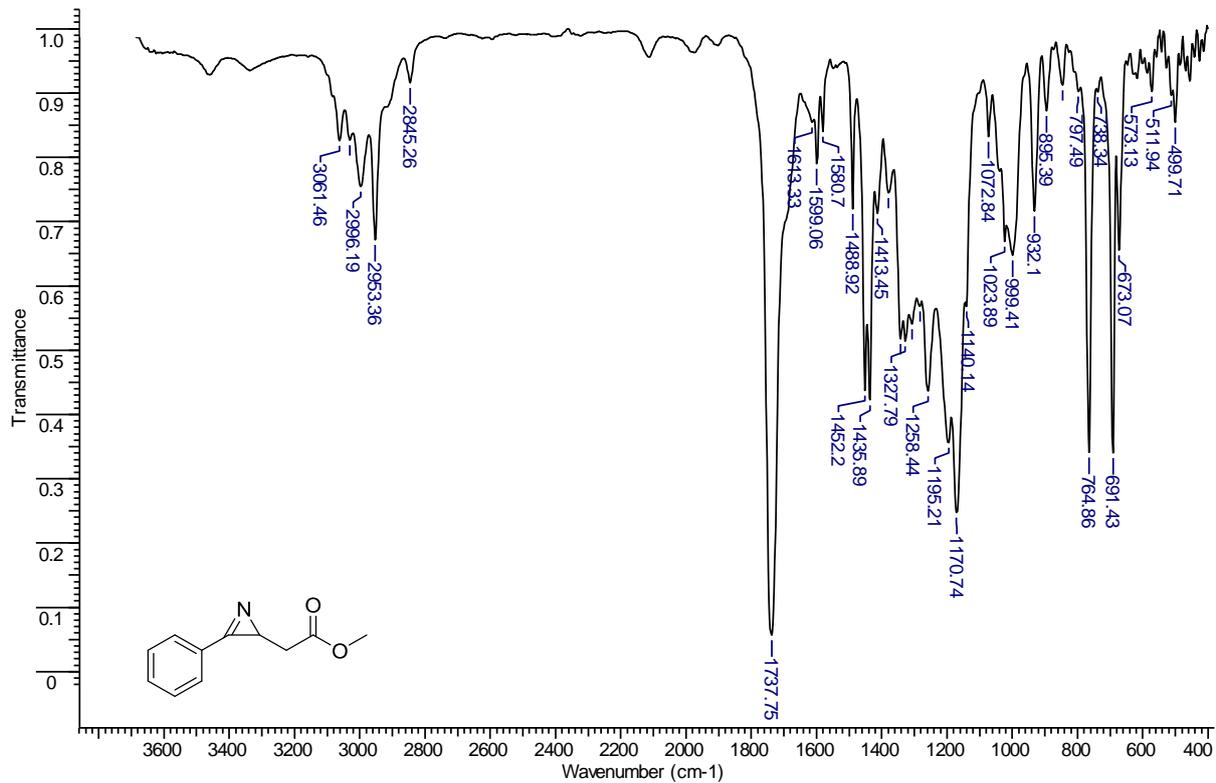


Figura 41. Espectro de IV (KBr) do composto **65a**.

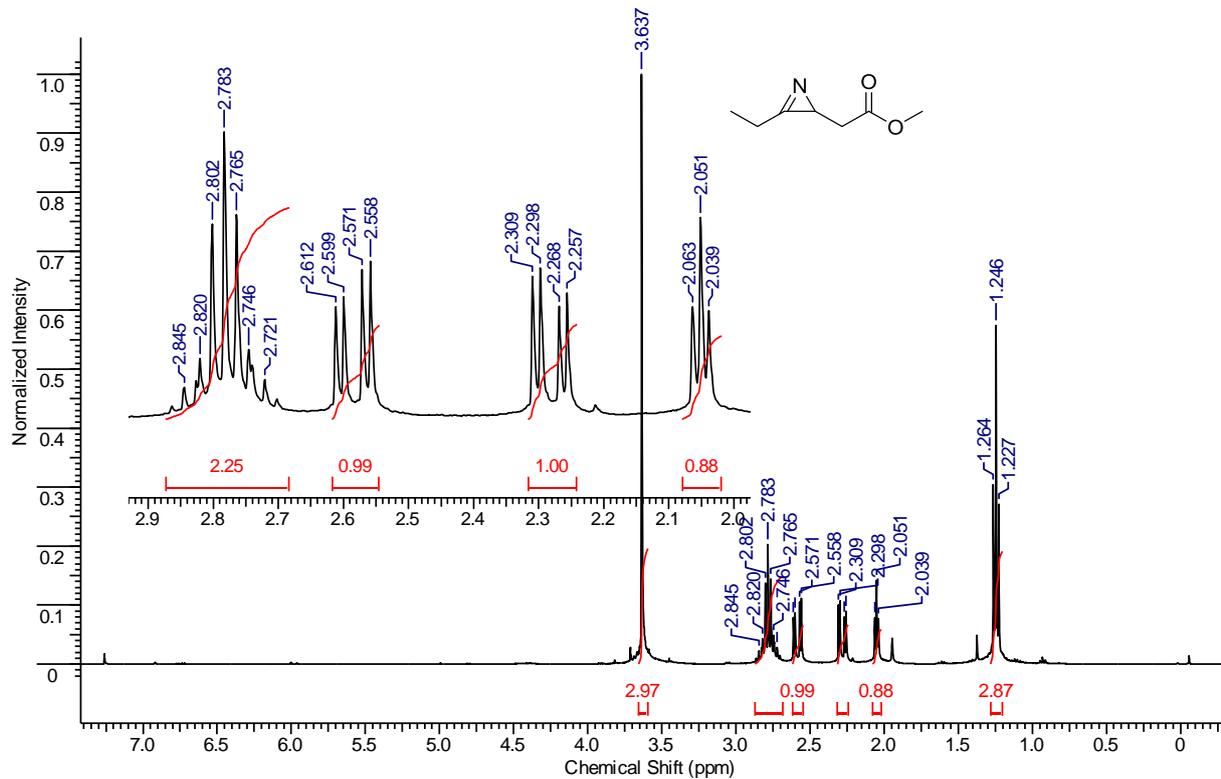


Figura 42. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 65b.

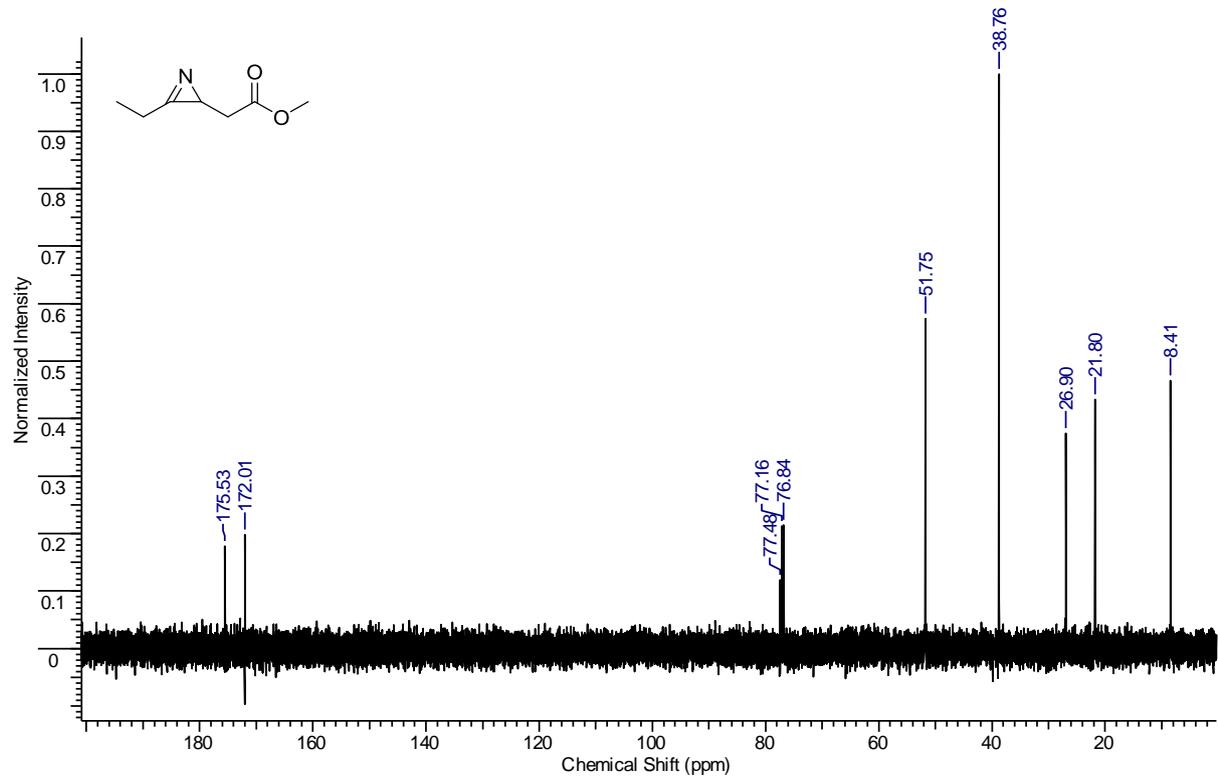


Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **65b**.

