



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**Preparação de compostos dibromados vicinais como  
precursores de vinil azidas funcionalizadas visando a  
síntese de *N*-heterociclos**

**Mariane Fantinel**

Florianópolis  
Dezembro/2017

**Mariane Fantinel**

**Preparação de compostos dibromados vicinais como precursores  
de vinil azidas funcionalizadas visando a síntese de *N*-heterociclos**

Relatório apresentado ao Departamento de Química  
da Universidade Federal de Santa Catarina,  
como requisito parcial da disciplina de  
Estágio II (QMC 5512)

---

**Nome do orientador**

---

**Nome do coorientador**

Florianópolis  
Dezembro/2017

**Mariane Fantinel**

**Preparação de compostos dibromados vicinais como precursores  
de vinil azidas funcionalizadas visando a síntese de *N*-heterociclos**

---

Prof. Dr. Luciano Vitali  
Coordenador de Estágio do Curso de Química-Bacharelado

Banca Examinadora:

---

Prof. Marcus Mandolesi Sá  
Orientador

---

Prof.

---

Prof.

Florianópolis  
Dezembro/2017

## AGRADECIMENTOS

- A Deus;
- À minha família, em especial aos meus pais pelo apoio e amor incondicional;
- Ao professor Dr. Marcus Mandolesi Sá por toda a orientação concedida, pela paciência e disposição durante todo o período de Iniciação Científica;
- À Thaís Rossa por toda sua dedicação como coorientadora;
- Aos meus colegas do laboratório 302, Adrielle, Laieli, Janh, Theo, Taíssa, Pedro, Maria Luíza, Daniela e Prof. Joussef;
- Aos amigos que fiz na graduação, em especial à Bárbara, o Leandro e a Roberta;
- Aos grandes professores que tive, que de uma forma ou outra contribuíram para o meu crescimento como acadêmica;
- À Universidade Federal de Santa Catarina, ao Departamento de Química e à Central de Análises por todo o suporte;
- Ao CNPq e INCT-Catálise.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	14
2.1. 2 <i>H</i> -Azirinas.....	14
2.2. Vinil azidas.....	16
2.2.1. Síntese de vinil azidas via adição de haloazidas à olefinas.....	17
2.2.2. Síntese de vinil azidas via compostos dibromados vicinais.....	18
2.3. Importância de di-haletos orgânicos.....	18
2.3.1. <i>Preparação de dibromados por adição de Br<sub>2</sub> à dupla ligação</i> .....	19
2.3.2. <i>Preparação de compostos dibromados via combinação de TBCA ou BDCCA com NaBr</i> .....	20
3. OBJETIVOS.....	21
3.1. Objetivos gerais.....	21
3.2. Objetivos específicos.....	21
4. METODOLOGIA.....	22
4.1. Instrumentação e reagentes.....	22
4.2. Seção experimental.....	23
4.2.1. <i>Síntese do 1-fenil-2-metil-1-propanol (14)</i> .....	23
4.2.2. <i>Síntese do 1-fenil-2-metil-1-propeno (5c)</i> .....	23
4.2.3. <i>Síntese do anti-3,4-dibromohexanoato de metila (12a)</i> .....	24
4.2.4. <i>Síntese do anti-2,3-dibromo-3-fenil-propanol (12b)</i> .....	24
4.2.5. <i>Síntese do 1,2-dibromo-1-feniletano (12c)</i> .....	25
4.2.6. <i>Síntese do 1,2-dibromo-1-fenil-2-metilpropano (12d)</i> .....	25
4.2.7. <i>Síntese do (Z)-4-azido-3-hexenoato de metila (2a)</i> .....	26
4.2.8. <i>Síntese do (Z)-3-azido-3-fenil-2-propeno (2b)</i> .....	26
4.2.9. <i>Síntese da 3-etil-2<i>H</i>-azirina-2-acetato de metila (1a)</i> .....	27
4.3. <i>Síntese do 3-fenil-2<i>H</i>-azirina-2-metanol (1b)</i> .....	27
4.3.1. <i>Aquecimento convencional</i> .....	27
4.3.2. <i>Aquecimento por irradiação de micro-ondas</i> .....	27
4.3.3. <i>Síntese da 3,6-difenil-5-metilpirazina-2-metanol (16)</i> .....	28
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	29
5.1. Síntese dos Materiais de Partida.....	29
5.2. Síntese de Compostos Dibromados Vicinais.....	30

<b>5.3. Síntese de Vinil Azidas a partir de Compostos Dibromados Vicinais....</b>	<b>35</b>
<b>5.3.1. Reações de Controle: Tentativa de Formação de Vinil Azidas di-</b>	
<b>Alquil Substituídas.....</b>	<b>40</b>
<b>5.4. Aplicação de Vinil Azidas na Síntese de 2H-Azirinas.....</b>	<b>43</b>
<b>5.5. Síntese de Imidazóis a partir de Azirinas.....</b>	<b>46</b>
<b>6. CONCLUSÃO.....</b>	<b>50</b>
<b>7. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>51</b>

**LISTA DE ESQUEMAS**

<b>Esquema 1.</b> Síntese de azirinas a partir da reação de Neber (I) e a partir da eliminação de HX em aziridinas (II).....	15
<b>Esquema 2.</b> Termólise ou fotólise de vinil azidas.....	15
<b>Esquema 3.</b> Síntese de azirinas <b>4</b> a partir de vinil azidas <b>3</b> utilizando micro-ondas.....	16
<b>Esquema 4.</b> Estruturas de ressonância de vinil azidas.....	16
<b>Esquema 5.</b> Reações a partir de vinil azidas para formação de <i>N</i> -heterociclos.....	17
<b>Esquema 6.</b> Formação de vinil azidas pelo método de Hassner.....	18
<b>Esquema 7.</b> Rota proposta por Kakimoto e colaboradores para a síntese de $\alpha$ -azido ésteres <b>11</b> a partir de compostos dibromados vicinais <b>8</b> .....	18
<b>Esquema 8.</b> Formação de compostos dibromados via adição de bromo molecular.....	19
<b>Esquema 9.</b> Mecanismo proposto para a formação de compostos dibromados vicinais.....	19
<b>Esquema 10.</b> Síntese de compostos dibromados vicinais empregando BDCCA ou TBCA como agentes de bromação.....	20
<b>Esquema 11.</b> Resumo das reações que serão desenvolvidas no presente trabalho.....	21
<b>Esquema 12.</b> Redução da cetona <b>15</b> seguido da desidratação do álcool <b>14</b> para a obtenção do alceno <b>5c</b> .....	29
<b>Esquema 13.</b> Reação de redução do ácido <b>17</b> com LiAlH <sub>4</sub> .....	30
<b>Esquema 14.</b> Preparação do TBCA a partir do ácido cianúrico.....	31
<b>Esquema 15.</b> Síntese de compostos dibromados <b>12a</b> e <b>12b</b> com TBCA.....	31
<b>Esquema 16.</b> Preparação do BDCCA a partir do dicloroisocianurato de sódio (SDIC).....	32
<b>Esquema 17.</b> Síntese de compostos dibromados <b>12d,e,f</b> com BDCCA.....	32
<b>Esquema 18.</b> Rota inicialmente desenvolvida para síntese da vinil azida <b>2a</b> .....	36

<b>Esquema 19.</b> Reação de formação da vinil azida <b>2a-Z</b> empregando <i>t</i> -BuNH <sub>2</sub> como base.....	36
<b>Esquema 20.</b> Síntese da vinil azida <b>2c</b> empregando NaN <sub>3</sub> e <i>t</i> -BuNH <sub>2</sub> .....	40
<b>Esquema 21.</b> Tentativa de formação de vinil azidas a partir de <b>12e</b> .....	41
<b>Esquema 22.</b> Formação do produto <b>24</b> a partir do composto dibromado <b>12e</b> .....	41
<b>Esquema 23.</b> Método utilizado para a preparação das azirinas <b>1a</b> .....	43
<b>Esquema 24.</b> Síntese da pirazina <b>16</b> a partir de azirina <b>1b</b> .....	46
<b>Esquema 25.</b> Reação tricomponente de imidazol <b>13g</b> a partir da azirina <b>1g</b> .....	47

#### LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Exemplos de anéis de três membros.....	13
<b>Figura 2.</b> Estruturas de <i>1H</i> -azirinas e <i>2H</i> -azirinas.....	14
<b>Figura 3.</b> Substâncias naturais contendo o anel azirínico.....	15
<b>Figura 4.</b> Outras fontes de bromo positivo.....	20
<b>Figura 5.</b> Substratos obtidos de fontes comerciais.....	29
<b>Figura 6.</b> Ampliação dos espectros de RMN de <sup>1</sup> H para as tentativas de dibromação do composto <b>5c</b> com BDCCA utilizando 2,0 eq de NaBr ( <b>A</b> ) e 2,2 eq de NaBr ( <b>B</b> ).....	34
<b>Figura 7.</b> Espectro de IV (KBr, cm <sup>-1</sup> ) obtido para a reação de obtenção da vinil azida <b>2c</b> .....	40
<b>Figura 8.</b> Espectro de IV para a mistura de produtos formados na reação do dibromado <b>12e</b> com NaN <sub>3</sub> e <i>tert</i> -BuNH <sub>2</sub> (KBr, cm <sup>-1</sup> ).....	42
<b>Figura 9.</b> Ampliação do espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz) indicando a ausência do tripleto de vinil azidas na região de 5,00 ppm (KBr, cm <sup>-1</sup> ).....	42
<b>Figura 10.</b> Estrutura inicialmente proposta para o produto não identificado da azirina <b>1b</b> .....	45
<b>Figura 11.</b> Substâncias naturais contendo o imidazol.....	47
<b>Figura 12.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H obtido para o imidazol <b>13b</b> a partir da azirina <b>1b</b> .....	49



**LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1.</b> Reações teste para a obtenção do composto dibromado <b>12d</b> .....	33
<b>Tabela 2.</b> Adaptação da rota desenvolvida para o dibromado <b>12b</b> .....	38
<b>Tabela 3.</b> Reações de termólise da vinil azida <b>2b</b> .....	44
<b>Tabela 4.</b> Reações teste de preparação de imidazóis empregando as azirinas <b>1a</b> e <b>1b</b> .....	48

**SÍMBOLOS E ABREVIATURAS**

$\Delta$	Aquecimento
$\delta$	Deslocamento químico
Alq	Alquil
Apdt	Aparente duplo tripleto
Apt	Aparente tripleto
B	Base
BDCCA	Ácido bromodicloroisocianúrico
Bn	Benzil
CCD	Cromatografia em camada delgada
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
ddd	Duplo duplo dupleto
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EMAR	Espectrometria de massas de alta resolução
Equiv	Número de equivalentes
Et	Etil
GS	Grupo de saída
Hex	Hexano
IV	Espectroscopia no infravermelho
m	Multiplete
Me	Metil

MO	Micro-ondas
Nu	Nucleófilo
P.F.	Ponto de fusão
Ph	Fenil
<i>i</i> -Pr	<i>Isopropil</i>
q	Quarteto
Rend.	Rendimento
RMN de <sup>13</sup> C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de <sup>1</sup> H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
SDIC	Dicloroisocianurato de sódio
t	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
TBCA	Ácido tribromoisocianúrico
<i>t</i> -Bu	<i>Tert</i> -butil
THF	Tetrahidrofurano

## RESUMO

As *2H*-azirinas são anéis insaturados de três membros que possuem um átomo de nitrogênio em sua estrutura. Suas propriedades são bastante atrativas à síntese orgânica, pois tais substâncias são largamente utilizadas como precursoras na preparação de diversos *N*-heterociclos de interesse biológico e sintético. Em vista disso, a crescente busca por alternativas ambientalmente favoráveis para a obtenção de azirinas torna-se fundamental.

Dessa forma, foi desenvolvida uma rota sintética para a preparação de *2H*-azirinas a partir de alcenos multifuncionalizados. A partir dos alcenos (*E*)-3-hexenoato de metila (**5a**), álcool cinâmico (**5b**), 1-fenil-2-metil-1-propeno (**5c**), estireno (**5d**), (*E*)-2-hexenol (**5e**) e (*E*)-3-hexenol (**5e**) realizou-se reações de dibromação, utilizando NaBr como fonte de bromo negativo e ácido tribromoisocianúrico (TBCA) ou ácido bromodicloroisocianúrico (BDCCA) como fonte de bromo positivo em acetona e água, a fim de obter seus respectivos compostos dibromados vicinais. Foi possível obter todos os compostos dibromados vicinais por meio de um método simples e brando. Em seguida, foi desenvolvida uma metodologia *one-pot* para a preparação do (*Z*)-4-azido-3-hexenoato de metila (**2a**) em uma etapa reacional. Para isso, o *anti*-3,4-dibromohexenoato de metila (**12a**) foi tratado com NaN<sub>3</sub> e *tert*-BuNH<sub>2</sub> em DMSO para fornecer a vinil azida via substituição do bromo por azida, eliminação de HBr e rearranjo da ligação alílica. Seguidamente, foram feitas adaptações na metodologia desenvolvida para a obtenção das vinil azidas dos demais substratos, como o (*Z*)-3-azido-3-fenil-2-propenol (**2b**). Contudo, a transformação do composto dibromado para a vinil azida não foi possível para substratos di-alkil substituídos como **5e** devido à falta de hidrogênios ácidos (hidrogênios benzílicos ou  $\alpha$ -carbonila). Posteriormente buscou-se aplicar as vinil azidas sintetizadas **2a** e **2b** na síntese de *2H*-azirinas por meio de aquecimento por irradiação de micro-ondas. Foi possível obter a 3-etil-*2H*-azirina-2-acetato de metila (**1a**) e 3-fenil-*2H*-azirina-2-metanol (**1b**) com bons rendimentos. Após, empregaram-se as azirinas como precursoras na síntese de imidazóis tetrassubstituídos por meio de uma reação tricomponente entre a azirina, uma amina e um aldeído, obtendo um imidazol inédito utilizando a azirina **1b**.

**Palavras-chave:** Compostos dibromados, vinil azida, *N*-heterociclos, química verde.

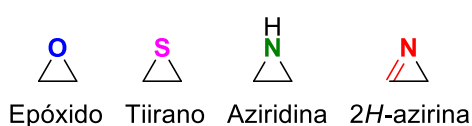
## 1. INTRODUÇÃO

A busca incessável dos cientistas em progredir tecnologicamente e de forma sustentável para prover bem estar à sociedade instiga as indústrias e o meio acadêmico. Nesse cenário científico-tecnológico, a química orgânica desempenha um papel essencial, uma vez que serve de suporte para pesquisas em áreas como farmacologia, biologia e agricultura.<sup>1</sup>

Neste âmbito, a química de compostos heterocíclicos contribui em diversos aspectos para esses avanços em razão de sua presença em fármacos, fertilizantes e substâncias naturais.<sup>2,3</sup> Além do mais, grande parte dos compostos heterocíclicos hoje conhecidos apresentam alta relevância para a área tecnológica e medicinal, tendo em vista a grande quantidade de moléculas bioativas pertencentes a esta classe de compostos cíclicos.<sup>4</sup>

Também são de fundamental importância para a química do século XXI, que faz uso das propriedades características dos heterociclos, em especial os anéis tensionados de três e quatro membros e com centros nucleofílicos, devido à alta reatividade que apresentam. Por esse motivo, o desenvolvimento de novos métodos sustentáveis para a preparação desta classe de compostos vem sendo cada vez mais aprofundado.

Pertencentes à família de heterociclos de três membros encontram-se os epóxidos, tiiranos, aziridinas e 2*H*-azirinas (Figura 1).<sup>5-8</sup> A alta tensão anelar lhes confere uma versatilidade diferenciada, fazendo com que essas moléculas apresentem grande potencial sintético em química orgânica.



**Figura 1.** Exemplos de heterociclos de três membros.

2*H*-azirinas, heterociclos insaturados contendo um átomo de nitrogênio em sua estrutura, desempenham um papel importante na pesquisa, já que uma variedade de compostos de importância química e biológica são preparados pela abertura e expansão desse anel, como indóis, pirróis, oxazóis e imidazóis, dentre outros.<sup>9-12</sup> As azirinas são comumente preparadas a partir da termólise de vinil azidas. No entanto, na literatura normalmente são descritos métodos desvantajosos, onde se faz uso de aquecimento intenso e prolongado, contrariando os princípios da Química Verde.<sup>13</sup> Além disso, a preparação das vinil azidas, precursoras de azirinas, também

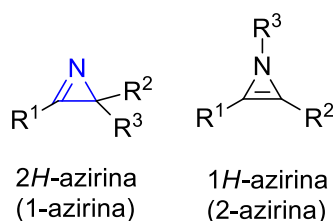
apresenta condições desfavoráveis, uma vez que os métodos mais utilizados fazem uso de reagentes tóxicos e solventes clorados.<sup>14a,b</sup>

Desta maneira, o trabalho presente visa à busca por uma rota mais viável e eficiente para a preparação de *2H*-azirinas, além da aplicação dessa rota a diferentes substratos, com a finalidade de se obter uma grande variedade de vinil azidas e azirinas com propriedades ainda inexploradas. Em particular, deseja-se avaliar o comportamento de alcenos estruturalmente diversificados frente às condições reacionais para a preparação de azirinas.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

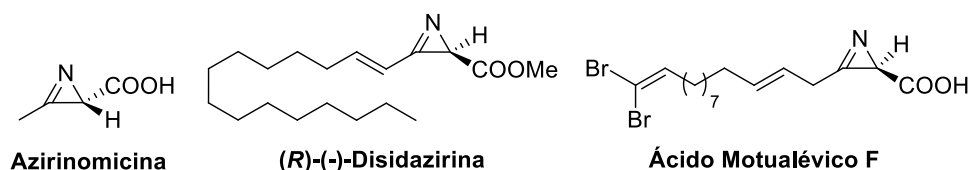
### 2.1. *2H*-Azirinas

As azirinas são anéis de três membros que possuem um átomo de nitrogênio em sua estrutura e uma insaturação do tipo C=N (Figura 2). A nomenclatura que indica a posição do hidrogênio (*H*) é feita para diferenciar um segundo regioisômero que possui uma insaturação do tipo C=C, chamado de *1H*-azirina (ou *2*-azirina). Contudo, devido às suas propriedades antiarômicas, *1H*-azirinas apresentam alta instabilidade, de modo que sua formação é altamente improvável (Figura 2).<sup>15</sup>



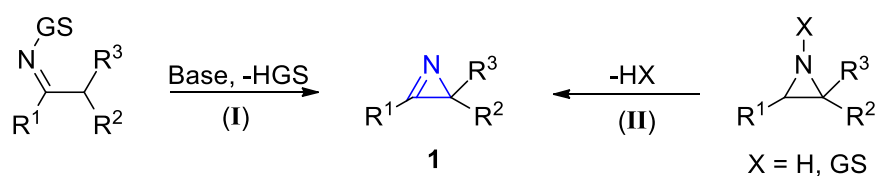
**Figura 2.** Estruturas de *1H*-azirinas e *2H*-azirinas.

