

LUIZ GUSTAVO DUTRA

**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 apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química, Departamento de Química, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Química.

Área de concentração: Química Orgânica

Orientador: Prof. Dr. Marcus Mandolesi Sá

Florianópolis
2015

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

DUTRA, LUIZ GUSTAVO

NOVAS METODOLOGIAS EFICIENTES PARA A REAÇÃO DE
TRANSFERÊNCIA DE DIAZO: PREPARAÇÃO DE α -AZIDO- β -DIAZO- γ -
CETO ÉSTER E APLICAÇÕES NA SÍNTESE DE AMIDAS E INDÓIS / LUIZ
GUSTAVO DUTRA ; orientador, Marcus Mandolesi Sá -
Florianópolis, SC, 2015.

294 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, . Programa de Pós-Graduação em Química.

Inclui referências

1. Química. 2. diazo-cabonilados. 3. α -azido
cinamamidas. 4. indóis. I. Sá, Marcus Mandolesi. II.
Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-
Graduação em Química. III. Título.

FOLHA DE ASSINATURAS

À minha amada esposa Geovana Garcia Terra e nossa filha
Bibiana Terra Dutra

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal de Santa Catarina pela oportunidade de desenvolver um trabalho científico que contribui para o refinamento da minha formação profissional, fazendo esse curso no Programa de Pós-Graduação em Química e aos professores do PPGQ que contribuíram para essa formação durante este período.

Ao professor Marcus Mandolesi Sá pela oportunidade de me aceitar como um integrante do seu grupo de pesquisa, pela orientação, incentivo, confiança e principalmente pelo entendimento da minha situação ao longo dessa caminhada.

À minha esposa Geovana Garcia Terra pelas companhias no laboratório, pelo apoio em todos os momentos dessa caminhada, pela ajuda na recristalização e obtenção da estrutura cristalina e acima de tudo pelo amor, carinho, companheirismo e amizade que temos.

À CAPES pela bolsa, CNPq e INCT-Catálise e também pela UFSC pelo suporte financeiro concedido.

Ao CEBIME (Laboratório Central de Biologia Molecular Estrutural) e à técnica Elis pelas análises de EMAR.

À Graça e ao Jadir, aos funcionários da Central de Análises e a todos os demais funcionários da Universidade por todos os serviços prestados.

Aos colegas de laboratório, Misa, Marcelo, Lidiane, Tula, Thaís, Henrique, Marcos, Sandro, Jahn, Adrielle, Laís, professor Joussef pela amizade, convivência e pela troca de conhecimentos e um agradecimento especial a Taíssa pela ajuda incondicional nessa reta final do trabalho.

A Cristine por ter trabalhado concomitantemente no projeto das peneiras moleculares, desenvolvendo uma ótima amizade e companheirismo profissional.

A minha filha Bibiana pela renovação da esperança que trouxe as nossas vidas e a força dessa criança iluminada.

À toda minha família, pai, mãe, irmãs e a todos os meus amigos, especialmente aqueles que contribuíram para que eu alcançasse o meu objetivo.

"Buenas e me espalho! Nos pequenos dou de prancha
e nos grandes dou de talho!"

Capitão Rodrigo Cambará

RESUMO

Neste trabalho foram desenvolvidas novas metodologias para a obtenção de diazo compostos 1,3-dicarbonilados em bons rendimentos e em tempos reacionais curtos. Compostos α -diazo carbonilados foram obtidos sob condições reacionais brandas usando peneira molecular 4Å comercial ou catalisadores análogos. Os melhores resultados foram com 4A-1000, um material sintético isento de potássio obtido a partir do aquecimento da peneira molecular 4Å a 1000 °C. As aminas primárias e secundárias (*n*-butilamina, alilamina, morfolina, pirrolidina, piperidina e a *t*-butilamina) também atuaram como catalisadores na reação de transferência de diazo e dependendo das condições reacionais e da amina, atuaram como nucleófilo levando a formação de amidas de maneira *one pot*, em condições brandas e em tempos reacionais curtos. Uma diversidade de metodologias foram desenvolvidas para a síntese do γ -azido- α -diazo- β -ceto éster, o qual pôde ser utilizado como substrato para a reação de condensação de Knoevenagel, catalisada por um sal de amônio (acetato de pirrolidínio ou 3-cloropropionato de pirrolidínio), para obter diversos γ -azidovinil- α -diazo- β -ceto ésteres, em bons rendimentos. Esses γ -azidovinil- α -diazo- β -ceto ésteres também participaram na reação de aminólise a partir do tratamento com diferentes aminas primárias e uma secundária (*n*-butilamina, alilamina, benzilamina e pirrolidina), fornecendo uma diversidade de α -azido cinamamidas com alto grau de pureza. Estas amidas funcionalizadas foram utilizadas posteriormente como precursores de 1*H*-indol-2-carboxamidas, por meio de uma reação de inserção C-H intramolecular catalisada por Rh₂(AcO)₄.

Palavras chaves: diazo-carbonilados, α -azido cinamamidas, indóis.

ABSTRACT

In this study we developed new methods for obtaining α -diazo carbonyl compounds by diazo transfer reaction in good yields and short reaction times. α -Diazo carbonyl compounds were obtained under mild conditions in good to high yields using commercial molecular sieve 4A or analogues as the catalyst. The best catalyst was found to be 4A-1000, a synthetic potassium-free nepheline obtained by heating molecular sieve 4A at 1000 °C. Primary and secondary amines (*n*-butylamine, allylamine, morpholine, pyrrolidine, piperidine and *t*-butylamine) also acted as catalysts in the diazo transfer reaction and, depending on the reaction conditions and the amine as nucleophiles, leading to the one-pot formation of amides under mild conditions and short reaction times. A diversity of methods were developed for the synthesis of γ -azido- α -diazo- β -keto ester, which was used as substrate for the Knoevenagel condensation reaction catalyzed by an ammonium salt (pyrrolidinium acetate or 3-chloropropionate), to give the various γ -azidovinyl- α -diazo- β -keto esters in good yields. These γ -azidovinyl- α -diazo- β -keto esters also participate in the aminolysis reaction through the treatment with primary and secondary amines (*n*-butylamine, allylamine, benzylamine, and pyrrolidine), providing a diversity of α -azido cinnamamides with high degree of purity. These functionalized amides were subsequently used as precursors of 1*H*-indole-2-carboxamides through the Rh₂(AcO)₄ catalyzed intramolecular C-H insertion reaction.

Keywords: diazo carbonylated, α -azido cinnamamides, indole.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estruturas canônicas que descrevem a função α -diazocarbonila.....	28
Figura 2. Possibilidades de síntese de azidas orgânicas.....	37
Figura 3. Compostos com atividade biológica que apresentam a função amida.....	45
Figura 4. Esqueleto indólico.....	49
Figura 5. Indóis com atividade biológica.....	49
Figura 6. Substratos que não reagiram com TsN ₃ utilizando a PM 4A ou 4A-1000 como catalisador.....	74
Figura 7. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do 2-azido- <i>N</i> -butilacetamida (112a).....	77
Figura 8. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) da 1-acetilpirrolidina (118a).....	84
Figura 9. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do (<i>Z</i>)-4-azido-5-(4-clorofenil)-2-diazo-3-oxopent-4-enoato de etila (123a).....	96
Figura 10. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do (<i>Z</i>)-2-azido- <i>N</i> -butil-3-(4-clorofenil)acrilamida (130a).....	104
Figura 11. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do (<i>Z</i>)-2-azido- <i>N</i> -butil-3-(4-clorofenil)acrilamida (130a).....	105
Figura 12. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do <i>N</i> -butil-6-metóxi-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida (132a).....	111
Figura 13. Estrutura molecular (ORTEP) para o <i>N</i> -butil-6-metóxi-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida (132a).....	112

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Otimização das condições reacionais para a reação de transferência de diazo utilizando catalisador heterogêneo. ^a	67
Tabela 2. Reação de transferência de diazo promovida pela PM 4A e 4A-1000. ^a	70
Tabela 3. Recuperação da PM 4A-1000 para a preparação do diazo éster 105a.	75
Tabela 4. Reação entre o β -ceto éster 54 e aminas secundárias cíclicas.	83
Tabela 5. Reação entre o β -ceto éster 99 e aminas secundárias cíclicas.	85
Tabela 6. Reação de transferência de diazo utilizando <i>t</i> -butilamina (78e) em THF. ^a	91
Tabela 7. Valores de pKa dos ácidos carboxílicos em água, tempos reacionais e rendimentos da reação de condensação para a obtenção do vinil azido diazo éster 123a.	98

LISTA DE ABREVIATURAS

AL – ácido de Lewis;
Ar – arila;
Bn – benzila;
BTHA- brometo de tetrahexilamônio
BTEAC – cloreto de benziltriethylamônio;
CCD – cromatografia em camada delgada;
d – duplete;
DABCO – 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano;
DBU – 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno;
dd – duplo duplete;
ddd – duplo duplo duplete;
DIPEA – *N,N*-diisopropiletilamina;
DMF – *N,N*-dimetilformamida;
DMSO – dimetilsulfóxido;
dt – duplo tripleto;
EMAR – espectrometria de massas de alta resolução;
Equiv – equivalente(s);
ESI-QTOF MS – *ElectroSpray Ionization Quadrupole Time of Flight Mass Spectrometry*
Et – etila;
IV – espectroscopia no infravermelho;
Me – metila;
M.O.- Irradição por micro-ondas;
P.F. – Ponto de Fusão;
P.M.- Peneira Molecular;
q – quarteto;
qt – quintuplete;
Ref. – referência;
Rend. – rendimento;
RMN de ^{13}C – ressonância magnética nuclear de carbono;
RMN de ^1H – ressonância magnética nuclear de hidrogênio;
s – singleto;
sext.- sexteto;
sl – singleto largo;
t – tripleto;
t.a. – temperatura ambiente;
TEA – trietilamina;
TFA – ácido trifluoroacético;

THF – tetrahidrofurano;
Ts – *p*-toluenossulfonila.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Rotas sintéticas para obtenção de diazo compostos.....	29
Esquema 2. Obtenção de compostos 2-diazo-1,3-dicarbonilados 5 por reação de transferência de diazo.....	30
Esquema 3. Obtenção <i>one pot</i> de α -diazo acetatos.	31
Esquema 4. Diazo compostos 1,3-dicarbonilados 12 a partir do diazo mercurial 10.	32
Esquema 5. α -Diazo ésteres a partir de acoplamento C-C catalisado por paládio.	32
Esquema 6. Ciclo catalítico de formação do carbeno seguido de reação de inserção na ligação S-H.	33
Esquema 7. Reação de inserção C-H intermolecular.	34
Esquema 8. Reatividade da fenilazida (27).	35
Esquema 9. Estruturas de ressonância do grupo Azido.	36
Esquema 10. Reatividade de α -azido cetonas 35 em reações para a formação de ligação C-C.	39
Esquema 11. Síntese de pirróis 47 a partir de compostos dicarbonilados e α -azidocetonas.	40
Esquema 12. Termólise de vinil azidas para obtenção de azirinas 50... 40	40
Esquema 13. Obtenção de indóis 53 a partir da termólise de α -azido enona 51.	41
Esquema 14. Mecanismo de Knoevenagel promovido por amina secundária.	42
Esquema 15. Mecanismo de Knoevenagel promovido pelo sal 60 na presença de um ácido fraco.	43
Esquema 16. Obtenção da lumefantrina (72a) por meio da condensação de Knoevenagel.	45
Esquema 17. Estrutura química e método convencional para a formação das amidas 80.	46
Esquema 18. Ativação de um ácido carboxílico para a formação de ligação amida.	47
Esquema 19. Síntese de α -azido amidas 86 a partir do cloreto de cloroacetil (84).	48
Esquema 20. Métodos para a preparação de indóis a partir de azidas... 50	50
Esquema 21. Transformação de aril azidas 90 em indóis 93 utilizando Rh(II) como catalisador.	51
Esquema 22. Transformação de vinil azidas em indóis utilizando Rh(II) como catalisador.	52

Esquema 23. Proposta mecanística para a síntese de indóis a partir de α -azidocinamatos 94.	52
Esquema 24. Proposta de síntese de α -azido cinamidas 130 e indóis 2-substituídos 132.	56
Esquema 25. Retrossíntese de indóis 2-substituídos E a partir de β -ceto ésteres γ -substituídos D.	58
Esquema 26. Preparação de γ -azido- β -ceto- α -diazó éster 65.	59
Esquema 27. Proposta de mecanismo para a reação de clivagem do γ -cloro- α -diazó- β -ceto éster 98.	62
Esquema 28. Mecanismo plausível para a reação de transferência de diazo catalisada por PM 4A-1000.	73
Esquema 29. Proposta de utilização do azido diazo éster 65 na síntese de heterociclos 111.	75
Esquema 30. Reação de obtenção de amidas 112 a partir de α -diazó- β -ceto ésteres 98 e 105a.	77
Esquema 31. Proposta de mecanismo para a obtenção das amidas 112 a partir de compostos diazo carbonilados.	78
Esquema 32. Tentativa de reação <i>one pot</i> para obtenção da amida 112b a partir do 4-cloroacetoacetato de etila (97) utilizando PM.	80
Esquema 33. Obtenção <i>one-pot</i> das amidas 112 a partir de β -ceto ésteres.	81
Esquema 34. Tentativa de formação da amida 112e a partir do acetoacetato de etila (54).	82
Esquema 35. Possíveis intermediários para a formação do 1-(2-[1-pirrolidinil]acetil)pirrolidina (119) a partir do γ -cloro- β -ceto éster 97.	87
Esquema 36. Proposta de mecanismo para a clivagem do produto de condensação de Knoevenagel 123a via solvólise.	94
Esquema 37. Vinil azido diazo ésteres 123 preparados pela reação de condensação de Knoevenagel a partir do azido diazo éster 65.	100
Esquema 38. Proposta de mecanismo para a reação de condensação de Knoevenagel, utilizando sal de amônio como catalisador.	101
Esquema 39. Proposta de mecanismo para a formação da α -azido cinamamida 130a.	106
Esquema 40. Obtenção das α -azido cinamamidas 130 a partir dos vinil azido diazo ésteres 123.	107
Esquema 41. Obtenção das vinil azido amidas terciárias 131, a partir de vinil azido diazo ésteres 123 e pirrolidina (117a).	108
Esquema 42. Obtenção dos indóis 132 a partir das α -azido cinamamidas 130.	113

Esquema 43. Proposta de mecanismo para a síntese dos indóis 132 a partir das α -azido cinamamidas 130. 114

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	27
1.1 Compostos Diazo	27
1.1.1 Síntese de Compostos Diazo	28
1.1.2 Reatividade de Compostos Diazo.....	33
1.2 Azidas Orgânicas.....	35
1.2.1 Síntese de Azidas	36
1.2.2 Reatividade de Azidas Orgânicas.....	38
1.3 Reação de Condensação de Knoevenagel	41
1.4 Preparação de Amidas	45
1.5 Preparação de Indóis	49
2. JUSTIFICATIVAS.....	55
3. OBJETIVOS	57
3.1 OBJETIVOS GERAIS	57
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	57
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	59
4.1. Preparação do γ -azido- β -ceto - α -diazó-éster 65 a partir do 4-cloroacetoacetato de etila (97).....	59
4.2. Reação de transferência de diazo utilizando catalisadores heterogêneos.....	64
4.3. Reação de transferência de diazo utilizando catalisadores homogêneos.....	75
4.3.1 Preparação de α -diazó- β -ceto ésteres γ -amino substituídos 122..	87
4.4. Reação de transferência de diazo utilizando <i>t</i> -butilamina (78c).....	89
4.5. Preparação dos produtos da condensação de Knoevenagel 123.....	92
4.6. Preparação de vinil azido amidas 132 a partir dos produtos de condensação de Knoevenagel 123.....	102
4.7- Preparação dos indóis 132 a partir das α -azido cinamamidas 130.	109
5. CONCLUSÕES.....	115
6 PARTE EXPERIMENTAL.....	117
6.1- INSTRUMENTAÇÃO E REAGENTES.....	117
6.2-PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS:	118
6.2.1- Preparação do 4-azido-3-oxobutanoato de etila (99):	118
6.2.2- Reação de transferência de diazo para a preparação de compostos 2-diazó-1,3-dicarbonilados:.....	118
6.2.3- Procedimento geral para a preparação <i>one pot</i> de amidas 112 a partir de ceto ésteres 97, 99.....	122

6.2.4- Procedimento geral para a preparação <i>one pot</i> das amidas 118 a partir de ceto ésteres 54, 99.	124
6.2.5- Procedimento para a preparação <i>one pot</i> da 1-(2-[1-pirrolidinil]acetil)pirrolidina (119) a partir do 4-cloroacetoacetato de etila (97).	125
6.2.6- Procedimento para a preparação <i>one pot</i> dos diazo ceto ésteres 122 a partir do 4-cloroacetoacetato de etila.	126
6.2.7- Procedimento geral para a reação de condensação de Knoevenagel a partir do Azido Diazo Éster 65.	127
6.2.8- Procedimento geral para a preparação de α -azido cinamamidas 130 a partir dos produtos de condensação de Knoevenagel 123	132
6.2.9- Procedimento para a preparação das vinil azido amidas terciárias 131 a partir dos produtos de condensação de Knoevenagel 123.	140
6.2.10 Procedimento geral para a preparação de indóis 132 a partir das α -azido cinamamidas 130	141
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	145
8. ANEXOS	153

1. INTRODUÇÃO

A obtenção de moléculas com uma diversidade de funcionalizações, de maneira previsível e controlada, tem se constituído uma busca constante na área de síntese orgânica contemporânea e tem recebido grande valorização da indústria farmacêutica. Além disso, todo o esforço sintético vem sendo direcionado para o aumento da economia atômica, a eficiência no regio- e estereocontrole das reações, a facilidade de obtenção das matérias-primas e o desenvolvimento de metodologias ambientalmente benignas.¹

Busca-se, por meio da síntese orgânica, a obtenção de novas substâncias cíclicas e acíclicas multifuncionalizadas que possuam propriedades químicas, físicas e biológicas de interesse científico, além de estruturas moleculares com potencial terapêutico capazes de serem empregadas como novos fármacos.²

Dentro dessas perspectivas, neste trabalho serão apresentadas a síntese e reatividade de compostos contendo o grupo diazo e o grupo azido, bem como de moléculas que contêm a função amida na sua estrutura, incluindo precursores de compostos heterocíclicos multifuncionais.

1.1 Compostos Diazo

Compostos diazo são reagentes identificados por um grupo N_2 ligado a um carbono secundário e, de maneira especial, α -diazo carbonilados são moléculas que possuem esse grupo ligado ao carbono vizinho à carbonila. A partir das estruturas canônicas **B**, **C** e **D** desse grupo funcional, como mostrado na Figura 1, pode-se identificar que o carbono ligado ao grupo diazo tem uma carga negativa parcial (**D**) e assim ele pode atuar como um nucleófilo, sendo que nesta condição está ligado a ele um excelente grupo de saída, o N_2 .³

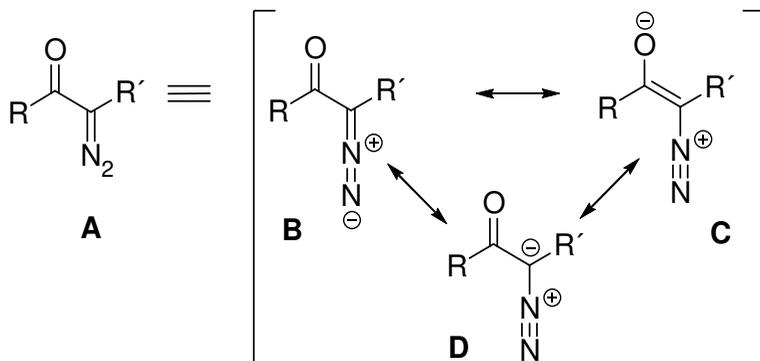
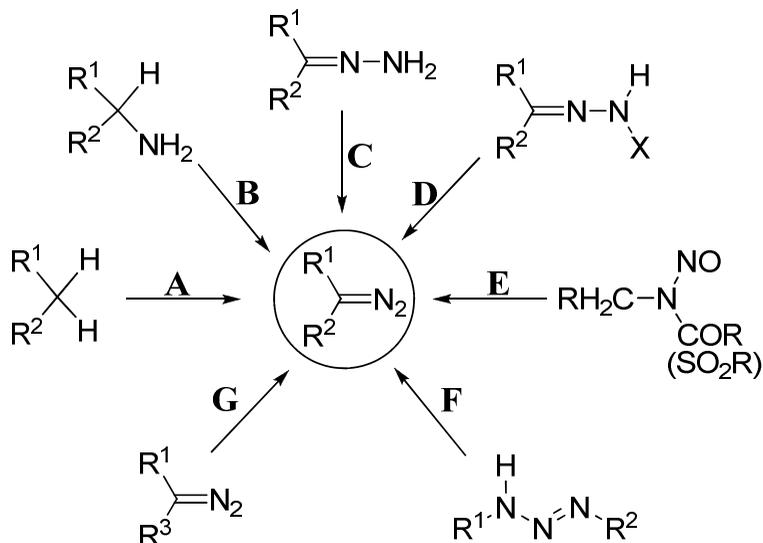


Figura 1. Estruturas canônicas que descrevem a função α -diazo carbonila.

A química de compostos diazo tem uma longa história de desenvolvimento e nas últimas décadas tem recebido grande atenção pela sua versatilidade na síntese de novas moléculas. Particularmente, tem-se estudado a decomposição de compostos diazo na presença de complexos de metais de transição para gerar intermediários de carbenos metálicos, do tipo Fisher, que podem participar de diversas transformações como inserção em ligações X-H (X = C, O, S, N), ciclopropanação, formação de ílideos e migração H-1,2.⁴

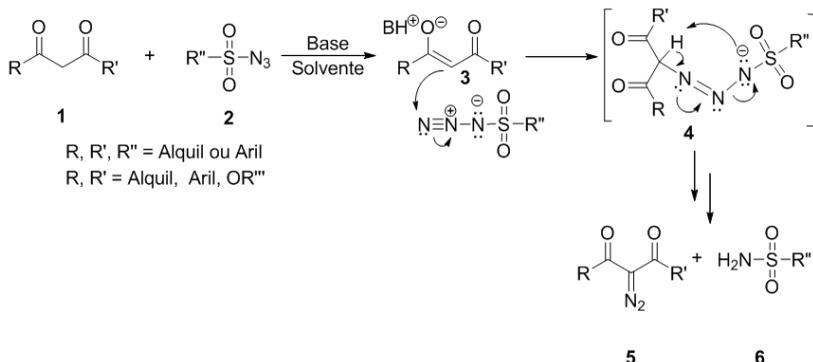
1.1.1 Síntese de Compostos Diazo

Na literatura, há pelo menos sete caminhos para obtenção de moléculas que possuem a função diazo ($>C=N=N$), como apresentados no Esquema 1: A) Transferência do grupo diazo para um composto metilênico ou metino; B) Diazotização de aminas alifáticas primárias α -ceptoras substituídas; C) Desidrogenação de hidrazonas; D) Tratamento básico de sulfonylhidrazonas; E) Clivagem alcalina de *N*-alquil-*N*-nitroso sulfonamidas, carboxamidas, uréias e uretanas; F) Fragmentação de triazinas; G) Modificação em um substituinte de um composto diazo já existente.⁵



Esquema 1. Rotas sintéticas para obtenção de diazo compostos.

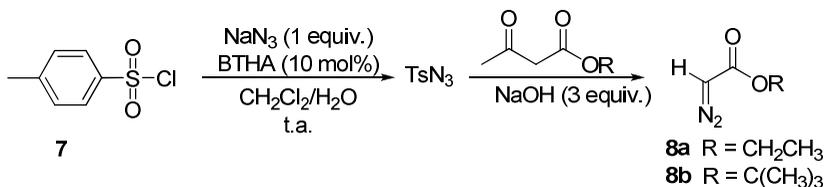
O caminho **A** (Esquema 1) representa a reação de transferência do grupo diazo para um metileno ativado, sendo esta uma estratégia eficiente para a síntese de compostos α -diazo carbonilados. O método desenvolvido por Regitz, chamado de reação de transferência de diazo (Esquema 2), usa os compostos 1,3-dicarbonilados **1** e sulfonil azidas **2** em meio básico, sendo aplicada especialmente para a síntese de compostos 2-diazo-1,3-dicarbonilados **5**.⁶ Compostos 1,3-dicarbonilados **1** são facilmente convertidos em seus íons enolatos **3**, na presença de uma base. Estes enolatos reagem com o nitrogênio terminal do reagente de transferência de diazo, gerando o intermediário **4**, que em seguida sofre decomposição para formar o 2-diazo-1,3-dicarbonilado **5** e a sulfonamida **6**.



Esquema 2. Obtenção de compostos 2-diazo-1,3-dicarbonilados **5** por reação de transferência de diazo.

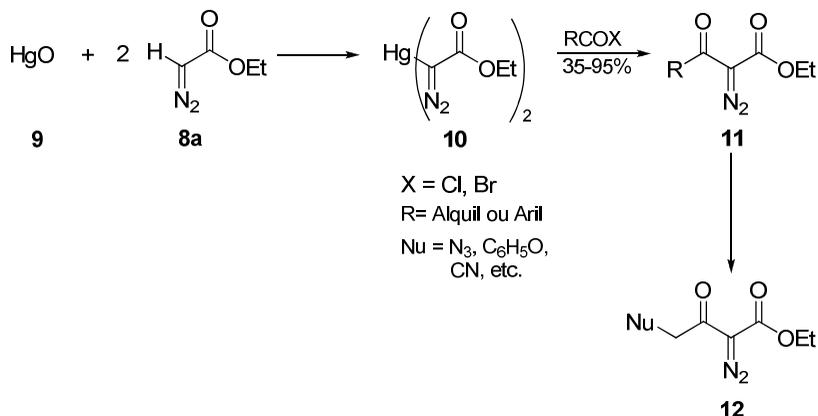
para-Toluenossulfonil azida (tosil azida ou TsN_3) é o reagente de transferência de diazo mais usado nesse método. Embora seja de fácil preparação e de grande emprego, deve-se ressaltar que cuidados especiais precisam ser tomados na manipulação de sulfonil azidas, pois espécies reativas como os derivados de sulfonil nitrenos são formados por decomposição térmica. TsN_3 foi considerado o mais perigoso reagente de transferência de diazo, combinando a alta sensibilidade ao impacto com a baixa temperatura de ignição, além do grande calor de decomposição. Esta substância na sua forma pura é considerada oficialmente na Alemanha como explosivo. No entanto, devido a sua grande capacidade e eficiência na reação de transferência de diazo, esse reagente é utilizado por diversos grupos de pesquisas, principalmente quando se trabalha em pequena escala. Outra limitação deste reagente é a difícil separação da sulfonamida **6**, formada como subproduto de reação.⁷

Um método eficiente e mais seguro para as reações de transferência de diazo apresentado no Esquema 3 foi descrito por Arai e col.⁸ para a obtenção *one pot* de α -diazo acetato (**8**) a partir de cloreto de tosila comercial (**7**) e azida de sódio (NaN_3) sob condições aquosas básicas na presença de um catalisador de transferência de fase (brometo de tetrahexilamônio - BTHA), sem a necessidade de isolamento ou purificação de intermediários potencialmente explosivos como TsN_3 (Esquema 3).



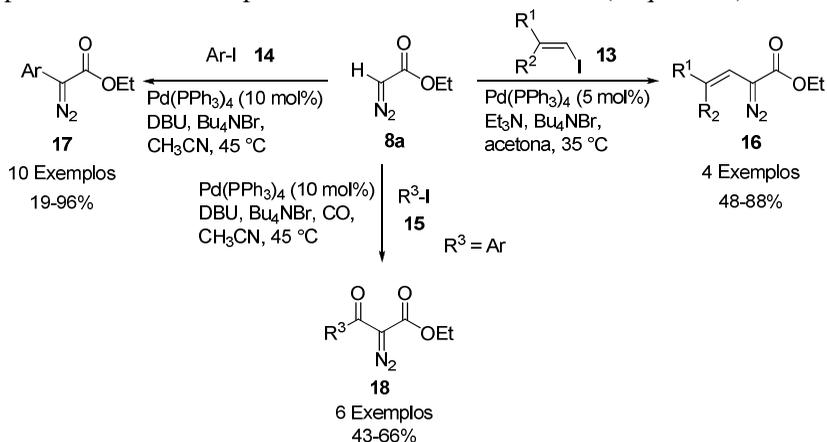
Esquema 3. Obtenção *one pot* de α -diazó acetatos.

Além de reações de transferência de diazo para a obtenção de compostos α -diazó carbonilados, modificações químicas com retenção da função diazo, utilizando reações de metalação, são descritas na literatura.⁹ Conforme o caminho **G** apresentado no Esquema 2, é possível obter compostos diazo a partir da modificação de um substituinte em uma molécula que já possua a função diazo. Com essa característica, e segundo Esquema 4, o mercurial diazo éster **10** pode ser obtido a partir da reação do óxido de mercúrio (**9**) com diazoacetato de etila (**8a**).¹⁰ Um exemplo representativo da aplicação de reações de metalação em síntese é a preparação de uma grande variedade de α -diazó- β -cetoésteres **12** a partir da reação entre o mercurial diazo éster **10** e haletos de ácidos, em condições essencialmente neutras (Esquema 4).¹¹ Por sua vez, o tratamento do bromo diazo éster derivado **11** com nucleófilos leva à formação, em bons rendimentos, de α -diazó- β -cetoésteres **12** contendo diferentes grupos funcionais na posição γ . Entretanto, o uso de metodologias que envolvem metais pesados como mercúrio, por exemplo, vem sendo amplamente substituído por técnicas que oferecem um risco menor de contaminação do ambiente por estes materiais, e que minimizem ou eliminem a geração de resíduos que contenham estes metais.



Esquema 4. Diazo compostos 1,3-dicarbonilados **12** a partir do diazo mercurial **10**.

A química de acoplamento C-C, catalisada por metais de transição, também tem sido empregada para a funcionalização de diazo compostos. Um exemplo desta metodologia é o acoplamento cruzado, catalisado por paládio, de diazoacetato de etila (**8a**) com iodetos de vinila **13** e arila **14** que produziram os correspondentes α -diazoésteres **16** e **17**. Outros iodetos de alquila e arila **15** foram submetidos às mesmas condições reacionais, na presença de monóxido de carbono, para formar os correspondentes diazo ceto ésteres **18** (Esquema 5).¹²

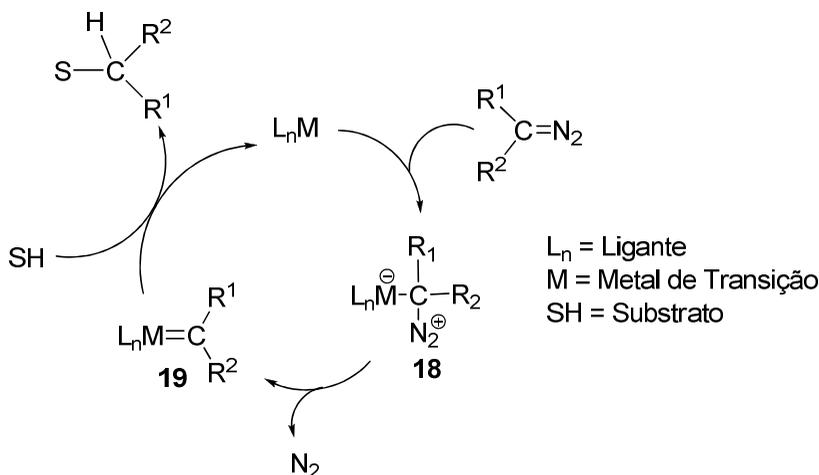


Esquema 5. α -Diazo ésteres a partir de acoplamento C-C catalisado por paládio.

1.1.2 Reatividade de Compostos Diazo

Diferentes aplicações de diazo compostos em síntese orgânica estão descritas na literatura, em virtude do seu potencial emprego como precursores de compostos multifuncionalizados. Procedimentos eficientes para ciclopropanação, cicloadição dipolar e inserção na ligação X-H têm sido descritos, devido ao desenvolvimento de métodos catalíticos em substituição às condições termo- e fotoquímicas. Com os recentes avanços no entendimento mecanístico das transformações catalisadas por metais de transição, foi removida uma quantidade significativa de empecilhos associados a esse processo. Esses fatores contribuíram para o desenvolvimento de catalisadores de metais de transição e novas estratégias para a transformação de diazo compostos a partir de espécies do tipo carbeno.¹³

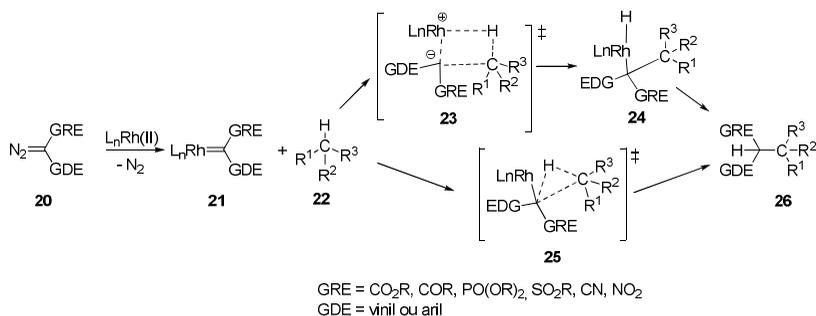
De maneira geral, um catalisador de metal de transição reage com um composto diazo para gerar um carbeno eletrofílico **18** (Esquema 6).¹⁴ A adição eletrofílica causa a perda de nitrogênio molecular (N₂) e favorece a formação de um carbeno estabilizado pelo metal, chamado de carbenóide ou metalocarbeneóide **19**. A transferência do carbeno para um substrato rico em elétrons completa o ciclo catalítico conforme apresentado no Esquema 6.



Esquema 6. Ciclo catalítico de formação do carbeno seguido de reação de inserção na ligação S-H.

Os catalisadores de metais de transição são eficientes ativadores do grupo diazo em reações de inserção na ligação C-H. A partir dessas propriedades, grandes avanços têm sido alcançados para o desenvolvimento e aplicação desses catalisadores em processos de inserção C-H intramolecular,¹⁵ e mais recentemente, para processos intermoleculares de maneira enantiosseletiva.¹⁶

Carbenóides com estrutura **21** são formados a partir da decomposição de diazoacetatos **20** utilizando complexos metálicos de Rh(II) (Esquema 7).¹⁷



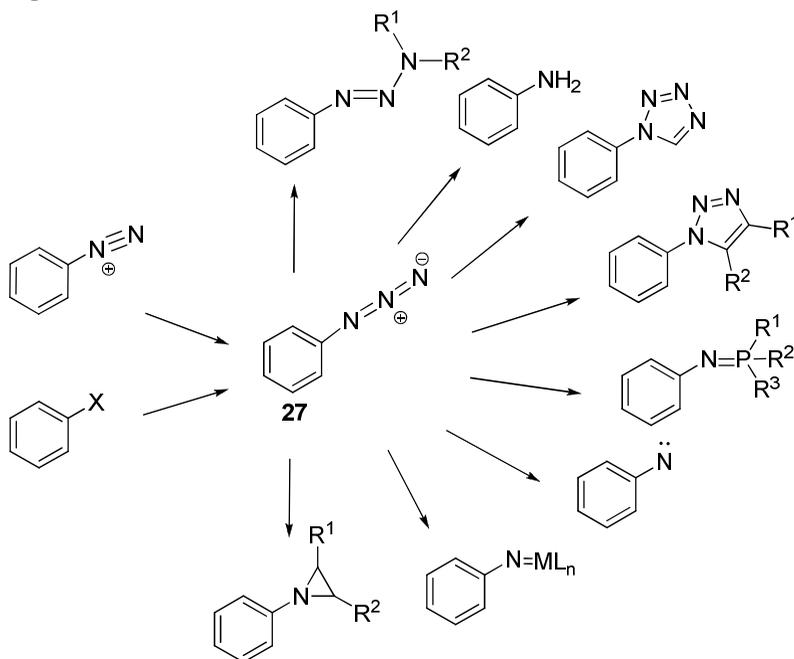
Esquema 7. Reação de inserção C-H intermolecular.

Nos últimos anos, metodologias de inserção C-H intermolecular foram desenvolvidas a partir de carbenóides estáveis provenientes de diazo compostos **20**, que possuem simultaneamente grupos retiradores de elétrons (GRE) e grupos doadores de elétrons (GDE) (Esquema 7). Na presença de um GDE, estes carbenóides têm sua reatividade diminuída e a quimiosseletividade acentuada em relação a carbenos convencionais que contêm somente GRE (carboxilato, ceto, fosfonato, sulfonato, ciano ou nitro). Essa inserção intermolecular pode ocorrer por dois caminhos distintos. O primeiro ocorre pela interação do carbenóide com o carbono da ligação C-H e do hidrogênio com o Rh, formando um intermediário cíclico de quatro membros **23**, sendo que a partir dessa espécie ocorre a formação da ligação C-C e a transferência do hidrogênio para o Rh formando o intermediário **24** que após uma eliminação redutiva forma o produto de inserção **26**. O segundo caminho ocorre por meio da inserção de carbenóide com a ligação C-H de maneira concertada, passando por um intermediário cíclico de três membros **25** o qual posteriormente colapsa para o produto final **26**.

1.2 Azidas Orgânicas

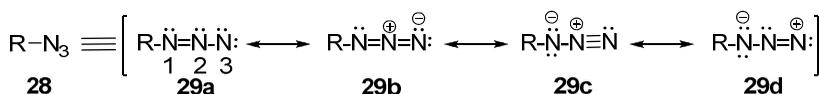
Azidas orgânicas são compostos ricos em energia que têm recebido grande atenção desde meados do século 19. O interesse industrial nesses compostos está na sua capacidade de atuar como precursores para a síntese de aminas, amidas, iminas e heterociclos nitrogenados. Além da formação desses grupos funcionais, a função azida está presente em fármacos, como por exemplo os azidonucleosídeos adotados para o tratamento da AIDS.¹⁸

A fenilazida (**27**), primeira azida orgânica descrita, foi preparada por Peter Grieb em 1864 e tem relevante utilização como um intermediário flexível e rico em elétrons.¹⁹ A partir da década de 50 foram desenvolvidas novas aplicações para a química de acil, aril e alquil azidas.²⁰ Mais recentemente, o interesse industrial em azidas orgânicas está ligado à capacidade desses compostos em formar heterociclos como os triazóis, tetrazóis, aziridinas, além de outras classes de compostos que podem ser obtidos com bons rendimentos por reações de decomposição dessas substâncias, como demonstrado no Esquema 8.²⁰



Esquema 8. Reatividade da fenilazida (**27**).

Com base nas estruturas canônicas do grupo azida (Esquema 9), algumas propriedades físico-químicas podem ser explicadas considerando uma estrutura mesomérica polar. As estruturas dipolares **29c** e **29d** (proposta por Pauling)²¹ explicam a facilidade na decomposição para o correspondente nitreno e dinitrogênio, bem como a reatividade em reações de cicloadição 1,3-dipolar. A regioselectividade dessas reações com eletrófilos e nucleófilos pode ser explicada com base na estrutura mesomérica **29d** (nucleófilos atacam o N3 e eletrófilos são atacados por N1).



Esquema 9. Estruturas de ressonância do grupo Azido.

As estruturas canônicas **29b** e **29c** explicam o aparecimento de uma banda intensa de absorção no espectro de infravermelho na região de 2050-2150 cm^{-1} .¹⁹

O grupo azida é considerado como um pseudo haleto,²² pois azidas orgânicas possuem características semelhantes a compostos halogenados. Um exemplo dessa característica é que em reações de substituição aromática o grupo azida atua como um grupo *orto-para* dirigente. No entanto, compostos que possuem o grupo azida realizando ligações covalentes na presença de metais de transição podem sofrer reações de decomposição térmica e gerar explosões. Para azidas orgânicas serem manipuláveis e terem o seu risco de explosão diminuído, leva-se em consideração que o número de átomos de nitrogênio não exceda o número de átomos de carbonos e, além disso, tem que se levar em consideração a seguinte equação:¹⁹

$$\frac{[\text{Número de átomos de carbono} + \text{Número de átomos de oxigênio}]}{\text{Número de grupos azida (N}_3)} \geq 9$$

1.2.1 Síntese de Azidas

Azidas orgânicas podem ser preparadas a partir de cinco diferentes métodos (Figura 2): A) Introdução do grupo N_3 (substituição ou adição), B) Introdução do grupo N_2 (Transferência de diazo), C)

Introdução de um átomo de nitrogênio (diazotização), D) Clivagem de triazinas e compostos análogos e E) Rearranjo de azidas.¹⁹

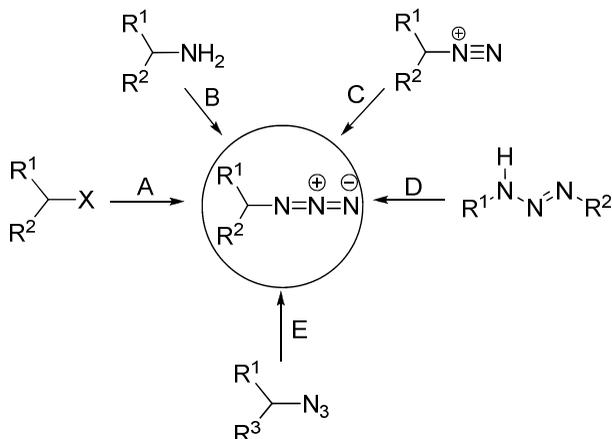
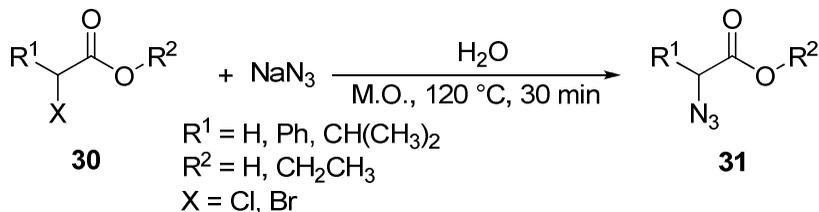


Figura 2. Possibilidades de síntese de azidas orgânicas.

Esse grupo funcional pode estar ligado a cadeias carbônicas aromáticas ou alifáticas. Poucas metodologias de preparação de aril azidas estão descritas na literatura, e as condições mais adotadas para essa síntese são reações de organometálicos aromáticos com TsN_3 ²³ ou a conversão de aminas para azidas através de sais de diazônio,²⁴ sendo este o método mais utilizado.

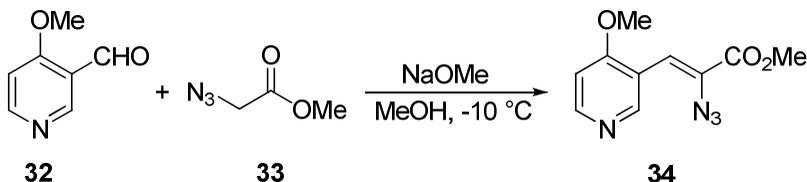
Alquil azidas representam a segunda classe de compostos de azida mais importante. Azidas alifáticas são compostos facilmente obtidos por substituição nucleofílica ($\text{S}_{\text{N}}2$) utilizando íons azoteto altamente nucleofílicos e haletos de alquila. NaN_3 é a fonte de íons azoteto mais comumente utilizada, seguida por azoteto de tetraalquilamônio e polímeros de azidas.²⁵ Entretanto, essas rotas requerem procedimentos complexos, longos tempos de reação, baixos rendimentos e o uso de solventes halogenados. Diante destas dificuldades, Varma e col.²⁶ desenvolveram um método para a obtenção de α -azido ésteres **31** a partir de haletos orgânicos **30** e NaN_3 em água como solvente, utilizando irradiação por micro-ondas e na ausência de catalisador (Equação 1).



Equação 1: Obtenção de α -azido ésteres **31** a partir de α -halo ésteres.

Além das alquil azidas, vinil azidas são precursores de grande relevância para a síntese de derivados de heterociclos contendo nitrogênio. O grande interesse nesta classe de compostos está relacionado com a sua reatividade em reações de inserção e de cicloadição. Vinil azidas podem participar em reações de termólise, que após a perda de N_2 geram um nitreno como precursor de vários produtos de inserção,²⁷ como os indóis.

Um método eficiente, que representa a síntese de vinil azidas, é a obtenção do 3-aryl-2-azidopropenoato de metila (**34**) a partir da reação de condensação de Knoevenagel, envolvendo o aldeído **32** e o α -azidoacetato **33** (Equação 2).²⁸



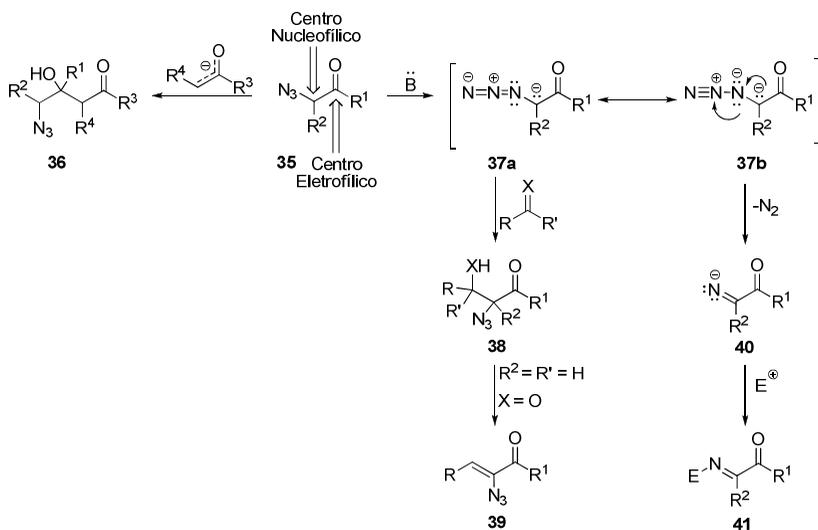
Equação 2: Síntese de vinil azida **34** a partir da condensação de Knoevenagel.

1.2.2 Reatividade de Azidas Orgânicas

Compostos orgânicos que possuem a função azida podem sofrer vários tipos de modificações a partir deste grupo funcional, conforme apresentado preliminarmente no Esquema 6, pag. 22.

Azido cetonas, como o composto **35** possuem dois grupos funcionais interessantes, pois exibem reatividades distintas na formação de ligação C-C (Esquema 10). A carbonila eletrofílica pode ser utilizada como um alvo para o ataque de carbânions, levando a adutos como os

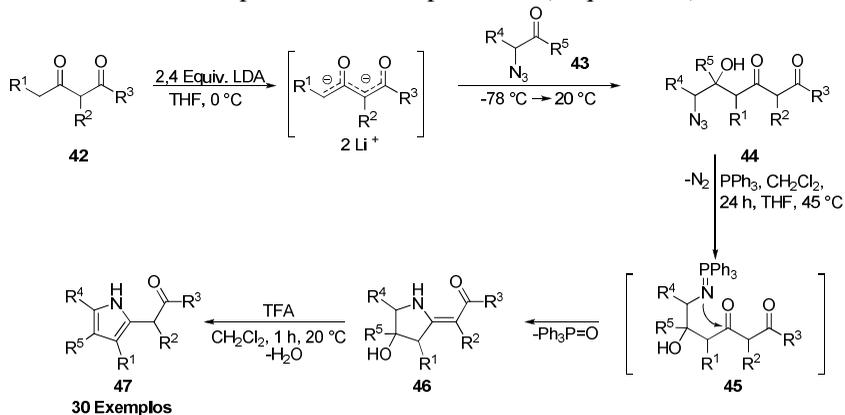
compostos **36**. Por outro lado, a existência de um hidrogênio, com caráter ácido, nas α -azido cetonas **35** favorece a formação, em meio básico, de um ânion estabilizado **37** pelo grupo azido. A geração controlada desses carbânions seguida pela interceptação com diferentes carbonos eletrofilicos fornece produtos do tipo aldol **38** ou do tipo Knoevenagel **39**.²⁹ Além dos produtos de condensação, as α -azido cetonas podem gerar produtos secundários em condições básicas, a partir da perda de N_2 pelo intermediário **37b**, formando um ânion imínio **40** seguido de reações com eletrófilos para fornecer uma α -imino cetona **41**.²⁷



Esquema 10. Reatividade de α -azido cetonas **35** em reações para a formação de ligação C-C.

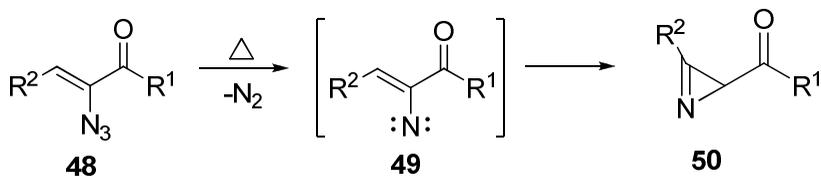
Pirróis **47** têm sido utilizados na síntese de diversos heterociclos com propriedades antibióticas e antitumorais, como mitomicina e microscleridermine E.³⁰ Somando-se a isso, essa classe de compostos pode ser utilizada em subunidades de fármacos sintéticos e em diversos produtos naturais que possuem atividade biológica.³¹ A obtenção desses heterociclos pode ser alcançada a partir da reação do diânion de compostos 1,3-dicarbonilados **42** com α -azido cetonas **43** para a formação de 6-azido-5-hidroxi-3-oxoalcanoatos **44**. Na presença de trifenilfosfina, o composto **44** perde uma molécula de N_2 pela reação

de Staudinger para gerar o intermediário iminofosforano **45**, o qual sofre uma reação de aza-Wittig intramolecular levando à formação de 2-alkilideno-pirrolidinas **46**. Estes intermediários **46** são tratados com ácido trifluoroacético para fornecer os pirróis **47** (Esquema 11).³²



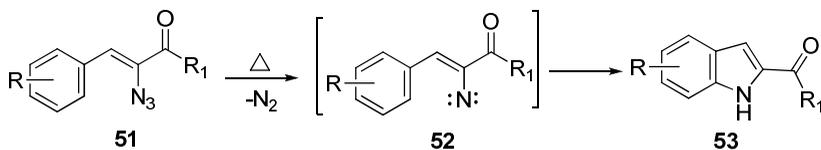
Esquema 11. Síntese de pirróis **47** a partir de compostos dicarbonilados e α -azidocetonas.

Além da ciclização de compostos contendo azida mediada por trifetilfosfina, outro método para a obtenção de hetero- e carbociclos descrito na literatura envolve a termólise de α -azido cetonas α,β -insaturadas **48** gerando o nitreno **49**, podendo ser transformado na azirina **50** (Esquema 12).^{27, 33}



Esquema 12. Termólise de vinil azidas para obtenção de azirinas **50**.

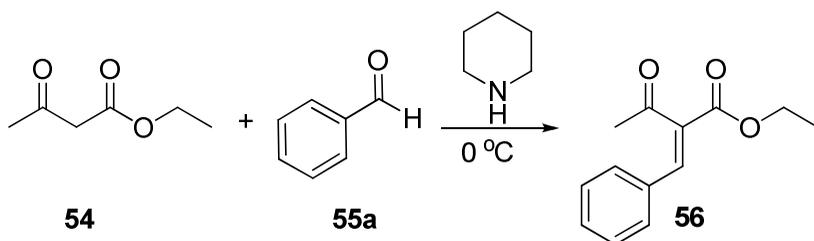
Azidas vinílicas podem gerar nitrenos deficientes eletronicamente favorecendo a reação com posições ricas em elétrons. Em alguns casos, a termólise de vinil azidas **51** contendo anel aromático na cadeia fornece produtos oriundos de ataque de nitreno na posição *orto* do anel formando o 2-acilindol **53** (Esquema 13).³⁴



Esquema 13. Obtenção de indóis 53 a partir da termólise de α -azido enona 51.

1.3 Reação de Condensação de Knoevenagel

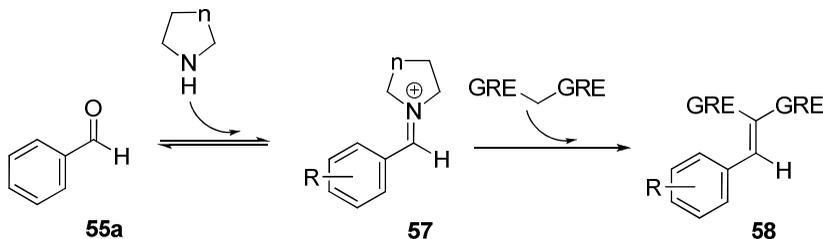
A condensação de Knoevenagel é uma reação clássica de formação da ligação C-C para a preparação de olefinas³⁵ (Equação 3) sendo amplamente estudada academicamente e aplicada na indústria química-farmacêutica. Essa reação de formação de nova ligação C-C, geralmente catalisada por uma amina fracamente básica,³⁶ se caracteriza pela adição de um carbânion a um grupo carbonila, seguida pela perda de uma molécula de água, resultando na formação de um aduto com uma nova ligação dupla carbono-carbono 56.³⁷



Equação 3: Condensação desenvolvida por Knoevenagel.

A reação de compostos dicarbonilados com aldeídos aromáticos na presença de diferentes catalisadores tem sido largamente estudada, sendo intensificado a busca por metodologias novas para a obtenção dos produtos de condensação de Knoevenagel utilizando diferentes solventes e catalisadores como carbonato de sódio,³⁸ carbonato de sódio-propilenoglicol³⁹ e piperidina-ácido acético.⁴⁰ Perumal e col.⁴¹ desenvolveram uma metodologia para a reação do acetoacetato de etila (54) com diferentes aldeídos aromáticos na presença de pirrolidina utilizando etanol como solvente (Equação 3).

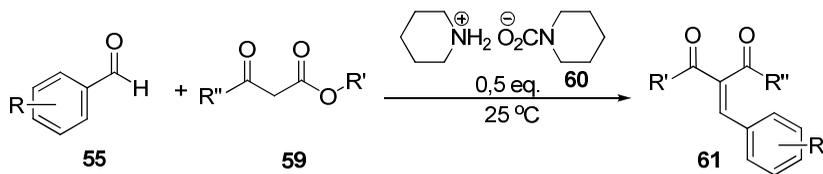
Aminas secundárias, em geral, catalisam reações de condensação de Knoevenagel na presença de uma pequena quantidade de ácido, como ácido acético ou benzóico (benzaldeído comercial contém uma pequena quantidade de ácido benzóico), e a reação pode ocorrer por meio de um íon iminium ou amina **57** (Esquema 14).^{36, 42}



Esquema 14. Mecanismo de Knoevenagel promovido por amina secundária.

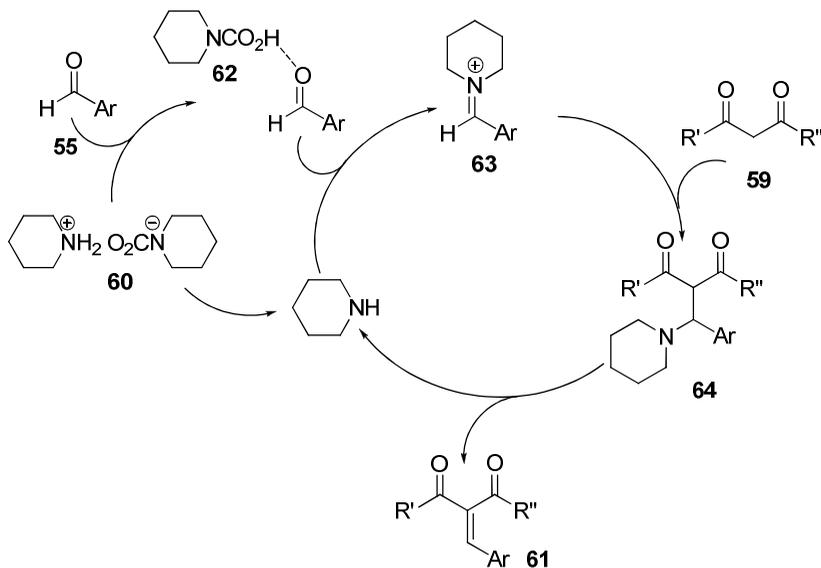
Quando a reação envolve um aldeído puro, uma pequena quantidade de ácido pode ser utilizado como aditivo.³⁶ A presença do aditivo ácido pode acelerar a condensação devido ao aumento da eletrofilicidade do aldeído e ao aumento da habilidade do grupo de saída da amina causada pelo aumento da rede de ligações de hidrogênio.

Mase e Horibe⁴³ desenvolveram uma metodologia para a reação de condensação de Knoevenagel entre aldeídos aromáticos **55** e compostos metilênicos ativados **59** utilizando como organocatalisador um sal de amônio **60**, gerando o produto de Knoevenagel **61** com rendimentos acima de 98%. Dentre as condições estudadas, a mais eficiente envolveu a utilização de carbamato de piperidínio como catalisador, na ausência de solvente e a uma temperatura de 25 °C (Equação 4).



Equação 4: Condensação de Knoevenagel catalisada por sal de amônio.

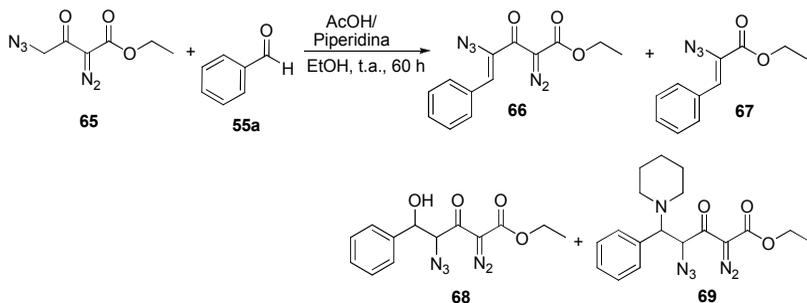
A partir dos resultados obtidos foi proposto um mecanismo para elucidar a transformação de Knoevenagel (Esquema 15) utilizando o organocatalisador, onde a dissociação iônica do sal de amônio **60** forma o ácido carbâmico e a amina nucleofílica piperidina. O aldeído ativado **62** reage com a piperidina para gerar o cátion imínio intermediário **63**, que por sua vez sofre uma condensação com o composto metilênico ativado **59** para formar o intermediário **64**. Em seguida, **64** sofre uma eliminação da piperidina e gera o produto de Knoevenagel **61**.



Esquema 15. Mecanismo de Knoevenagel promovido pelo sal **60** na presença de um ácido fraco.

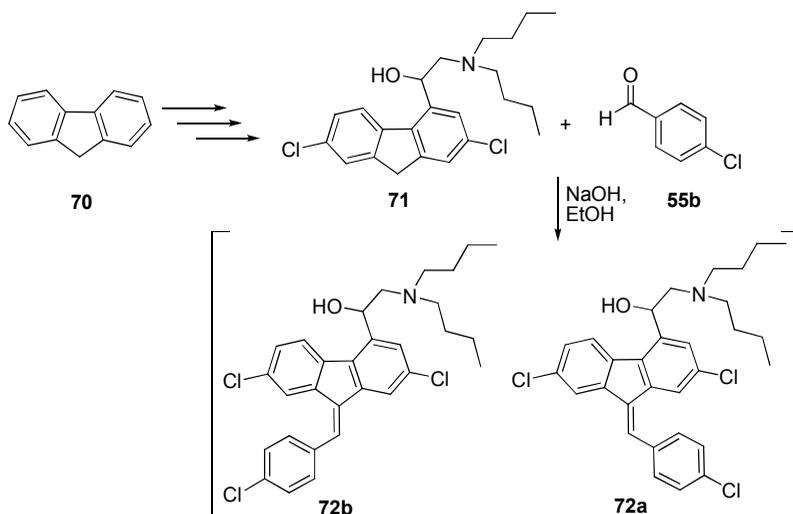
Nosso grupo de pesquisa desenvolveu uma metodologia visando a reação entre o γ -azido- α -diazó- β -ceto éster **65** e trimetilfosfito, obtendo-se seletivamente os γ -(dimetilfosforilamino)- α -diazó- β -ceto ésteres em bons rendimentos e em condições brandas.⁴⁴ Nesse trabalho, foi estudado também a obtenção da vinil azida **66** a partir da reação de condensação do γ -azido- α -diazó- β -ceto éster **65** com benzaldeído (**55a**), utilizando como aditivo um sal de amônio, o acetato de piperidínio o qual é formado a partir de ácido acético e piperidina (Equação 5). Além do produto principal **66** ter sido obtido com 68% de

rendimento, outros 3 derivados (**67**, **68** e **69**) foram identificados como subprodutos.



Equação 5: Obtenção de compostos azido diazo funcionalizados.

A reação de condensação de Knoevenagel tem aplicações muito relevantes na síntese de compostos funcionalizados com potencial farmacológico. Fuenfschilling e col.45 descreveram uma metodologia de obtenção da lumefantrina (**72a**), droga utilizada no combate da malária. A partir do fluoreno (**70**) foi preparado o derivado **71**, que por sua vez reagiu com p-clorobenzaldeído (**55b**) utilizando hidróxido de sódio como catalisador em etanol (Esquema 16). Foi obtido um mistura de isômeros E/Z sendo isolado o produto **72a** por meio de res cristalização, utilizando isopropanol como solvente.



Esquema 16. Obtenção da lumefantrina (72a) por meio da condensação de Knoevenagel.

1.4 Preparação de Amidas

A formação da ligação amídica é uma das transformações mais comuns realizadas na indústria farmacêutica, sendo que a função amida está presente em moléculas que possuem atividade farmacológica (73-76) (Figura 3).⁴⁶

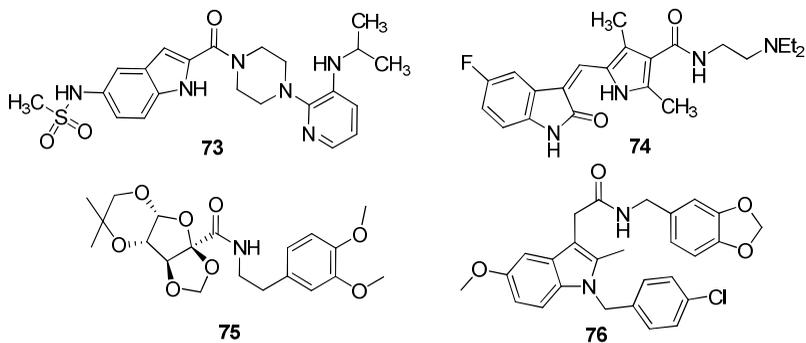
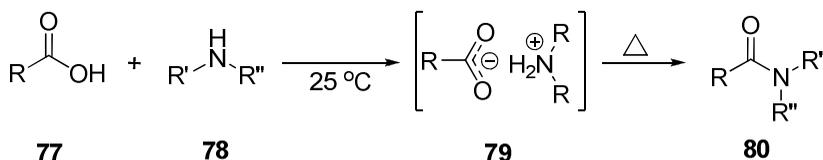


Figura 3. Compostos com atividade biológica que apresentam a função amida.

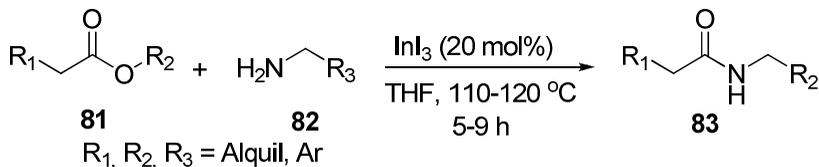
As reações de formação da ligação amídica, no entanto, apresentam baixa economia atômica, utilização de solventes polares próticos e clorados e uso de aquecimento. Portanto, o desenvolvimento de metodologias com maior economia atômica, solventes ambientalmente benignos e métodos catalíticos contribui favoravelmente para a obtenção de moléculas multifuncionais contendo a função amida.⁴⁷

As amidas **80** são tipicamente sintetizadas a partir da condensação de ácidos carboxílicos e aminas. Contudo, a reação entre estes dois grupos funcionais não ocorre espontaneamente, pois de maneira geral, ácidos carboxílicos **77** reagem com aminas **78** formando sais **79** à temperatura ambiente. A transformação destes sais em amidas **80** requer aquecimento vigoroso (Esquema 17), que pode ser incompatível com a presença de outros grupos funcionais ou centros assimétricos.⁴⁸



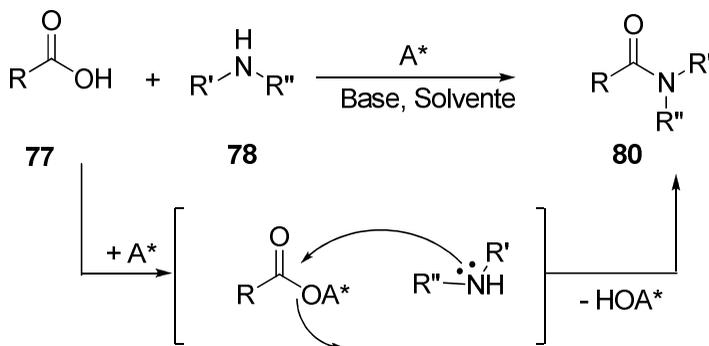
Esquema 17. Estrutura química e método convencional para a formação das amidas **80**.

Ranu e Dutta desenvolveram um método para obtenção de amidas **83** a partir de ésteres **81**, usando quantidade catalítica de iodeto de índio (20 mol%) e um excesso de amina **82** (Equação 6).⁴⁹ A eliminação de reagentes tóxicos e a simplicidade operacional da reação representam vantagens importantes frente aos métodos conhecidos, porém se fez necessário o uso de aquecimento em altas temperaturas (110-120 °C). Além disso, a reação não foi bem sucedida com aminas secundárias, tornando-o inadequado para a síntese de amidas terciárias.



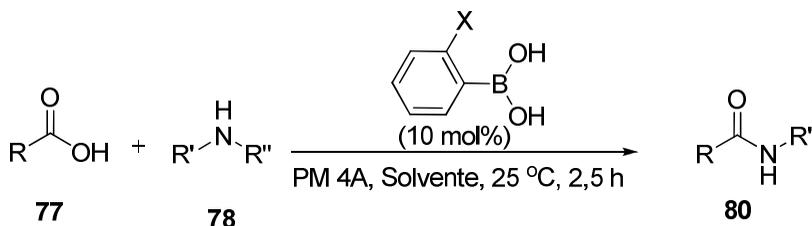
Equação 6: Obtenção de amida secundária, utilizando aquecimento na presença de um catalisador.

Procurando eliminar o uso do aquecimento para a obtenção de ligações amídicas, para evitar a decomposição de outros grupos funcionais sensíveis ao aquecimento, têm sido desenvolvidos métodos sintéticos envolvendo a ativação de um ácido carboxílico **77** por um grupo ativante (A^*) na presença de uma base, seguida por um ataque nucleofílico de uma amina livre **78** para, então, gerar o composto **80** contendo uma ligação amídica, (Esquema 18).⁵⁰



Esquema 18. Ativação de um ácido carboxílico para a formação de ligação amida.

Hall e col.⁵¹ desenvolveram uma metodologia prática para a amidação direta de ácidos carboxílicos utilizando ácidos arilborônicos *orto*-funcionalizados como catalisador e à temperatura ambiente (Equação 7). Nesse método foram utilizados ácidos carboxílicos e aminas primárias contendo uma diversidade estrutural, incluindo substituintes aromáticos, cadeias alifáticas lineares e cadeias ramificadas alifáticas.



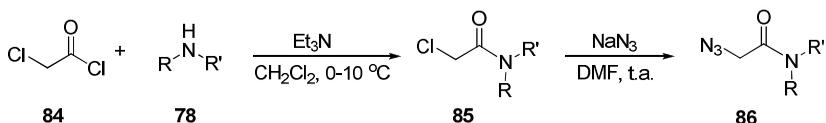
X = F, Cl, Br, I

Solventes = CH₂Cl₂, THF

R, R' = Alquil e Aril
R'' = H

Equação 7: Obtenção das amidas **80** por meio da ativação do ácido carboxílico **77** com ácidos aril borônicos.

Moléculas contendo a função amida e o grupo azido na posição alfa são chamadas de α -azido amidas **86**. Estes compostos são intermediários versáteis e eficientes para a síntese de substâncias com atividade antibacteriana.⁵² Joshi e col. sintetizaram diferentes α -azido amidas **86** (Esquema 19)⁵³ por meio de uma metodologia clássica, a partir da reação do cloreto de cloroacetil (**84**) com aminas **78** na presença de base e diclorometano, sob temperaturas baixas, formando os α -cloro amidas **85**. Posteriormente, **85** reagiu com azida de sódio em dimetilformamida à temperatura ambiente por 8-12 horas, para fornecer as α -azido amidas **86**.



R = alquil

R' = H, alquil

R = R' = (CH₂)₂, (CH₂)₃

Esquema 19. Síntese de α -azido amidas **86** a partir do cloreto de cloroacetil (**84**).

1.5 Preparação de Indóis

O núcleo indólico (Figura 4) é um dos sistemas heterocíclicos mais presentes na natureza e a sua grande diversidade estrutural tornou-o um importante componente estrutural de muitos agentes farmacêuticos. Estes núcleos têm sido considerados "estruturas privilegiadas" por serem capazes de se ligar com elevada afinidade a muitos receptores.⁵⁶

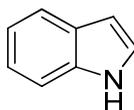


Figura 4. Esqueleto indólico.

O núcleo indólico é encontrado, por exemplo, em alcalóides de estrutura simples como a serotonina, que é um dos mais importantes neurotransmissores dos animais, incluindo o Homem. Dentre os derivados indólicos utilizados como agentes terapêuticos podemos citar um dos primeiros agentes anti-inflamatórios não esteroidais, a vinblastina, utilizada como quimioterápico contra o câncer, e a reserpina, a qual já foi largamente utilizada como agente anti-hipertensivo e tranquilizante (Figura 5).⁵⁷

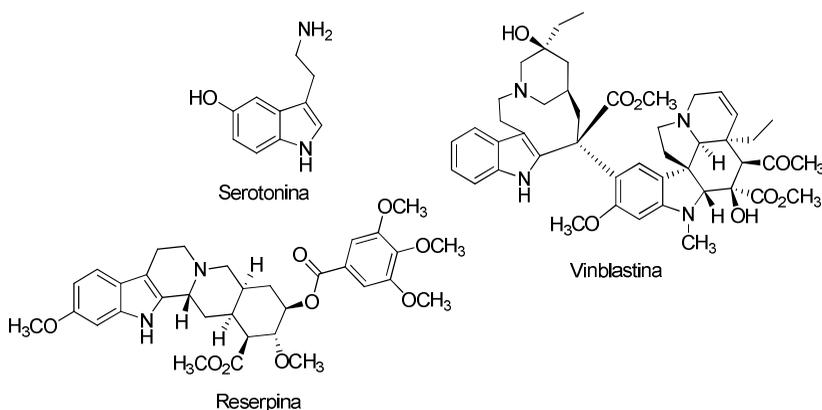
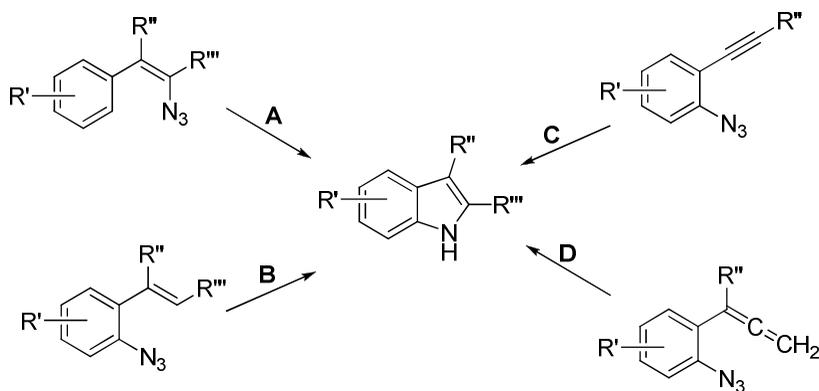


Figura 5. Indóis com atividade biológica.

Devido a essas estruturas heterocíclicas serem consideradas privilegiadas em relação a atividades farmacológicas, novos derivados de indóis são continuamente aprovados para a aplicação em medicina, o que torna promissor o desenvolvimento de métodos eficientes para a preparação de indóis funcionalizados.⁵⁸

Uma das fontes para a obtenção de heterociclos contendo o núcleo indólico são as azidas orgânicas. Essa classe representa uma excelente fonte de nitreno eletrofílico,⁵⁹ atuando como intermediários na síntese de heterociclos.⁶⁰ Indóis podem ser sintetizados a partir de azidas por pelo menos quatro métodos (Esquema 20): termólise de 2-arylvinil azidas (síntese de indol de Hemetsberger-Knittel) ou tratamento com complexo metálico, (caminho A, Esquema 20),⁶¹ e ciclização de azidas aromáticas *orto* substituídas incluindo (2-azidoaril)estireno⁶² (caminho B); (2-azidoaril)acetilenos⁶³ (caminho C) e (2-azidoaril)alenos (caminho D).⁶⁴



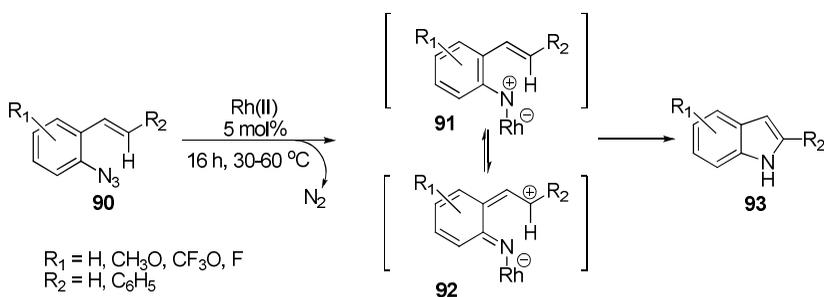
Esquema 20. Métodos para a preparação de indóis a partir de azidas.

A diversidade de metodologias sintéticas e diferentes precursores possibilitam ao núcleo indólico ser precursor de uma grande variedade de indóis funcionalizados.

Um método que descreve a preparação desses indóis, é por meio da ativação da ligação C-H formando intermediários carbenóides e nitrenóides de Rh(II), para a formação de carbo- e heterociclos.⁶⁵ Nitrenos podem ser obtidos a partir de azidas por termólise,^{66,61b} sendo algumas vezes necessárias altas temperaturas, gerando uma grande

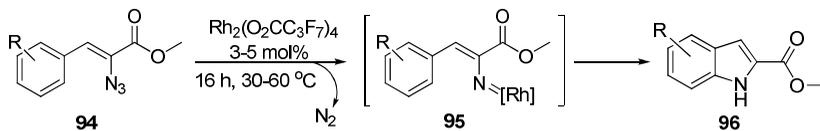
preocupação com a segurança, o que acaba por diminuir o interesse pelo método resultando na aplicação restrita dessas metodologias.⁶⁷

Drive e col.^{60a} desenvolveram uma metodologia para a obtenção de indóis a partir de aril azidas **90** associando o método catalisado por Rh(II) com a versatilidade desses precursores aromáticos, evitando, assim, a variante térmica dessa reação (Esquema 21). A substituição das condições de aquecimento a altas temperaturas por catalisadores de metal de transição, mantendo os altos rendimentos dos indóis funcionalizados **93**, aumenta a utilidade e versatilidade desse tipo de transformação.



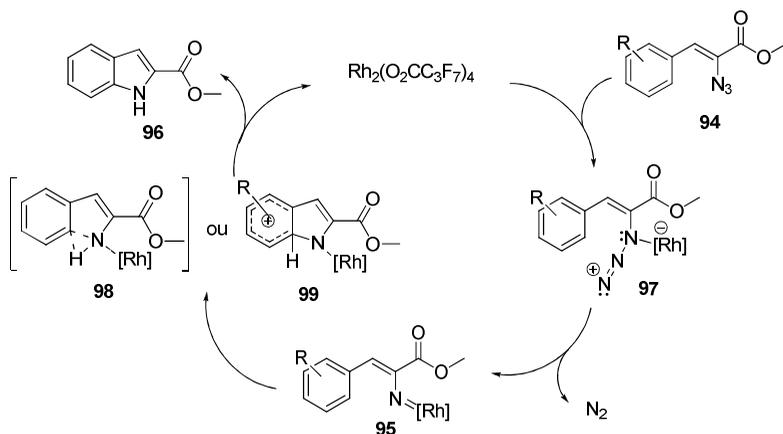
Esquema 21. Transformação de aril azidas **90** em indóis **93** utilizando Rh(II) como catalisador.

Driver e col.⁶⁶ ainda desenvolveram um método para transformar vinil azidas **94** em indóis **96** e outros heterociclos, por meio da aminação da ligação C-H catalisada por complexo de Rh(II) (Esquema 22). A reação do **94** com Rh(II), forma um intermediário do tipo nitrenóide **95**, o qual reage por meio de uma reação de inserção de C-H aromática intramolecular para fornecer derivados de indol **96**. Dos complexos metálicos estudados ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, $\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CCF}_3)_4$, $\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CC}_3\text{F}_7)_4$), somente o tetracetato de Rh(II) que não foi eficiente nesta transformação. Foi observado que a atividade do catalisador é dependente da natureza eletrônica dos seus ligantes, onde rendimentos mais elevados são obtidos quando os ligantes do tipo carboxilato fluorados são deficientes de elétrons. O aquecimento da reação também foi estudado, o que contribuiu para a obtenção de excelentes rendimentos.



Esquema 22. Transformação de vinil azidas em indóis utilizando Rh(II) como catalisador.

Os autores desse estudo propuseram que o mecanismo de reação é semelhante ao que foi proposto por Nakamura⁶⁹ para a inserção da ligação C-H catalisada por Rh(II) a partir de um diazo éster (Esquema 23). Seguindo esse modelo, a coordenação inicial do carboxilato de Rh(II) com o nitrogênio interno da azida resulta no intermediário **97**, sendo gerado posteriormente nitrenóide de Rh(II) **95**, pela eliminação de N₂. A formação da ligação C-N pode ocorrer por dois caminhos: uma inserção concertada *orto* à ligação C-H^{69b} formando o intermediário **98** ou uma substituição aromática eletrofílica via o íon arênio **99**, o que possibilita o posterior isolamento do indol **96**.



Esquema 23. Proposta mecanística para a síntese de indóis a partir de α-azidocinamatos 94.

No entanto, essa metodologia ficou restrita à síntese do 2-indol carboxilato éster (**96**) e seus derivados, pois o seu precursor é um α-azidocinamato de metila **94**. A síntese de indol a partir da aril azidas **90** utilizando catalisadores de Rh(II) por meio da formação da ligação N-H,

resolveria esta limitação devido ao acesso a uma gama mais ampla de aril azidas, tendo como substituintes uma diversidade de olefinas dissubstituídas.

2. JUSTIFICATIVAS

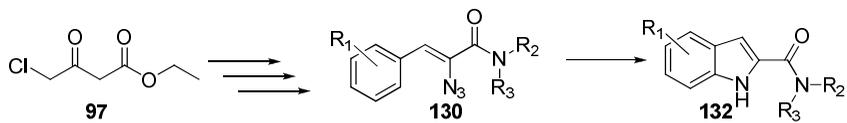
Compostos multifuncionalizados, contendo grupamentos azido, amido, diazo, ceto, carboxil e insaturações na sua estrutura, podem ser utilizados como precursores importantes de carbo- e heterociclos sintéticos ou naturais com aplicação industrial e farmacêutica.

Geralmente a obtenção de compostos com essas características e especificidades requer longas rotas sintéticas que causam comprometimento do rendimento global da reação e oneração dos seus custos devido a etapas de proteção e desproteção de grupos funcionais, sensíveis aos reagentes utilizados nas transformações.

Compostos que possuem na sua estrutura as funções diazo e azido são empregados como precursores de hetero- e carbociclos, no entanto são poucas as metodologias que descrevem a síntese de compostos com as duas funcionalidades simultâneas. Com relação a esse aspecto, se constitui um campo promissor a busca pelo desenvolvimento de novas metodologias para a síntese desses intermediários, utilizando condições reacionais brandas e solventes ambientalmente benignos.

A condensação de Knoevenagel é uma reação clássica na química orgânica, sendo constantemente desenvolvidos métodos organocatalíticos para essa transformação, como por exemplo, sal de amônio, desenvolvido anteriormente pelo nosso grupo de pesquisa. Destaca-se a obtenção de α -vinil azidas como produto de Knoevenagel, um versátil intermediário para heterociclos funcionalizados.

O núcleo indólico é largamente estudado, devido à diversidade de moléculas em que ele está presente, uma vez que diversos métodos são descritos na literatura para a obtenção de indóis 2-substituídos, destacando-se os que envolvem a ciclização de α -azido cinamatos, em reações catalisadas por complexos metálicos. No entanto, não há descrito metodologias de obtenção de indóis provenientes de α -azido cinamidas, já que amidas desempenham um papel de destaque na síntese orgânica. Desta forma, propõe-se uma metodologia para a síntese de indóis 2-substituídos **132**, utilizando o γ -cloro acetoacetato de etila (**97**) como precursor, e α -azido cinamamidas **130** como intermediários (Esquema 24).



Esquema 24. Proposta de síntese de α -azido cinanamidas 130 e indóis 2-substituídos 132.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS

Este trabalho tem como objetivo desenvolver uma metodologia para a síntese de α -vinil azido amidas e de indóis 2-substituídos a partir de β -ceto ésteres γ -substituídos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

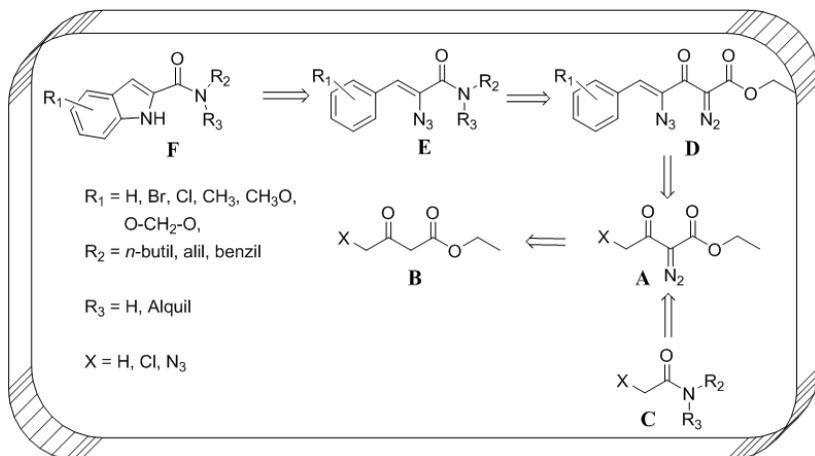
- Desenvolver uma nova metodologia para a preparação de compostos 1,3-diazo carbonilados **A**, por meio da reação de transferência, a partir dos ceto ésteres **B**;

- Estudar a reatividade de diferentes aminas primárias, visando à obtenção das amidas **C**.

- Estudar diferentes sais de amônio como catalisadores para a condensação de Knoevenagel, visando à obtenção de vinil azido diazo ésteres **D**.

- Estudar a reatividade de diferentes aminas primárias com os produtos de Knoevenagel **D**, visando à obtenção de diferentes α -vinil azido amidas **E**.

- Estudar a ciclização das amidas secundárias **E** para a obtenção de indóis 2-substituídos **F**.

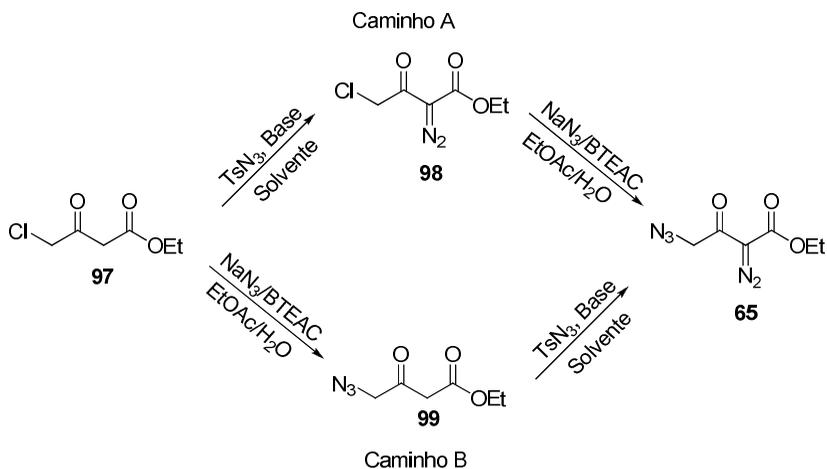


Esquema 25. Retrossíntese de indóis 2-substituídos E a partir de β -ceto ésteres γ -substituídos D.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

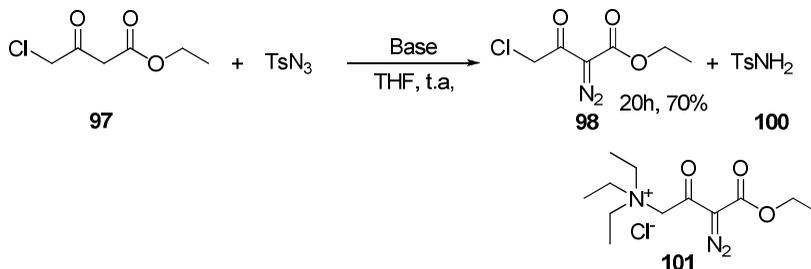
4.1. Preparação do γ -azido- β -ceto- α -diazó-éster **65** a partir do 4-cloroacetoacetato de etila (**97**).