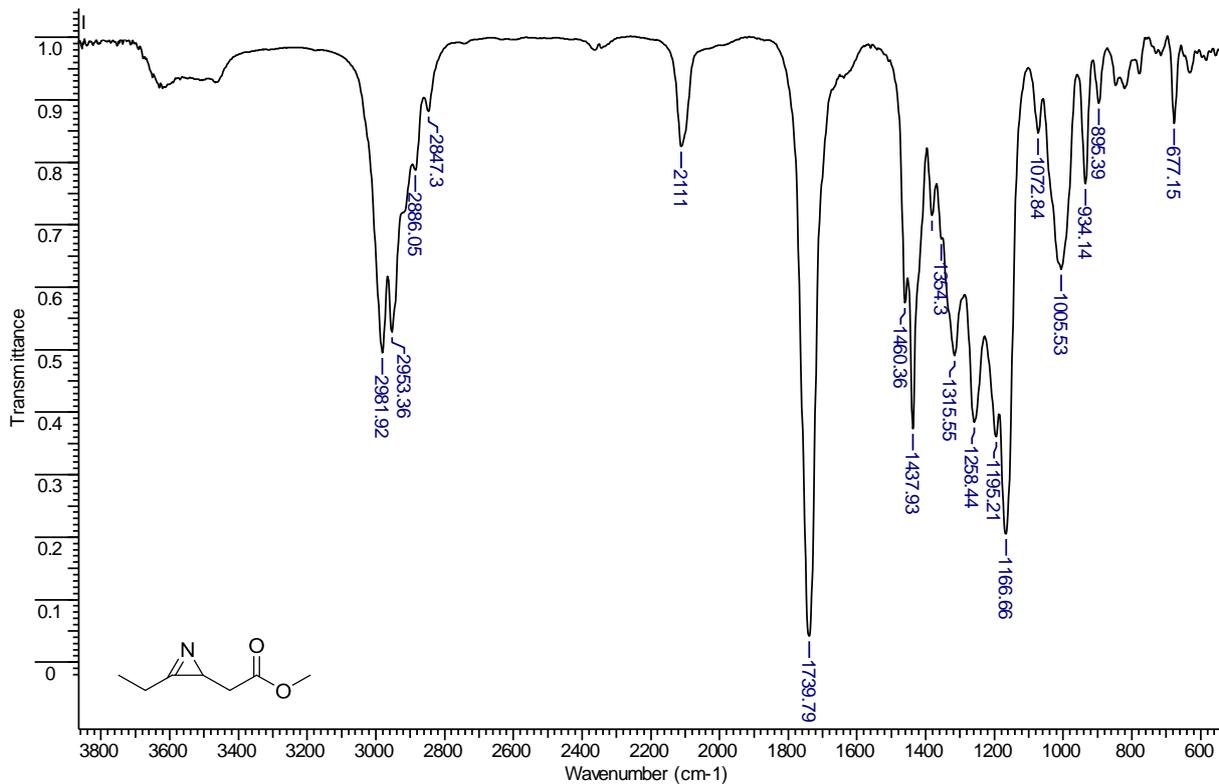


Figura 44. Espectro de IV (KBr) do composto **65b**.

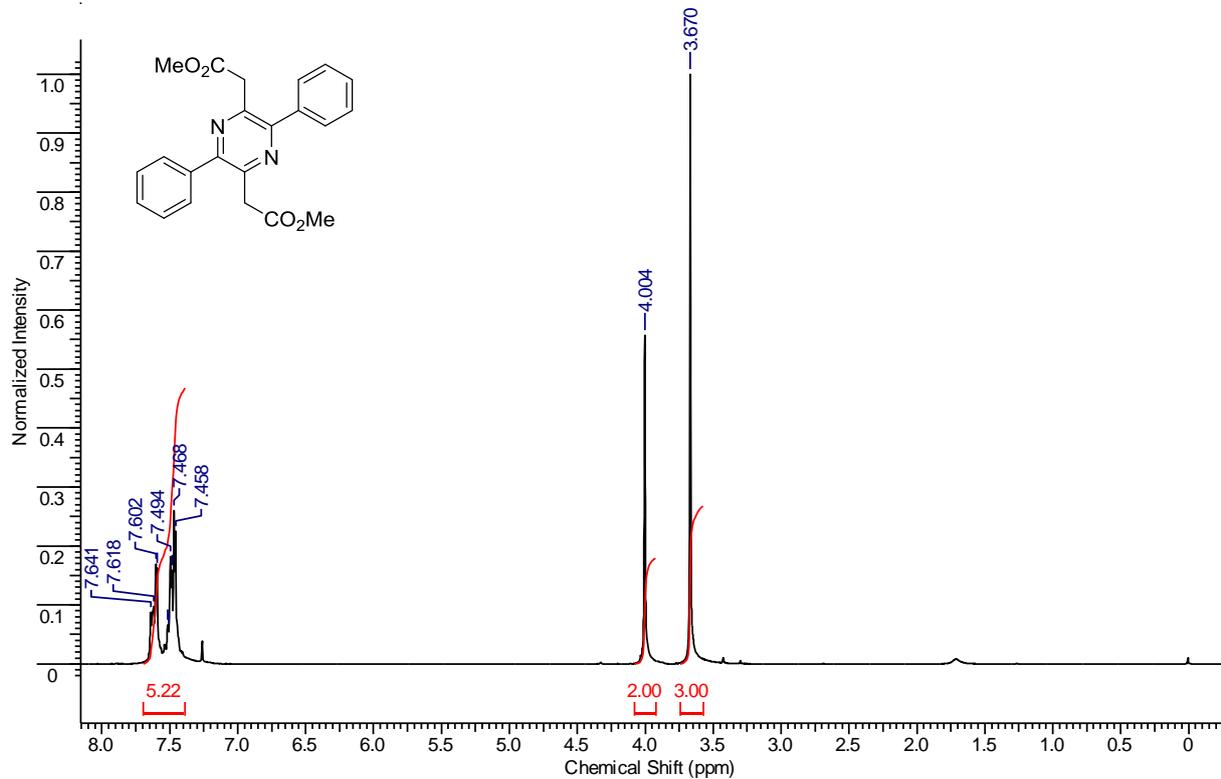


Figura 45. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **86a**.

