

Taíssa Adriana Costin

**PREPARAÇÃO EM MEIO AQUOSO DE COMPOSTOS α -
DIAZO CARBONILADOS: INTERMEDIÁRIOS VERSÁTEIS NA
SÍNTESE DE VINIL AZIDAS FUNCIONALIZADAS E
PRODUTOS DE INSERÇÃO C-H e O-H**

Florianópolis-SC
2018

Taíssa Adriana Costin

**PREPARAÇÃO EM MEIO AQUOSO DE COMPOSTOS α -
DIAZO CARBONILADOS: INTERMEDIÁRIOS VERSÁTEIS NA
SÍNTESE DE VINIL AZIDAS FUNCIONALIZADAS E
PRODUTOS DE INSERÇÃO C-H e O-H**

Tese submetido ao Programa de Pós-
Graduação em Química da
Universidade Federal de Santa
Catarina para a obtenção do Grau de
Doutora em Química
**Orientador: Prof. Dr. Marcus
Mandolesi Sá**

Florianópolis
2018

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Costin, Taíssa Adriana

Preparação em meio aquoso de compostos alfa-diazo carbonilados: Intermediários versáteis na síntese de Vinil Azidas funcionalizadas e produtos de Inserção C-H e O-H / Taíssa Adriana Costin ; orientador, Marcus Mandolesi Sá , 2018.

321 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis, 2018.

Inclui referências.

1. Química. 2. Reação de transferência de diazo. 3. Vinil azidas. 4. Reação de inserção X-H. 5. Reduções. I. , Marcus Mandolesi Sá. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

**PREPARAÇÃO EM MEIO AQUOSO DE COMPOSTOS α -
DIAZO CARBONILADOS: INTERMEDIÁRIOS VERSÁTEIS NA
SÍNTESE DE VINIL AZIDAS FUNCIONALIZADAS E
PRODUTOS DE INSERÇÃO C-H e O-H**

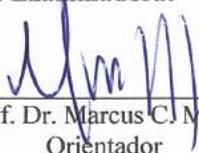
Esta Tese foi julgada adequada para obtenção do Título de Doutora em
Química e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-
Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 09 de julho de 2018.



Prof. Dr. Vanderlei Gageiro Machado
Coordenador do Curso

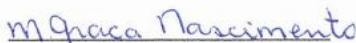
Banca Examinadora:



Prof. Dr. Marcus C. M. Sá
Orientador



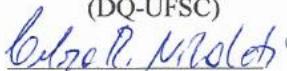
Prof.ª Dr.ª Elisa Orth
Relatora



Prof.ª Dr.ª Maria Da Graça
Nascimento
(DQ-UFSC)



Prof. Dr. Ricardo Ferreira
Affeldt
(DQ-UFSC)



Prof. Dr. Celso Rodrigo
Nicoleti (DQ-UFSC)

Dedico este trabalho ao meu companheiro
de todas as horas
Tiago José Bortolini e a
toda nossa família.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Dr. Marcus Mandolesi Sá, pela oportunidade de trabalho em seu laboratório, por todo apoio, pela confiança, pelas cobranças e pelo profissionalismo. Sempre dispôs seu conhecimento e tempo, colaborando para o desenvolvimento deste trabalho.

À Universidade Federal de Santa Catarina e ao Curso de Pós-Graduação em Química pela estrutura. À Graça, Andrezza e ao Jadir, aos funcionários da Central de Análises e a todos os demais funcionários da Universidade por todos os serviços prestados e aos professores do PPGQ que contribuíram para minha formação durante este período.

À CAPES pela concessão da bolsa de Doutorado, CNPq e INCT-Catálise pelo suporte financeiro concedido.

Ao CEBIME (Laboratório Central de Biologia Molecular Estrutural) e à técnica Elis Rosa pelas análises de EMAR. Ao Laboratório de Catálise e Fenômenos Interfaciais (LACFI) coordenado pelo Prof. Dr. Faruk José Nome Aguilera, pelas análises de CG-EM.

Aos colegas de laboratório, Misael, Marcelo, Henrique, Marcos, Pedro, Theo, Mariane, Daniela, Laiéli, Jahn, Laís. Em especial a Adrielle e Thaís por toda a amizade, convivência, conversas e momentos de descontração durante esses anos.

Ao Luiz Gustavo, pela amizade e orientação no início do trabalho. Também a Júlia Colombo por ter auxiliado concomitantemente no projeto das γ -amino- α -diazó- β -ceto ésteres, desenvolvendo uma ótima amizade e companheirismo profissional.

Ao professor Dr. Antônio C. Joussef pela amizade, convivência e pela troca de conhecimentos.

Ao meu melhor amigo e marido Tiago José Bortolini que me acompanhou durante toda essa caminhada e foi meu suporte. Pelo amor, paciência e incentivo nos momentos bons e ruins e por me ajudar a ser uma pessoa melhor a cada dia. Ao meu pai Dionísio Costin pelo apoio incondicional sempre que precisei. A toda minha família, a todos os meus amigos, em especial a Graciela Silva, Franciele Eidam Bueno e Leandro Scorsin e a todos aqueles que, de uma forma ou de outra, contribuíram para realização deste trabalho e no meu crescimento pessoal.

A Deus e seus anjos guardiões por iluminarem meus caminhos e estarem comigo em todos os momentos, principalmente nos mais difíceis.

A vida não é fácil para nenhum de nós.
Temos que ter persistência e,
acima de tudo, confiança em nós mesmos.

Marie Curie

RESUMO

Este trabalho apresenta o desenvolvimento de métodos simples, eficientes e seguros para a síntese de compostos α -diazó carbonilados utilizando a reação de transferência de diazo. *p*-Acetamidobenzenossulfonila azida (ABS_N₃) foi avaliado como reagente de transferência de diazo em substituição à tosil azida usualmente utilizada nestas reações. As amins cíclicas secundárias morfolina e *N*-metilpiperazina atuaram como catalisadores na reação de transferência de diazo e também como nucleófilos, levando à formação de γ -amino- α -diazó- β -ceto ésteres a partir do 4-cloroacetoacetato de etila. Também foi possível a obtenção de 2-diazó-3-fenilpropanoato de etila, um composto que possui grupo doador e retirador de elétrons, a partir de 2-benzilacetoacetato de etila utilizando ABS_N₃ e *t*-BuNH₂ em uma reação de transferência de diazo com clivagem do grupo acil, estabelecendo o grande potencial sintético que este método apresenta para a preparação de compostos diazo. Foi desenvolvido um procedimento eficiente para a preparação *one-pot* de compostos α -diazó carbonilados em bons rendimentos a partir da geração *in situ* de ABS_N₃ como fonte de diazo, em meio aquoso, seguido de transferência de diazo catalisada por *t*-BuNH₂ ou *i*-Pr₂NH. Em especial, foi realizada a preparação *one-pot*, a partir de reagentes comerciais, do 4-azido-2-diazó-3-oxobutanoato de etila em 78% de rendimento. Este foi empregado como substrato em reações de condensação de Knoevenagel-Knittel com aldeídos aromáticos, catalisada por um sal de amônio, fornecendo γ -vinilazido- α -diazó- β -ceto ésteres em bons rendimentos (60-78%). A partir da reação de aminólise dos γ -vinilazido- α -diazó- β -ceto ésteres na presença de amins nucleofílicas, foram obtidas as α -azido cinamamidas. Estas amidas funcionalizadas foram utilizadas como precursoras em reações de inserção intramolecular de nitrenóide na ligação C-H aromática para a obtenção de indol-2-carboxamidas. O protocolo utilizando Rh₂(AcO)₄ como catalisador em CH₂Cl₂ sob agitação a 40 °C foi altamente eficiente, tendo em vista que as indol-2-carboxamidas foram obtidas em ótimos rendimentos (93-98%). Devido à multifuncionalidade dos γ -vinilazido- α -diazó- β -ceto ésteres, estes foram empregados em reações de inserção intermolecular de carbenóide na ligação O-H. Ao reagir os γ -vinilazido- α -diazó- β -ceto ésteres com álcool propargílico sob catálise de Rh₂(esp)₂ à temperatura ambiente, obteve-se as vinil azidas propargiladas de forma rápida (1-2 h), embora os rendimentos após purificação por cromatografia em coluna tenham sido moderados (36-42%). Uma das vinil azidas propargiladas foi tratada com Rh₂(AcO)₄ e

tolueno e submetida à termólise sob irradiação de micro-ondas a 120 °C para fornecer uma *N,N'*-dihidropirazina simétrica, possivelmente como resultado da perda de N₂ molecular seguido de dimerização da 2*H*-azirina correspondente. Ao empregar RuCl₃.xH₂O como catalisador em reações de inserção O-H, observou-se seletividade somente na reação envolvendo α -diazooacetato de etila e ácido crotônico, sendo obtido o diéster esperado com alto grau de pureza (>95%). Reduções seletivas de grupos funcionais em compostos contendo os grupos diazo e azido na mesma estrutura também foram estudadas. Para o γ -azido- α -diazoo- β -ceto éster observou-se que dependendo da quantidade de NaBH₄ utilizado e do tempo reacional pode ocorrer a redução simultânea da carbonila cetônica (para o grupo hidroxila) e do grupo diazo (para o grupo hidrazono). No entanto, em reações de redução dos γ -vinilazido- α -diazoo- β -ceto ésteres com NaBH₄ (ou seu isótopo deuterado) ocorreu a clivagem da ligação C-C entre a carbonila cetônica e o carbono do grupo diazo seguido de redução do aldeído pré-formado, fornecendo vinil azido álcoois em rendimentos aceitáveis (39-44%).

Palavras-chave: α -Diazoo carbonil; Reação de transferência de diazo; Vinil azidas; Indóis; Reação de inserção X-H; Reduções; Heterociclos.

ABSTRACT

This work presents simple, efficient and safe methods for the synthesis of α -diazo carbonyl compounds using the diazo transfer reaction. 4-Acetamidobenzenesulfonyl azide (ABS_N₃) was evaluated as a source of diazo to replace the dangerous tosyl azide, which is widely used in these reactions. The cyclic secondary amines morpholine and *N*-methylpiperazine acted as catalysts in the diazo transfer reaction and also as nucleophiles, which ultimately furnished γ -amino- α -diazo- β -keto esters from ethyl 4-chloroacetoacetate. It was possible to prepare ethyl 2-diazo-3-phenylpropanoate, a donor-acceptor diazo compound, from ethyl 2-benzylacetoacetate, ABS_N₃ and *t*-BuNH₂ through a domino diazo transfer/acyl cleavage process, establishing the wide synthetic potential of this method for the preparation of diazo compounds. An efficient methodology for the *one-pot* preparation of α -diazo carbonyl compounds has been developed from the *in situ* generation of ABS_N₃ as the diazo transfer reagent in aqueous medium followed by diazo transfer catalyzed by *t*-BuNH₂ or *i*-Pr₂NH in good yields. In particular, the *one-pot* preparation of ethyl 4-azido-2-diazo-3-oxobutanoate from commercially available reagents was readily achieved in 78% yield (3-mmol scale), allowing its widespread use in the Knoevenagel-Knittel condensation with aromatic aldehydes catalyzed by an ammonium salt to give γ -vinylazido- α -diazo- β -keto esters in good yields (60-78%). γ -Vinylazido- α -diazo- β -keto esters were susceptible to aminolysis reactions in the presence of nucleophilic amines to give α -azidocinnamamides. These functionalized amides were used as precursors in the intramolecular nitrene C-H insertion reactions to furnish indole-2-carboxamides. The protocol using Rh₂(AcO)₄ as the catalyst in CH₂Cl₂ under stirring at 40 °C was highly efficient since indole-2-carboxamides were obtained in excellent yields (93-98%). Due to the multifunctionality of γ -vinylazido- α -diazo- β -keto esters, they were employed in intermolecular carbenoid O-H insertion reactions. The reaction of γ -vinylazido- α -diazo- β -keto esters with propargyl alcohol under catalysis of Rh₂(esp)₂ at room temperature readily furnished propargylated vinyl azides (1-2 h), although the yields after purification by column chromatography were moderate (36-42%). A propargylated vinyl azide was subjected to thermolysis under microwave irradiation at 120 °C in the presence of Rh₂(AcO)₄ and toluene to give a symmetric *N,N'*-dihydropyrazine, possibly resulted from loss of molecular N₂ followed by dimerization of the corresponding 2*H*-azirine. Using RuCl₃.xH₂O as catalyst for the intermolecular O-H insertion reactions

led to low selectivity and the best result was achieved for the reaction of ethyl α -diazoacetoacetate and crotonic acid to give the expected diester with a high degree of purity (> 95%). The selective reduction of functional groups in compounds containing the diazo and azido groups in the same structure was also performed. For the γ -azido- α -diazo- β -keto ester, the reaction pathway depends on the amount of NaBH₄ used and the reaction time, giving products coming from reduction of the keto carbonyl group (to the hydroxyl group) and/or the diazo group (to the hydrazono group). However, treating γ -vinylazido- α -diazo- β -keto esters with NaBH₄ (or its deuterated isotope) provoked cleavage of the C-C bond between the ketone carbonyl and the carbon of the diazo group with subsequent reduction of the pre-formed aldehyde to give vinyl azido alcohols in acceptable yields (39-44%).

Keywords: α -Diazo carbonyl; Diazo transfer reaction; Vinyl azides; Indoles; X-H insertion reaction; Reduction; Heterocycles.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Compostos diazo carbonilados de ocorrência natural.....	45
Figura 2: Reagentes de transferência de diazo.	47
Figura 3: Classificação de intermediários metalo-carbenóides.	52
Figura 4: Compostos naturais que apresentam um esqueleto indólico.	63
Figura 5: Indol-2-carboxamida identificado como uma substância antituberculose.	65
Figura 6: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) da mistura de produtos resultante da reação entre 12a , TsN_3 e Et_2NH	85
Figura 7: Aditivos utilizados na síntese one-pot dos α -diazo carbonilados 16	88
Figura 8: Ampliação dos espectros de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da região referente aos átomos de hidrogênio aromáticos da α -azido cinamamida 71b e do indol 72b	115
Figura 9: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do indol 72b	118
Figura 10: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do produto da termólise da α -azido cinamamida 71b por irradiação de micro-ondas na ausência de solvente.	119
Figura 11: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do material bruto obtido na reação de inserção envolvendo o γ -cloro- α -diazo- β -ceto éster 16b e ácido crotônico (117a) catalisado por $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$	124
Figura 12: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) obtido de fração oriunda de cromatografia em coluna evidenciando a formação do possível subproduto α -hidroxi- β -ceto éster 118	125
Figura 13: Dados de deslocamento químico (ppm) em RMN ^1H reportados na literatura para moléculas que possuem hidrogênio metínico α às carbonilas.	126
Figura 14: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do p-anisalaldeído (48b) obtido a partir da tentativa de reação de inserção envolvendo 54b e 117a (Tabela 15, Entrada 1).	129
Figura 15: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do vinil azido álcool 129a obtido após cromatografia em coluna.	139
Figura 16: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do (<i>E</i>)-2-hidrazonoacetato de etila (131).	140
Figura 17: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do vinil azido álcool deuterado 137a obtido após cromatografia em coluna.	145
Figura 18: Espectro de massas do (<i>Z</i>)-2-azido-3-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ol (129a) obtido por CG-EM.	146

Figura 19: Espectros de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do vinil azido álcool 129a e do composto desconhecido.	155
Figura 20: Possíveis estruturas do produto obtido a partir da termólise do vinil azido álcool 129a utilizando irradiação de micro-ondas.	155
Figura 21: Espectros de IV da possível pirazina 151	156

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Reação de transferência de diazo utilizando ABSN ₃ ou TSN ₃	81
Tabela 2: Reação de transferência de diazo utilizando TsN ₃ e <i>i</i> -Pr ₂ NH.....	84
Tabela 3: Obtenção dos compostos α -diazo carbonilados 16 pela síntese <i>one-pot</i>	90
Tabela 4: Obtenção dos γ -amino- α -diazo- β -ceto ésteres 92 de maneira <i>one-pot</i>	93
Tabela 5: Condições estudadas para a síntese dos γ -amino diazo ceto ésteres 92	97
Tabela 6: Condições estudadas para diferentes reagentes de transferência de diazo.....	100
Tabela 7: Estudo da mudança do solvente e do aditivo na preparação <i>one-pot</i> de 53	102
Tabela 8: Estudo da preparação de γ -azido- α -diazo- β -ceto éster 53 na escala de 3 mmol.....	104
Tabela 9: Obtenção de α -benzil diazo éster 102 usando ABSN ₃ ou TSN ₃	107
Tabela 10: Preparação dos vinil azido diazo éster 54 na escala de 2 mmol. ^a	111
Tabela 11: Obtenção das α -azido cinamamidas 71 a partir dos vinil azido diazo ésteres 54	112
Tabela 12: Estudos envolvendo a preparação de indóis 72 a partir de α -azido cinamamidas 71	114
Tabela 13: Reação de inserção O-H a partir de 16a catalisado por RuCl ₃ .xH ₂ O.....	122
Tabela 14: Reação de inserção O-H a partir do γ -cloro- α -diazo- β -ceto éster 16b	123
Tabela 15: Reações de inserção O-H intermolecular envolvendo os vinil azido diazo ésteres 54	129
Tabela 16: Reação de inserção O-H envolvendo o vinil azido diazo éster 54 e álcool propargílico (117h).....	133
Tabela 17: Reação de redução dos vinil azido diazo ésteres 54 com NaBH ₄	142
Tabela 18: Reação de redução a partir dos vinil azido diazo ésteres 54 com NaBD ₄	144

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Possibilidades de reações a partir de compostos com grupamentos azido e diazo.....	42
Esquema 2: Estruturas de ressonância do grupamento diazo.....	43
Esquema 3: Caráter eletrônico dos substituintes ligados ao átomo de carbono do grupo diazo.....	44
Esquema 4: Formas mesoméricas de compostos diazo carbonilados. .	44
Esquema 5: Rotas sintéticas para obtenção de compostos diazo. ⁷	46
Esquema 6: Obtenção de compostos 2-diazo-1,3-dicarbonilados por reação de transferência de diazo.	46
Esquema 7: Reação de clivagem do α -diazo- β -ceto éster 16	47
Esquema 8: Obtenção das amidas 22 de maneira <i>one-pot</i>	48
Esquema 9: Algumas transformações de compostos α -diazo carbonilados.....	48
Esquema 10: Possibilidades de decomposição de compostos α -diazo carbonilados.....	49
Esquema 11: Reação de inserção na ligação C-H para obtenção do esteróide 26	50
Esquema 12: Reação de um α -diazo- β -ceto éster 27 com acetato de ródio(II).....	50
Esquema 13: Reação de inserção O-H intramolecular para a obtenção 2-(metoxicarbonil)-3-oxotetraidrofurano (30).....	51
Esquema 14: Ciclo catalítico para a reação de inserção C-H intermolecular.	53
Esquema 15: Mecanismos propostos para a reação de inserção X-H intermolecular.	54
Esquema 16: Primeiro exemplo de reação de inserção intermolecular na ligação O-H de álcoois ou água catalisada por acetato de ródio(II).....	54
Esquema 17: Síntese de fosfonucleosídeos via inserção O-H.....	55
Esquema 18: Preparação do catalisador Rh ₂ (esp) ₂	55
Esquema 19: Processo de formação de tetraidrofuranos via inserção O-H/Conia-ene.	56
Esquema 20: Síntese de tetraidrofuranos via inserção O-H/Conia-ene.	56
Esquema 21: O uso de Rh ₂ (esp) ₂ na reação de inserção O-H intermolecular utilizando substratos funcionalizados.	57
Esquema 22: Estruturas canônicas que descrevem o grupo azido.	58
Esquema 23: Aplicação do NaN ₃ em síntese orgânica.	59

Esquema 24: Condensação desenvolvida por Hemetsberger e Knittel para obtenção de indóis.....	60
Esquema 25: Obtenção de compostos azido diazo funcionalizados.....	60
Esquema 26: Reação de condensação de Knoevenagel-Knittel.....	61
Esquema 27: Reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azida e alcino terminal.....	62
Esquema 28: Síntese regioseletiva de 1,2,3-triazóis.....	62
Esquema 29: Síntese de nucleosídeos espirocíclicos contendo a fração 1,2,3-triazol.....	63
Esquema 30: Métodos para a preparação de indóis a partir de azidas vinílicas 65.....	64
Esquema 31: Transformação de vinil azidas em indóis utilizando Rh(II) como catalisador ou irradiação de micro-ondas.....	64
Esquema 32: Preparação de indol-2-carboxamidas 72 a partir de α -azido cinamamidas 71	65
Esquema 33: Reação de aminólise para obtenção das α -azido cinamamidas 71	66
Esquema 34: Obtenção de azirinas 74 a partir de vinil azidas 73 utilizando termólise por aquecimento convencional ou micro-ondas (MO).....	67
Esquema 35: Obtenção de indóis 77 a partir de azirinas 75	67
Esquema 36: Reação de redução do grupo azido utilizando PPh ₃	68
Esquema 37: Reação de redução do γ -cloro- α -diazó- β -ceto éster 16b	69
Esquema 38: Redução da carbonila cetônica de vinil azidas 73 utilizando NaBH ₄	69
Esquema 39: Preparação de α -hidrazono ésteres 84 a partir de α -diazó ésteres 83	70
Esquema 40: O uso de LiBHET ₃ como agente redutor nas reações com α -diazó ésteres 85	70
Esquema 41: Obtenção do γ -azido- α -diazó- β -ceto éster 53 em três etapas.....	71
Esquema 42: Preparação de γ -azido- α -diazó- β -ceto éster 53	72
Esquema 43: Proposta de síntese dos compostos α -diazó carbonilados 16 e posterior uso na reação de inserção O-H intermolecular.....	76
Esquema 44: Proposta de síntese e estudo da reatividade de α -diazó- β -ceto ésteres funcionalizados.....	77
Esquema 45: Reações utilizando como precursor os vinil azido diazo ésteres 54 , visando a preparação de indóis 2-funcionalizados.....	78
Esquema 46: Preparação dos reagentes de transferência de diazo TsN ₃ e ABSN ₃	82

Esquema 47: Reação de transferência de diazo e reação competitiva do tipo substituição nucleofílica acílica (adição/eliminação) para formação de 100	86
Esquema 48: Síntese <i>one-pot</i> de α -diazacetatos 18 com o uso de TsN ₃ gerado <i>in situ</i>	87
Esquema 49: Proposta de obtenção dos α -diaz carbonilados 16 pela síntese <i>one-pot</i>	87
Esquema 50: Formação do γ -azido- α -diaz- β -ceto éster 53	89
Esquema 51: Obtenção de γ -amino- α -diaz- β -ceto ésteres 92 a partir de 4-cloroacetoacetato de etila (12b) utilizando aminas cíclicas.....	93
Esquema 52: Formação competitiva do γ -azido- β -ceto éster 53	95
Esquema 53: Métodos para obtenção do α -benzil diazo éster (102) relatados na literatura. ^{120,123,124}	106
Esquema 54: Mecanismo da reação de transferência de diazo com clivagem de acil para a formação do α -benzil diazo éster 102	106
Esquema 55: Síntese <i>one-pot</i> do 2-diaz-3-fenilpropanoato de etila (102) a partir do 2-benzilacetoacetato de etila (101a).....	107
Esquema 56: Reação de condensação de Knoevenagel-Knittel reportada pelo grupo. ¹⁹	109
Esquema 57: Mecanismo da reação de condensação de Knoevenagel-Knittel.	110
Esquema 58: Obtenção dos indóis 72 a partir das α -azido cinamamidas 71	111
Esquema 59: Proposta de mecanismo para a formação das α -azido cinamamidas 71 a partir dos vinil azido diazo ésteres 54	113
Esquema 60: Mecanismo proposto para a obtenção dos indóis 72 a partir das α -azido cinamamidas 71	116
Esquema 61: Mecanismo proposto para a formação da azirina 115 . .	120
Esquema 62: Formação do produto desejado 91g a partir da reação de inserção O-H envolvendo ácido crotônico (117a) e do α -hidroxi- β -ceto éster 118 a partir da reação de inserção O-H com participação de H ₂ O presente no meio reacional.....	125
Esquema 63: Tentativa de reação de inserção O-H envolvendo γ -azido- α -diaz- β -ceto éster 53 e ácido crotônico (117a) utilizando RuCl ₃ .xH ₂ O para a obtenção de 119	127
Esquema 64: Reação do vinil azido diazo éster 54a com Rh ₂ (AcO) ₄ em CH ₂ Cl ₂ na ausência do ácido crotônico (117a).....	130
Esquema 65: Proposta de reação de retro-condensação aldólica a partir do vinil azido diazo éster 54 e de H ₂ O, formando o aldeído 48	131
Esquema 66: Síntese de pirazinas a partir de vinil azidas 71 , tendo aldeídos 48 como subprodutos. ¹³⁸	131

Esquema 67: Possíveis produtos oriundos de reações de redução dos vinil azido diazo ésteres.	135
Esquema 68: Obtenção de 124 a partir da redução da carbonila cetônica de 53 frente a NaBH ₄	136
Esquema 69: Mecanismo proposto para a formação de 124 a partir da redução da carbonila cetônica de 53 com NaBH ₄	137
Esquema 70: Formação de 127 a partir da redução de 53 sob condições de redução mais vigorosas.....	137
Esquema 71: Mecanismo proposto para a redução do grupamento diazo com NaBH ₄ formando a hidrazona 127	138
Esquema 72: Obtenção do vinil álcool 129a a partir da reação de redução de 54 com NaBH ₄	138
Esquema 73: Formação da hidrazona 131 a partir da reação de redução do diazo éster 18 na presença de NaBH ₄	140
Esquema 74: Mecanismo envolvendo a formação do vinil azido álcool 129a e da hidrazona 131 a partir da reação de redução do vinil azido diazo éster 54 utilizando NaBH ₄	141
Esquema 75: Obtenção da hidrazona 131 a partir da reação de redução do diazo éster 18 com o uso de 6 equiv de NaBH ₄	143
Esquema 76: Reação de acetilação do vinil azido álcool 129a	145
Esquema 77: Tentativa de preparação de um sistema bicíclico 93a a partir da reação de inserção C-H intramolecular de 92a	148
Esquema 78: Reação de inserção C-H a partir de 2-diazo-4-(ciclohexil)-3-oxobutanoato de metila (141) para formação de ciclopentanos 142 e 143,145,146	148
Esquema 79: Estudo das condições reacionais para a inserção C-H intramolecular visando a obtenção de indol 2-substituído 96	150
Esquema 80: Estudo do comportamento de 95e frente a irradiação de micro-ondas.....	150
Esquema 81: Possível formação da <i>N,N'</i> -dihidropirazina 144 a partir da termólise do vinil azido éster 95e	151
Esquema 82: Mecanismos propostos para a síntese da <i>N,N'</i> -dihidropirazina 144 com intermediação do vinil nitreno 146 ou do ílideo de nitrila 148	153
Esquema 83: Tentativa de reação de inserção C-H aromática intramolecular utilizando Rh ₂ (AcO) ₄ para a obtenção de indol-2-substituído 149	154
Esquema 84: Possível formação da pirazina 151 a partir da termólise do vinil azido álcool 129a	156
Esquema 85: Resumo das reações realizadas no presente trabalho. ..	159

Esquema 86: Resumo das reações envolvendo o estudo da reatividade dos derivados vinil azido diazo ésteres **54** realizadas no presente trabalho. 161

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Δ – aquecimento

ABSCl – cloreto de *p*-acetamidobenzenossulfonila

ABSNH₂ – *p*-acetamidobenzenossulfonamida

ABSN₃ – *p*-acetamidobenzenossulfonilazida

Ac – acetato

AcOH – ácido acético

AcOEt – acetato de etila

ADMC – cloreto de 2-azido-1,3-dometilimidazólio

Ar – arila

β -CD – beta ciclodextrina

CG/EM – Comatografia gasosa acoplada no espectrometro de massa

BTEAC – cloreto de benziltriethylamônio

CCD – cromatografia em camada delgada

CDCl₃ – clorofórmio deuterado

Conv. – conversão

CuAAC –copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition

DEPT – Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

DIPEA – *N,N*-diisopropiletilamina

DMF – dimetilformamida

EMAR – Espectrometria de massa de alta resolução

Equiv – equivalente(s)

ESI-QTOF MS – ElectroSpray Ionization Quadrupole Time of Flight
Mass Spectrometry

Et – etila

Et₂NH – dietilamina

EtOH – etanol

Et₃N – trietilamina

GRD – grupos doadores de elétrons

GRE – grupos retiradores de elétrons

Hz – hertz

HCl.Im- SO₂N₃ – cloridrato de imidazol-1-sulfonila azida

IV – infravermelho

J – Constante de acoplamento

MsN₃ – mesilazida

Me – metila

MeOH – metanol

MeCN – acetonitrila

MO – micro-ondas

NaBH₄ – borohidreto de sódio

NaBD₄ – borodeutereto de sódio

P.F – ponto de fusão

PM – peneira molecular

PPh₃ – trifenilfosfina

i-Pr₂NH – diisopropilamina

PS-SO₂N₃ – tosilazida suportada em poliestireno

Ref. – referência

RMC – reações multicomponentes

RMN de ¹³C – ressonância magnética nuclear de carbono

RMN de ¹H – ressonância magnética nuclear de hidrogênio

Rend. – rendimento

S_N2 – substituição nucleofílica bimolecular

t.a. – temperatura ambiente

TBAB – brometo de tetrabutilamônio

t -BuNH₂ – t -butilamina

THF – tetrahidrofurano

TsCl – cloreto de p -toluenossulfonila ou cloreto de tosila

TsNH₂ - p -toluenossulfonamida ou tosilamida

TsN₃ – p -toluenossulfonilazida ou tosilazida

THF – tetrahidrofurano

TMS – tetrametilsilano

Ts – p -toluenossulfonila

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	42
1.1. Compostos Diazo	43
1.1.1. Síntese de Compostos Diazo	45
1.1.2. Reatividade de Compostos Diazo.....	48
1.1.3. Reações de inserção na ligação X-H a partir de compostos α - diazo carbonilados	50
1.2. Azidas Orgânicas.....	57
1.2.1. Síntese de Azidas.....	59
1.2.2. Reatividade de Azidas Orgânicas	61
1.3. Reações de redução de compostos contendo o grupo diazo e/ou azido.....	68
1.4. Preparação do γ-azido-α-diazo-β-ceto éster 53	71
2. JUSTIFICATIVAS.....	74
3. OBJETIVOS	76
3.1. Objetivo Geral.....	76
3.2. Objetivos específicos	76
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	80
4.1. Reação de transferência de diazo para a preparação de compostos α-diazo carbonilados 16 utilizando ABSN₃ e <i>t</i>- BuNH₂.....	80
4.2. Reação de transferência de diazo para a preparação de compostos α-diazo carbonilados 16 utilizando TsN₃ e <i>i</i>-Pr₂NH ou Et₂NH	83
4.3. Reação de transferência de diazo catalisada por amina em meio aquoso através da geração <i>in situ</i> de ABSN₃.....	87
4.4. Estudo da preparação <i>one-pot</i> dos γ-amino-α-diazo-β-ceto ésteres 92 a partir do 4-cloroacetoacetato de etila (12b)	92
4.5. Preparação do γ-azido-α-diazo-β-ceto éster 53 em meio aquoso por meio da geração <i>in situ</i> do reagente de transferência de diazo	98
4.6. Estudo da preparação do 2-diazo-3-fenilpropanoato de etila (102) utilizando a reação de transferência de diazo	105

4.7. Preparação e estudo da reatividade dos vinil azido diazo ésteres 54	108
4.7.1. Reação de condensação de Knoevenagel-Knittel para a preparação dos vinil azido diazo ésteres 54.....	108
4.7.2. Estudo da preparação dos indol-2-carboxamidas 72 a partir das α -azido cinamamidas 71	111
4.8. Estudos envolvendo reações de inserção intermolecular de carbenóides na ligação O-H	120
4.8.1. Reação de inserção a partir de compostos α -diazó carbonilados	120
4.8.2. Reação de inserção O-H a partir dos vinil azido diazo ésteres 54	128
4.9. Reações de redução de compostos contendo os grupos diazo e azido	134
4.10 . Reações de ciclização para obtenção de Heterociclos 147	
4.10.1. Estudo da ciclização do γ -amino- α -diazó- β -ceto éster 92a a partir da reação de inserção intramolecular de carbenóides na ligação C-H.....	147
4.10.2. Estudo da preparação de heterociclos a partir do vinil azido éster 95e.....	149
4.10.3. Estudo da preparação do indol-2-substituído 149 a partir do vinil azido álcool 129a.....	153
5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	159
6. SEÇÃO EXPERIMENTAL	162
6.1. INSTRUMENTAÇÃO E REAGENTES	162
6.2. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	163
6.2.1. Preparação dos reagentes de transferência de diazo (TD).....	163
6.2.2. Reação de transferência de diazo para a preparação de compostos α -diazó carbonilados 16 utilizando ABSN ₃ e t-BuNH ₂	164
6.2.3. Reação de transferência de diazo para a preparação de compostos α -diazó carbonilados 16 utilizando TsN ₃ e i-Pr ₂ NH	166

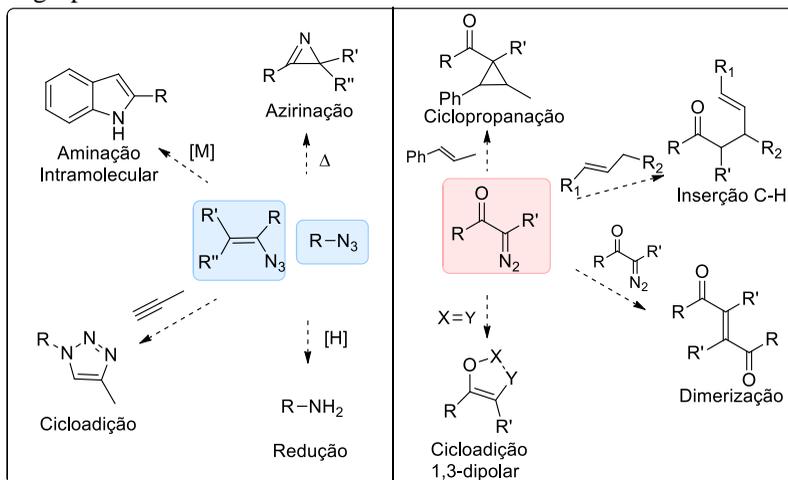
6.2.4. Procedimento para a reação de transferência de diazo catalisada por amina em meio aquoso através da geração <i>in situ</i> de ABSN ₃	166
6.2.5. Preparação one-pot dos γ -amino diazo ceto ésteres 92 a partir do 4-cloroacetoacetato de etila (12b)	167
6.2.6. Reação <i>one-pot</i> para a preparação do 4-azido-2-diazo-3-oxobutanoato de etila (53) catalisada por <i>i</i> -Pr ₂ NH, em meio aquoso, por meio da geração <i>in situ</i> de ABSN ₃	168
6.2.7. Preparação do 2-diazo-3-fenilpropanoato de etila (102) a partir da reação de transferência de diazo catalisada por <i>t</i> -BuNH ₂ utilizando ABSN ₃	169
6.3. Procedimento geral para a condensação de Knoevenagel-Knittel	170
6.4. Procedimento geral para a preparação de α-azido cinamamidas 71 a partir dos vinil azido diazo ésteres 54 ...	172
6.5. Procedimento geral para a síntese de indóis 72	174
6.6. Procedimento para as reações de inserção intermolecular de carbenóides na ligação O-H	177
6.6.1. Reação de inserção O-H a partir do α -diazoacetoacetato de etila (16a)	177
6.6.2. Reações de inserção O-H a partir dos vinil azido diazo ésteres 54	178
6.7. Procedimento para as reações de redução de compostos contendo grupo diazo e azido	180
6.7.1. Reação de redução do 4-azido-2-diazo-3-oxobutanoato de etila (53) utilizando NaBH ₄ para redução da carbonila cetônica ...	180
6.7.2. Reação de redução do 4-azido-2-diazo-3-oxobutanoato de etila (53) utilizando NaBH ₄ para obtenção de hidrazona 127	181
6.8. Procedimento para a preparação de 129 a partir da redução dos vinil azido diazo ésteres 54 utilizando NaBH₄	182
6.9. Procedimento para a preparação de 137 a partir da redução dos produtos de condensação de Knoevenagel-Knittel 54, utilizando NaBD₄	183

6.10 . Procedimento para a preparação do acetato de (Z)-2-azido-3-(4-metilfenil)-prop-2-en-ila (140).....	184
6.11 . Preparação da <i>N,N'</i>-dihidropirazina (144) a partir do (Z)-4-azido-5-(4-metilfenil)-2-(prop-2-iniloxi)-3-oxopent-4-enoato de etila (95e).....	185
7 . REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	187
8 . ANEXOS	200
8.1. Dados espectroscópicos.....	200

1. INTRODUÇÃO

A síntese orgânica é uma ciência em constante evolução e o aumento das preocupações ambientais na última década levou ao desenvolvimento de métodos simples para a obtenção de compostos multifuncionalizados complexos que apresentam propriedade de interesse científico e tecnológico. Para isso, um processo sintético potencialmente eficiente deve, em linhas gerais, possuir as seguintes características de acordo com os princípios da Química Verde: baixos custos de materiais de partida e reagentes, economia atômica, alta seletividade, simplicidade operacional, prevenção e segurança ambiental.¹⁻³

Dentro desse contexto, moléculas que apresentam em sua estrutura o grupo azido (N_3) e o grupo diazo ($>C=N=N$) têm grande importância na síntese orgânica já que são considerados intermediários versáteis para obtenção de uma grande variedade de compostos multifuncionalizados. O Esquema 1 elucida a grande possibilidade de reações que podem ser exploradas a partir de compostos que apresentam os grupamentos azido e diazo.



Esquema 1: Possibilidades de reações a partir de compostos com grupamentos azido e diazo.

Moléculas orgânicas que possuem a função azida podem sofrer vários tipos de modificações a partir desse grupo funcional, o que o torna um grupo atraente na síntese orgânica, podendo ser utilizado como precursor de aminas, compostos nitro e diversos tipos de heterociclos

Devido à estabilidade dos compostos α -diazocarbonilados e à sua disponibilidade, estes intermediários são úteis em síntese orgânica. Eles são reagentes ambifílicos,¹³ ou seja, podem atuar como eletrófilo ou como nucleófilo dependendo das condições reacionais (Esquema 4). O risco potencial para a segurança é certamente uma razão pela qual apenas alguns compostos diazo são comercialmente disponíveis, já que são geralmente conhecidos como sendo potencialmente explosivos. Por isso, é sensato conhecer a reatividade e ser cuidadoso quando se trabalha com qualquer tipo de composto diazo.⁵

1.1.1. Síntese de Compostos Diazo

Compostos diazo carbonilados, provavelmente, são mais conhecidos por sua participação como intermediários versáteis em síntese orgânica, entretanto, alguns desses compostos também ocorrem naturalmente. Os primeiros exemplos foram isolados na década de 1950 e muitos têm propriedades antitumorais.¹⁴ Alguns provêm de derivados de α -aminoácidos como azaserina (**10**) e alazopeptina (**11**) (Figura 1).

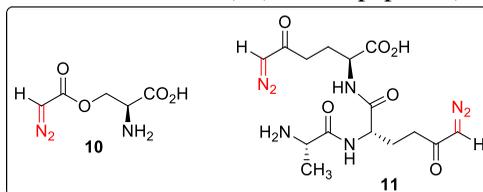
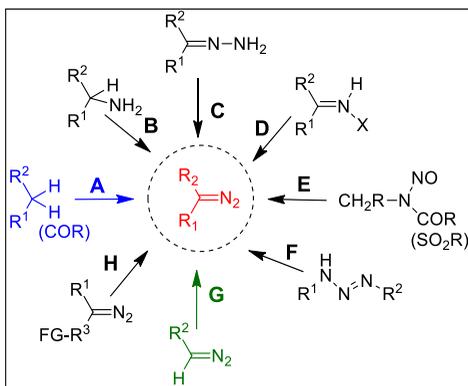


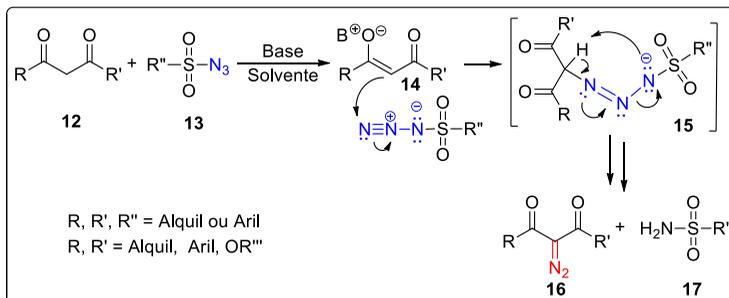
Figura 1: Compostos diazo carbonilados de ocorrência natural.

Na literatura, são relatadas várias estratégias para a obtenção de moléculas que possuem a função diazo, como apresentado no Esquema 5. Entretanto, a reação de transferência de diazo desenvolvida por Regitz (Esquema 5, caminho A) a partir de compostos que possuem um grupo metileno ativado é usualmente utilizada na obtenção de compostos α -diazocarbonilados.^{7,12}



Esquema 5: Rotas sintéticas para obtenção de compostos diazo.⁷

A transferência de diazo a partir de compostos 1,3-dicarbonilados **12** (Esquema 6) utiliza-se das propriedades ácidas dos hidrogênios no carbono metilênico, que podem ser facilmente removidos em meio básico dando origem ao respectivo enolato estabilizado **14**. O enolato gerado, por sua vez, reage com o nitrogênio terminal do reagente de transferência de diazo **13** formando o intermediário **15**, que em seguida sofre decomposição para formar o composto 2-diazo-1,3-dicarbonilado **16** e a sulfonamida **17**.^{5,12}



Esquema 6: Obtenção de compostos 2-diazo-1,3-dicarbonilados por reação de transferência de diazo.

Os reagentes que transferem o grupo diazo para as posições α -metilênicas de derivados de cetonas são as sulfonilazidas. A tosilazida (TsN₃) é o reagente de transferência mais utilizado, entretanto, o maior problema do seu uso é a separação da *p*-tosilamida (TsNH₂) formada como subproduto da reação.^{15,16} Além disso, TsN₃ é considerado um reagente perigoso, pois espécies reativas como os derivados de

sulfonilnitrenos são formados por decomposição térmica e são potencialmente explosivos.^{5,7} Várias alternativas de reagentes de transferência de diazo têm sido propostas para superar estes problemas (Figura 2).¹⁶⁻¹⁸

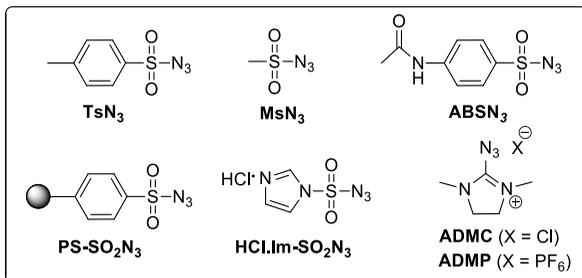
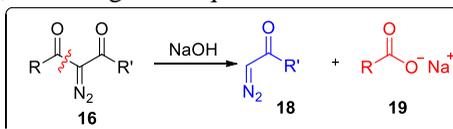


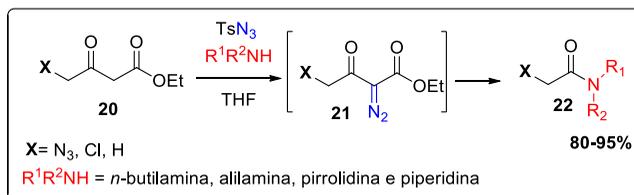
Figura 2: Reagentes de transferência de diazo.

Outro fator associado a reação de transferência de diazo que deve ser levado em conta é a escolha da base para a desprotonação dos hidrogênios ácidos dos compostos 1,3-dicarbonilados, uma vez que o uso de uma determinada base (NaOH, K₂CO₃, Et₃N, etc.) pode proporcionar certas desvantagens. Para alguns compostos, como os β-ceto ésteres, pode levar a reações laterais, como a clivagem do produto de interesse α-diazo-β-ceto éster **16** gerando o diazo **18** e o carboxilato **19** (Esquema 7), além de grandes quantidades de resíduos de reação.¹⁹



Esquema 7: Reação de clivagem do α-diazo-β-ceto éster **16**.

Recentemente, nosso grupo de pesquisa estudou o efeito de algumas aminas nitrogenadas nas reações de transferência de diazo. Observou-se em alguns casos que as aminas atuaram como base na etapa da reação de transferência de diazo a partir de β-ceto ésteres e que após o produto diazo carbonilado ter sido formado as aminas participam como um nucleófilo, propiciando uma clivagem da ligação C-C e gerando as amidas **22** de maneira *one-pot* (Esquema 8).¹⁹

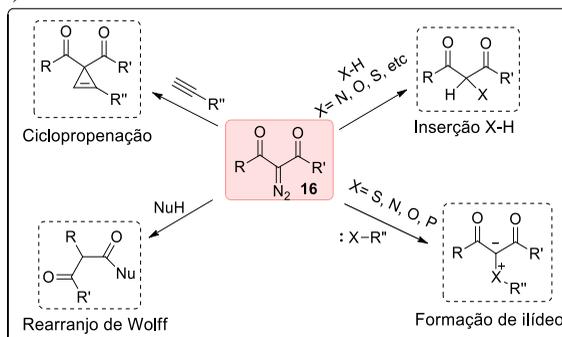


Esquema 8: Obtenção das amidas **22** de maneira *one-pot*.

A partir destes resultados, buscou-se encontrar uma amina que pudesse oferecer seletividade à reação, obtendo somente o produto da reação de transferência de diazo (**16**) e que não causasse a clivagem para a amida. Deste modo, o uso da *t*-butilamina (*t*-BuNH₂), uma amina primária, volumosa, pouco nucleofílica e volátil, apresentou resultados excelentes, catalisando a formação exclusiva do produto da reação de transferência de diazo **16**, com tempos reacionais variando de 0,5 a 16 h e com rendimentos de 75 a 92%. Além disso, a sua retirada do meio reacional foi simples, uma vez que pode ser feita por pressão reduzida juntamente com o solvente da reação.¹⁹

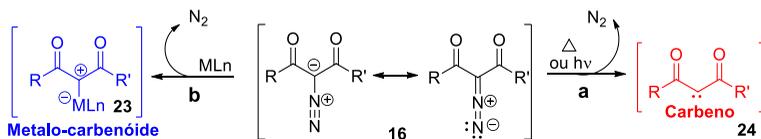
1.1.2. Reatividade de Compostos Diazo

Desde a primeira síntese de uma substância alifática contendo o grupo diazo por Curtius, em 1883, mais de um século se passou e o estudo da química dos compostos diazo ainda tem fascinado os químicos orgânicos. Na literatura, há diversos exemplos recentes no que diz respeito à preparação, propriedades e aplicações de compostos diazo, especialmente para os α -diazo carbonilados, devido, principalmente, à variedade de reações que podem ser produzidas sob diversas condições (Esquema 9).²⁰



Esquema 9: Algumas transformações de compostos α -diazo carbonilados.

Há duas possibilidades de decomposição de compostos α -diazocarbonilados. A primeira pode ser provocada por termólise, fotólise direta ou fotólise na presença de substâncias fotossensíveis, obtendo intermediários chamados carbenos **24** (Esquema 10, caminho a). Estes são intermediários altamente reativos e exibem baixa seletividade, tendo sido pouco utilizados em síntese orgânica. Entretanto, os intermediários chamados metalo-carbenóides **23** (Esquema 10, caminho b) são espécies mais estáveis e seletivas e são formadas pela complexação do intermediário carbênico com um metal de transição.⁵ Neste caso, o metal (e seus ligantes) empregado como catalisador controla a seletividade e reatividade.



Esquema 10: Possibilidades de decomposição de compostos α -diazocarbonilados.

Os metalo-carbenóides são capazes de executar um conjunto diversificado de transformações, as mais comuns incluem reação de substituição, cicloadição com alcenos e alcinos e reações de inserção em ligações X-H (X= C, O, N, S, etc). Com isso, esses intermediários reativos ganharam ampla aceitação pelos químicos orgânicos e são reconhecidos como espécies valiosas na obtenção de moléculas complexas.^{10,21}

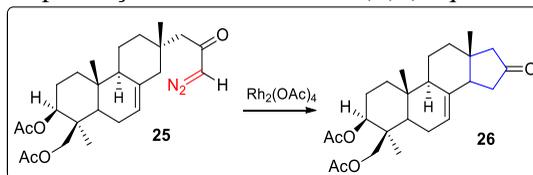
Desde a década de 1970, os catalisadores metálicos utilizados na decomposição catalítica de compostos diazo carbonilados vêm sendo baseados nos derivados de Cu, Pd e Rh, sendo de especial importância os catalisadores de ródio(II), os quais possuem uma ampla aplicabilidade em síntese orgânica e são mais eficientes e seletivos comparados com os sais de cobre, além de mais estáveis em contato ao ar e mais reativos à temperatura ambiente.^{5,10,22} Entretanto, apesar do sucesso estrondoso de complexos de ródio na formação de carbenóides, este metal possui desvantagens devido ao seu custo elevado.

Na literatura podem ser encontrados exemplos recentes do uso de catalisadores de cobalto e principalmente rutênio.²³⁻²⁶ Os resultados sobre o uso de catalisadores de rutênio, que foram publicados nos últimos anos, dão atenção a esse metal por dois motivos: primeiro, a curiosidade de conhecer sua eficiência relativa frente a uma ampla gama de reações em que complexos de ródio vêm sendo utilizados. Segundo,

apesar do sucesso estrondoso de complexos de ródio na formação de carbenóides, este metal possui a desvantagem do seu custo elevado ($\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$; R\$ 288,00/1 g e $\text{Rh}_2(\text{AcO})_4$; R\$ 3388,00/1 g).²⁷ Isso pode se tornar um problema quando uma reação for ampliada da escala típica de um laboratório de pesquisa (mmol) para a escala de uma unidade de um processo industrial.²⁵ Devido aos sais e complexos de rutênio apresentarem custo menor, mais estudos envolvendo esse metal tornam-se necessários.

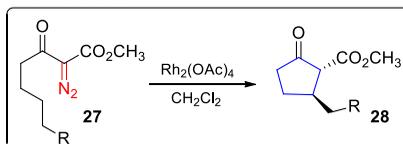
1.1.3. Reações de inserção na ligação X-H a partir de compostos α -diazocarbonilados

As reações de inserção na ligação C-H começaram a ser utilizadas na síntese orgânica a partir de 1982, quando Wenkert e col. fizeram a transformação de um derivado de diterpeno **25** para um esteróide **26** na presença do acetato de ródio(II) (Esquema 11).²²



Esquema 11: Reação de inserção na ligação C-H para obtenção do esteróide **26**.

No entanto, muito do que se sabe sobre as reações de inserção na ligação C-H vêm de estudos realizados por Taber e col. envolvendo a reação de um α -diazob- β -ceto éster **27** com acetato de ródio(II) como catalisador (Esquema 12). O produto principal isolado a partir desta reação corresponde ao 2-carboxi ciclopentanona substituído **28**. Com esse resultado, foi demonstrado claramente que as reações de inserção C-H são processos eficientes para gerarem carbo- e heterociclos a partir de compostos diazo alifáticos.²²

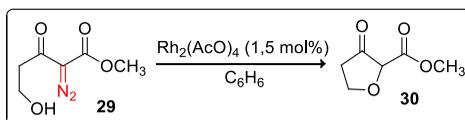


Esquema 12: Reação de um α -diazob- β -ceto éster **27** com acetato de ródio(II).

Além das reações de inserção C-H, existem outras importantes reações de inserção intramolecular em ligações X-H (X = N, O, S) a

partir de compostos α -diazó carbonilados. Até recentemente este tipo de inserção havia sido pouco estudado, porém, com o sucesso das reações de inserção intramoleculares a partir de compostos diazo para obtenção de heterociclos, novos métodos de inserção O-H e N-H foram sendo explorados e têm se tornado uma alternativa sintética atraente.^{5,7}

As reações de inserção O-H propiciam a formação da ligação C-O, e a posterior conversão de um álcool para um éter. Destaca-se, em particular, um método para a preparação de 2-(metoxicarbonil)-3-oxotetraidrofurano (**30**), a partir da reação de inserção O-H intramolecular do ω -hidroxi- α -diazó éster **29** utilizando como catalisador o acetato de ródio(II) (Esquema 13). Estas são rotas úteis que estão bem estabelecidas na literatura para a obtenção de éteres cíclicos, que são blocos de construção onipresentes em medicamentos e produtos naturais.^{22,32}



Esquema 13: Reação de inserção O-H intramolecular para a obtenção 2-(metoxicarbonil)-3-oxotetraidrofurano (**30**).

Até a década de 1990, as reações de inserção C-H intermolecular não eram tipicamente consideradas como uma transformação sintética atraente, pelo motivo que ocorria um processo competitivo da reação de dimerização do carbenóide com a inserção, causado pela falta de seletividade e eficiência do processo, ocasionando baixos rendimentos.⁵ Entretanto, essa situação vem mudando com o surgimento de novos estudos sobre o efeito dos substituintes adjacentes nos intermediários metalo-carbenóides. Em estudos anteriores não era enfatizado essa distinção, mas nos últimos anos tornou-se cada vez mais evidente que o perfil da reatividade é muito dependente da estrutura dos intermediários metalo-carbenóides, ou seja, do padrão de substituição do composto diazo de partida.^{28,29}

Carbenóides estáveis provenientes de compostos diazo podem ser classificados em três grupos principais de acordo com a funcionalidade: aqueles que possuem um ou dois grupos retiradores de elétrons (GRE) ou ainda possuindo simultaneamente grupos doadores e retiradores de elétrons GDE/GRE (Figura 3).

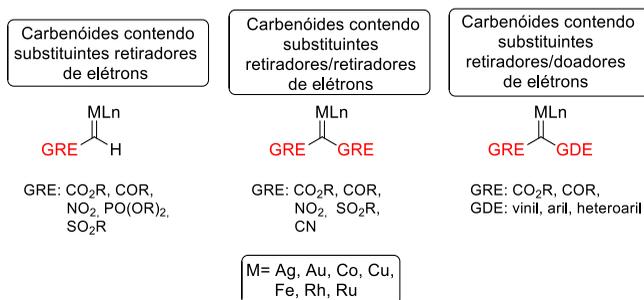
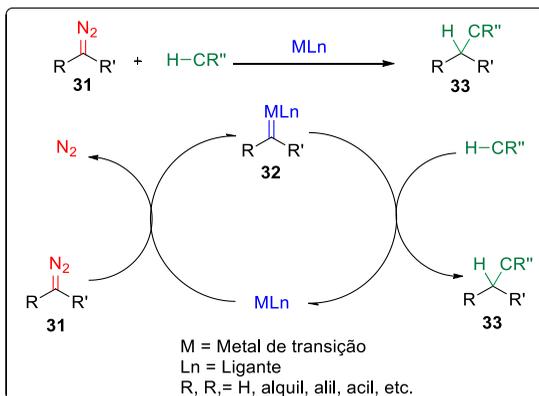


Figura 3: Classificação de intermediários metalo-carbenóides.

O recente sucesso da reação de inserção C-H intermolecular foi devido à introdução da alta quimiosseletividade dos substituintes GRE/GDE dos intermediários carbenóides provenientes dos compostos diazo. Além disso, a eficácia da maioria dos catalisadores quirais utilizados foi influenciada pela estrutura dos carbenóides. Para conseguir uma reação de inserção C-H intermolecular assimétrica bem sucedida, é indispensável a seleção do catalisador, do composto diazo e dos substratos.^{28,30}

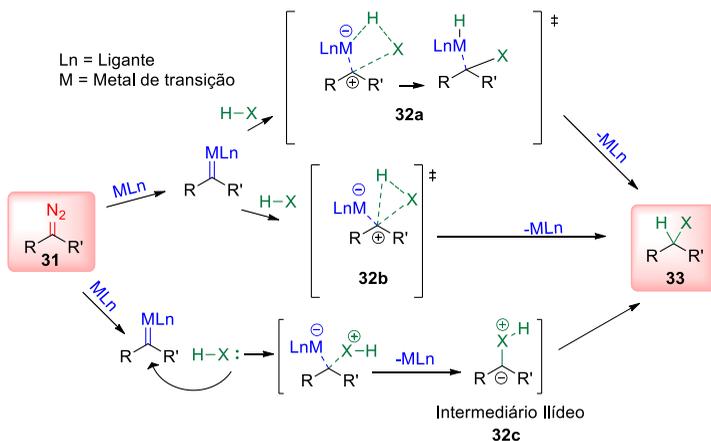
O mecanismo para a reação de inserção C-H intermolecular foi sugerido originalmente por Yates em 1952 (Esquema 14) e inclui a geração do intermediário metalo-carbenóide **32** a partir do catalisador de metal de transição que reage com o composto diazo **31**. A adição eletrofílica causa a perda de nitrogênio molecular (N₂) e a reação do carbeno com um substrato nucleofílico completa o ciclo catalítico. Deve-se levar em conta que, além da natureza dos substituintes adjacentes ao átomo do carbono do carbenóide, o grau de eletrofilicidade também é regulado pela natureza do tipo de metal e do ligante.³¹ Este mecanismo concertado é geralmente aceito para reações do intermediário metalo-carbenóide com ligações não polares, como por exemplo em reações de ciclopropanação, inserção na ligação C-H ou Si-H.^{26,29}



Esquema 14: Ciclo catalítico para a reação de inserção C-H intermolecular.

Na literatura pode ser encontrado exemplos de reações de inserção O-H intermoleculares de compostos α -diazo carbonilados, empregando o uso de água, álcoois, fenóis e ácidos carboxílicos, para a síntese de α -alcoxi, α -ariloxi, α -hidroxi ou derivados de α -aciloxi carbonil, respectivamente.³³ Mais recentemente, foi proposto que o mecanismo para a reação de inserção X-H (X = N, O, S) intermolecular pode ocorrer por três caminhos distintos (Esquema 15).^{33,34} No primeiro caso, ocorre a interação do carbenóide com o átomo X da ligação X-H e do hidrogênio com o metal, formando um estado de transição cíclico de quatro membros **32a**, sendo que a partir dessa espécie ocorre a formação da ligação C-X e a transferência do hidrogênio para o metal que após uma eliminação redutiva forma o produto de inserção **33**.

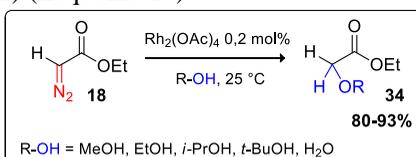
No segundo caso, a reação ocorre de maneira concertada, por meio da inserção do carbenóide na ligação X-H gerando um estado de transição cíclico de três membros **32b** o qual colapsa para o produto de inserção **33** em um único passo. Como comentado anteriormente, o mecanismo concertado é geralmente aceito para reações do intermediário metalo-carbenóide com ligações não polares.^{26,29}



Esquema 15: Mecanismos propostos para a reação de inserção X-H intermolecular.

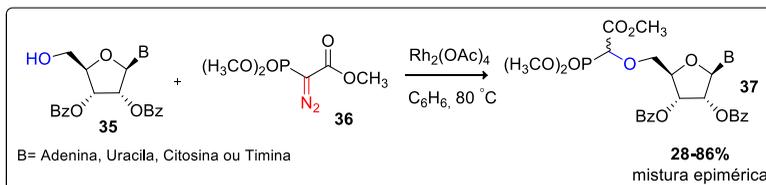
Acredita-se que o mecanismo mais plausível para as reações de inserção X-H (X = N, O, S) intermolecular procede de acordo com a terceira proposta (Esquema 15). Neste caso, ocorre a interação do carbenóide com o átomo X da ligação X-H e após uma eliminação redutiva do metal o intermediário ílideo **32c** é formado, seguido de uma transferência de hidrogênio para gerar o produto de inserção **33**.^{26,33,35} Na literatura podem ser encontrados resultados experimentais e estudos teóricos que reforçam a idéia da formação do intermediário ílideo nas reações de inserção em ligações X-H (X = N, O, S) a partir de compostos α -diazocarbonilados.³⁶⁻³⁸

O primeiro exemplo de reação de inserção O-H intermolecular foi descrito em 1973 por Teyssié e col.³⁹ a partir de um composto diazo carbonilado, o diazoacetato de etila (**18**), e vários álcoois, utilizando como catalisador o acetato de ródio(II). Foi possível a obtenção de éteres com bons rendimentos (80-93%) empregando 0,2 mol% de acetato de ródio(II) (Esquema 16).



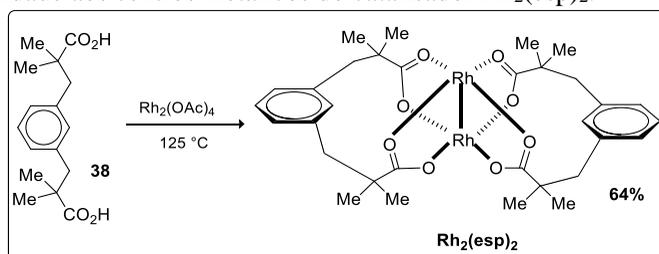
Esquema 16: Primeiro exemplo de reação de inserção intermolecular na ligação O-H de álcoois ou água catalisada por acetato de ródio(II).

Um exemplo notável da aplicação da reação de inserção O-H intermolecular a biomoléculas complexas contendo grupos hidroxilas foi descrito por Maguire e col.^{6,40} (Esquema 17), a partir da reação de compostos α -diazofosfonato carbonilados **36** com nucleosídeos **35** que apresentam um O-H livre. Estas reações foram catalisadas por acetato de ródio(II), e os produtos formados são misturas epiméricas de fosfonucleosídeos com rendimentos de 28-86%.



Esquema 17: Síntese de fosfonucleosídeos via inserção O-H.

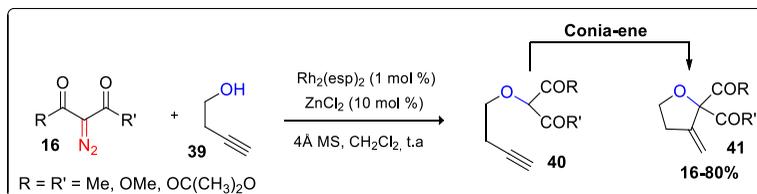
Nos exemplos apresentados acima, pode-se observar que o acetato de ródio [$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$] é muito utilizado para a formação dos metalo-carbenóides em reações de inserção X-H ($\text{X} = \text{C}, \text{N}, \text{O}, \text{S}$).⁵ Em 2004, Du Bois e col.⁴¹ apresentaram o desenvolvimento de um catalisador chamado bis[ródio($\alpha, \alpha', \alpha'', \alpha'''$ -tetrametil-1,3-ácido benzenodipropiônico)] ($\text{Rh}_2(\text{esp})_2$, Esquema 18), o qual mostrou ser mais eficiente para a reação de aminação intramolecular da ligação C-H que seus antecessores acetato, trifluoroacetato ou octanoato de ródio.⁴² O $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ é um complexo formado pela reação entre $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ e o ácido *m*-benzenodipropiônico tetrametilado (**38**), esta mudança dos ligantes propicia a inclusão de um grupo espaçador que confere maior estabilidade aos centros metálicos do catalisador $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$.



Esquema 18: Preparação do catalisador $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$.

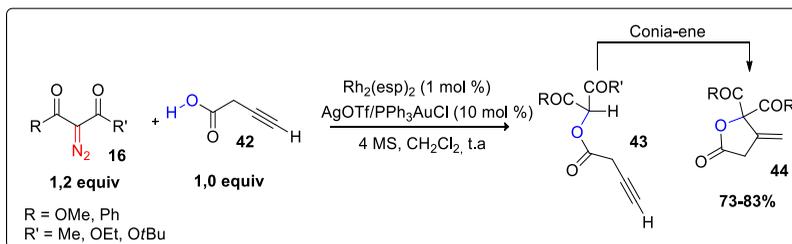
Na literatura, foi observado trabalhos utilizando o $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$, como um catalisador altamente eficiente para reações de inserção O-H intermoleculares. Em 2014, Hatakeyama e col.⁴³ descreveram o uso de $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ como catalisador na reação de inserção O-H intermolecular

envolvendo um composto α -diazocarbonilado **16** e álcool homopropargílico (**40**, Esquema 19). Com o decorrer dos estudos, desenvolveram uma metodologia para a síntese de tetraidrofuranos **41**, que consiste, primeiramente, na reação de inserção O-H intermolecular seguido de ciclização do tipo Conia-ene. O segundo passo de ciclização é facilitado pela adição de um ácido de Lewis (ZnCl_2). Foi comprovado que a reação de inserção O-H intermolecular é fundamental para que ocorra a ciclização para a formação dos tetraidrofuranos funcionalizados.



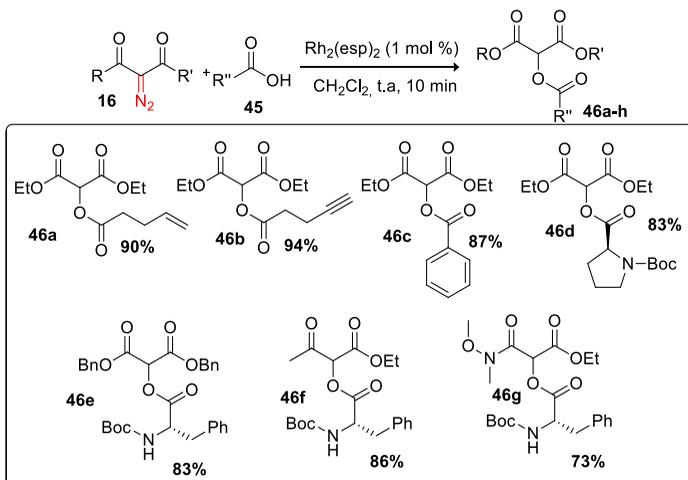
Esquema 19: Processo de formação de tetraidrofuranos via inserção O-H/Conia-ene.

Da mesma maneira, Sharma e col.⁴⁴ relataram a preparação de tetraidrofuranos, pela reação entre compostos α -diazocarbonilados e ácidos carboxílicos insaturados catalisados por $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (Esquema 20). Síntese de tetraidrofuranos via inserção O-H/Conia-ene.



Esquema 20: Síntese de tetraidrofuranos via inserção O-H/Conia-ene.

Em outro trabalho, Sharma e col.⁴⁵ identificaram que $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ é um catalisador eficiente na reação de inserção O-H intermolecular de compostos α -diazocarbonilados funcionalizados **16** com ácidos carboxílicos funcionalizados **45** (Esquema 21). A reação de inserção é quimiosseletiva e tolera a presença de outras funcionalidades, incluindo grupos amino protegidos, alcenos, alcinos e aromáticos substituídos.

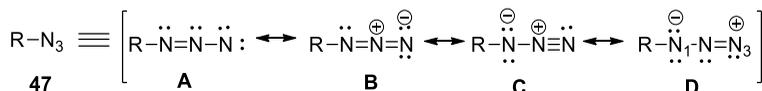


Esquema 21: O uso de $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ na reação de inserção O-H intermolecular utilizando substratos funcionalizados.

Os exemplos selecionados acima para ilustrar as reações de inserção O-H intermoleculares mostram a ampla aplicabilidade de reações envolvendo compostos α -diazó carbonilados, principalmente na obtenção de precursores importantes de carbo e heterociclos. Embora as reações de inserção O-H intermoleculares entre compostos α -diazó ésteres e álcoois tenham sido relatados na literatura, desde a primeira reação apresentada por Teyssié e col.³⁹ ainda há poucos exemplos de reações de inserção O-H intermoleculares envolvendo α -diazó- β -ceto-ésteres e álcoois ou ácidos.⁴³⁻⁴⁵

1.2. Azidas Orgânicas

Outro grupo funcional nitrogenado de interesse sintético são as azidas orgânicas. As azidas são compostos reativos que possuem o grupo azido (N_3) ligado a um carbono de uma molécula orgânica. O grupo N_3 constitui-se de estruturas mesoméricas contendo cargas pontuais sobre os átomos de nitrogênio que o compõe (Esquema 22), o que o torna um grupo atraente na síntese orgânica, podendo ser utilizado como precursor de compostos nitrogenados.⁴ O grupo azido é similar em certos aspectos a compostos orgânicos halogenados. Por isso, é considerado como um pseudo haleto.⁴⁶

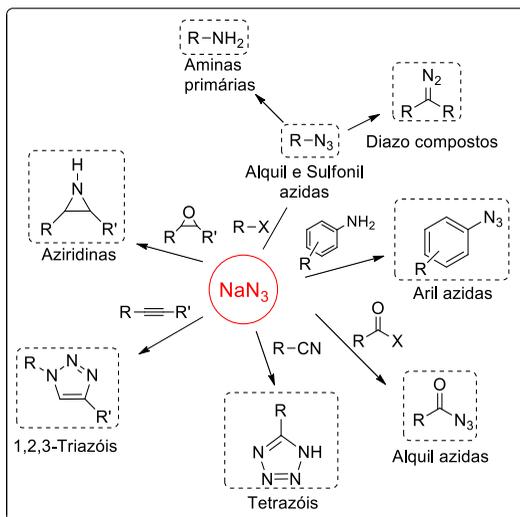


Esquema 22: Estruturas canônicas que descrevem o grupo azido.

A diversidade da química desse grupo funcional pode ser explicada pelas propriedades físico-químicas das azidas considerando suas estruturas mesoméricas. As estruturas dipolares **47C** e **47D** explicam a facilidade na decomposição para o nitreno correspondente e dinitrogênio, bem como a reatividade em reações de cicloadição 1,3-dipolar. A regioselectividade das reações com eletrófilos e nucleófilos pode ser explicada com base na estrutura mesomérica **47D** (nucleófilos atacam o N3 e eletrófilos são atacados por N1). As estruturas de ressonância **47B** e **47C** explicam o aparecimento de uma banda intensa de absorção no espectro de infravermelho na região de 2100-2114 cm^{-1} .⁴⁶

A química das azidas foi descrita pela primeira vez em 1864, por Griess, com a síntese da fenilazida. Entretanto, as azidas orgânicas receberam considerável atenção somente a partir da década de 1950, com descobertas envolvendo a química de acil, aril e alquil azidas. O interesse industrial começou com a utilização de azidas para a síntese de heterociclos tal como triazóis e tetrazóis, além de outras classes de compostos que apresentam grande potencial para produção de insumos farmacêuticos.⁴⁶ Um composto muito utilizado na síntese orgânica é a azida sódica (NaN_3), um reagente versátil que dá acesso a uma ampla variedade de estruturas, evitando rotas sintéticas caras e longas (Esquema 23).⁴⁷

Muitos associam as azidas a compostos instáveis e explosivos. De fato, compostos que possuem a função azida podem sofrer reações de decomposição térmica liberando nitrogênio, devido a pressões altas, impacto ou calor e gerar explosões. Para serem manipuláveis e terem o seu risco de explosão diminuído, leva-se em consideração que o número de átomos de nitrogênio (N_N) não exceda o número de átomos de carbono (N_C) e oxigênio (N_O) e que $(N_C+N_O)/N_N \geq 3$ (N = número de átomos). Apesar da sua propriedade potencialmente explosiva, são intermediários valiosos na síntese orgânica.^{46,47}



Esquema 23: Aplicação do NaN_3 em síntese orgânica.

1.2.1. Síntese de Azidas

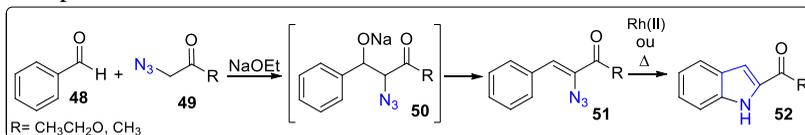
Em princípio, as azidas orgânicas podem ser preparadas a partir de quatro diferentes estratégias:

- A)** Inserção do grupo N_3 (substituição ou adição);
- B)** Inserção de um grupo N_2 (transferência de diazo);
- C)** Inserção de um átomo de nitrogênio (diazotização);
- D)** Rearranjo de azidas e clivagem de triazinas e análogos.

Esse grupo funcional pode estar ligado a cadeias carbônicas aromáticas ou alifáticas. As azidas aromáticas (ArN_3) são bem mais estáveis que as azidas alquílicas, porque ocorre a estabilização do grupo azido por conjugação com o sistema aromático.^{46,48}

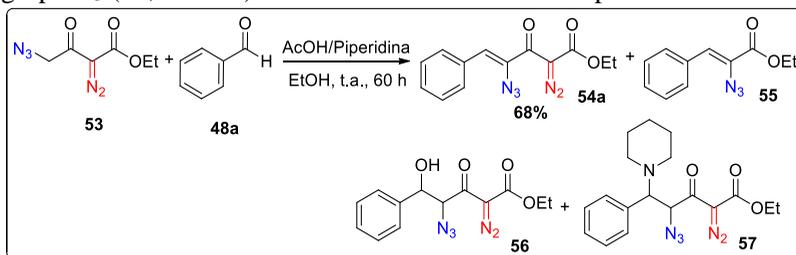
Outra classe de grande relevância engloba as vinil azidas, cuja denominação caracteriza a ligação do grupo funcional azido a um carbono vinílico. Estes compostos são considerados precursores para a síntese de derivados de heterociclos contendo nitrogênio. Vários são os métodos para a preparação de vinil azidas. Entretanto, destaca-se um método clássico desenvolvido por Hemetsberger e Knittel.⁴⁹ para a preparação de α -azidoenoatos a partir da condensação de benzaldeído (**48**) com α -azidoésteres ou cetonas **49**, na presença de etóxido de sódio (Esquema 24). Este é um dos métodos relevantes na síntese de

compostos funcionalizados com potencial farmacológico, como por exemplo, indóis **52**.⁴⁷



Esquema 24: Condensação desenvolvida por Hemetsberger e Knittel para obtenção de indóis.

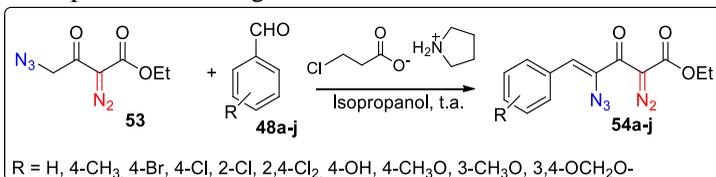
Nosso grupo de pesquisa relatou a obtenção da vinil azida **54** a partir da reação de condensação de Knoevenagel-Knittel do γ -azido- α -diazó- β -ceto éster **53** com benzaldeído (**48a**), utilizando como aditivo um sal de amônio, o acetato de piperidínio, o qual é formado a partir de ácido acético e piperidina (Esquema 25). Além do produto principal **54a** ter sido obtido com 68% de rendimento, outros 3 derivados contendo o grupo N₃ (**55**, **56** e **57**) foram identificados como subprodutos.⁵⁰



Esquema 25: Obtenção de compostos azido diazo funcionalizados.

Recentemente, com o objetivo de melhorar a conversão da reação e obter somente um único produto, realizou-se um estudo utilizando como substratos o γ -azido- α -diazó- β -ceto éster **53** e aldeídos aromáticos **48**, em diferentes solventes (etanol, isopropanol, THF, DMF e clorofórmio). Como catalisador, foi empregado um sal de amônio formado pela mistura de diferentes ácidos carboxílicos e aminas secundárias cíclicas, à temperatura ambiente (Esquema 26).¹⁹ Os experimentos revelaram que a formação dos produtos da condensação de Knoevenagel-Knittel **54a-j** ocorreu de maneira mais eficiente na presença de um sal de amônio formado por pirrolidina e ácido 3-cloropropiônico, em isopropanol, à temperatura ambiente. Os tempos reacionais foram bons (8-26 horas), obtendo-se rendimentos dos produtos entre 65 e 90%. Pode-se destacar a utilização de um solvente pouco tóxico e as condições reacionais brandas, além da seletividade na

formação dos produtos, fatores esses que agregam simplicidade e eficiência para a metodologia.



Esquema 26: Reação de condensação de Knoevenagel-Knittel.

1.2.2. Reatividade de Azidas Orgânicas

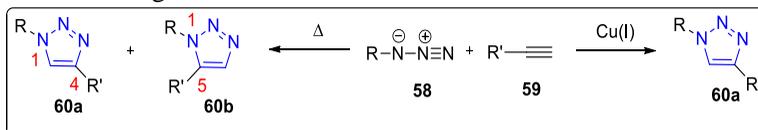
A seguir serão destacadas algumas reações características de azidas orgânicas⁴⁶ que são mais relevantes para este projeto, já que os compostos orgânicos que possuem tal função podem sofrer vários tipos de modificações.

Compostos heterocíclicos possuem um vasto campo de aplicações, principalmente na indústria farmacêutica e agrícola. Os 1,2,3-triazóis são heterociclos de origem exclusivamente sintética, não há indicações, até o momento, de que já tenham sido encontrados na natureza.⁵¹⁻⁵⁴ Neste sentido, na literatura são descritos diversos métodos sintéticos. Entre estes, a reação de maior interesse para este projeto é a cicloadição 1,3-dipolar.

De acordo com o conceito da “click chemistry”, introduzido em 2001 por Sharpless,⁵¹ as reações orgânicas devem ser simples, rápidas e eficientes, levando a produtos com altos rendimentos e seletividade. Ou seja, deve-se usar materiais de partida estáveis e de obtenção simples que não necessitem de cuidados especiais. Além disso, uma reação “click” deve ser realizada sem solventes ou que estes sejam atóxicos e inofensivos. Deve ainda produzir subprodutos inócuos (H₂O, CO₂, N₂, EtOH, etc) ou que podem ser removidos preferencialmente sem uso de cromatografia.

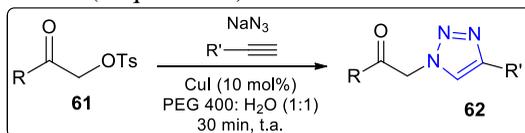
Dentre as reações compreendidas nesse contexto, o exemplo perfeito na utilização das azidas orgânicas é a reação de cicloadição 1,3-dipolar (Esquema 27), também conhecida como cicloadição de Huisgen. A reação ocorre entre um alcino terminal **59** e uma azida **58** sob aquecimento. Contudo, esta reação apresenta vários problemas, como a necessidade de longos tempos reacionais e de altas temperaturas. Além disso, apresenta baixos rendimentos e há formação de uma mistura de regioisômeros triazólicos 1,4 -(**60a**) e 1,5-dissubstituídos (**60b**) quando alcinos não simétricos estão envolvidos. Mas a importância desta reação

começou a mudar em 2002, quando estudos realizados pelos grupos de Medal e Sharpless mostraram que a utilização de Cu(I) não somente acelerava a reação, mas também levava a formação regioseletiva de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos **60a**.⁵³⁻⁵⁵ A transformação, também conhecida como reação CuAAC (*Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition*) possibilitou novos estudos e serviu para ampliar a utilização das azidas nas mais diversas áreas da pesquisa, principalmente na química medicinal, levando à descoberta de drogas e algumas estruturas biológicas ativas.^{51,55}



Esquema 27: Reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azida e alcino terminal.

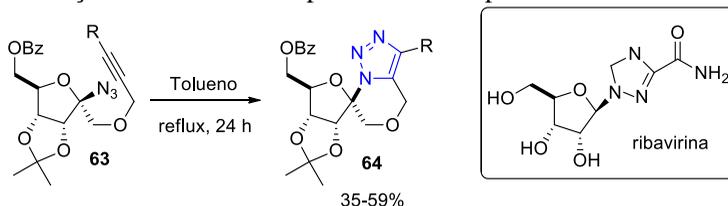
As reações multicomponentes (RMC) têm atraído significativa atenção por serem ferramentas poderosas para a produção diversificada de uma gama de compostos. Estas reações constituem uma atraente estratégia de síntese, pois fornecem acesso fácil e rápido a uma grande biblioteca de compostos orgânicos com diferentes padrões de substituição. Além disso, oferece muitas vantagens e benefícios potenciais em termos de segurança, eficiência, custo e seletividade.^{56,57} Dentro desse contexto, Kumar e col.⁵⁷ reportaram a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos **62** com bons rendimentos (74-86%) utilizando o método *one-pot* para a RMC de α -tosiloxi cetonas **61**, NaN₃ e acetilenos terminais usando um catalisador de cobre(I) em solução aquosa de PEG 400 (Esquema 28).



Esquema 28: Síntese regioseletiva de 1,2,3-triazóis.

A maioria dos trabalhos encontrados na literatura de reação de cicloadição de Huisgen 1,3-dipolar de um alcino terminal e uma azida envolve a versão intermolecular, estudos direcionados para as versões intramoleculares são pouco exploradas.^{55,58,59} A reação intramolecular fornece um método poderoso para a síntese de análogos estruturalmente diversificados, particularmente, para gerar derivados de triazóis policíclicos fundidos, que estão dotados de uma ampla gama de

atividades biológicas.^{60,61} Destaca-se em particular, a síntese de nucleosídeos espirocíclicos **64** contendo a fração 1,2,3-triazol na sua estrutura.^{58,62} O interesse na preparação dessa classe de espirociclos surgiu devido a sua semelhança com a ribavirina (Esquema 29), uma medicação antiviral indicada para o tratamento de uma infecção crônica causado pelo vírus da hepatite C.



Esquema 29: Síntese de nucleosídeos espirocíclicos contendo a fração 1,2,3-triazol.

Já o anel indólico é um exemplo de heterociclo encontrado em uma diversidade de produtos naturais, que variam de compostos simples, como o neurotransmissor serotonina, até estruturas mais complexas, como o agente anticâncer vinblastina (Figura 4).⁶³ Não é de se surpreender que este tipo de sistema tenha se tornado um componente estrutural importante em muitos agentes farmacêuticos, devido à grande diversidade estrutural de indóis biologicamente ativos.⁶⁴

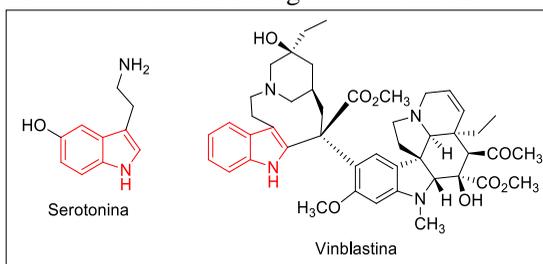
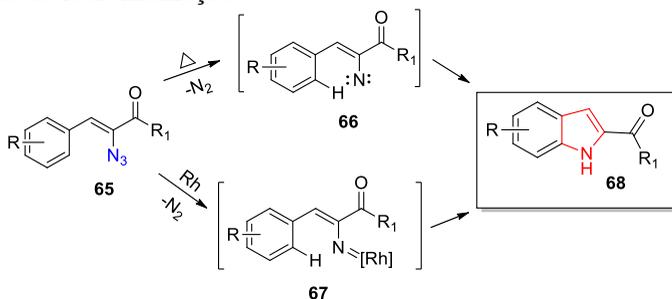


Figura 4: Compostos naturais que apresentam um esqueleto indólico.

Na literatura são conhecidas inúmeras rotas para a preparação do esqueleto indólico, e cada um destes métodos é capaz de produzir uma grande variedade de indóis funcionalizados.^{64,65} Uma das fontes para a obtenção de heterociclos contendo o núcleo indólico são as azidas orgânicas.

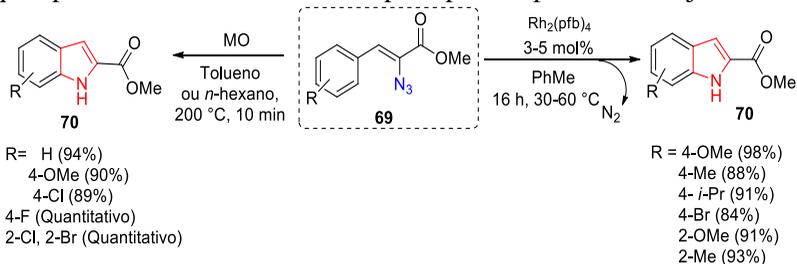
A termólise de azidas vinílicas **65** gera intermediários chamados vinil nitrenos **66**, estas espécies são bastante deficientes em elétrons. No caso das vinil azidas **65** que apresentam um anel aromático na posição

β -cis (Esquema 30), o ataque do nitreno na posição *orto* do anel é favorecido, formando o indol **68** (síntese de indol de Hemetsberger-Knittel).^{66,67} Outra alternativa para obtenção de indóis **68** é o uso de um processo mais suave utilizando catalisadores de ródio(II). Neste caso, ocorre a formação de um intermediário nitrenóide de Rh(II) **67** com posterior inserção intramolecular, por meio da aminação da ligação C-H seguida de rearomatização.⁶⁷⁻⁶⁹



Esquema 30: Métodos para a preparação de indóis a partir de azidas vinílicas **65**.

Driver e col.⁶⁸ desenvolveram uma metodologia para a obtenção de 2-indol carboxilatos **70** a partir de vinil azido ésteres **69** utilizando perfluorobutirato de ródio(II) [$\text{Rh}_2(\text{OCOCF}_3)_4$ ou $\text{Rh}_2(\text{pfb})_4$] e tolueno como solvente a 40 °C (Esquema 31). Laufer e col.⁷⁰ desenvolveram uma metodologia rápida e simples, utilizando irradiação de micro-ondas a 200 °C por 10 minutos para sintetizar 2-indol carboxilatos **70** a partir de vinil azidas **69** (Esquema 31). Diferentes solventes foram testados, em particular os apolares, como tolueno e *n*-hexano, foram os solventes que apresentaram a conversão completa para os produtos desejados.



Esquema 31: Transformação de vinil azidas em indóis utilizando Rh(II) como catalisador ou irradiação de micro-ondas.

Recentemente, Kozikowski e col.^{71,72} realizaram uma triagem fenotípica (sequência de genoma) de uma biblioteca cuidadosamente selecionada de 6800 compostos e identificaram o indol-2-carboxamida (Figura 5) como uma substância que possui atividade potente contra o crescimento da micobactéria *Mycobacterium tuberculosis*, podendo atuar como um fármaco susceptível contra a tuberculose.

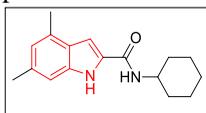
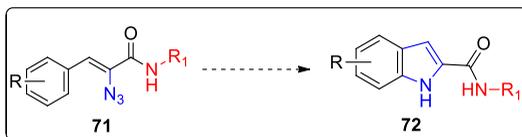


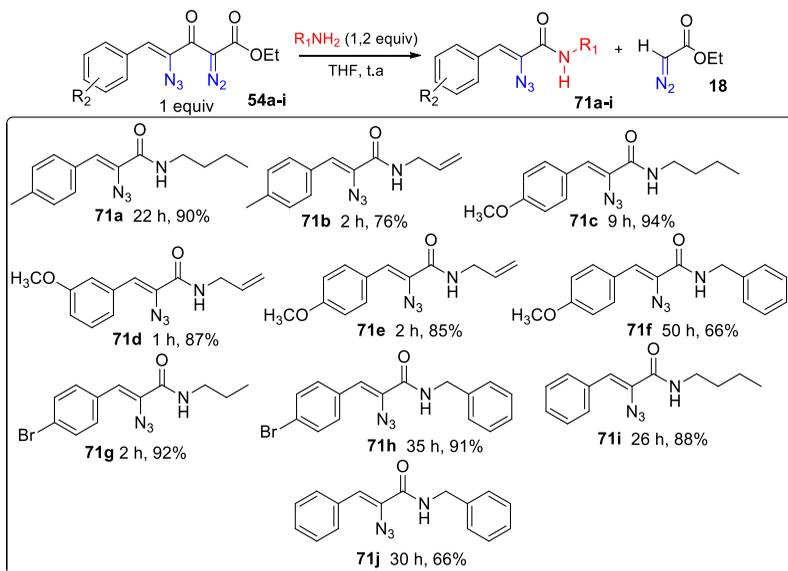
Figura 5: Indol-2-carboxamida identificado como uma substância antituberculose.

Embora a importância das indol-2-carboxamidas tenha sido amplamente reconhecida na área medicinal,^{73,74} a síntese destas moléculas tem sido pouco documentada,^{19,73,75} possivelmente devido à ausência de métodos verdadeiramente simples para a obtenção de precursores sintéticos adequados. Estudos preliminares em nosso grupo de pesquisa¹⁹ demonstraram o potencial sintético das α -azido cinamamidas **71** para a obtenção de indol-2-carboxamidas **72** (Esquema 32).



Esquema 32: Preparação de indol-2-carboxamidas **72** a partir de α -azido cinamamidas **71**.

As α -azido cinamamidas **71** são moléculas contendo a função amida e o grupo azido na posição alfa. Nosso grupo de pesquisa relatou a obtenção desses compostos¹⁹ por meio da reação de aminólise de vinil azido diazo ésteres **54** na presença de aminas primárias (Esquema 33). As aminas atuam como nucleófilo provocando a clivagem da ligação C-C entre a carbonila e o carbono do grupo diazo dos vinil azido diazo ésteres **54** formando os produtos **71** e **18**. A partir deste método foi possível sintetizar diferentes α -azido cinamamidas **71** com bons rendimentos variando de 65-94%.



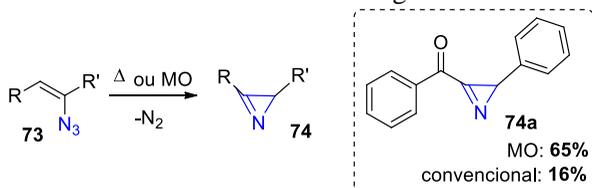
Esquema 33: Reação de aminólise para obtenção das α -azido cinamamidas **71**.

Azirinas são outro exemplo de compostos heterocíclicos que podem ser obtidos a partir de vinil azidas. São compostos heteroaromáticos nitrogenados de três membros com uma insaturação do tipo C=N em sua estrutura. Destacam-se pela reatividade química da alta tensão anelar, sendo consideradas precursoras para moléculas heterocíclicas mais elaboradas. Estudos envolvendo a preparação e a aplicação biológica desta classe de moléculas são amplamente exploradas desde meados da década de 1960.⁷⁶

Na literatura são descritas diversas metodologias bem estabelecidas para síntese de azirinas **74**,⁷⁶ em particular, a reação de maior interesse para este projeto é a termólise de vinil azidas **73** (Esquema 34). Uma desvantagem desta condição é a formação de produtos colaterais causada pelo uso de altas temperaturas.⁷⁷

No entanto, as azirinas 2,3-dissubstituídas **74** também podem ser preparadas a partir de vinil azidas **73** sob irradiação de micro-ondas na ausência de solventes (Esquema 34).^{76,78} O uso deste procedimento para a síntese de 2-benzoil-3-fenil-2*H*-azirina (**74a**) permitiu aumentar o rendimento para 65%, enquanto que uma termólise convencional resultou em 16% de rendimento. Reações empregando irradiação de micro-ondas possuem diversas vantagens em relação às convencionais, incluindo a diminuição dos tempos de reação, o aumento dos

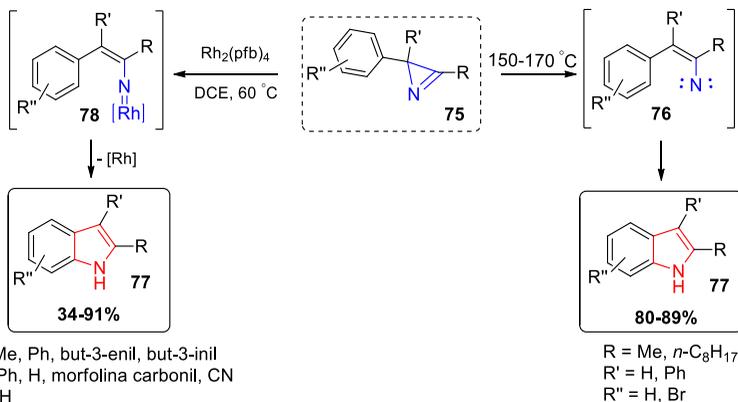
rendimentos e da seletividade, a possibilidade de não ser necessário o uso de solventes e o menor consumo de energia.⁷⁹



Esquema 34: Obtenção de azirinas **74** a partir de vinil azidas **73** utilizando termólise por aquecimento convencional ou micro-ondas (MO).

Como comentado anteriormente, as azirinas são intermediários versáteis em síntese orgânica e permitem o acesso a outros N-heterociclos, destaca-se em especial os indóis. Uma aplicação importante de 2-aryl-2*H*-azirinas é a sua conversão para indóis através de um rearranjo térmico ou uma isomerização catalisada por metal.⁷⁷ Taber e Tian⁸⁰ relataram a síntese de indóis substituídos **77** a partir de α -aryl azirinas **75** por meio de um rearranjo térmico a altas temperaturas, via a formação do intermediário vinil nitreno **76** (Esquema 35).

Chiba e col.⁸¹ descreveram a síntese de indóis substituídos **77** a partir da isomerização de 2-aryl-2*H*-azirinas **75** catalisada por $\text{Rh}_2(\text{pfb})_4$. A reação pode ser racionalizada por meio da formação de um intermediário metalo-nitrenóide **78**, em seguida, ocorre uma reação de inserção C-H aromática intramolecular que posteriormente fornece os derivados de indol **75** (Esquema 35), ou seja, similar ao que ocorre na preparação de indóis a partir de vinil azidas apresentado no Esquema 29 e 30.