Os grupos azido e diazo têm sua importância calcada na diversidade de reações que podem participar, a partir de diversas condições reacionais, o que, conseqüentemente, possibilita a obtenção de uma quimioteca de compostos multifuncionalizados. Em virtude da preparação original do azido diazo éster **65** envolver a utilização de reagentes de mercúrio potencialmente tóxicos (Esquema 24),¹¹ foi estudada uma nova rota de síntese, mais coesa e sem a necessidade de manipulação de intermediários de alta periculosidade, partindo-se do 4-cloroacetoacetato de etila comercial (**97**). Essa rota sintética pode ser seguida por dois caminhos distintos. O caminho A (Esquema 26) inicia em uma reação de transferência de diazo com o isolamento do γ -cloro- α -diazó- β -ceto éster **98** seguida de uma reação de substituição nucleofílica para a obtenção do γ -azido- β -ceto- α -diazó éster **65**. No caminho B (Esquema 26) é proposta uma inversão das etapas sintéticas, onde ocorre primeiramente a reação de substituição nucleofílica para obter o γ -azido- β -ceto éster **99** e em seguida a reação de transferência de diazo para se chegar ao γ -azido- β -ceto- α -diazó éster **65**.



Esquema 26. Preparação de γ -azido- β -ceto- α -diazó éster **65**.

Inicialmente foi seguido o caminho A, onde por meio de uma reação de transferência de diazo foi preparado o γ -cloro- α -diazo- β -ceto éster **98** a partir do 4-cloroacetoacetato de etila (**97**) utilizando TsN_3 como agente de transferência de diazo, Et_3N como base e THF como solvente, sob agitação à temperatura ambiente (Equação 8).



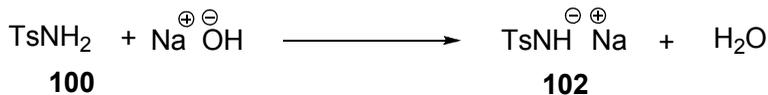
Equação 8: Reação de obtenção do γ -cloro- β -ceto- α -diazo éster **98**.

Após 20 horas de reação, a mistura reacional foi diluída com CH_2Cl_2 e lavada primeiramente com uma solução aquosa de HCl 1 M, e posteriormente com uma solução aquosa de NaOH 1 M para a retirada da TsNH_2 . Após este tratamento, foi recuperada apenas 20% da massa esperada, sendo a perda do restante da massa causada provavelmente pela extensiva formação de sal de amônio **101** solúvel em água, decorrente da substituição do cloro pela trietilamina (Equação 8). O possível sal de amônio formado foi identificado após a análise do espectro de RMN ^1H do material bruto (sem nenhum tipo de tratamento aquoso, somente realizado a evaporação do solvente). Neste espectro, foram observados vários sinais, dentre eles sinais dos grupos etil ligado ao nitrogênio (1,23 e 3,28 ppm), provenientes do fragmento da Et_3N e do CH_2 da posição γ (4,29 ppm) além de sinais correspondentes a formação da tosil amida. Com o intuito de contornar esse problema, foram testadas outras bases, incluindo bases nitrogenadas, como 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), *N*-metilmorfolina (NMM), hexametilenotetramina (HMTA) e diisopropiletilamina (DIPEA), e bases inorgânicas, como carbonato de potássio (K_2CO_3) e carbonato de céσιο (Cs_2CO_3).

Quando foi utilizado K_2CO_3 ou Cs_2CO_3 houve a recuperação total do material de partida **97**. Similarmente, o uso de DABCO, NMM ou HTMA, não forneceu resultados satisfatórios com relação à formação

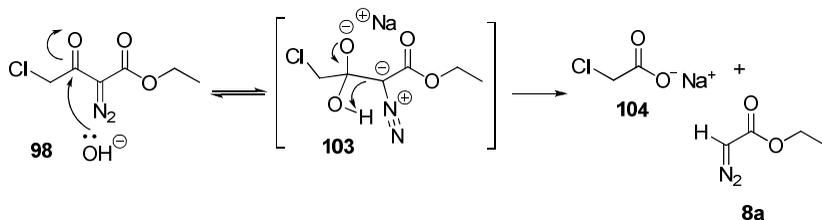
do produto esperado. Porém, ao ser utilizado DIPEA, a qual é uma base volumosa e pouco nucleofílica, após 21 horas de reação não foi identificado no material bruto antes do tratamento aquoso a formação de sal de amônio oriundo da substituição nucleofílica do cloro. Contudo, após o tratamento aquoso com HCl 0,1 M e NaOH 0,1 M, a recuperação da massa ficou em 50%, comprometendo o rendimento do γ -cloro- α -diazó- β -ceto éster **98**.

Mesmo sabendo-se que o uso de condições básicas poderia causar a clivagem de **98**, conforme relatado por Arai e cols.⁸ a utilização de NaOH 1 M no tratamento aquoso da reação é necessária para a retirada da TsNH₂ (**100**), pois na reação de transferência de diazo é formada uma quantidade equivalente deste produto. O uso de solução alcalina para a extração da TsNH₂ (**100**) formada se dá a partir da abstração de um átomo de hidrogênio pela hidroxila gerando uma espécie desprotonada **102** solúvel em solução aquosa, conforme demonstrado na Equação 9. Entretanto, esse tratamento foi identificado como uma das causas da perda de massa, pois além de remover a TsNH₂ (**100**), promoveu a clivagem de **98**, com provável formação de diazoacetato de etila (**8a**).



Equação 9: Reação de desprotonação da TsNH₂ (**100**).

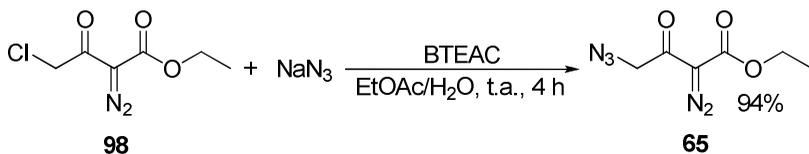
De fato, após a análise do espectro de RMN ¹H do material após tratamento alcalino, foram identificados sinais do produto esperado **98** e, além desses, outro conjunto de sinais (singlete em 4,72 ppm, quarteto em 4,19 ppm e tripleto em 1,23 ppm) que foram atribuídos à formação de diazoacetato de etila (**8a**).⁸ Este pode ter sido originado a partir de uma clivagem em meio básico do γ -cloro- α -diazó- β -ceto éster **98**, conforme apresentado no Esquema 27. O mecanismo proposto para essa transformação ocorre pelo ataque nucleofílico da hidroxila no carbono β do γ -cloro- α -diazó- β -ceto éster **98** formando o intermediário **103**. A regeneração da carbonila provoca a quebra da ligação C-C produzindo o cloroacetato de sódio (**104**), muito solúvel em água, e o diazoacetato de etila (**8a**), parcialmente solúvel em meio aquoso, não sendo possível isolá-los para as devidas caracterizações espectroscópicas.



Esquema 27. Proposta de mecanismo para a reação de clivagem do γ -cloro- α -diazo- β -ceto éster **98**.

A formação de **8a** a partir do tratamento alcalino foi suportada pela análise do espectro de RMN ^1H do material bruto, sem tratamento com solução de NaOH, onde foi possível identificar a presença de aproximadamente 1 equiv de TsNH_2 (**100**) e a ausência de **8a**. Procurando retirar o subproduto **100** formado e evitar uma possível hidrólise alcalina do γ -cloro- α -diazo- β -ceto éster **98**, reduziu-se a concentração da solução aquosa de NaOH para 0,5 M, o que resultou na retirada parcial (cerca de 80%) da TsNH_2 , sem a formação evidente do subproduto **8a** e com o aumento da massa recuperada (90%).

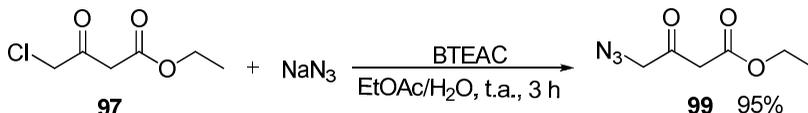
Desta forma, o γ -cloro- α -diazo- β -ceto éster **98** teve que ser purificado por coluna cromatográfica, obtendo-se um rendimento de 70%. Após ser isolado foi caracterizado por RMN ^1H , apresentando sinais em 4,62 ppm (s, 2H), 4,30 ppm (q, 2H) e 1,31 ppm (t, 3H).¹¹ No espectro de IV, foi observada uma banda forte na região de 2140 cm^{-1} , característica de diazo compostos. Em seguida, o intermediário **98** foi submetido a condições de substituição nucleofílica do cloro pela azida, para a obtenção do γ -azido- α -diazo- β -ceto éster **65** (Equação 10), completando a última etapa do caminho A (Esquema 26).



Equação 10: Reação de obtenção do γ -azido- α -diazo- β -ceto éster **65** a partir do γ -cloro- α -diazo- β -ceto éster **98**.

A reação foi acompanhada por CCD e após 4 horas, foi extraída com CH_2Cl_2 e a fase orgânica lavada com água, fornecendo o γ -azido- α -diazio- β -ceto éster **65** em rendimento de 94%. O produto foi caracterizado por análise de IV e RMN. No espectro de IV foram identificadas bandas em 2145 e 2105 cm^{-1} características de estiramentos dos grupos azido e diazo que indicou a presença destes grupos no produto. E no espectro de RMN ^1H foi identificado um sinal com deslocamento químico em 4,39 ppm (s, 2H) atribuído aos átomos de hidrogênio do CH_2 na posição γ . Este sinal está em uma região mais desblindada, quando comparado ao sinal do CH_2 na posição γ no espectro do γ -cloro- α -diazio- β -ceto éster **98** (4,62 ppm), apoiando a substituição do cloro pela azida.¹¹

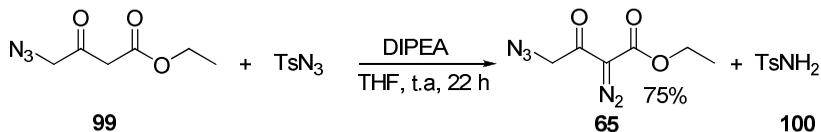
Diante das dificuldades encontradas para estabelecer uma condição reacional aceitável para a transferência de diazo na obtenção do γ -cloro- α -diazio- β -ceto éster **98** (1^o Etapa do caminho A, Esquema 26), foi estudada a obtenção do azido diazo éster **65** seguindo o caminho B do Esquema 26. Para tanto, foram invertidas as etapas sintéticas, sendo primeiramente realizada a reação de substituição nucleofílica do cloro pela azida, onde o 4-cloroacetoacetato de etila (**97**) foi colocado numa mistura de EtOAc:água (3:1) contendo 1,3 equiv de NaN_3 e posteriormente adicionado 0,2 equiv de BTEAC. A reação foi acompanhada por CCD e, após 3 horas, o γ -azido- β -ceto éster **99** foi isolado com um rendimento de 95% (Equação 11). O produto foi caracterizado por RMN ^1H , onde foi possível identificar um sinal com deslocamento químico em 4,15 ppm (q, 2H) e 1,20 ppm (t, 3H), atribuídos aos átomos de hidrogênio do grupo etóxi, em 4,06 ppm (s, 2H) e 3,40 ppm (s, 2H) atribuídos aos átomos de hidrogênio dos metilenos.⁶⁸



Equação 11: Reação de obtenção do γ -azido- β -ceto éster **99** a partir do γ -cloro- β -ceto éster **97**.

A partir do isolamento do γ -azido- β -ceto éster **99** com um bom grau de pureza e da sua caracterização por RMN ^1H e IV, passou-se a estudar a reação de transferência de diazo adotando o procedimento otimizado anteriormente, o qual utiliza DIPEA como base e THF como solvente. Após 22 horas de reação, e do tratamento aquoso com NaOH

0,5 M para retirada parcial da TsNH_2 (**100**), foi feita a purificação do resíduo por coluna cromatográfica para a obtenção do γ -azido- α -diazobeto éster **65** em 75% de rendimento (Equação 12).



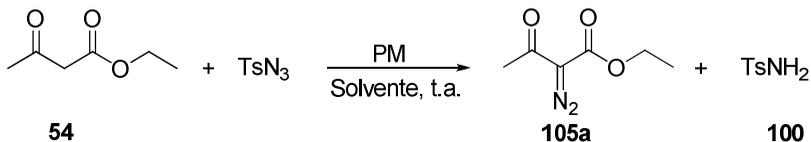
Equação 12: Reação de obtenção do γ -azido- α -diazobeto éster **65** a partir γ -azido- β -ceto éster **99**.

Diante dos estudos de otimização das condições reacionais para a obtenção do azido diazo éster **65** pelos dois caminhos propostos (Caminho A e B, Esquema 26), acredita-se que a preparação do azido éster **99** pela reação de substituição nucleofílica seguido de reação de transferência de diazo (Caminho B) é mais vantajosa devido aos bons rendimentos obtidos nas duas etapas (75% e 95%, respectivamente), com um rendimento global de 85%, além da maior facilidade na separação do produto **65** da TsNH_2 (**100**).

4.2. Reação de transferência de diazo utilizando catalisadores heterogêneos

Buscando reduzir ou evitar a perda dos produtos α -diazobeto- γ -funcionalizados, que ocorre na etapa do tratamento aquoso e também pelo ataque nucleofílico do solvente no produto formado, e ainda substituir as bases orgânicas utilizadas, foram estudadas condições reacionais utilizando potenciais catalisadores heterogêneos. Além da superação dessas dificuldades, buscou-se aumentar a eficiência da reação com um maior rendimento do produto de transferência de diazo (**65**, **98** e **105**). O uso de catalisadores heterogêneos também facilita a sua retirada da mistura reacional, simplificando a etapa de extração do produto. Nesse sentido, foram selecionados inicialmente 4 peneiras moleculares (PM) 3Å, 4Å, 5Å e 13X, disponíveis comercialmente, como possíveis catalisadores heterogêneos para a reação de transferência de diazo (Equação 13), tendo como substrato modelo o acetoacetato de etila (**54**), a TsN_3 e uma variedade de solventes, sob diferentes condições reacionais visando a formação do α -diazobeto- β -ceto

éster **105a**. A escolha inicial dos solventes foi baseada na sua disponibilidade e na baixa toxicidade.



Equação 13: Reação de obtenção do α -diazó- β -ceto éster **105a** a partir do acetoacetato de etila (**54**) utilizando catalisador heterogêneo.

Utilizando a PM 13X em THF (Tabela 1, entrada 1) foi obtido o produto esperado **105a** após 24 horas de reação com uma conversão de 30%. A recuperação do catalisador foi realizada por meio de uma filtração simples e lavagem com EtOAc e CH₂Cl₂. Ao utilizar a PM 4A em THF observou-se uma conversão ao produto **105a** de 94%, após 48 horas de reação (Tabela 1, entrada 2). Ao traçar-se um comparativo entre a PM 13X e a 4A, observou-se que esta última foi mais eficiente quanto à conversão ao produto **105a**, mesmo que o tempo reacional tenha sido o dobro. A PM 4A também se mostrou bastante eficiente nos demais experimentos para obtenção do composto **105a**, onde foram feitas modificações quanto ao solvente e ao catalisador (Tabela 1, entradas 3-7).

Em virtude da PM 4A ter fornecido resultados mais promissores (conversões acima de 70%) com os solventes testados (THF, acetona, EtOAc, CH₃CN) o estudo foi expandido para a utilização de outros solventes (DMF, água, isopropanol, hexano e CH₂Cl₂), bem como na ausência de solvente.

Dentre os solventes testados, destacam-se o THF e a acetonitrila, pois apresentaram os melhores resultados para a reação, com conversões de 94% e 91%, respectivamente, após 48 h de reação (Tabela 1, entradas 2 e 7). O uso de DMF também acarretou em uma conversão superior a 90%, após 50 h de reação (Tabela 1, entrada 8). No entanto, este não foi selecionado para estudos posteriores devido a preocupações ambientais e problemas de toxicidade.⁶⁹ Com relação às outras classes de solventes testados, o isopropanol propiciou uma conversão de 70% após 48 h de reação (Tabela 1, entrada 9). Já com o uso de água foi observada uma conversão de apenas 10% ao produto esperado (Tabela 1, entrada 10), devido a pouca interação que ocorreu entre o catalisador e os reagentes, além de um gasto maior de solvente

para a separação da fase orgânica, devido à dificuldade de recuperação da PM que ficou impregnada com água, demonstrando ser pouco viável como solvente de escolha para essa reação. Da mesma forma, os solventes menos polares não geraram resultados tão satisfatórios, onde com hexano foi obtido uma conversão de 75% (Tabela 1, entrada 11) e com CH_2Cl_2 uma conversão de apenas 36% ao produto **105a** (Tabela 1, entrada 12), após 45 e 48 h de reação, respectivamente.

Além disso, a reação foi estudada na ausência de solvente, onde foram observadas conversões acima de 90%, utilizando 300, 200 e 100 mg de catalisador (Tabela 1, entradas 13-15), com tempos reacionais próximos aos obtidos nas reações com solvente. No entanto, a ausência do solvente dificultou a agitação magnética da mistura reacional, mesmo com quantidades reduzidas de catalisador e em pequena escala, devido ao caráter heterogêneo do meio. A necessidade de quantidades mínimas de solvente fez com que o THF fosse o escolhido para estudos subsequentes.

Também foi estudado o emprego de catalisadores modificados, como as PMs/KCl (4A/KCl e 13X/KCl), as quais foram associadas a uma melhoria nas suas propriedades básicas.⁷⁰ Essas PMs modificadas foram obtidas por meio de um tratamento das PMs com uma solução de KCl, o que promoveu uma substituição parcial dos íons Na^+ pelos íons K^+ , aumentando o caráter básico do catalisador, devido ao aumento do caráter negativo sobre o átomo de oxigênio dos sítios da PM.^{70a} Porém, no presente estudo, os dois catalisadores levaram a conversões inferiores a 40% (Tabela 1, entradas 16 e 17), com tempos reacionais semelhantes aos obtidos com a PM 4Å comercial.

Tabela 1. Otimização das condições reacionais para a reação de transferência de diazo utilizando catalisador heterogêneo.^a



Entrada	Peneira Molecular	Solvente	Tempo (h)	Conversão ^b (%)
1	13X	THF	24	30
2	4A	THF	48	94
3	5A	Acetona	50	14
4	4A	Acetona	48	85
5	3A	EtOAc	55	53
6	4A	EtOAc	47	72
7	4A	CH ₃ CN	48	91
8	4A	DMF	50	93
9	4A	Isopropanol	48	70
10	4A	H ₂ O	50	10
11	4A	Hexano	45	75
12	4A	CH ₂ Cl ₂	48	36
13	4A	^c	50	93
14	4A	^c	52	96
15	4A	^c	52	91
16	4A/KCl	THF	24	37
17	13X/KCl	THF	45	35
18	4A-1000	THF	6	95
19	4A-1000	CH ₃ CN	10	90
20	4A-600	THF	46	24
21	13X-1000	THF	6	33
22	4A/KCl-1000	THF	6	34

^aCondições: acetoacetato de etila (**54**) (1,0 mmol), TsN₃ (1,0 mmol), PM (300 mg), solvente (2,0 mL), temperatura ambiente.

^bConversão (%) foi determinada por RMN ¹H da mistura bruta.

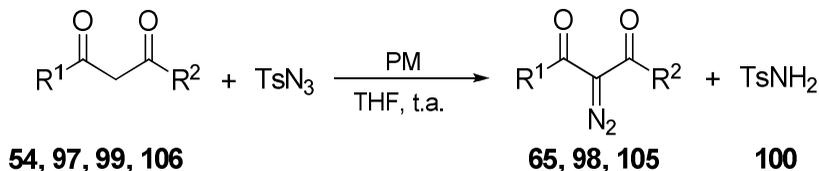
^cCondições sem solvente: massa do catalisador (mg) por substrato **54** (mmol): 300 (entrada 13), 200 (entrada 14) e 100 (entrada 15).

Outra estratégia para modificação de materiais do tipo zeólita envolveu o aquecimento convencional a temperaturas elevadas (600 ou 1000 °C), o que induziu várias mudanças estruturais nos materiais cristalinos, incluindo as transições de fase e formação de material amorfo, que podem conferir propriedades diferenciadas.^{70c} De fato, a utilização da PM 4A-1000 (PM 4A aquecida a 1000 °C) como catalisador forneceu uma conversão consideravelmente melhor. Com este catalisador ocorreu uma conversão de 95% ao produto **105a**, após apenas 6 h em THF (Tabela 1, entrada 18), ou 90% de conversão após 10 h em acetonitrila (Tabela 1, entrada 19). Além disso, a separação do catalisador PM 4A-1000 por filtração foi muito mais fácil quando comparado a PM 4Å comercial, devido à tendência de 4A-1000 formar agregados maiores, que são mais facilmente retidos pelo filtro de papel do que a PM 4A, que é um pó branco muito fino. A atividade mais elevada observada para 4A-1000 foi inesperada, pois os materiais que sofrem essas transformações térmicas não são geralmente empregados como catalisadores devido à sua perda de porosidade.⁷¹

O efeito da temperatura durante a preparação dos catalisadores também foi estudado, uma vez que o aquecimento da PM 4A-600 (PM 4A aquecida a 600 °C) produziu um catalisador de reação menos eficiente, fornecendo uma conversão ao produto **105a** de apenas 24%, após 46 h de reação em THF (Tabela 1, entrada 20). Já comparando a atividade da PM 4A-1000 com a PM 13X-1000, observou-se que esta foi menos eficiente, onde obteve-se uma conversão ao produto **105a** de apenas 33% após 6 h (Tabela 1, entrada 21).

O uso da PM que sofreu a troca de íons Na⁺ por íons K⁺, seguida de aquecimento a 1000 °C (4A/KCl-1000), também não apresentou eficiência significativa na catálise da reação de transferência de diazo quando comparada a PM 4A-1000, levando a baixas conversões (Tabela 1, entrada 22).

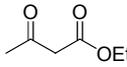
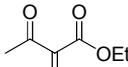
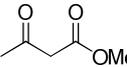
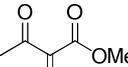
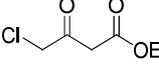
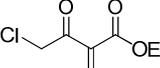
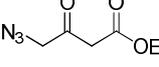
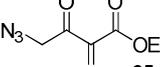
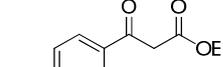
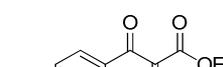
Baseados nos resultados desse estudo preliminar, o procedimento usando 4A-1000 como catalisador para a reação de transferência de diazo foi estendido para um grupo representativo de compostos 1,3-dicarbonilados **54**, **97**, **99** e **106** (Equação 14). Foi incluído nesse estudo a PM 4A comercial, a fim de comparar o seu perfil catalítico, utilizando o mesmo solvente e temperatura. Os resultados da Tabela 2 foram gerados a partir de reações realizadas em escala de mmol, embora a ampliação para a escala de gramas forneça resultados comparáveis.

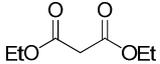
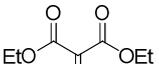
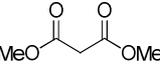
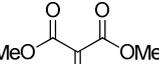
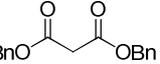
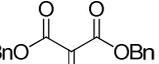
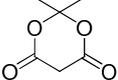
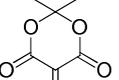
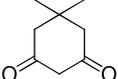
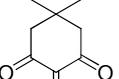
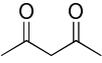
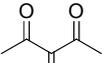


Equação 14 : Obtenção de compostos diazo 1,3-dicarbonilados **65**, **68**, **105** utilizando catalisador heterogêneo.

O uso da PM 4A-1000 resultou em rendimentos maiores e tempos reacionais mais curtos, em comparação com a PM 4A. Em geral, os β -ceto ésteres testados foram substratos mais reativos para a reação de transferência de diazo usando 4A ou 4A-1000, com uma significativa preferência para a PM calcinada (Tabela 2, entradas 1-5). A diferença da reatividade do éster etílico em relação ao éster metílico foi evidenciada pela comparação entre os β -ceto ésteres **54** e **106b** (Tabela 2, entradas 1 e 2), e muito mais significativamente, entre os malonatos **106d** e **106e** (Tabela 2, entradas 6 e 7). Embora esta diferença pronunciada na reatividade (Me > Et) possa ser inicialmente atribuída a efeitos estéricos (o grupo etila sendo considerado maior do que o grupo metila), a preparação do diazomalonato de dibenzila (**105f**), em rendimentos razoáveis contradiz claramente esta hipótese, uma vez que esse substrato possui grupos volumosos que não interferiram no rendimento do produto (Tabela 2, entrada 8).

Tabela 2. Reação de transferência de diazo promovida pela PM 4A e 4A-1000.^a

Entrada	Substrato	Produto	PM 4A		PM 4A-1000	
			Tempo (h)	Rend. (%)	Tempo (h)	Rend. (%)
1	 54	 105a	25	80	6	95
2	 106b	 105b	6	70	5	81
3	 97	 98	24	75	18	80
4	 99	 65	46	64	26	76
5	 106c	 105c	40	0 ^b	26	83

6	 106d	 105d	50 [25] ^c	10 [15] ^c	80	12
7	 106e	 105e	27	80	25	94
8	 106f	 105f	80	48 ^d	46	73
9	 106g	 105g	24	50 ^d	22	68
10	 106h	 105h	20	75	12	82
11	 106i	 105i	5	65	4	69

^a Condições: Compostos 1,3 dicarbonilados (**54**, **97**, **99**, **106**) (1,0 mmol), TsN₃ (0,19 g, 1,0 mmol), catalisador (0,300 g), THF (2,0 mL), temperatura ambiente.

^b Recuperação maior que 90% do material de partida **106c**.

^c Resultados obtidos sob aquecimento convencional a 65 °C.

^d Nestas condições obteve-se cerca de 50% de conversão ao produto (por RMN ¹H).

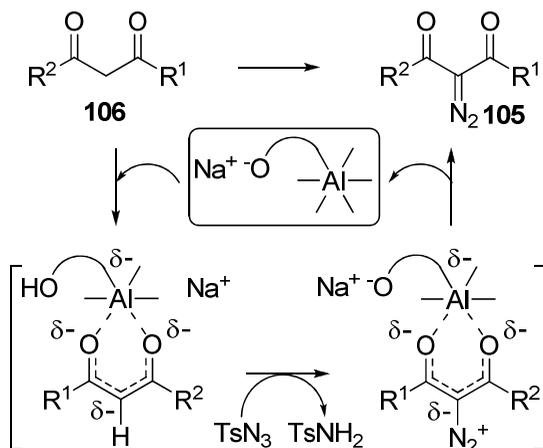
As PMs atuaram como eficientes catalisadores quando foram utilizados os β -ceto ésteres γ -substituídos, tolerando uma diversidade de grupos funcionais, incluindo cloro, azido e nitro (**97**, **99** e **106c**, respectivamente), conforme apresentado na Tabela 2, entradas 3-5. Notou-se uma grande diferença na obtenção do 2-diazo-3-(4-nitrofenil)-3-oxopropanoato de etila (**105c**, entrada 5) quando as PMs 4A-1000 e 4A foram utilizadas. No caso da PM 4A-1000, obteve-se o produto **105c** com 83% de rendimento após 26 h, mas ao utilizar a PM 4A não se obteve êxito na conversão para o produto, uma vez que o material de partida foi totalmente recuperado (Tabela 2, entrada 5).

A preparação de γ -halo- α -diazo- β -ceto ésteres é de particular interesse, uma vez que são blocos de construção úteis para a síntese de uma grande variedade de compostos multifuncionalizados.^{11,44,72} No entanto, a síntese do γ -bromo- α -diazo- β -ceto éster descrita na literatura envolve reagentes à base de mercúrio e de brometos reativos que são potencialmente tóxicos (Introdução, Esquema 4),¹¹ o que restringe sua aplicação mais ampla. Deste modo, a síntese do γ -cloro- α -diazo- β -ceto éster (**98**) em um só passo a partir do éster **97** (comercialmente disponível) catalisado por PM se torna vantajosa, pois envolve condições reacionais brandas e fornece produtos em rendimentos elevados, além de propiciar facilidade na recuperação do catalisador e na retirada da TsNH₂ formada no meio.

As PMs também foram eficientes catalisadores na reação de transferência de diazo para substratos cíclicos como o diéster **106g** e a dicetona **106h** (Tabela 2, entradas 9 e 10). De modo semelhante, a pentano-1,3-diona (**106i**) foi muito reativa e pode ser totalmente convertida na diazo dicetona esperada **105i**, embora o rendimento isolado tenha sido de apenas 69% (Tabela 2, entrada 11) devido à perda de massa durante o tratamento aquoso.

A reatividade dos compostos 1,3-dicarbonilados pode ser atribuída, em parte, à capacidade de alguns desses compostos interagirem com a PM, possivelmente por meio de uma coordenação com os sítios de Al, conforme representado no Esquema 28 (ver discussão abaixo). Foram feitas reações de controle na ausência de TsN₃, onde foi identificado a perda de substrato 1,3-dicarbonilado durante a remoção do catalisador e esse fato depende tanto do tipo de PM (4A, 4A-1000) como do solvente (EtOH, CH₂Cl₂, EtOAc) utilizado na etapa de filtração. Portanto, foi constatada a necessidade de lavar o catalisador cuidadosamente com dois solventes diferentes de polaridade média, tais como CH₂Cl₂ e AcOEt.

As observações descritas subsidiam uma proposta de mecanismo onde é apresentado o duplo papel do catalisador atuando como um ácido de Lewis e também como uma base de Brønsted. Comparando-se as PMs 4A comercial (48 h, 94%) e 4A-1000 (6 h, 95%), nota-se que o aquecimento a 1000 °C melhorou consideravelmente o seu desempenho, tanto como um ácido de Lewis quanto como base de Brønsted. A complexação do substrato 1,3-dicarbonilado bidentado com o Al ácido é facilitada pela desprotonação concomitante por uma base de Bronsted, devido à proximidade de átomos de oxigênio ricos em elétrons (Esquema 28). A reação do complexo substrato-catalisador com o reagente de transferência de diazo, seguido pela rápida liberação do produto α -diazó dicarbonilado **105**, culmina com a regeneração do catalisador heterogêneo.



Esquema 28. Mecanismo plausível para a reação de transferência de diazo catalisada por PM 4A-1000.

A utilização da PM 4A-1000 como um catalisador heterogêneo facilitou a sua separação do meio reacional e a sua recuperação por meio de uma filtração e de lavagem com solventes, que além de ser economicamente vantajoso e ambientalmente benigno evita uma etapa de tratamento utilizando solução aquosa, que pode levar a redução do rendimento e causar problemas de purificação, conforme discutidos na Seção 4.1. Após a recuperação do catalisador, a TsNH₂, formada como um subproduto, foi facilmente separada, sendo esta etapa geralmente associada a dificuldades quando um tratamento aquoso alcalino é

empregado (ver esquema 27).^{8,9} Essa metodologia simples, eficiente e reprodutível envolveu a trituração da mistura bruta com éter seguido de hexano (ver Seção Experimental 6.2.2), o que provoca a precipitação de TsNH₂ enquanto o produto diazo (**65**, **98** e **105**) permanece solúvel e pode ser isolado com alta pureza.

Outros substratos contendo grupos metileno ativados (Figura 6) também foram testados na reação de transferência de diazo, mas não foram reativos sob as condições estudadas. A falta de reatividade para o ciano éster **107** está provavelmente relacionada à ausência de uma porção 1,3-dicarbonilada que exclui a possibilidade de interação a partir da formação de um complexo de coordenação do catalisador com o substrato (Esquema 28). No caso do diácido **108**, a presença de prótons ácidos pode conduzir a uma extensa inativação dos sítios básicos do catalisador. No entanto, nenhuma explicação razoável foi encontrada para a completa falta de reatividade da 1,3-dicetona **109** tendo como um substituinte o grupo trifluorometil, uma vez que outras dicetonas (Tabela 2, **106h** e **106i**) e substratos contendo aril (**106c** e **106f**) foram facilmente transformados nos correspondentes produtos diazo **105**.

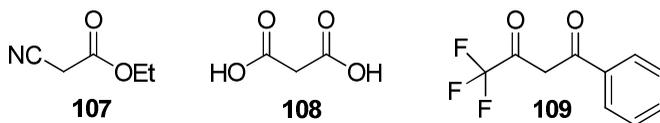


Figura 6. Substratos que não reagiram com TsN₃ utilizando a PM 4A ou 4A-1000 como catalisador.

A reutilização do catalisador é uma característica altamente desejável em processos industriais e, portanto, estimulou a nossa atenção para a possibilidade de reutilizar 4A-1000 como catalisador para a reação de transferência de diazo entre o acetoacetato de etila (**54**) e TsN₃ sob as condições estudadas na Tabela 1. Assim, após o primeiro ciclo de reação o catalisador foi separado por filtração, lavado com CH₂Cl₂ e EtOAc, seco em estufa (100 °C) e reutilizado no próximo ciclo, sem perda apreciável da atividade catalítica (Tabela 3, entradas 1 e 2). No entanto, após o 2^o ciclo foi necessário estender progressivamente o tempo de reação a fim de tentar manter os rendimentos dos produtos tão elevados, quanto aos obtidos nos dois primeiros ciclos (Tabela 3, entradas 3, 4 e 5). A inativação parcial do catalisador está possivelmente relacionada, em parte, à persistência de pequenas quantidades de substrato por meio da coordenação do grupo

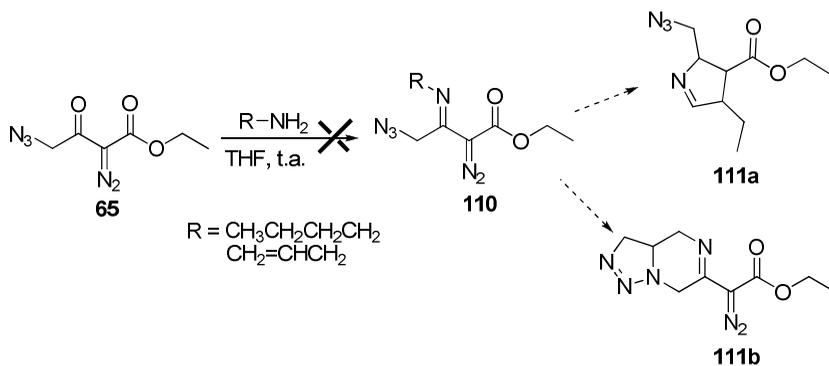
1,3-dicarbonil aos sítios de Al que atuam como ácidos de Lewis. Buscando contornar esse problema e restabelecer a atividade catalítica inicial, algumas amostras de catalisador 4A-1000 foram reaquecidas a 1000 °C. No entanto, este procedimento não resultou em qualquer melhoria na eficiência do catalisador.

Tabela 3. Recuperação da PM 4A-1000 para a preparação do diazo éster 105a.

Entrada	Número de Ciclos	Tempo (h)	Rend. (%)
1	1 ^o Ciclo	6	95
2	2 ^o Ciclo	6	92
3	3 ^o Ciclo	7	84
4	4 ^o Ciclo	8	75
5	5 ^o Ciclo	8	67

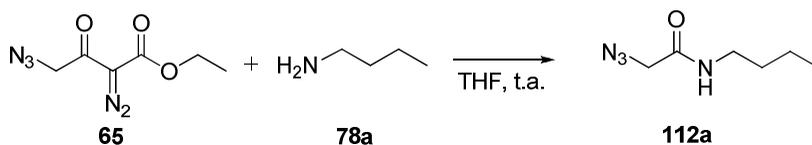
4.3. Reação de transferência de diazo utilizando catalisadores homogêneos

Após a obtenção do azido diazo éster **65** por meio de duas metodologias eficientes e brandas (utilizando DIPEA ou PM como catalisador), e tendo disponibilidade deste material em um alto grau de pureza, foi estudado o seu uso como precursor sintético, buscando obter o azido diazo imino éster **110**, um possível intermediário da síntese de heterociclos **111** (Esquema 29).



Esquema 29. Proposta de utilização do azido diazo éster **65** na síntese de heterociclos **111**.

Para estabelecer as condições reacionais de obtenção do possível azido diazo imino éster **110**, foram colocados para reagir o azido diazo éster **65** e a amina primária *n*-butilamina (**78a**). Para isso, o substrato **65** foi solubilizado em THF e em seguida adicionado, lentamente, a *n*-butilamina, deixando a reação sob agitação constante à temperatura ambiente. Após 3 h, o material de partida foi totalmente consumido e a mistura reacional foi submetida ao tratamento aquoso com uma solução ácida. A fase orgânica foi extraída com CH₂Cl₂ para a obtenção do produto e, de maneira inesperada, foi identificada a formação do produto de clivagem do azido diazo éster pela amina primária, gerando a 2-azido-*N*-butilamida (**112a**), com um rendimento de 80% (Equação 15).



Equação 15: Utilização do azido diazo éster **65** na síntese da amida **112a**.

A caracterização da amida **112a** foi feita por IV e RMN. A análise de IV forneceu um espectro onde foi possível identificar uma banda larga em 3297 cm⁻¹, atribuída ao estiramento N-H, uma banda fina e intensa em 2103 cm⁻¹, atribuída ao estiramento do grupo N₃, e uma segunda banda fina e intensa em 1659 cm⁻¹, atribuída ao estiramento da carbonila da amida. Na análise do espectro de RMN ¹H, observou-se que estavam ausentes os sinais correspondentes aos átomos de hidrogênio do grupo etoxila, proveniente do substrato **65** (Figura 7). Além disso, foi possível identificar um sinal com deslocamento químico em 6,32 ppm (sl, 1H) atribuído ao hidrogênio ligado ao nitrogênio da amida, um sinal em 3,97 (s, 2H) atribuído aos átomos de hidrogênio do CH₂ alfa à carbonila e mais quatro sinais correspondentes aos átomos de hidrogênio do fragmento butila. Desse modo, foi possível confirmar a estrutura do produto formado como sendo da amida **112a**.

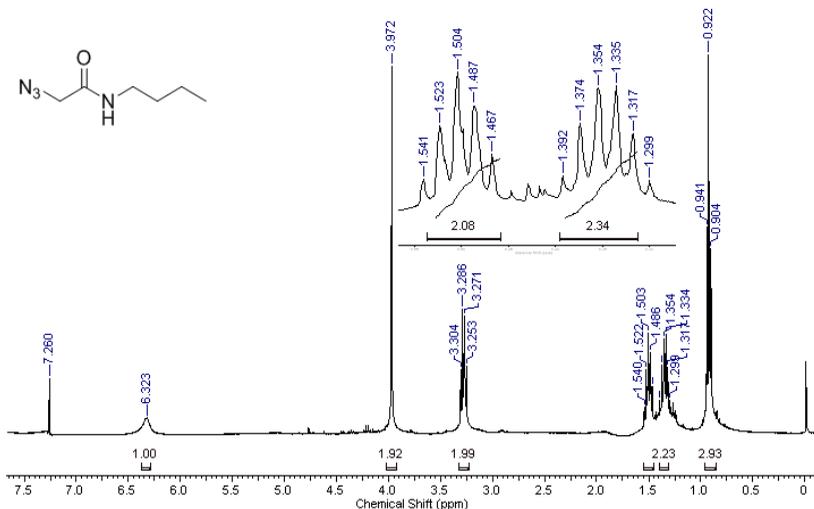
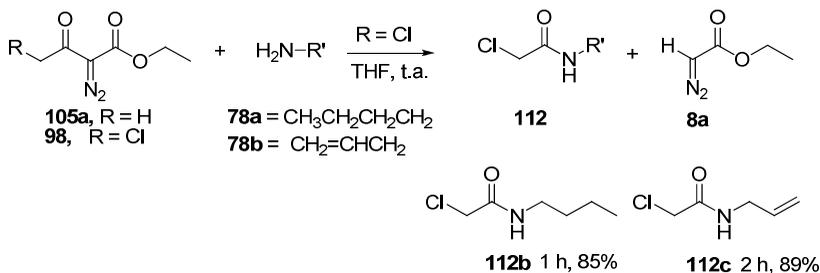


Figura 7. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-azido-*N*-butilacetamida (**112a**).

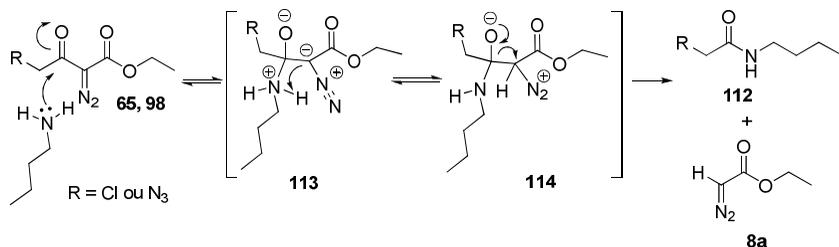
Buscando entender a atuação da amina primária como nucleófilo na clivagem de diazo compostos para formação de amidas **112**, foi estendido o estudo para outros compostos 2-diazo-1,3-dicarbonilados (**98** e **105a**) e outra amina primária (alilamina) **78b**, além da *n*-butilamina (**78a**) (Esquema 30).



Esquema 30. Reação de obtenção de amidas **112** a partir de α -diazo- β -ceto ésteres **98** e **105a**.

Quando o diazoacetato de etila (**105a**) foi colocado para reagir com *n*-butilamina, ou alilamina, não foi possível observar a formação do produto de clivagem, sendo observada uma mistura de produtos formados, que não foram totalmente caracterizados. A clivagem nessas condições não ocorreu possivelmente pela ausência de um substituinte retirador de elétrons na posição gama, o qual deixaria a carbonila mais eletrofílica e suscetível ao ataque nucleofílico da amina primária. No entanto, quando foi colocado para reagir o γ -cloro- α -diazobeto éster **98** com a *n*-butilamina (**78a**) foi obtida a *N*-butil-2-cloroacetamida⁷³ (**112b**), com apenas 1 h de reação e com um rendimento de 85%. Já a *N*-alil-2-cloroacetamida⁷⁴ (**112c**) foi obtida após 2 h de reação com um rendimento de 89%. As estruturas das amidas **112b** e **112c** foram confirmadas por IV e RMN ¹H. Por exemplo, no espectro de RMN H¹ da amida **112b** foi identificado um sinal com o deslocamento químico em 6,58 ppm (sl, 1H) referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio da amida, em 4,04 ppm (s, 2H) referente aos átomos de hidrogênio do CH₂ alfa à carbonila e mais quatro sinais correspondentes ao fragmento butila, proveniente da amina primária.

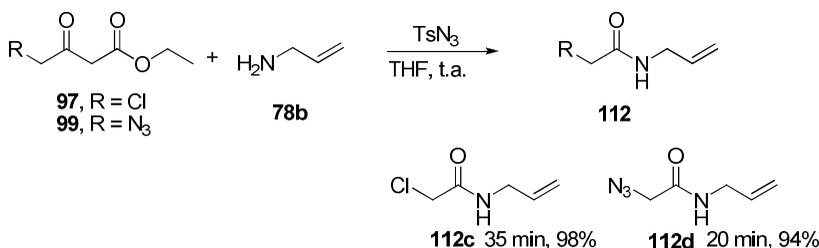
A formação das amidas **112** é explicada por uma proposta de mecanismo que envolve o ataque nucleofílico do átomo de nitrogênio da amina **78** no carbono eletrofílico da carbonila dos α -diazobeto ésteres γ substituídos (**65**, **98**), gerando um intermediário **113** (Esquema 31). O carbono do grupo diazo, parcialmente negativo, abstrai o hidrogênio ligado ao nitrogênio deficiente em elétrons, formando assim, o intermediário **114**. A regeneração da dupla ligação da carbonila provoca a clivagem da ligação C-C entre carbonila e o carbono do grupo diazo, gerando os produtos **112a** e **8a**.



Esquema 31. Proposta de mecanismo para a obtenção das amidas **112** a partir de compostos diazo carbonilados.

primária atua de duas formas. Primeiro atua como base, propiciando a formação do enolato que irá participar da reação de transferência de diazo *in situ*. Isso é verificado devido à formação da TsNH_2 (**100**) em quantidade equimolar. A segunda observação é que a amina atua como um nucleófilo, atacando o diazo composto pré-formado e propiciando uma clivagem da ligação C-C para a formação da amida correspondente.

Buscando o entendimento do efeito da amina primária e também do β -ceto éster na reação de clivagem para a obtenção de amidas, o estudo foi estendido para a alilamina (**78b**) como amina primária (Esquema 33).



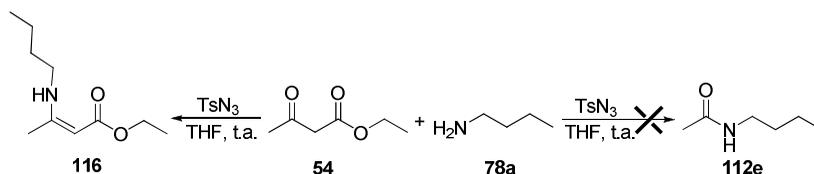
Esquema 33. Obtenção *one-pot* das amidas **112** a partir de β -ceto ésteres.

Da mesma forma que a reação com a *n*-butilamina, a reação utilizando a alilamina (**78b**) apresentou excelente seletividade na formação dos produtos **112**, com tempos reduzidos e rendimentos excelentes. A *N*-alil-2-cloroacetamida (**112c**) foi obtida após 35 min de reação com um rendimento de 98%, sendo caracterizada por IV e RMN e os dados espectroscópicos foram coerentes com os já relatados na literatura.⁷⁵ No espectro de RMN ¹H (Anexo 8), foram observados sinais com deslocamento químico em 6,72 ppm (sl, 1H) atribuído ao hidrogênio ligado ao nitrogênio do grupo amida, em 5,84 ppm (ddt, 1H) atribuído ao hidrogênio olefínico interno, em 5,16-5,23 ppm (m, 2H) atribuído aos dois hidrogênios olefínicos terminais, em 4,06 ppm (s, 2H) atribuído ao CH₂ alfa à carbonila e em 3,92 ppm (t, 2H) um sinal referente ao CH₂ vizinho ao nitrogênio.

A *N*-alil-2-azidoacetamida (**112d**) foi obtida após 20 min de reação em 94% de rendimento, sendo também caracterizada por IV e RMN para a confirmação da estrutura. No espectro de IV foram verificadas bandas características em 3357 cm⁻¹ referente ao estiramento N-H e outra em 2109 cm⁻¹ correspondente ao estiramento do grupo N₃.

No espectro de RMN ^1H (Anexo 11), foi identificado um sinal com deslocamento químico em 6,43 ppm (sl, 1H) atribuído ao hidrogênio ligado ao nitrogênio, em 5,78-5,88 ppm (m, 1H) sinal atribuído ao hidrogênio olefínico interno, 5,16-5,24 (m, 2H) atribuído aos dois hidrogênios olefínicos terminais, 4,02 (s, 2H) atribuído ao CH_2 alfa a carbonila e o sinal em 3,92 (t, 2H) referente ao CH_2 vizinho ao nitrogênio.

Para compreender o efeito do substituinte na posição γ , na reação entre os β -ceto éster γ -substituídos e aminas primárias (**78a** e **78b**), foi colocado para reagir o acetoacetato de etila (**54**) com TsN_3 e *n*-butilamina (**78a**) em THF, uma vez que este é um β -ceto éster mais simples, sendo esperada a formação da amida **112e** (Esquema 34).

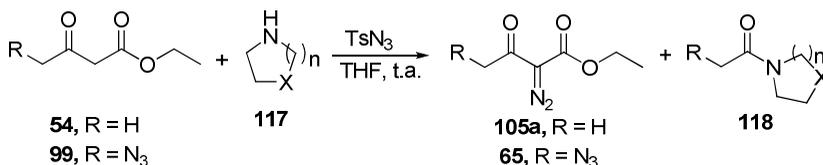


Esquema 34. Tentativa de formação da amida **112e** a partir do acetoacetato de etila (**54**).

Após 4 h de reação, houve o consumo total do material de partida **54**, em seguida foi diluído com CH_2Cl_2 e lavado com solução aquosa ácida, não sendo observado a presença de TsNH_2 (produto formado da reação de transferência de diazo). Esse material bruto foi submetido à análise de IV e RMN ^1H . No espectro de IV foi observada a presença de banda na região de 2100 cm^{-1} correspondente ao estiramento do grupo N_3 , além de uma banda na região entre $1700\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$ correspondente à carbonila de éster. No espectro de RMN ^1H foi verificada a presença dos sinais correspondentes à TsN_3 de partida, além dos sinais correspondente a incorporação da amina ao substrato, formando o enamino éster **116** (Esquema 34), sendo essa estrutura confirmada pela comparação com os dados espectroscópicos disponíveis na literatura.⁷⁶ A presença da TsN_3 de partida e a formação do enamino éster **116**, além da ausência da TsNH_2 , confirmam que não ocorreu a reação de transferência de diazo para a formação do diazo éster **105a** intermediário, o qual sofreria um ataque nucleofílico da amina para formar a possível amida **112e**. Diante desse resultado, é possível afirmar que, na ausência de um substituinte na posição gama, a amina primária

participa de uma reação de condensação com a carbonila da cetona levando ao enamino éster **116**, o qual não propicia a reação de transferência de diazo.

Com o entendimento da formação *one pot* das amidas **112**, foi estudado a ação de aminas secundárias cíclicas **117** com compostos 1,3-dicarbonilados, utilizando TsN_3 em THF à temperatura ambiente (Equação 18), para a obtenção das amidas **118**.



Equação 18: Obtenção *one-pot* das amidas **118**.

Foi colocado para reagir o acetoacetato de etila (**54**) com TsN_3 na presença de 1,1 equiv da pirrolidina (**117a**), em THF. Após 2 h, a reação foi extraída com CH_2Cl_2 e lavada com solução aquosa ácida, para retirada da amina remanescente. O material bruto foi submetido à análise de RMN ^1H e no espectro foi identificado a formação de uma mistura de dois produtos, o diazo éster **105a** e a amida **118a** na proporção de 3:7 (Tabela 4, entrada 1). Procurando aumentar a seletividade da reação, repetiram-se as mesmas condições reacionais, no entanto, foi utilizado o 2-diazoacetoacetato de etila (**105a**) como padrão de comparação na CCD. Com isso foi possível acompanhar o consumo do diazo éster **105a**, gerado *in situ*, e a formação posterior da amida **118a**, a qual após 3 horas de reação foi obtida com 85% de rendimento (Tabela 4, entrada 2).

Tabela 4. Reação entre o β -ceto éster **54** e aminas secundárias cíclicas.

Entrada	n	X	Tempo (h)	118	Proporção: 105a:118	Rend. (%)
1	1	CH ₂	2	a	3:7	-
2	1	CH ₂	3	a	0:1	85
3	2	CH ₂	13	b	1:0	89
4	2	O	16	c	1:0	91

A amida **118a** foi obtida como um óleo escuro, após a purificação por coluna cromatográfica, e foi submetida à análise de IV e RMN, sendo os seus dados espectroscópicos comparados com os da literatura.⁷⁷ No espectro de IV não foi identificado qualquer banda na região de 2100 cm^{-1} , correspondente ao grupo diazo, confirmando a ausência desse grupo funcional, podendo ser observada uma banda em 1624 cm^{-1} atribuída ao estiramento da carbonila da amida. No espectro de RMN ^1H (Figura 8) foi possível identificar um sinal com deslocamento químico em 2,01 ppm (s, 3H) atribuídos aos átomos de hidrogênio metílicos e outros 3 sinais que foram atribuídos aos hidrogênios metilênicos do fragmento cíclico da porção amina. Tendo caracterizado o produto formado e identificado o intermediário é possível afirmar que a pirrolidina (**117a**) participa da reação de maneira semelhante às aminas primárias, atuando como uma base na etapa de transferência de diazo e como um nucleófilo na etapa da aminólise do diazo éster, gerando as respectivas amidas terciárias **118a** e **118d**.

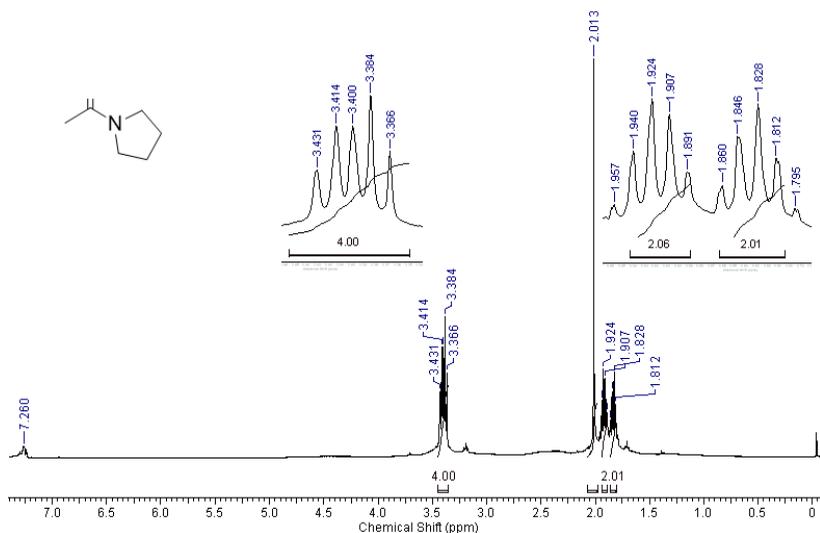


Figura 8. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da 1-acetilpirrolidina (**118a**).

No entanto, quando foram utilizadas as aminas cíclicas piperidina (**117b**) e morfolina (**117c**), houve a formação exclusiva do diazo éster **105a** após 13 h e 16 h de reação, respectivamente (Tabela 4, entradas 3 e 4). A menor nucleofilicidade da piperidina (**117b**) e

morfolina (**117c**) não favoreceu o ataque à carbonila do composto diazo formado, sem a conseqüente formação da amida correspondente. Quando foi colocado para reagir o γ -azido- β -ceto éster **99** com pirrolidina (**117a**), foi verificado o consumo total do material de partida após 10 h de reação, porém foi identificada por CCD a presença do azido diazo éster **65** presente no meio reacional conjuntamente com o produto de clivagem esperado **118d**. Permanecendo a reação por mais tempo, após 29 h a mistura reacional foi submetida ao tratamento aquoso e a amida **118d** foi obtida com um rendimento de 95%, na forma de um óleo escuro (Tabela 5, entrada 1).

Tabela 5. Reação entre o β -ceto éster **99** e aminas secundárias cíclicas.

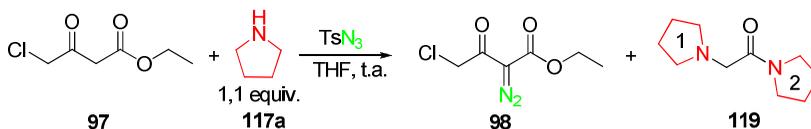
Entrada	N	X	Tempo (h)	118	Proporção 65:118	Rend. (%)
1	1	CH ₂	29	d	0:1	95
2	2	CH ₂	26	e	0:1	87
3	2	O	24	f	1:0	80

Da mesma forma, a 1-(2-azidoacetil)piperidina (**118e**) foi obtida após 26 h de reação com alto grau de pureza e com rendimento de 87% (Tabela 5, entrada 2). Já quando a morfolina (**117c**) foi colocada para reagir com o azido éster **99**, após 24 h foi identificado exclusivamente o azido diazo éster **65** (Tabela 5, entrada 3). Os dados espectroscópicos das azido amidas (**118d** e **118e**) foram comparados com os dados disponíveis na literatura, sendo todos eles coerentes com as estruturas propostas.^{52,53} Com a obtenção e caracterização das amidas **118d** e **118e**, é possível afirmar que o substituinte azido na posição gama manteve-se intacto nessas condições reacionais.

Ao traçar-se um comparativo entre as aminas primárias **78** e secundárias **117** na reação com o azido éster **99**, observou-se que as aminas primárias originam as amidas correspondentes (**118**) em tempos reacionais menores do que quando utilizadas as aminas secundárias, nos casos que ocorrem a transferência de diazo e posteriormente a clivagem.

O γ -cloro- β -ceto éster **97** é um substrato largamente estudado nesse projeto, e na presença de aminas secundárias cíclicas apresentou uma reatividade distinta dos demais β -ceto ésteres, formando diferentes produtos. Ao ser colocado para reagir o γ -cloro- β -ceto éster **97** com TsN₃ na presença de 1,1 equiv de pirrolidina (**117a**), foi identificado a formação de uma mistura de produtos. Pela análise de RMN ¹H desta mistura, foi possível identificar no espectro o γ -cloro- α -diazo- β -ceto

éster **98**, proveniente da reação de transferência de diazo catalisada pela amina, e ainda sinais de um subproduto (**119**) possivelmente oriundo da substituição do cloro pela amina e da clivagem do diazo formado, estando essa mistura (**98/119**) em uma proporção de 1:1 (Equação 19).



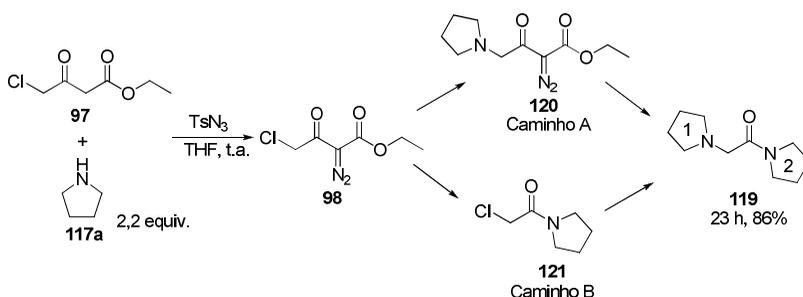
Equação 19: Obtenção do 1-(2-[1-pirrolidinil]acetil)pirrolidina (**119**) a partir do γ -cloro- β -ceto éster **97**.

Procurando entender a formação do produto **119** e ajustar a seletividade da reação, foi colocado para reagir o γ -cloro- β -ceto éster **97** com o dobro da pirrolidina (**117a**) (2,2 equiv) da que foi utilizado na primeira reação. Após 23 horas, o produto **119** foi isolado e purificado por coluna cromatográfica, sendo obtido na forma de um óleo escuro com 86% de rendimento. Esse óleo foi caracterizado por análises de IV e RMN. No espectro de IV não foi possível identificar bandas na região de 2100 cm^{-1} , correspondente ao diazo, e na região de 1700 cm^{-1} , referente a C=O de cetona, sendo observada a presença de uma banda muito intensa em 1643 cm^{-1} , a qual é atribuída ao estiramento da ligação C=O da carbonila da amida. No espectro de RMN ^1H foi identificado um sinal com deslocamento químico em 3,38-3,42 ppm (m, 4H) atribuído aos átomos de hidrogênio alfa ao nitrogênio do anel 2 além de outro sinal entre 1,86-1,92 ppm (m, 4H) atribuídos aos átomos de hidrogênio beta ao nitrogênio desse mesmo anel. O sinal em 3,24 ppm (s, 2H) é atribuído ao metileno alfa à carbonila e os sinais entre 1,74-1,81 ppm (m, 2H) e 1,86-1,92 ppm (m, 6H) atribuídos aos hidrogênios dos 4 CH_2 do fragmento do anel 1.

No espectro de RMN ^{13}C foram identificados cinco sinais com deslocamento químico entre 23,7 e 46,1 ppm coerentes com os CH_2 oriundos dos dois núcleos pirrolidínicos, em 58,3 ppm um sinal atribuído ao CH_2 alfa à carbonila e em 168,4 ppm um sinal do carbono da carbonila.

A partir dos resultados obtidos e da caracterização completa do produto formado é possível afirmar que o γ -cloro- β -ceto éster **97**, participa primeiro de uma reação de transferência de diazo, catalisada pela pirrolidina, para a formação do γ -cloro- α -diazo- β -ceto éster **98**, o qual foi identificado como um dos produtos presentes na mistura

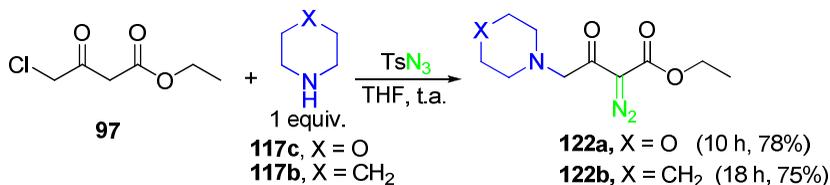
reacional empregando 1 equiv de pirrolidina. Em seguida pode ocorrer a formação de dois possíveis intermediários, passando por dois caminhos diferentes (Esquema 35). Primeiro pode ocorrer a substituição nucleofílica do cloro pela pirrolidina formando o intermediário **120** e posteriormente o ataque de outra molécula de pirrolidina na carbonila levando à formação do produto de clivagem 1-(2-[1-pirrolidinil]acetil)pirrolidina (**119**) (Esquema 35, caminho A). A segunda possibilidade é acontecer uma inversão das etapas, ocorrendo primeiro o ataque da pirrolidina na carbonila da cetona, formando o intermediário de clivagem **121** e em seguida a substituição do cloro dando origem ao produto **119** (Caminho B, Esquema 35).



Esquema 35. Possíveis intermediários para a formação do 1-(2-[1-pirrolidinil]acetil)pirrolidina (**119**) a partir do γ -cloro- β -ceto éster **97**.

4.3.1 Preparação de α -diazo- β -ceto ésteres γ -amino substituídos **122**

O estudo da reação do γ -cloro- β -ceto éster **97** com outras aminas cíclicas (piperidina e morfolina) na presença de TsN_3 resultou na formação de um produto **122** (Equação 20), diferente ao observado na Equação 19.



Equação 20: Preparação *one pot* dos γ -amino diazo ceto ésteres **122** a partir do γ -cloro- β -ceto éster (**97**).

Ao ser colocado para reagir o γ -cloro- β -ceto éster **97** com TsN_3 na presença de 1 equiv de morfolina (**117c**), foi identificado o consumo total do material de partida, após 10 h, confirmando que ocorreu a reação de transferência de diazo devido à formação de TsNH_2 , a qual foi identificada por CCD. A partir da análise do espectro de RMN ^1H do produto bruto obtido foi proposto como estrutura do produto formado, o β -ceto éster γ -substituído **122a**. Buscando entender a formação do produto **122a** e uma possível similaridade com a reação entre a pirrolidina e o γ -cloro- β -ceto éster **97**, na qual formou o amida **120** como produto de clivagem, foi feito a tentativa de colocar 2,2 equiv da amina secundária cíclica **117c**. Após 10 horas de reação novamente o produto isolado foi o diazo éster γ -substituído **122a**. Esse resultado demonstra que a amina **117c** não atua como um nucleófilo para atacar a posição beta do diazo composto e levar a formação de um produto de clivagem da ligação entre a carbonila e o carbono do diazo.

O produto foi purificado por coluna cromatográfica obtendo-se o 2-diazo-4-(morfolin-1-il)-3-oxobutanoato de etila (**122a**) com um rendimento de 78%, sendo posteriormente caracterizado por IV e RMN. O espectro de IV apresentou bandas nas regiões atribuídas aos grupos diazo, éster e cetona (2134, 1714, 1665 cm^{-1} , respectivamente). O espectro de RMN ^1H apresentou sinais correspondentes aos átomos de hidrogênio do fragmento etoxila (triplete em 1,32 ppm [CH_3] e quarteto em 4,28 ppm [CH_2]) provenientes do éster de partida. O espectro também apresentou sinais em 3,66 ppm (s, 2H) referente ao CH_2 alfa à carbonila, em 2,59 ppm (t, 4H) e 3,74 ppm (t, 4H) atribuídos aos átomos de hidrogênio da morfolina incorporados ao produto **122a**. Essa estrutura foi completamente caracterizada por RMN ^{13}C , onde o espectro apresentou sinais correspondentes aos átomos de carbono das carbonilas do éster e da cetona (161,3 e 189,0 ppm, respectivamente), sinais referentes aos átomos de carbono do fragmento etoxila (14,4 ppm [CH_3] e 61,7 ppm [CH_2]) e sinais em 53,8 e 66,9 ppm atribuídos aos

átomos de carbono do fragmento proveniente da morfolina, além de apresentar um sinal em 65,0 ppm correspondente ao CH₂ na posição gama.

Quando foi utilizado a piperidina (**117b**) após 18 h de reação foi obtido o produto 2-diazo-3-oxo-4-(piperidin-1-il) butanoato de etila (**122b**), com um rendimento de 75%. A sua estrutura também foi confirmada por análises de IV e RMN. No espectro de IV foram identificadas bandas características dos grupos funcionais diazo, éster e cetona presentes na molécula nas regiões de 2134, 1714, 1665 cm⁻¹ respectivamente. No espectro de RMN ¹H é possível identificar os sinais correspondentes ao grupo etoxila, com deslocamento químico em 4,23 e 1,27 ppm (CH₂ e CH₃ respectivamente), um sinal em 3,58 ppm (s, 2H) referente aos hidrogênios do metileno da posição gama e dois sinais entre 1,51-1,66 ppm (m, 6H) e 2,46-2,48 ppm (m, 4H) referente aos 5 grupos CH₂ provenientes do núcleo piperidínico.

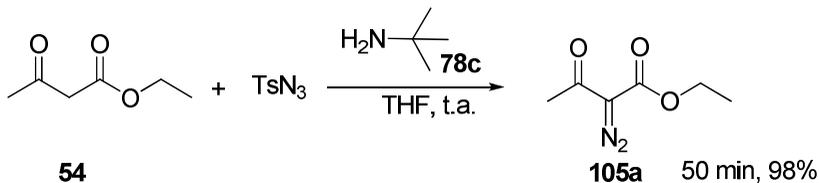
Desta forma, quando foi colocado para reagir o γ -cloro- β -ceto éster (**97**) com diferentes aminas secundárias cíclicas (pirrolidina, piperidina e morfolina) ocorreu um perfil de reatividade diferente. No caso da pirrolidina, ocorreu a formação de um produto **119** oriundo de uma clivagem da ligação C-C entre a carbonila e o grupo diazo e a substituição do cloro pela pirrolidina, possivelmente devido à maior nucleofilicidade da pirrolidina. Já quando foi utilizado a piperidina e a morfolina, ocorreu a substituição do cloro pela amina e a transferência de diazo, não sendo observado a clivagem do produto formado **122**.

4.4. Reação de transferência de diazo utilizando *t*-butilamina (**78c**)

Após observar que as aminas primárias **78a,b** atuam como base na etapa da reação de transferência de diazo e que após o produto ter sido formado elas atuam como um nucleófilo, provocando uma clivagem de ligação C-C e gerando as amidas **112** de maneira *one pot*, foi levantada a hipótese de estudar uma amina que pudesse oferecer seletividade à reação, obtendo somente o produto da reação de transferência de diazo **105** e que não causasse a clivagem posterior do produto formado. Buscando esse objetivo, foi utilizado a *t*-butilamina (**78c**), uma amina primária, volumosa, pouco nucleofílica e volátil, visando à obtenção seletiva dos produtos da reação de transferência de diazo.

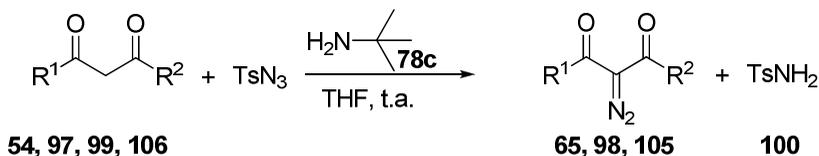
Inicialmente foi colocado para reagir o acetoacetato de etila (**54**), TsN₃ e *t*-butilamina (**78c**) em quantidades equivalentes, em THF à temperatura ambiente (Equação 21). Após 50 min, o solvente foi

evaporado e realizado o tratamento com éter/hexano conforme descrito anteriormente, resultando em um óleo claro após a retirada do solvente, o qual foi submetido à análise de RMN ^1H . Ao analisar o espectro foi possível identificar exclusivamente sinais correspondentes ao produto da reação de transferência de diazo **105a**, com um rendimento de 98%.



Equação 21: Formação do α -diazo- β -ceto éster **105a**, utilizando a *t*-butilamina (**78c**).

Baseado nesse resultado inicial, o procedimento usando *t*-butilamina (**78c**) foi estendido para um grupo representativo de compostos 1,3-dicarbonilados **54**, **97**, **99** e **106** (Equação 22), sendo possível fazer um comparativo com o estudo feito utilizando as peneiras moleculares.



Equação 22: Reação de obtenção de diazo-carbonilados **65**, **98**, **105** utilizando *t*-butilamina.

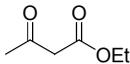
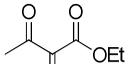
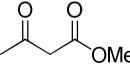
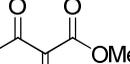
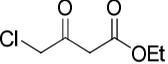
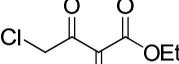
De maneira semelhante ao obtido na reação teste (Equação 21), houve uma redução dos tempos reacionais, de horas utilizando PMs, para minutos quando foi utilizado a *t*-butilamina, conforme os resultados apresentados na Tabela 6. A obtenção dos diazo ésteres **105a** e **105b** utilizando a *t*-butilamina se deu de maneira mais rápida (50 min) (Tabela 6, entradas 1 e 2) que as mesmas reações catalisadas por PM (Tabela 2, entradas 1 e 2). Além disso, foi observado um aumento no rendimento do diazo éster **105b**, que passou de 81% (Tabela 2, entrada 2) para 92% (Tabela 6, entrada 2). Destaca-se a preparação dos α -diazo-

β -ceto ésteres γ -substituídos **98** e **65** (Tabela 6, entradas 3 e 4), que foram obtidos com conversões excelentes e em tempos reacionais curtos, superando as dificuldades encontradas nos outros métodos, como clivagem do produto formado pela base e também formação de sal de amônio discutidos anteriormente. A preparação do diazo éster **105c**, obtido com um rendimento de 89% após 20 min (Tabela 6, entrada 5) tem grande relevância, pois ao utilizar a PM 4A não houve a conversão para o produto, sendo este obtido somente com a 4A-1000 após 26 h de reação.

Comparado ao uso de PMs, os malonatos se mostraram mais reativos na presença da *t*-butilamina, apresentando excelentes rendimentos (95% para **105d** e 94% para **105e**, Tabela 6, entradas 6 e 7), uma vez que ao utilizar as PMs foi necessário o uso de aquecimento para aumentar a reatividade do malonato de etila. Como exemplo representativo de 1,3-dicetonas, as diazo dicetonas **105h** e **105i** foram obtidas com excelentes rendimentos (Tabela 6, entradas 8 e 9), seguindo o mesmo perfil de reatividade apresentado com as PMs.

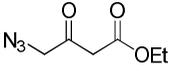
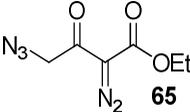
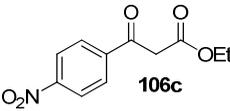
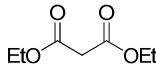
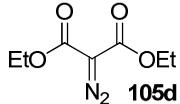
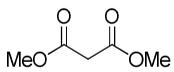
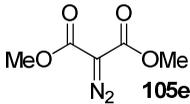
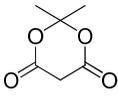
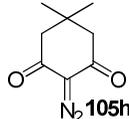
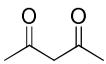
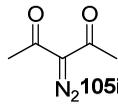
Desta maneira, o uso da *t*-butilamina **78e** propiciou a formação exclusiva do produto da reação de transferência de diazo, com tempos reacionais inferiores a 1 h e com excelentes rendimentos. Além disso, a sua retirada do meio reacional foi fácil, uma vez que pode ser feita juntamente com o solvente da reação por pressão reduzida.

Tabela 6. Reação de transferência de diazo utilizando *t*-butilamina (**78e**) em THF.^a

Entrada	Substrato	Produto	Tempo (min)	Rend. (%)
1	 54	 105a	50	98
2	 106b	 105b	50	92
3	 97	 98	50	97

Continua

Continuação

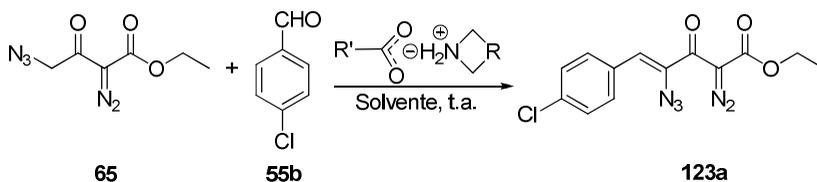
4	 99	 65	45	95
5	 106c	 105c	20	89
6	 106d	 105d	50	95
7	 106e	 105e	60	94
8	 106g	 105h	40	90
9	 106i	 105i	30	98

^a Condições: Compostos 1,3-dicarbonilados (**54**, **97**, **99**, **106**) (1,0 mmol), TsN₃ (0,19 g, 1,0 mmol), *t*-butilamina (0,073 g, 1,1 mmol), THF (2,0 mL), temperatura ambiente.

4.5. Preparação dos produtos da condensação de Knoevenagel **123**

Recentemente, Doyle e colaboradores desenvolveram uma metodologia para a obtenção de β-ceto-α-diazo ésteres γ substituídos via reação de Wittig e demonstraram a aplicação sintética destes blocos de construção em diferentes reações de inserção intramolecular.^{15b} Após o estudo de preparação do γ-azido-β-ceto-α-diazo éster **65**, o qual foi obtido com alto grau de pureza por diversas metodologias desenvolvidas neste trabalho e caracterizado por IV e RMN, passou-se a estudar o seu uso como substrato em reações de condensação de Knoevenagel catalisadas por sal de amônio, para obtenção dos vinil azido diazo

ésteres **123**. Foi selecionado como substrato modelo o γ -azido- α -diazob- β -ceto éster **65** e 4-clorobenzaldeído (**55b**), em diferentes solventes (EtOH, THF, DMF, CH₂Cl₂ e isopropanol), utilizando como catalisador um sal de amônio formado pela mistura de diferentes ácidos carboxílicos e aminas secundárias cíclicas, à temperatura ambiente (Equação 23).



Equação 23: Reação de condensação de Knoevenagel catalisada por sal de amônio.

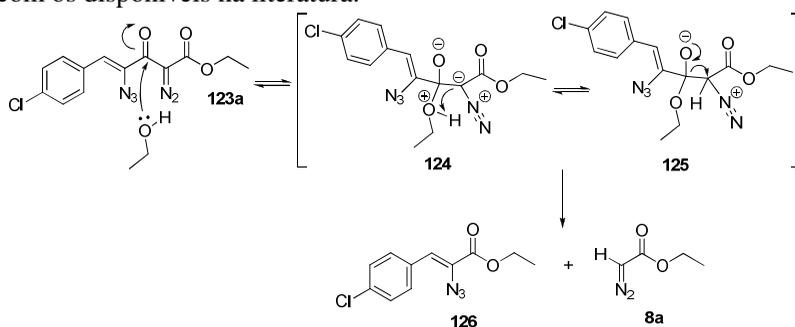
Inicialmente foi estudado a reprodução das condições reacionais utilizadas pelo nosso grupo de pesquisa,⁴⁴ onde o aldeído utilizado foi o benzaldeído. No entanto, neste trabalho o mesmo foi substituído pelo 4-clorobenzaldeído, pois o produto esperado apresentaria pares de hidrogênios simétricos no anel aromático, gerando um número menor de sinais no espectro de RMN ¹H com deslocamentos químicos diferentes, o que simplifica a interpretação dos sinais.

Na etapa inicial do procedimento foi preparado o sal de amônio (formado pela mistura de 1 equiv. de ácido acético e 1 equiv. de pirrolidina) em um frasco a parte (ver seção experimental), posteriormente, em um balão reacional, foi colocado para reagir o azido diazo éster **65** com 4-clorobenzaldeído (**55b**) em etanol e ao meio reacional foi adicionado o sal de amônio, preparado previamente. A mistura reacional ficou sob agitação, à temperatura ambiente, por 24 h. Em seguida foi adicionado CH₂Cl₂ ao meio reacional, posteriormente a fase orgânica foi lavada com uma solução ácida e uma solução básica, para garantir a retirada total do sal de amônio. O material bruto foi submetido à análise de RMN ¹H, onde foi identificada a presença de sinais correspondentes aos do produto esperado **123a**, em uma proporção de 20% em relação ao material de partida, indicando uma conversão de 20% do produto esperado.

Os dados espectroscópicos foram comparados aos publicados⁴⁵ e foram identificados, entre outros sinais, um sinal com deslocamento químico em 6,38 ppm (s, 1H) correspondente ao hidrogênio vinílico, e

mais dois sinais, com deslocamento em 4,32 ppm (q, 2H) e 1,30 ppm (t, 3H) atribuídos aos átomos de hidrogênio do CH₂ e CH₃ do grupo etoxila, respectivamente o que permitiu a confirmação da formação do produto de condensação de Knoevenagel **123a**.

Com o objetivo de melhorar a conversão ao produto formado **123a**, foi aumentado o tempo de reação em 24 h, totalizando 48 h, o que garantiu o consumo total do material de partida. Após o tratamento idêntico ao realizado no primeiro experimento, o material bruto foi submetido à análise de RMN ¹H, onde pôde-se identificar os sinais do 4-azido-5-(4-clorofenil)-2-diazo-3-oxopent-4-enoato de etila (**123a**) numa proporção de 30% de conversão em relação ao total do produto esperado. A baixa conversão ao produto esperado é explicado pela etanólise do produto a qual foi causada pelo solvente da reação, formando o produto de clivagem **127**, conforme a proposta de mecanismo apresentada no Esquema 36. A ocorrência da etanólise dá-se pelo ataque nucleofílico do átomo de oxigênio do etanol no carbono beta do vinil azido diazo éster **123a** formado, gerando um intermediário **124**. O carbono do grupo diazo, parcialmente negativo, abstrai o hidrogênio ligado ao oxigênio deficiente de elétrons, formando assim, o intermediário **125**. A regeneração da dupla ligação da carbonila, provoca a clivagem da ligação C-C entre a carbonila e o carbono do grupo diazo, gerando os produtos **126** e **8a**. A identificação do produto de clivagem **126** foi possível devido à presença de um sinal em 6,86 ppm (s, 1H) atribuído ao hidrogênio vinílico além de mais dois conjuntos de sinais correspondentes ao grupo etoxila. Todos esses dados estão de acordo com os disponíveis na literatura.^{61c}



Esquema 36. Proposta de mecanismo para a clivagem do produto de condensação de Knoevenagel **123a** via solvólise.

Procurando preservar o produto formado e evitar a sua degradação pelo solvente no meio reacional, o etanol foi substituído por solventes menos nucleofílicos como THF, DMF, CH_2Cl_2 e isopropanol, capazes de solubilizar os materiais de partida, o catalisador e o produto formado. A reação em THF, após 48 h, forneceu um espectro de RMN ^1H onde foram identificados sinais dos átomos de hidrogênio referentes aos dos materiais de partida **65** e **55b**, constituindo a composição majoritária da mistura bruta. Nesse espectro, também foram identificados sinais correspondentes ao produto esperado **123a**, embora em uma proporção baixa de cerca de 20%; não sendo observados sinais do subproduto **126** de clivagem.

Nas reações com DMF e CH_2Cl_2 , em ambos os casos não houve melhora nos tempos reacionais ou na conversão ao produto esperado **123a**. Já quando o isopropanol foi utilizado como solvente, mantendo-se o uso dos substratos modelo **65** e **55b** e do catalisador formado pela combinação ácido acético/pirrolidina, foi identificado o consumo total do material de partida **65** após 48 h de agitação à temperatura ambiente. Após o tratamento aquoso dessa reação, não se observou a perda significativa de massa como nos casos anteriores e o produto **123a** foi formado em alta conversão. O produto foi purificado por coluna cromatográfica obtendo-se o (Z)-4-azido-5-(4-clorofenil)-2-diazo-3-oxopent-4-enoato de etila (**123a**) na forma de um óleo amarelo com rendimento de 76%.

Desta forma, a mudança do solvente de EtOH para isopropanol, evitou a degradação do produto **123a** no meio reacional. Esse fato foi atribuído ao maior impedimento estérico do isopropanol em relação ao etanol, uma vez que ambos os solventes são polares e próticos.

Esse material foi caracterizado por IV, RMN ^1H e RMN ^{13}C . No espectro de IV foi identificada uma banda intensa na região de 2140 cm^{-1} atribuída ao estiramento da ligação $\text{C}=\text{N}=\text{N}=\text{N}$ e uma segunda banda intensa na região de 2100 cm^{-1} atribuída ao estiramento da ligação $\text{C}=\text{N}=\text{N}$, além de bandas em torno de 1700 cm^{-1} e 1650 cm^{-1} características de estiramento das ligações $\text{C}=\text{O}$ de cetona e éster. É possível também identificar nesse espectro bandas na região de 1030 cm^{-1} a 700 cm^{-1} referentes ao estiramento das ligações $\text{C}-\text{H}$ de anéis aromáticos. No espectro de RMN ^1H (Figura 9), são observados os sinais com deslocamento químico em 1,31 ppm (t, 3H) e 4,31 ppm (q, 2H), referentes aos átomos de hidrogênio do CH_3 e CH_2 do grupo etoxila, respectivamente. O espectro apresenta ainda um sinal em 6,38 ppm (s, 1H) atribuído ao hidrogênio vinílico, enquanto os demais sinais em 7,34 ppm (d, 2H) e 7,71 ppm (d, 2H) foram atribuídos aos dois pares

de hidrogênio *orto* e *meta* do anel aromático *p*-substituído, respectivamente.

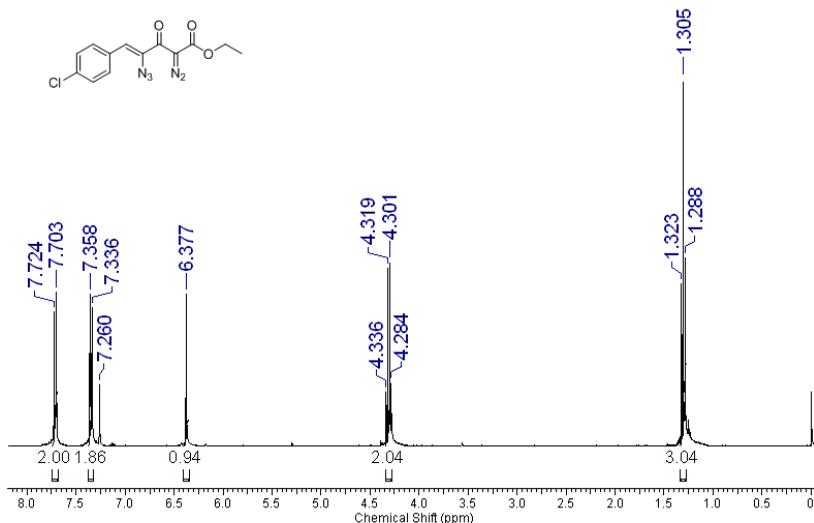
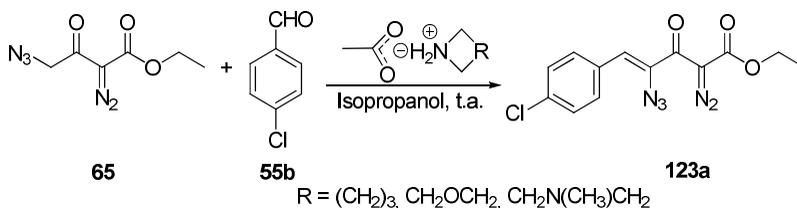


Figura 9. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (Z)-4-azido-5-(4-clorofenil)-2-diazo-3-oxopent-4-enoato de etila (123a).

A etapa seguinte do estudo foi substituir o sal de amônio por outros potenciais catalisadores, buscando uma redução do tempo reacional para a formação do produto **123a**. Passou-se a utilizar uma amina terciária (triethylamina) e algumas aminas secundárias cíclicas (piperidina, morfolina e *N*-metilpiperazina), além de catalisadores heterogêneos (PM 13X, Montmorilonita K-10), na ausência de ácido acético evitando a formação do sal de amônio. Quando foi utilizada a *N*-metilpiperazina, foram identificados no material bruto, sinais correspondentes ao produto esperado, porém estavam numa proporção de apenas 10% em relação ao material de partida **65**. Com os demais catalisadores testados, houve uma redução da massa recuperada após o tratamento aquoso e recuperação do material de partida, após a mistura reacional ficar sob agitação à temperatura ambiente por tempos que variaram de 2 a 7 dias.