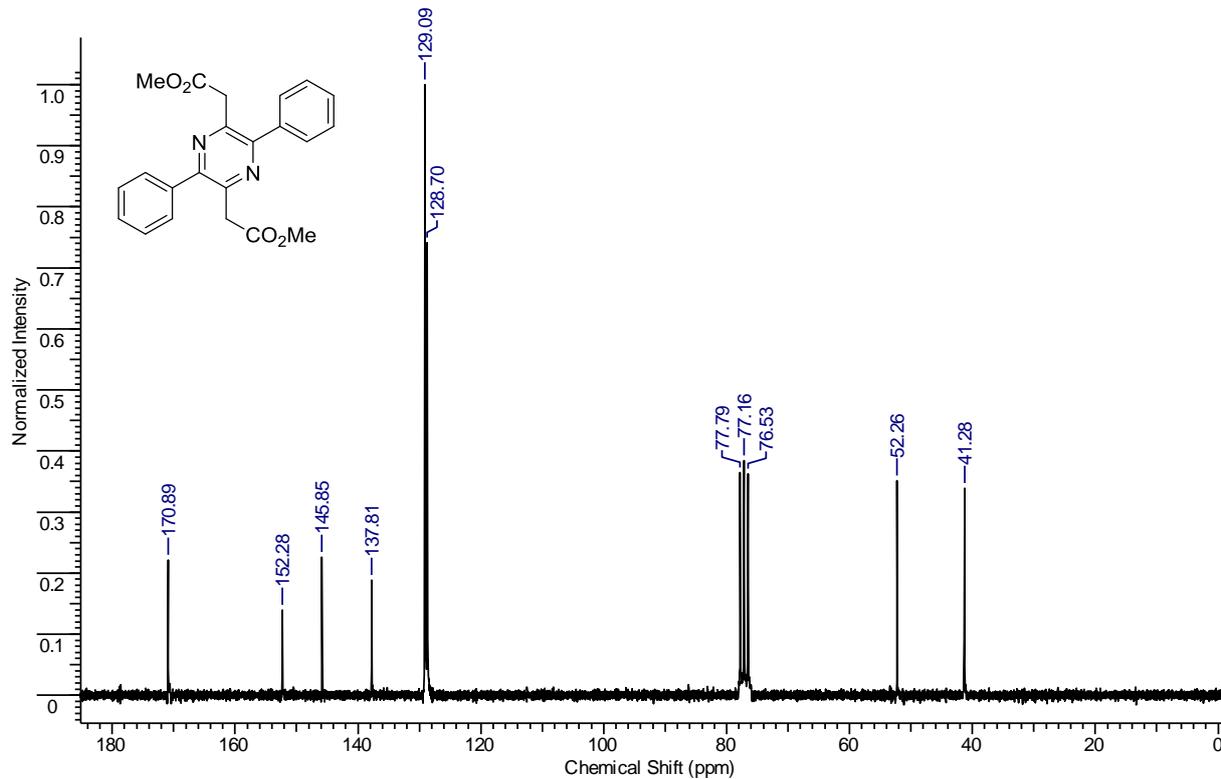


Figura 46. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **86a**.

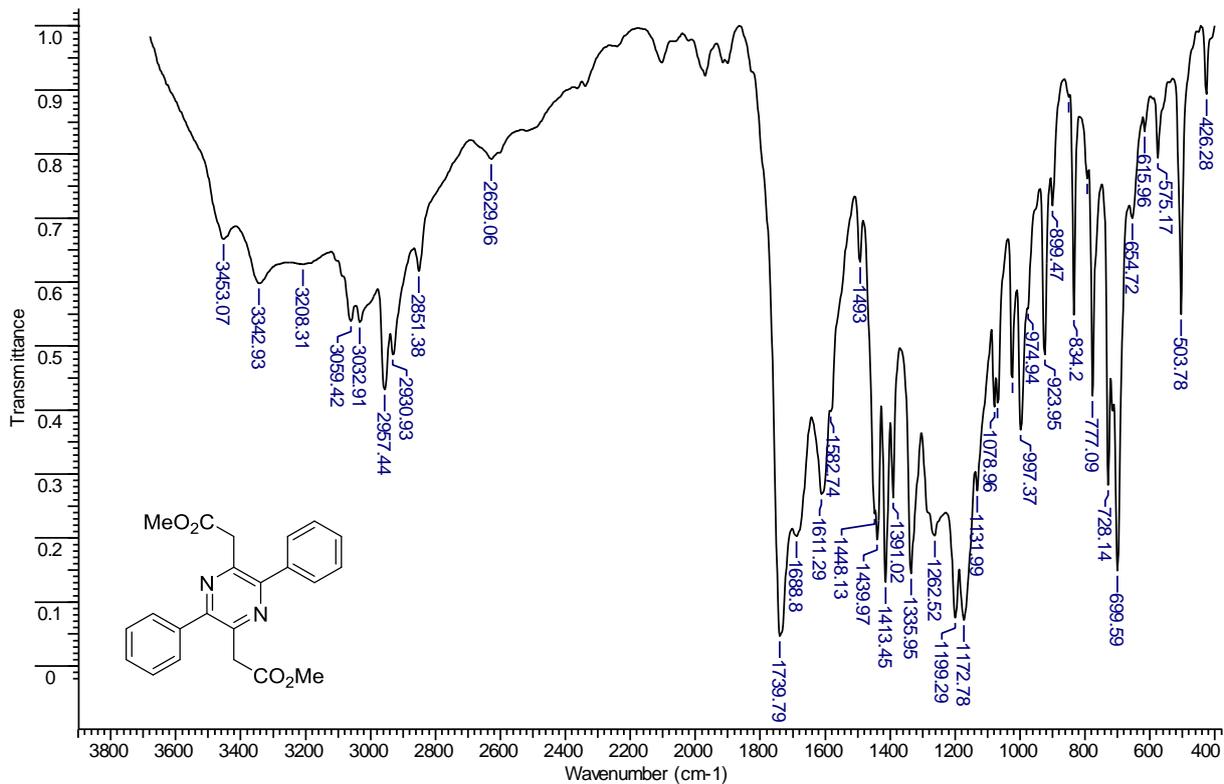


Figura 47. Espectro de IV (KBr) do composto 86a.

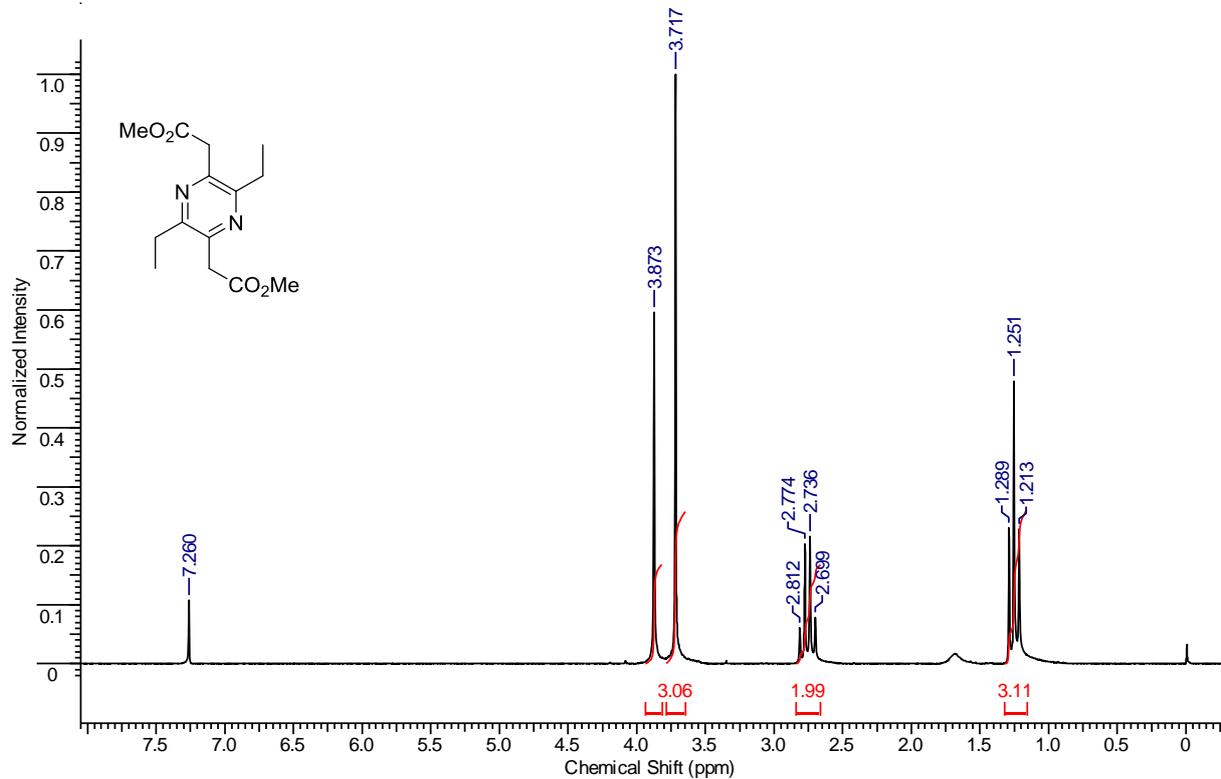


Figura 48. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **86b**.