A presença de uma insaturação do tipo C=N somado à tensão anelar, à polarização da ligação C-N e ao par de elétrons livre do átomo de nitrogênio explicam a reatividade peculiar desses compostos, que são considerados potenciais precursores sintéticos em química orgânica. Azirinas são capazes de atuar tanto como eletrófilos quanto como nucleófilos, dando origem a diversos heterociclos de importância biológica e tecnológica, tais como imidazóis, oxazóis e pirazinas.<sup>5,12</sup> Ainda, devido a tensão anelar, a ligação C=N de azirinas é mais reativa do que a correspondente em iminas, reagindo prontamente com diversos dienos ou com compostos do tipo 1,3-dipolos em reações de cicloadição.<sup>16a,b</sup> Além disso, o núcleo azirínico também está presente na estrutura de substâncias de ocorrência natural com atividade antibiótica e citotóxica, como azirinomicina, (*R*)-(-)-disidazirina e ácido motualévico F, tornando-se de interesse também no campo medicinal (Figura 3).<sup>2,3</sup>



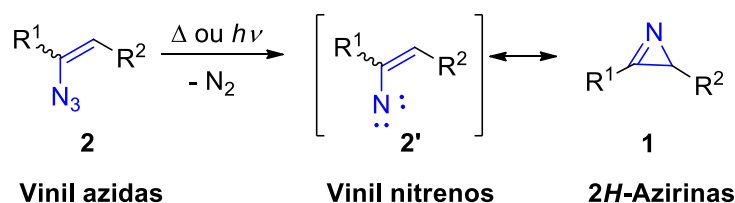
**Figura 3.** Substâncias naturais contendo o anel azirínico.

Por esses motivos, a crescente busca por alternativas ambientalmente favoráveis para a obtenção de azirinas e seus derivados heterocíclicos torna-se fundamental para o desenvolvimento da ciência. Existem vários métodos reportados na literatura para a síntese de azirinas como a reação de Neber e modificações (I) e a oxidação ou eliminação de HX de aziridinas (II) (Esquema 1).<sup>17,18</sup>



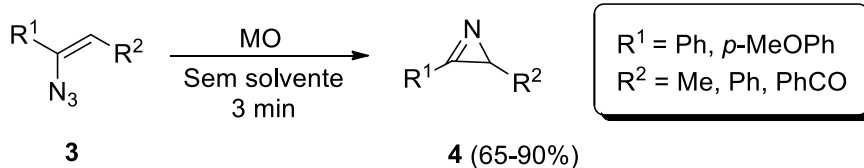
**Esquema 1.** Síntese de azirinas a partir da reação de Neber (I) e a partir da eliminação de HX em aziridinas (II).

Contudo, a termólise (ou fotólise) de vinil azidas merece atenção especial devido à facilidade com que vinil azidas perdem nitrogênio molecular. Isso leva à formação do intermediário reativo vinil nitreno **2'**, resultando no heterociclo nitrogenado de três membros (Esquema 2).<sup>19</sup>



**Esquema 2.** Termólise ou fotólise de vinil azidas

A preparação de azirinas por termólise normalmente ocorre em temperaturas elevadas (aprox. 100 °C), empregando condições sob refluxo e solventes tóxicos como benzeno, heptano ou dioxano.<sup>5</sup> Mais recentemente, o uso de reatores de micro-ondas para a síntese de azirinas tem chamado a atenção devido a maior eficiência e seletividade com que as reações ocorrem. Além disso, reações com aquecimento sob refluxo durante horas são substituídas por reações que ocorrem em alguns minutos em micro-ondas (Esquema 3).<sup>13,20</sup>

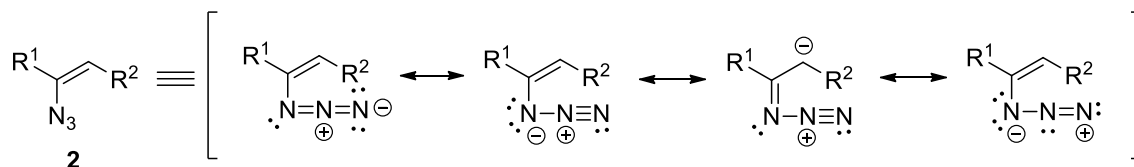


**Esquema 3.** Síntese de azirinas **4** a partir de vinil azidas **3** utilizando micro-ondas.

Visto a sua importância química e biológica, o desenvolvimento de uma rota mais eficiente para a preparação de vinil azidas e azirinas faz-se necessário para que a sua obtenção ocorra por um processo mais econômico e sustentável, conforme os preceitos de Química Verde.<sup>13,21</sup>

## 2.2. Vinil azidas

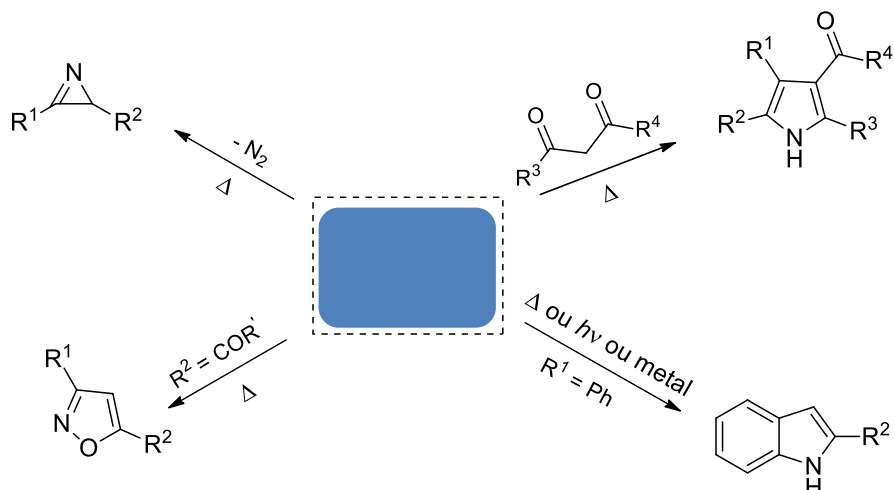
Vinil azidas, depois de muito tempo sem receber atenção desde sua primeira síntese em 1910,<sup>22</sup> mostraram nas últimas décadas seu potencial sintético em diversos procedimentos e reações, em especial na preparação de *N*-heterociclos, e mais recentemente, têm surgido como um importante bloco de construção em Síntese Orgânica. A ressonância presente no grupo azido ligado a um carbono  $sp^2$  faz com que essas moléculas possuam propriedades bastante interessantes, podendo desempenhar diferentes papéis em diversas reações, atuando como nucleófilos, eletrófilos ou aceptores de radicais (Esquema 4).<sup>19,23</sup>



**Esquema 4.** Estruturas de ressonância de vinil azidas.

Por esses motivos, uma série de transformações envolvendo vinil azidas podem ser citadas (Esquema 5). Além da formação de azirinas, vinil azidas também podem fornecer pirróis quando reagidos e aquecidos na presença de compostos 1,3-dicarbonilados.<sup>11</sup> Ainda, vinil azidas fenil substituídas resultam em indóis quando submetidas a termólise, fotólise, ou até mesmo catálise metálica (Rh, Fe ou Cu, por exemplo).<sup>23</sup> Em adição, o aquecimento de vinil azidas substituídas com grupos carbonilados (cetona, aldeído e ésteres) leva a formação de isoxazóis, núcleo presente em diversas moléculas bioativas.<sup>24</sup>



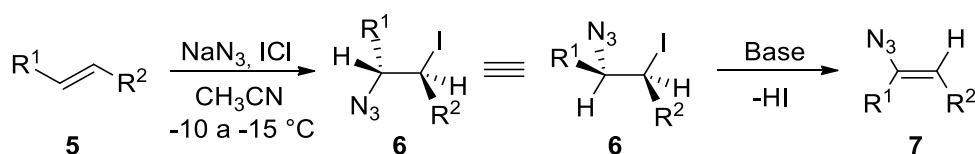


**Esquema 5.** Reações para formação de *N*-heterociclos a partir de vinil azidas.

Com tantas aplicações possíveis na construção de *N*-heterociclos de relevância sintética e biológica, a busca de uma rota eficiente e prática para a preparação de vinil azidas torna-se fundamental. Contudo, como já mencionado, as metodologias descritas na literatura envolvendo a síntese de vinil azidas, apesar da eficiência e generalidade, não são ambientalmente amigáveis, pois fazem uso de condições drásticas de reação. Dessa forma, ter conhecimento de rotas eficientes e sustentáveis para a preparação de vinil azidas, bem como buscar adaptações para as reações tradicionais, é o primeiro passo para a síntese “verde” de heterociclos. Alguns métodos descritos na literatura foram utilizados para a síntese de vinil azidas, como reações de adição de haloazidas à olefinas e posterior desidro-halogenação<sup>14</sup> e reações de substituição e eliminação de compostos dibromados vicinais.<sup>25</sup>