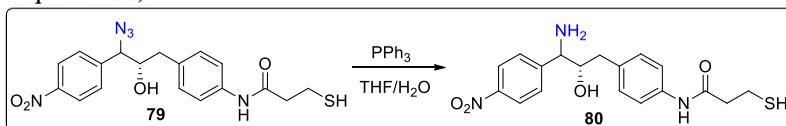


Esquema 35: Obtenção de indóis **77** a partir de azirinas **75**.

1.3. Reações de redução de compostos contendo o grupo diazo e/ou azido

Muitos são os métodos encontrados na literatura para reduções de vários grupos funcionais.⁸² Os reagentes de redução mais empregados são LiAlH_4 , NaBH_4 , $\text{H}_2\text{-Pd}$, PPh_3 , Bu_3SnH etc. No entanto, estes reagentes possuem limitações no que diz respeito à aplicabilidade, seletividade e toxicidade. Diversos relatos na literatura descrevem o uso de LiAlH_4 para a redução dos grupos azido, diazo, ceto e carboxilato, entre outros,⁸³ já que este reagente não tolera muitas funcionalidades. Já a hidrogenação catalítica ($\text{H}_2\text{-Pd}$) geralmente é aplicada a moléculas com insaturações, tais como olefinas ou alcinos,⁸⁴ porém, dependendo da condição empregada pode ocorrer a redução de grupos funcionais nitrogenados, tais como os grupos nitro, azido e diazo.

A redução de azidas para aminas primárias é considerada de extrema importância em síntese orgânica, já que é amplamente conhecido que compostos que possuem grupos amino primários podem ser blocos de construção importantes para síntese de moléculas biologicamente ativas.^{85,86} As azidas podem ser seletivamente reduzidas para aminas a partir da reação de Staudinger,^{87,88} a qual emprega PPh_3 como agente redutor em meio aquoso. Masamune e col.⁸⁹ relataram o uso de PPh_3 para a síntese do 1,2-amino álcool funcionalizado **80** a partir da redução seletiva do grupo azido no 1,2-azido álcool **79** (Esquema 36).

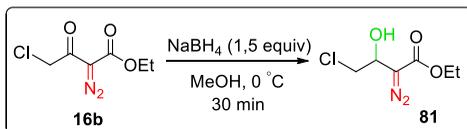


Esquema 36: Reação de redução do grupo azido utilizando PPh_3 .

Mi e col.⁸⁵ descreveram um método simples e eficiente para redução de azidas utilizando $\text{Zn}/\text{NH}_4\text{Cl}$. Observou-se que o uso deste reagente tolerou alguns grupos funcionais tais como ligações $\text{C}=\text{C}$ e $\text{C}=\text{O}$ (éster e cetona), que normalmente são reduzidos quando é utilizada a hidrogenação catalítica ou hidretos de metal. Este método proporcionou uma alternativa simples para a redução do grupo azido sob condições brandas.

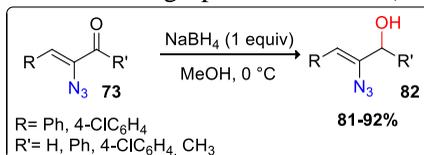
O NaBH_4 é um reagente geralmente mais versátil, mas ainda possui a desvantagem no que diz respeito à seletividade. Contudo, a seletividade de NaBH_4 pode ser modulada alterando a pressão, a

temperatura, o solvente ou pela adição de certos aditivos, como por exemplo, NaI, AlCl₃, ZnCl₂, NiCl₂, etc.⁹⁰ Liu e col.⁹¹ reportaram a redução do γ -cloro- α -diazó- β -ceto éster **16b** utilizando NaBH₄ à baixa temperatura (Esquema 37). Com esta condição foi possível a redução somente da carbonila cetônica mantendo os demais grupos, incluindo o diazo, intactos.



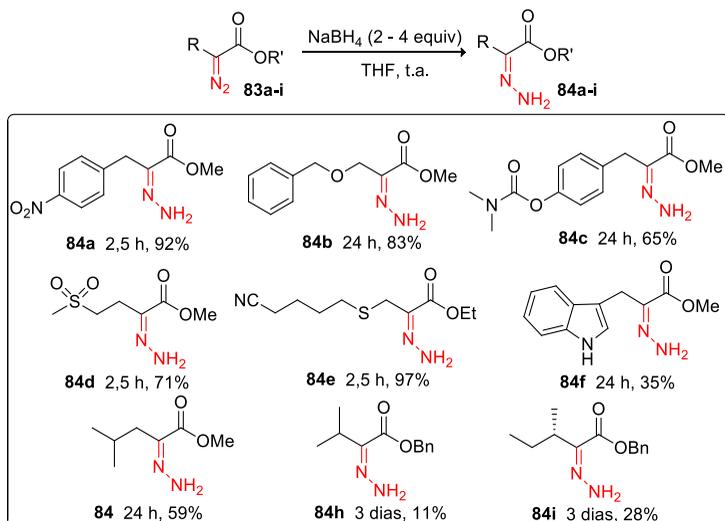
Esquema 37: Reação de redução do γ -cloro- α -diazó- β -ceto éster **16b**.

Da mesma maneira, Ding e col.⁹² relataram a redução somente da carbonila cetônica de vinil azidas **73** utilizando NaBH₄ em metanol à baixa temperatura, mantendo o grupo azido intacto (Esquema 38).



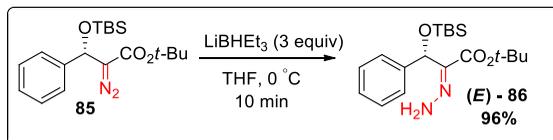
Esquema 38: Redução da carbonila cetônica de vinil azidas **73** utilizando NaBH₄.

Alguns trabalhos na literatura relatam que substâncias que contêm em suas estruturas o grupamento hidrazono, em especial derivados de fenil-hidrazonas, apresentam atividades analgésica e anti-inflamatória, além de outras atividades, como anticonvulsivante e antimicrobiana.⁹³⁻⁹⁵ Os α -hidrazono ésteres **84** podem ser preparados⁹⁶ a partir da redução de α -diazó ésteres **83** utilizando NaBH₄ em THF (Esquema 39). O uso de NaBH₄ permitiu a redução de α -diazó ésteres funcionalizados **83** de forma eficiente em condições brandas, com rendimentos variando de moderados a excelentes. Além disso, muitos grupos funcionais demonstraram tolerância no uso desta condição, incluindo ciano, nitro, carbamato e derivados sulfurados, entre outros.



Esquema 39: Preparação de α -hidrazono ésteres **84** a partir de α -diazó ésteres **83**.

Além do NaBH_4 , também tem sido reportado na literatura a preparação de α -hidrazono ésteres a partir da redução de α -diazó ésteres utilizando outros agentes redutores, como: LiBHET_3 ,^{97,98} tri-(*sec*-butil) borohidreto de lítio (*L*-selectride®)⁹⁹ e PPH_3 ⁹⁹⁻¹⁰¹ ou *n*- PBu_3 .^{99,101,102} Contudo, Takamura e col.⁹⁹ observaram que a redução de α -diazó ésteres utilizando hidretos apresentou um único produto (isômero *E*), enquanto que o uso dos reagentes de fosfinas favoreceu a formação de mistura de isômeros, sendo que observou-se o isômero *Z* em menor proporção. Da mesma maneira, Nishida e col.⁹⁷ também descreveram a formação de um único produto a partir da redução de α -diazó- β -tosil ésteres **85** com LiBHET_3 (Esquema 40). Foi demonstrado que a redução utilizando LiBHET_3 ocorreu de forma seletiva, obtendo a (*E*)-hidrazona **86** com rendimento de 96%.

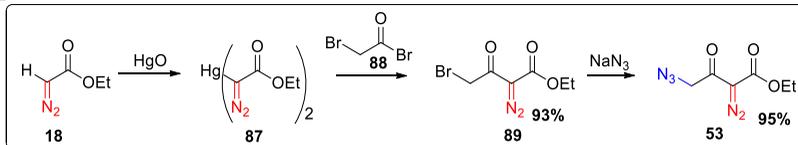


Esquema 40: O uso de LiBHET_3 como agente redutor nas reações com α -diazó ésteres **85**.

1.4. Preparação do γ -azido- α -diazio- β -ceto éster **53**

Nas seções anteriores foram relatados alguns métodos de preparação e aplicações de compostos que apresentam o grupamento azido ou diazo na área da química orgânica. Nosso grupo de pesquisa vem desenvolvendo metodologias para a obtenção de um composto com a presença desses grupos funcionais na mesma estrutura, o γ -azido- α -diazio- β -ceto éster **53** (Esquema 41).

Além de reações de transferência de diazo para a obtenção de compostos α -diazio carbonilados (apresentado no Esquema 5, caminho A) há outra estratégia para a construção destes compostos, a qual envolve modificações químicas com retenção da função diazo, particularmente via reações de metalação (Esquema 5, Caminho G).¹⁰³⁻¹⁰⁵ Este protocolo foi utilizado para a obtenção do composto **53** e envolveu inicialmente a preparação do mercurial diazo éster **87** a partir da reação de óxido de mercúrio com diazoacetato de etila (**18**) (Esquema 41). A reação entre **87** e brometo de bromoacetila (**88**) leva à obtenção do γ -bromo- α -diazioacetoacetato de etila (**89**) com 93% de rendimento. Por fim, a formação do γ -azido- α -diazio- β -ceto éster **53** ocorre quando **89** é tratado com NaN_3 , a partir da substituição nucleofílica do bromo pela azida.¹⁰⁵

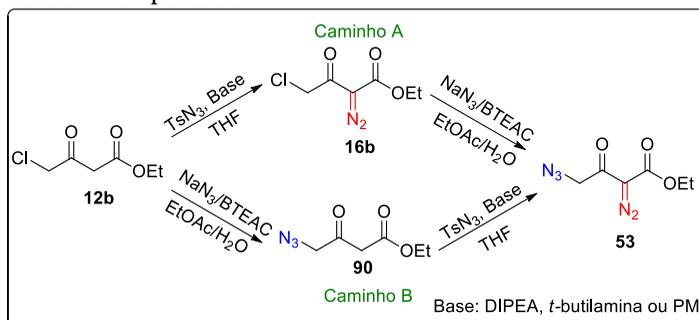


Esquema 41: Obtenção do γ -azido- α -diazio- β -ceto éster **53** em três etapas.

A preparação de **53** permitiu o seu uso como bloco de construção para a síntese de diversas moléculas contendo as funções azido e diazo simultaneamente em sua estrutura.^{19,50,105-107} No entanto, o emprego desta metodologia para a obtenção do γ -azido- α -diazio- β -ceto éster **53** envolveu o uso de um metal tóxico, o mercúrio, em quantidades estequiométricas. Com o advento do conceito da química verde, que consiste em adotar medidas que contribuam para uma síntese orgânica mais limpa e eficiente, como a não utilização de reagentes com alta toxicidade, iniciou-se a procura por uma metodologia que pudesse eliminar a utilização deste reagente, oferecendo menor risco de contaminação ao meio ambiente e ao ser humano.

Neste contexto, recentemente o nosso grupo de pesquisa^{19,108} desenvolveu uma alternativa para a obtenção do composto **53** por duas

rotas distintas de síntese, partindo-se do 4-cloroacetato de etila (**12b**) comercial conforme apresentado no Esquema 42. No **Caminho A** ocorre uma reação de transferência de diazo, utilizando TsN₃ como fonte de diazo e DIPEA, *t*-BuNH₂ ou PM como catalisador básico em THF. Em seguida, o γ -cloro- α -diazio- β -ceto éster **16b** é tratado com NaN₃, em uma mistura de acetato de etila:água (3:1), para fornecer o azido diazo éster **53** a partir da reação de substituição nucleofílica do cloro pela azida. No **Caminho B**, as etapas sintéticas são invertidas, iniciando primeiramente pela reação de substituição nucleofílica para obter o γ -azido- β -ceto éster **90**, seguida da reação de transferência de diazo fornecendo o composto **53**.



Esquema 42: Preparação de γ -azido- α -diazio- β -ceto éster **53**.

Comparando a obtenção do azido diazo éster **53** pelos dois caminhos propostos (**Caminhos A e B**, Esquema 42), concluiu-se que a reação de substituição nucleofílica seguido de reação de transferência de diazo (**Caminho B**) foi mais vantajosa devido aos bons rendimentos obtidos nas duas etapas (75% e 95%, respectivamente) e da maior facilidade na separação do produto **53** do subproduto TsNH₂. No **Caminho A**, ocorreu dificuldades para estabelecer uma condição reacional aceitável para a transferência de diazo na obtenção do γ -cloro- α -diazio- β -ceto éster **16b**, por isso, o rendimento foi baixo na primeira etapa (50%); contudo, na segunda etapa o rendimento foi de 94%.¹⁹

Embora a preparação de γ -azido- α -diazio- β -ceto éster **53** tenha evoluído em relação a reação com mercurial diazo éster **87**, apresentada no Esquema 41, ainda existe a possibilidade de otimizações para aprimorar esta rota sintética. Para isso é necessário a busca por condições brandas e seguras que possibilitem menos etapas reacionais como o uso de reagentes que não necessitem de processos prévios de preparação e purificação, o emprego de reagente de transferência de diazo mais seguro, mantendo a eficiência da reação, e a utilização de

solventes atóxicos e inofensivos, além do tratamento reacional simples e a redução ou eliminação de etapas de purificação por cromatografia em coluna.

2. JUSTIFICATIVAS

O desenvolvimento de novas metodologias de síntese para a obtenção de moléculas multifuncionalizadas estáveis é de grande interesse na química orgânica sintética atual. Geralmente a obtenção de compostos com essas características requer longas rotas sintéticas, desta forma, ampliar pesquisas no desenvolvimento de metodologias simples é uma busca crescente que visa projetar e produzir, de maneira eficiente, moléculas com propriedades químicas, físicas e biológicas de importância científica e tecnológica.

Nesse contexto, moléculas multifuncionalizadas contendo as funções azido e diazo na sua estrutura destacam-se como intermediários versáteis para a preparação de compostos cíclicos complexos. Dessa forma, reações que levem à obtenção eficiente de moléculas com tais funções simultaneamente são de grande relevância, já que são poucos os trabalhos encontrados na literatura para a obtenção de compostos com a presença desses grupos funcionais na mesma estrutura.

Na literatura são descritos diversos exemplos de reações de inserção X-H intramoleculares e intermoleculares, em particular, reações envolvendo a preparação de heterociclos a partir de compostos α -diazo ésteres. Já as reações de inserção O-H intermoleculares a partir de compostos α -diazo- β -ceto ésteres ainda são pouco exploradas. Nos últimos anos realizaram-se progressos nessas reações, mas apesar dos avanços ainda há possibilidade de mais estudos envolvendo essa transformação, como o uso de diferentes catalisadores e solventes, tornando-a economicamente mais viável.

Estudos preliminares realizados em nosso grupo de pesquisa demonstraram que foi possível a obtenção de 2-indol carboxamidas, utilizando como precursor as α -azido cinamamidas. Desta forma, há necessidade de estudos mais completos envolvendo a obtenção desse heterociclo nitrogenado de maneira eficiente, visto que não há métodos simples para a preparação de 2-indol carboxamidas.

Muitos são os métodos encontrados na literatura para reduções de vários grupos funcionais. No entanto, alguns reagentes de redução possuem limitações, como a falta de quimiosseletividade. Alguns métodos são eficientes para as reduções do grupamento azido, assim como a redução do grupo diazo, entretanto, ainda não há estudos de reduções de compostos com a presença desses grupos funcionais simultaneamente na mesma estrutura.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

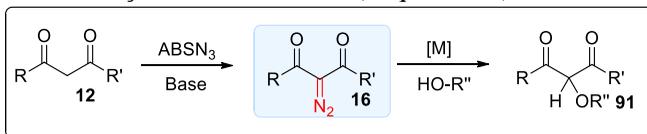
Este projeto tem o objetivo de desenvolver metodologias sintéticas simples, economicamente viáveis e ambientalmente seguras para a preparação de α -diazó carbonilados e, em particular, γ -azido- α -diazó- β -ceto ésteres. Além disso, busca-se estudar a reatividade desta classe de moléculas, visando principalmente a preparação de heterociclos de maneira eficiente.

3.2. Objetivos específicos

✓ Estudo da reatividade do *p*-acetamidobenzenossulfonila azida (**ABS**N₃) nas reações de transferência de diazo para a preparação de compostos α -diazó carbonilados **16** a partir de compostos 1,3-dicarbonilados **12** disponíveis comercialmente.

✓ Desenvolvimento de reações orgânicas em meio aquoso para a preparação de compostos α -diazó carbonilados **16** a partir de compostos 1,3-dicarbonilados **12** disponíveis comercialmente e geração *in situ* do **ABS**N₃, utilizado na reação de transferência de diazo.

✓ Estudo da reatividade dos α -diazó carbonilados **16** frente a substratos funcionalizados, incluindo ácidos carboxílicos e álcoois, a partir da reação de inserção intermolecular de carbenóides na ligação O-H para a formação de derivados **91** (Esquema 43).

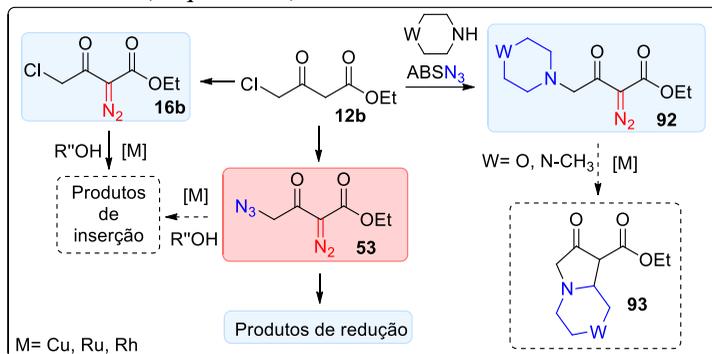


Esquema 43: Proposta de síntese dos compostos α -diazó carbonilados **16** e posterior uso na reação de inserção O-H intermolecular.

✓ Obtenção do γ -cloro- α -diazó- β -ceto éster **16b** e do γ -azido- α -diazó- β -ceto éster **53** a partir do 4-cloroacetoacetato de etila comercial (**12b**), em meio aquoso, e posterior estudo da reatividade em reações de inserção O-H intermoleculares (Esquema 44).

✓ Preparação *one-pot* dos γ -amino- α -diazó- β -ceto ésteres **92** a partir do 4-cloroacetoacetato de etila (**12b**) e estudo da reatividade na reação de inserção C-H intramolecular (Esquema 44).

✓ Estudo da reatividade do azido diazo éster **53** frente a NaBH_4 , visando a redução seletiva dos diferentes grupos funcionais presentes na sua estrutura (Esquema 44).



Esquema 44: Proposta de síntese e estudo da reatividade de α -diazo- β -ceto ésteres funcionalizados.

✓ Obtenção dos vinil azido diazo ésteres **54** a partir da reação de condensação de Knoevenagel-Knittel da γ -azido- α -diazo- β -ceto éster **53** com aldeídos aromáticos **48** (Esquema 45).

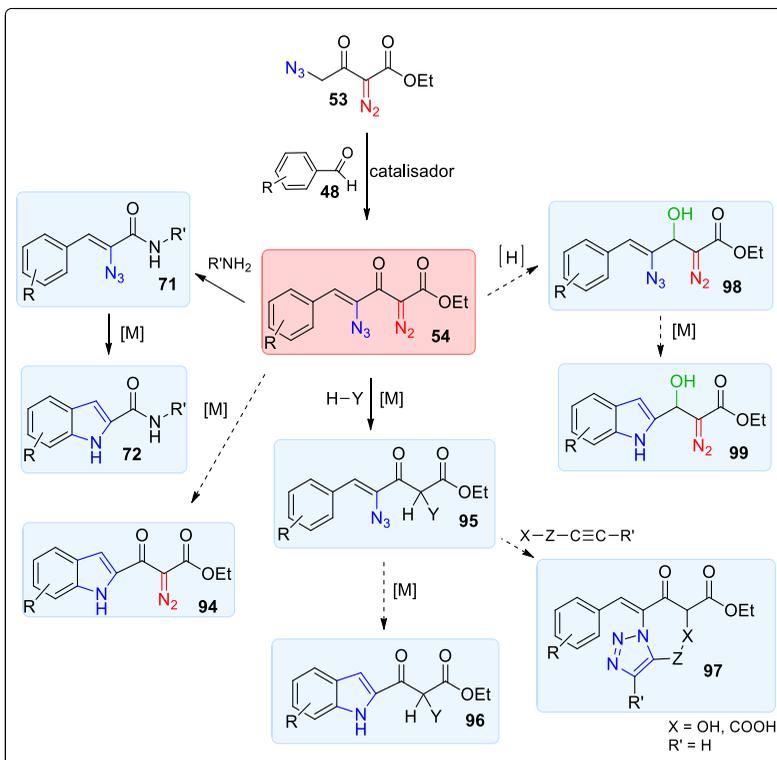
✓ Obtenção das α -azidocinamamidas **71** a partir da reação de aminólise de vinil azido diazo ésteres **54** na presença de aminas primárias, tendo em vista a sua utilização como precursor na síntese de indol-2-carboxamidas **72** (Esquema 45).

✓ Estudo da reatividade dos vinil azido diazo ésteres **54** nas reações de inserção O-H frente a ácidos carboxílicos ou álcoois, a partir do estudo com diferentes catalisadores e solventes, para a formação das vinil azidas funcionalizadas **95**.

✓ Estudo da reatividade dos vinil azido diazo ésteres **54** frente a uma variedade de agentes redutores, visando a redução seletiva dos diferentes grupos funcionais presentes na sua estrutura.

✓ Estudo da reatividade das vinil azidas **54**, **71**, **95** e **98** visando a síntese de indol 2-substituídos **94**, **72**, **96** e **99** respectivamente, a partir da reação de inserção C-H aromática intramolecular.

✓ Estudo da preparação de 1,2,3-triazóis **97** a partir de derivados propargilados **95** via reações de cicloadição intramolecular (Esquema 45).



Esquema 45: Reações utilizando como precursor os vinil azido diazo ésteres **54**, visando a preparação de indóis 2-funcionalizados.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Reação de transferência de diazo para a preparação de compostos α -diazo carbonilados **16** utilizando ABSN₃ e *t*-BuNH₂

Conforme apresentado anteriormente, nosso grupo de pesquisa vem desenvolvendo metodologias para a reação de transferência de diazo visando obter compostos α -diazo carbonilados **16** de maneira eficiente.^{19,108} Para isso, o reagente de transferência de diazo tosilazida (TsN₃) vem sendo utilizado na obtenção de compostos diazo^{15,16} a partir de compostos 1,3-dicarbonilados. Entretanto, este reagente apresenta alguns inconvenientes. Um deles está associado a sua própria preparação, sendo indispensável a prévia purificação do precursor TsCl por recristalização,¹⁰⁹ antes de ser submetido a condições do tipo substituição nucleofílica acílica (adição/eliminação) com NaN₃. Além disso, o uso de TsN₃ está associado a risco de explosão durante a manipulação, devido a sua sensibilidade ao choque mecânico.^{110,111} Portanto, cuidados especiais precisam ser tomados no manuseio de sulfonilazidas, pois espécies reativas como os derivados de sulfonilnitrenos podem ser formados por decomposição térmica. Outra dificuldade relacionada ao uso de TsN₃ está na separação da tosilamida (TsNH₂),^{18,111,112} subprodutos da reação de transferência de diazo, sendo normalmente necessária a purificação dos produtos diazo por cromatografia em coluna.

Diante dessas considerações, e com o intuito de obter de maneira simples, eficiente e segura os α -diazo carbonilados **16** a partir da reação de transferência de diazo, buscou-se estudar outro reagente de transferência de diazo, a *p*-acetamidobenzenossulfonila azida (ABSN₃). A ABSN₃ é considerada menos reativa que a TsN₃, proporcionando maior segurança na realização da reação.^{110,111}

Neste trabalho, *t*-BuNH₂ foi empregada como catalisador na reação de transferência de diazo, pois esta base vem sendo utilizada em trabalhos anteriores no nosso grupo de pesquisa¹⁹ e proporcionou a formação exclusiva do produto da reação de transferência de diazo em poucos minutos. Além disso, a sua retirada do meio reacional é simples, sendo realizada por rotaevaporação.

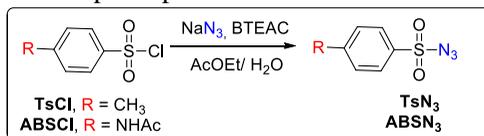
Assim, foi colocado para reagir os compostos 1,3-dicarbonilados comerciais (**12**), ABSN₃ e *t*-BuNH₂, em quantidades equivalentes, em THF à temperatura ambiente. Os dados obtidos com ABSN₃ foram

ABS NH_2 (simpleto em 10,29 ppm, multipeto em 7,76-7,71 ppm e simpleto em 2,10 ppm), sendo possível identificar exclusivamente sinais correspondentes aos produtos da reação de transferência de diazo (**16a-e**). Dessa forma, o processo de trituração com éter etílico e hexano para retirada da respectiva sulfonamida formada foi eficiente, não sendo necessária a purificação dos diazo ésteres **16** por cromatografia em coluna.

Conforme os resultados apresentados na Tabela 1, foi possível fazer uma comparação entre as sulfonilazidas ABS N_3 e Ts N_3 sob as mesmas condições reacionais. A obtenção dos α -diazo carbonilados **16** utilizando ABS N_3 se deu de maneira um pouco mais lenta em relação ao uso de Ts N_3 . Por outro lado, destaca-se a preparação do diazo malonato **16c** (Tabela 1, Entrada 3) que foi obtido em tempo reacional de 6 horas na presença de ABS N_3 , enquanto que com o uso de Ts N_3 levou 16 horas. Em relação aos rendimentos, foi observado que ocorreu um leve decréscimo com o uso de ABS N_3 .

A sulfonilamida formada na reação de transferência de diazo apresenta-se como um sólido branco na proporção de 1:1 em relação ao produto da transferência de diazo **16**, de modo que parte do diazo formado, que é um óleo, permanece incrustado na sulfonilamida sólida, sendo de difícil separação. Esta dificuldade na separação sempre foi um potencial problema no uso de Ts N_3 , sendo requerido sucessivas triturações com éter etílico e hexano. Já no caso do uso de ABS N_3 , o subproduto formado (ABS NH_2) é de mais fácil remoção nesta etapa de trituração.

Deve-se destacar ainda que a preparação de Ts N_3 (Esquema 46) requer a prévia purificação do precursor TsCl, antes de ser submetido a condições do tipo substituição nucleofílica acíclica (adição/eliminação) com Na N_3 , uma vez que com longos tempos de estocagem ocorre a formação de ácido *p*-toluenossulfônico (TsOH), proporcionando menor rendimento na obtenção da Ts N_3 . Já a preparação de ABS N_3 não necessitou prévia purificação do seu precursor ABSCl (cloreto de *p*-acetamidobenzenossulfonila) (Esquema 46) proporcionando a diminuição de uma etapa no processo.



Esquema 46: Preparação dos reagentes de transferência de diazo Ts N_3 e ABS N_3 .

Assim sendo, a reação utilizando ABSN₃ como fonte de diazo proporcionou a formação exclusiva do produto da reação de transferência de diazo **16** com tempos reacionais bons e rendimentos de moderados a bons. Apresentou também maior simplicidade no seu manuseio e maior facilidade de separação da respectiva sulfonilamida em comparação ao uso de TsN₃.

4.2. Reação de transferência de diazo para a preparação de compostos α -diazo carbonilados **16** utilizando TsN₃ e *i*-Pr₂NH ou Et₂NH

Como visto na seção 4.1, o uso da *t*-BuNH₂ como catalisador básico, nas reações de transferência de diazo a partir de compostos 1,3-dicarbonilados e TsN₃,¹⁹ proporcionou a formação exclusiva dos compostos α -diazo carbonilados **16** em tempos curtos. Dessa forma, surgiu o interesse em estudar aminas secundárias como a diisopropilamina (*i*-Pr₂NH) e a dietilamina (Et₂NH), como potenciais catalisadores, uma vez que apresentam baixo custo. Além disso, assim como a *t*-BuNH₂, são aminas volumosas e volatéis, sendo facilmente removidas do meio reacional utilizando pressão reduzida. Assim, foi colocado para reagir acetoacetato de etila (**12a**), TsN₃ e *i*-Pr₂NH, em quantidades equivalentes, em THF à temperatura ambiente (Tabela 2, Entrada 1).

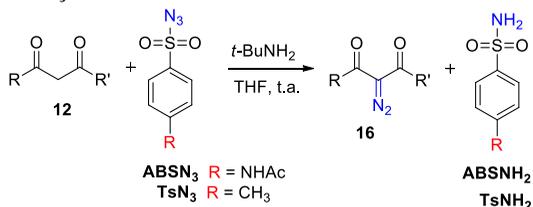
Após 2 horas, o solvente foi evaporado e realizado o tratamento reacional com éter etílico e trituração em hexano, conforme descrito na seção 4.1. O produto obtido foi submetido à análise de RMN de ¹H, onde foi possível identificar exclusivamente sinais correspondentes a formação do α -diazoacetoacetato de etila (**16a**): um quarteto em 4,32 ppm e um tripleto em 1,32 ppm, sinais correspondentes aos átomos de hidrogênio do grupo etoxila e um simpleto em 2,48 ppm referente ao grupamento CH₃ (ver anexos, Espectro 3).

Com este resultado positivo, estendeu-se essa condição para outros compostos 1,3-dicarbonilados (Tabela 2, Entradas 2-5). De maneira semelhante ao obtido na reação com o acetoacetato de etila (**12a**) (Entrada 1), foi possível identificar nos espectros de RMN de ¹H exclusivamente sinais correspondentes ao produto da reação de transferência de diazo (**16b-e**) esperados.

O uso da *i*-Pr₂NH como catalisador nas reações de transferência de diazo a partir de compostos 1,3-dicarbonilados proporcionou a formação exclusiva dos compostos α -diazo carbonilados **16**. Os tempos

reacionais foram curtos e os rendimentos foram excelentes em todos os casos, além disso, a retirada da *i*-Pr₂NH do meio reacional foi fácil, uma vez que pode ser feita juntamente com o solvente da reação por pressão reduzida.

Tabela 2: Reação de transferência de diazo utilizando TsN₃ e *i*-Pr₂NH.



#	Produto	Tempo (h)	Rend. (%)
1	16a	2	86
2	16b	4	94
3	16c	2	72
4	16d	0,7	75
5	16e	0,7	71

Condição: Composto 1,3-dicarbonilado **12** (1,0 mmol), TsN₃ (1,0 mmol), *i*-Pr₂NH (1,0 mmol), THF (2,0 mL), t. a.

Diferente resultado foi obtido quando foi colocado para reagir o acetoacetato de etila (**12a**), TsN₃ e Et₂NH. Ao acompanhar a reação por CCD, observou-se que ocorreu o consumo do material de partida após 2 horas de reação e a formação do produto esperado **16a**, mas também ocorreu o aparecimento de outra mancha. Após tratamento reacional com éter etílico e trituração com hexano, o material bruto foi submetido à análise de RMN de ¹H, e observou-se sinais relativos a formação do α -diazocetoacetato de etila (**16a**) (Figura 6). Notou-se ainda outro produto, contendo dois dubletos em 7,71 (*J* = 8,2 Hz) e 7,30 ppm (*J* = 8,2 Hz), um quarteto em 3,24 ppm (*J* = 7,0 Hz), um simpleto em 2,41

ppm e um tripleto em 1,12 ppm ($J = 7,0$ Hz), como pode ser observado na Figura 6.

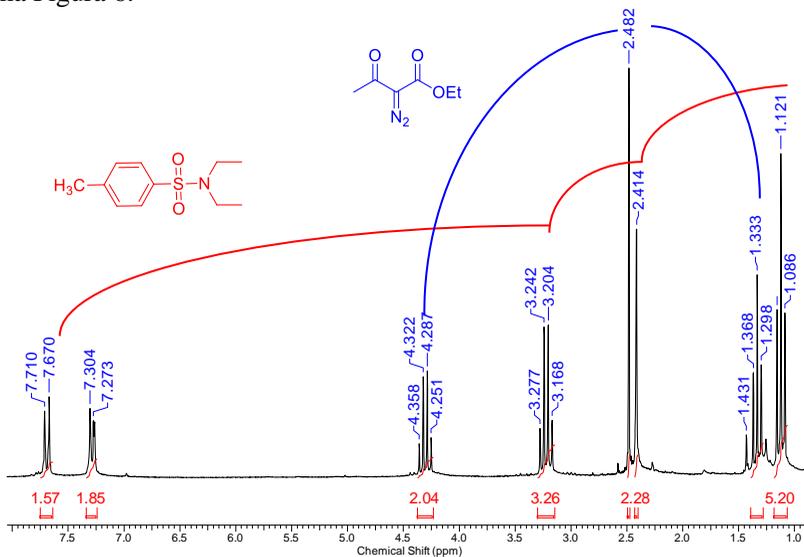
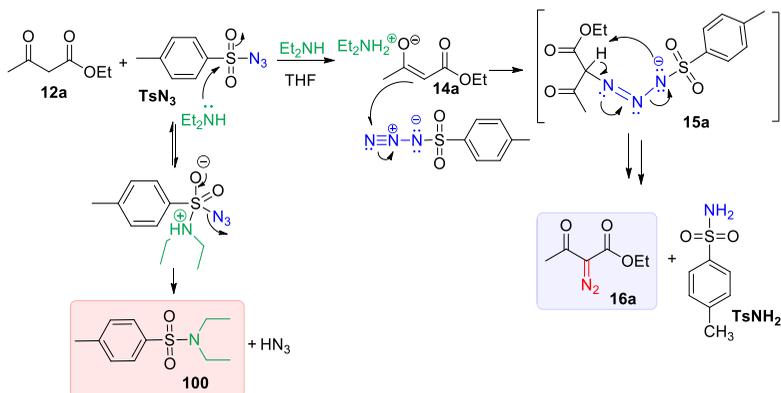


Figura 6: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) da mistura de produtos resultante da reação entre **12a**, **TsN₃** e **Et₂NH**.

Os sinais acima descritos indicam que além de ter ocorrido a reação de transferência de diazo para a formação do α -diazoacetato de etila (**16a**) (Esquema 47), pode ter havido uma reação paralela do tipo substituição nucleofílica acíclica, na qual o nitrogênio da Et_2NH adiciona-se ao enxofre da TsN_3 para formar um intermediário tetraédrico o qual sofre posterior eliminação de HN_3 , em um processo de adição-eliminação, formando a sulfonilamida **100** (Esquema 47). As informações contidas no espectro de RMN de ^1H foram comparadas com dados disponíveis na literatura,¹¹³ confirmando a formação competitiva de **100**.



Esquema 47: Reação de transferência de diazo e reação competitiva do tipo substituição nucleofílica acílica (adição/eliminação) para formação de **100**.

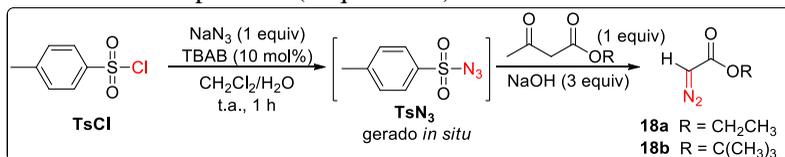
Pode-se observar pela integração do espectro bruto de RMN de ^1H que ocorreu a formação do produto diazo **16a** e da *N,N*-dietil-4-metilbenzenossulfonamida (**100**) na proporção em torno de 1:1. No entanto, a sulfonilamida **100** não foi totalmente caracterizada devido à baixa recuperação de massa.

Sendo assim, diante dessas informações é possível racionalizar o papel das aminas na reação de transferência de diazo. A *i*-Pr₂NH e a Et₂NH são aminas secundárias e bases mais fortes que *t*-BuNH₂, pois apresentam dois grupos alquila que por efeito indutivo aumentam a densidade eletrônica sobre o nitrogênio, conseqüentemente facilitando a captura de H⁺ para a formação do enolato **14a**. De fato, *i*-Pr₂NH atuou exclusivamente na formação dos α -diazo carbonilados **16** em reações de transferência de diazo. Já a Et₂NH apresentou um perfil de reatividade pouco seletivo, atuando como catalisador na reação de transferência de diazo para a formação do diazo éster **16a** e também reagindo como nucleófilo com TsN₃. Neste caso, Et₂NH apresenta menor impedimento estérico que *i*-Pr₂NH, fazendo com que atue como nucleófilo além de catalisador básico.

Já *t*-BuNH₂ é uma amina primária que, comparada a *i*-Pr₂NH e Et₂NH, apresenta maior impedimento estérico sendo pouco nucleofílica, por isso, atuou exclusivamente na formação dos α -diazo carbonilados **16** em reações de transferência de diazo como base.

4.3. Reação de transferência de diazo catalisada por amina em meio aquoso através da geração *in situ* de ABSN₃

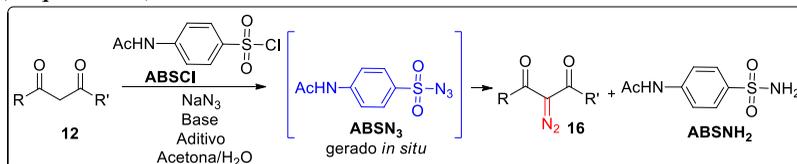
Em 2006, foi descrito por Arai e col.¹¹⁴ um método para a obtenção *one-pot* de α -diazacetatos **18** com geração *in situ* de TsN₃ a partir do precursor cloreto de toсила comercialmente disponível e NaN₃, sob condições aquosas básicas na presença de um catalisador de transferência de fase (brometo de tetrabutilamônio - TBAB), sem a necessidade de isolamento ou purificação de intermediários potencialmente explosivos (Esquema 48).



Esquema 48: Síntese *one-pot* de α -diazacetatos **18** com o uso de TsN₃ gerado *in situ*.

Diante dos resultados apresentados na seção 4.1 para a preparação de compostos α -diaz carbonilados **16** utilizando ABSN₃ e *t*-BuNH₂, buscou-se aperfeiçoar esta condição reacional de modo que não houvesse a necessidade de manipulação de intermediários, e fosse evitado o uso de reagentes que necessitem de preparação ou qualquer etapa prévia de purificação.

Dessa forma, testou-se a síntese *one-pot* dos α -diaz carbonilados **16** por meio de uma reação de transferência de diazo partindo-se de compostos 1,3-dicarbonilados **12** comercialmente disponíveis empregando uma nova metodologia, mais coesa, prática e segura. Para isso, foi utilizado como precursor o cloreto de *p*-acetamidobenzenossulfonila (ABSCl) na presença de NaN₃ em meio aquoso para gerar *in situ* o reagente de transferência de diazo ABSN₃ (Esquema 49).



Esquema 49: Proposta de obtenção dos α -diaz carbonilados **16** pela síntese *one-pot*.

Para estabelecer as condições reacionais da síntese *one-pot* dos α -diaz carbonilados **16**, escolheu-se como solvente modelo uma combinação de acetona e água. A escolha destes solventes foi influenciada por vários fatores. Primeiramente, a acetona é um solvente polar aprótico, solúvel em água. Devido ao seu elevado momento dipolar favorece uma separação de cargas positivas e negativas, isso faz com que possa estabilizar melhor os íons em solução, promovendo a solubilização dos reagentes.

A escolha da água como co-solvente foi com a intenção de aumentar a solubilidade do NaN_3 no meio reacional e tornar a reação mais segura, devido a geração *in situ* do ABSN_3 . Além disso, o uso da combinação de acetona e água cumpre o propósito de estabelecer condições mais brandas e utilizar reagentes simples e de fácil acesso.

Foi avaliado também o uso de *t*- BuNH_2 e de *i*- Pr_2NH , aminas que já se mostraram eficientes catalisadores básicos em reações de transferência de diazo anteriores (seções 4.1 e 4.2). Outro parâmetro analisado foi o uso de aditivos, como cloreto de benziltriethylamônio (BTEAC) e β -ciclodextrina (β -CD) (Figura 7). A escolha destes aditivos foi influenciada por vários fatores, como disponibilidade, estabilidade, facilidade de remoção do meio reacional durante o *work up* e, no caso do BTEAC, o relativo baixo custo. Os sais de amônio quaternários são agentes que formam um par iônico com a espécie química do meio aquoso, que dessa forma é extraída para o meio orgânico. Apesar da β -CD ter um custo elevado, surgiu o interesse em testar um aditivo com perfil diferente dos sais de amônio, pois a β -CD complexa-se com o substrato transferindo-o do meio orgânico para o meio aquoso.

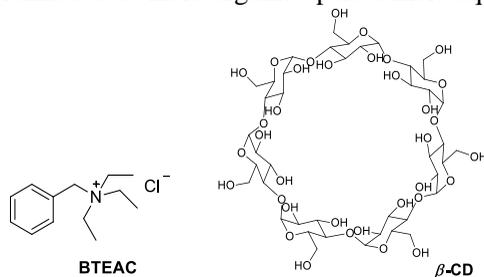


Figura 7: Aditivos utilizados na síntese *one-pot* dos α -diaz carbonilados **16**.

Inicialmente empregou-se como substrato modelo o acetoacetato de etila (**12a**) (Tabela 3, Entrada 1). A geração *in situ* do reagente de transferência de diazo ABSN_3 envolve o uso do respectivo precursor ABSCl e NaN_3 , para isso, utilizou-se um pequeno excesso de ambos

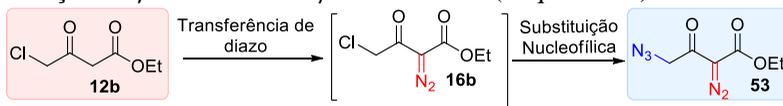
(1,3 equiv de ABSCl e 1,1 equiv de NaN₃) para que seja favorecida a substituição do cloro pelo grupo azido. Utilizou-se 1 equiv de catalisador básico (*t*-BuNH₂ ou *i*-Pr₂NH) em acetona/H₂O (2:1) à temperatura ambiente, e os resultados obtidos estão listados na Tabela 3.

Na Entrada 1, testou-se a ausência de BTEAC e na Entrada 2 a presença deste aditivo. O tempo de reação em ambos os casos (Entradas 1 e 2) foi de 24 horas e ao final adicionou-se na mistura reacional AcOEt e a fase orgânica foi lavada com *brine* (solução saturada de cloreto de sódio). Após evaporação do solvente, o resíduo obtido foi triturado com éter etílico e hexano conforme descrito nas seções 4.1 e 4.2. Em seguida, o material obtido foi submetido à análise de RMN de ¹H, onde foi possível identificar exclusivamente sinais correspondentes ao produto da reação de transferência de diazo **16a**, com rendimento de 68 (sem BTEAC) e 73% (com BTEAC) (Entradas 1 e 2, respectivamente). Assim, não observou-se mudanças significativas no rendimento ao testar o efeito da ausência ou presença do BTEAC. Buscou-se diminuir o tempo reacional de 24 para 4 horas e repetiu-se a reação na presença de BTEAC (Entrada 3) obtendo-se um rendimento de 69%.

Observou-se uma diminuição no rendimento (50%, Entrada 4) quando a reação foi conduzida com *i*-Pr₂NH como base na ausência de BTEAC em 4 horas. Dessa forma, a condição reacional que forneceu melhores resultados para a síntese do α -diazoacetato de etila (**16a**) foi a descrita na Entrada 3, devido ao tempo reacional ter sido de 4 horas, comparado às Entradas 1 e 2 que foram de 24 horas (Tabela 3).

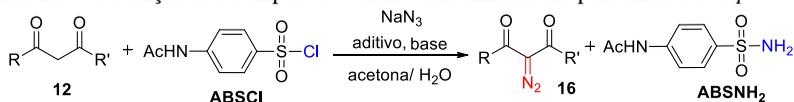
A partir deste resultado, foi possível estender esta metodologia de preparação de compostos α -diazo carbonilados **16** pela geração *in situ* de ABSN₃ empregando outros substratos 1,3 dicarbonilados como precursores (Tabela 3).

Nos estudos iniciais envolvendo a obtenção do γ -cloro- α -diazo- β -ceto éster **16b** a partir do cloroacetato de etila (**12b**), especificamente para a síntese *one-pot* é de extrema importância o controle adequado da quantidade de NaN₃ e do tempo reacional (menor que 2 horas), uma vez que reações competitivas podem ocorrer, como a formação do γ -azido- α -diazo- β -ceto éster **53** (Esquema 50).



Esquema 50: Formação do γ -azido- α -diazo- β -ceto éster **53**.

Tabela 3: Obtenção dos compostos α -diazó carbonilados **16** pela síntese *one-pot*.



#	Produto	R	R'	Base	Aditivo (mmol)	Tempo (h)	Rend. (%) ^a
1	16a	CH ₃	EtO	<i>t</i> -BuNH ₂	-	24	68
2	16a	CH ₃	EtO	<i>t</i> -BuNH ₂	BTEAC (0,2)	24	73
3	16a	CH ₃	EtO	<i>t</i> -BuNH ₂	BTEAC (0,2)	4	69
4	16a	CH ₃	EtO	<i>i</i> -Pr ₂ NH	-	4	50
5	16b	ClCH ₂	EtO	<i>t</i> -BuNH ₂	-	16	5 ^b
6	16b	ClCH ₂	EtO	<i>t</i> -BuNH ₂	-	2	77
7	16b	ClCH ₂	EtO	<i>t</i> -BuNH ₂	BTEAC (0,2)	1,5	78
8	16b	ClCH ₂	EtO	<i>t</i> -BuNH ₂	β -CD (0,1)	1,5	79
9	16b	ClCH ₂	EtO	<i>i</i> -Pr ₂ NH	-	1,5	78
10	16b	ClCH ₂	EtO	<i>i</i> -Pr ₂ NH	BTEAC (0,2)	1,5	78
11	16c	MeO	MeO	<i>t</i> -BuNH ₂	-	24	72
12	16c	MeO	MeO	<i>t</i> -BuNH ₂	BTEAC (0,2)	24	58
13	16c	MeO	MeO	<i>t</i> -BuNH ₂	-	6	67
14	16f	BnO	BnO	<i>t</i> -BuNH ₂	BTEAC (0,2)	24	77
15	16f	BnO	BnO	<i>i</i> -Pr ₂ NH	β -CD (0,1)	24	92
16	16e	CH ₃	CH ₃	<i>t</i> -BuNH ₂	-	1	61
17	16e	CH ₃	CH ₃	<i>t</i> -BuNH ₂	BTEAC (0,2)	2	61
18	16e	CH ₃	CH ₃	<i>i</i> -Pr ₂ NH	-	1	58
19	16e	CH ₃	CH ₃	<i>i</i> -Pr ₂ NH	β -CD (0,1)	2	47
20	16d	CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂	<i>t</i> -BuNH ₂	<i>t</i> -BuNH ₂	-	2	59
21	16d	CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂	<i>t</i> -BuNH ₂	<i>t</i> -BuNH ₂	BTEAC (0,2)	3	76
22	16d	CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂	<i>i</i> -Pr ₂ NH	<i>i</i> -Pr ₂ NH	-	2	80
23	16d	CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂	<i>i</i> -Pr ₂ NH	<i>i</i> -Pr ₂ NH	BTEAC (0,2)	2	81
24	16d	CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂	<i>i</i> -Pr ₂ NH	<i>i</i> -Pr ₂ NH	β -CD (0,1)	2	68
25	16g	OC(CH ₃) ₂ O	<i>t</i> -BuNH ₂	<i>t</i> -BuNH ₂	-	6	32
26	16g	OC(CH ₃) ₂ O	<i>t</i> -BuNH ₂	<i>t</i> -BuNH ₂	BTEAC (0,2)	2	40
27	16g	OC(CH ₃) ₂ O	<i>t</i> -BuNH ₂	<i>t</i> -BuNH ₂	BTEAC (0,2)	6	43
28	16g	OC(CH ₃) ₂ O	<i>i</i> -Pr ₂ NH	<i>i</i> -Pr ₂ NH	BTEAC (0,2)	6	23

^a Condição: Composto 1,3-dicarbonilado **12** (1,0 mmol), ABSCI (1,3 mmol), NaN₃ (1,1 mmol), *t*-BuNH₂ ou *i*-Pr₂NH (1,0 mmol), acetona (2,0 mL), H₂O (1,0 mL), t. a. Tratamento reacional: *brine* (1x), trituração com éter etílico/hexano (4x).

^b Uso de 2,0 mmol de NaN₃.

A formação de **53** foi observada quando testou-se 2,0 mmol de NaN₃ em 16 horas de reação (Tabela 3, Entrada 5). Ao analisar o espectro de RMN de ¹H foi possível identificar a formação do γ -cloro- α -

diazo- β -ceto éster **16b**: um simpleto em 4,63 ppm, referente aos hidrogênios metilênicos (CH_2), e um quarteto em 4,32 ppm e um tripleto em 1,32 ppm, sinais correspondentes aos átomos de hidrogênio do grupo etoxila, porém em baixa intensidade (ver anexo, Espectro 4). Observou-se em maior proporção, a formação do γ -azido- α -diazo- β -ceto éster **53**: um simpleto em 4,40 ppm, referente aos hidrogênios metilênicos (N_3CH_2) e um quarteto em 4,30 ppm e um tripleto em 1,32 ppm, sinais correspondentes aos átomos de hidrogênio do grupo etoxila (ver anexo, Espectro 16). A partir deste resultado foi possível abrir novos caminhos para a síntese *one-pot* do γ -azido- α -diazo- β -ceto éster **53**, como será visto na seção 4.5.

Para que não ocorresse a formação competitiva de **53**, a síntese *one-pot* do γ -cloro- α -diazo- β -ceto éster **16b** pela geração *in situ* de ABS_3 a partir de ABSCl foi realizada em tempos menores que 2 horas, como pode ser apresentado na Tabela 3 (Entradas 6-10). Variando o catalisador básico (*t*- BuNH_2 ou *i*- Pr_2NH) e o aditivo (BTEAC ou β -CD) não observou-se mudança significativa no rendimento (77-79%) (Entradas 6-10). Sendo assim, com estes resultados é possível afirmar que a preparação de **16b** utilizando a geração *in situ* do ABS_3 pode ser realizada empregando mais de uma condição reacional.

Nas reações descritas nas Entradas 11 e 12 (Tabela 3) para a síntese *one-pot* do α -diazomalonato de dimetila (**16c**), observou-se uma conversão mais lenta ao produto (24 h). Em particular, destaca-se que a presença de BTEAC foi negativa, causando uma diminuição do rendimento (58%, Entrada 12) quando comparada a mesma reação na ausência do aditivo (72%, Entrada 11). Buscou-se diminuir o tempo reacional de 24 para 6 horas e repetiu-se a reação na ausência de BTEAC (Entrada 13). O rendimento foi de 67%, entretanto, não houve conversão total ao produto, restando ainda cerca de 10% do precursor **12c**. O melhor resultado foi obtido na ausência de aditivo em 24 horas de reação (72%, Entrada 11).

Seguindo o mesmo perfil do diazo malonato **16c**, a síntese do α -diazomalonato de dibenzila (**16f**) foi lenta (Tabela 3, Entradas 14 e 15). A combinação de *i*- Pr_2NH como catalisador e β -CD como aditivo se mostrou mais eficiente em 24 h de reação, fornecendo 92% de rendimento (Entrada 15), comparado ao uso da combinação de *t*- BuNH_2 com BTEAC, onde o rendimento caiu para 77% (Entrada 14).

Já para a síntese *one-pot* do 3-diazopentano-2,4-diona (**16e**) apresentou bons resultados em mais de uma condição. Tanto no uso da combinação *t*- BuNH_2 como catalisador e BTEAC como aditivo (Entrada

17), assim como na ausência de BTEAC (Entrada 16), em ambos os casos o rendimento foi de 61% para a diazo dicetona **16e**.

Também foram realizados testes com substratos cíclicos como a dimedona (**12d**) (Tabela 3, Entradas 20-24) e a 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (**12g**) (Entradas 25-28). A síntese *one-pot* do 2-diazo-5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona (**16d**) (Entradas 20-24) apresentou ótimos resultados em mais de uma condição. A combinação de *t*-BuNH₂ com BTEAC (Entrada 21) levou a um rendimento de 76% em 3 horas de reação. Já com o uso da combinação de *i*-Pr₂NH com BTEAC o rendimento aumentou para 81% (Entrada 23).

Com o diéster cíclico **12g** (Tabela 3, Entradas 25-28) ocorreram dificuldades na separação do subproduto sulfonamida (ABS₂NH₂) ocasionando rendimentos baixos. A condição que se mostrou mais eficiente foi com o uso da combinação de *t*-BuNH₂ e BTEAC em 2 h de reação, apresentando um rendimento de 40% (Entrada 26).

Tendo em vista os resultados descritos acima, foi possível a preparação de compostos α -diazo carbonilados **16** a partir de uma nova estratégia, mais coesa e segura. Foram utilizados reagentes simples que não necessitam de processo de purificação prévio e são comercialmente disponíveis, proporcionando a diminuição de etapas reacionais. Ainda, o tratamento reacional para a separação do produto **16** do respectivo subproduto (ABS₂NH₂) também mostrou-se de fácil operação, levando à obtenção dos compostos diazo **16** com alto grau de pureza, de forma que a purificação por cromatografia em coluna fez-se desnecessária.

Também vale ressaltar que, apesar dos rendimentos observados nas reações de transferência de diazo utilizando ABSN₃ e TsN₃ preparados previamente (ver seção 4.1) serem mais altos e os tempos de reação mais curtos, a síntese *one-pot* dos compostos α -diazo carbonilados **16** é mais prática devido a geração *in situ* do ABSN₃, em meio aquoso, o que torna essa transformação mais segura.

4.4. Estudo da preparação *one-pot* dos γ -amino- α -diazo- β -ceto ésteres **92** a partir do 4-cloroacetoacetato de etila (**12b**)

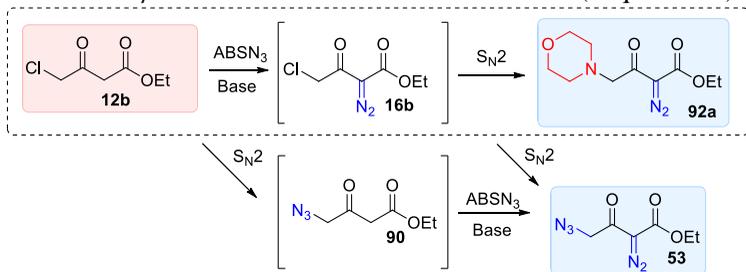
Motivado por reações anteriores desenvolvidas em nosso grupo de pesquisa,¹⁹ realizou-se estudos envolvendo a síntese de γ -amino- α -diazo- β -ceto ésteres **92** partir da reação entre 4-cloroacetoacetato de etila (**12b**) e aminas cíclicas. Estudos preliminares demonstraram que aminas secundárias cíclicas têm um perfil diferente da *t*-BuNH₂, uma amina primária. As aminas cíclicas podem atuar como base na etapa da reação de transferência de diazo a partir do γ -cloro- β -ceto éster **12b** e,

No estudo com morfolina (Tabela 4, Entrada 1), testou-se a adição do aditivo BTEAC e após 24 horas de reação realizou-se lavagem com *brine* seguido de trituração com éter etílico e hexano. Ao analisar o espectro de RMN de ^1H do material bruto, foram identificados sinais relativos ao produto desejado 2-diazo-4-(morfolin-1-il)-3-oxobutanoato de etila (**92a**): um quarteto em 4,29 ppm e um tripleto em 1,32 ppm, referentes ao fragmento etoxi, dois tripletos em 3,74 e 2,59 ppm atribuídos aos hidrogênios da morfolina incorporados ao produto **92a** e um simpleto em 3,66 ppm referente ao grupamento CH_2N . Entretanto, foi observado também a presença do γ -azido- α -diazo- β -ceto éster **53**: um simpleto em 4,38 ppm, referente aos hidrogênios metilênicos (CH_2) e um quarteto em 4,29 ppm e um tripleto em 1,32 ppm, referentes ao fragmento etoxila. Também foi observada a presença do γ -cloro- α -diazo- β -ceto éster **16b**: simpleto em 4,63 ppm, quarteto em 4,32 ppm e tripleto em 1,32 ppm. A conversão para o produto γ -amino **92a** foi de apenas 28% e para o intermediário γ -cloro **16b** foi de 23%. A maior proporção foi observada para o subproduto azido diazo éster **53** (49%).

Já no estudo com a ausência de aditivo (Tabela 4, Entrada 2), não foi possível realizar o processo de trituração com éter etílico e hexano para separação da ABSNH_2 , o que ocasionou uma recuperação de massa alta (115%) ou seja, devido a ineficiência do tratamento reacional no espectro de RMN de ^1H do material bruto, foram identificados sinais relativos do produto desejado **92a**, além do subproduto γ -azido- α -diazo- β -ceto éster **53** e do intermediário γ -cloro- α -diazo- β -ceto éster **16b**. Também foi constatada a presença de ABSN_3 (24%), formada *in situ* e que não foi completamente consumida, e da sulfonilamida (16%). Diante destes resultados, a condição reacional utilizando BTEAC (Tabela 4, Entrada 1) apesar da conversão incompleta, ainda propiciou a maior formação para o produto desejado **92a** (28%) (Tabela 4, Entrada 1).

Conforme relatado na seção 4.3, a reação de transferência de diazo para a obtenção do γ -cloro- α -diazo- β -ceto éster **16b** utilizando a síntese *one-pot* requer de um controle adequado da quantidade de NaN_3 e do tempo reacional, uma vez que após 2 horas de reação nota-se a presença do γ -azido- α -diazo- β -ceto éster **53**, a partir da substituição nucleofílica do cloro pelo grupamento azido, como pode ser observado no Esquema 52. Como o tempo reacional empregado nas Entradas 1 e 2 (Tabela 4) foi de 24 horas, nestes casos, observou-se a formação

competitiva do γ -azido- β -ceto éster **53** junto com o produto desejado γ -amino- α -diazó- β -ceto éster **92a** e o intermediário **16b** (Esquema 52).



Esquema 52: Formação competitiva do γ -azido- β -ceto éster **53**.

As condições estudadas para a morfolina (Tabela 4, Entradas 1 e 2) também foram aplicadas para outra amina cíclica, a *N*-metilpiperazina (Tabela 4, Entradas 3 e 4). Na reação que foi conduzida com BTEAC como aditivo (Entrada 3), ocorreu a formação do produto desejado 2-diazó-4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxobutanoato de etila (**92b**): um quarteto em 4,26 ppm e um tripleto em 1,28 ppm, referentes ao fragmento etoxila, dois multipletos em 2,60-2,55 ppm e 2,48-2,42 ppm atribuídos aos hidrogênios da *N*-metilpiperazina incorporados ao produto **92b**, e um simpleto em 3,63 ppm referente aos hidrogênios metilênicos (CH₂), além de um simpleto em 2,24 ppm relativo aos hidrogênios do grupo *N*-metila (ver anexo, Espectro 13). No entanto, também foi observada a formação competitiva do γ -azido- β -ceto éster **53**. A conversão para o γ -amino- α -diazó- β -ceto éster **92b** foi de 81% e para o azido diazo éster **53** foi de 19%. Já a mesma reação na ausência de BTEAC (Tabela 4, Entrada 4) apresentou menor formação do produto desejado **92b** (60%), além de serem identificados os sinais relativos ao γ -azido- β -ceto éster **53** (40%).

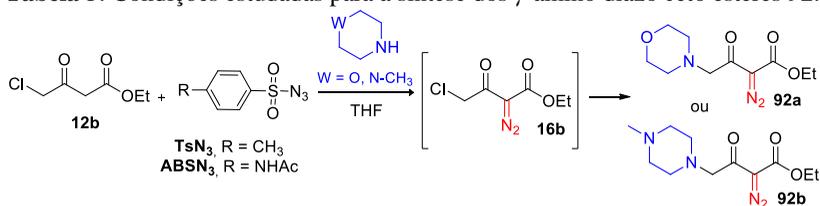
A partir desses resultados preliminares, constatou-se que a síntese dos γ -amino- α -diazó- β -ceto ésteres **92** utilizando a condição *one-pot* para a formação do ABSN₃ *in situ* não foi eficiente (Tabela 4), visto que não foi possível a conversão seletiva para os produtos **92a** e **92b** devido a formação competitiva do γ -azido- β -ceto éster **53**. Buscando uma condição reacional que pudesse obter somente os produtos desejados sem a presença de intermediários ou a formação de subprodutos, optou-se por utilizar o reagente de transferência de diazo previamente preparado, ou seja, partiu-se de ABSN₃ ou TsN₃ ao invés de gerá-lo *in situ*.

Inicialmente, estudou-se a preparação dos γ -amino- α -diazoo- β -ceto ésteres **92** a partir do 4-cloroacetoacetato de etila (**12b**) em THF como solvente, empregando como reagentes de transferência de diazo TsN₃ ou ABSN₃ conforme apresentado na Tabela 5. Na Entrada 1, foi colocado para reagir o 4-cloroacetoacetato de etila (**12b**) e TsN₃ na presença de 2,1 equiv de morfolina. A reação foi acompanhada por CCD e após 49 horas, iniciou-se o processo de trituração, utilizando como solvente uma mistura 9:1 de hexano/CH₂Cl₂, visto que testes iniciais utilizando somente hexano na trituração mostraram-se ineficientes na separação da TsNH₂, subproduto da reação de transferência de diazo. Entretanto o uso de hexano/CH₂Cl₂ também ocasionou dificuldades na separação do subproduto, o que refletiu em uma recuperação de massa alta (116%). A análise do espectro de RMN de ¹H do produto bruto confirmou a presença de TsNH₂ (40%) como contaminante do produto principal **92a**.

No estudo com ABSN₃ ao invés de TsN₃ (Tabela 5, Entrada 2), ocorreu maior facilidade na separação do produto **92a** do subproduto ABSNH₂ quando foi utilizado como solvente uma mistura 9:1 de hexano/CH₂Cl₂. A conversão para o γ -amino- α -diazoo- β -ceto éster **92a** foi de 87%. No espectro de IV, foi possível notar bandas atribuídas aos grupos diazo, carboxilato e ceto (2134, 1714 e 1665 cm⁻¹, respectivamente).

A partir deste resultado, indicando a melhor formação do produto **92a** com o uso de ABSN₃, realizou-se novos estudos, aumentando a quantidade de morfolina para 2,5 equiv e avaliando a presença dos aditivos BTEAC e β -CD. Diante da mudança na condição reacional, observou-se uma melhora na conversão para o γ -amino- α -diazoo- β -ceto éster **92a** com o uso de BTEAC (Tabela 5, Entrada 3), onde o rendimento bruto passou de 87 para 90%. Com o intuito de caracterizar o produto **92a**, realizou-se purificação por cromatografia em coluna em sílica gel, obtendo-se um rendimento de 72%.

A reação conduzida na presença de β -CD (Tabela 5, Entrada 4) não demonstrou ser eficiente para a obtenção de **92a**, já que a recuperação da massa ficou comprometida (33%) e o tratamento reacional para a separação do subproduto sulfonilamida (ABSNH₂) não foi de fácil operação.

Tabela 5: Condições estudadas para a síntese dos γ -amino diazo ceto ésteres **92**.

#	Transf. diazo	Amina cíclica (Equiv)	Tempo (h)	Massa recup. ^a (%)	Conversão ^b (%)	
					92a	92b
1	TsN ₃	Morfolina (2,1)	49	116	60	-
2	ABSN ₃	Morfolina (2,1)	24	87	87	-
3	ABSN ₃ /BTEAC	Morfolina (2,5)	24	90	90 ^c	-
4	ABSN ₃ / β -CD	Morfolina (2,5)	24	39	39	-
5	TsN ₃	<i>N</i> -Metilpiperazina (2,1)	24	124	-	48
6	ABSN ₃	<i>N</i> -Metilpiperazina (2,1)	24	45	-	45
7	ABSN ₃ /BTEAC	<i>N</i> -Metilpiperazina (2,5)	24	82	-	82 ^c
8	ABSN ₃ / β -CD	<i>N</i> -Metilpiperazina (2,5)	24	37	-	37

^a Condição: 4-cloroacetoacetato de etila **12b** (1,0 mmol), TsN₃ ou ABSN₃ (1,0 mmol), BTEAC (0,2 mmol) ou β -CD (0,05 mmol), THF (2,0 mL), t.a.

^b Conversão (%) foi determinada por RMN de ¹H da mistura bruta.

^c Rendimento após purificação por cromatografia em coluna: **Entrada 3**; 72% e **Entrada 7**: 35%.

As condições que foram empregadas para a morfolina também foram aplicadas à *N*-metilpiperazina (Tabela 5, Entradas 5-8). O emprego de TsN₃ (Entrada 5), também provocou dificuldades na separação do subproduto TsNH₂, o que ocasionou uma recuperação de massa alta (124%), similar à reação com morfolina (comparar com Entrada 1). A análise do espectro de RMN de ¹H do produto bruto confirmou a presença de TsNH₂, em cerca de 50%.

A reação que foi conduzida com ABSN₃ e 2,1 equiv de *N*-metilpiperazina (Tabela 5, Entrada 6) apresentou maior facilidade na separação do produto **92b** do subproduto ABSNH₂. Entretanto, a conversão para o γ -amino- α -diazo- β -ceto éster **92b** foi baixa (45%). Aumentando a quantidade de *N*-metilpiperazina para 2,5 equiv e usando BTEAC como aditivo (Entrada 7), houve maior formação do produto desejado **92b** (82%).

De forma a caracterizar o produto **92b**, neste caso, realizou-se purificação por cromatografia em coluna em sílica gel e em alumina. Ocorreram grandes perdas de massa com ambas as fases estacionárias utilizadas e o rendimento obtido ficou em torno de 35%. Entretanto,

com o uso da alumina foi possível obter um produto mais puro e, por consequência, o produto 2-diazo-4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxobutanoato de etila (**92b**), um composto inédito, foi caracterizado por espectroscopia de IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e por espectrometria de massas de alta resolução.

Por fim, para a reação conduzida na presença de β -CD (Tabela 5, Entrada 8) a recuperação da massa ficou comprometida (37%) e o tratamento reacional para a separação do subproduto ABSNH₂ não foi eficiente, similar ao observado na reação utilizando morfolina (comparar com Entrada 4).

Tendo em vista os resultados acima relatados, conclui-se que a condição utilizando ABSN₃ como reagente de transferência de diazo e 2,5 equiv da amina na presença de BTEAC como aditivo, descrita nas Entradas 3 e 7 da Tabela 5, foram mais favoráveis para a obtenção dos γ -amino diazo ceto ésteres **92a** e **92b**, sendo estes obtidos em rendimentos de moderados a bons.

4.5. Preparação do γ -azido- α -diazo- β -ceto éster **53 em meio aquoso por meio da geração *in situ* do reagente de transferência de diazo**

Nosso grupo de pesquisa vem desenvolvendo metodologias para a obtenção do γ -azido- α -diazo- β -ceto éster **53**, um composto que apresenta os grupamentos azido e diazo na mesma estrutura.^{19,105,108} Na literatura, poucos são os trabalhos que exploram a síntese e a reatividade de moléculas contendo tais funções simultaneamente.^{50,115-119}

Na seção 1.4 foi relatada a evolução dos métodos para a preparação do azido diazo éster **53**. Em estudos iniciais, a síntese envolveu o uso do mercurial diazo éster **87**, um reagente formado a partir da reação de óxido de mercúrio com diazoacetato de etila (**18**) (Esquema 41). Nosso grupo de pesquisa¹⁹ buscou uma metodologia que pudesse eliminar a utilização do mercurial diazo éster **87**, assim sendo foi desenvolvida uma alternativa para a obtenção do composto **53** por duas rotas distintas de síntese, partindo-se do 4-cloroacetato de etila (**12b**) (Esquema 42). Embora essa metodologia seja mais eficiente e segura, quando comparada ao uso do mercurial diazo éster **87**, ainda envolveu a necessidade de isolar e purificar por cromatografia em coluna os intermediários formados, assim como o produto azido diazo éster **53** desejado.

Diante disso, surgiu o interesse em desenvolver um método simples, prático e eficiente para a preparação de **53**, uma vez que apresenta-se como um bloco de construção versátil em síntese

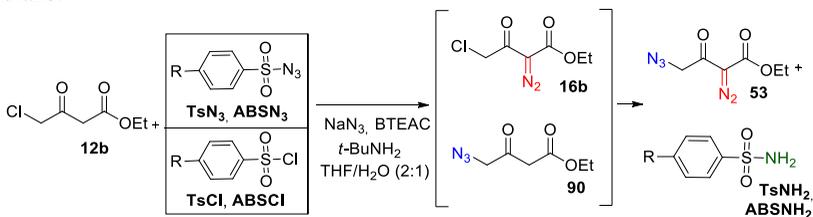
orgânica.^{50,103,106,107} Apesar da evolução na preparação do γ -azido- α -diazio- β -ceto éster **53**,¹⁹ ainda existe a possibilidade de otimizações para tornar mais prática esta rota sintética. Para isso buscou-se por uma condição simples e segura que possibilitasse menos etapas reacionais sem o isolamento de intermediários, e além disso, que evitasse o uso de qualquer processo de purificação do produto azido diazo **53**.

A partir dos resultados obtidos na síntese *one-pot* do γ -cloro- α -diazio- β -ceto éster **16b** (Tabela 3, Entrada 5), onde foi observada a formação do azido diazo **53** quando utilizou-se um excesso de NaN_3 e um tempo reacional prolongado, foi possível dar início aos estudos envolvendo a síntese *one-pot* de **53** a partir de 4-cloroacetoacetato de etila (**12b**) (Tabela 6).

Inicialmente, realizou-se um estudo com os reagentes de transferência TsN_3 e ABSN_3 previamente preparados (Tabela 6, Entradas 1 e 2, respectivamente) com intuito de fazer um comparativo com os resultados envolvendo os reagentes de transferência de diazo preparados *in situ* (Entradas 3 e 4). Para isso, utilizou-se um excesso de NaN_3 (2,1 equiv), *t*- BuNH_2 como catalisador básico e uma mistura de $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$ como solvente modelo. Após tratamento reacional com éter etílico e trituração com hexano, observou-se que as recuperações de massa foram equivalentes (35%). Analisando os espectros de RMN de ^1H dos materiais brutos (Entradas 1 e 2), foram identificados sinais relativos ao produto desejado γ -azido- α -diazio- β -ceto éster **53**. Além disso, também foi observado o γ -azido- β -ceto éster **90** (quarteto em 4,15 ppm, simpletos em 3,40 e 4,06 ppm e tripleto em 1,20 ppm), o γ -cloro- α -diazio- β -ceto éster **16b** e as respectivas sulfonilamidas (1-3%). As conversões para o produto **53** foram próximas (86-88%), assim como as conversões aos intermediários **16b** e **90**. Para ambos os casos, ocorreram dificuldades na separação da sulfonilamida, subproduto da reação de transferência de diazo.

Dando prosseguimento ao estudo, a geração *in situ* dos reagentes de transferência de diazo TsN_3 e ABSN_3 (Tabela 6, Entradas 3 e 4, respectivamente) envolveu o uso dos respectivos cloretos (TsCl e ABSCl) e NaN_3 . Utilizou-se um excesso de NaN_3 (3,1 equiv) para que a substituição do cloro pelo grupo azido seja favorecida.

Tabela 6: Condições estudadas para diferentes reagentes de transferência de diazo.



#	Transf. diazo (Equiv)	NaN_3 (Equiv)	Tempo (h)	Massa recup. ^a (%)	Distribuição de componentes ^{a,b} (%)			
					16b	90	53	
1	TsN_3	1,0	2,1	18	35 ^c	3	2	86
2	ABSN_3	1,0	2,1	18	35 ^c	5	2	88
3	TsCl	1,0	3,1	18	36 ^c	2	5	86
4	ABSCl	1,0	3,1	18	37 ^c	6	3	91
5	ABSCl	1,3	2,5	24	45 ^d	3	-	95
6	ABSCl	1,3	2,5	18	33 ^{d,e}	-	4	96

^a Condição: 4-cloroacetoacetato de etila (**12b**, 1,0 mmol), TsN_3 , ABSN_3 , TsCl ou ABSCl (1,0-1,3 mmol), BTEAC (0,2 mmol), *t*-BuNH₂ (1,0 mmol), THF (2,0 mL), H_2O (1,0 mL), t.a.

^b Distribuição de componentes (%) foi determinada por RMN de ¹H da mistura bruta.

^c Tratamento reacional: NaHCO_3 (1x), *brine* (1x), trituração: éter etílico/hexano (4x).

^d Tratamento reacional: *brine* (1x), trituração: éter etílico/hexano (4x).

^e Uso de aquecimento utilizando banho de óleo (40-50 °C).

Na Entrada 3 (Tabela 6), o uso do TsCl propiciou a formação de, essencialmente, do produto desejado **53** (86%), mas também traços dos intermediários **16b** e **90** (2% cada). Além disso, observou-se que 3-4% de TsCl não reagiu e ocorreram dificuldades na separação da TsNH_2 , subproduto da reação de transferência de diazo. Já com o uso de ABSCl (Tabela 6, Entrada 4) observou-se melhor conversão para o produto **53** (91%), além disso, o tratamento para a separação do subproduto sulfonilamida (ABSNH_2) foi de fácil operação. Observou-se que todo ABSCl foi consumido, diferente do que foi observado para o TsCl (Entrada 3).

A partir desses resultados preliminares, a condição descrita na Tabela 6, Entrada 4, em que utilizou-se ABSCl como precursor para geração *in situ* de ABSN_3 , foi a mais eficiente para a formação do γ -azido- α -diazo- β -ceto éster **53** se comparada ao uso dos reagentes de transferência de diazo previamente preparados (Entradas 1 e 2) ou do precursor TsCl (Entrada 3). A partir desta condição, buscou-se otimizar a síntese de **53** realizando estudos adicionais.

Com o intuito de converter os intermediários γ -cloro- α -diazio- β -ceto éster **16b** e γ -azido- β -ceto éster **90** para o produto γ -azido- α -diazio- β -ceto éster **53**, foi aumentado o tempo reacional de 18 para 24 horas, além disso, aumentou-se a quantidade de ABSCl e diminuiu-se a quantidade de azida sódica (Tabela 6, Entrada 5). Ainda, o tratamento aquoso foi realizado somente com lavagens de *brine*, já que nos casos anteriores, após o tratamento aquoso com NaHCO₃ e *brine*, ocorreu diminuição na massa recuperada devido à perda parcial do produto azido diazo éster **53** na fase aquosa básica. Diante dessas mudanças nos parâmetros, observou-se uma melhora na conversão para o azido diazo **53** (95%), e na massa recuperada, que passou de 37 para 45%, além de uma diminuição na proporção dos intermediários **16b** e **90** ($\leq 3\%$).

A reação foi também conduzida sob aquecimento (40-50 °C) (Tabela 6, Entrada 6). Após 18 horas de reação, o aumento da temperatura não demonstrou ser vantajoso para a obtenção do γ -azido- α -diazio- β -ceto éster **53**, já que a recuperação da massa ficou comprometida (33%). A conversão para o produto **53** foi de 96% e ainda identificaram-se sinais relativos ao intermediário γ -azido- β -ceto éster **90** (4%).

Tendo em vista os resultados acima relatados, conclui-se que a condição utilizando a geração *in situ* de ABSN₃ a partir do emprego de 1,3 equiv de ABSCl, 2,5 equiv de NaN₃ e 1,0 equiv de *t*-BuNH₂ na presença de 0,2 equiv de BTEAC em 24 horas de reação, reportada na Tabela 6, Entrada 5, foi a mais adequada para dar continuidade na otimização da preparação do γ -azido- α -diazio- β -ceto éster **53**. Destaca-se ainda que o ABSCl é um reagente comercial e não necessita de qualquer processo de purificação para posterior uso. Já no caso dos agentes de transferência de diazo, TsN₃ e ABSN₃, ambos precisam ser previamente preparados a partir dos respectivos cloretos.

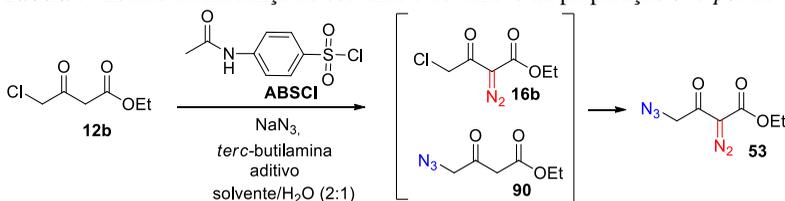
Deve-se ressaltar que nos estudos realizados na Tabela 6 (Entradas 1-6) após a etapa de tratamento reacional observou-se em torno de 1-3% das respectivas sulfonilamidas (TsNH₂ ou ABSNH₂), demonstrando que a separação do subproduto ainda não estava otimizada. Procurando contornar esse problema, utilizou-se um papel filtro com porosidade menor (8 μ m) para tentar separar os resquícios das sulfonilamidas, que são sólidos brancos finos. De fato, o uso desse papel filtro foi introduzido no próximo parâmetro estudado, a mudança do solvente (Tabela 7) e a presença da sulfonilamida ABSNH₂ não foi mais observada.

Na Tabela 7 está demonstrado os resultados obtidos com o estudo da mudança do solvente. Para todos os solventes estudados (Entradas 1-

6), após o tratamento reacional, foram identificados sinais relativos ao produto desejado γ -azido- α -diazo- β -ceto éster **53**. Entretanto, a acetona foi o solvente que apresentou melhor conversão para o produto **53** (99%), bem como a maior massa recuperada (65%, Entrada 6).

Com os demais solventes testados, observou-se a presença do intermediário γ -cloro- α -diazo- β -ceto éster **16b** (1-4%) (Tabela 7, Entradas 2-5). No caso do uso de acetato de etila (Entrada 1), este propiciou maior formação do intermediário **16b** (64%). Diante desse resultado, o uso de um sistema bifásico (acetato de etila/H₂O) não se mostrou como um meio reacional eficiente para a síntese *one-pot* do γ -azido- α -diazo- β -ceto éster **53**.

Tabela 7: Estudo da mudança do solvente e do aditivo na preparação *one-pot* de **53**.



#	Solvente	Aditivo (Equiv)	Massa recup. (%) ^a	Distribuição de componentes (%) ^b		
				16b	90	53
1	Acetato de etila	BTEAC 0,2	82	64	-	36
2	Metanol	BTEAC 0,2	46	4	-	96
3	Etanol	BTEAC 0,2	43	4	-	96
4	Isopropanol	BTEAC 0,2	52	3	-	97
5	Acetonitrila	BTEAC 0,2	55	2	-	98
6	Acetona	BTEAC 0,2	65	1	-	99
7	Acetona	TBAB 0,2	37	3	1	95
8	Acetona	β -CD 0,1	71	-	-	99
9	Acetona	-	57	1	-	99

^a Condições: 4-cloroacetoacetato de etila (**12b**, 1,0 mmol), ABSCI (1,3 mmol), NaN₃ (2,5 mmol), *t*-BuNH₂ (1,0 mmol), solvente (2,0 mL), H₂O (1,0 mL), 24 h, t.a.

Tratamento reacional: *brine* (1x), trituração com éter etílico/hexano (4x).

^b Distribuição de componentes (%) foi determinada por RMN de ¹H da mistura bruta.

Como a acetona foi o solvente que propiciou melhor conversão para o produto γ -azido- α -diazo- β -ceto éster **53** dentre os solventes testados (Tabela 7, Entrada 6), esta foi utilizada para avaliar o efeito da utilização dos aditivos brometo de tetrabutilamônio (TBAB) e β -CD. O uso de TBAB (Entrada 7) forneceu massa recuperada baixa (37%), conversão incompleta para o produto **53** (95%) e presença dos intermediários **16b** e **90** (3 e 1%, respectivamente). Além disso, o uso do

TBAB acarretou dificuldades na trituração com hexano para retirada do subproduto ABSNH₂, pois o produto γ -azido- α -diazó- β -ceto éster **53** ficou impregnado no subproduto, dificultando a separação e como consequência impactando na massa recuperada. Por outro lado, o uso de β -CD (Entrada 8) proporcionou a melhor massa recuperada (71%), mesmo utilizando menor quantidade do aditivo (0,1 equiv) em relação aos demais aditivos (BTEAC ou TBAB, 0,2 equiv).

Também estudou-se a reação na ausência de aditivo (Tabela 7, Entrada 9), a qual forneceu uma massa recuperada de 57%, sendo que não foram observados os intermediários **16b** e **90**. No entanto, com o uso dos aditivos BTEAC (Entrada 6; 65%) e β -CD (Entrada 9; 71%) foram observadas as maiores porcentagens de massa recuperada.

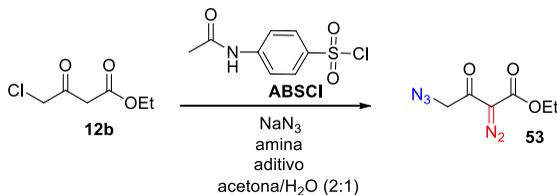
Tendo em vista que o azido diazo éster **53** será utilizado como precursor em uma variedade de estudos de reatividade, como nas reações de condensação de Knoevenagel-Knittel e em reações de redução (ver seções 4.7 e 4.9), buscou-se ampliar a escala da reação de 1 para 3 mmol. Assim, as melhores condições obtidas com *t*-BuNH₂ e BTEAC (Tabela 7, Entrada 6) e *t*-BuNH₂ e β -CD (Entrada 8) foram testadas, nesta escala, como pode ser observado na Tabela 8. Quando utilizou-se *t*-BuNH₂ como base e BTEAC como aditivo nos tempos reacionais de 12 horas (Entrada 1) e 18 horas (Entrada 2), observou-se que as recuperações das massas foram próximas (56 e 59%, respectivamente). Analisando os espectros de RMN de ¹H dos materiais brutos, foram identificados somente sinais relativos ao produto desejado γ -azido- α -diazó- β -ceto éster **53**.

Na Entrada 3 (Tabela 8), foi testada a condição empregando *t*-BuNH₂ como base e β -CD como aditivo em um tempo reacional de 16 horas. Devido à β -CD apresentar custo mais elevado que o BTEAC (β -CD; R\$ 1637,00/100 g e BTEAC; R\$ 315,00/100 g),²⁷ bem como massa molecular maior, optou-se por testar uma quantidade menor de β -CD, passando de 0,1 para 0,05 equiv. Neste caso, a conversão para o azido diazo éster **53** foi de 60%, sendo que no espectro de RMN de ¹H do material bruto constatou-se somente a presença de sinais relativos ao produto desejado **53**.

Motivado pelos resultados obtidos na síntese *one-pot* dos compostos α -diazó carbonilados **16** (seção 4.3) utilizando *i*-Pr₂NH como catalisador básico, realizaram-se testes com esta amina na síntese *one-pot* do γ -azido- α -diazó- β -ceto éster **53**. Na Entrada 4 (Tabela 8), testou-se a combinação *i*-Pr₂NH/BTEAC em um tempo reacional de 16 horas. Neste caso, o tratamento reacional utilizando trituração com éter etílico e hexano para a separação do subproduto ABSNH₂ também mostrou-se

de fácil operação. Em adição, com a mudança da base de *t*-BuNH₂ para *i*-Pr₂NH não foram observadas mudanças significativas no rendimento (59 versus 58%, respectivamente, Entradas 2 e 4). Entretanto, o uso da combinação *i*-Pr₂NH/ β -CD (Entrada 5) propiciou uma conversão para o produto **53** de 78%. Instigado por este ótimo resultado, decidiu-se diminuir o tempo reacional de 16 para 12 horas (Entrada 6), mas o rendimento para o azido diazo éster **53** foi menor (68%).

Tabela 8: Estudo da preparação de γ -azido- α -diazo- β -ceto éster **53** na escala de 3 mmol.



#	Amina	Aditivo (Equiv)	Tempo (h)	Rend. (%) ^{a,b}
1	<i>t</i> -BuNH ₂	BTEAC (0,6)	12	56
2	<i>t</i> -BuNH ₂	BTEAC (0,6)	18	59
3	<i>t</i> -BuNH ₂	β -CD (0,15)	16	60
4	<i>i</i> -Pr ₂ NH	BTEAC (0,6)	16	58
5	<i>i</i> -Pr ₂ NH	β -CD (0,15)	16	78
6	<i>i</i> -Pr ₂ NH	β -CD (0,15)	12	68

^a Condições: 4-cloroacetoacetato de etila (**12b**, 3,0 mmol), ABSCI (3,9 mmol), NaN₃ (7,5 mmol), *t*-BuNH₂ ou *i*-Pr₂NH (3,0 mmol), aditivo, acetona (6,0 mL), H₂O (3,0 mL), t.a. Tratamento reacional: *brine* (1x), trituração: éter etílico/hexano (4x).

^b Rendimento (%) foi determinada por RMN de ¹H da mistura bruta.

Diante desses resultados, com o ajuste de uma variedade de parâmetros, incluindo o uso de diferentes reagentes de transferência de diazo, solventes, bases e aditivos, bem como o tempo reacional e as quantidades estequiométricas, foi possível encontrar a melhor condição para a preparação do γ -azido- α -diazo- β -ceto éster **53**. Para a escala de 1 mmol, a combinação de *t*-BuNH₂ como base e BTEAC como aditivo foi eficiente, apresentando uma conversão de 65%, mas observou-se que com o aumento da escala para 3 mmol o rendimento decaiu consideravelmente (56%) (Tabela 7, Entrada 6 e Tabela 8, Entrada 1).

A melhor condição encontrada para a síntese *one-pot* do azido diazo éster **53** na escala de 3 mmol foi com o uso da combinação *i*-

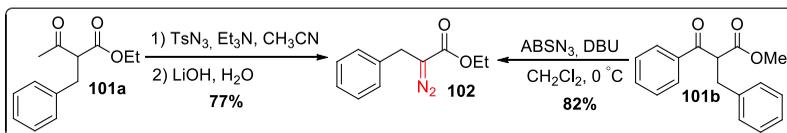
$\text{Pr}_2\text{NH}/\beta\text{-CD}$, fornecendo um rendimento de 78%, como apresentado na Tabela 8 (Entrada 5). Outra observação relevante é que, das várias tentativas de reprodutibilidade da condição utilizando *i*- Pr_2NH como base e $\beta\text{-CD}$ como aditivo, os rendimentos obtidos variaram na faixa de 70 a 84%.

Assim, desenvolveu-se uma metodologia viável para a preparação *one-pot* do γ -azido- β -ceto éster **53** a partir do 4-cloroacetoacetato de etila (**12b**) comercial e da geração *in situ* do reagente de transferência de diazo (ABSN_3). Para esta metodologia foi possível o uso de reagentes simples que não necessitam de processo de purificação prévio e são comercialmente disponíveis e baratos. O tratamento reacional para a separação do produto **53** da respectiva sulfonamida (ABSNH_2), subproduto da reação, também mostrou-se de fácil operação, levando à obtenção do composto **53** com alto grau de pureza, de forma que a purificação por cromatografia em coluna fez-se desnecessária.

4.6. Estudo da preparação do 2-diazo-3-fenilpropanoato de etila (102) utilizando a reação de transferência de diazo

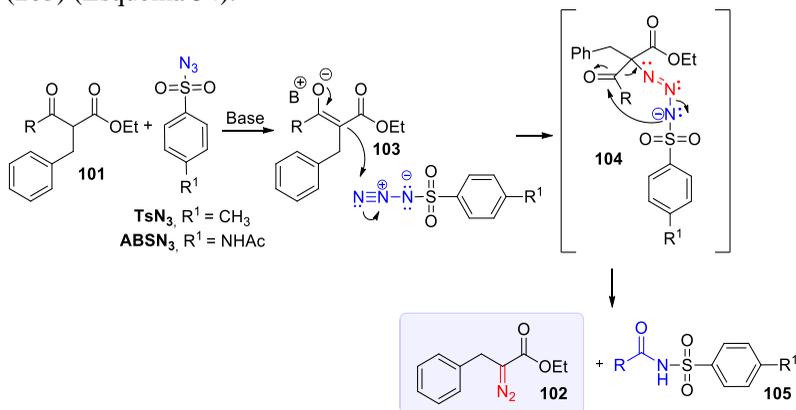
Pode-se observar que até o momento os estudos envolveram reações de transferência de diazo para a preparação de compostos α -diazo carbonilados com grupos retiradores de elétrons (GRE/GRE). Motivado pelos resultados positivos obtidos na síntese *one-pot* de α -diazo carbonilados **16** (seção 4.3), e tendo em vista que foi possível o uso de uma metodologia simples, prática e segura para a geração *in situ* do reagente de transferência de diazo (ABSN_3) em meio aquoso, realizou-se a síntese *one-pot* do 2-diazo-3-fenilpropanoato de etila (**102**), um composto diazo que possui grupo doador e retirador de elétrons (GDE/GRE).

Na literatura é reportado que α -benzil diazo ésteres são intermediários versáteis em reações orgânicas, por exemplo, em reações de inserção O-H, N-H e S-H.^{33,120-122} Os métodos mais gerais utilizados para a preparação do α -benzil diazo éster **102** envolvem o emprego de β -ceto ésteres α -benzilados como material de partida, o qual posteriormente é utilizado na reação de transferência de diazo com clivagem do grupo acil, conforme apresentado no Esquema 53.^{120,123,124} Usualmente, TsN_3 ou ABSN_3 é empregado como reagente de transferência de diazo e DBU (1,8-diazabi-ciclo[5.4.0]undec-7-eno) ou Et_3N (trietilamina) como base.



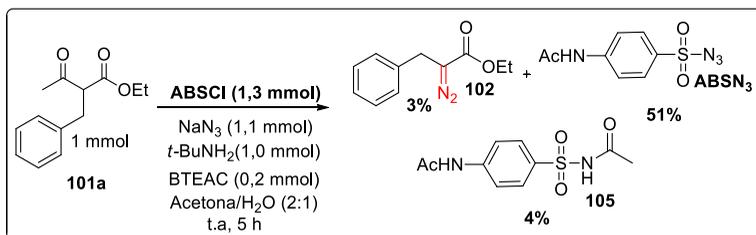
Esquema 53: Métodos para obtenção do α -benzil diazo éster (**102**) relatados na literatura.^{120,123,124}

O mecanismo da reação de transferência de diazo com clivagem acídica para a formação do α -benzil diazo éster **102** envolve a formação do respectivo enolato estabilizado **103** pela desprotonação a partir de **101** conforme apresentado no Esquema 54. Por sua vez, **103** reage com o nitrogênio terminal do reagente de transferência de diazo (TsN₃ ou ABSN₃) formando o intermediário **104**, que em seguida sofre um rearranjo a partir da clivagem do grupo acil formando o composto desejado 2-diazo-3-fenilpropanoato de etila (**102**) e *N*-acilsulfonamida (**105**) (Esquema 54).



Esquema 54: Mecanismo da reação de transferência de diazo com clivagem de acil para a formação do α -benzil diazo éster **102**.

Assim, empregando a condição *one-pot*, foi colocado para reagir o 2-benzilacetato de etila (**101a**), ABSCl, NaN₃, *t*-BuNH₂ e BTEAC, em acetona e água à temperatura ambiente. Após 5 horas de reação e *work-up* aquoso, ocorreram dificuldades para realizar o processo de trituração com hexano. Pelo espectro de RMN de ¹H determinou-se a distribuição de componentes (%) da mistura bruta. Foi possível identificar sinais correspondentes ao material de partida **101a** (42%) e ABSN₃ (51%) formado *in situ*, juntamente com 3% do produto desejado **102** e 4% da *N,N'*-diacetilsulfanilamida **105** (Esquema 55).



Esquema 55: Síntese *one-pot* do 2-diazo-3-fenilpropanoato de etila (**102**) a partir do 2-benzilacetoacetato de etila (**101a**).

Diante desse resultado, constatou-se que a síntese do 2-diazo-3-fenilpropanoato de etila (**102**) utilizando a geração de ABS_3 *in situ* ocorreu de maneira mais lenta, visto que foi possível a conversão para o produto **102** de apenas 3%. Buscando uma condição reacional que pudesse fornecer de maneira eficiente o α -benzil diazo éster **102**, optou-se por empregar o reagente de transferência de diazo previamente preparado (TsN_3 ou ABS_3) e $t\text{-BuNH}_2$ como base, conforme apresentado na Tabela 9 (Entradas 1 e 2, respectivamente). Em ambos os estudos o tempo de reação foi de 24 horas e ao final adicionou-se AcOEt nas misturas reacionais e as fases orgânicas foram lavadas com NaOH 1 M. As análises dos espectros de RMN de ^1H dos materiais brutos confirmaram o consumo parcial do material de partida **101a** e a formação do α -benzil diazo éster **102** em conversões de 44% com TsN_3 (Entrada 1) e com ABS_3 de 37% (Entrada 2).

Tabela 9: Obtenção de α -benzil diazo éster **102** usando ABS_3 ou TSN_3 .

Reaction scheme showing the synthesis of ethyl 2-diazo-3-phenylpropanoate (**102**) from ethyl 2-benzylacetoacetate (**101a**) using ABS_3 or TSN_3 and $t\text{-BuNH}_2$ in THF.