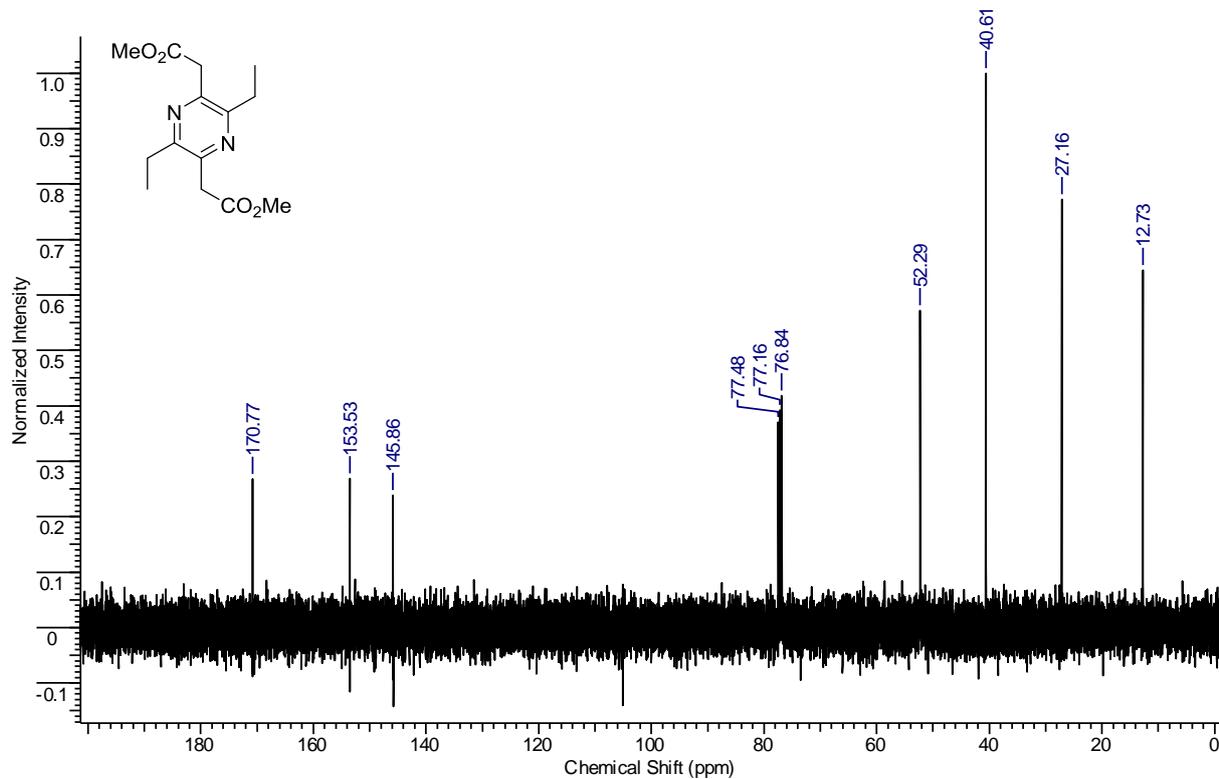


Figura 49. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **86b**.

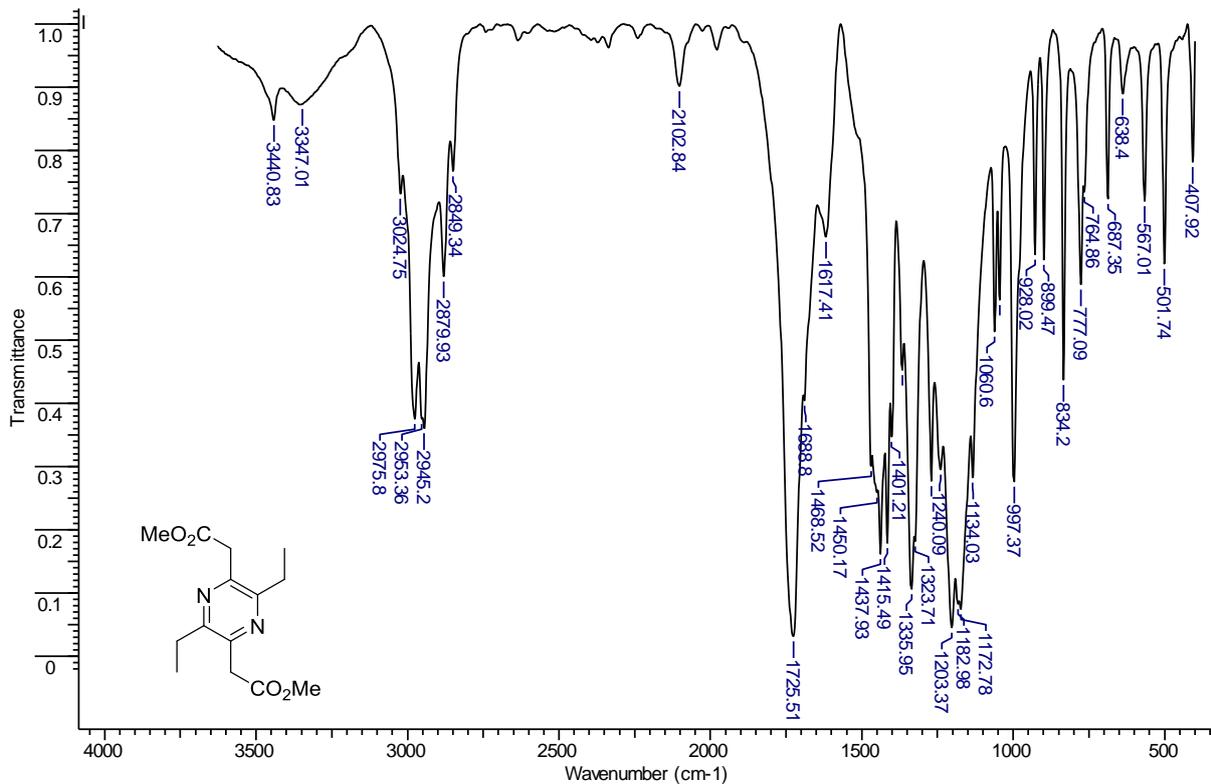


Figura 50. Espectro de IV (KBr) do composto **86b**.

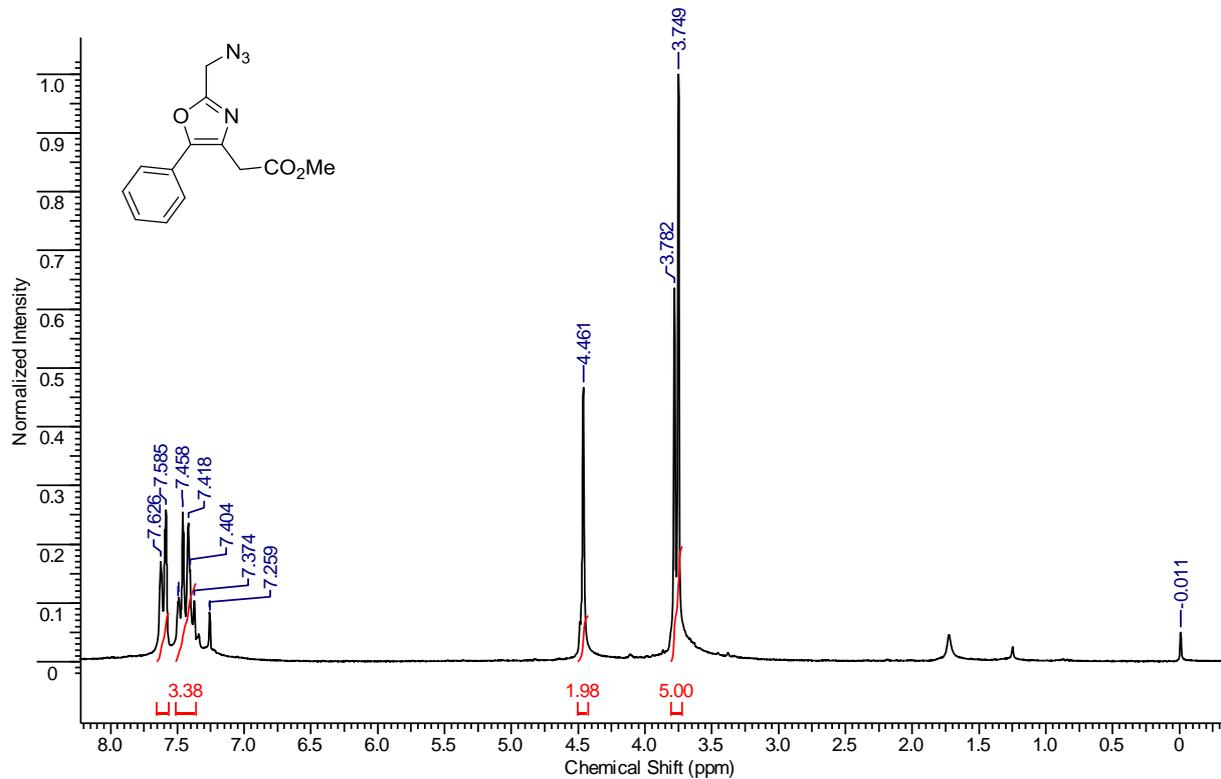


Figura 51. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **90a**.