### 2.2.1. Síntese de vinil azidas via adição de haloazidas à olefinas

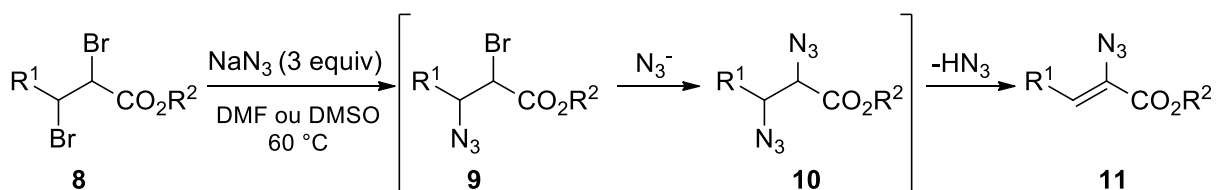
Hassner e Fowler reportaram a síntese de vinil azidas a partir da adição de haloazidas à dupla ligação de alcenos, seguido de eliminação de HX.<sup>14a,b</sup> A reação ocorre utilizando a combinação de monocloreto de iodo (ICl) e azoteto de sódio (NaN<sub>3</sub>) ao alceno **5**, resultando na iodo azida **6** com configuração *anti*. Este último é tratado com base para promover a eliminação antiperiplanar de HI e formação da vinil azida **7** (Esquema 6). Apesar de ser um método eficaz e amplamente utilizado devido a sua generalidade e estereoespecificidade, a condição apresenta algumas desvantagens, incluindo o uso de reagentes de difícil manipulação como o ICl, controle rigoroso de baixas temperaturas e formação de IN<sub>3</sub> *in situ*, que é potencialmente explosivo.



**Esquema 6.** Formação de vinil azidas pelo método de Hassner.

### 2.2.2. Síntese de vinil azidas via compostos dibromados vicinais

Kakimoto *et al.* desenvolveram um método para a obtenção de  $\alpha$ -azido acrilatos a partir do tratamento de compostos dibromados vicinais **8** com  $\text{NaN}_3$  em meio polar aprótico.<sup>25</sup> Segundo os autores, a utilização de 3 equiv de  $\text{NaN}_3$  em DMF ou DMSO resulta na substituição nucleofílica de um dos brometos pelo grupo azido formando a bromo azida **9**. Uma segunda reação de substituição nucleofílica ocorre sobre o  $\alpha$ -bromo do intermediário **9**, formando um composto diazido vicinal **10**. Após eliminação de  $\text{HN}_3$ , também promovida pelo íon azoteto, de caráter básico, a vinil azida **11** é obtida com êxito (Esquema 7). Entretanto, esse método tem como desvantagem o uso de grande excesso de  $\text{NaN}_3$ , visto que somente um íon azoteto é incorporado na molécula.



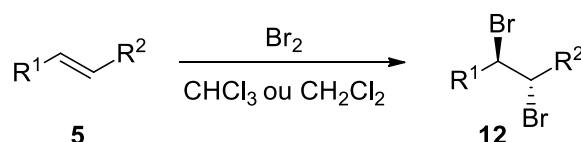
**Esquema 7.** Rota proposta por Kakimoto e colaboradores para a síntese de  $\alpha$ -azido ésteres **11** a partir de compostos dibromados vicinais **8**.

### 2.3. Importância de di-haletos orgânicos

A química de haletos orgânicos é instigante do ponto de vista sintético principalmente devido a característica de bom grupo de saída dos halogênios, sendo que esses são largamente aplicados como intermediários em reações de substituição nucleofílica ( $\text{S}_{\text{N}}1$  e  $\text{S}_{\text{N}}2$ ) e eliminação. Por esse motivo, a estratégia de Kakimoto<sup>25</sup> de utilizar compostos dibromados vicinais torna-se uma alternativa interessante para a síntese de vinil azidas, considerando que o brometo é um bom grupo abandonador para a reação de substituição pelo íon azoteto.

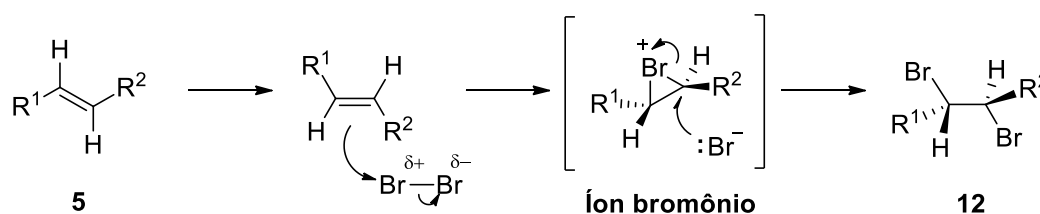
### 2.3.1. Preparação de dibromados por adição de Br<sub>2</sub> à dupla ligação

Na literatura podem ser encontrados diversos métodos para a preparação de compostos dibromados. Dentre os mais típicos está a adição eletrofílica de bromo molecular (Br<sub>2</sub>) à dupla ligação, empregando CHCl<sub>3</sub> ou CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como solvente (Esquema 8).<sup>26</sup> Embora seja um método bastante geral, essa reação emprega condições drásticas pelo uso de bromo molecular, um líquido lacrimogêneo, corrosivo, tóxico e de difícil manipulação, que pode causar graves queimaduras em contato com a pele. Além disso, o uso de solventes policlorados diverge dos princípios da Química Verde, já que são tóxicos e nocivos à camada de ozônio e ao meio ambiente.<sup>13</sup>



**Esquema 8.** Formação de compostos dibromados via adição de bromo molecular.

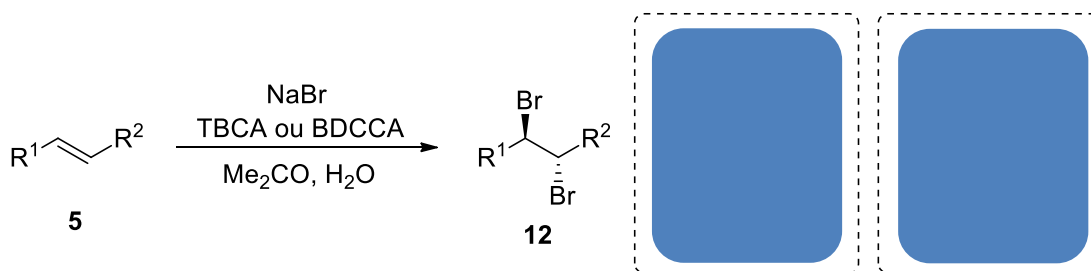
A reação e formação de compostos dibromados vicinais **12** deve ocorrer de acordo com o mecanismo convencional de adição eletrofílica à dupla ligação<sup>27</sup> Primeiramente, o orbital π preenchido do alceno interage com o orbital antiligante vazio do bromo (σ\*), havendo a formação de um intermediário cíclico, o íon bromônio. O brometo resultante da primeira etapa ataca um dos carbonos do íon bromônio, resultando no produto dibromado vicinal com configuração *anti* (Esquema 9).



**Esquema 9.** Mecanismo proposto para a formação de compostos dibromados vicinais.

### 2.3.2. Preparação de compostos dibromados via combinação de TBCA ou BDCCA com NaBr

Mattos *et al.* descreveram um método para a preparação de compostos dibromados vicinais **12** com alta regioseletividade empregando uma combinação de brometo de sódio e ácido tribromoisocianúrico (TBCA)<sup>28</sup> ou ácido bromodicloroisocianúrico (BDCCA)<sup>29</sup> em acetona e água (Esquema 10).

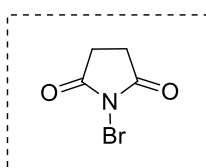


**Esquema 10.** Síntese de compostos dibromados vicinais empregando TBCA ou BDCCA como agentes de bromação.

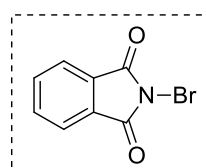
Segundo o mecanismo proposto pelos autores,<sup>30</sup> a combinação de NaBr como fonte de brometo ( $\text{Br}^-$ ) e TBCA ou BDCCA como fonte de bromo positivo ( $\text{Br}^+$ ) leva a possível formação de bromo molecular *in situ* e subsequente adição eletrofílica de  $\text{Br}_2$  à olefina, resultando no composto dibromado vicinal com configuração *anti*.

A facilidade de manipulação dos reagentes envolvidos, a utilização de solventes aquosos e a alta eficiência da reação fazem com que essa estratégia de dibromação seja ambientalmente mais favorável para uma possível adaptação dessa reação no trabalho. Os reagentes de bromação a serem utilizados, apesar de não estarem comercialmente disponíveis, podem ser preparados no laboratório sem grandes dificuldades.