#	Transf. diazo	$t\text{-BuNH}_2$ (Equiv)	Tempo (h)	Massa recup. (%)	Conversão ^{a,b} (%)
					102
1	TsN_3	1,0	24	117	44
2	ABS_3	1,0	24	162	37
3	ABS_3	1,0+0,5 ^c	16	169	>99

^a Condição: 2-benzilacetoacetato de etila (**101**; 1,0 mmol), $t\text{-BuNH}_2$ (1,0-1,5 mmol), THF (2,0 mL), t.a. Tratamento reacional: lavagem com NaOH 1 M.

^b Conversão (%) foi determinada por RMN de ^1H da mistura bruta.

^c adição de mais 0,5 equiv de ABS_3 após 1 h de reação.

Buscando a conversão total para o α -benzil diazo éster **102**, repetiu-se a condição empregada na Entrada 2 (Tabela 9) em que utilizou-se ABSN₃ como fonte de diazo, e após 1 hora de reação adicionou-se mais uma porção de ABSN₃ (0,5 mmol) e *t*-BuNH₂ (0,5 mmol) (Entrada 3). A reação foi acompanhada por CCD e após 16 horas observou-se o consumo total do material de partida **101a**.

No espectro de RMN de ¹H observou-se um simpleto em 3,63 ppm atribuído ao metileno do substituinte benzil, além de sinais entre 7,35-7,21 ppm pertencentes ao grupo fenil, e um quarteto em 4,26 ppm e um tripleto em 1,28 ppm referentes ao grupamento etoxila. Esses sinais são consistentes com a formação do 2-diazo-3-fenilpropanoato de etila (**102**) (ver anexo, Espectro 18).¹²⁰ Entretanto, foi necessária a purificação em coluna cromatográfica para a retirada da ABSN₃ usada em excesso e da *N,N'*-diacetilsulfanilamida **105**, subproduto da reação. O rendimento após purificação foi de 69%.

Comparado com os rendimentos reportados na literatura (77 e 82%, Esquema 53)^{120,124} foi observado que o rendimento do 2-diazo-3-fenilpropanoato de etila (**102**) foi menor (69%) com o uso de ABSN₃ como reagente de transferência de diazo e *t*-BuNH₂ como catalisador básico. No entanto, destaca-se que apesar dos rendimentos reportados na literatura serem maiores, foi empregado condições reacionais drásticas envolvendo o controle cuidadoso da temperatura, o uso de bases fortes e solvente clorado e, além disso, o uso de mais de uma etapa reacional. Assim, o uso de ABSN₃ como reagente de transferência de diazo e *t*-BuNH₂ reforça que este método é viável e apresenta grande potencial sintético para a preparação de compostos diazo utilizando uma condição mais branda.

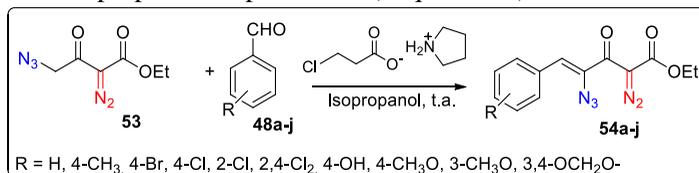
4.7. Preparação e estudo da reatividade dos vinil azido diazo ésteres 54

4.7.1. Reação de condensação de Knoevenagel-Knittel para a preparação dos vinil azido diazo ésteres 54

Após o estudo da preparação do azido diazo éster **53** ter sido estabelecido, passou-se a empregá-lo como substrato em reações de condensação de Knoevenagel-Knittel para obtenção dos vinil azido diazo ésteres **54**. A metodologia utilizada para a preparação dos compostos **54** foi a condição reacional desenvolvida pelo nosso grupo de pesquisa.¹⁹ Neste trabalho, a formação dos produtos da condensação de Knoevenagel-Knittel **54** envolveu estudos com aldeídos aromáticos,

diversos solventes e uma variedade de ácidos carboxílicos e aminas. A mistura do ácido com a amina promove a formação de um sal de amônio que atua como catalisador.

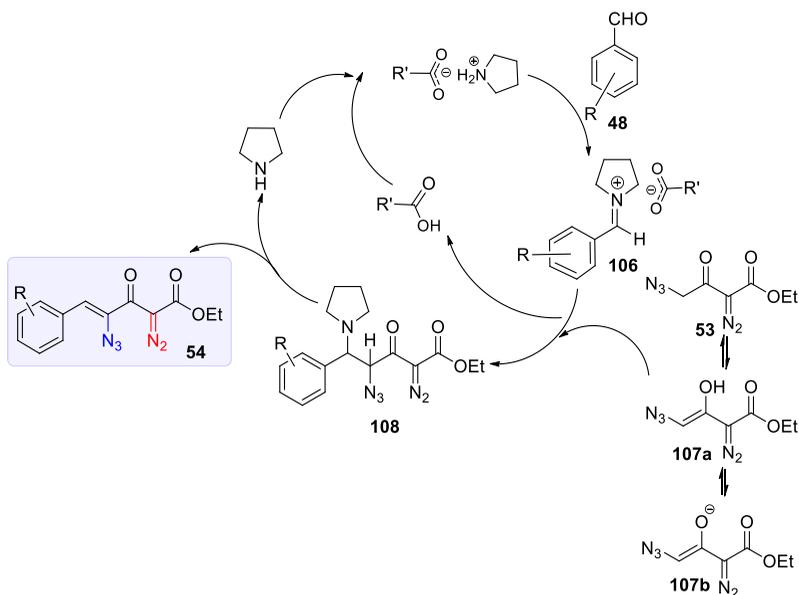
O procedimento visando obter os vinil azido diazo ésteres **54** consiste em colocar para reagir o γ -azido- α -diazó- β -ceto éster **53** e um aldeído aromático **48**, em quantidades equimolares, em isopropanol à temperatura ambiente. Em seguida, ao meio reacional é adicionado o sal de amônio, previamente gerado em um frasco à parte pela mistura de ácido 3-cloropropiônico e pirrolidina (Esquema 56).



Esquema 56: Reação de condensação de Knoevenagel-Knittel reportada pelo grupo.¹⁹

O mecanismo proposto^{19,125,126} para a reação de condensação de Knoevenagel-Knittel envolve a ativação do aldeído via a formação do íon imínio **106** catalisado por ácido (Esquema 57). Após, o mesmo sofre um ataque nucleofílico do enol **107a** ou do enolato **107b** para a formação do intermediário **108** que posteriormente sofre eliminação de pirrolidina formando o vinil azido diazo éster **54** e regenerando o catalisador.

Tendo em vista que os vinil azido diazo ésteres **54** serão utilizados para estudos posteriores de reatividade, buscou-se ampliar a escala da reação de 1,0 para 2,0 mmol. Inicialmente, colocou-se para reagir em quantidades equimolares o azido diazo éster **53** e *p*-tolualdeído (**48a**) em isopropanol catalisado pelo sal de amônio formado pela mistura de ácido 3-cloropropiônico e pirrolidina.



Esquema 57: Mecanismo da reação de condensação de Knoevenagel-Knittel.

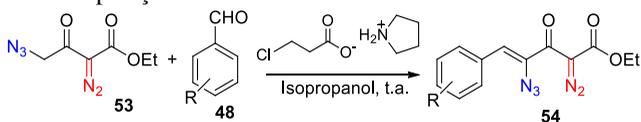
Após tratamento reacional e purificação por cromatografia em coluna, observou-se uma diminuição do rendimento de 90 para 56% quando comparado com os dados anteriores descritos pelo nosso grupo de pesquisa.¹⁹ Ao analisar o espectro de RMN de ^1H do material bruto foram observados os sinais referentes ao produto esperado **54a**: dois dupletos em 7,68 e 7,19 ppm ($J = 8,0$ Hz) referentes aos dois pares de hidrogênios *orto* e *meta* do anel aromático *para*-substituído, respectivamente, um simpleto em 6,45 ppm atribuído ao hidrogênio vinílico, um quarteto em 4,31 ppm e um tripleto em 1,30 ppm ($J = 7,2$ Hz), referentes ao fragmento etoxi carbonil e um simpleto em 2,37 ppm do grupamento metil do anel aromático *para*-substituído (ver anexo, Espectro 21). Entretanto, também foram observados sinais relativos ao γ -azido- α -diazó- β -ceto éster **53** de partida, indicando que a conversão ao produto esperado **54** não foi completa.

A partir desse resultado, buscou-se aumentar a quantidade de *p*-tolualdeído (**48a**) de 1,0 para 1,25 equiv, além disso, aumentou-se a quantidade do sal de amônio empregado como catalisador de 1,0 para 1,5 equiv. Diante dessas mudanças nos parâmetros, ao analisar o espectro de RMN de ^1H do material bruto não foi observado o azido diazo éster **53**. Após purificação por cromatografia em coluna para a

retirada do excesso de aldeído aromático **48a**, o rendimento obtido foi de 78% (Tabela 10, Entrada 1).

Em seguida, estendeu-se a metodologia para outros aldeídos aromáticos. Na Tabela 10 estão apresentados os rendimentos dos vinil azido diazo ésteres **54** obtidos a partir da reação de condensação de Knoevenagel-Knittel. A formação dos produtos de condensação **54a-d** na escala de 2 mmol ocorreu de maneira eficiente e após purificação por cromatografia em coluna foram obtidos com bons rendimentos.

Tabela 10: Preparação dos vinil azido diazo éster **54** na escala de 2 mmol.^a



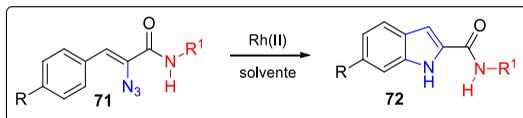
#	R	Produto	Tempo (h)	Rend. (%) ^b
1	4-CH ₃	54a	26	78
2	4-CH ₃ O	54b	22	68
3	3-CH ₃ O	54c	19	63
4	4-Br	54d	26	60

^a Condição: γ -azido- α -diazo- β -ceto éster **53** (2,0 mmol), aldeído aromático **48** (2,5 mmol), ácido 3-cloropropiônico (3,0 mmol), pirrolidina (3,0 mmol), isopropanol (4,0 mL), t.a. Tratamento reacional: HCl 0,1 M (1x), NaHCO₃ (1x), *brine* (1x).

^b Rendimento obtido após purificação por cromatografia em coluna.

4.7.2. Estudo da preparação dos indol-2-carboxamidas **72** a partir das α -azido cinamamidas **71**

Devido ao potencial biológico das indol-2-carboxamidas⁷¹⁻⁷⁴ e à ausência de métodos verdadeiramente simples para a síntese desta classe de compostos, é de grande relevância a busca por metodologias eficientes para a preparação de moléculas que apresentam tamanha importância. Recentemente, estudos preliminares realizados em nosso grupo de pesquisa¹⁹ descreveram a obtenção de indol-2-carboxamidas **72**, a partir da reação de inserção intramolecular de nitrenóide na ligação C-H utilizando como precursor as α -azido cinamamidas **71** (Esquema 58).



Esquema 58: Obtenção dos indóis **72** a partir das α -azido cinamamidas **71**.

Entretanto, os estudos para a preparação e caracterização de indol-2-carboxamidas **72** utilizando como precursor as α -azido cinamamidas **71** ficaram incompletos,¹⁹ ou seja, até o momento os compostos obtidos foram caracterizados apenas por IV e RMN de ¹H, o que permitiu afirmar que ocorreu a formação dos indóis **72**. Torna-se, portanto, necessário a obtenção de espectros de RMN de ¹³C e análises de massas de alta resolução desses compostos para corroborar com os demais dados, bem como a definição das condições reacionais e dos rendimentos em cada caso.

Para dar início aos estudos da preparação de indol-2-carboxamidas **72** buscou-se a obtenção das α -azido cinamamidas **71** precursoras, para isso utilizou-se a condição reacional desenvolvida pelo nosso grupo de pesquisa,¹⁹ a partir da reação de aminólise dos vinil azido diazo ésteres **54** na presença de aminas nucleofílicas. Dessa forma, colocou-se para reagir 1 equiv de vinil azido diazo éster **54** e 1,2 equiv de uma amina primária (*n*-butilamina, alilamina ou benzilamina) (Tabela 11). Após o consumo do material de partida, a mistura bruta foi diluída com CH₂Cl₂ e lavada com HCl 0,1 M e *brine*. Após evaporação do solvente, foram obtidos sólidos amarelos que posteriormente foram submetidos à purificação por cromatografia em coluna, gerando as α -azido cinamamidas **71** com bons rendimentos.

Tabela 11: Obtenção das α -azido cinamamidas **71** a partir dos vinil azido diazo ésteres **54**.

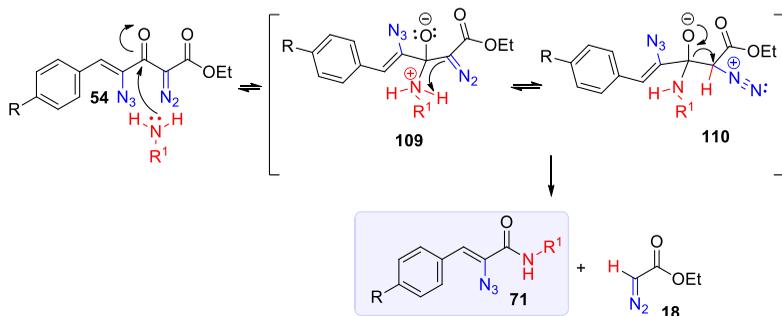
#	R ¹	R	Produto	Tempo (h)	Rend. (%) ^b
1	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	71a	22	72
2	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃ O	71b	9	79
3	CH ₂ =CHCH ₂	CH ₃ O	71c	2	76
4	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	Br	71d	2	76
5	C ₆ H ₅ CH ₂	Br	71e	35	77

^a Condição: vinil azido diazo éster **54** (1,0 mmol), amina primária (1,2 mmol), THF (2,0 mL), t.a. Tratamento reacional: HCl 0,1 M (1x), *brine* (1x).

^b Rendimentos obtidos após purificação por cromatografia em coluna.

O mecanismo proposto^{19,127} para a reação de aminólise dos vinil azido diazo ésteres **54** com aminas primárias envolve inicialmente o ataque nucleofílico do átomo de nitrogênio da amina na carbonila

cetônica de **54**, gerando o intermediário **109** (Esquema 59). O carbono do grupo diazo em **109** abstrai um hidrogênio ligado ao nitrogênio da amina, formando assim o intermediário **110**. Por fim, ocorre a regeneração da dupla ligação da carbonila, provocando a clivagem da ligação C-C entre a carbonila e o carbono do grupo diazo para gerar os produtos **71** e **18**.



Esquema 59: Proposta de mecanismo para a formação das α -azido cinamamidas **71** a partir dos vinil azido diazo ésteres **54**.

Como as α -azido cinamamidas **71** apresentam-se na forma sólida e com o intuito de empregar uma técnica de purificação que utilize uma quantidade menor de solvente e que não necessite de cromatografia em coluna, foram realizadas tentativas de recristalização destas moléculas. Utilizou-se como solvente hexano, éter etílico ou uma mistura de ambos. Após análise de RMN de ^1H , os produtos sólidos recristalizados em uma mistura de hexano e éter etílico foram obtidos com alto grau de pureza. Entretanto, ocorreram grandes perdas de massa, em torno de 50%. Dessa forma, apesar da recristalização ser eficiente para a purificação das α -azido cinamamidas **71**, preferiu-se continuar as purificações por cromatografia em coluna devido a maior massa recuperada obtida por esta técnica.

Após obter as α -azido cinamamidas **71**, passou-se a empregá-las nos estudos para a preparação de indóis **72**. Utilizou-se como substrato modelo o (*Z*)-2-azido-*N*-butil-3-(4-metoxifenil)acrilamida (**71b**). Inicialmente, estudou-se a condição reportada por Driver e col.^{62,63} Os estudos foram baseados no uso de $\text{Rh}_2(\text{pfb})_4$ [perfluorobutirato de ródio(II)], 3 mol%, em meio de tolueno à 40 °C. Segundo os autores, o uso deste catalisador foi considerado um dos mais eficientes em reações de inserção intramolecular de nitrenóide na ligação C-H aromática a partir de vinil azidas.^{68,69} No entanto, esta condição se mostrou ineficiente, já que após 30 horas de reação, pela análise do espectro de

RMN de ^1H do produto bruto foi observado que não ocorreu o consumo total do material de partida **71b**, sendo a conversão para o produto **72b** de apenas 35% (Tabela 12, Entrada 1).

Diante deste resultado, testou-se a mudança do solvente de tolueno para CH_2Cl_2 e a quantidade de $\text{Rh}_2(\text{pfb})_4$ passou de 3 para 5 mol% (Tabela 12, Entrada 2). Após 37 horas de reação não ocorreu o consumo total do material de partida, observando-se 37% de conversão para o indol **72b**, pela análise do espectro de RMN de ^1H do produto bruto.

Para os substratos (*Z*)-2-azido-*N*-butil-3-(4-metilfenil)acrilamida (**71a**) (Entrada 3) e (*Z*)-2-azido-*N*-butil-3-(4-bromofenil)acrilamida (**71d**) (Entrada 4) a reação catalisada por $\text{Rh}_2(\text{pfb})_4$ foi conduzida à temperatura ambiente. A conversão foi acompanhada por CCD e após 5-8 dias de reação observou-se pela análise do espectro de RMN de ^1H bruto que não ocorreu o consumo total do material de partida, sendo a conversão para o indol **72a** de 50% (Entrada 3) e para o produto **72d** de 88% (Entrada 4).

Tabela 12: Estudos envolvendo a preparação de indóis **72** a partir de α -azido cinamamidas **71**.

#	R ¹	R	Prod.	[Rh]/solvente	[Rh] mol%	Temp. (°C)	Tempo (h)	Conv. (%) ^a
1	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃ O	72b	Rh ₂ (pfb) ₄ /PhMe	3	40	30	35
2	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃ O	72b	Rh ₂ (pfb) ₄ /CH ₂ Cl ₂	5	40	37	37
3	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	72a	Rh ₂ (pfb) ₄ /CH ₂ Cl ₂	3	25	120	50
4	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	Br	72d	Rh ₂ (pfb) ₄ /CH ₂ Cl ₂	3	25	192	88
5	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃ O	72b	Rh ₂ (OAc) ₄ /CH ₂ Cl ₂	5	40	13	93 ^b
6	CH ₂ =CHCH ₂	CH ₃ O	72c	Rh ₂ (OAc) ₄ /CH ₂ Cl ₂	5	40	20	96 ^b
7	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	72a	Rh ₂ (OAc) ₄ /CH ₂ Cl ₂	5	40	27	98 ^b
8	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	Br	72d	Rh ₂ (OAc) ₄ /CH ₂ Cl ₂	5	40	26	93 ^b
9	C ₆ H ₅ CH ₂	Br	72e	Rh ₂ (OAc) ₄ /CH ₂ Cl ₂	5	40	20	94 ^b
10	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃ O	72b	- /PhMe ^c	-	130	0,08	94

^a Conversão (%) foi determinada por RMN de ^1H da mistura bruta.

^b Rendimento obtido sem purificação por cromatografia em coluna.

^c **Condição:** (i) MO, 130 °C, 80 W, 5 min.

Diante da ineficiência do $\text{Rh}_2(\text{pfb})_4$ como catalisador, passou-se a estudar o $\text{Rh}_2(\text{AcO})_4$ (5 mol%), em CH_2Cl_2 , sob agitação à 40 °C (Tabela 12, Entrada 5). A reação foi acompanhada por CCD e após 13 horas observou-se o consumo total do material de partida **71b**. O tratamento reacional para a retirada do catalisador do meio consistiu em diluir a mistura reacional com CH_2Cl_2 e em seguida, a mistura foi

filtrada em uma camada de celite/sílica gel utilizando como eluente hexano/AcOEt (7:3).

Por meio da comparação entre o espectro de RMN de ^1H do material de partida **71b** e o espectro do produto bruto (Figura 8) foi possível confirmar a formação do *N*-butil-6-metoxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**72b**), sendo este obtido com um rendimento de 93%. A principal modificação dos sinais no espectro de RMN de ^1H do produto **72b** em relação ao material de partida **71b** (Figura 8) foi observada na região referente aos átomos de hidrogênio aromáticos, na qual se identificou um simpleto largo em 6,86 ppm atribuído ao hidrogênio ligado ao C7, um duplo duplete em 6,80 ppm atribuído ao hidrogênio do C5 e um simpleto largo em 6,76 ppm atribuído ao hidrogênio do C3.

Além disso, o espectro de IV de **72b** apresentou a ausência da banda intensa em 2121 cm^{-1} , característico do estiramento do grupamento azido, a qual é observada no espectro do material de partida **71b**. Também foram observadas duas bandas largas, em 3421 e 3261 cm^{-1} , referentes aos estiramentos N-H, e uma banda fina e intensa em 1624 cm^{-1} , referente ao estiramento da carbonila da amida.

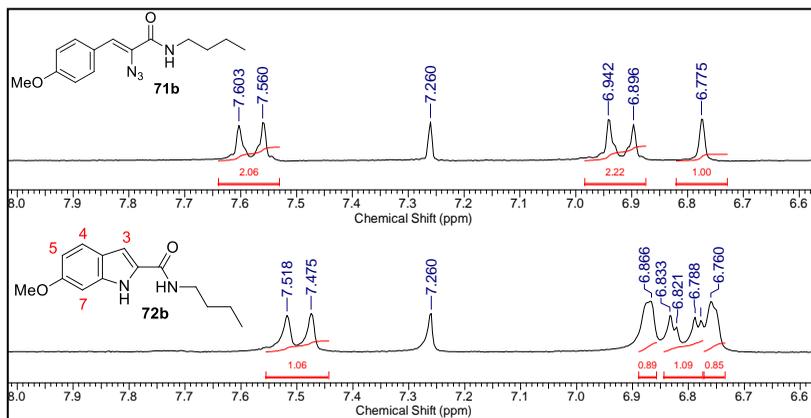


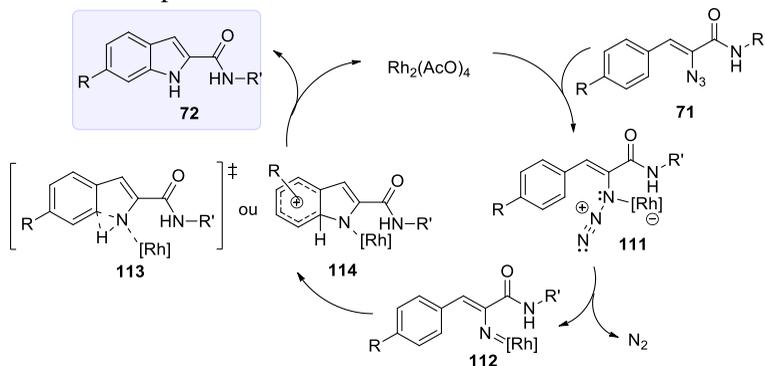
Figura 8: Ampliação dos espectros de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da região referente aos átomos de hidrogênio aromáticos da α -azido cinamamida **71b** e do indol **72b**.

Com este resultado, um grupo representativo de α -azido cinamamidas **71** foi tratado com $\text{Rh}_2(\text{AcO})_4$ em CH_2Cl_2 como solvente, a $40\text{ }^\circ\text{C}$, para fornecer as indol-2-carboxamidas **72** correspondentes em alta qualidade, como mostrado na Tabela 12 (Entradas 6-9), sendo que todos os compostos foram caracterizados por espectroscopia de IV,

RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e por espectrometria de massas de alta resolução.

O mecanismo para a formação dos indóis **72** a partir das α -azido cinamamidas **71** pode ser explicado com base na proposta feita por Driver e col.⁶⁸ Inicialmente, ocorre a coordenação do metal com o nitrogênio interno da azida resultando no intermediário **111** (Esquema 60), posteriormente gerando o metalo-nitrenóide de ródio **112** pela eliminação de N_2 , em seguida, a formação da ligação C-N intramolecular pode ocorrer por dois caminhos. No primeiro caso, ocorre uma inserção concertada *orto* à ligação C-H passando por um estado de transição de 3 membros **113**, sendo que a partir deste ocorre a formação da ligação C-N e a transferência do hidrogênio para o metal que após uma eliminação redutiva forma o indol **72** e regenera o catalisador. No segundo caso, ocorre a substituição aromática eletrofílica via o íon arênio **114**, o que possibilita a formação do indol **72** a partir de rearomatização do anel benzênico.

A obtenção dos indóis **72** a partir da reação de inserção C-H aromática das α -azido cinamamidas **71** catalisado por $\text{Rh}_2(\text{AcO})_4$ em CH_2Cl_2 como solvente, a 40°C , se mostrou eficiente e seletiva. Além disso, não foi necessária a purificação dos produtos por cromatografia em coluna, o que contribui de forma efetiva para a aplicação mais extensiva desse protocolo de síntese.



Esquema 60: Mecanismo proposto para a obtenção dos indóis **72** a partir das α -azido cinamamidas **71**.

Diante deste resultado, destaca-se a eficácia do catalisador em determinar o curso do processo catalítico de acordo com a mudança do ligante.¹²⁸ Na metodologia de Driver e col.⁶⁸ o $\text{Rh}_2(\text{pfb})_4$ foi eficiente em reações de inserção intramolecular de nitreno na ligação C-H aromática

para a preparação de 2-indol carboxilatos (ver Esquema 31). Já o uso de $\text{Rh}_2(\text{AcO})_4$ promoveu uma conversão lenta.⁶⁸ Nestes casos, observou-se que a atividade do catalisador de ródio depende da natureza eletrônica do ligante, sendo que os maiores rendimentos foram obtidos com o uso $\text{Rh}_2(\text{pfb})_4$. Este apresenta um ligante carboxilato deficiente em elétrons, isso faz com que ocorra maior eletrofilicidade do intermediário metalo-nitrenóide ($\text{Rh}=\text{NR}$), propiciando a formação do indol 2-carboxilato.^{68,129}

Para a síntese de indol-2-carboxamidas **72** a partir das α -azido cinamamidas **71** estudadas nesta tese, a mudança no padrão de substituição da vinil azida, passando de um grupamento carboxilato de metila⁶⁸ para uma carboxamida, fez com que o $\text{Rh}_2(\text{AcO})_4$ propiciasse melhor conversão para o indol **72** comparado ao $\text{Rh}_2(\text{pfb})_4$. Outros fatores importantes para serem destacados são o uso da temperatura e do solvente. A reação é muito lenta à temperatura ambiente, mas a conversão para o indol **72** aumentou quando utilizou-se a temperatura de 40 °C. Em relação ao solvente, na metodologia de Driver e col.⁶⁸ o uso de tolueno propiciou melhor conversão para os indol 2-carboxilatos, no entanto, para a síntese de indol-2-carboxamidas **72**, o CH_2Cl_2 foi o solvente que apresentou melhores resultados comparado ao uso de tolueno.

Dando sequência ao estudo das reações de preparação de indol-2-carboxamidas **72** a partir das α -azido cinamamidas **71**, buscou-se estudar esta transformação utilizando irradiação de micro-ondas na ausência de catalisador. Utilizou-se como substrato modelo o (*Z*)-2-azido-*N*-butil-3-(4-metoxifenil)acrilamida (**71b**), que foi solubilizado em tolueno e a mistura reacional foi submetida à irradiação de micro-ondas por 5 minutos, a 130 °C. Em seguida, o tratamento reacional consistiu em evaporar o solvente sob pressão reduzida. A partir da análise do espectro de RMN de ^1H do material bruto (Figura 9), foi possível confirmar a formação do produto indol **72b** correspondente, obtido em rendimento de 94%. Deve-se ressaltar que não foi necessário purificação por cromatografia em coluna.

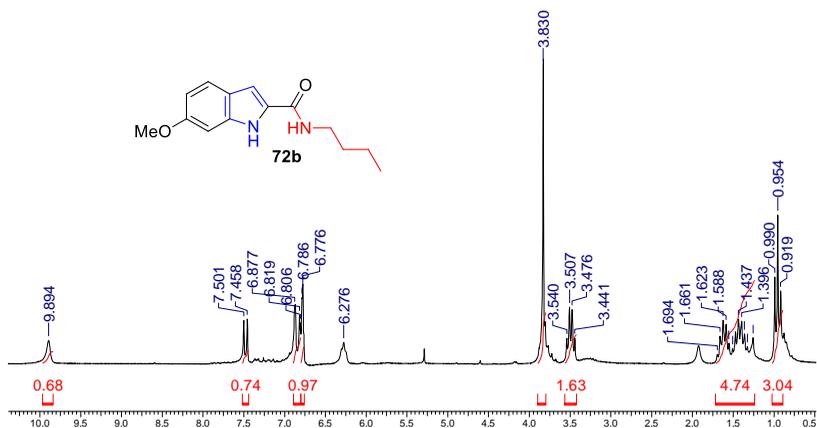


Figura 9: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do indol **72b**.

Posteriormente, substituiu-se o tolueno por etanol, mas a mudança do solvente foi prejudicial ao processo devido à formação de mistura complexa de produtos. Também foi realizado um teste na ausência de solvente. A reação foi irradiada a 130 °C por 5 minutos e observou-se o aparecimento da mancha característica do indol **72b**, entretanto, notou-se a formação de uma segunda mancha. O material bruto foi submetido à análise de RMN de ^1H (Figura 9) e constatou-se sinais característicos do indol **72b** esperado. Entretanto, verificou-se também um conjunto de sinais além daqueles obtidos para o indol **72b**. Em particular, um simpleto em 4,62 ppm chamou a atenção. Acredita-se que possivelmente houve a formação da azirina **115** (Figura 10), onde o simpleto observado é referente ao fragmento N-CH- do anel de três membros, tendo em vista que a preparação de azirinas tem sido descrita a partir da termólise de vinil azidas, sem solvente, utilizando aquecimento por irradiação de micro-ondas ou aquecimento convencional.^{78,130}

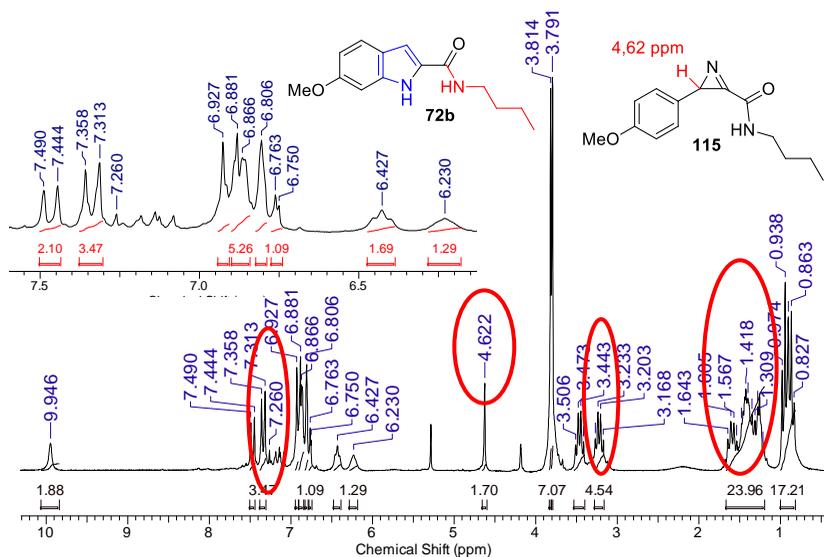
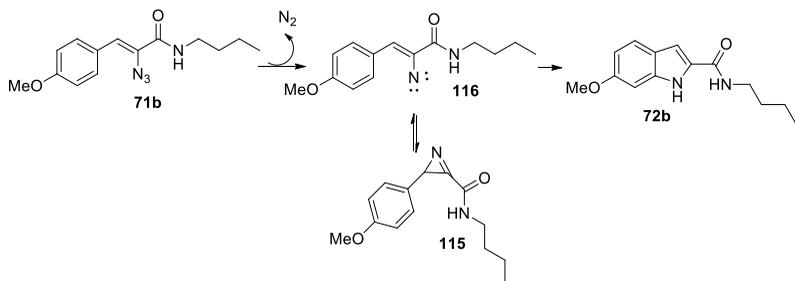


Figura 10: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do produto da termólise da α -azido cinamamida **71b** por irradiação de micro-ondas na ausência de solvente.

A formação da azirina **115** pode ser explicada pelo mecanismo apresentado no Esquema 61.⁶⁶ Inicialmente, ocorre a perda de N_2 molecular da vinil azida **71b**, formando um intermediário vinil nitreno **116**, o qual está em equilíbrio com a $2H$ -azirina **115**. Posteriormente, a partir do intermediário vinil nitreno **116** pode ocorrer uma reação de inserção intramolecular de nitreno na ligação C-H aromática para a formação do indol **72b** (Síntese de Hemetsberger-Knittel). De fato, é conhecido que $2H$ -azirinas (preparadas via rearranjo de Neber de *O*-sulfoniloximas) também sofrem um rearranjo induzido para a formação de indóis.⁸⁰

Tendo em vista todos os resultados descritos até o momento, a metodologia para a obtenção dos indóis **72** a partir das α -azido cinamamidas **71** utilizando $\text{Rh}_2(\text{AcO})_4$ como catalisador e CH_2Cl_2 como solvente, sob agitação à 40°C , se mostrou a mais eficiente. Deve-se ressaltar que não foi necessária a purificação dos indóis por cromatografia em coluna, apenas realizou-se uma filtração em uma camada de celite/sílica para a retirada do catalisador do meio reacional.



Esquema 61: Mecanismo proposto para a formação da azirina **115**.

Apesar das limitações observadas na síntese de Hemetsberger-Knittel de indóis **72** assistida por micro-ondas, os resultados preliminares indicam que esta condição possui grande potencial sintético, uma vez que foi possível preparar o indol **72b** na ausência do catalisador de Rh(II) e o tempo de reação foi reduzido de 13 horas (com o uso do Rh₂(AcO)₄) para 5 minutos (em micro-ondas). Como perspectiva futura, ainda há a possibilidade de ajustar os parâmetros desta condição reacional, podendo alcançar rendimentos e seletividade semelhantes aos obtidos com o uso da catálise com Rh(II).

Como última colocação, o estudo do desenvolvimento de metodologias sintéticas simples e seguras para a preparação de compostos α -diazó carbonilados funcionalizados, vinil azidas e indol-2-carboxamidas **72** resultou na publicação de um artigo científico (Costin, T. A.; Dutra, L. G.; Bortoluzzi, A. J.; Sá, M. M. Amine-mediated synthesis of amides from 1,3-dicarbonyl compounds through a domino diazo transfer/aminolysis process. *Tetrahedron* **2017**, 73, 4549-4559).¹³¹

4.8. Estudos envolvendo reações de inserção intermolecular de carbenóides na ligação O-H

4.8.1. Reação de inserção a partir de compostos α -diazó carbonilados

Como apresentado na seção 1.1.2, os catalisadores metálicos mais utilizados na decomposição catalítica de compostos diazo carbonilados são derivados de Cu, Pd e Rh, sendo de especial importância os catalisadores de ródio(II).^{5,10,22} Apesar do sucesso de complexos de ródio na formação de carbenóides, este metal possui a desvantagem do seu custo elevado. Na literatura recente podem ser encontrados exemplos do uso de outros catalisadores, como os de cobalto, irídio e

principalmente rutênio.^{23-26,132,133} Devido aos sais e complexos de rutênio apresentarem custo menor em relação aos sais de ródio, mais estudos envolvendo esse metal tornam-se relevantes. Com isso, devido a disponibilidade do RuCl₃.xH₂O [cloreto de rutênio(III) hidratado] no laboratório, surgiu o interesse em testar a sua reatividade como catalisador em reações de inserção intermolecular de carbenóides na ligação O-H.

Assim, colocou-se para reagir o α -diazooacetoacetato de etila (**16a**) como modelo de reagente diazo carbonilado e o ácido crotônico (**117a**) como substrato O-H funcionalizado, em quantidades equimolares, sob catálise de RuCl₃.xH₂O (4 mol%) em diclorometano (previamente seco em peneira molecular 3Å) à temperatura ambiente (Tabela 13, Entrada 1). A reação foi acompanhada por CCD e após 92 horas foi evidenciado o consumo do material de partida **16a**. O tratamento reacional para retirar resquícios do ácido **117a** consistiu em diluir a mistura reacional com CH₂Cl₂ e lavar a fase orgânica com solução saturada de NaHCO₃ e *brine*. Em seguida, para a retirada do catalisador do meio, a mistura bruta foi filtrada em uma camada de celite/sílica gel. A análise do espectro de RMN de ¹H do produto bruto confirmou que o diéster esperado **91a** foi obtido com alto grau de pureza (>95%) (Tabela 13, Entrada 1).

O produto **91a** foi caracterizado por espectroscopia de IV, RMN de ¹H, RMN de ¹³C e por espectrometria de massas de alta resolução. No espectro de RMN de ¹H constatou-se a presença de um simpleto em 5,55 ppm referente ao hidrogênio na posição α às carbonilas, confirmando que houve a reação de inserção O-H. Ainda, notou-se um multipletto em 7,20-7,11 ppm referente ao hidrogênio vinílico (H- β), duplo quarteto em 6,01 ppm ($J = 1,6, 15,6$ Hz) do hidrogênio vinílico H- α , duplo dupletto em 1,95 ppm ($J = 1,6, 7,2$ Hz) referente aos hidrogênios do grupamento metila ligado ao carbono vinílico, quarteto em 4,30 ppm ($J = 7,2$ Hz) e triplete em 1,32 ppm ($J = 7,2$ Hz), correspondentes aos átomos de hidrogênio do grupo etoxila, e simpleto em 2,36 ppm referente aos hidrogênios do grupamento metila (ver anexo, Espectro 49).

Já no espectro de RMN de ¹³C de **91a**, foram observados três sinais em campo mais alto, em 14,0, 18,2 e 27,2 ppm, referentes aos carbonos das metilas, e outro sinal em 62,5 ppm, referente ao carbono o-metilênico. Além disso, observa-se um sinal em 77,6 ppm, região característica do carbono assimétrico gerado pela reação de inserção O-H. Também foram observados dois sinais em campo mais baixo, em 120,9 e 147,8 ppm, referentes aos carbonos vinílicos, e outros três em

164,6, 164,7 e 198,0 ppm, referentes aos três carbonos carbonílicos (ver anexo, Espectro 50).

Tabela 13: Reação de inserção O-H a partir de **16a** catalisado por $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$.

$\text{16a} + \text{R-O-H (117a-f)} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{t.a.}]{\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O (4 mol\%)}}$
 91 a-f

#	R-O-H	Produto	Tempo (h)	Massa recup. (%) ^{a,b}
1		91a	92	55 ^c
2		91b	90	30
3		91c	93	25
4		91d	80	38
5		91e	95	40
6		91f	93	27

^a Condição: α -diazoacetato de etila **16a** (1,0 mmol), R-O-H **117** (1,0 mmol), $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (4,0 mol%), CH_2Cl_2 (2,0 mL), t.a. Tratamento reacional: NaHCO_3 (1x), *brine* (1x) e filtração em uma camada de celite/sílica gel utilizando como eluente uma mistura de hexano/AcOEt (7:3).

^b Massa recuperada após tratamento reacional.

^c Rendimento obtido (> 95% de pureza).

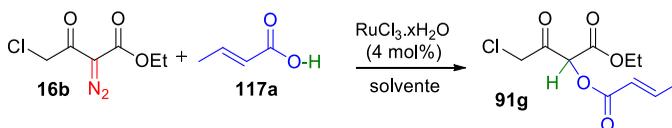
Outra técnica de grande importância que reforça a obtenção do produto de inserção O-H **91a** foi a espectroscopia de IV. Ao analisar o espectro, foi observado a ausência de banda intensa em 2134 cm^{-1} ,¹⁸ característico do estiramento do grupamento diazo do material de partida **16a**. Também foi observada uma banda intensa em 1732 cm^{-1} referente ao estiramento das carbonilas dos grupos carboxilatos e cetônico sobrepostos e outra banda correspondente deformação axial da ligação dupla $\text{C}=\text{C}$ em 1656 cm^{-1} (ver anexo, Espectro 51).

De forma a estudar o escopo desta condição reacional, o procedimento foi estendido para outros substratos O-H funcionalizados (Tabela 13, Entradas 2-6), incluindo um ácido carboxílico β, γ -insaturado (**117b**), β -halogenado (**117c**) e aromático (**117d**), além dos álcoois alílico (**117e**) e benzílico (**117f**). Entretanto, após o tratamento aquoso, a recuperação de massa foi baixa para os produtos de reação de inserção O-H correspondentes (**91b-f**). Ao analisar os espectros de RMN de ^1H foram observados sinais não identificados de possíveis subprodutos.

Tendo em vista os resultados acima descritos, pode-se observar que o $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ utilizado como catalisador na reação de inserção intermolecular de carbenóides na ligação O-H envolvendo α -diazooacetato de etila (**16a**) e ácido crotônico (**117a**) foi eficiente para obtenção do produto esperado **91a** (Tabela 13, Entrada 1). No entanto, com a mudança do substrato O-H funcionalizado (Entradas 2-6) ocorreram grandes perdas de massa, os tempos de reação foram elevados e observou-se a formação de subprodutos. Dessa forma, decidiu-se direcionar o estudo para conhecer a atividade do catalisador $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ frente a outro substrato α -díazoo carbonilado na presença de ácido crotônico (**117a**).

Assim sendo, empregou-se o γ -cloro- α -díazoo- β -ceto éster **16b** para o estudo das condições reacionais. Avaliou-se a reação de **16b** frente ao ácido crotônico (**117a**) tendo $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ como catalisador em diferentes solventes (diclorometano e clorofórmio) à temperatura ambiente ou sob refluxo (Tabela 14). Em geral, nas reações de inserção na ligação X-H (X= C, O, N, S, etc) são utilizados solventes apolares, tais como diclorometano e clorofórmio, devido principalmente à estes solventes serem inertes a carbenos e não participarem na reação de inserção, diferente de solventes que possuem ligações C-H e O-H, que podem participar da reação competindo com os reagentes selecionados para a inserção.

Tabela 14: Reação de inserção O-H a partir do γ -cloro- α -díazoo- β -ceto éster **16b**.



#	Solvente	117a (Equiv)	Temp. (°C)	Tempo (h)	Massa recup. (%) ^{a, b}
1	Diclorometano	1,0	25	73	47
2	Diclorometano	1,5	25	72	64
3	Diclorometano	3,0	40	20	79
4	Clorofórmio	3,0	25	72	58
5	Clorofórmio	3,0	50	15	58
6	THF	3,0	25	18	45

^aCondição: γ -cloro- α -díazoo- β -ceto éster **16b** (1,0 mmol), $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (4 mol%), solvente (2,0 mL). Tratamento reacional: NaHCO_3 (1x), *brine* (1x) e filtração em uma camada de celite/sílica gel utilizando como eluente uma mistura de hexano/ AcOEt (7:3).

^bMassa recuperada após tratamento reacional.

Em testes preliminares, estudou-se o uso de 1,0 equiv do γ -cloro- α -diazio- β -ceto éster **16b**, 1,0 equiv do ácido **117a** e diclorometano como solvente à temperatura ambiente (Tabela 14, Entrada 1). Após o tratamento reacional, a massa recuperada do produto desejado **91g** foi baixa, representando apenas 47% da massa inicial. Ao analisar o espectro de RMN de ^1H do material bruto (Figura 11) identificaram-se sinais relativos ao produto de inserção O-H **91g**: um simpleto em 5,76 ppm, referente ao hidrogênio na posição α às carbonilas, um multipletto em 7,25-7,07 ppm referente ao hidrogênio vinílico (H- β), um duplo quarteto centrado em 5,99 ppm ($J = 1,4, 15,6$ Hz) do hidrogênio vinílico (H- α), um duplo duplete em 1,94 ppm ($J = 1,4, 6,4$ Hz) referente aos hidrogênios do grupamento metila ligado ao carbono vinílico, e um simpleto em 4,40 ppm referente aos hidrogênios metilênicos (CICH_2), além do quarteto em 4,30 ppm e do tripuleto em 1,31 ppm ($J = 7,2$ Hz cada) correspondentes aos átomos de hidrogênio do grupo etoxila. Entretanto, também foi observado a presença de diversos outros sinais, indicando a formação de subprodutos.

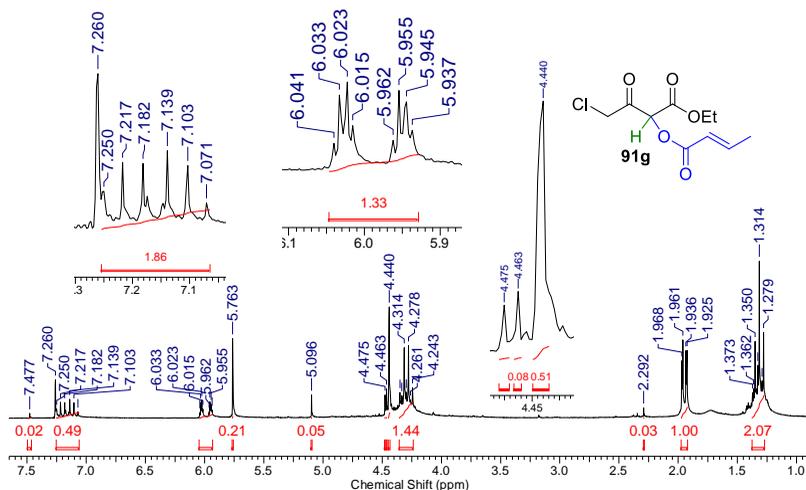
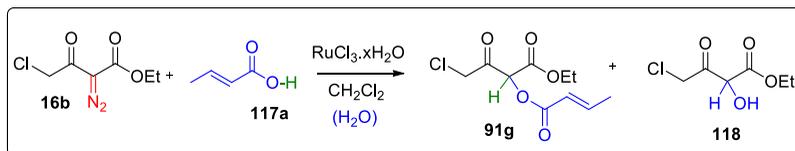


Figura 11: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do material bruto obtido na reação de inserção envolvendo o γ -cloro- α -diazio- β -ceto éster **16b** e ácido crotonico (**117a**) catalisado por $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$.

Realizou-se a tentativa de separação por cromatografia em coluna dos produtos obtidos, no entanto, não foi possível isolar qualquer produto formado mesmo após a utilização de diferentes solventes de eluição. Apesar disso, ao analisar o espectro de RMN de ^1H de uma das

frações obtidas por cromatografia em coluna, propõe-se que, além da presença do produto desejado **91g** pode ter ocorrido a formação do α -hidroxi- β -ceto éster **118** como produto de inserção na ligação O-H de uma molécula de H₂O presente no meio reacional (Esquema 62). Esta hipótese é suportada pela presença dos simpletos em 5,09 ppm, referente ao hidrogênio na posição α às carbonilas, e em 4,47 ppm, referente aos hidrogênios metilênicos (ClCH₂), além do quarteto em 4,31 ppm e do tripleto em 1,32 ppm correspondentes aos átomos de hidrogênio do grupo etoxila (Figura 12). Dados de RMN de ¹H da literatura para moléculas similares¹³⁴⁻¹³⁶ ao α -hidroxi- β -ceto éster **118** suportam a atribuição do deslocamento químico do hidrogênio metínico α às carbonilas em 5,09 ppm (Figura 13).

Em estudos envolvendo reações de inserção intramolecular de carbenóides na ligação C-H reportadas na literatura, observou-se a formação competitiva do produto de inserção O-H intermolecular indesejável devido à presença de H₂O presente no meio reacional, mesmo com o uso de solventes anidros.^{129,137}



Esquema 62: Formação do produto desejado **91g** a partir da reação de inserção O-H envolvendo ácido crotonílico (**117a**) e do α -hidroxi- β -ceto éster **118** a partir da reação de inserção O-H com participação de H₂O presente no meio reacional.

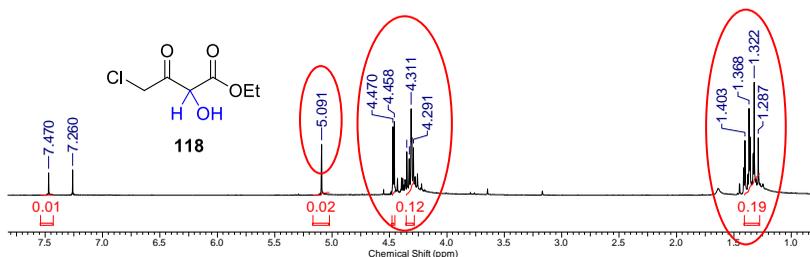


Figura 12: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) obtido de fração oriunda de cromatografia em coluna evidenciando a formação do possível subproduto α -hidroxi- β -ceto éster **118**.

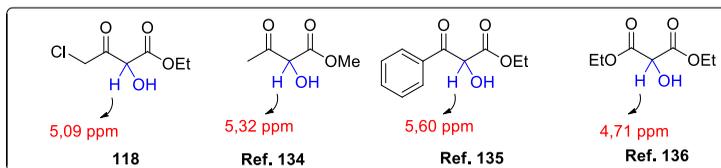


Figura 13: Dados de deslocamento químico (ppm) em RMN ^1H reportados na literatura para moléculas que possuem hidrogênio metínico α às carbonilas.

Destaca-se ainda que além da formação do produto de inserção desejado **91g** e do possível subproduto α -hidroxi- β -ceto éster **118** (Esquema 62) pode ter ocorrido a formação de outros subprodutos, indicado pela presença de diversos sinais no espectro de RMN de ^1H bruto (Figura 11) que não foram identificados.

Devido aos resultados descritos acima, prosseguiu-se com as reações buscando uma condição mais conveniente que resultasse na formação do produto principal de inserção **91g** sem a presença de subprodutos. Para isso, aumentou-se a concentração do ácido crotônico (**117a**) de 1,0 para 1,5 equiv (Tabela 14, Entrada 2). Após tratamento aquoso com NaHCO_3 e *brine*, observou-se que a massa recuperada foi maior (64%) se comparada a Entrada 1, entretanto, ainda ocorreu a formação competitiva do provável subproduto **118**.

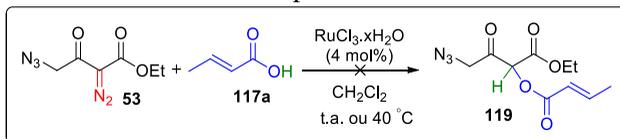
Ao observar maior massa recuperada de **91g** quando utilizou-se 1,5 equiv de **117a** (Tabela 14, Entrada 2) decidiu-se testar o uso de 3,0 equiv do ácido **117a** juntamente com aquecimento brando (Entrada 3). Comparando com as reações realizadas à temperatura ambiente, o tempo de reação foi menor (72 para 20 horas) e a massa recuperada foi maior (64 para 79%), sendo que a proporção do produto de inserção O-H desejado **91g** aumentou e a do subproduto **118** diminuiu.

Com intuito de minimizar a formação de subprodutos, realizou-se a mudança do solvente de diclorometano para clorofórmio, mantendo o excesso de 3,0 equiv do ácido crotônico (**117a**), à temperatura ambiente (Tabela 14, Entrada 4) e sob aquecimento (Entrada 5). Acompanhou-se as reações por CCD. A reação realizada à temperatura ambiente (Entrada 4) levou ao consumo completo do substrato **16b** após 72 horas. Já com o uso de aquecimento esse tempo diminuiu para 15 horas. Após tratamento reacional a massa recuperada foi a mesma (58%) e ainda, observou-se a formação de subprodutos em ambos os casos.

O uso de 3,0 equiv do ácido **117a** também foi aplicado na reação de inserção O-H em THF como solvente à temperatura ambiente (Tabela 14, Entrada 6). Acompanhou-se a reação por CCD e após 18 horas todo

material de partida **16b** foi consumido, ou seja, o tempo reacional foi menor com o uso de THF comparado aos solventes halogenados à temperatura ambiente (Entrada 1 e 4). Entretanto, não observou-se a formação do produto de inserção **91g**, sendo notado o possível subproduto α -hidroxi- β -ceto éster **118** (apresentados na Figura 12), além de outros subprodutos que não foram identificados. Tendo em vista os resultados acima descritos, não foi possível inibir a formação de subprodutos, dificultando a purificação e caracterização do produto de inserção O-H **91g** de interesse.

Por fim, investigou-se ainda a reação de inserção O-H intermolecular envolvendo o γ -azido- α -diazó- β -ceto éster **53** e o ácido crotônico (**117a**), na presença de $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (4 mol%) em CH_2Cl_2 à t.a. (Esquema 63). Porém, após 4 dias não houve consumo do material de partida. Testou-se o uso de aquecimento sob refluxo (40-50 °C) mas não ocorreu a formação do produto de inserção **119** esperado, sendo recuperado somente o material de partida **53**.



Esquema 63: Tentativa de reação de inserção O-H envolvendo γ -azido- α -diazó- β -ceto éster **53** e ácido crotônico (**117a**) utilizando $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ para a obtenção de **119**.

Diante dos resultados apresentados, o uso de $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ como catalisador na reação de inserção O-H intermolecular envolvendo o α -diazóacetato de etila (**16a**) e ácido crotônico (**117a**) como fonte de O-H demonstrou ser seletivo, podendo ser conduzido sob condições brandas.

Contudo, com a mudança do substrato de α -diazóacetato de etila (**16a**) para o γ -cloro- α -diazó- β -ceto éster **16b**, o $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ atuou de forma diferente. Com **16b**, esse catalisador não mostrou ser seletivo, uma vez que ocorreu a formação de mais de um produto, um deles sendo possivelmente o α -hidroxi- β -ceto éster **118**. Destaca-se a importância do uso do aquecimento brando ao invés da reação conduzida à temperatura ambiente, pois reduziu significativamente o tempo de reação. Além disso, observou-se que o uso de excesso de ácido crotônico (**117a**) (3 equiv) proporciona a formação do produto de inserção **91g** desejado com menor presença de subprodutos.

Já nos estudos preliminares com o γ -azido- α -diazó- β -ceto éster **53** não houve a formação do produto de inserção desejado, somente a recuperação do material de partida. Pode-se dizer que possivelmente o padrão de substituição do composto diazo de partida está influenciando na seletividade e na eficiência do processo.

Apesar das limitações observadas no uso de $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, os resultados preliminares promissores justificam a continuação do estudo das reações de inserção intermoleculares de carbenóides na ligação O-H, uma vez que há uma gama de compostos α -diazó carbonilados, substratos O-H funcionalizados e catalisadores que ainda não foram testados.

4.8.2. Reação de inserção O-H a partir dos vinil azido diazo ésteres **54**

Dando prosseguimento ao estudo de reatividade dos vinil azido diazo ésteres **54** envolvendo possíveis modificações seletivas sobre os grupos azido e diazo, buscou-se empregá-los em reações de inserção intermolecular de carbenóides na ligação O-H utilizando sais de Rh(II) como catalisador. A escolha dos catalisadores de Rh(II) foi devido aos resultados em parte negativos obtidos com o uso de $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ nas reações de inserção O-H intermolecular envolvendo o γ -azido- α -diazó- β -ceto éster **53** e ácido crotônico (**117a**), onde não ocorreu a formação seletiva do produto de inserção esperado em alguns casos (seção 4.8.1).

Desta forma, o (*Z*)-4-azido-2-diazó-5-(4-metoxifenil)-3-oxopent-4-enoato de etila (**54b**) foi utilizado como substrato modelo para o estudo da condição reacional (Tabela 15, Entrada 1). Deve-se destacar que realizou-se a secagem prévia do CH_2Cl_2 com CaH_2 e peneira molecular 3Å de acordo com procedimentos descritos na literatura,¹⁰⁹ já que no estudo das reações de inserção O-H intermolecular envolvendo o γ -cloro- α -diazó- β -ceto éster **16b** e ácido crotônico (**117a**), além da presença do produto desejado **91g** pode ter ocorrido a formação do α -hidroxi- β -ceto éster **118** como produto do inserção na ligação O-H da H_2O presente no meio reacional (seção 4.8.1).

Inicialmente, o procedimento consistiu em solubilizar 1,0 equiv de **54b** e 5,0 equiv do ácido crotônico (**117a**) em CH_2Cl_2 , em seguida foi adicionado o $\text{Rh}_2(\text{AcO})_4$ (5 mol%) e a mistura foi deixada sob agitação à temperatura ambiente (Tabela 15, Entrada 1). A reação foi acompanhada por CCD e após 24 h, procedeu-se ao tratamento reacional, que consistiu em solubilizar a mistura reacional em CH_2Cl_2 , lavar a fase orgânica com NaHCO_3 saturado e *brine*, secar com Na_2SO_4 anidro e concentrar sob

pressão reduzida. Em seguida, o material bruto foi filtrado em uma camada de celite/sílica para a retirada do catalisador e o solvente foi evaporado.

Tabela 15: Reações de inserção O-H intermolecular envolvendo os vinil azido diazo ésteres **54**.

#	R	R ₁ -O-H (Equiv)	95	[Rh] mol%	Tempo (h)	Massa recup. ^{a,b} (%)
1	CH ₃ O		95b	Rh ₂ (OAc) ₄	5 24	59 ^c
2	CH ₃		95a	Rh ₂ (OAc) ₄	5 24	89
3	CH ₃	-	95c	Rh ₂ (OAc) ₄	5 24	48
4	CH ₃	-	95a	Rh ₂ (pfb) ₄	3 24	41
5	CH ₃		95d	Rh ₂ (OAc) ₄	5 18	99

^a Condição: vinil azido diazo éster **54** (1,0 mmol), CH₂Cl₂ (2,0 mL). Tratamento reacional: *brine* (1x) e filtração em uma camada de celite/sílica utilizando como eluente hexano/AcOEt (7:3).

^b Massa recuperada após tratamento reacional.

^c *p*-Anisaldeído (**48b**) foi obtido.

Ao analisar o espectro de RMN de ¹H (Figura 14) do produto bruto, notou-se a ausência do simpleto em 6,46 ppm relativo ao hidrogênio vínflico proveniente do material de partida **54b**, mas observou-se um simpleto em 9,86 ppm e dois dupletos em 7,81 e 6,98 ppm, além de um simpleto em 3,86 ppm. Estes sinais não estão em concordância com a formação do produto de inserção **95b** de interesse, no entanto, acredita-se que ocorreu uma reação paralela a partir do vinil azido diazo éster **54b** obtendo-se o *p*-anisaldeído (**48b**).

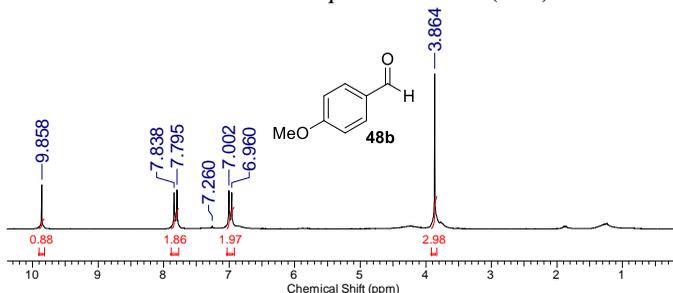
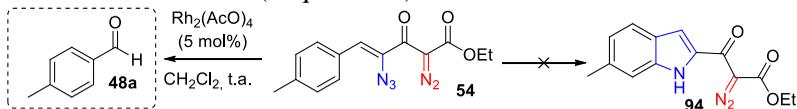


Figura 14: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do *p*-anisaldeído (**48b**) obtido a partir da tentativa de reação de inserção envolvendo **54b** e **117a** (Tabela 15, Entrada 1).

Com o intuito de verificar se ocorre a formação do aldeído **48** a partir de outro substrato vinil azido diazo éster **54**, utilizou-se o (Z)-4-azido-2-diazo-5-(4-metilfenil)-3-oxopent-4-enoato de etila (**54a**) (Tabela 15, Entrada 2). Neste caso, o material bruto somente foi filtrado em uma camada de celite/sílica para a retirada do catalisador e o solvente foi evaporado. No espectro de RMN de ^1H foi constatado o consumo do material de partida **54a** devido a ausência do simpleto em 6,45 ppm relativo ao hidrogênio vinílico. No entanto, não observou-se a formação do produto de inserção **95a** esperado, somente identificaram-se sinais relativos ao ácido crotônico (**117a**) em excesso e do *p*-tolualdeído (**48a**) (Esquema 64) (simpleto observado em 9,94 ppm).

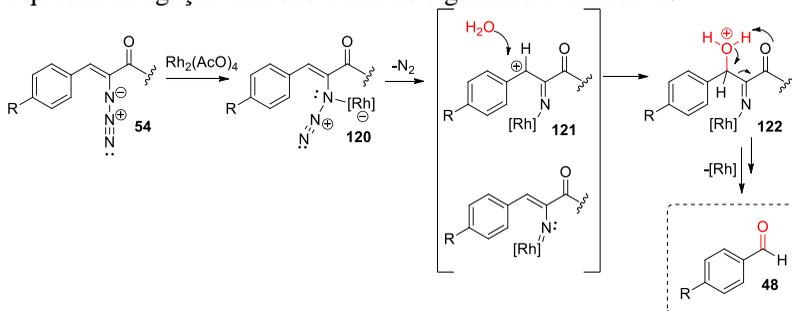
Com a intenção de verificar se o ácido crotônico (**117a**) têm algum papel na formação do aldeído **48** ou se está ocorrendo alguma reação paralela, colocou-se para reagir o vinil azido diazo éster **54a** com $\text{Rh}_2(\text{AcO})_4$ (5 mol%) em CH_2Cl_2 à t.a. na ausência do ácido crotônico (**117a**) (Tabela 15, Entrada 3). Deve-se destacar que na ausência do ácido crotônico (**117a**) também pode ocorrer a formação do indol-2-substituído **94** (Esquema 64), já que moléculas que possuem o fragmento vinil azida ligado a um anel aromático têm sido utilizadas para a síntese de indóis⁶⁷⁻⁶⁹ (ver seção 4.7.2). Após 24 horas de reação observou-se o consumo do material de partida. Realizou-se o tratamento reacional para a retirada do catalisador do meio que consistiu em diluir a mistura reacional com CH_2Cl_2 e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de *brine*. Em seguida, a mistura bruta foi filtrada em uma camada de celite/sílica gel utilizando como eluente uma mistura de hexano/AcOEt (7:3). O espectro de RMN de ^1H do produto bruto demonstrou picos alargados, mas foi possível confirmar o consumo do material de partida e observou-se um simpleto em 9,94 ppm. Ou seja, ocorreu a formação indesejada do *p*-tolualdeído (**48a**) a partir da clivagem do vinil azido diazo éster **54a** e não observou-se a formação do indol-2-substituído **94** (Esquema 64).



Esquema 64: Reação do vinil azido diazo éster **54a** com $\text{Rh}_2(\text{AcO})_4$ em CH_2Cl_2 na ausência do ácido crotônico (**117a**).

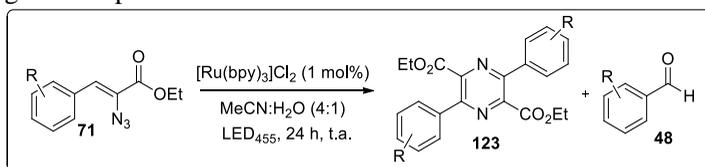
Propõe-se que a formação de aldeído **48** possa estar ocorrendo de acordo com uma reação de retro-condensação aldólica a partir do vinil

azido diazo éster **54**, Rh(II) e H₂O presente no meio reacional. Inicialmente, ocorre a coordenação do metal com o nitrogênio interno da azida resultando no intermediário **120** (Esquema 65), posteriormente gerando o metalo-nitrenóide de ródio **121** pela eliminação de N₂. Em seguida ocorre a adição da água formando o intermediário **122**, levando à quebra da ligação carbono-carbono e gerando o aldeído **48**.



Esquema 65: Proposta de reação de retro-condensação aldólica a partir do vinil azido diazo éster **54** e de H₂O, formando o aldeído **48**.

Recentemente, Reiser e col.¹³⁸ relataram a obtenção de pirazinas **123** a partir de vinil azidas **71** empregando fotocatalíse sob luz visível na presença de um catalisador de Ru(II) (Esquema 66). Entretanto, além da formação da pirazina **123** também foi observado a presença do aldeído **48**. Na verdade, a formação do aldeído é considerada como uma reação secundária indesejada. Mesmo após vários estudos de otimizações os autores relatam que ocorreu a formação do produto de clivagem **48** a partir da vinil azida **71**.



Esquema 66: Síntese de pirazinas a partir de vinil azidas **71**, tendo aldeídos **48** como subprodutos.¹³⁸

Com o intuito de obter o produto de inserção O-H **95a** como único produto de reação e inibir a formação do aldeído **48a**, buscou-se estudar o comportamento de **54a** frente ao ácido crotônico (**117a**) na presença de outro catalisador. Para isso, substituiu-se o Rh₂(AcO)₄ por Rh₂(pfb)₄ (Tabela 15, Entrada 4). Pela análise do espectro de RMN de ¹H foi confirmada a formação do produto de inserção **95a**, indicado pela

presença de um simpleto em 6,25 ppm referente ao hidrogênio na posição α às carbonilas, mas também identificou-se sinais característicos da formação do aldeído **48a** como produto majoritário. Além disso, a massa recuperada foi muito baixa (41%).

Da mesma maneira, realizou-se a mudança do substrato O-H funcionalizado (Tabela 15, Entrada 5) com o intuito de obter o produto de inserção O-H **95d** seletivamente. Neste caso, substituiu-se o ácido crotônico (**117a**) pelo álcool alílico (**117g**). Pela análise do espectro de RMN de ^1H foi confirmado o consumo total do material de partida **54a**, constando-se a presença de um simpleto em 4,94 ppm condizente com o hidrogênio na posição α às carbonilas, indicando que houve a reação de inserção O-H. Também identificou-se em maior proporção o simpleto em 9,94 ppm referente ao aldeído **48a**, possivelmente formado pela clivagem do vinil azido diazo éster **54a**. Sendo assim, mesmo com a mudança do derivado vinil azido diazo éster **54**, do substrato O-H funcionalizado e do catalisador de Rh(II), não foi possível impedir a formação do aldeído **48a**.

Devido aos resultados negativos obtidos no estudo com os catalisadores $\text{Rh}_2(\text{AcO})_4$ e $\text{Rh}_2(\text{pfb})_4$, decidiu-se utilizar $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ bis[rodio($\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrametil-1,3-ácido benzenodipropiônico)] com base nos estudos realizados por Hatakeyama e col,⁴³⁻⁴⁵ que demonstraram que este catalisador foi eficiente em reações de inserção O-H intermolecular a partir de compostos α -diazó carbonilados e álcoois (ver seção 1.1.3).

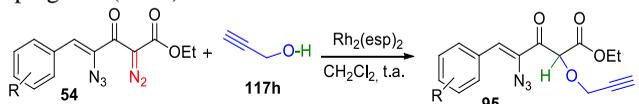
Baseado nas condições reacionais de Hatakeyama e col,⁴³ e tendo **54a** como substrato modelo, utilizou-se 10 equiv de álcool propargílico (**117h**) e 1 mol% do $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (Tabela 16, Entrada 1). A reação foi acompanhada por CCD e após 1 hora, observou-se o consumo do material de partida **54a**. No espectro de RMN de ^1H do produto bruto constatou-se o consumo do material de partida e a formação do produto de inserção **95e** esperado. Ainda, observou-se em torno de 2% do *p*-tolualdeído (**48a**).

Realizou-se a purificação de **95e** por cromatografia em coluna em sílica gel e o rendimento foi baixo (38%). O (*Z*)-4-azido-5-(4-metilfenil)-2-(prop-2-iniloxi)-3-oxopent-4-enoato de etila (**95e**) foi submetido a análises espectroscópicas de IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , DEPT e espectrometria de massas de alta resolução.

No espectro de RMN de ^1H constatou-se a presença de um simpleto em 5,28 ppm referente ao hidrogênio na posição α às carbonilas, confirmando que houve a reação de inserção O-H. Notou-se a presença de dois dupletos em campo mais baixo referentes aos dois pares de hidrogênios *orto* e *meta* do anel aromático *para*-substituído em

7,78 e 7,21 ppm ($J = 8,0$ Hz cada), além de um simpleto em 7,06 ppm atribuído ao hidrogênio vinílico. Notou-se dois duplos dupletos em 4,47 ($J = 2,4, 16,4$ Hz) e 4,40 ($J = 2,4, 16,4$ Hz) referentes aos hidrogênios metilênicos e também um tripleto 2,62 ppm ($J = 2,4$ Hz) referente ao hidrogênio metínico, todos provenientes do grupamento propargil. Ainda, o quarteto em 4,30 ppm ($J = 7,2$ Hz) e o tripleto em 1,32 ppm ($J = 7,2$ Hz), são correspondentes aos átomos de hidrogênio do grupo etoxila, e por fim, um simpleto em 2,39 ppm é referente aos hidrogênios do grupamento metila (ver anexo, Espectro 53).

Tabela 16: Reação de inserção O-H envolvendo o vinil azido diazo éster **54** e álcool propargílico (**117h**).



#	R	95	Tempo (h)	Massa recup. ^{a,b} (%)	Rend. ^c (%)
1	4-CH ₃	95e	1	86	38
2	4-CH ₃ O	95f	2	90	36
3	3-CH ₃ O	95g	2	83	42
4	4-Br	95h	1	86	37

^a Condição: vinil azido diazo éster **54** (1,0 mmol), álcool propargílico (**117h**, 10 mmol), Rh₂(esp)₂ (1 mol%), CH₂Cl₂ (2,0 mL). Tratamento reacional: *brine* (1x) e filtração em uma camada de celite/sílica utilizando como eluente hexano/AcOEt (7:3).

^b Massa recuperada após tratamento reacional.

^c Rendimento obtido após purificação por cromatografia em coluna.

A análise de RMN de ¹³C suportou a proposta de formação de **95e**, indicado pelo sinal em 79,6 ppm característico do carbono assimétrico gerado pela reação de inserção O-H. Notou-se dois sinais de metila em 14,0 e 21,6 ppm, dois sinais referentes aos carbonos metilênicos em 58,0 e 62,3 ppm, e os sinais correspondentes aos átomos de carbono do grupo acetilênico em 77,1 e 77,7 ppm. Também foram observados dois sinais em 129,4 e 131,3 ppm dos carbonos metínicos do anel aromático. Em adição, observaram-se carbonos quaternários em 130,2, 130,4, 130,8, 141,1 ppm e dois sinais mais deslocados referentes aos carbonos carbonílicos em 166,7 e 188,2 ppm (ver anexo, Espectro 54).

Já no espectro de IV de **95e** constatou-se uma banda em 3286 cm⁻¹, relativa ao estiramento do alcino terminal e uma banda intensa e fina em 2117 cm⁻¹, característica do estiramento do grupamento azido. Além disso, também foram observadas duas bandas finas, em 1752 e 1677 cm⁻¹.

¹, referentes aos estiramentos das carbonilas, e outra banda em 1599 cm⁻¹, correspondente ao estiramento da ligação dupla C=C (ver anexo, Espectro 56).

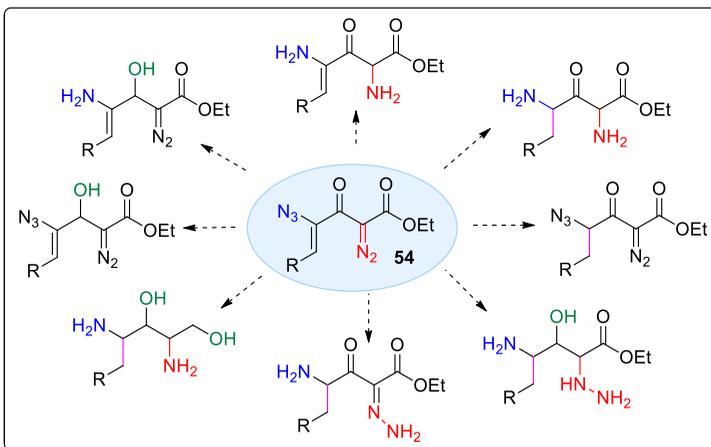
De forma a estudar o escopo desta condição reacional, o procedimento foi estendido para outros compostos vinil azido diazo ésteres **54** (Tabela 16, Entradas 2-4). De maneira semelhante ao observado na reação com **54a**, os tempos de reação foram entre 1 a 2 horas e após cromatografia em coluna em sílica gel os rendimentos para os produtos de inserção O-H **95f-h** foram baixos (36 a 42%).

Tendo em vista os resultados acima descritos, a metodologia para a obtenção dos vinil azido funcionalizados **95** a partir da reação de inserção intermolecular de carbenóides na ligação O-H envolvendo os vinil azido diazo ésteres **54** e álcool propargílico (**117h**) catalisado por Rh₂(esp)₂ se mostrou mais eficiente do que com o uso de Rh₂(AcO)₄ e Rh₂(pfb)₄.

Apesar do baixo rendimento obtido após purificação, esta estratégia sintética apresenta potencial para a formação de produtos com grande variedade estrutural, que podem ser suscetíveis de sofrerem reações de ciclização para obtenção de heterociclos (ver seção 4.10.2). Dessa forma, pretende-se realizar estudos futuros com o intuito de aumentar a seletividade e melhorar o rendimento dos produtos puros, bem como realizar a variação dos vinil azido diazo ésteres **54** e os substratos funcionalizados empregados como fonte de O-H (álcoois e ácidos carboxílicos funcionalizados).

4.9. Reações de redução de compostos contendo os grupos diazo e azido

Tendo em vista que os vinil azido diazo ésteres **54** possuem diversos grupos funcionais como azido, diazo, ceto e carboxilato, que podem ser suscetíveis de sofrer reações de redução como pode ser demonstrado no Esquema 67, torna-se relevante o estudo da reatividade desses grupos funcionais frente a diferentes agentes redutores de maneira seletiva. Diversos métodos para a redução seletiva do grupamento azido têm sido reportados,^{85,87-89} assim como para a redução do grupo diazo.^{91,92,96,97} Entretanto, ainda não há estudos que reportam a redução de compostos contendo esses grupos funcionais na mesma estrutura.



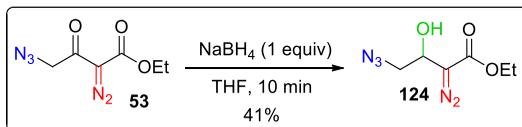
Esquema 67: Possíveis produtos oriundos de reações de redução dos vinil azido diazo ésteres.

Para dar início aos estudos envolvendo reações de redução escolheu-se como substrato modelo o γ -azido- α -diazo- β -ceto éster **53**, uma molécula com menos funcionalidades se comparada aos vinil azido diazo ésteres **54**, mas que apresenta ambos os grupamentos azido e diazo na sua estrutura. Realizou-se uma breve análise de quais agentes redutores poderiam ser potencialmente eficientes para serem utilizados nas reduções seletivas. Optou-se por utilizar o borohidreto de sódio (NaBH_4), uma vez que é conhecido por ser um reagente simples e versátil nas reações de redução.⁹⁰

O procedimento consistiu em solubilizar 1 equiv do γ -azido- α -diazo- β -ceto éster **53** em THF, em seguida foi adicionado 1 equiv de NaBH_4 e deixou-se a mistura sob agitação à temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD e após 10 minutos, observou-se o consumo total do material de partida. O tratamento reacional para eliminar o excesso de NaBH_4 do meio e hidrolisar o complexo bor-alcóxido consistiu em adicionar solução saturada de cloreto de amônio na mistura reacional, sob agitação a 0-5 °C, que em seguida, foi extraída com CH_2Cl_2 e o extrato orgânico foi lavado com NH_4Cl saturado e *brine*.

Ao analisar o espectro de RMN de ^1H do composto bruto observaram-se sinais que apoiam a formação do produto **124** a partir da redução da carbonila cetônica (Esquema 68). Verificou-se um quarteto em 4,77 ppm ($J = 5,6$ Hz) atribuído ao hidrogênio metínico (**CH**) carbinólico, um quarteto em 4,26 ppm ($J = 7,0$ Hz) e um tripleto em

1,29 ppm ($J = 7,0$ Hz) referentes aos átomos de hidrogênio do grupo etoxila, um duplete em 3,53 ppm ($J = 5,6$ Hz) referente aos hidrogênios metilênicos (CH_2N_3) e um simpleto largo em 3,40 ppm, referente ao hidrogênio do grupo hidroxila (CHOH) (ver anexo, Espectro 73). O composto bruto foi purificado por cromatografia em coluna, fornecendo o 4-azido-2-diazo-3-hidroxi-butanoato de etila (**124**) com rendimento de 41%.

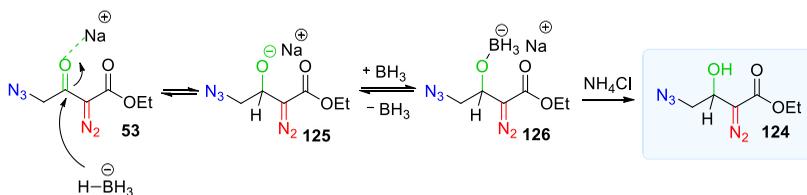


Esquema 68: Obtenção de **124** a partir da redução da carbonila cetônica de **53** frente a NaBH_4 .

No espectro de IV é observada uma banda larga e intensa em 3437 cm^{-1} relativa ao estiramento da ligação O-H, uma banda intensa em 2105 cm^{-1} característica dos estiramentos dos grupamentos azido e diazo sobrepostos, e uma banda intensa em 1681 cm^{-1} devido ao estiramento da ligação C=O do grupo carboxilato (ver anexo, Espectro 76).

As análises de RMN de ^{13}C e DEPT foram fundamentais para a confirmação da redução da carbonila cetônica, devido a presença de um único sinal em campo mais baixo ($165,9$ ppm) referente a carbonila do grupo carboxilato, além do sinal em $65,9$ ppm atribuído ao carbono metínico ligado a hidroxila (ver anexo, Espectro 74). Por fim, o produto 4-azido-2-diazo-3-hidroxi-butanoato de etila (**124**) foi analisado por espectrometria de massas de alta resolução e sua fórmula molecular foi confirmada (ver anexo, Espectro 77).

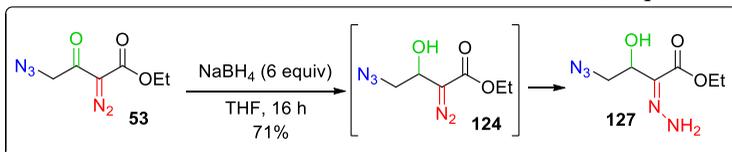
O mecanismo para a redução da carbonila cetônica com NaBH_4 envolve a complexação do oxigênio carbonílico com o íon Na^+ , tornando o carbono carbonílico mais eletrofílico, facilitando a transferência de um íon hidreto (Esquema 69). O oxigênio do alcóxido **125**, formado nesta etapa, doa um par de elétrons para o átomo de boro transformando-se no alcoxiboroidreto **126**, que é hidrolisado quando é adicionado solução de cloreto de amônio saturado, fornecendo o correspondente 4-azido-2-diazo-3-hidroxi-butanoato de etila (**124**).



Esquema 69: Mecanismo proposto para a formação de **124** a partir da redução da carbonila cetônica de **53** com NaBH_4 .

Paralelamente, com o intuito de verificar o comportamento de **53** frente a condições mais drásticas, realizou-se outra reação aumentando a quantidade de NaBH_4 , de 1,0 para 6,0 equiv, e o tempo de reação, de 10 minutos para 16 horas. Após tratamento aquoso para eliminar o excesso de NaBH_4 , analisou-se o espectro de RMN de ^1H do composto bruto e observaram-se sinais que reforçam a ausência do 4-azido-2-diazo-3-hidroxi-butanoato de etila (**124**) (Esquema 68).

Notou-se um duplo duplete em 5,14 ppm ($J = 4,0, 8,5$ Hz) atribuído ao hidrogênio metínico (CH) carbinólico, confirmando a redução da carbonila cetônica. Ainda, constatou-se a redução do grupamento diazo para o grupo hidrazono formando a 4-azido-2-hidrazono-3-hidroxi-butanoato de etila (**127**), devido aos dois duplos dupletos em 3,73 ppm ($J = 8,5, 12,8$ Hz) e 3,45 ppm ($J = 4,0, 12,8$ Hz) referentes aos hidrogênios metilênicos (CH_2), já que são vizinhos ao carbono assimétrico $\text{C}-\beta$ e, portanto, são diastereotópicos, além de um simpleto largo em 7,42 ppm referente aos hidrogênios do grupo amino (ver anexo, Espectro 78). O composto bruto foi purificado por cromatografia em coluna, fornecendo o 4-azido-2-hidrazono-3-hidroxi-butanoato de etila (**127**) com rendimento de 71% (Esquema 70).

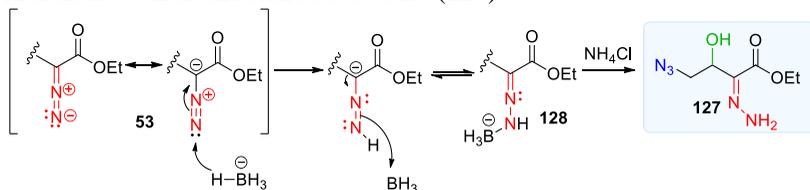


Esquema 70: Formação de **127** a partir da redução de **53** sob condições de redução mais vigorosas.

As análises de RMN de ^{13}C e DEPT sustentam a proposta de formação da 4-azido-2-hidrazono-3-hidroxi-butanoato de etila (**127**), devido a presença de um sinal em 69,8 ppm atribuído ao carbono metínico ligado a hidroxila. Em adição, observam-se dois sinais mais deslocados, referentes ao carbono carbonílico em 164,6 ppm e ao

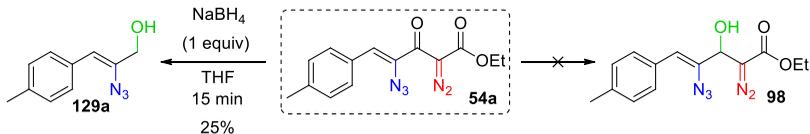
carbono imínico do grupamento hidrazono em 132,1 ppm (ver anexo, Espectros 79 e 80).

O mecanismo da redução do grupamento diazo para o grupo hidrazono (Esquema 71) deve envolver inicialmente a transferência de um íon hidreto ao nitrogênio terminal do grupo diazo, formando o intermediário **128**. Em seguida, a adição da solução de cloreto de amônio saturado promove a hidrólise de **128** fornecendo o 4-azido-2-hidrazono-3-hidroxitbutanoato de etila (**127**).



Esquema 71: Mecanismo proposto para a redução do grupamento diazo com NaBH_4 formando a hidrazona **127**.

A partir destes resultados foi possível dar início aos estudos das reduções com NaBH_4 envolvendo os vinil azido diazo ésteres **54**. Seguindo o procedimento aplicado para a redução da carbonila cetônica do γ -azido- α -diazo- β -ceto éster **53** (utilizando 1 equiv de NaBH_4), reagiu-se o derivado (*Z*)-4-azido-2-diazo-5-(4-metilfenil)-3-oxopent-4-enoato de etila (**54a**) com 1 equiv de NaBH_4 (Esquema 72). A reação foi acompanhada por CCD e, após 15 minutos, observou-se o consumo total do material de partida **54a**. Após tratamento aquoso, a análise do espectro de RMN de ^1H do material bruto, revelou que não ocorreu a formação do produto de redução **98** esperado (Esquema 72), mas sim, observou-se uma mistura de compostos que foram isolados por cromatografia em coluna. Ao analisar o espectro de RMN de ^1H de uma das frações obtidas na cromatografia, constatou-se a obtenção do (*E*)-2-azido-3-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ol (**129a**) (Esquema 72), com um rendimento em torno de 25%.



Esquema 72: Obtenção do vinil álcool **129a** a partir da reação de redução de **54** com NaBH_4 .

No espectro de RMN de ^1H de **129a**, notou-se a presença de dois dupletos em campo mais baixo referentes aos dois pares de hidrogênios

orto e meta do anel aromático *para*-substituído, em 7,52 e 7,14 ppm, com valores de acoplamento entre si de 8,0 Hz. Um simpleto em 5,78 foi atribuído ao hidrogênio vinílico, um simpleto em 4,45 ppm aos hidrogênios metilênicos (CH₂) e um simpleto em 2,34 ppm aos hidrogênios da metila, como pode ser observado na Figura 15. As análises dos espectros de RMN de ¹³C e DEPT suportaram a formação do vinil azido álcool **129a** devido a presença de um sinal em 65,2 ppm referente ao carbono metilênico (CH₂O) e a ausência dos sinais dos carbonos do grupamento etoxila nas regiões de 62,1 e 14,4 ppm (ver anexo, Espectros 84 e 85).

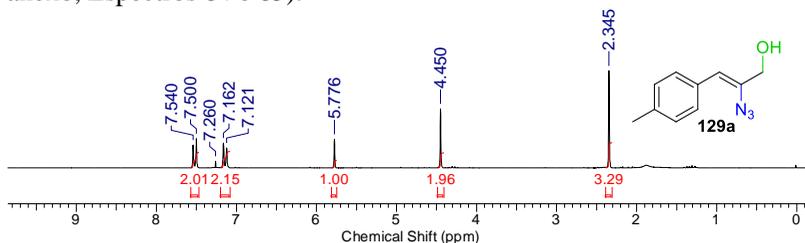
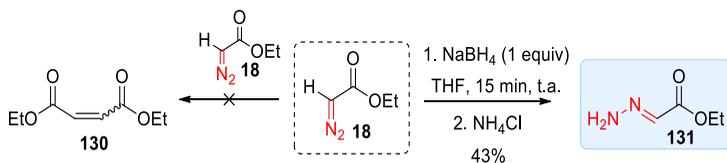


Figura 15: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do vinil azido álcool **129a** obtido após cromatografia em coluna.

Já no espectro de infravermelho de **129a** é observada uma banda larga em 3362 cm⁻¹, relativo ao estiramento da ligação O-H, uma banda intensa em 2109 cm⁻¹ do estiramento do grupamento azido e a banda em 1648 cm⁻¹ característica da dupla ligação. É importante ressaltar que a banda intensa em 1722 cm⁻¹ do estiramento da ligação C=O do grupamento carboxilato de partida não está presente (ver anexo, Espectro 86).

Ao analisar o espectro de RMN de ¹H de outra fração obtida na cromatografia, a princípio, considerou-se que ocorreu uma reação de dimerização a partir do diazo éster **18** formando o maleato/fumarato de dietila **130**¹³⁹⁻¹⁴⁰ (Esquema 73) devido a um simpleto próximo de 7,0 ppm, além de um quarteto em 4,22 ppm e um triplete em 1,28 ppm (Figura 16). No entanto, notou-se a presença de um simpleto largo em 6,57 ppm, sendo atribuído aos hidrogênios de um grupamento amino. Dessa forma, a partir destes dados foi possível constatar que o produto isolado foi o (*E*)-2-hidrazonoacetato de etila (**131**),^{141,142} possivelmente formado pela redução do diazo éster **18** com NaBH₄ (ver discussão mecanística adiante). A formação da hidrazona **130** também foi suportada pelas análises espectroscópicas de IV, RMN de ¹³C, DEPT e espectrometria de massas de alta resolução.



Esquema 73: Formação da hidrazona **131** a partir da reação de redução do diazo éster **18** na presença de NaBH₄.

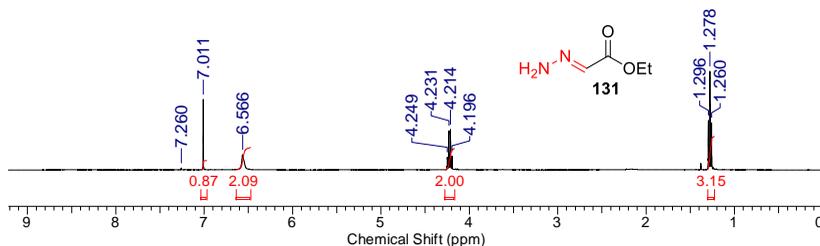
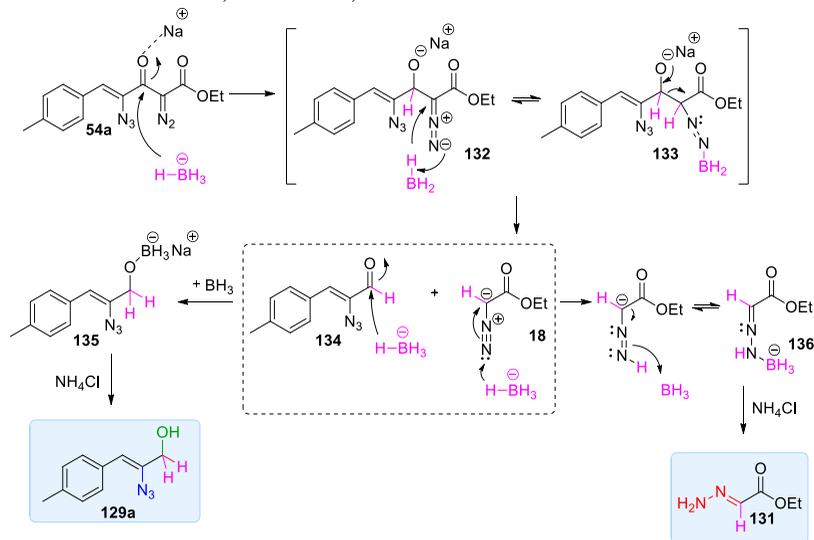


Figura 16: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do (*E*)-2-hidrazonoacetato de etila (**131**).

Para confirmar a hipótese da formação da hidrazona **131**, reagiu-se 1 equiv de diazoacetato de etila (**18**), comercialmente disponível, com 1 equiv de NaBH₄ em THF, e deixou-se a mistura sob agitação à temperatura ambiente (Esquema 73). Após 15 minutos de reação, realizou-se tratamento aquoso com NH₄Cl e pelo espectro de RMN de ¹H foi possível confirmar a formação do (*E*)-2-hidrazonoacetato de etila (**131**), em rendimento de 43%.

Com base nas observações acima, sugere-se um mecanismo para a reação de redução do vinil azido diazo éster **54a** com NaBH₄ e a formação do vinil azido álcool **129a** e da hidrazona **131**.^{143,144} Inicialmente, ocorre a complexação do oxigênio carbonílico com o íon Na⁺, seguida pela transferência de um íon hidreto para formar o alcóxido **132** (Esquema 74). Nova transferência de hidreto para o carbono do grupo diazo em **132** forma o intermediário **133**. Com a regeneração da dupla ligação da carbonila ocorre a clivagem da ligação C-C entre a carbonila e o carbono do grupo diazo, gerando o aldeído insaturado **134** e diazoacetato de etila (**18**). Nova transferência de um íon hidreto para a carbonila de **134** promove a formação do alcóxido borídrico **135** que é hidrolisado com a adição da solução de cloreto de amônio saturado, fornecendo o correspondente (*E*)-2-azido-3-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ol

(**129a**). Por sua vez, o diazoacetato de etila (**18**), inicialmente formado, também é reduzido, neste caso, formando a hidrazona **131**.



Esquema 74: Mecanismo envolvendo a formação do vinil azido álcool **129a** e da hidrazona **131** a partir da reação de redução do vinil azido diazo éster **54** utilizando NaBH_4 .

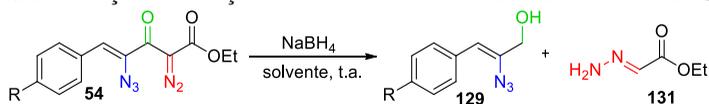
Além da formação do vinil azido álcool **129a** e da hidrazona **131**, também foi observado no espectro de RMN de ^1H do material bruto a presença de outros sinais, indicando a formação de mais subprodutos. No entanto, não foi possível isolá-los mesmo após a utilização de diferentes solventes de eluição.

Com o intuito de minimizar a formação de subprodutos, buscou-se estudar variações na condição reacional. Decidiu-se repetir a reação de redução, aumentando a quantidade de NaBH_4 de 1 para 3 equiv (Tabela 17, Entrada 1). Pela análise do espectro de RMN de ^1H do material bruto não observou-se mudanças significativas, já que além da formação do vinil azido álcool **129a** e da hidrazona **131**, ainda foi observado a formação de subprodutos. Após purificação em coluna obteve-se 39% do vinil azido álcool **129a**. Resultados similares foram observados variando o solvente de THF para etanol (Tabela 17, Entrada 2) obtendo-se 37% do vinil azido álcool **129a**.

O mecanismo apresentado no Esquema 74 indica que no mínimo são utilizados pelo menos 3 íons hidreto para que ocorra a formação do vinil azido álcool **129a**, e mais 2 íons hidreto para reduzir a hidrazona

131, desta forma, realizou-se estudos aumentando a quantidade de NaBH₄ e do tempo reacional (Tabela 17, Entradas 3 e 4). Com a variação do tempo de 1,5 para 12 horas (Entrada 3) ou da variação da quantidade de NaBH₄ de 3 para 6 equiv (Entrada 4), não observou-se mudanças significativas em relação a obtenção do vinil azido álcool **129a** ou a diminuição da formação do subproduto. No entanto, observou-se um aumento no rendimento do vinil azido álcool **129a** de 39% (Entradas 1 e 3) para 48% (Entrada 4) após seu isolamento por cromatografia em coluna.

Tabela 17: Reação de redução dos vinil azido diazo ésteres **54** com NaBH₄.