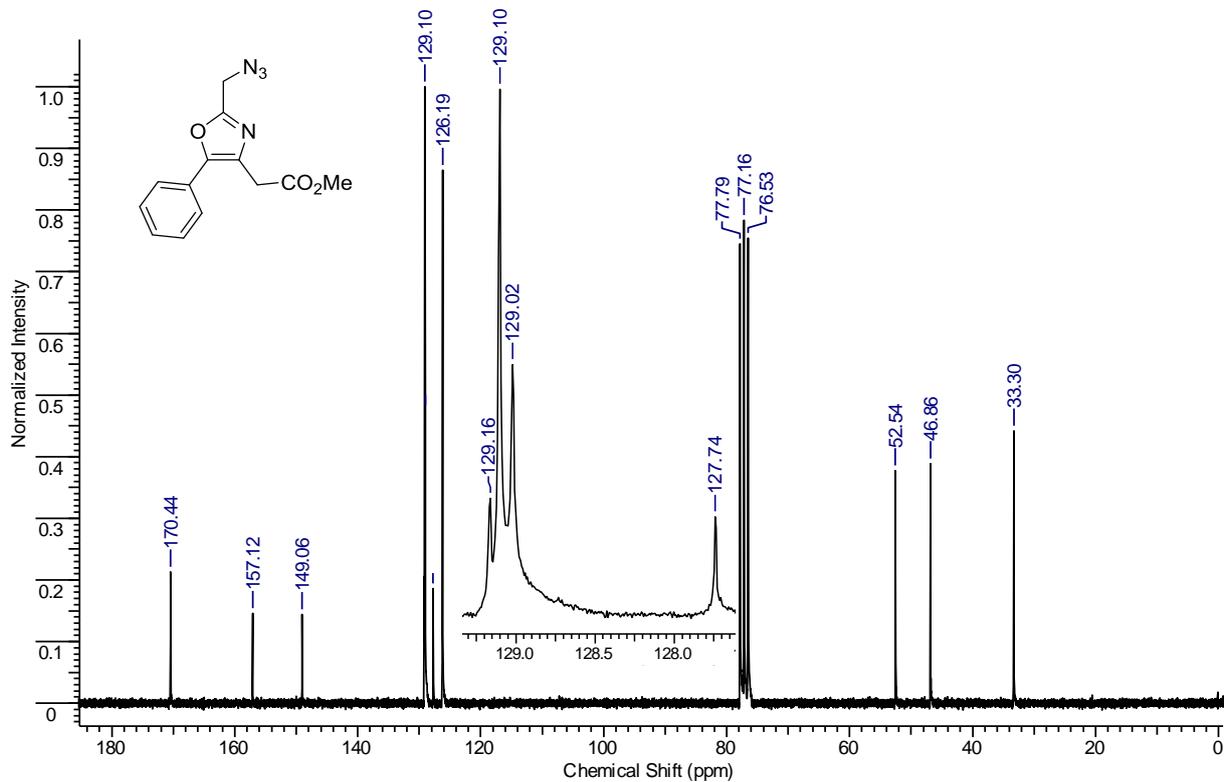


Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **90a**.

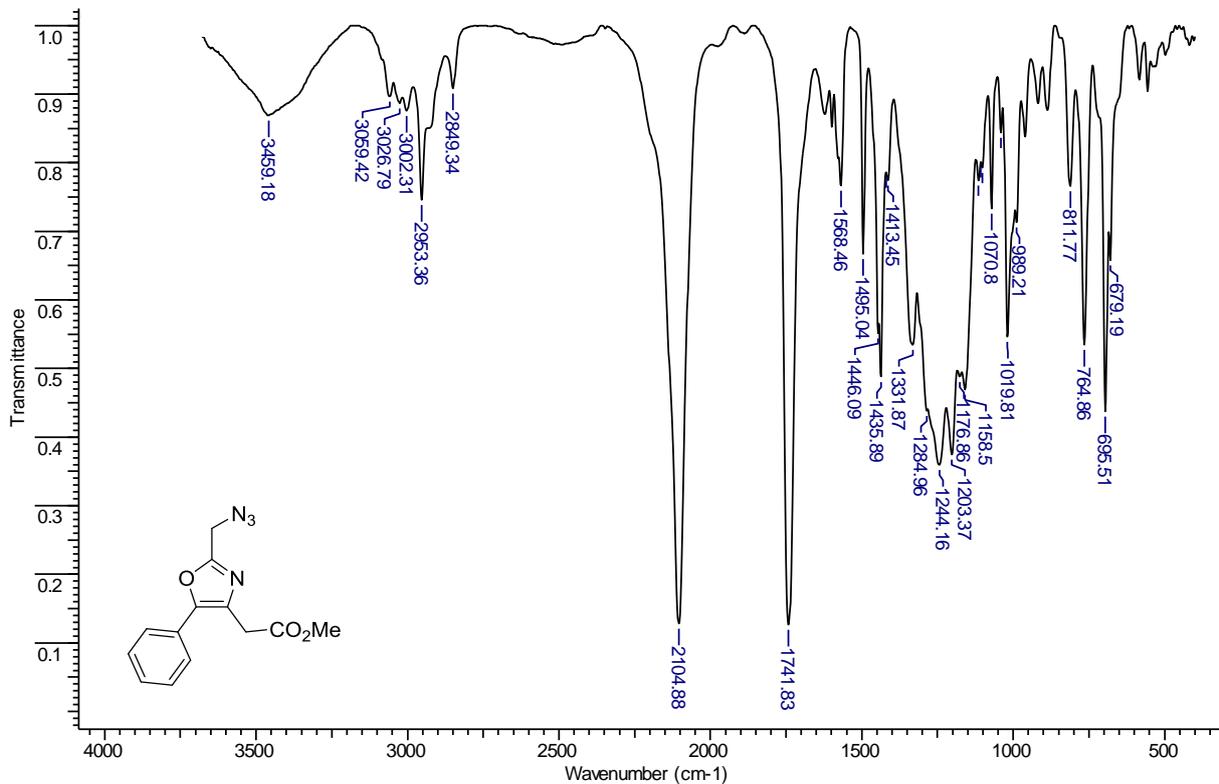


Figura 53. Espectro de IV (KBr) do composto 90a.

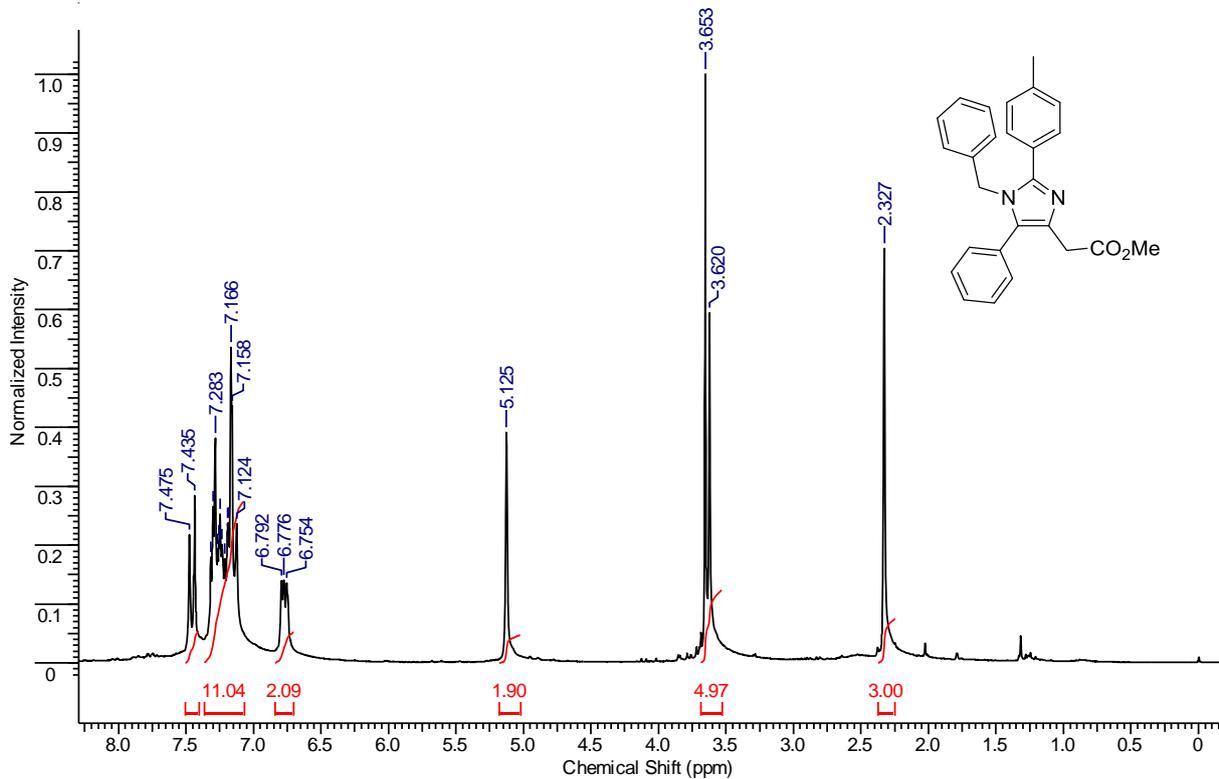


Figura 54. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **92aa**.