Com esses resultados em mãos, foi constatado que haveria a necessidade de ser empregado um sal de amônio para atuar como catalisador. Então, passou-se a estudar algumas variações na preparação

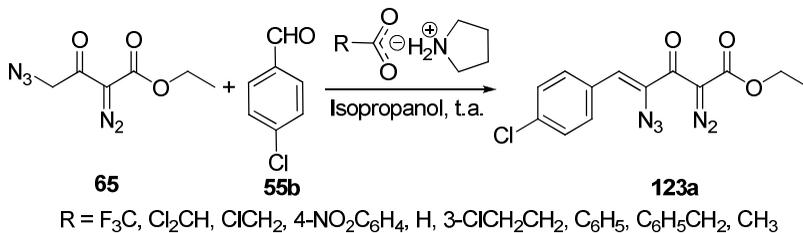
do sal de amônio. A primeira variação testada foi a substituição da pirrolidina por outras aminas secundárias, tais como piperidina, morfolina e *N*-metilpiperazina mantendo-se ácido acético como ácido carboxílico, e isopropanol como solvente à temperatura ambiente (Equação 24).



Equação 24: Obtenção do produto de condensação de Knoevenagel **123a**, utilizando diferentes sais de amônio.

Nos casos de morfolina e *N*-metilpiperazina, seus sais de amônio com ácido acético, não foram eficientes para catalisar a reação de condensação de Knoevenagel entre **65** e **55b**. Mesmo após 7 dias de reação não houve a formação do produto **123a** e os materiais de partida foram recuperados. No entanto, o sal preparado utilizando piperidina/ácido acético forneceu resultados satisfatórios, após 48 h de reação sendo identificada a presença do produto **123a** no material bruto, com uma conversão de 45%. Comparando-se o sal preparado a partir da mistura de piperidina/ácido acético e pirrolidina/ácido acético, foi possível constatar que no mesmo tempo reacional (48 h) houve uma conversão maior ao produto **123a** quando utilizado o sal de amônio formado por pirrolidina/ácido acético.

Após o estudo de diferentes bases que formam o sal de amônio, verificou-se que este tem forte relação na formação do produto de condensação de Knoevenagel. Diante desse resultado, passou-se a analisar o efeito do ácido carboxílico na atividade do catalisador, com consequência na formação do produto de condensação de Knoevenagel **123a**. Para isso, foram escolhidos oito ácidos carboxílicos comercialmente disponíveis, com uma faixa de pKa que varia de 0,2 a 4,75, conforme Tabela 7. Mantendo-se o azido diazo éster **65** e o 4-clorobenzaldeído **55b** como material de partida, buscou-se estabelecer as melhores condições reacionais, empregando diferentes sais de amônio e derivados de pirrolidina em isopropanol, à temperatura ambiente (Equação 25).



Equação 25: Estudo de diferentes ácidos carboxílicos na formação do sal de amônio, para a obtenção do vinil azido diazo éster **123a**.

Quando foi utilizado o ácido trifluoroacético (pKa = 0,2), ocorreu a decomposição do azido diazo éster **65** de partida, e a recuperação do aldeído **55b** (Tabela 7, entrada 1), ao passo que utilizando ácidos carboxílicos que possuem pKa na faixa entre 1,29 e 3,44 (Tabela 6, entradas 2 a 4), houve uma baixa conversão ao produto esperado em tempos reacionais próximos de 40 h. Com esses ácidos, também houve decomposição parcial do azido diazo éster, o que explica a presença de aldeído remanescente.

Tabela 7. Valores de pKa dos ácidos carboxílicos em água, tempos reacionais e rendimentos da reação de condensação para a obtenção do vinil azido diazo éster **123a**.

Entrada	Ácido Carboxílico	pKa ⁷⁸	Tempo (h)	Conversão (%) ^a
1	Ácido trifluoroacético	0,2	24	Decomposição
2	Ácido dicloroacético	1,29	40	40
3	Ácido cloroacético	2,87	39	42
4	Ácido 4-nitrobenzóico	3,44	42	45
5	Ácido fórmico	3,75	20	69
6	Ácido 3-cloropropiônico	3,96	8	76
7	Ácido benzóico	4,20	25	30
8	Ácido fenilacético	4,31	30	50
9	Ácido acético	4,75	10	73

^a Conversões determinadas por RMN ¹H (400 MHz).

A utilização de ácido fórmico (pKa 3,75) forneceu uma redução do tempo reacional para 20 h e um aumento na conversão ao produto **123a** para 69% (Tabela 7, entrada 5), mostrando uma forte relação do pKa do ácido carboxílico com o tempo reacional e a conversão ao produto.

Também ocorreu uma forte redução no tempo reacional quando foi empregado o ácido 3-cloropropiônico (Tabela 7, entrada 6), podendo-se associar o aumento na conversão (76%) com o aumento do pKa do ácido. Essa tendência não foi seguida quando foram utilizados os ácidos benzóico e fenilacético (Tabela 7, entradas 7 e 8), os quais possuem um pKa superior a 4,00.

Semelhante ao que ocorreu com o ácido 3-cloropropiônico, ao utilizar-se o ácido acético, após as otimizações das condições reacionais, houve uma conversão acima de 70% ao produto **123a**, com 10 horas de reação (Tabela 7, entrada 9). A partir desses resultados é possível afirmar que a força do ácido (K_a) determinou a formação de um sal de amônio eficiente para a catálise na reação de condensação.

O uso do ácido acético foi estudado para o comparativo com o trabalho já reportado pelo grupo,⁴⁴ além de ter sido o ácido utilizado para a determinação de todos os outros parâmetros reacionais. No entanto, verifica-se que há possibilidade de utilização eficiente de outros dois ácidos carboxílicos (3-cloropropiônico e fórmico), para juntamente com a pirrolidina formarem o sal de amônio e esse atuar como catalisador na reação de condensação de Knoevenagel.

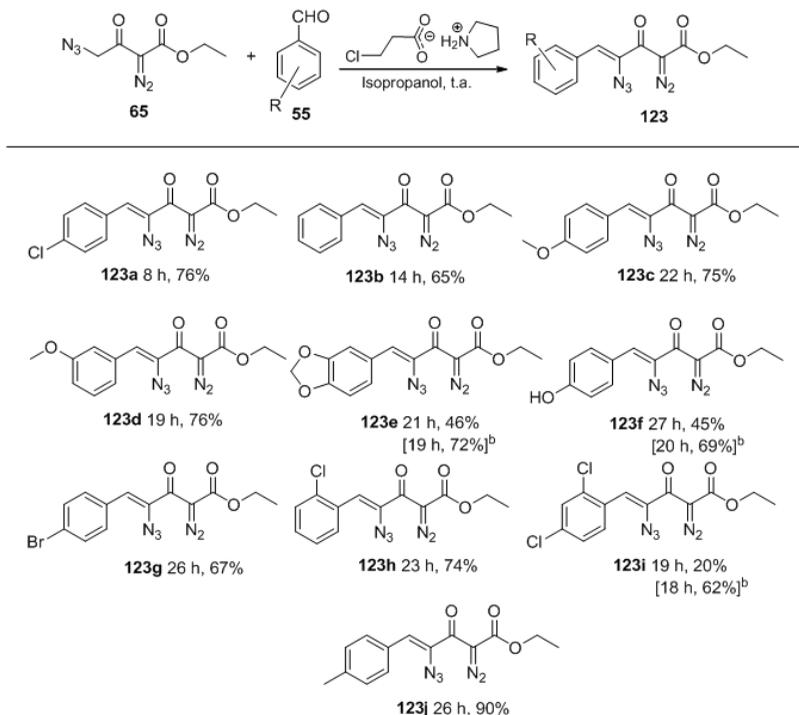
Após o estudo de diversos parâmetros reacionais, como solvente e catalisador, resolveu-se utilizar o sal de amônio formado por pirrolidina e ácido 3-cloropropiônico, em isopropanol, à temperatura ambiente estendendo esta metodologia para outros aldeídos aromáticos **55**, obtendo-se uma diversidade de vinil azido diazo ésteres **123** a partir do azido diazo éster **65** (Esquema 37).

Foram estudados diferentes aldeídos aromáticos **55** com substituintes doadores e retiradores de elétrons, mono e dissustituídos, além de variações nas posições dos substituintes no anel aromático, conforme apresentado no Esquema 37. Os tempos reacionais foram bons, obtendo-se rendimentos dos produtos entre 65% e 90%, sendo que todos os compostos foram caracterizados por IV, RMN ^1H e ^{13}C .

A utilização do sal de amônio formado pela mistura ácido 3-cloropropiônico/pirrolidina não foi a combinação mais eficiente em todos os casos, sendo que a substituição do ácido 3-cloropropiônico pelo acético formou os produtos de Knoevenagel **123e**, **f**, **i** em maiores rendimentos e menores tempos reacionais (Esquema 37). Já o produto

da reação de condensação de Knoevenagel a partir do 4-nitrobenzaldeído não foi obtido utilizando o sal de amônio formado por ácido acético e nem por 3-cloropropiônico, sendo recuperado o material de partida **65**, em ambos os casos.

Para ampliar a variedade de aldeídos foi estudado o uso de aldeídos alifáticos (propanal e butanal) como substratos para a reação de condensação, sendo em ambos os casos recuperado o material de partida **65**, não tendo qualquer indício da formação do possível produto. Além de aldeídos aromáticos e alifáticos foi testado outro composto carbonilado, a acetona. Da mesma forma que os aldeídos alifáticos, houve a recuperação do material de partida **65**.

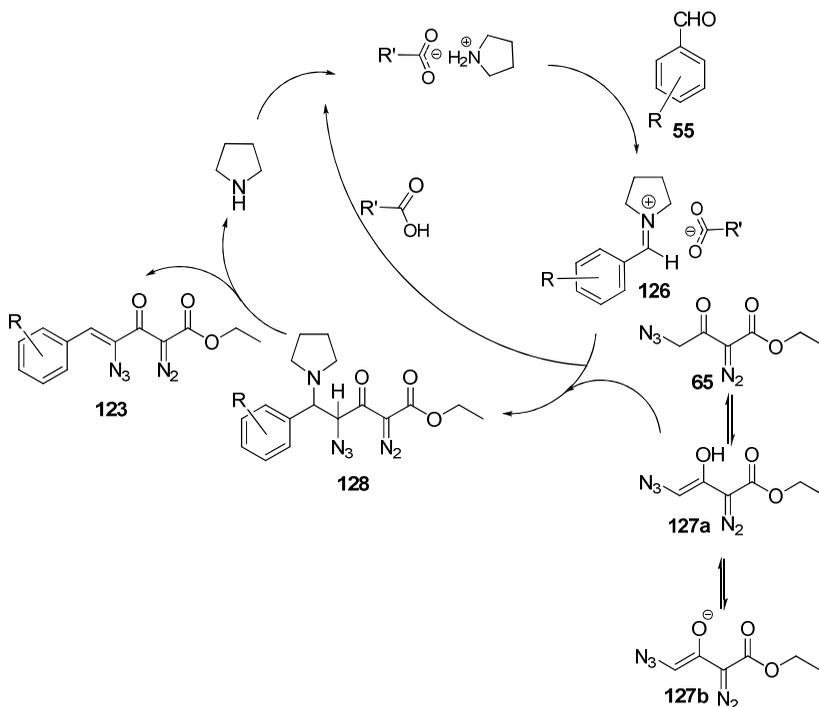


^a Condições: **65** (1,0 mmol), **55** (1,0 mmol), 3-ClCH₂CH₂COOH/pirolidina (1,0 mmol). Produtos obtidos após purificação por coluna cromatográfica.

^b Utilização do acetato de pirrolidínio como sal de amônio.

Esquema 37. Vinil azido diazo ésteres **123** preparados pela reação de condensação de Knoevenagel a partir do azido diazo éster **65**.

O mecanismo proposto para a reação do azido diazo éster **65** com um aldeído aromático **55** ocorre pela ativação do aldeído via a formação do íon imínio **126**, proveniente da reação do aldeído com o sal de amônio (Esquema 38). A formação de **127a** a partir do equilíbrio ceto-enol do **65**, mesmo a forma desprotonada **127b**, podem atuar como nucleófilo no meio e atacar a carbonila do íon imínio **126** para a formação do intermediário **128** que posteriormente elimina um equivalente de pirrolidina formando o vinil azido diazo éster **123**.



Esquema 38. Proposta de mecanismo para a reação de condensação de Knoevenagel, utilizando sal de amônio como catalisador.

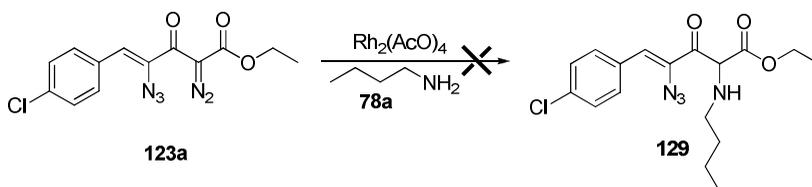
Em suma, os experimentos revelaram que a formação do produto da condensação de Knoevenagel **123** ocorre de maneira eficiente na presença de um sal de amônio, e que o produto foi obtido com bons rendimentos, após uma rápida purificação. Somam-se a isso a utilização de solvente pouco tóxico, as condições reacionais brandas e o tratamento aquoso simples e eficiente, além da seletividade na formação

do produto, fatores esses que agregam simplicidade e eficiência para a metodologia.

4.6. Preparação de vinil azido amidas **132** a partir dos produtos de condensação de Knoevenagel **123**.

A reação de condensação de Knoevenagel entre o azido diazo éster **65** e diversos aldeídos aromáticos **55** forneceu uma quimioteca dos vinil azido diazo ésteres **123**, a qual é composta por moléculas que possuem uma diversidade de grupos funcionais como azido, diazo e carbonila.

Tendo em mãos compostos com essas funcionalidades, estudou-se a possibilidade de obtenção do vinil azido amino éster **129**, o qual seria proveniente da reação de inserção N-H catalisada por Rh(II) (Equação 26).



Equação 26: Tentativa de reação de inserção N-H catalisada por Rh(II).

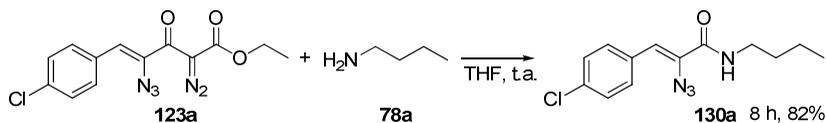
O procedimento utilizado visando obter o composto **129** consistiu em colocar para reagir o vinil azido diazo éster **123a** com excesso de *n*-butilamina **78a**. Ao ser gotejada a amina sobre o substrato **123a**, sem a presença de solvente, ocorreu uma forte liberação de calor seguida da produção de gases e a formação de um sólido amarelo. Após essa observação, foi feita a análise de CCD da mistura sólido mais líquido e verificou-se o consumo total do material de partida. Posteriormente, a mistura reacional foi diluída em CH_2Cl_2 , lavada com solução de HCl 0,1 M e o material bruto obtido foi submetido a análise de RMN ^1H .

Ao analisar o espectro de RMN ^1H desse material, foi observada a ausência dos sinais correspondentes ao fragmento etoxila, proveniente do substrato **123a**. No entanto, foi possível identificar a permanência dos sinais referentes aos átomos de hidrogênio aromáticos (7,33-7,54 ppm) e o sinal de um hidrogênio vinílico em 6,57 ppm, similar ao do vinil azido diazo éster **123a** de partida. Além desses,

identificou-se sinais correspondentes ao fragmento butila, oriundo da *n*-butilamina (**78a**), a qual foi possivelmente incorporada ao substrato. Estes dados sugerem a formação do produto de clivagem **130a** (Equação 27).

Buscando entender a reatividade entre o vinil azido diazo éster **123a** e a *n*-butilamina **78a** e obter produto suficiente para a elucidação estrutural do possível produto **130a** (Equação 27), passou-se a estudar a reação entre **123a** e **78a** na presença de solvente. Para isso foi escolhido o THF como solvente, uma vez que este solvente já havia sido empregado anteriormente, em reações de clivagem de diazo compostos por aminas (Ver seção 4.2).

Como na primeira tentativa de obtenção do produto **129**, ao ser adicionada a amina **78a** sobre o vinil azido diazo éster **123a** houve uma reação imediata, decidiu-se por primeiramente solubilizar o substrato **123a** em THF e em seguida adicionar-se 1,1 equiv. de *n*-butilamina **78a**, gota a gota, deixando a mistura reacional sob agitação constante e à temperatura ambiente (Equação 27).



Equação 27: Reação de formação da α -azido cinamamida **130a**.

Na presença do solvente a reação ocorreu de maneira mais branda, não sendo observada a formação imediata de sólido, nem mesmo a liberação de gases no momento da adição da amina. O consumo do material de partida foi acompanhado por CCD, e após 8 h, a mistura foi diluída com CH_2Cl_2 e lavada com brine, gerando um resíduo amarelo claro. Esse material bruto foi submetido à purificação por coluna cromatográfica, obtendo-se exclusivamente o (*Z*)-2-azido-*N*-butil-3-(4-clorofenil)acrilamida (**130a**) como um sólido amarelo claro, tendo um rendimento de 82%, que foi submetido a análise de IV, RMN ^1H e ^{13}C .

No espectro de IV foi identificada uma banda larga em 3435 cm^{-1} , atribuída ao estiramento N-H, uma banda fina e intensa em 2114 cm^{-1} , atribuída ao estiramento do grupo azido, além de uma banda fina e intensa em 1635 cm^{-1} , atribuída a carbonila do éster. Nesse espectro foi observado ainda, a ausência de uma banda fina e intensa em 2103 cm^{-1}

correspondente ao grupo diazo, presente no espectro de IV do vinil azido diazo éster de partida **123a**.

No espectro de RMN ^1H (Figura 10) foram identificados sinais com deslocamento químico em 7,54 ppm (d, 2H) e em 7,33 ppm (d, 2H) referentes aos átomos de hidrogênio do anel aromático *p*-substituído, em 6,57 ppm (s, 1H) referente ao hidrogênio vinílico e em 6,35 ppm (sl, 1H) atribuído ao hidrogênio ligado ao nitrogênio da amida. Ainda nesse espectro foi possível identificar outros quatro conjuntos de sinais, que foram atribuídos aos átomos de hidrogênio do fragmento butila.

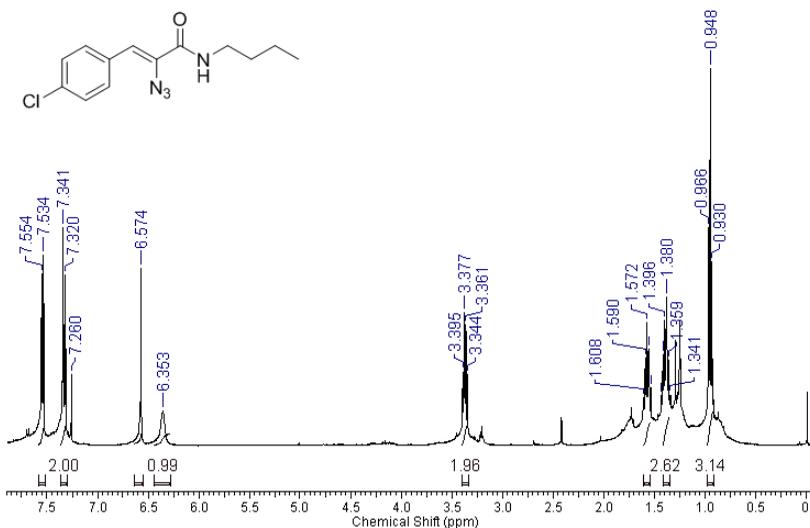


Figura 10. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-azido-N-butil-3-(4-clorofenil)acrilamida (130a).

As análises de IV e RMN ^1H contribuíram na proposição de que a estrutura do produto formado na reação entre o vinil azido diazo éster **123a** e a amina **78a** é a α -azido cinamamida **130a**. Já análise do espectro de RMN ^{13}C (Figura 11) corroborou com essas análises e permitiu a confirmação dessa proposta de estrutura, pois foi possível identificar os sinais em 163,3 ppm (atribuído ao carbono da carbonila da amida) e em 119,5 ppm (correspondente ao carbono ligado ao hidrogênio vinílico), além dos sinais em 40,0, 31,6, 20,3 e 13,9 ppm (atribuídos aos quatro carbonos do fragmento butil). Foi possível ainda observar a ausência dos sinais referentes aos dois carbonos do fragmento

etoxila que estavam presentes no espectro do material de partida **123a**, sinais esses que permitiram identificar que ocorreu a aminólise.

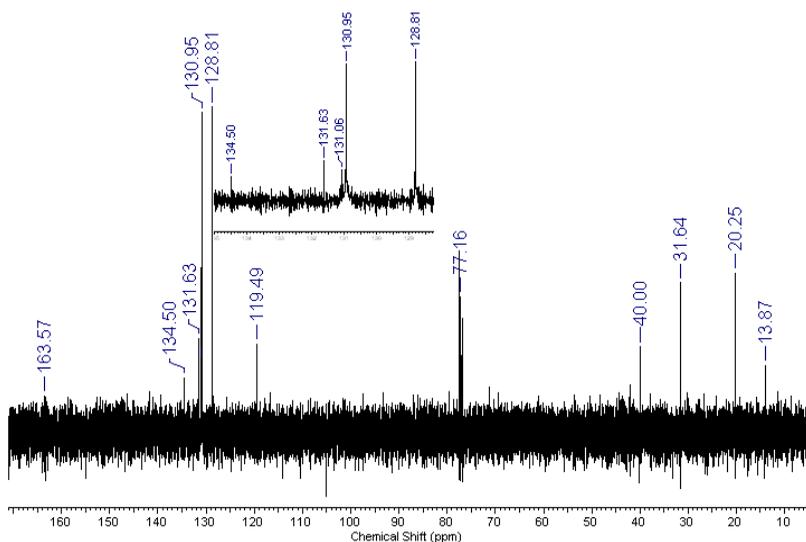
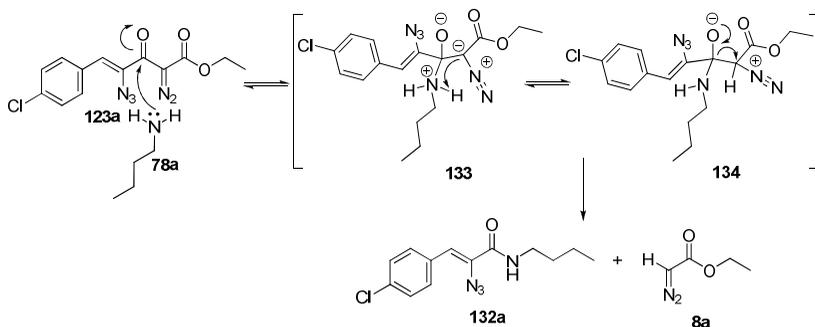


Figura 11. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-azido-N-butil-3-(4-clorofenil)acrilamida (**130a**).

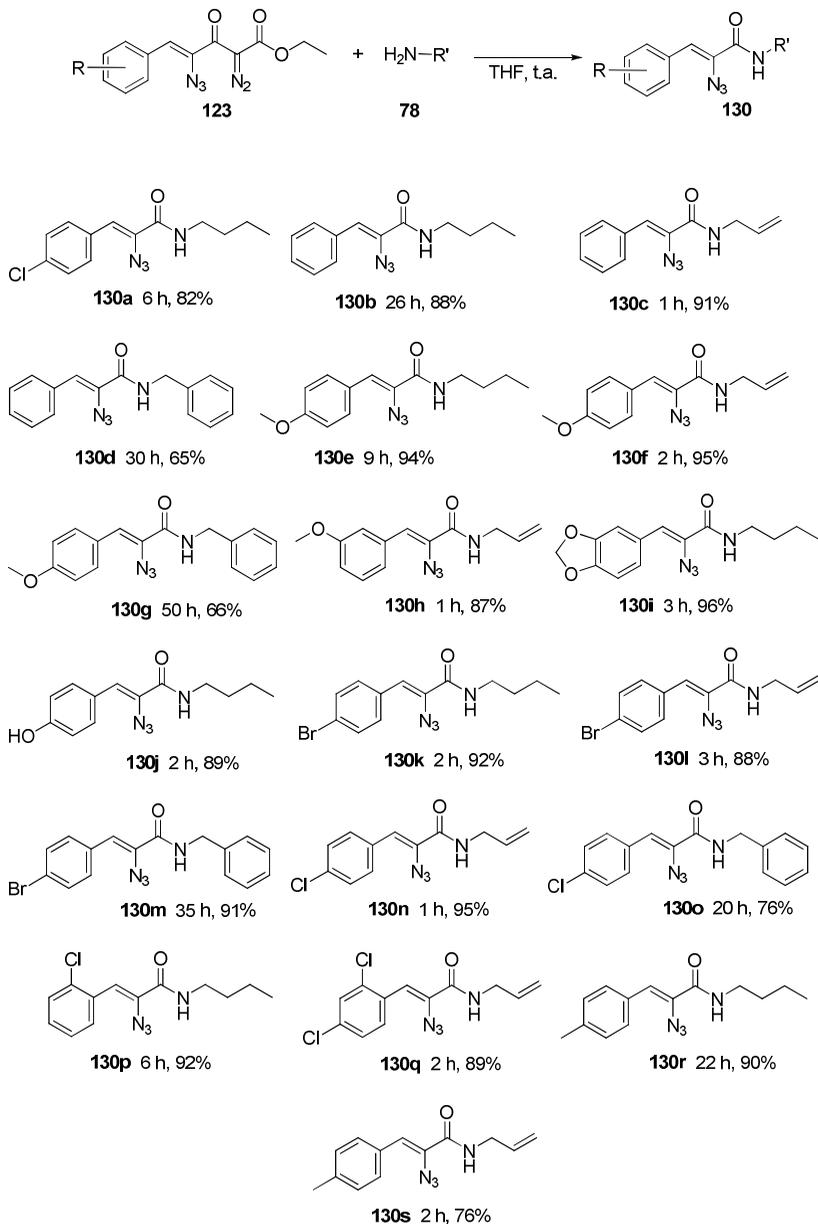
Após a confirmação da formação do produto **130a**, proveniente da reação entre o vinil azido diazo éster **123a** e a *n*-butilamina (**78a**) utilizando THF como solvente à temperatura ambiente, foi proposto um mecanismo para essa transformação. A primeira etapa envolve o ataque nucleofílico do átomo do nitrogênio da amina **78a** no carbono eletrofílico da carbonila do substrato **123a**, gerando um intermediário **133** (Esquema 39). O carbono do grupo diazo, parcialmente negativo, abstrai o hidrogênio ligado ao nitrogênio deficiente em elétrons, formando assim, o intermediário **134**. A regeneração da dupla ligação da carbonila, ocorrendo a clivagem da ligação C-C entre a carbonila e o carbono do grupo diazo, gerando os produtos **130a** e **8a**.



Esquema 39. Proposta de mecanismo para a formação da α -azido cinamamida 130a.

Baseado no sucesso dos resultados desse estudo preliminar e na caracterização do produto de aminólise **130a**, formado entre o vinil azido diazo éster **123a** e a amina primária **78a**, o procedimento foi estendido para outros substratos **123** (obtidos da reação de condensação de Knoevenagel) e outras aminas **78** (alilamina e benzilamina) visando à obtenção de uma diversidade de α -azido cinamamidas **130** (Esquema 40).

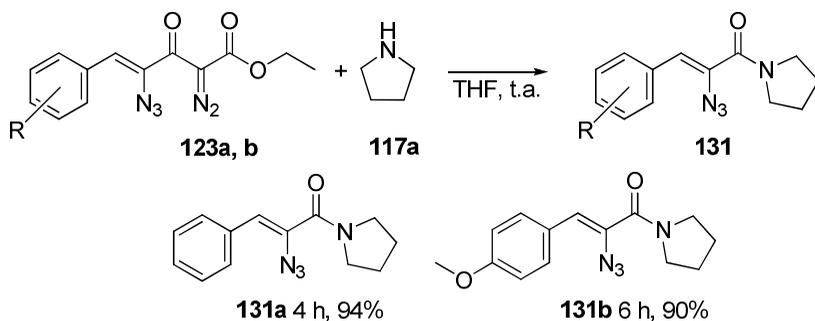
Quando foi utilizado a *n*-butilamina **78a**, foram observados excelentes rendimentos com diferentes substituintes no anel aromático, como apresentado no Esquema 40 (**130a, b, e, i, j, k, p e r**). No entanto, os tempos reacionais tiveram uma variação significativa, de 2 h (Esquema 40, **130j e k**) até 26 h (Esquema 40, **130b**). Comparativamente quando se utilizou a alilamina foram obtidos tempos menores, com uma faixa de 1 à 3 h de reação, com rendimentos bons a excelentes dos produtos formados (Esquema 40, **130c, f, h, l, n, q e s**).



Esquema 40. Obtenção das α -azido cinamamidas **130** a partir dos vinil azido diazo ésteres **123**.

De maneira geral, a utilização da benzilamina (**78f**) forneceu os produtos da aminólise **130** com tempos reacionais variando de 20 à 55 h (Esquema 36, **130c**, **130f**, **130m** e **130p**) obtendo-se os produtos numa faixa de rendimentos que varia de 65 a 90%. A partir das observações dos tempos reacionais e dos rendimentos obtidos, é possível afirmar que a amina primária tem uma grande influência na formação das α -azido cinamamidas **130** a partir dos vinil azido diazo ésteres **123**.

Além das aminas primárias discutidas anteriormente, foi estudado a reatividade do vinil azido diazo éster **123** com uma amina secundária cíclica, a pirrolidina (**117a**) (Esquema 41).



Esquema 41. Obtenção das vinil azido amidas terciárias **131**, a partir de vinil azido diazo ésteres **123** e pirrolidina (**117a**).

O uso da pirrolidina se mostrou eficiente nos dois exemplos estudados, obtendo-se os produtos **131** em tempos reacionais curtos e com excelentes rendimentos (Esquema 41, **131a** e **131b**). A nucleofilicidade da amina secundária cíclica contribui para o ataque do nitrogênio da amina no carbono da carbonila do substrato, podendo-se sugerir que o mecanismo de reação proposto para a transformação com aminas primárias (Esquema 31) pode ser estendido para a transformação com a amina secundária.

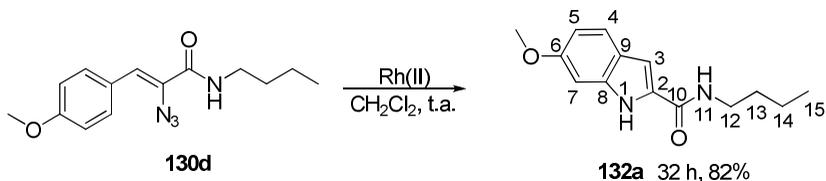
Diante desses resultados é possível observar que os tempos reacionais e os rendimentos obtidos para a formação das vinil azido amidas terciárias **131** a partir de pirrolidina **117a** são semelhantes aos tempos e rendimentos quando foi utilizado alilamina (**78b**).

A presença do grupo diazo alfa a carbonila da cetona, nos α -diazio- β -ceto ésteres (**65**, **98**, **105**) e nos produtos da condensação de Knoevenagel **123** propiciou a reação de aminólise na presença de

aminas nucleofílicas, menos impedidas estericamente (*n*-butilamina, alilamina e pirrolidina), levando aos produtos **112**, **119**, **130**, **131**, além da formação do diazoacetato de etila (**8a**) como subproduto.

4.7- Preparação dos indóis **132** a partir das α -azido cinamamidas **130**.

Moléculas que possuem o fragmento vinil azida ligado a um anel aromático têm sido utilizadas para a síntese de heterociclos funcionalizados, como os indóis. Driver e col.⁶⁶ desenvolveram uma metodologia para a obtenção de indóis **96** utilizando $\text{Rh}_2(\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CO}_2)_4$ como catalisador, a partir de vinil azido ésteres **94** (Introdução, Esquema 23). Com a preparação das α -azido cinamamidas **130** em alto grau de pureza e após sua completa caracterização estrutural, foi estudada a possibilidade de ciclização para os indóis **132** catalisada por Rh(II) (Equação 28).



Equação 28: Obtenção do indol **132a** a partir da azido cinamamida **130d**.

A (Z)-2-azido-*N*-butil-3-(4-metoxifenil)acrilamida (**130d**) foi escolhida como substrato de estudo para a obtenção do indol **132a**. O procedimento consistiu em solubilizar a α -azido cinamamida **130d** em CH_2Cl_2 , em seguida foi adicionado o catalisador $\text{Rh}_2(\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CO}_2)_4$ e deixado a mistura sob agitação à temperatura ambiente. Esse catalisador foi inicialmente utilizado baseado no trabalho desenvolvido por Driver e col.,⁶⁶ onde foi considerado um dos mais eficientes em reações de inserção N-H aromática a partir de vinil azido éster. No entanto, esta condição se mostrou ineficiente para o substrato **130d**, pois não foi obtido o indol esperado, e apenas o material de partida foi totalmente recuperado.

Diante da ineficiência desse catalisador, passou-se a utilizar o $\text{Rh}_2(\text{AcO})_4$, o qual foi adicionado na reação após o substrato de estudo (Z)-2-azido-*N*-butil-3-(4-metoxifenil)acrilamida (**130d**) ter sido

solubilizado em CH_2Cl_2 , sob agitação à temperatura ambiente. Após a adição do catalisador foi observada uma pequena formação de bolhas de gás, provavelmente devido à expulsão do nitrogênio molecular, oriundo da formação de metalocarbonóide formado no meio. Após 32 horas de reação, procedeu-se ao tratamento aquoso da reação para a retirada do catalisador e posteriormente purificou-se por coluna cromatográfica o indol **132a**, sendo este obtido com um rendimento de 82% e caracterizado por IV e RMN ^1H e ^{13}C .

No espectro de IV 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. Foi possível verificar a ausência da banda em 2121 cm^{-1} , referente ao estiramento do grupo azido, a qual é observada no espectro do material de partida. No espectro de RMN ^1H (Figura 12), o sinal em $9,66\text{ ppm}$ (sl, 1H) foi atribuído ao hidrogênio ligado ao nitrogênio N1 do anel. A maior modificação dos sinais, em relação ao substrato, foi observada na região referente aos átomos de hidrogênio aromáticos, na qual se identificou um sinal com deslocamento químico em $7,49\text{ ppm}$ (d, 1H) referente a um hidrogênio ligado ao C4 e um sinal em $6,80\text{ ppm}$ (dd, 1H) atribuído ao hidrogênio ligado ao C5, e que apresentam uma constante de acoplamento de $8,6\text{ Hz}$. Também foi possível observar que o hidrogênio ligado ao C7 apresenta um sinal em $6,87\text{ ppm}$ (sl, 1H), não tendo uma resolução suficiente para ser atribuída uma constante de acoplamento com o hidrogênio do C5. Somam-se a esses sinais, o singlete largo em $6,78\text{ ppm}$ (1H) atribuído ao hidrogênio do C3. Já os sinais em $6,19\text{ ppm}$ (sl, 1H) e $3,84\text{ ppm}$ (s, 3H) foram atribuídos, respectivamente, ao hidrogênio ligado ao nitrogênio amídico N11 e aos átomos de hidrogênio metílicos do fragmento metoxila ligado ao anel indólico. Os demais sinais do espectro (entre $3,50$ e $0,96\text{ ppm}$) foram atribuídos aos átomos de hidrogênio que constituem o fragmento butila.

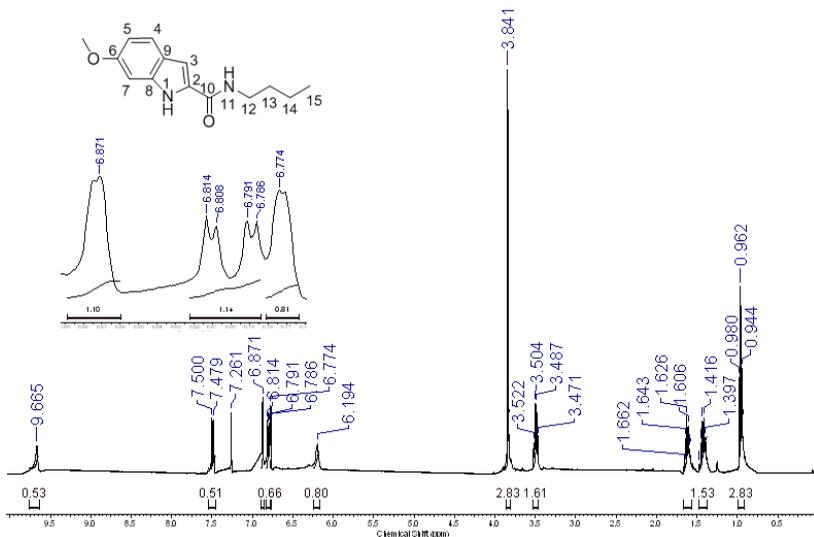


Figura 12. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do *N*-butil-6-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**132a**).

Na análise de RMN ¹³C não foi possível identificar o sinal correspondente ao carbono da carbonila entre 160-170 ppm, porém os demais sinais são coerentes com a estrutura do indol **132a**. Buscando-se identificar o sinal referente ao carbono da carbonila, foi aumentada a concentração da solução para a coleta do espectro. Na primeira análise foi utilizado CDCl₃, mas devido a baixa solubilidade do composto nesse solvente foi adicionado uma pequena quantidade de DMSO *d*₆. Contudo, mesmo após essas modificações ainda não foi possível identificar esse sinal.

De modo a buscar uma confirmação estrutural do indol **132a**, este foi solubilizado em uma mistura de etanol/hexano e após evaporação lenta do solvente foi possível isolar um monocristal, o qual foi submetido à análise de raio-X. Após a resolução da estrutura cristalina (Figura 13), foi possível concluir a caracterização do produto formado (Anexo 124).

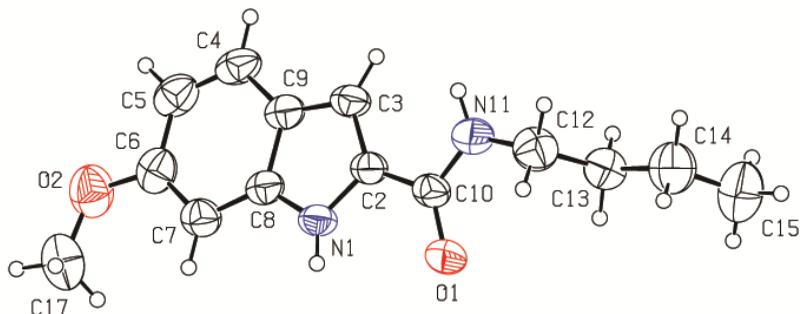
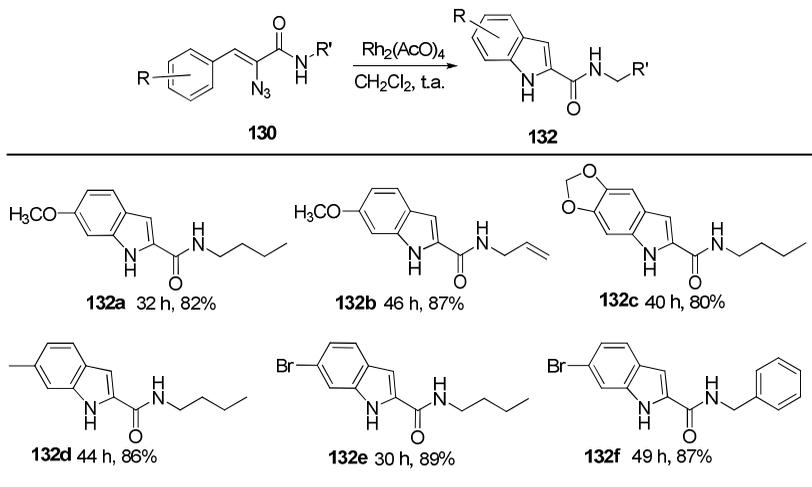


Figura 13. Estrutura molecular (ORTEP) para o *N*-butil-6-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**132a**).

As condições reacionais utilizadas para obter o indol **132a** foram estendidas para outras cinco α -azido cinamamidas **130**, e a partir disso foram obtidos os indóis **132b-f** correspondentes (Esquema 42).

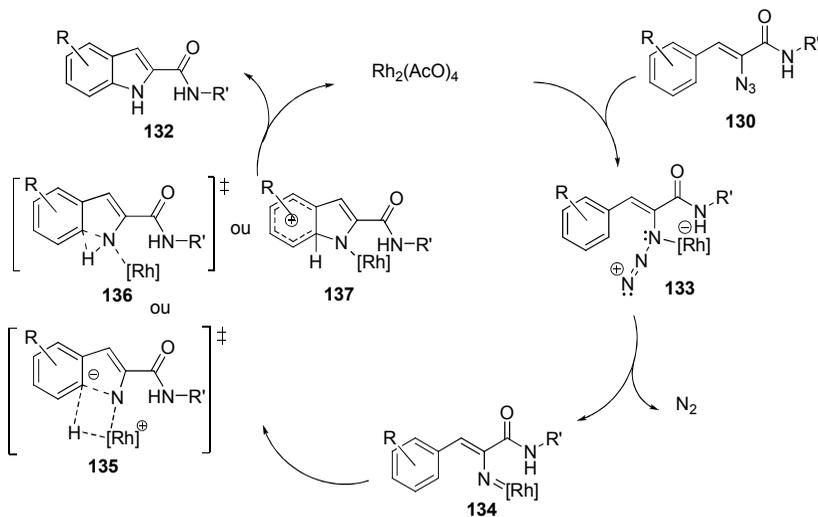
Comparando-se os indóis que possuem o fragmento butil na porção amida (Esquema 42, **132a, c-e**), todos foram obtidos com bons rendimentos (80 a 89%) sendo possível identificar uma variação nos tempos reacionais de 30 h a 49 h. Quando comparados os indóis **132a** e **132b**, os quais se diferem pela presença do fragmento butil e alil ligados ao nitrogênio da amida, observou-se um aumento considerável no tempo reacional e um ligeiro aumento no rendimento. Já nos indóis **132e** e **132f** (os quais se diferem pela presença do fragmento butil e benzil) houve um aumento no tempo reacional, do primeiro para o segundo, e ao mesmo tempo uma ligeira redução no rendimento.

Os indóis **132e** e **132f** foram caracterizados por IV e RMN ^1H , o que permite afirmar que ocorreu a formação dos compostos propostos. Contudo, torna-se necessário a obtenção futura do espectro de RMN ^{13}C desses compostos para corroborar com os demais dados.



Esquema 42. Obtenção dos indóis **132** a partir das α -azido cinamamidas **130**.

A formação dos indóis **132**, a partir das α -azido cinamamidas **130**, pode ser explicada pela proposta mecanística apresentada no Esquema 43, a qual é baseada na proposição feita por Driver e col.⁶⁶ para explicar a obtenção dos indóis **93** (Introdução, Esquema 22). Seguindo esse modelo, a coordenação inicial do carboxilato de Rh(II) com o nitrogênio interno da azida resulta no intermediário **133**, o que gera o nitrenóide de Rh(II) **134** pela eliminação de N_2 . A formação da ligação C-N pode ocorrer por três caminhos: uma inserção concertada *orto* à ligação C-H^{67b} passando por um intermediário que forma o anel de 4 membros **135** ou por um intermediário que forma um anel de 3 membros **136**, ou ainda uma substituição aromática eletrofílica via o íon arênio **137**, o que possibilita o posterior isolamento do indol **132** a partir de rearomatização do anel benzênico.



Esquema 43. Proposta de mecanismo para a síntese dos indóis **132** a partir das α -azido cinamamidas **130**.

Essa metodologia utilizando $\text{Rh}_2(\text{AcO})_4$ se mostrou simples, eficiente e seletiva para a obtenção dos indóis **132**, provenientes das α -azido cinamamidas **130**. Soma-se a essas características a utilização de condições brandas e a facilidade na purificação dos produtos, o que contribui de forma efetiva para a aplicação mais extensiva desse protocolo de síntese.

5. CONCLUSÕES

Foi desenvolvida uma metodologia para a reação de transferência de diazo empregando uma diversidade de PM comerciais como catalisadores heterogêneos, e também com PM modificada termicamente (4A-1000) em condições brandas, sendo possível produzir uma série de diazo compostos 1,3-dicarbonilados (**65**, **68**, **105**) estruturalmente diversos, com alto rendimento, elevado grau de pureza, simplicidade na purificação, com ausência de tratamento aquoso, além da recuperação e reutilização do catalisador. Em particular, o γ -azido- α -diazio- β -ceto éster **65** também foi obtido com bom rendimento por meio de uma reação de transferência de diazo, utilizando DIPEA ou *t*-butilamina como catalisador, em tempos reacionais curtos.

As aminas *n*-butilamina, alilamina, pirrolidina e piperidina atuaram como catalisadores nas reações de transferência de diazo a partir de β -ceto ésteres e também como nucleófilos, para a obtenção de amidas em reações de aminólise, dependendo das condições reacionais e da amina. Essas amidas **112**, **118**, **119** foram obtidas de maneira *one pot* em tempos reacionais curtos (20-180 min), com excelentes rendimentos (80-99%), de forma seletiva, eficiente e em condições reacionais brandas.

A reação de condensação de Knoevenagel entre o γ -azido- α -diazio- β -ceto éster **65** e uma diversidade de aldeídos aromáticos **55**, utilizando um sal de amônio como catalisador, originou os compostos multifuncionalizados vinil azido diazo ésteres **123**, contendo diferentes substituintes no anel aromático, com bons rendimentos (62-90%), não havendo a necessidade de condições anidras e/ou temperatura elevada.

Da mesma forma que a reação com os β -ceto ésteres, as aminas *n*-butilamina, alilamina, benzilamina e piperidina também atuaram na clivagem dos vinil azido diazo ésteres **123** por meio de uma reação de aminólise em condições reacionais brandas, e originaram, de forma seletiva, as α -azido cinamamidas **130** com bons rendimentos (65-96%) após um tratamento aquoso simples e uma purificação por coluna cromatográfica.

A presença do fragmento vinil azido ligado a um anel aromático possibilitou a obtenção seletiva de alguns 1*H*-indol-2-carboxamidas (**132**), inéditos na literatura, com um alto grau de pureza, por meio de uma reação de inserção C-H intramolecular catalisada por Rh₂(AcO)₄. Esses indóis possuem pelo menos dois pontos de diversidade estrutural, sendo obtidos com bons rendimentos (82-89%).

6 PARTE EXPERIMENTAL

6.1- INSTRUMENTAÇÃO E REAGENTES

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

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

Para acompanhamento das reações foram utilizadas placas de cromatografia em camada delgada (Sigma-Aldrich) e uma lâmpada de UV para revelação das manchas. Para purificação por coluna cromatográfica foi utilizada sílica gel (Kieselgel, 0,060-0,200 mm, 60 A, Acros) como fase estacionária. Todos os solventes empregados nas sínteses, purificações e caracterizações foram adquiridos de fontes comerciais (Aldrich, Carlo Erba, JT Baker, Mallinckrodt, Nuclear, Synth e Vetec) e utilizados sem purificação prévia.

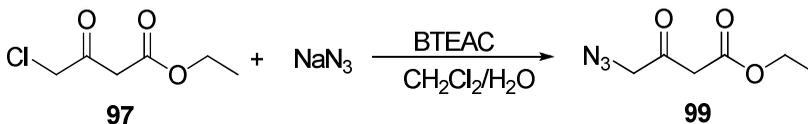
Dos reagentes adquiridos de fontes comerciais somente o cloreto de *p*-toluenossulfonila foi previamente purificado de acordo com o procedimento descrito na literatura.⁽⁷⁹⁾

O catalisador $\text{Rh}_2(\text{AcO})_4$ e as peneiras moleculares 3Å, 4Å, 5Å e 13X foram obtidas comercialmente da Sigma-Aldrich. As peneiras moleculares modificadas 4Å/KCl e 13X/KCl foram preparadas pelo método de difusão usado KCl aquoso como reportado previamente.⁷⁰ As peneiras moleculares 4Å-600, 4Å-1000, 4Å/KCl-1000 foram preparadas por aquecimento da respectiva peneira molecular em uma mufla a 1000

°C (para 4Å-1000, 4Å/KCl-1000 e 13X-1000) ou a 600 °C (para 4Å-600) por 1 h. Em seguida foram transferidos para um dessecador para o resfriamento e armazenados sem perda significativa na sua atividade catalítica.

6.2-PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS:

6.2.1- Preparação do 4-azido-3-oxobutanoato de etila (99):



Em um balão foi colocado o 4-cloroacetoacetato de etila (**97**) (1,0 mmol, 0,164 g) e adicionada 3 mL de uma mistura de solvente AcOEt/H₂O na proporção de 6:4, seguido da adição da azida de sódio (1,1 mmol, 0,071 g) sob agitação constante. Em seguida foi colocado o cloreto de benziltriethylamônio (BTEAC) (0,20 mmol, 0,04 g) e deixado a mistura reacional sob agitação a temperatura ambiente por 3 h. A reação foi extraída com CH₂Cl₂ (5 mL) e a fase orgânica foi lavada com uma solução de brine (2 x 15 mL), sendo seca com Na₂SO₄, filtrada e o filtrado levado para evaporar o solvente em rotaevaporador obtendo-se o produto **99**, um óleo amarelo claro com rendimento de 98%, sem necessidade de purificação.

6.2.2- Reação de transferência de diazo para a preparação de compostos 2-diazo-1,3-dicarbonilados:

Método 1: Utilizando Peneira Molecular 4A-1000

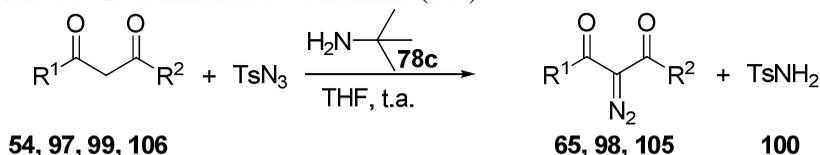


Em um balão foram colocados o composto 1,3-dicarbonilado **54, 97, 99, 106** (1,0 mmol), TsN₃ (0,197 g, 1,0 mmol) e 2 mL de THF. Em seguida, foi adicionado a peneira molecular 4A-1000 (0,300 g) e a mistura reacional ficou sob agitação à temperatura ambiente por 5 a 80

h. A reação foi monitorada por CCD e após o consumo do material de partida, o catalisador foi separado por filtração seguido por uma lavagem com 10 mL de CH₂Cl₂, 10 mL AcOEt e o filtrado foi concentrado. Após a retirada completa do solvente na bomba de vácuo a mistura foi dissolvida em éter etílico e em seguida este foi removido a vácuo. O resíduo final foi triturado com hexano (3 x 10 mL). O material sólido formado (TsNH₂) foi filtrado e o solvente removido sob pressão reduzida para gerar os compostos diazo carbonilados **65**, **98**, **105** com > 95% de pureza.

Recuperação da Peneira Molecular: Após o primeiro ciclo de reação o catalisador foi separado por filtração, lavado com CH₂Cl₂ e EtOAc, seco no forno a uma temperatura de 100 °C por 1 h e utilizado nos próximos ciclos de reação.

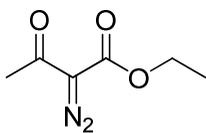
Método 2: Utilizando *t*-butilamina (78c)



Em um balão foram colocados o composto 1,3-dicarbonilado **54**, **97**, **99**, **106** (1,0 mmol), TsN₃ (0,19 g, 1,0 mmol) e 2 mL de THF. Em seguida, foi adicionado lentamente a *t*-butilamina (1,1 mmol, 0,080 g) e a mistura reacional ficou sob agitação à temperatura ambiente por 20 a 60 min. A reação foi monitorada por CCD e após o consumo do material de partida, a mistura reacional foi transferida para um balão de volume maior, utilizando 2 mL de CH₂Cl₂, e concentrada. Após a retirada completa do solvente na bomba de vácuo a mistura foi dissolvida em éter etílico e em seguida este foi removido a vácuo. O resíduo obtido foi triturado e extraído com hexano (3 x 10 mL). O material sólido formado (TsNH₂) foi filtrado e o solvente removido sob pressão reduzida para gerar os compostos diazo carbonilados **65**, **98**, **105** com > 95% de pureza.

Os diazo compostos obtidos são conhecidos e sua caracterização espectroscópica está de acordo com os dados publicados. Os dados espectroscópicos do produto inédito 2-diazo-3-(4-nitrofenil)-3-oxopropanoato de etila **105c** estão descritos a seguir.

2-Diazo-3-oxopentanoato de etila (105a)⁸⁰



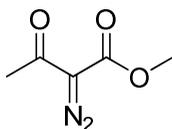
Tempo: 6 h

Rendimento: 95%

Estado Físico: Óleo Amarelo

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 2,44 (s, 3H), 4,27 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H).

2-Diazo-3-oxopentanoato de metila (105b)⁸¹



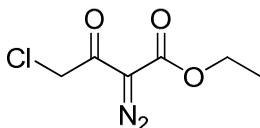
Tempo: 5 h

Rendimento: 81%

Estado Físico: Óleo amarelo claro

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,48 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).

4-Cloro-2-diazo-3-oxobutanoato de etila (98)⁸²



Tempo: 18 h

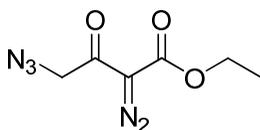
Rendimento: 80%

Estado Físico: Óleo marrom escuro

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 4,32 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,62 (s,

2H).

4-Azido-2-diazo-3-oxobutanoato de etila (65)⁸²



Tempo: 26 h

Rendimento: 76%

Estado Físico: Óleo marrom escuro

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,32 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 4,30 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,39 (s, 2H).

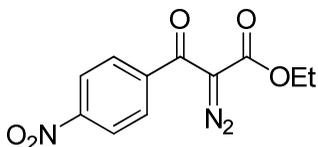
2-Diazo-3-(4-nitrofenil)-3-oxopropanoato de etila (105c)

Tempo: 26 h

Rendimento: 83%

Estado Físico: Óleo verde claro

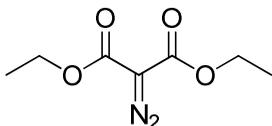
IV (KBr, ν_{max} , cm⁻¹): 3110, 2985, 2147, 1718, 1629, 1523, 1314, 745.



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,26 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 4,24 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H),

7,74 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 8,27 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 14,0 (CH_3), 61,8 (CH_2), 122,8 (2 x CH-Ar), 129,1 (2 x CH-Ar), 142,4 (C-Ar), 149,3 (C-Ar), 160,1 (C=O), 185,4 (C=O).



2-Diazomalonato de dietila (105d)⁸³

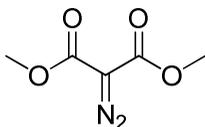
Tempo: 80 h

Rendimento: 12%

Estado Físico: Óleo verde claro

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H), 4,31 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H).

2-Diazomalonato de dimetila (105e)⁸⁰



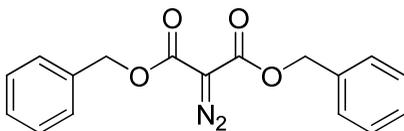
Tempo: 25 h

Rendimento: 94%

Estado Físico: Óleo verde claro

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,83 (s, 6H).

2-Diazomalonato de dibenzila (105f)⁸³



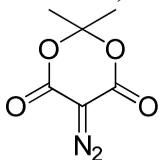
Tempo: 46 h

Rendimento: 73%

Estado Físico: Óleo verde claro

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 5,28 (s, 4H), 7,37-7,34 (m, 10H).

5-Diazo-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (105g)⁸²



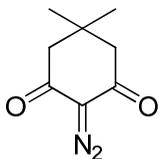
Tempo: 22 h

Rendimento: 68%

Estado Físico: Óleo verde Claro

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,79 (s, 6H).

2-Diazo-5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona (105h)⁸²



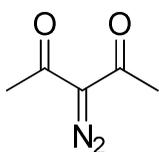
Tempo: 12 h

Rendimento: 82%

Estado Físico: Óleo verde claro

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,13 (s, 6H), 2,45 (s, 4H).

3-Diazopentano-2,4-diona (105i)⁸⁰



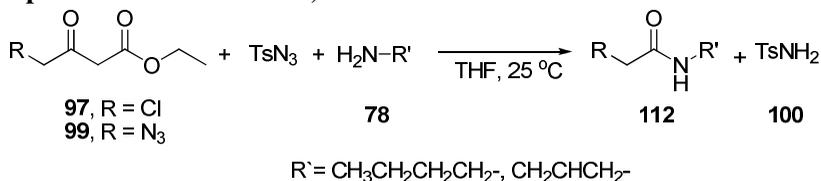
Tempo: 4 h

Rendimento: 69%

Estado Físico: Óleo verde claro

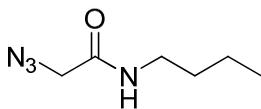
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,44 (s, 6H).

6.2.3- Procedimento geral para a preparação *one pot* de amidas **112** a partir de ceto ésteres **97**, **99**.



Em um balão foram colocados o ceto éster **97**, **99** (1,0 mmol), TsN₃ (1,0 mmol, 0,19 g) e 2 mL de THF. Em seguida, foi adicionada lentamente a amina **78**, e a mistura reacional ficou sob agitação à temperatura ambiente por 20 a 35 min. A reação foi acompanhada por CCD e após o consumo do material de partida, a mistura reacional foi transferida para um balão de volume maior, utilizando 2 mL de CH₂Cl₂, e concentrada por meio do uso do rotaevaporador. Após a retirada completa do solvente na bomba de vácuo a mistura foi dissolvida em éter etílico e este foi removido a vácuo. O resíduo sólido foi triturado e extraído com hexano (3 x 10 mL), a TsNH₂ insolúvel foi separada por decantação e após a remoção do solvente via rotaevaporador obteve-se a amida **112** como um óleo, com alto grau de pureza.

2-Azido-N-butilacetamida (**112a**)



Tempo: 20 min

Rendimento: 95%

Estado Físico: Óleo amarelo escuro

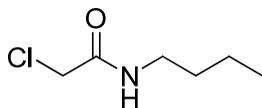
IV (KBr, ν_{max} , cm⁻¹): 3297, 2959, 2872,

2103, 1659, 1556, 1266.

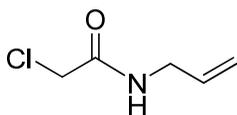
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,92 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,30-1,40 (m, 2H), 1,50 (qt, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,28 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 6,32 (sl, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 13,6 (CH₃), 19,9 (CH₂), 31,3 (CH₂), 39,2 (CH₂), 52,5 (CH₂), 166,8 (C=O).

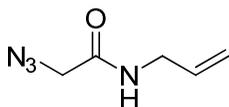
EMAR: (ESI positivo) calculado para C₆H₁₂N₄ONa⁺ [M+Na]⁺: 179,0907; encontrado: 179,0903.

N-Butil-2-cloroacetamida (112b)⁷³**Tempo:** 30 min**Rendimento:** 99%**Estado Físico:** Óleo marron escuro**IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}):** 3296, 2961, 2935,

2874, 1662, 1550, 1466, 1238.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,31-1,40 (m, 2H), 1,52 (qt, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,30 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 6,58 (sl, 1H).**RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 13,7 (CH₃), 20,0 (CH₂), 31,4 (CH₂), 39,6 (CH₂), 42,7 (CH₂), 165,9 (C=O).**N-Alil-2-cloroacetamida (112c)**⁷⁵**Tempo:** 35 min**Rendimento:** 98%**Estado Físico:** Óleo marron escuro**IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}):** 3296, 2961, 2935, 1662,

1550, 1238.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,92 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 5,15-5,23 (m, 2H), 5,84 (ddt, $J = 17,2, 10,4, 5,6$, 1H), 6,69 (sl, 1H).**RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 42,2 (CH₂), 42,7 (CH₂), 117,1 (CH₂), 133,3 (CH), 165,8 (C=O).**N-Alil-2-azidoacetamida (112d)****Tempo:** 20 min**Rendimento:** 94%**Estado Físico:** Óleo marron escuro**IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}):** 3357, 3261, 2923, 2109,

1664, 1530, 1161, 816, 534.

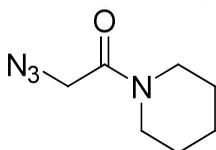
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,92 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 5,16-5,24 (m, 2H), 5,79-5,88 (m, 1H), 6,43 (sl, 1H).**RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 41,7 (CH₂), 52,4 (CH₂), 116,7 (CH₂), 133,5 (CH), 160,8 (C=O).

2103, 1650, 1446, 1161, 906, 662, 558.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,88 (qt, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,99 (qt, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,36 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,50 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,86 (s, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 24,0 (CH_2), 26,0 (CH_2), 45,8 (CH_2), 46,1 (CH_2), 51,0 (CH_2), 165,7 (C=O).

1-(2-Azidoacetil)piperidina (**118e**)⁵³



Tempo: 26 h

Rendimento: 87%

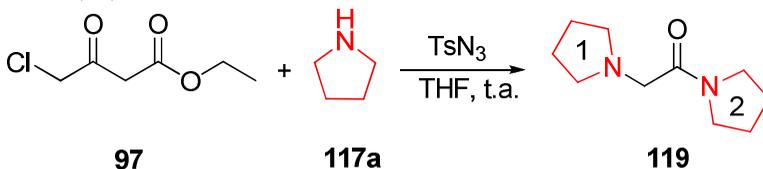
Estado Físico: Óleo marron escuro

IV (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 3381, 2981, 2937, 2856, 2104, 1714, 1622, 1293, 1097, 1025, 756.

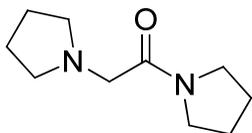
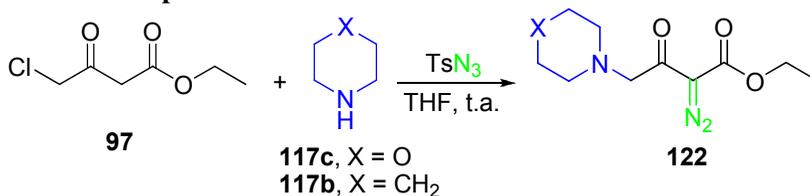
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,55-1,64 (m, 6H) 3,28 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,52 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,92 (s, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 24,3 (CH_2), 25,4 (CH_2), 26,3 (CH_2), 43,1 (CH_2), 46,1 (CH_2), 50,7 (CH_2), 165,4 (C=O).

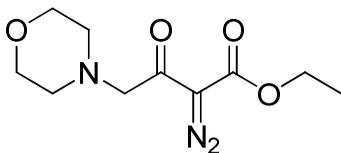
6.2.5-Procedimento para a preparação *one pot* da 1-(2-[1-pirrolidinil]acetil)pirrolidina (**119**) a partir do 4-cloroacetato de etila (**97**).



Em um balão foi colocado o 4-cloroacetato de etila (**97**) (1,0 mmol, 0,16 g), TsN_3 (1,0 mmol, 0,19 g) e 5 mL de THF. Em seguida foi adicionado lentamente a pirrolidina (**117a**) (2,2 mmol, 0,15 g) e a mistura reacional ficou sob agitação à temperatura ambiente, por 4 horas. A reação foi acompanhada por CCD e após o consumo do material de partida, a mistura bruta foi diluída com 5 mL de CH_2Cl_2 e o extrato orgânico foi lavado com 5 mL de NaHCO_3 sat. e posteriormente com 5 mL de brine. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 , concentrada e o resíduo obtido foi purificado por coluna cromatográfica (hexano/EtOAc 8:2).

1-(2-[1-Pirrolidinil]acetil)pirrolidina (119)**Tempo:** 23 h**Rendimento:** 82%**Estado Físico:** Óleo preto**IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}):** 3468, 2967, 2873, 2792, 1643, 1453, 1192, 1159.**RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 1,71-1,84 (m, 4H), 1,86-1,92 (m, 4H), 2,61 (s, 4H), 3,24 (s, 2H), 3,38-3,40 (q, $J = 6,8$ Hz, 4H).**RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 23,7 (2 x CH_2), 24,1 (CH_2), 26,2 (CH_2), 45,8 (CH_2), 46,1 (CH_2), 54,3 (2 x CH_2), 58,3 (CH_2), 168,4 (C=O).**6.2.6- Procedimento para a preparação *one pot* dos diazo ceto ésteres 122 a partir do 4-cloroacetoacetato de etila.**

Em um balão foram colocados o 4-cloroacetoacetato de etila (**97**) (1,0 mmol, 0,16 g), TsN_3 (1,0 mmol, 0,19 g) e 5 mL de THF. Em seguida foi adicionado lentamente a amina (**117**) (1,0 mmol) e a mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 10-18 h. A reação foi acompanhada por CCD e após o consumo do material de partida, a mistura reacional foi diluída com 5 mL de CH_2Cl_2 e o extrato orgânico foi lavado com 5 mL de NaHCO_3 sat. e posteriormente com 5 mL de brine. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 , e após concentrado, o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (hexano/ EtOAc 8:2).

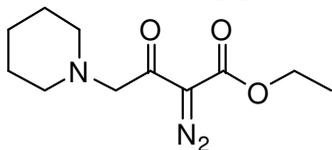
2-Diazo-4-(morfolin-1-il)-3-oxobutanoato de etila (122a)**Tempo:** 10 h**Rendimento:** 78%**Estado Físico:** Óleo preto**IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}):** 2961, 2910, 2853, 2134, 1714, 1665, 1305, 1220,

1116, 866, 745.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,59 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,66 (s, 2H), 3,74 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 4,28 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 14,4 (CH_3), 53,8 (2 x CH_2), 61,7 (CH_2), 65,0 (CH_2), 66,9 (2 x CH_2), 161,3 ($\text{C}=\text{O}$), 189,0 ($\text{C}=\text{O}$).

2-Diazo-3-oxo-4-(piperidin-1-il) butanoato de etila (**122b**)



Tempo: 18 h

Rendimento: 75%

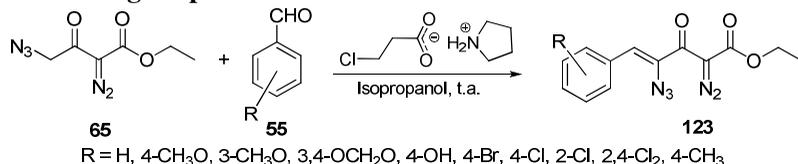
Estado Físico: Óleo preto

IV (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 2935, 2855, 2135, 1717, 1693, 1297, 1142, 1016.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,51-1,66 (m, 6H), 2,46-2,48 (m, 4H), 3,58 (s, 2H), 4,23 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 14,4 (CH_3), 24,0 (CH_2), 25,5 (CH_2), 25,8 (CH_2), 49,6 (CH_2), 54,7 (CH_2), 61,1 (CH_2), 61,6 (CH_2), 161,4 ($\text{C}=\text{O}$), 189,5 ($\text{C}=\text{O}$).

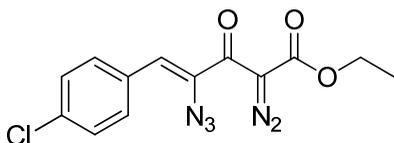
6.2.7- Procedimento geral para a reação de condensação de Knoevenagel a partir do Azido Diazo Éster **65**.



Em um balão foram colocados pirrolidina (1,0 mmol, 0,071 g), ácido 3-cloropropanóico (1,0 mmol, 0,10 g) e 3 mL de isopropanol. Posteriormente foi adicionado o 4-azido-2-diazoacetato de etila (**65**) (1,0 mmol, 0,16 g) e em seguida o aldeído aromático **55** (1,0 mmol) e a mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 14-26 h. A reação foi acompanhada por CCD e após o consumo do material de partida, a mistura reacional foi solubilizada em 5 mL de CH_2Cl_2 e o extrato orgânico foi lavado com 5 mL de HCl 0,1 M, 5 mL de NaHCO_3 sat. e 5 mL de brine. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada a vácuo. Os produtos da condensação de Knoevenagel foram purificados por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando como eluente uma mistura de hexano/EtOAc 80:20, fornecendo os produtos **123**.

4-Azido-5-(4-clorofenil)-2-diazo-3-oxopent-4-enoato de etila (123a)

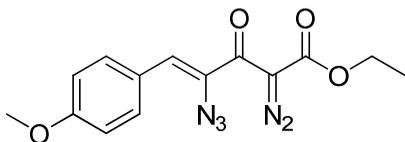
Tempo: 8 h

**Rendimento:** 76%**Estado Físico:** Óleo amarelo**IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}):** 2983, 2938, 2141, 2103, 1714, 1664, 1374, 1310, 1225, 1030, 745.**RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 1,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 4,31 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,38 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H).**RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 14,4 (CH_3), 62,2 (CH_2), 124,9 (CH-Vinílico), 128,9 (2 x CH-Ar), 131,4 (C), 131,5 (C), 131,8 (2 x CH-Ar), 160,6 (C=O).**(Z)-4-Azido-2-diazo-5-fenil-3-oxo-pent-4-enoato de etila (123b)⁴⁴**

Tempo: 14 h

Rendimento: 65%**Estado Físico:** Óleo amarelo**IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}):** 2981, 2936, 2116, 1724, 1620, 1693, 1296, 1108,

938, 758, 690.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 4,31 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,32-7,42 (m, 3H), 7,77 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H).**RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 14,2 (CH_3), 61,4 (CH_2), 126,2 (CH-Vinílico), 127,4 (C-Ar), 128,4 (2 x CH-Ar), 128,6 (CH-Ar), 129,4 (CH-Ar), 130,3 (2 x CH-Ar), 132,7 (C- N_3), 159,3 (C=O), 180,6 (C=O).**(Z)-4-Azido-2-diazo-5-(4-metoxifenil)-3-oxopent-4-enoato de etila****(123c)**

Tempo: 22 h

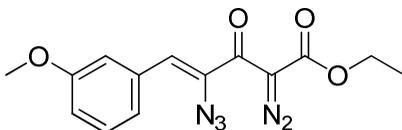
Rendimento: 75%**Estado Físico:** Óleo amarelo claro**IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}):** 2980,

2838, 2134, 2115, 1722, 1597, 1509, 1257, 831.

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

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 14,4 (CH_3), 55,4 (CH_3), 62,0 (CH_2), 114,1 (2 x CH-Ar), 125,8 (C-Ar), 127,3 (CH-Vinílico), 132,1 (C-N_3) 132,5 (2 x CH-Ar), 160,8 (C-ArO), 160,9 (C=O), 180,7 (C=O).

(Z)-4-Azido-2-diazo-5-(3-metoxifenil)-3-oxopent-4-enoato de etila (123d)



Tempo: 19 h

Rendimento: 76%

Estado Físico: Óleo amarelo

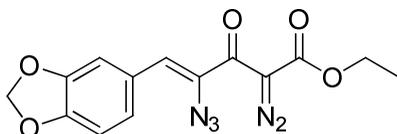
IV (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 2982, 2836, 2138, 2116, 1726, 1714,

1620, 1598, 1304, 1105, 741, 688.

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

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 14,3 (CH_3), 55,3 (CH_3), 62,1 (CH_2), 115,3 (CH-Ar), 115,4 (CH-Ar), 123,4 (CH-Ar), 126,2 (CH-Vinílico), 129,5 (CH-Ar), 131,0 (C-N_3), 134,1 (C-Ar), 159,5 (C-Ar), 160,5 (C=O), 180,8 (C=O).

(Z)-4-Azido-5-(3,4-metilenodioxifenil)-2-diazo-3-oxopent-4-enoato de etila (123e)



Tempo: 20 h

Rendimento: 79%

Estado Físico: Sólido amarelo,
P.F. = 76-77 °C

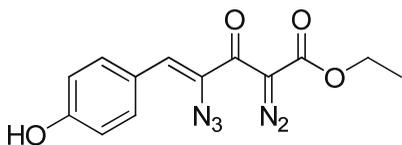
IV (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 3055, 2978,

2868, 2107, 1728, 1687, 1601, 1448, 1262, 1163, 1036, 661.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,30 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 4,30 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,01 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,81 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 14,5 (CH_3), 62,1 (CH_2), 101,6 ($\text{O-CH}_2\text{-O}$), 108,5 (CH-Ar), 110,0 (CH-Ar), 126,7 (CH), 127,1 (CH), 127,4 (C-Ar), 129,2 (C-N_3), 147,9 (C-Ar), 149,0 (C-Ar), 160,8 (C=O), 190,5 (C=O).

(Z)-4-Azido-2-diazo-5-(4-hidroxifenil)-3-oxopent-4-enoato de etila (123f)



Tempo: 20 h

Rendimento: 69%

Estado Físico: Sólido amarelo,
P.F. = 92-93 °C

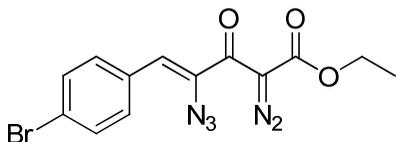
IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}): 3375, 2996,
2961, 2149, 2128, 1684, 1607,

1589, 1296.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 4,31 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,81 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 14,4 (CH_3), 62,4 (CH_2), 115,8 (2 x CH-Ar), 125,5 (CH-Vinílico), 127,7 (C-Ar), 128,7 (C- N_3), 132,8 (2 x CH-Ar), 157,6 (C-Ar), 161,3 (C=O), 180,9 (C=O).

(Z)-4-Azido-5-(4-bromofenil)-2-diazo-3-oxopent-4-enoato de etila (123g)



Tempo: 26 h

Rendimento: 67%

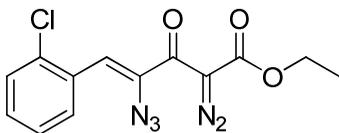
Estado Físico: Óleo amarelo

IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}): 2980, 2118,
1724, 1616, 1582, 1484, 1370,
1300.

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

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 14,4 (CH_3), 62,2 (CH_2), 123,8 (C-Ar), 124,9 (CH-Vinílico), 131,5 (C), 131,8 (2 x CH-Ar), 131,9 (C), 132,0 (2 x CH-Ar), 160,5 (C=O), 180,8 (C=O).

(Z)-4-Azido-5-(2-clorofenil)-2-diazo-3-oxopent-4-enoato de etila (123h)



Tempo: 23 h

Rendimento: 74%

Característica Física: Óleo amarelo

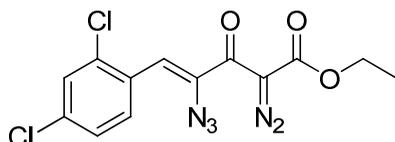
IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}): 2983, 2909,
2141, 2103, 1714, 1664, 1310, 1225,

1030, 745.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 4,32 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 7,23-7,33 (m, 2H), 7,40 (dd, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 14,3 (CH₃), 62,0 (CH₂), 120,8 (CH-Vinílico), 126,8 (CH-Ar), 127,6 (CH-Ar), 129,7 (CH-Ar), 130,30 (C-Ar), 130,34 (C-Ar), 131,11 (C), 131,14 (C), 160,9 (C=O), 186,6 (C=O).

(Z)-4-Azido-5-(2,4-diclorofenil)-2-diazo-3-oxopent-4-enoato de etila (123i)



Tempo: 18 h

Rendimento: 68%

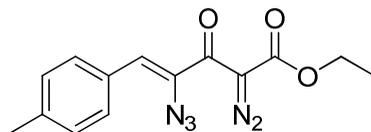
Característica Física: Óleo amarelo

IV (KBr, ν_{\max} , cm⁻¹): 2982, 2135, 2118, 1734, 1684, 1610, 1378, 1310.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 4,31 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 14,4 (CH₃), 62,4 (CH₂), 119,5 (C-Vinílico), 127,2 (CH-Ar), 129,6 (CH-Ar), 131,9 (C-Ar), 190,7 (C=O).

(Z)-4-Azido-2-diazo-5-(4-metilfenil)-3-oxopent-4-enoato de etila (123j)



Tempo: 26 h

Rendimento: 90%

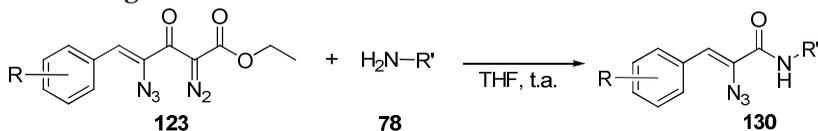
Estado Físico: Óleo amarelo

IV (KBr, ν_{\max} , cm⁻¹): 2980, 2115, 1722, 1620, 1603, 1370, 1300.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,31 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 2,37 (s, 3H), 4,31 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 14,4 (CH₃), 21,6 (CH₃), 62,1 (CH₂), 127,0 (CH-Vinílico), 129,4 (2 x CH-Ar), 130,1 (C-Ar), 130,2 (C-N₃), 130,7 (2 x CH-Ar), 140,1 (C-Ar), 160,8 (C=O), 180,8 (C=O).

6.2.8- Procedimento geral para a preparação de α -azido cinamamidas **130** a partir dos produtos de condensação de Knoevenagel **123**

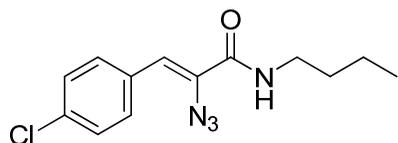


$\text{R} = 4\text{-Cl, H, 4-CH}_3\text{O,}$
 $3\text{-CH}_3\text{O, 3,4-OCH}_2\text{O,}$
 4-OH, 4-Br, 2-Cl,
 $2,4\text{-Cl, 4-CH}_3.$

$\text{R}' = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$
 $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2, \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$

Em um balão foi colocado o produto de condensação de Knoevenagel **123** (1,0 mmol) e 2 mL de THF. Em seguida foi adicionada a amina primária **78** (1,2 mmol) e a mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura ambiente, por 0,5-50 h. A reação foi acompanhada por CCD e após o consumo do material de partida a mistura reacional foi solubilizada em 2 mL de CH_2Cl_2 , 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 Na_2SO_4 e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando como eluente uma mistura de hexano/ EtOAc 85:15, fornecendo os produtos **130**.

(Z)-2-Azido-N-butil-3-(4-clorofenil)acrilamida (**130a**)



Tempo: 6 h

Rendimento: 82%

Estado Físico: Sólido amarelo

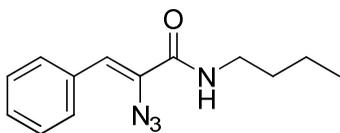
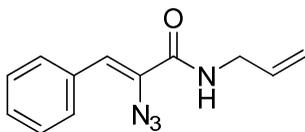
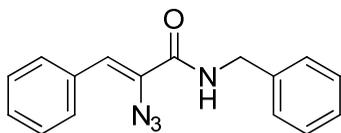
P.F. = 130-131 °C

IV (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 3435, 3306,

2962, 2929, 2874, 2114, 1635, 1376, 1092, 870.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,95 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,34-1,43 (m, 2H), 1,57 (qt, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,37 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,35 (sl, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 13,9 (CH_3), 20,3 (CH_2), 31,6 (CH_2), 40,0 (CH_2), 119,5 (CH-Vinílico), 128,8 (2 x CH-Ar), 131,0 (2 x CH-Ar), 131,1 (C-Ar), 131,6 (C- N_3), 134,5 (C-Ar), 163,6 (C=O).

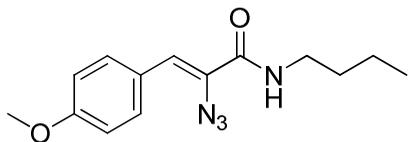
(Z)-2-Azido-N-butil-3-fenilacrilamida (130b)**Tempo:** 26 h**Rendimento:** 88%**Estado Físico:** Sólido amarelo, P.F. = 78-79 °C**IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}):** 3319, 2957, 2929, 2872, 2114, 1636, 1613, 1537, 1371, 1322, 690.**RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 0,95 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,39 (sext, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,57 (qt, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,37 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,44 (sl, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,27-7,32 (m, 1H), 7,38 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,59 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H).**RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 13,9 (CH_3), 20,2 (CH_2), 31,6 (CH_2), 39,9 (CH_2), 121,4 (CH-Vinílico), 128,5 (3 x CH-Ar), 128,8 (C), 129,7 (2 x CH-Ar), 133,1 (C), 163,3 (C=O).**EMAR:** (ESI positivo) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{ONa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 267,1218; encontrado: 267,1216.**(Z)-N-Alil-2-azido-3-fenilacrilamida (130c)****Tempo:** 1 h**Rendimento:** 91%**Estado Físico:** Sólido amarelo P.F. = 107-108 °C**IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}):** 3286, 3043, 2920, 2860, 2119, 1611, 1530, 1368, 1312, 868.**RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 3,98-4,01 (m, 2H), 5,20 (dd, $J = 10,2$, 1,2 Hz 1H), 5,25 (dd, $J = 17,0$, 1,2 Hz, 1H), 5,87 (ddt, $J = 17,0$, 10,2, 5,2, 1H), 6,48 (sl, 1H), 6,59 (s, 1H), 7,48 (s, 5H).**RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 42,6 (CH_2), 117,4 (CH_2), 119,9 (CH-Vinílico), 122,9 (CH-Vinílico), 131,2 (2 x CH-Ar), 131,8 (3 x CH-Ar), 131,9 (C), 133,5 (C), 163,1 (C=O).**(Z)-4-Azido-N-benzil-3-fenilacrilamida (130d)****Tempo:** 30 h**Rendimento:** 65%**Estado Físico:** Sólido amarelo P.F. = 101-102 °C**IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}):** 3287, 3031, 2115, 1936, 1616, 1534, 1373, 1271, 689.**RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 4,56 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 6,74 (sl, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,30-7,44 (m, 8H), 7,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 44,3 (CH_2), 122,2 (CH-Vinílico), 127,9 (CH-Ar), 128,1 (2 x CH-Ar), 128,6 (2 x CH-Ar), 128,9 (CH-Ar), 129,0 (2 x CH-Ar), 129,8 (2 x CH-Ar), 130,0 (C), 132,9 (C- N_3), 137,7 (C-Ar), 163,2 (C=O).

EMAR: (ESI positivo) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{ONa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 279,1240; encontrado: 279,1243.

(Z)-2-Azido-N-butil-3-(4-metoxifenil)acrilamida (130e)

Tempo: 9 h



Rendimento: 94%

Estado Físico: Sólido amarelo, P.F. = 116-117 °C

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

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,96 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,41 (sext, J = 7,6 Hz, 2H), 1,54-1,61 (m, 2H), 3,38 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,25 (sl, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

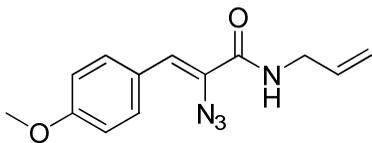
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 13,8 (CH_3), 20,2 (CH_2), 31,7 (CH_2), 39,9 (CH_2), 55,4 (CH_3), 114,0 (2 x CH-Ar), 121,4 (CH-Vinílico), 125,7 (C-Ar), 129,7 (C), 131,3 (2 x CH-Ar), 159,7 (C-Ar), 163,4 (C=O).

(Z)-N-Alil-2-azido-3-(4-metoxifenil)acrilamida (130f)

Tempo: 2 h

Rendimento: 85%

Estado Físico: Sólido amarelo P.F. = 97-98 °C

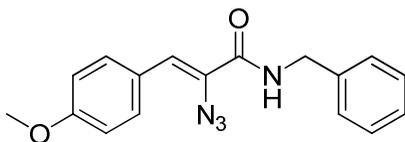


IV (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 3273, 2930, 2835, 2124, 1636, 1616, 1605, 1509, 1364, 1253, 1177, 1030, 830.

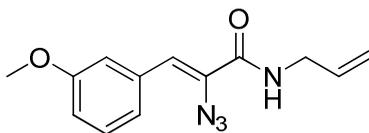
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,84 (s, 3H), 4,02 (tt, J = 5,6, 1,6 Hz, 2H), 5,18-5,32 (m, 2H), 5,90 (ddt, J = 17,0, 10,0, 5,6 Hz, 1H), 6,37 (sl, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 42,5 (CH_2), 55,4 (CH_3), 114,1 (2 x CH-Ar), 117,2 (CH_2), 122,0 (CH-Vinílico), 125,6 (C-Ar), 127,9 (C), 131,4 (2 x CH-Ar), 133,8 (CH-Vinílico), 150,1 (C- OCH_3), 160,0 (C=O).

EMAR: (ESI positivo) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 259,1190; encontrado: 259,1186.