Vale lembrar que além do TBCA e do BDCCA, outras fontes de bromo positivo também são conhecidas na literatura, como o *N*-bromosuccinimida e o *N*-bromoftalimida (Figura 4).<sup>31</sup> Além disso, o uso de agentes oxidantes na presença de haletos metálicos, como, por exemplo,  $\text{NaIO}_4/\text{NaX}$  ou  $\text{LiX}$ , é uma alternativa aceitável para a preparação de di-haletos vicinais.<sup>32</sup>



*N*-bromosuccinimida



*N*-bromoftalimida

**Figura 4.** Outras fontes de bromo positivo.

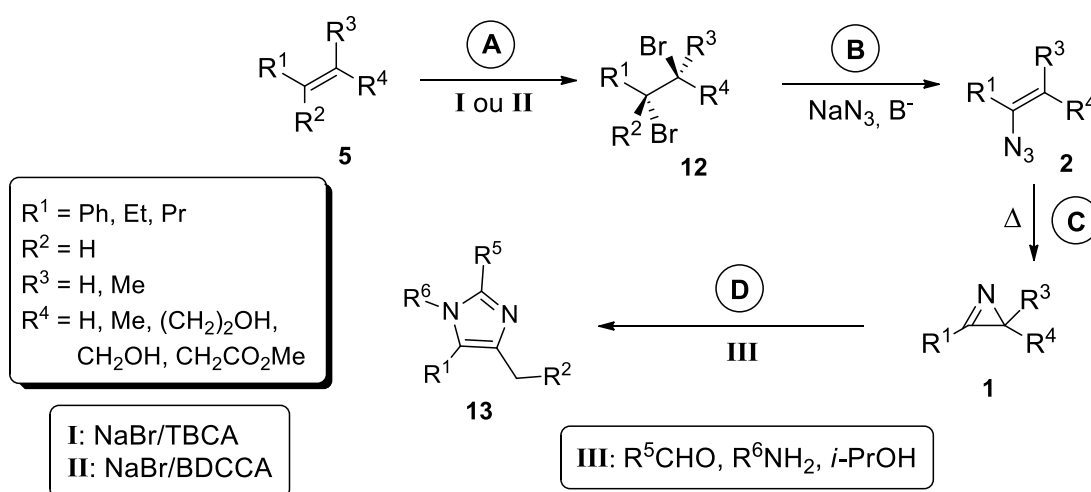
### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. Objetivos gerais

O trabalho apresenta como objetivos gerais desenvolver uma rota sintética eficiente e ambientalmente amigável para a síntese de vinil azidas a partir de compostos dibromados vicinais, bem como aplicar essas vinil azidas na síntese de azirinas funcionalizadas e outros *N*-heterociclos (Esquema 11).

#### 3.2. Objetivos específicos

- Preparar os compostos dibromados vicinais **12a-f** a partir de seus respectivos alcenos por meio de uma reação de co-adição eletrofílica de bromo a dupla ligação (Esquema 11, A);
- Desenvolver uma rota para a preparação de vinil azidas substituídas **2** a partir de seus respectivos compostos dibromados vicinais empregando  $\text{NaN}_3$  como fonte de azida em meio básico (Esquema 11, B);
- Empregar as vinil azidas sintetizadas como precursoras na preparação de azirinas **1** por meio de um processo termoquímico (Esquema 11, C);
- Aplicar as azirinas na síntese de *N*-heterociclos como imidazóis **13** por meio de uma reação tricomponente empregando uma amina e um aldeído em álcool isopropílico (Esquema 11, D);
- Purificar, se necessário, os compostos sintetizados em coluna cromatográfica e caracterizar os mesmos utilizando espectrometria de ressonância magnética nuclear (RMN), de infravermelho (IV) e de massas de alta resolução (EMAR).



**Esquema 11.** Resumo das reações que serão desenvolvidas no presente trabalho.

## 4. MATERIAL E MÉTODOS

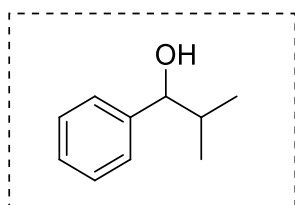
### 4.1. Instrumentação e reagentes

O presente trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Metodologia e Síntese Orgânica (MESOLab), que conta com uma excelente infra-estrutura, possuindo equipamentos e reagentes necessários para a execução do projeto. Os solventes e reagentes empregados nas sínteses, caracterizações e purificações foram adquiridos de fontes comerciais (Sigma-Aldrich, Fluka, Vetec, Synth, Acros, Nuclear, Neon e Quimidrol). As reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada e a purificação dos compostos sintetizados foi realizada por meio de cromatografia em coluna, utilizando como fase estacionária sílica gel (tamanho do poro 60 Å, tamanho da partícula 63-200 µm, Aldrich), ou por recristalização.

As reações em micro-ondas foram realizadas em reator monomodo CEM Explorer com medida de temperatura por infravermelho e medidor de pressão não-invasivos, disponível no laboratório. Os espectros de infravermelho foram obtidos em pastilhas de KBr em espectrômetro IV FT Alpha-Bruker, com sistemas de registros computadorizados na região de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$ . Já para as análises de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  foram utilizados os aparelhos das marcas Bruker Avance DRX 400 (400 e 100 MHz, respectivamente) e Bruker Avance 200 (200 e 50 MHz, respectivamente), utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente contendo 0,03% de TMS (tetrametilsilano) como padrão interno. A determinação dos pontos de fusão foi realizada em um aparelho Microquímica MQAPF301 e não foi corrigido. Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos em um aparelho micrOTOF Q-II (Bruker Daltonics), disponível no Centro de Biologia Molecular Estrutural (CEBIME), na UFSC.

## 4.2. Seção experimental

### 4.2.1. Síntese do 1-fenil-2-metil-1-propanol (**14**)

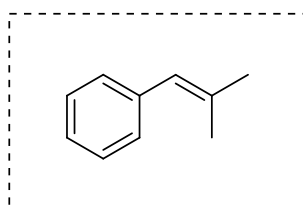


A uma solução da cetona **15** (4,00 g, 27,0 mmol) em etanol (96 mL) foi adicionado lentamente NaBH<sub>4</sub> (1,94 g, 51,3 mmol), e a reação foi deixada sob agitação a 25 °C durante 24 h. Decorrido esse tempo, a mistura reacional foi resfriada até aproximadamente 0 °C para a adição de uma solução de NH<sub>4</sub>Cl 6 mol L<sup>-1</sup> até a cessão da liberação de H<sub>2</sub>. O excesso de etanol foi evaporado, a solução residual foi extraída com AcOEt e a fase orgânica foi lavada com *brine*, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada no rotaevaporador. O álcool **14** resultante dessa reação foi obtido como um óleo incolor com 97% de massa recuperada. Devido à alta pureza do álcool, nenhuma purificação prévia foi necessária.<sup>33</sup>

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 0,78 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,98 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,93 (m, 1H), 2,02 (sl, 1H), 4,32 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,20-7,36 (m, 5H).

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** ν = 3396 (OH), 3028, 2959, 2872, 1021, 760, 701.

### 4.2.2. Síntese do 1-fenil-2-metil-1-propeno (**5c**)

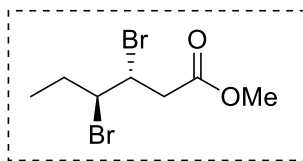


A uma solução do álcool **14** (0,300 g, 2,00 mmol) em tolueno (10 mL) foi adicionado H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (9,6 μL, 0,095 mmol) e a mistura reacional foi deixada sob aquecimento a 100 °C por 2 h. Após o consumo total do material de partida, o excesso de tolueno foi evaporado e o meio foi diluído em AcOEt. A fase orgânica foi lavada com H<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub> saturado e *brine*. A solução orgânica resultante foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada sob pressão reduzida. O alceno **5c** foi obtido na forma de um óleo castanho com 56% de massa recuperada. A posterior purificação do alceno em coluna cromatográfica (Hex/AcOEt 95:5) resultou em um óleo incolor com 52% de rendimento.<sup>34</sup>

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 1,85 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 6,26 (s, 1H), 7,15-7,32 (m, 5H).

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** ν = 2969, 2929, 2912, 1442, 740, 697.