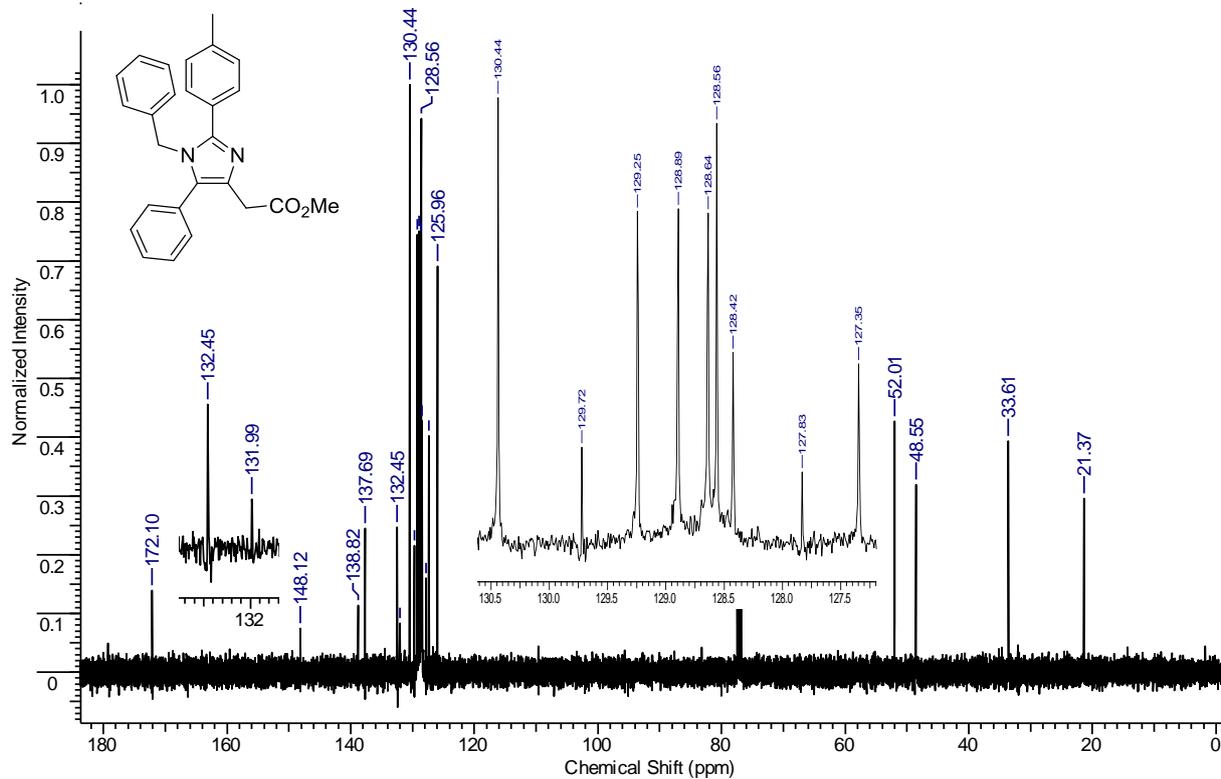


Figura 55. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **92aa**.

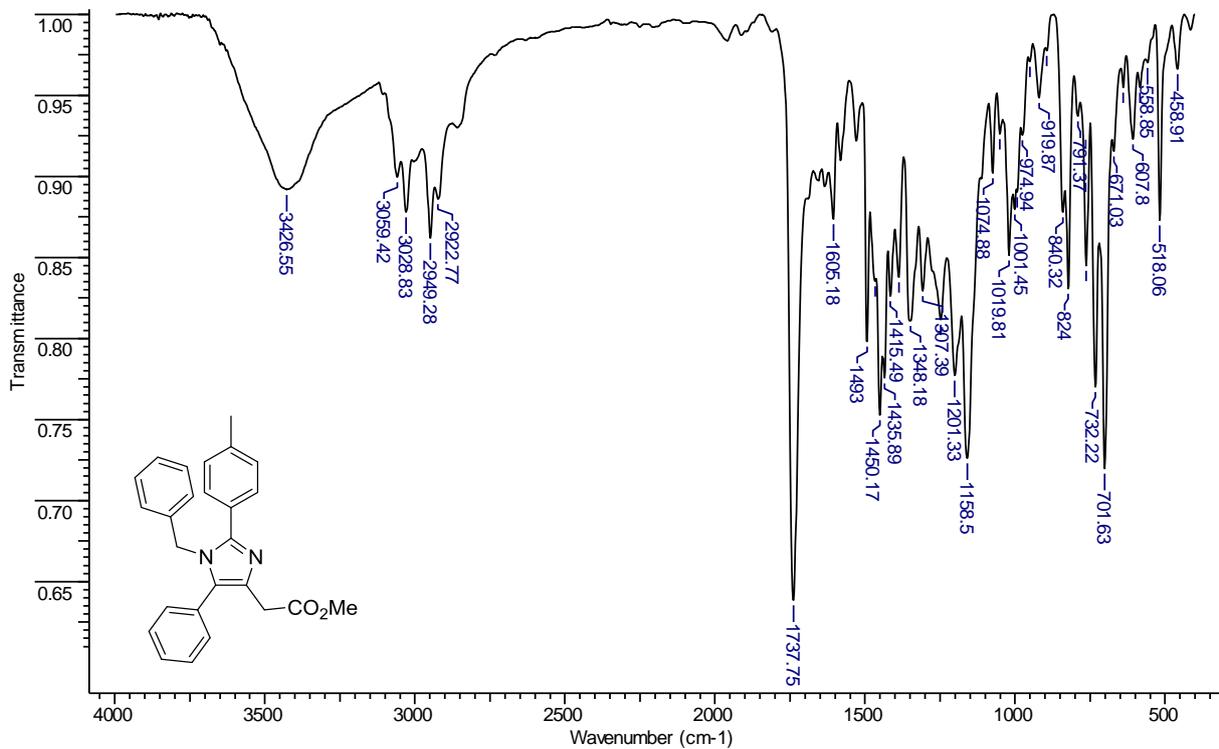


Figura 56. Espectro de IV (KBr) do composto 92aa.