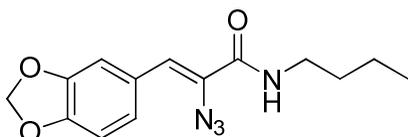
(Z)-2-Azido-N-benzil-3-(4-metoxifenil)acrilamida (130g)**Tempo:** 50 h**Rendimento:** 66%**Estado Físico:** Sólido amarelo, P.F. = 88-89 °C**IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}):** 3289, 2932, 2118, 1636, 1605, 1535, 1510, 1250, 1180,

1180, 1030, 830.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,83 (s, 3H), 4,56 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 6,62 (sl, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,31-7,39 (m, 5H), 7,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).**RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 44,2 (CH_2), 55,4 (CH_3), 114,0, (2 x CH-Ar), 122,0 (CH-Vinílico), 125,6 (C-Ar), 127,8 (2 x CH-Ar), 127,9 (CH-Ar), 128,1 (CH-Ar), 128,9 (CH-Ar), 131,5 (2 x CH-Ar), 137,9 (C-Ar), 160,0 (C-Ar), 163,3 (C=O).**EMAR:** (ESI positivo) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 309,1346; encontrado: 309,1345.**(Z)-N-Alil-2-azido-3-(3-metoxifenil)acrilamida (130h)****Tempo:** 1 h**Rendimento:** 87%**Estado Físico:** Sólido amarelo P.F. = 106-107 °C**IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}):** 3410, 2121,

1654, 1618, 1534, 1258, 1047.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,82 (s, 3H), 3,98-4,02 (m, 2H), 5,20 (dd $J = 10,0, 1,2$ Hz, 1H), 5,25 (dd $J = 17,2, 1,2$ Hz, 1H), 5,90 (ddt, $J = 17,2, 10,0, 6,0$ Hz, 1H), 6,50 (sl, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,85-6,88 (m, 1H), 7,14 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,29 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H).**RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 42,5 (CH_2), 55,4 (CH_3), 114,6 (CH-Ar), 114,9 (CH-Ar), 117,2 (CH_2), 121,7 (CH-Vinílico), 122,4 (CH-Ar), 129,5 (CH-Ar), 130,2 (C-Ar), 133,6 (C- N_3), 134,2 (CH-Vinílico), 159,5 (C-Ar), 163,2 (C=O).**EMAR:** (ESI positivo) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 259,1190; encontrado: 259,1187.

(Z)-2-Azido-3-(3,4-metilenodioxifenil)-N-butilacrilamida (130i)**Tempo:** 3 h**Rendimento:** 96%**Estado Físico:** Sólido amarelo
P.F. = 85-86 °C**IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}):** 3297,
2961, 2869, 2108, 1631, 1616,

1545, 1447, 1261, 1040, 934, 882.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,31-1,40 (m, 2H), 1,54 (qt, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,33 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 5,96 (s, 2H), 6,47 (sl, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 8,0$, 1,2 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H).**(Z)-2-Azido-N-butil-3-(4-hidroxifenil)acrilamida (130j)****Tempo:** 5 h**Rendimento:** 78%**Estado Físico:** Sólido amarelo,
P.F. = 125-126 °C**IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}):** 3317, 2957,

2120, 1672, 1602, 1513, 1276, 1173, 835, 606.

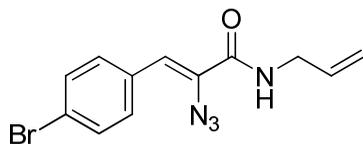
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,37 (sext, $J = 7,2$, Hz, 2H), 1,56 (qt, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,37 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,62 (sl, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,88 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H).**RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 13,9 (CH_3), 20,2 (CH_2), 31,6 (CH_2), 40,1 (CH_2), 115,8 (CH-Ar), 116,2 (CH-Ar), 123,1 (CH-Vinílico), 129,3 (C-Ar), 131,6 (2 x CH-Ar), 132,6 (C- N_3), 157,2 (C-Ar), 162,8 (C=O).**(Z)-2-Azido-3-(4-bromofenil)-N-butilacrilamida (130k)****Tempo:** 2 h**Rendimento:** 92%**Estado Físico:** Sólido amarelo
P.F. = 122-124 °C**IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}):** 3432, 3309,

2962, 2114, 1632, 1611, 1375, 1317.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,95 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,40 (sext, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,57 (qt, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,35-3,40 (m, 2H), 6,31 (sl, 1H), 6,56 (s, 1H), 7,49 (s, 4H).**RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 13,9 (CH_3), 20,2 (CH_2), 31,6 (CH_2), 40,0 (CH_2), 119,5 (CH-Vinílico), 122,8 (C-Ar), 131,17 (2 x CH-Ar), 131,19 (C-Ar), 131,8 (CH-Ar), 132,1 (CH-Ar).

EMAR: (ESI positivo) calculado para $C_{13}H_{16}BrN_4O^+$ $[M+H]^+$: 323,0502 encontrado: 323,0501.

(Z)-N-Alil-2-azido-3-(4-bromofenil)acrilamida (130l)



Tempo: 3 h

Rendimento: 88%

Estado Físico: Sólido amarelo, P.F. = 111-78 °C

IV (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 3287, 2119,

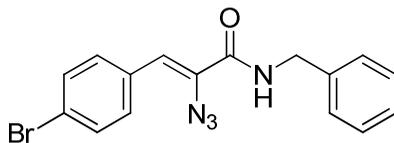
1630, 1611, 1530, 1367, 1009, 868.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,00 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 5,20 (d, $J = 10,4$, 2H), 5,25 (d, $J = 17,2$), 5,84-5,94 (m, 1H), 6,44 (sl, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,48-7,53 (m, 4H).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 42,6 (CH_2), 117,4 (CH_2), 119,9 (CH-Alfílico), 122,9 (C-Ar), 131,2 (2 x CH-Ar), 131,8 (2 x CH-Ar), 131,9 (C), 133,5 (C-Ar).

EMAR: (ESI positivo) calculado para $C_{12}H_{12}BrN_4O^+$ $[M+H]^+$: 307,0189; encontrado: 307,0188.

(Z)-2-Azido-N-benzil-3-(4-bromofenil)acrilamida (130m)



Tempo: 35 h

Rendimento: 91%

Estado Físico: Sólido amarelo, P.F. = 133-134 °C

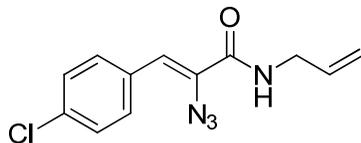
IV (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 3428, 3275,

2116, 1636, 1616, 1540, 1374.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,55 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 6,62 (s, 1H) 7,30-7,40 (m, 5H), 7,46-7,51 (m, 4H).

EMAR: (ESI positivo) calculado para $C_{16}H_{14}BrN_4O^+$ $[M+H]^+$: 357,0346; encontrado: 357,0342.

(Z)-N-Alil-2-azido-3-(4-clorofenil)acrilamida (130n)



Tempo: 1 h

Rendimento: 95%

Estado Físico: Sólido amarelo, P.F. = 109-110 °C

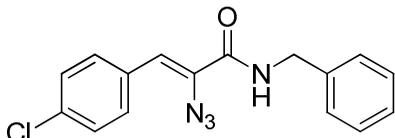
IV (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 3436, 3312,

2121, 1635, 1611, 1534, 1490, 1375, 1094, 870.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,00 (t, $J = 5,6$, Hz, 2H), 5,20 (dd, $J = 10,0$, 1,2 Hz, 1H), 5,25 (dd, $J = 17,2$, 1,2 Hz, 1H), 5,84-5,94 (m, 1H),

6,44 (sl, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H).

(Z)-2-Azido-N-benzil-3-(4-clorofenil)acrilamida (130o)



Tempo: 20 h

Rendimento: 76%

Estado Físico: Sólido amarelo,
P.F. = 110-111 °C

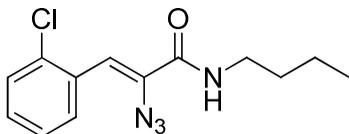
IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}): 3435, 3279,

3030, 2924, 2102, 1640, 1612, 1534, 1486, 1374, 1090, 697.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 4,56 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 6,60 (sl, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,28-7,42 (m, 7H), 7,55 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 44,3 (CH_2), 120,1 (CH-Vinílico), 128,0 (C), 128,1 (C), 128,8 (3 x CH-Ar), 129,0 (3 x CH-Ar), 131,0 (2 x CH-Ar), 131,5 (C- N_3), 137,5 (C-Ar), 159,9 (C=O).

(Z)-2-Azido-N-butil-3-(2-clorofenil)acrilamida (130p)



Tempo: 6 h

Rendimento: 92%

Estado Físico: Sólido amarelo,
P.F. = 105-106 °C

IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}): 3297,

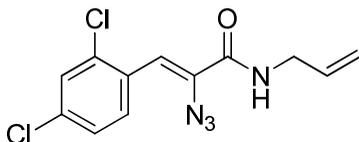
3066, 2956, 2930, 2862, 2114, 1636, 1613, 1539, 1368, 752, 662.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,96 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,39 (sext, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,58 (qt, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,38 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,52 (sl, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,22-7,31 (m, 2H), 7,39 (dd, $J = 7,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 7,4, 1,6$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 13,8 (CH_3), 20,2 (CH_2), 31,6 (CH_2), 40,0 (CH_2), 117,4 (CH-Vinílico), 126,6 (CH-Ar), 129,6 (CH-Ar), 129,7 (CH-Ar), 130,5 (CH-Ar), 131,3 (C-Ar), 132,1 (C-Ar), 134,2 (C- N_3), 162,8 (C=O).

(Z)-N-Alil-2-azido-3-(2,4-diclorofenil)acrilamida (130q)

Tempo: 2 h



Rendimento: 89%

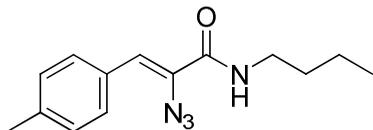
Estado Físico: Sólido amarelo P.F. =
108-107 °C

IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}): 3283, 2115,
1636, 1612, 1534, 1465, 1374, 931,
869.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 4,01 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 5,20 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 5,26 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 5,85-5,94 (m, 1H), 6,50 (sl, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,27 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 42,6 (CH_2), 115,9 (CH-Vinílico), 117,4 (CH_2), 127,1 (C-Cl), 129,6 (CH-Ar), 129,7 (CH-Ar), 131,2 (CH-Ar), 132,5 (C-Ar), 133,4 (C), 134,9 (C), 162,6 (C=O).

(Z)-2-Azido-N-butil-3-(4-metilfenil)acrilamida (130r)



Tempo: 22 h

Rendimento: 90%

Estado Físico: Sólido amarelo P.F. = 78-112 °C

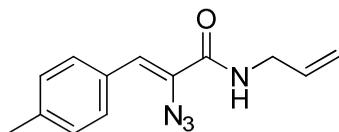
IV (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 3312, 2964, 2931, 2868, 2116, 1634, 1612, 1533, 1323, 876, 814.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,39 (sext, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,58 (qt, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 3,36 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 6,45 (sl, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,17 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 13,9 (CH_3), 20,2 (CH_3), 21,5 (CH_2), 31,7 (CH_2), 39,9 (CH_2), 121,7 (CH-Vinílico), 129,3 (2 x CH-Ar), 129,4 (C), 129,7 (2 x CH-Ar), 130,2 (C), 139,0 (C-Ar).

EMAR: (ESI positivo) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 259,1553; encontrado: 259,1553.

(Z)-N-Alil-2-azido-3-(4-metilfenil)acrilamida (130s)



Tempo: 2 h

Rendimento: 76%

Estado Físico: Sólido amarelo, P.F. = 92-93 °C

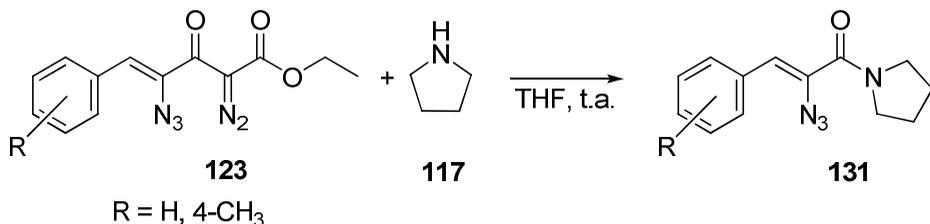
IV (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 3426, 3292, 2920, 2114, 1636, 1614, 1533, 1369, 922, 874, 810.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,37 (s, 3H), 4,01 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 5,20 (dd, $J = 10,0, 1,2$ Hz, 1H), 5,26 (dd, $J = 17,2, 1,2$ Hz, 1H), 5,85-5,95 (m, 1H), 6,43 (sl, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 21,5 (CH_3), 42,5 (CH_2), 117,1 (CH_2), 122,2 (CH-Vinílico), 129,3 (2 x CH-Ar), 129,6 (C), 129,7 (2 x CH-Ar), 130,1 (C), 133,7 (C-Ar), 139,2 (C-Ar), 168,0 (C=O).

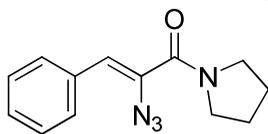
EMAR: (ESI positivo) calculado para $C_{13}H_{15}N_4O^+$ $[M+H]^+$: 243,1240; encontrado: 243,1241.

6.2.9- Procedimento para a preparação das vinil azido amidas terciárias **131** a partir dos produtos de condensação de Knoevenagel **123**.



Em um balão foi colocado o produto de condensação de Knoevenagel **123** (1,0 mmol) e 2 mL de THF. Em seguida foi adicionada a amina **117** (1,2 mmol) e a mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD e após o consumo do material de partida a mistura reacional foi solubilizada em 2 mL de CH_2Cl_2 , 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 Na_2SO_4 e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando como eluente uma mistura de hexano/EtOAc 85:15, fornecendo os produtos **131**.

(Z)-1-(2-Azido-3-fenilpropenoil)pirrolidina (**131a**)



Tempo: 4 h

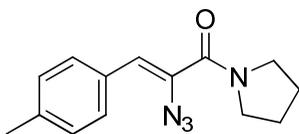
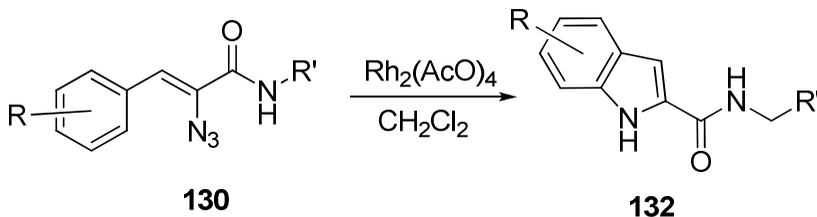
Rendimento: 94%

Estado Físico: Sólido branco P.F. = 80-81 °C.

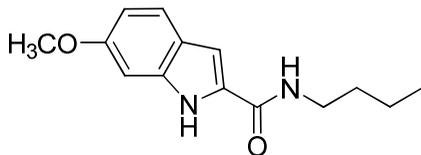
IV (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 2972, 2878, 2115, 1650, 1620, 1427, 1360, 756, 694.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,82-2,04 (m, 4H), 3,60-3,64 (m, 4H), 6,00 (s, 1H), 7,26-7,32 (m, 1H), 7,36 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H).

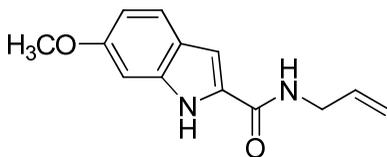
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 119,3 (CH-Vinílico), 126,4 (C-Ar), 128,4 (CH-Ar), 128,5 (2 x CH-Ar), 129,6 (2 x CH-Ar), 133,6 (C- N_3), 163,7 (C=O).

(Z)-1-[2-Azido-3-(4-metilfenil)propenoil]pirrolidina (131b)**Tempo:** 6 h**Rendimento:** 90%**Estado Físico:** Sólido Branco, P.F. = 73-74 °C**IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}):** 2971, 2876, 2114, 1650, 1620, 1426, 1159, 815, 661.**RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 1,93-1,95 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 3,58-3,63 (m, 4H), 5,98 (s, 1H), 7,15 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H).**RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 21,4 (CH_3), 25,2 (CH_2), 26,3 (CH_2) 46,2 (CH_2), 48,0 (CH_2), 119,5 (CH-Vinílico), 127,6 (C-Ar), 129,2 (2 x CH-Ar), 129,5 (2 x CH-Ar), 130,8 (C- N_3), 138,4 (C-Ar), 163,8 (C=O).**6.2.10 Procedimento geral para a preparação de indóis 132 a partir das α -azido cinamamidas 130**R = 4- CH_3 , 4- CH_3O , 3,4- OCH_2O R' = $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$

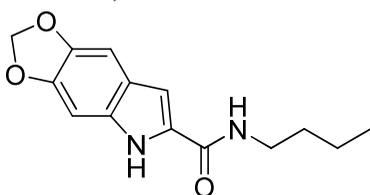
Em um balão foi adicionado a vinil azido amida **130** (1,0 mmol) e 2 mL de CH_2Cl_2 previamente seco em peneira molecular 5Å. Em seguida foi adicionado o $\text{Rh}_2(\text{AcO})_4$ (0,008 g, 0,016 mmol), e a mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente, por 32 a 46 horas. A reação foi acompanhada por CCD e após o consumo do material de partida, a mistura reacional foi diluída em 5 mL de CH_2Cl_2 e o extrato orgânico foi lavado (2x) com 5 mL de brine. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando como eluente uma mistura de hexano/ EtOAc 80:20, fornecendo os indóis **132**.

N-Butil-6-metoxi-1H-indol-2-carboxamida (132a)**Tempo:** 32 h**Rendimento:** 82%**Estado Físico:** Sólido cinza,
P.F. = 169-170 °C**IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}):** 3421,
3261, 2958, 2930, 1624, 1545,

1267, 1161, 826.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,96 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,38-1,47 (m, 2H), 1,59-1,66 (m, 2H), 3,49 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,19 (sl, 1H), 6,78 (sl, 1H), 6,80 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 6,87 (sl, 1H), 7,49 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 9,66 (sl, 1H).**RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 13,9 (CH_3), 20,3 (CH_2), 31,9 (CH_2), 39,5 (CH_2), 55,5 (CH_3), 94,1 (CH-Ar), 102,2 (CH-Ar), 78,0 (CH), 121,9 (CH-Ar), 122,6 (C-Ar), 129,1 (C-Ar), 130,7 (C-NH), 158,2 (C-Ar).**N-Alil-6-metoxi-1H-indol-2-carboxamida (132b)****Tempo:** 46 h**Rendimento:** 87%**Estado Físico:** Sólido Branco P.F.
= 180-181 °C**IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}):** 3412, 3273,

2922, 2830, 1624, 1543, 1272, 1256, 822, 768.

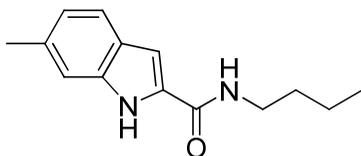
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,84 (s, 3H), 4,12-4,15 (m, 2H), 5,20 (dd, $J = 10,0, 1,2$ Hz, 1H), 5,29 (dd, $J = 17,2, 1,2$ Hz, 1H), 5,91-6,01 (m, 1H), 6,28 (sl, 1H), 6,79-6,82 (m, 2H), 6,87 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 9,69 (sl, 1H).**RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 55,6 (CH_3), 94,1 (CH-Ar), 102,4 (CH-Ar), 78,2 (CH), 116,9 (CH_2), 121,9 (CH-Ar), 122,8 (C-Ar), 134,2 (CH-Vinílico), 155,7 (C-O CH_3).**EMAR:** (ESI positivo) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 231,787; encontrado: 231,788.**N-Butil-5,6-metilenodioxi-1H-indol-2-carboxamida (132c)****Tempo:** 40 h**Rendimento:** 82%**Estado Físico:** Sólido Branco, P.F.
= 199-200 °C

IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}): 3336, 3260, 2960, 2929, 2871, 1607, 1559, 1472, 1287, 1252, 1043, 954, 854.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,96 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,22-1,27 (m, 2H), 1,37-1,47 (m, 2H), 3,44-3,50 (m, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,04 (sl, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 9,41 (sl, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 13,3 (CH_3), 19,5 (CH_2), 31,2 (CH_2), 38,5 (CH_2), 91,8 (CH-Ar), 98,5 ($\text{O-CH}_2\text{-O}$), 100,0 (CH-Ar), 102,9 (CH), 120,8 (C-NH), 129,9 (C-Ar), 131,6 (C-Ar), 142,8 (C-Ar), 145,8 (C-Ar), 161,0 (C=O).

***N*-Butil-6-metil-1*H*-indol-2-carboxamida (132d)**



Tempo: 30 h

Rendimento: 89%

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

IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}): 3254, 2953,

2924, 1633, 1538, 1406, 824, 739.

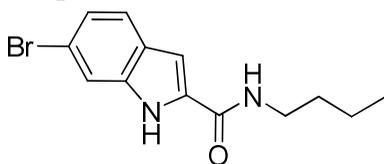
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,97 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,38-1,47 (m, 2H), 1,58-1,66 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 3,48 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,15 (sl, 1H), 6,77 (sl, 1H), 6,97 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 9,28 (sl, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 13,9 (CH_3), 20,3 (CH_3), 22,1 (CH_2), 32,0 (CH_2), 39,6 (CH_2), 101,6 (C), 111,8 (CH-Ar), 121,6 (CH-Ar), 122,8 (CH-Ar), 134,7 (C-Ar).

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

6-Bromo-*N*-butil-1*H*-indol-2-carboxamida (132e)

Tempo: 49 h



Rendimento: 77%

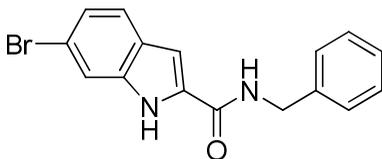
Estado Físico: Sólido amarelo claro, P.F. = 208-209 °C.

IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}): 3421, 3246, 2959, 2926, 2860, 1633, 1547, 1404, 824, 593.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,98 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,39-1,45 (m, 2H), 1,60-1,65 (m, 2H), 3,48-3,53 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,23 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 9,81 (s, 1H).

EMAR: MS (ESI) calculado $C_{13}H_{15}BrN_2O$ $[M+H]^+$: 295,0441; encontrado: 295,0441.

***N*-Benzil-6-bromo-1*H*-indol-2-carboxamida- (132f)**



Tempo: 44 h

Rendimento: 86%

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

IV (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 3434, 3259,

2926, 1636, 1542, 1314, 1243, 734.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,32 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,85 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,92–6,98 (m, 2H), 7,00–7,07 (m, 4H), 7,12 (s, 1H), 7,17 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 10,60 (s, 1H).

EMAR: MS (ESI) calculado $C_{16}H_{13}BrN_2O$ $[M+H]^+$: 329,0286; encontrado: 329,0284.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Mehta, G.; Muthusamy, S.; Tandem Cyclization–Cycloaddition Reactions of Rhodium Generated Carbenoids from α -Diazo Carbonyl Compounds; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9477-9504.
- (2) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; Química Medicinal- As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos; 2ª ed.; Artmed: Porto Alegre, 2008.
- (3) Zhang, Y.; Wang, J.; Recent Development of Reactions with α -Diazocarbonyl Compounds as Nucleophiles; *Chem. Commun.* **2009**, 5350-5361.
- (4) Zhang, Z.; Wang, J.; Recent Studies on the Reactions of α -Diazocarbonyl Compounds; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6577-6605.
- (5) Maas, G.; New Syntheses of Diazo Compounds; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8186-8195.
- (6) Hendrickson, J. B.; Wolf, W. A.; The Direct Introduction of the Diazo Function in Organic Synthesis; *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3610-3618.
- (7) Ferreira, V. F.; Pereira, L. O. R.; Souza, M. C. B. V.; Compostos α -Diazo Carbonílicos: Uma Estratégia Atraente Para a Síntese Orgânica; *Quím. Nova* **2001**, *24*, 540-553.
- (8) 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.
- (9) 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; *Quím. Nova* **1999**, *22*, 815-820.
- (10) Yates, P.; Garneau, F. X.; Lokensgard, J. P.; Preparation and Spectra of Mercuribis (α -diazo Ketones); *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1979-1983.
- (11) Padwa, A., Sá, M. M.; Weingarten, M. D.; Metal Substituted Diazo Esters as Substrates for Cross Coupling Reactions; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2371-2386.
- (12) Peng, C.; Cheng, J.; Wang, J.; Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of Aryl or Vinyl Iodides with Ethyl Diazoacetate; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *129*, 8708-8709.
- (13) Davies, H. M. L.; Hansen, T.; Asymmetric Intermolecular Carbenoid C-H Insertions Catalyzed by Rhodium (II) (*S*)-*N*-(*p*-

- Dodecylphenyl)sulfonylprolinate; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9075-9076.
- (14) Doyle, M. P.; Catalytic Methods for Metal Carbene Transformations; *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 919-939.
- (15) (a) Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Recent Advances in Stereoselective Synthesis Involving Diazocarbonyl Intermediates; *Chem. Commun.* **1997**, 983-989. (b) Doyle, M. P.; Shanahan, C. S.; Truong, P.; Mason, S. M.; Leszczynski, J. S.; Diazoacetoacetate Enones for the Synthesis of Diverse Natural Product-like Scaffolds; *Org. Lett.* **2013**, 3642-3645.
- (16) Timmons, D. J.; Doyle, M. P.; Catalyst Selection for Metal Carbene Transformations; *J. Organometal. Chem.* **2001**, *617*, 98-104.
- (17) Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. J.; Catalytic Enantioselective C-H Activation by Means of Metal-Carbenoid-Induced C-H Insertion; *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861-2903.
- (18) Lin, T.-S.; Prusoff, W. H.; Synthesis and Biological Activity of Several Amino Analogues of Thymidine; *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 109-78.
- (19) Brase, 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.
- (20) L'Abbe, G.; Decomposition and Addition Reactions of Organic Azides; *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 345-363.
- (21) Pauling, L.; Brockway, L. O.; The Adjacent Charge Rule and the Structure of Methyl Azide, Methyl Nitrate, and Fluorine Nitrate; *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 13-20.
- (22) Tornieporth-Oetting, I. C.; Klapotke, T. M.; Covalent Inorganic Azides; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 511-520.
- (23) Gavenonis, J.; Tilley, T. D.; Tantalum Alkyl and Silyl Complexes of the Bulky (Terphenyl)imido Ligand [2,6-(2,4,6-Me₃C₆H₂)₂C₆H₃N=]²⁻ ([Ar*N=]²⁻). Generation and Reactivity of [(Ar*N=)(Ar*NH)Ta(H)(OSO₂CF₃)], Which Reversibly Transfers Hydride to an Aromatic Ring of the Arylamide Ligand; *Organometallics* **2002**, *21*, 5549-5563.
- (24) Barral, K.; Moorhouse, A. D.; Moses, J. E.; Efficient Conversion of Aromatic Amines into Azides: A One-Pot Synthesis of Triazole Linkages; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1809-1811.
- (25) Schroen, M.; Brase, S.; Polymer-Bound Diazonium Salts For the Synthesis of Diazoacetic Esters; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12186-12192.

- (26) Ju, Y.; Kumar, D.; Varma, R. S.; Revisiting Nucleophilic Substitution Reactions: Microwave-Assisted Synthesis of Azides, Thiocyanates, and Sulfones in an Aqueous Medium; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6697-6700.
- (27) Patonay, T.; Konya, K.; Juhasz-Toth, E.; Syntheses and Transformations of α -Azido Ketones and Related Derivatives; *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2797-2847.
- (28) Molina, P.; Fresneda, P. M.; Delgado, S.; Carbodiimide-Mediated Preparation of the Tricyclic Pyrido [3', 2':4,5] pyrrolo [1,2-c] pyrimidine Ring System and its Application to the Synthesis of the Potent Antitumoral Marine Alkaloid Variolin B and Analog; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 489-499.
- (29) Babu, T. H.; Kamalraja, J.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T.; Michael Addition of α -Azido Ketones on Iminocoumarin Derivatives: An Efficient Access to New Functionalized Azido Chromenes; *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4093-4096.
- (30) (a) Zhu, J.; Ma, D.; Total Synthesis of Microsclerodermin E; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5348-5351. (b) Stork, G.; Nakamura, E.; Simplified Total Synthesis of Cytochalasins via an Intramolecular Diels-Alder Reaction; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5510-5512.
- (31) (a) Dutton, C. J.; Fookes, C. J. R.; Battersby, A. R.; Total Synthesis of (\pm)-Bonellin Dimethyl Ester; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1237-1238. (b) Stork, G.; Nakahara, Y.; Nakahara, Y.; Greenlee, W. J.; Total Synthesis of Cytochalasin B; *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7775-7777. (c) Lindel, T.; Breckle, G.; Hochgürtel, M.; Volk, C.; Grube, A.; Köck, M.; Decomposition of Oroidin in DMSO/TFA; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8149-8152.
- (32) Freifeld, I.; Shojaei, H.; Langer, P.; Synthesis of 2-Alkylidenepyrrolidines and Pyrroles by Condensation of 1,3-Dicarbonyl Dianions with α -Azidoketones and Subsequent Intramolecular Staudinger-Aza-Wittig Reaction; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4965-4968.
- (33) (a) L'abbe, G.; Hassner, A.; New Methods for the Synthesis of Vinyl Azides; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 98-104. (b) Patonay, T.; Jeko, J.; Juhász-Tóth, E.; Synthesis of Highly Substituted 2H-Azirine-2-carboxylates via 3-Azido-4-oxobut-2-enoates; *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1441-1448.
- (34) Hajós, G.; Riedl, Z.; Ring Closures to Heterocycles via Nitrenes; *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 791-809.

- (35) (a) List, B.; Emil Knoevenagel and the Roots of Aminocatalysis; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1730-1734. (b) Voskressensky, L. G.; Festa, A. A.; Varlamov, A. V.; Domino reactions based on Knoevenagel condensation in the synthesis of heterocyclic compounds. Recent advances; *Tetrahedron* **2014**, *70*, 551-572.
- (36) Allen, C. F. H.; Spangler, F. W.; Ethyl Benzalmalonate; *Org. Synth., Coll. Vol. 3*, **1955**, 377-378.
- (37) Enders, D.; Miller, S.; Demir, A. S.; Enantioselective Hantzsch Dihydropyridine Synthesis via Metalated Chiral Alkyl Acetoacetate Hydrazone; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *79*, 6437-6440.
- (38) Siebenhaar, B.; Casagrande, B.; Studer, M.; Blaser, H.; An Easy-to-use Heterogeneous Catalyst for the Knoevenagel Condensation; *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 566-569.
- (39) Cao, Y.; Dai, Z.; Zhang, R.; Chen, B.; A Practical Knoevenagel Condensation Catalyzed by PEG400 and Anhydrous K₂CO₃ Without Solvent; *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 2965-2971.
- (40) Correa, W. H.; Scott, J. L.; Solvent-Free, Two-Step Synthesis of Some Unsymmetrical 4-Aryl-1,4-Dihydropyridines; *Green Chem.* **2001**, *3*, 296-301.
- (41) Perumal, S.; Srinivasan, M.; Novel Tandem Reactions of Ethyl Acetoacetate With Aromatic Aldehydes: Product- and Stereo-Selective Formation of Highly Functionalised Cyclohexanones; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7726-7732.
- (42) Meltzer, R. I.; Lustgarten, D. M.; Fischman, A.; Thyroxine Analogs; *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1577-1581.
- (43) Mase, N.; Horibe, T.; Organocatalytic Knoevenagel Condensations by Means of Carbamic Acid Ammonium Salts; *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1854-1857.
- (44) 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.
- (45) Fuenfschilling, P. C.; Beutler, U.; Steinkemper, A.; An Improved Manufacturing Process for the Antimalaria Drug Coartem. Part II; *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 341-345.
- (46) a) Roy, S.; Roy, S.; Gribble, G. W.; Metal-catalyzed amidation; *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9867-9923. b) Han, C.; Lee, J. P.; Lobkovsky, E.; Porco Jr, J. A.; Catalytic Ester-Amide Exchange Using Group (IV) Metal Alkoxide-Activator Complexes; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10039-10044.

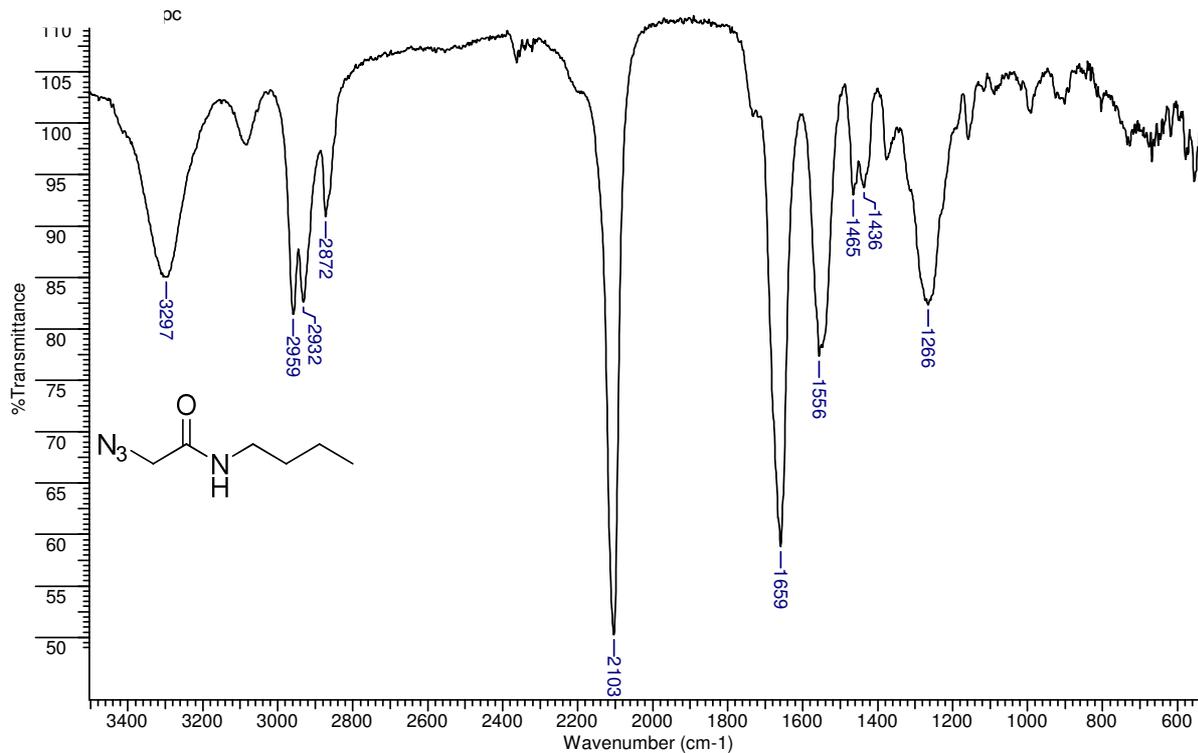
- (47) Constable, D. J. C.; Dunn, P. J.; Hayler, J. D.; Humphrey, G. R.; Leazer Jr., J. L.; Linderman, R. J.; Lorenz, K.; Manley, J.; Pearlman, B. A.; Wells, A.; Zaksh, A.; Zhang, T. Y.; Key Green Chemistry Research Areas-A Perspective From Pharmaceutical Manufacturers; *Green Chem.* **2007**, *9*, 411–420.
- (48) a) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P.; *Organic Chemistry*, Oxford: New York, 2009. b) Amidation of Carboxylic Acids and Transamidation of Primary Amides; *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1320-1323.
- (49) Ranu, B. C.; Dutta, P.; A Simple and Convenient Procedure for the Conversion of Esters to Secondary Amides; *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 297-301.
- (50) Pattabiraman, V. R.; Bode, J. W. Rethinking Amide Bond Synthesis; *Nature* **2011**, *480*, 471-479.
- (51) Hall, D. G.; Al-Zoubi, R. M.; Marion, O.; Direct and Waste-Free Amidations and Cycloadditions by Organocatalytic Activation of Carboxylic Acids at Room Temperature; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2876–2879.
- (52) (a) Reed, C. S.; Huigens III, R. W.; Rogers, S. A.; Melander, C.; Modulating the Development of *E. coli* Biofilms with 2-Aminoimidazoles; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6310-6312. (b) Tripathi, R. P., Yadav, A. K.; Ajay, A.; Bisht, S. S.; Chaturvedi, V.; Sinha, S. K.; Application of Huisgen [3+2] Cycloaddition Reaction: Synthesis of 1-(2,3-Dihydrobenzofuran-2-yl)-methyl [1,2,3]-triazoles and their Antitubercular Evaluations; *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 142-148.
- (53) Joshi, M. C.; Wicht, K. J.; Taylor, D.; Hunter, R.; Smith, P. J.; Egan, T. J.; In Vitro Antimalarial Activity, B-Haematin Inhibition and Structure-Activity Relationships in a Series of Quinoline Triazoles; *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 338-347.
- (54) Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T.; Practical Methodologies for the Synthesis of Indoles; *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875-2911.
- (55) Inman, M.; Moody, C. J.; Indole Synthesis – Something Old, Something New; *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 29-41.
- (56) (a) Shiri, M.; Indoles in Multicomponent Processes (MCPs); *Chem. Rev.* **2012**, *78*, 3508-3549. (b) Heaner, W. L.; Gelbaum, C. S.; Gelbaum, L.; Pollet, P.; Richman, K. W.; DuBay, W.; Butler, J. D.; Wells, G. B.; Liotta, C. L.; Indoles via Knoevenagel–Hemetsberger Reaction Sequence; *RSC Adv.* **2013**, *3*, 13232–13242.

- (57) Abaev, V.T.; Plieva, A. T.; Chalikidi, P. N.; Uchuskin, M. G.; Trushkov, I. V.; Butin, A. V.; A Simple Route to Polysubstituted Indoles Exploiting Azide Induced Furan Ring Opening; *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4150–4153.
- (58) Cenini, S.; Ragaini, F.; Gallo, E.; Caselli, A.; Synthesis of Heterocycles by Intramolecular Cyclization of Organic Azides; *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 1578-1592.
- (59) (a) Bonnamour, J.; Bolm, C.; Iron(II) Triflate as a Catalyst for the Synthesis of Indoles by Intramolecular C-H Amination; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2012-2014. (b) Henn, L.; Hickey, D. M. B.; Moody, C. J.; Rees, C. W.; Formation of Indoles, Isoquinolines, and Other Fused Pyridines from Azido Acrylates; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1984**, 2189-2196.
- (60) (a) Shen, M.; Leslie, B. E.; Driver, T. G.; Dirhodium(II)-Catalyzed Intramolecular C-H Amination of Aryl Azides; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5056-5059. (b) Li, Z.; Wang, W.; Zhang, X.; Hu, C.; Zhang W.; One-Pot Synthesis of Indolo [2,3-c]quinolin-6-ones by Sequential Photocyclizations of 3-(2-Azidophenyl)-N-phenylacrylamides; *Synlett* **2013**, *24*, 73-78.
- (61) (a) Lu, B.; Luo, Y.; Liu, I.; Ye, L.; Wang, Y.; Zhang, L.; Umpolung Reactivity of Indole through Gold Catalysis; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8358-8362. (b) Zhang, P.; Yu, S.; Liang, Y.; Peng, P.; Tang, B.; Li, J.; Halopalladation Cyclization of Alkynes with Azides: Selective Synthesis of 4-Haloisoquinolines and 3-Haloindoles; *Synlett* **2011**, 982-988. (c) Wang, R.; Shi, H.; Zhao, J.; He, Y.; Zhang, H.; Liu, J.; Design, Synthesis and Aromatase Inhibitory Activities of Novel Indole-Imidazole Derivatives; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1760-1762.
- (62) Feldman, K. S.; Hester II, D. K.; Iyer, M. R.; Munson, P. J.; López, C. S.; Faza, O. N.; Allenyl Azide Cycloaddition Chemistry. 2,3-Cyclopentannulated Indole Synthesis through Indolidene Intermediates; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4958-4974.
- (63) Mejía-Oneto, J. M.; Padwa, A.; Application of the Rh(II) Cyclization/Cycloaddition Cascade for the Total Synthesis of (±)-Aspidophytine; *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 3275-3278.
- (64) Söderberg, B. C. G.; Synthesis of Heterocycles via Intramolecular Annulation of Nitrene Intermediates; *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 727-764.
- (65) Wiss, J.; Fleury, C.; Onken, U.; Safety Improvement of Chemical Processes Involving Azides by Online Monitoring of the

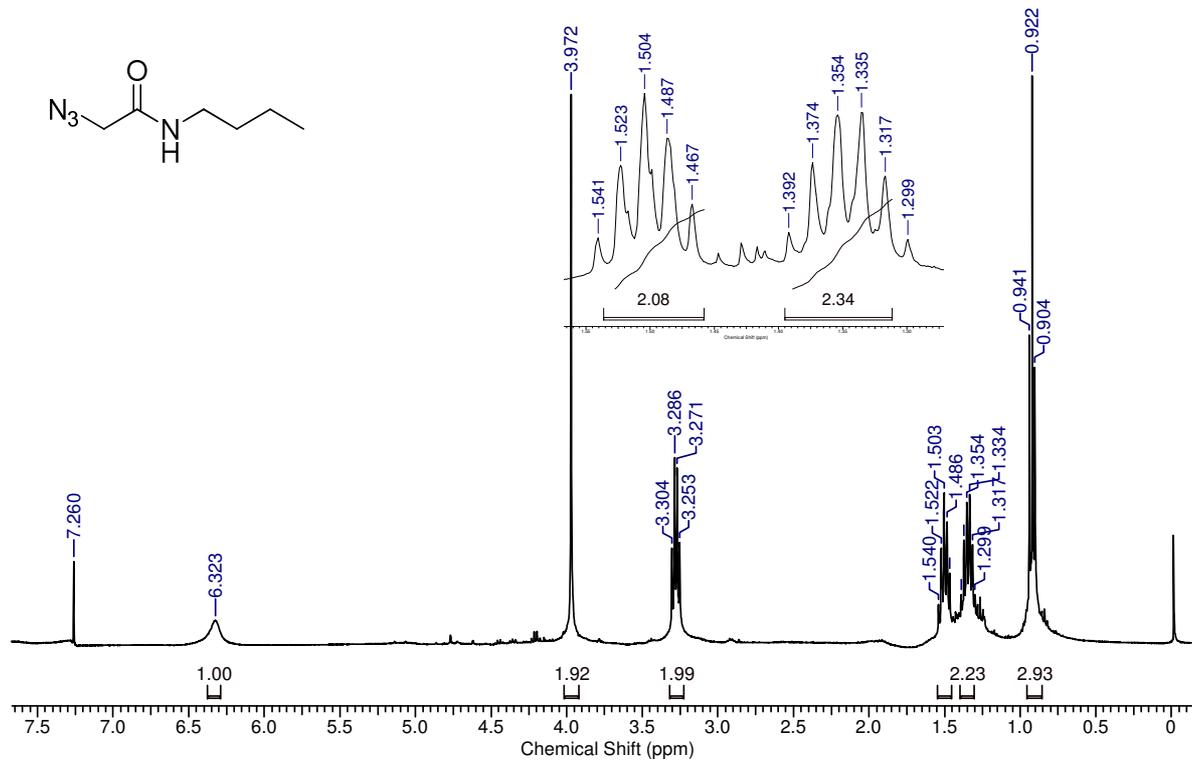
- Hydrazoic Acid Concentration; *Org. Proc. Res. Dev.* **2006**, *10*, 349-353.
- (66) Driver, T. G.; Stokes, B. J.; Dong, H.; Leslie, B. E.; Pumphrey, A. L.; Intramolecular C-H Amination Reactions: Exploitation of the Rh₂(II)-Catalyzed Decomposition of Azidoacrylates; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7500-7501.
- (67) (a) Pirrung, M. C.; Liu, H.; Morehead Jr, A. T.; Rhodium Chemzymes: Michaelis-Menten Kinetics in Dirhodium(II) Carboxylate-Catalyzed Carbenoid Reactions; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1014-1023. (b) Nakamura, E.; Yoshikai, N.; Yamanaka, M.; Mechanism of C-H Bond Activation/C-C Bond Formation Reaction between Diazo Compound and Alkane Catalyzed by Dirhodium Tetracarboxylate; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7181-7192.
- (68) Chen, J.; Fu, X.; Zhou, L.; Zhang, J.; Qi, X.; Cao, X.; A Convergent Route for the Total Synthesis of Malyngamides O, P, Q, and R; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4149-4157.
- (69) Alfonsi, K.; Colberg, J.; Dunn, P. J.; Fevig, T.; Jennings, S.; Johnson, T. A.; Kleine, H. P.; Knight, C.; Nagy, M. A.; Perry, D. A.; Stefaniak, M.; Green Chemistry Tools to Influence a Medicinal Chemistry and Research Chemistry Based Organisation; *Green Chem.* **2008**, *10*, 31-36.
- (70) a) Wallau, M.; Schuchardt, U. Catalysis by Metal Containing Zeolites: Basic Sites; *J. Braz. Chem. Soc.* **1995**, *6*, 393-403. b) Sá, M. M.; Meier, L. Pyridine-Free and Solvent-Free Acetylation of Nucleosides Promoted by Molecular Sieves; *Synlett* **2006**, 3474-3478. c) 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. Cat. A: Chemical* **2014**, *386*, 35-41.
- (71) Caovilla, A.; Rigo, R. T.; Penha, F. G.; Pergher, S. B. C.; Estudo e Caracterização da Zeólita Off Tipo T Empregando Diferentes Fontes de Silício; *Quim. Nova* **2009**, *32*, 1818-1821.
- (72) 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.
- (73) Gunnlaugsson, T.; Brougham, D. F.; Fanning, A.; Nieuwenhuyzen, M.; O'Brien, J. O.; Viguier, R.; Effect on pK_a of Metal-Bound Water Molecules in Lanthanide Ion-Induced Cyclen "Cavities"; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4805-4808.

- (74) Rafiee, E.; Joshaghani, M.; Eavania, S.; Rashidzadeha, S.; A Revision for the Synthesis of β -Enaminones in Solvent Free Conditions: Efficacy of Different Supported Heteropoly Acids as Active and Reusable Catalysts; *Green Chem.*, **2008**, *10*, 982–989.
- (75) Tah, M.O.; Al-Sha'er, M. A.; Rational Exploration of New Pyridinium-Based HSP90a Inhibitors Tailored to Thiamine Structure; *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 487-510.
- (76) a) Rafiee, E.; Joshaghani, M.; Eavania, S.; Rashidzadeha, S.; A Revision for the Synthesis of β -Enaminones in Solvent Free Conditions: Efficacy of Different Supported Heteropoly Acids as Active and Reusable Catalysts; *Green Chem.* **2008**, *10*, 982-989.
b) Gholap, A. R.; Chakor, N. S.; Daniel, T.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K. V.; A Remarkably Rapid Regioselective Synthesis of β -Enaminones Using Silica Chloride in a Heterogeneous as Well as an Ionic Liquid in a Homogeneous Medium at Room Temperature; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *245*, 37-46.
- (77) Vokkaliga, S.; Jeong, J.; LaCourse, W. R.; Kalivretenos, A.; Synthesis of Amide Libraries with Immobilized HOBT; *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2722-2724.
- (78) Williams, R.; Jencks, W. P.; Westheimer, F. H.; pKa data compiled by R. Williams, Disponível em http://research.chem.psu.edu/brpgroup/pKa_compilation.pdf. Acesso em: 27 nov. 2014.
- (79) Perrin, D.D.; Armarego, W.L.F.; Purification of Laboratory Chemicals, 3rd. ed., Pergamon Press, 1988, pg 291
- (80) Chen, Z.; Hong, D.; Wang, Y. A Cascade Approach to Pyridines from 2-Azido-2,4-dienoates and α -Diazocarbonyl Compounds; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 903-905.
- (81) Bagley, M. C.; Buck, R. T.; Hind S. L.; Moody, C. J. Synthesis of Functionalised Oxazoles and Bis-oxazoles; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 591-600.
- (82) Harned, A. M.; Sherrill, W. M.; Flynn, D. L.; Hanson, P. R.; High-load, soluble oligomeric benzenesulfonyl azide: application to facile diazo-transfer reactions; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12093-12099
- (83) Wyatt, P.; Hudson, A.; Charmant, J.; Orpen, A. G.; Phetmung, H.; Synthesis and chemistry of enantiomerically pure 10,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepin; *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2218-2232.
- (84) Nanteuil, F.; Loup, J.; Waser, J.; Catalytic friedelcrafts reaction of aminocyclopropanes; *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3738-3741.

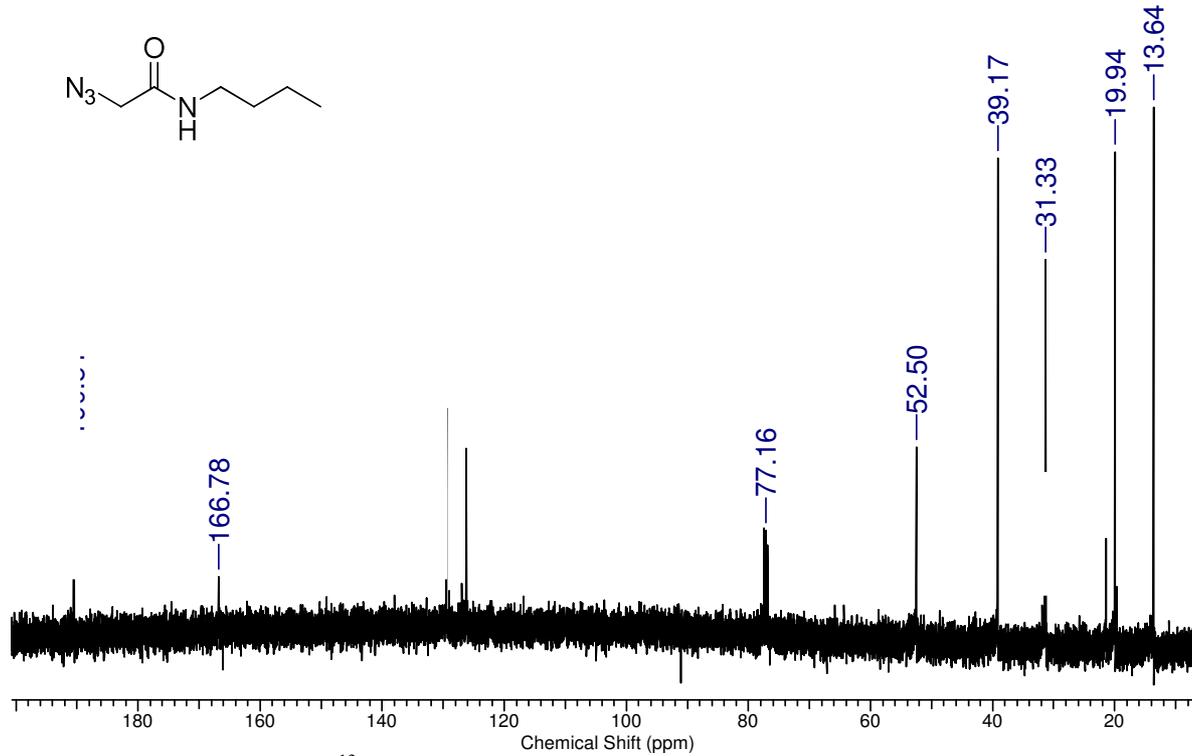
8. ANEXOS



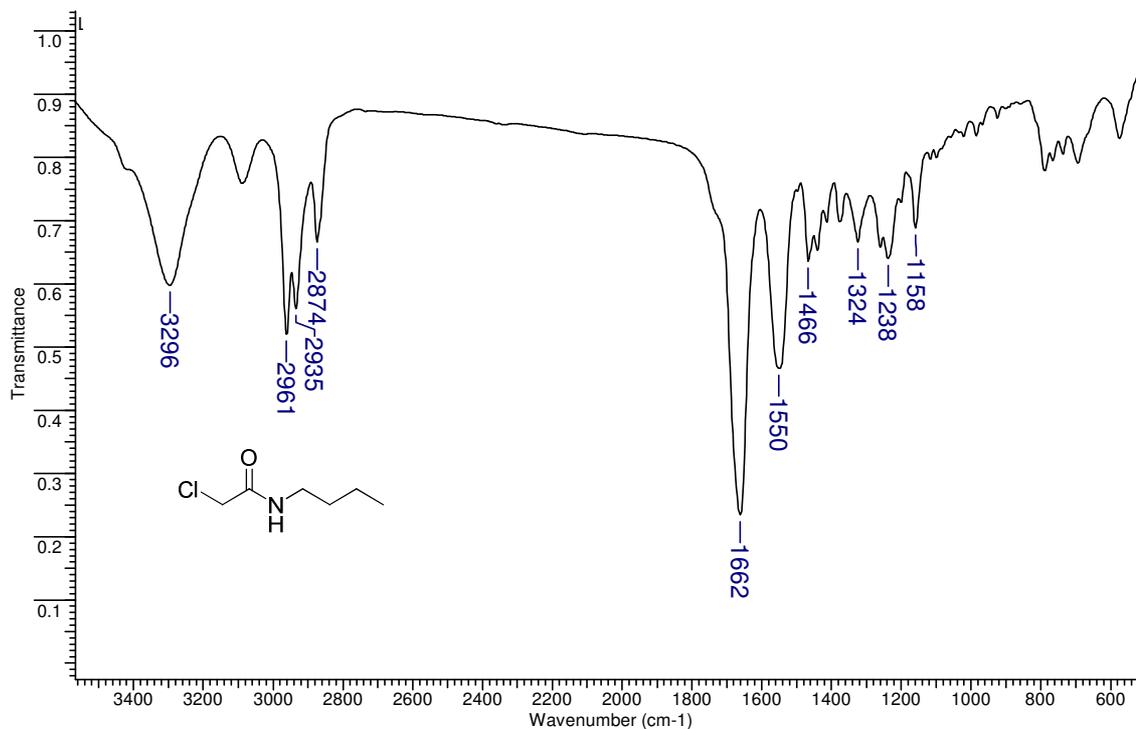
Anexo 1 - Espectro de IV (ZnSe) do 2-azido-*N*-butilacetamida (**112a**).



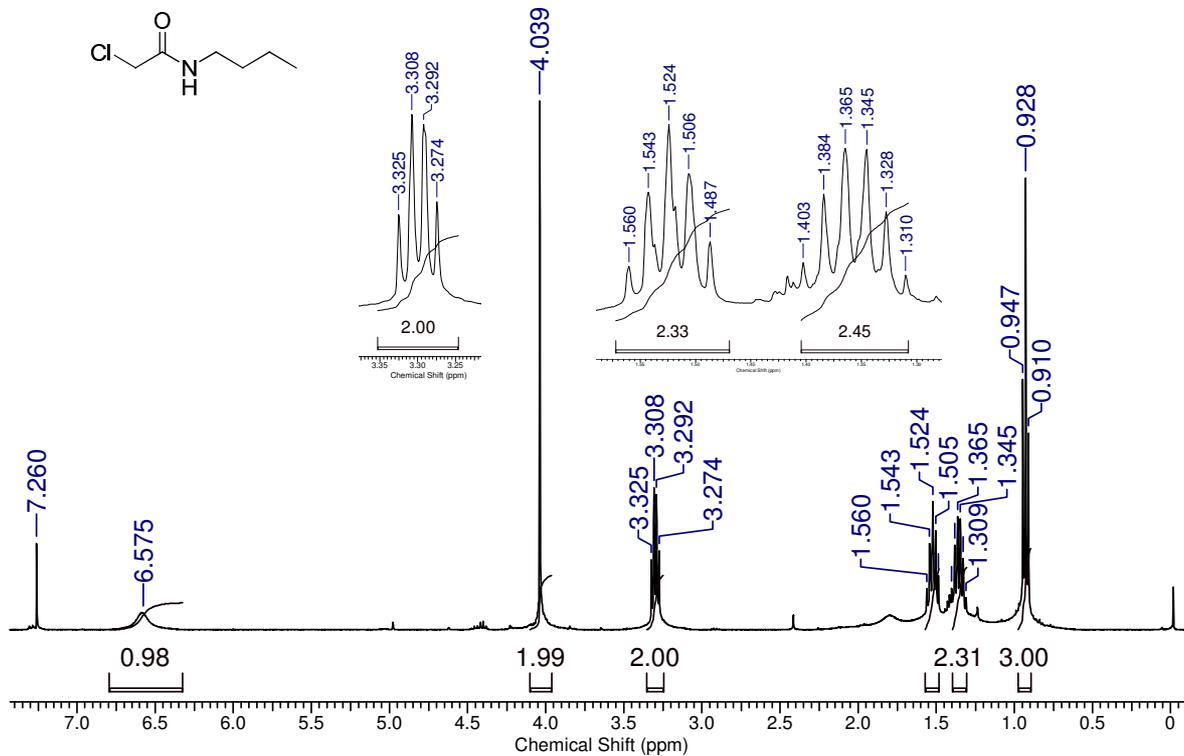
Anexo 2 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 2-azido-*N*-butilacetamida (112a).



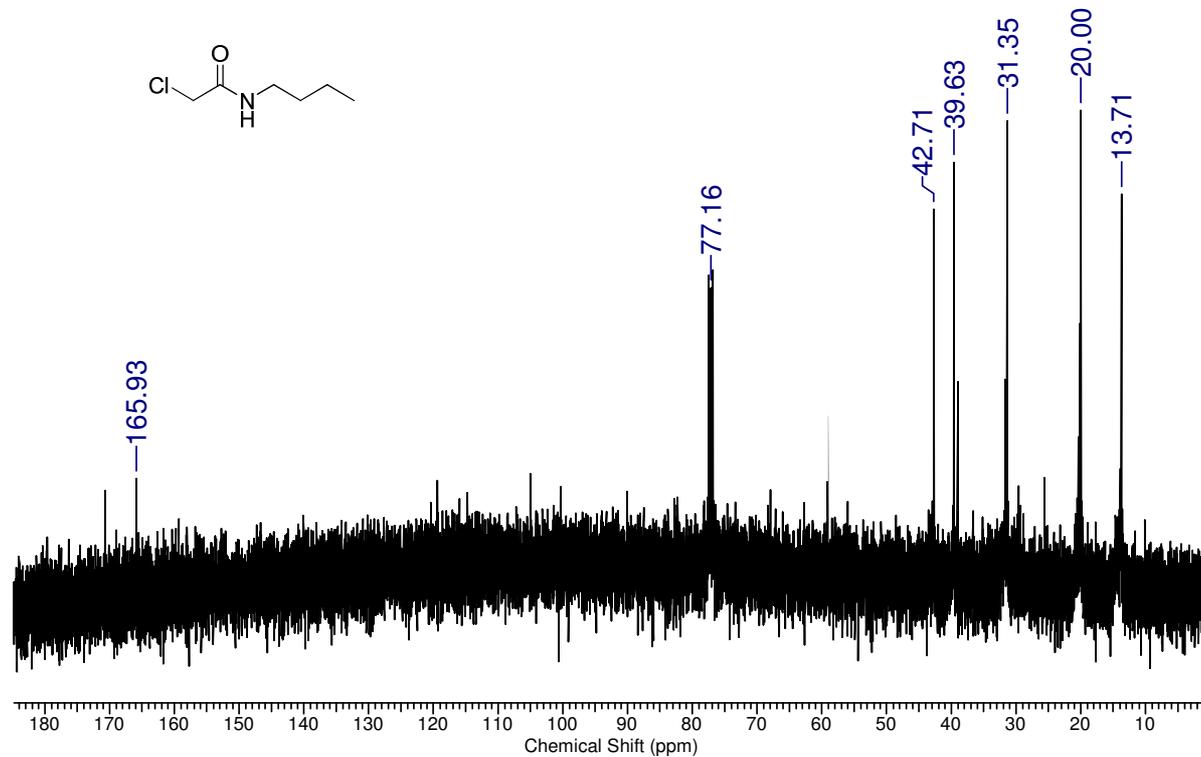
Anexo 3 - Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 2-azido-*N*-butilacetamida (112a).



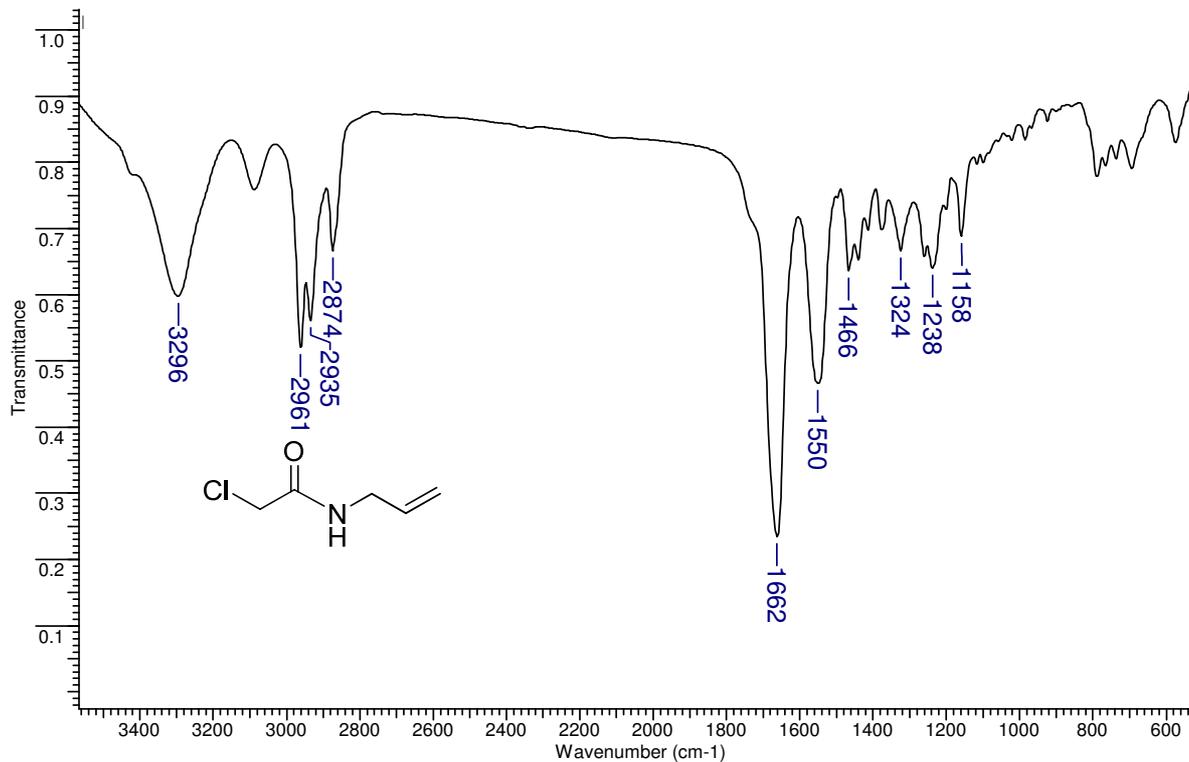
Anexo 4 - Espectro de IV (ZnSe) do *N*-butil-2-cloroacetamida (112b).



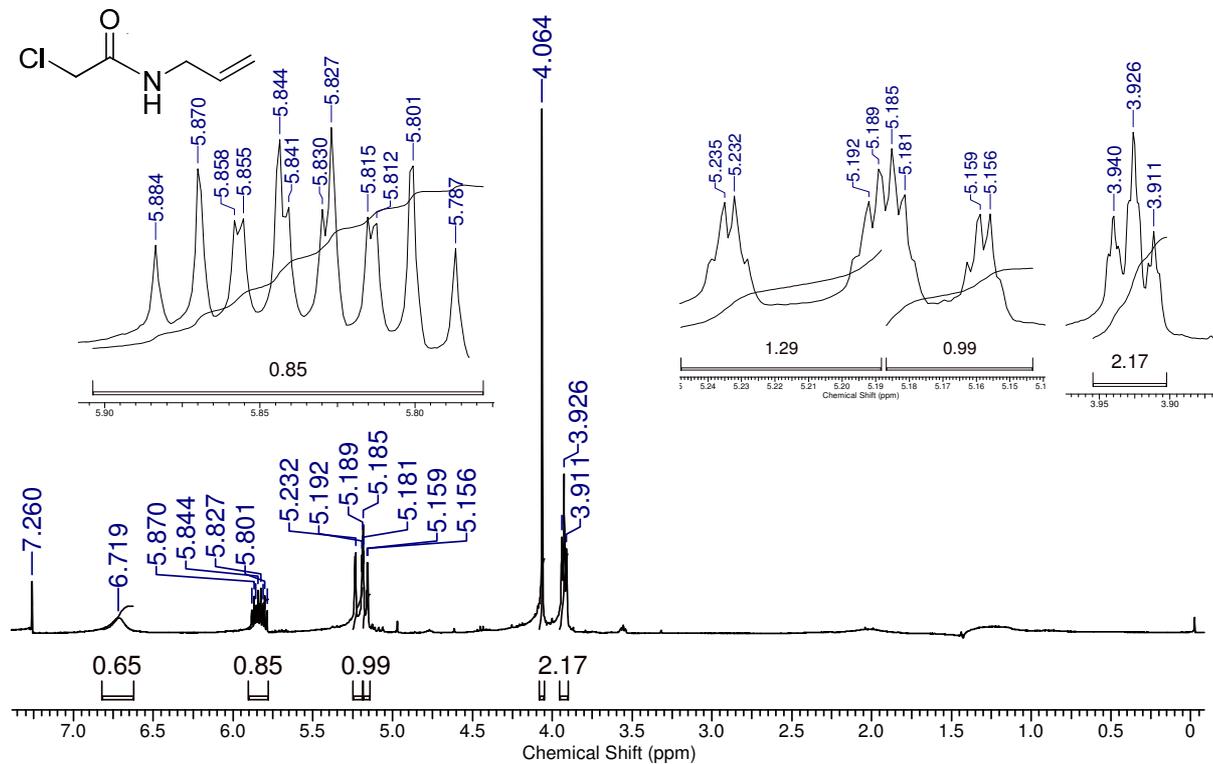
Anexo 5 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do *N*-butil-2-cloroacetamida (**112b**).



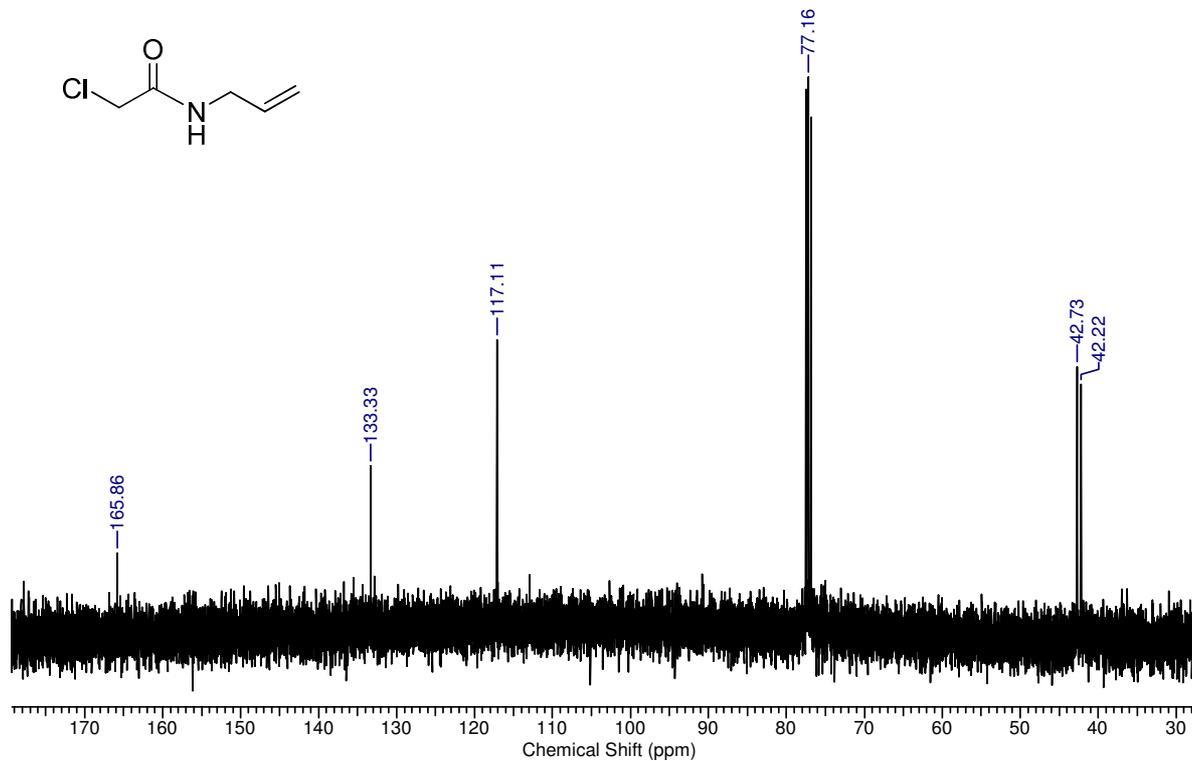
Anexo 6 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do *N*-butil-2-cloroacetamida (**112b**).



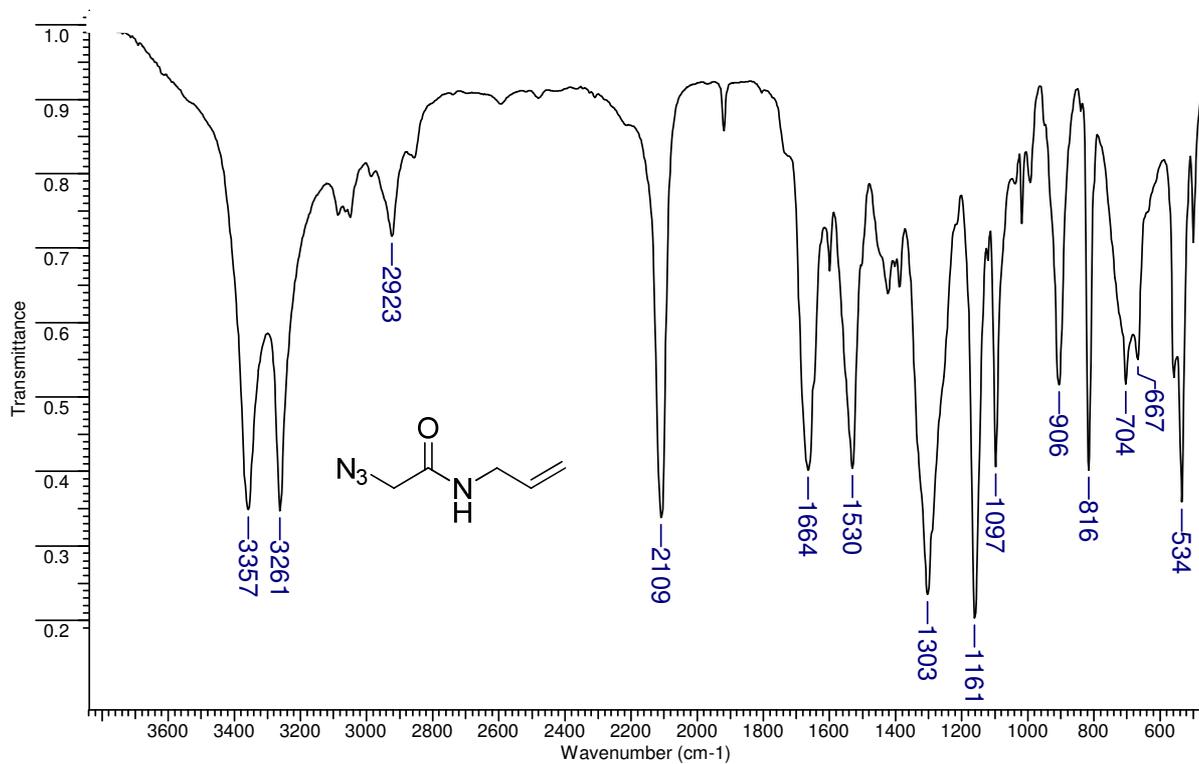
Anexo 7 - Espectro de IV (ZnSe) do *N*-alil-2-cloroacetamida (**112c**).



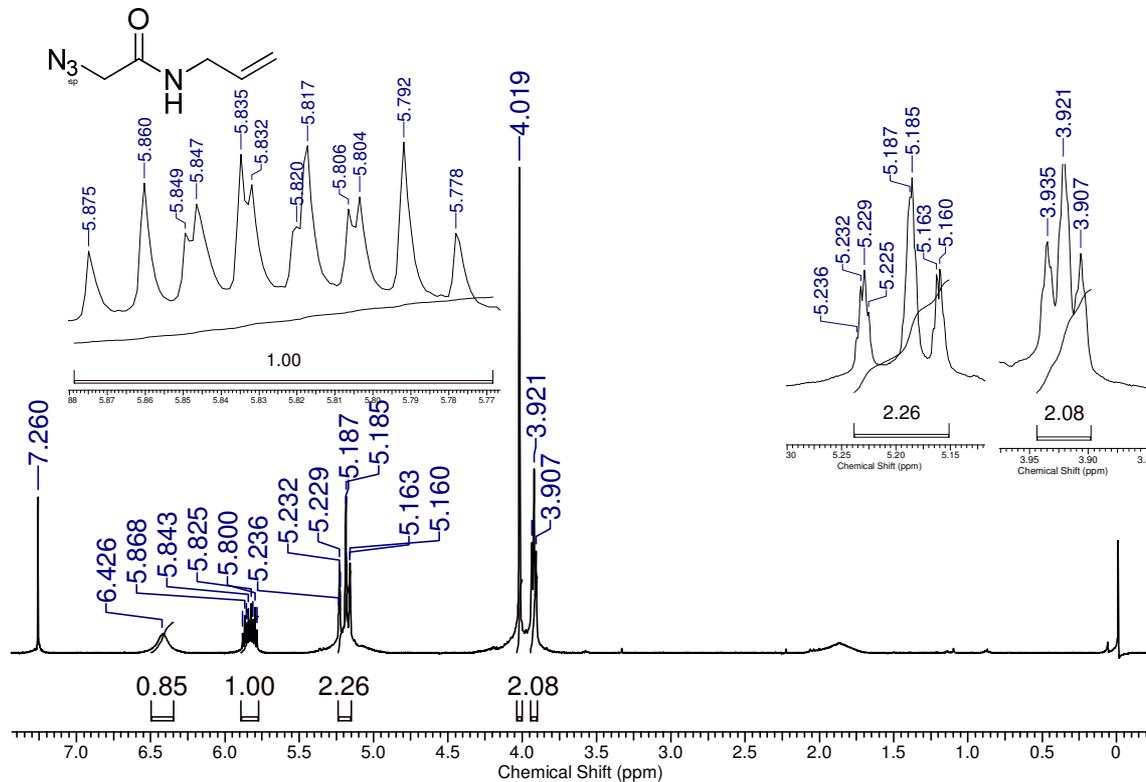
Anexo 8 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do *N*-alil-2-cloroacetamida (**112c**).



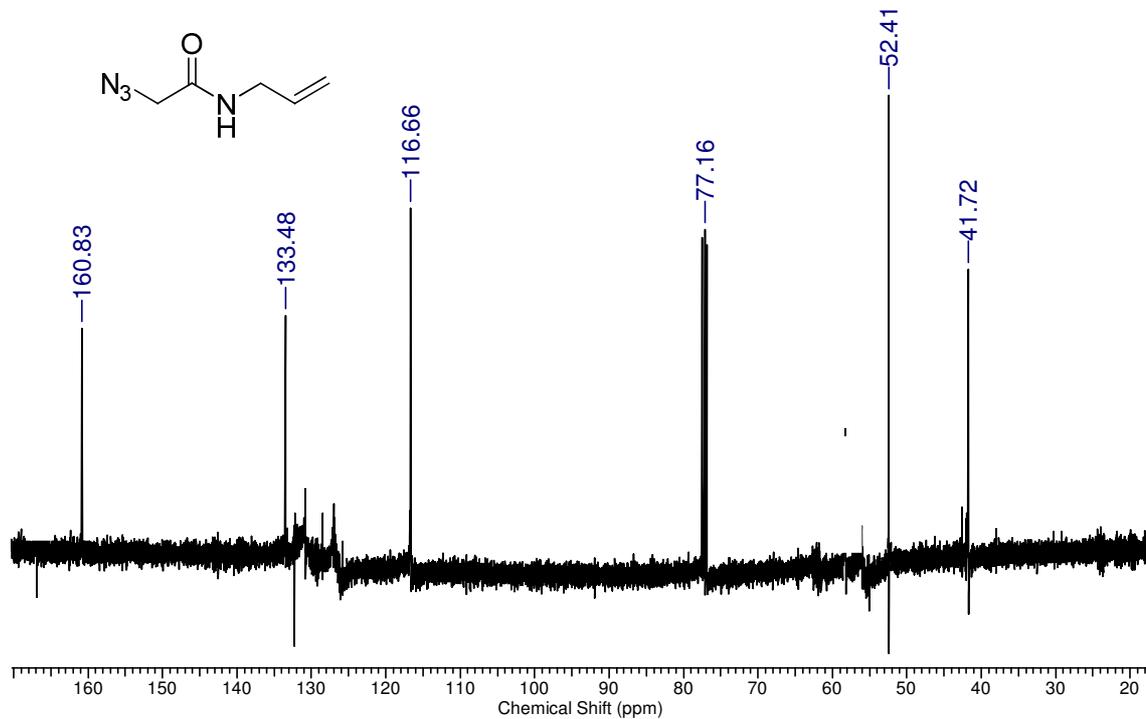
Anexo 9 - Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do *N*-alil-2-cloroacetamida (**112c**).



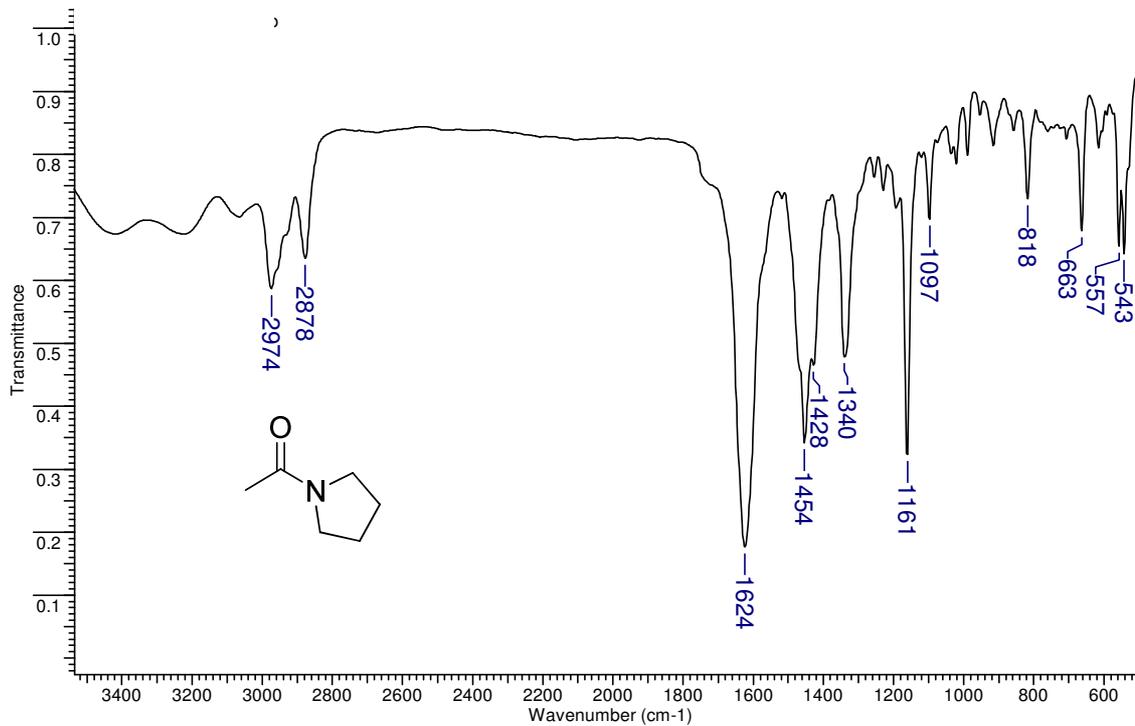
Anexo 10 - Espectro de IV (ZnSe) do *N*-alil-2-azidoacetamida (112d).



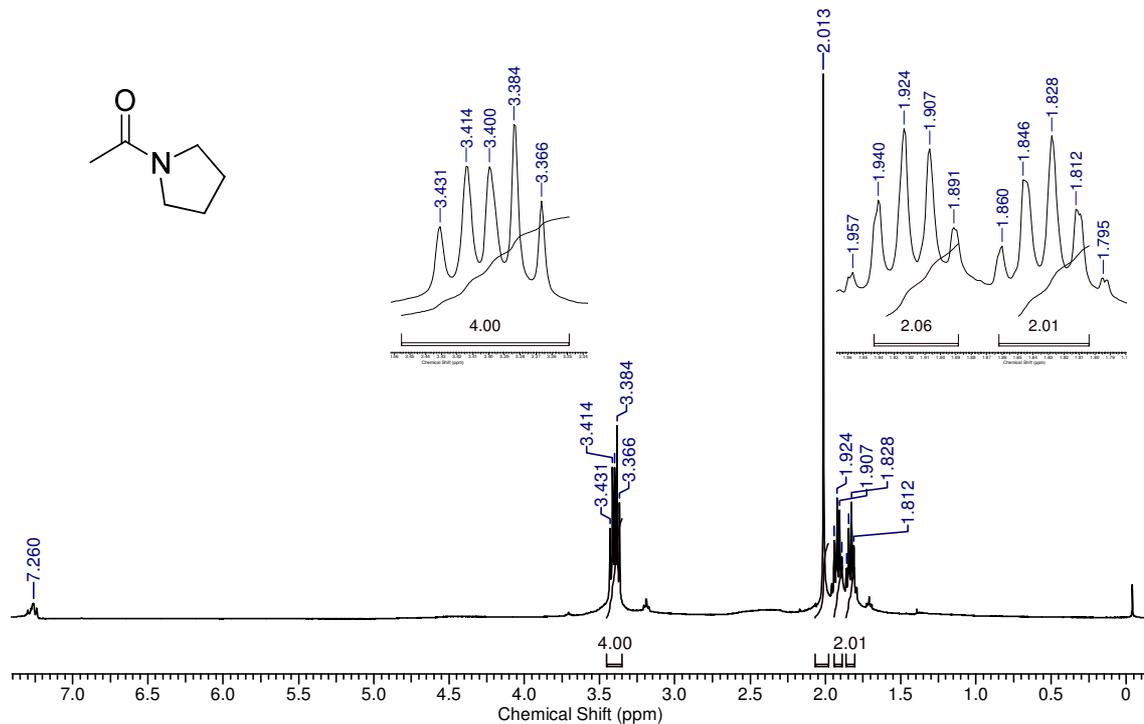
Anexo 11 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do *N*-alil-2-azidoacetamida (**112d**).



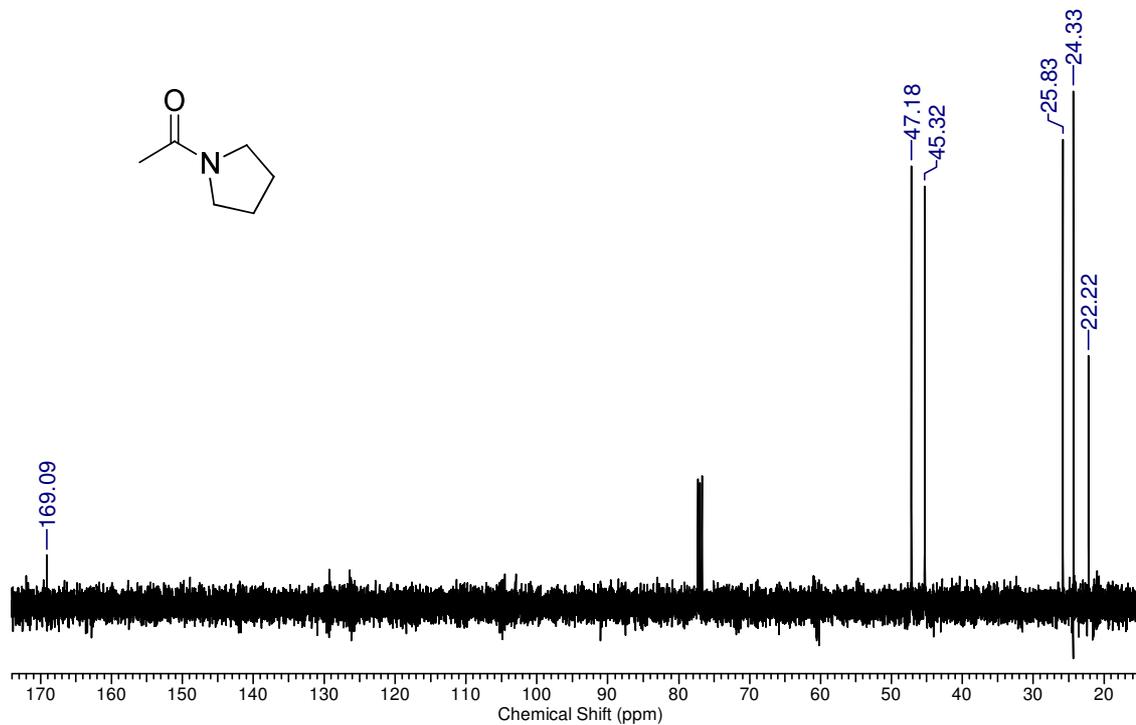
Anexo 12 - Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do *N*-alil-2-azidoacetamida (**112d**).