#	R	Produto	Solvente	NaBH ₄ (Equiv)	Tempo (h)	Rend. (%) ^{a,b}
1	CH ₃	129a	THF	3,0	1,5	39
2	CH ₃	129a	Etanol	3,0	1,5	37
3	CH ₃	129a	THF	3,0	12	39
4	CH ₃	129a	THF	6,0	18	48
5	CH ₃ O	129b	THF	3,0	12	34
6	Br	129c	THF	3,0	12	44

^a Condição: vinil azido diazo éster **54** (1,0 mmol), solvente (2,0 mL), t. a.

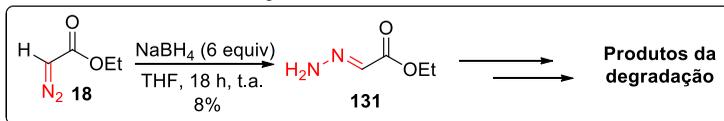
Tratamento reacional: adição de gotas de NH₄Cl saturado ao meio reacional e lavagem com NH₄Cl saturado (1x) e *brine* (1x).

^b Rendimento obtido após purificação por cromatografia em coluna.

Por meio da comparação entre o espectro de RMN de ¹H do material bruto obtido no estudo utilizando 3 equiv de NaBH₄ (Tabela 17, Entrada 3) e o espectro de RMN de ¹H do material bruto obtido com o uso de 6 equiv do NaBH₄ (Entrada 4), observou-se diminuição nos sinais atribuídos aos hidrogênios do grupamento etoxila da hidrazona **131**, subproduto gerado a partir da redução do diazoacetato de etila (**18**) formado *in situ* (Esquema 74). Assim, acredita-se que o rendimento de 48% obtido para o vinil azido álcool **129a** (Entrada 4) foi devido a hidrazona **131** ter sido degradada com o uso da maior quantidade de NaBH₄ (6 equiv) facilitando o processo de isolamento de **129a** por cromatografia em coluna.

Com a finalidade de comprovar que o excesso de NaBH₄ influencia na estabilidade da (*E*)-2-hidrazonoacetato de etila (**131**), reagiu-se o diazo éster **18** comercialmente disponível com 6 equiv de

NaBH₄ em 18 horas de reação (Esquema 75). Comparando o baixo rendimento obtido nesta reação de redução (8%) com o da reação empregando apenas 1 equiv de NaBH₄ por 15 minutos (Esquema 73), onde o rendimento da hidrazona **131** foi de 43%, conclui-se que um excesso de NaBH₄ deve estar ocasionando a degradação da formação da hidrazona **131** nestas condições reacionais.



Esquema 75: Obtenção da hidrazona **131** a partir da reação de redução do diazo éster **18** com o uso de 6 equiv de NaBH₄.

Diante dos resultados apresentados acima, nota-se que o rendimento do vinil azido álcool **129a** após cromatografia em coluna foi melhor com o uso de 6 equiv de NaBH₄ (48%, Tabela 17, Entrada 4) comparado com o rendimento obtido com o uso de 3 equiv de NaBH₄ (39%, Tabela 16, Entradas 1 e 3), porém para estender o escopo reacional para outros vinil azido diazo ésteres **54** decidiu-se utilizar 3 equiv de NaBH₄, evitando assim o uso do agente redutor em grande excesso (Tabela 17, Entradas 5 e 6). O uso desta condição levou a obtenção dos vinil azido álcoois correspondentes **129b** e **129c** em rendimentos medianos de 34 e 44%, respectivamente.

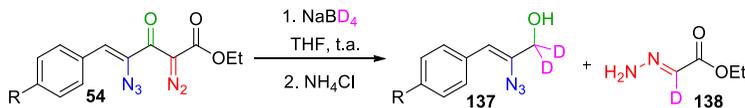
As análises espectroscópicas de IV, RMN de ¹H, RMN de ¹³C e DEPT sustentam a proposta de formação dos vinil azido álcoois **129**. No entanto, ao tentar a caracterização por espectrometria de massas de alta resolução, não foi possível identificar o íon molecular dos vinil azido álcoois **129** de interesse, ou qualquer outro fragmento característico.

Com o propósito de preparar compostos isotopicamente marcados para auxiliar na caracterização dos vinil azido álcoois **129**, realizou-se uma reação de redução do vinil azido diazo éster **54a** utilizando como agente redutor o NaBD₄ (borodeutereto de sódio). A espectroscopia de RMN de ¹H é uma ferramenta fundamental para a confirmação da incorporação de deutério, uma vez que este isótopo não pode ser detectado frente ao mesmo campo magnético utilizado na detecção de hidrogênio, sendo assim, perde-se o sinal quando o deutério é incorporado. Neste caso, para os vinil azido álcoois **129** a incorporação do deutério irá ocorrer na posição exata onde houve a clivagem da ligação C-C entre a carbonila e o carbono do grupo diazo. Neste caso, além de suportar o mecanismo proposto apresentado no Esquema 74,

também poderá auxiliar na caracterização dos compostos por espectrometria de massas de alta resolução.

Assim, reagiu-se o derivado (*Z*)-4-azido-2-diazo-5-(4-metilfenil)-3-oxopent-4-enoato de etila (**54a**) com 1 equiv de NaBD₄ em THF, e deixou-se a mistura sob agitação à temperatura ambiente (Tabela 18, Entrada 1). A reação foi acompanhada por CCD e após 2 horas foi observado o consumo total do material de partida. Após tratamento aquoso com NH₄Cl saturado e purificação por cromatografia em coluna, analisou-se o espectro de RMN de ¹H do vinil azido álcool deuterado **137a** (Figura 17) e constatou-se a ausência do simpleto em 4,45 ppm relativo aos hidrogênios metilênicos (CD₂), confirmando a incorporação de dois deutérios. Em relação ao rendimento obtido para o vinil azido álcool deuterado **137a** (Tabela 17, Entrada 1) em comparação ao obtido na reação de redução com NaBH₄ (Tabela 16, Entrada 1), houve um aumento de 39% para 56%. É interessante ressaltar que no espectro de RMN de ¹H do material bruto também notou-se a ausência do simpleto em 7,01 ppm da hidrazona deuterada **138**, confirmando a incorporação do deutério também no carbono do grupo hidrazono.

Tabela 18: Reação de redução a partir dos vinil azido diazo ésteres **54** com NaBD₄.



#	R	Produto	NaBD ₄ (Equiv)	Tempo (h)	Rend. (%)
1	4-CH ₃	137a	1,0	2,0	56
2	4-CH ₃ O	137b	3,0	12	70

^a Condição: vinil azido diazo éster **54** (1,0 mmol), THF (2,0 mL), t.a. Tratamento reacional: adição de gotas de NH₄Cl saturado no meio reacional e lavagem com NH₄Cl saturado (1x) e *brine* (1x).

^b Rendimento obtido após purificação por cromatografia em coluna.

A reação de redução com NaBD₄ foi estendida para o vinil azido diazo éster **54b** (Tabela 17, Entrada 2). Neste caso, aumentou-se a quantidade de 1 para 3 equiv de NaBD₄ e o tempo reacional de 2 para 12 horas, seguindo as melhores condições da Tabela 16 com o uso de NaBH₄. Após purificação por cromatografia em coluna em sílica gel, o rendimento obtido para o vinil azido álcool deuterado **137b** foi de 70%.

Os vinil azido álcoois deuterados **137a** e **137b** foram submetidos a análises espectroscópicas de IV, RMN de ¹H, RMN de ¹³C e DEPT.

Tentou-se a caracterização por espectrometria de massas de alta resolução, mas novamente, não foi possível identificar o íon molecular dos vinil azido álcoois deuterados **137a** e **137b**, ou qualquer outro fragmento característico.

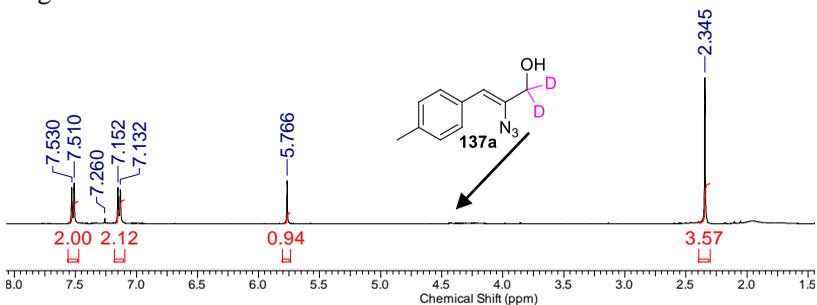
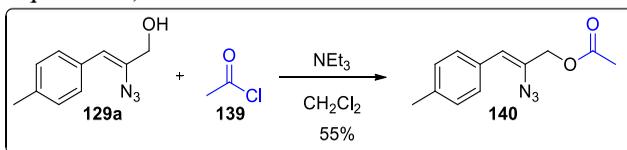


Figura 17: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do vinil azido álcool deuterado **137a** obtido após cromatografia em coluna.

Com o objetivo de modificar o grupamento hidroxila presente no vinil azido álcool **129a**, planejou-se uma reação de derivatização. Na tentativa que a diminuição da polaridade deve possibilitar que a molécula seja mais estável para a devida caracterização por espectrometria de massas de alta resolução. Para isso, realizou-se uma reação de acetilação de **129a** utilizando cloreto de acetila **139** e trietilamina em CH_2Cl_2 à temperatura ambiente, para fornecer o correspondente acetato de (Z)-2-azido-3-(4-metilfenil)-prop-2-en-1-ila (**140**) (Esquema 76).



Esquema 76: Reação de acetilação do vinil azido álcool **129a**.

No espectro de RMN de ^1H de **140**, notou-se a presença de dois dupletos em campo mais baixo referentes aos dois pares de hidrogênios *orto* e *meta* do anel aromático *para*-substituído, em 7,53 e 7,14 ppm, com valores de acoplamento entre si de 8,0 Hz. Um simpleto em 5,88 ppm atribuído ao hidrogênio vinílico, um simpleto em 4,88 ppm aos hidrogênios metilênicos (CH_2) e dois simpletos em 2,35 ppm aos hidrogênios da metila do anel aromático *para*-substituído e em 2,15 ppm aos hidrogênios da metila do grupo acetila (ver anexo, Espectro 112). As análises dos espectros de RMN de ^{13}C e DEPT suportaram a formação

do vinil azido álcool **140** devido a presença de um sinal em 65,6 ppm referente ao carbono metilênico (CH₂O) e dois sinais dos carbonos das metilas nas regiões de 21,3 e 20,8 ppm (ver anexo, Espectros 113 e 114). Já no espectro de infravermelho de **140** é observada uma banda intensa em 1746 cm⁻¹ do estiramento da ligação C=O do grupamento carboxilato (ver anexo, Espectro 115). No entanto, mais uma vez não foi possível a caracterização por espectrometria de massas de alta resolução devido a complexidade dos fragmentogramas obtidos.

Com o propósito de caracterizar os vinil azido álcoois **129** por espectrometria de massas, realizou-se análises de cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas de baixa resolução (CG-EM). Na Figura 18 são apresentados os principais fragmentos obtidos no espectro de massas para o vinil azido álcool **129a**, de massa molecular 189 g mol⁻¹. Observou-se que o íon de *m/z* 161 corresponde à perda de massa de 28 unidades do íon molecular, característica de nitrogênio molecular [M – N₂]⁺ (Figura 18). O próximo pico, de *m/z* 146, é coerente com a perda do radical metil [M – N₂ – CH₃]⁺. E o pico de *m/z* 132 corresponde a perda de mais 14 unidades de massa, relativo a um átomo de nitrogênio [M – N₃ – CH₃]⁺.

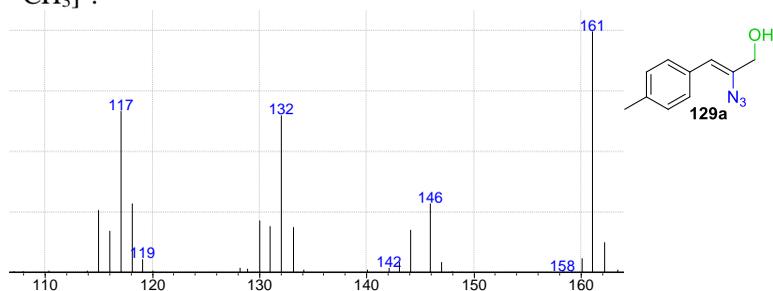


Figura 18: Espectro de massas do (*Z*)-2-azido-3-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ol (**129a**) obtido por CG-EM.

Fazendo uma correlação entre os espectros de massas dos vinil azido álcoois **129a-c** obtidos (ver anexo, Espectros 87, 92 e 97), todos apresentam o mesmo padrão de fragmentação inicial que é relativo a perda de massa de 28 unidades do íon molecular, característica de nitrogênio molecular [M – N₂]⁺. Para os vinil azido álcoois **129a** e **129b**, este é o pico-base (de maior intensidade). Já para o (*Z*)-2-azido-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ol (**129c**), o pico-base de maior intensidade é o íon de *m/z* = 117, característico da perda de bromo, além de N₂ [M – Br]⁺ (ver anexo, Espectro 97).

Sendo assim, a partir da análise por CG-EM foi possível identificar os vinil azido álcoois **129**. No entanto, como perspectiva futura a intenção é caracterizá-los de maneira mais completa, empregando outra técnica como a Análise Elementar-CHN.

Tendo em vista todos os resultados descritos até o momento, o uso de NaBH₄ como agente redutor em reações de redução de compostos que apresentam o grupamento azido e diazo na mesma estrutura se mostrou viável. Nos estudos das reações de redução do γ -azido- α -diazo- β -ceto éster **53** observou-se que dependendo da quantidade de NaBH₄ utilizado e do tempo reacional podem ocorrer reduções seletivas.

Já no estudo das reações de redução dos vinil azido diazo ésteres **54** (moléculas que possuem mais funcionalidades se comparadas com o γ -azido- α -diazo- β -ceto éster **53**), o perfil reacional se mostrou diferente. Neste caso, ocorreu a clivagem da ligação C-C entre a carbonila cetônica e o carbono do grupo diazo formando os vinil azido álcoois **129**, uma classe de moléculas que podem ser suscetíveis de sofrerem reações de ciclização para obtenção de carbo- e heterociclos.

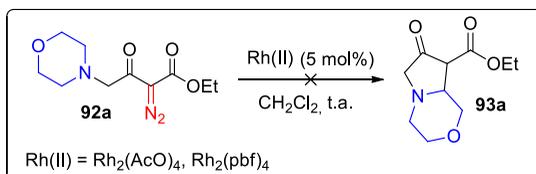
Como perspectiva futura, há a possibilidade de ajustar os parâmetros da condição reacional de redução dos vinil azido diazo ésteres **54**, uma vez que rendimentos apenas moderados foram obtidos para os vinil azido álcoois **129**. Deseja-se estudar a variabilidade estrutural do método, assim como tentar entender a formação de outros subprodutos que não foram identificados até o momento.

4.10. Reações de ciclização para obtenção de Heterociclos

4.10.1. Estudo da ciclização do γ -amino- α -diazo- β -ceto éster **92a a partir da reação de inserção intramolecular de carbenóides na ligação C-H**

As reações de inserção intramolecular de carbenóides na ligação C-H a partir de compostos diazo alifáticos são processos eficientes para a geração de carbo- e heterociclos.²² O Rh₂(AcO)₄ é o catalisador metálico mais utilizado na decomposição catalítica de compostos diazo carbonilados em reações de inserção intramolecular.^{10,22} Tendo sido estabelecida a preparação do γ -amino- α -diazo- β -ceto éster **92a** (seção 4.4), projetou-se a possibilidade de estudar a reatividade de **92a** na reação de inserção intramolecular de carbenóides na ligação C-H para a formação de um sistema biciclo contendo a porção 3-pirrolidinona **93a**, um heterociclo nitrogenado de cinco membros (Esquema 77).

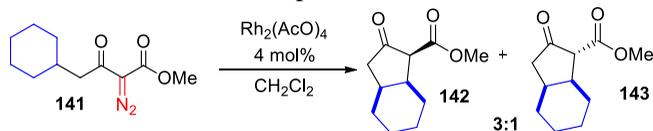
Assim, o γ -amino- α -diazó- β -ceto éster **92a** foi colocado para reagir com $\text{Rh}_2(\text{AcO})_4$ (5 mol%) em CH_2Cl_2 à t.a. A reação foi acompanhada por CCD e observou-se após 24 horas o consumo do material de partida. O tratamento reacional, para a retirada do catalisador do meio, consistiu em diluir a mistura reacional com CH_2Cl_2 e lavar a fase orgânica com solução saturada de *brine*. Em seguida, a mistura bruta foi filtrada em uma camada de celite/sílica gel. A análise do espectro de RMN de ^1H indicou uma mistura complexa de compostos de difícil interpretação, uma vez que os picos apresentaram-se alargados, possivelmente como resultado da formação de materiais poliméricos. Mesmo após a substituição de $\text{Rh}_2(\text{AcO})_4$ por $\text{Rh}_2(\text{pbf})_4$ como catalisador não houve melhora, sendo que nesta condição ocorreu a extensiva decomposição do material bruto e não foi possível realizar a análise de RMN de ^1H devido à baixa massa recuperada após *work-up* (Esquema 77).



Esquema 77: Tentativa de preparação de um sistema bicíclico **93a** a partir da reação de inserção C-H intramolecular de **92a**.

Para que uma reação de inserção C-H intramolecular seja eficiente, deve-se levar em conta vários fatores que têm relação direta com os substratos, solventes e catalisadores empregados na reação. Em especial, a natureza dos substituintes adjacentes ao átomo do carbono diazo e o grau de eletrofilicidade do catalisador (que pode ser regulado pela natureza do tipo de metal e do ligante), entre outros.

Taber e col.^{145,146} investigaram a formação de um sistema bicíclico a partir da 2-diazo-4-(ciclohexil)-3-oxobutanoato de metila (**141**) utilizando $\text{Rh}_2(\text{AcO})_4$ como catalisador em CH_2Cl_2 (Esquema 78). Neste caso, ocorreu a ciclização a partir da reação de inserção C-H intramolecular formando os ciclopentanos **142** e **143**.



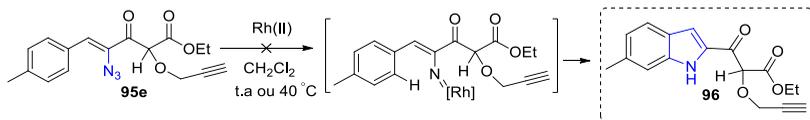
Esquema 78: Reação de inserção C-H a partir de 2-diazo-4-(ciclohexil)-3-oxobutanoato de metila (**141**) para formação de ciclopentanos **142** e **143**^{143,145,146}

Na tentativa de racionalizar o que pode ter acontecido para que a reação de inserção C-H intramolecular não tenha ocorrido com γ -amino- α -diazoo- β -ceto éster **92a**, sugere-se a influência de fatores eletrônicos. Taber e col.^{145,146} sugeriram que as reações de inserção C-H ocorrem preferencialmente no carbono que pode estabilizar melhor a carga positiva, devido a fatores eletrônicos e pela densidade de cada ligação C-H. Grupos funcionais influenciam na seletividade da reação de inserção C-H.¹⁴⁶ Acredita-se que a formação de um sistema bicíclico como **142** e **143** a partir da 2-diazo-4-(ciclohexil)-3-oxobutanoato de metila (**141**) (Esquema 78) foi possível porque não há nenhuma substituição no anel ciclohexil. No entanto, para o 2-diazo-4-(morfolin-4-il)-3-oxobutanoato de etila (**92a**), o anel morfolínico que possui a posição suscetível a sofrer reação de inserção C-H tem um oxigênio e um nitrogênio que ocupam posições opostas no anel, estes heteroátomos possivelmente podem estar interferindo na densidade eletrônica da ligação C-H, dificultando o ataque do metalo-carbenóide, intermediário eventualmente formado.

4.10.2. Estudo da preparação de heterociclos a partir do vinil azido éster **95e**

Tendo em mãos a condição estabelecida para a reação de inserção intermolecular na ligação O-H a partir dos vinil azido diazo ésteres **54** (seção 4.8.2), projetou-se a possibilidade de realizar o estudo da reatividade do (Z)-4-azido-5-(4-metilfenil)-2-(2-prop-2-iniloxi)-3-oxopent-4-enoato de etila (**95e**) na reação de inserção C-H aromática intramolecular para a obtenção de indol-2-substituído **96** (Esquema 79). Dessa forma, reagiu-se 1 equiv do vinil azido éster funcionalizado **95e** com $\text{Rh}_2(\text{AcO})_4$ (5 mol%) em 2 mL de CH_2Cl_2 , sob agitação à temperatura ambiente. Porém, após 24 horas de reação, não observou-se o consumo do material de partida, confirmado pelo espectro de RMN de ^1H .

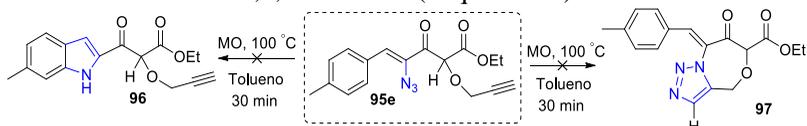
Testou-se o uso de aquecimento a 40 °C, mas novamente o material de partida **95e** foi recuperado após 24 horas de reação. Diante destes resultados, substituiu-se o $\text{Rh}_2(\text{AcO})_4$ por $\text{Rh}_2(\text{pfb})_4$ e a reação foi conduzida à temperatura ambiente e sob aquecimento em refluxo (40 °C). Entretanto, o material de partida **95e** foi recuperado em ambas as reações (Esquema 79).



Esquema 79: Estudo das condições reacionais para a inserção C-H intramolecular visando a obtenção de indol 2-substituído **96**.

Após os resultados negativos obtidos no uso dos catalisadores de Rh(II), buscou-se estudar o comportamento de **95e** frente a irradiação de micro-ondas. Tendo em mãos um composto como **95e** que apresenta uma variedade de funcionalidades, deve-se dar destaque que sob aquecimento em micro-ondas pode ocorrer reação de cicloadição 1,3-dipolar entre o alcino terminal e o grupo azido para a formação de 1,2,3-triazóis **97**, conforme ilustrado no Esquema 80.

Assim, solubilizou-se **95e** em tolueno e submeteu-se a mistura reacional à irradiação de micro-ondas por 30 minutos, a 100 °C. No entanto, ao analisar o espectro de RMN de ^1H do material bruto, notou-se uma mistura complexa de produtos de difícil interpretação, pois os picos apresentaram-se alargados. Portanto, a irradiação de micro-ondas por 30 minutos a 100 °C não foi eficiente para a obtenção do indol 2-substituído **96** ou do 1,2,3-triazol **97** (Esquema 80).



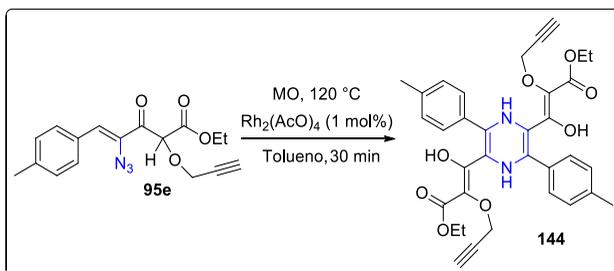
Esquema 80: Estudo do comportamento de **95e** frente a irradiação de micro-ondas.

Como última tentativa, decidiu-se testar o uso de irradiação de micro-ondas na presença de um catalisador de ródio. Desta maneira, reagiu-se o vinil azido éster **95e** com $\text{Rh}_2(\text{AcO})_4$ (1 mol%) em tolueno sob irradiação de micro-ondas por 20 minutos, a 120 °C. Observou-se o consumo do material de partida por CCD, e em seguida realizou-se o tratamento reacional para retirada do catalisador.

A análise por RMN de ^1H do material bruto confirmou a ausência do material de partida **95e**, resultando em um composto desconhecido como único produto de reação. Acredita-se que este produto seja a N,N' -dihidropirazina **144** (Esquema 81). Realizou-se purificação por cromatografia em coluna em sílica gel, mas o rendimento foi baixo, sendo de 13%. A N,N' -dihidropirazina **144** foi submetida a análises

espectroscópicas de IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , DEPT e espectrometria de massas de alta resolução.

No espectro de RMN de ^1H , observou-se dupletos em campo mais baixo referentes aos hidrogênios aromáticos, em 7,59 e 7,30 ppm, com valores de acoplamento entre si de 8,0 Hz. Os hidrogênios provenientes do grupamento propargil podem ser notados em 4,84 ppm ($J = 2,4$ Hz), sendo um duplete referente aos hidrogênios metilênicos, e em 2,43 ppm ($J = 2,4$ Hz), um tripleto referente ao hidrogênio metínico. Também notam-se um quarteto em 4,47 ppm ($J = 7,2$ Hz) e um tripleto em 1,47 ppm ($J = 7,2$ Hz), sinais correspondentes aos átomos de hidrogênio do grupo etoxila, e por fim, um simpleto em 2,40 ppm referente aos hidrogênios do grupamento metila (ver anexo, Espectro 116).



Esquema 81: Possível formação da *N,N'*-dihidropirazina **144** a partir da termólise do vinil azido éster **95e**.

A análise de RMN de ^{13}C suportou a proposta de formação da *N,N'*-dihidropirazina **144**. Observou-se a presença de dois sinais de metila em 14,9 e 21,4 ppm, dois sinais referentes aos carbonos metilênicos em 59,1 e 66,2 ppm, e os sinais correspondentes aos átomos de carbonos do grupo acetilênico em 79,3 e 75,1 ppm. Verificou-se também dois sinais intensos, em 129,7 e 126,3 ppm, dos carbonos C-H do anel aromático *p*-substituído. Em adição, observaram-se carbonos quaternários em 123,9, 129,0, 129,3, 139,2, 137,7 e 130,3 ppm, além de dois sinais mais deslocados referentes ao carbono carbonílico em 171,3 e ao carbono do grupamento enol em 159,7 ppm (ver anexo, Espectro 117).

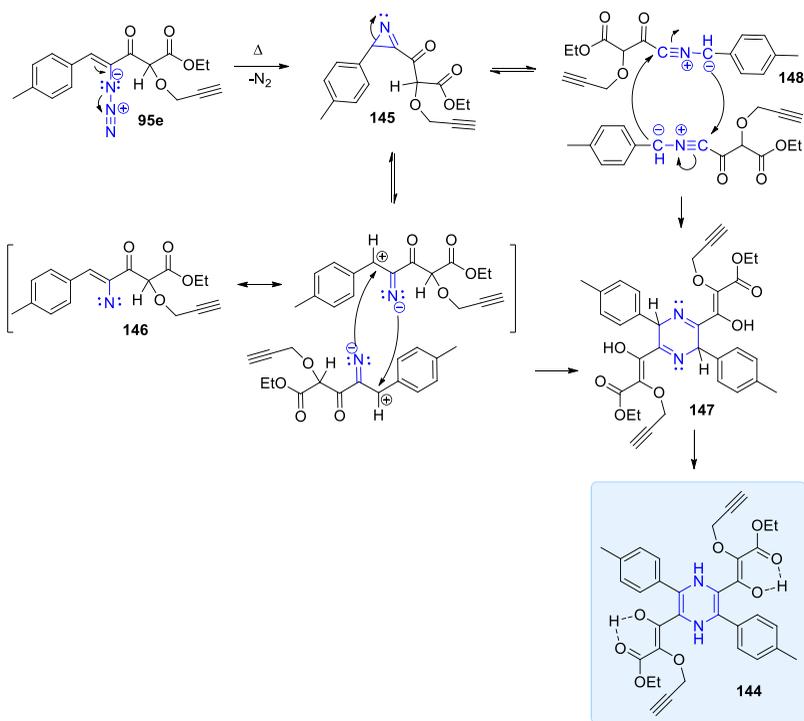
Outra técnica para apoiar a formação de **144** é a espectroscopia de IV. Foi observada uma banda larga, em 3288 cm^{-1} , referente ao estiramento N-H, e uma banda fina e intensa em 1746 cm^{-1} , referente ao estiramento da carbonila do éster (ver anexo, Espectro 119). É importante ressaltar que a banda intensa em 2117 cm^{-1} , característico do

estiramento do grupamento azido proveniente do material de partida, não está presente.

A espectrometria de massas de alta resolução foi a técnica que de fato confirmou a proposta de formação da *N,N'*-dihidropirazina **144**. Obteve-se um valor (621,2208) indicando a fórmula molecular $C_{17}H_{17}N_3O_4Na^+$ $[M+Na]^+$ de **144** (ver anexo, Espectro 120). No entanto, além de observar o íon molecular de **144**, também foi possível observar um valor (322,1042) sendo condizente com o dímero **145** (ver discussão mecanística adiante).

As pirazinas são heterociclos de importância biológica cuja preparação é possível pela termólise de vinil azidas ou dimerização de azirinas.^{49,147-149} A partir dessa informação, aspectos mecanísticos podem ser sugeridos.

Propõe-se um mecanismo envolvendo inicialmente a formação da azirina **145** pela liberação de N_2 molecular a partir de **95e**. Posteriormente ocorre a quebra da ligação C-N formando o intermediário vinil nitreno **146**. Em seguida, a dimerização do intermediário **146** resulta na di-hidropirazina **147** que após isomerização forma a *N,N'*-dihidropirazina **144** correspondente¹³⁰ (Esquema 82). Todavia, um mecanismo envolvendo a formação inicial da azirina **145** e posterior abertura do anel a partir da quebra seletiva da ligação C-C formando o intermediário ilídeo de nitrila **148**, como apresentado no Esquema 82, não pode ser descartado. A dimerização do intermediário ilídeo **148** e posterior tautomerização resulta na *N,N'*-dihidropirazina **144** (Esquema 82).^{147,150}



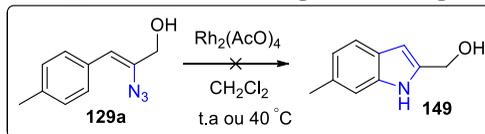
Esquema 82: Mecanismos propostos para a síntese da *N,N'*-dihidropirazina **144** com intermediação do vinil nitreno **146** ou do ílideo de nitrila **148**.

Diante destes mecanismos sugeridos, pode-se observar que não foi definido o papel do catalisador $\text{Rh}_2(\text{AcO})_4$. Dessa forma, como perspectivas futuras pretende-se realizar reações de otimização para compreender se o $\text{Rh}_2(\text{AcO})_4$ participa efetivamente da reação, ou se o simples aumento da temperatura de 100 para 120 °C influenciou na possível formação da azirina **145** e posterior dimerização para a obtenção da *N,N'*-dihidropirazina **144**.

4.10.3. Estudo da preparação do indol-2-substituído **149** a partir do vinil azido álcool **129a**

O fragmento vinil azida ligado a um anel aromático, presente nos derivados vinil azido álcoois **129** também pode ser utilizado como precursor para a preparação de heterociclos, em especial o indol-2-substituído **149** (Esquema 83). Tendo sido estabelecida a preparação dessa classe de compostos, tentou-se reagir o vinil azido álcool **129a**

com $\text{Rh}_2(\text{AcO})_4$ (5 mol%) em CH_2Cl_2 , sob agitação à temperatura ambiente. Após 24 horas de reação, não observou-se o consumo do material de partida. Testou-se o uso de aquecimento a 40°C , mas novamente o material de partida **129a** foi recuperado após 24 horas de reação (Esquema 85), sendo confirmado pela análise por RMN de ^1H .



Esquema 83: Tentativa de reação de inserção C-H aromática intramolecular utilizando $\text{Rh}_2(\text{AcO})_4$ para a obtenção de indol-2-substituído **149**.

Considerou-se testar o uso de irradiação de micro-ondas. Desta maneira, solubilizou-se o vinil azido álcool **129a** em tolueno e a mistura reacional foi irradiada no micro-ondas por três pulsos de 5 minutos, a 100°C . Em seguida, o tratamento reacional consistiu em evaporar o solvente sob pressão reduzida. Ao analisar o espectro de RMN de ^1H do material bruto foi possível confirmar o consumo total do material de partida **126a**, mas não identificaram-se sinais relativos ao indol-2-substituído **149** desejado (Esquema 83), ou seja, não observou-se mudanças no padrão dos sinais referentes aos dois pares de hidrogênios *orto* e *meta* do anel aromático *para*-substituído.

Comparou-se o espectro de RMN de ^1H do material de partida **129a** (Figura 20A) com o espectro de RMN de ^1H do composto desconhecido obtido após cromatografia em coluna (Figura 20B) e observou-se a ausência do simpleto em 5,78 ppm atribuído ao hidrogênio vinílico e o simpleto em 4,45 ppm que pertence aos hidrogênios metilênicos (CH_2) provenientes do vinil azido álcool **129a**. Notou-se a presença de dois dupletos em campo mais baixo referentes aos dois pares de hidrogênios *orto* e *meta* do anel aromático *para*-substituído, em 7,57 e 7,34 ppm. Também observou-se um simpleto em 4,91 ppm, um simpleto largo em 4,17 ppm e um simpleto em 2,34 ppm (Figura 20B).

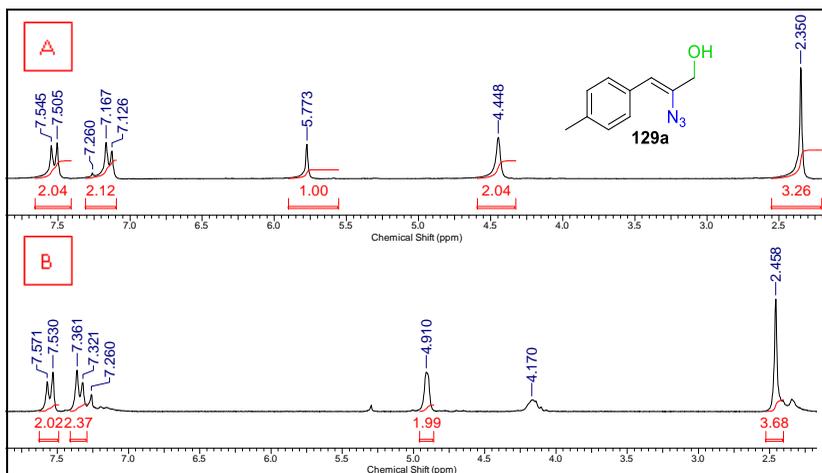


Figura 19: Espectros de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do vinil azido álcool **129a** e do composto desconhecido.

A partir da análise de resultados de trabalhos anteriores do nosso grupo de pesquisa¹⁵¹ e dados da literatura.¹⁵² Foram propostas possíveis estruturas para o composto obtido a partir da termólise da vinil azida **129a** utilizando irradiação de micro-ondas, apresentadas na Figura 20.

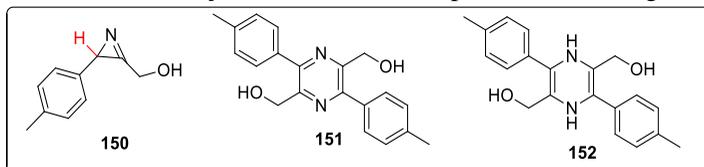
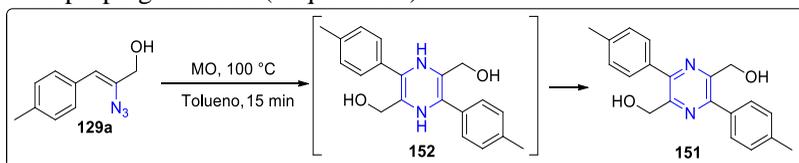


Figura 20: Possíveis estruturas do produto obtido a partir da termólise do vinil azido álcool **129a** utilizando irradiação de micro-ondas.

Devido a ausência de outro simpleto, além do observado em 2,46 ppm referente aos hidrogênios da metila, descarta-se a possibilidade da formação da azirina **150**, apresentada na Figura 20, uma vez que o hidrogênio metínico do anel azirínico deveria ser observado nesta região. Assim, acredita-se que este produto seja a pirazina **151** (Esquema 84). Como mencionado na seção anterior, a preparação de pirazinas é possível a partir da termólise de vinil azidas.^{49,147-149} No entanto, a formação da *N,N'*-dihidropirazina **152** (Esquema 84) a partir da termólise do vinil azido álcool **129a** não deve ser descartada, devido aos resultados obtidos em estudos de ciclização com o uso de irradiação de micro-ondas apresentados na seção 4.10.2, sendo que foi possível a

formação da *N,N'*-dihidropirazina **144** a partir da termólise do vinil azido propargilado **95e** (Esquema 81).



Esquema 84: Possível formação da pirazina **151** a partir da termólise do vinil azido álcool **129a**.

No espectro de infravermelho constatou-se uma banda larga em 3437 cm^{-1} , relativo ao estiramento da ligação O-H. A banda intensa em 2109 cm^{-1} , característica do estiramento do grupamento azido e a banda em 1648 cm^{-1} característica da dupla ligação do vinil azido álcool **129a** não estão presentes (Figura 21).

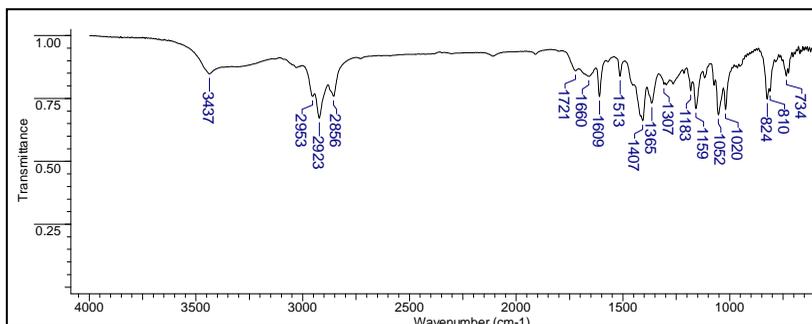


Figura 21: Espectros de IV da possível pirazina **151**.

Os dados obtidos com as análises dos espectros de RMN de ^1H e IV foram condizentes com a formação da pirazina **151**, no entanto, não foi possível caracterizá-la devido à baixa recuperação da massa e a contaminação com resíduos de solvente provenientes da coluna. Com isso, torna-se necessário a obtenção de espectros de RMN de ^{13}C e análise de massas de alta resolução para corroborar com os dados obtidos até o momento e suportar a formação da pirazina **151**, já que a formação da *N,N'*-dihidropirazina **152** ainda não foi descartada.

Tendo em vista os resultados obtidos nesta seção e na seção 4.10.2, pode-se observar que a metodologia utilizando irradiação de micro-ondas apresenta grande potencial sintético para preparação de *N,N'*-dihidropirazina **144** e pirazina **151** a partir de vinil azidas funcionalizadas. Considerando o potencial biológico de pirazinas,^{147,153}

o desenvolvimento de um método viável para sintetizar essa classe de moléculas em condições simples é de grande relevância.

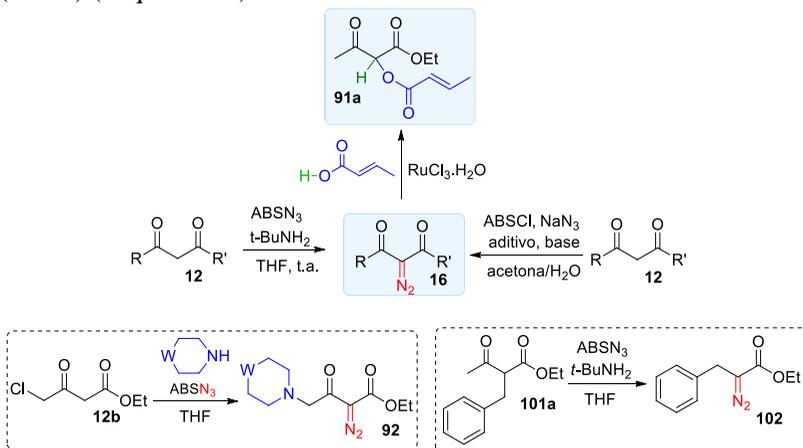
Dessa forma, como perspectivas futuras pretende-se realizar um estudo de otimização para a obtenção de pirazinas e análogos **151**. Além disso, deseja-se estudar o escopo do método, preparando pirazinas funcionalizadas contendo diversidade estrutural e caracterizando-as de maneira mais completa.

5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

✓ A reação de transferência de diazo utilizando ABS_{N_3} como fonte de diazo, em substituição a TsN_3 , proporcionou a formação exclusiva dos compostos α -diazoo carbonilados em tempos reacionais e rendimentos de moderados a bons (55-78%). Também foi possível desenvolver a síntese *one-pot* dos compostos α -diazoo carbonilados em reações de transferência de diazo realizadas em meio aquoso com a geração *in situ* do ABS_{N_3} e catálise de $t\text{-BuNH}_2$ ou $i\text{-Pr}_2\text{NH}$, tornando esta transformação mais segura (Esquema 85).

✓ A condição reacional utilizando ABS_{N_3} previamente preparado como reagente de transferência de diazo, empregando as aminas cíclicas, como morfolina e N -metilpiperazina, foi favorável para a obtenção dos γ -amino- α -diazoo- β -ceto ésteres **92** (Esquema 85). A preparação do 2-diazoo-3-fenilpropanoato de etila (**102**) utilizando ABS_{N_3} e $t\text{-BuNH}_2$ (Esquema 85), reforçou o grande potencial sintético que esta metodologia apresenta para a preparação de compostos diazo.

✓ Neste trabalho buscou-se empregar o $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ como catalisador nas reações de inserção intermolecular de carbenóide na ligação O-H. No entanto, demonstrou ser seletivo somente na reação envolvendo o α -diazooacetato de etila (**16a**) e ácido crotonico (**117a**), fornecendo o diéster esperado **91a** com alto grau de pureza (>95%) (Esquema 85).



✓ A partir do estudo de uma variedade de parâmetros foi possível encontrar a melhor condição reacional, na escala de 3 mmol, para a preparação *one-pot* do γ -azido- α -diazó- β -ceto éster **53** (Esquema 86). A combinação de *i*-Pr₂NH como catalisador básico e β -CD como aditivo, fornecendo um rendimento de 78%.

✓ A formação dos vinil azido diazo ésteres **54** (Esquema 86) ocorreram de maneira eficiente na escala de 2 mmol e após purificação por cromatografia em coluna os produtos foram obtidos com bons rendimentos (60-78%).

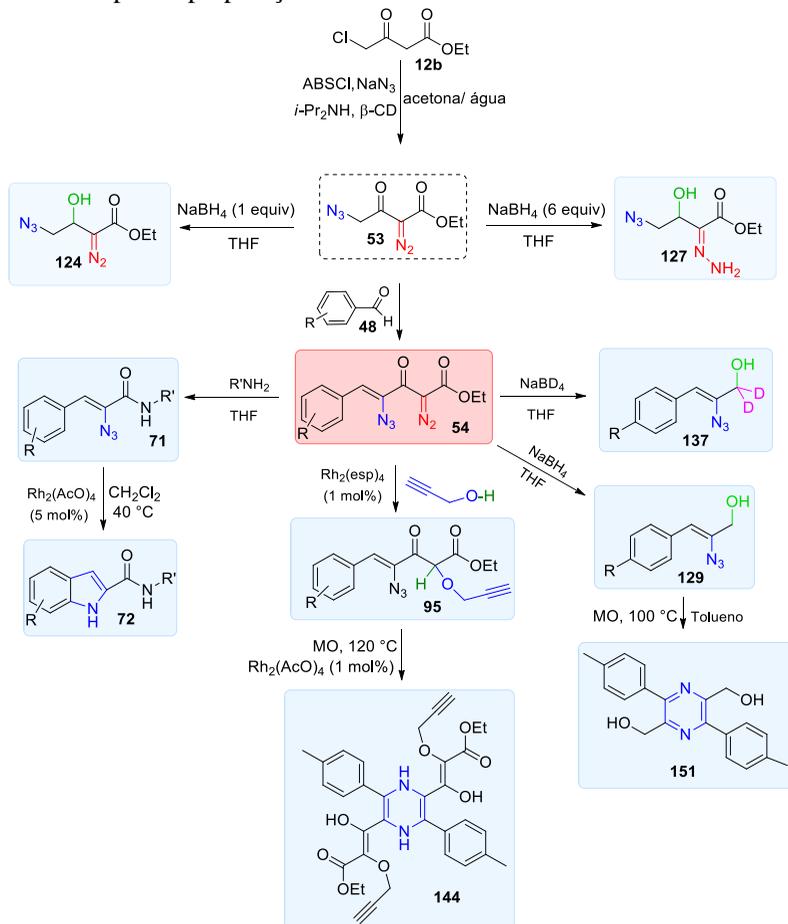
✓ A metodologia para a obtenção dos indóis **72** a partir das α -azido cinamamidas **71** utilizando Rh₂(AcO)₄ como catalisador e CH₂Cl₂ como solvente a 40 °C, se mostrou a mais viável que a condição utilizando Rh₂(pfb)₄, sendo obtidos em ótimos rendimentos (93-98%). Como perspectiva futura, busca-se aprimorar os parâmetros da condição reacional utilizando irradiação de micro-ondas na ausência do catalisador de Rh(II) para a obtenção dos indóis **72** podendo alcançar rendimentos e seletividade semelhantes aos obtidos com o uso da catálise com Rh₂(AcO)₄.

✓ Constatou-se que o Rh₂(esp)₂ como catalisador em reações de inserção intermolecular de carbenóide na ligação O-H empregando os vinil azido diazo ésteres **54** e álcool propargílico se mostrou uma condição mais viável para a obtenção dos vinil azido α -propargilados **95** (Esquema 86). Pretende-se realizar estudos futuros a fim de aumentar a seletividade e melhorar o rendimento, bem como viabilizar a preparação de **95** com diferentes funcionalidades incorporadas em suas estruturas para posterior uso na preparação de heterociclos.

✓ Nos estudos das reações de redução do γ -azido- α -diazó- β -ceto éster **53** (Esquema 86) observou-se que dependendo da quantidade de NaBH₄ utilizada e do tempo reacional podem ocorrer reduções seletivas. (Esquema 86). Em adição, no estudo de reações de redução dos derivados vinil azido diazo ésteres **54** com NaBH₄ ocorreu a clivagem da ligação C-C entre a carbonila e o carbono do grupo diazo formando os vinil azido álcoois **129** (Esquema 86). Esta reação deverá ser otimizada, a fim de definir as propriedades ideais para a formação de **129**. Deseja-se estudar a variabilidade estrutural do método e melhorar o rendimento dos vinil azido álcoois **129** após isolamento por cromatografia em coluna.

✓ Nas reações envolvendo o agente redutor o NaBD₄, a incorporação do deutério demonstrou a posição exata onde houve a clivagem da ligação C-C entre a carbonila e o carbono do grupo diazo formando os vinil azido álcoois deuterados **137** (Esquema 86).

✓Por fim, algumas tentativas buscando a preparação de heterociclos, como indóis 2-substituídos, na maioria dos casos, não foi bem sucedida. No entanto, a metodologia utilizando irradiação de micro-ondas apresentou grande potencial sintético para a preparação de *N,N'*-dihidropirazina **144** e análogos **151** a partir de vinil azidas funcionalizadas (Esquema 86). Como perspectivas futuras pretende-se realizar um estudo de otimização para definir a melhor condição reacional para a preparação desta classe de moléculas.



Esquema 86: Resumo das reações envolvendo o estudo da reatividade dos derivados vinil azido diazo ésteres **54** realizadas no presente trabalho.

6. SEÇÃO EXPERIMENTAL

6.1. INSTRUMENTAÇÃO E REAGENTES

Os solventes e reagentes empregados nas sínteses, caracterizações e purificações foram adquiridos de fontes comerciais (Sigma Aldrich, Merck, Fluka, Mallinckrodt, Vetec, Synth, Acros, JT Baker, Tedia, Panreac, Neon, Quimidrol). Dos reagentes adquiridos de fontes comerciais, o cloreto de *p*-toluenossulfonila (TsCl) foi previamente purificado por recristalização em éter e hexano e o CH₂Cl₂ foi destilado com CaH₂ e tratado com peneira molecular 3Å de acordo com procedimentos descritos na literatura.¹⁰⁹ Os catalisadores metálicos foram obtidos comercialmente da Sigma-Aldrich.²⁷

As reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (Sigma-Aldrich). Para revelação das manchas foi utilizado lâmpada de UV, iodo ou solução de ácido fosfomolibdico. As colunas cromatográficas foram preparadas utilizando sílica gel (Kieselgel 60, 230-400 mesh, Aldrich) ou alumina neutra (Brockmann I, 150 mesh, Aldrich) como fase estacionária e hexano/acetato de etila como eluente.

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.

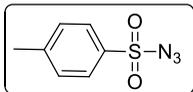
Os espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C foram obtidos em espectrômetros das marcas Varian AS-400 (400 e 100 MHz, respectivamente) e Bruker AC-200F (200 e 50 MHz, respectivamente), utilizando como solvente CDCl₃. Os deslocamentos químicos foram registrados em ppm, relativos ao TMS em 0,00 ppm ou aos solventes (CDCl₃ em 7,26 ppm ou DMSO-*d*₆ em 2,48 ppm para RMN ¹H e CDCl₃ em 77,16 ppm ou DMSO-*d*₆ em 39,52 ppm para RMN ¹³C) como padrão interno. As constantes de acoplamento (*J*) são medidos em Hertz (Hz) e os padrões de acoplamento foram designados como s (simpleto), d (duplete), dd (duplo duplete), t (triplete), q (quarteto), dq (duplo quarteto), m (multiplete), br s (simpleto largo).

Os espectros de IV foram obtidos em KBr utilizando um espectrômetro Bruker FT-IR-ALPHA, 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

mL de *brine*, seco com Na₂SO₄, filtrado e o solvente foi rotaevaporado. O resíduo obtido foi deixado na bomba de vácuo por cerca de 1 hora, levando à obtenção dos reagentes de transferência de diazo sem necessidade de purificação.

p-Toluenossulfonila azida (TsN₃)

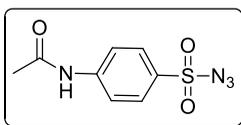


Rendimento: 99% (2,00 g)

Estado Físico: Óleo claro

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,83 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H).

p-Acetamidobenzenossulfonila azida (ABS₃)

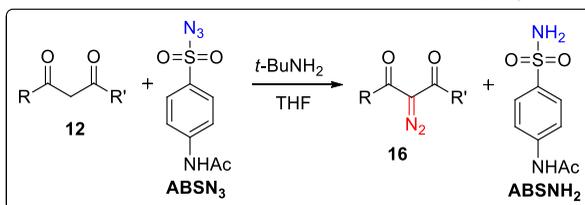


Rendimento: 73% (1,25 g)

Estado Físico: sólido claro; P.F. = 110 °C

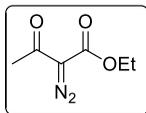
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 8,29 (br s, 1H), 7,88-7,76 (m, 4H), 2,23 (s, 3H).

6.2.2. Reação de transferência de diazo para a preparação de compostos α-diazo carbonilados **16** utilizando ABS₃ e *t*-BuNH₂



Em um balão foram colocados o composto 1,3-dicarbonilado **12** (1,0 mmol) e ABS₃ (240 mg, 1,0 mmol) em THF (2,0 mL). Em seguida, sob agitação a 25 °C, adicionou-se *t*-BuNH₂ (73 mg, 1,0 mmol). A mistura reacional ficou sob agitação à temperatura ambiente até o consumo do material de partida (monitorado por CCD: 1,5 a 6 h, ver Tabela 1). Em seguida, a mistura foi diluída em 5 mL de CH₂Cl₂ e concentrada sob pressão reduzida. Após a remoção do solvente, o resíduo foi triturado em éter etílico e a mistura resultante foi novamente concentrada sob pressão reduzida. O resíduo sólido final foi triturado repetidamente com hexano para separar o ABSNH₂ insolúvel por decantação. Os sobrenadantes resultantes foram filtrados e concentrados sob pressão reduzida, fornecendo os compostos diazo^{105,108} com alto grau de pureza e rendimento variando de 55 a 78%.

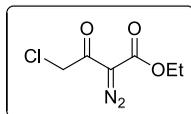
2-Diazo-3-oxpentanoato de etila (16a)



Estado Físico: Óleo amarelo

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 4,26 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 2,43 (s, 3H), 1,28 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz).

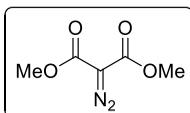
4-Cloro-2-diazo-3-oxobutanoato de etila (16b)



Estado Físico: Óleo amarelo

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 4,59 (s, 2H), 4,30 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 1,32 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

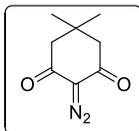
2-Diazomalonato de dimetila (16c)



Estado Físico: Óleo claro

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 3,82 (s, 6H).

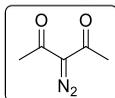
2-Diazo-5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona (16d)



Estado Físico: Sólido amarelo

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 2,43 (s, 4H), 1,11 (s, 6H).

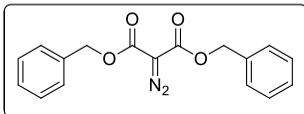
3-Diazopentano-2,4-diona (16e)



Estado Físico: Óleo claro

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 2,38 (s, 6H).

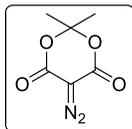
2-Diazomalonato de dibenzila (16f)



Estado Físico: Óleo claro

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,42-7,33 (m, 10 H), 5,28 (s, 4H).

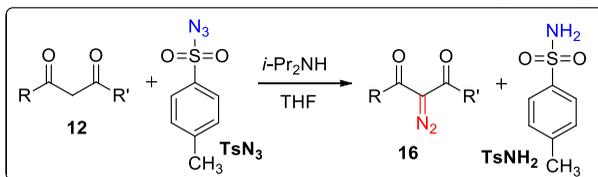
5-Diazo-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (16g)



Estado Físico: Sólido laranja

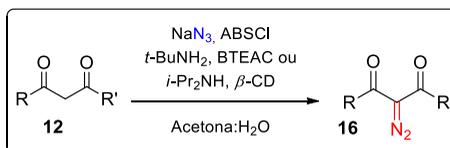
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,78 (s, 6H).

6.2.3. Reação de transferência de diazo para a preparação de compostos α -diazocarbonilados **16** utilizando TsN_3 e $i\text{-Pr}_2\text{NH}$



Em um balão foram colocados o composto 1,3-dicarbonilado **12** (1,0 mmol) e TsN_3 (197 mg, 1,0 mmol) em THF (2,0 mL). Em seguida, sob agitação a 25 °C, adicionou-se $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (101 mg, 1,0 mmol). A mistura reacional ficou sob agitação à temperatura ambiente até o consumo do material de partida (monitorado por CCD: 40 min a 4 h, ver Tabela 2). Em seguida, para o tratamento reacional realizou-se o processo de trituração com éter etílico e hexano como descrito na seção 6.2.2. fornecendo os compostos diazo^{105,108} com alto grau de pureza e rendimento variando de 71 a 94%.

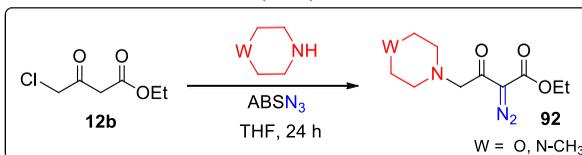
6.2.4. Procedimento para a reação de transferência de diazo catalisada por amina em meio aquoso através da geração *in situ* de ABS_3



Em um balão foram colocados o composto 1,3-dicarbonilado **12** (1,0 mmol) e ABSCl (304 mg, 1,3 mmol) em acetona (2,0 mL). Sob agitação a 0-5 °C foi adicionada uma solução de NaN_3 (71 mg, 1,1 mmol) em H_2O (1,0 mL), seguido de BTEAC (45 mg, 0,20 mmol) e $t\text{-BuNH}_2$ (73 mg, 1,0 mmol) [ou $\beta\text{-CD}$ (57 mg, 0,05 mmol) e $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (101 mg, 1,0 mmol)]. A mistura reacional ficou sob agitação à temperatura ambiente até o consumo do material de partida (monitorado por CCD: 2 a 24 h, ver Tabela 3). Em seguida, a mistura foi diluída em 5 mL de AcOEt e a fase orgânica foi lavada com *brine*, seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Após a remoção completa do solvente, o resíduo foi triturado em éter etílico e a mistura resultante foi novamente concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi triturado repetidamente com hexano para separar o ABS_3 insolúvel por decantação. Os sobrenadantes resultantes foram filtrados e

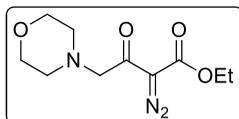
concentrados sobre pressão reduzida para gerar os compostos diazo^{105,108} com alto grau de pureza e rendimento variando de 40 a 78%.

6.2.5. Preparação one-pot dos γ -amino diazo ceto ésteres **92** a partir do 4-cloroacetoacetato de etila (**12b**)



Em um balão foram colocados 4-cloroacetoacetato de etila (**12b**, 164 mg, 1,0 mmol) e ABSN₃ (240 mg, 1,0 mmol) em THF (3,0 mL). Em seguida, sob agitação a 25 °C, adicionou-se a amina cíclica (2,5 mmol). A mistura reacional ficou sob agitação à temperatura ambiente por 24 h. Em seguida, a mistura foi diluída em 5 mL de AcOEt e o extrato orgânico lavado com 5 mL de *brine*. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Após a remoção do solvente, o resíduo foi triturado em éter etílico e a mistura resultante foi novamente concentrada sob pressão reduzida. O resíduo sólido final foi triturado repetidamente com hexano/CH₂Cl₂ (9:1) para separar o ABSNH₂ insolúvel por decantação. Os sobrenadantes resultantes foram filtrados e concentrados sob pressão reduzida e o resíduo final foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel (8:2 hexano/ AcOEt) para **92a** e alumina (8:2 hexano/AcOEt) para **92b**, fornecendo os compostos diazo correspondentes.

2-Diazo-4-(morfolin-4-il)-3-oxobutanoato de etila (**92a**)



Rendimento: 72% (173 mg)

Estado Físico: Óleo escuro

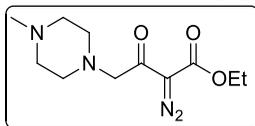
IV (KBr, ν_{max} , cm⁻¹): 2961, 2910, 2853, 2134, 1714, 1665, 1305, 1220, 1116, 866, 745;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,28 (q, J = 7,2 Hz, 2H) 3,74 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,66 (s, 2H), 2,59 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H);

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 188,8 (C=O), 161,0 (C=O), 66,8 (2 \times CH₂), 64,8 (CH₂), 61,4 8 (CH₂), 53,6 (2 \times CH₂), 14,2 (CH₃);

EMAR (ESI-qTOF) calculado para C₁₀H₁₅N₃O₄⁺ [M+H]⁺: 242,1135, encontrado: 242,1137.

2-Diazo-4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxobutanoato de etila (92b)



Rendimento: 35% (84 mg)

Estado Físico: Óleo escuro

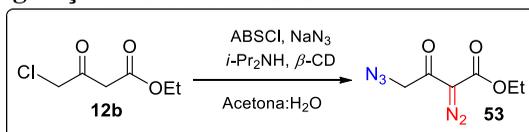
IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}): 2978, 2939, 2800, 2136, 1715, 1666, 1456, 1373, 1305, 1222, 1012, 744;

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 4,26 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,60-2,55 (m, 4H), 2,48-2,42 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,28 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H);

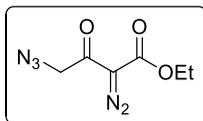
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 188,9 (C=O), 161,1 (C=O), 64,4 (CH_2), 61,4 (CH_2), 54,7 ($2 \times \text{CH}_2$), 53,0 ($2 \times \text{CH}_2$), 45,7 (CH_3), 14,2 (CH_3);

EMAR (ESI-qTOF) calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 255,1452, encontrado: 255,1451.

6.2.6. Reação *one-pot* para a preparação do 4-azido-2-diazo-3-oxobutanoato de etila (53) catalisada por $i\text{-Pr}_2\text{NH}$, em meio aquoso, por meio da geração *in situ* de ABS_{N_3}



Em um balão foram colocados 4-cloroacetoacetato de etila (**12b**, 494 mg, 3,0 mmol) e ABSCl (911 mg, 3,9 mmol) em acetona (6,0 mL). Sob agitação a $0\text{-}5^\circ\text{C}$ foi adicionada uma solução de NaN_3 (487 mg, 7,5 mmol) em H_2O (3,0 mL) seguido de $\beta\text{-CD}$ (170 mg, 0,15 mmol) e $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (303 mg, 3,0 mmol). A mistura reacional ficou sob agitação à temperatura ambiente por 16 h. Em seguida, para o tratamento reacional realizou-se o processo de trituração com éter etílico e hexano como descrito na seção 6.2.4. para gerar 4-azido-2-diazo-3-oxobutanoato de etila (**53**)¹⁰⁸ como um óleo (464 mg, 78%) com alto grau de pureza.

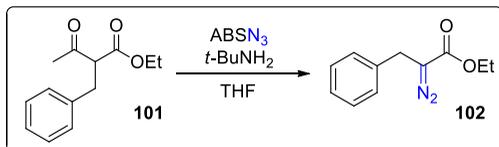


Estado Físico: Óleo amarelo

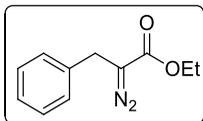
IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}): 2985, 2145, 2104, 1715, 1664, 1374, 1309, 1225, 1030, 744;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 4,37 (s, 2H), 4,30 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz), 1,32 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz).

6.2.7. Preparação do 2-diazo-3-fenilpropanoato de etila (**102**) a partir da reação de transferência de diazo catalisada por *t*-BuNH₂ utilizando ABSN₃



Em um balão foram colocados o α -benzil- β -ceto ester **101** (220 mg, 1,0 mmol) e ABSN₃ (240 mg, 1,0 mmol) em THF (2,0 mL). Em seguida, sob agitação a 25 °C, adicionou-se *t*-BuNH₂ (73 mg, 1,0 mmol). Após 1 h, mais ABSN₃ (120 mg, 0,5 mmol) e *t*-BuNH₂ (36 mg, 0,5 mmol) foi adicionado sob a mistura reacional e ficou sob agitação à temperatura ambiente até o consumo do material de partida (monitorado por CCD: 16 h). Em seguida, a mistura foi diluída em 5 mL de AcOEt e a fase orgânica foi lavada com NaOH 1 M, seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo final foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel (8:2 hexano/AcOEt) para dar 2-diazo-3-fenilpropanoato de etila (**102**),¹²⁰ como um óleo com alto grau de pureza.



Tempo: 16 h

Rendimento: 69% (140 mg)

Estado Físico: Óleo amarelo

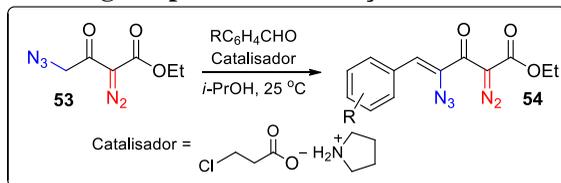
IV (KBr, ν_{\max} , cm⁻¹): 3064, 3031, 2982, 2935, 2085, 1742, 1693, 1263, 1105, 738, 702;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,35-7,21 (m, 5H), 4,24 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 167,1 (C=O), 137,2 (C), 128,7 (2 \times CH), 128,3 (2 \times CH), 127,0 (=C-N), 60,8 (CH₂), 29,3 (CH₂), 14,4 (CH₃);

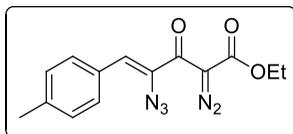
EMAR (ESI-qTOF) calculado para C₁₁H₁₂N₂O₂⁺ [M+Na]⁺: 227,0791, encontrado: 227,0790.

6.3. Procedimento geral para a condensação de Knoevenagel-Knittel



Em um balão foi adicionado uma mistura de pirrolidina (212 mg, 3,0 mmol) e ácido 3-cloropropiônico (325 mg, 3,0 mmol) em isopropanol (4,0 mL). Em seguida, adicionou-se 4-azido-2-diazo-3-oxobutanoato de etila (**53**, 394 mg, 2,0 mmol) e um aldeído aromático (2,5 mmol). A mistura reacional ficou sob agitação à temperatura ambiente até o consumo do material de partida (monitornado por CCD: 19 a 26 h, ver Tabela 10). A mistura reacional foi solubilizada em CH_2Cl_2 e o extrato orgânico foi lavado com HCl 0,1 M, $NaHCO_3$ saturado e *brine*. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Os produtos da condensação de Knoevenagel-Knittel foram purificados por coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando misturas gradientes de hexano/AcOEt como eluente, gerando os produtos de condensação **54** correspondentes.

(Z)-4-Azido-2-diazo-5-(4-metilfenil)-3-oxopent-4-enoato de etila (**54a**)



Tempo: 26 h

Rendimento: 90% (539 mg)

Estado Físico: Óleo amarelo

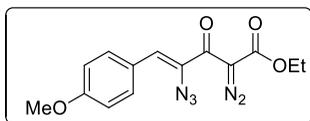
IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}): 2980, 2115, 1722, 1620, 1603, 1370, 1325, 1300, 1099, 746;

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,68 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,19 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 6,45 (s, 1H), 4,31 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,37 (s, 3H), 1,30 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz);

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 180,8 (C=O), 160,8 (C=O), 140,1 (C), 130,6 (2 \times CH), 130,2 (C), 130,1 (C), 129,4 (2 \times CH), 127,0 (HC), 62,1 (CH_2), 21,6 (CH_3), 14,4 (CH_3);

EMAR (ESI-qTOF) calculado para $C_{14}H_{13}N_5O_3Na^+$ $[M+Na]^+$: 322,0911, encontrado: 322,0909.

(Z)-4-Azido-2-diazo-5-(4-metoxifenil)-3-oxopent-4-enoato de etila (54b)



Tempo: 22 h

Rendimento: 75% (473 mg)

Estado Físico: Óleo amarelo claro

IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}): 2980, 2838, 2134,

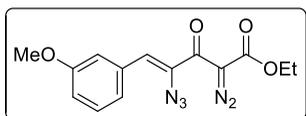
2115, 1722, 1597, 1509, 1304, 1257, 1177, 831;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,76 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,91 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,46 (s, 1H), 4,30 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz), 3,84 (s, 3H), 1,30 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 180,4 (C=O), 160,6 (2 x C), 132,3 (2 x CH), 128,7 (2 x CH), 127,0 (CH), 125,6 (HC), 113,8 (2 x CH), 61,8 (CH₂), 55,1 (CH₃), 14,1 (CH₃);

EMAR (ESI-qTOF) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_4\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 338,08598, encontrado: 338,08596.

(Z)-4-Azido-2-diazo-5-(3-metoxifenil)-3-oxopent-4-enoato de etila (54c)



Tempo: 19 h

Rendimento: 76% (478 mg)

Estado Físico: Óleo amarelo

IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}): 2982, 2836, 2138,

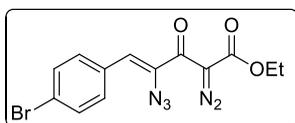
2116, 1726, 1620, 1370, 1304, 1105, 741, 688;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,38 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 7,30-7,26 (m, 2H), 6,90-6,86 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,29 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,81 (s, 3H), 1,28 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 180,8 (C=O), 160,5 (C=O), 159,5 (C), 134,1 (C), 131,0 (C), 129,4 (CH), 126,2 (HC), 123,3 (CH), 115,4 (CH), 115,3 (CH), 62,1 (CH₂), 55,3 (CH₃), 14,3 (CH₃);

EMAR (ESI-qTOF) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_4\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 338,0860, encontrado: 338,0858.

(Z)-4-Azido-5-(4-bromofenil)-2-diazo-3-oxopent-4-enoato de etila (54d)



Tempo: 26 h

Rendimento: 67% (488 mg)

Estado Físico: Óleo amarelo

IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}): 2980, 2118, 1724,

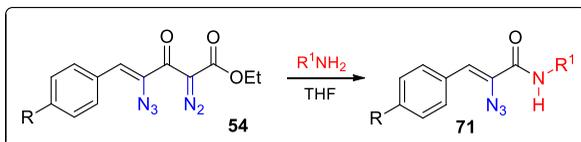
1616, 1582, 1484, 1370, 1300, 1096, 1010;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,64 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,50 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 6,35 (s, 1H), 4,31 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 1,30 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 180,8 (C=O), 160,5 (C=O), 132,0 (2 \times CH), 131,9 (C), 131,8 (2 \times CH), 131,5 (C), 124,9 (HC), 123,8 (C), 62,2 (CH₂), 14,4 (CH₃);

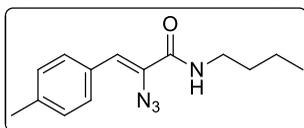
EMAR (ESI-qTOF) calculado para C₁₃H₁₀BrN₅O₃Na⁺ [M+Na]⁺: 385,9859, encontrado: 385,9857.

6.4. Procedimento geral para a preparação de α -azido cinamamidas **71** a partir dos vinil azido diazo ésteres **54**



Em um balão adicionou-se o produto de condensação de Knoevenagel-Knittel **54** (1,0 mmol) e 2,0 mL de THF. Em seguida, a 25 °C foi adicionada a amina correspondente (1,2 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente até o consumo do material de partida (monitorada por CCD: 2 a 35 h, ver Tabela 11). A mistura reacional foi solubilizada em 2,0 mL de CH₂Cl₂, e a fase orgânica foi lavada com 5 mL de HCl 0,1 M e posteriormente com 5 mL de *brine*. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de hexano/AcOEt (85:15), fornecendo as correspondentes α -azido cinamamidas **71** como sólidos amarelos cristalinos.

(Z)-2-Azido-N-butil-3-(4-metilfenil)acrilamida (**71a**)



Tempo: 22 h

Rendimento: 90% (232 mg)

Ponto de fusão: 111-112 °C

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3312, 2964, 2931, 2868, 2116, 1634, 1612, 1533, 1323, 876,

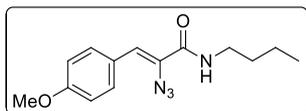
814.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,49 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz), 7,18 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz), 6,73 (s, 1H), 6,45 (br s, 1H), 3,36 (q, 2H, $J = 7,4$ Hz), 2,36 (s, 3H), 1,58 (qt, 2H, $J = 7,4$ Hz), 1,39 (st, 2H, $J = 7,4$ Hz), 0,95 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 163,3 (C=O), 138,9 (C), 130,1 (=C-N), 129,6 (2 \times CH), 129,4 (C), 129,2 (2 \times CH), 121,7 (HC=), 39,8 (CH₂), 31,6 (CH₂), 21,4 (CH₃), 20,1 (CH₂), 13,7 (CH₃);

EMAR (ESI-qTOF) calculado para $C_{14}H_{19}N_4O^+$ $[M+H]^+$: 259,1553; encontrado: 259,1554.

(Z)-2-Azido-N-butil-3-(4-metoxifenil)acrilamida (71b)



Tempo: 9 h

Rendimento: 94% (258 mg)

Ponto de fusão: 116-117 °C

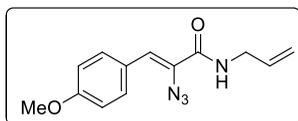
IV (KBr, ν_{max}/cm^{-1}): 3272, 2958, 2932, 2871, 2121, 1636, 1616, 1540, 1509, 1265, 1177, 1032;

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,57 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 6,91 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 6,73 (s, 1H), 6,25 (br s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,38 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 1,62-1,54 (m, 2H), 1,41 (st, 2H, $J = 7,5$ Hz), 0,96 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz);

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 163,4 (C=O), 159,9 (C), 131,2 (2 \times CH), 128,3 (C), 125,7 (C), 121,4 (HC=), 114,0 (2 \times CH), 55,3 (CH₃), 39,8 (CH₂), 31,6 (CH₂), 20,1 (CH₂), 13,7 (CH₃);

EMAR (ESI-qTOF) calculado para $C_{14}H_{18}N_4O_2Na^+$ $[M+Na]^+$: 297,1322; encontrado: 297,1321.

(Z)-2-Azido-N-Alil-3-(4-metoxifenil)acrilamida (71c)



Tempo: 2 h

Rendimento: 85% (219 mg)

Ponto de fusão: 97-98 °C

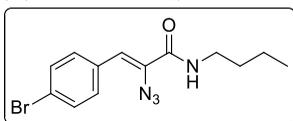
IV (KBr, ν_{max}/cm^{-1}): 3273, 2930, 2835, 2123, 1636, 1616, 1605, 1509, 1253, 1177, 1030, 830;

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,59 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,92 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,78 (s, 1H), 6,37 (br s, 1H), 5,91 (ddt, 1H, $J = 5,6; 10,0; 17,0$ Hz), 5,32-5,17 (m, 2H), 4,02 (tt, 2H, $J = 1,5; 5,6$ Hz), 3,84 (s, 3H);

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 160,0 (C=O), 150,1 (C), 133,8 (C), 131,4 (2 \times CH), 128,0 (HC), 125,6 (C), 122,0 (HC=), 117,2 (=CH₂), 114,1 (2 \times CH), 55,4 (CH₃), 42,5 (CH₂);

EMAR (ESI-qTOF) calculado para $C_{13}H_{14}N_4O_2Na^+$ $[M+Na]^+$: 259,1190; encontrado: 259,1186.

(Z)-2-Azido-3-(4-bromofenil)-N-butilacrilamida (71d)



Tempo: 2 h

Rendimento: 92% (297 mg)

Ponto de fusão: 122-124 °C

IV (KBr, ν_{max}/cm^{-1}): 3432, 3309, 2962,

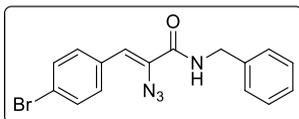
2931, 2873, 2114, 1632, 1611, 1540, 1534, 1375;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,50-7,48 (m, 4H), 6,56 (s, 1H), 6,31 (br s, 1H), 3,40-3,35 (m, 2H), 1,58 (qt, 2H, *J* = 7,6 Hz), 1,40 (st, 2H, *J* = 7,6 Hz), 0,95 (t, 3H, *J* = 7,6 Hz);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 163,1 (C=O), 131,9 (=C-N), 131,6 (2 × CH), 131,1 (C), 131,0 (2 × CH), 122,6 (C), 119,3 (HC=), 39,9 (CH₂), 31,5 (CH₂), 20,1 (CH₂), 13,7 (CH₃);

EMAR (ESI-qTOF) calculado para C₁₃H₁₆BrN₄O⁺ [M+H]⁺: 323,0502 encontrado: 323,0501.

(Z)-2-Azido-N-benzil-3-(4-bromofenil)acrilamida (71e)



Tempo: 35 h

Rendimento: 91% (325 mg)

Ponto de fusão: 133-134 °C

IV (KBr, ν_{max}/cm⁻¹): 3428, 3275, 2115,

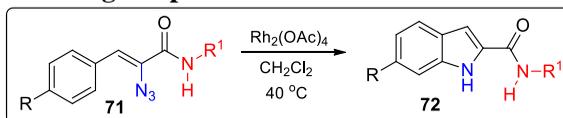
1653, 1636, 1616, 1540, 1374;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,52-7,45 (m, 4H), 7,40-7,30 (m, 5H), 6,62 (s, 1H), 4,56-4,54 (m, 2H);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 163,0 (C=O), 137,5 (C), 131,9 (=C-N), 131,7 (2 × CH), 131,1 (2 × CH), 130,8 (C), 128,9 (2 × CH), 128,0 (2 × CH), 127,9 (CH), 122,9 (C), 120,0 (HC=), 44,2 (CH₂);

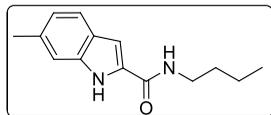
EMAR (ESI-qTOF) calculado para C₁₆H₁₄BrN₄O⁺ [M+H]⁺: 357,0346; encontrado: 357,0342.

6.5. Procedimento geral para a síntese de indóis 72



Em um balão foi adicionado a α -azido cinamamida **71** (0,3 mmol) e CH₂Cl₂ anidro (2,0 mL), sob agitação a 25 °C adicionou-se Rh₂(AcO)₄ (7 mg, 0,015 mmol). A mistura reacional foi agitada a 40 °C e monitorada por CCD até o consumo do material de partida (13 a 27 h, ver Tabela 12). A mistura final foi diluída em 5 mL de CH₂Cl₂ e o extrato orgânico foi lavado (2x) com 5 mL de *brine*, a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi filtrado em uma camada de celite/sílica gel (8:2 hexano/AcEtO) para indóis **72a**, **d**, e e 7:3 hexano/AcOEt para **72b**, **c** para dar os indóis correspondentes como sólidos cristalinos.

***N*-Butil-6-metil-1*H*-indol-2-carboxamida (72a)**



Tempo: 27 h

Rendimento: 98% (68 mg);

Estado Físico: Sólido cinza, P.F. = 196-197 °C

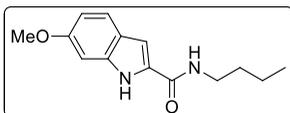
IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3254, 2953, 2924, 1633, 1538, 1406, 824, 739.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,46 (br s, 1H), 7,51 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,22 (s, 1H), 6,97 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 6,77 (br s, 1H), 6,19 (br s, 1H), 3,48 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,46 (s, 3H), 1,67-1,59 (m, 2H), 1,48-1,39 (m, 2H), 0,97 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 162,0 (C=O), 137,0 (C), 134,6 (C), 130,5 (C), 125,7 (C), 122,8 (CH), 121,5 (CH), 111,9 (HC=), 101,7 (CH), 39,6 (CH_2), 32,0 (CH_2), 22,0 (CH_3), 20,3 (CH_2), 13,9 (CH_3);

EMAR (ESI-qTOF) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 231,1492, encontrado 231,1495.

***N*-Butil-6-metoxi-1*H*-indol-2-carboxamida (72b)**



Tempo: 13 h

Rendimento: 93% (69 mg);

Estado Físico: Sólido branco, P.F. = 169-170 °C

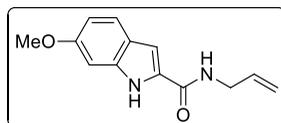
IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3421, 3261, 2958, 2930, 1624, 1545, 1267, 1161, 826.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 9,40 (br s, 1H), 7,49 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 6,86 (br s, 1H), 6,80 (dd, 1H, $J = 2,2, 8,5$ Hz), 6,76 (br s, 1H), 6,12 (br s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,49 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz), 1,68-1,55 (m, 2H), 1,52-1,33 (m, 2H), 0,97 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 162,0 (C=O), 158,3 (C), 137,6 (C), 130,0 (C), 122,7 (C), 122,1 (CH), 112,1 (HC=), 102,0 (CH), 94,3 (CH), 55,6 (CH_3), 39,6 (CH_2), 32,0 (CH_2), 20,3 (CH_2), 13,9 (CH_3);

EMAR (ESI-qTOF) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 247.1441; encontrado: 247.1440.

***N*-Alil-6-metoxi-1*H*-indol-2-carboxamida (72c)**



Tempo: 20 h

Rendimento: 96%

Estado Físico: Sólido branco, P.F. = 180-181 °C

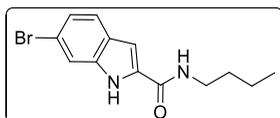
IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3412, 3273, 2922, 2830, 1624, 1543, 1272, 1256, 822;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,69 (br s, 1H), 7,50 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,87 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 6,83-6,79 (m, 2H), 6,28 (br s, 1H), 6,01-5,91 (m, 1H), 5,29 (dd, 1H, $J = 1,2, 17,2$ Hz), 5,20 (dd, 1H, $J = 1,2, 10,0$ Hz), 4,15-4,11 (m, 2H), 3,84 (s, 3H);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 161,9 (C=O), 158,4 (C), 137,7 (C), 134,3 (HC=), 129,7 (C), 122,8 (C), 122,1 (CH), 116,8 (=CH₂), 112,2 (HC=), 102,5 (CH), 94,3 (CH), 55,6 (CH₃), 42,1 (CH₂);

EMAR (ESI-qTOF) calculado para C₁₃H₁₅N₂O₂⁺ [M+H]⁺: 231,1128; encontrado: 231,1127.

***N*-butil- 6-Bromo-1*H*-indol-2-carboxamida (72d)**



Tempo: 26 h

Rendimento: 93% (82 mg)

Estado físico: Sólido amarelo P.F. =208-209 °C.

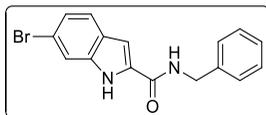
IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3421, 3246, 2959, 2926, 2860, 1633, 1547, 1404, 1246, 824;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, DMSO-*d*₆ como padrão interno): δ 10,49 (br s, 1H), 7,13 (br s, 1H), 6,97 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 6,65 (dd, 1H, $J = 1,3, 8,5$ Hz), 6,52 (br s, 1H), 2,94-2,89 (m, 2H), 1,14-1,07 (m, 2H), 0,96-0,87 (m, 2H), 0,45 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, DMSO-*d*₆ como padrão interno): δ 161,1 (C=O), 137,1 (C), 132,2 (C), 126,1 (C), 123,1 (CH), 122,6 (CH), 116,8 (C), 114,8 (HC=), 102,7 (CH), 39,1 (CH₂), 31,5 (CH₂), 19,9 (CH₂), 13,5 (CH₃);

EMAR (ESI-qTOF) calculado para C₁₃H₁₅BrN₂O⁺ [M+H]⁺: 295,0441; encontrado: 295,0441.

***N*-benzil-6-bromo-1*H*-indol-2-carboxamida (72e)**



Tempo: 20 h

Rendimento: 94% (93 mg)

Estado físico: Sólido amarelo, P.F. =205-206 °C

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3434, 3259, 2926, 1636, 1542, 1314, 1243, 734.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, DMSO-*d*₆ como padrão interno): δ 10,61 (br s, 1H), 7,87 (br s, 1H), 7,08-6,92 (m, 2H), 6,82-6,70 (m, 5H), 6,63-6,58 (m, 2H), 4,09 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz);

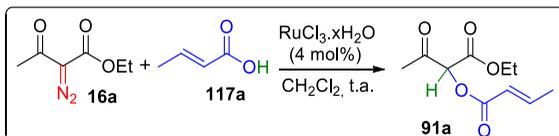
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, DMSO-*d*₆ como padrão interno): δ 161,0 (C=O), 138,5 (C), 137,1 (C), 131,9 (C), 128,2 (2 \times CH), 127,4 (2

× CH), 126,9 (C), 126,0 (CH), 123,0 (CH), 122,6 (CH), 116,8 (C), 114,7 (HC=), 103,4 (CH), 42,9 (CH₂);

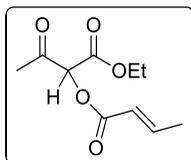
EMAR (ESI-qTOF) calculado para C₁₆H₁₃BrN₂O⁺ [M+H]⁺: 329,0284; encontrado: 329,0286.

6.6. Procedimento para as reações de inserção intermolecular de carbenóides na ligação O-H

6.6.1. Reação de inserção O-H a partir do α -diazocetoacetato de etila (**16a**)



Em um balão foram adicionados o α -diazocetoacetato de etila (**16a**, 156 mg, 1,0 mmol), ácido crotonico (**117a**, 86 mg, 1,0 mmol) e CH₂Cl₂ anidro (2,0 mL). Sob agitação a 0-5 °C adicionou-se RuCl₃.xH₂O (8 mg, 0,004 mmol). A mistura reacional ficou sob agitação à temperatura ambiente e foi monitorada por CCD até o consumo do material de partida (92 h). A mistura foi solubilizada em CH₂Cl₂ e o extrato orgânico foi lavado com NaHCO₃ saturado e *brine*. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi filtrado em uma camada de celite/sílica gel utilizando como eluente uma mistura de hexano/AcOEt (7:3) para retirada do catalisador e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para retirada do solvente fornecendo o 3-metil-2-[(Z)-but-2-enoi]xi-3-oxobutanoato de etila (**91a**).



Rendimento: 55% (118 mg)

Estado Físico: Óleo amarelo

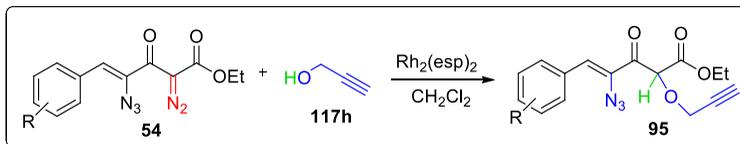
IV (KBr, ν_{\max} , cm⁻¹): 2986, 2941, 1732, 1656, 1446, 1371, 1262, 1171, 1107, 1020, 969;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,20-7,11 (m, 1H), 6,01 (dq, 1H, *J* = 1,6, 15,6 Hz), 5,55 (s, 1H), 4,30 (q, 2H, *J* = 7,2 Hz), 2,36 (s, 3H), 1,95 (dd, 1H, *J* = 1,6, 7,2 Hz), 1,32 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 198,0 (C=O), 164,7 (C=O), 164,6 (C=O), 147,8 (CH), 120,9 (CH), 77,6 (CH), 62,5 (CH₂), 27,2 (CH₃), 18,2 (CH₃), 14,0 (CH₃);

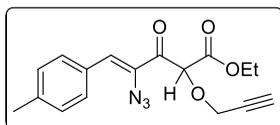
EMAR (ESI-qTOF) calculado para C₁₇H₁₇N₃O₄Na⁺ [M+Na]⁺: 237,0733; encontrado: 237,0732.

6.6.2. Reações de inserção O-H a partir dos vinil azido diazo ésteres 54



Em um balão foram adicionados o vinil azido diazo éster (**54**, 1,0 mmol), álcool propargílico (**117h**, 10,0 mmol) e CH_2Cl_2 anidro (2,0 mL). Sob agitação a 0-5 °C adicionou-se $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (1 mol%, 8 mg, 0,001 mmol). A mistura reacional ficou sob agitação à temperatura ambiente e foi monitorada por CCD até o consumo do material de partida (1 a 2 h). A mistura final foi concentrada sob pressão reduzida para retirada do solvente e excesso do álcool de partida **117h**. O produto bruto foi filtrado em uma camada de celite/sílica gel utilizando como eluente uma mistura de hexano/AcOEt (7:3) para retirada do catalisador, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e, em seguida, o resíduo obtido foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de hexano/AcOEt (7:3), fornecendo os correspondentes produtos de inserção **95**.

(Z)-4-Azido-5-(4-metilfenil)-2-(prop-2-iniloxi)-3-oxopent-4-enoato de etila (**95e**)



Tempo: 1 h

Rendimento: 38% (116 mg)

Estado Físico: Sólido esverdeado, P.F. = 86-90 °C

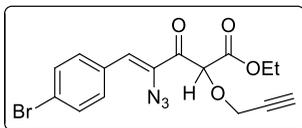
IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3286, 2980, 2925, 2870, 2117, 1752, 1677, 1599, 1448, 1387, 1181, 1112, 812;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,78 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,21 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,06 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,47 (dd, 1H, $J = 2,4, 16,4$ Hz), 4,40 (dd, 1H, $J = 2,4, 16,4$ Hz), 4,31 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,62 (t, 1H, $J = 2,4$ Hz), 2,39 (s, 3H), 1,28 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 188,2 (C=O), 166,7 (C=O), 141,1 (C), 131,3 (2 \times CH), 130,8 (CH), 130,4 (C), 130,2 (C), 129,4 (2 \times CH), 79,6 (CH), 77,7 (CH), 77,1 (C), 62,3 (CH₂), 58,0 (CH₂), 21,6 (CH₃), 14,0 (CH₃);

EMAR (ESI-qTOF) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 350,1111; encontrado: 350,1109.

(Z)-4-Azido-5-(4-bromofenil)-2-(prop-2-iniloxi)-3-oxopent-4-enoato de etila (95h)



Tempo: 1 h

Rendimento: 37% (77 mg)

Estado Físico: Sólido esverdeado. P.F. = 94-96 °C.

IV (KBr, ν_{\max} / cm^{-1}): 3294, 2984, 2925, 2870, 2115, 1734, 1675, 1581, 1399, 1320, 1228, 1177, 1010, 810, 734, 645;

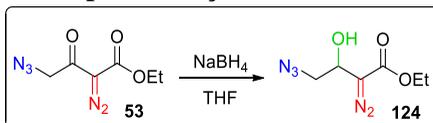
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,74 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,52 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,00 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,51 (dd, 1H, $J = 2,2, 16,2$ Hz), 4,55-4,24 (m, 3H), 2,63 (t, 1H, $J = 2,2$ Hz), 1,28 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 188,2 (C=O), 166,6 (C=O), 132,5 (2 \times CH), 131,8 (2 \times CH), 131,5 (C), 128,8 (HC=), 124,7 (C), 79,8 (CH), 77,6 (CH), 77,2 (C), 62,4 (CH_2), 58,2 (CH_2), 14,0 (CH_3);

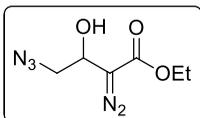
EMAR (ESI-qTOF) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 414,0060; encontrado: 414,0064.

6.7. Procedimento para as reações de redução de compostos contendo grupo diazo e azido

6.7.1. Reação de redução do 4-azido-2-diazo-3-oxobutanoato de etila (53) utilizando NaBH_4 para redução da carbonila cetônica



Em um balão foi adicionado o 4-azido-2-diazo-3-oxobutanoato de etila (**53**, 197 mg, 1,0 mmol) e THF (2,0 mL). Sob agitação a 0-5 °C adicionou-se NaBH_4 (38 mg, 1 mmol). A mistura reacional ficou sob agitação à temperatura ambiente e foi monitorada por CCD até o consumo do material de partida (10 min). Após resfriar novamente o balão a 0-5 °C, adicionou-se sob agitação algumas gotas de NH_4Cl saturado na mistura reacional, que em seguida foi solubilizada em CH_2Cl_2 e o extrato orgânico foi lavado com NH_4Cl saturado e *brine*. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de hexano/ AcOEt (8:2), fornecendo o correspondente 4-azido-2-diazo-3-hidroxibutanoato de etila (**124**).



Tempo: 10 min

Rendimento: 41% (82 mg)

Estado Físico: Óleo amarelo

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3337, 2986, 2937, 2876,

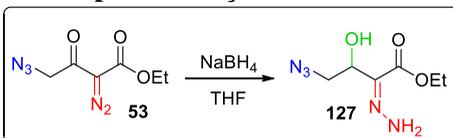
2105, 1681, 1375, 1301, 1126, 744;

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 4,77 (q, 1H, $J = 5,6$ Hz), 4,26 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz), 3,53 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 3,40 (br s, 1H); 1,29 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 165,9 (C=O), 65,9 (CH), 61,3 (CH_2), 54,4 (CH_2), 53,4 (C=N₂), 14,4 (CH_3);

EMAR (ESI-qTOF) calculado para $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_3\text{Na}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺: 222,0598; encontrado: 222,0600.

6.7.2. Reação de redução do 4-azido-2-diazo-3-oxobutanoato de etila (**53**) utilizando NaBH_4 para obtenção de hidrazona **127**



Em um balão foi adicionado o 4-azido-2-diazo-3-oxobutanoato de etila (**53**, 197 mg, 1,0 mmol) e THF (2,0 mL). Sob agitação a 0-5 °C adicionou-se NaBH_4 (228 mg, 6 mmol). A mistura reacional ficou sob agitação à temperatura ambiente por 16 h. Em seguida, o tratamento reacional foi efetuado como descrito na seção 6.8.1, fornecendo o correspondente 4-azido-2-hidrazono-3-hidroxi-butanoato de etila (**127**).

Tempo: 16 h

Rendimento: 71% (143 mg)

Estado Físico: Óleo amarelo

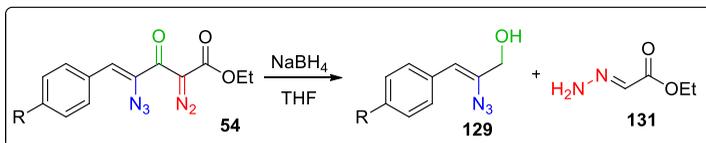
IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3423, 3304, 2982, 2937, 2874,

2103, 1697, 1575, 1373, 1273, 1103, 1063, 887, 771;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,42 (br s, 2H), 5,14 (dd, 1H, $J = 4,0$, 8,5 Hz), 4,26 (q, 2H, $J = 6,8$ Hz), 3,85 (br s, 1H), 3,73 (dd, 1H, $J = 8,5$, 12,8 Hz), 3,45 (dd, 1H, $J = 4,0$, 12,8 Hz), 1,33 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz).

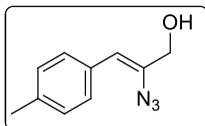
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 164,6 (C=O), 132,1 (C=N), 69,8 (CH), 61,6 (CH_2), 52,2 (CH_2), 14,4 (CH_3);

6.8. Procedimento para a preparação de 129 a partir da redução dos vinil azido diazo ésteres 54 utilizando NaBH₄



Em um balão foi adicionado o produto de condensação de Knoevenagel-Knittel (**54**, 1,0 mmol) e THF (2,0 mL). Sob agitação a 0-5 °C adicionou-se NaBH₄ (114 mg, 3 mmol). A mistura reacional ficou sob agitação à temperatura ambiente, sendo monitorada por CCD até o consumo do material de partida (12 h). Após resfriar novamente o balão a 0-5 °C, adicionou-se sob agitação algumas gotas de NH₄Cl saturado na mistura reacional, que em seguida foi solubilizada em CH₂Cl₂ e o extrato orgânico foi lavado com NH₄Cl saturado e *brine*. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Os produtos brutos foram purificados por coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de hexano/AcOEt (50:50), fornecendo os correspondentes produtos de redução **129**.