#### 4.2.3. Síntese do *anti*-3,4-dibromohexanoato de metila (**12a**)



A uma solução de hexenoato de metila **5a** (1,50 g, 11,7 mmol) e NaBr (2,4 g, 23,3 mmol) em acetona (58 mL) e H<sub>2</sub>O (4,7 mL) sob agitação magnética foi lentamente adicionado BDCCA (4,2 g, 15,2 mmol) e a mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 2,5 h. Após o término da reação, a mistura foi filtrada, o sólido foi lavado com acetona e o filtrado foi concentrado por evaporação sob pressão reduzida. A solução residual foi diluída em AcOEt e a fase orgânica resultante foi lavada com uma solução aquosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 1,0 mol L<sup>-1</sup> e H<sub>2</sub>O. A soma das fases aquosas foi extraída novamente com AcOEt. A soma das fases orgânicas foi lavada com *brine*, seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada no rotaevaporador. O produto dibromado **12a** foi obtido na forma de um óleo incolor com massa recuperada de 89%. A purificação de **12a** por cromatografia em coluna (Hex/AcOEt 95:5) resultou em um óleo incolor com 83% de rendimento.<sup>35</sup>

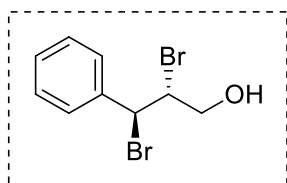
**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 1,09 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,84-2,07 (m, 1H), 2,21 (ddq, *J* = 14,7, 7,1, 3,0 Hz, 1H), 2,96 (dd, *J* = 16,7, 9,6 Hz, 1H), 3,41 (dd, *J* = 16,7, 3,5 Hz, 1H), 4,22 (apdt, *J* = 8,6, 3,0 Hz, 1H), 4,46 (apdt, *J* = 9,1, 3,5 Hz, 1H).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 11,2 (CH<sub>3</sub>), 30,2 (CH<sub>2</sub>), 42,9 (CH<sub>2</sub>), 50,9 (CH), 52,2 (OCH<sub>3</sub>), 60,3 (CH), 170,4 (C).

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** ν = 2972, 1741(C=O), 1436, 1205, 1156, 554.

**EMAR** (ESI positivo) calcd. para C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>Br<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 308,9096; encontrado 308,9102.

#### 4.2.4. Síntese do *anti*-2,3-dibromo-3-fenil-propanol (**12b**)



A uma solução de álcool cinâmico (**5b**) (2,00 g, 14,9 mmol) e NaBr (3,06 g, 29,7 mmol) em acetona (74,5 mL) e H<sub>2</sub>O (5,96 mL) sob agitação magnética foi lentamente adicionado BDCCA (4,54 g, 16,4 mmol) e a mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 3 h. Após o término da reação, a mistura foi filtrada, o sólido foi lavado com acetona e o filtrado foi concentrado por evaporação sob pressão reduzida. A solução residual foi diluída em AcOEt e a fase orgânica resultante foi lavada com uma solução aquosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 1,0 mol L<sup>-1</sup>, H<sub>2</sub>O e *brine*, seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada no rotaevaporador. O produto dibromado **12b** foi obtido na forma de um sólido amarelado com massa de 96%. A



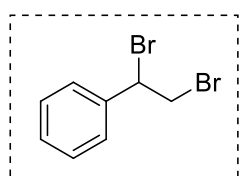
purificação de **12b** por cromatografia em coluna (Hex/AcOEt 90:10) resultou em um sólido branco com P.F. = 66,5-69,3 °C e com 70% de rendimento (P.F. = 65-66 °C).<sup>36</sup>

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 1,69 (sl, 1H), 4,24 (dd, *J* = 12,6, 2,5 Hz, 1H), 4,33 (dd, *J* = 12,6, 4,4 Hz, 1H), 4,70 (ddd, *J* = 11,1, 4,5, 3,0 Hz, 1H), 5,27 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 7,36- 7,41 (m, 5H).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 52,3 (CH), 59,3 (CH), 65,9 (CH<sub>2</sub>), 127,8 (2 x CH), 128,7 (2 x CH), 128,9 (CH), 139,9 (C).

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** ν = 3367 (OH), 2927, 2874, 1495, 1452, 765, 693, 632.

#### 4.2.5. Síntese do 1,2-dibromo-1-feniletano (**12c**)

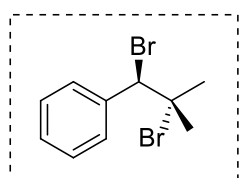


A uma solução de estireno (**5c**) (0,250 g, 2,4 mmol) e NaBr (0,543 g, 5,2 mmol) em acetona (12 mL) e H<sub>2</sub>O (0,95 mL) sob agitação foi adicionado o BDCCA (0,860 g 3,1 mmol). A reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 3 horas.

Decorrido esse tempo, o sólido foi filtrado e lavado com acetona e o filtrado foi concentrado por evaporação sob pressão reduzida. A solução residual foi diluída em AcOEt e a fase orgânica resultante foi lavada com uma solução aquosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 1,0 mol L<sup>-1</sup>, H<sub>2</sub>O e *brine*, seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada no rotaevaporador. Após a evaporação, o produto dibromado **12c** foi obtido na forma de cristais brancos com 83% de massa recuperada (P.F. 67-68,9 °C). Nenhuma purificação posterior foi realizada (literatura: 72-73 °C).<sup>37</sup>

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 3,96-4,13 (m, 2H), 5,14 (dd, *J* = 10,1, 5,6 Hz, 1H), 7,33-7,44 (m, 5H).

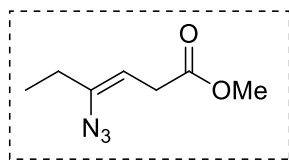
#### 4.2.6. Síntese do 1,2-dibromo-1-fenil-2-metilpropano (**12d**)



A uma solução do alceno **5d** (1,00 g, 7,6 mmol) e NaBr (1,55 g, 15 mmol) em acetona (38,0 mL) e H<sub>2</sub>O (3,00 mL) sob agitação magnética foi adicionado lentamente o BDCCA (2,30 g, 8,30 mmol). A reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 2 h. Após o término da reação, o sólido foi filtrado e lavado com acetona e o filtrado foi concentrado por evaporação sob pressão reduzida. A solução residual foi diluída em AcOEt e a fase orgânica resultante foi lavada com uma solução aquosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 1,0 mol L<sup>-1</sup>, H<sub>2</sub>O e *brine*, seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada no rotaevaporador. O composto dibromado **12d** foi obtido na forma de um óleo amarelo relativamente puro com 78% de massa recuperada.<sup>38</sup>

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1,94 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 5,25 (s, 1H), 7,24-7,37 (m, 3H), 7,46-7,52 (m, 2H).

#### 4.2.7. Síntese do (Z)-4-azido-3-hexenoato de metila (2a)



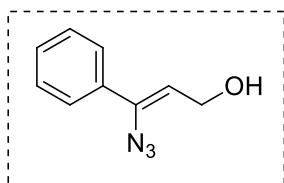
A uma solução do dibromado **12a** (0,860 g, 3,00 mmol) em DMSO (9,0 mL) mantida em banho de gelo sob agitação magnética foram adicionados  $\text{NaN}_3$  (0,195 g, 3,00 mmol) e *t*- $\text{BuNH}_2$  (0,47 mL, 4,50 mmol). O banho de gelo foi retirado e a mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 24 h. Após o término da reação, a solução reacional foi diluída em AcOEt, a fase orgânica foi lavada com  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{HCl}$  0,10 mol  $\text{L}^{-1}$  e *brine*, seca em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentrada no rotaevaporador. A vinil azida **2a-Z** foi obtida na forma de um óleo amarelo com massa recuperada de 83%. A purificação de **2a-Z** por cromatografia em coluna (Hex/AcOEt 95:5) resultou em um óleo amarelo claro com 39% de rendimento.<sup>35</sup>

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1,16 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H), 2,32 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 3,10 (d,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 4,85 (t,  $J = 7,1$  Hz, 1H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  12,0 ( $\text{CH}_3$ ), 25,4 ( $\text{CH}_2$ ), 31,7 ( $\text{CH}_2$ ), 51,7 ( $\text{OCH}_3$ ), 106,4 ( $\text{CH}=\text{C}$ ), 139,2 ( $\text{NC}=\text{C}$ ), 172,1 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**IV ( $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):**  $\nu = 2976, 2953, 2113$  ( $\text{N}_3$ ), 1742 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1668, 1436, 1262, 1173.

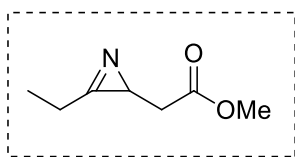
#### 4.2.8. Síntese do (Z)-3-azido-3-fenil-2-propenol (2b)



A uma solução do dibromado **12b** (1,00 g, 3,40 mmol) em DMSO (10 mL) foi adicionado  $\text{NaN}_3$  (0,287 g, 4,41 mmol) e a mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente. Após 24 h de reação, foi adicionado *t*- $\text{BuNH}_2$  (0,53 mL, 5,00 mmol), e a mistura reacional permaneceu sob agitação por mais 24 h. Após o término da reação, o meio foi diluído em AcOEt e a fase orgânica foi lavada com  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{HCl}$  0,10 mol  $\text{L}^{-1}$  e *brine*, seca em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentrada no rotaevaporador. A vinil azida **2b** foi obtida na forma de um óleo amarelo com massa recuperada de 91%. A purificação de **2b** por cromatografia em coluna (Hex/AcOEt 80:20) resultou em um óleo amarelo claro com 51% de rendimento.<sup>36</sup>

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,37 (sl, 1H), 4,36 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 5,36 (t,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 7,32-7,40 (m, 5H).