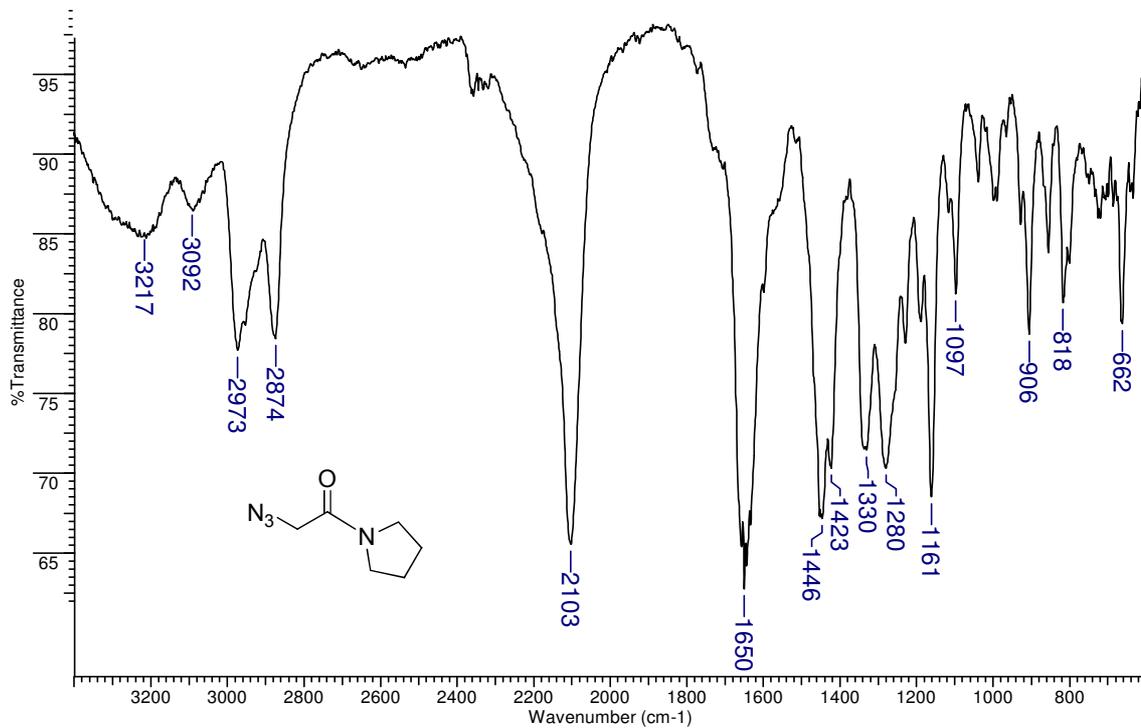
Anexo 13 - Espectro de IV (ZnSe) da 1-acetilpirrolidina (118a).



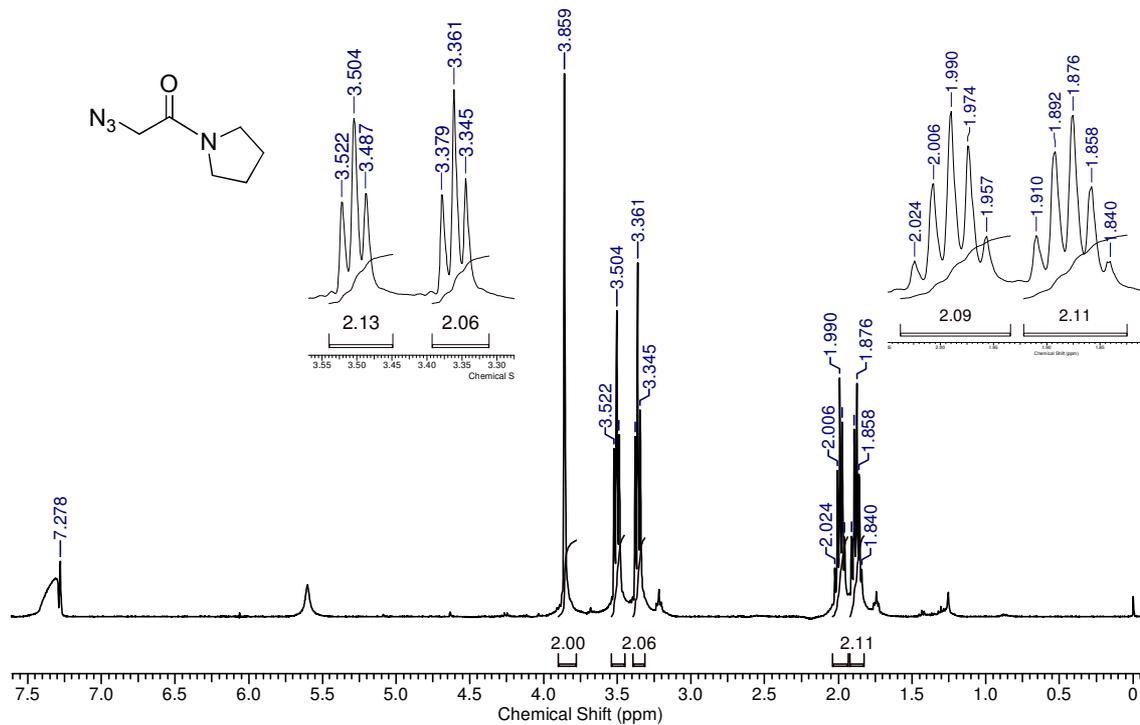
Anexo 14 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da 1-acetilpirrolidina (**118a**).



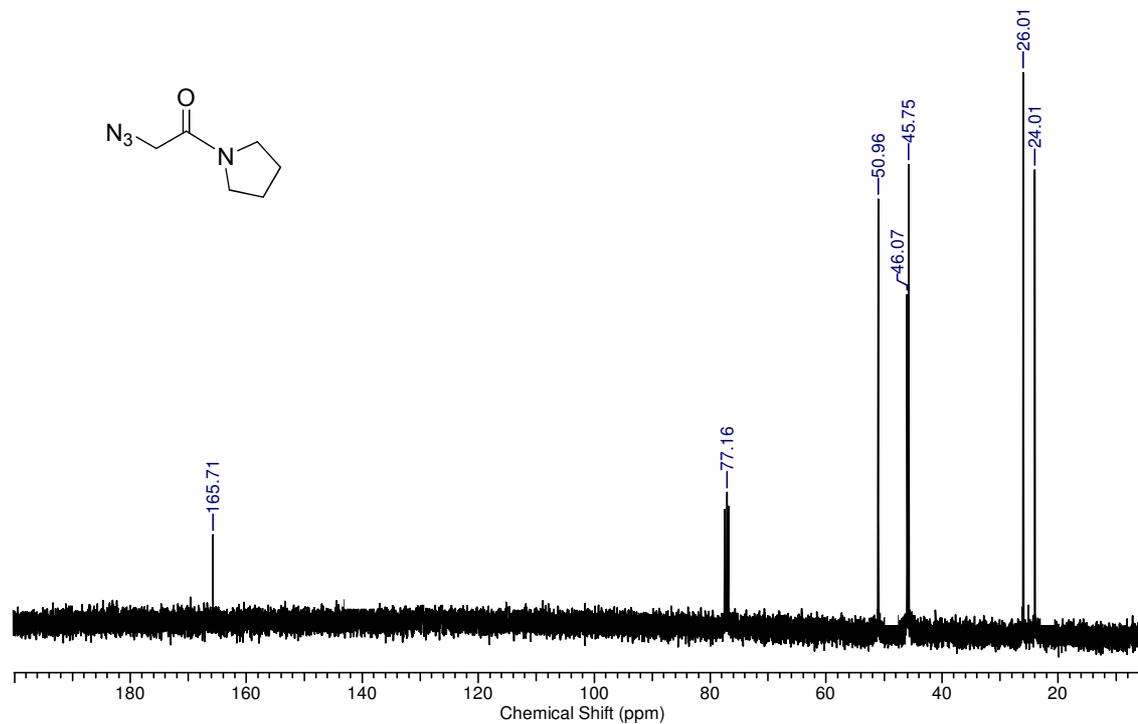
Anexo 15 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da 1-acetilpirrolidina (**118a**).



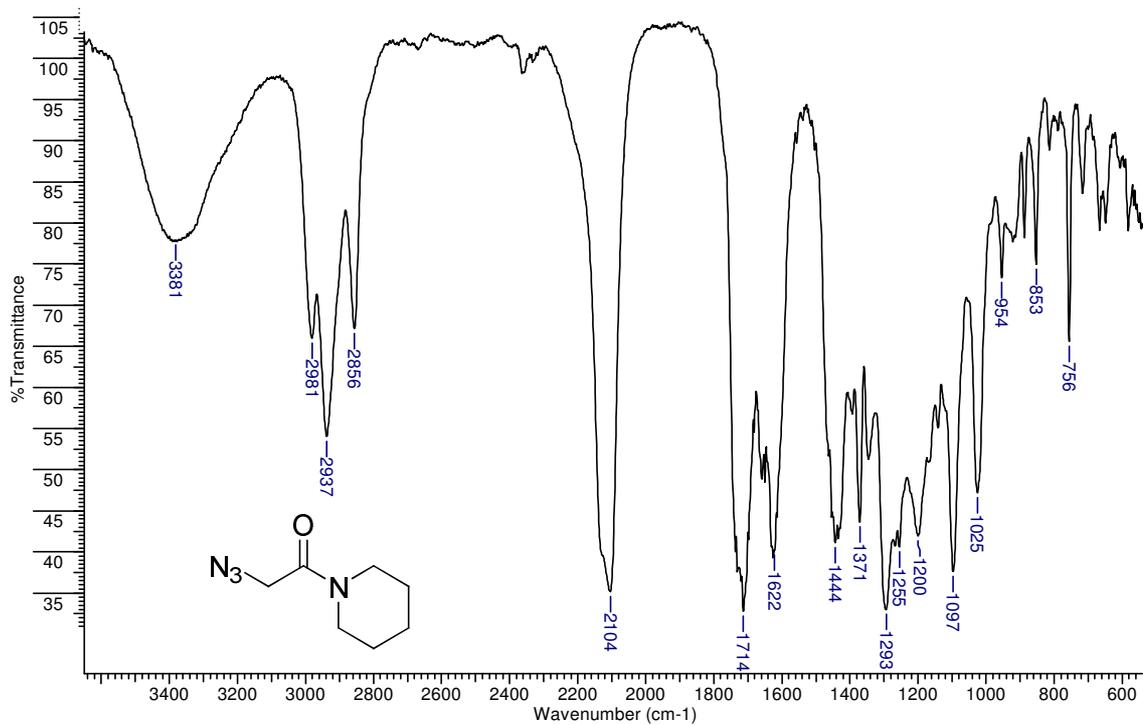
Anexo 16 - Espectro de IV (ZnSe) da 1-(2-azidoacetyl)pirrolidina (**118d**).



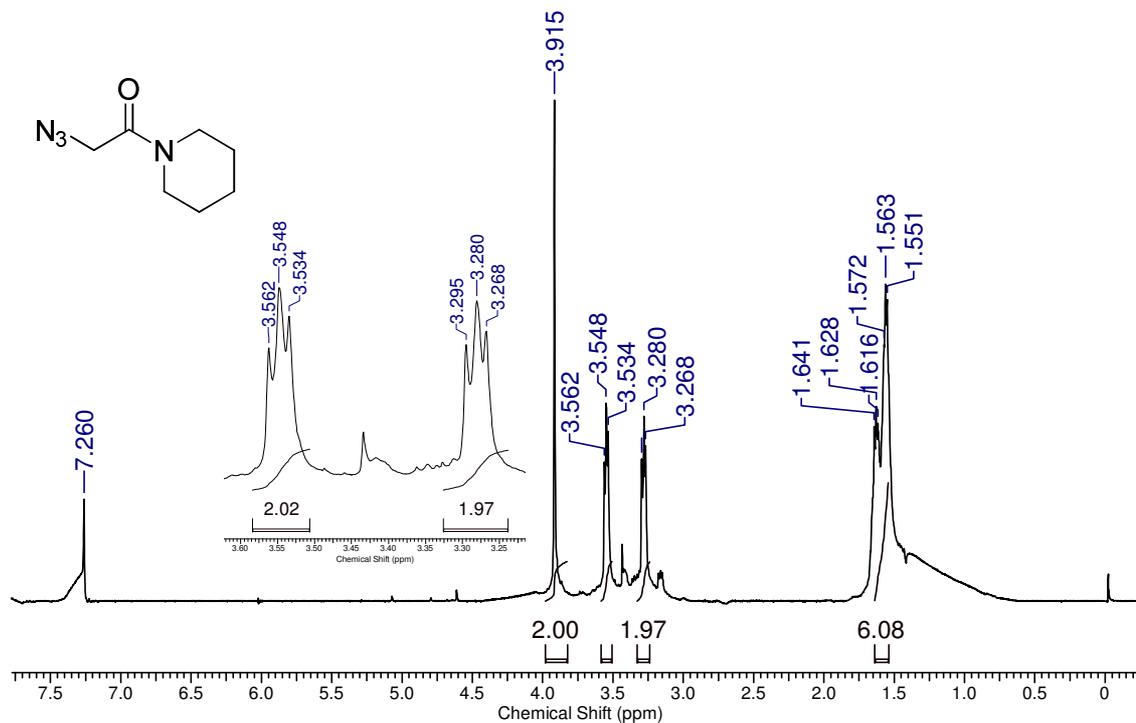
Anexo 17 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) da 1-(2-azidoacetyl)pirrolidina (**118d**).



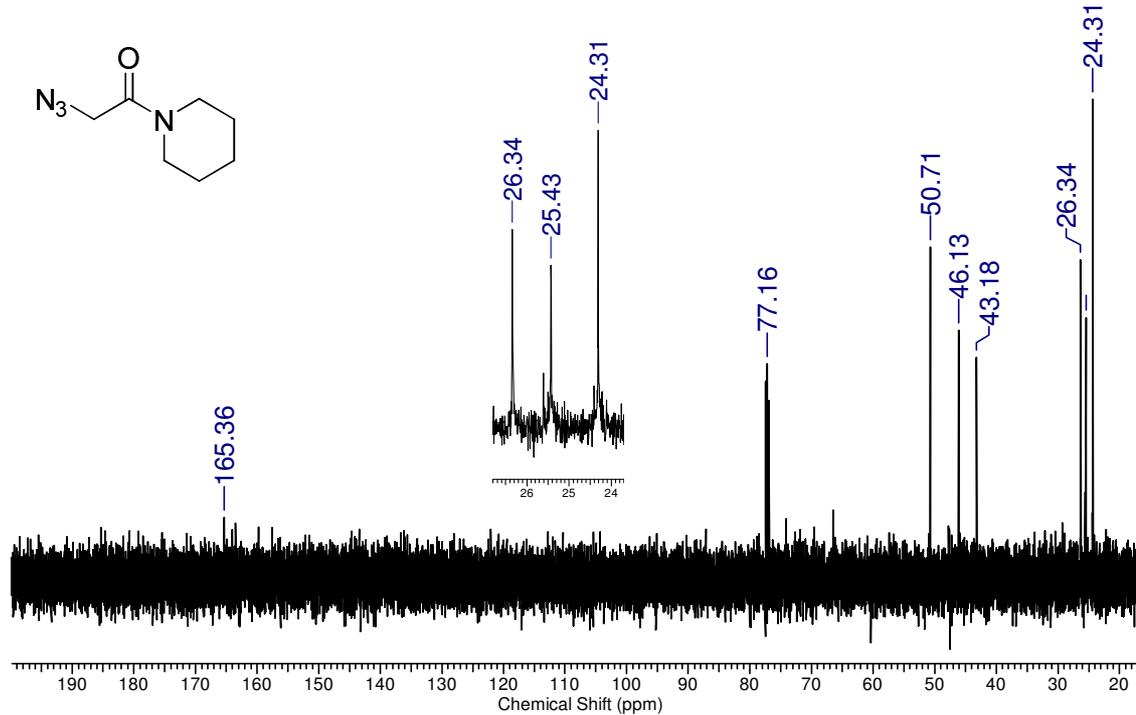
Anexo 18 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da 1-(2-azidoacetyl)pirrolidina (**118d**).



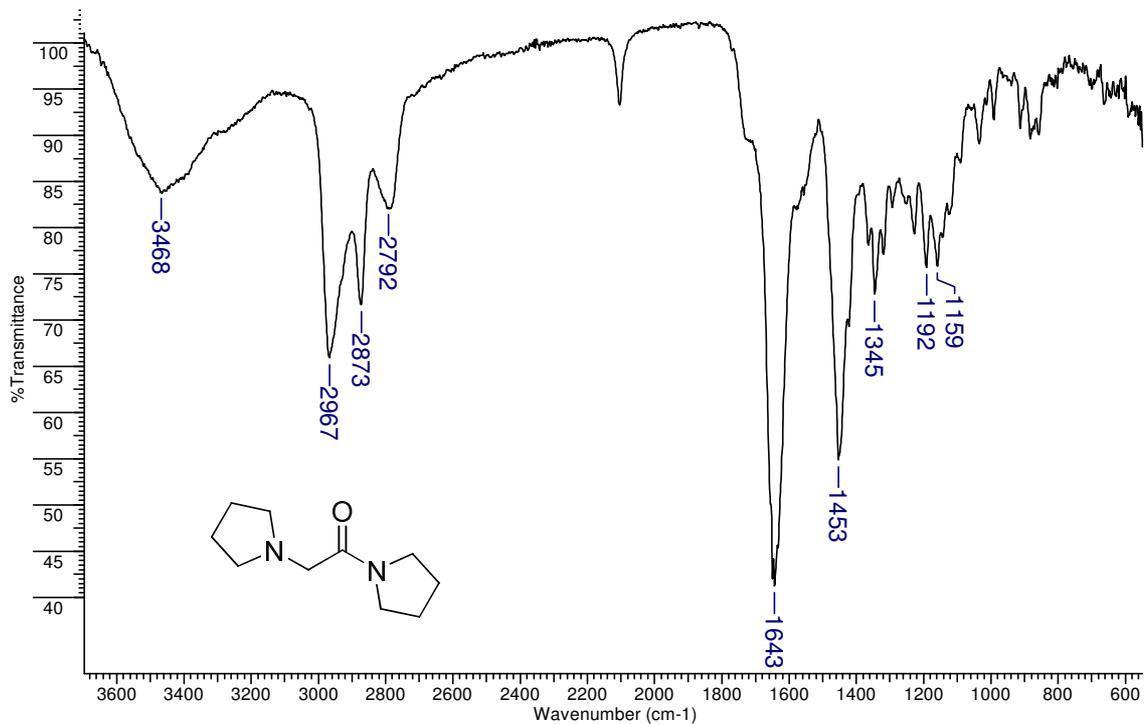
Anexo 19 - Espectro de IV (ZnSe) da 1-(2-azidoacetyl)piperidina (118e).



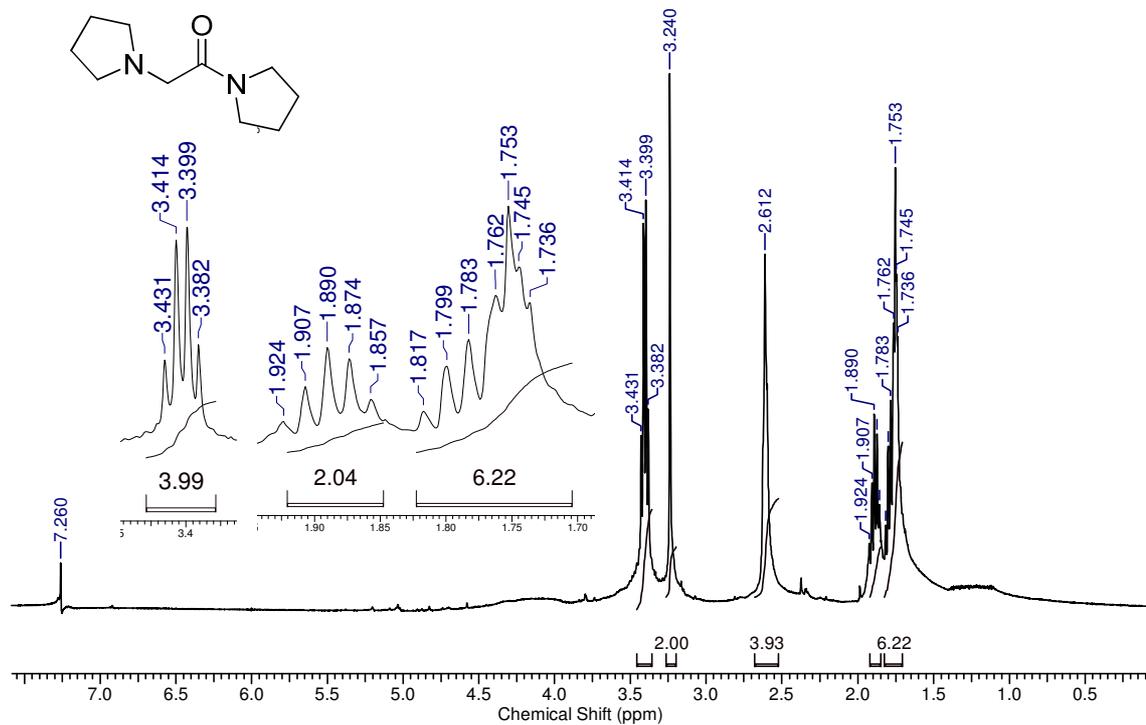
Anexo 20 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da 1-(2-azidoacetyl)piperidina (118e).



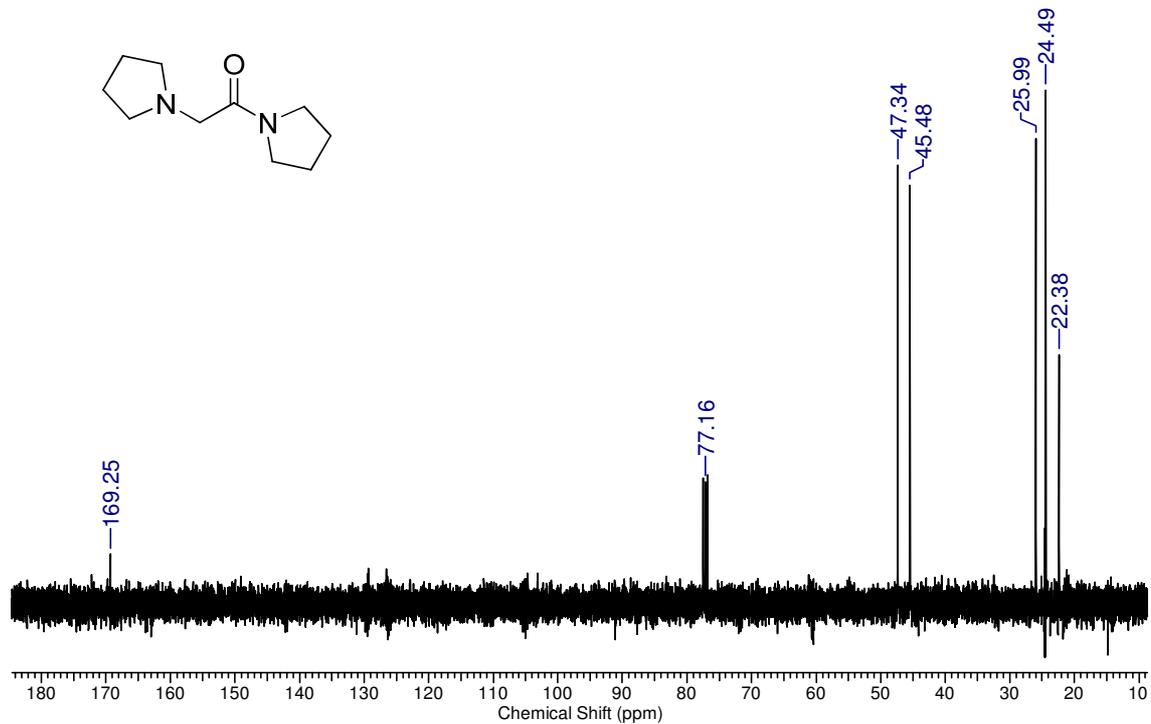
Anexo 21 - Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) da 1-(2-azidoacetyl)piperidina (118e).



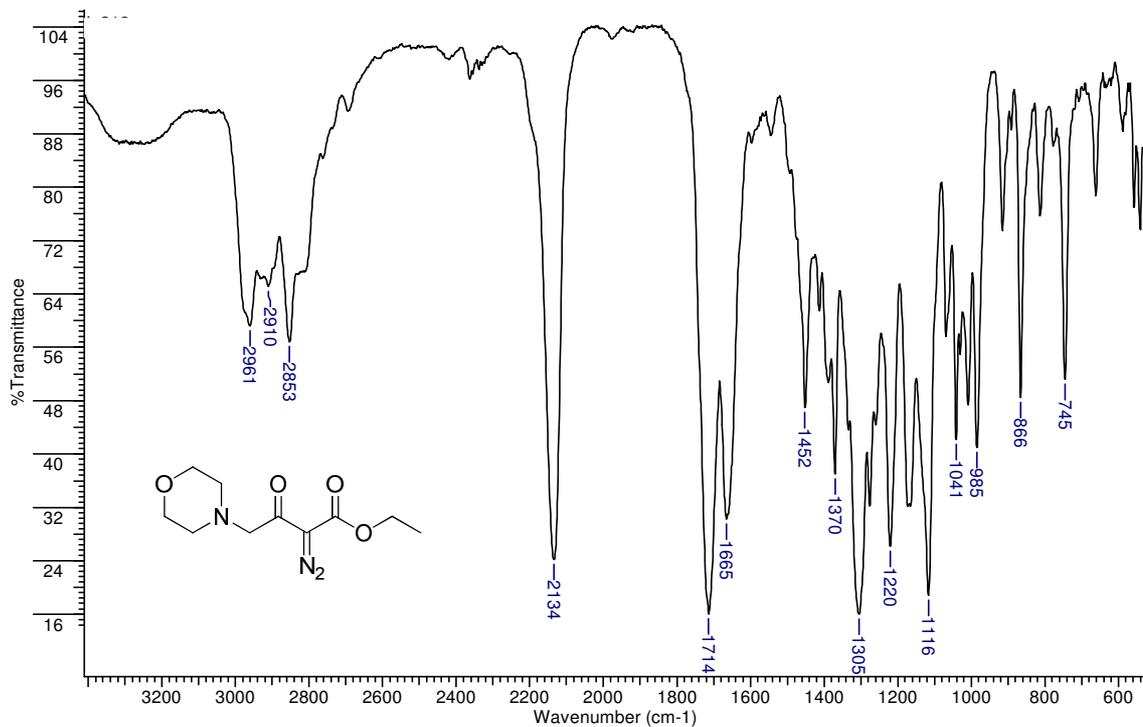
Anexo 22 - Espectro de IV (ZnSe) da (2-[1-pirrolidinil]acetil)pirrolidina (119).



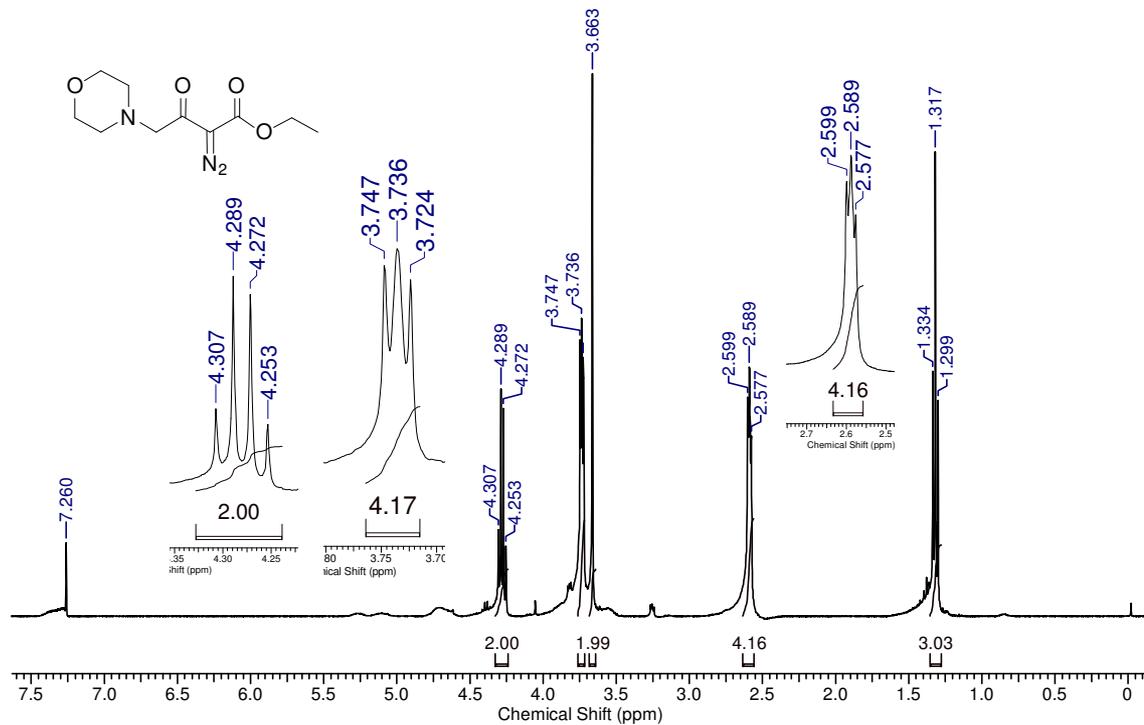
Anexo 23 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da (2-[1-pirrolidinil]acetil)pirrolidina (**119**).



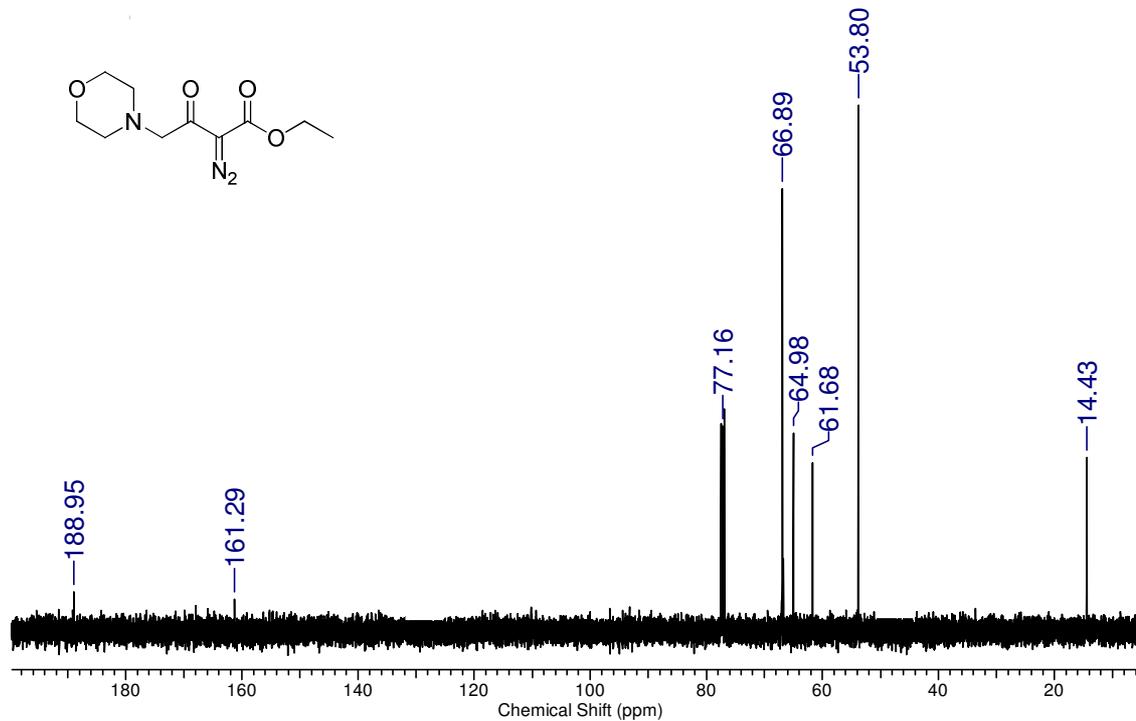
Anexo 24 - Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) da (2-[1-pirrolidinil]acetil)pirrolidina (**119**).



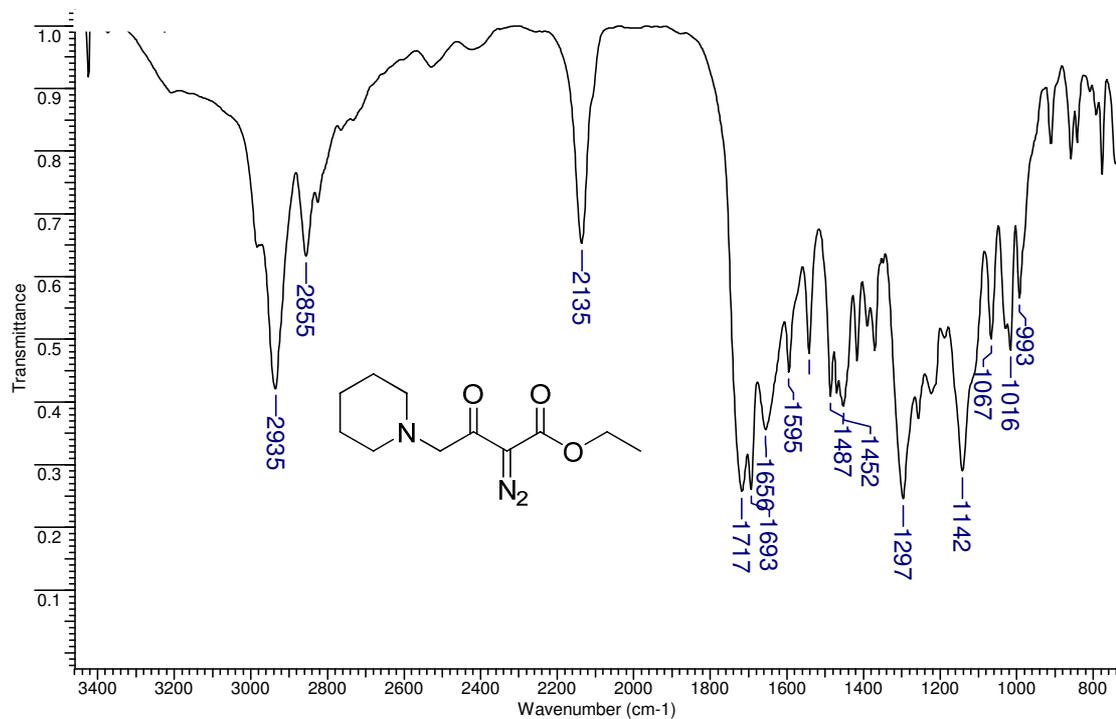
Anexo 25 - Espectro de IV (ZnSe) do 2-diazo-4-(morfolin-1-il)-3-oxobutanoato de etila (**122a**).



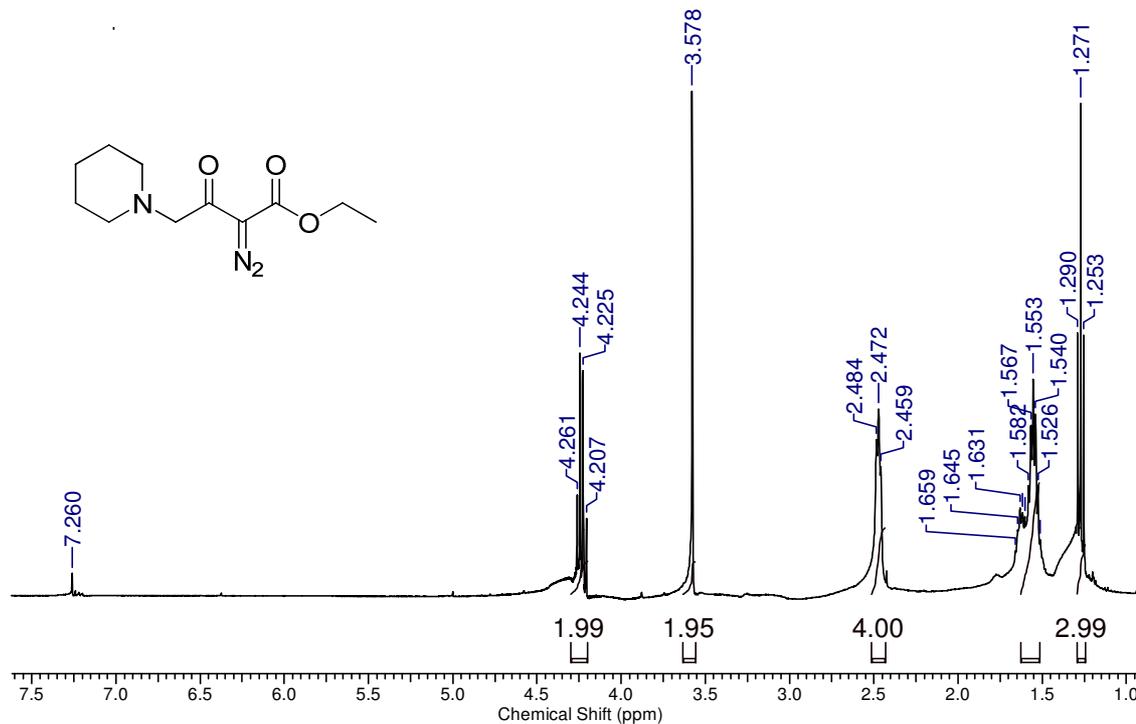
Anexo 26 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 2-diazo-4-(morfolin-1-il)-3-oxobutanoato de etila (**122a**).



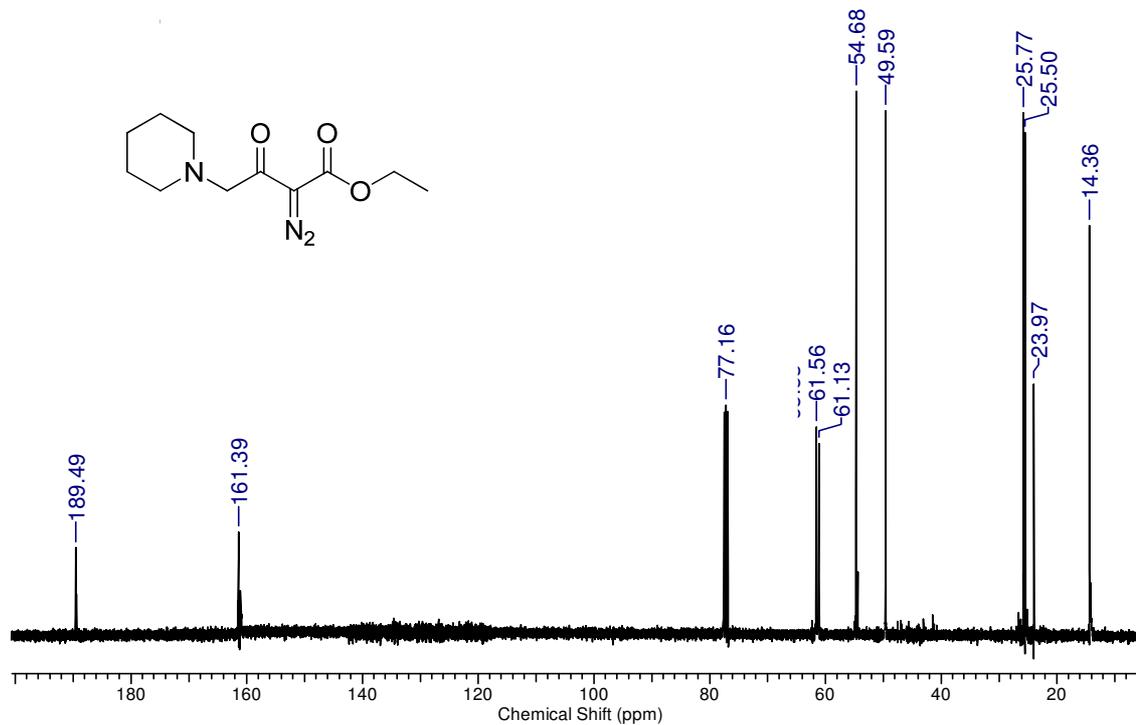
Anexo 27 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-diazo-4-(morfolin-1-il)-3-oxobutanoato de etila (122a).



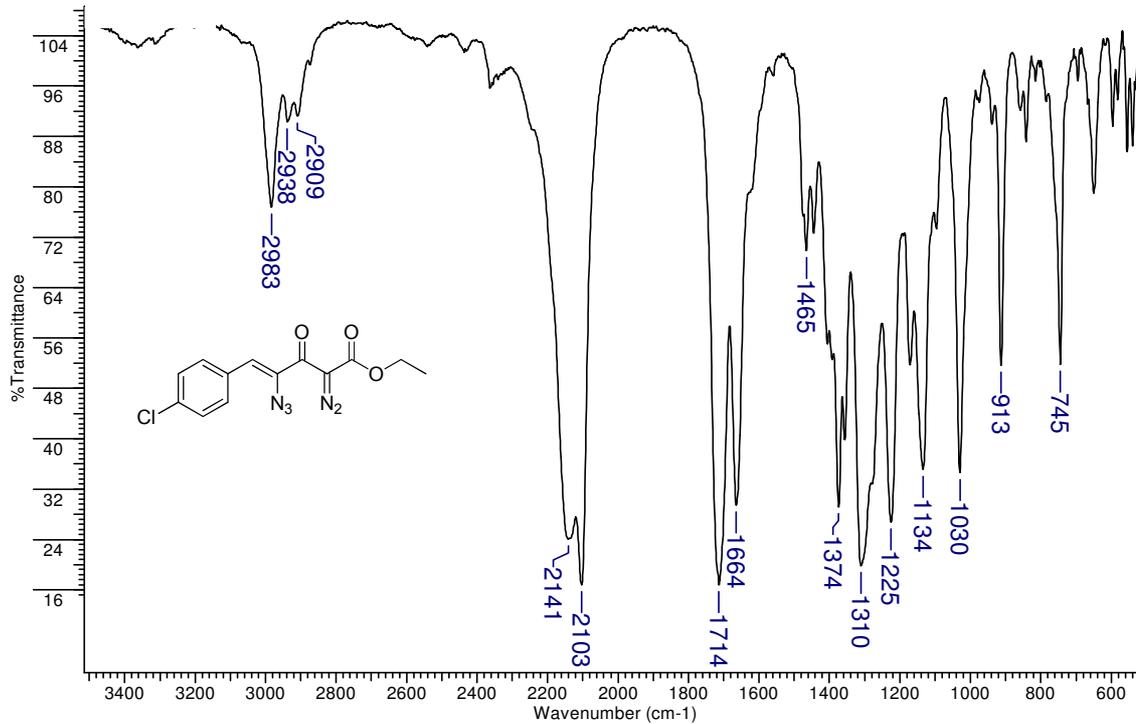
Anexo 28 - Espectro de IV (ZnSe) do 2-diazo-3-oxo-4-(piperidin-1-il)butanoato de etila (122b)



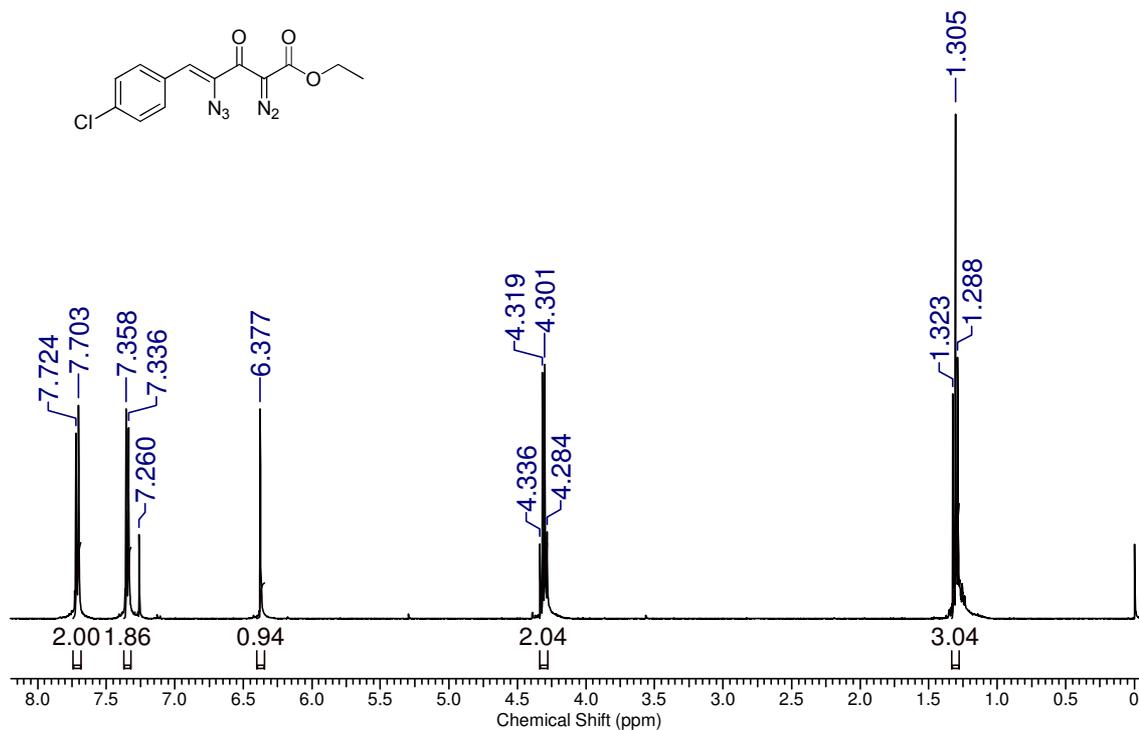
Anexo 29 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 2-diazo-3-oxo-4-(piperidin-1-il) butanoato de etila (**122b**).



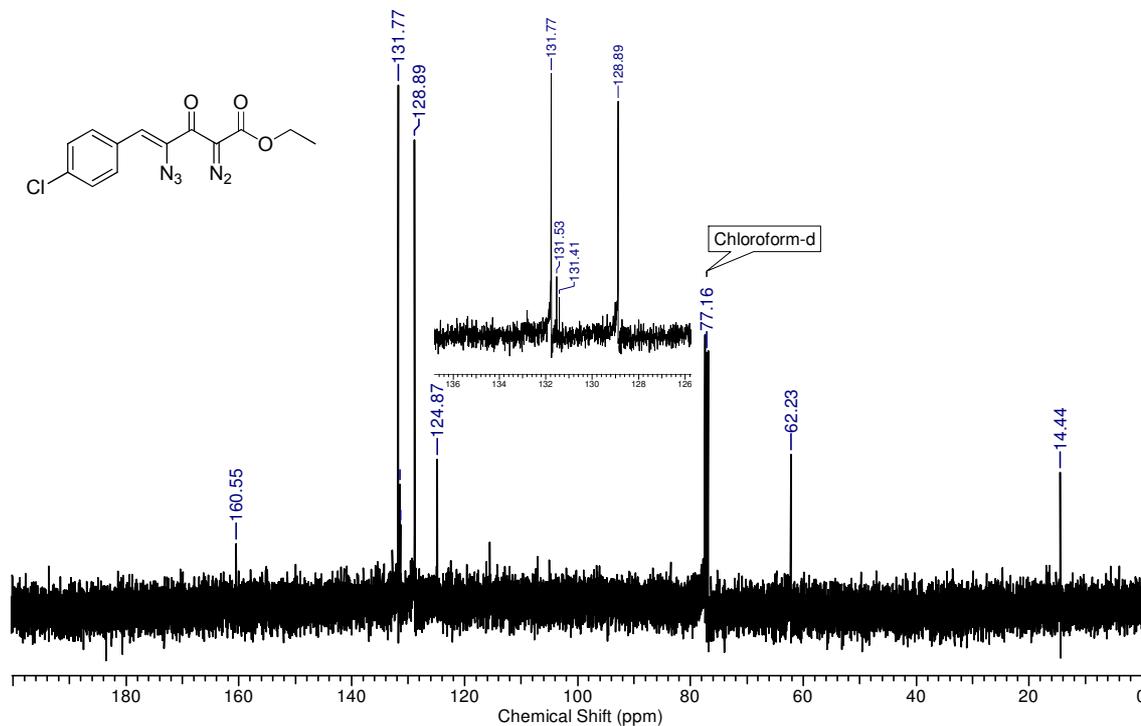
Anexo 30 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-diazo-3-oxo-4-(piperidin-1-il) butanoato de etila (**122b**).



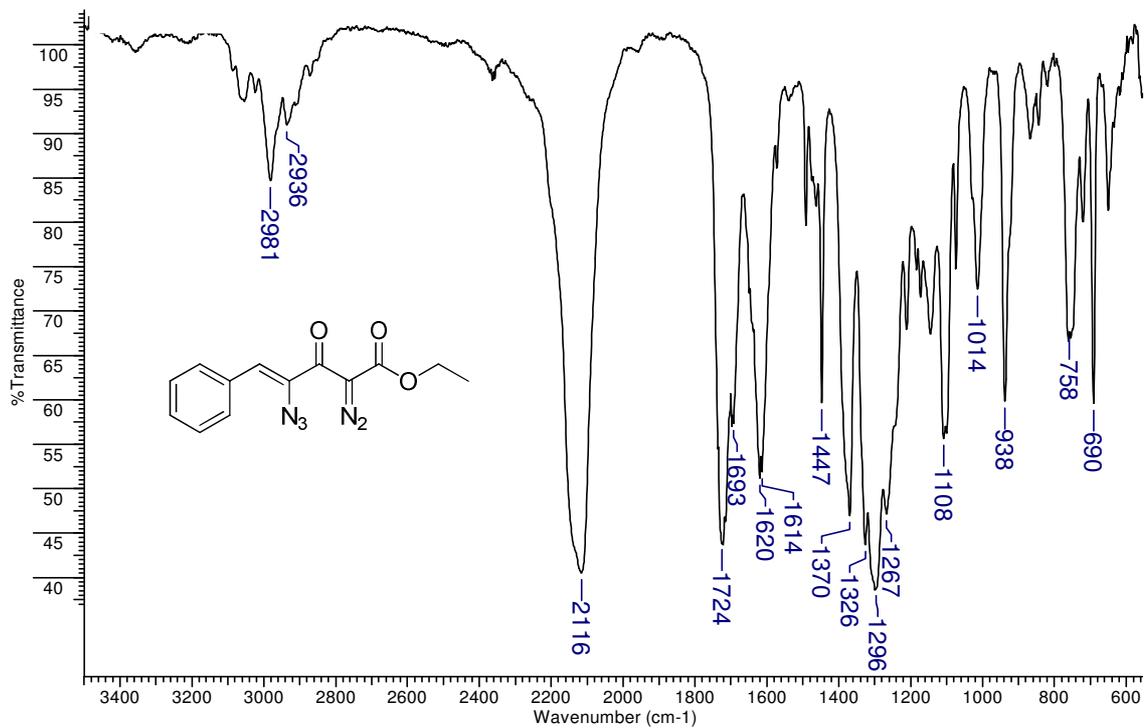
Anexo 31 - Espectro de IV (ZnSe) do (Z)-4-azido-5-(4-clorofenil)-2-diazo-3-oxopent-4-enoato de etila (**123a**)



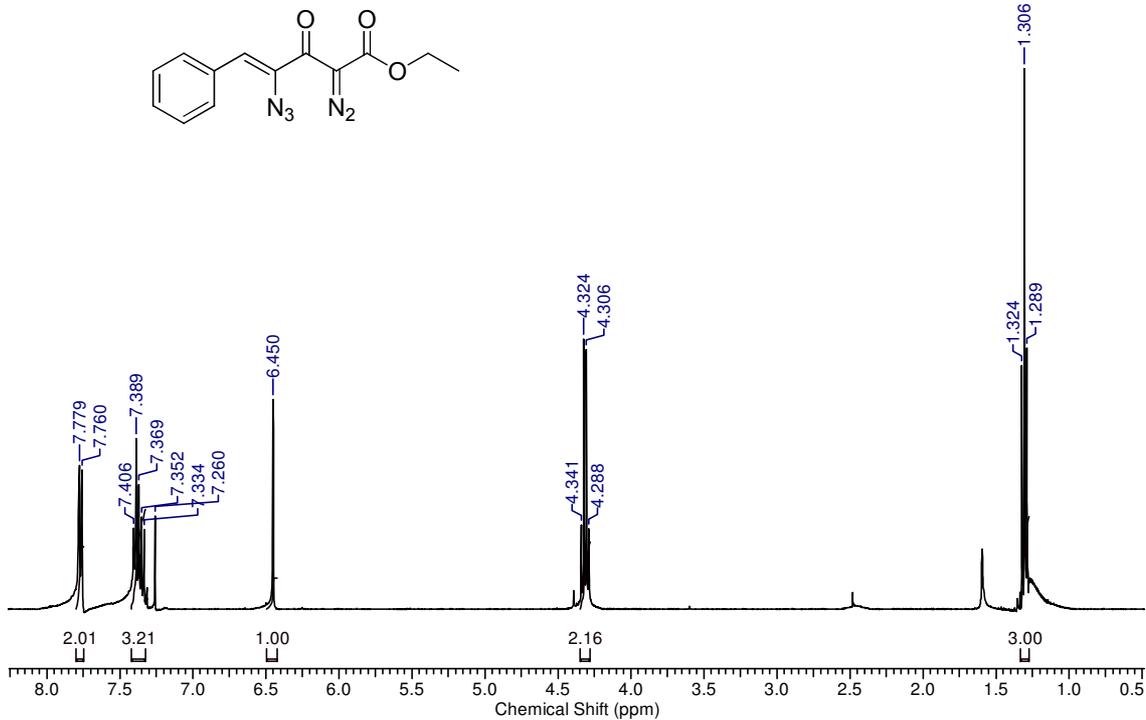
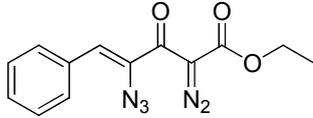
Anexo 32 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (Z)-4-azido-5-(4-clorofenil)-2-diazo-3-oxopent-4-enoato de etila (**123a**)



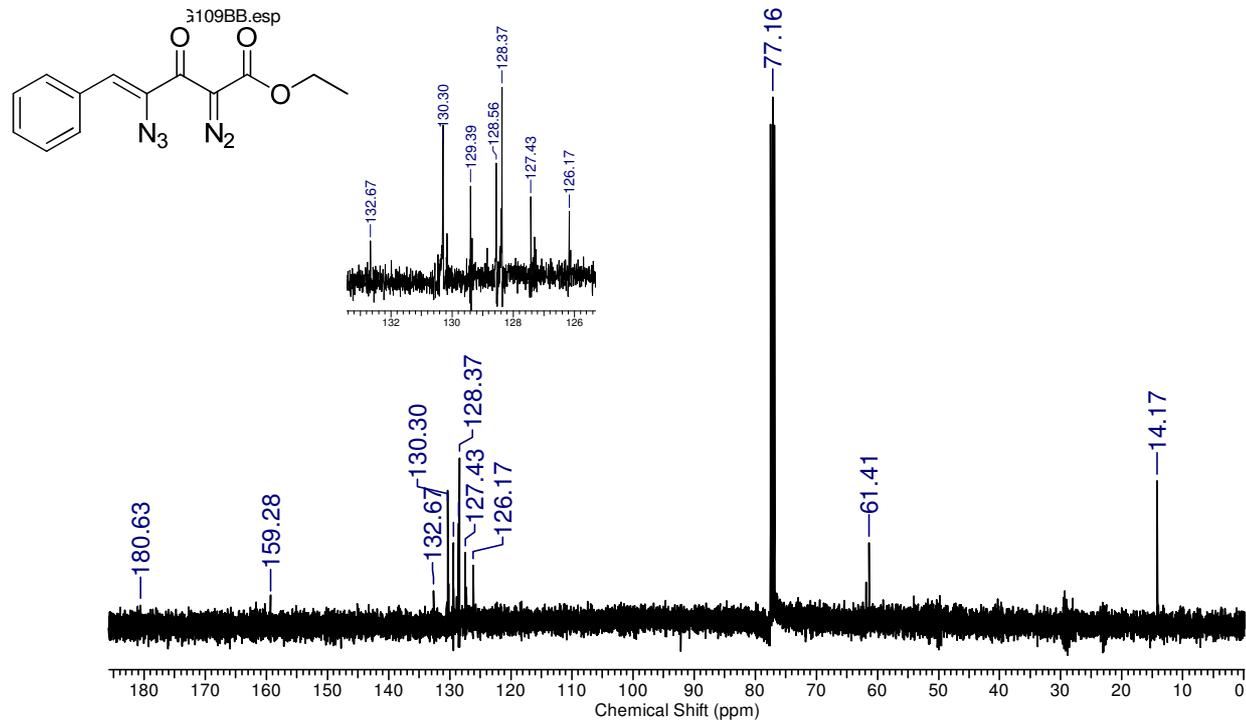
Anexo 33 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-4-azido-5-(4-clorofenil)-2-diazo-3-oxopent-4-enoato de etila (**123a**)



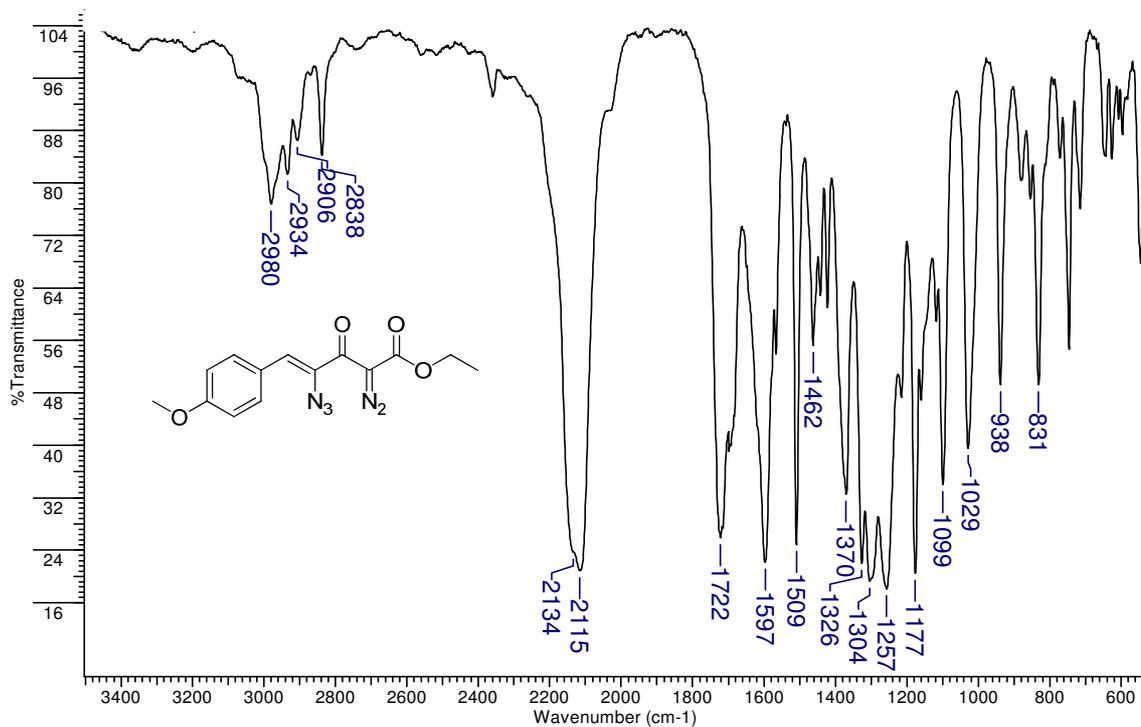
Anexo 34 - Espectro de IV (ZnSe) do (Z)-4-azido-2-diazo-5-fenil-3-oxo-pent-4-enoato de etila (**123b**)



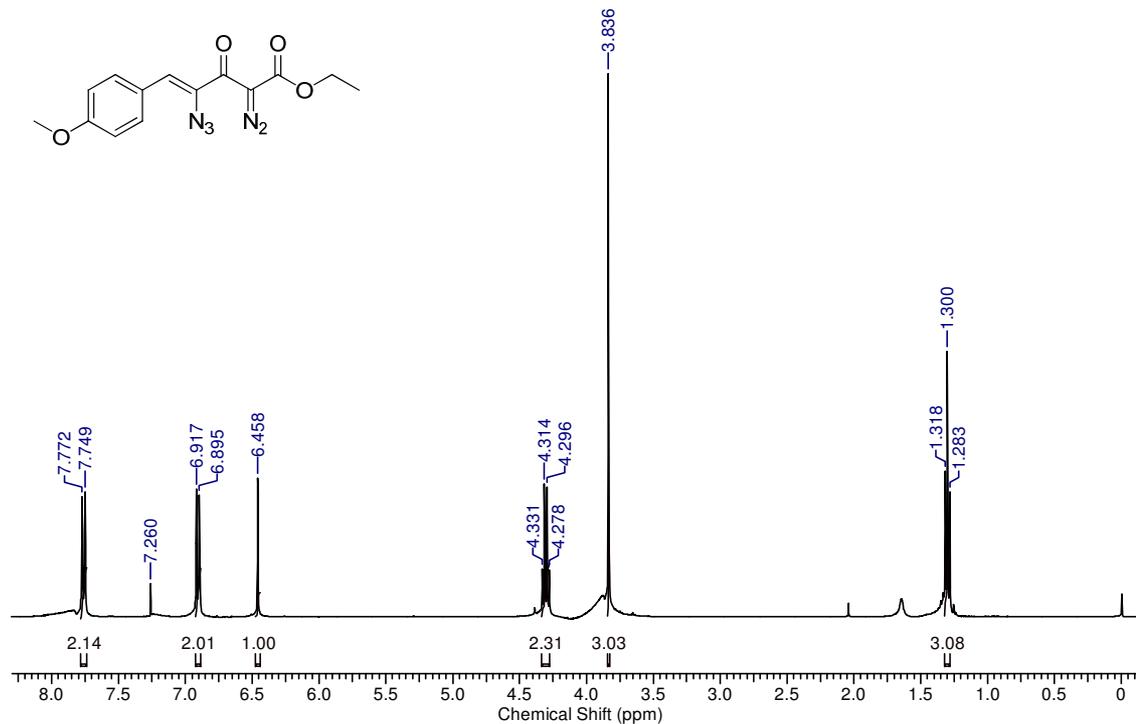
Anexo 35 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (Z)-4-azido-2-diazo-5-fenil-3-oxo-pent-4-enoato de etila (123b)



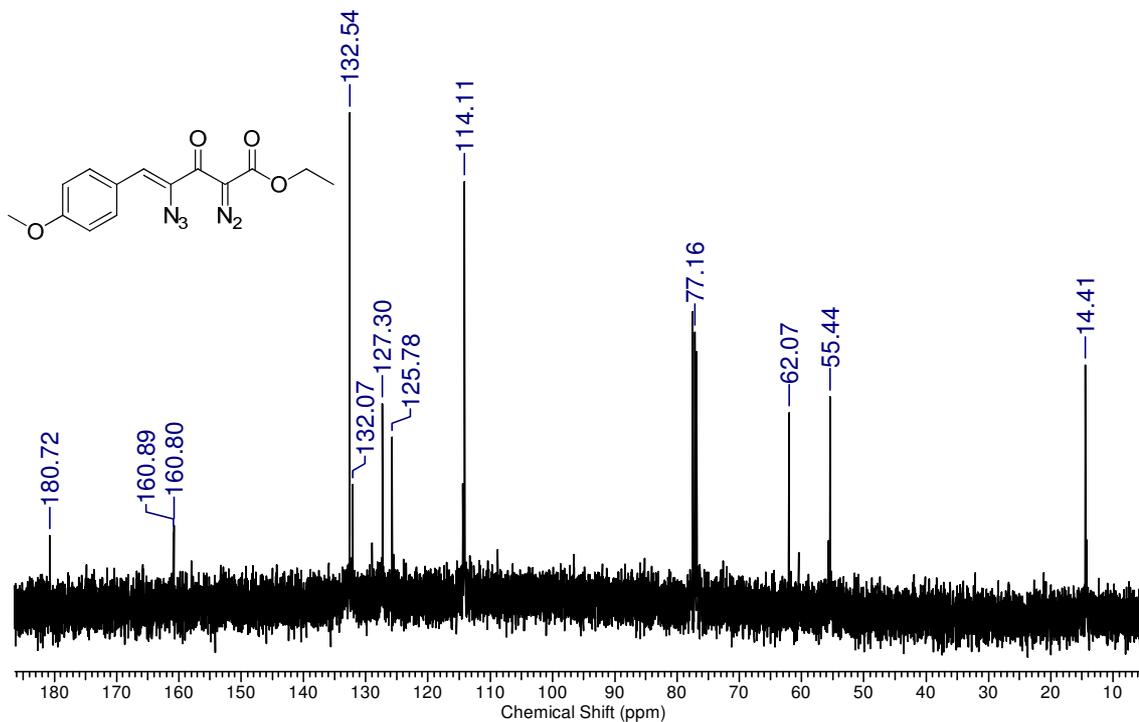
Anexo 36 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-4-azido-2-diazo-5-fenil-3-oxo-pent-4-enoato de etila (123b)



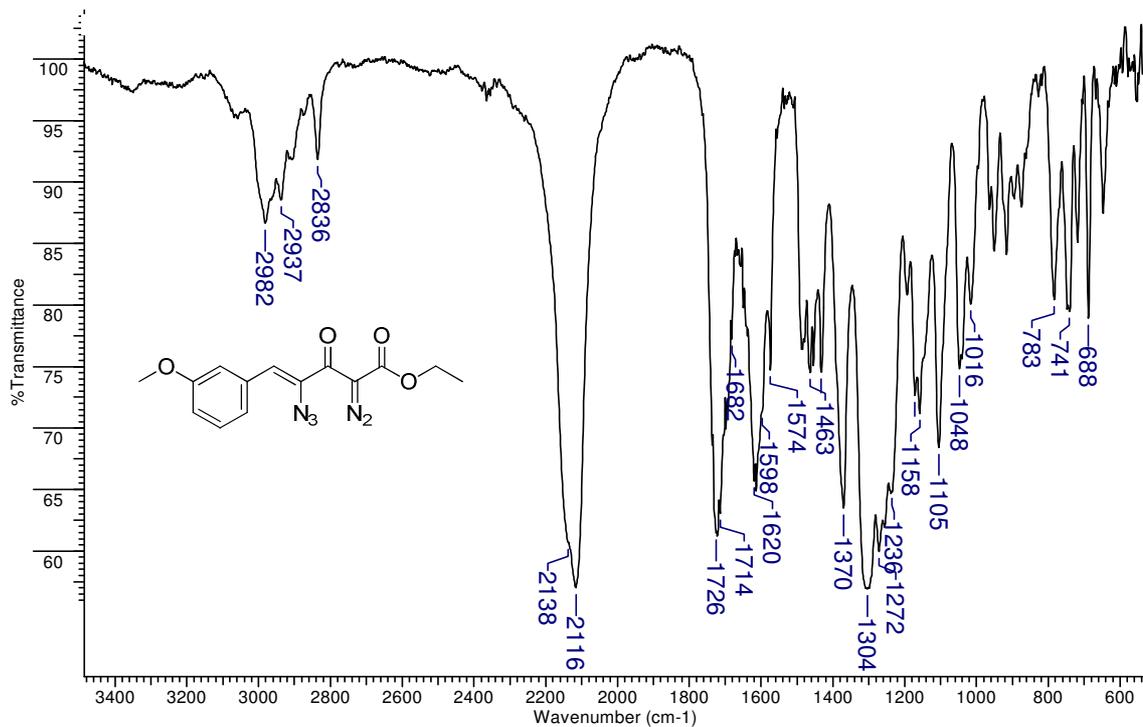
Anexo 37 - Espectro de IV (ZnSe) do (Z)-4-azido-2-diazo-5-(4-metoxifenil)-3-oxopent-4-enoato de etila (**123c**)



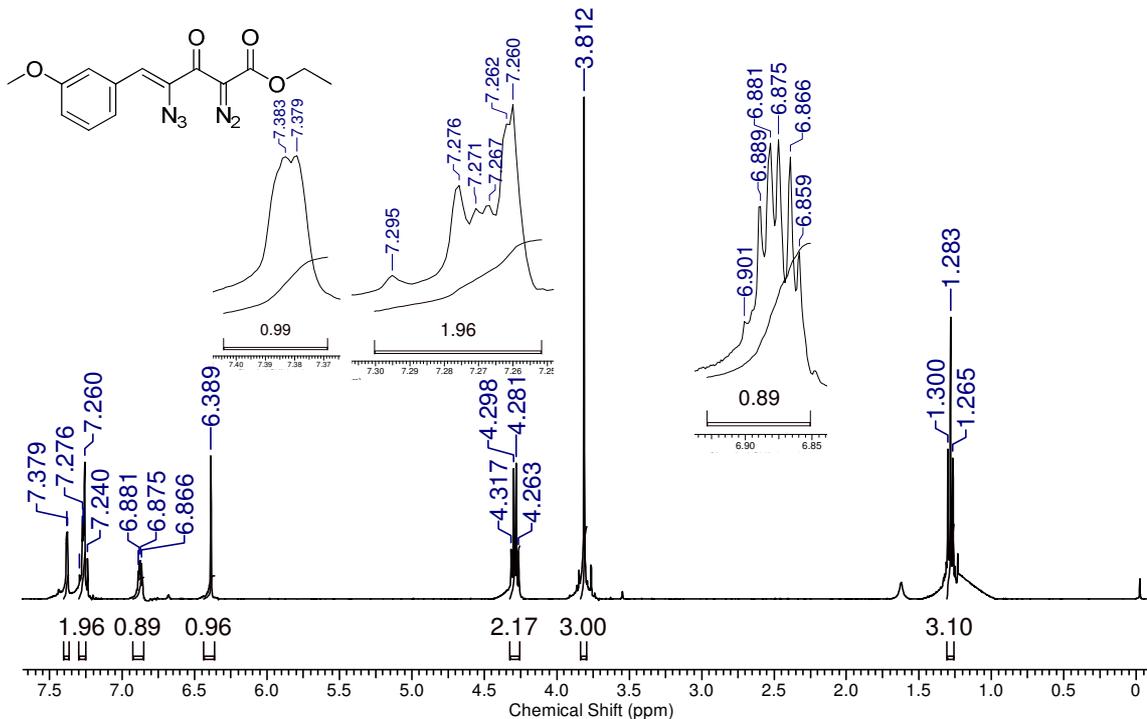
Anexo 38 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (Z)-4-azido-2-diazo-5-(4-metoxifenil)-3-oxopent-4-enoato de etila (**123c**)



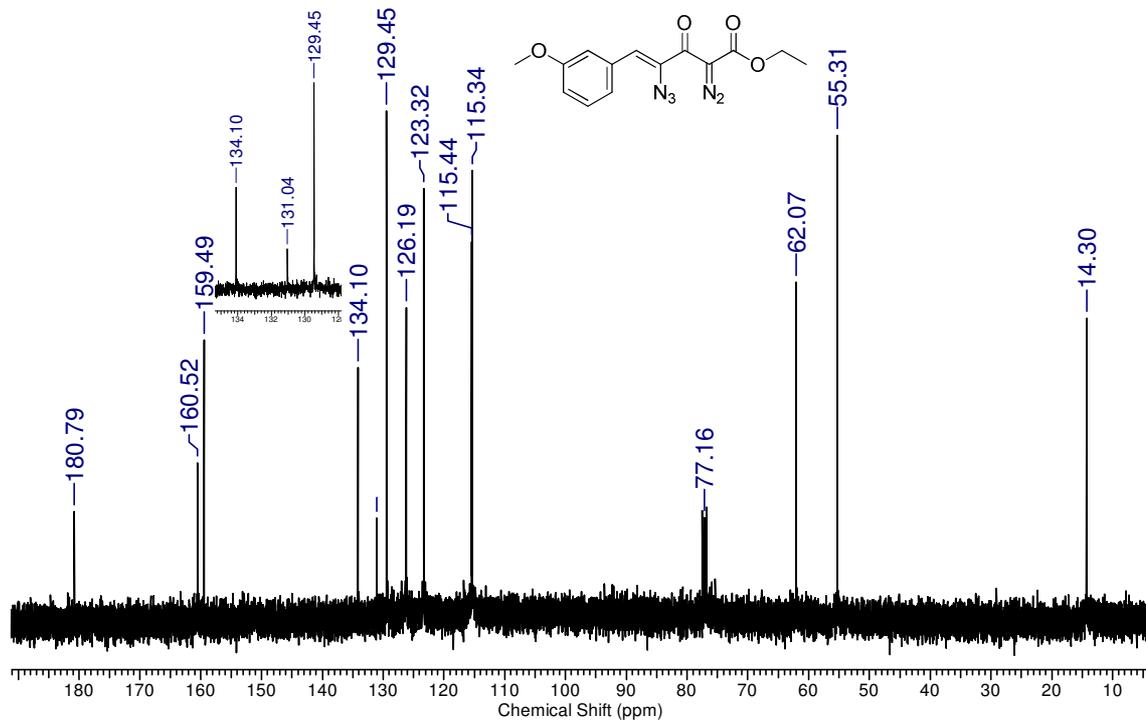
Anexo 39 - Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do (Z)-4-azido-2-diazo-5-(4-metoxifenil)-3-oxopent-4-enoato de etila (**123c**)



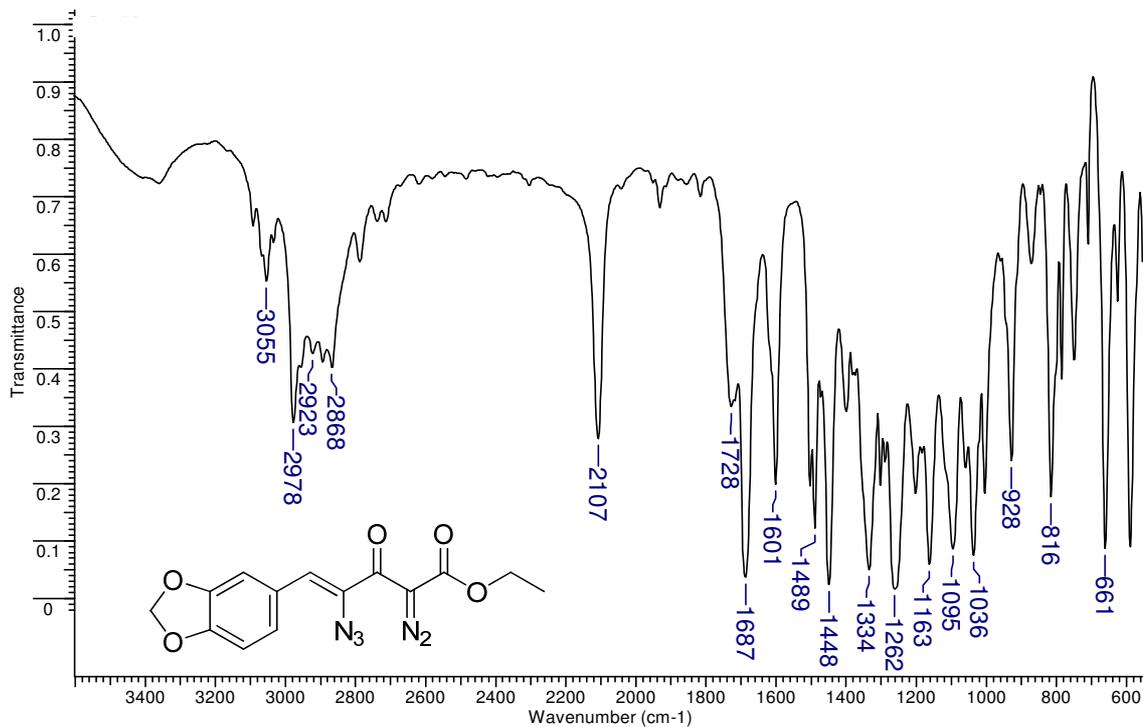
Anexo 40 - Espectro de IV (ZnSe) do (Z)-4-azido-2-diazo-5-(3-metoxifenil)-3-oxopent-4-enoato de etila (**123d**)



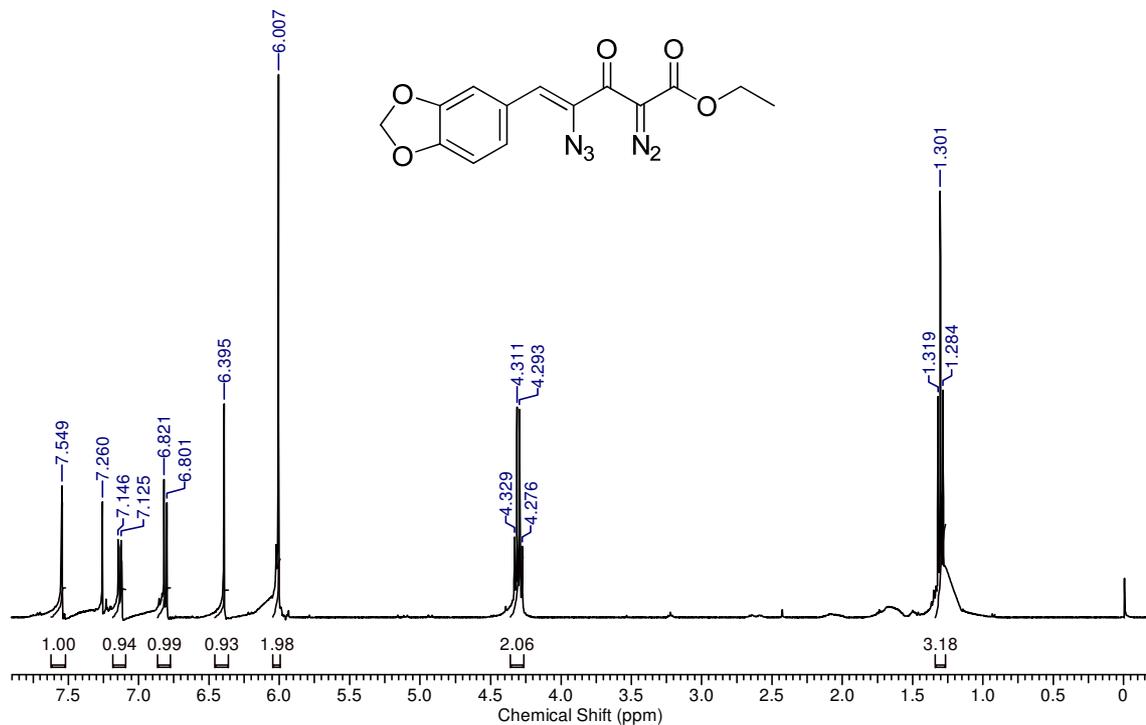
Anexo 41 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (Z)-4-azido-2-diazo-5-(3-metoxifenil)-3-oxopent-4-enoato de etila (**123d**)



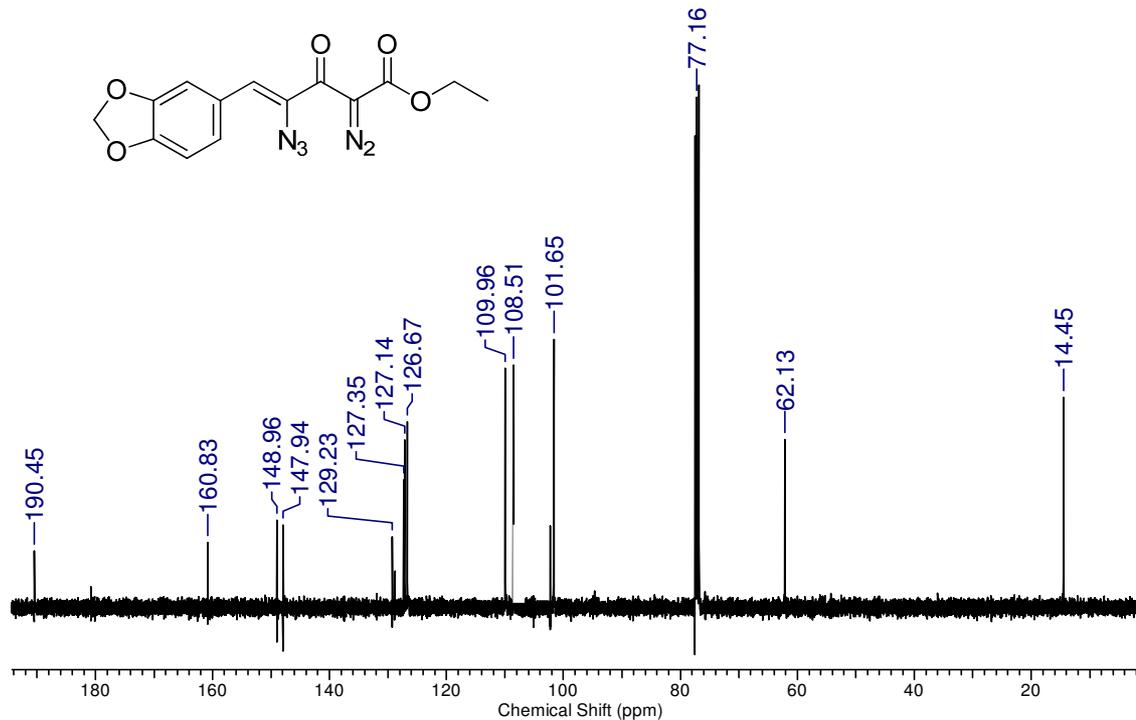
Anexo 42 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-4-Azido-2-diazo-5-(3-metoxifenil)-3-oxopent-4-enoato de etila (**123d**)



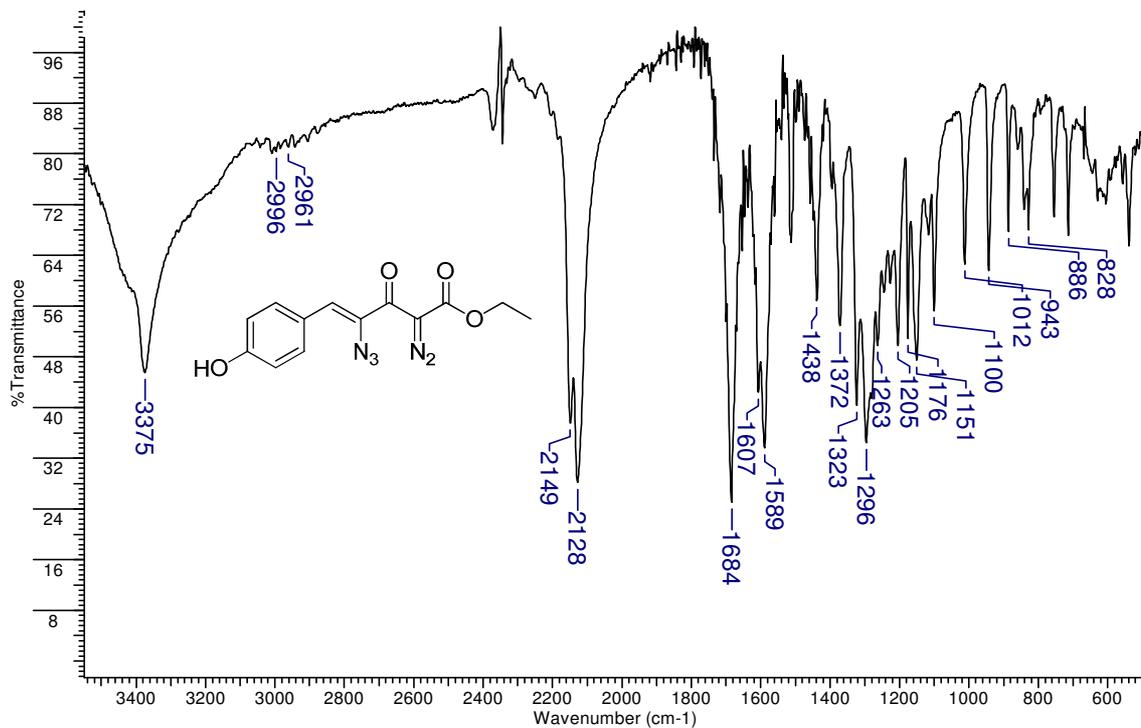
Anexo 43 - Espectro de IV (ZnSe) do (Z)-4-azido-5-(benzo-1,3-dioxol-5-il)-2-diazo-3-oxopent-4-enoato de etila (123e)