2-Azido-3-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ol (**129a**)



Rendimento: 39% (73 mg)

Estado Físico: Sólido amarelo, P.F. = 70-72 °C

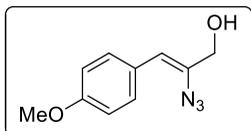
IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3362, 3280, 3017, 2923, 2109, 1648, 1509, 1373, 1261, 1018, 1156, 887;

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,52 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 7,14 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 5,78 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,34 (s, 3H);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 137,4 (C), 133,7 (C), 131,6 (C), 129,0 (2 × CH), 128,9 (2 × CH), 116,7 (HC=), 65,2 (CH₂), 21,3 (CH₃);

CG/EM: *m/z* 161 [M - N₂]⁺; *m/z* 146 [M - N₂ - CH₃]⁺; *m/z* 132 [M - N₃ - CH₃]⁺

2-Azido-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ol (**129b**)



Rendimento: 44% (89 mg)

Estado Físico: Sólido amarelo P.F. = 60-62 °C

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3398, 2955, 2837, 2113, 1646, 1605, 1509, 1371, 1252, 1179, 1032;

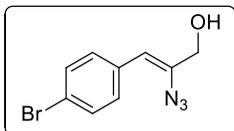
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,57 (d, 2H, *J*

= 8,8 Hz), 6,86 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 5,73 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,81 (s, 3H);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 158,8 (C), 132,4 (C), 130,3 (2 \times CH), 127,2 (C), 116,7 (HC=), 113,6 (2 \times CH), 65,1 (CH_2), 55,2 (CH_3);

CG/EM: m/z 177 [$\text{M} - \text{N}_2$] $^+$; m/z 146 [$\text{M} - \text{N}_2 - \text{OCH}_3$] $^+$; m/z 132 [$\text{M} - \text{N}_3 - \text{CH}_3$] $^+$;

2-Azido-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ol (129c)



Rendimento: 35% (85 mg)

Estado Físico: Sólido amarelo P.F. = 73-75 °C

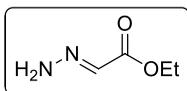
IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3345, 2925, 2870, 2856, 2103, 1642, 1485, 1399, 1307, 1256, 1063, 853.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,52-7,40 (m, 4H), 5,71 (s, 1H), 4,44 (s, 2H);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 135,4 (C), 133,4 (C), 131,5 (2 \times CH), 130,6 (2 \times CH), 121,3 (C), 115,3 (CH), 65,2 (CH_2);

CG/EM: m/z [$\text{M} - \text{N}_2$] $^+$: 225; m/z 117 [$\text{M} - \text{N}_2 - \text{Br}$] $^+$

(*E*)-2-Hidrazonoacetato de etila (131)^{141,142}



Estado Físico: Óleo claro

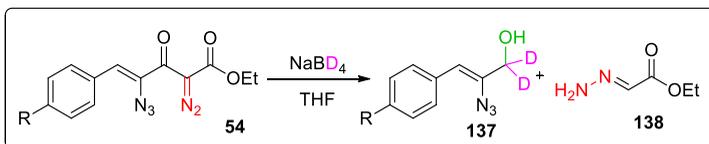
IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3414, 3302, 3212, 2984, 1707, 1562, 1411, 1285, 1159, 1042, 881;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,01 (s, 1H), 6,57 (br s, 2H), 4,22 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 1,28 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 164,2 (C=O), 128,9 (CH), 60,7 (CH_2), 14,1 (CH_3);

EMAR (ESI-qTOF) calculado para $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}^+$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 139,0478; encontrado: 139,0479.

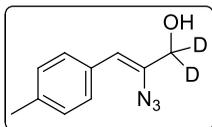
6.9. Procedimento para a preparação de 137 a partir da redução dos produtos de condensação de Knoevenagel-Knittel 54, utilizando NaBD_4



Em um balão foi adicionado o produto de condensação de Knoevenagel-Knittel (**54**, 1,0 mmol) e THF (2,0 mL). Sob agitação a 0-5 °C adicionou-se NaBD_4 (42 mg, 1 mmol). A mistura reacional ficou

sob agitação à temperatura ambiente e monitorada por CCD até o consumo do material de partida. Em seguida, o tratamento reacional foi efetuado como descrito na seção 6.9. fornecendo os correspondentes produtos de redução **137**.

2-Azido-3-(4-metilfenil)-prop-2-en-1,1-d₂-1-ol (**137a**)



Tempo: 1,5 h

Rendimento: 56% (106 mg)

Estado Físico: Sólido amarelo, P.F. = 70-74 °C

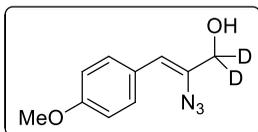
IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3382, 3325, 2919, 2109, 1642, 1511, 1352, 1318, 1261, 1085, 959, 861;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,52 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,14 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 5,77 (s, 1H), 2,34 (s, 3H);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 137,4 (C), 133,5 (C), 131,5 (C), 129,0 (2 \times CH), 128,8 (2 \times CH), 116,6 (HC=), 21,2 (CH₃);

CG/EM: m/z [M - N₂]⁺: 163;

2-Azido-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1,1-d₂-1-ol (**137b**)



Tempo: 12 h

Rendimento: 70% (145 mg)

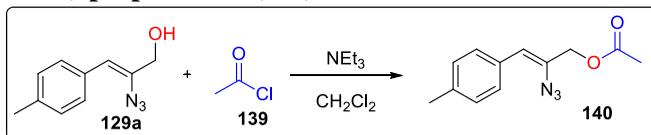
Estado Físico: Sólido amarelo, P.F. = 59-61 °C

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3357, 2933, 2835, 2109, 1648, 1603, 1509, 1365, 1252, 1179, 1032, 865;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,57 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 6,86 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 5,73 (s, 1H), 3,81 (s, 3H);

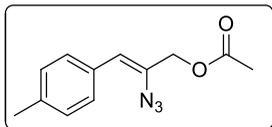
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 158,8 (C), 132,3 (C), 130,3 (2 \times CH), 127,1 (C), 116,3 (HC=), 113,6 (2 \times CH), 55,2 (CH₃);

6.10. Procedimento para a preparação do acetato de (Z)-2-azido-3-(4-metilfenil)-prop-2-en-ila (**140**)



Em um balão foi adicionado o 2-azido-3-(4-metilfenil)-prop-2-en-1-ol (**129a**, 74 mg, 0,39 mmol), cloreto de acetila (31 mg, 0,39 mmol) e CH₂Cl₂ (2,0 mL). Sob agitação a 0-5 °C adicionou-se trietilamina (79 mg, 078 mmol). A mistura reacional ficou sob agitação à temperatura ambiente e foi monitorada por CCD até o consumo do

material de partida (16 horas). A mistura final foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de hexano/AcOEt (7:3), fornecendo o correspondente acetato de (Z)-2-azido-3-(4-metilfenil)-prop-2-en-ila (**140**).



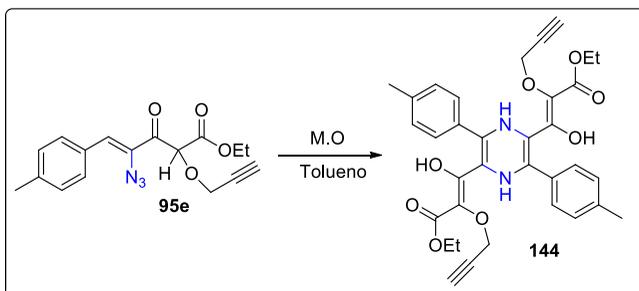
Tempo: 16 h

Rendimento: 55% (50 mg)

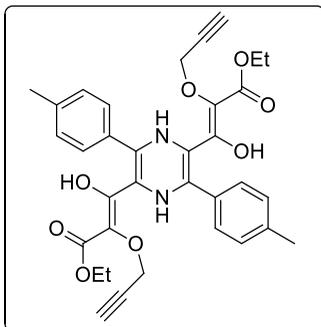
Estado Físico: Sólido amarelo, P.F. = 70-72 °C

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3355, 3025, 2956, 2925, 2111, 1746, 1679, 1650, 1611, 1514, 1375, 1230, 1028, 967, 824;
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,53 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,14 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 5,88 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,15 (s, 3H);
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 170,3 (C=O), 137,8 (C), 131,1 (C), 129,03 (2 \times CH), 128,98 (2 \times CH), 128, 8 (C), 119,9 (HC=), 65,6 (CH_2), 21,3 (CH_3), 20,8 (CH_3);

6.11. Preparação da *N,N'*-dihidropirazina (**144**) a partir do (Z)-4-azido-5-(4-metilfenil)-2-(prop-2-iniloxi)-3-oxopent-4-enoato de etila (**95e**)



Em um tubo de vidro Pyrex de 10 mL adicionou-se uma solução do vinil azida **95e** (80 mg, 0,24 mmol) em tolueno (2,0 mL) [tolueno foi tratado com peneira molecular 3 Å]. O tubo foi selado com um septo, colocado dentro do reator de micro-ondas e irradiado por três pulsos (potência máxima = 200 W, $t = 1:30$ min de rampa, 6 min de *hold*, $T_{\max} = 120$ °C, agitação modo “ligada”). Após o término da reação, deixou-se resfriar até a t.a., adicionou-se 3 mL de CH_2Cl_2 e o excesso do solvente foi removido sob pressão reduzida, repetiu-se mais uma vez esse procedimento. O resíduo obtido foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de hexano/AcOEt (7:3), resultando em um sólido.



Rendimiento: 13% (18 mg)

Estado Físico: Sólido alaranjado, P.F. = 92-96 °C

IV (KBr, ν_{\max} / cm^{-1}): 3288, 2984, 2925, 2870, 1746, 1593, 1556, 1444, 1381, 1173, 1044, 822, 734;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,59 (d, 4H, $J = 8,0$ Hz), 7,30 (d, 4H, $J = 8,0$ Hz), 4,84 (d, 4H, $J = 2,4$ Hz), 4,47 (q, 4H, $J = 7,2$ Hz), 2,43 (t, 2H, $J = 2,4$ Hz), 2,41 (s, 6H), 1,47 (t, 6H, $J = 7,2$

Hz);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 171,3 (C=O), 159,7 (C-OH), 139,2 (C), 137,9 (C), 130,3 (C), 129,7 (2 \times CH), 129,0 (C), 126,3 (2 \times CH), 123,9 (C), 79,3 (CH), 75,1 (C), 66,2 (CH_2), 59,1 (CH_2), 21,4 (CH_3), 14,9 (CH_3);

EMAR (ESI-qTOF) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 621,2207; encontrado: 621,2208.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Deligeorgiev, T.; Gadjev, N.; Vasilev, A.; Kaloyanova, St.; Vaquero, J. J.; Alvarez-Builla, J. Green Chemistry in Organic Synthesis. *Mini Rev. Org. Chem.* **2010**, *7*, 44-53.
2. Correia, C. R. D.; Oliveira, C. C. A evolução da química orgânica sintética: *Quo vadis? Cienc. Cult.* **2011**, *63*, 33-36.
3. Sanseverino, A. M. Síntese orgânica limpa. *Quím. Nova* **2000**, *23*, 102-107.
4. Chiba S. Application of Organic Azides for the Synthesis of Nitrogen-Containing Molecules. *Synlett* **2012**, *23*, 21-44.
5. Ferreira, V. F.; Pereira, L. O. R.; Souza, M. C. B. V. Compostos α -diazocarbonílicos: uma estratégia atraente para a síntese orgânica. *Quím. Nova* **2001**, *24*, 540-553.
6. Ford, A.; Miel, H.; Ring, A.; Slattery, C. N.; Maguire, A. R.; McKervey, M. A. Modern Organic Synthesis with α -Diazocarbonyl Compounds. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9981-10080.
7. Maas, G. New Syntheses of Diazo Compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8186-8195.
8. Zhang, Y.; Wang, J. Recent Development of Reactions with α -Diazocarbonyl Compounds as Nucleophiles. *Chem. Commun.* **2009**, *64*, 5350-5361.
9. Zhang, Z.; Wang, J. Recent Studies on the Reactions of α -Diazocarbonyl Compounds. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6577-6605.
10. Doyle, M. P.; Evans, P. A. In Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions; Ed. Wiley-VCH: Weinheim **2005**, 301-303, 353.
11. Yates, P.; Shapiro, B. L.; Yoda, N.; Fugger, J. Aliphatic Diazo Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5756-5760.
12. Regitz, M. Diazo Compounds: Properties and Synthesis. *Academic Press INC: Estados Unidos*, **1986**, 326-435.
13. Bug, T.; Hartnagel, M.; Schlierf, C.; Mayr, H. How Nucleophilic Are Diazo Compounds? *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4068-4076.
14. Varley, L.; Moody, C. First Synthesis of the Naturally Occurring Diazocarbonyl Compound Cremeomycin. *Synthesis* **2008**, 3601-3604.
15. Taber, D. F.; Ruckle, R. E. J.; Hennessy, M. J. Mesyl Azide: A Superior Reagent for Diazo Transfer. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4078-4080.
16. Presset, M.; Mailhol, D.; Coquerel, Y.; Rodriguez, J. Diazo-Transfer Reactions to 1,3-Dicarbonyl Compounds with Tosyl Azide. *Synthesis* **2011**, 2549-2552.

17. Goddard-Borger, E. D.; Stick, R. V. An Efficient, Inexpensive, and Shelf-Stable Diazotransfer Reagent: Imidazole-1-sulfonyl Azide Hydrochloride. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3797-3800.
18. Kitamura, M.; Tashiro, N.; Miyagawa, S.; Okauchi, T. 2-Azido-1,3-dimethylimidazolium Salts: Efficient Diazo-Transfer Reagents for 1,3-Dicarbonyl Compounds. *Synthesis* **2011**, 1037-1044.
19. Dutra, L. G. Novas metodologias eficientes para a reação de transferência de diazo: preparação de γ -azido- α -diazo- β -ceto éster e aplicações na síntese de amidas e indóis; *Tese de Doutorado (Doutorando em Química)*; Programa de Pós-Graduação em Química; Universidade Federal de Santa Catarina; **2015**.
20. Burtoloso, A. C. B.; Dias, R. M. P.; Bernardim, B. α,β -Unsaturated Diazoketones as Useful Platforms in the Synthesis of Nitrogen Heterocycles. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 921-934.
21. Padwa, A.; Weingarten, D. M. Cascade Processes of Metallo Carbenoids. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 223-269.
22. Padwa, A.; Krump, K. E. Application of Intramolecular Carbenoid Reactions in Organic Synthesis. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5385-5453.
23. Yan, S. Y.; Ling, P. X.; Shi, B. F. Cobalt(III)-Catalyzed Alkylation of Primary C(sp³)-H Bonds with Diazo Compounds. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2912-2917.
24. Zhao, D.; Kim, J. H.; Stegemann, L.; Strassert, C. A.; Glorius, F. Cobalt(III)-Catalyzed Directed C-H Coupling with Diazo Compounds: Straightforward Access towards Extended π -Systems. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4508-4511.
25. Maas, G. Ruthenium-Catalysed Carbenoid Cyclopropanation Reactions with Diazo Compounds. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 183.
26. Gillingham, D.; Fei, N. Catalytic X-H Insertion Reactions Based on Carbenoids. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4918.
27. <http://www.sigmaaldrich.com/brazil.html>. Acessado em 25/04/2018.
28. Davies, H. M. L.; Morton, D. Guiding principles for site selective and stereoselective intermolecular C-H functionalization by donor/acceptor rhodium carbenes. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1857-1869.
29. Doyle, M. P.; Duffy, R.; Ratnikov, M.; Zhou, L. Catalytic Carbene Insertion into C-H Bonds. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 704-724.
30. Davies, H. M. L.; Loe, O. Intermolecular C-H Insertions of Donor/Acceptor-Substituted Rhodium Carbenoids: A Practical Solution for Catalytic Enantioselective C-H Activation. *Synthesis* **2004**, *16*, 2595-2608.

31. Doyle, M. P. Catalytic Methods for Metal Carbene Transformations. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 919-939.
32. Moyer, M. P.; Feldman, P. L.; Rapoport, H. Intramolecular N-H, O-H and S-H Insertion Reactions. Synthesis of Heterocycles from α -Diazo β -keto Esters. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5223-5230.
33. Miller, D. J.; Moody, C. J. Synthetic Applications of the O-H Insertion Reactions of Carbenes and Carbenoids derived from Diazocarbonyl and Related Diazo Compounds. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10811-10843.
34. Zhu, S. F.; Zhou, Q. L. Transition-Metal-Catalyzed Enantioselective Heteroatom-Hydrogen Bond Insertion Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1365-1377.
35. Burtoloso, A.; Santiago, J.; Bernardim, B.; Talero, A. Advances in the Enantioselective Metal-Catalyzed N-H and O-H Insertion Reactions with Diazocarbonyl Compounds. *Curr. Org. Synth.* **2015**, *12*, 650-659.
36. Lu, C. D.; Liu, H.; Chen, Z. Y.; Hu, W. H.; Mi, A. Q. Three-Component Reaction of Aryl Diazoacetates, Alcohols, and Aldehydes (or Imines): Evidence of Alcoholic Oxonium Ylide Intermediates. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 83-86.
37. Liang, Y.; Zhou, H.; Yu, Z. X. Why Is Copper(I) Complex More Competent Than Dirhodium(II) Complex in Catalytic Asymmetric O-H Insertion Reactions? A Computational Study of the Metal Carbenoid O-H Insertion into Water. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17783-17785.
38. Xie, Z. Z.; Liao, W. J.; Cao, J.; Guo, L. P.; Verpoort, F.; Fang, W. Mechanistic Insight into the Rhodium-Catalyzed O-H Insertion Reaction: A DFT Study. *Organometallics* **2014**, *33*, 2448-2456.
39. Paulissen, R.; Hayez, E.; Hubert, A. J.; Teyssie, P. Transition Metal Catalysed Reactions of Diazocompounds - Part III. A One-Step Synthesis of Substituted Furanes and Esters. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 607-608.
40. Debarge, S.; Balzarini, J.; Maguire, A. R. Design and Synthesis of α -Carboxy Phosphonucleosides. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 105-126.
41. Espino, C. G.; Fiori, K. W.; Kim, M.; Du Bois, J. Expanding the Scope of C-H Amination through Catalyst Design. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15378-15379.
42. Zalatan, D. N.; Du Bois, J. Understanding the Differential Performance of $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ as a Catalyst for C-H Amination. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7558-7559.
43. Urabe, F.; Miyamoto, S.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. Formal [4 + 1]-Cycloaddition of Homopropargyl Alcohols to Diazo

- Dicarbonyl Compounds Giving Substituted Tetrahydrofurans. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1004-1007.
44. Hunter, A. C.; Schlitzer, S. C.; Sharma, I. Synergistic Diazo-OH Insertion/Conia-Ene Cascade Catalysis for the Stereoselective Synthesis of γ -Butyrolactones and Tetrahydrofurans. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 16062-16065.
45. Hunter, A. C.; Chinthapally, K.; Sharma, I. $\text{Rh}_2(\text{Esp})_2$: An Efficient Catalyst for O-H Insertion Reactions of Carboxylic Acids into Acceptor/Acceptor Diazo Compounds. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 2260-2263.
46. Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. Organic Azides: An Exploding Diversity of a Unique Class of Compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188-5240.
47. Haase, J. Large-Scale Preparation and Usage of Azides. In *Organic Azides*; John Wiley, **2010**; 29-51.
48. Hino, K. N.; Omori, Á. T. Method for the Synthesis of Aryl Azide Using Vinegar. *Quim. Nova* **2015**, *38*, 156-158.
49. Hemetsberger, H.; Knittel, D.; Weidmann, H. Synthese von α -Azidozimtsureestern. *Monatsh. Chem.* **1969**, *100*, 1599-1603.
50. Sá, M. M.; Silveira, G. P.; Bortoluzzi, A. J.; Padwa, A. Synthesis of Dimethylphosphorylamino Diazo Esters by a Selective Tandem Staudinger/Arbuzov Rearrangement Sequence of Azido Diazo Esters with Trimethylphosphite. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5441-5447.
51. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.
52. Freitas, L. B. O.; Ruela, F. A.; Pereira, G. R.; Alves, R. B.; Freitas, R. P.; Santos, L. J. A. Reação “click” na Síntese de 1,2,3-Triazóis: Aspectos Químicos e Aplicações. *Quim. Nova* **2011**, *34*, 1791-1804.
53. Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C. Heterociclos 1,2,3-Triazólicos: Histórico, Métodos de Preparação, Aplicações e Atividades Farmacológicas. *Quim. Nova* **2006**, *29*, 569-579.
54. Tron, G. C.; Pirali, T.; Billington, R. A.; Canonico, P. L.; Sorba, G.; Genazzani, A. A. Click Chemistry Reactions in Medicinal Chemistry: Applications of the 1,3-Dipolar Cycloaddition between Azides and Alkynes. *Med. Res. Rev.* **2008**, *28*, 278-308.
55. Singh, M. S.; Chowdhury, S.; Koley, S. Advances of Azide-Alkyne Cycloaddition-Click Chemistry over the Recent Decade. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 5257-5283.

56. Ganem, B. Strategies for Innovation in Multicomponent Reaction Design. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 463-472.
57. Kumar, D.; Reddy, V. B.; Varma, R. S. A Facile and Regioselective Synthesis of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles Using Click Chemistry. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2065-2068.
58. Barlow, T. M. A.; Tourwé, D.; Ballet, S. Cyclisation To Form Small, Medium and Large Rings by Use of Catalysed and Uncatalysed Azide-Alkyne Cycloadditions (AACs). *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 4678-4694.
59. Majumdar, K.; Ray, K. Synthesis of 1,2,3-Triazole-Fused Heterocycles via Intramolecular Azide-Alkyne Cycloaddition Reactions. *Synthesis* **2011**, *2011*, 3767-3783.
60. Chandrasekhar, S.; Seenaiyah, M.; Kumar, A.; Reddy, C. R.; Mamidyala, S. K.; Kumar, C. G.; Balasubramanian, S. Intramolecular copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azido-Alkynes: Synthesis of Triazolo-Benzoxazepine Derivatives and Their Biological Evaluation. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 806-808.
61. Sai Sudhir, V. S.; Baig, N. R. B.; Chandrasekaran, S. Facile Entry to 4,5,6,7-Tetrahydro[1,2,3]triazolo[1,5-A]pyrazin-6-Ones from Amines and Amino Acids. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 2423-2429.
62. Dell'Isola, A.; McLachlan, M. M. W.; Neuman, B. W.; Al-Mullah, H. M. N.; Binks, A. W. D.; Elvidge, W.; Shankland, K.; Cobb, A. J. A. Synthesis and Antiviral Properties of Spirocyclic [1,2,3]-Triazolooxazine Nucleosides. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 11685-11689.
63. Inman, M.; Moody, C. J. Indole Synthesis – Something Old, Something New. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 29-41.
64. Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T. Practical Methodologies for the Synthesis of Indoles. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875-2911.
65. Heaner IV, W. L.; Gelbaum, C. S.; Gelbaum, L.; Pollet, P.; Richman, K. W.; DuBay, W.; Butler, J. D.; Wells, G.; Liotta, C. L. Indoles via Knoevenagel–Hemetsberger Reaction Sequence. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 13232.
66. O'Brien, A. G.; Lévesque, F.; Seeberger, P. H. Continuous Flow Thermolysis of Azidoacrylates for the Synthesis of Heterocycles and Pharmaceutical Intermediates. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2688-2690.
67. Hu, B.; DiMagno, S. G. Reactivities of Vinyl Azides and Their Recent Applications in Nitrogen Heterocycle Synthesis. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 3844-3855.
68. Stokes, B. J.; Dong, H.; Leslie, B. E.; Pumphrey, A. L.; Driver, T. G. Intramolecular C-H Amination Reactions: Exploitation of the

- Rh₂(II)-Catalyzed Decomposition of Azidoacrylates. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7500-7501.
69. Driver, T. G. Recent Advances in Transition Metal-Catalyzed N-Atom Transfer Reactions of Azides. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3831.
70. Lehmann, F.; Holm, M.; Laufer, S. Rapid and Easy Access to Indoles via Microwave-Assisted Hemetsberger-Knittel Synthesis. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1708-1709.
71. Stec, J.; Onajole, O. K.; Lun, S.; Guo, H.; Merenbloom, B.; Vistoli, G.; Bishai, W. R.; Kozikowski, A. P. Indole-2-Carboxamide-Based MmpL3 Inhibitors Show Exceptional Antitubercular Activity in an Animal Model of Tuberculosis Infection. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 6232-6247.
72. Onajole, O. K.; Pieroni, M.; Tipparaju, S. K.; Lun, S.; Stec, J.; Chen, G.; Gunosewoyo, H.; Guo, H.; Ammerman, N. C.; Bishai, W. R.; Kozikowski, A. P. Preliminary Structure-Activity Relationships and Biological Evaluation of Novel Antitubercular Indolecarboxamide Derivatives Against Drug-Susceptible and Drug-Resistant *Mycobacterium Tuberculosis* Strains. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 4093-4103.
73. Jeong, T.; Han, S.; Mishra, N. K.; Sharma, S.; Lee, S. Y.; Oh, J. S.; Kwak, J. H.; Jung, Y. H.; Kim, I. S. Rh(III)-Catalyzed C-H Amidation of Indoles with Isocyanates. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7243-7250.
74. Bessard, Y. Process Development of 5-Methoxy-1*H*-Indole-2-Carboxylic Acid from Ethyl 2-Methylmalonate. *Org. Process Res. Dev.* **1998**, *2*, 214-220.
75. Adams, R. E.; Press, J. B.; Degan, E. G. Synthesis of 4-Hydroxy-1*H*-Indole-2-Carbonitrile via a Vinylnitrene Cyclization. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 675-681.
76. Palacios, F.; de Retana, A. M. O.; de Marigorta, E. M.; de los Santos, J. M. 2*H*-Azirines as Synthetic Tools in Organic Chemistry. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 2401-2414.
77. Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. Recent Advances in 2*H*-Azirine Chemistry. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3363-3401.
78. Singh, P. N.; Carter, C. L.; Gudmundsdóttir, A. D. A Simple Green Procedure for the Synthesis of 2*H*-Azirines. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6763-6765.
79. Sá, M. M.; Meier, L.; Dutra, L. G.; Bisol, T. B. The Microwave Reactor at MESO-Lab/UFSC: Four Years Accelerating Reactions, Breakthroughs and Opportunities. *Rev. Virtual Quím* **2010**, *2*, 165-177.
80. Taber, D. F.; Tian, W. The Neber Route to Substituted Indoles. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1058-1059.

81. Chiba, S.; Hattori, G.; Narasaka, K. Rh(II)-Catalyzed Isomerization of 2-Aryl-2H-Azirines to 2,3-Disubstituted Indoles. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 52-53.
82. Johnstone, R. A. W.; Wilby, A. H.; Entwistle, I. D. Heterogeneous Catalytic Transfer Hydrogenation and Its Relation to Other Methods for Reduction of Organic Compounds. *Chem. Rev.* **1985**, *85*, 129-170.
83. Kyba, E. P.; John, A. M. Primary Alkyl Amines. Generation by Reduction of α -Alkoxyazides. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 2737-2740.
84. Salunkhe, A. M.; Ramachandran, P. V.; Brown, H. C. Selective Reductions. Part 60: Chemoselective Reduction of Organyl Azides with Dichloroborane–dimethyl Sulfide. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10059-10064.
85. Lin, W.; Zhang, X.; He, Z.; Jin, Y.; Gong, L.; Mi, A. Reduction of Azides to Amines or Amides with Zinc and Ammonium Chloride as Reducing Agent. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3279-3284.
86. Hecker, S. J.; Werner, K. M. Total Synthesis of (\pm)-Leuhistin. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1762-1765.
87. Gololobov, Y. G.; Zhmurova, I. N.; Kasukhin, L. F. Sixty Years of Staudinger Reaction. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 437-472.
88. Gu, P.; Wu, X.-P.; Su, Y.; Xue, P.; Li, X.-Q.; Gong, B.-L.; Li, R. Preparation of γ -Oxo Esters by Staudinger Reduction of β -Azidocyclopropane Esters. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4957-4959.
89. Flórez-Álvarez, J.; Brocklehurst, K.; Gallacher, G.; Resmini, M. Synthesis of an Aminoalcohol Hapten for the Generation of Catalytic Antibodies. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 171-174.
90. Periasamy, M.; Thirumalaikumar, M. Methods of Enhancement of Reactivity and Selectivity of Sodium Borohydride for Applications in Organic Synthesis. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *609*, 137-151.
91. Pagar, V. V.; Jadhav, A. M.; Liu, R. S. Gold-Catalyzed Formal [3 + 3] and [4 + 2] Cycloaddition Reactions of Nitrosobenzenes with Alkenylgold Carbenoids. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20728-20731.
92. Xie, H.; Rao, Y.; Ding, M. W. Synthesis of Fluorescent Trisubstituted Oxazoles via a Facile Tandem Staudinger/aza-Wittig/isomerization Reaction. *Dyes Pigm.* **2017**, *139*, 440-447.
93. Mahy, J. P.; Gaspard, S.; Mansuy, D. Phenylhydrazones as New Good Substrates for the Dioxygenase and Peroxidase Reactions of Prostaglandin Synthase: Formation of Iron(III)- σ -Phenyl Complexes. *Biochemistry* **1993**, *32*, 4014-4021.
94. Dimmock, J. R.; Vashishtha, S. C.; Stables, J. P. Anticonvulsant Properties of Various Acetylhydrazones, Oxamoylhydrazones and Semicarbazones Derived from Aromatic and Unsaturated Carbonyl Compounds. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 241-248.

95. Cakir, B.; Yildirim, E.; Ercanli, T.; Erol, K.; Sahin, M. F. Synthesis and Anticonvulsant Activity of Some (2/4-Substituted)benzaldehyde (2-oxobenzothiazolin-3-yl)acetohydrazones. *Farmaco* **1999**, *54*, 842-845.
96. González, A.; Pérez, D.; Puig, C.; Ryder, H.; Sanahuja, J.; Solé, L.; Bach, J. Efficient Three-Step Sequence for the Deamination of α -Aminoesters. Application to the Synthesis of CysLT1 Antagonists. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2750-2753.
97. Hasegawa, K.; Kimura, N.; Arai, S.; Nishida, A. Novel Synthesis of Cinnolines and 1-Aminoindolines via Cu-Catalyzed Intramolecular N-Arylation of Hydrazines and Hydrazones Prepared from 3-Haloaryl-3-Hydroxy-2-Diazopropanoates. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6363-6368.
98. Hasegawa, K.; Arai, S.; Nishida, A. Synthesis of α -Diazo- β -Hydroxyesters through a One-Pot Protocol by Phase-Transfer Catalysis: Application to Enantioselective Aldol-Type Reaction and Diastereoselective Synthesis of α -Amino- β -Hydroxyester Derivatives. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1390-1401.
99. Yasui, E.; Wada, M.; Takamura, N. New Entry for Synthesis of *N*-Acyldiazones, Pyridazinones, and 1,3,4-Oxadiazin-6-Ones from α -Amino Acid Esters. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1652-1654.
100. Muthusamy, S.; Srinivasan, P. PPh₃-Mediated Reactions of Diazoimides in Water: A Facile Synthesis of Fused Triazine Derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1331-1334.
101. Miyamoto, T.; Matsumoto, J. I. A New Cinnoline Ring Construction by the Reaction of 2-Diazo-3-(2-Fluorophenyl)-3-Oxopropionates with Tri-*N*-Butylphosphine. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 1321-1327.
102. Du, F.; Zhou, J.; Peng, Y. Asymmetric Reaction of α -Diazomethylphosphonates with α -Ketoesters To Access Optically Active α -Diazo- β -Hydroxyphosphonate Derivatives. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1310-1313.
103. Padwa, A.; Sá, M. M. Reações de Inserção Intramolecular de Diazo Compostos Polifuncionais Catalisadas por Ródio(II): Síntese de Oxetan-3-ona-2-carboxilato e outros Heterociclos Funcionalizados. *Quim. Nova* **1999**, *22*, 815-820.
104. Yates, P.; Garneau, F. X.; Lokensgard, J. P. Preparation and Spectra of Mercuribis (α -Diazo Ketones). *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1979-1983.
105. Padwa, A.; Sá, M. M.; Weingarten, M. D. Metal Substituted Diazo Esters as Substrates for Cross Coupling Reactions. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2371-2386.

106. Padwa, A.; Sá, M. M. Intramolecular O-H Insertion Reaction of Azido Substituted Diazoesters and Its Relevance to the Mechanism of the Allylic Azide Rearrangement. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5087-5090.
107. Padwa, A.; Sá, M. M. Rhodium(II)-Catalysed Intramolecular O-H Insertion of α -diazo- γ -azido- δ -hydroxy- β -ketoesters: Evidence for a Novel Sigmatropic Rearrangement of an Allylic Azide Intermediate. *J. Braz. Chem. Soc.* **1999**, *10*, 231-236.
108. Dutra, L. G.; Saibert, C.; Vicentini, D. S.; Sá, M. M. Diazo Transfer Reaction to 1,3-Dicarbonyl Compounds with Sulfonyl Azides Catalyzed by Molecular Sieves. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2014**, *386*, 35-41.
109. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon Press: New York, 1988.
110. Deadman, B. J.; O'Mahony, R. M.; Lynch, D.; Crowley, D. C.; Collins, S. G.; Maguire, A. R. Taming Tosyl Azide: The Development of a Scalable Continuous Diazo Transfer Process. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3423-3431.
111. Tarrant, E.; O'Brien, C. V.; Collins, S. G. Studies towards a Greener Diazo Transfer Methodology. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 31202-31209.
112. Chiara, J. L.; Suárez, J. R. Synthesis of α -Diazo Carbonyl Compounds with the Shelf-Stable Diazo Transfer Reagent Nonafluorobutanesulfonyl Azide. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 575-579.
113. Harmata, M.; Zheng, P.; Huang, C.; Gomes, M. G.; Ying, W.; Ranyanil, K.-O.; Balan, G.; Calkins, N. L. Expedient Synthesis of Sulfinamides from Sulfonyl Chlorides. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 683-685.
114. Arai, S.; Hasegawa, K.; Nishida, A. One-Pot Synthesis of α -diazo- β -hydroxyesters under Phase-Transfer Catalysis and Application to the Catalytic Asymmetric Aldol Reaction. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1023-1026.
115. Yang, J.; Song, H.; Xiao, X.; Wang, J.; Qin, Y. Biomimetic Approach to Perophoramidine and Communesin via an Intramolecular Cyclopropanation Reaction. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2187-2190.
116. Yao, R.; Rong, G.; Yan, B.; Qiu, L.; Xu, X. Dual-Functionalization of Alkynes via Copper-Catalyzed Carbene/Alkyne Metathesis: A Direct Access to the 4-Carboxyl Quinolines. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1024-1027.
117. Wu, X. P.; Su, Y.; Gu, P. Catalytic Enantioselective Desymmetrization of 1,3-Diazido-2-Propanol via Intramolecular

- Interception of Alkyl Azides with Diazo(aryl)acetates. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5339-5341.
118. Bott, T. M.; Atienza, B. J.; West, F. G. Azide Trapping of Metallocarbenes: Generation of Reactive C-Acylimines and Domino Trapping with Nucleophiles. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 31955-31959.
119. Yang, J.; Wu, H.; Shen, L.; Qin, Y. Total Synthesis of (\pm)-Communesin F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13794-13795.
120. Taber, D. F.; Sheth, R. B.; Joshi, P. V. Simple Preparation of α -diazo esters. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2851-2854.
121. Anthony McKerverey, M.; Ratananukul, P. Regiospecific Synthesis of α -(phenylthio)ketones via rhodium(II) acetate catalysed addition of thiophenol to α -Diazoketones. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2509-2512.
122. Aller, E.; Buck, R. T.; Drysdale, M. J.; Ferris, L.; Haigh, D.; Moody, C. J.; Pearson, N. D.; Sanghera, J. B. N-H Insertion Reactions of Rhodium Carbenoids. Part 1. Preparation of α -amino acid and α -aminophosphonic acid derivatives. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, *24*, 2879-2884.
123. Hu, M.; Rong, J.; Miao, W.; Ni, C.; Han, Y.; Hu, J. Copper-Mediated Trifluoromethylthiolation of α -Diazoesters. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2030-2033.
124. Gao, L.; Kang, B. C.; Hwang, G. S.; Ryu, D. H. Enantioselective Synthesis of α -alkyl- β -cetoesters: Asymmetric Roskamp Reaction Catalyzed by an Oxazaborolidinium Ion. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8322-8325.
125. List, B. Emil Knoevenagel and the Roots of Aminocatalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1730-1734.
126. Mase, N.; Horibe, T. Organocatalytic Knoevenagel Condensations by Means of Carbamic Acid Ammonium Salts. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1854-1857.
127. Zhang, Z.; Tang, M.; Zang, L.; Zou, L. H.; Li, J. Thermolysis of 2-Diazo-3-Aryl Ketoesters: New Route to α -Aryl Malonates and Aromatic Esters. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5681-5684.
128. Merlic, C. A.; Zechman, A. L. Selectivity in Rhodium(II)Catalyzed Reactions of Diazo Compounds: Effects of Catalyst Electrophilicity, Diazo Substitution, and Substrate Substitution. From Chemoselectivity to Enantioselectivity. *Synthesis* **2003**, 1137-1156.
129. Brown, D. S.; Elliott, M. C.; Moody, C. J.; Mowlem, T. J.; Marino, J. P., Jr.; Padwa, A. Ligand Effects in the Rhodium(II)-Catalyzed Reactions of α -Diazoamides. Oxindole Formation Is

- Promoted by the Use of Rhodium(II) Perfluorocarboxamide Catalysts. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2447-2455.
130. Knittel, D. Verbesserte Synthese von α -Azidozimtsäure-Estern Und 2*H*-azirinen. *Synthesis* **1985**, 186-188.
131. Costin, T. A.; Dutra, L. G.; Bortoluzzi, A. J.; Sá, M. M. Amine-Mediated Synthesis of Amides from 1,3-Dicarbonyl Compounds through a Domino Diazo Transfer/aminolysis Process. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 4549-4559.
132. Anding, B. J.; Woo, L. K. Iridium Porphyrin Catalyzed N–H Insertion Reactions: Scope and Mechanism. *Organometallics* **2013**, *32*, 2599-2607.
133. Suematsu, H.; Katsuki, T. Iridium(III) Catalyzed Diastereo- and Enantioselective C–H Bond Functionalization. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14218-14219.
134. Murahashi, S.; Saito, T.; Hanaoka, H.; Murakami, Y.; Naota, T.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S. Ruthenium-Catalyzed Oxidative Transformation of Alkenes to α -Ketols with Peracetic Acid. Simple Synthesis of Cortisone Acetate. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2929-2930.
135. Asahara, H.; Nishiwaki, N. Metal-Free α -Hydroxylation of α -Unsubstituted β -Oxoesters and β -Oxoamides. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11735-11739.
136. Zhang, W.; Shi, M. Reduction of Activated Carbonyl Groups by Alkyl Phosphines: Formation of α -Hydroxy Esters and Ketones. *Chem. Commun.* **2006**, *11*, 1218.
137. Etkin, N.; Babu, S. D.; Fooks, C. J.; Durst, T. Preparation of 3-Acetyl-2-Hydroxyindoles via Rhodium Carbenoid Aromatic Carbon-Hydrogen Insertion. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1093-1096.
138. Hossain, A.; Pagire, S.; Reiser, O. Visible-Light-Mediated Synthesis of Pyrazines from Vinyl Azides Utilizing a Photocascade Process. *Synlett* **2017**, *28*, 1707-1714.
139. Kaplaneris, N.; Bisticha, A.; Papadopoulos, G. N.; Limnios, D.; Kokotos, C. G. Photoorganocatalytic Synthesis of Lactones via a Selective C–H Activation–alkylation of Alcohols. *Green Chem.* **2017**, *19*, 4451-4456.
140. Anding, B. J.; Dairo, T. O.; Woo, L. K. Reactivity Comparison of Primary Aromatic Amines and Thiols in E–H Insertion Reactions with Diazoacetates Catalyzed by Iridium(III) Tetratolylporphyrin. *Organometallics* **2017**, *36*, 1842-1847.
141. Staudinger, H.; Gaule, A.; Siegwart, J. Reduktion Mit Wasserstoff Bei Gegenwart von Palladium. *Helv. Chim. Acta* **1921**, *4*, 212-217.

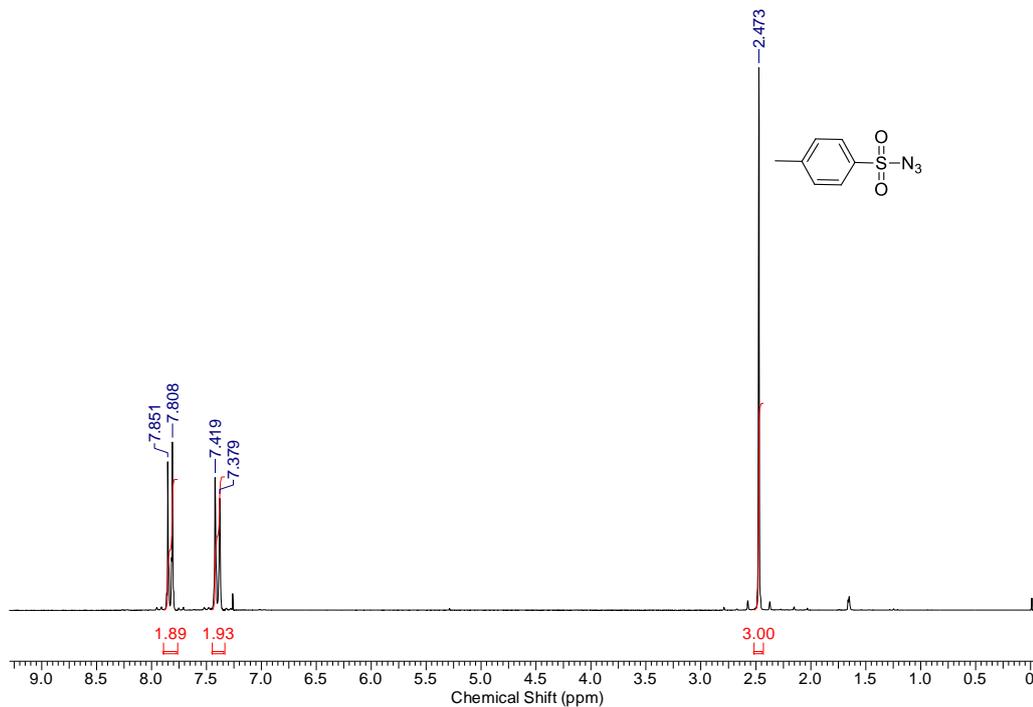
142. Repke, D. B.; Albrecht, H. P.; Moffatt, J. G. C-Glycosyl Nucleosides. VII. Synthesis of Some 3- β -D-Ribofuranosyl-1,2,4-Oxadiazoles and 3- β -D-Ribofurano- sylpyrazoles. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2481-2487.
143. Alves, P. B.; Victor, M. M. Reação da Cânfora com boroidreto de sódio: Uma estratégia para o estudo da estereoquímica da reação de redução. *Quim. Nova* **2010**, *33*, 2274-2278.
144. Suzuki, Y.; Kaneno, D.; Tomoda, S. Theoretical Study on the Mechanism and Diastereoselectivity of NaBH₄ Reduction. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 2578-2583.
145. Taber, D. F.; Ruckle, R. E. Cyclopentane Construction by Dirhodium Tetraacetate-Mediated Intramolecular C-H Insertion: Steric and Electronic Effects. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7686-7693.
146. Taber, D. F.; You, K. K.; Rheingold, A. L. Predicting the Diastereoselectivity of Rh-Mediated Intramolecular C-H Insertion. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 547-556.
147. Palacios, F.; Retana, A. M. O.; Gil, J. I.; Munain, R. L. Synthesis of Pyrazine-Phosphonates and -Phosphine Oxides from 2H-Azirines or Oximes. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2405-2408.
148. Alves, M. J.; Gilchrist, T. L. Methyl 2-Aryl-2H-Azirine-3-Carboxylates as Dienophiles. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, *2*, 299-304.
149. Sajna, K. V.; Swamy, K. C. K. Vinyl Azides Derived from Allenes: Thermolysis Leading to Multisubstituted 1,4-Pyrazines and Mn(III)-Catalyzed Photochemical Reaction Leading to Pyrroles. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8712-8722.
150. Palacios, F.; de Retana, A. M. O.; Martínez, M.; E.; Santos, M. L. J. Preparation, Properties and Synthetic Applications of 2H-Azirines a review. *Org. Prep. Proced. Int.* **2002**, *34*, 219-269.
151. Rossa, T. A. Síntese de azirinas contendo um grupo metileno ativado como precursores de heterociclos multifuncionalizados; *Dissertação de Mestrado (Mestrado em Química)*; Programa de Pós-Graduação em Química; Universidade Federal de Santa Catarina, **2015**.
152. Wang, Y.; Lei, X.; Tang, Y. Rh(II)-Catalyzed Cycloadditions of 1-Tosyl 1,2,3-Triazoles with 2H-Azirines: Switchable Reactivity of Rh-Azavinylcarbene as [2C]- or Aza-[3C]-Synthon. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4507-4510.
153. Ryu, T.; Baek, Y.; Lee, P. H. Synthesis of Pyrazines from Rhodium-Catalyzed Reaction of 2H-Azirines with N-Sulfonyl 1,2,3-Triazoles. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2376-2383.

8. ANEXOS

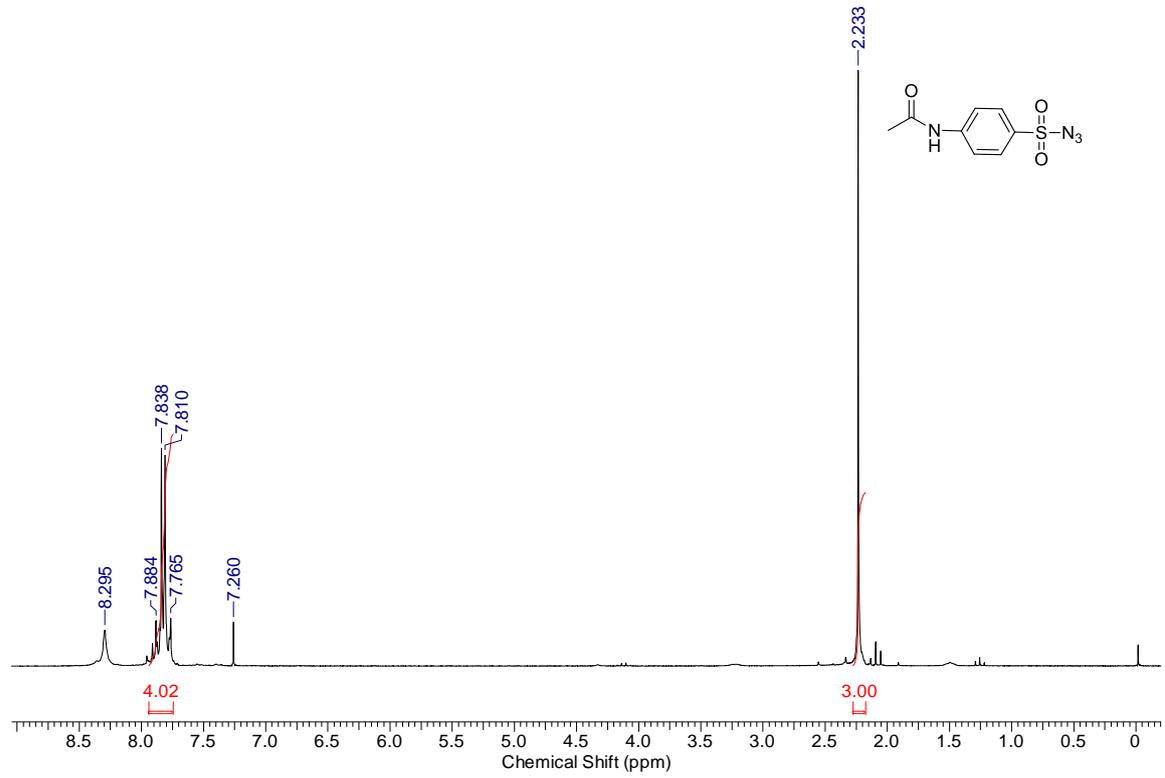
8.1. Dados espectroscópicos

RMN de ¹H, RMN de ¹³C e IV

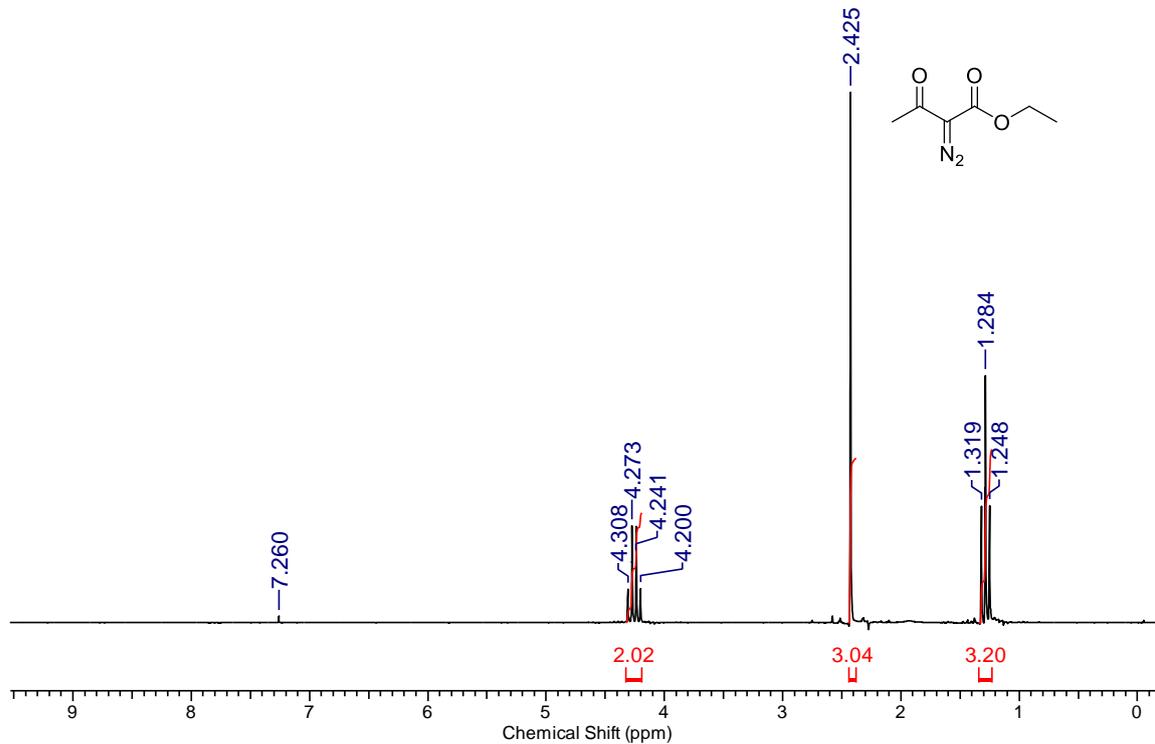
Compostos	Páginas
Espectros envolvendo a síntese de α -diazó carbonilados	201-220
Espectros dos produtos de condensação de Knoevenagel-Knittel 54	221-228
Espectros das α -azidocinamamidas 71	229-238
Espectros dos indol-2-carboxamidas	239-248
Espectros do produto de inserção O-H 91a a partir do α -diazocetoacetato de etila (16a)	249-252
Espectros dos produtos de inserção O-H 95 a partir do vinil azido diazo ésteres 54	253-272
Espectros do 4-azido-2-diazó-3-hidroxi-butanoato de etila (124)	273-277
Espectros do 4-azido-2-hidrazono-3-hidroxi-butanoato de etila (127)	278-282
Espectros dos vinil azido álcoois 129	283-297
Espectros da (<i>E</i>)-2-hidrazonoacetato de etila (131)	298-302
Espectros dos vinil azido álcoois deuterados 137	303-311
Espectros do acetato de (<i>Z</i>)-2-azido-3-(4-metilfenil)-prop-2-en-1-ila (140)	312-315
Espectros da <i>N,N'</i> -dihidropirazina 144	316-320



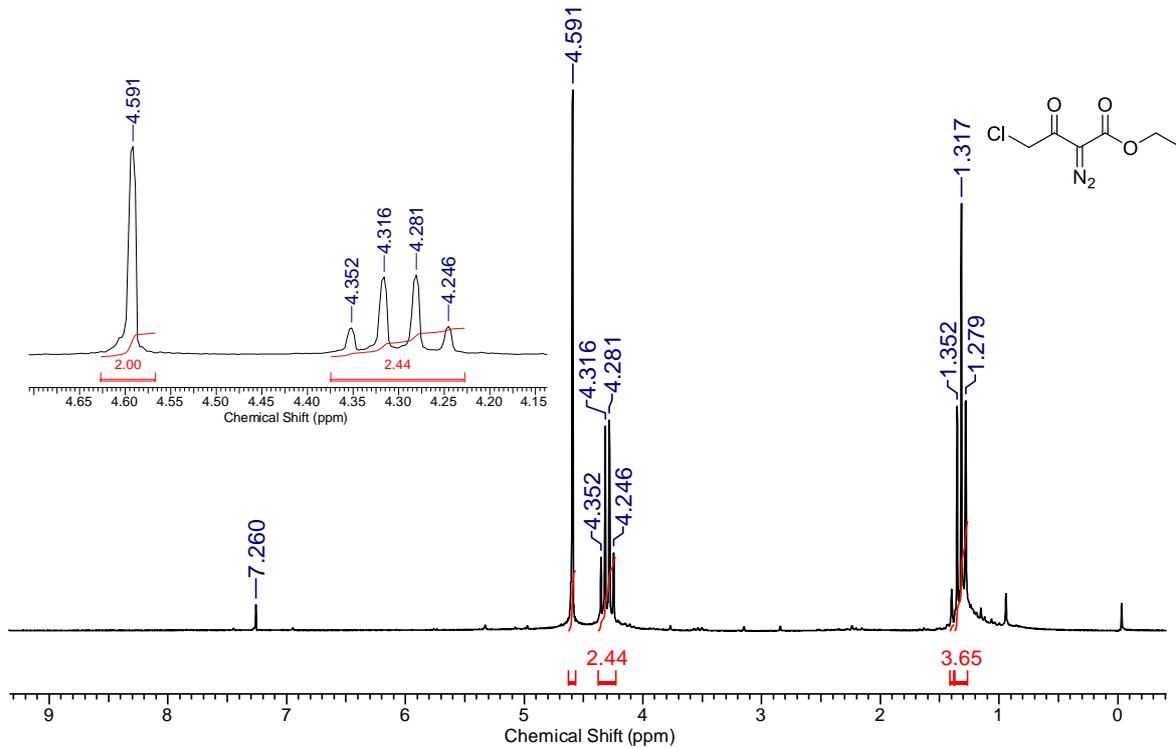
Espectro 1: RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do *p*-toluenossulfonila azida (TsN₃).



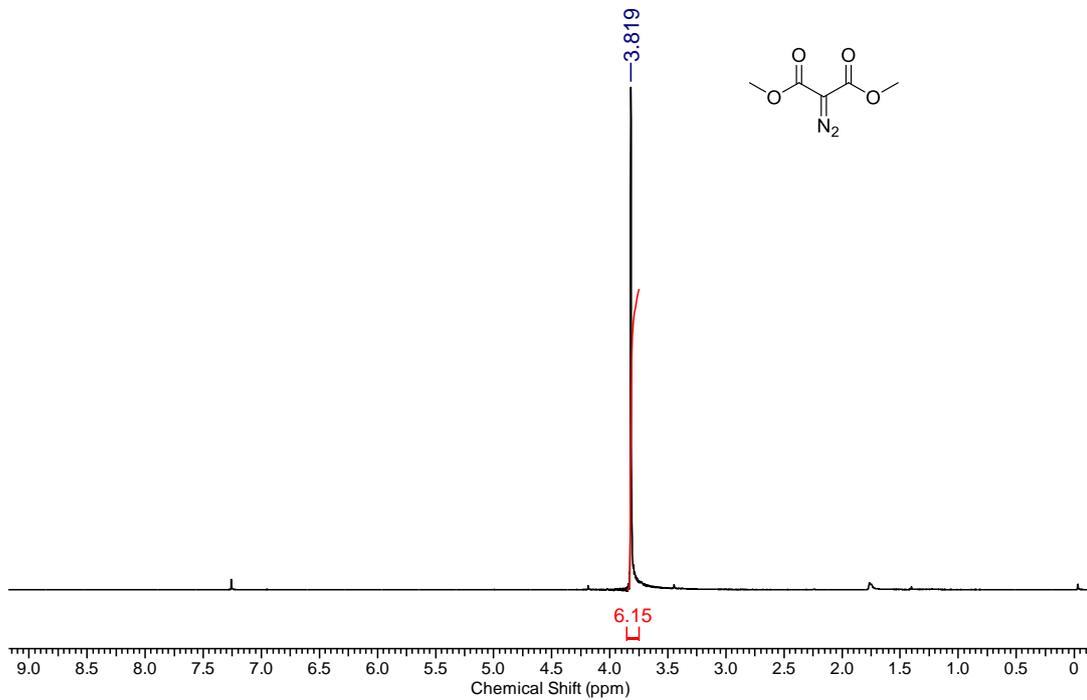
Espectro 2: RMN de ¹H do *p*-acetamidobenzenossulfonila azida (ABS_{N3}).



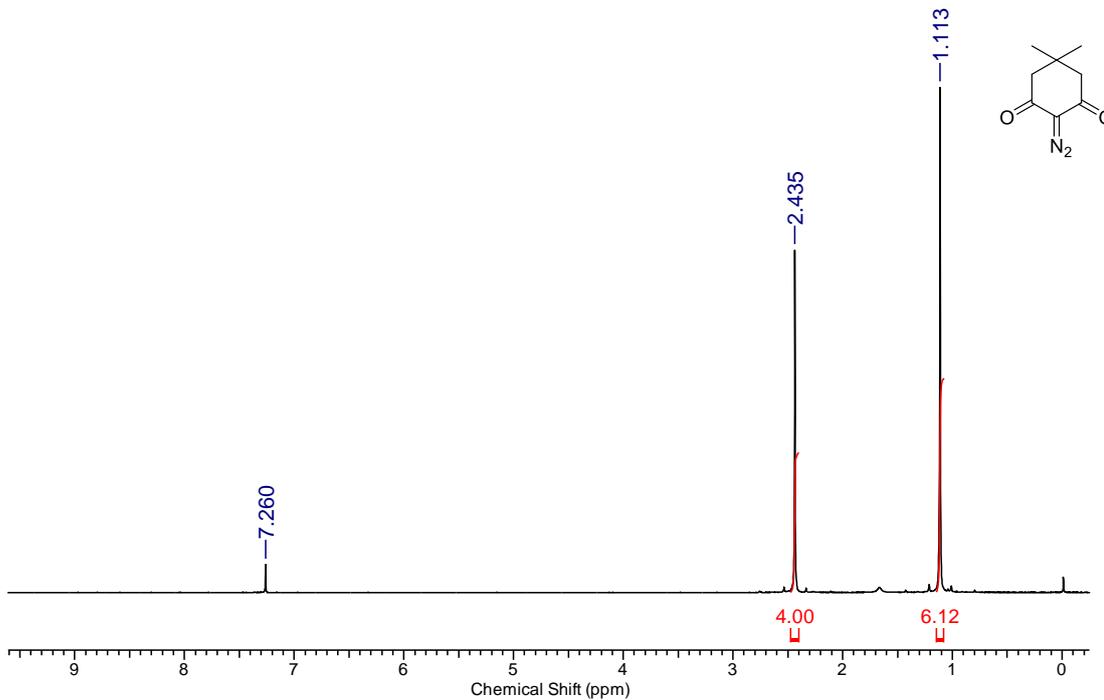
Espectro 3: RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 2-diazo-3-oxopentanoato de etila (**16a**).



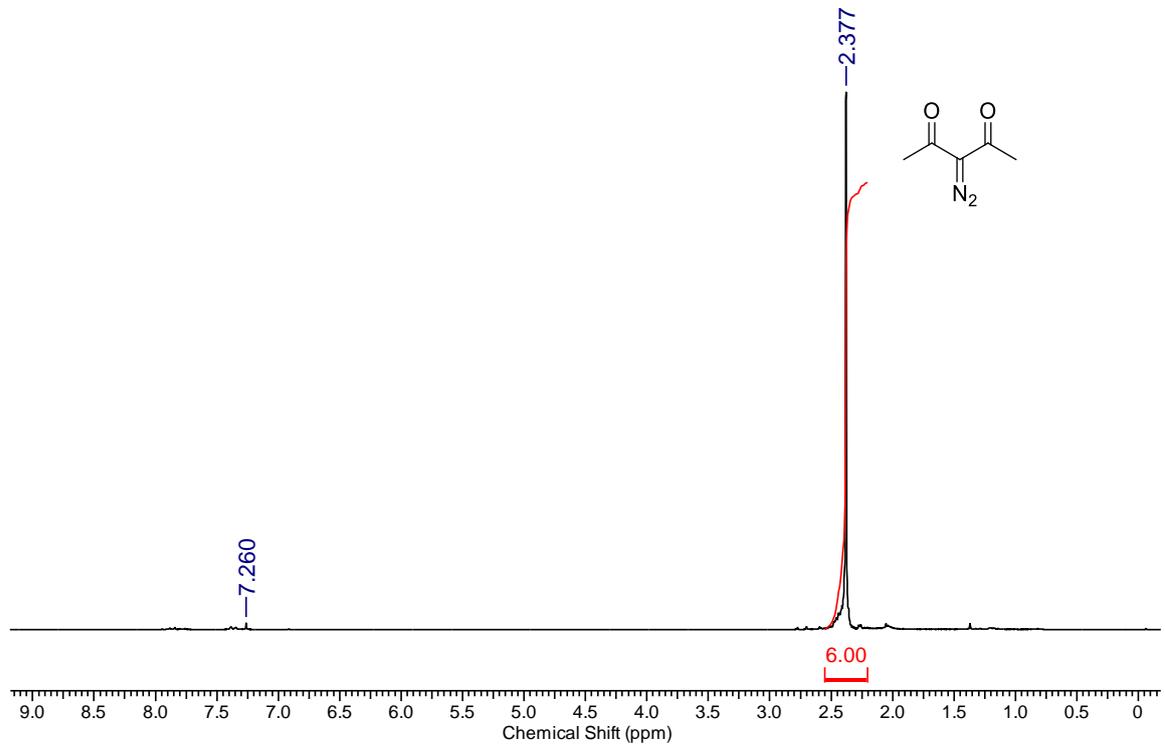
Espectro 4: RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 4-cloro-2-diazo-3-oxobutanoato de etila (**16b**).



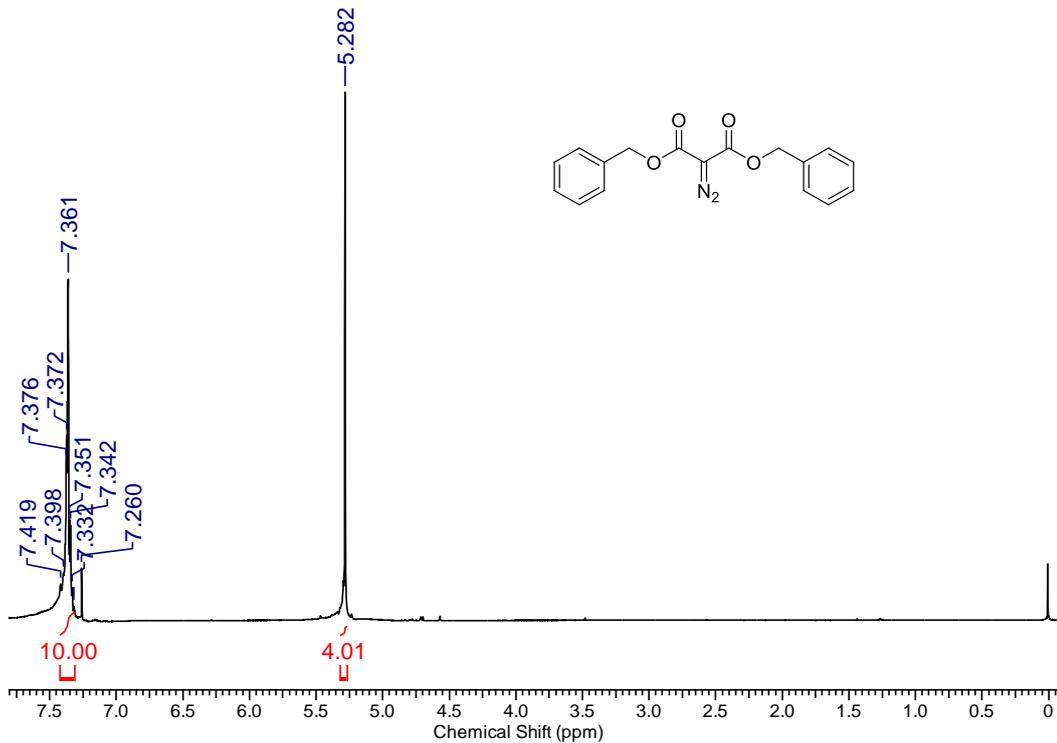
Espectro 5: RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 2-diazomalonato de dimetila (**16c**).



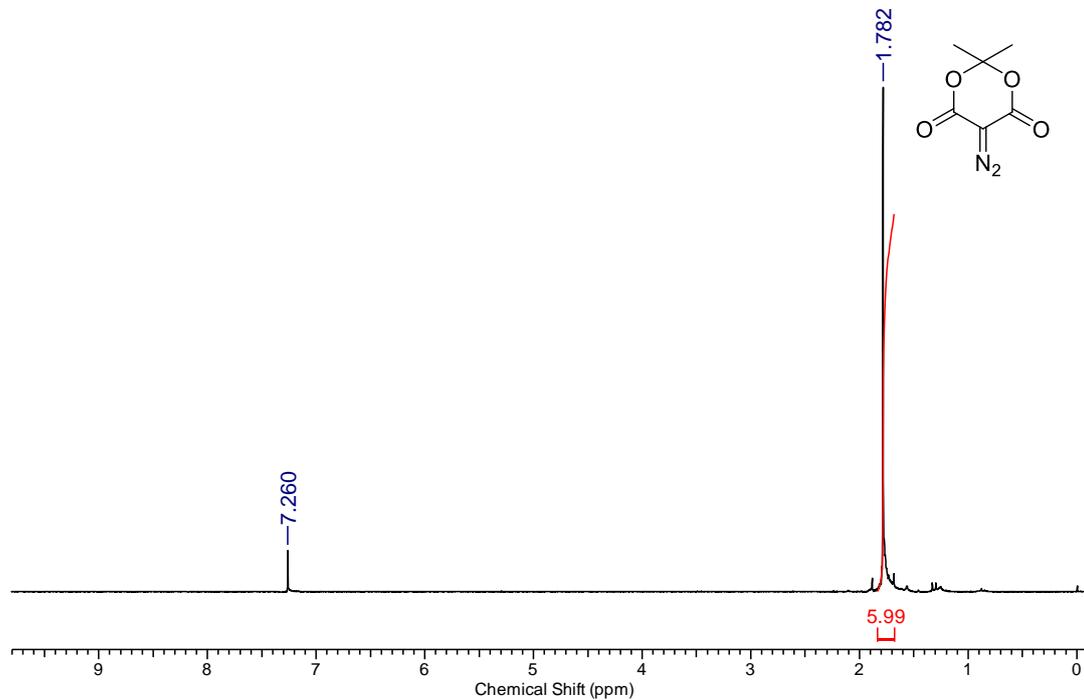
Espectro 6: RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 2-diazo-5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona (**16d**).



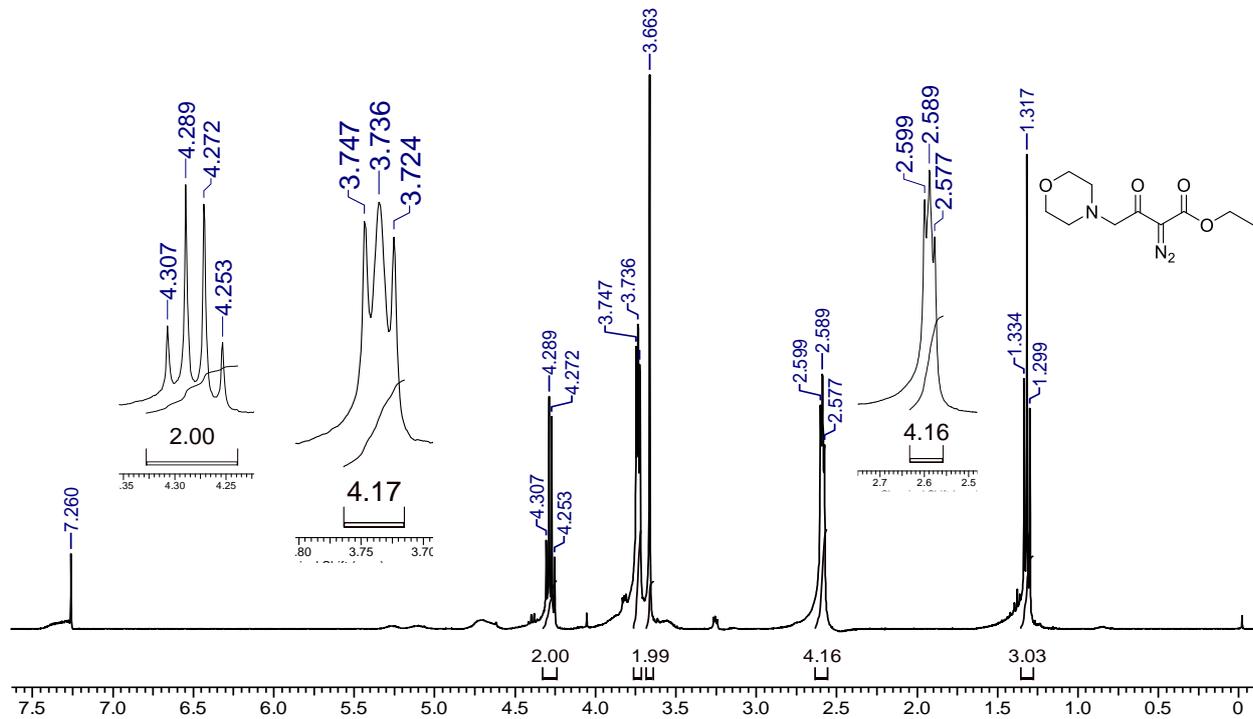
Espectro 7: RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do 3-diazopentano-2,4-diona (**16e**).



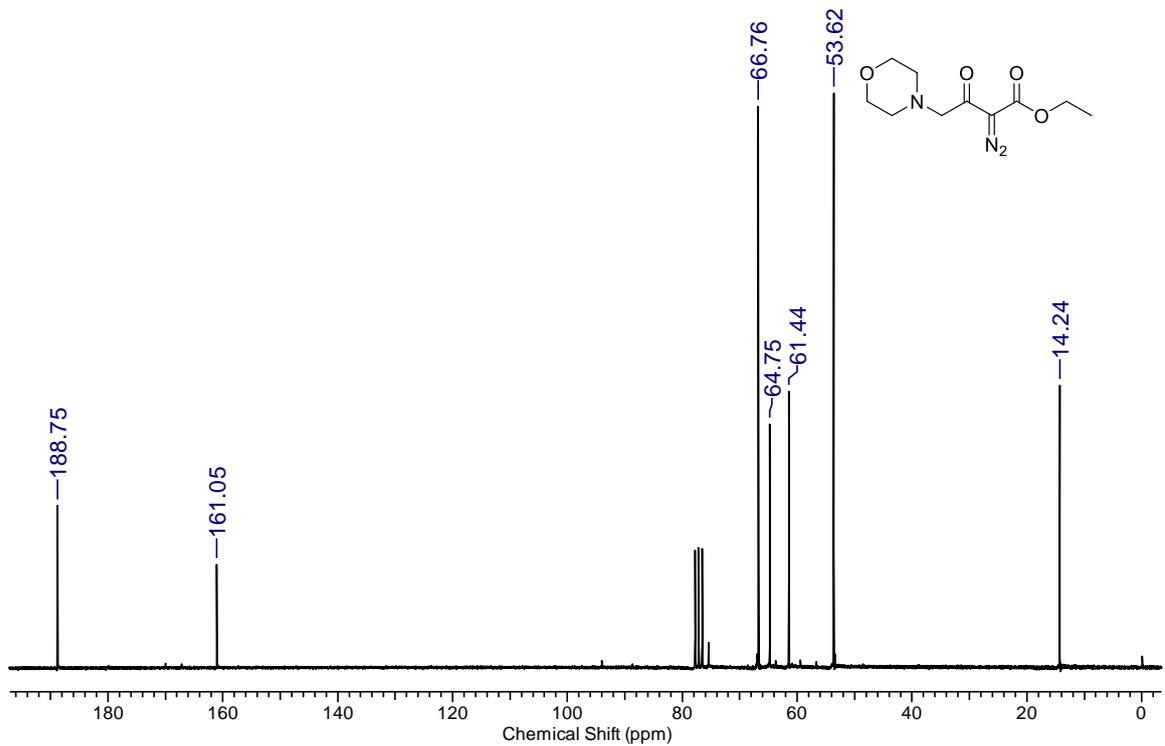
Espectro 8: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-diazomalonato de dibenzila (**16f**).



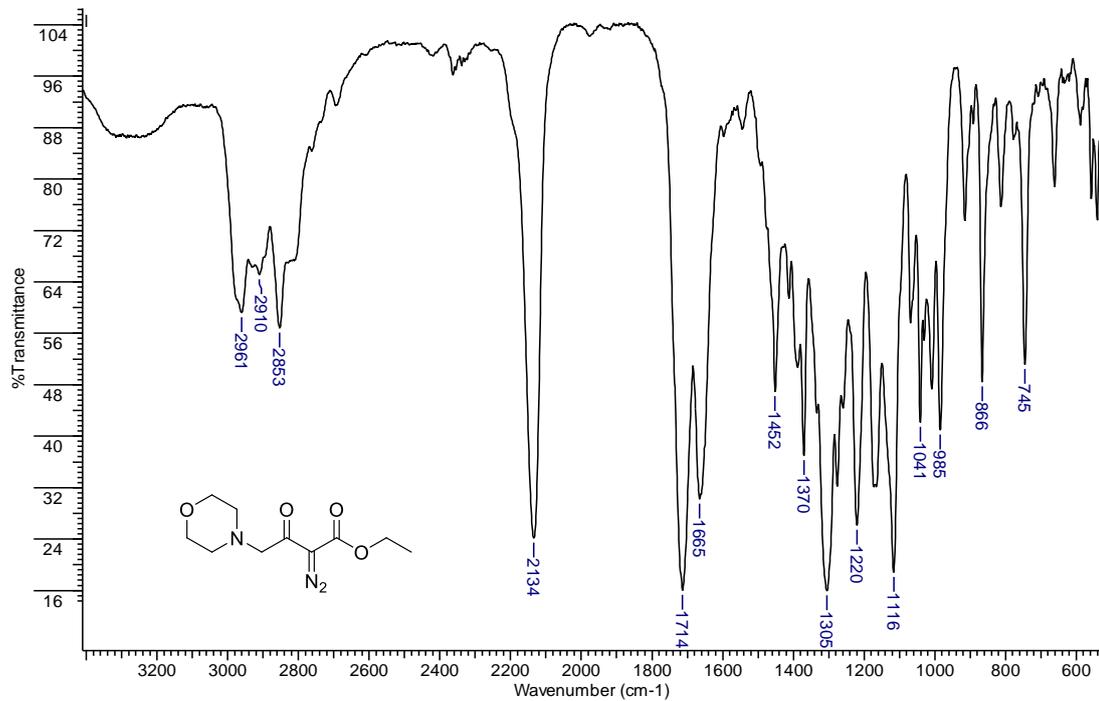
Espectro 9: RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 5-diazo-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (**16g**).



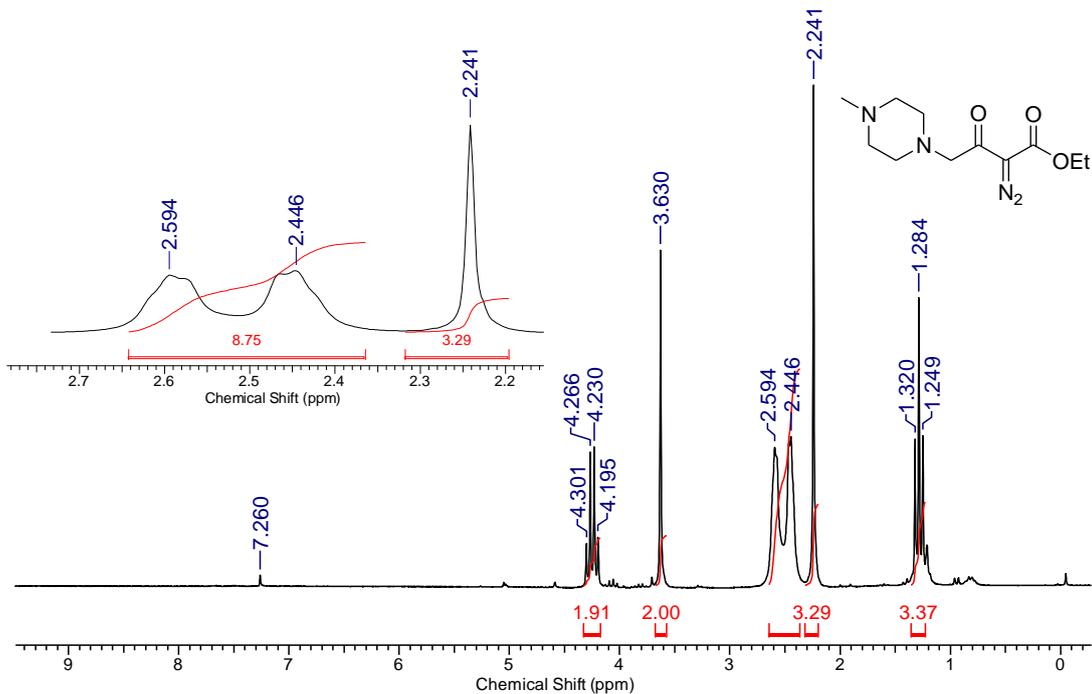
Espectro 10: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 2-diazo-4-(morfolin-4-il)-3-oxobutanoato de etila (**92a**).



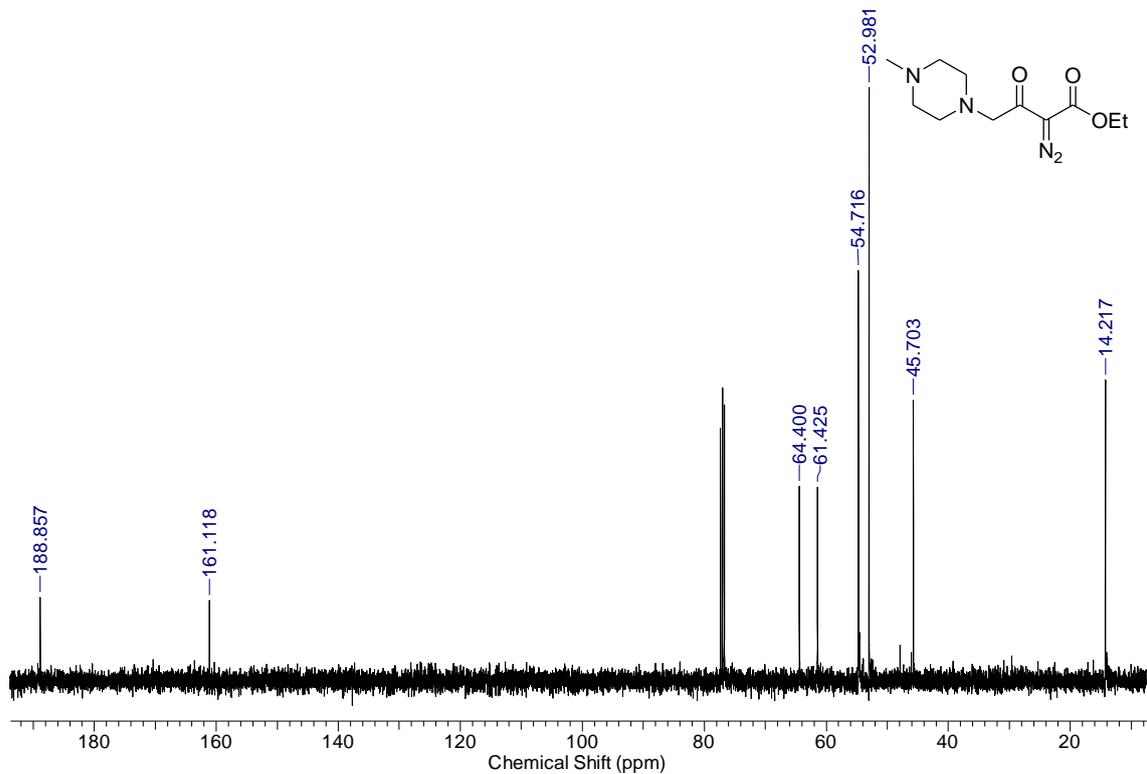
Espectro 11: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 2-diazo-4-(morfolin-4-il)-3-oxobutanoato de etila (**92a**).



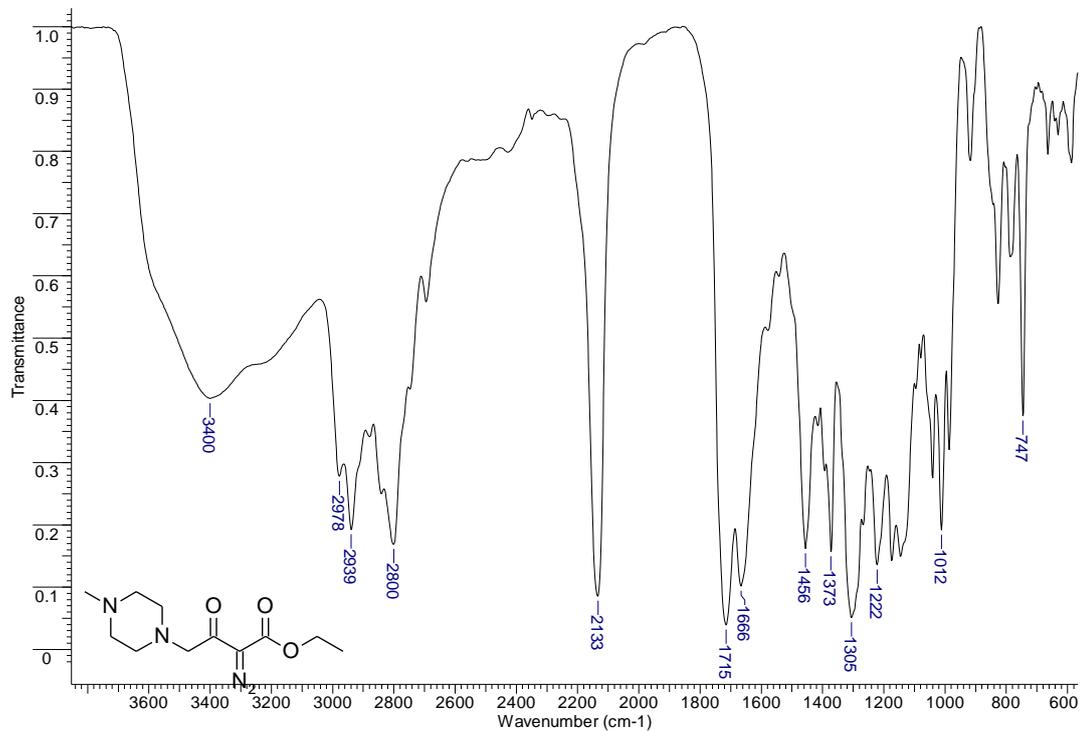
Espectro 12: IV (KBr) do 2-diazo-4-(morfolin-4-il)-3-oxobutanoato de etila (**92a**).



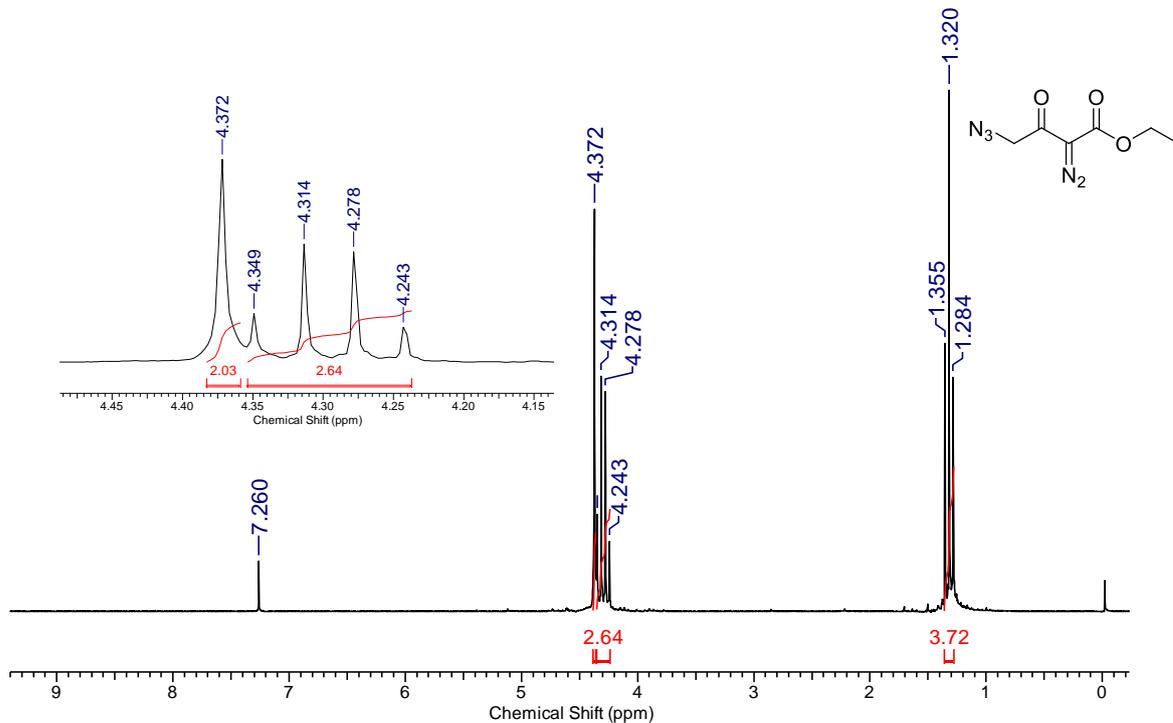
Espectro 13: RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 2-diazo-4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxobutanoato de etila (**92b**).



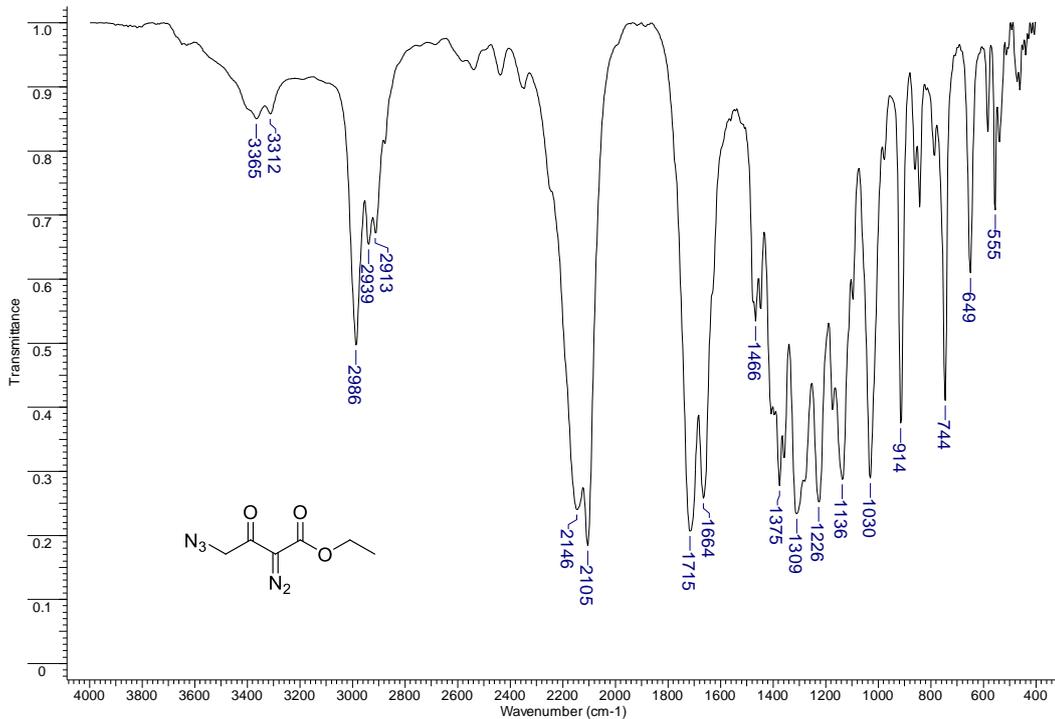
Espectro 14: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-diazo-4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxobutanoato de etila (**92b**).



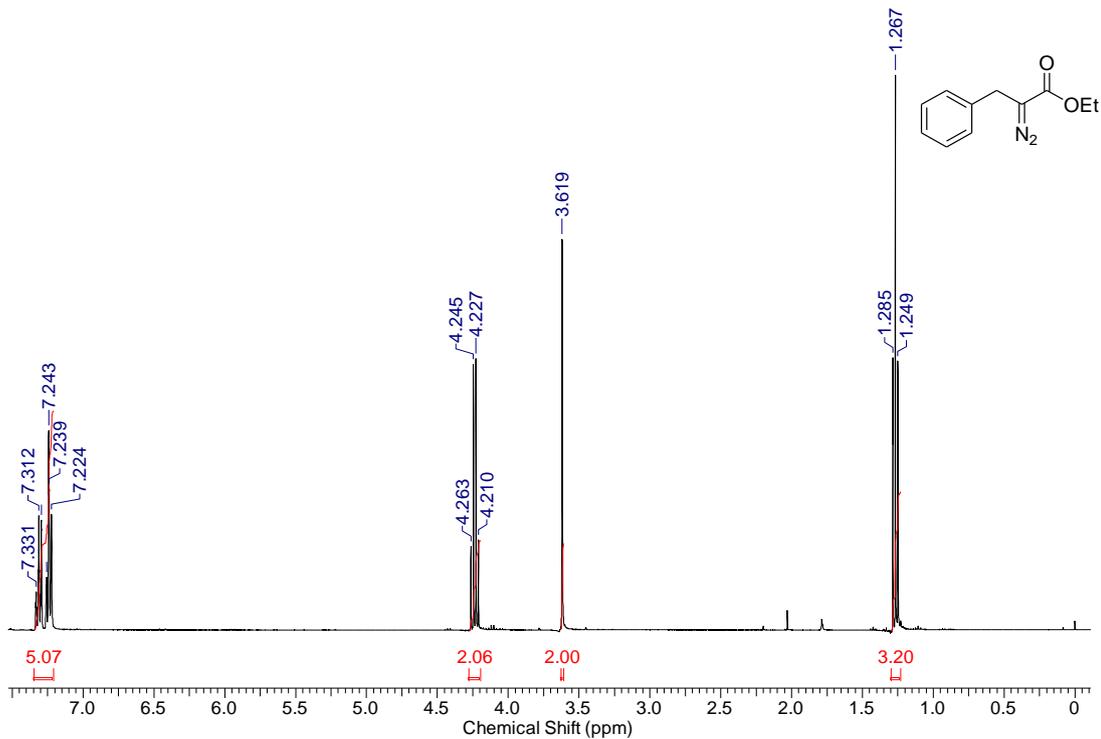
Espectro 15: IV (KBr) do 2-diazo-4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxobutanoato de etila (**92b**).