#### 4.2.9. Síntese da 3-etil-2H-azirina-2-acetato de metila (1a)



A vinil azida **2a** (0,234 g, 1,40 mmol) foi submetida a aquecimento (120 °C) sob radiação de micro-ondas (150 W) durante 30 min (3 pulsos de 10 min cada, com um tempo de rampa de 1 min). Após o término da reação, obteve-se a azirina **1a** na forma de um óleo amarelo com rendimento de 99% e elevada pureza, de forma que não foi necessário purificação.<sup>35</sup>

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 2,00 (apt, *J* = 5,0 Hz, 1H), 2,24 (dd, *J* = 16,7, 5,0 Hz, 1H), 2,54 (dd, *J* = 16,2, 5,0 Hz, 1H), 2,68-2,80 (m, 2H), 3,60 (s, 3H).

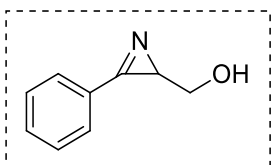
**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8,4 (CH<sub>3</sub>), 21,8 (CH<sub>2</sub>), 26,9 (NCH), 38,8 (CH<sub>2</sub>), 51,8 (OCH<sub>3</sub>), 172,0 (C), 175,5 (C).

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** ν = 2982, 1740 (C=O), 1438, 1258, 1166.

**EMAR (ESI positivo) calcd. para C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 142,0863; encontrado 142,0863.**

#### 4.3. Síntese do 3-fenil-2H-azirina-2-metanol (1b)

##### 4.3.1. Aquecimento convencional



A vinil azida **2b** (0,811 g, 4,6 mmol) foi aquecida, na ausência de solvente, em banho de óleo estabilizado em 80 °C por 2 horas até conversão total para a azirina **1b**. A azirina foi obtida na forma de um óleo castanho. A purificação em coluna cromatográfica (Hex/AcOEt 80:20) do produto **1b** resultou em um sólido cristalino amarelo com 65% de rendimento com P.F. = 50,9-51,8 °C (P.F. = 57-58 °C).<sup>36</sup>

##### 4.3.2. Aquecimento por irradiação de micro-ondas

A vinil azida **2b** (0,245 g, 1,40 mmol) foi submetida a aquecimento (80 °C) sob radiação de micro-ondas (20 W) durante 30 min (3 pulsos de 10 min cada, com um tempo de rampa de 1 min). Após o término da reação, obteve-se a azirina **1b** na forma de um óleo amarelo escuro. A purificação do composto foi realizada por cromatografia em coluna (Hex/AcOEt 70:30), resultando em um óleo amarelo com 74% de rendimento.

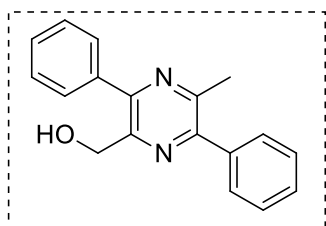
**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 2,12 (sl, 1H), 2,47 (dd, *J* = 5,1, 2,7 Hz, 1H), 3,69 (dd, *J* = 12,5, 5,1 Hz, 1H), 3,98 (dd, *J* = 12,5, 2,2 Hz, 1H), 7,52-7,61 (m, 3H), 7,86-7,88 (m, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  33,6 (NCH), 64,4 ( $\text{CH}_2$ ), 125,5 (C), 129,6 (2 x CH), 129,7 (2 x CH), 133,2 (CH), 169,3 (C).

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):**  $\nu$  = 3394 (OH), 3061, 3031, 3002, 2867, 1742, 1599, 1452, 763, 691.

**EMAR** (ESI positivo) calcd. para  $\text{C}_9\text{H}_9\text{NONa}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  170,0576; encontrado 170,0578.

#### 4.3.3. Síntese da 3,6-difenil-5-metilpirazina-2-metanol (**16**)



A uma solução da azirina **1b** (0,050 g, 0,34 mmol) em acetona (0,68 mL) foi adicionado L-prolina (0,039 g, 0,34 mmol) e  $\text{H}_2\text{O}$  (0,34 mL) e a mistura reacional foi deixada sob agitação à temperatura ambiente por 3 h. Decorrido esse tempo, o meio foi diluído com AcOEt e a fase orgânica

foi lavada duas vezes com  $\text{H}_2\text{O}$ , seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentrada no rotaevaporador. A pirazina **16** impura foi obtida na forma de um óleo viscoso amarelo com 46% de massa recuperada. A pirazina **16** foi isolada na forma de um sólido amarelo claro (P.F. = 139,7-143,6  $^\circ\text{C}$ ).<sup>40</sup>

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,73 (s, 3H), 4,22 (sl, 1H), 4,83 (s, 2H), 7,47-7,56 (m, 6H), 7,61-7,70 (m, 4H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  22,8 ( $\text{CH}_3$ ), 61,7 ( $\text{CH}_2$ ), 128,4 (2 x CH), 128,6 (CH), 128,7 (CH), 128,8 (2 x CH), 129,0 (2 x CH), 129,2 (2 x CH), 136,9 (C), 138,2 (C), 147,8 (NC), 149,3 (NC), 149,8 (NC), 150,1 (NC).

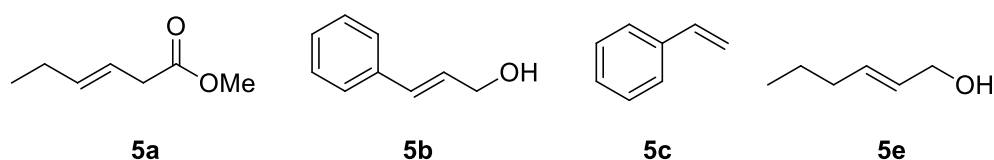
**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):**  $\nu$  = 3236 (OH), 3055, 2961, 2920, 1440, 1389, 1158, 1021, 758, 695.

**EMAR** (ESI positivo) calcd. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{ONa}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  299,1155; encontrado 299,1156.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

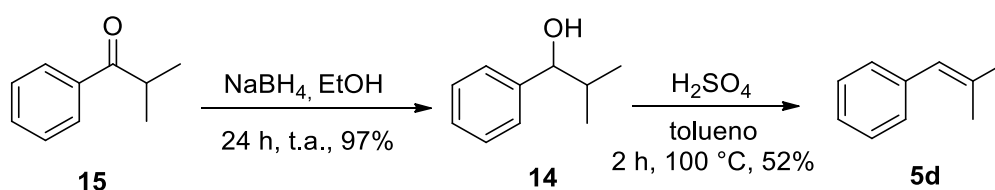
### 5.1. Síntese dos Materiais de Partida

Dentre os alcenos empregados como materiais de partida na execução do trabalho, o (*E*)-3-hexenoato de metila (**5a**), o álcool cinamílico (**5b**), o estireno (**5c**) e o (*E*)-2-hexen-1-ol (**5e**) foram obtidos de fontes comerciais (Figura 5).



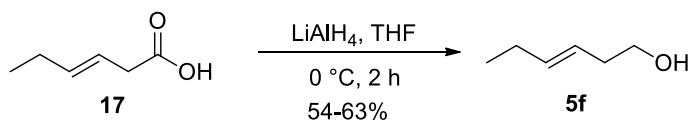
**Figura 5.** Substratos obtidos de fontes comerciais.

O 1-fenil-2-metil-1-propeno (**5d**), apesar de ser acessível comercialmente, não está disponível no laboratório, mas é facilmente obtido a partir da isobutirofenona (**15**) em duas etapas reacionais. A redução da cetona **15** foi realizada empregando  $\text{NaBH}_4$  como agente redutor em etanol, metodologia descrita e adaptada da literatura.<sup>33</sup> Após 24 h de reação, foi feito o *quench* com  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , e após o tratamento, foi obtido o álcool esperado **14** em bom rendimento (97%). Para o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido para o composto, nota-se a presença do duplete em 4,32 ppm ( $J = 6,8$  Hz) referente ao hidrogênio ligado ao carbono benzílico, além do aparecimento do simpleto largo em 2,08 ppm, que normalmente corresponde a hidrogênio de hidroxila. Além disso, o espectro de IV para essa reação mostra uma banda larga e forte em  $3396\text{ cm}^{-1}$ , referente ao grupo hidroxila do produto **14** (ver Apêndice). O álcool **14** foi utilizado diretamente para a segunda etapa reacional sem a necessidade de purificação prévia. A etapa de desidratação foi realizada aquecendo o composto **14** em tolueno e  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , utilizando o aparato de Dean-Stark. Após 2 h, o alceno **5d** foi obtido em alta pureza e foi empregado na etapa subsequente sem a necessidade de purificação (Esquema 12). O alceno **5d** foi analisado por RMN de  $^1\text{H}$ , onde foi verificada a presença do simpleto em 6,27 ppm referente ao hidrogênio benzílico, além da ausência do simpleto largo da hidroxila.



**Esquema 12.** Redução da cetona **15** seguido da desidratação do álcool **14** para a obtenção do alceno **5d**.

O alceno (*E*)-3-hexen-1-ol (**5f**) também foi preparado e utilizado como material de partida nos estudos posteriores. O composto **5f** foi preparado a partir da reação de redução do ácido (*E*)-3-hexenoico (**17**) com LiAlH<sub>4</sub> em THF sob condições anidras (Esquema 13).<sup>41</sup>



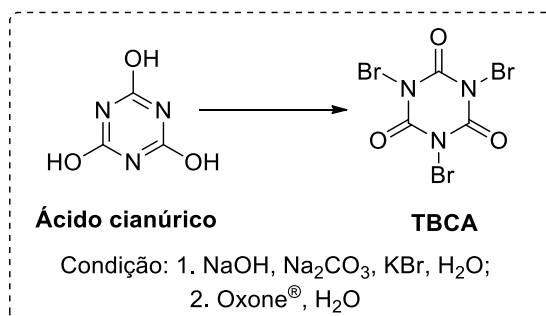
**Esquema 13.** Reação de redução do ácido **17** com LiAlH<sub>4</sub>.