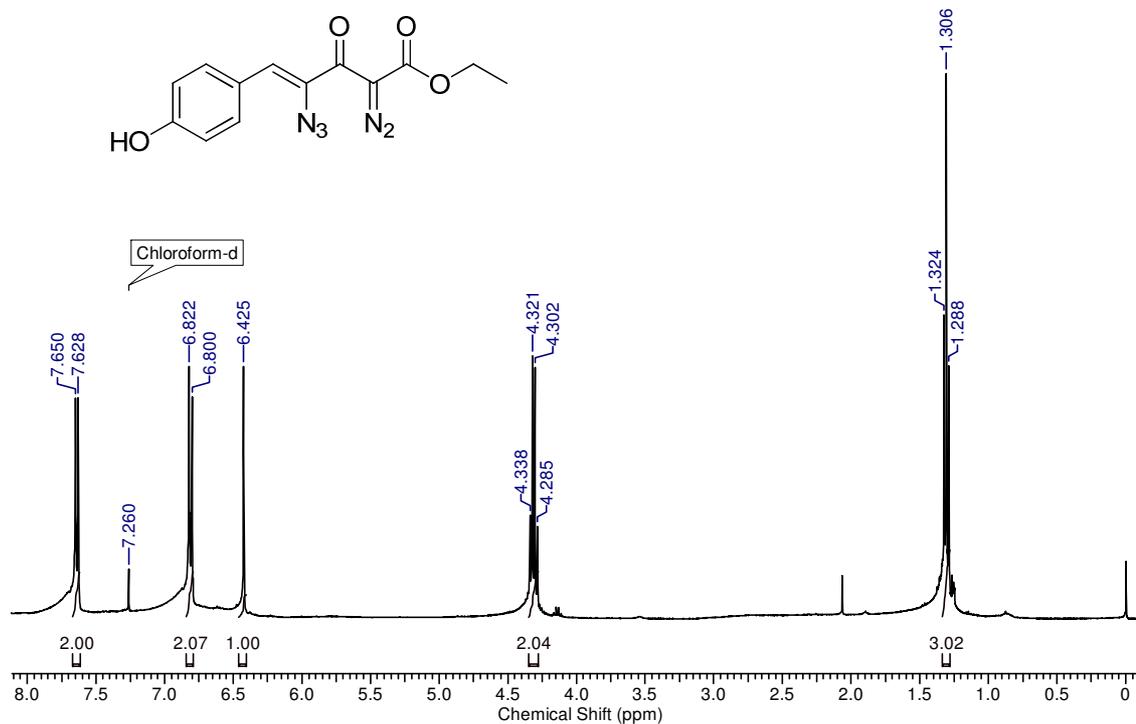
Anexo 44 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (Z)-4-azido-5-(benzo-1,3-dioxol-5-yl)-2-diazo-3-oxopent-4-enoato de etila (**123e**)



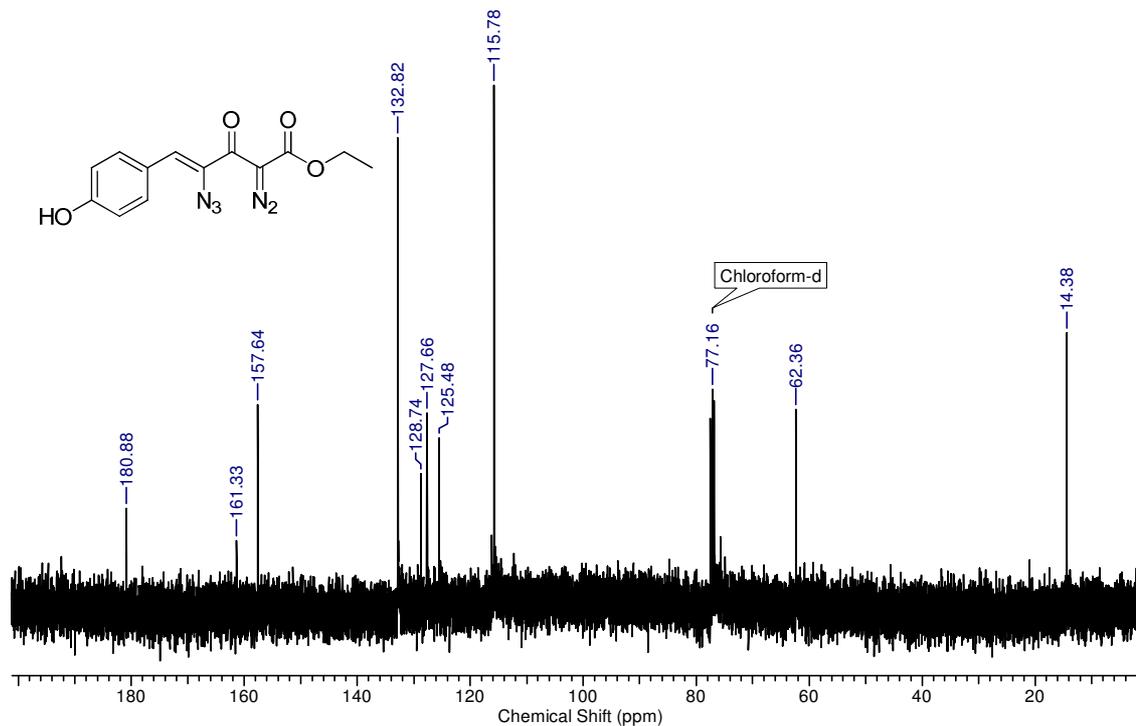
Anexo 45 - Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do (Z)-4-azido-5-(benzo-1,3-dioxol-5-il)-2-diazo-3-oxopent-4-enoato de etila (**123e**)



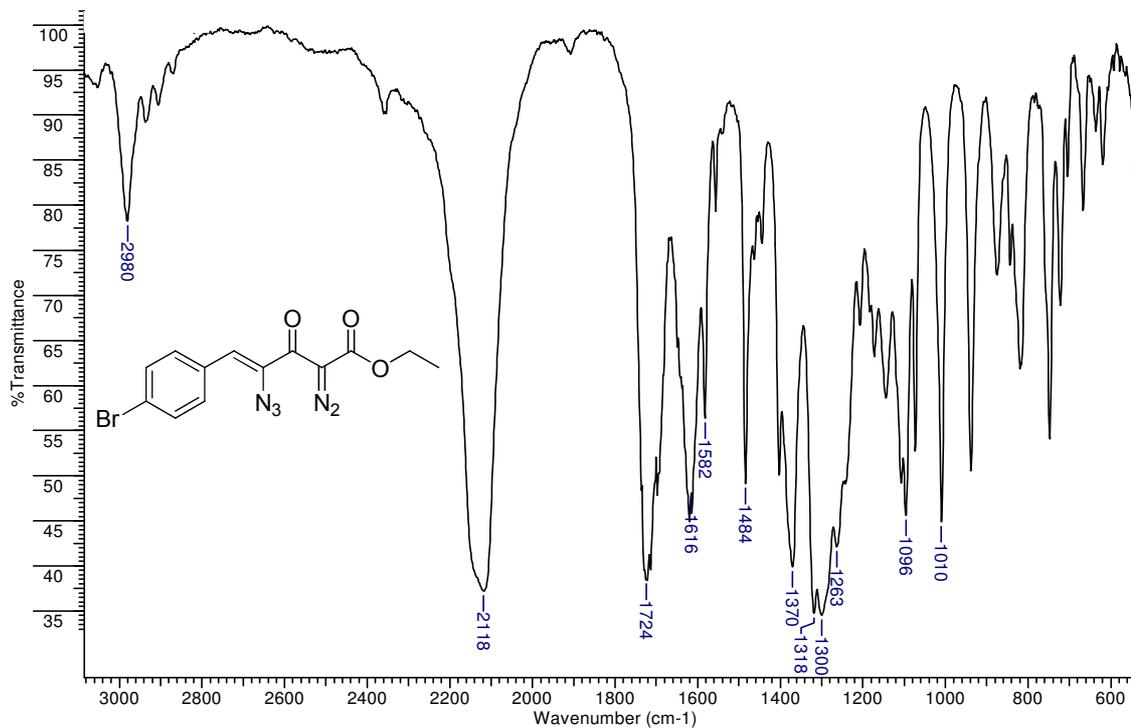
Anexo 46 - Espectro de IV (ZnSe) do (Z)-4-azido-2-diazo-5-(4-hidroxifenil)-3-oxopent-4-enoato de etila (**123f**)



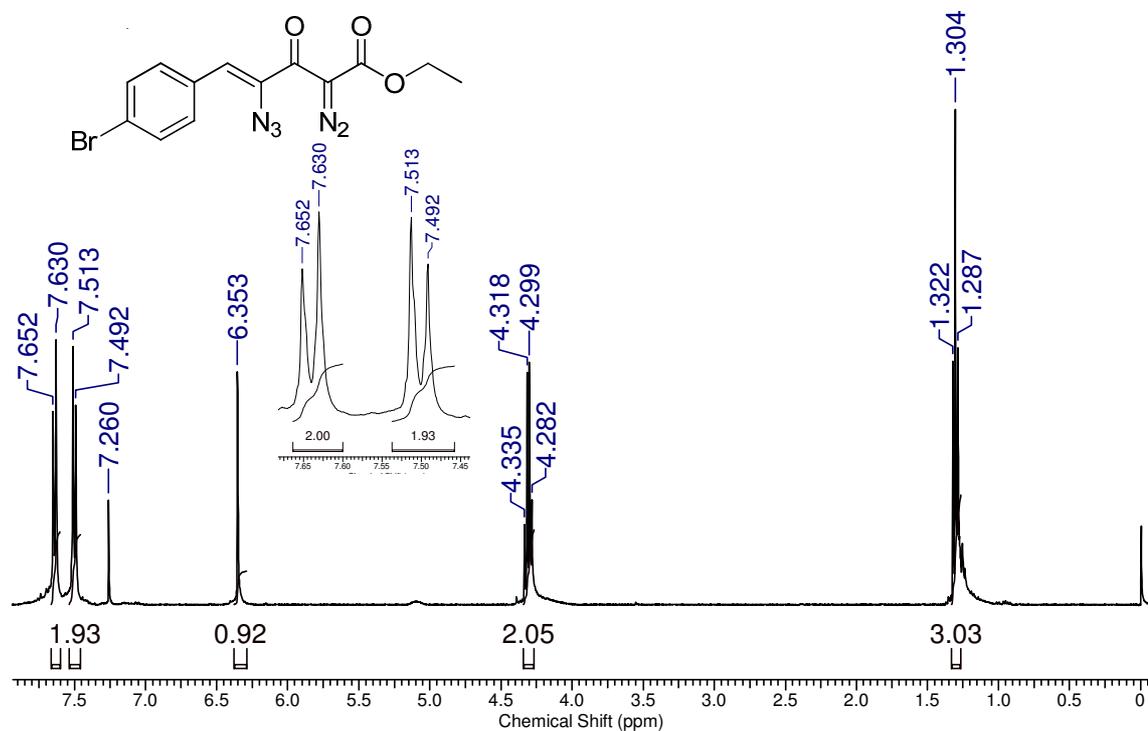
Anexo 47 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (Z)-4-azido-2-diazo-5-(4-hidroxifenil)-3-oxopent-4-enoato de etila (**123f**)



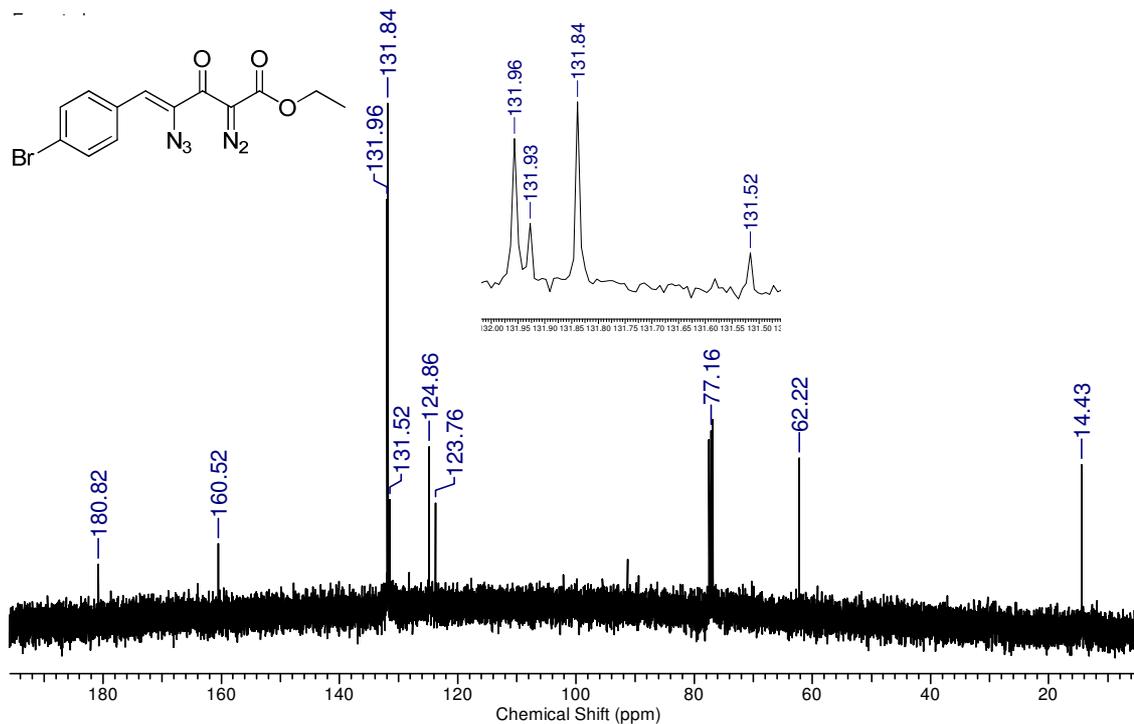
Anexo 48 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-4-azido-2-diazo-5-(4-hidroxiifenil)-3-oxopent-4-enoato de etila (**123f**)



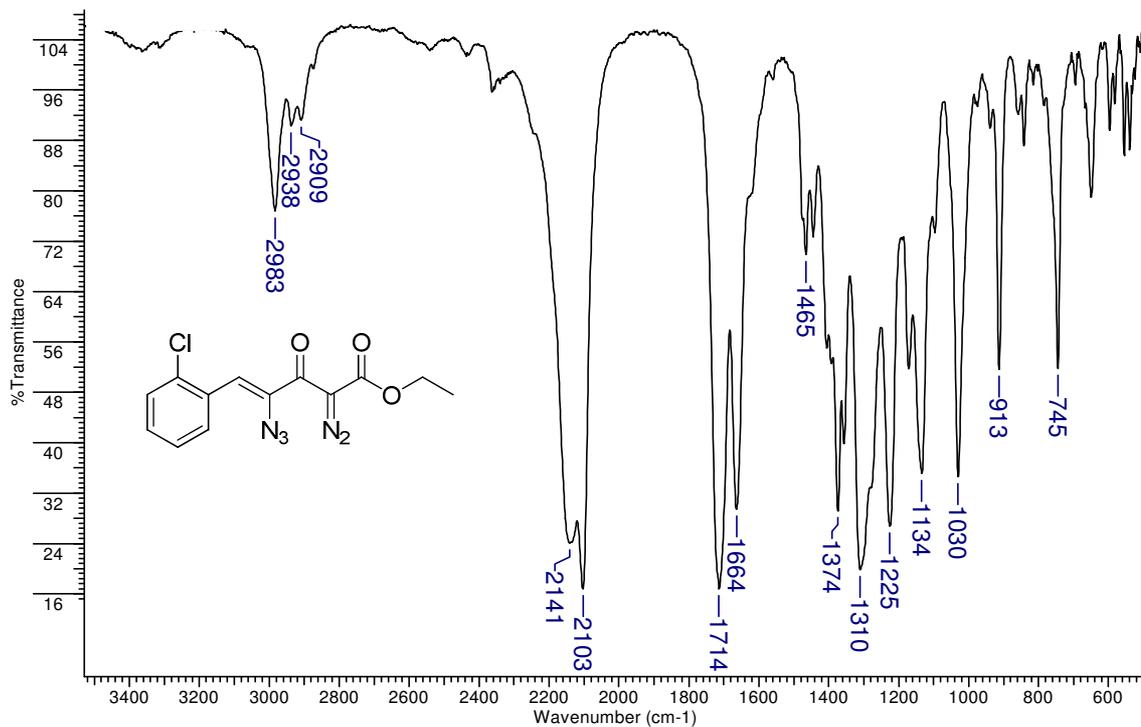
Anexo 49 - Espectro de IV (ZnSe) do (Z)-4-azido-5-(4-bromofenil)-2-diazo-3-oxopent-4-enoato de etila (**123g**)



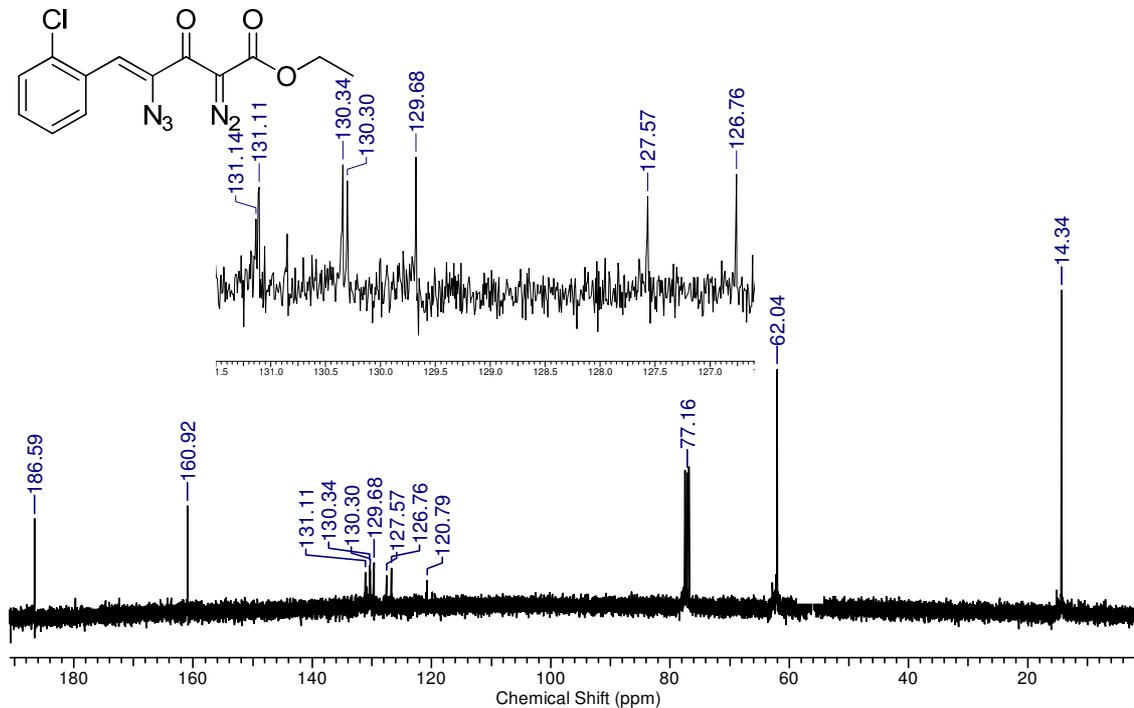
Anexo 50 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (Z)-4-azido-5-(4-bromofenil)-2-diazo-3-oxopent-4-enoato de etila (123g)



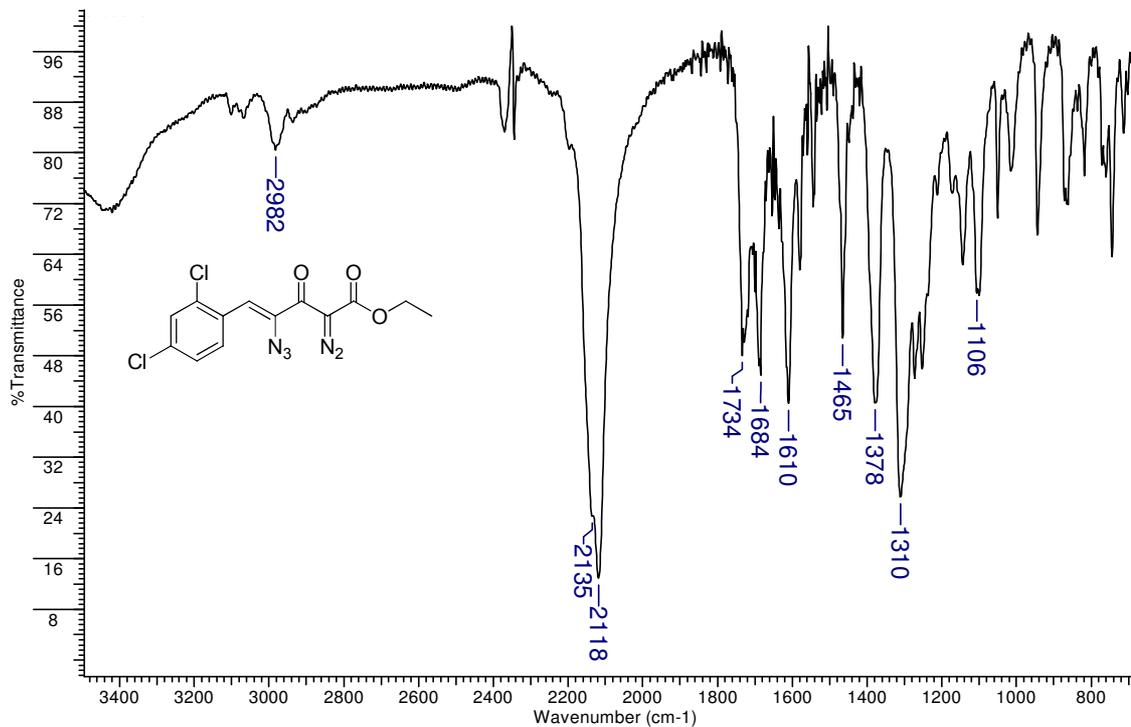
Anexo 51 - Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do (Z)-4-azido-5-(4-bromofenil)-2-diazo-3-oxopent-4-enoato de etila (**123g**)



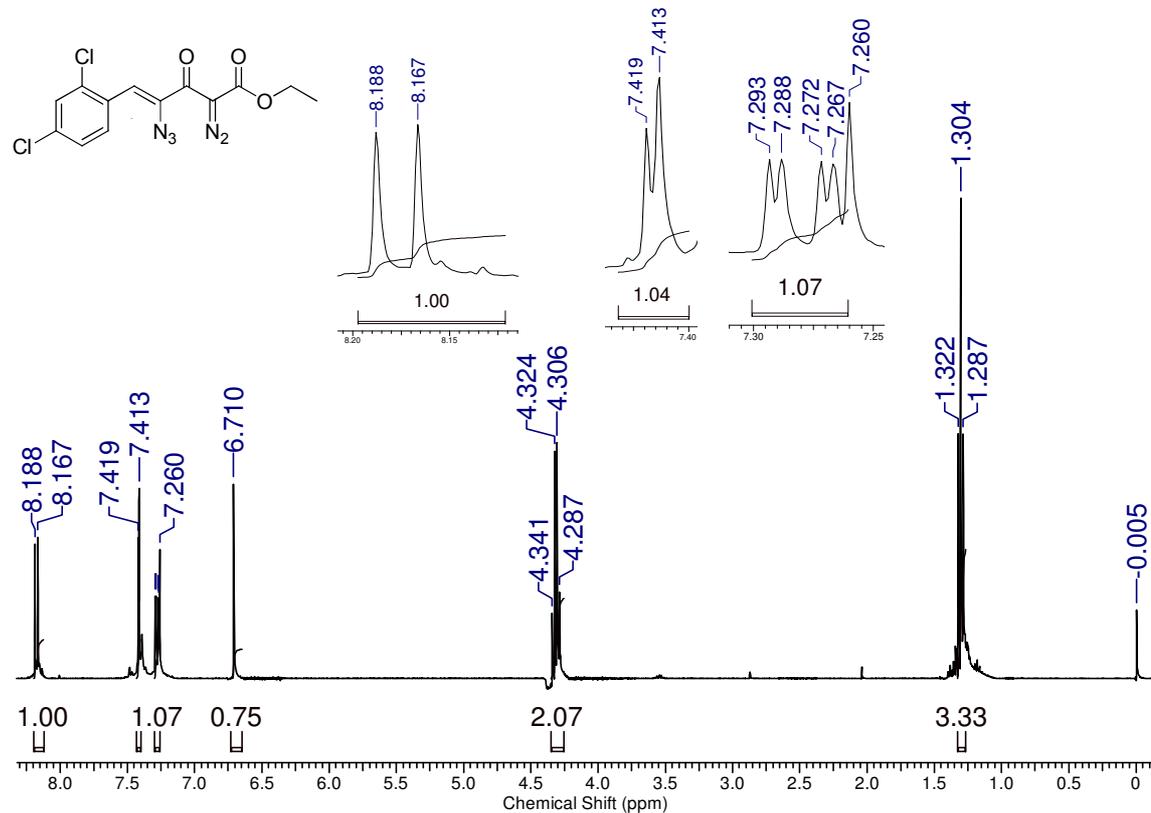
Anexo 52 - Espectro de IV (ZnSe) do (Z)-4-azido-5-(2-clorofenil)-2-diazo-3-oxopent-4-enoato de etila (123h)



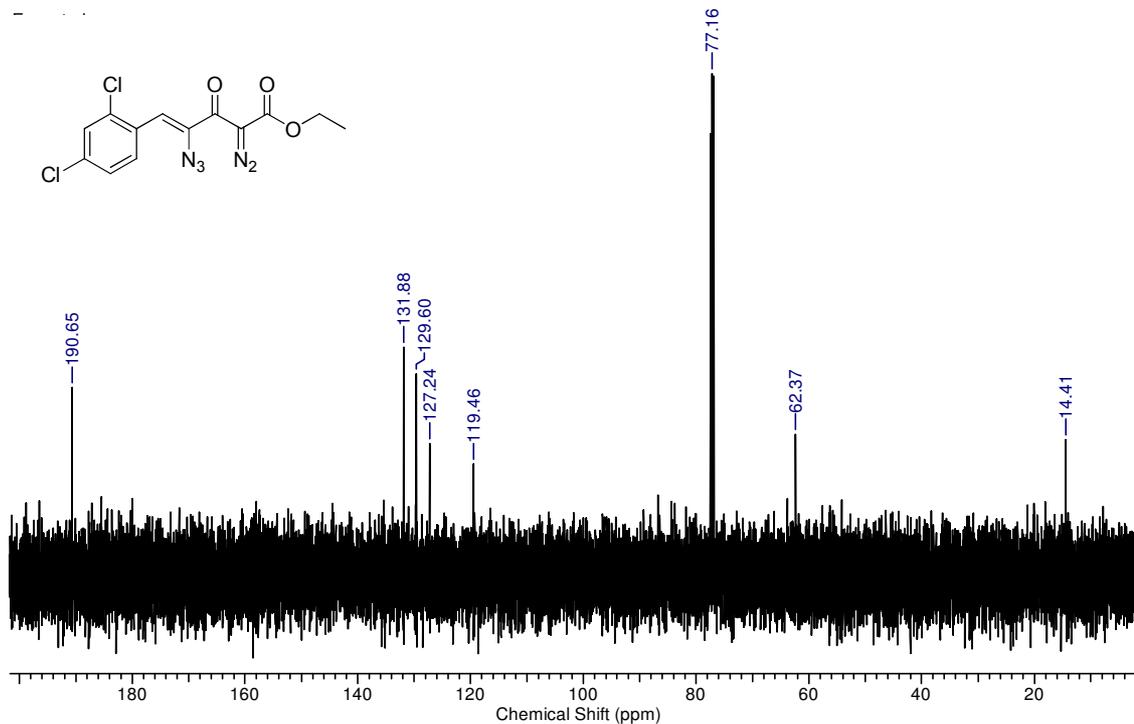
Anexo 54 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-4-azido-5-(2-clorofenil)-2-diazo-3-oxopent-4-enoato de etila (**123h**)



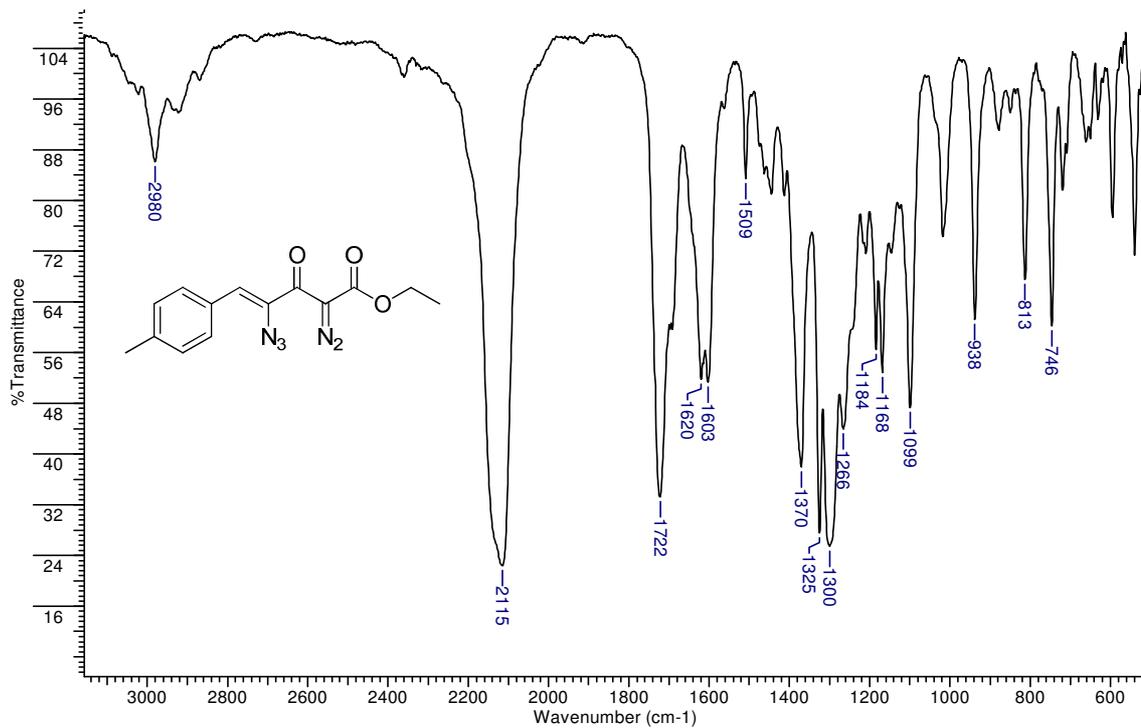
Anexo 55 - Espectro de IV (ZnSe) do (Z)-4-azido-5-(2,4-diclorofenil)-2-diazo-3-oxopent-4-enoato de etila (**123i**)



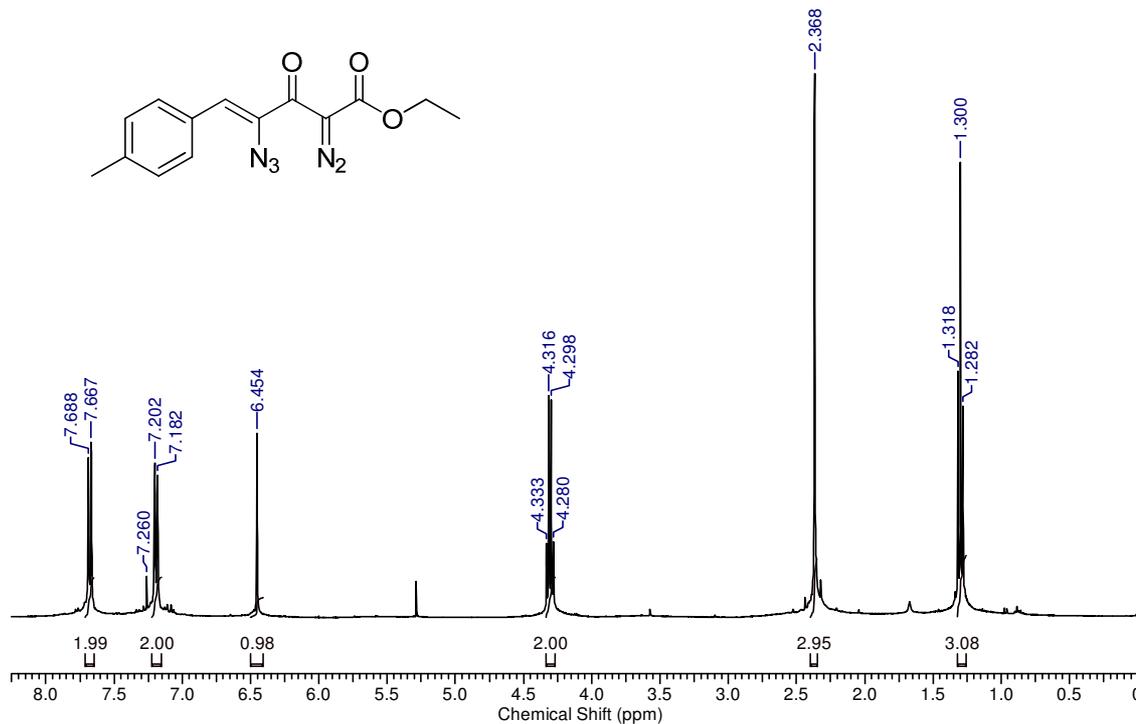
Anexo 56 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (Z)-4-azido-5-(2,4-diclorofenil)-2-diazo-3-oxopent-4-enoato de etila (**123i**)



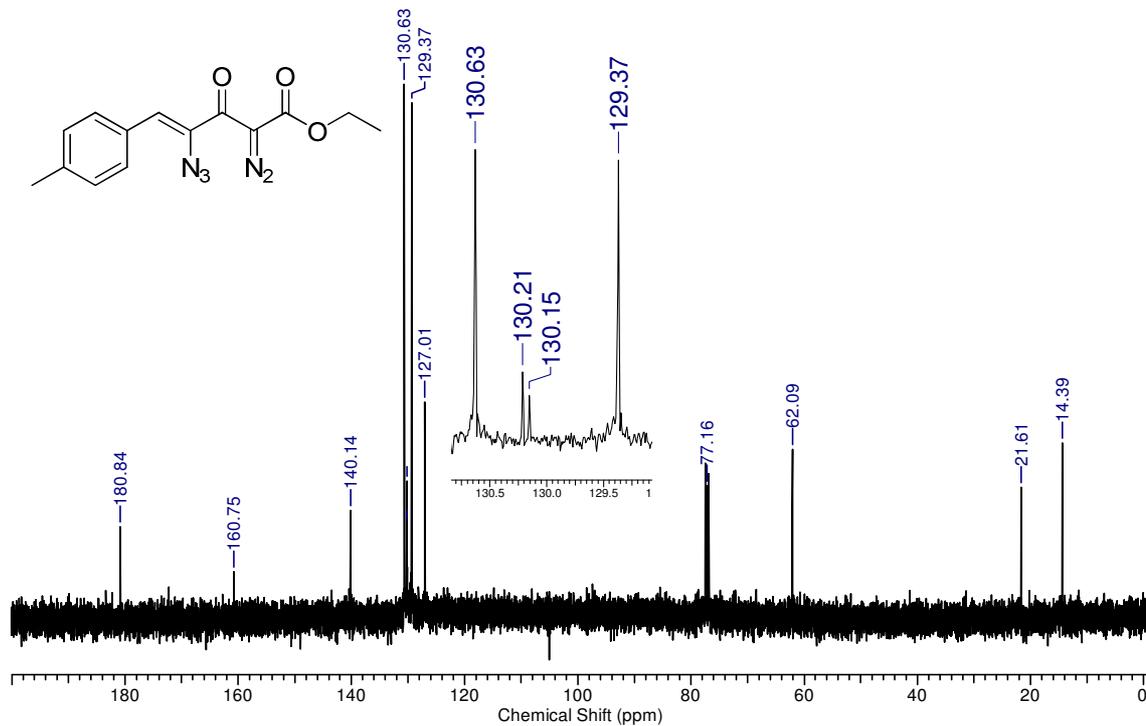
Anexo 57 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-4-azido-5-(2,4-diclorofenil)-2-diazo-3-oxopent-4-enoato de etila (**124i**)



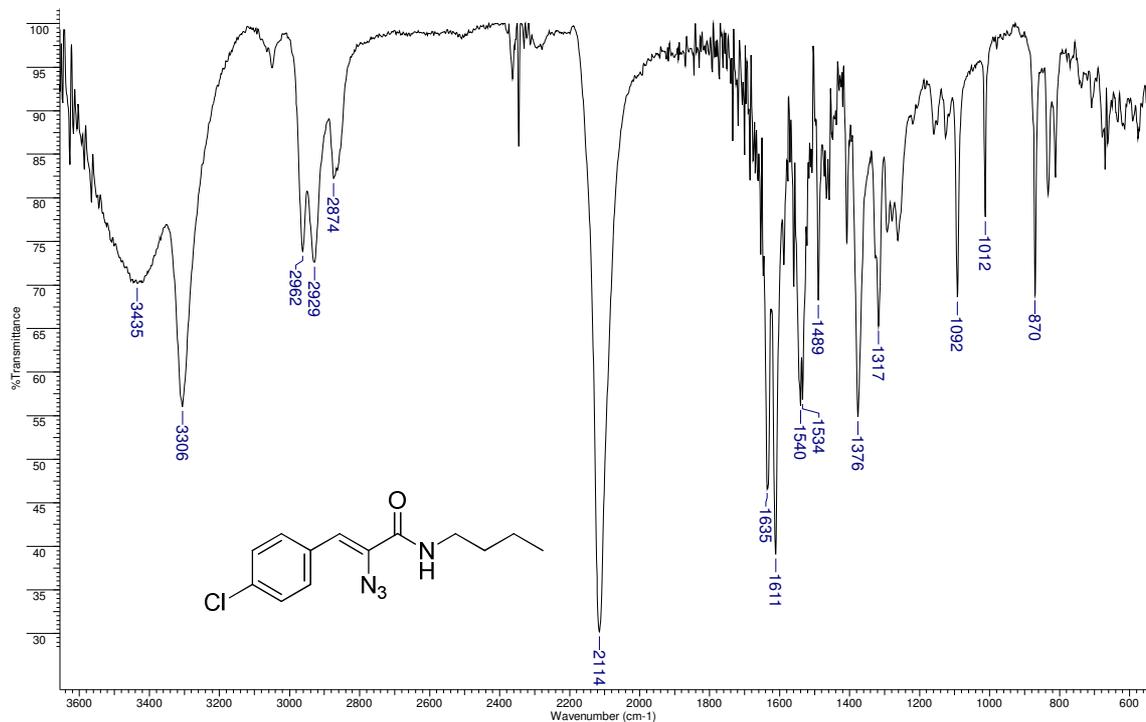
Anexo 58 - Espectro de IV (ZnSe) do (Z)-4-azido-2-diazo-5-(4-metilfenil)-3-oxopent-4-enoato de etila (123j)



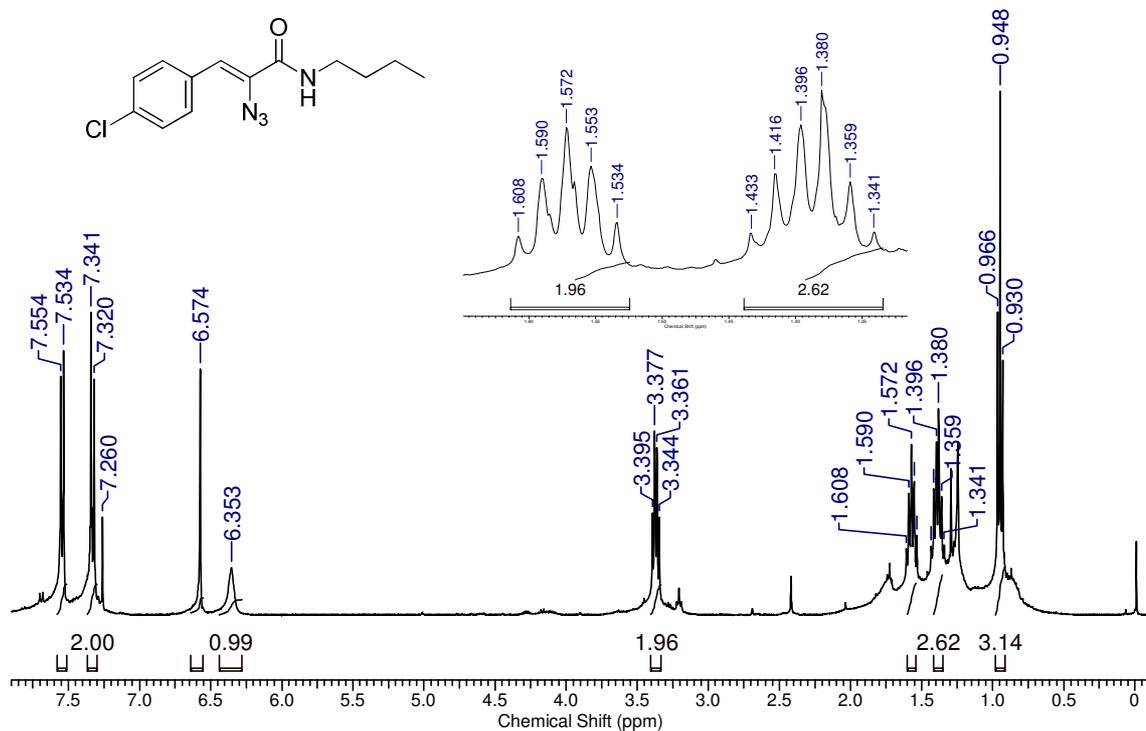
Anexo 59 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (Z)-4-azido-2-diazo-5-(4-metilfenil)-3-oxopent-4-enoato de etila (**123j**)



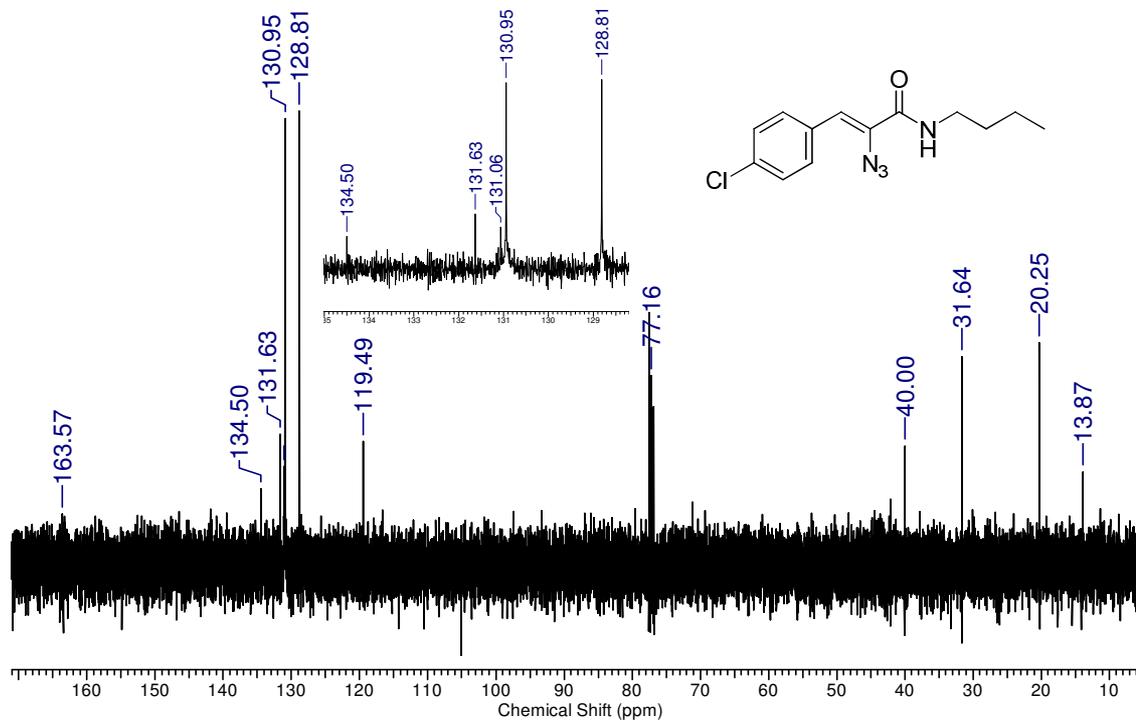
Anexo 60 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-4-azido-2-diazo-5-(4-metilfenil)-3-oxopent-4-enoato de etila (**123j**)



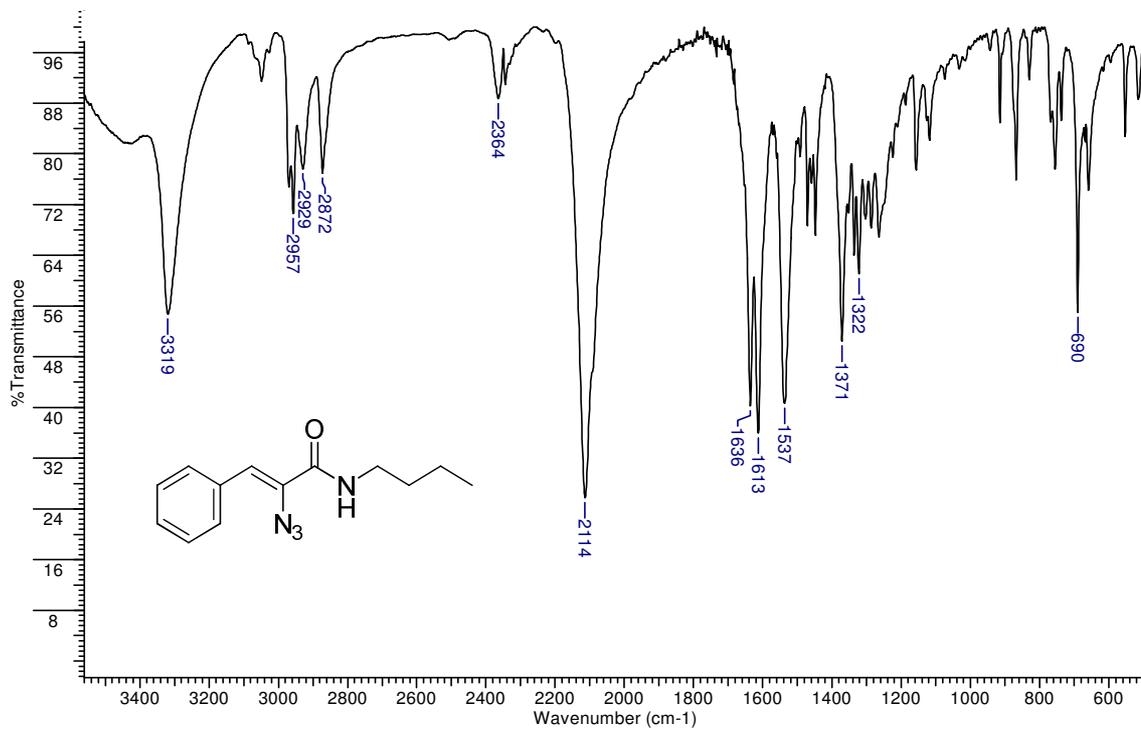
Espectro de IV (ZnSe) do (Z)-2-azido-N-butil-3-(4-clorofenil)acrilamida (**130a**)



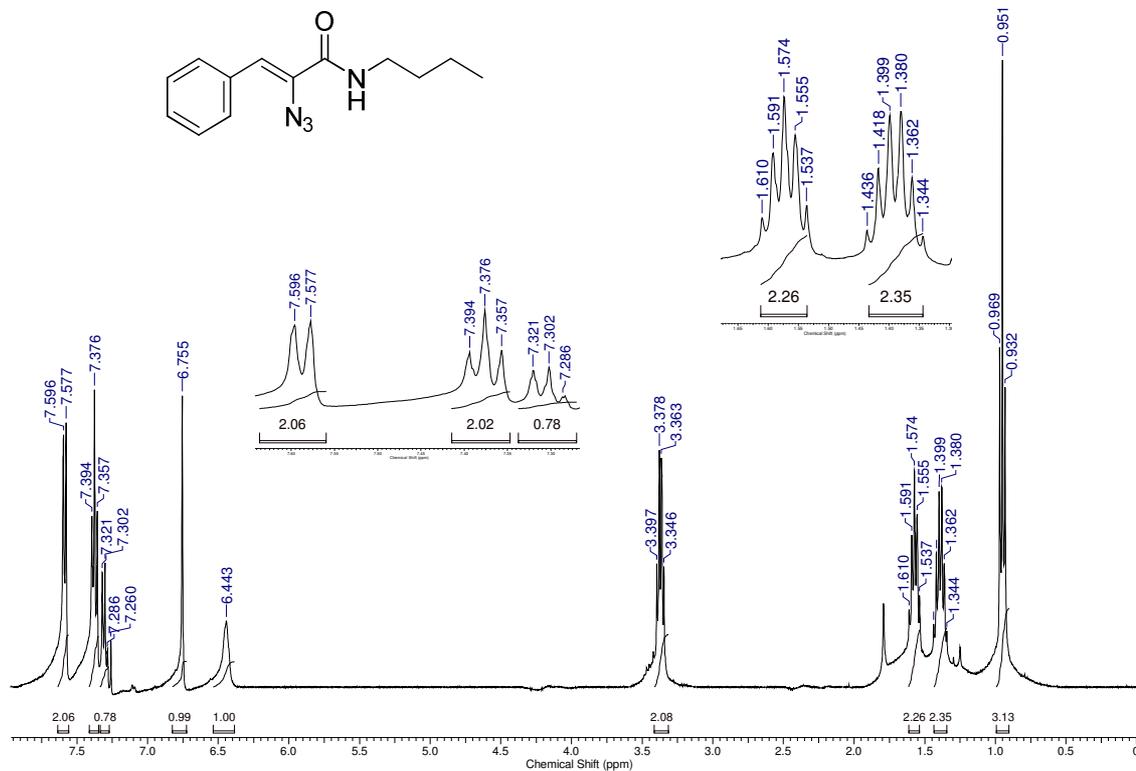
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (Z)-2-azido-N-butil-3-(4-clorofenil)acrilamida (**130a**)



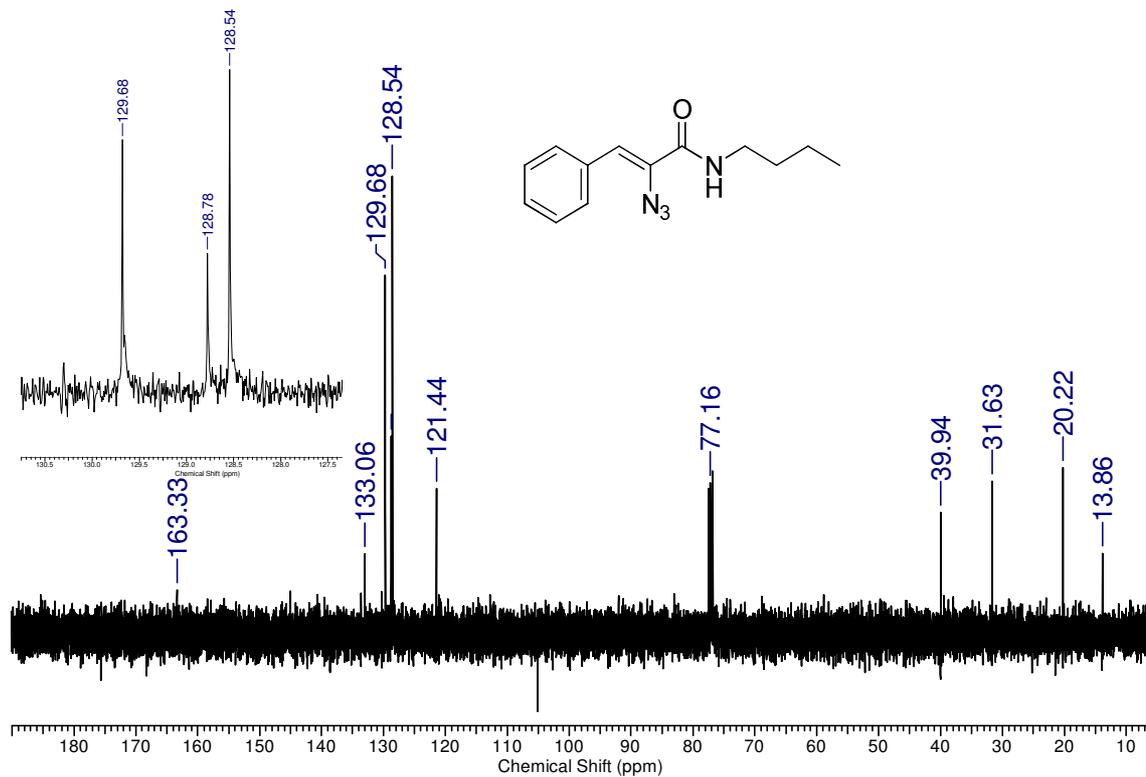
Anexo 63 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-azido-N-butil-3-(4-clorofenil)acrilamida (**130a**)



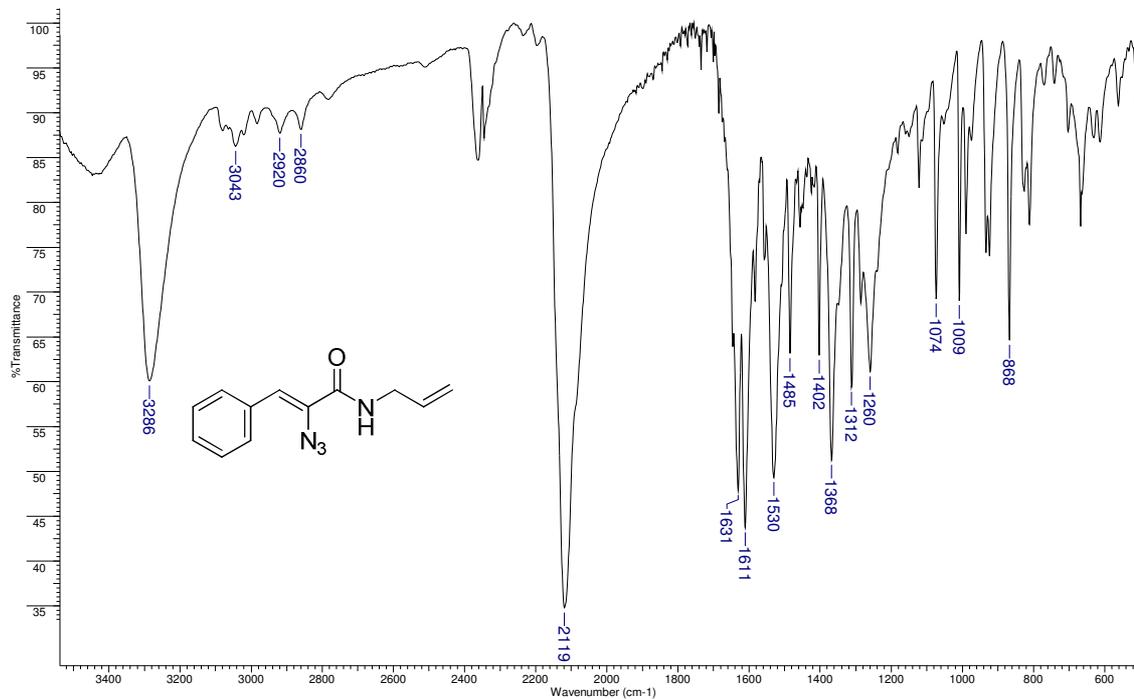
Anexo 64 - Espectro de IV (ZnSe) do (Z)-2-azido-N-butyl-3-fenilacrilamida (130b)



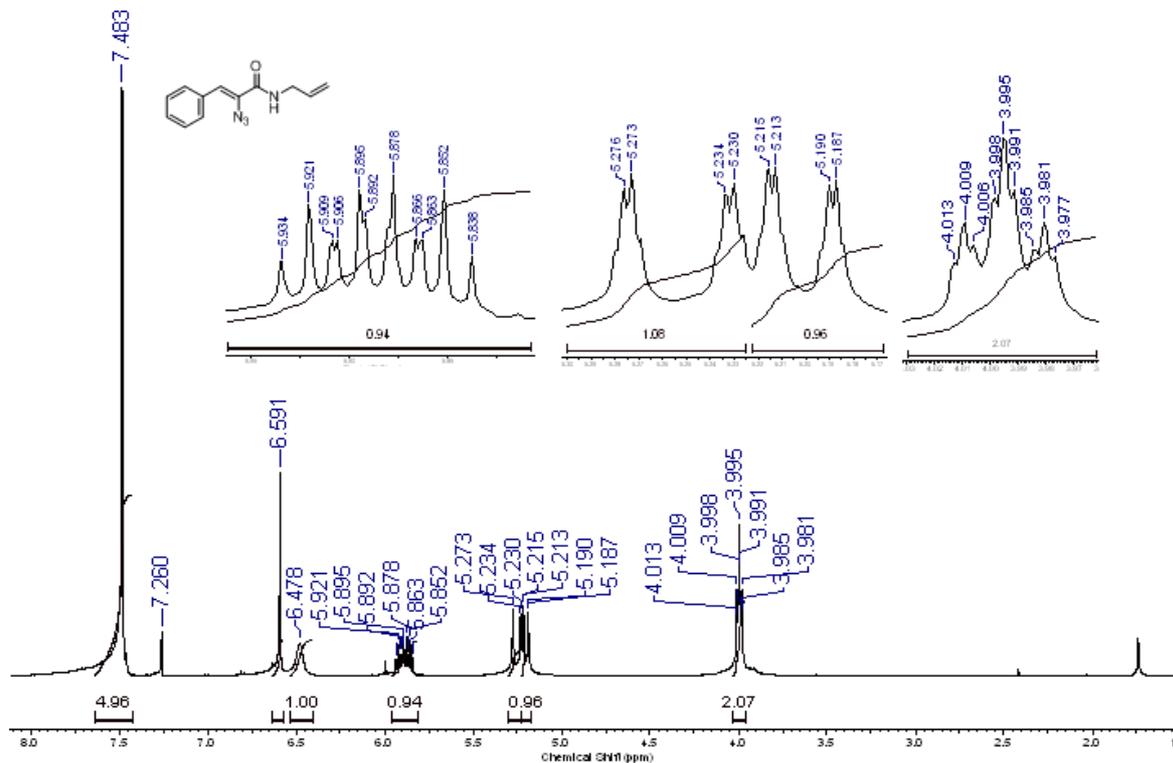
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (Z)-2-azido-N-butil-3-fenilacrilamida (**130b**)



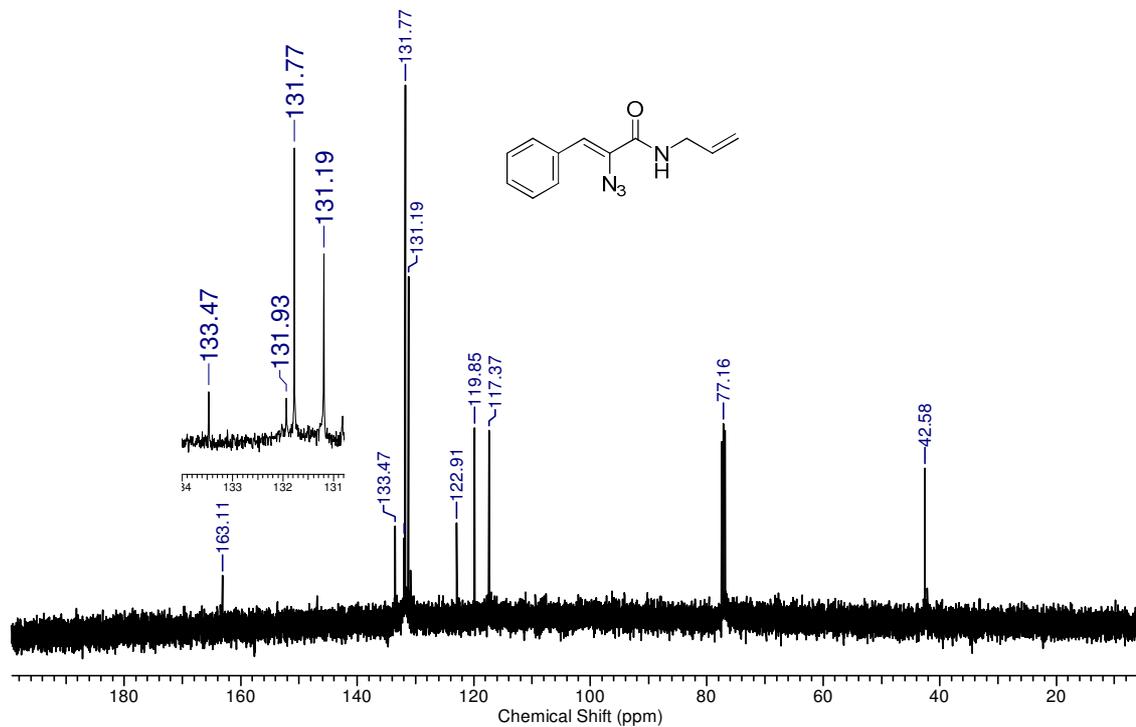
Anexo 66 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-azido-N-butil-3-fenilacrilamida (130b)



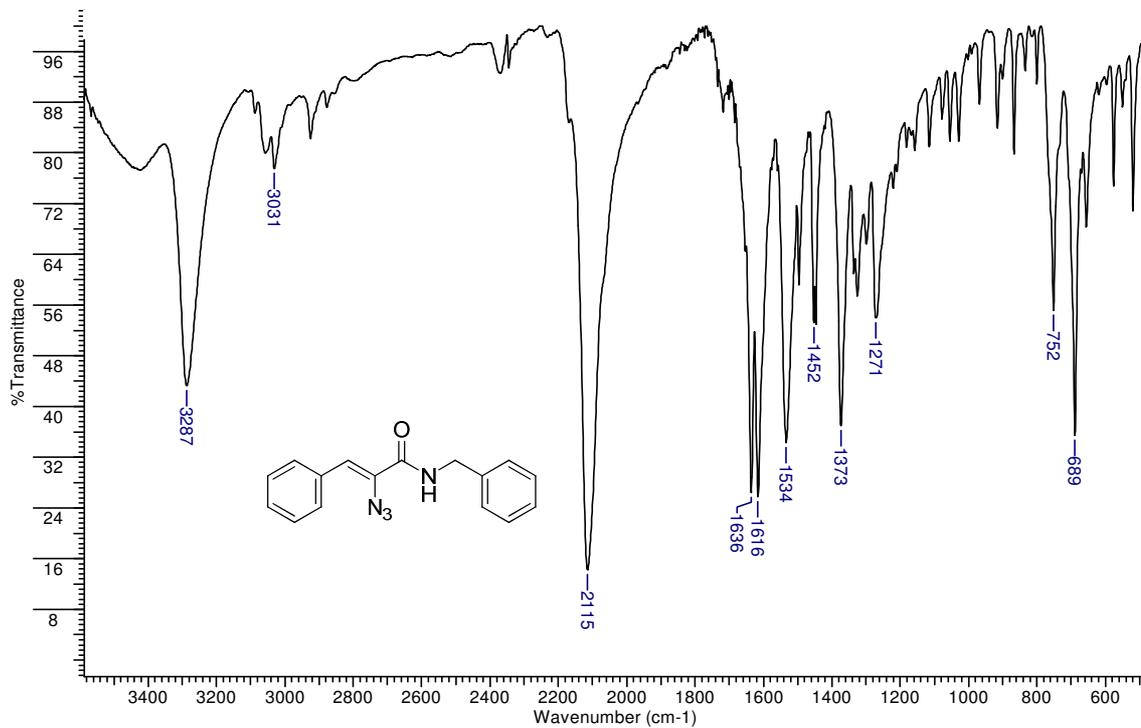
Anexo 67 - Espectro de IV (ZnSe) do (Z)-N-aliil-2-azido-3-fenilacrilamida (130c)



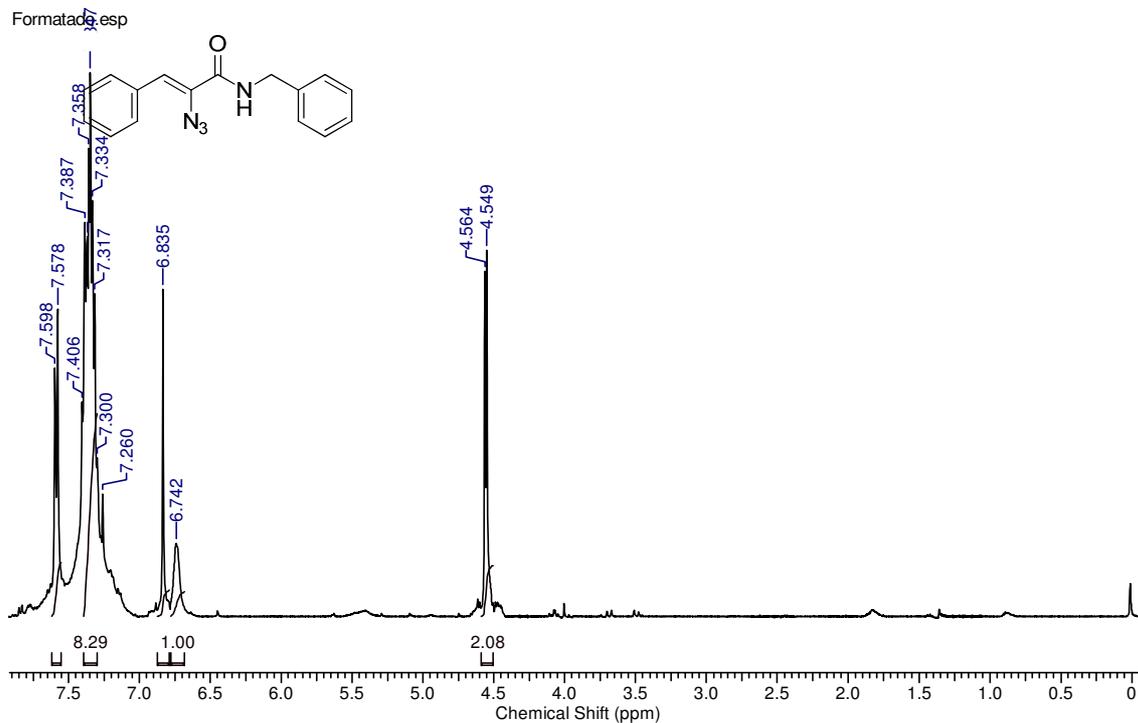
Anexo 68 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do *N*-alil-2-azido-3-fenilacrilamida (130c)



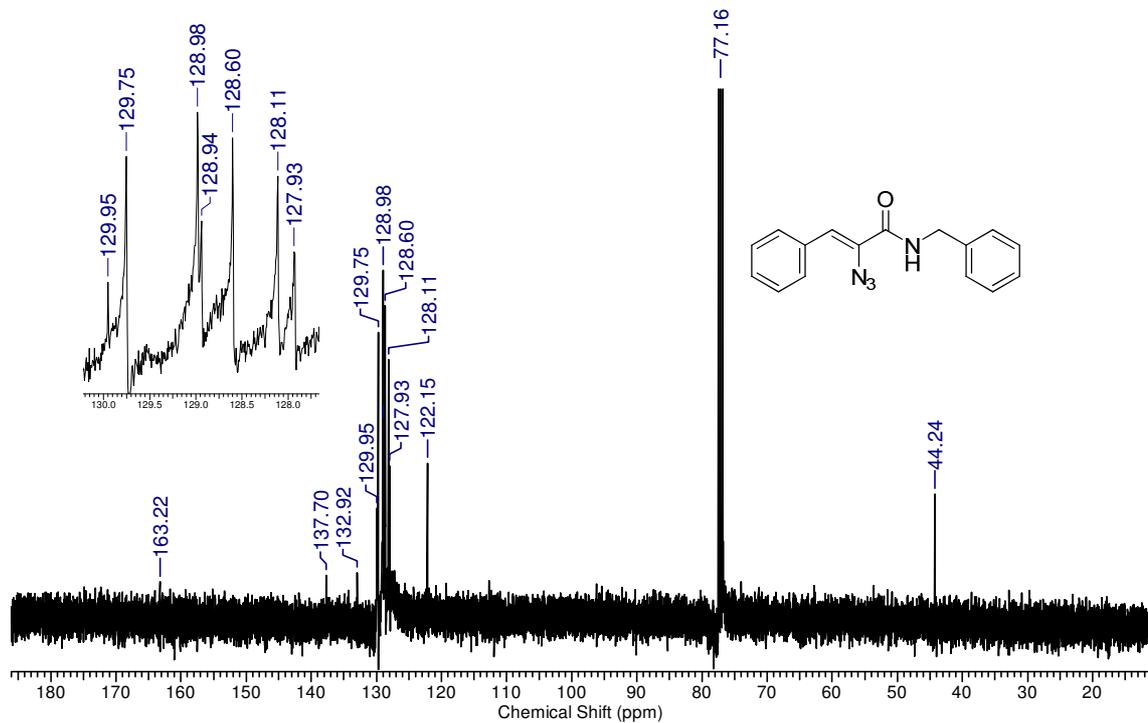
Anexo 69 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-N-allyl-2-azido-3-fenilacrilamida (130c)



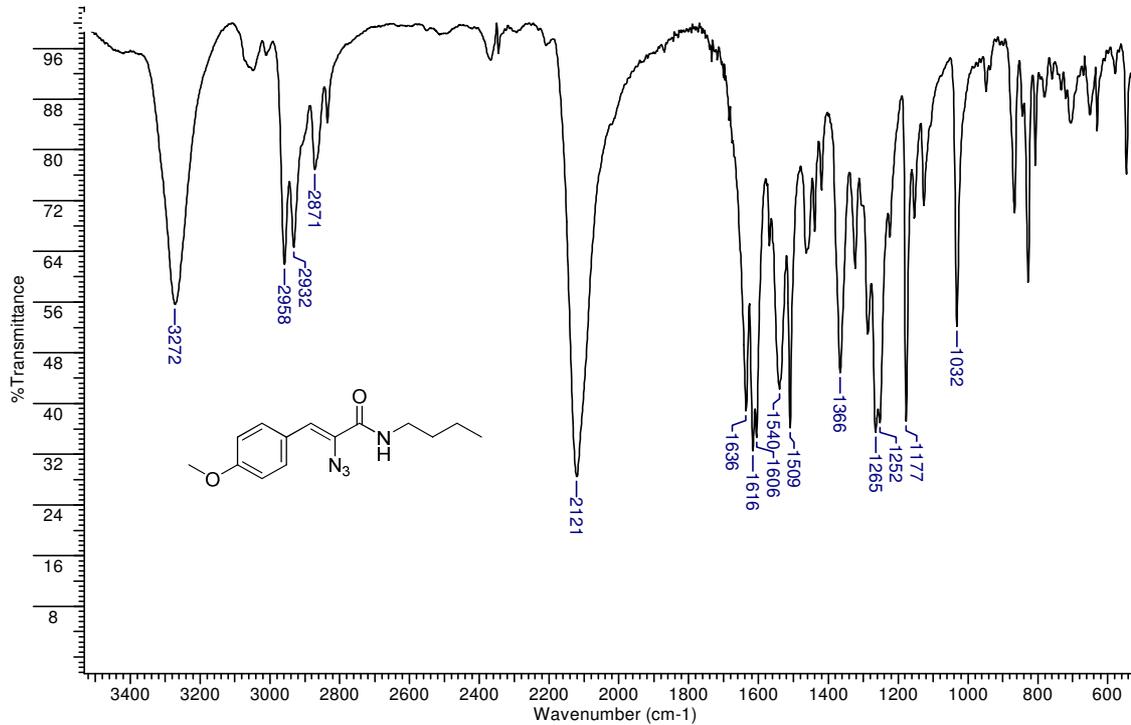
Anexo 70 - Espectro de IV (ZnSe) do (Z)-2-azido-N-benzil-3-fenilacrilamida (**130d**)



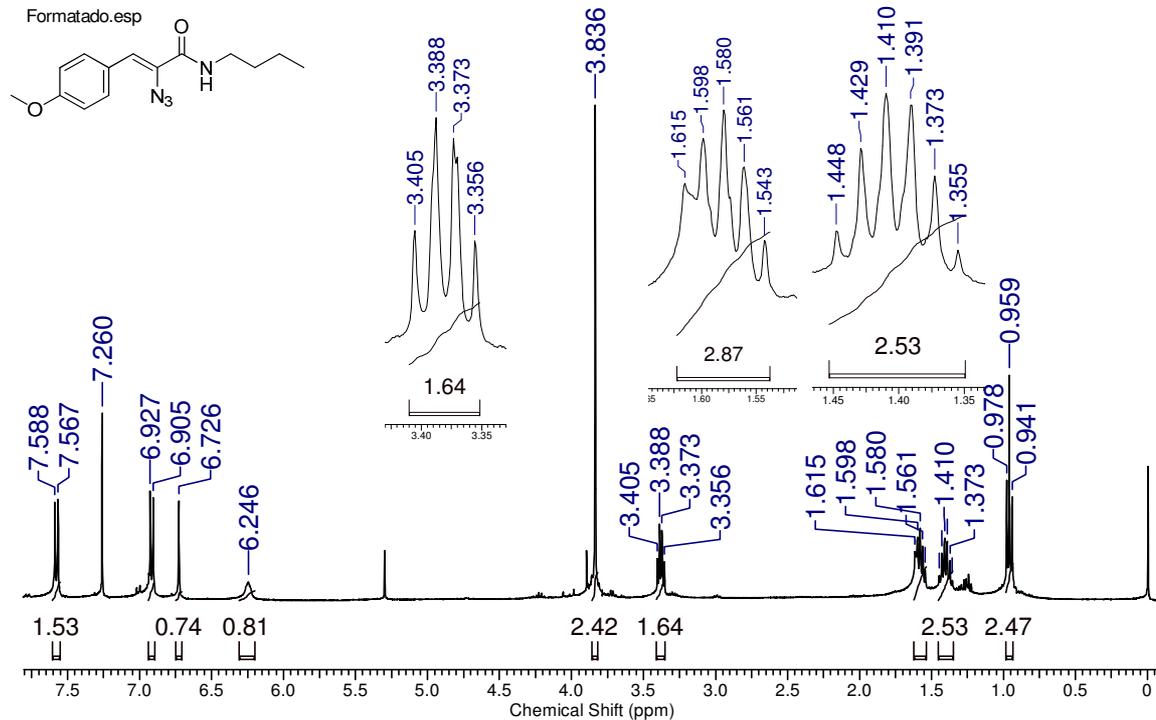
Anexo 71 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-azido-N-benzil-3-fenilacrilamida (**130d**)



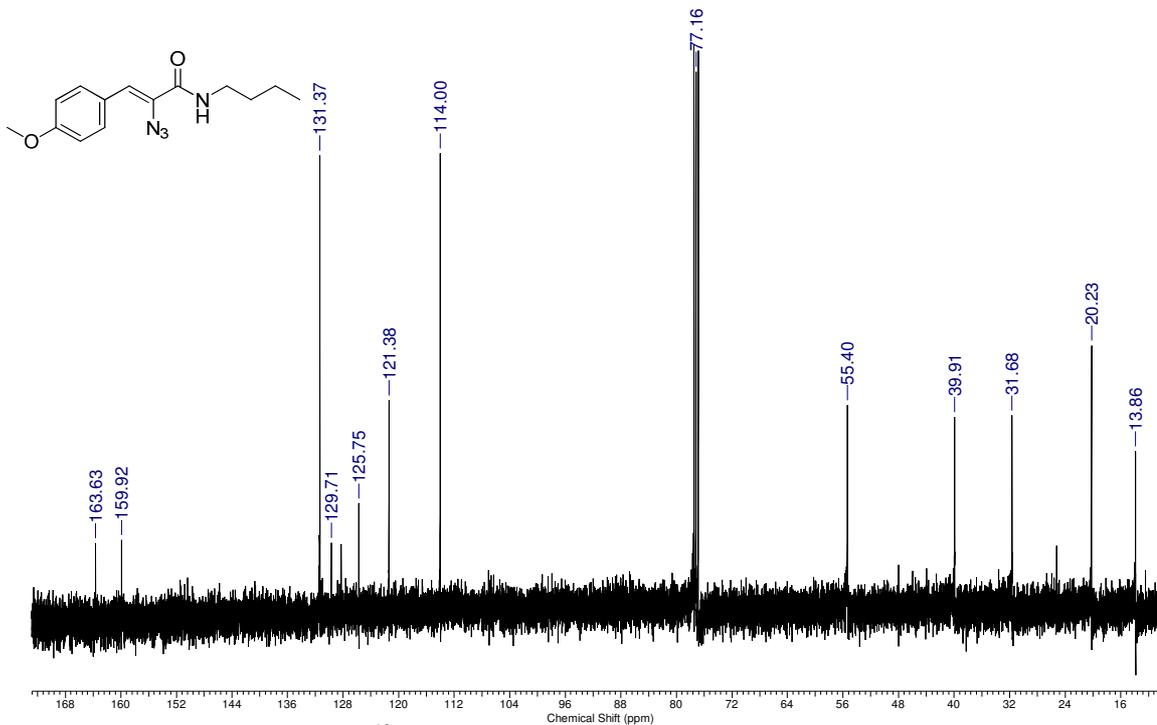
Anexo 72 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-azido-N-benzil-3-fenilacrilamida (**130d**)



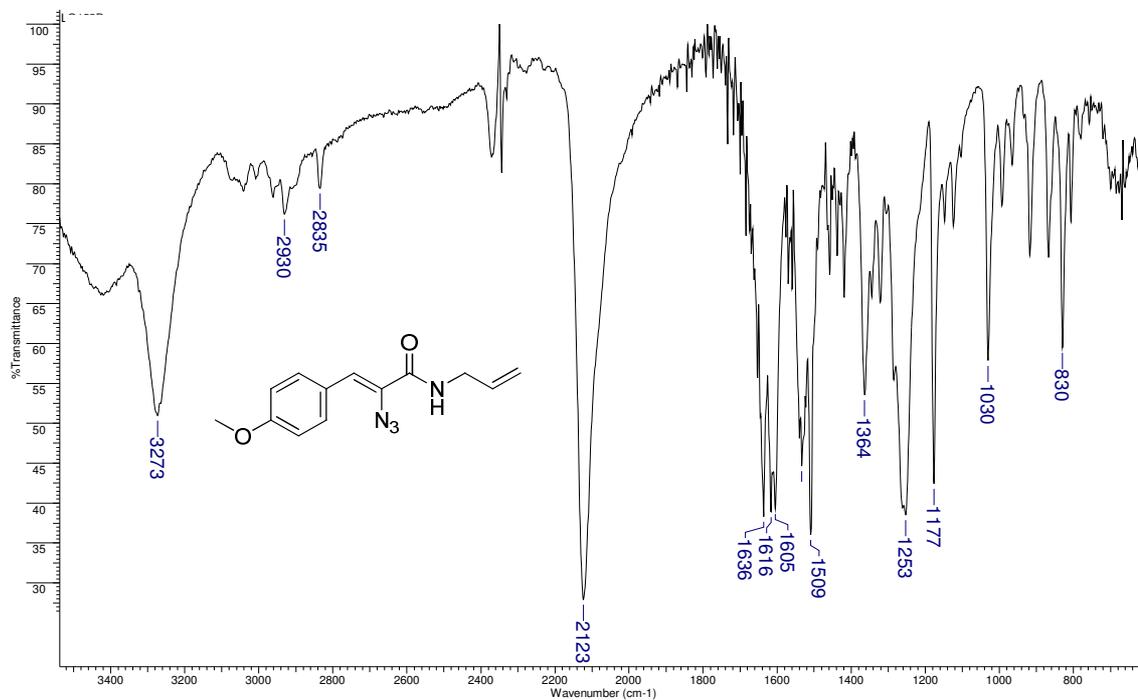
Anexo 73 - Espectro de IV (ZnSe) do (Z)-2-azido-N-butil-3-(4-metoxifenil)acrilamida (130e)



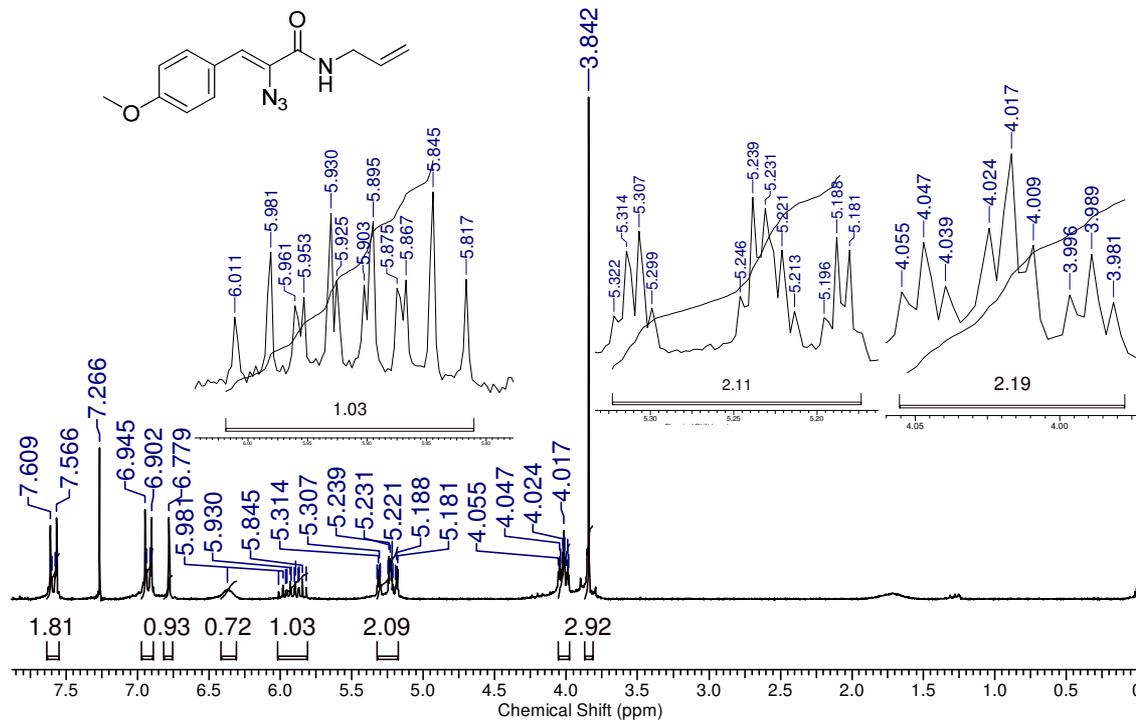
Anexo 74 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-azido-N-butyl-3-(4-metoxifenil)acrilamida (**130e**)



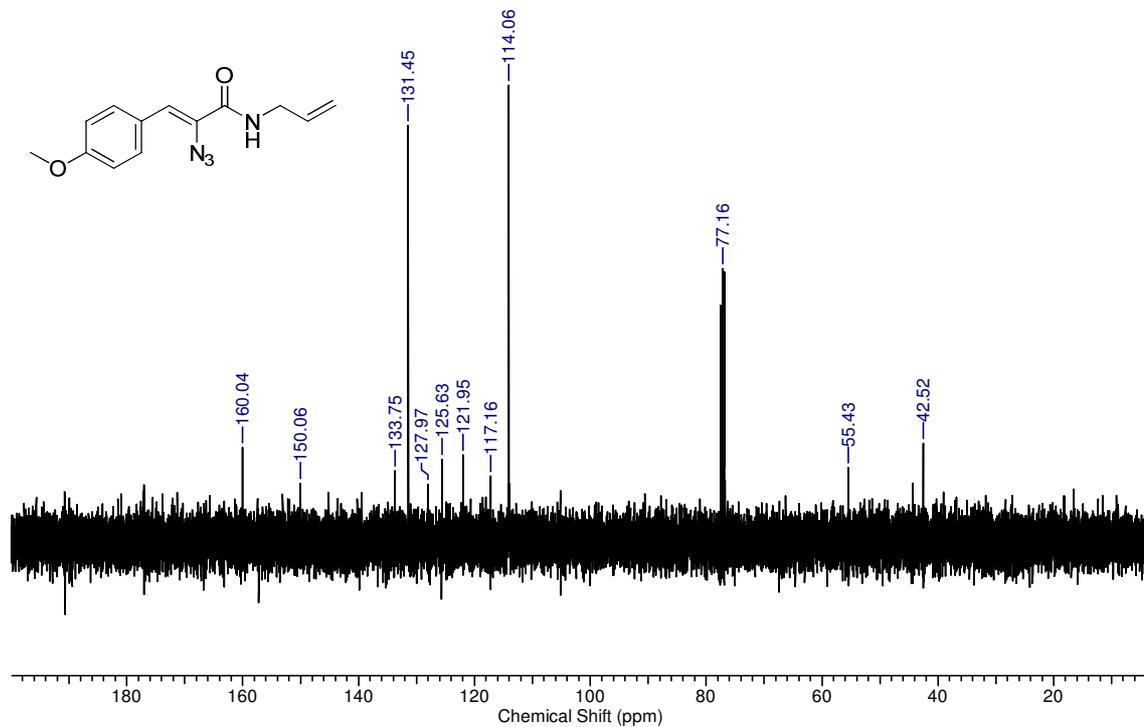
Anexo 75 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-azido-N-butil-3-(4-metoxifenil)acrilamida (130e)