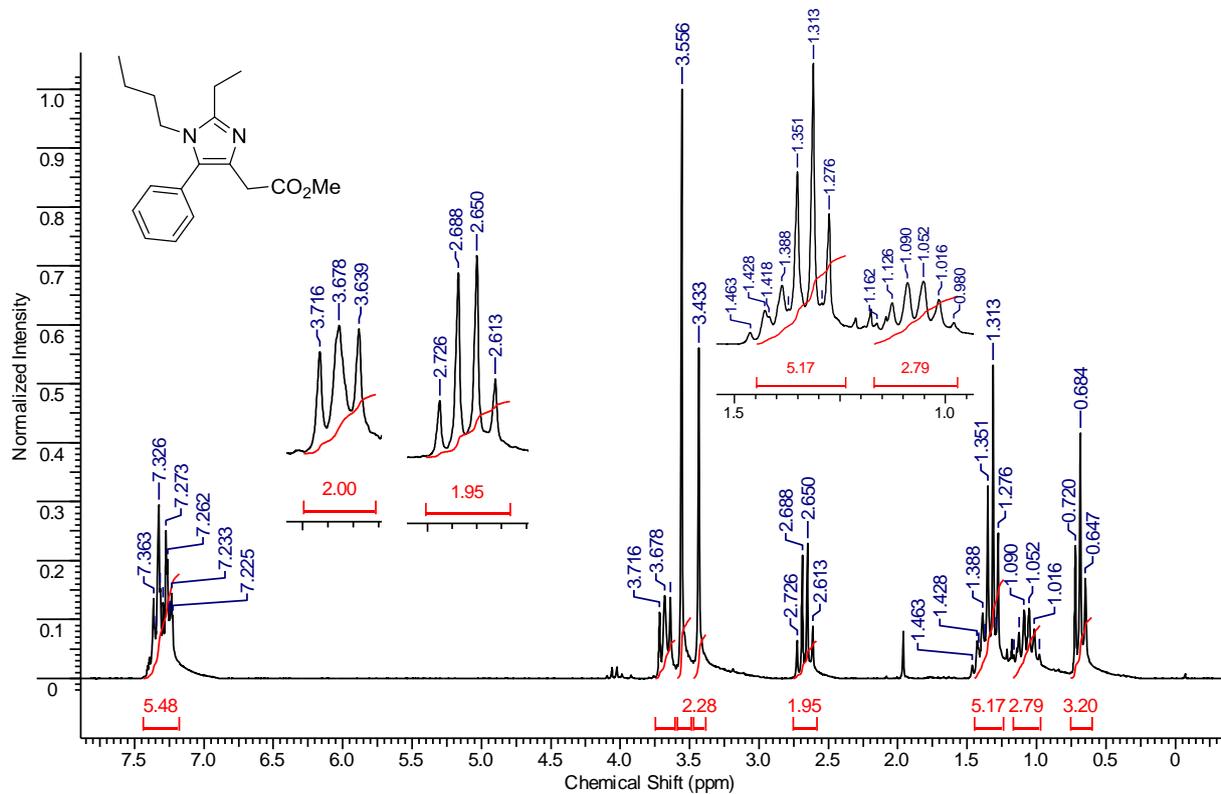
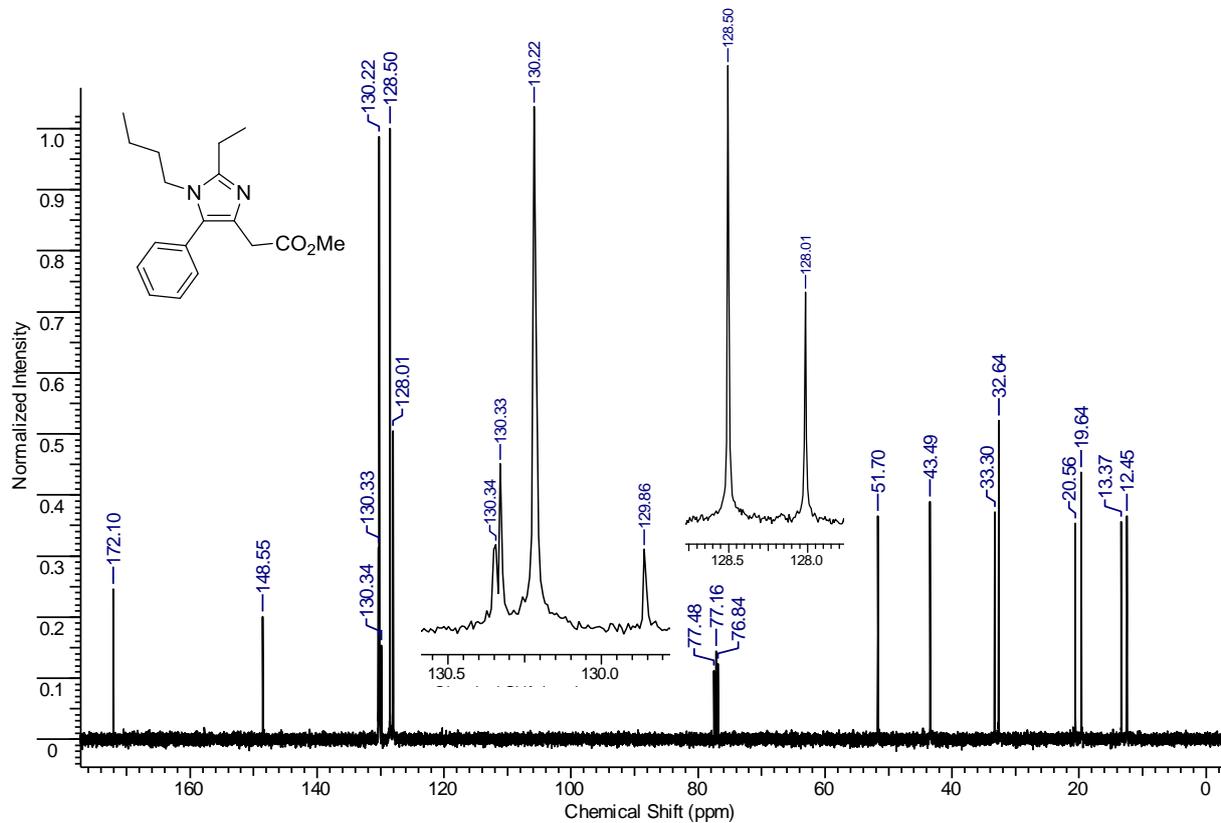


Figura 57. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **92ab**.



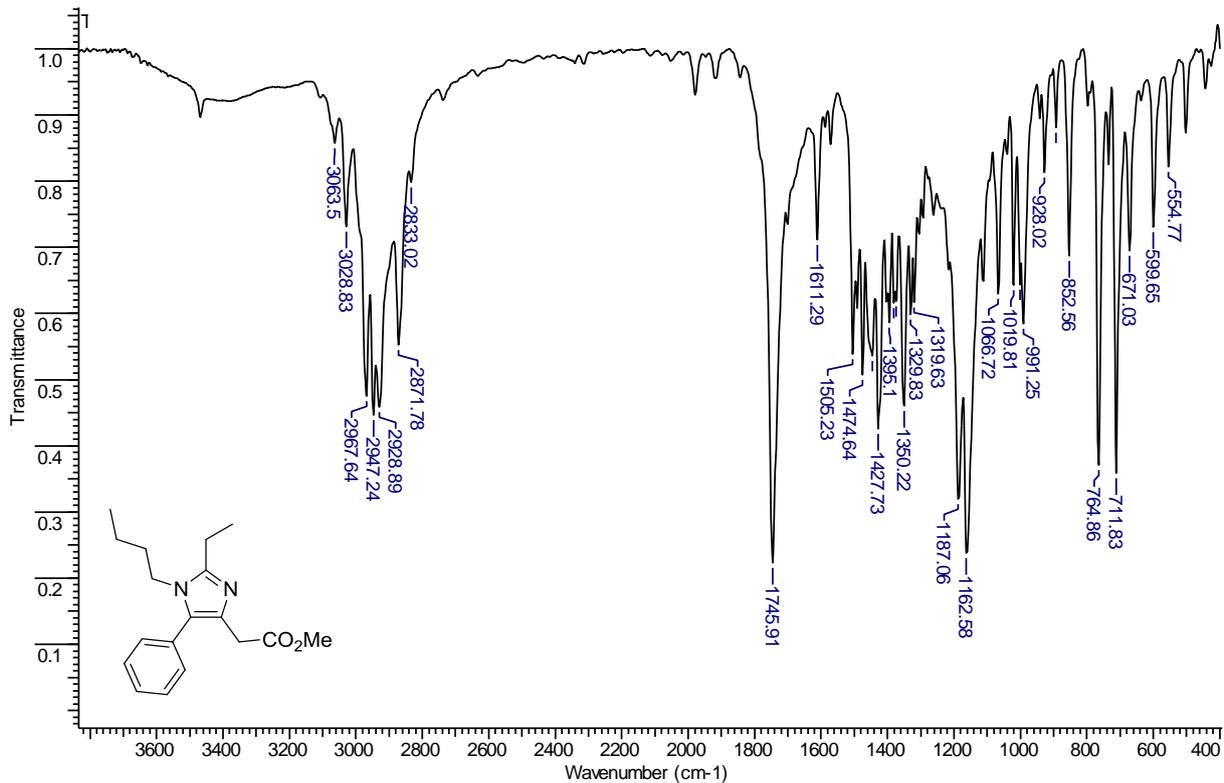
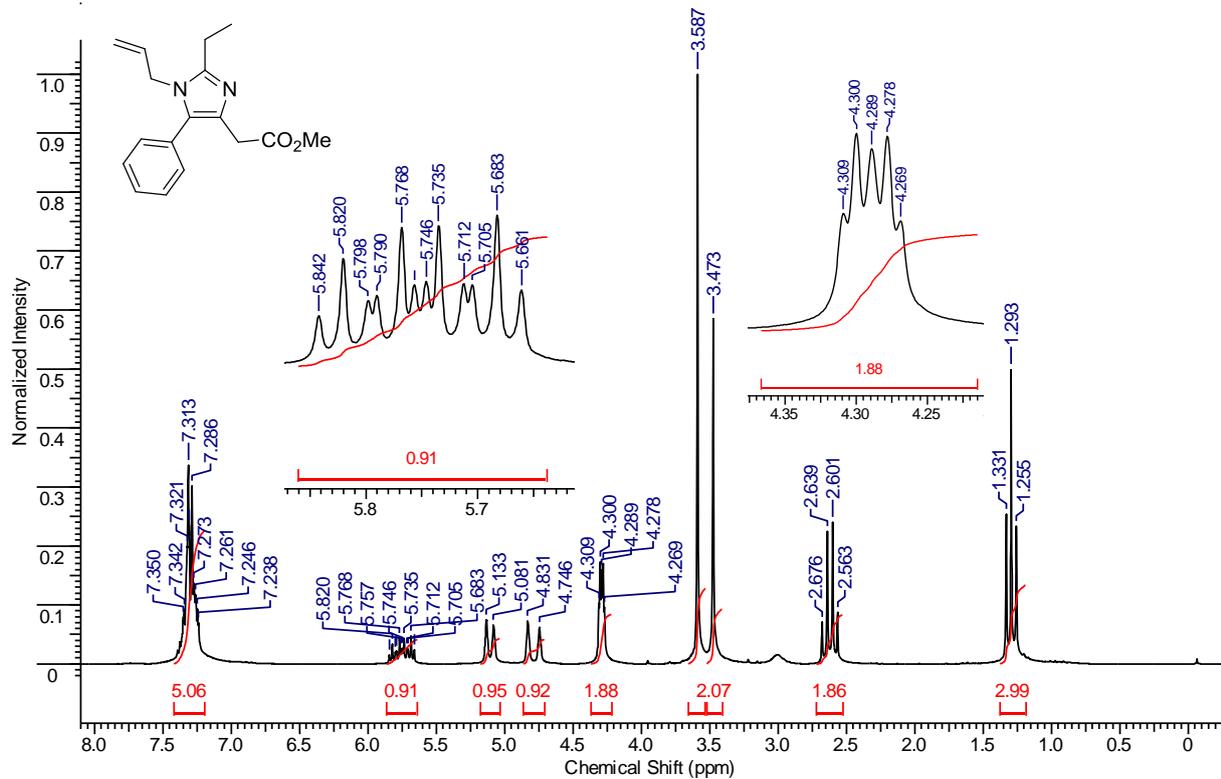