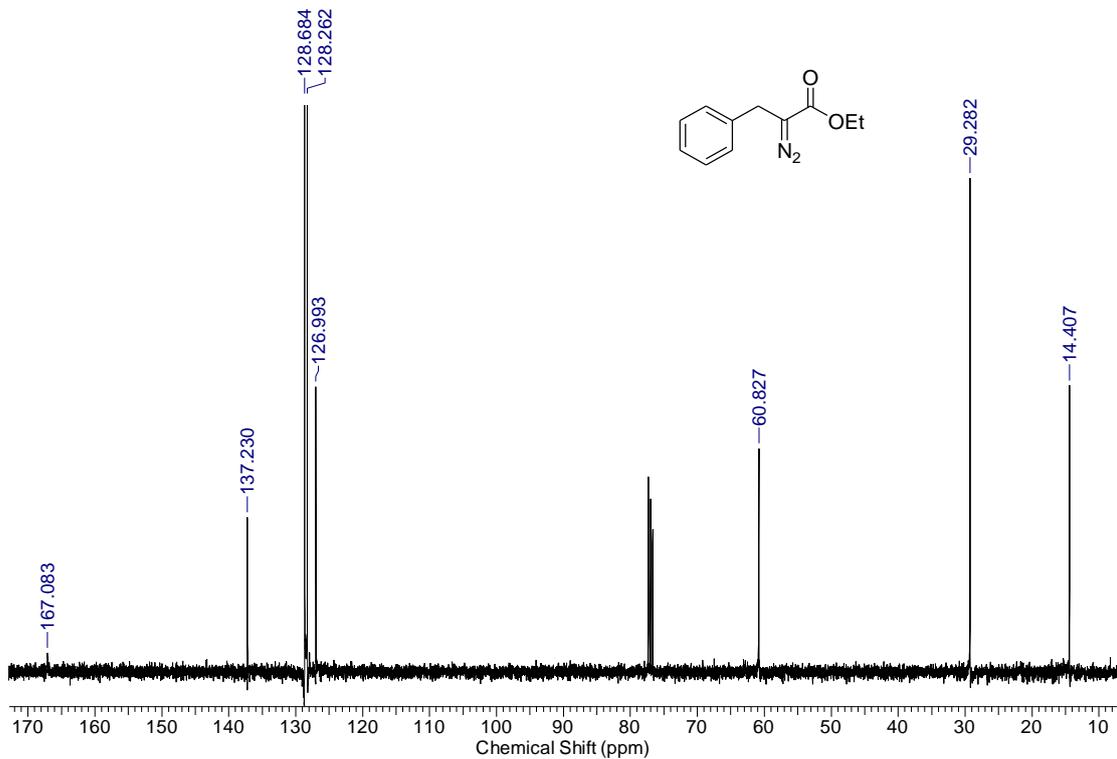
Espectro 16: RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 4-azido-2-diazo-3-oxobutanoato de etila (**53**).



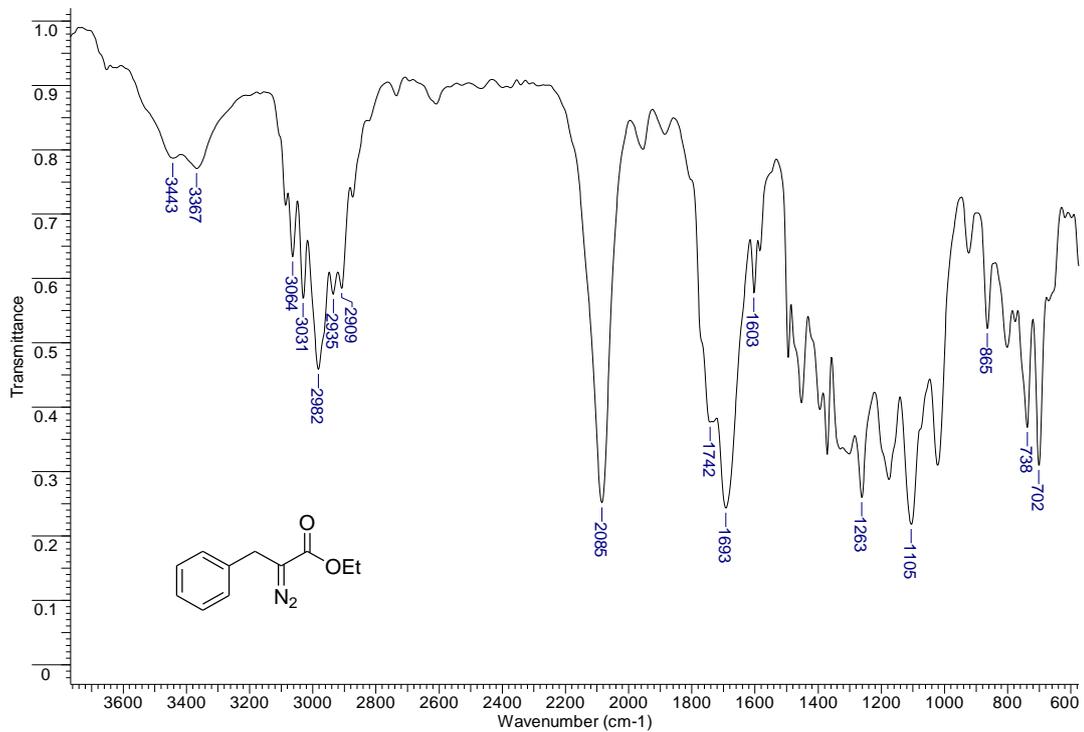
Espectro 17: IV (KBr) do 4-azido-2-diazo-3-oxobutanoato de etila (**53**).



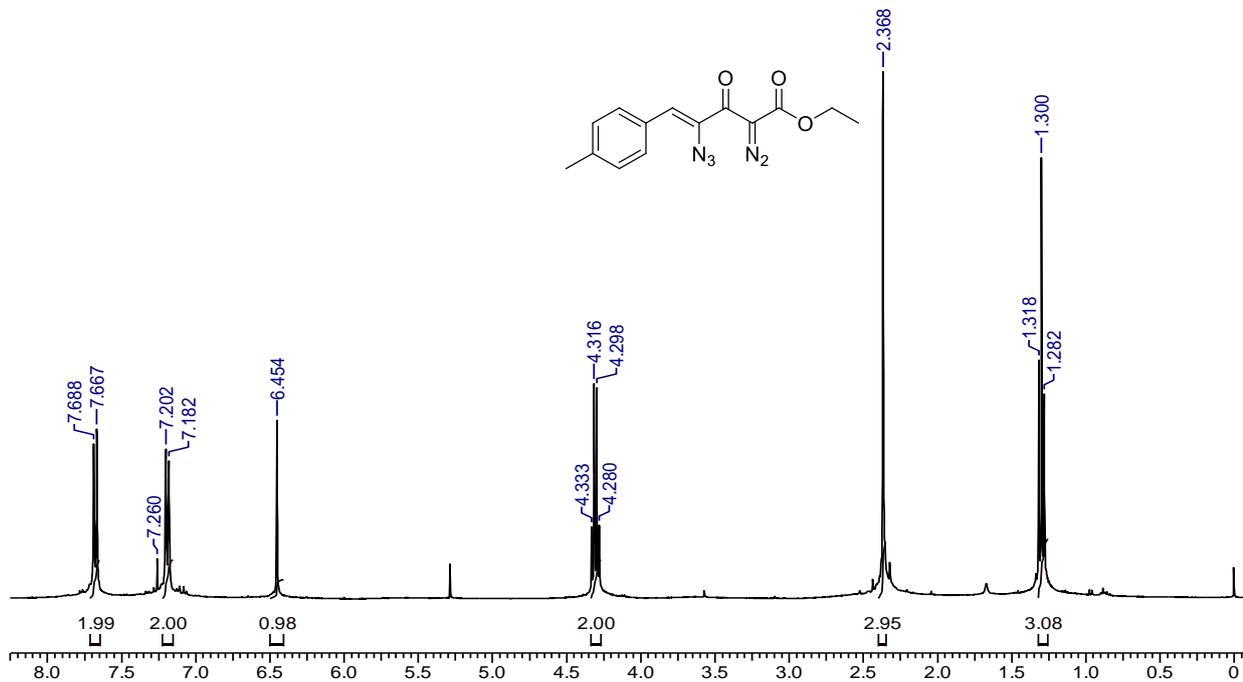
Espectro 18: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-diazo-3-fenilpropanoato de etila (**102**).



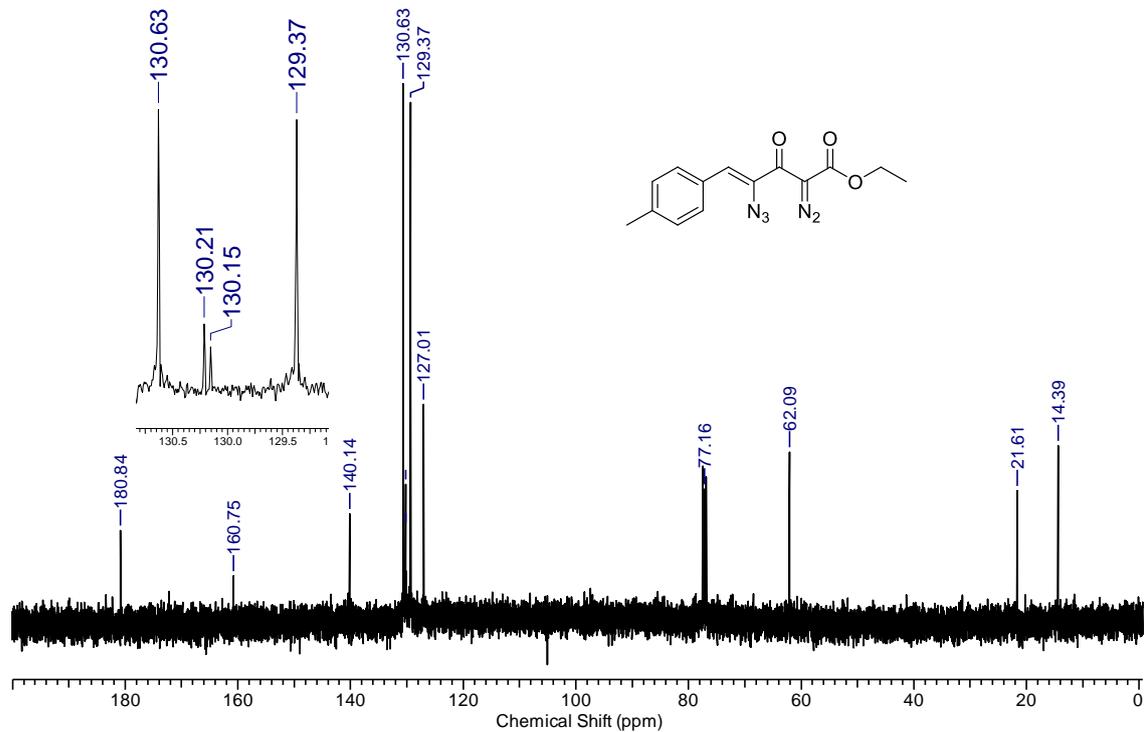
Espectro 19: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-diazo-3-fenilpropanoato de etila (**102**).



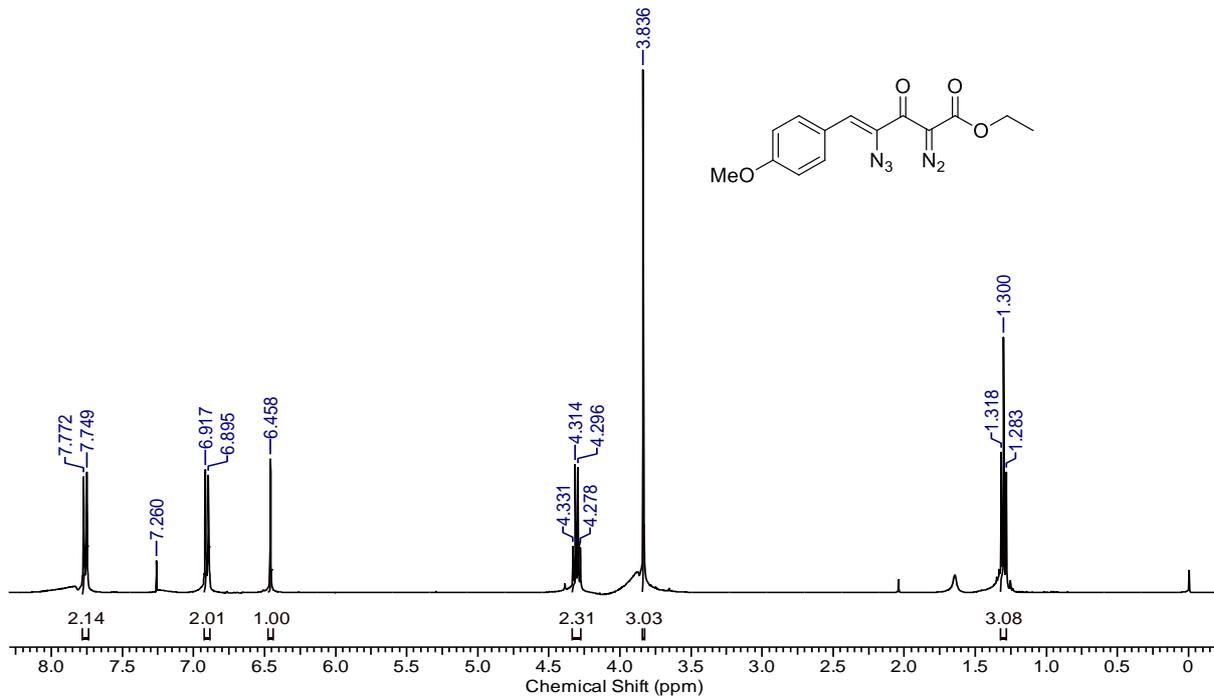
Espectro 20: IV (KBr) do 2-diazo-3-fenilpropanoato de etila (**102**).



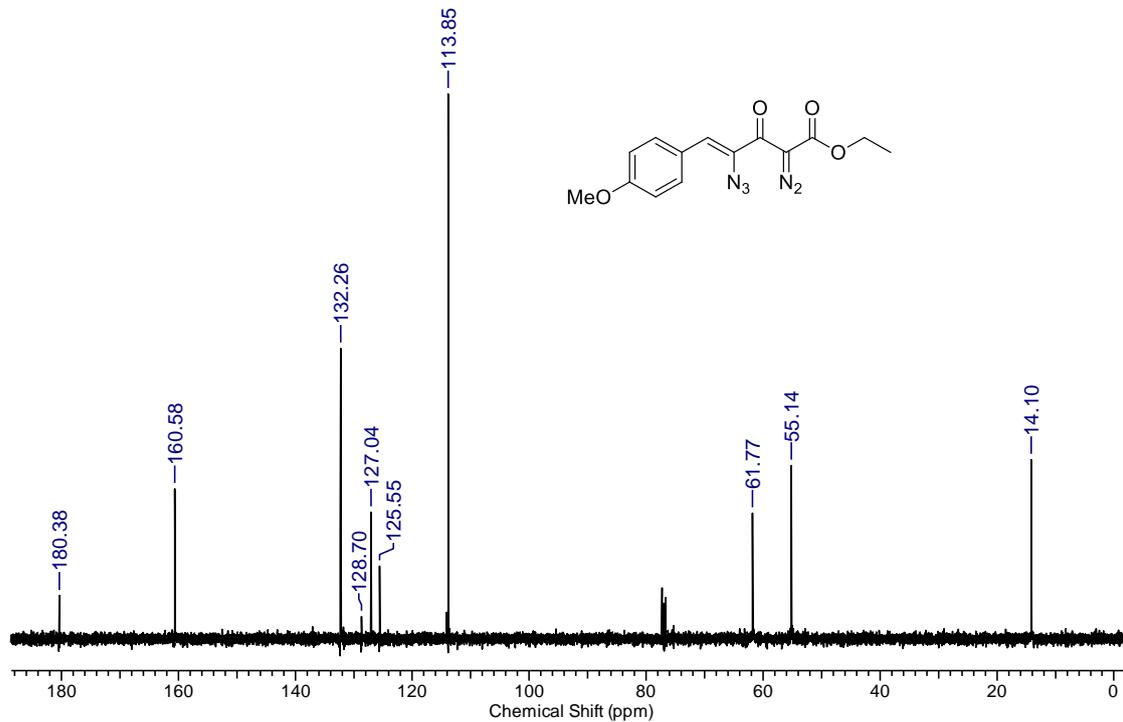
Espectro 21: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (Z)-4-azido-2-diazo-5-(4-metilfenil)-3-oxopent-4-enoato de etila (**54a**).



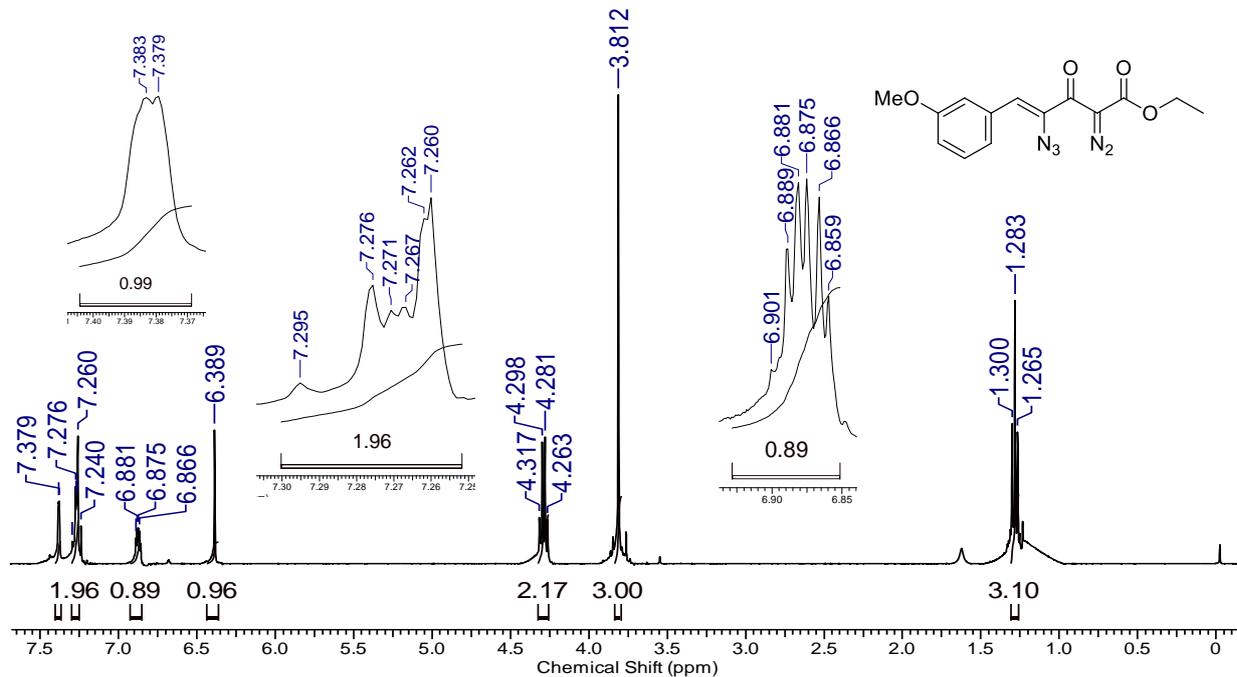
Espectro 22: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-4-azido-2-diazo-5-(4-metilfenil)-3-oxopent-4-enoato de etila (**54a**).



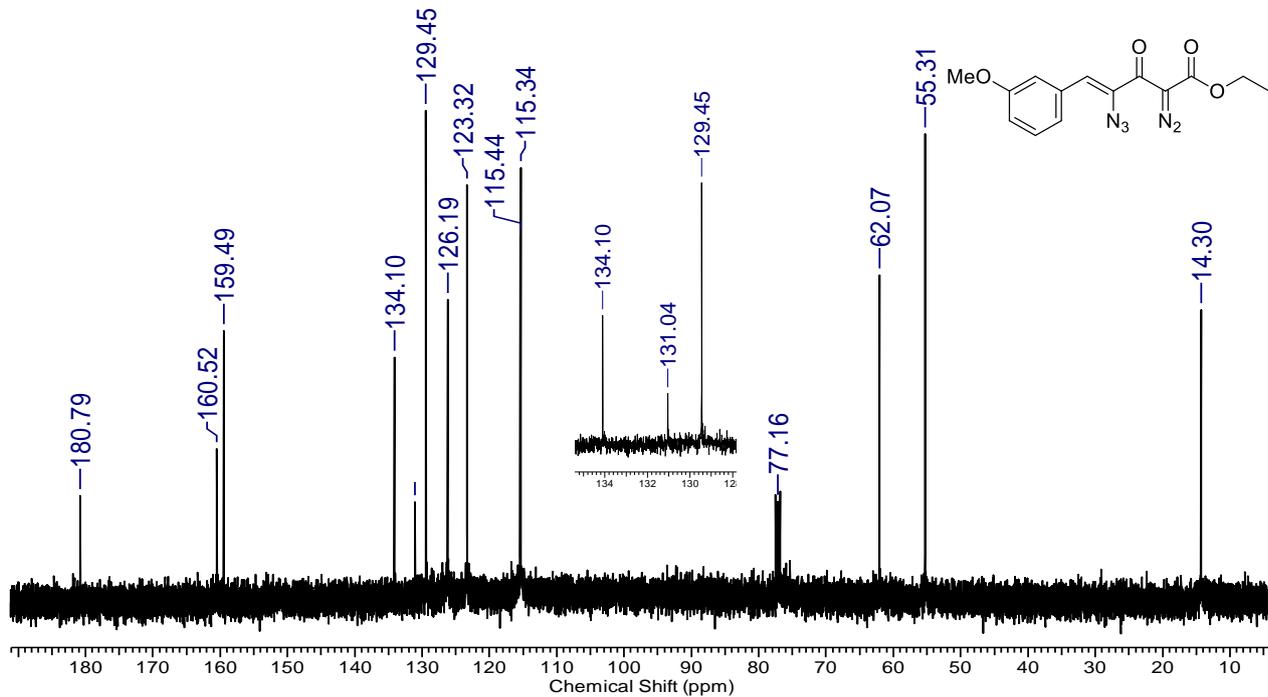
Espectro 23: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (Z)-4-azido-2-diazo-5-(4-metoxifenil)-3-oxopent-4-enoato de etila (**54b**).



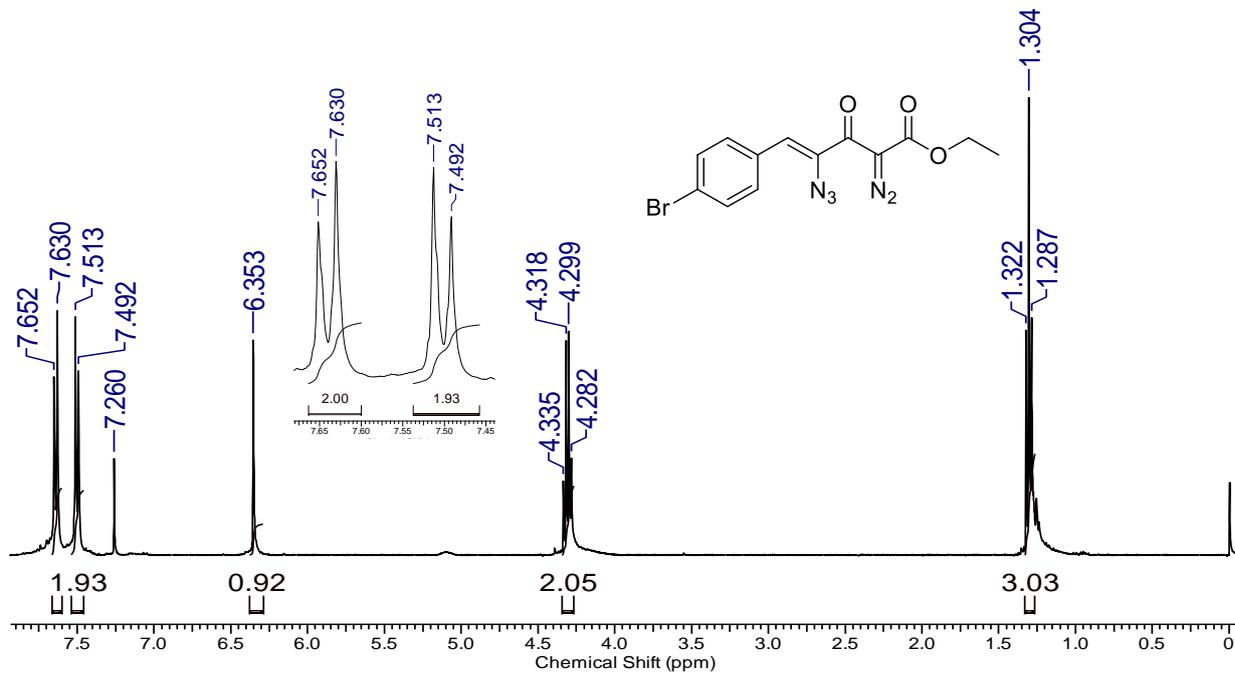
Espectro 24: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do (Z)-4-azido-2-diazo-5-(4-metoxifenil)-3-oxopent-4-enoato de etila (**54b**).



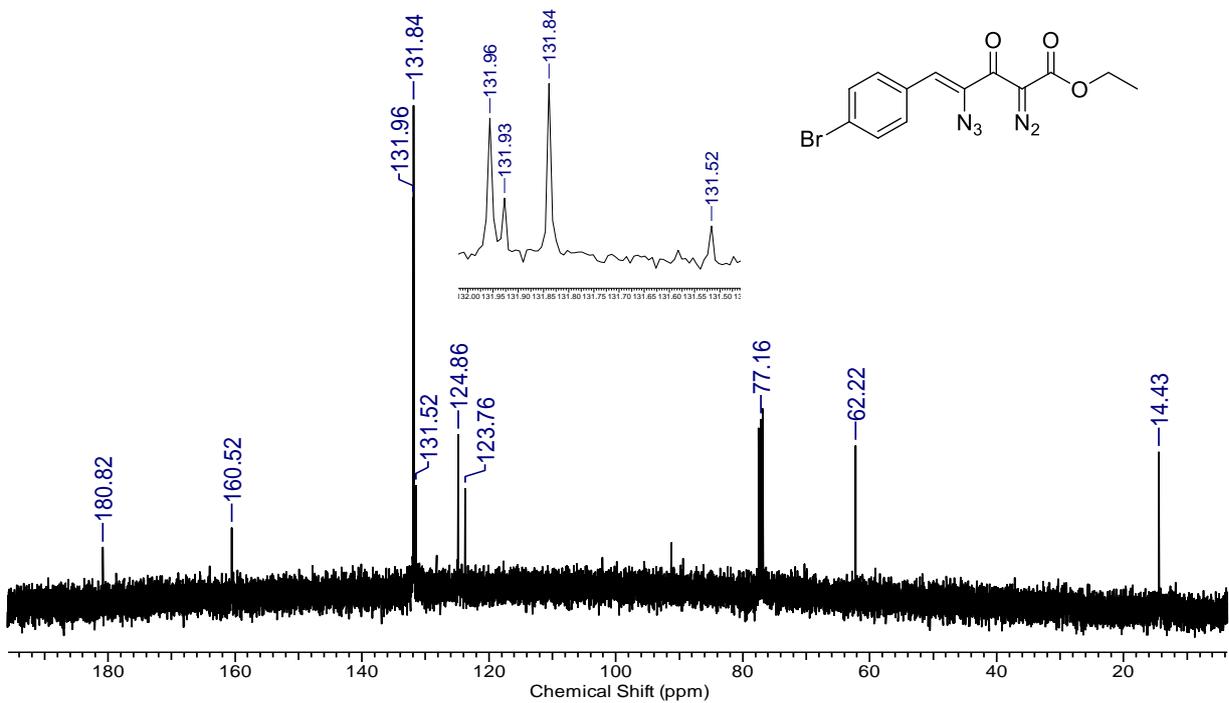
Espectro 25: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (Z)-4-azido-2-diazo-5-(3-metoxifenil)-3-oxopent-4-enoato de etila (**54c**).



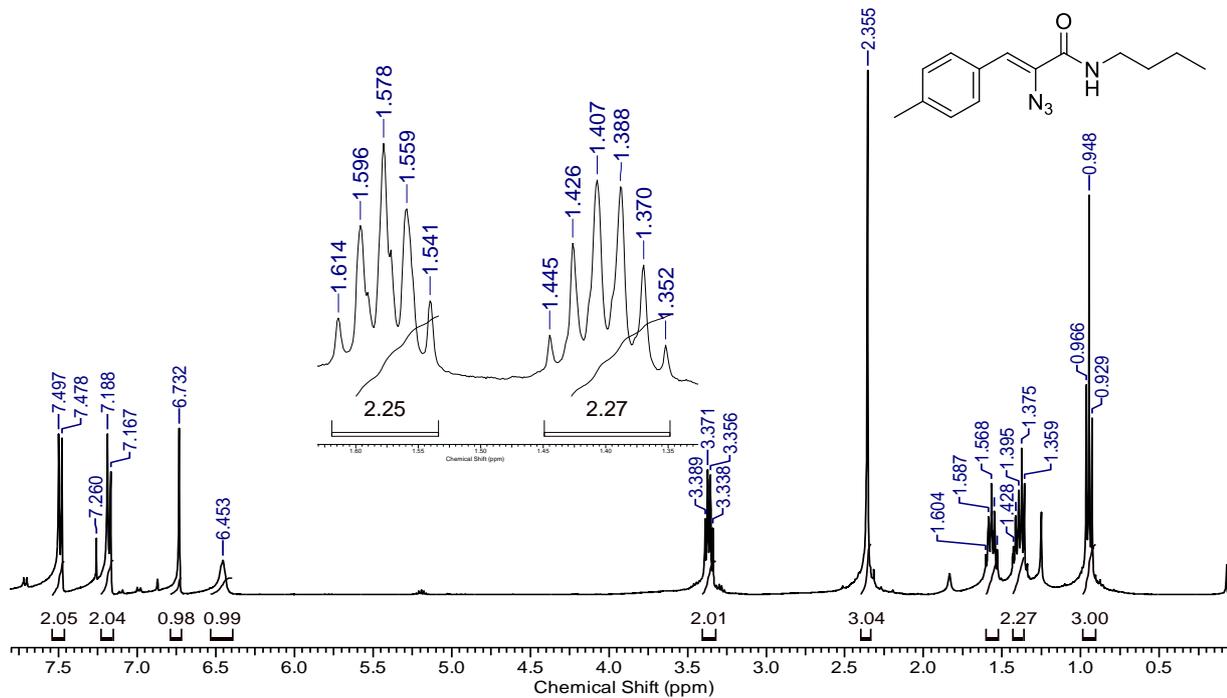
Espectro 26: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-4-azido-2-diazo-5-(3-metoxifenil)-3-oxopent-4-enoato de etila (**54c**).



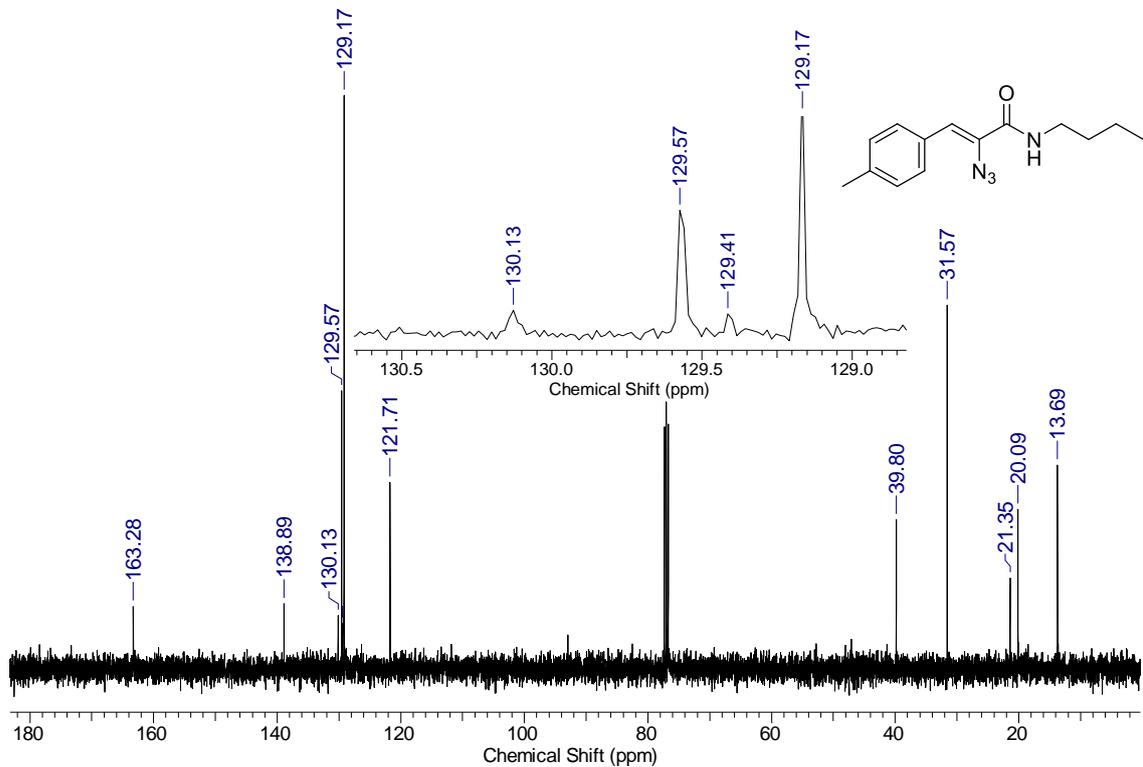
Espectro 27: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) (Z)-4-azido-5-(4-bromofenil)-2-diazo-3-oxopent-4-enoato de etila (**54d**).



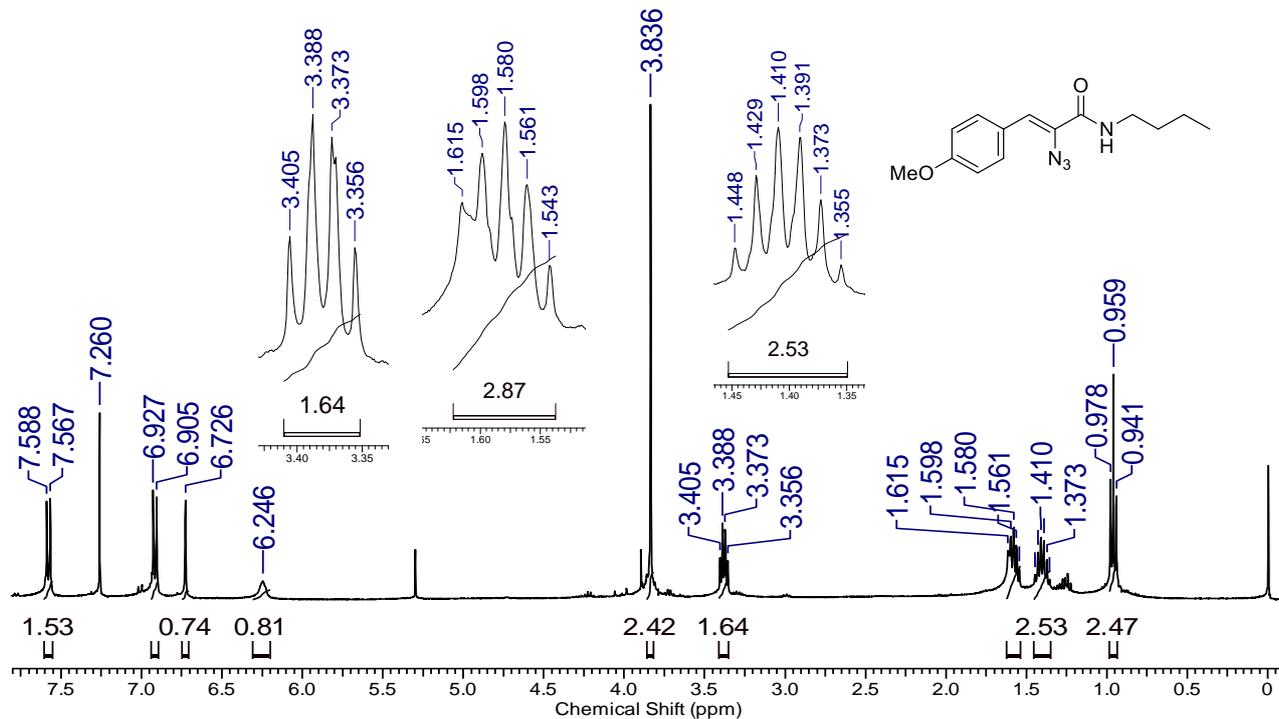
Espectro 28: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (Z)-4-azido-5-(4-bromofenil)-2-diazo-3-oxopent-4-enoato de etila (**54d**).



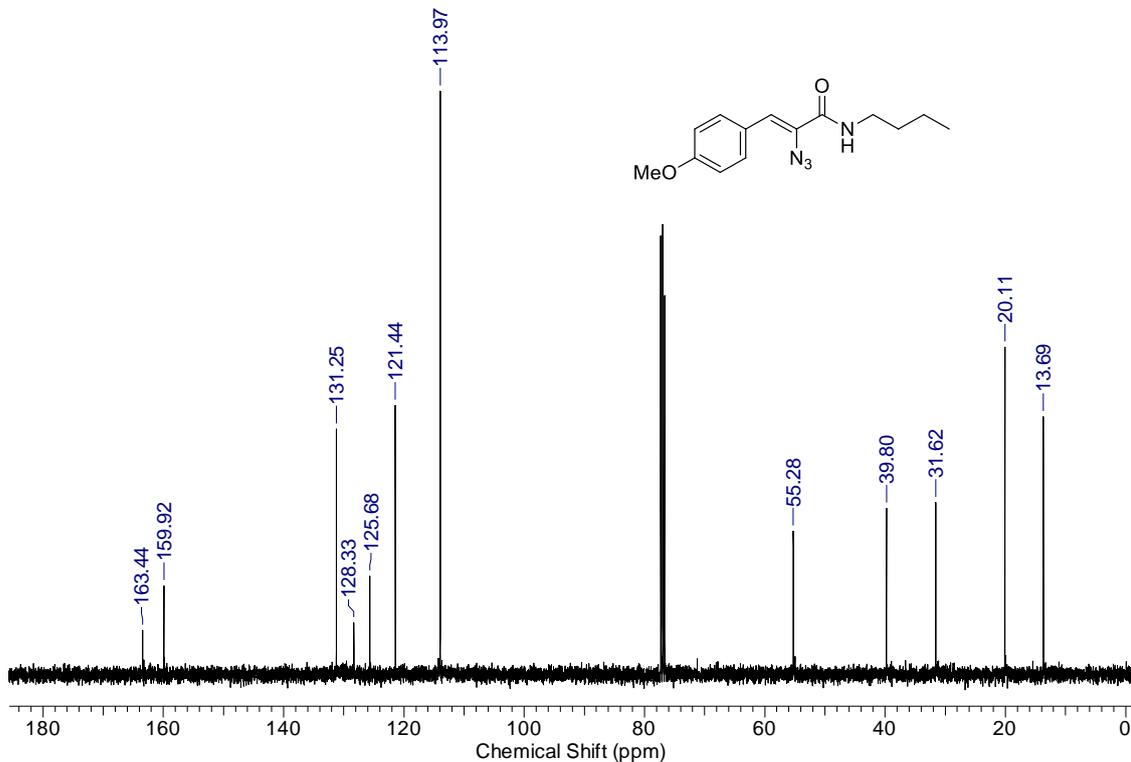
Espectro 29: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-azido-N-butil-3-(4-metilfenil)acrilamida (**71a**).



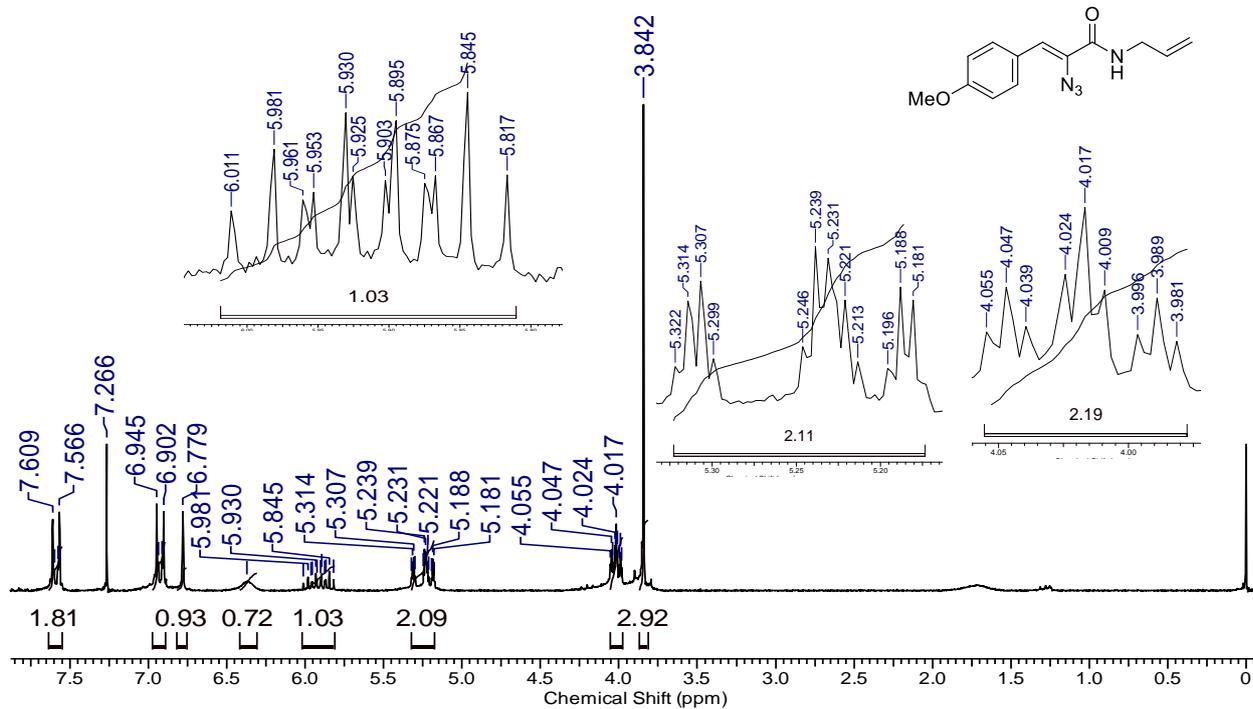
Espectro 30: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-azido-N-butyl-3-(4-metilfenil)acrilamida (**71a**).



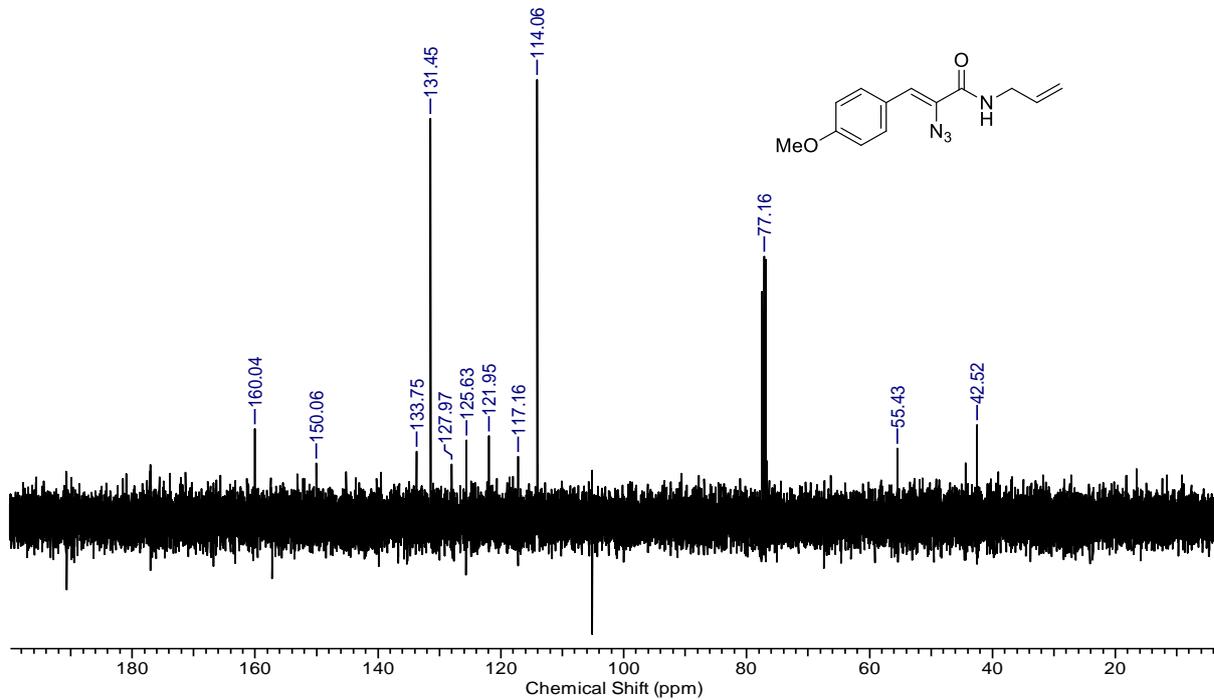
Espectro 31: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-azido-N-butil-3-(4-metoxifenil)acrilamida (**71b**).



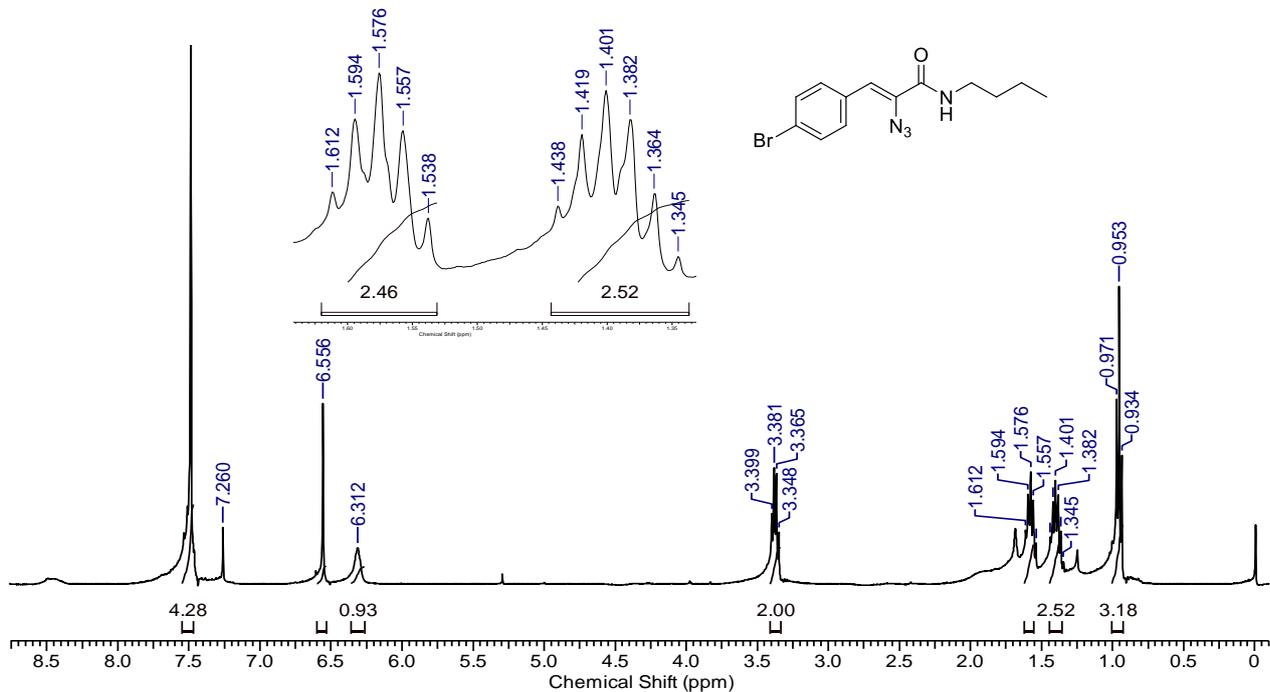
Espectro 32: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-azido-N-butil-3-(4-metoxifenil)acrilamida (**71b**).



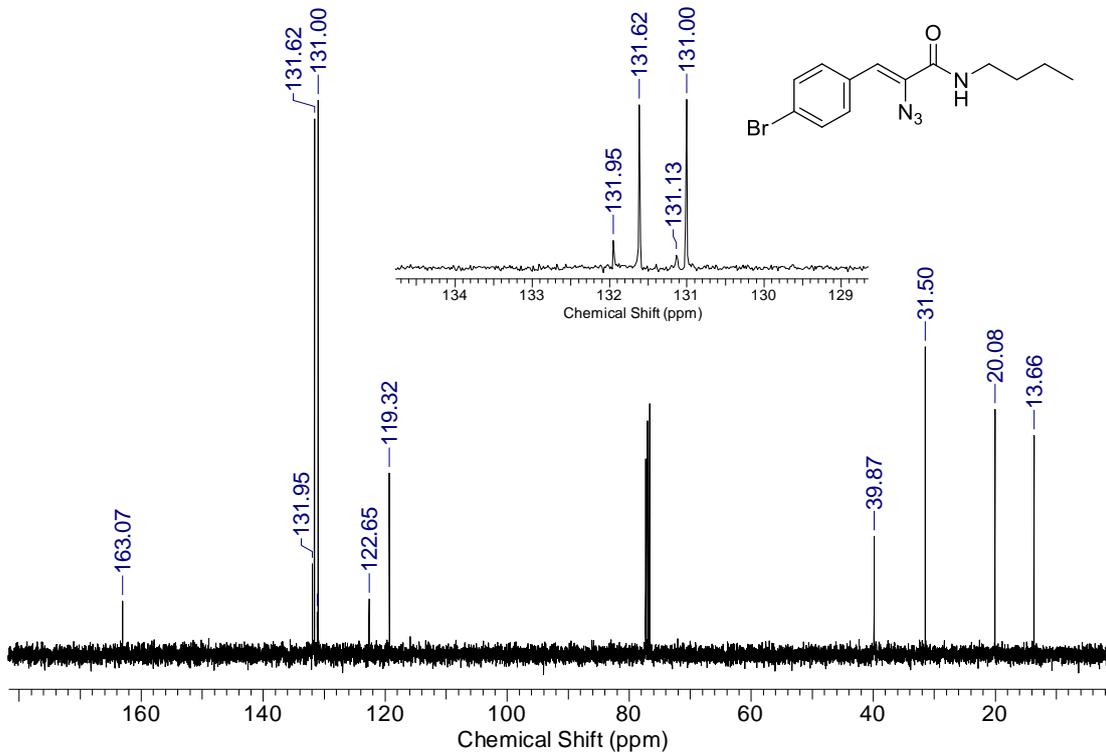
Espectro 33: RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do (Z)-N-ali-2-azido-3-(4-metoxifenil)acrilamida (**71c**).



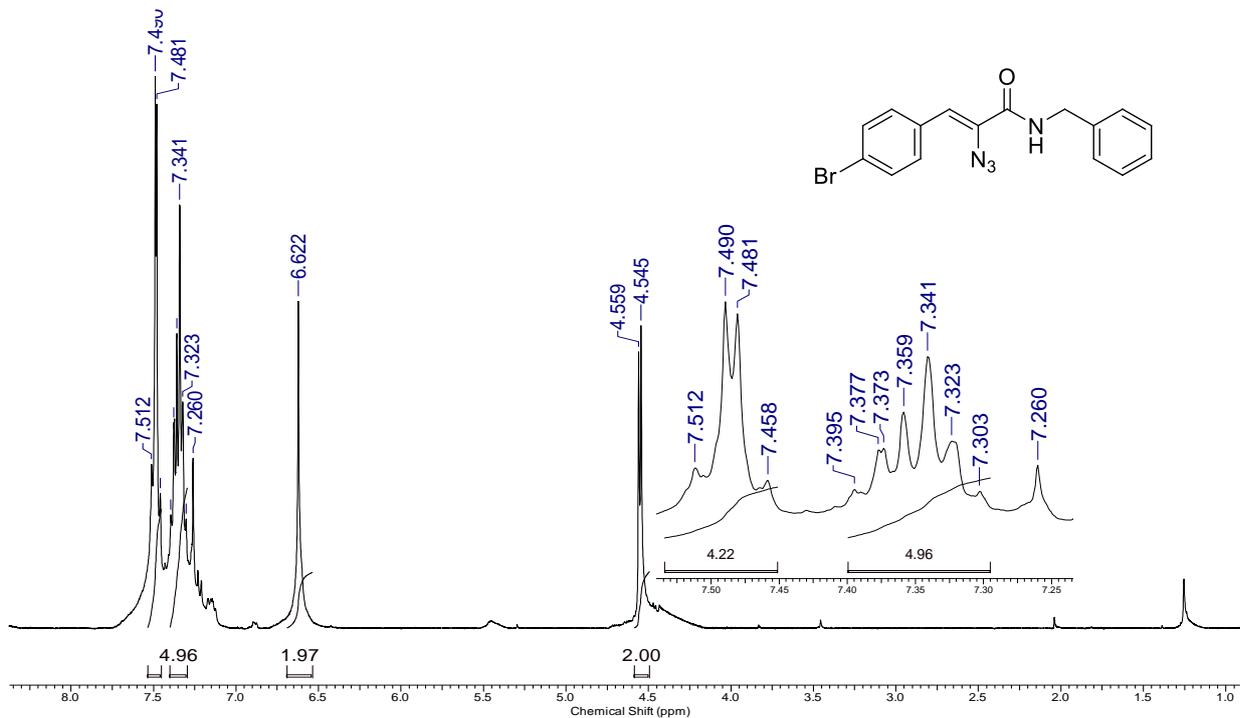
Espectro 34: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-N-aliil-2-azido-3-(4-metoxifenil)acrilamida (**71c**).



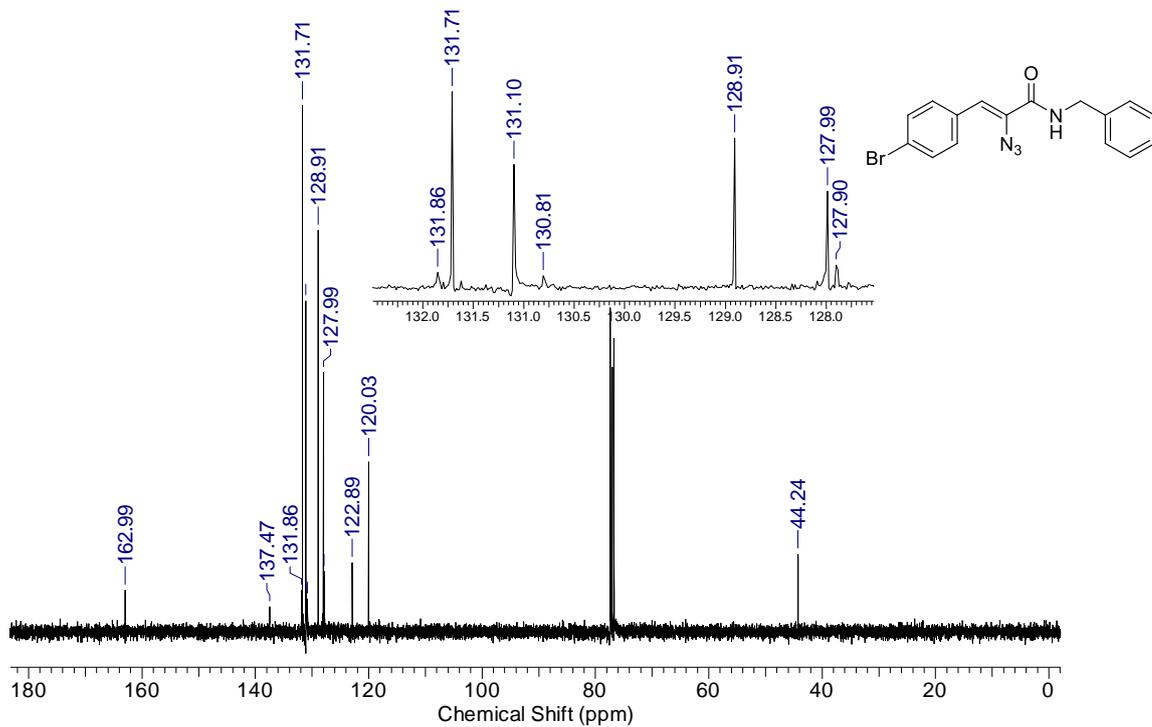
Espectro 35: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (Z)-2-azido-3-(4-bromofenil)-N-butilacrilamida (**71d**).



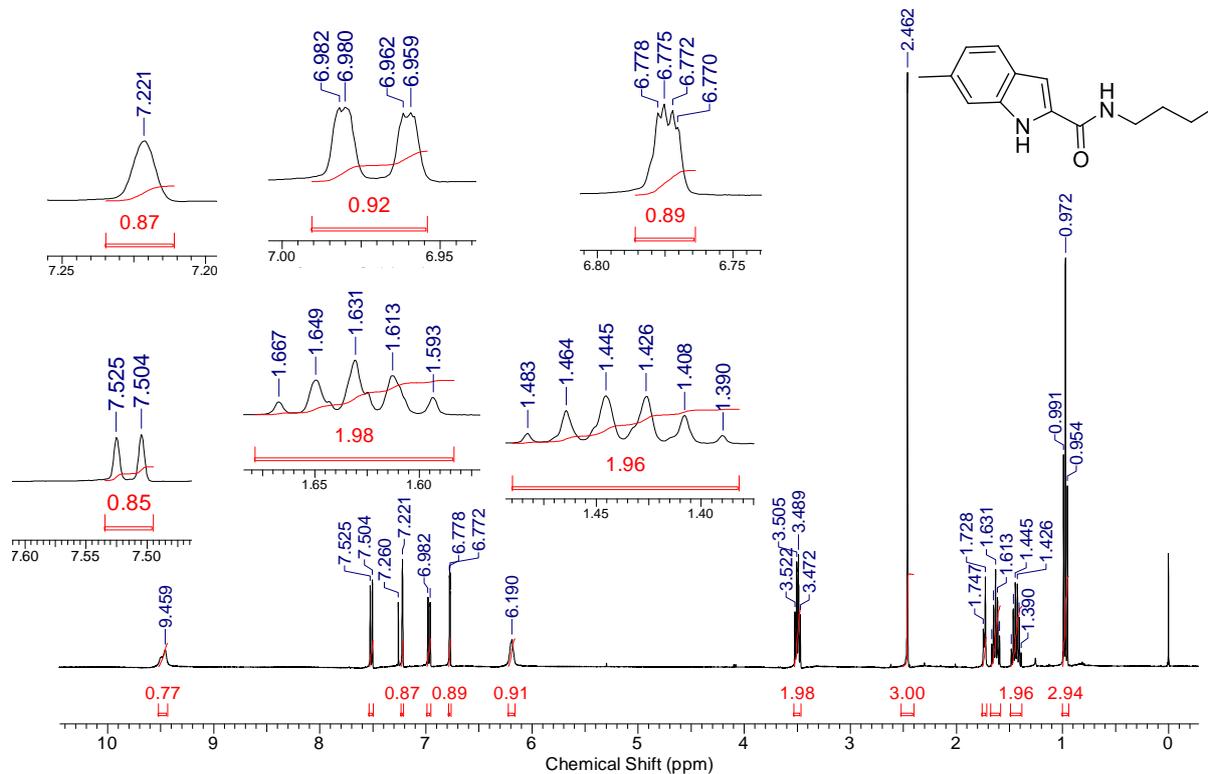
Espectro 36: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-azido-3-(4-bromofenil)-N-butilacrilamida (**71d**).



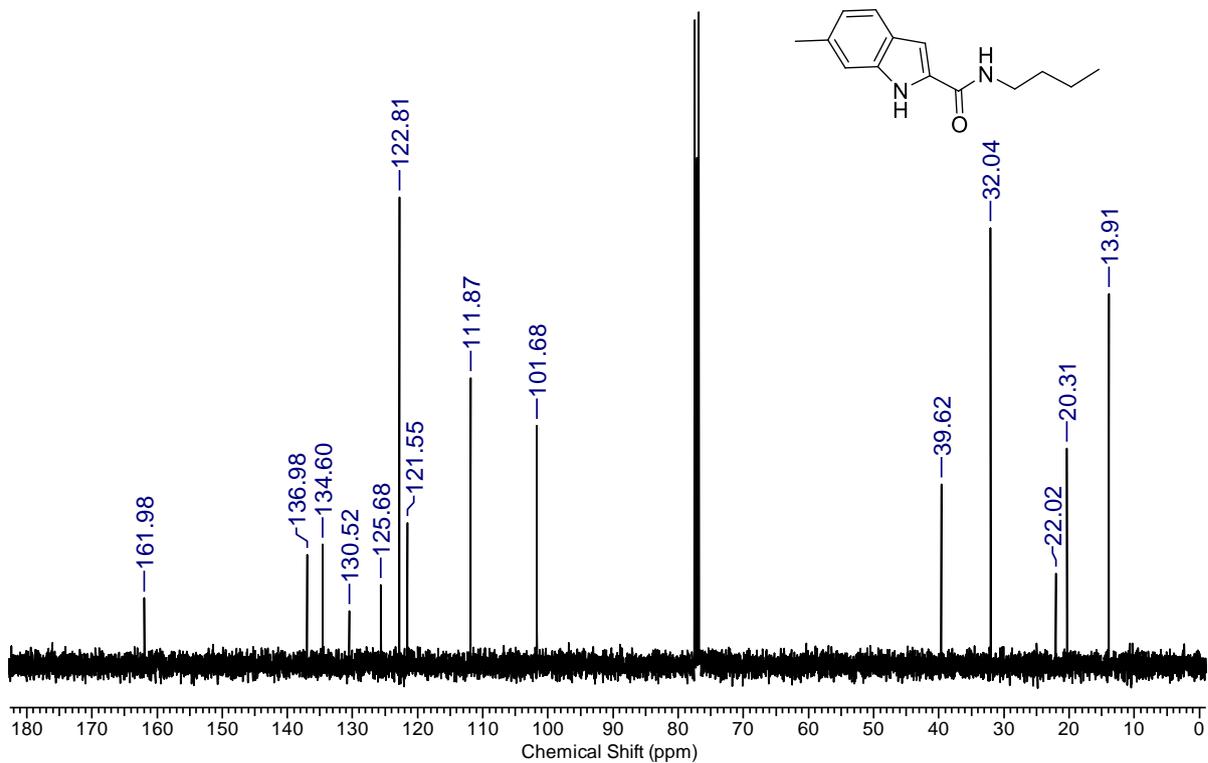
Espectro 37: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-azido-N-benzil-3-(4-bromofenil)acrilamida (**71e**).



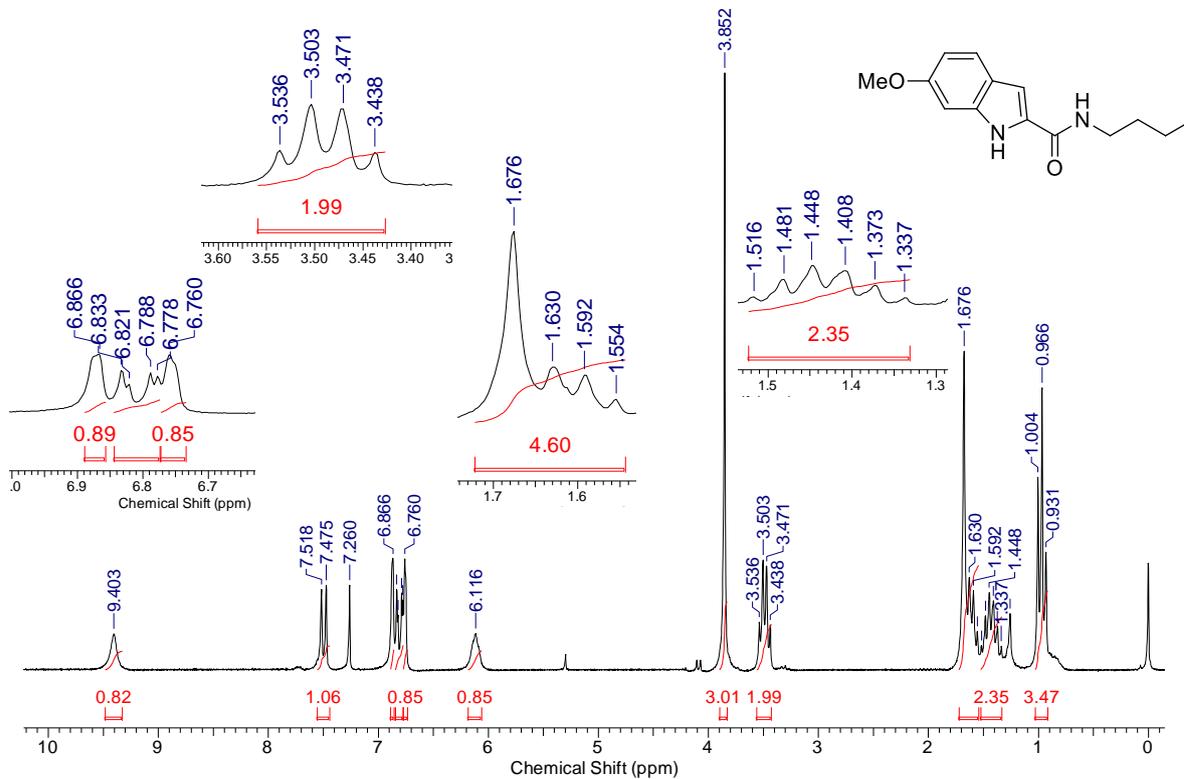
Espectro 38: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-azido-N-benzil-3-(4-bromofenil)acrilamida (**71e**).



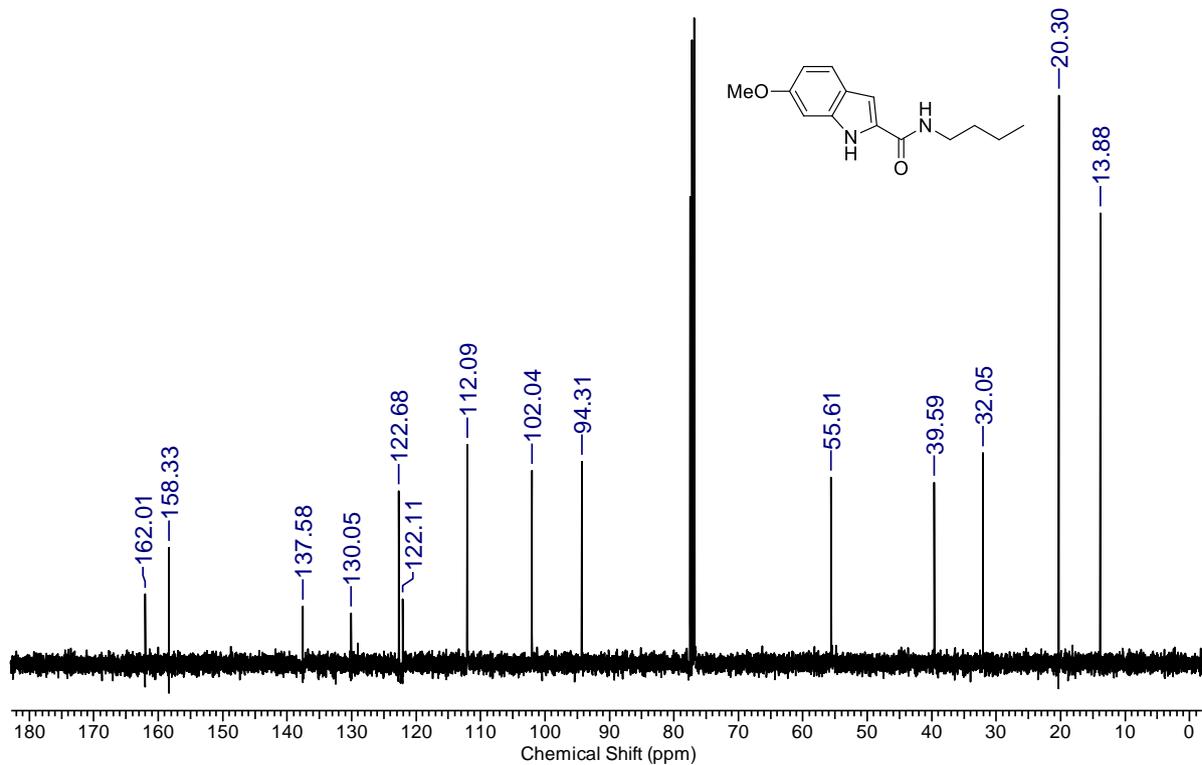
Espectro 39: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do *N*-butil-6-metil-1*H*-indol-2-carboxamida (72a).



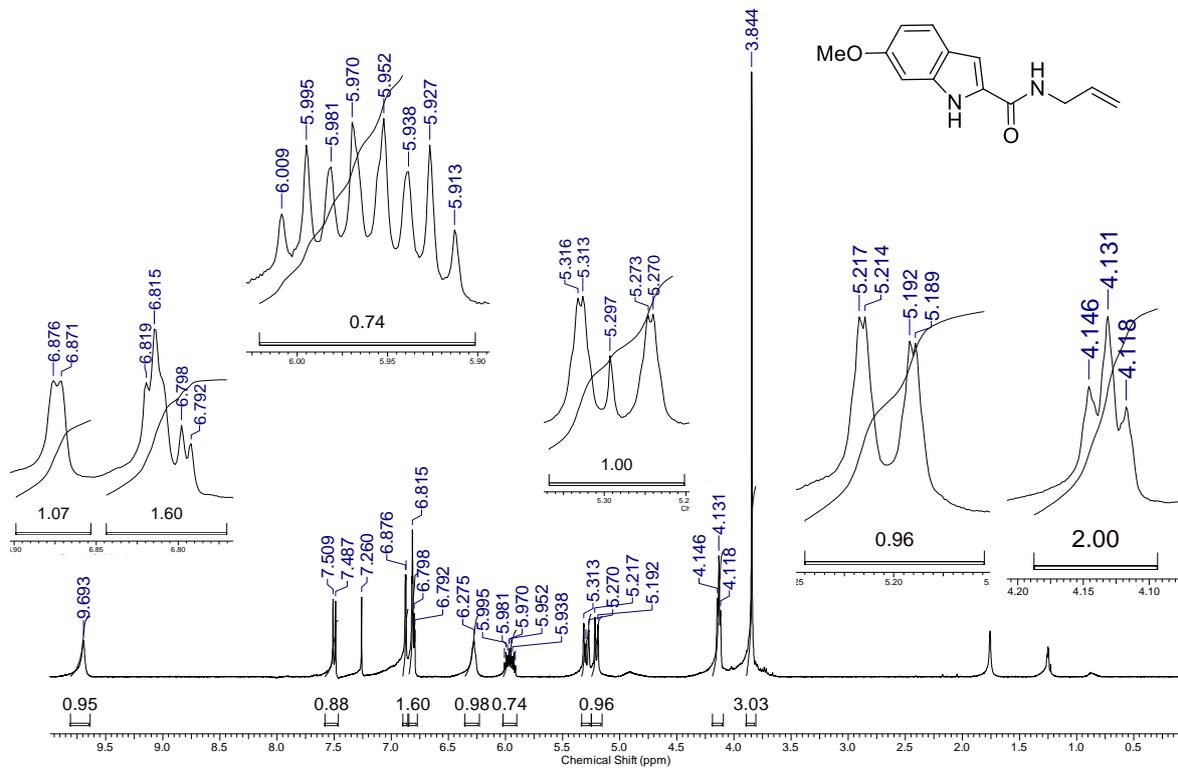
Espectro 40: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do *N*-butil-6-metil-1*H*-indol-2-carboxamida (72a).



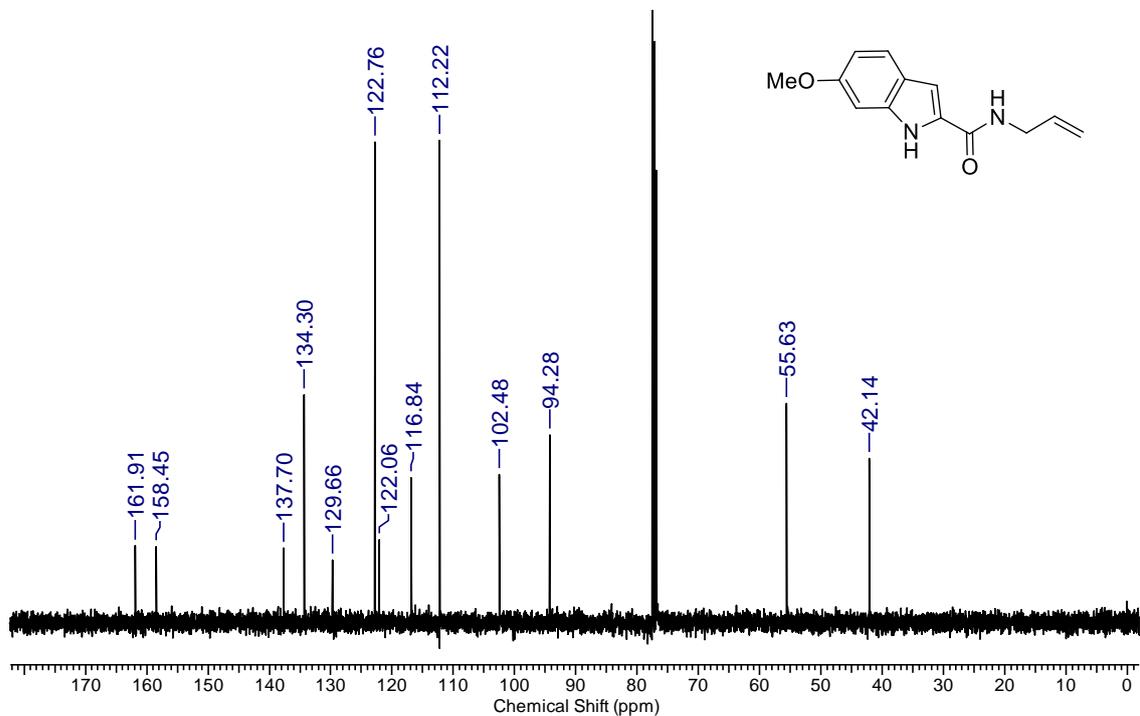
Espectro 41: RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do *N*-butil-6-metoxi-1H-indol-2-carboxamida (**72b**).



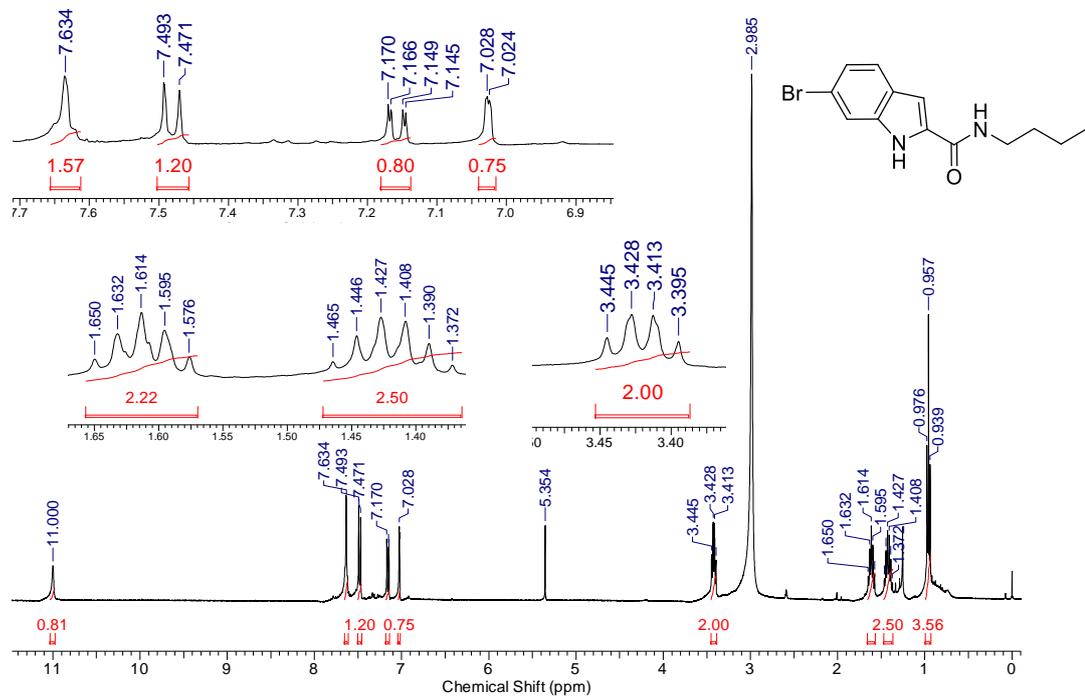
Espectro 42: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do *N*-butil-6-metoxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**72b**).



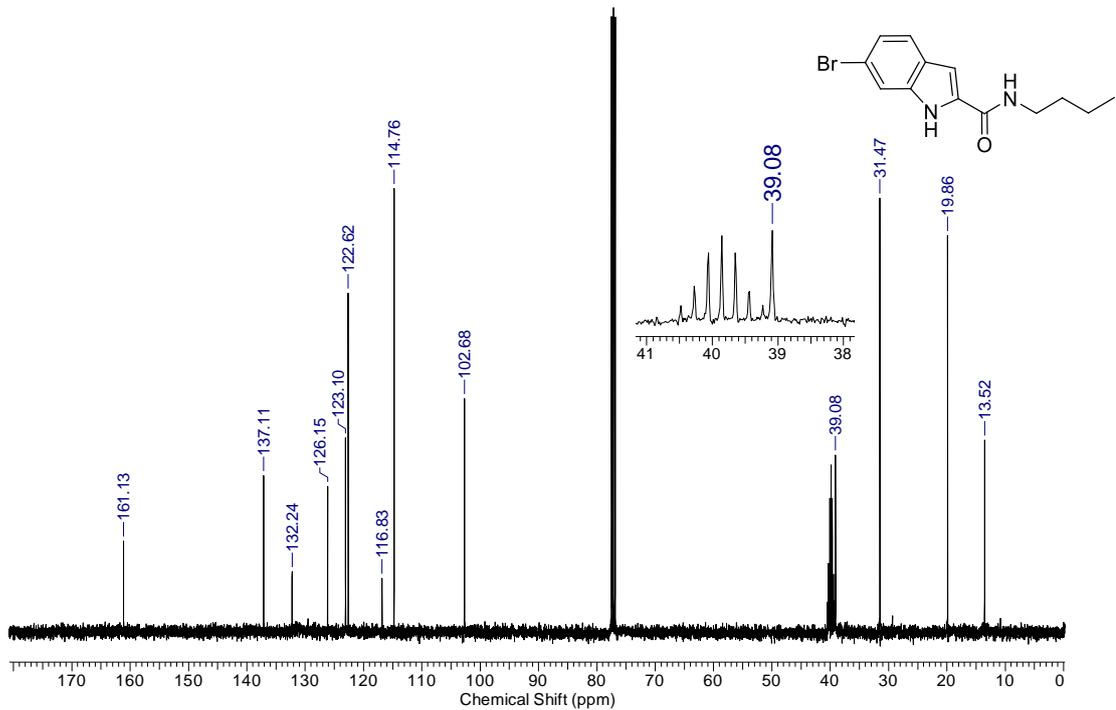
Espectro 43: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do *N*-alil-6-metoxi-1*H*-indol-2-carboxamida (72c).



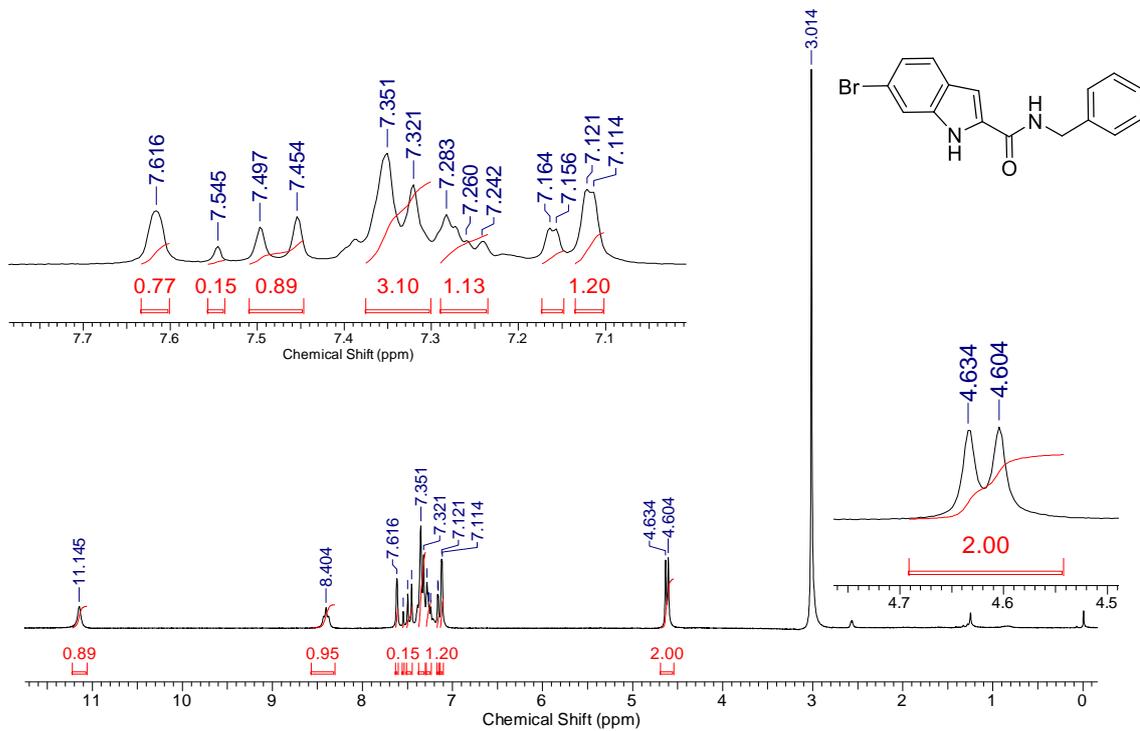
Espectro 44: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do *N*-alil-6-metoxi-1*H*-indol-2-carboxamida (72c).



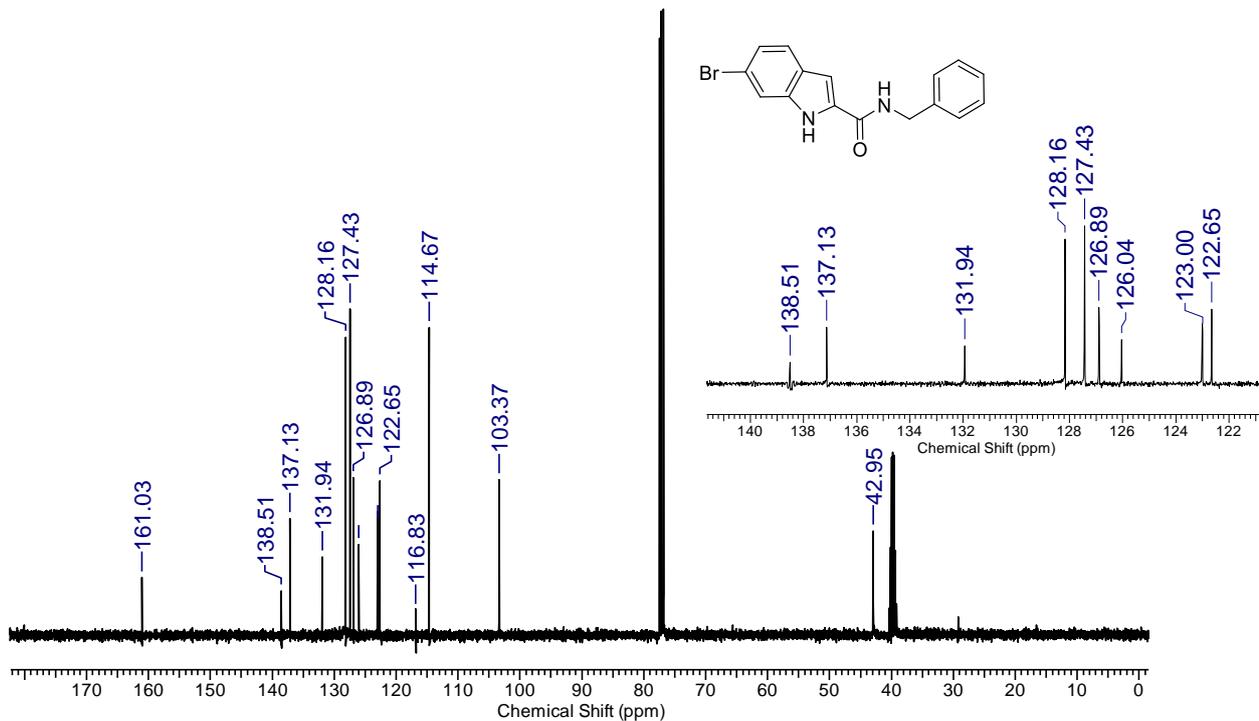
Espectro 45: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ como padrão interno) do 6-bromo-*N*-butil-1*H*-indol-2-carboxamida (72d).



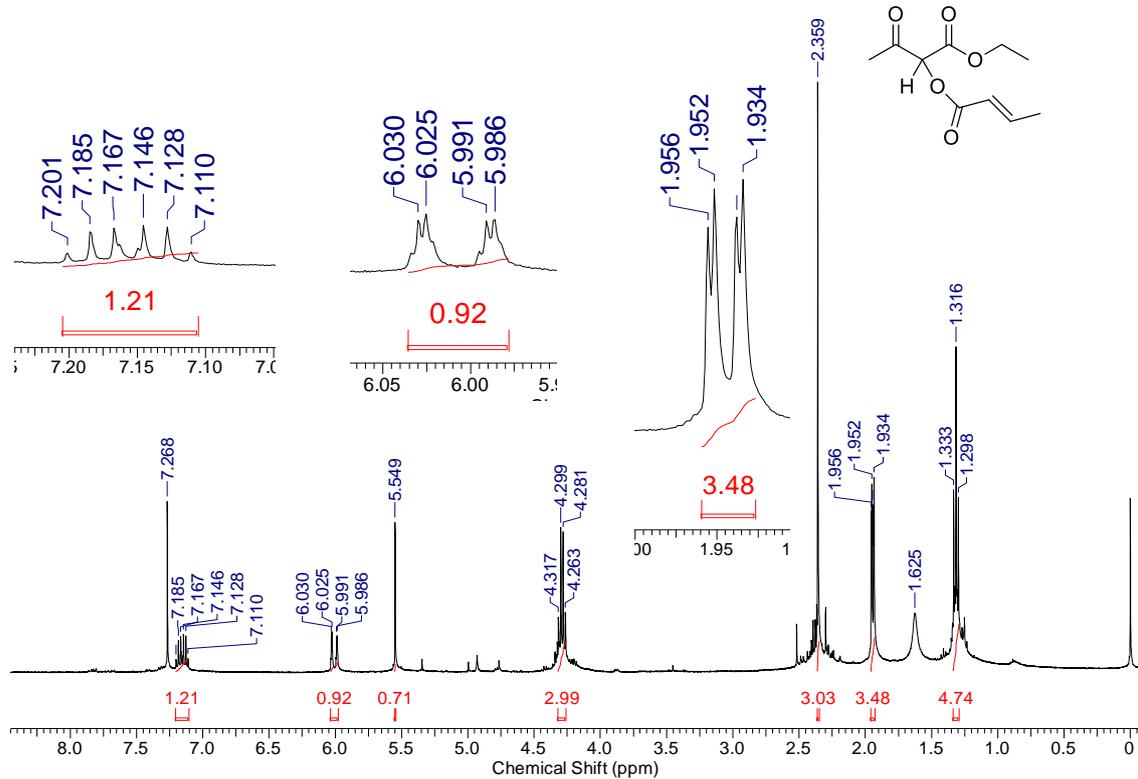
Espectro 46: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ como padrão interno) do 6-bromo-*N*-butil-1*H*-indol-2-carboxamida (72d).



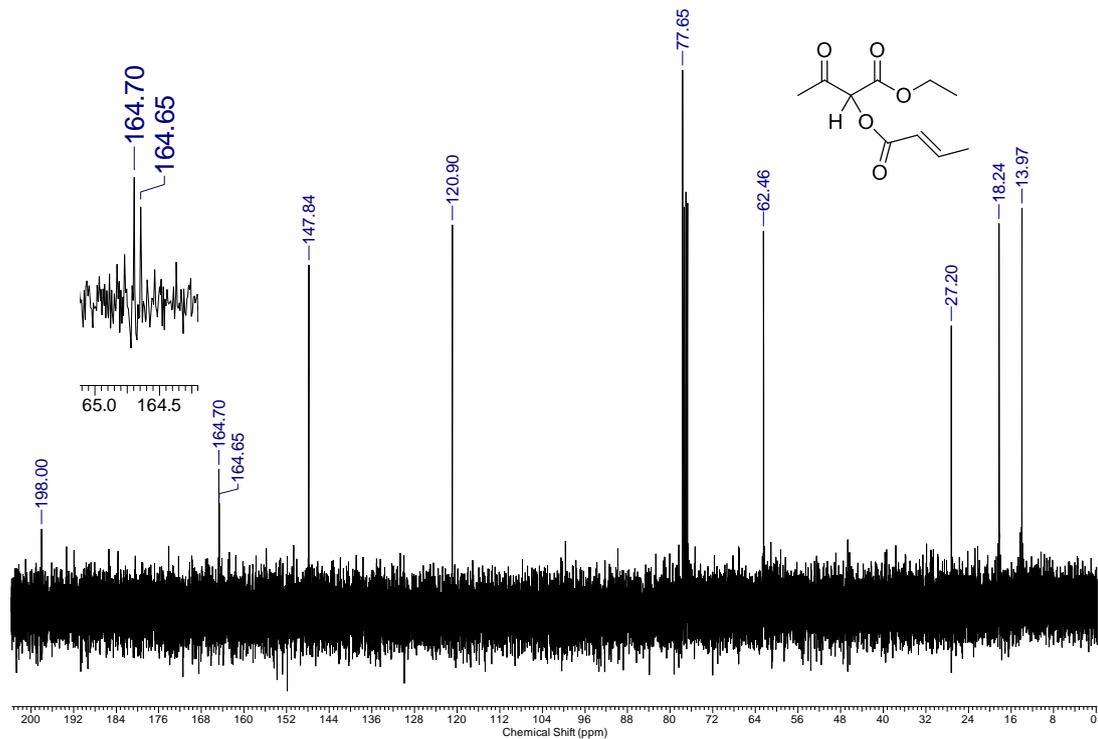
Espectro 47: RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ como padrão interno) do 6-bromo-*N*-butil-1*H*-indol-2-carboxamida (72e).



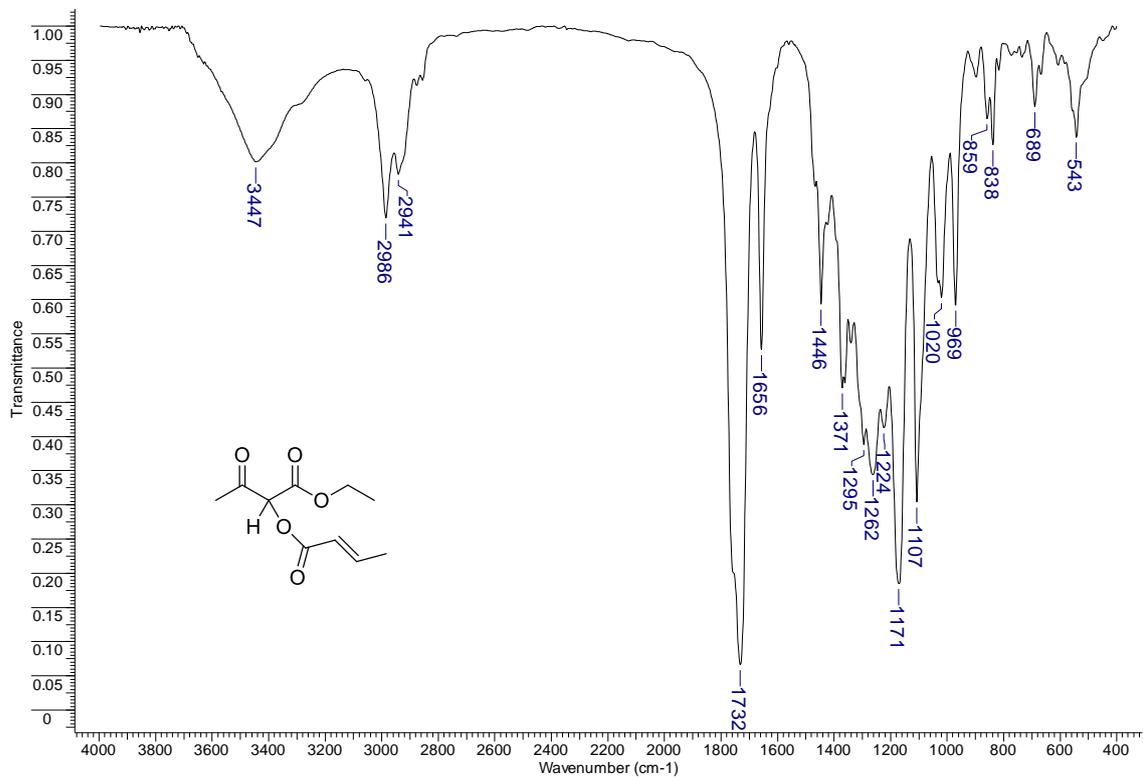
Espectro 48: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ como padrão interno) do 6-bromo-*N*-butil-1*H*-indol-2-carboxamida (72e).