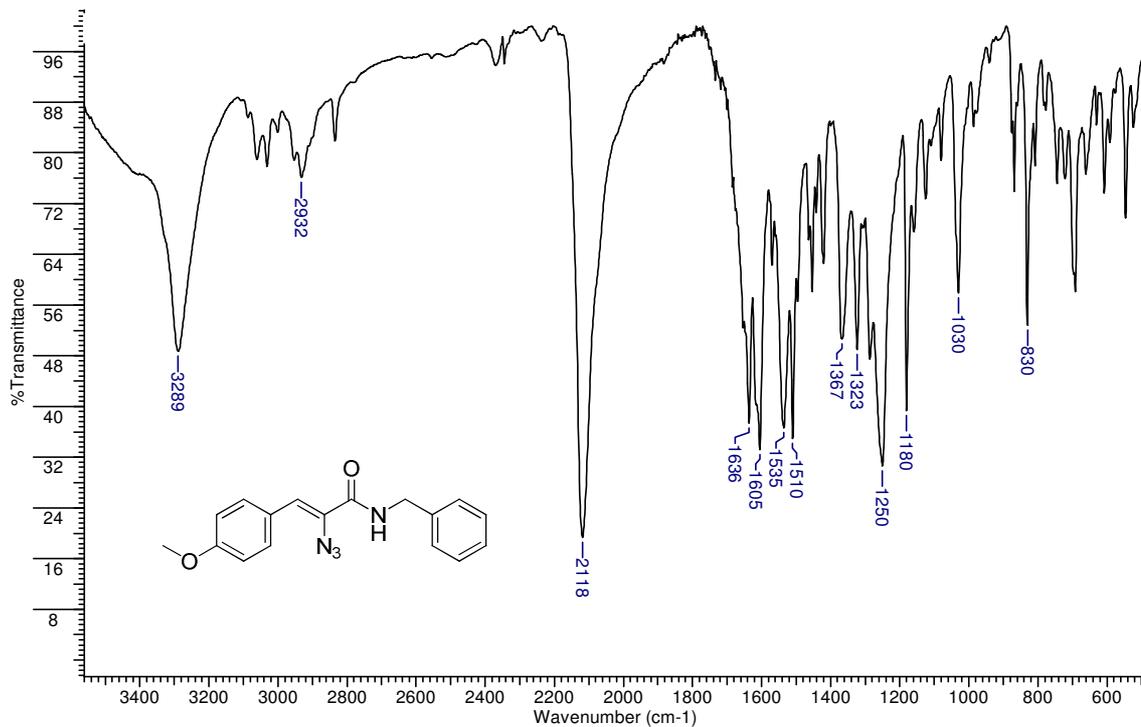
Anexo 76 - Espectro de IV (ZnSe) do (Z)-N-ali-2-azido-3-(4-metoxifenil)acrilamida (130f)



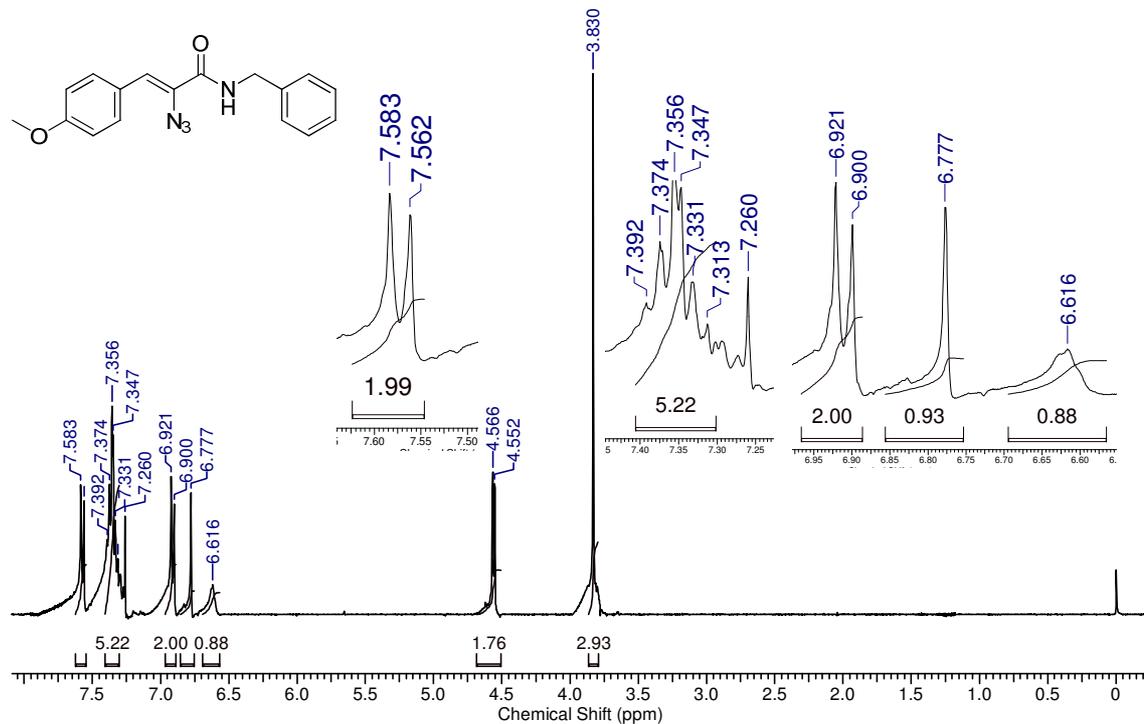
Anexo 77 - Espectro de RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) do (Z)-N-aliil-2-azido-3-(4-metoxifenil)acrilamida (**130f**)



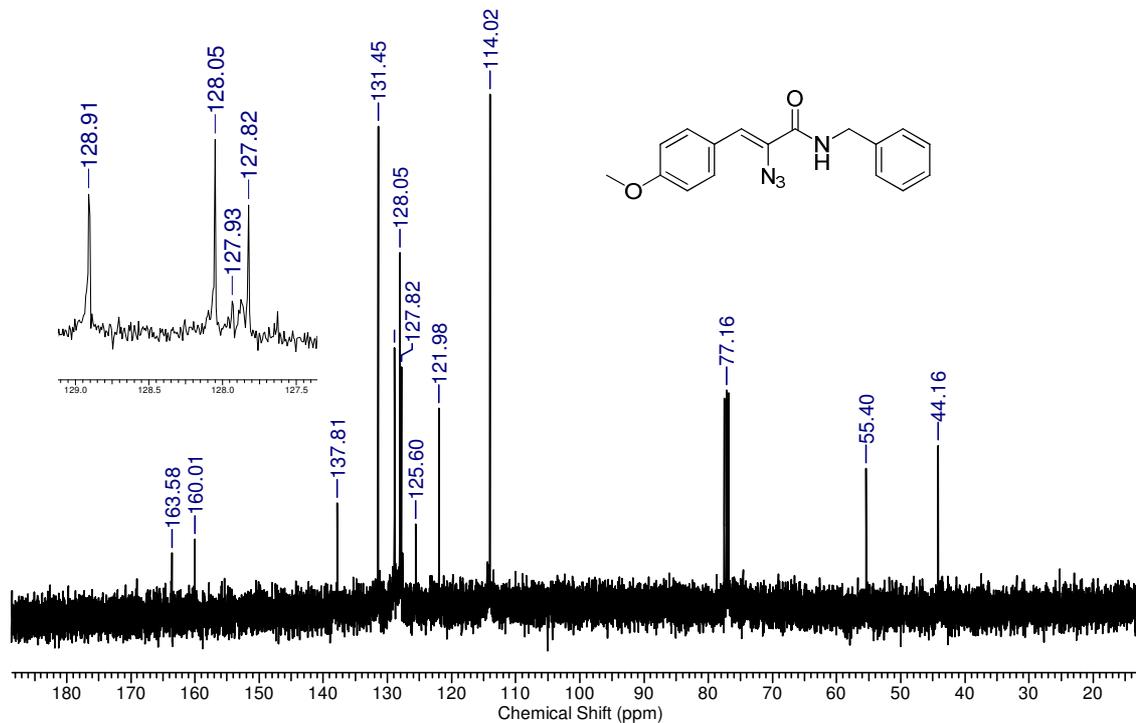
Anexo 78 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-N-aliil-2-azido-3-(4-metoxifenil)acrilamida (**130f**)



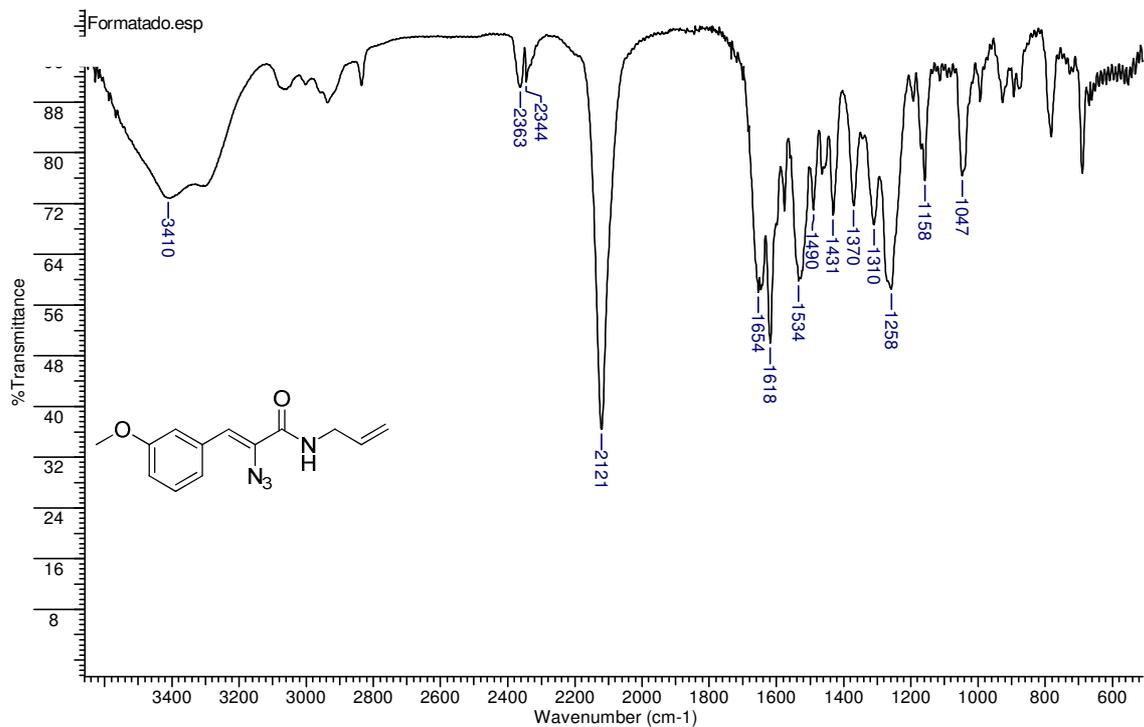
Anexo 79 - Espectro de IV (ZnSe) do (Z)-2-azido-N-benzil-3-(4-metoxifenil)acrilamida (130g)



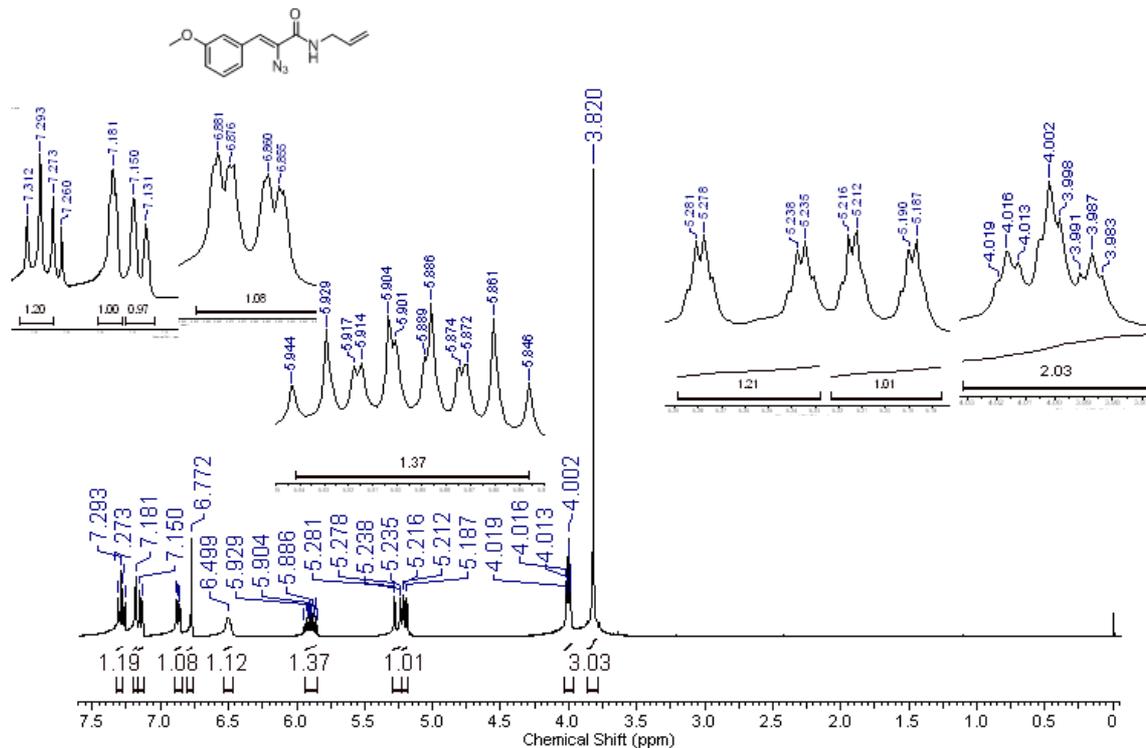
Anexo 80 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (Z)-2-azido-N-benzil-3-(4-metoxifenil)acrilamida (**130g**)



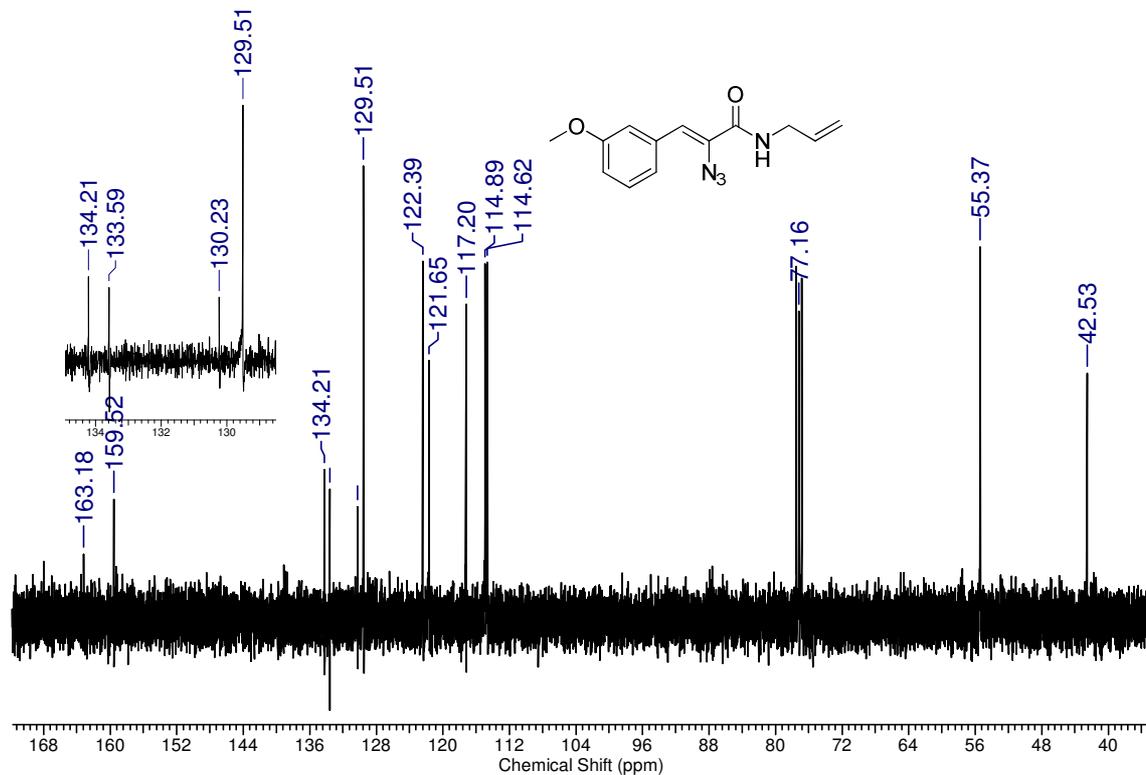
Anexo 81 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-azido-N-benzil-3-(4-metoxifenil)acrilamida (130g)



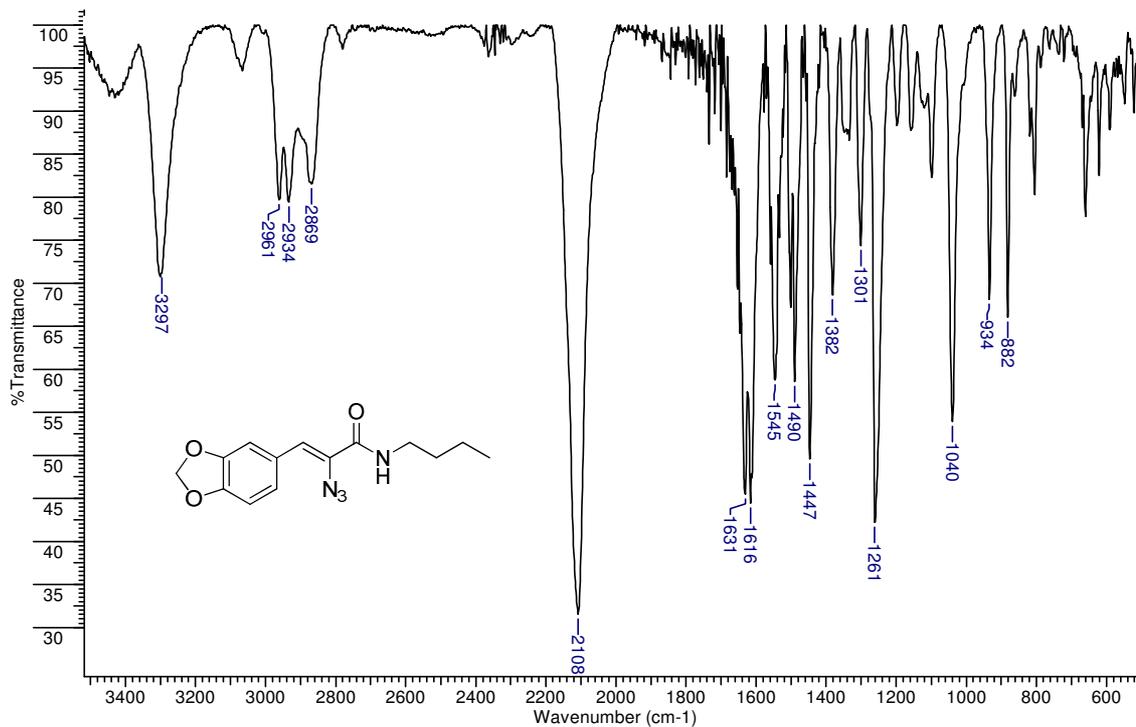
Anexo 82 - Espectro de IV (ZnSe) do (Z)-N-álil-2-azido-3-(3-metoxifenil)acrilamida (**130h**)



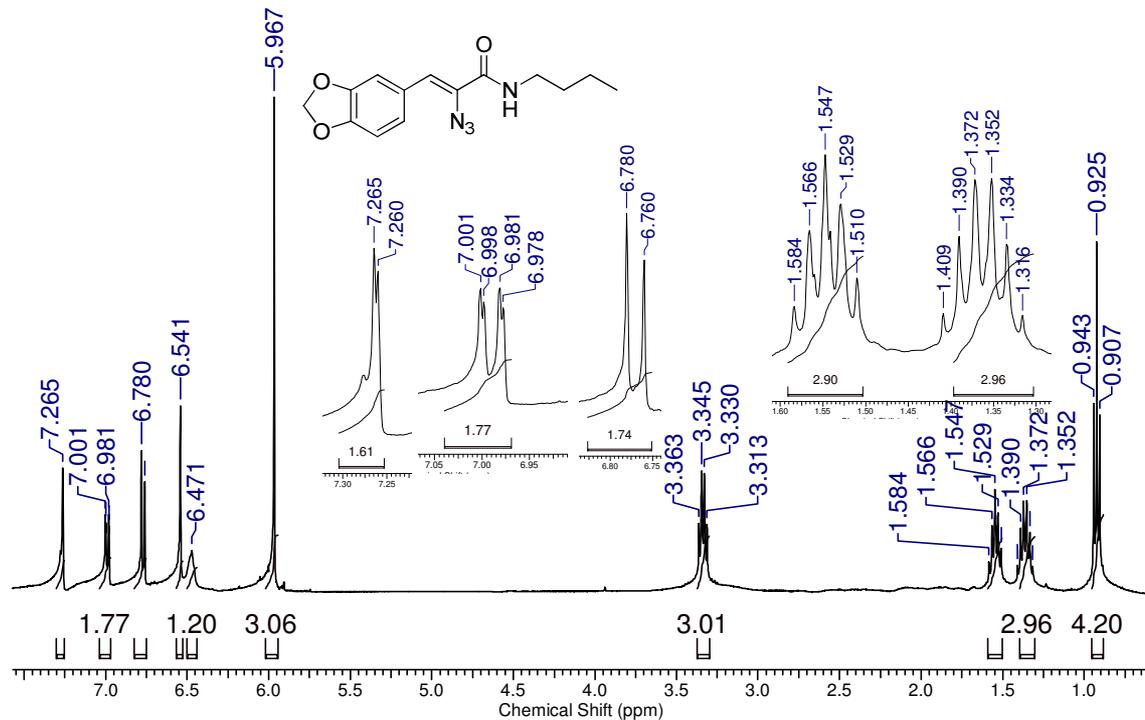
Anexo 83 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (Z)- N-aliil-2-azido-3-(3-metoxifenil)acrilamida (**130h**)



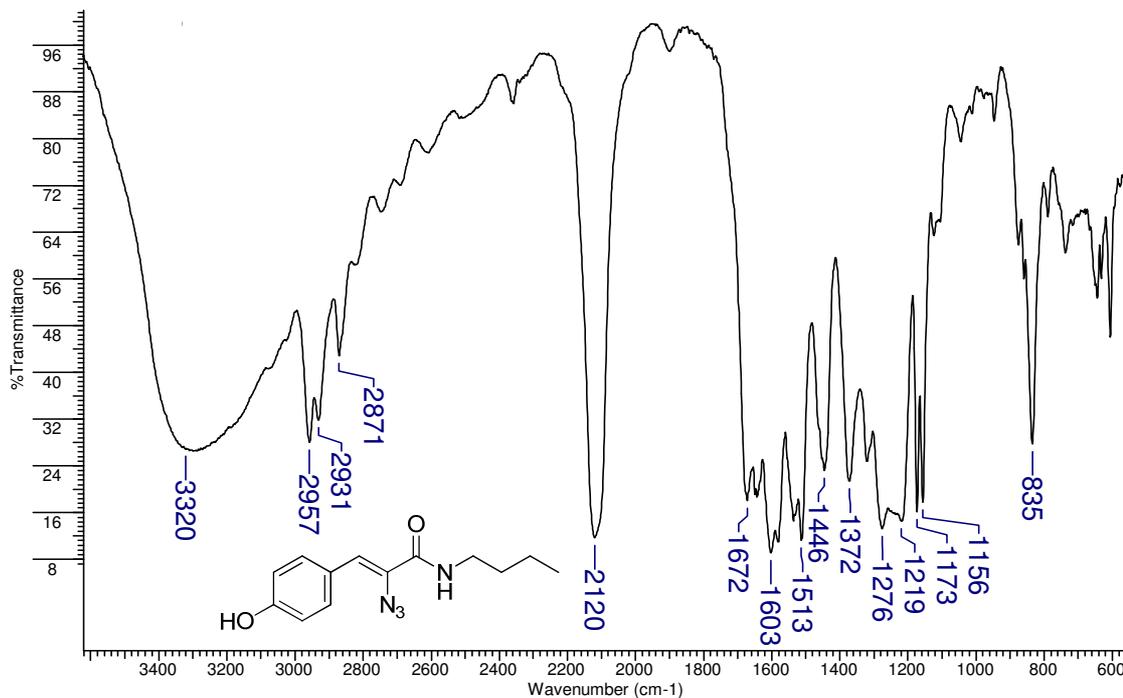
Anexo 84 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-N-álil-2-azido-3-(3-metoxifenil)acrilamida (**130h**)



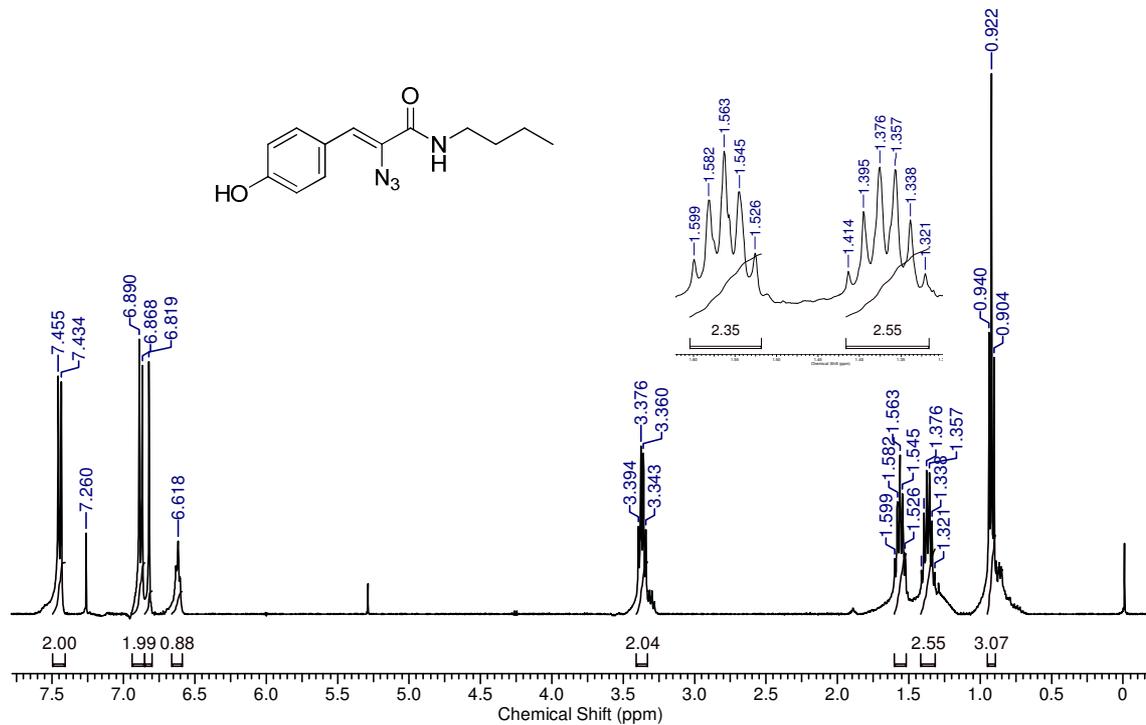
Anexo 85 - Espectro de IV (ZnSe) do (Z)-2-azido-3-(3,4-metilenodioxifenil)-N-butilacrilamida (130i)



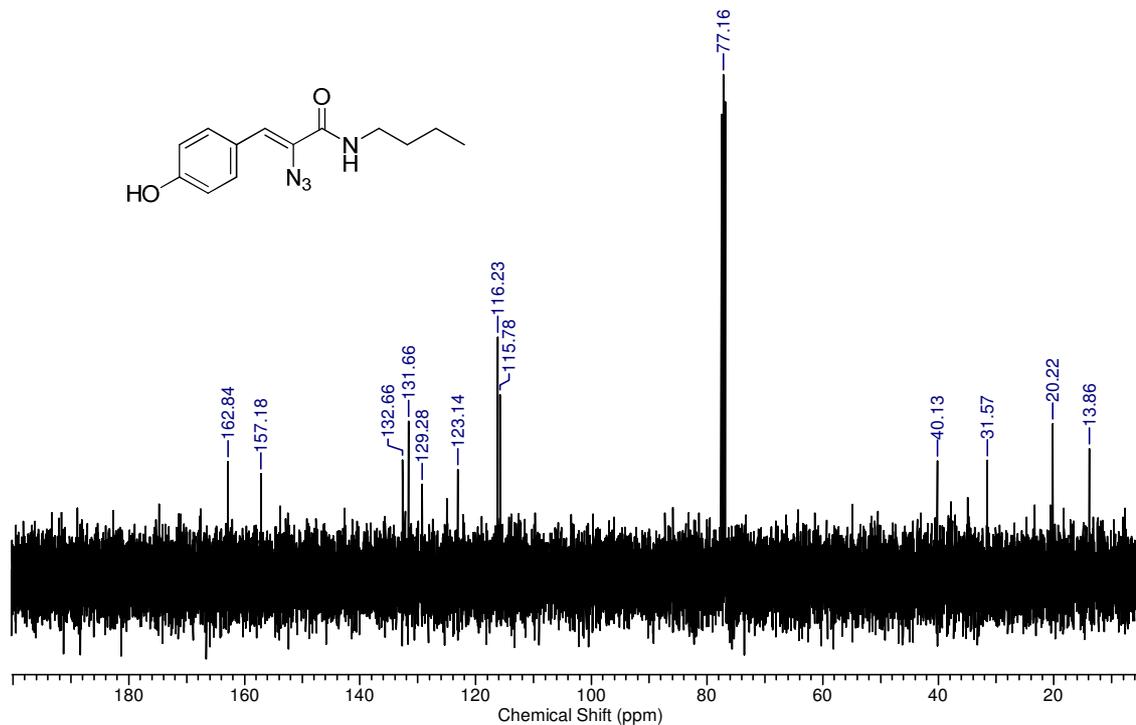
Anexo 86 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (Z)-2-azido-3-(3,4-metilenodioxifenil)-N-butilacrilamida (130i)



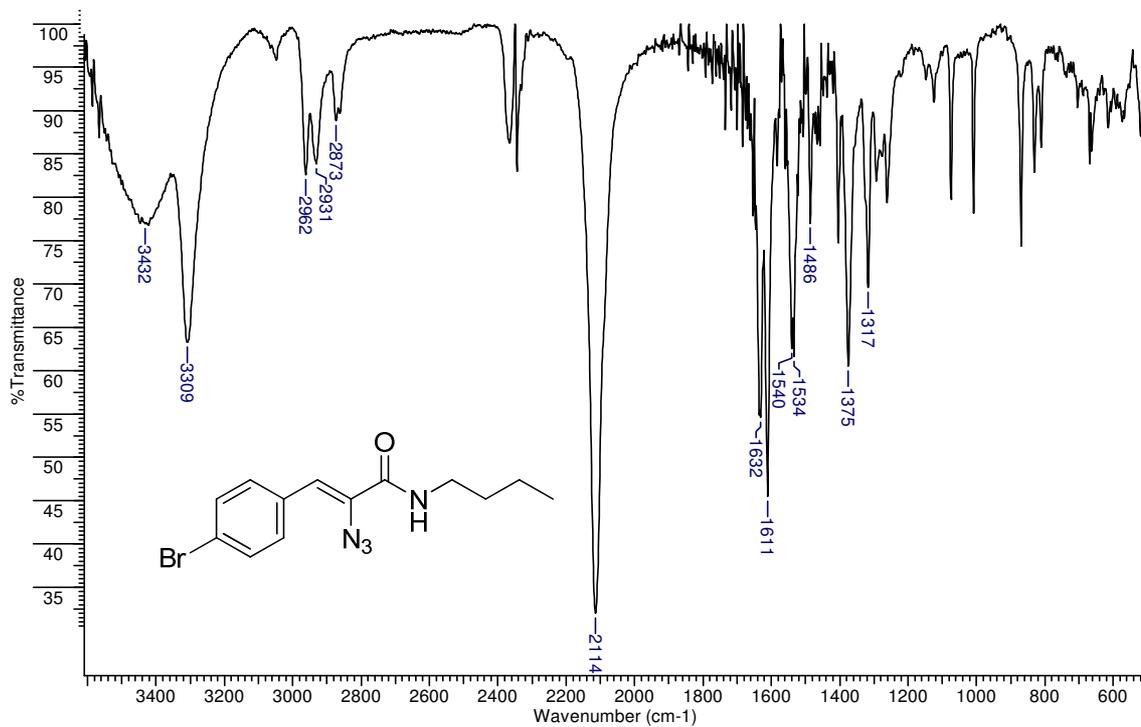
Anexo 87 - Espectro de IV (ZnSe) do (Z)-2-azido-N-butyl-3-(4-hidroxifenil)acrilamida (130j)



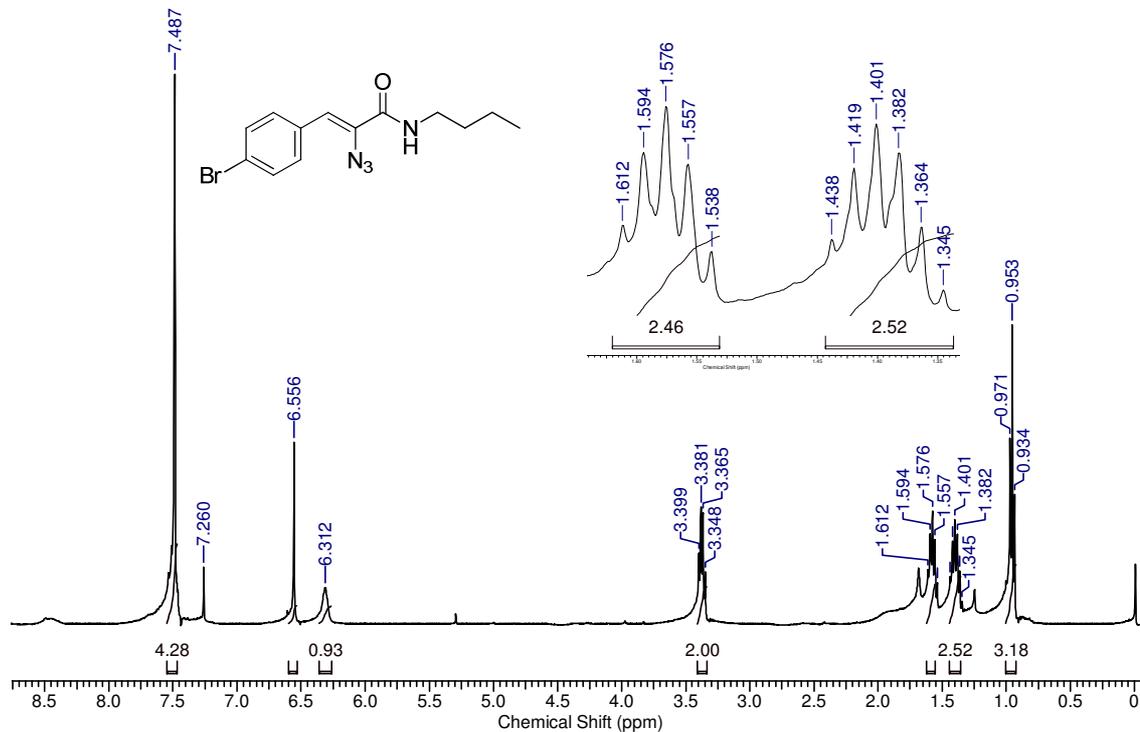
Anexo 88 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (Z)-2-azido-N-butil-3-(4-hidroxiifenil)acrilamida (130j)



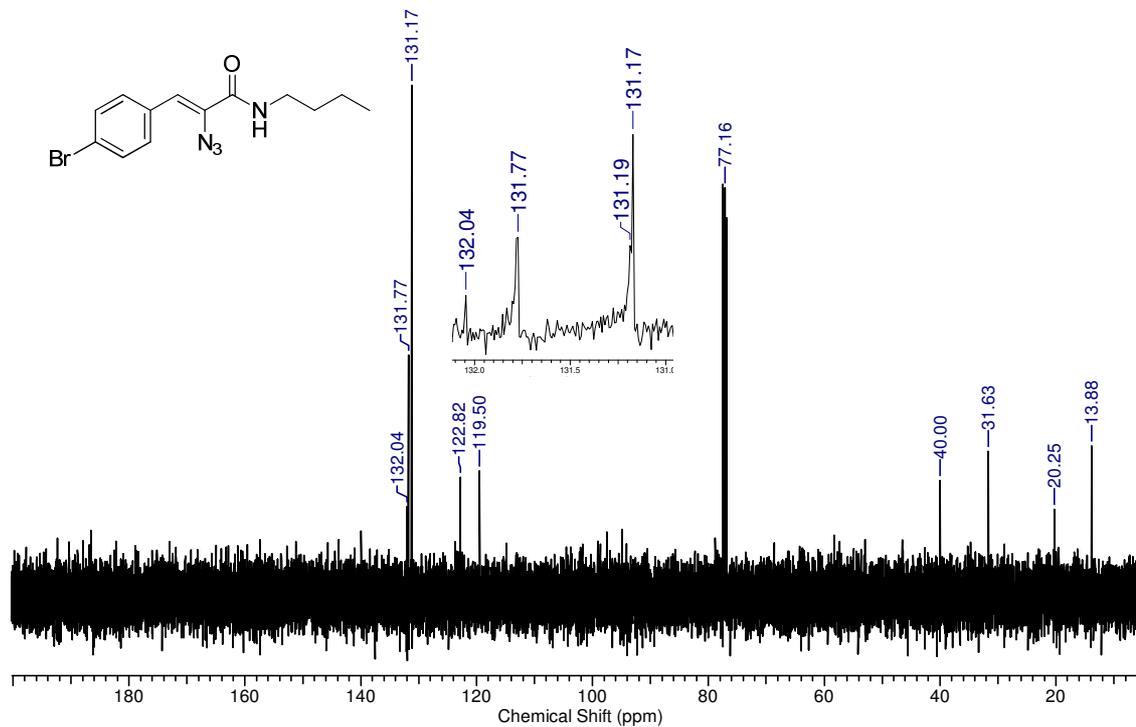
Anexo 89 - Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do (Z)-2-azido-N-butil-3-(4-hidroxifenil)acrilamida (130j)



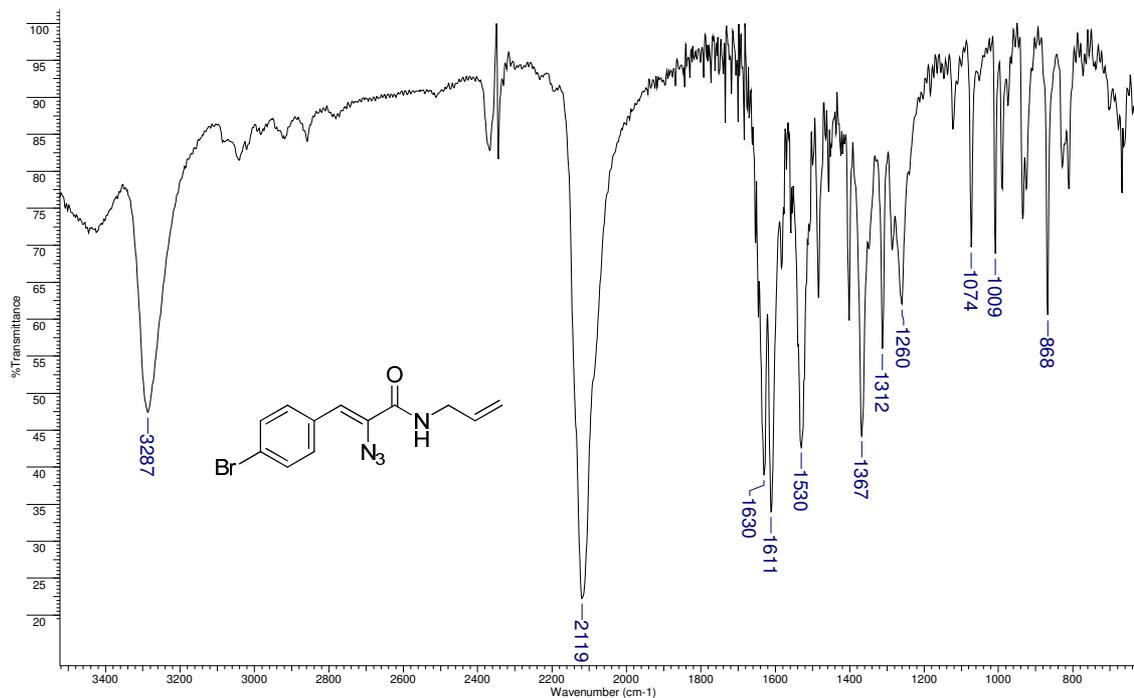
Anexo 90 - Espectro de IV (ZnSe) do (Z)-2-azido-3-(4-bromofenil)-N-butilacrilamida (130I)



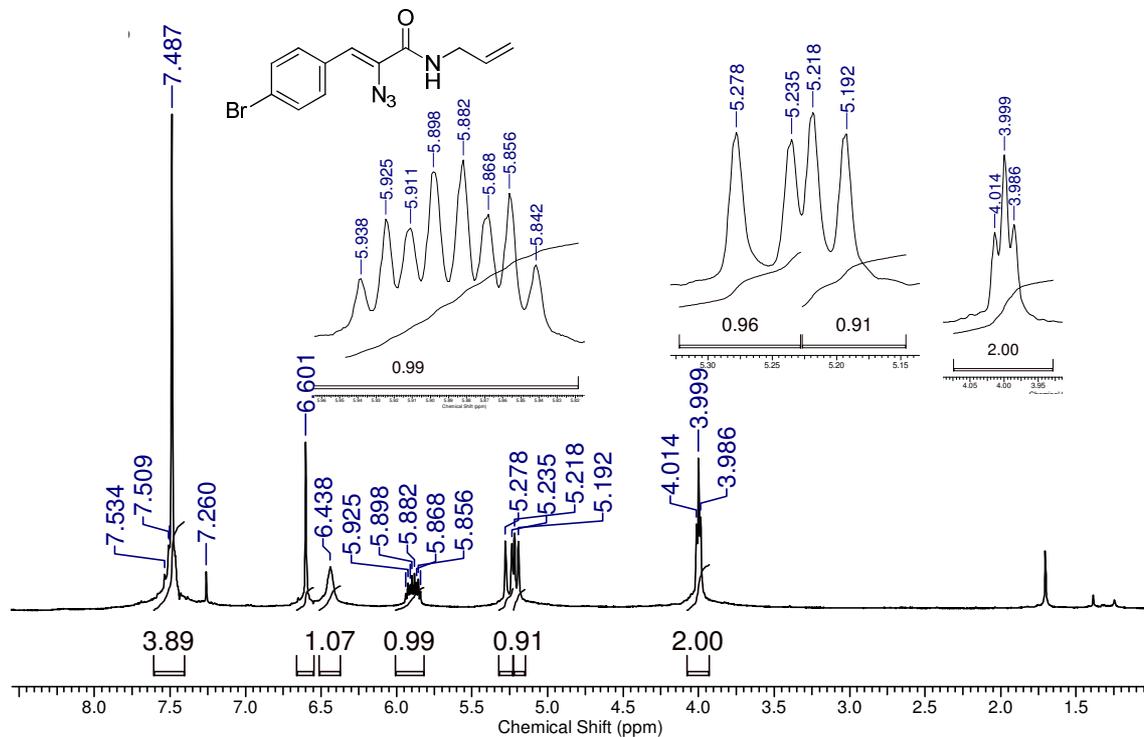
Anexo 91 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (Z)-2-azido-3-(4-bromofenil)-N-butilacrilamida (**130I**)



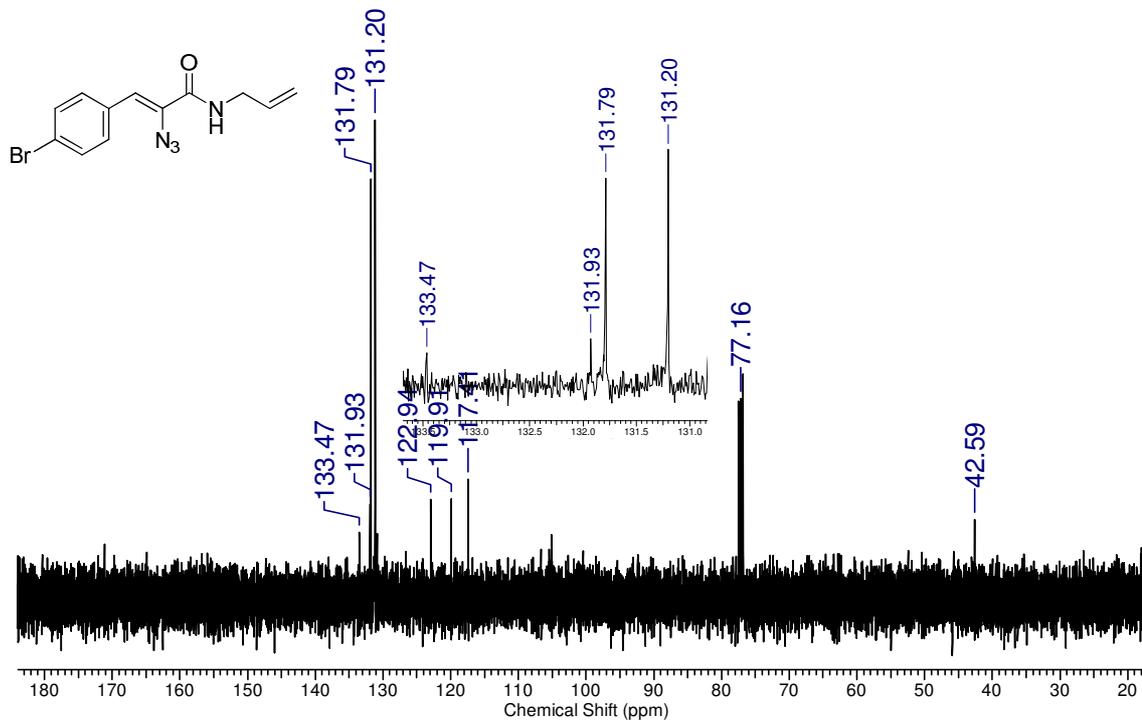
Anexo 92 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-azido-5-(4-bromofenil)-N-butilacrilamida (**130I**)



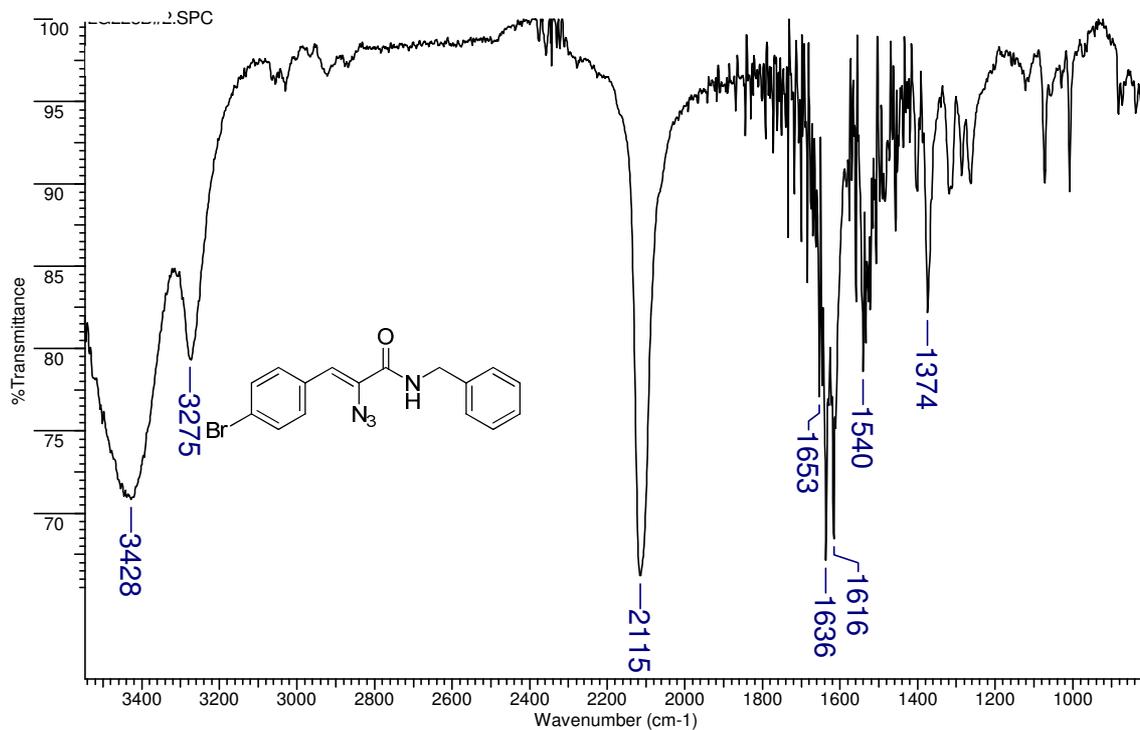
Anexo 93 - Espectro de IV (ZnSe) do (Z)-N-álil-2-azido-3-(4-bromofenil)acrilamida (**130m**)



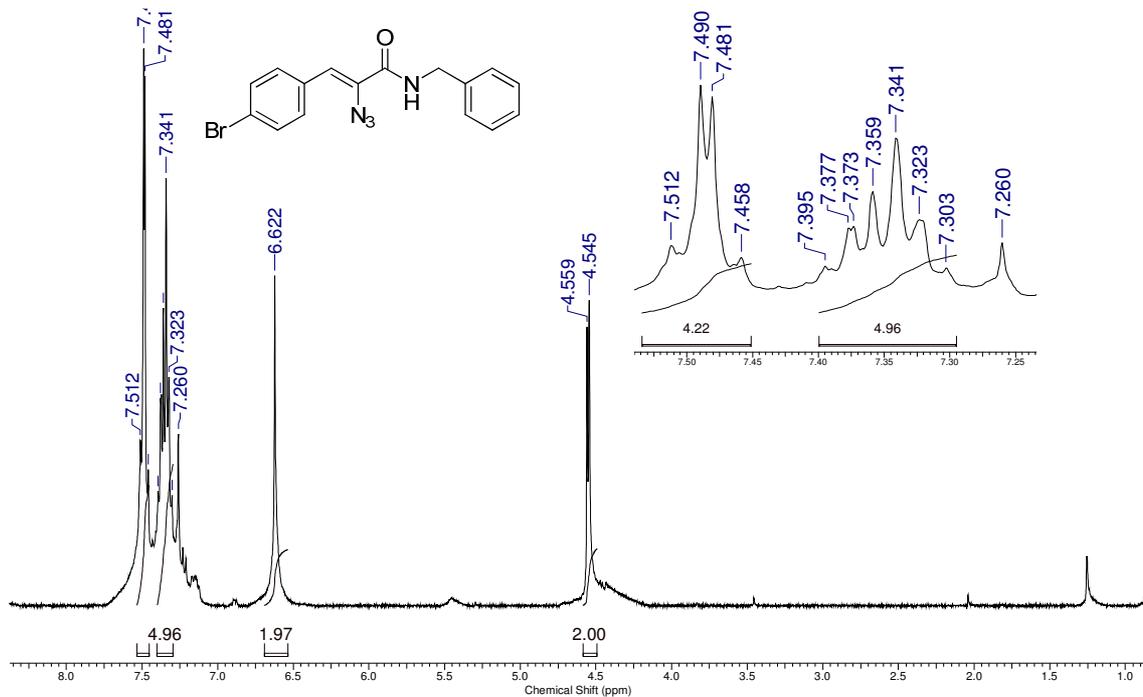
Anexo 94 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (Z)-N-aliil-2-azido-3-(4-bromofenil)acrilamida (130m)

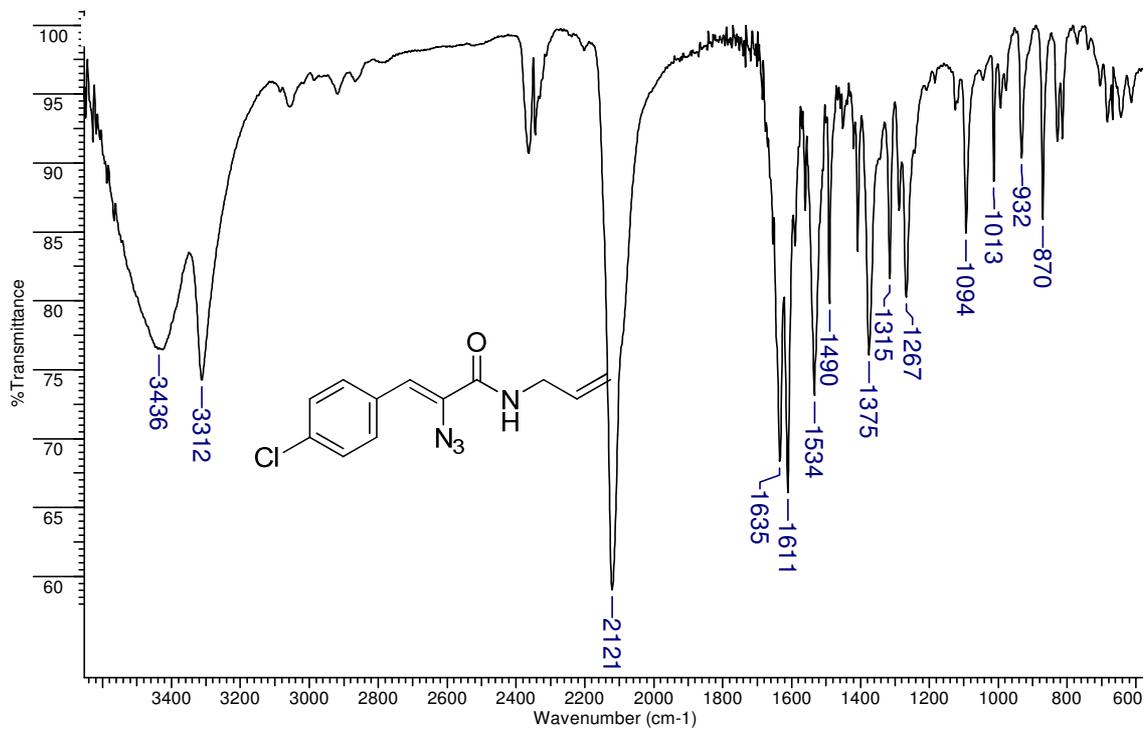


Anexo 95 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-N-aliil-2-azido-3-(4-bromofenil)acrilamida (**130m**)

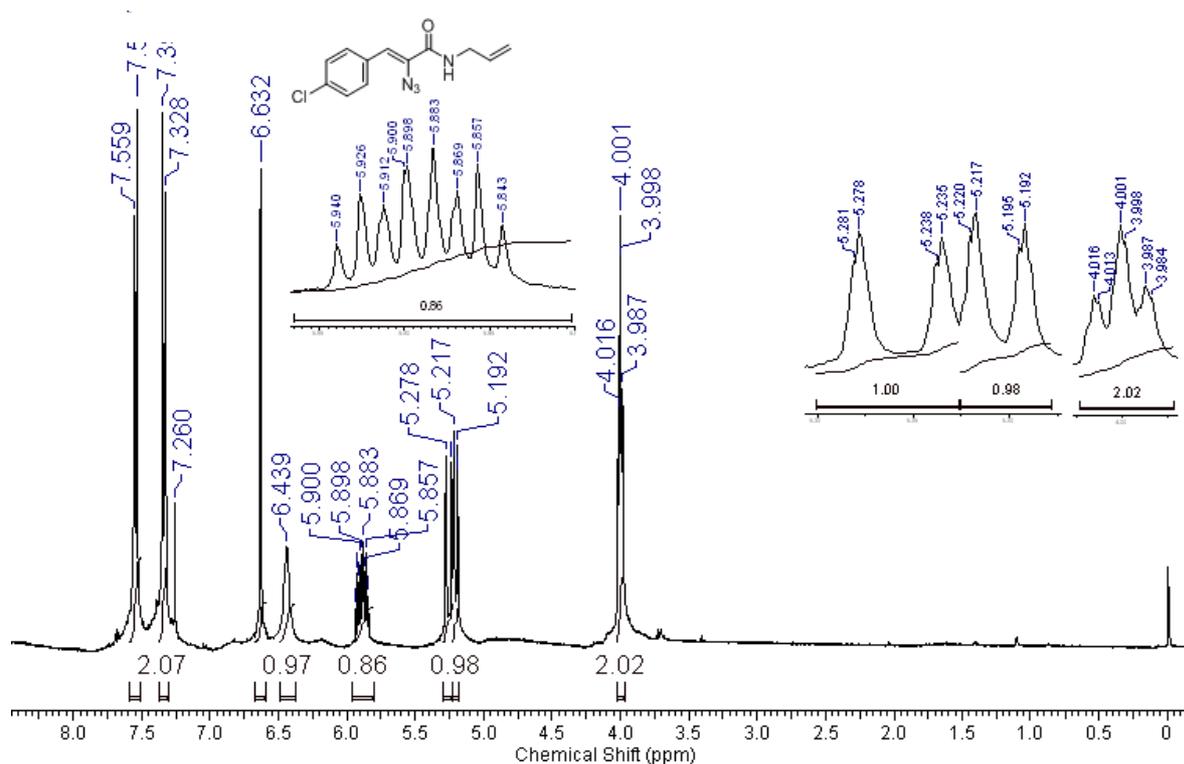
Espectro de IV (ZnSe) do (Z)-N-aliil-2-azido-3-(4-bromofenil)acrilamida (**130n**)

Formatado.esp

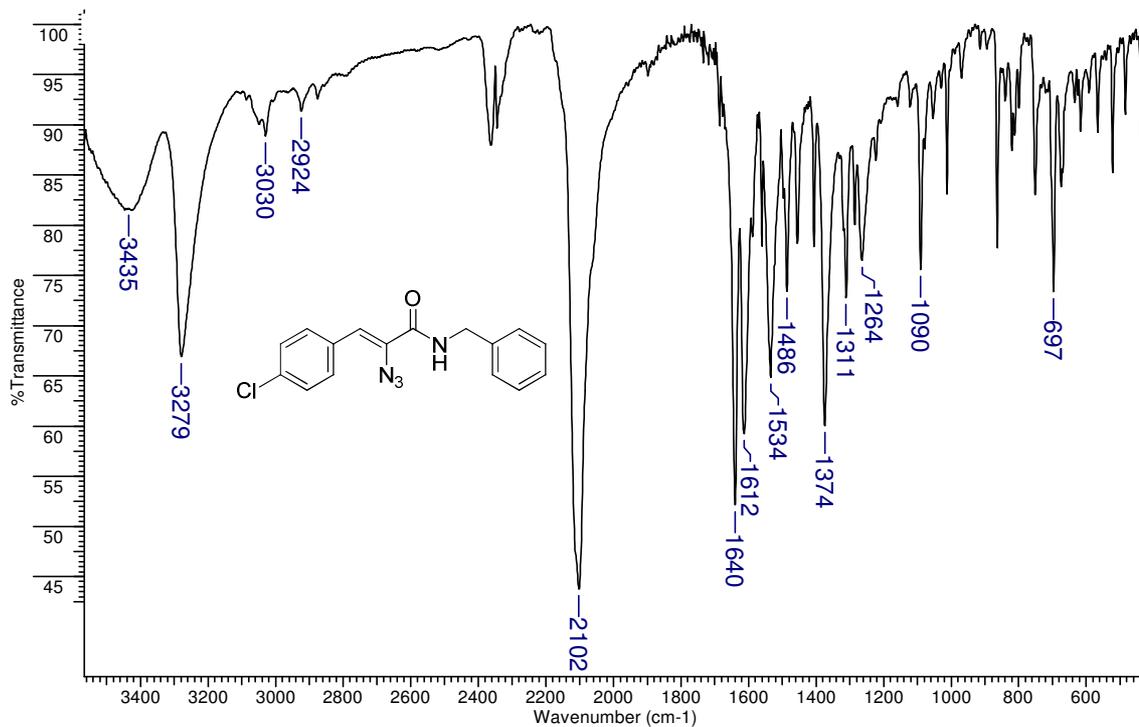
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (Z)-N-aliil-2-azido-3-(4-bromofenil)acrilamida (130n)



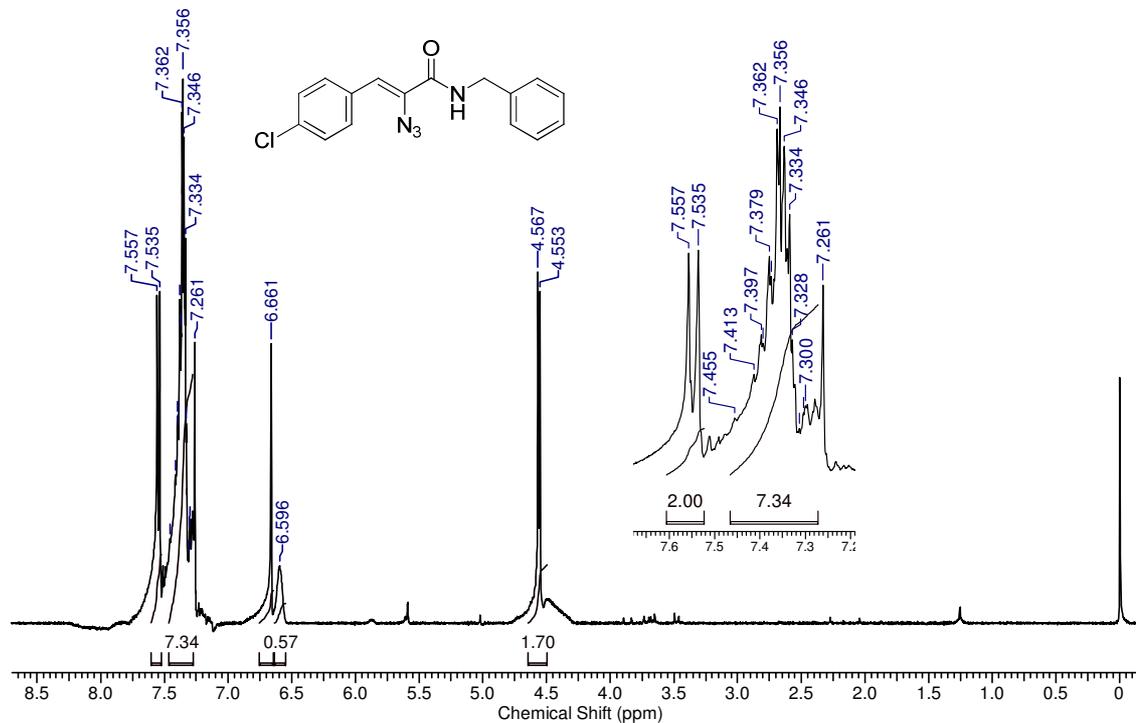
Anexo 98 - Espectro de IV (ZnSe) do (Z)-N-álil-2-azido-3-(4-clorofenil)acrilamida (130o)



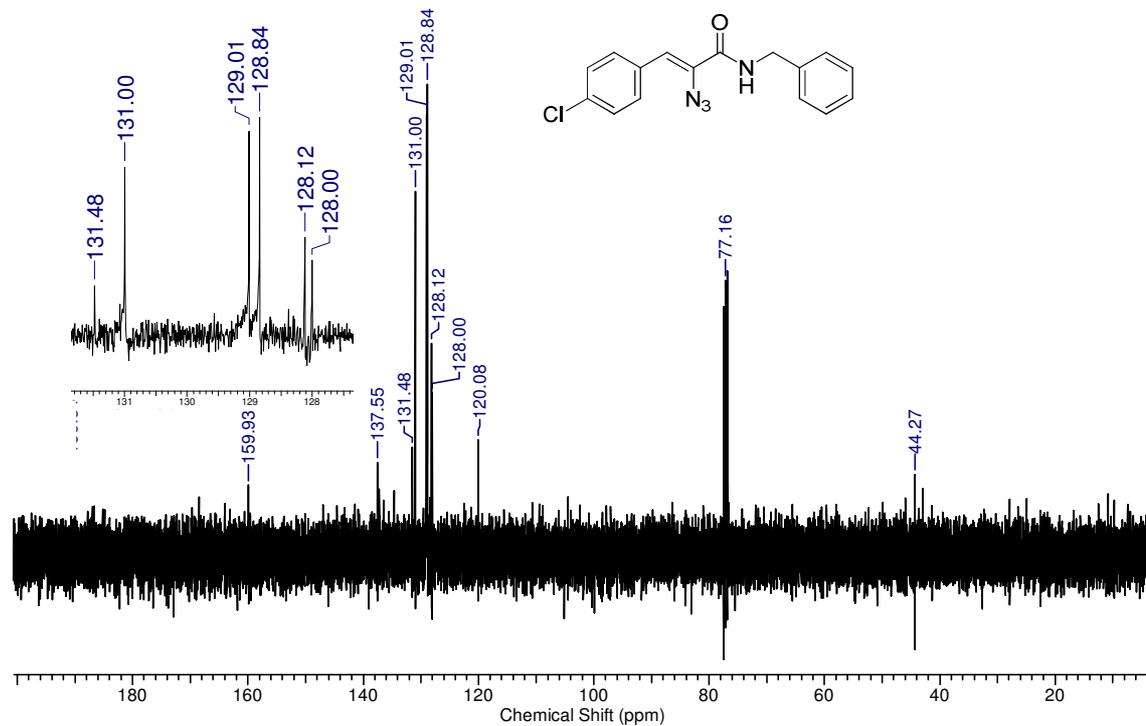
Anexo 99 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (Z)-N-aliil-2-azido-3-(4-clorofenil)acrilamida (**130o**)



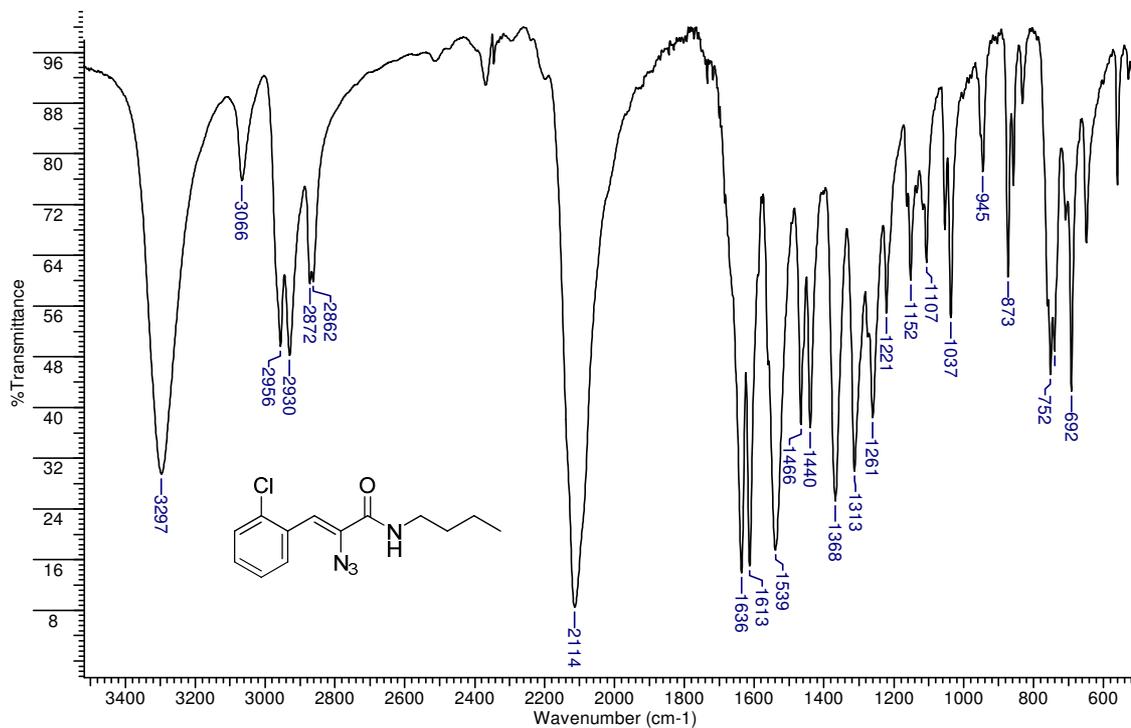
Anexo 100 - Espectro de IV (ZnSe) do (Z)-2-azido-N-benzil-3-(4-clorofenil)acrilamida (130p)



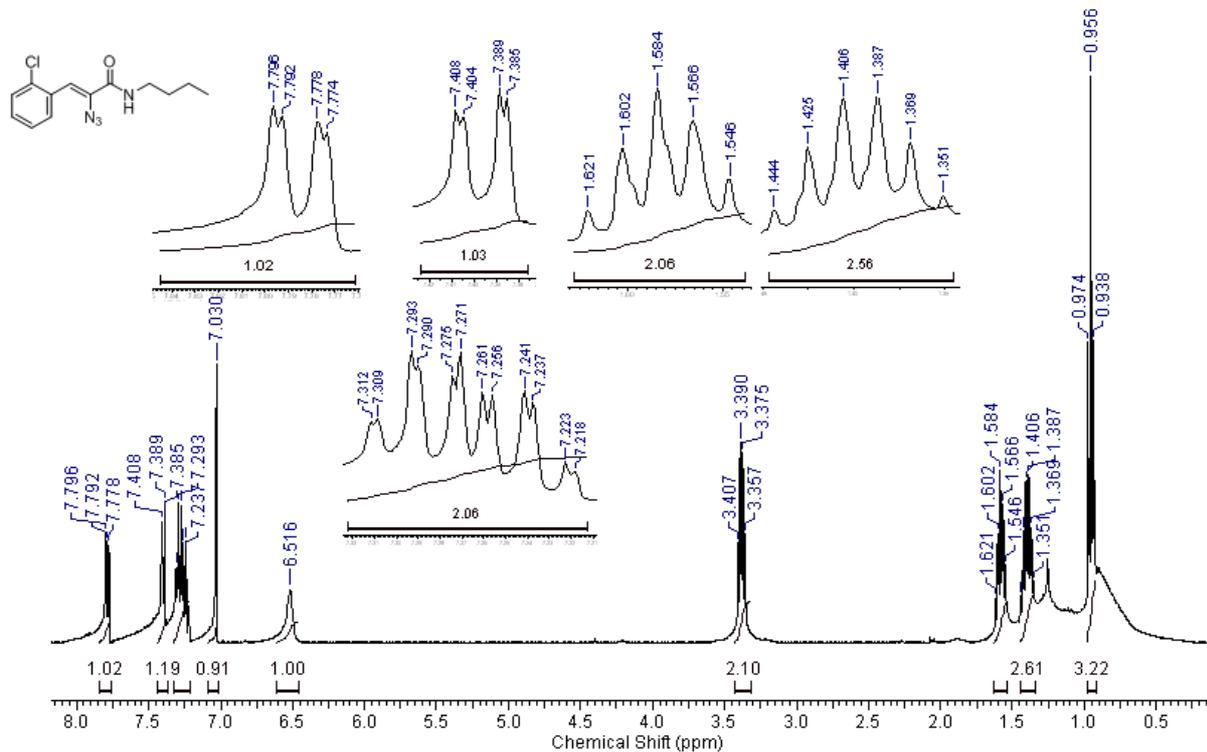
Anexo 101 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (Z)-2-azido-N-benzil-3-(4-clorofenil)acrilamida (**130p**)



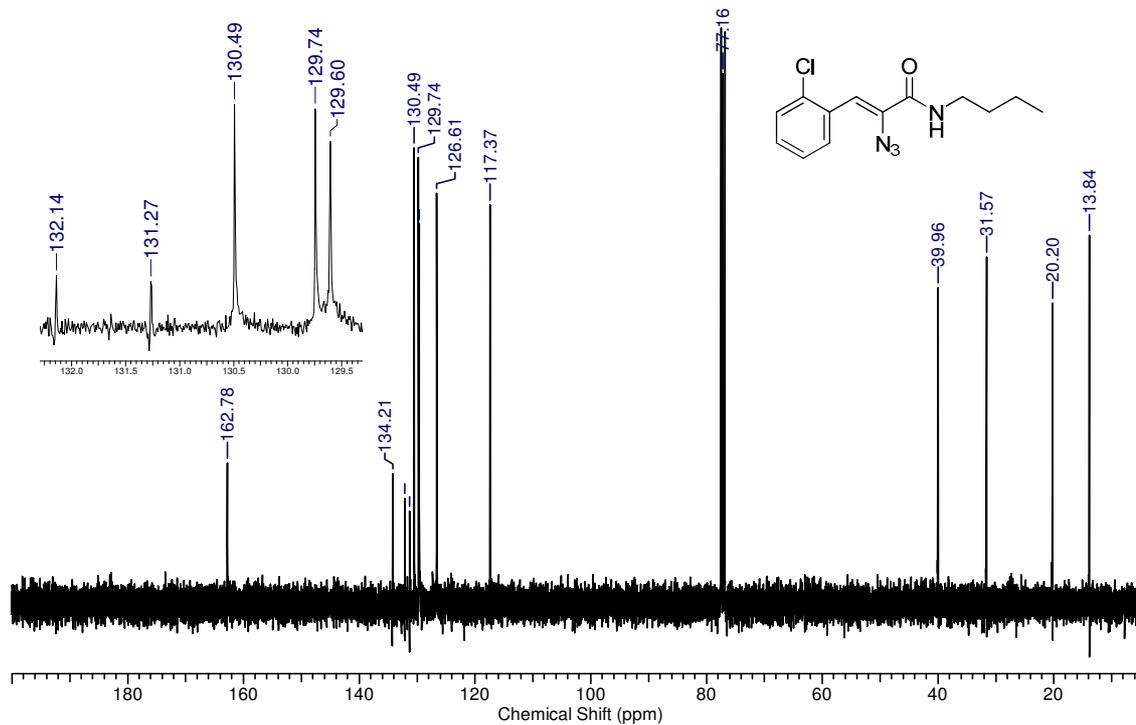
Anexo 102 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (Z)-2-azido-N-benzil-3-(4-clorofenil)acrilamida (130p)



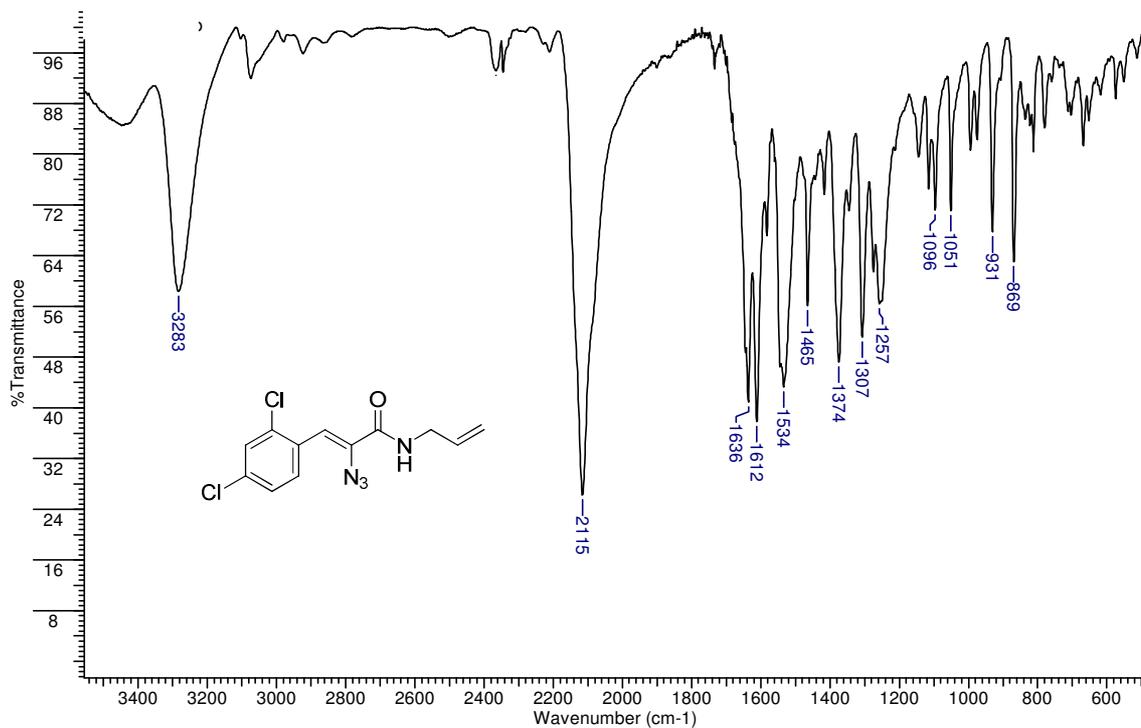
Anexo 103 - Espectro de IV (ZnSe) do (Z)-2-azido-N-butyl-3-(2-clorofenil)acrilamida (130q)



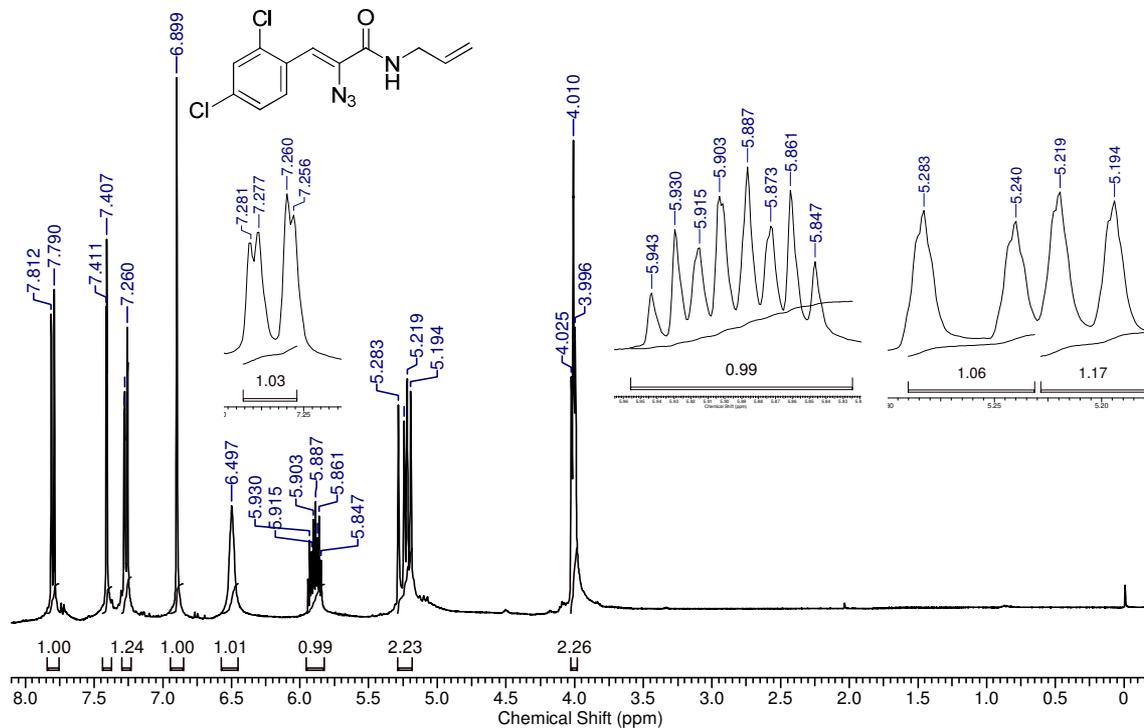
Anexo 104 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (Z)-2-azido-N-butyl-3-(2-clorofenil)acrilamida (**130q**)



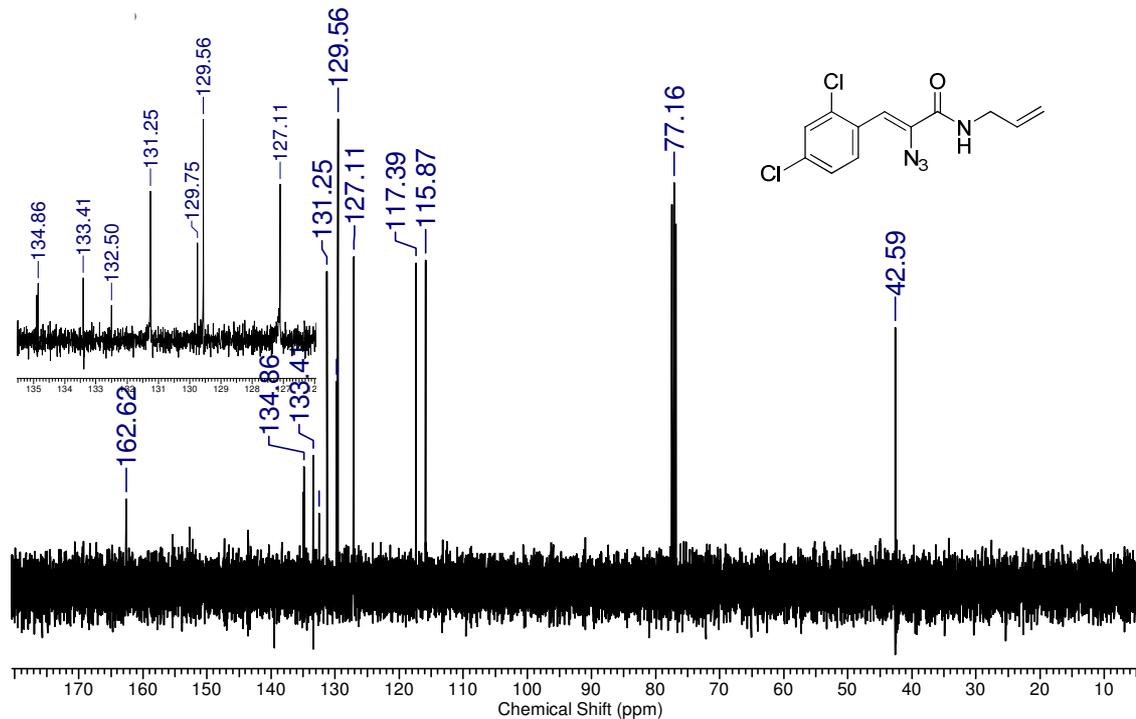
Anexo 105 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (Z)-2-azido-N-butyl-3-(2-clorofenil)acrilamida (130q)



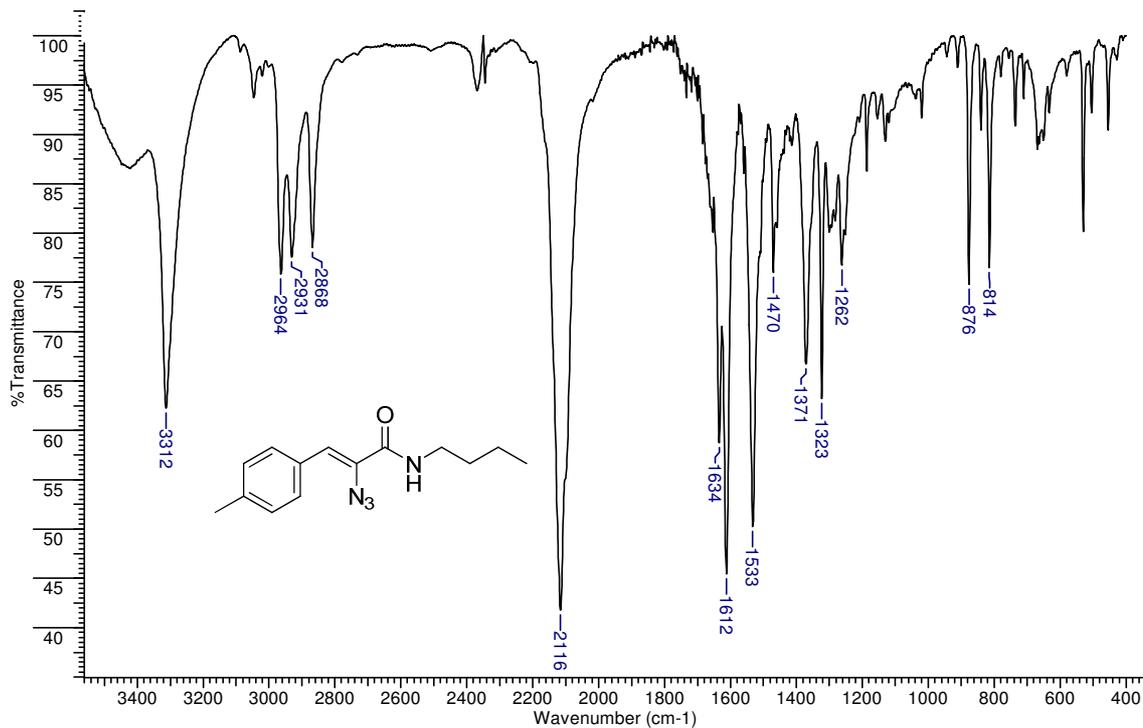
Anexo 106 - Espectro de IV (ZnSe) do (Z)-N-álil-2-azido-5-(2,4-diclorofenil)acrilamida (**130r**)