Figura 59. Espectro de IV (KBr) do composto 92ab.



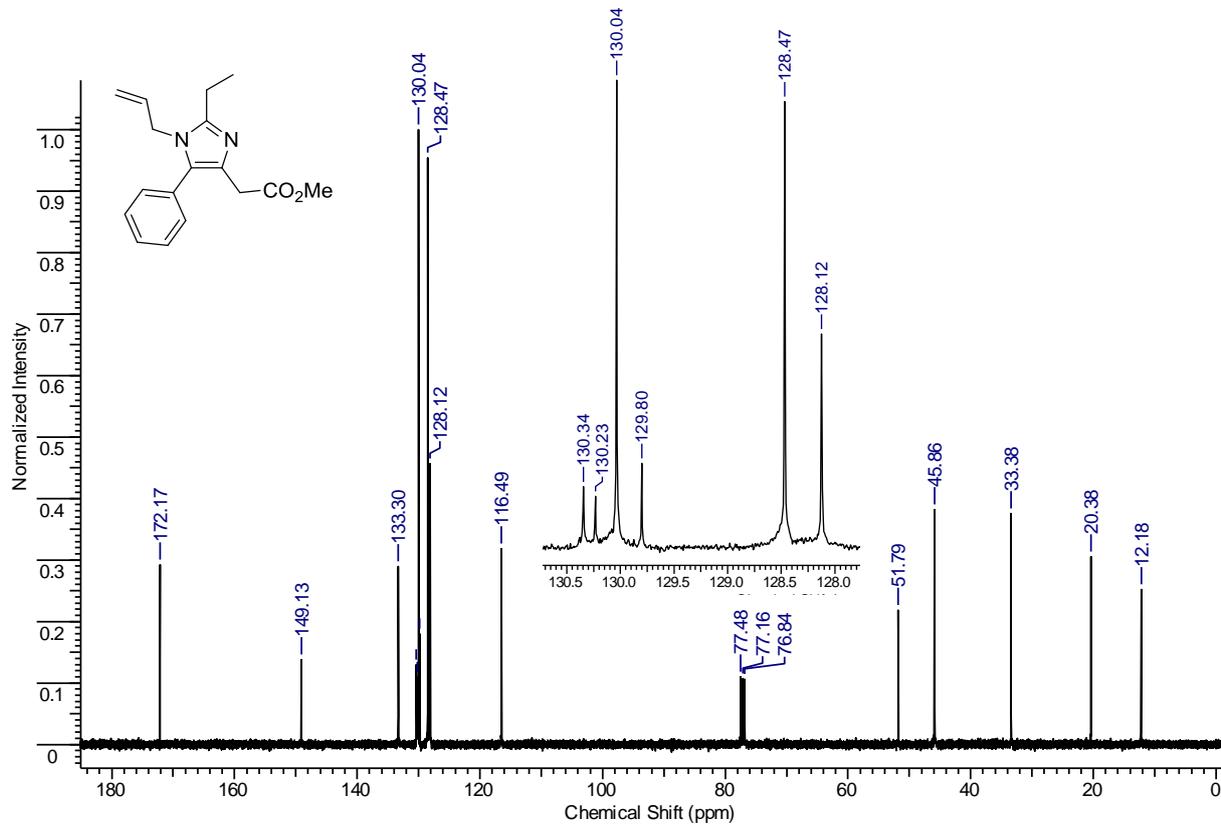


Figura 61. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **92ac**.

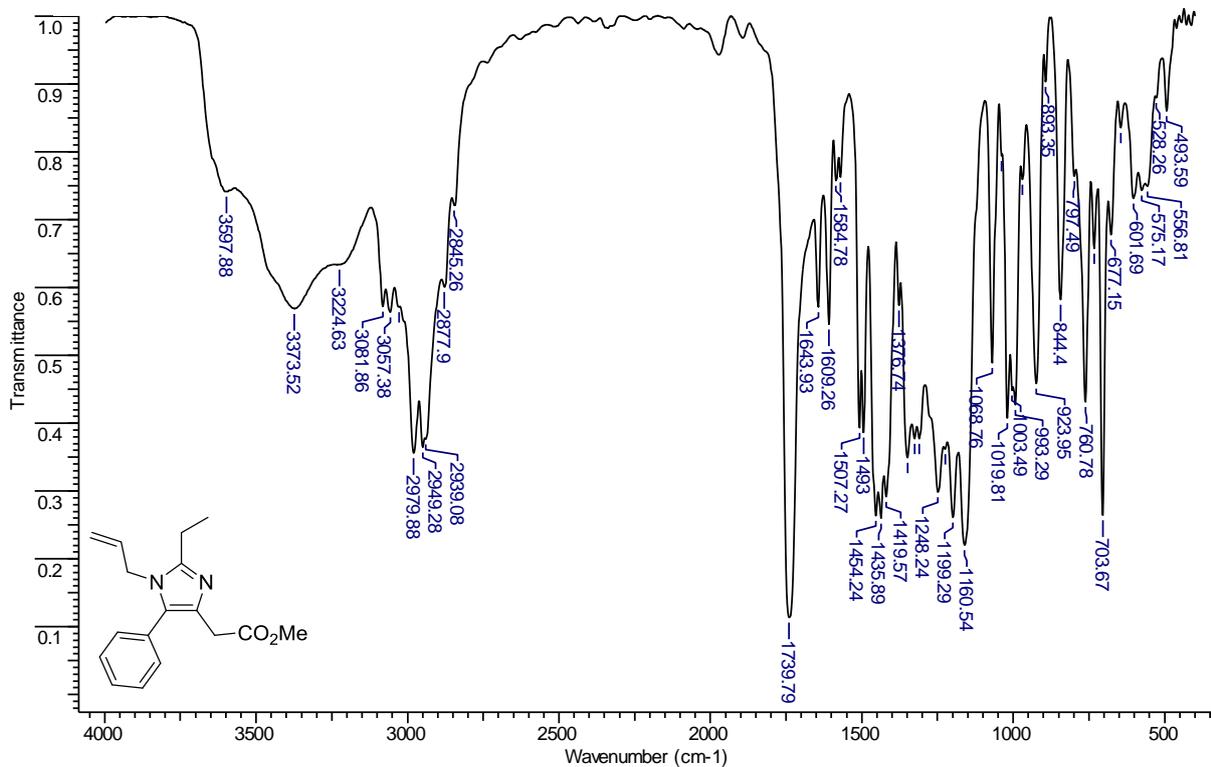


Figura 62. Espectro de IV (KBr) do composto 92ac.