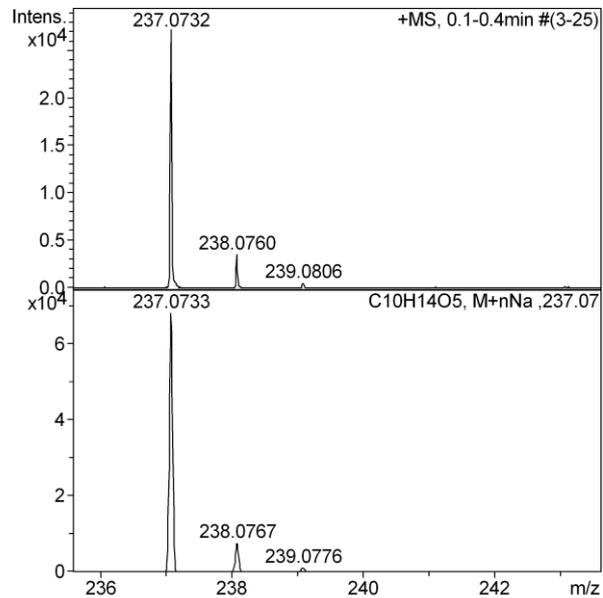
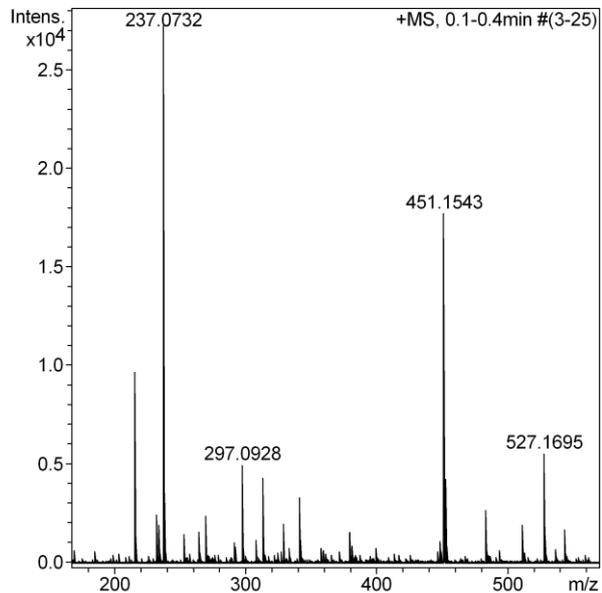
Espectro 49: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-metil-2-[(Z)-but-2-eniloxi]-3-oxobutanoato de etila (**91a**).



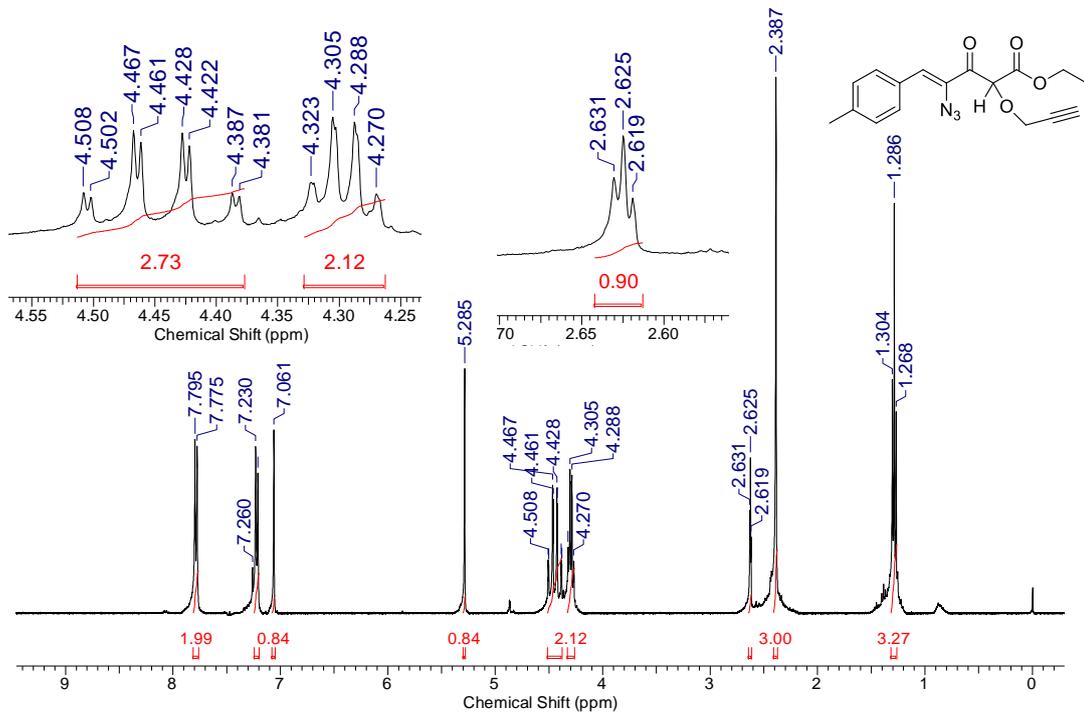
Espectro 50: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-metil-2-[(Z)-but-2-enoiloxi]-3-oxobutanoato de etila (**91a**).



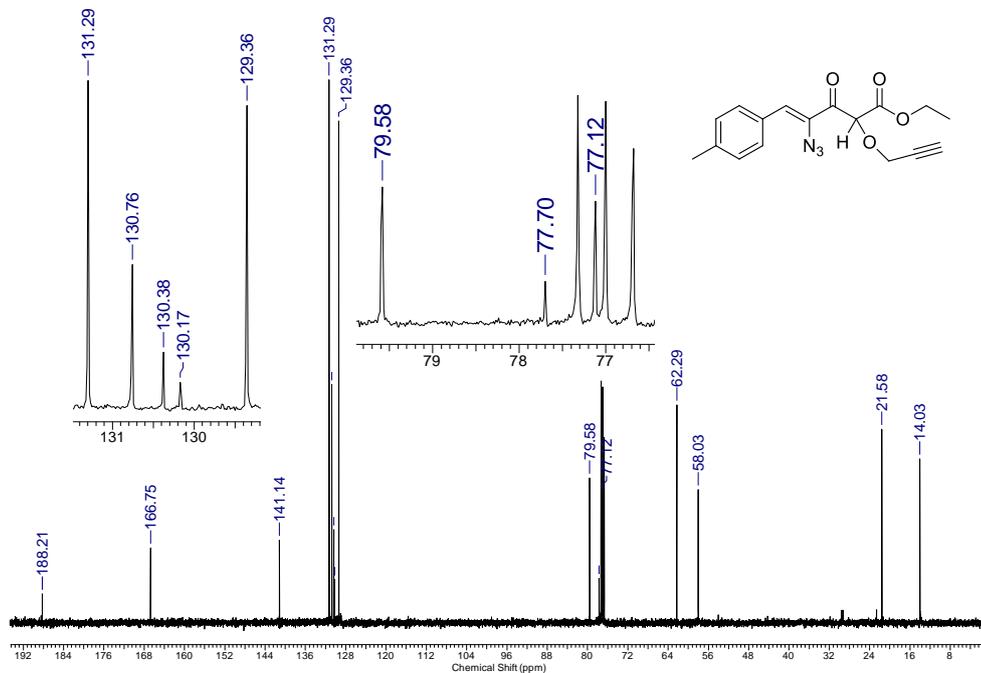
Espectro 51: IV (KBr) do 3-metil-2-[(Z)-but-2-enoiloxi]-3-oxobutanoato de etila (**91a**)



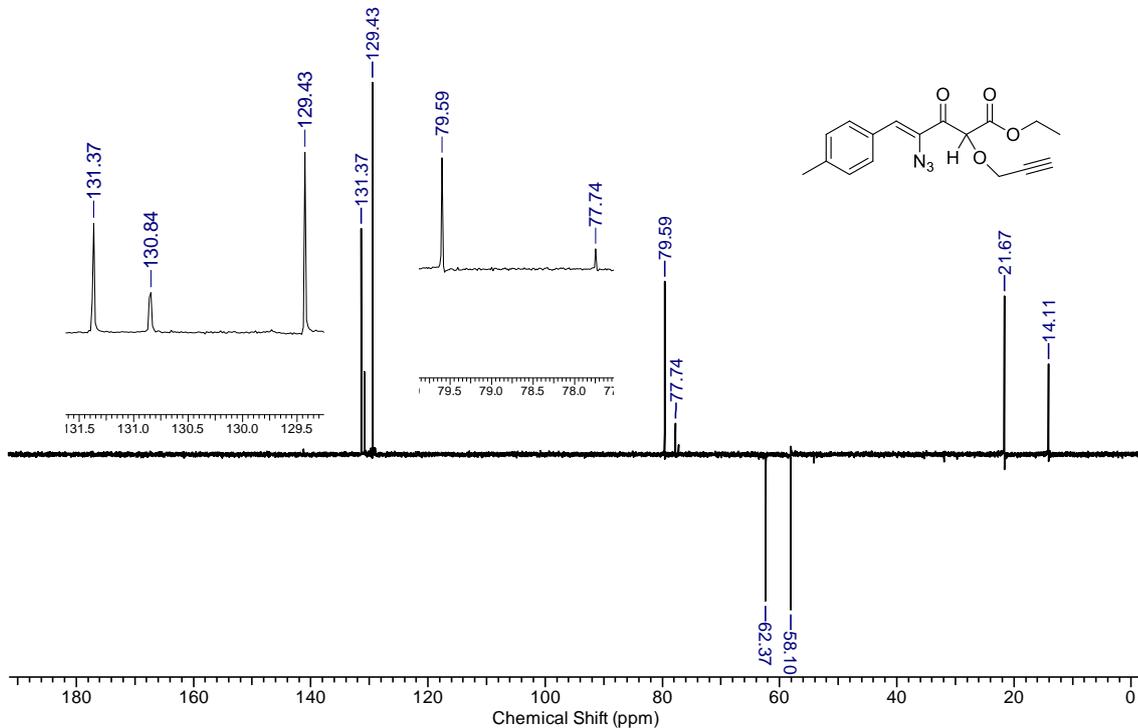
Espectro 52: EMAR (ESI-qTOF) do 3-metil-2-[(Z)-but-2-enoiloxi]-3-oxobutanoato de etila (91a).



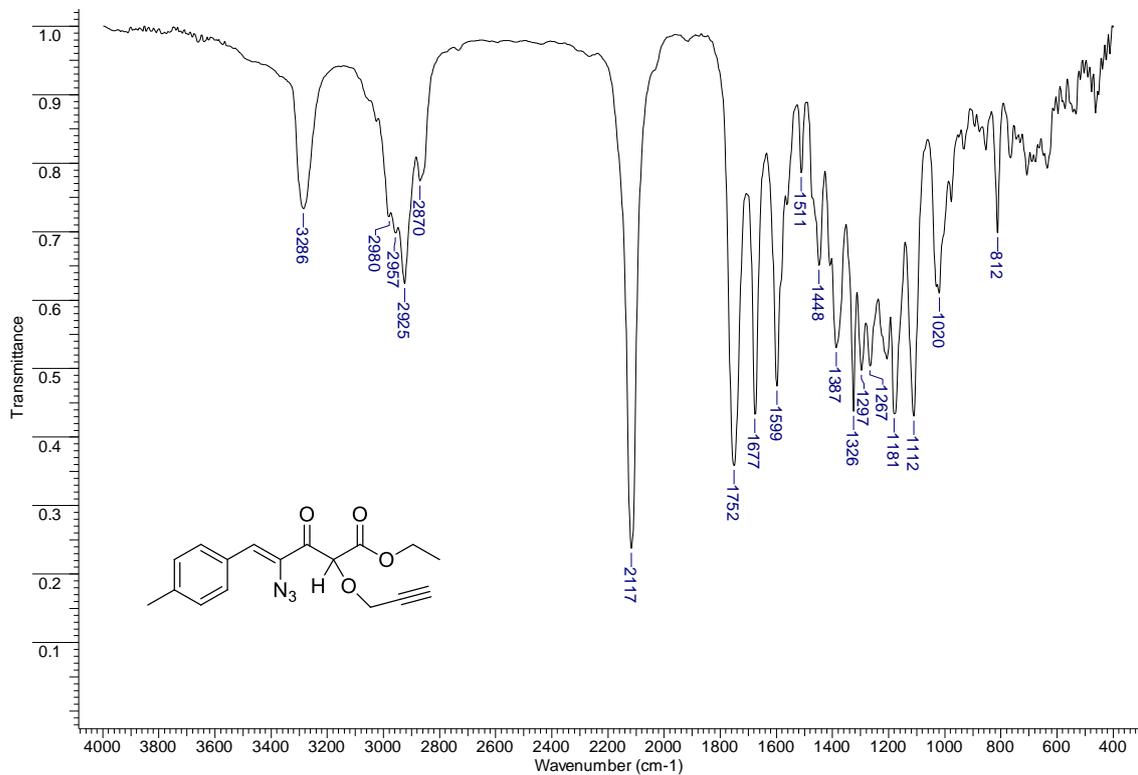
Espectro 53: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (Z)-4-azido-5-(4-metilfenil)-2-(prop-2-iniloxi)-3-oxopent-4-enoato de etila (95e).



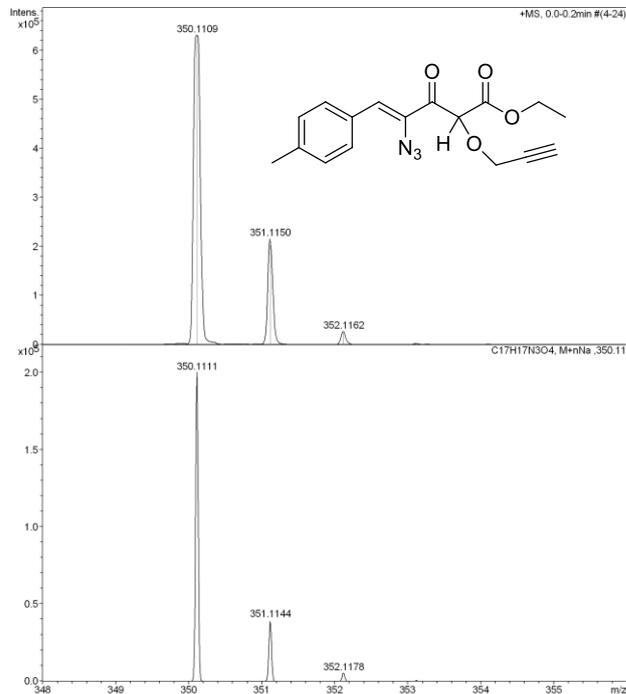
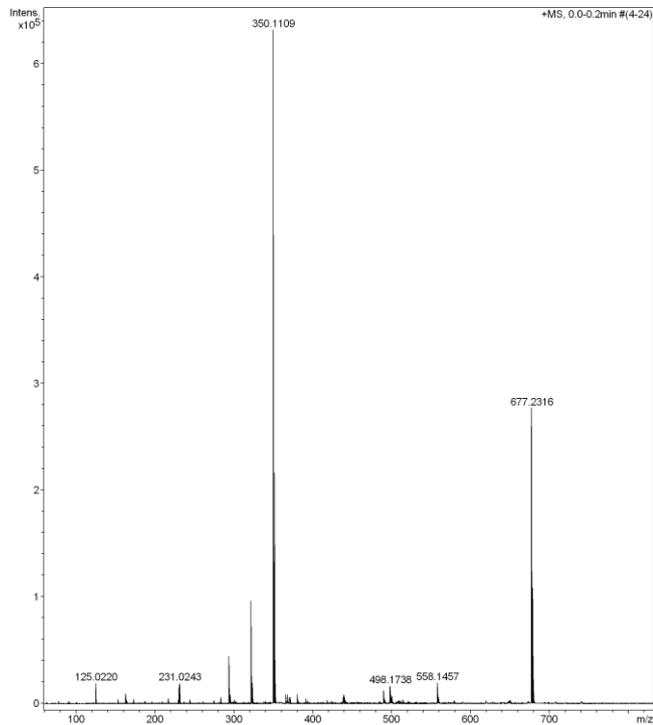
Espectro 54: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do (Z)-4-azido-5-(4-metilfenil)-2-(prop-2-iniloxi)-3-oxopent-4-enoato de etila (95e).



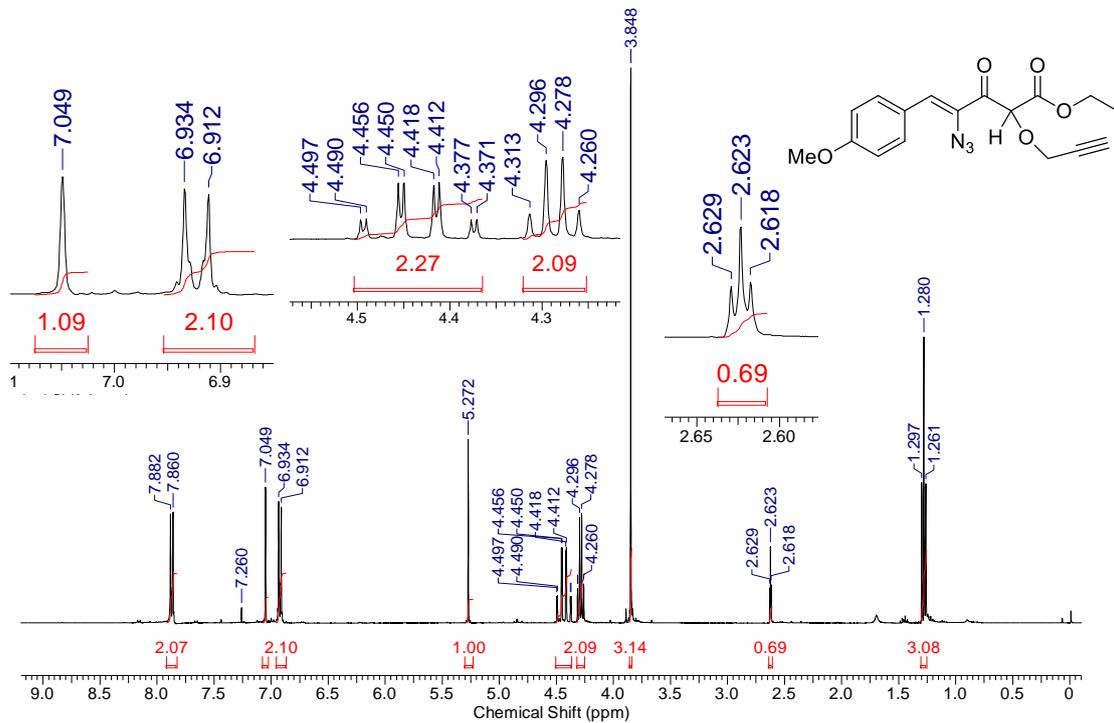
Espectro 55: DEPT de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-4-azido-5-(4-metilfenil)-2-(prop-2-iniloxi)-3-oxopent-4-enoato de etila (**95e**).



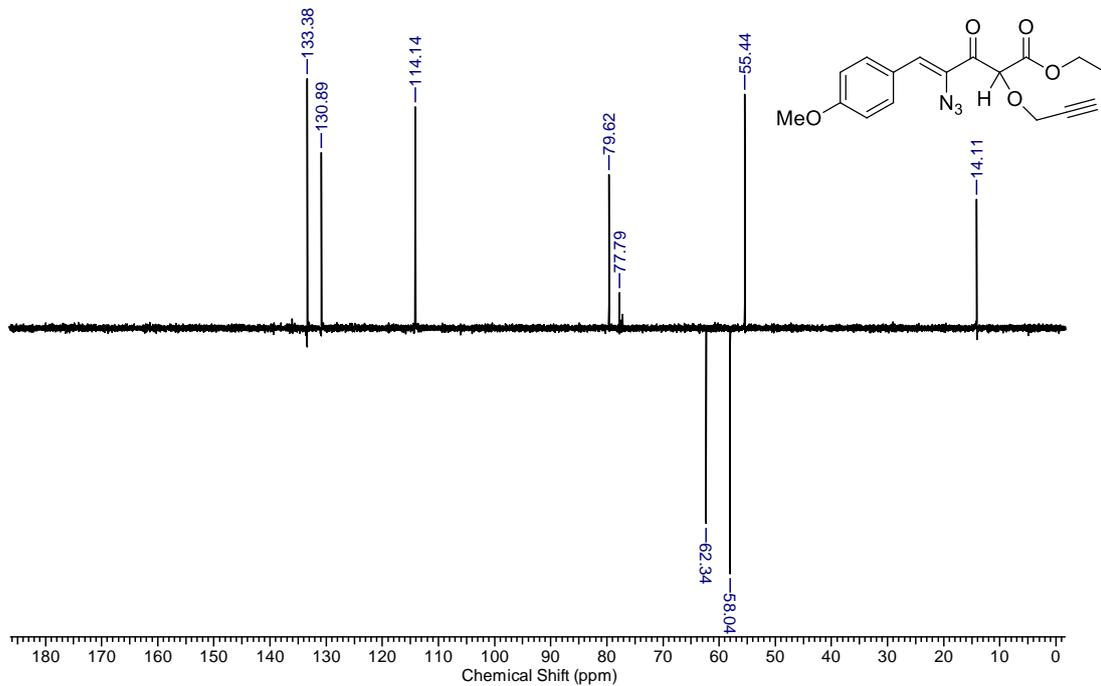
Espectro 56: IV (KBr) do (Z)-4-azido-5-(4-metilfenil)-2-(prop-2-iniloxi)-3-oxopent-4-enoato de etila (**95e**).



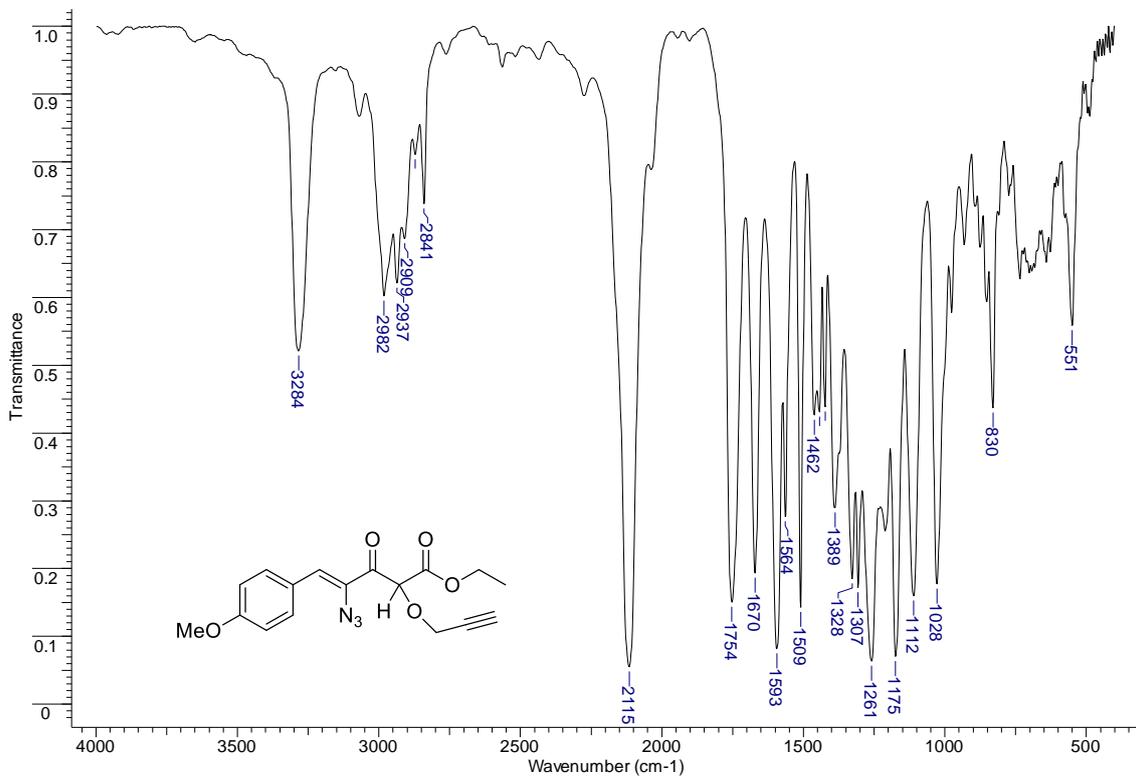
Espectro 57: EMAR (ESI-qTOF) do (Z)-4-azido-5-(4-metilfenil)-2-(prop-2-iniloxi)-3-oxopent-4-enoato de etila (95e).



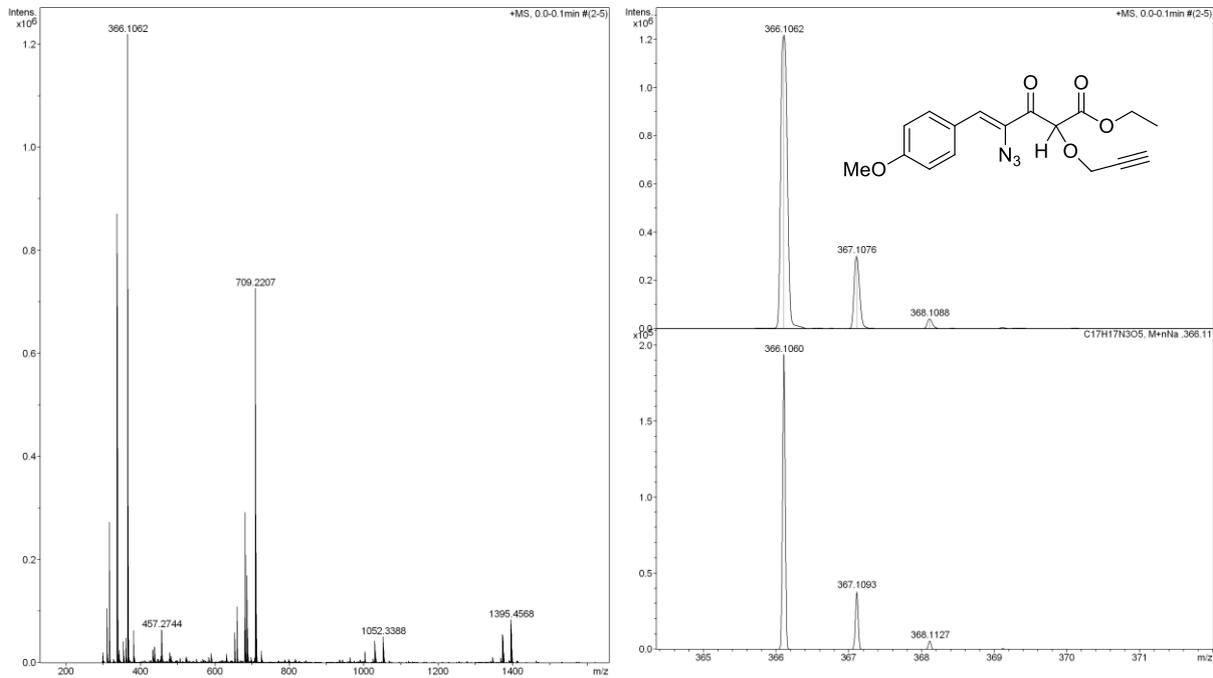
Espectro 58: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (Z)-4-azido-5-(4-metoxifenil)-2-(prop-2-iniloxi)-3-oxopent-4-enoato de etila (**95f**).



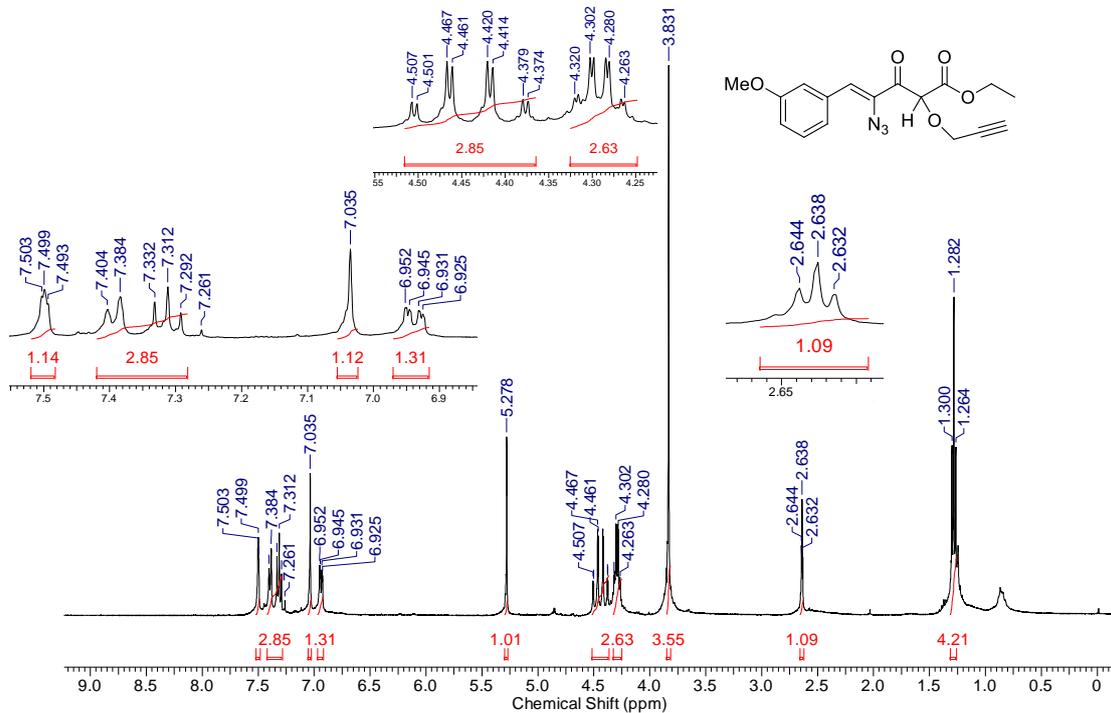
Espectro 60: DEPT de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-4-azido-5-(4-metoxifenil)-2-(prop-2-iniloxi)-3-oxopent-4-enoato de etila (**95f**).



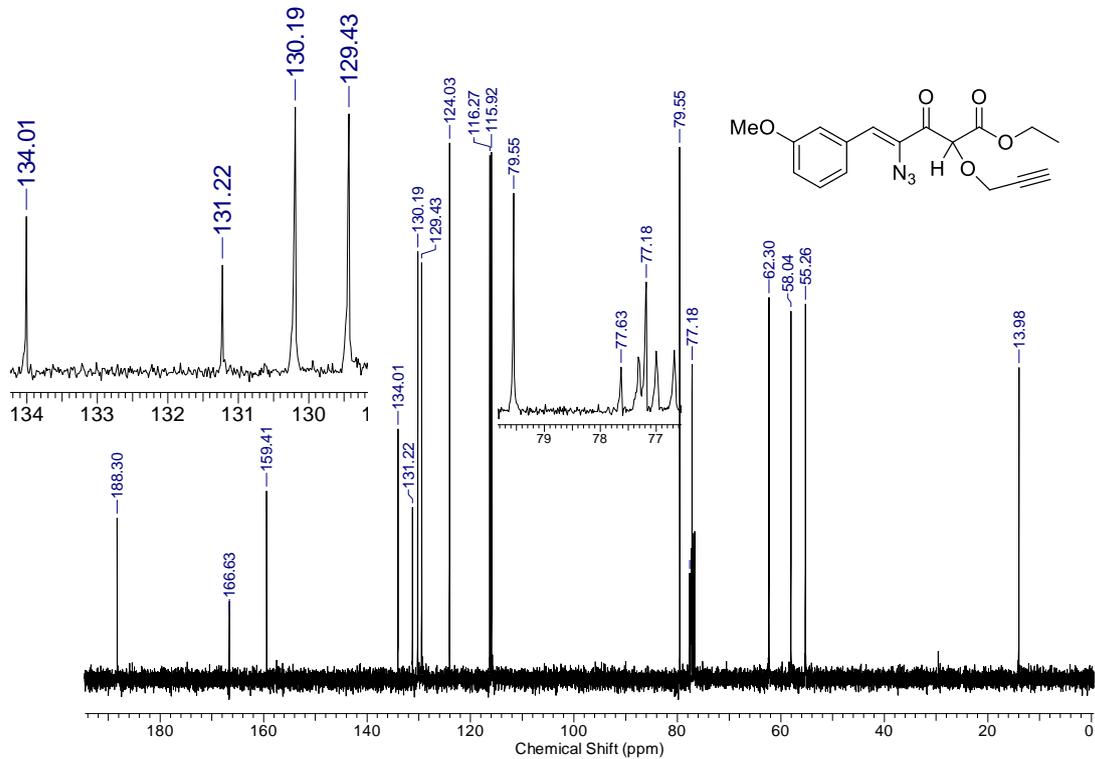
Espectro 61: IV (KBr) do (Z)-4-azido-5-(4-metoxifenil)-2-(prop-2-iniloxi)-3-oxopent-4-enoato de etila (**95f**).



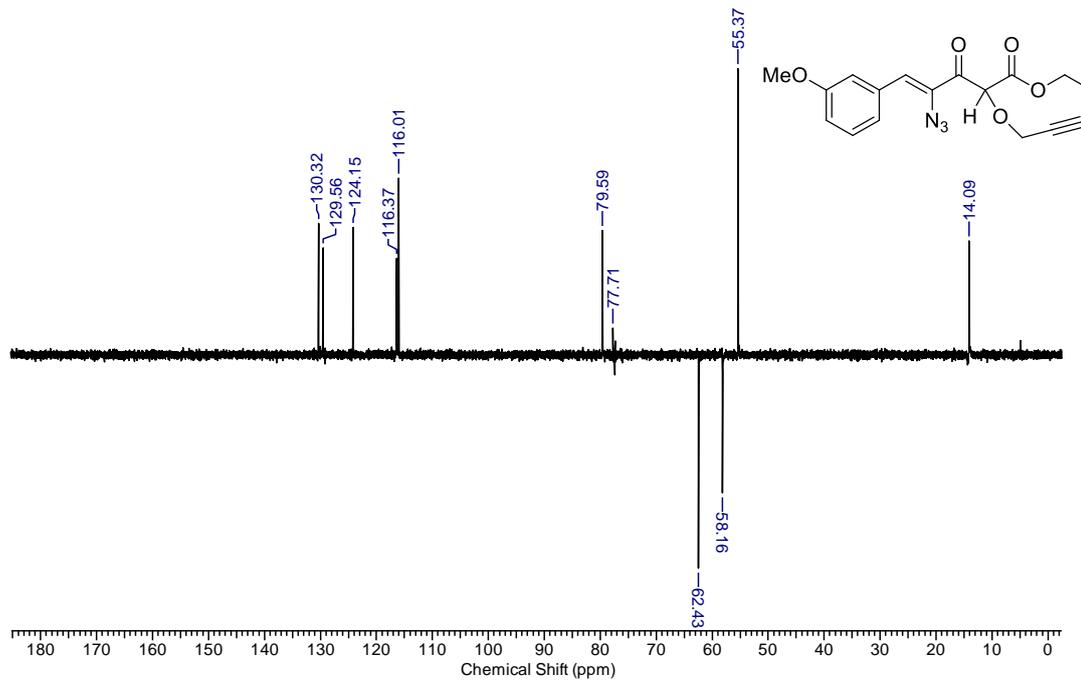
Espectro 62: EMAR (ESI-qTOF) do (Z)-4-azido-5-(4-metoxifenil)-2-(prop-2-iniloxi)-3-oxopent-4-enoato de etila (**95f**).



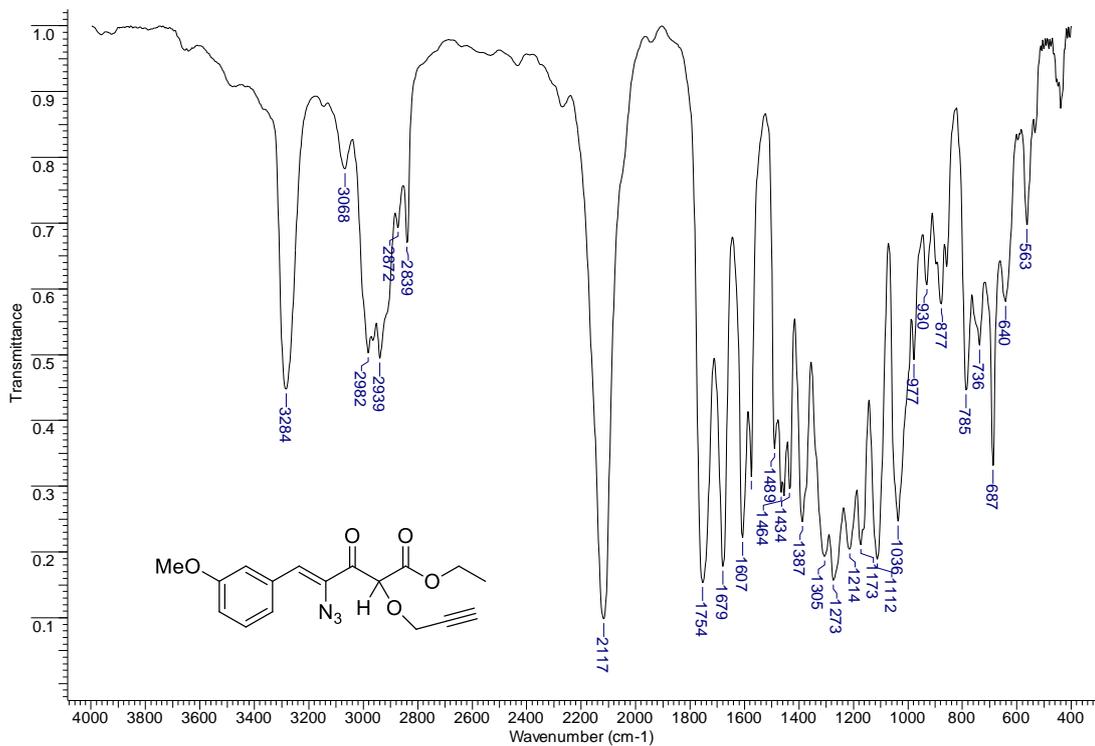
Espectro 63: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (Z)-4-azido-5-(3-metoxifenil)-2-(prop-2-iniloxi)-3-oxopent-4-enoato de etila (**95g**).



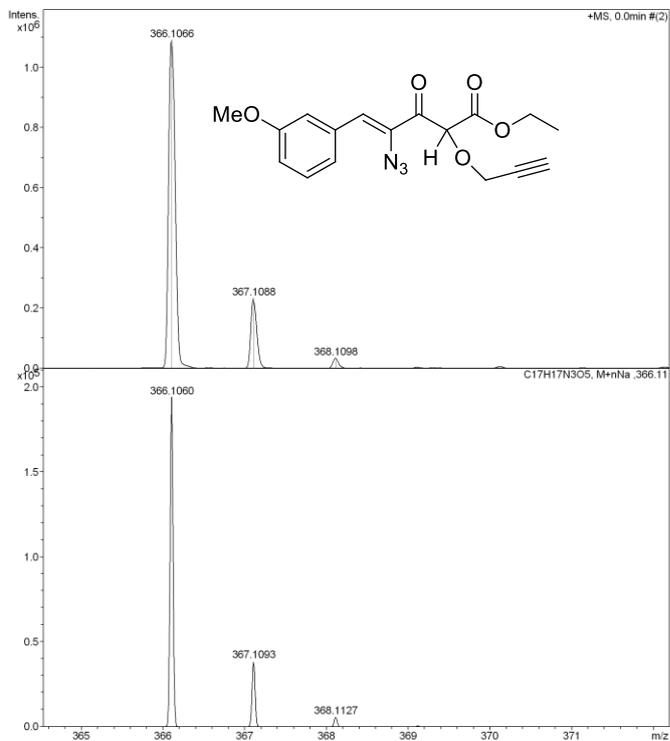
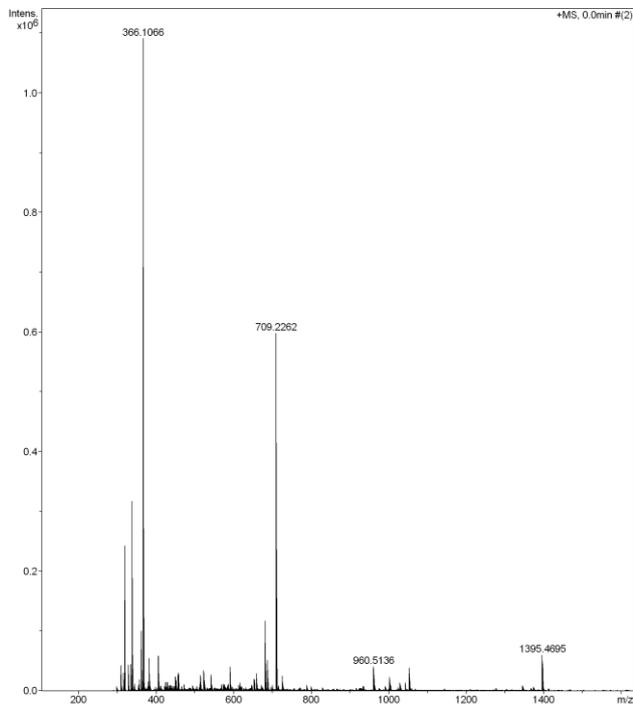
Espectro 64: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do (Z)-4-azido-5-(3-metoxifenil)-2-(prop-2-iniloxi)-3-oxopent-4-enoato de etila (95g).



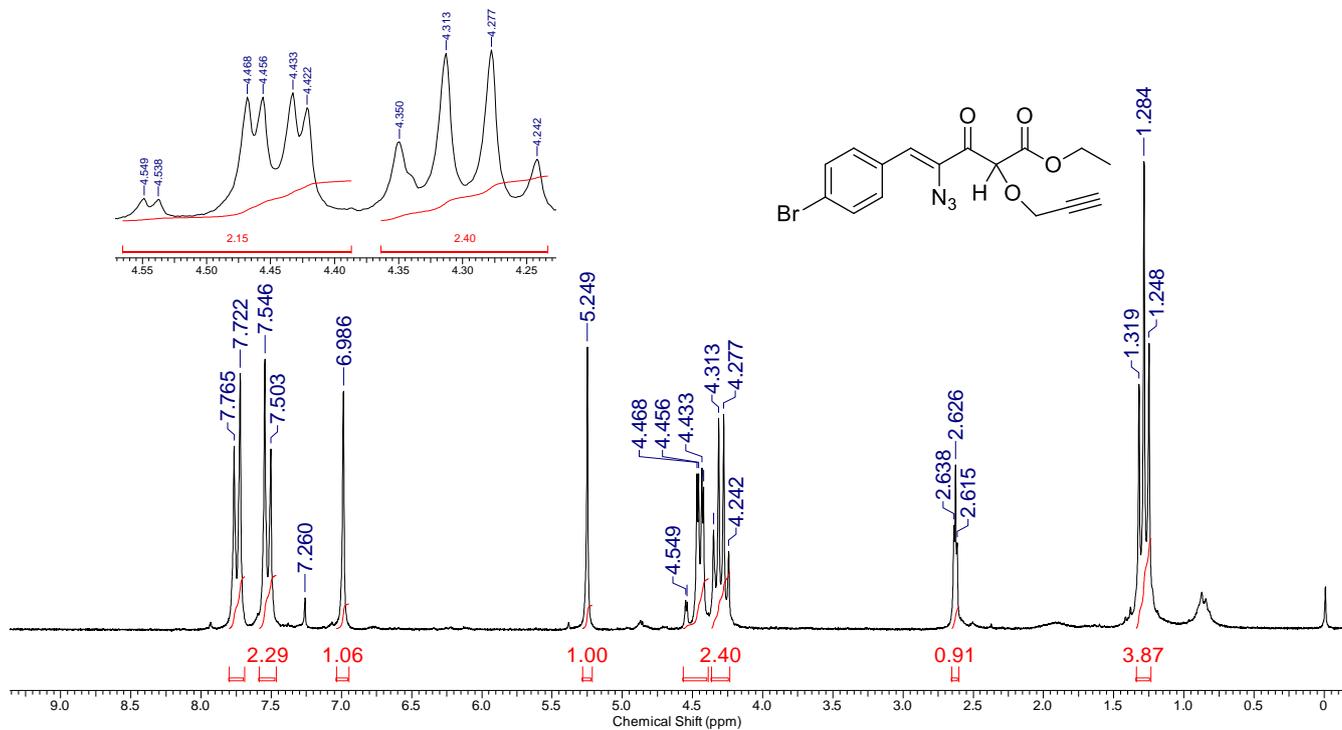
Espectro 65: DEPT de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-4-azido-5-(3-metoxifenil)-2-(prop-2-iniloxi)-3-oxopent-4-enoato de etila (**95g**).



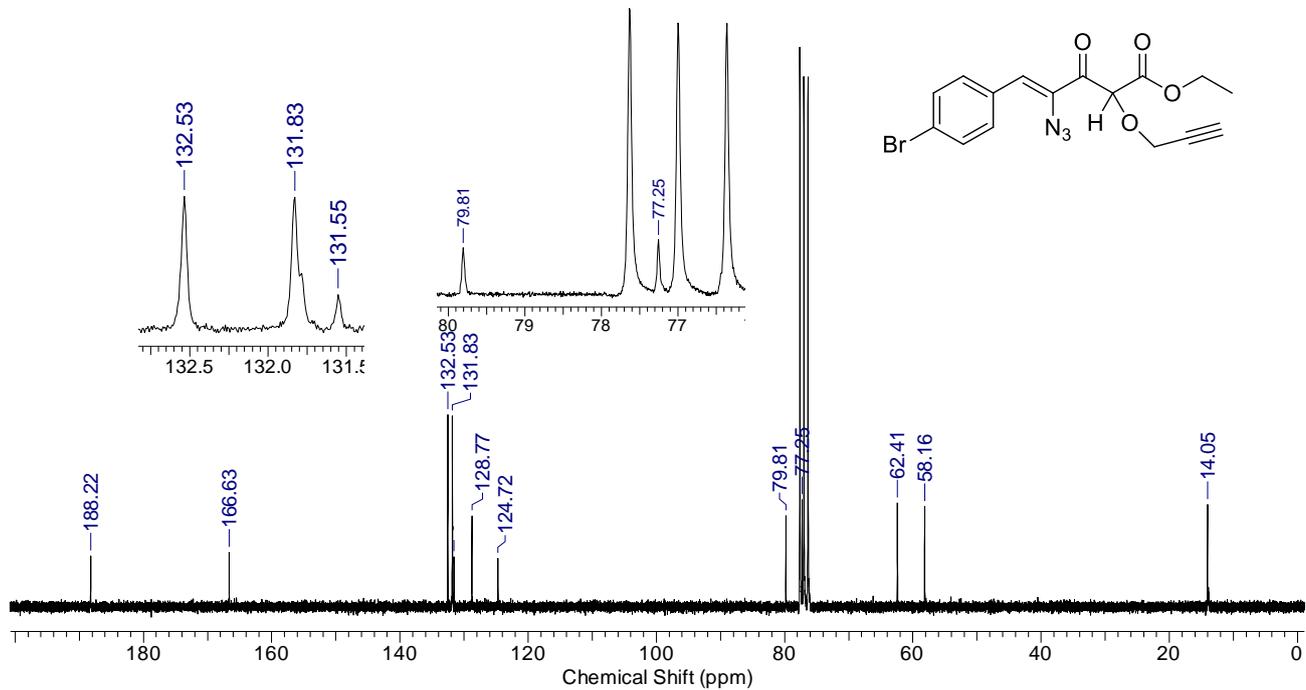
Espectro 66: IV (KBr) do (Z)-4-azido-5-(3-metoxifenil)-2-(prop-2-iniloxi)-3-oxopent-4-enoato de etila (**95g**).



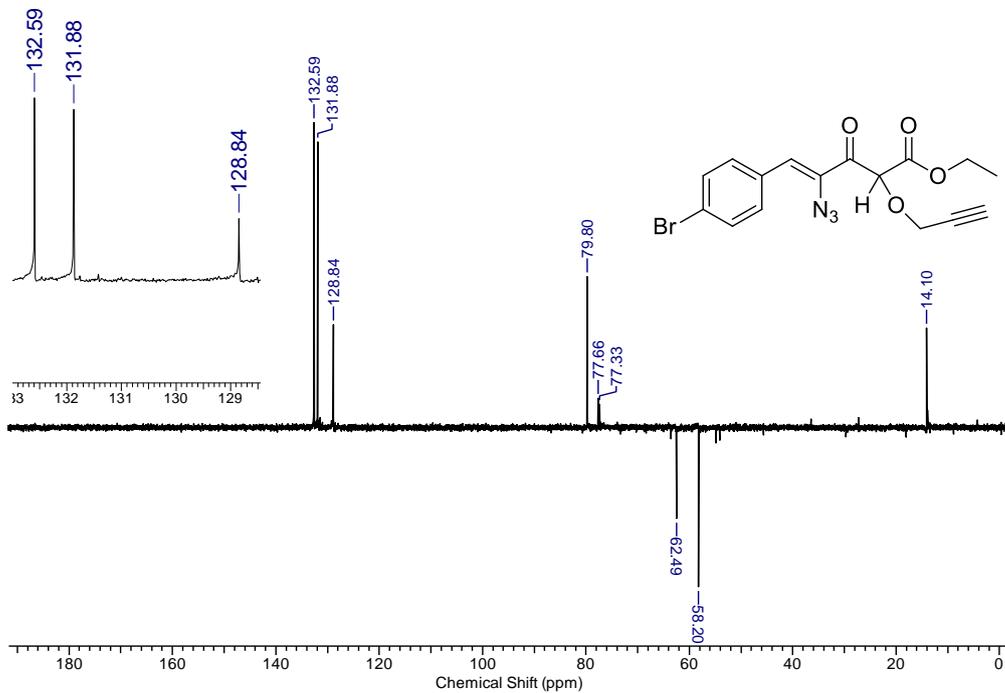
Espectro 67: EMAR (ESI-qTOF) do (Z)-4-azido-5-(3-metoxifenil)-2-(prop-2-iniloxi)-3-oxopent-4-enoato de etila (95g**).**



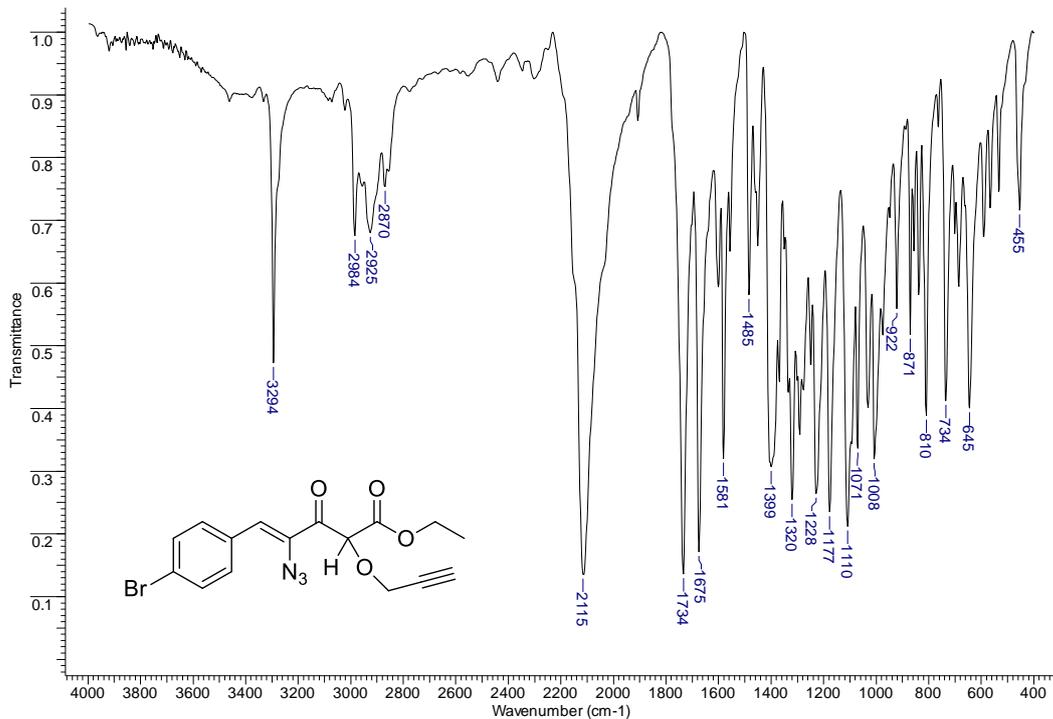
Espectro 68: RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do (Z)-4-azido-5-(4-bromofenil)-2-(prop-2-iniloxi)-3-oxopent-4-enoato de etila (**95h**).



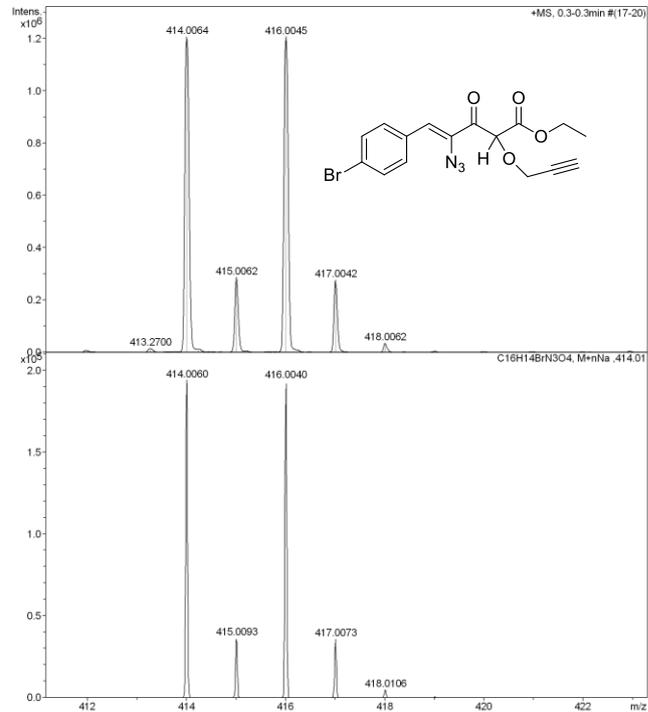
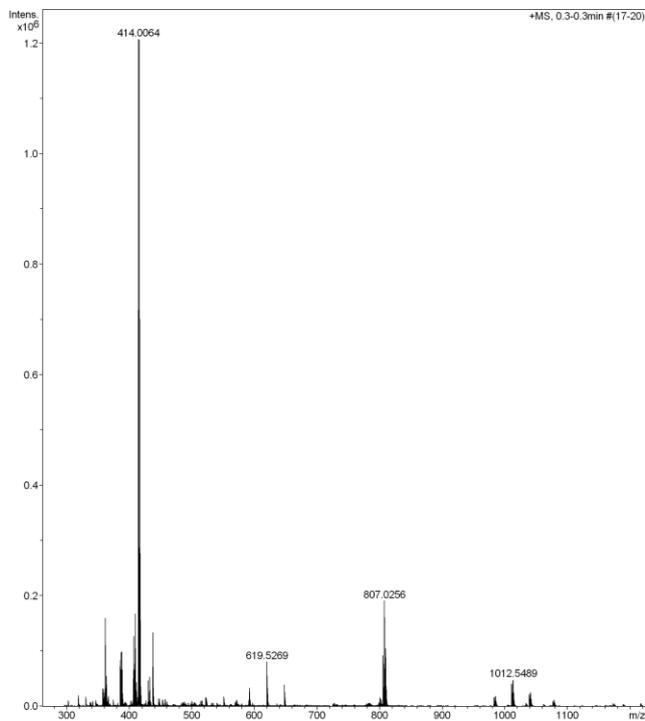
Espectro 69: RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do (Z)-4-azido-5-(4-bromofenil)-2-(prop-2-inoxi)-3-oxopent-4-enoato de etila (**95h**).



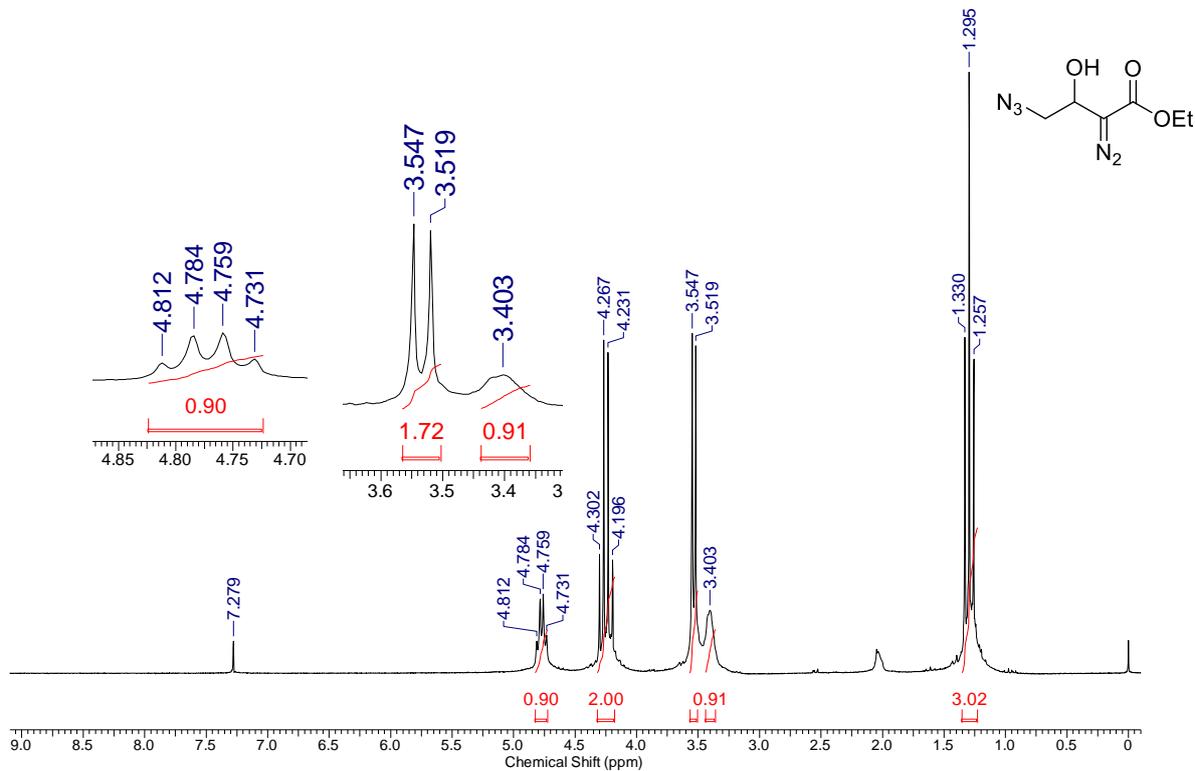
Espectro 70: DEPT de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-4-azido-5-(4-bromofenil)-2-(prop-2-iniloxi)-3-oxopent-4-enoato de etila (**95h**).



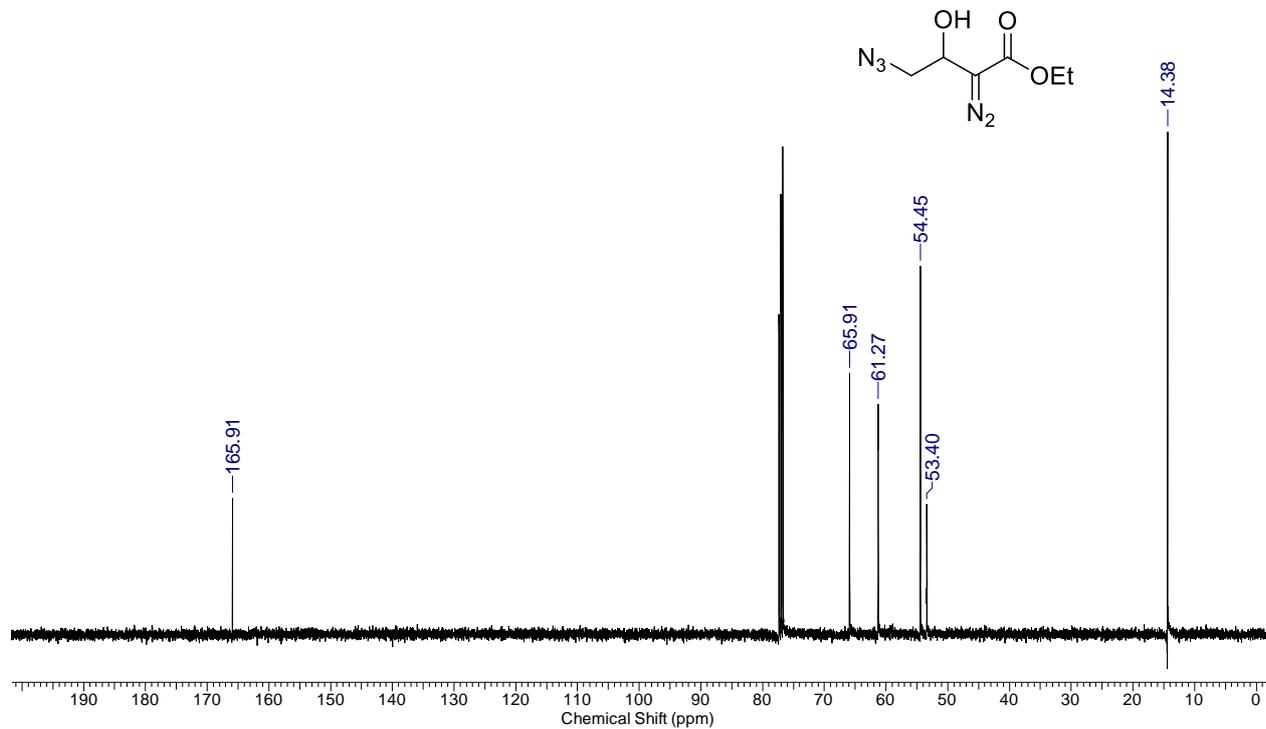
Espectro 71: IV (KBr) do (Z)-4-azido-5-(4-bromofenil)-2-(prop-2-iniloxi)-3-oxopent-4-enoato de etila (**95h**).



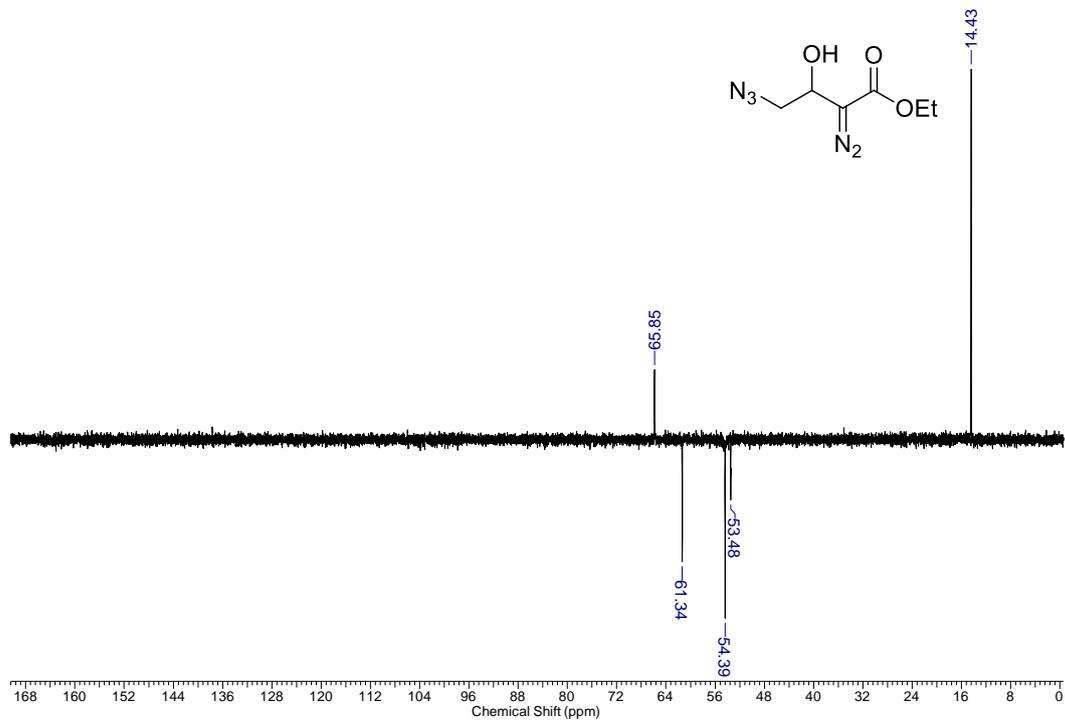
Espectro 72: EMAR (ESI-qTOF) do (Z)-4-azido-5-(4-bromofenil)-2-(prop-2-iniloxi)-3-oxopent-4-enoato de etila (95h).



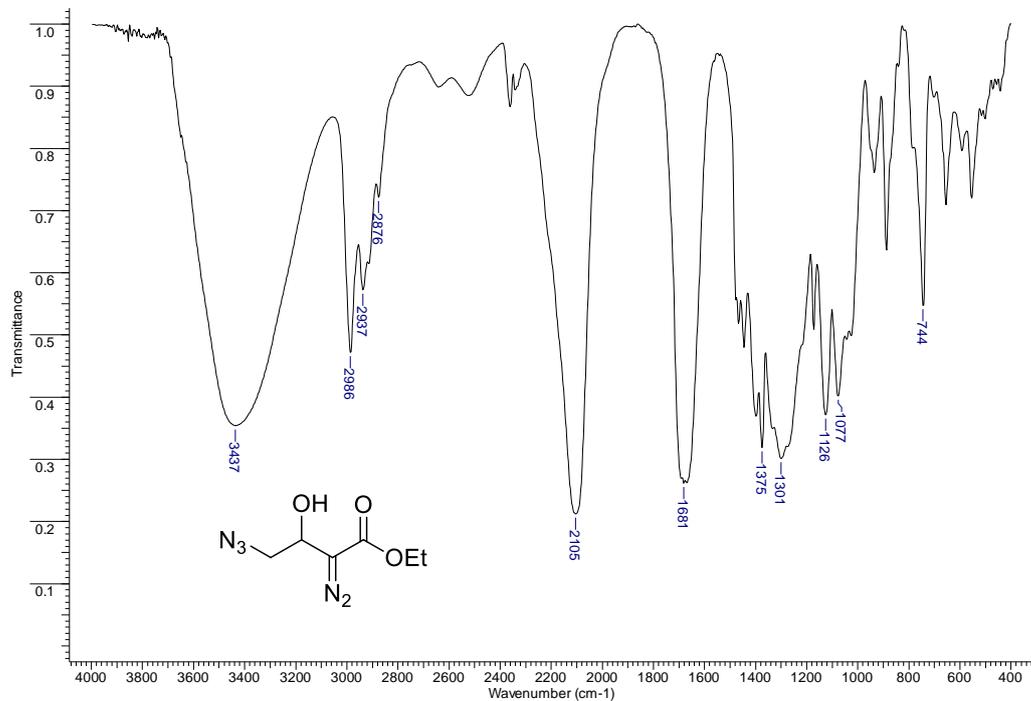
Espectro 73: RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 4-azido-2-diazo-3-hidroxiutanoato de etila (**124**).



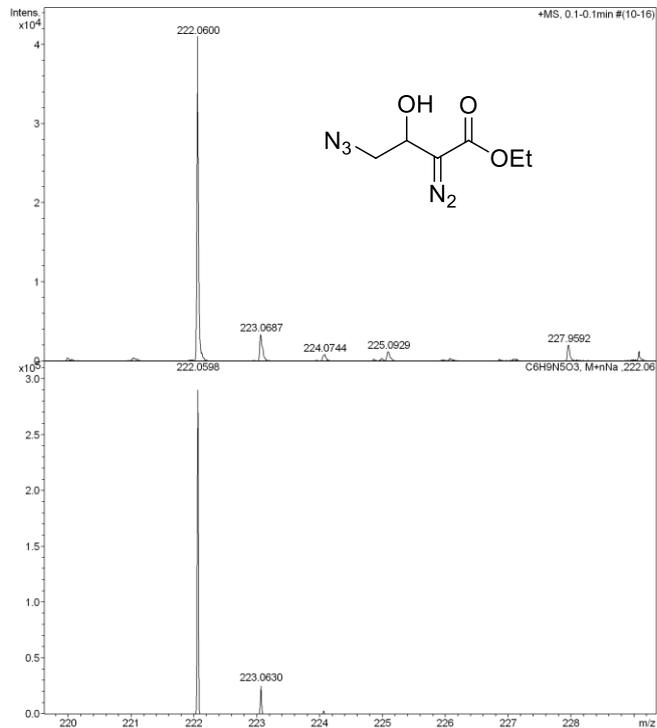
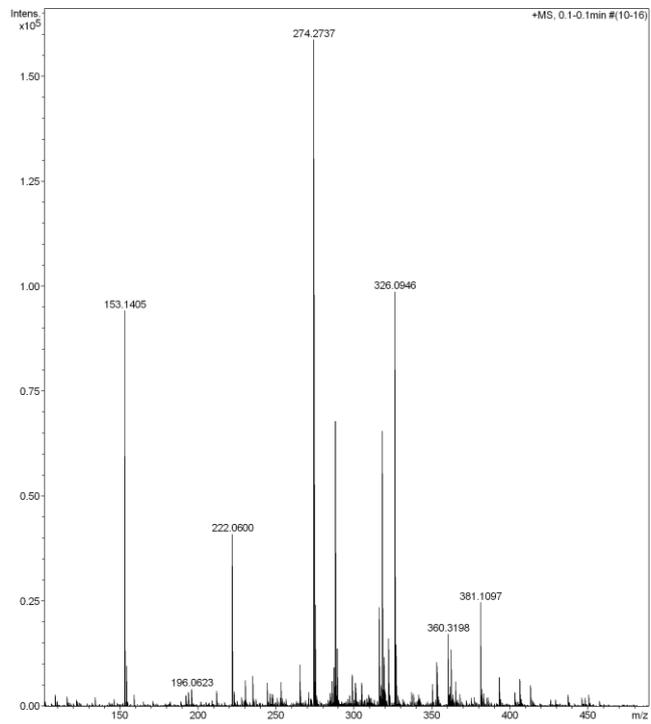
Espectro 74: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 4-azido-2-diazo-3-hidroxiutanoato de etila (**124**).



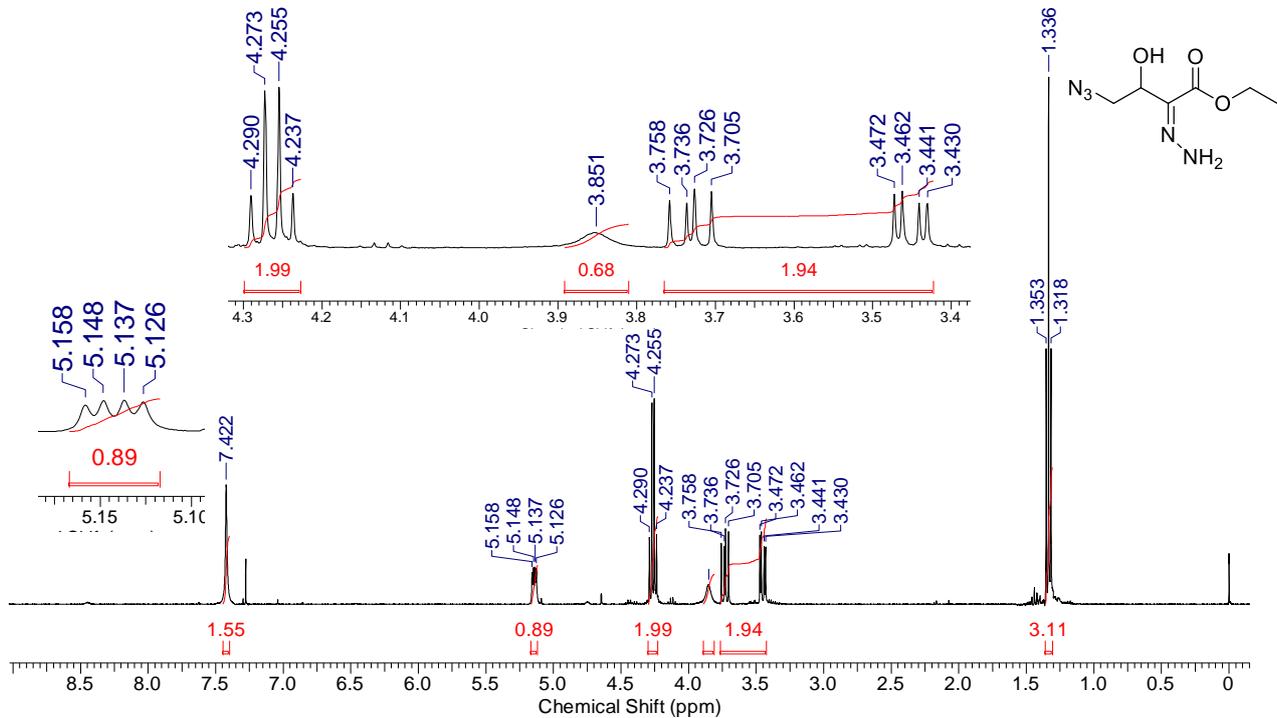
Espectro 75: DEPT de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 4-azido-2-diazo-3-hidroxibutanoato de etila (**124**).



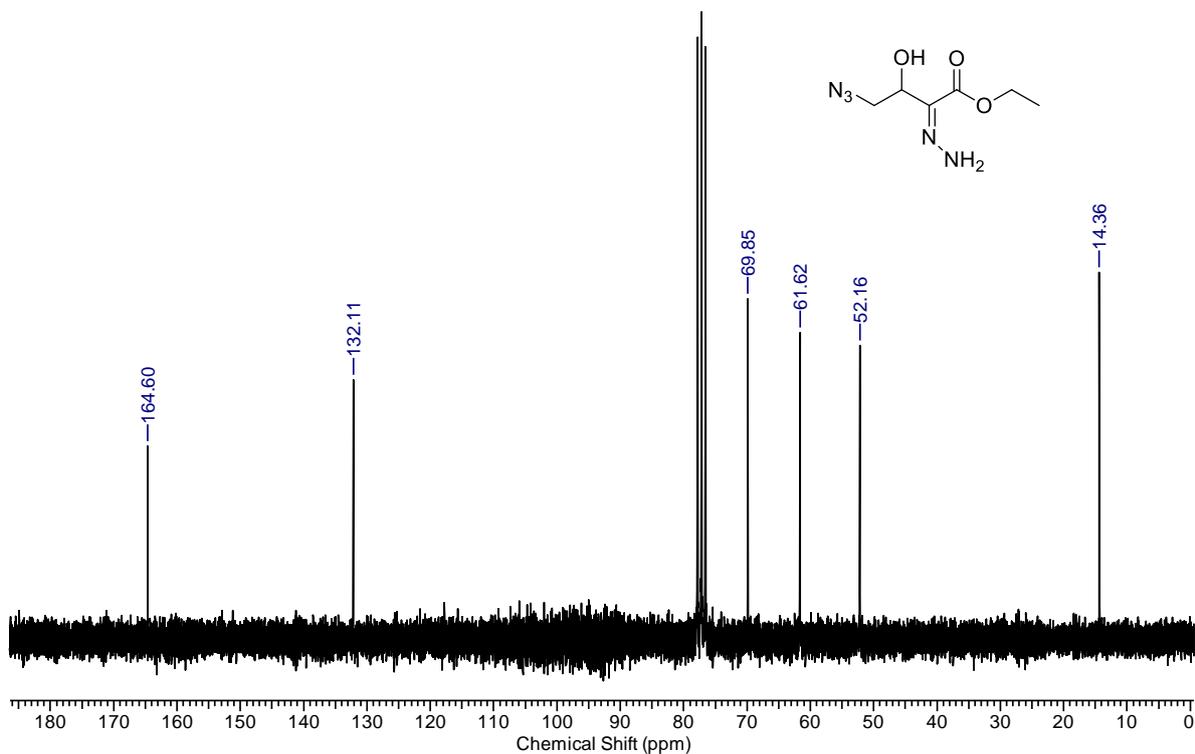
Espectro 76: IV (KBr) do 4-azido-2-diazo-3-hidroxiutanoato de etila (**124**).



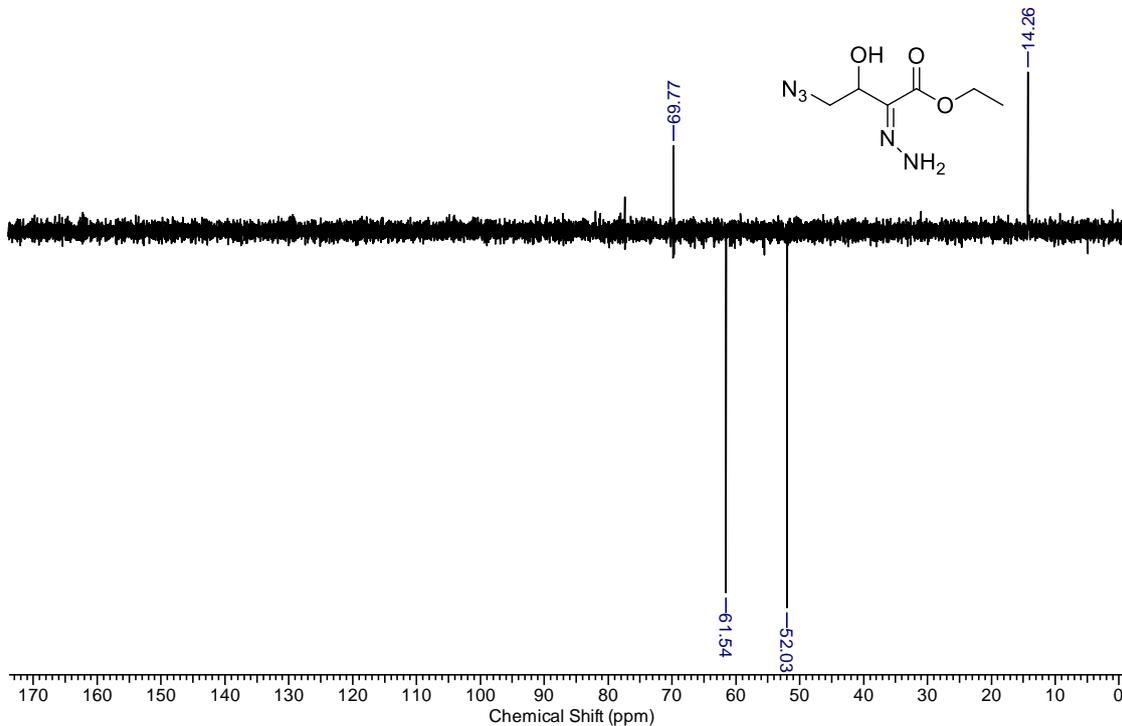
Espectro 77: EMAR (ESI-qTOF) do 4-azido-2-diazo-3-hidroxiutanoato de etila (124).



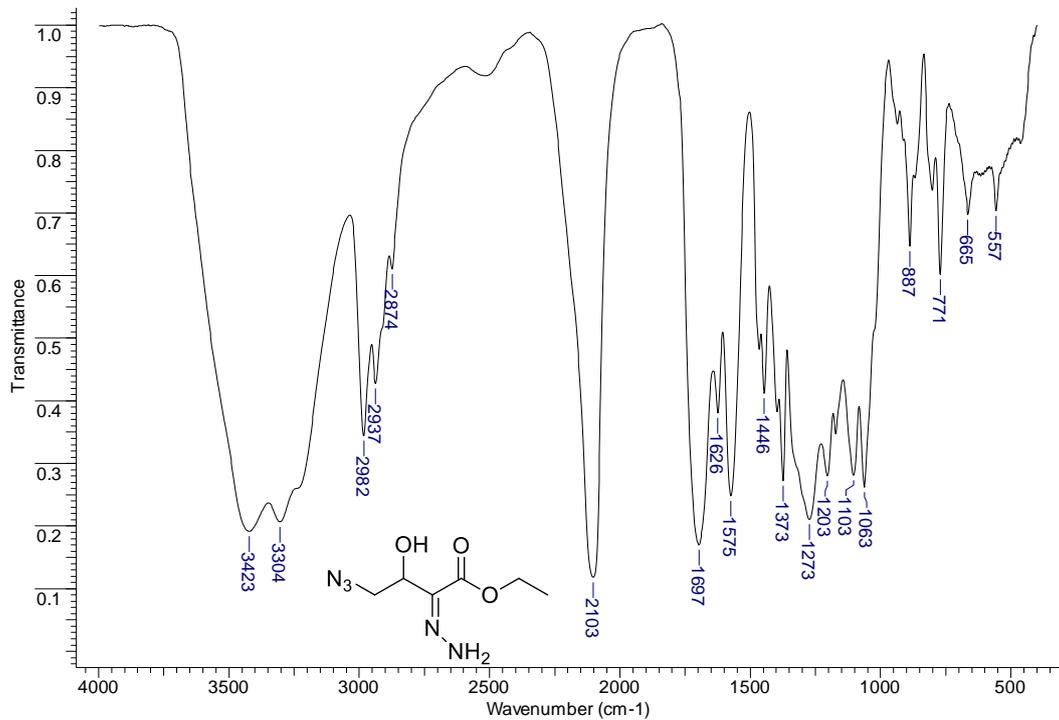
Espectro 78: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 4-azido-2-hidrazono-3-hidroxiutanoato de etila (**127**).



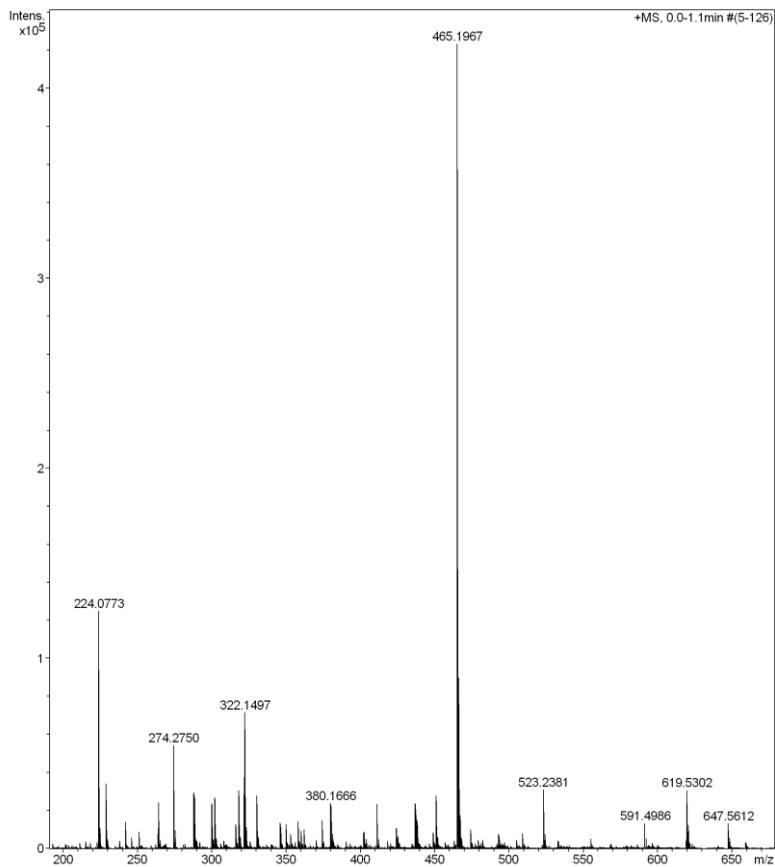
Espectro 79: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 4-azido-2-hidrazono-3-hidroxi-butanoato de etila (**127**).



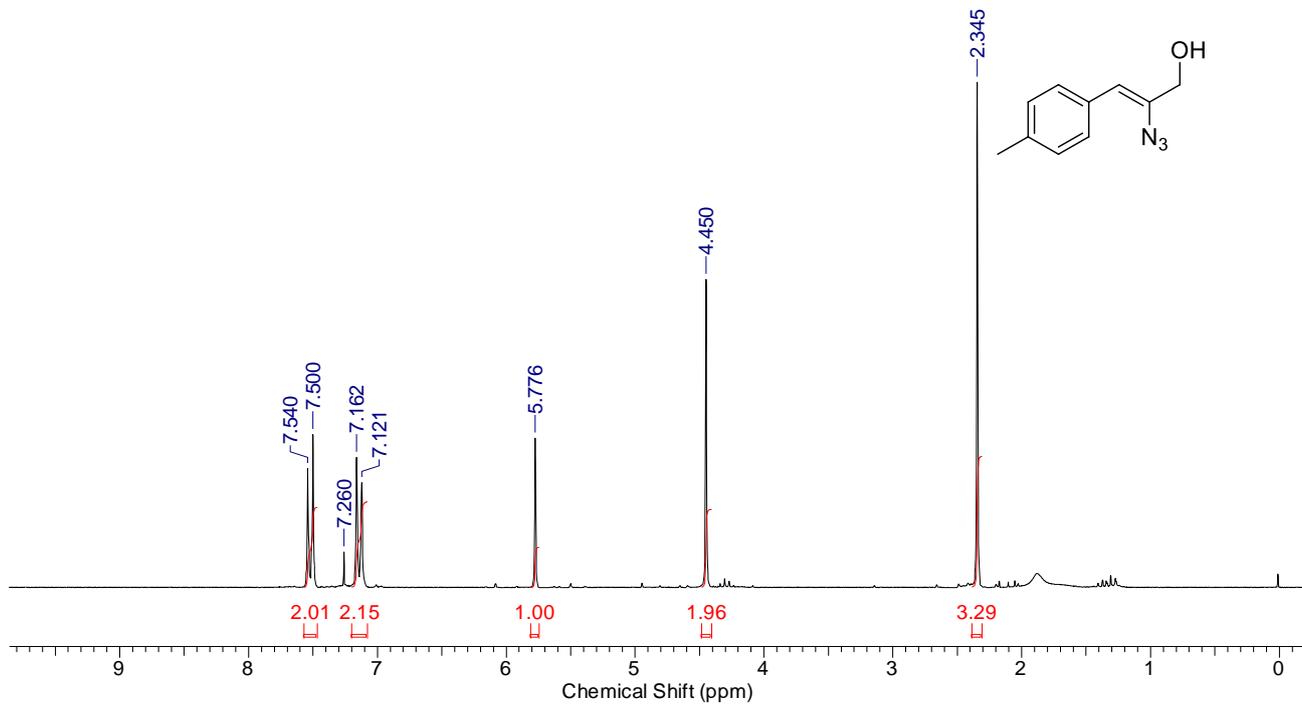
Espectro 80: DEPT de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 4-azido-2-hidrazono-3-hidroxiutanoato de etila (**127**).



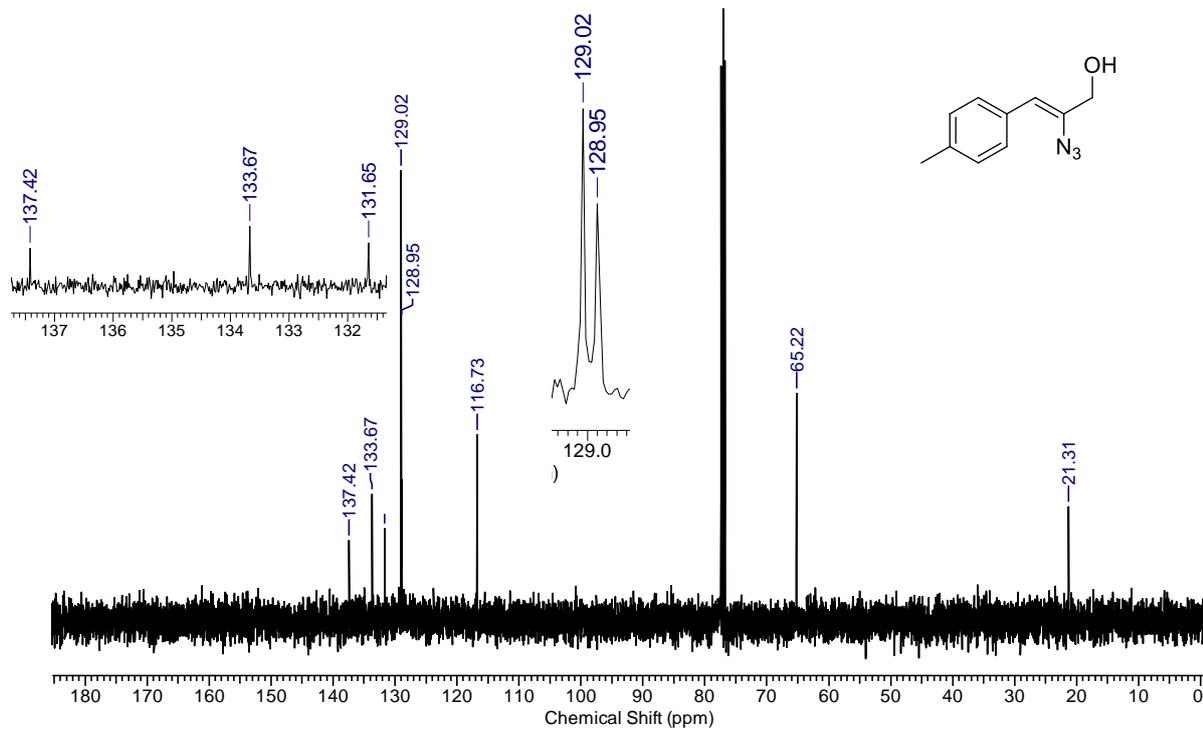
Espectro 81: IV (KBr) do 4-azido-2-hidrazono-3-hidroxi-butanoato de etila (**127**).



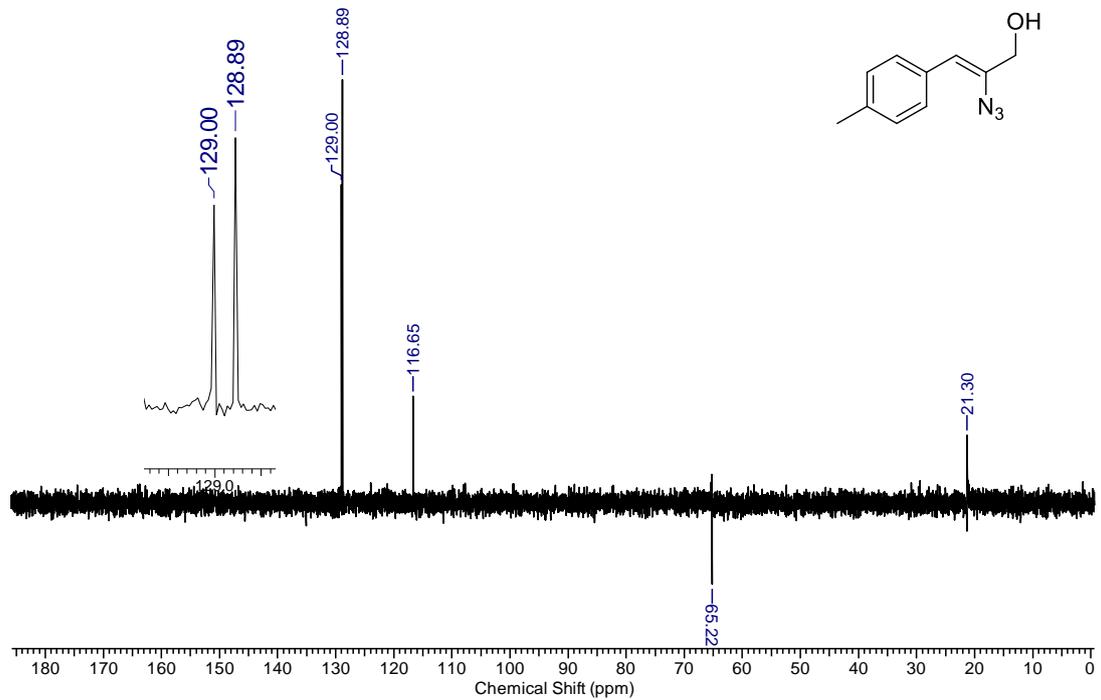
Espectro 82: EMAR (ESI-qTOF) do 4-azido-2-hidrazono-3-hidroxi-butanoato de etila (127).



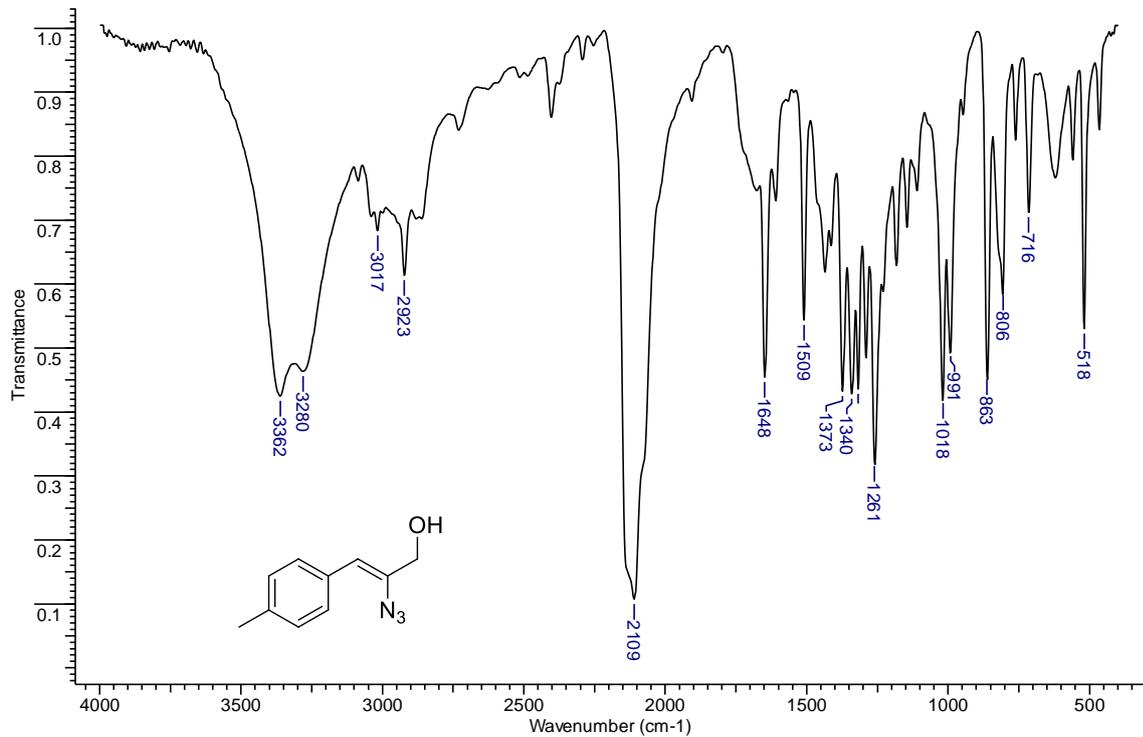
Espectro 83: RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do (Z)-2-azido-3-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ol (**129a**).