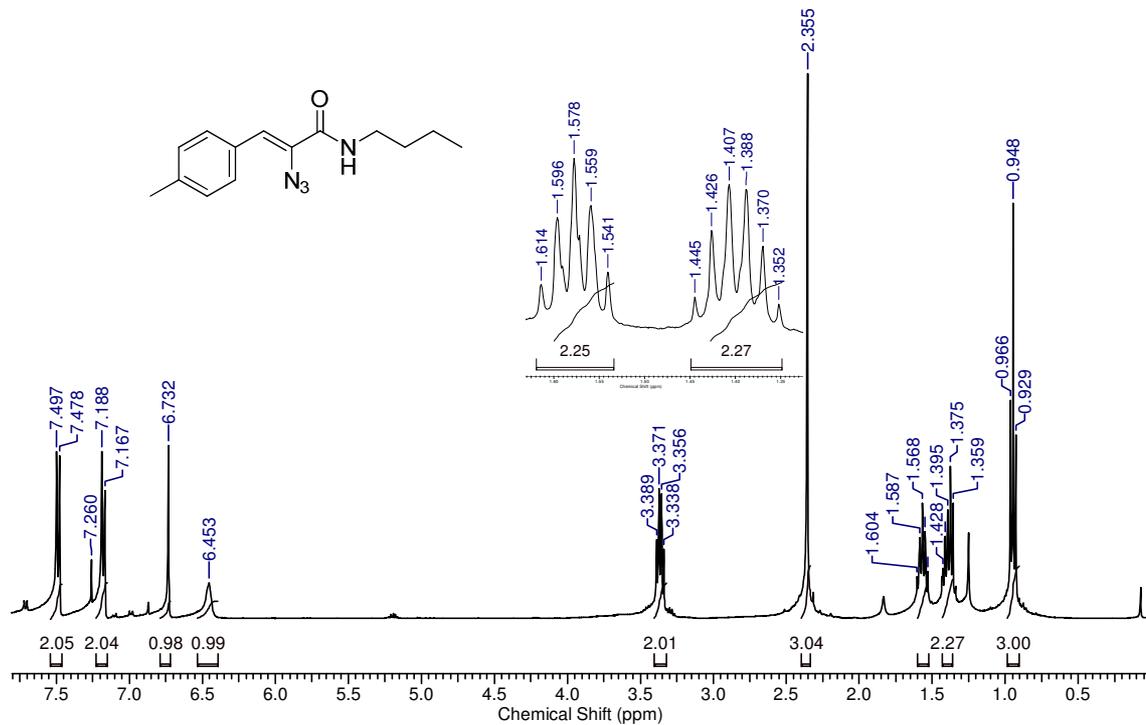
Anexo 107 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (Z)-N-aliil-2-azido-5-(2,4-diclorofenil)acrilamida (**130r**)



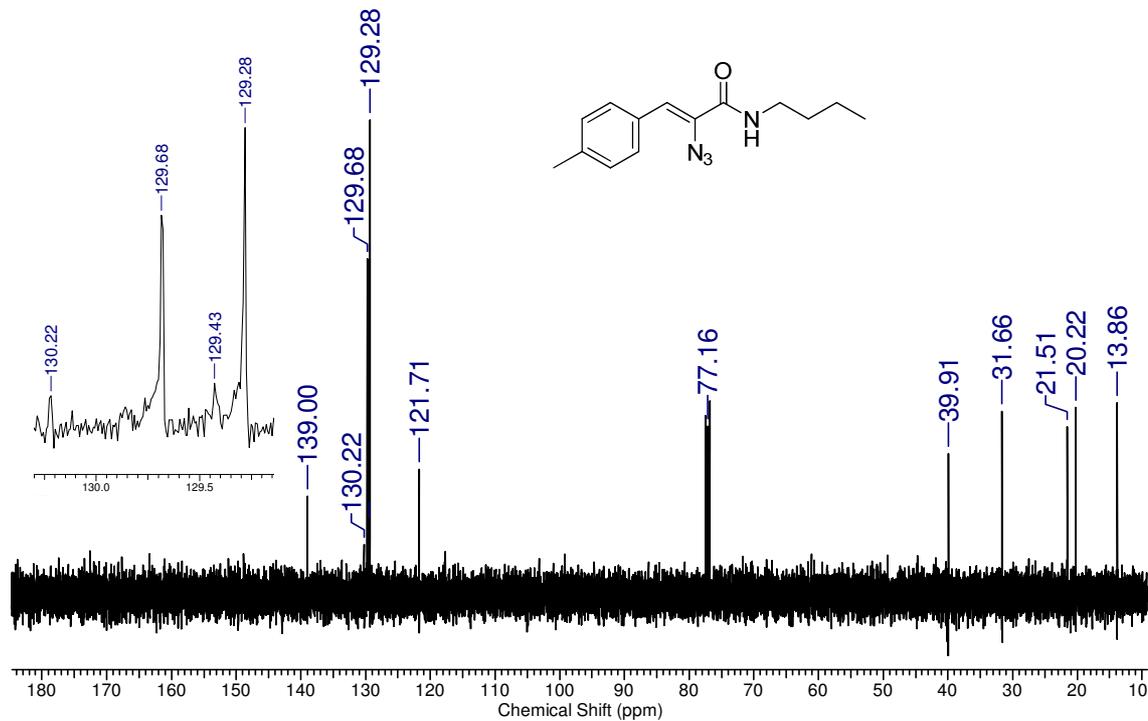
Anexo 108 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (Z)-N-aliil-2-azido-5-(2,4-diclorofenil)acrilamida (**130r**)



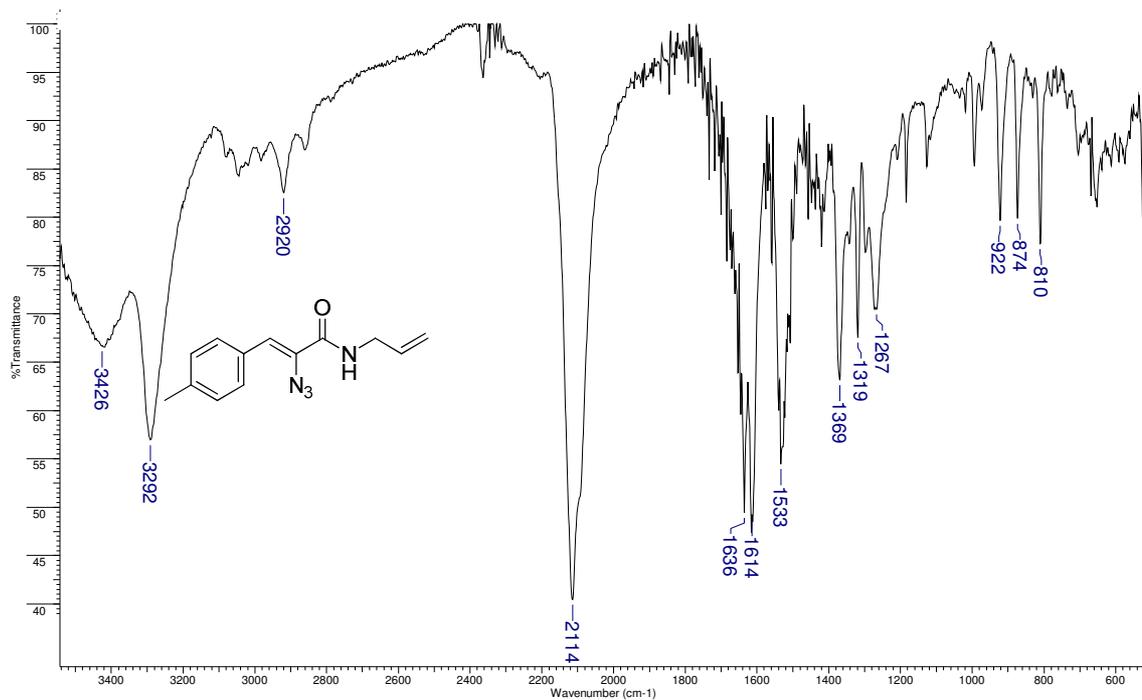
Anexo 109 - Espectro de IV (ZnSe) do (Z)-2-azido-N-butil-3-(4-metilfenil)acrilamida (130s)



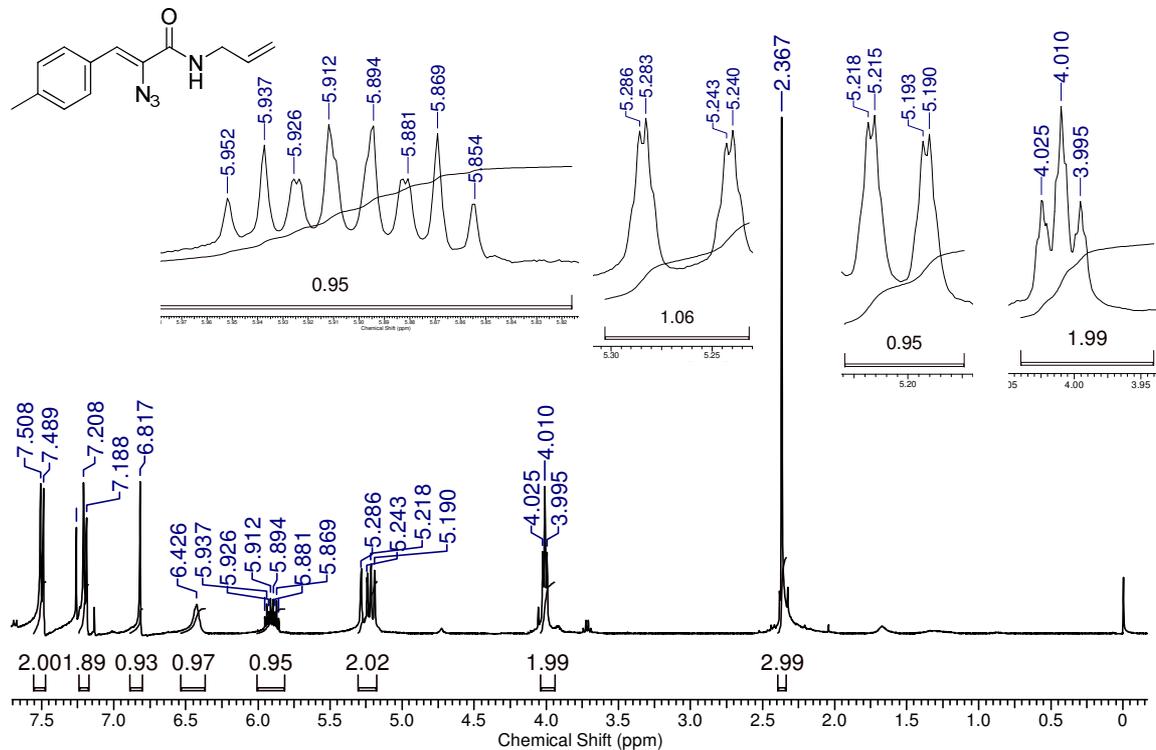
Anexo 110 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (Z)-2-azido-N-butil-3-(4-metilfenil)acrilamida (**130s**)



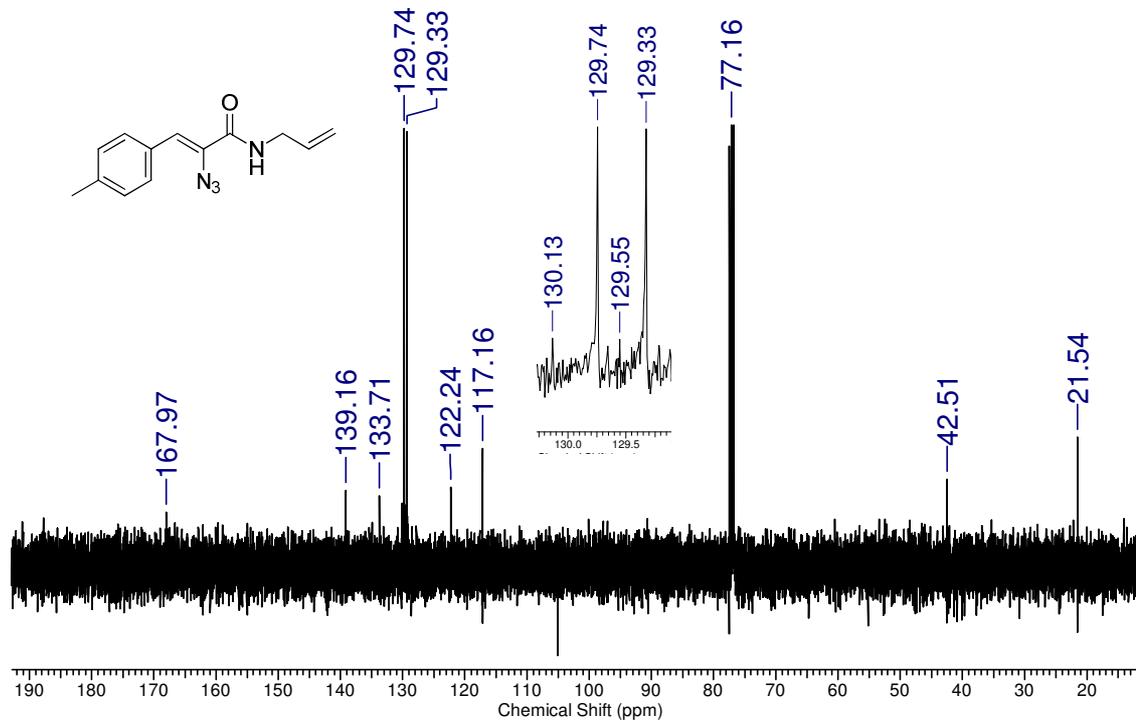
Anexo 111 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (Z)-2-azido-N-butyl-3-(4-metilfenil)acrilamida (130s)



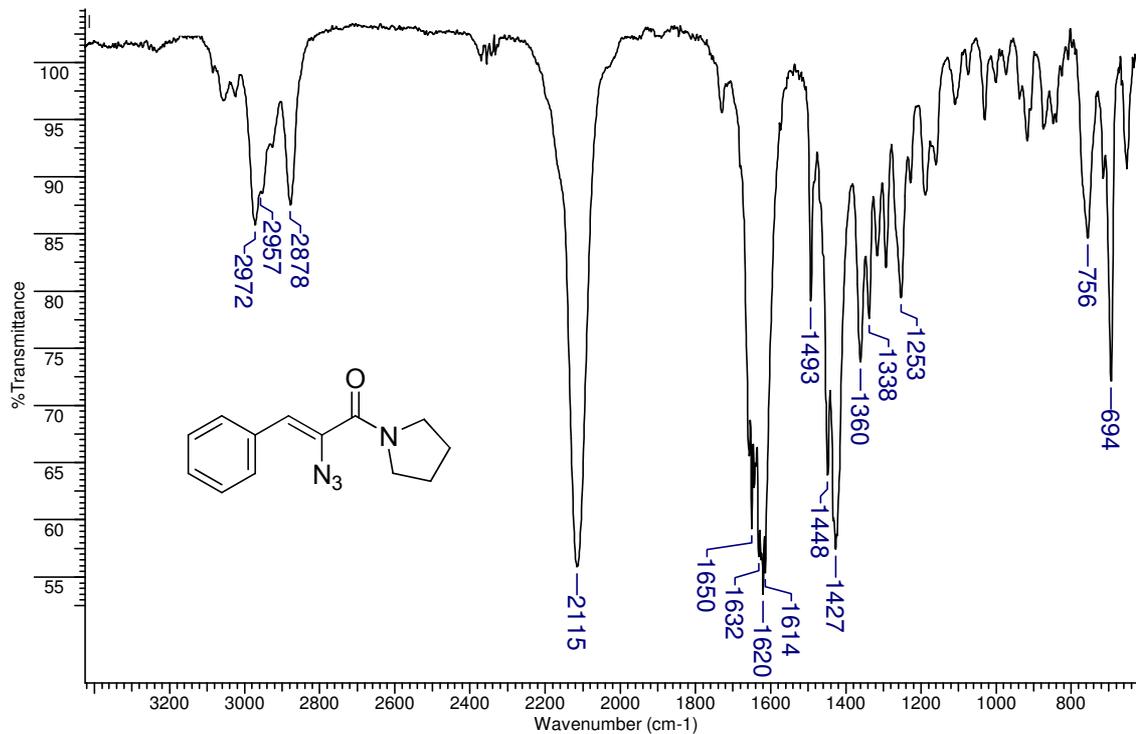
Anexo 78 - Espectro de IV (ZnSe) do (Z)-N-*alil*-2-azido-3-(4-metilfenil)acrilamida (**130t**)



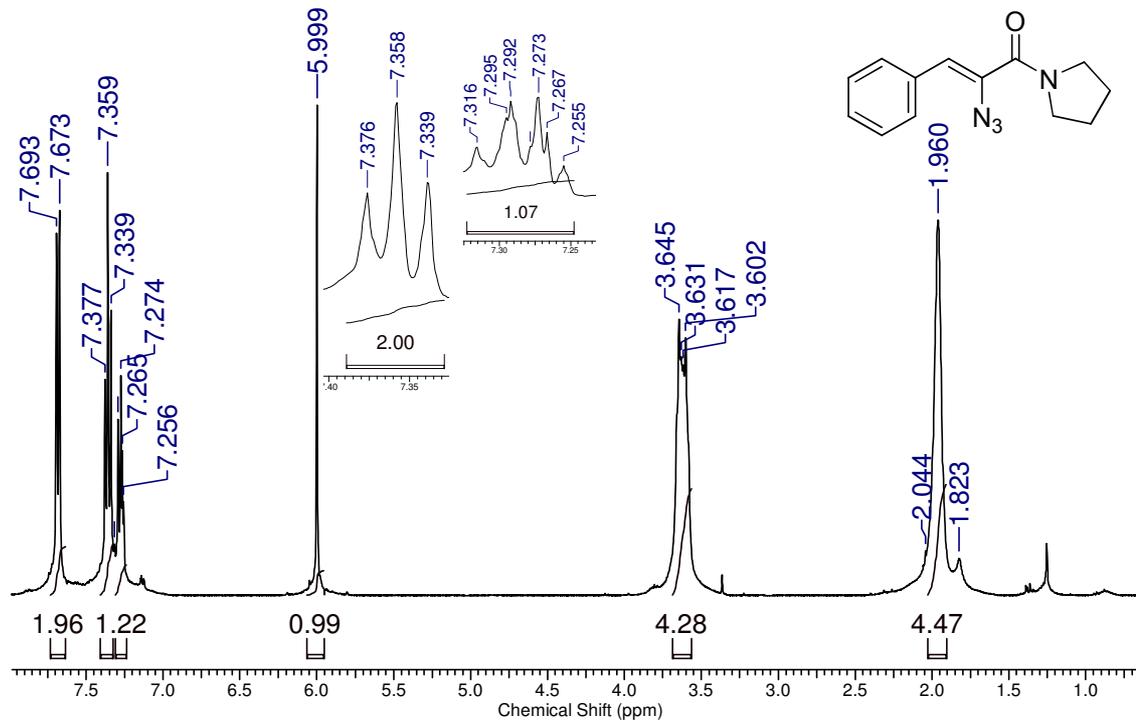
Anexo 112 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (Z)-N-aliil-2-azido-3-(4-metilfenil)acrilamida (**130t**)



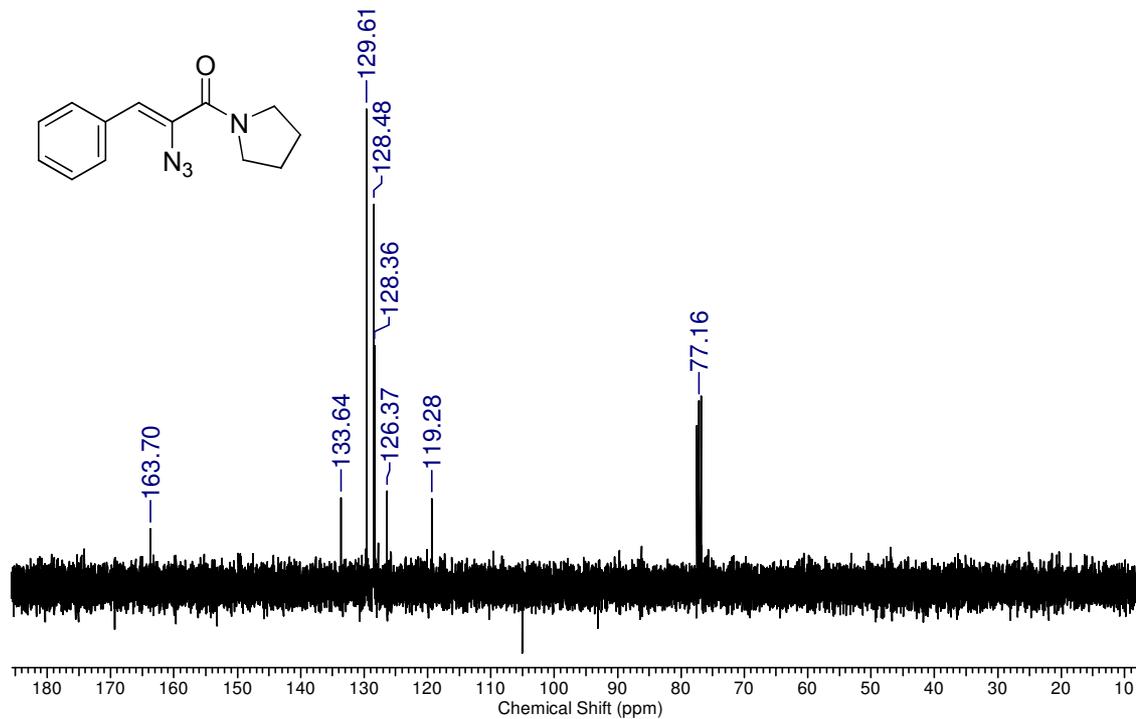
Anexo 114 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-N-álil-2-azido-3-(4-metilfenil)acrilamida (130t)



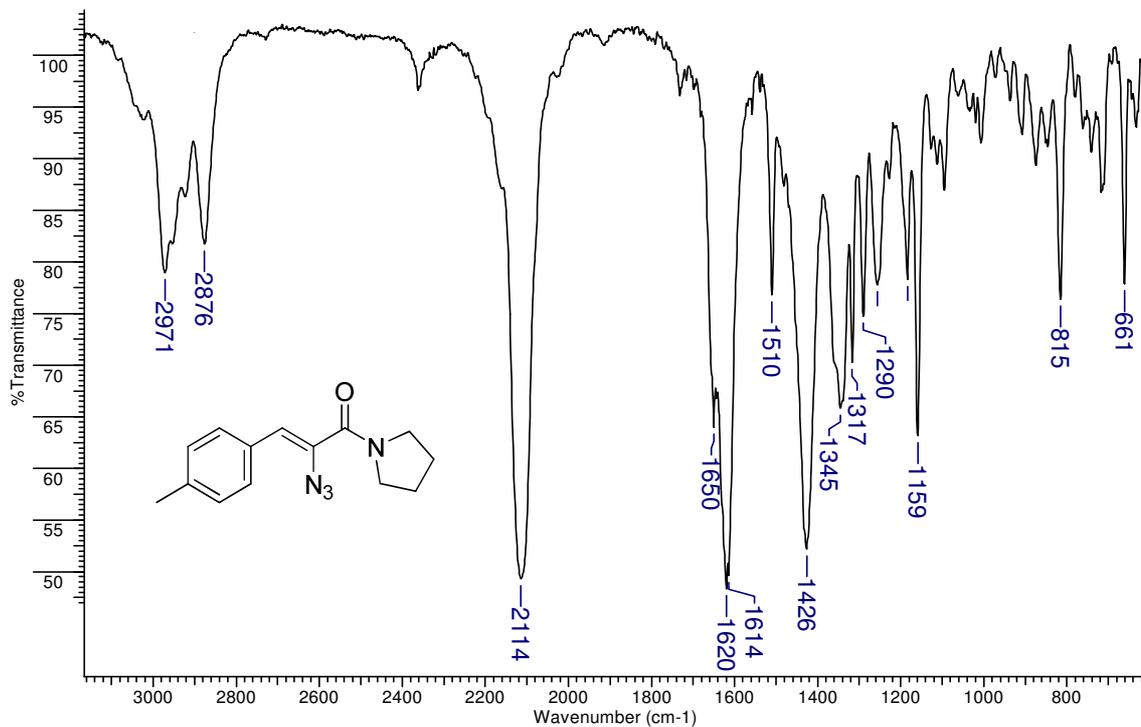
Anexo 115 - Espectro de IV (ZnSe) do (Z)-1-(2-azido-3-fenilpropenil)pirrolidina (131a)



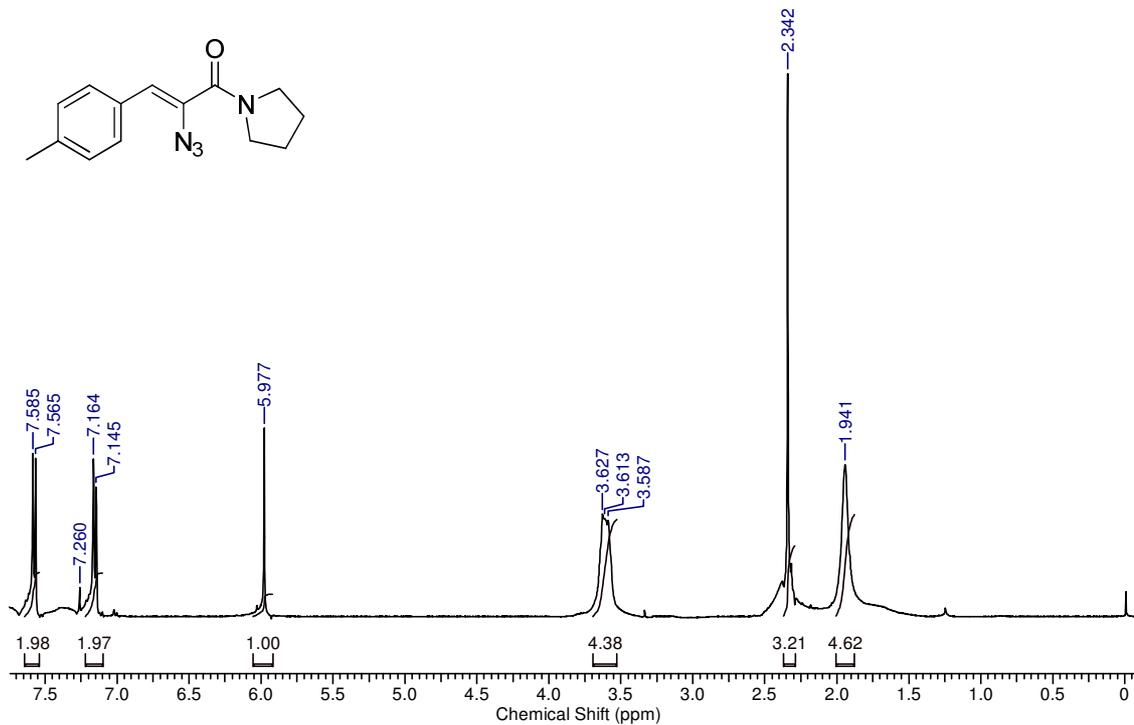
Anexo 116 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (Z)-1-(2-azido-3-fenilpropenil)pirrolidina (**133a**)



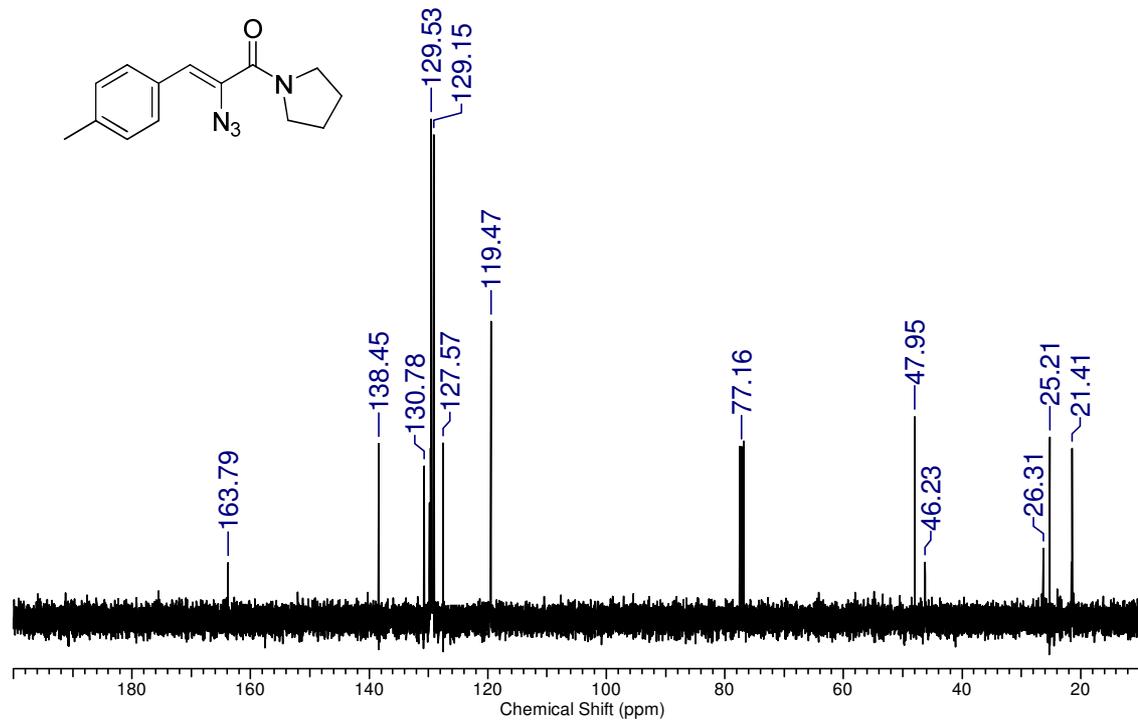
Anexo 117 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-1-(2-azido-3-fenilpropenil)pirrolidina (131a)



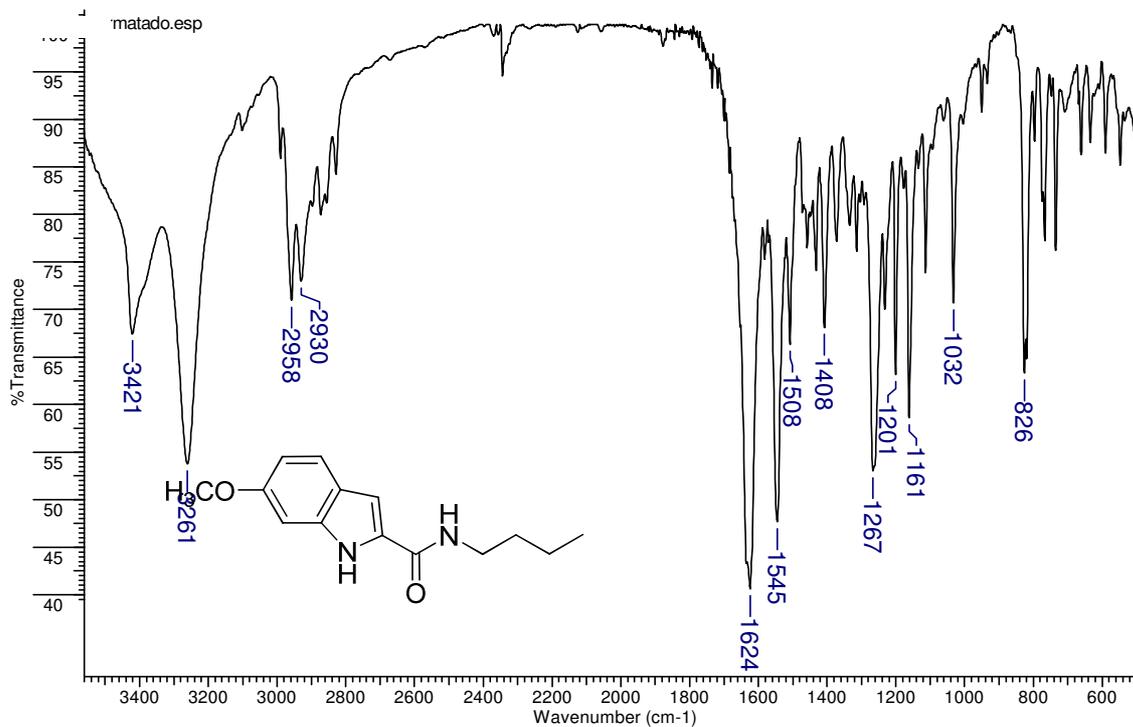
Anexo 118 - Espectro de IV (ZnSe) do (Z)-1-[2-azido-3-(4-metilfenil)propenoil]pirrolidina (**131b**)



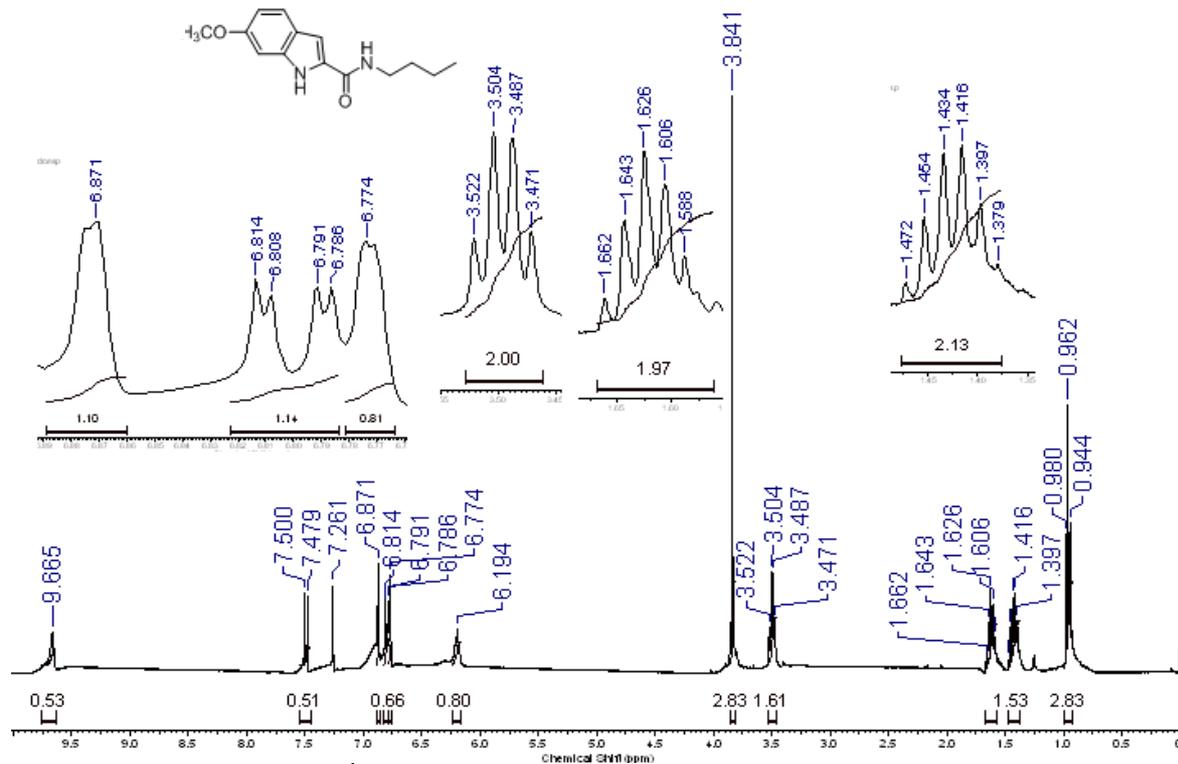
Anexo 119 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (Z)-1-[2-azido-3-(4-metilfenil)propenil]pirrolidina (**131b**)



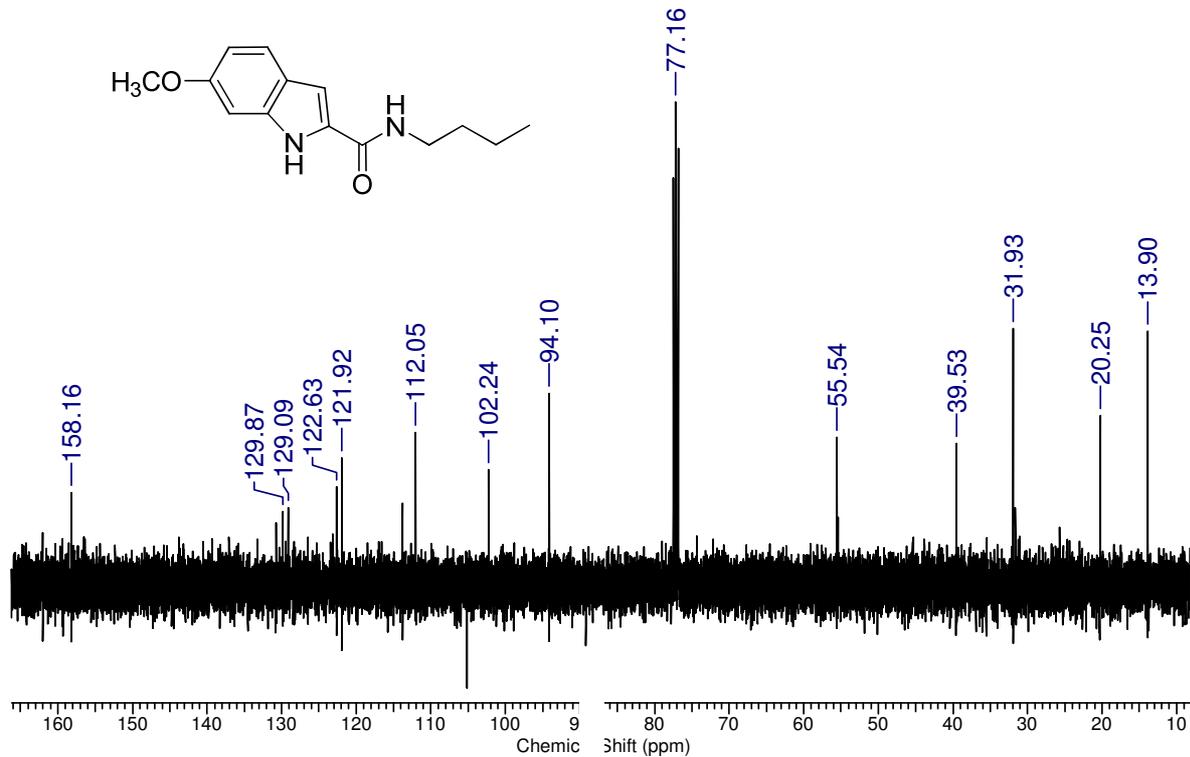
Anexo 120 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-1-[2-azido-3-(4-metilfenil)propenoil]pirrolidina (**131b**)



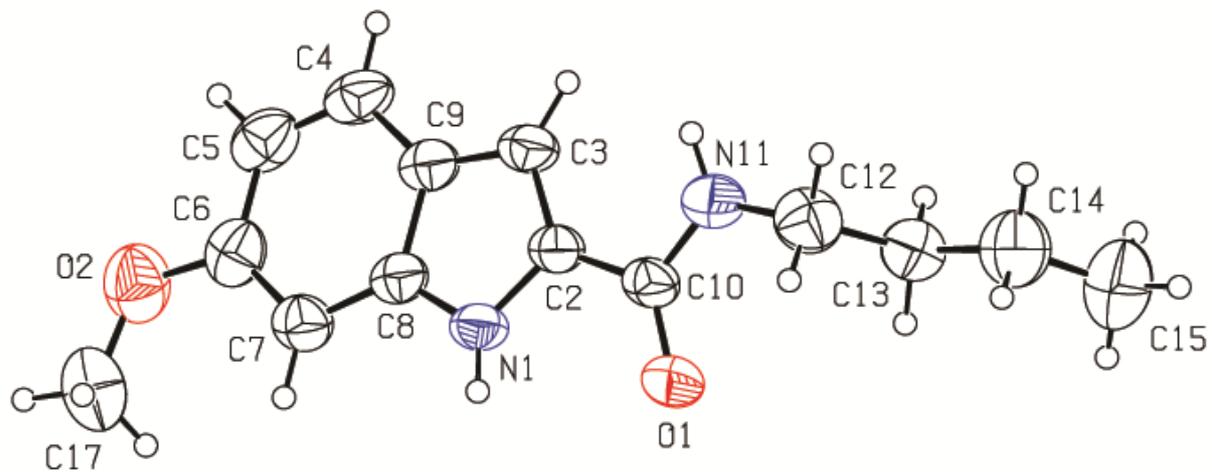
Anexo 121 - Espectro de IV (ZnSe) do *N*-butil-6-metoxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**132a**)



Anexo 122 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do *N*-butil-6-metoxi-1*H*-indol-2-carboxamida (132a)



Anexo 123 - Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do *N*-butil-6-metoxi-1*H*-indol-2-carboxamida (132a)



Anexo 124 – Estrutura molecular (ORTEP) para o *N*-butil-6-metoxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**132a**)

Dados cristalográficos e refinamento de estrutura para *N*-butil-6-metoxi-1*H*-indol-2-carboxamida (134a)

Formula Empírica	$C_{14}H_{18}N_2O_2$
Peso Molecular	246,30
Temperatura	299(2) K
Comprimento de Onda	0,71073 Å
Sistema Cristalino	Monoclinico
Grupo Espacial	P 21/c
Dimensões da célula unitária	$a = 15.8510(6)$ Å $\alpha = 90^\circ$. $b = 5.13790(10)$ Å $\beta = 102.318(2)^\circ$. $c = 16.8720(5)$ Å $\gamma = 90^\circ$.
Volume	1342,44(7) Å ³
Z	4
Densidade (calculada)	1,219 Mg/m ³
Coefficiente de Absorção	0,082 mm ⁻¹
F(000)	528
Tamanho do Cristal	0,38 x 0,24 x 0,12 mm ³
Faixa de teta para a coleta de dados	2,47 to 30,00°.
Faixa de índices	-22<=h<=19, -7<=k<=7, -22<=l<=23
Reflexões coletadas	24308
Reflexões Independentes	3874 [R(int) = 0,0298]
Correção da Absorção	Semi-empírica por equivalentes
Máx. e min. de transmissão	0,9902 e 0,9694
Método de refinamento	Matriz completa mínimos quadrados em F ²
Dados / restrições / parametros	3874 / 0 / 173
GOOF	1,074
Indices R Finais [I>2sigma(I)]	R1 = 0,0726, wR2 = 0,1652
Indices R (Todos dados)	R1 = 0,0992, wR2 = 0,1829
Maior pico dif. e cavidade	0,212 e -0,167 e.Å ⁻³

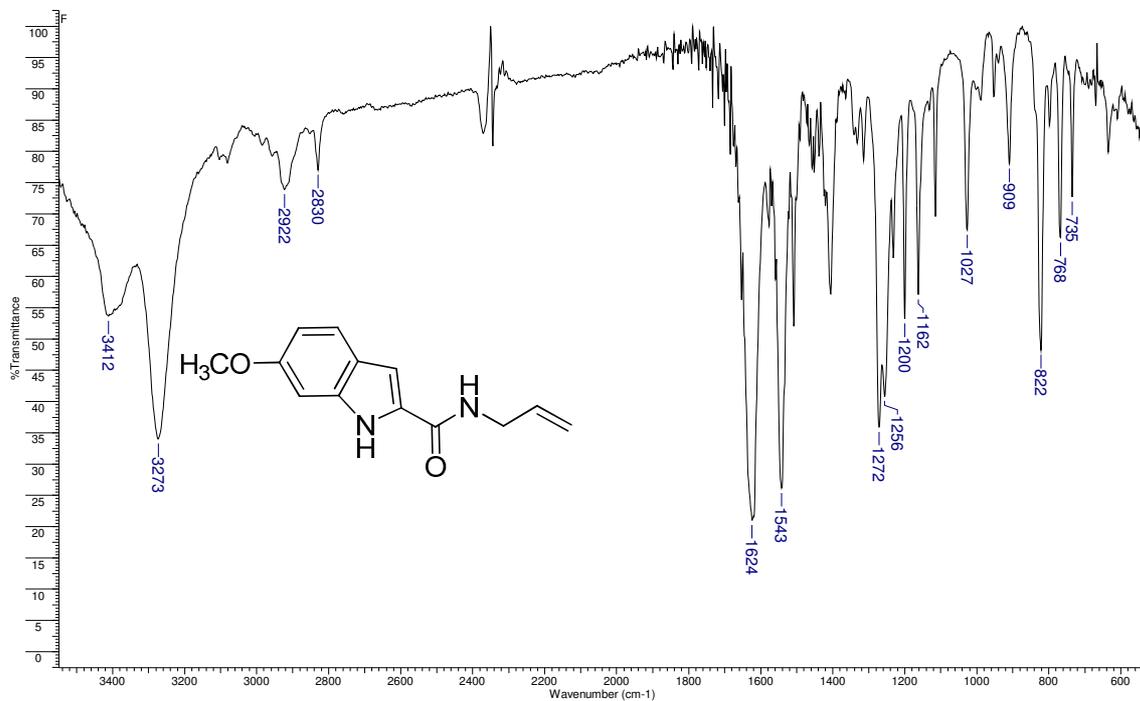
Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] para *N*-butil-6-metoxi-1*H*-indol-2-carboxamida (134a)

C(2)-C(3)	1.372(3)	C(15)-H(15B)	0.9600
C(2)-N(1)	1.372(2)	C(15)-H(15C)	0.9600
C(2)-C(10)	1.466(3)	C(17)-O(2)	1.408(3)
C(3)-C(9)	1.410(3)	C(17)-H(17A)	0.9600
C(3)-H(3)	0.9300	C(17)-H(17B)	0.9600
C(4)-C(5)	1.353(3)	C(17)-H(17C)	0.9600
C(4)-C(9)	1.407(3)	N(1)-H(1)	0.82(2)
C(4)-H(4)	0.9300	N(11)-H(11)	0.86(3)
C(5)-C(6)	1.407(3)		
C(5)-H(5)	0.9300	C(3)-C(2)-N(1)	108.89(18)
C(6)-O(2)	1.366(3)	C(3)-C(2)-C(10)	131.88(17)
C(6)-C(7)	1.376(3)	N(1)-C(2)-C(10)	119.21(15)
C(7)-C(8)	1.386(3)	C(2)-C(3)-C(9)	107.18(16)
C(7)-H(7)	0.9300	C(2)-C(3)-H(3)	126.4
C(8)-N(1)	1.361(2)	C(9)-C(3)-H(3)	126.4
C(8)-C(9)	1.412(2)	C(5)-C(4)-C(9)	119.5(2)
C(10)-O(1)	1.235(2)	C(5)-C(4)-H(4)	120.3
C(10)-N(11)	1.330(2)	C(9)-C(4)-H(4)	120.3
C(12)-N(11)	1.444(3)	C(4)-C(5)-C(6)	121.5(2)
C(12)-C(13)	1.491(3)	C(4)-C(5)-H(5)	119.2
C(12)-H(12A)	0.9700	C(6)-C(5)-H(5)	119.2
C(12)-H(12B)	0.9700	O(2)-C(6)-C(7)	124.3(2)
C(13)-C(14)	1.513(3)	O(2)-C(6)-C(5)	114.6(2)
C(13)-H(13A)	0.9700	C(7)-C(6)-C(5)	121.1(2)
C(13)-H(13B)	0.9700	C(6)-C(7)-C(8)	117.1(2)
C(14)-C(15)	1.477(5)	C(6)-C(7)-H(7)	121.5
C(14)-H(14A)	0.9700	C(8)-C(7)-H(7)	121.5
C(14)-H(14B)	0.9700	N(1)-C(8)-C(7)	129.72(17)
C(15)-H(15A)	0.9600	N(1)-C(8)-C(9)	107.29(17)

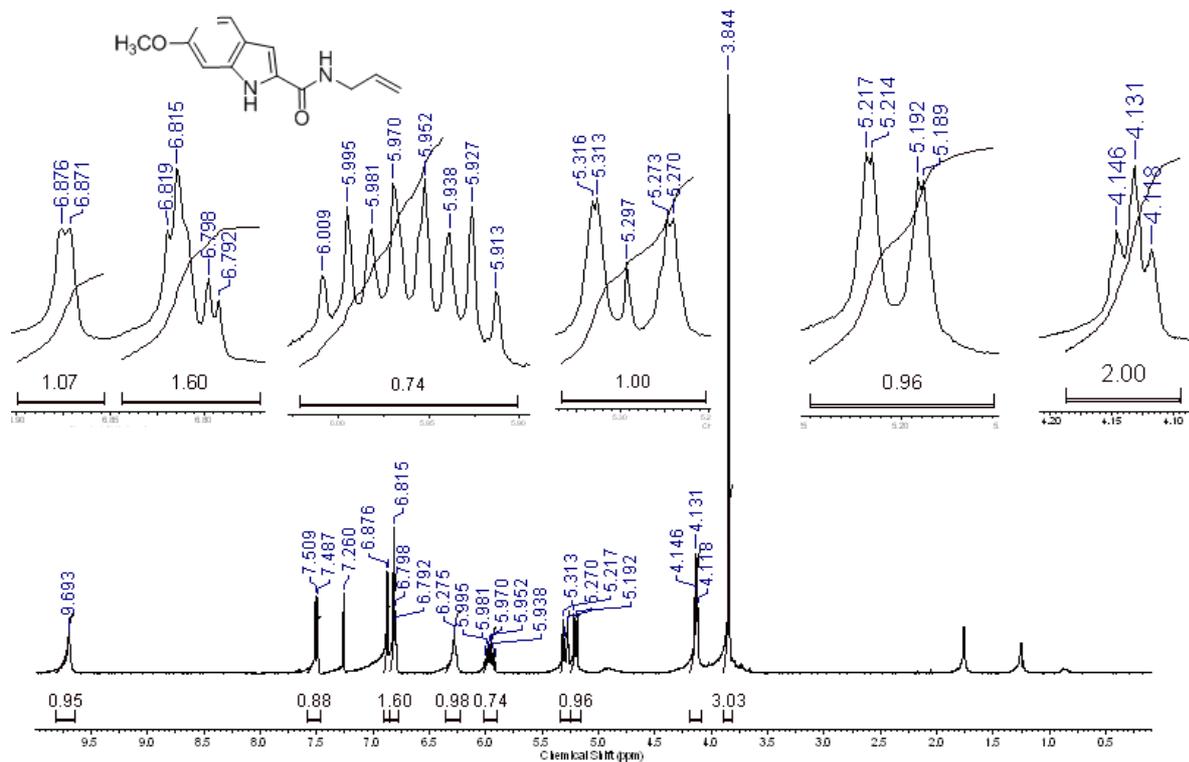
Continua

Continuação

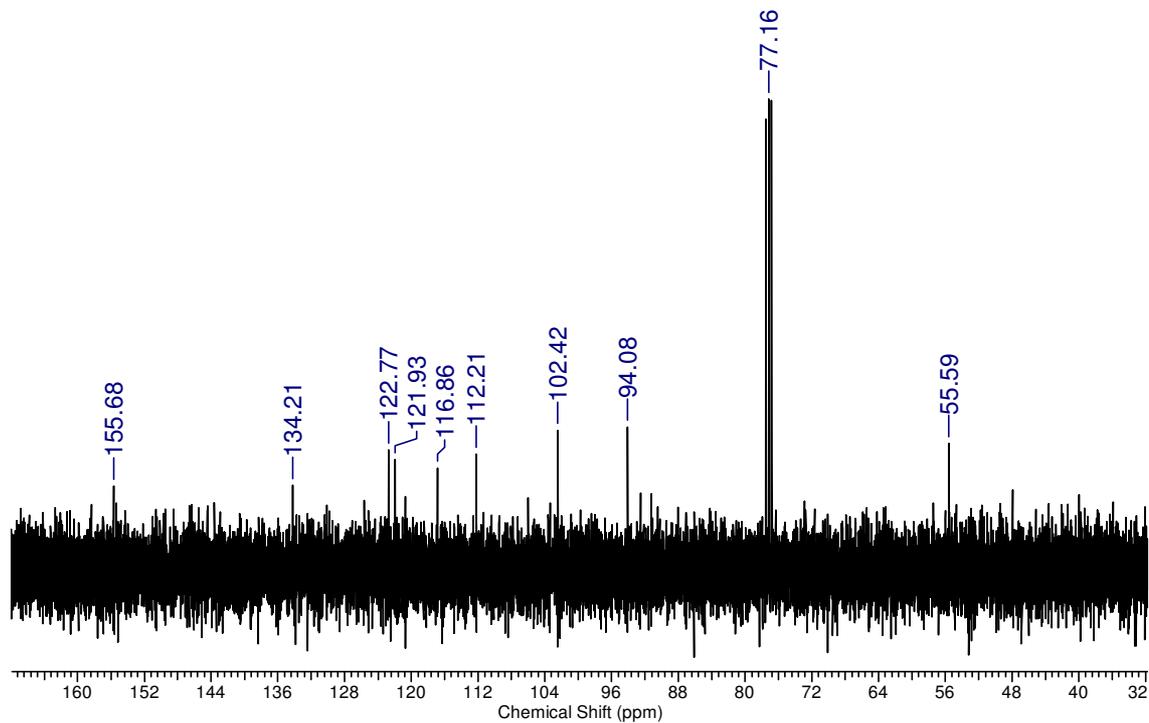
C(7)-C(8)-C(9)	122.97(18)	C(15)-C(14)-H(14B)	109.0
C(4)-C(9)-C(3)	135.00(19)	C(13)-C(14)-H(14B)	109.0
C(4)-C(9)-C(8)	117.84(19)	H(14A)-C(14)-H(14B)	107.8
C(3)-C(9)-C(8)	107.15(16)	C(14)-C(15)-H(15A)	109.5
O(1)-C(10)-N(11)	122.1(2)	C(14)-C(15)-H(15B)	109.5
O(1)-C(10)-C(2)	121.35(17)	H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5
N(11)-C(10)-C(2)	116.52(17)	C(14)-C(15)-H(15C)	109.5
N(11)-C(12)-C(13)	112.89(19)	H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5
N(11)-C(12)-H(12A)	108.8	H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5
C(13)-C(12)-H(12A)	108.8	O(2)-C(17)-H(17A)	109.5
N(11)-C(12)-H(12B)	108.8	O(2)-C(17)-H(17B)	109.5
C(13)-C(12)-H(12B)	108.8	H(17A)-C(17)-H(17B)	109.5
H(12A)-C(12)-H(12B)	107.7	O(2)-C(17)-H(17C)	109.5
C(12)-C(13)-C(14)	78.9(2)	H(17A)-C(17)-H(17C)	109.5
C(12)-C(13)-H(13A)	109.0	H(17B)-C(17)-H(17C)	109.5
C(14)-C(13)-H(13A)	109.0	C(8)-N(1)-C(2)	109.45(15)
C(12)-C(13)-H(13B)	109.0	C(8)-N(1)-H(1)	125.7(15)
C(14)-C(13)-H(13B)	109.0	C(2)-N(1)-H(1)	124.6(15)
H(13A)-C(13)-H(13B)	107.8	C(10)-N(11)-C(12)	123.2(2)
C(15)-C(14)-C(13)	78.7(3)	C(10)-N(11)-H(11)	118(2)
C(15)-C(14)-H(14A)	109.0	C(12)-N(11)-H(11)	118(2)
C(13)-C(14)-H(14A)	109.0	C(6)-O(2)-C(17)	117.7(2)



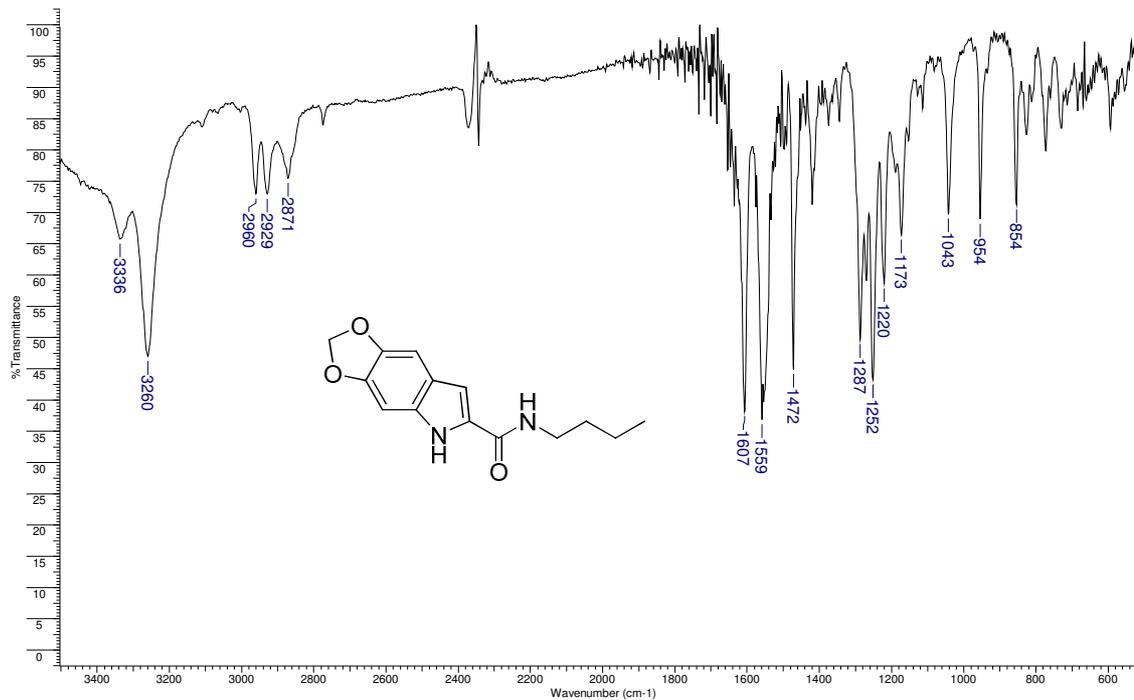
Anexo 125 - Espectro de IV (ZnSe) do *N*-alil-6-metoxi-1*H*-indol-2-carboxamida (132b)



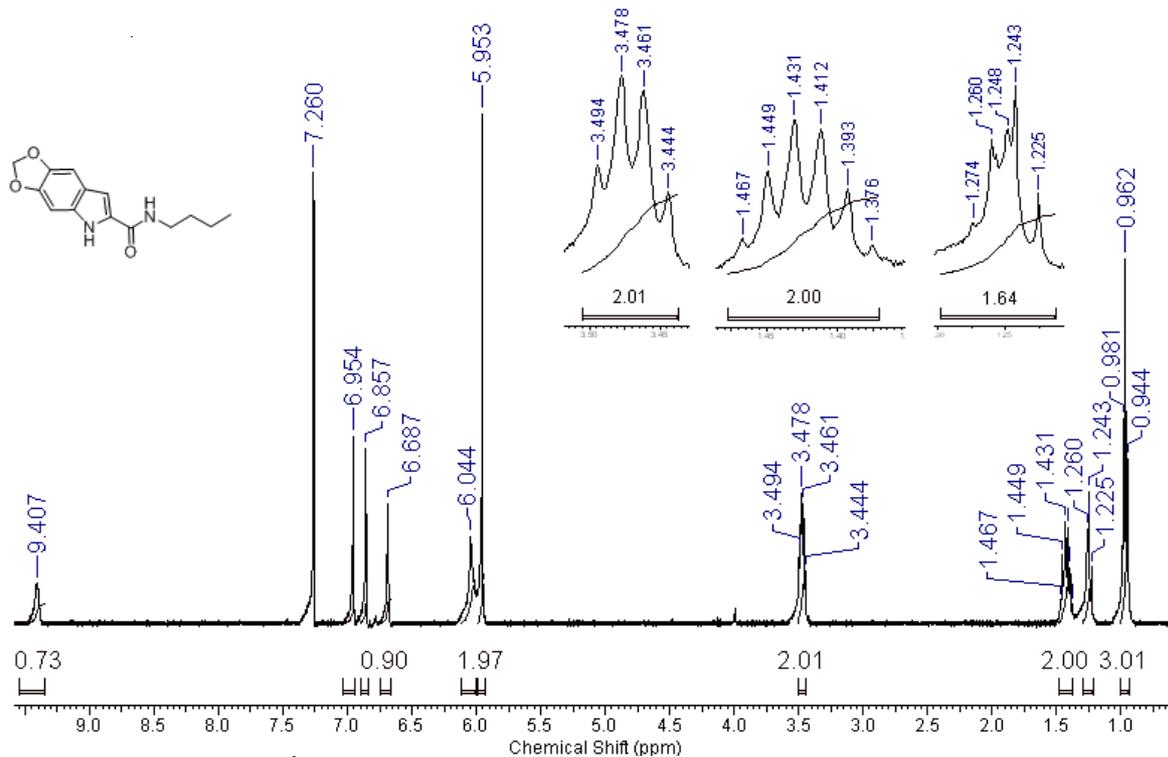
Anexo 126 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do *N*-alil-6-metoxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**132b**)



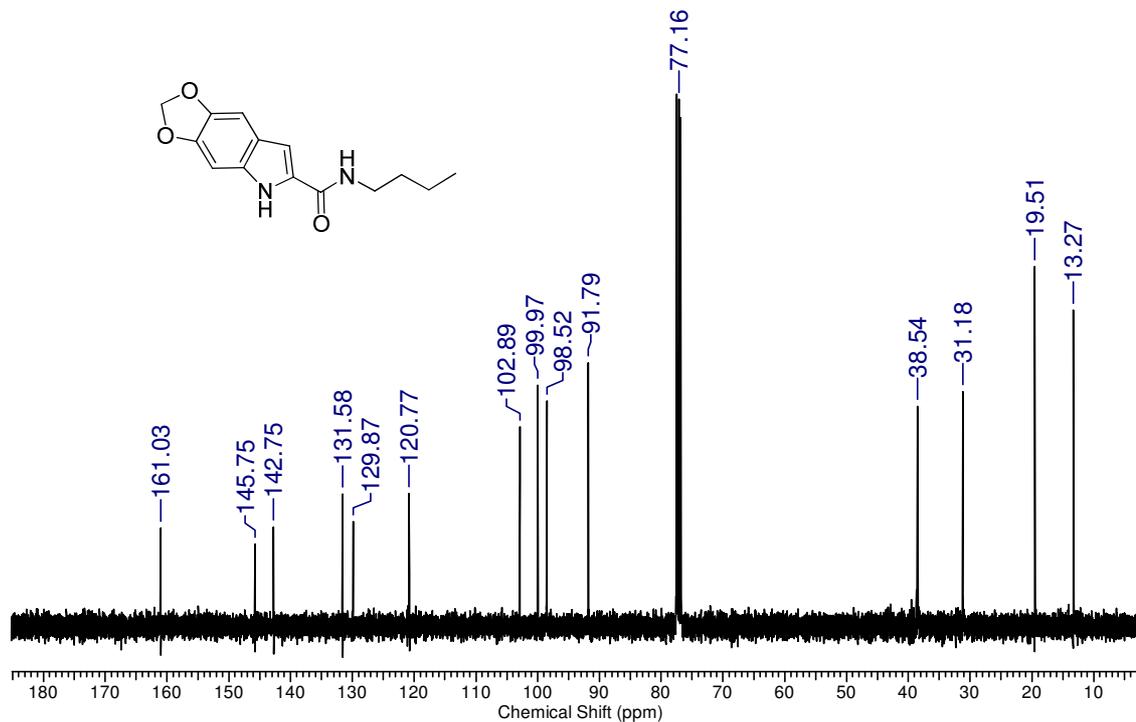
Anexo 127 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do *N*-alil-6-metoxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**132b**)



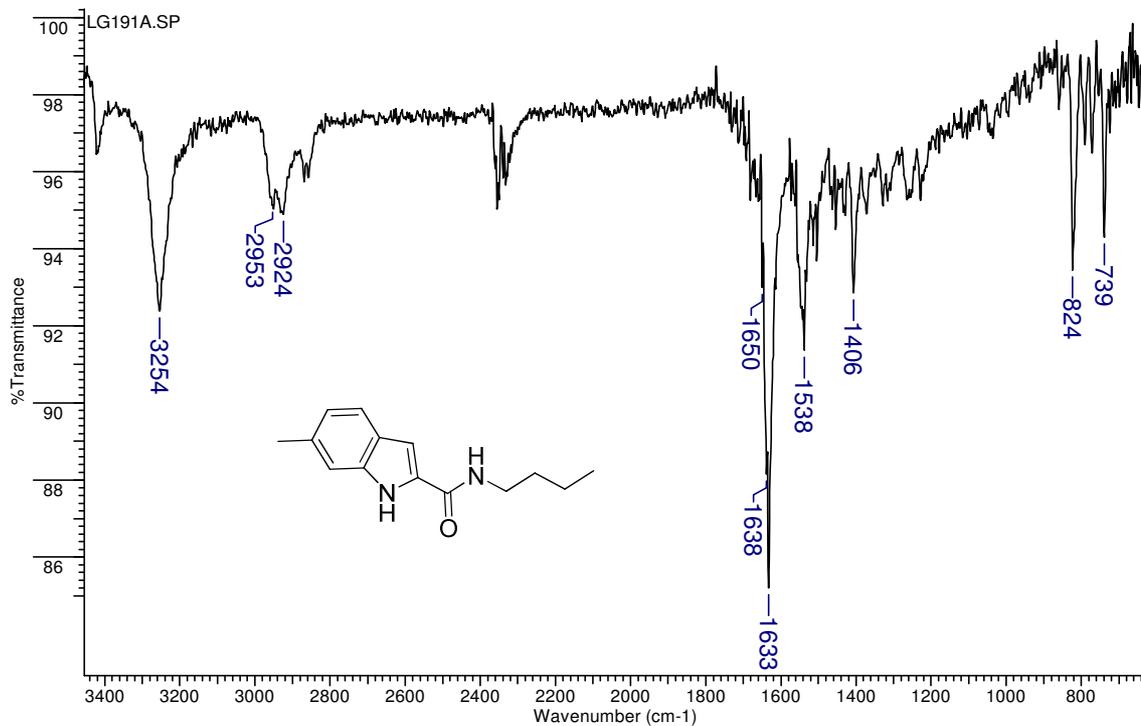
Anexo 128 - Espectro de IV (ZnSe) do *N*-butil-5,6-metilenodioxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**132c**)



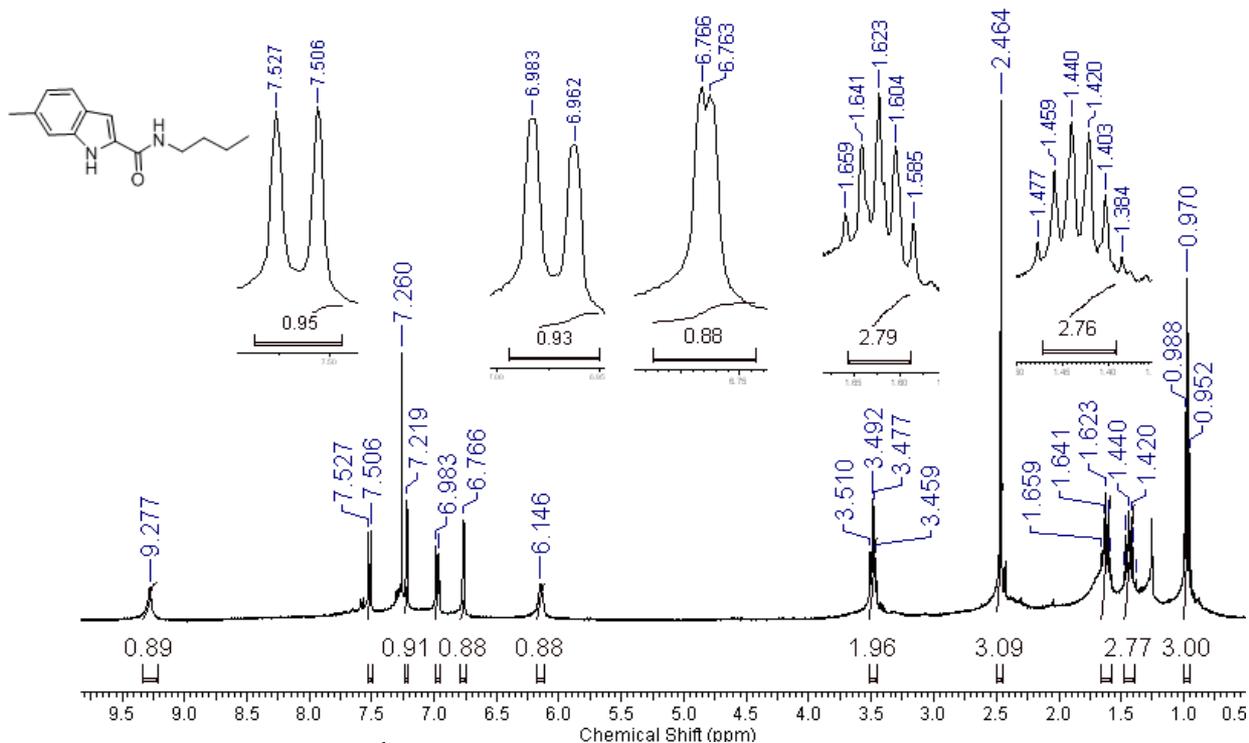
Anexo 129 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do *N*-butil-5,6-metilenodioxo-1*H*-indol-2-carboxamida (132c)



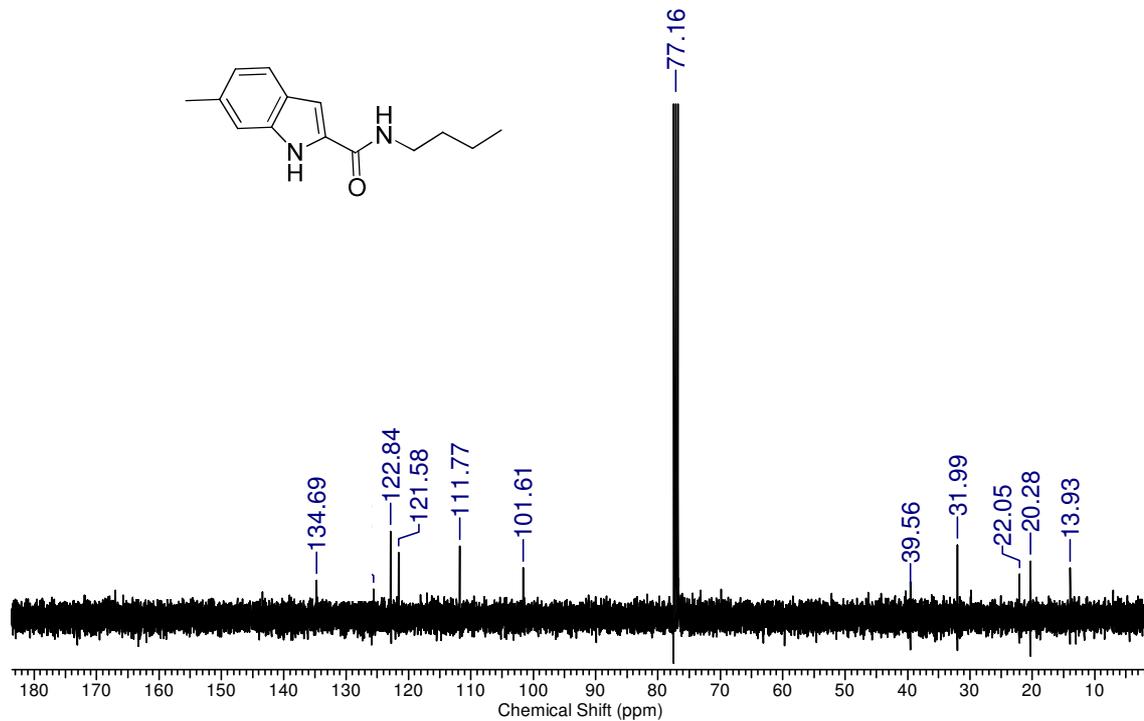
Anexo 130 - Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do *N*-butil-5,6-metilenodioxo-1*H*-indol-2-carboxamida (132c)



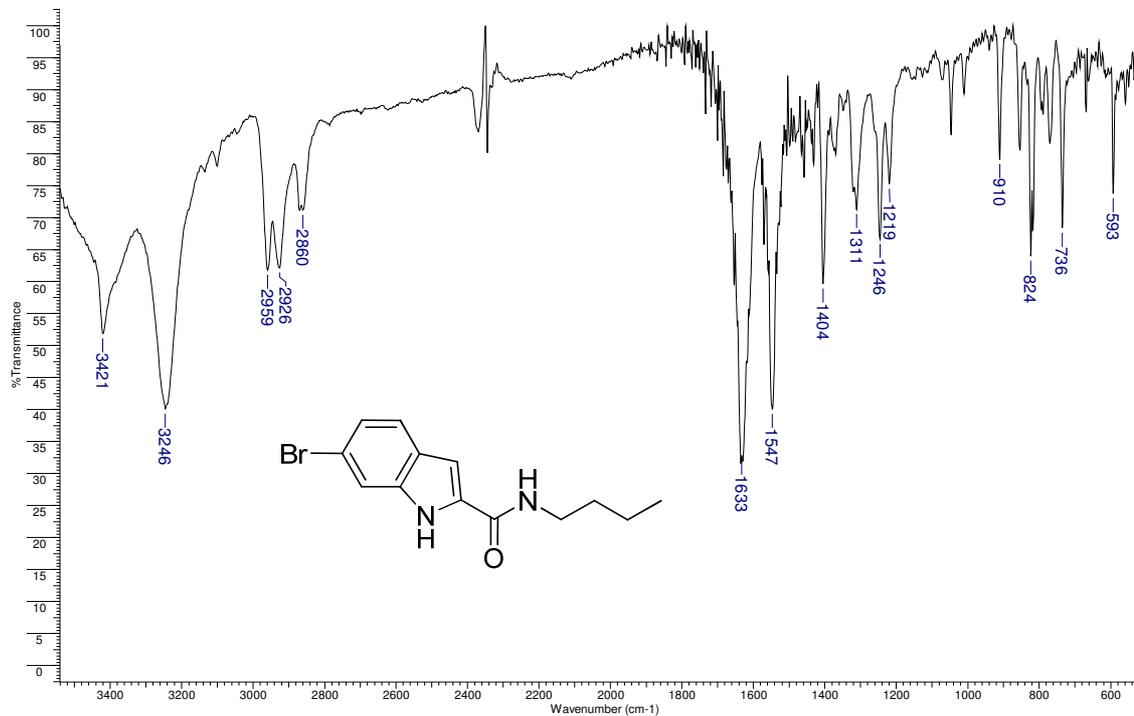
Anexo 131 - Espectro de IV (ZnSe) do *N*-butil-6-metil-1*H*-indol-2-carboxamida (**132d**)



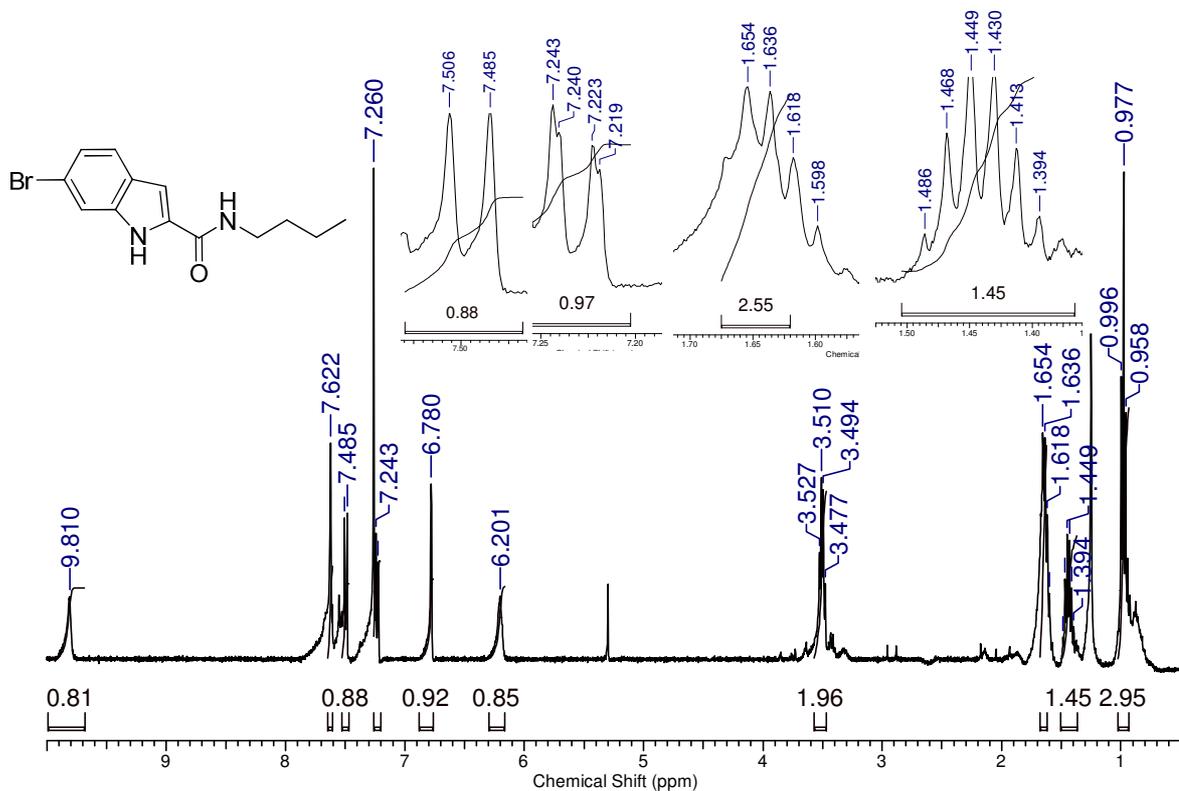
Anexo 132 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do *N*-butil-6-metil-1*H*-indol-2-carboxamida (132d)



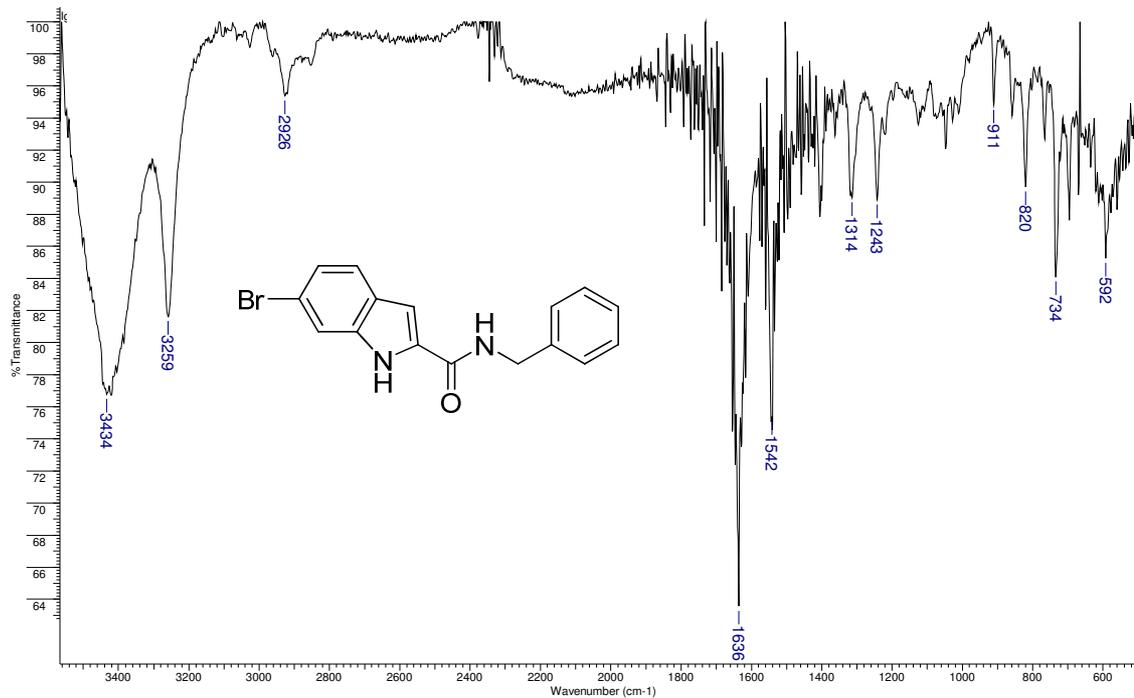
Anexo 133 - Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do *N*-butil-6-metil-1*H*-indol-2-carboxamida (**132d**)



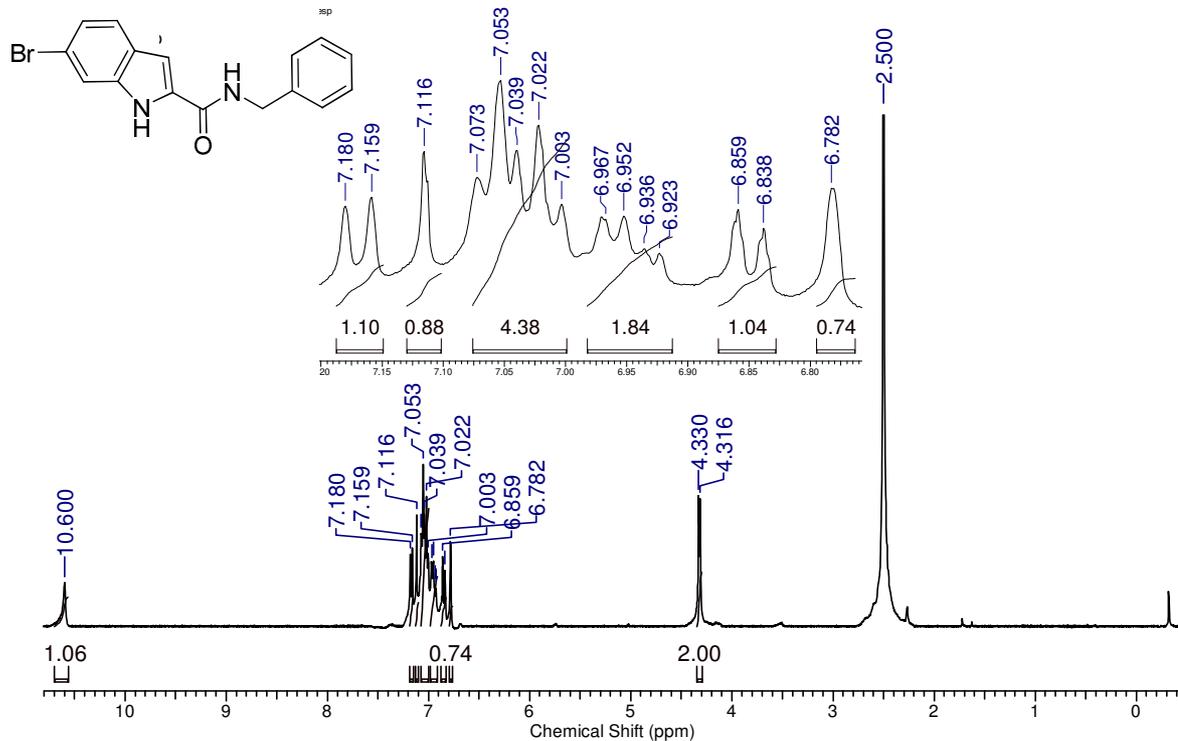
Anexo 134 - Espectro de IV (ZnSe) do 6-Bromo-*N*-butil-1*H*-indol-2-carboxamida (132e)



Anexo 135 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 6-Bromo-*N*-butil-1*H*-indol-2-carboxamida (**132e**)



Anexo 136 - Espectro de IV (ZnSe) do (XX) *N*-Benzil-6-bromo-1*H*-indol-2-carboxamida- (132f)



Anexo 137 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do *N*-Benzil-6-bromo-1*H*-indol-2-carboxamida- (132f)