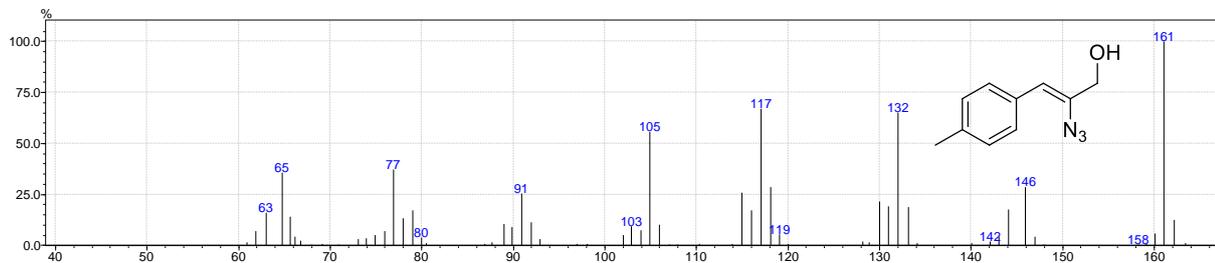
Espectro 84: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-azido-3-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ol (**129a**).



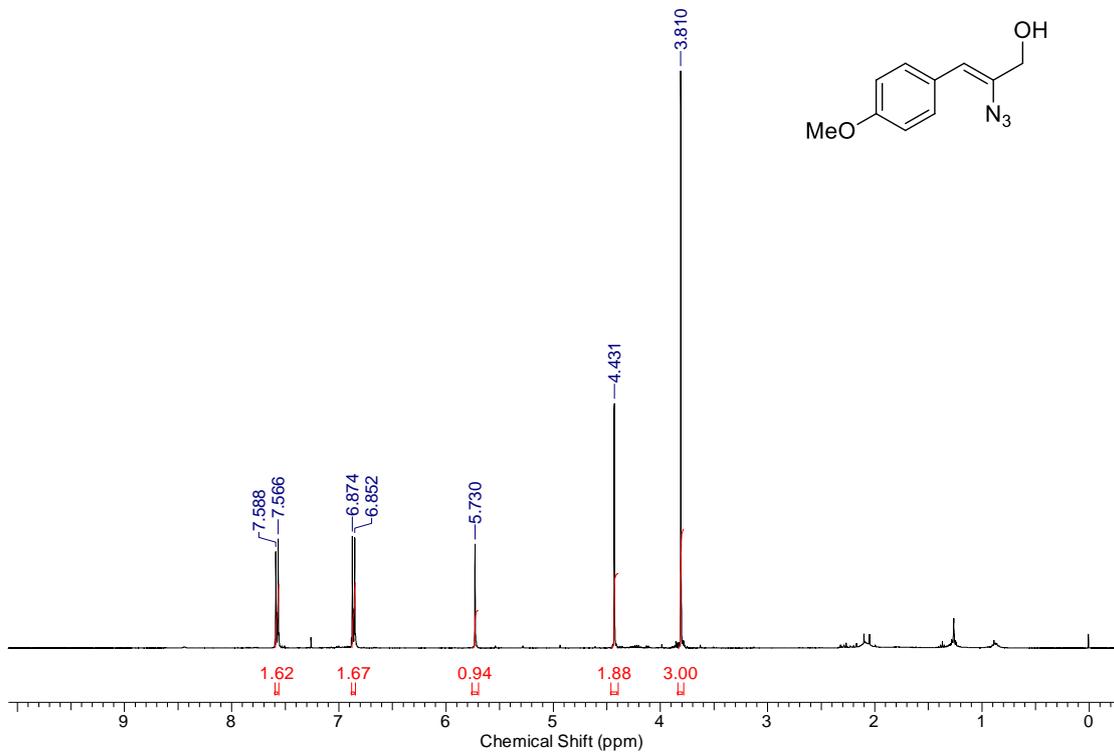
Espectro 85: DEPT de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-azido-3-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ol (**129a**).



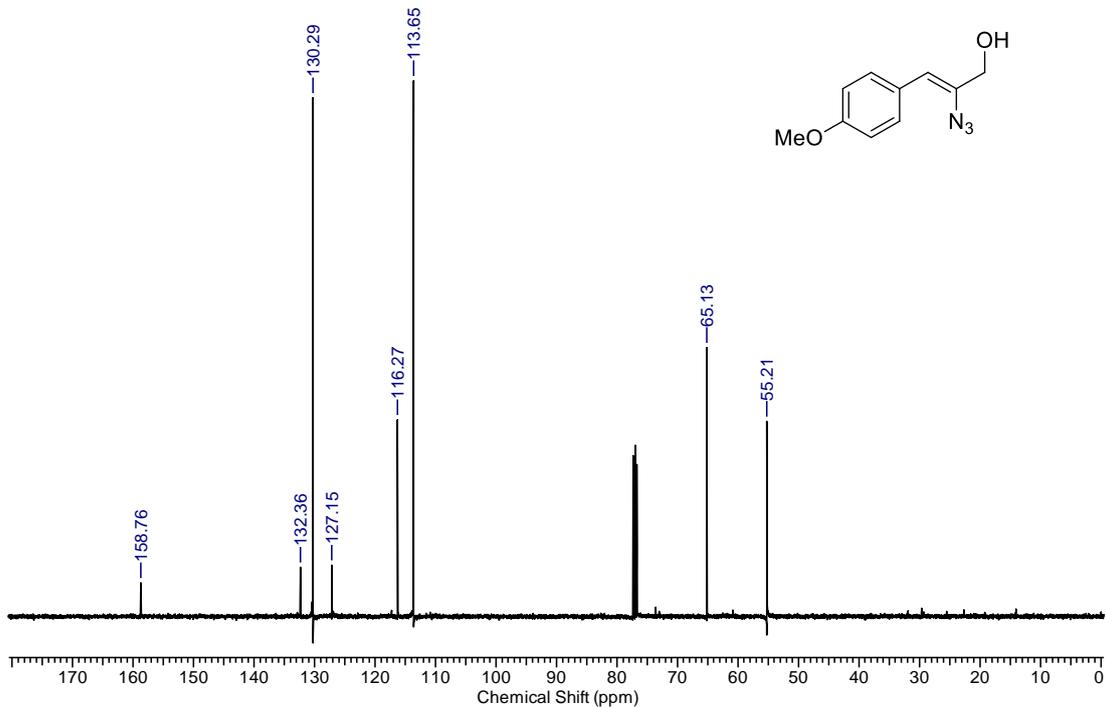
Espectro 86: IV (KBr) do (Z)-2-azido-3-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ol (**129a**).



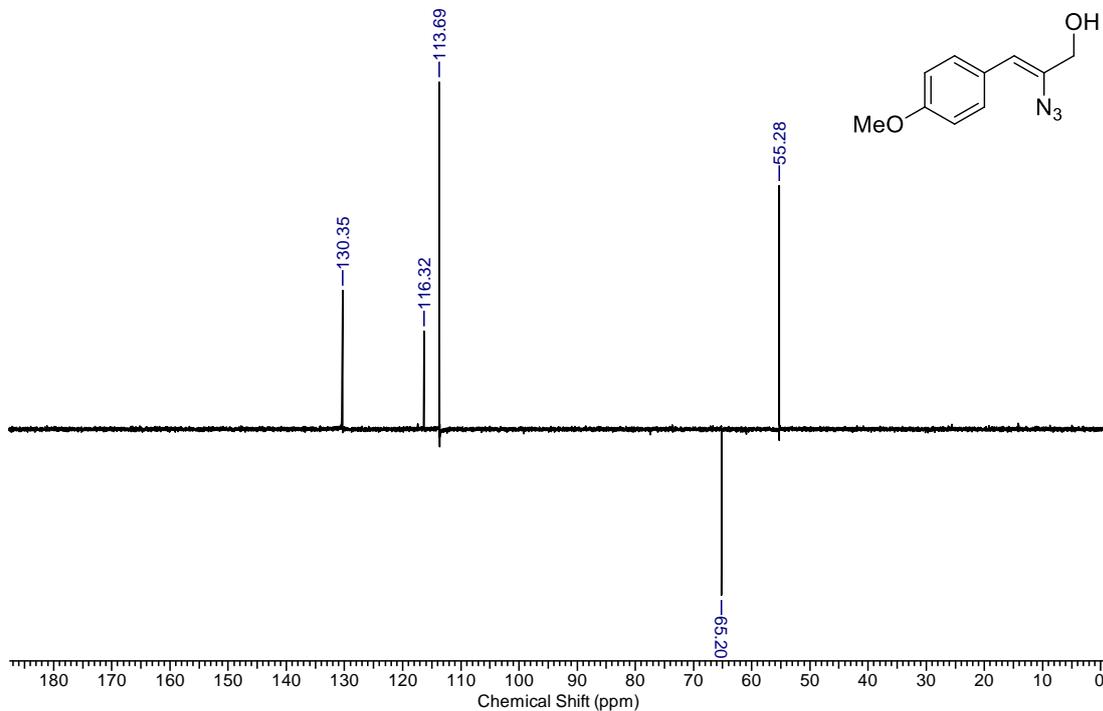
Espectro 87: Espectro de massas do (Z)-2-azido-3-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ol (**129a**) obtido por CG-MS.



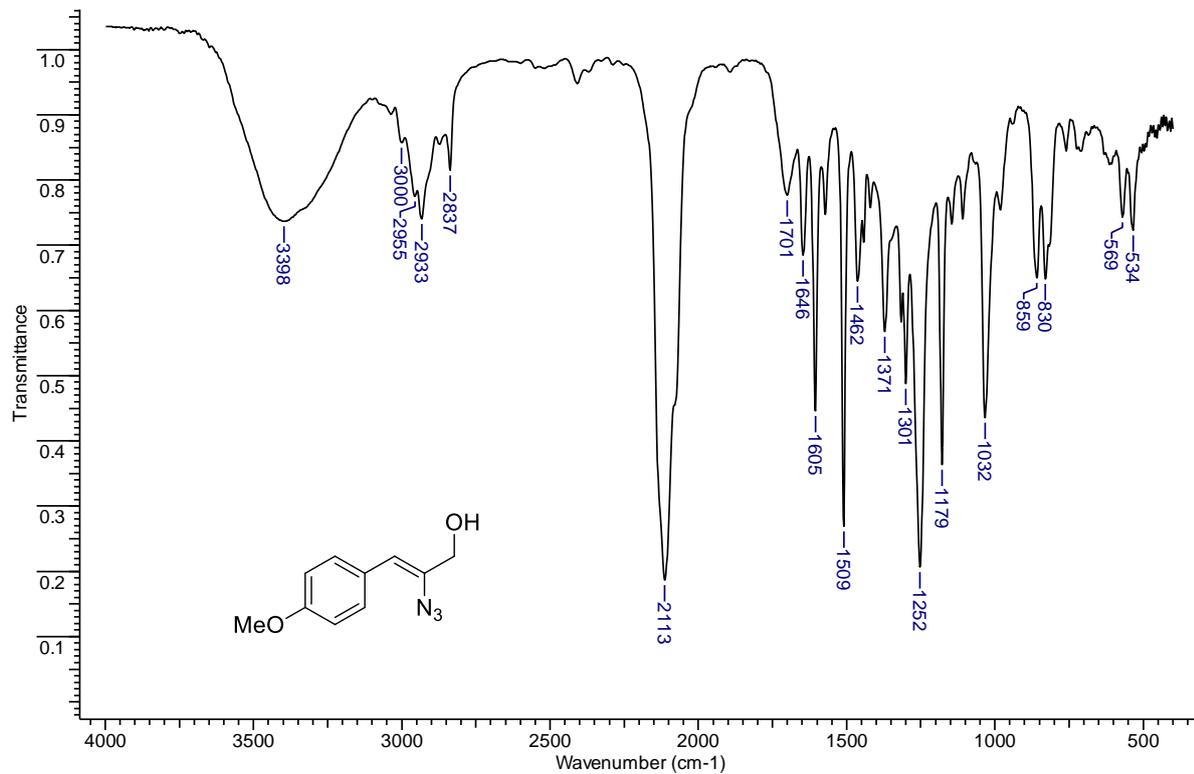
Espectro 88: RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do (Z)-2-azido-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ol (**129b**).



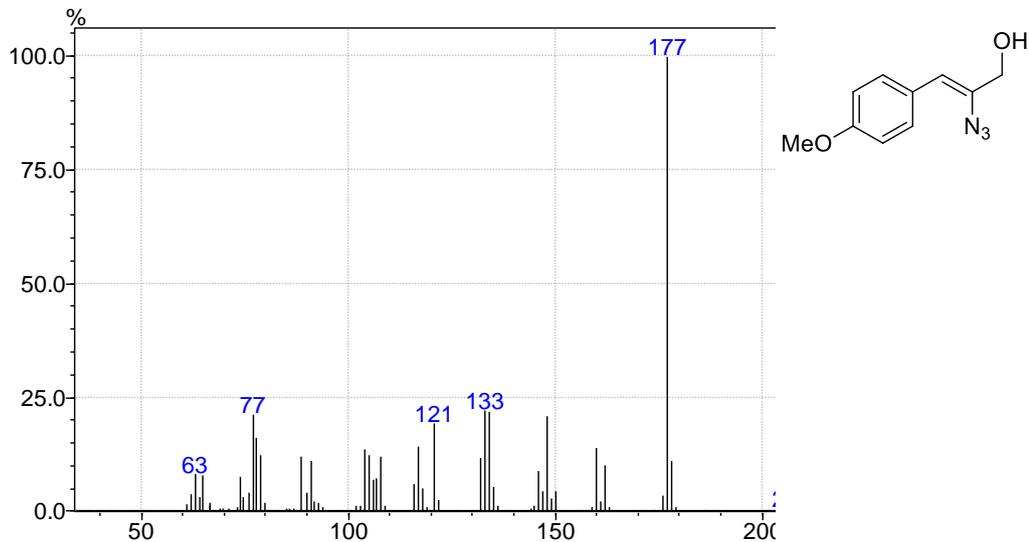
Espectro 89: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-azido-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ol (**129b**).



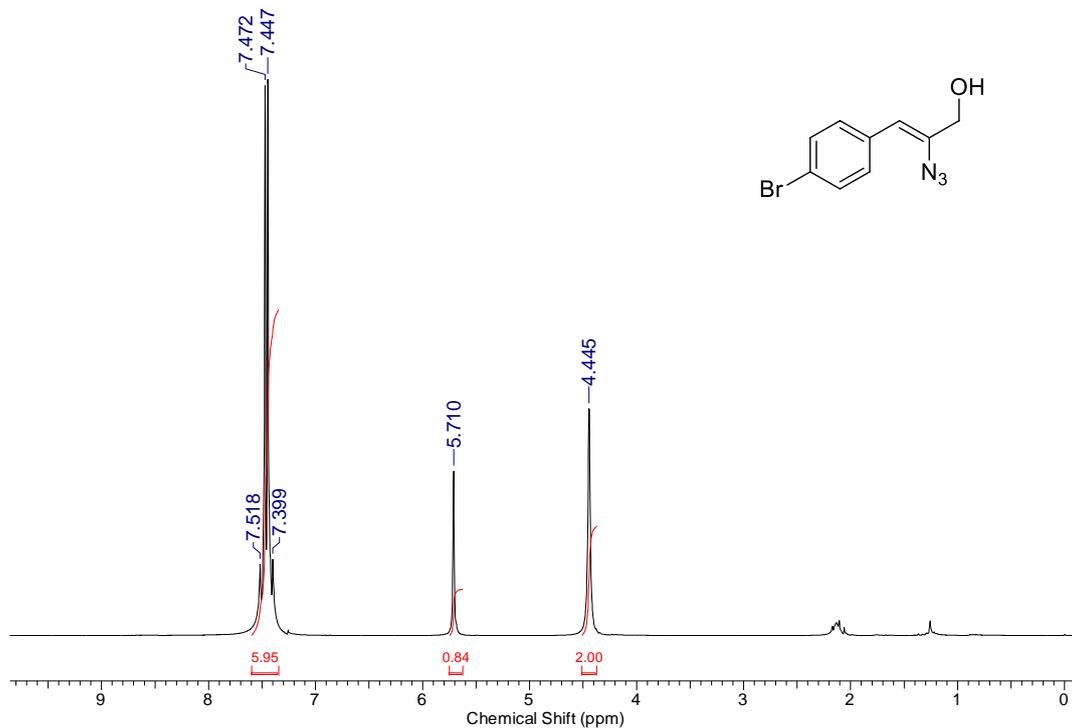
Espectro 90: DEPT de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do (Z)-2-azido-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ol (**129b**).



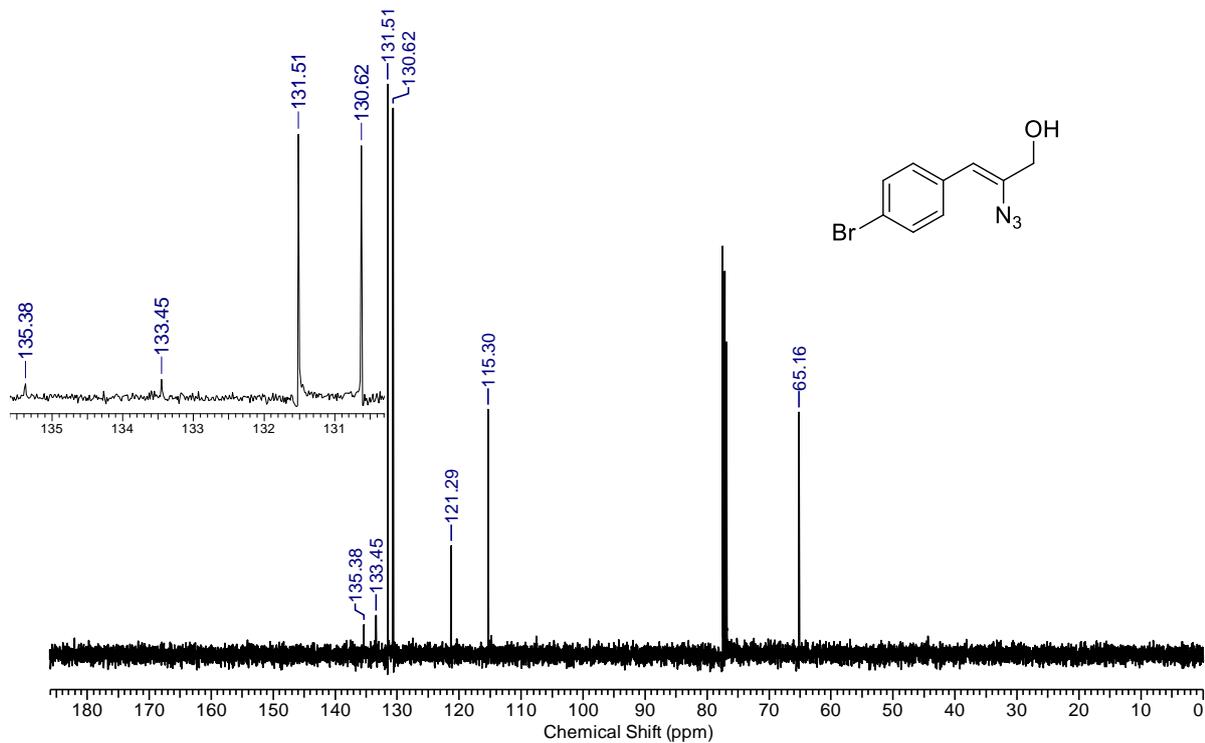
Espectro 91: IV (KBr) do (Z)-2-azido-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ol (**129b**).



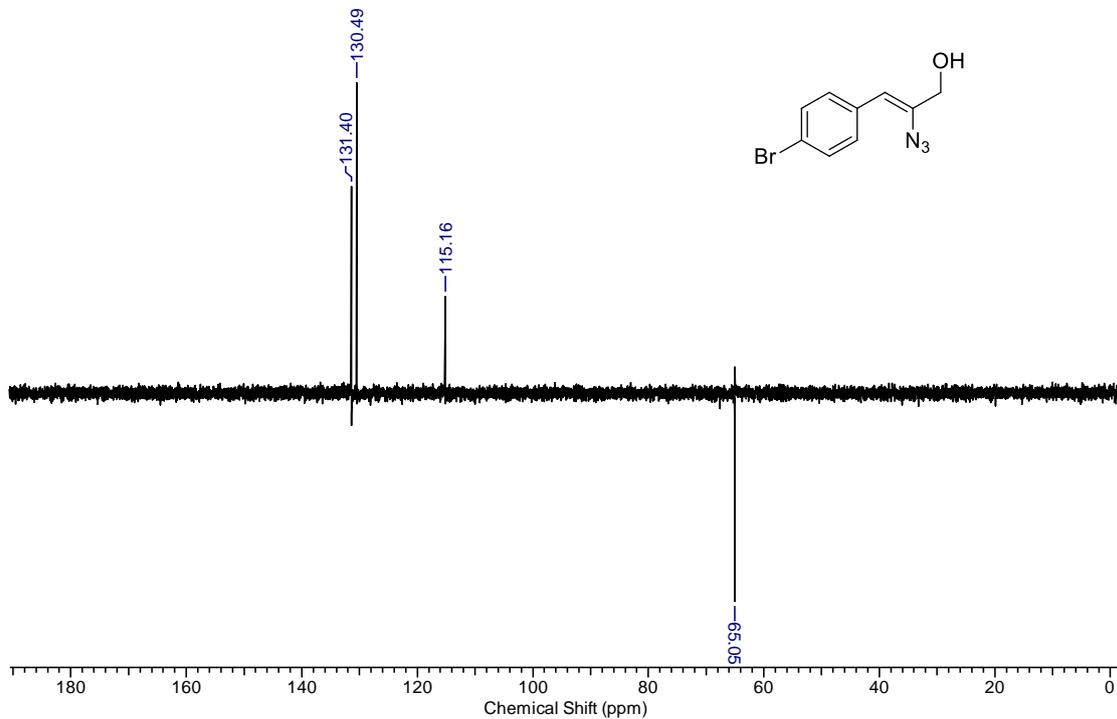
Espectro 92: Espectro de massas do (Z)-2-azido-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ol (**129b**) obtido por CG-MS.



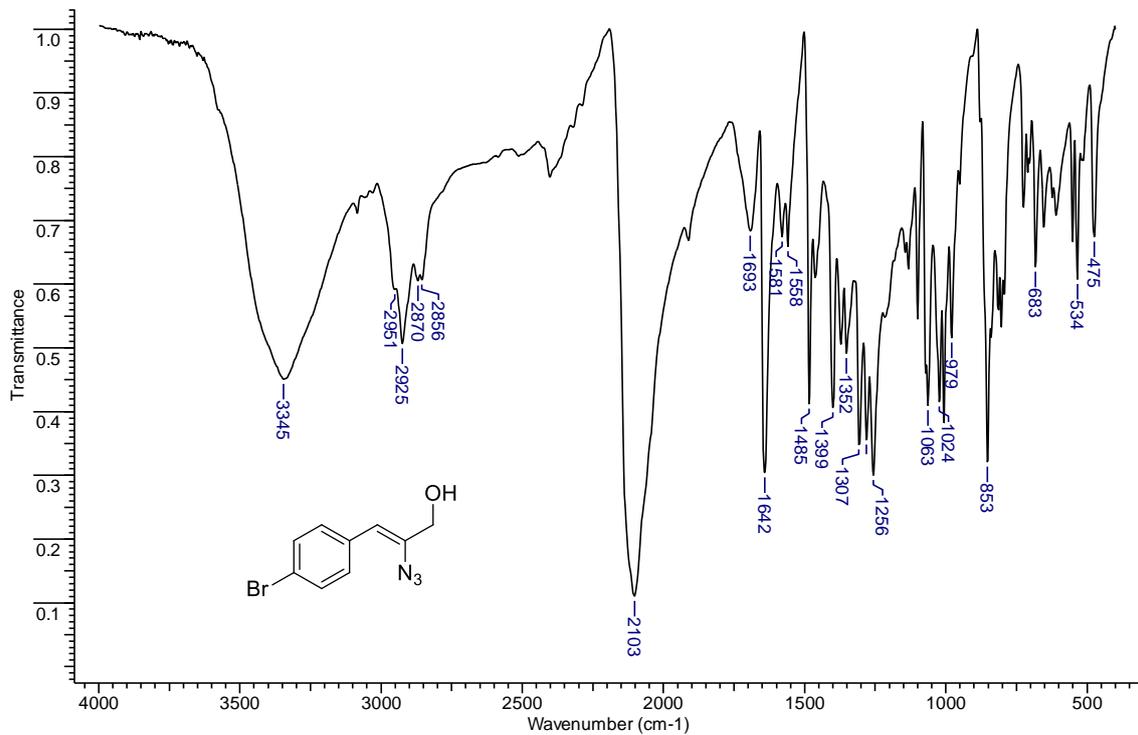
Espectro 93: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (Z)-2-azido-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ol (**129c**).



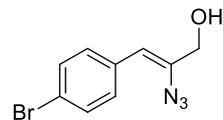
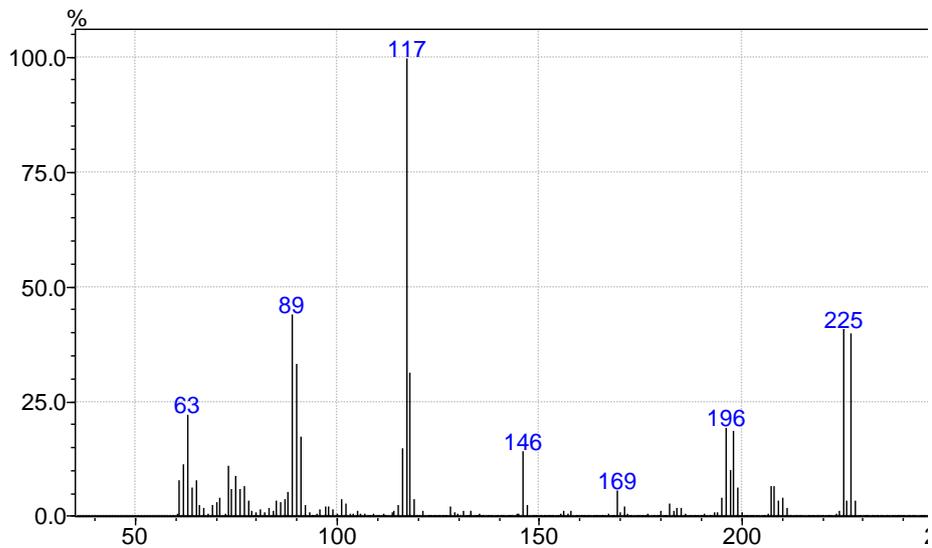
Espectro 94: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-azido-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ol (**129c**).



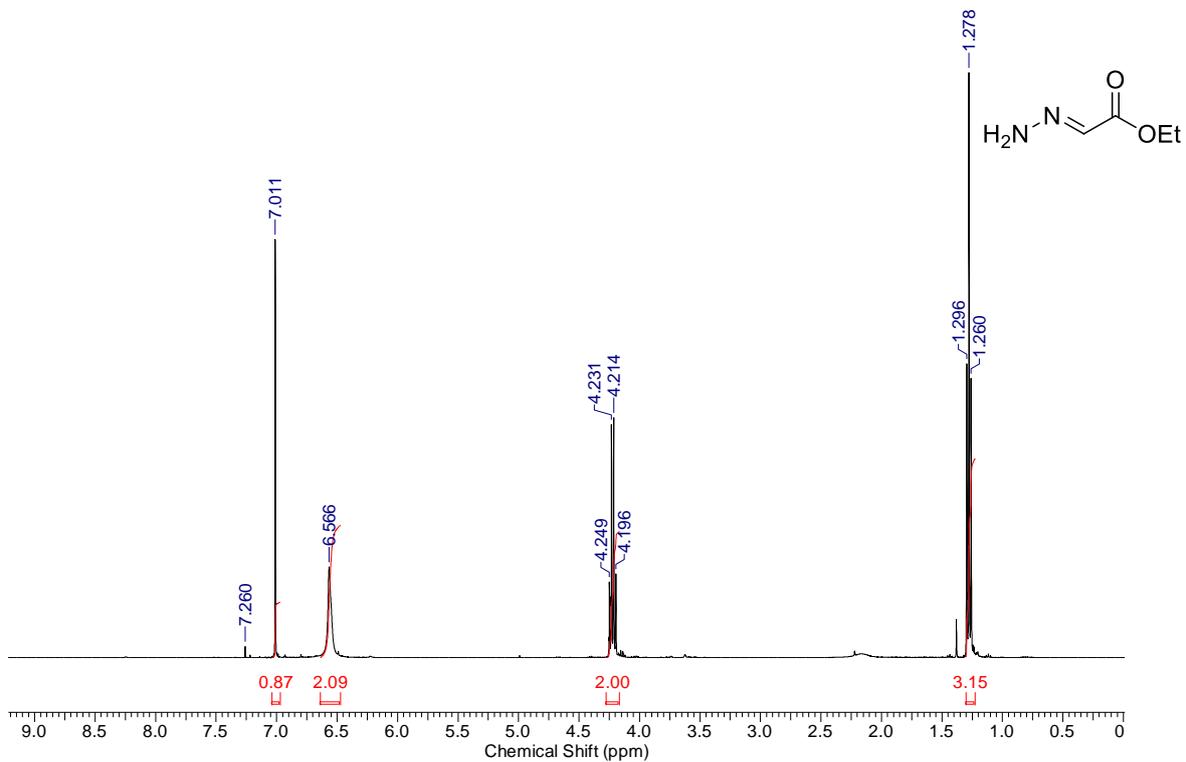
Espectro 95: DEPT de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-azido-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ol (**129c**).



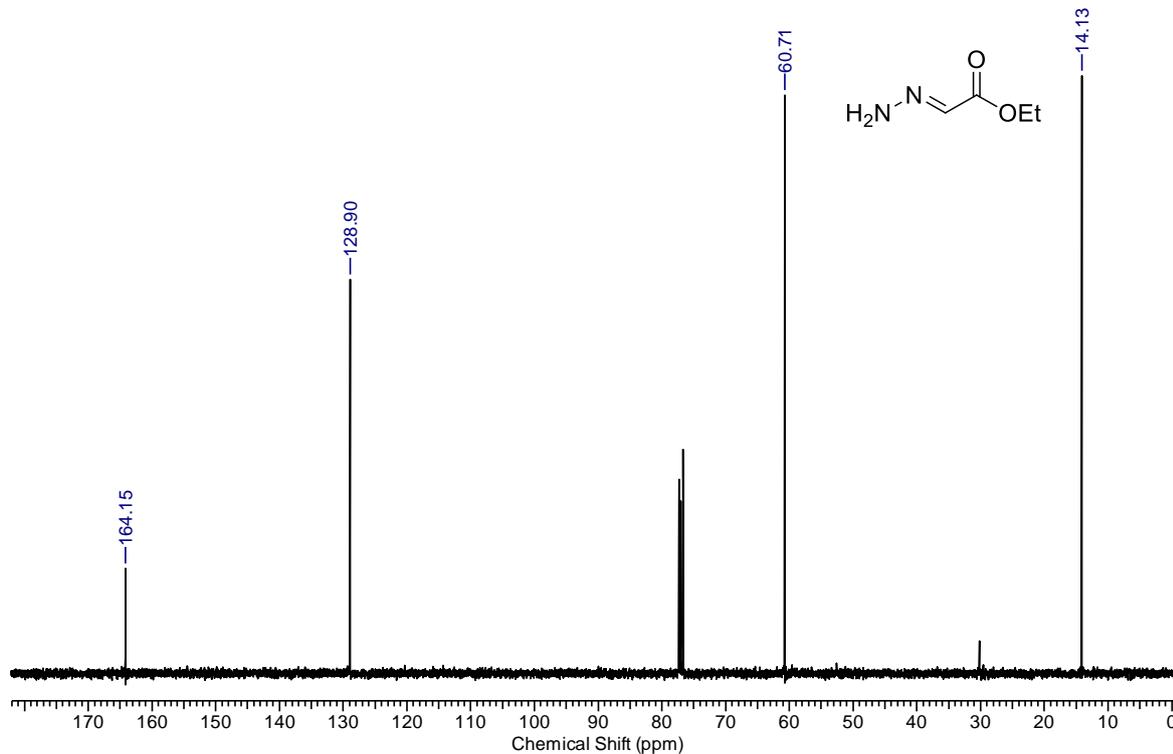
Espectro 96: IV (KBr) do (Z)-2-azido-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ol (**129c**).



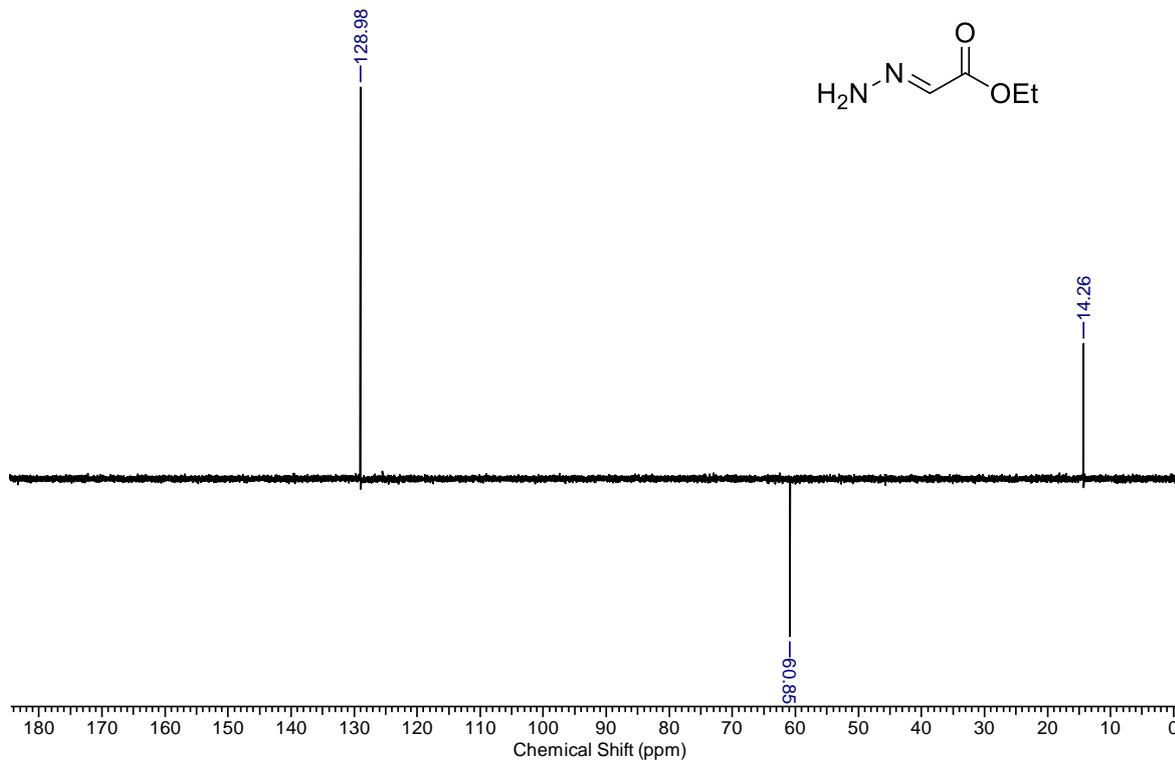
Espectro 97: Espectro de massas do (Z)-2-azido-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ol (**129c**) obtido por CG-MS.



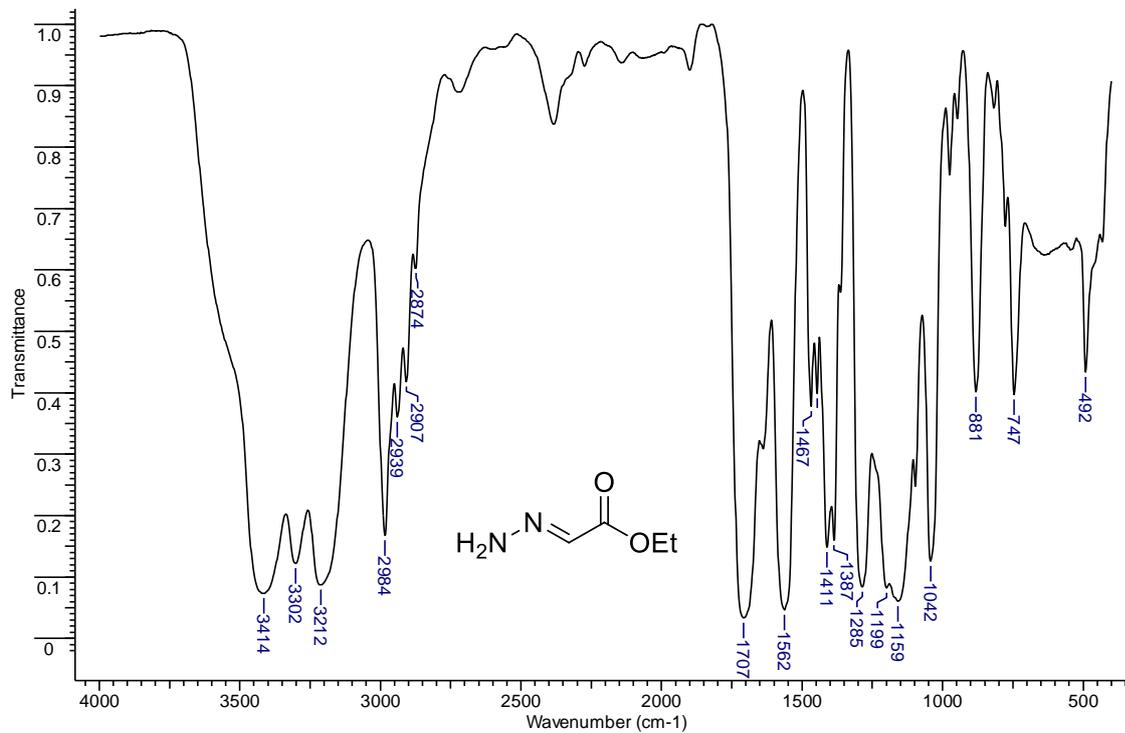
Espectro 98: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (*E*)-2-hidrazonoacetato de etila (**131**).



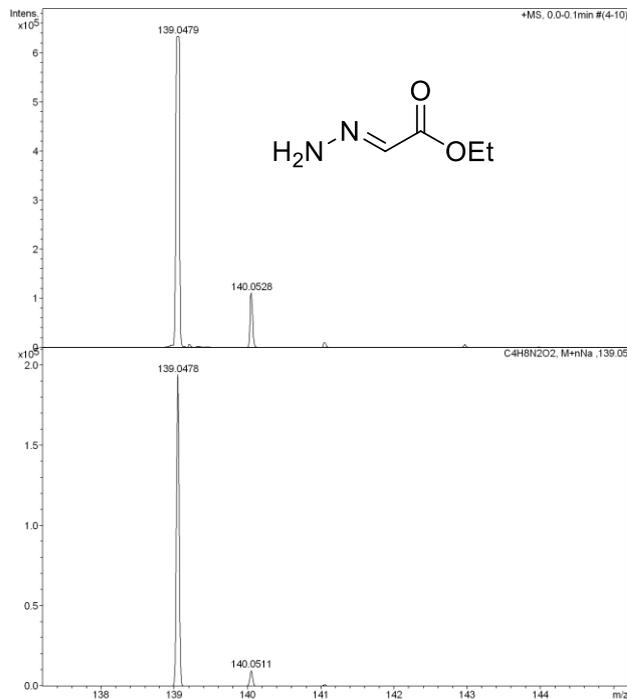
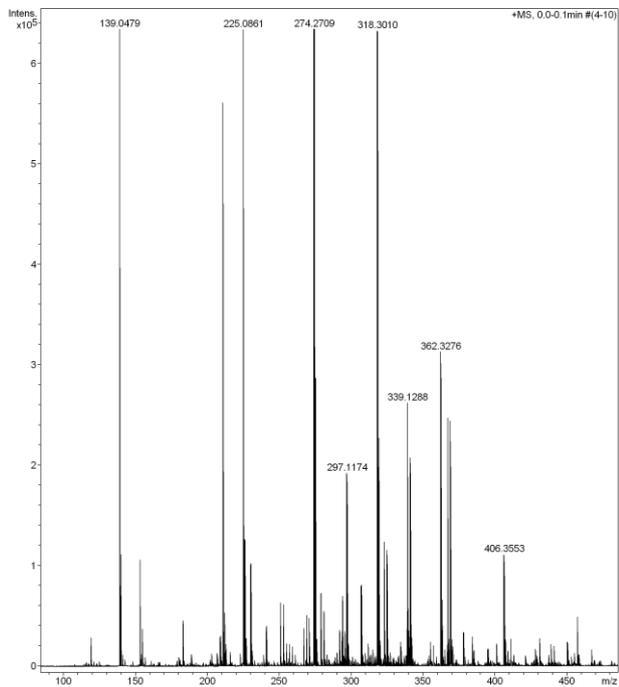
Espectro 99: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do *(E)*-2-hidrazonoacetato de etila (**131**).



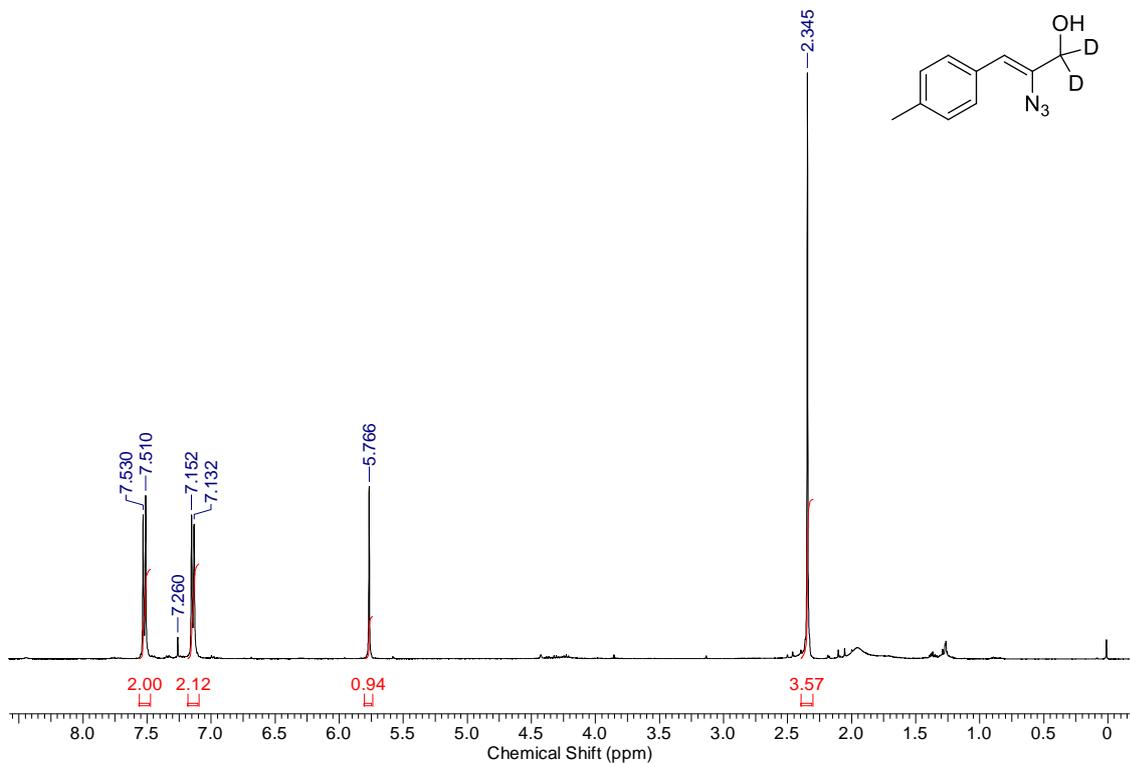
Espectro 100: DEPT de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (*E*)-2-hidrazonoacetato de etila (**131**).



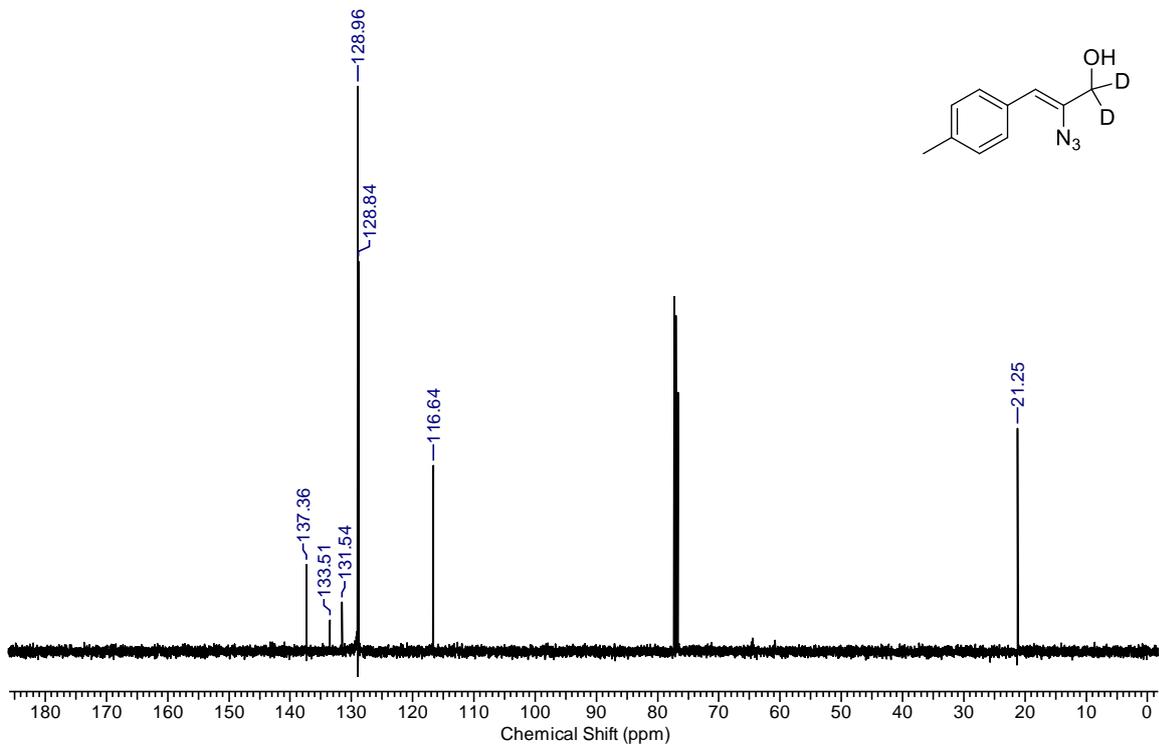
Espectro 101: IV (KBr) do (*E*)-2-hidrazonoacetato de etila (**131**).



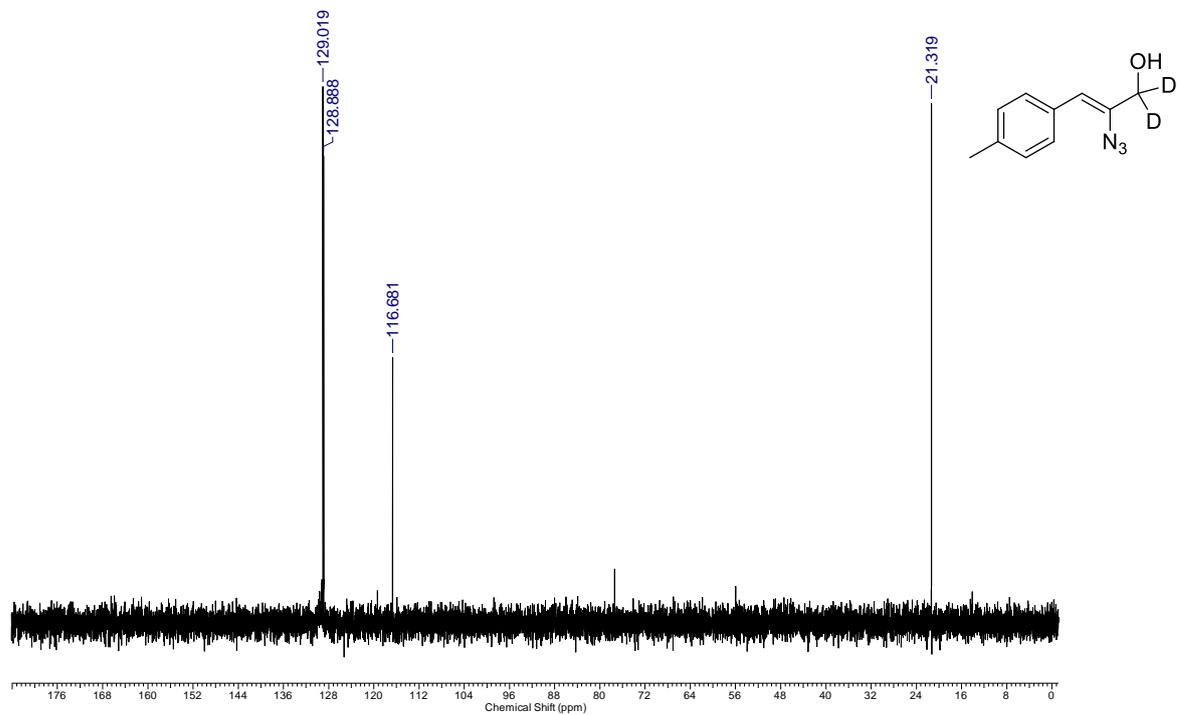
Espectro 102: Espectro de massas do (*E*)-2-hidrazonoacetato de etila (**131**) obtido por CG-MS.



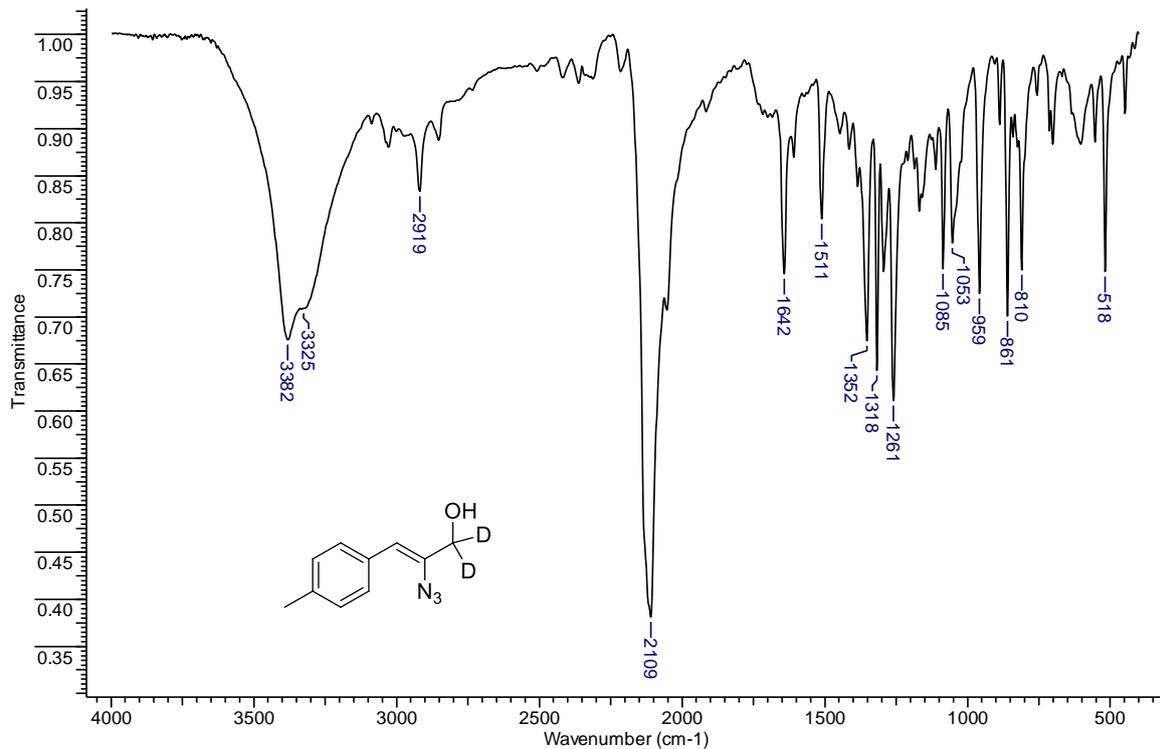
Espectro 103: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 2-azido-3-(4-metilfenil)-prop-2-en-1,1,1-d₂-1-ol (**137**).



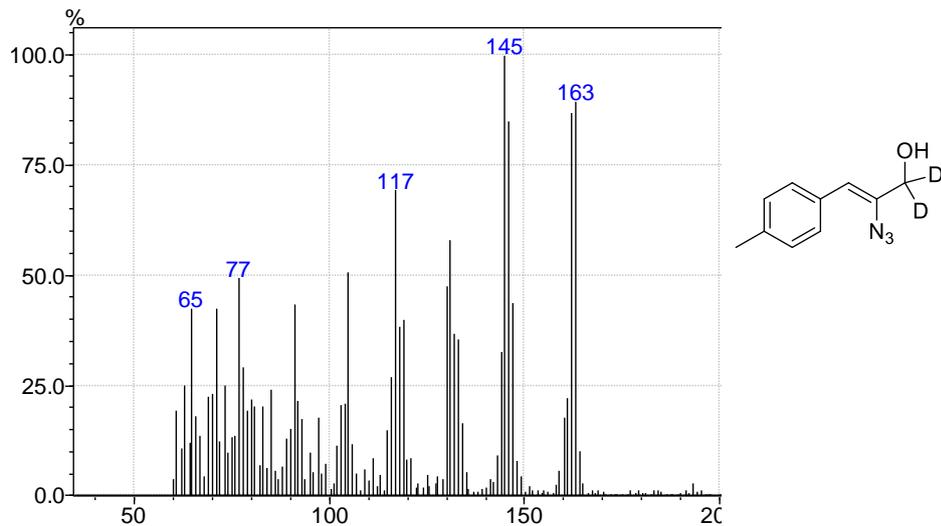
Espectro 104: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-azido-3-(4-metilfenil)-prop-2-en-1,1-d₂-1-ol (**137**).



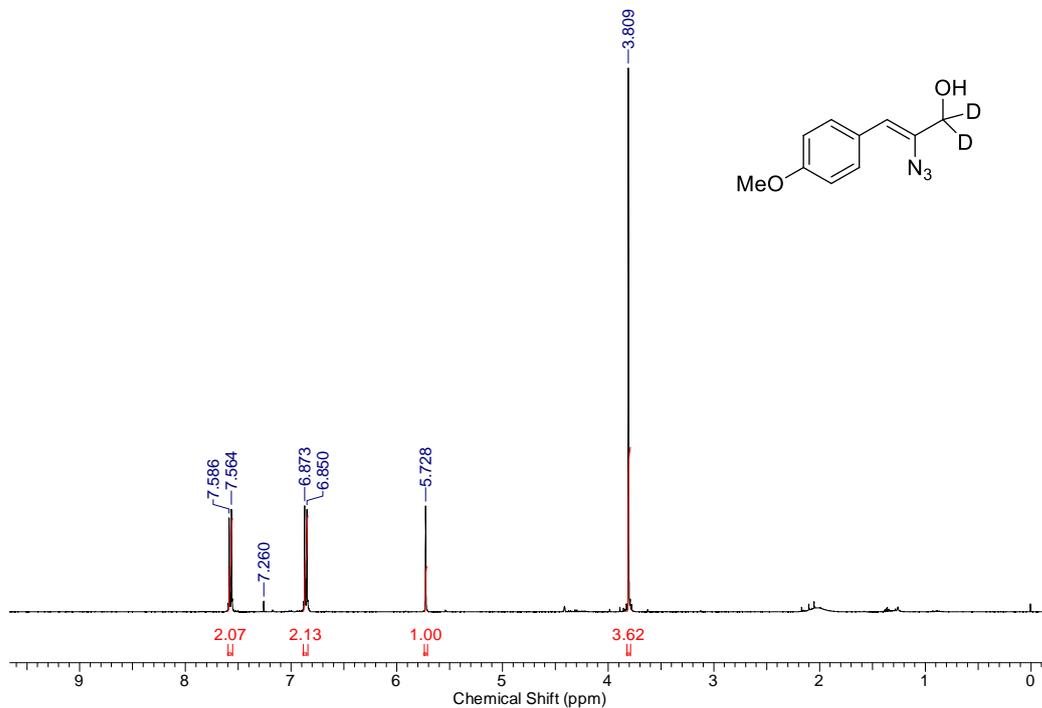
Espectro 105: DEPT de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-azido-3-(4-metilfenil)-prop-2-en-1,1-d₂-1-ol (**137**).



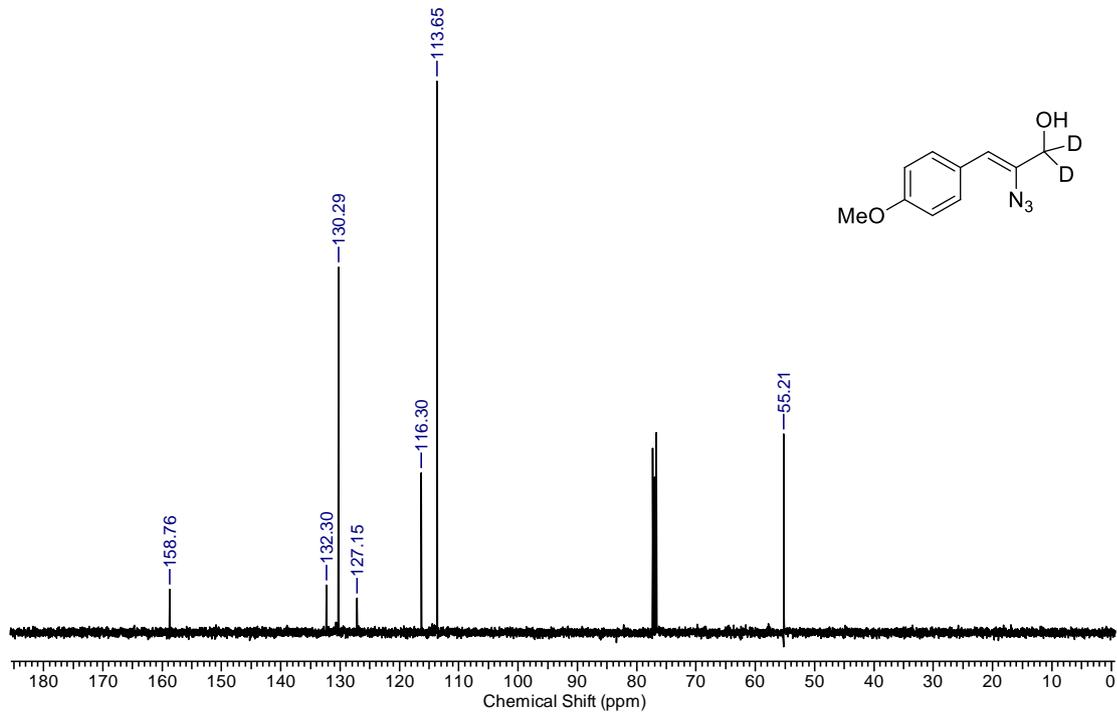
Espectro 106: IV (KBr) do 2-azido-3-(4-metilfenil)-prop-2-en-1,1-d₂-1-ol (**137**).



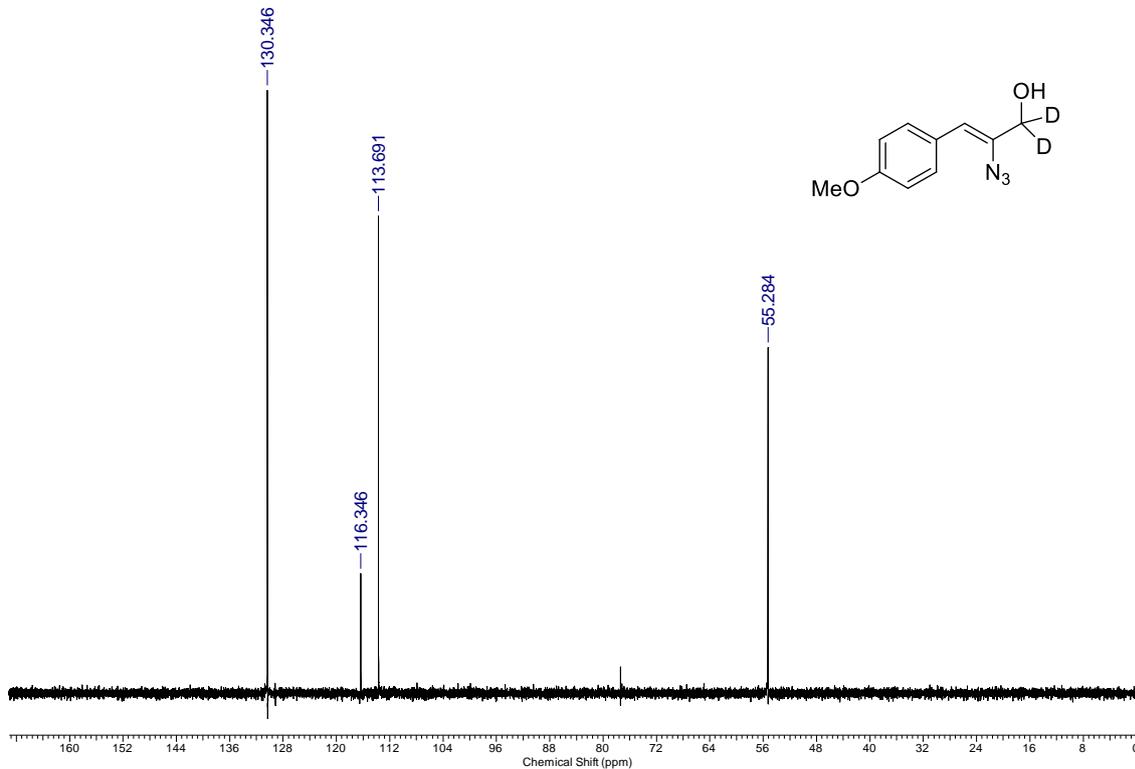
Espectro 107: Espectro de massas do 2-azido-3-(4-metilfenil)-prop-2-en-1,1-d₂-1-ol (**137**) obtido por CG-MS.



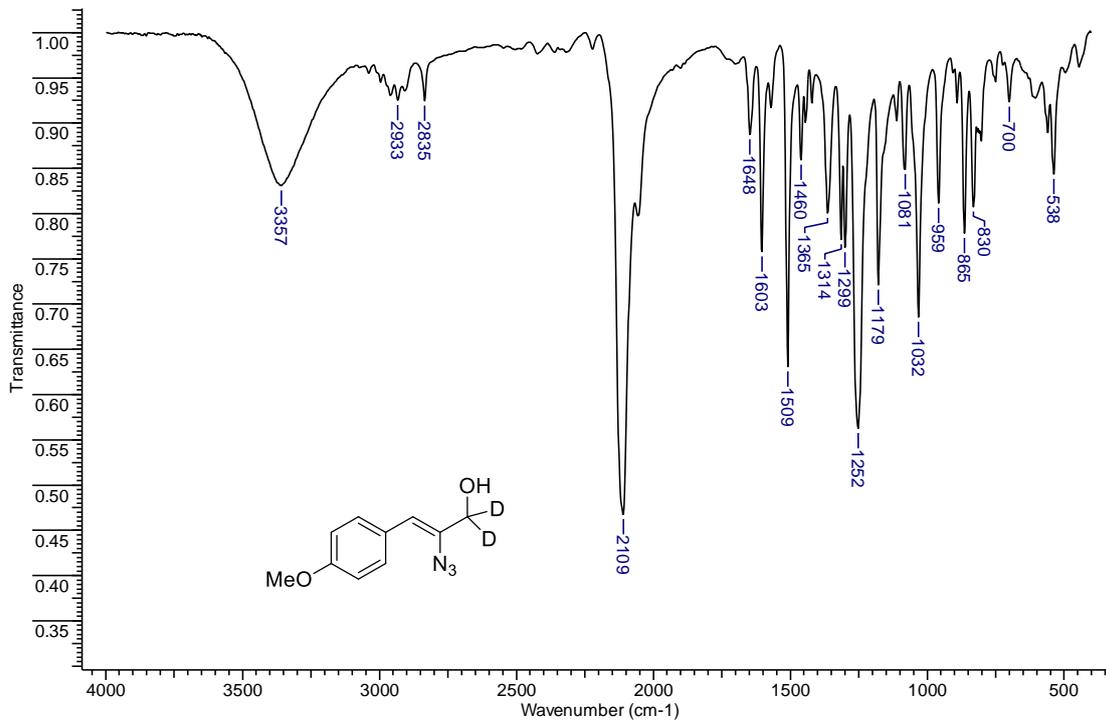
Espectro 108: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 2-azido-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1,1-d₂-1-ol (**137b**).



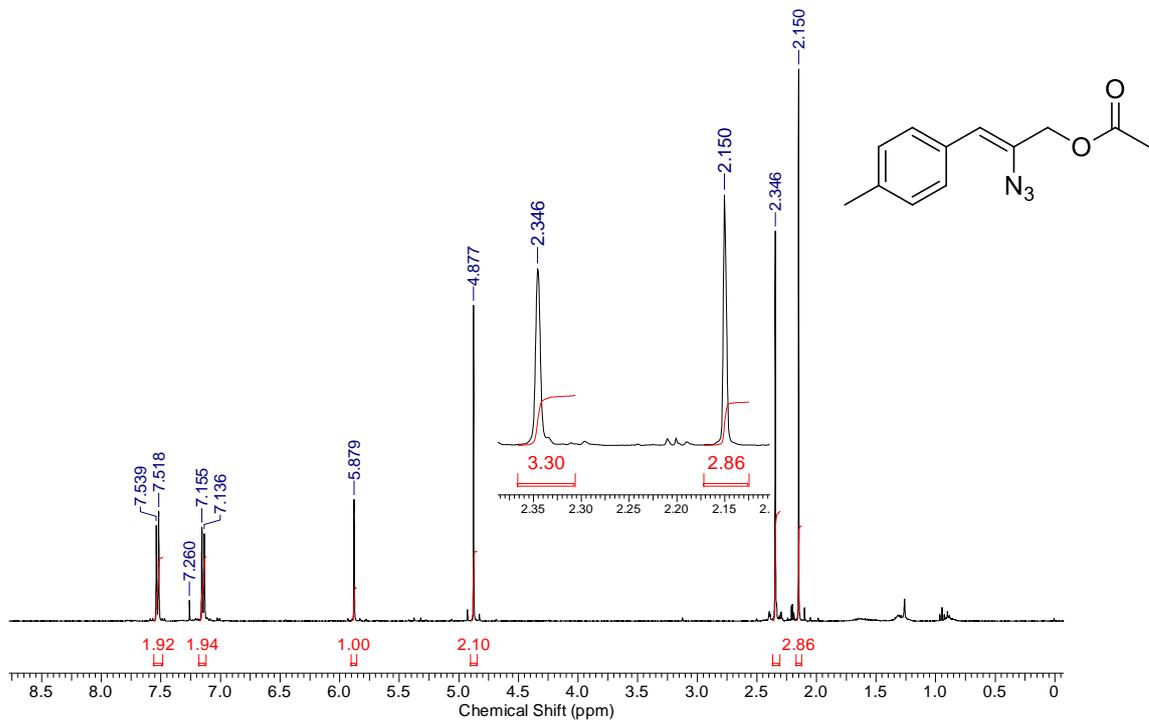
Espectro 109: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 2-azido-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1,1-d₂-1-ol (**137b**).



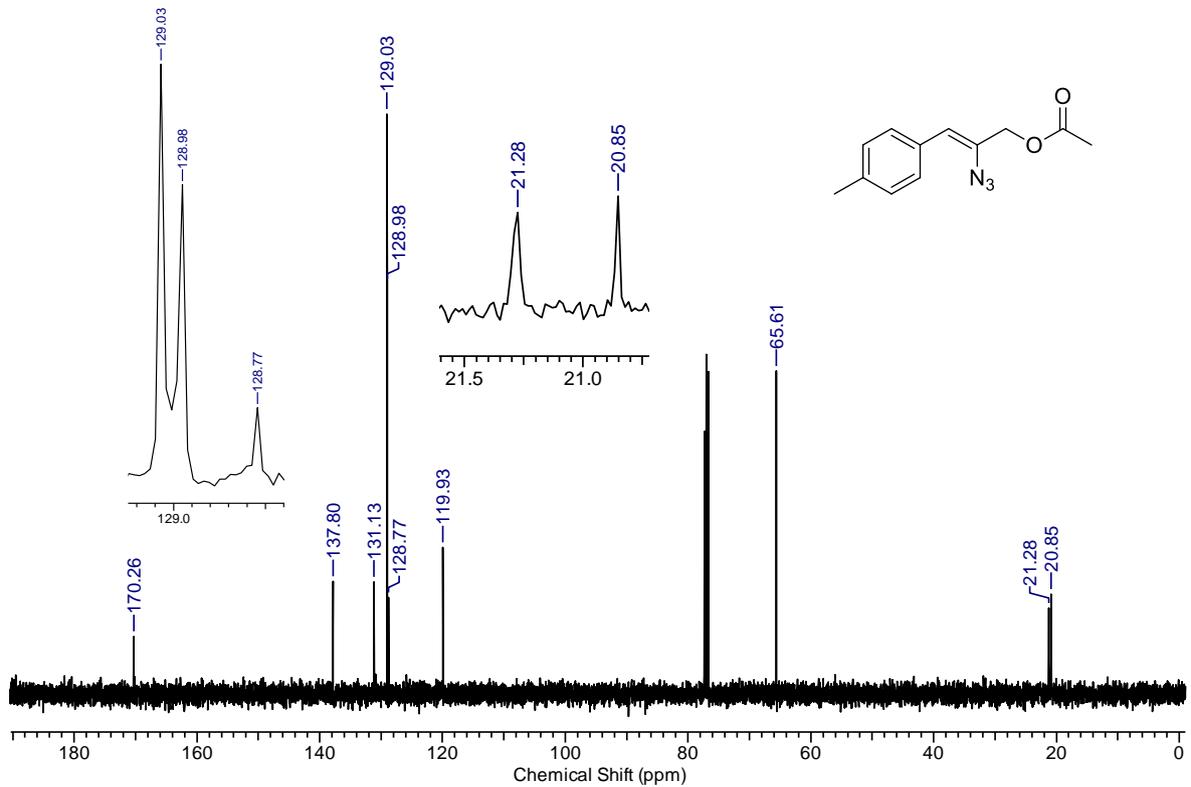
Espectro 110: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-azido-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1,1-d₂-1-ol (**137b**).



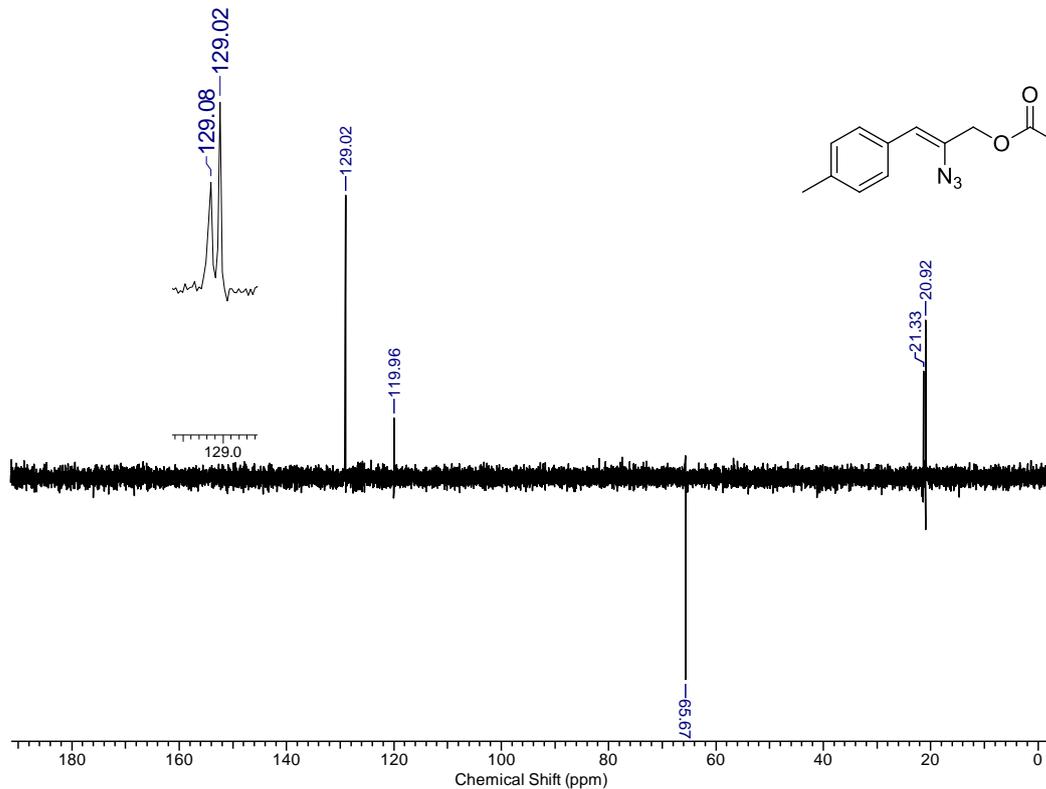
Espectro 111: IV (KBr) do 2-azido-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1,1-d₂-1-ol (**137b**).



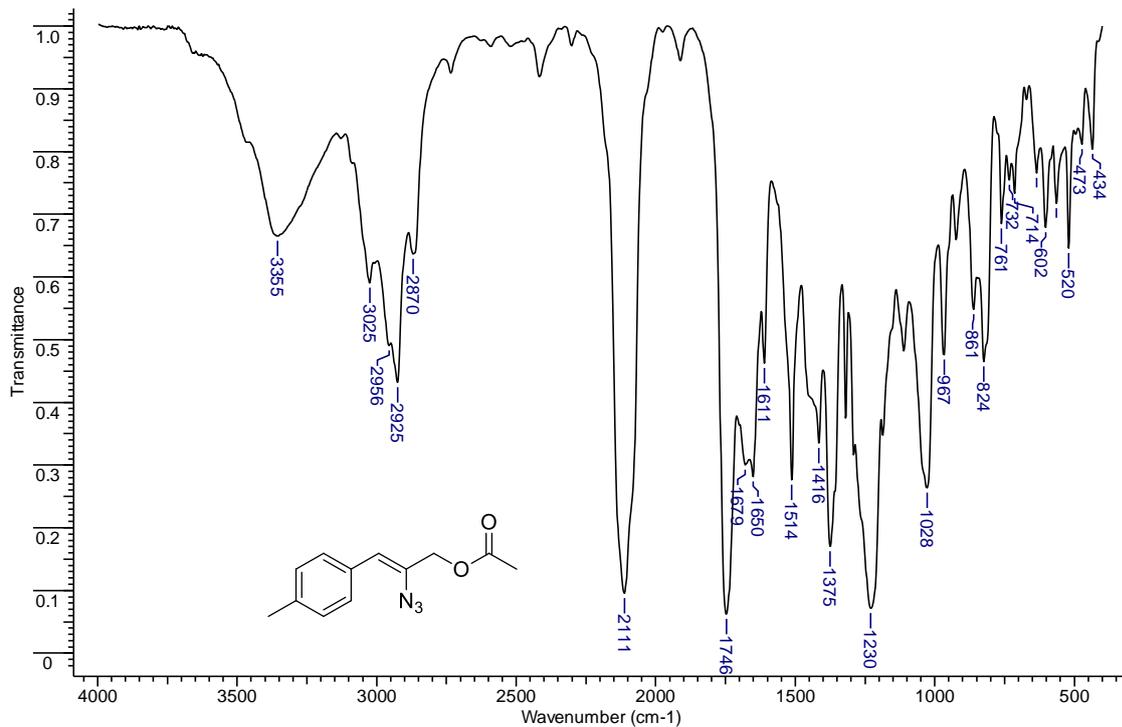
Espectro 112: RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) do acetato de (*Z*)-2-azido-3-(4-metilfenil)-prop-2-en-1-ila (**140**).



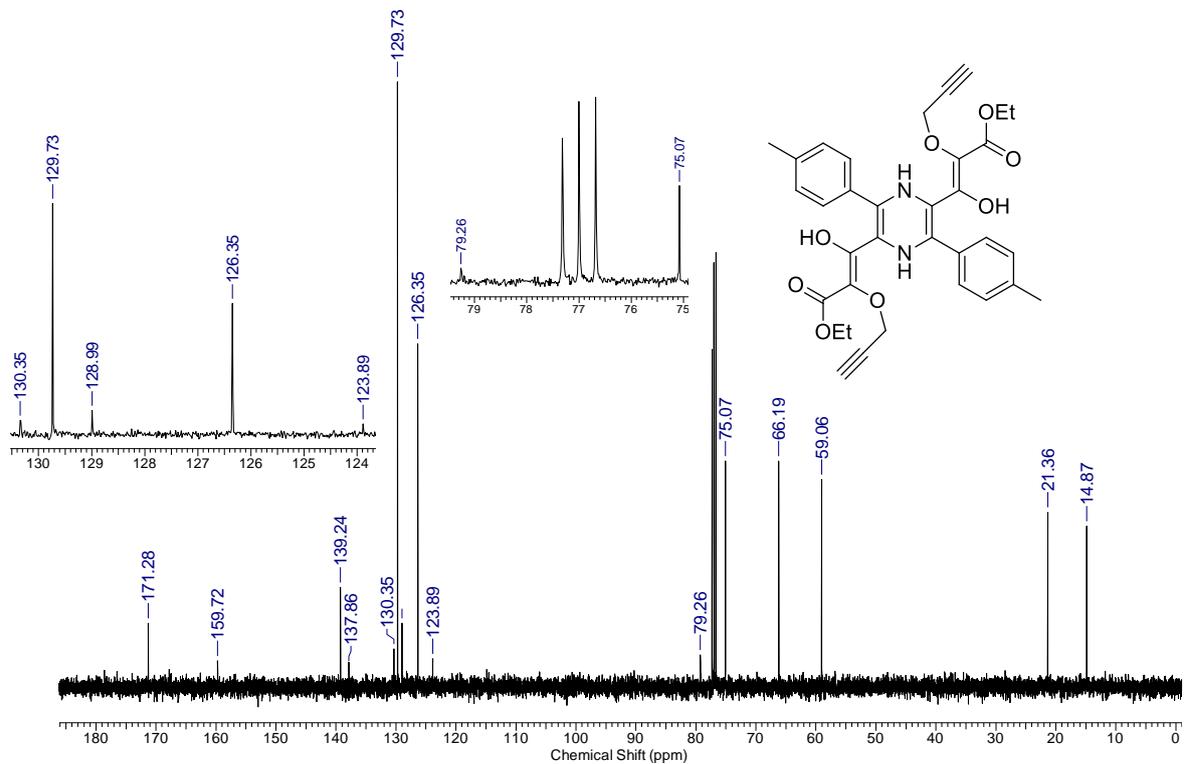
Espectro 113: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do acetato de (Z)-2-azido-3-(4-metilfenil)-prop-2-en-1-ila (**140**).



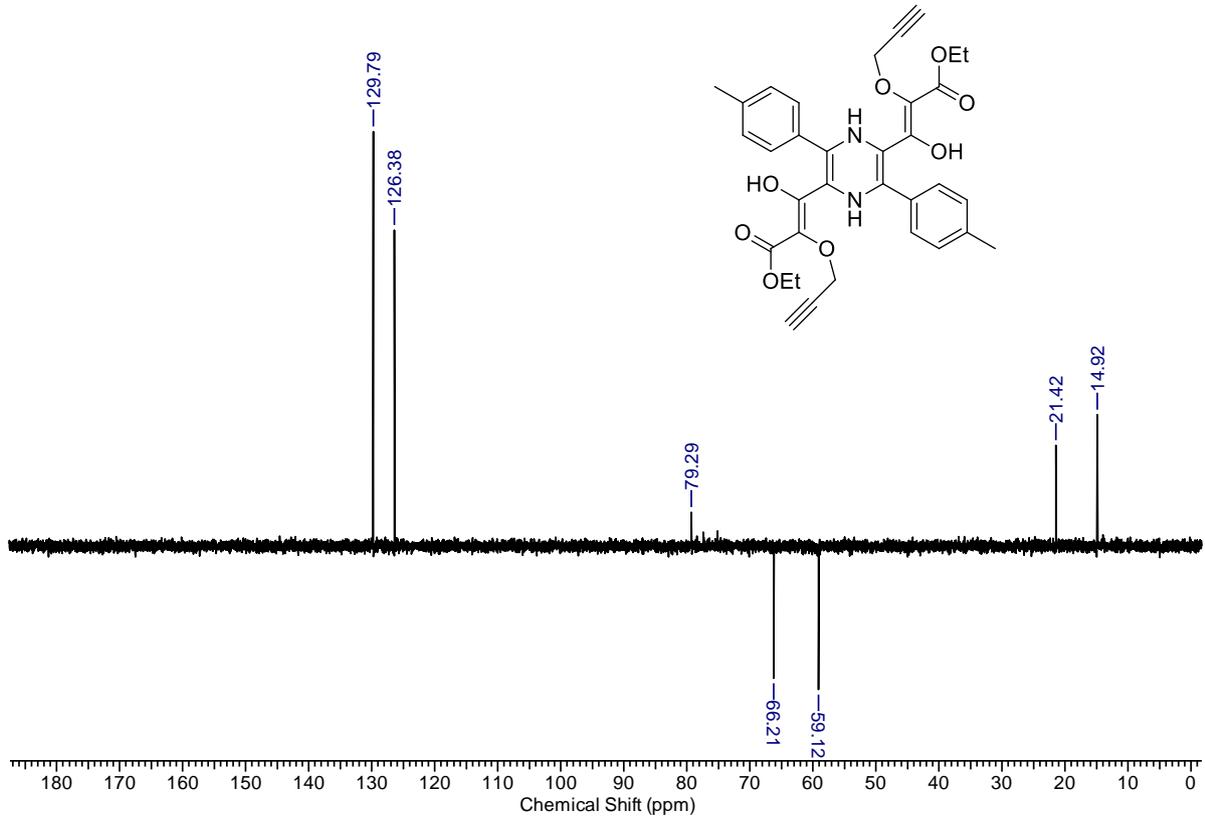
Espectro 114: DEPT de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do acetato de (Z)-2-azido-3-(4-metilfenil)-prop-2-en-1-ila (**140**).



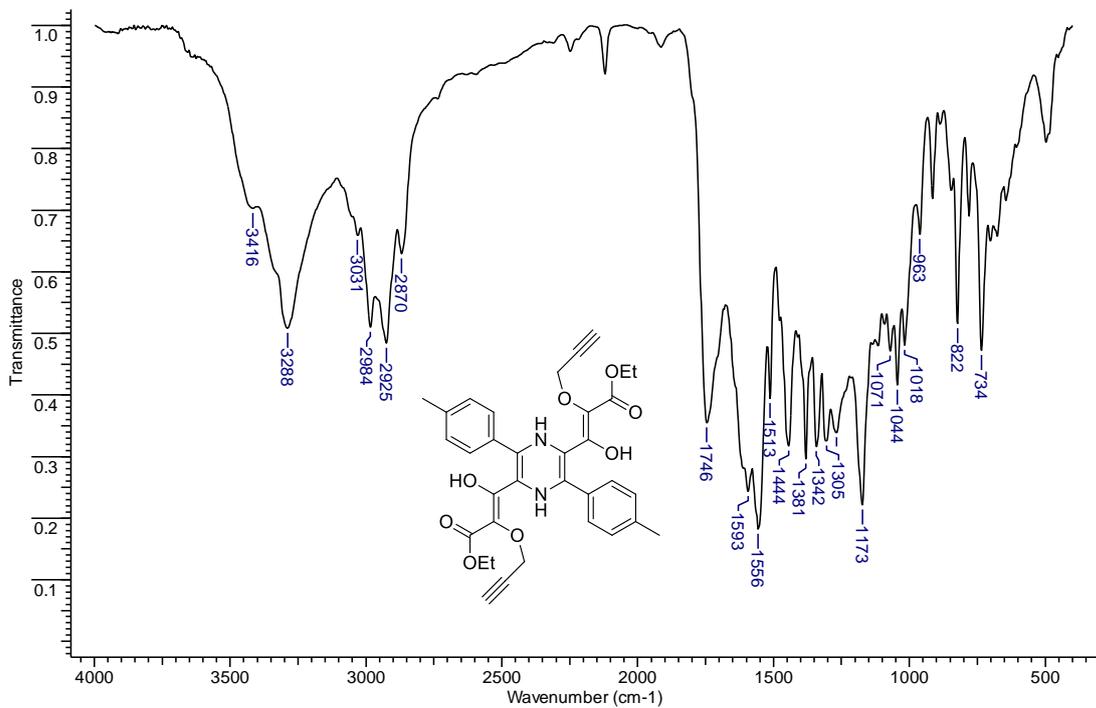
Espectro 115: IV (KBr) do acetato de (Z)-2-azido-3-(4-metilfenil)-prop-2-en-1-ila (**140**).



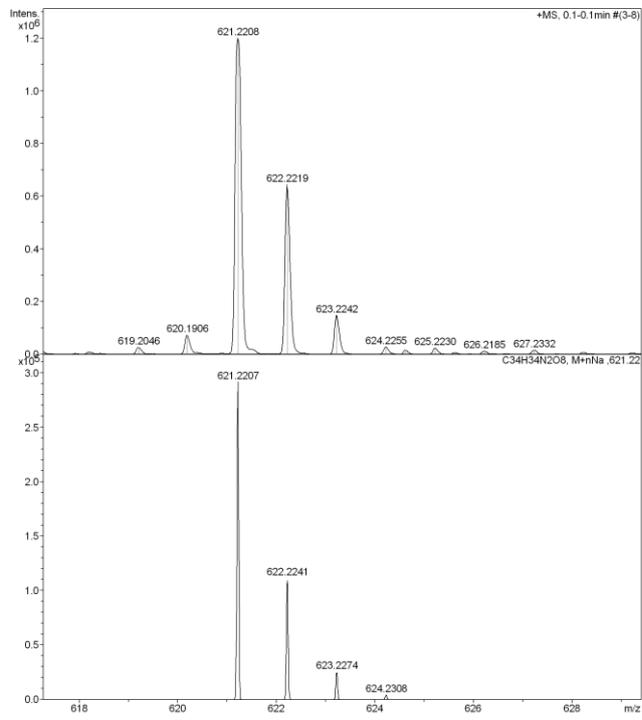
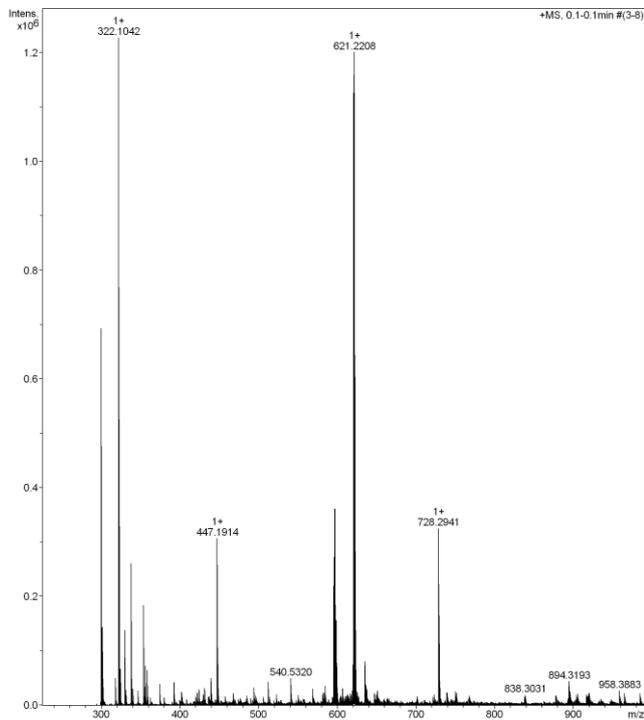
Espectro 117: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da *N,N'*-dihidropirazina (**144**).



Espectro 118: DEPT de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) da *N,N'*-dihidropirazina (**144**).



Espectro 119: IV (KBr) da *N,N'*-dihidropirazina (144).



Espectro 120: EMAR (ESI-qTOF) da *N,N'*-dihidropirazina (144).



Amine-mediated synthesis of amides from 1,3-dicarbonyl compounds through a domino diazo transfer/aminolysis process



Taíssa A. Costin, Luiz G. Dutra, Adailton J. Bortoluzzi, Marcus M. Sá*

Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC 88040-900, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:
Received 25 April 2017
Received in revised form
5 June 2017
Accepted 7 June 2017
Available online 10 June 2017

Keywords:
Diazo transfer
 α -Diazo- β -keto esters
Knoevenagel reaction
 α -Alkylideneamides
Intra-2-carboxamides
Intramolecular C–H insertion

ABSTRACT

The dual role of amines as both catalysts and substrates for the synthesis of diazo compounds or carboxamides from 1,3-dicarbonyl compounds is described herein. In the presence of a suitable diazo transfer agent, primary and cyclic secondary amines act as basic catalysts for the diazo transfer reaction to malonates, β -keto esters, and β -diketones. Depending on the structure of the 1,3-dicarbonyl compound and the nucleophilicity of the amine, the resulting α -diazo- β -keto ester undergoes cleavage of the acyl group to give amides. A multifunctionalized γ -azido- α -diazo- β -keto ester was cleanly prepared in good yields by this one-pot protocol under practical and safe conditions, being employed in a Knoevenagel-type condensation with aromatic aldehydes to give densely functionalized diazo azide compounds. Further treatment of these unsaturated γ -azido- α -diazo- β -keto esters with primary amines readily furnished the corresponding α -azidocarbamamides in high yields, which were used in the synthesis of novel in situ-2-carboxamides through the sodium-catalyzed intramolecular C–H insertion.

© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Contemporary organic synthesis is founded on the design of chemical processes that are not only efficient, selective and reliable, but also environmentally friendly. To be both environmentally and economically acceptable, novel synthetic procedures should eliminate (or drastically reduce) the use and generation of hazardous substances, allowing the set-up and work-up steps to be performed under operationally simple conditions.¹

Synthetic transformations involving α -diazo carbonyl compounds, including cyclopropanation, cycloaddition, and X–H insertion (X = C, N, O), have received considerable attention due to their versatility, allowing a multitude of carbo- and heterocyclic frameworks of biological and technological importance to be accessed.² Reactions involving α -diazo carbonyl compounds include domino processes consisting of sequential arrays of bond-forming and bond-breaking steps, which are frequently performed under mild conditions and are associated with a high thermodynamic driving force generating a single product together with innocuous byproducts (N_2 or small stable molecules).³

In spite of their recognized versatility as building blocks for the synthesis of carbo- and heterocyclic targets, the wider use of α -diazo carbonyl compounds is, at least in part, hampered by the limited availability of methods that are truly simple, efficient, inexpensive, and safe.⁴ The base-catalyzed diazo transfer reactions from sulfonyl azides to 1,3-dicarbonyl compounds remain the most studied method for the preparation of α -diazo carbonyl compounds.⁵ Despite its broad applicability, this transformation presents a number of disadvantages, including the use of large amounts of base, toxic solvents, and shock-sensitive chemicals, slow conversions to the product, and the generation of large quantities of residues.^{6,7}

In the case of *para*-toluenesulfonyl azide (tosyl azide, TsN₃), this diazo transfer reagent is associated with a risk of explosion during manipulation, due to its sensitivity to mechanical shock.⁷ Moreover, the generation of one equivalent of tosyl amide (TsNH₂) as the byproduct of the diazo transfer reaction using TsN₃ causes serious issues concerning the isolation and purification of the desired diazo product. While several modified diazo transfer reagents have been designed to avoid the constraints imposed by the use of tosyl azide and its byproduct tosyl amide, most of them are expensive, commercially unavailable or have limited application.⁸ Therefore, the development of greener and more effective synthetic methods for the preparation of α -diazo carbonyl compounds is of considerable interest.

* Corresponding author. M&O Lab (Laboratory of Methodology and Organic Synthesis), Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC 88040-900, Brazil.
E-mail address: marcus.sa@ufsc.br (M.M. Sá).