## 5.2. Síntese de Compostos Dibromados Vicinais

A síntese de azirinas **1** foi realizada a partir do tratamento térmico de vinil azidas por meio de irradiação de micro-ondas. Já a preparação de vinil azidas foi realizada a partir de compostos dibromados vicinais **12**. Assim, a primeira etapa para a obtenção de azirinas consiste na preparação dos compostos dibromados **12a-f**, utilizando seus respectivos alcenos funcionalizados **5a-f** como substratos de partida.

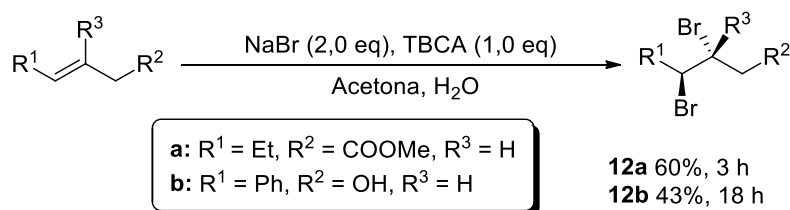
Como citado anteriormente, o método mais clássico para a preparação de compostos dibromados vicinais emprega Br<sub>2</sub> em clorofórmio ou diclorometano.<sup>26</sup> Porém, devido as condições drásticas e desfavoráveis dessa reação, buscou-se uma metodologia alternativa para preparar esses compostos dibromados em condições mais brandas. A alternativa encontrada foi a desenvolvida por Mattos *et al.*,<sup>30</sup> cujo método de dibromação substituiu o Br<sub>2</sub> por uma combinação de TBCA e NaBr, e os solventes clorados por uma mistura de acetona e água.

Inicialmente foi necessária a preparação do reagente de bromação. O TBCA é um reagente estável, de fácil manipulação e sua preparação emprega reagentes de fácil acesso.<sup>28</sup> O TBCA foi preparado a partir do ácido cianúrico em meio básico. Uma solução aquosa de Oxone<sup>®</sup> foi gotejada lentamente a uma solução aquosa de cianureto de sódio sob agitação, promovendo a precipitação do TBCA como um sólido branco, que pode ser isolado por filtração após 24 h de reação à temperatura ambiente. O TBCA foi obtido em 81% de rendimento e dispensa purificação posterior (Esquema 14).



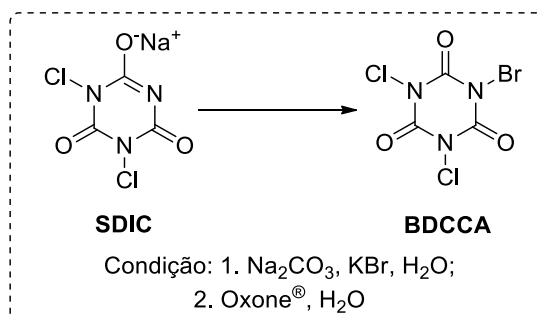
**Esquema 14.** Preparação do TBCA a partir do ácido cianúrico.

Os alcenos *trans*-3-hexenoato de metila (**5a**) e álcool cinâmico (**5b**) foram submetidos a uma reação de dibromação utilizando TBCA e NaBr em acetona e água. Após um tempo reacional de 3 h (substrato **5a**) e 18 h (substrato **5b**), foram obtidos os produtos de adição **12a** e **12b**, com rendimentos de 60% e 43%, respectivamente (Esquema 15).



**Esquema 15.** Síntese de compostos dibromados **12a** e **12b** com TBCA.

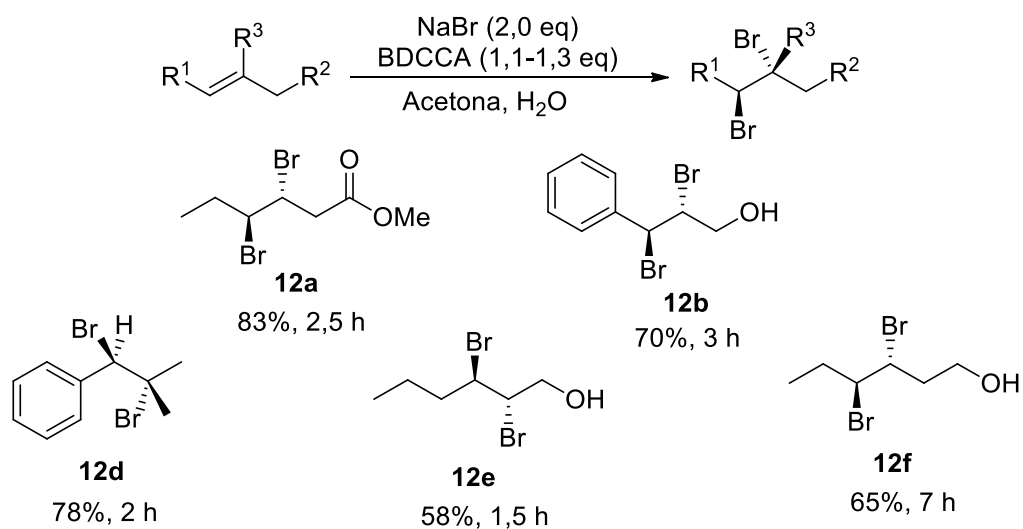
Apesar da facilidade de se trabalhar com o TBCA, sua preparação pode vir a ser trabalhosa e cansativa, apresentando problemas na agitação ao longo da geração do produto. Por esse motivo, um reagente semelhante ao TBCA, foi testado nas reações de dibromação, o ácido bromodicloroisocianúrico (BDCCA).<sup>29</sup> Sua preparação parte de uma solução aquosa de dicloroisocianurato de sódio (SDIC), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e KBr. A adição lenta de Oxone<sup>®</sup> faz com que o produto precipite como sólido branco, que pode ser isolado por filtração, não sendo necessário qualquer tipo de purificação. O tempo de reação é de 24 h e resulta no produto com rendimento de 92%. Ao contrário do TBCA, a precipitação do BDCCA não interfere na agitação da reação, fazendo com que sua preparação seja menos trabalhosa (Esquema 16).



**Esquema 16.** Preparação do BDCCA a partir do dicloroisocianurato de sódio (SDIC).

A reação utilizando o BDCCA resultou nos dibromados **12a** e **12b** após 2,5 h (substrato **5a**) e 3 h (substrato **5b**). Após a purificação em coluna cromatográfica, os dibromados foram obtidos com rendimentos de 83% e 70%, respectivamente (Esquema 17). O BDCCA mostrou-se mais reativo do que o TBCA, levando em conta a diminuição no tempo das reações de dibromação e o aumento nos rendimentos utilizando esse reagente. Além disso, o reagente de partida para a preparação do BDCCA é o SDIC, usado para o tratamento de água e pode ser obtido comercialmente e em grandes quantidades em lojas de produtos para piscinas por um valor acessível, tornando a relação custo-benefício menor do que com o ácido cianúrico, precursor usado para preparar o TBCA.

Para os alcenos **5d**, **5e** e **5f**, a reação de dibromação foi efetuada diretamente utilizando o BDCCA como fonte de bromo positivo, obtendo-se seus respectivos compostos dibromados **12d**, **12e** e **12f**, com tempos reacionais que variaram de 1,5 a 7 h e com rendimentos moderados a bons (58-78%, Esquema 17).



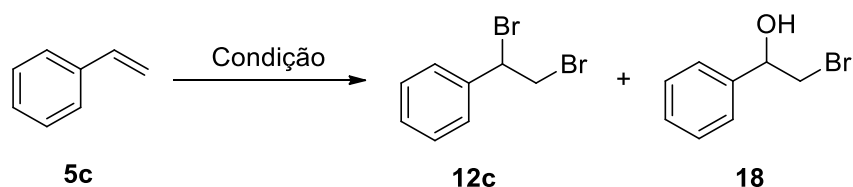
**Esquema 17.** Síntese dos compostos dibromados **12d,e,f** com BDCCA.



No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do éster dibromado **12a** observou-se o duplo duplo quarteto em 2,21 ppm ( $J = 14,7, 7,1, 3,0$  Hz) e o multipletto em 1,84-2,07 ppm referentes aos hidrogênios do carbono  $\delta$  à carbonila. Há a presença de dois duplo dupletos em 2,96 ppm ( $J = 16,7, 9,6$  Hz) e em 3,41 ( $J = 16,7, 3,5$  Hz) referentes aos hidrogênios metilênicos diastereotópicos  $\alpha$  à carbonila ( $\text{CH}_2$ ). Também foram verificados os aparentes duplo tripletos pertencentes aos hidrogênios dos carbonos metínicos ligados aos bromos em 4,46 ppm ( $\beta\text{-CH}$ ,  $J = 9,1, 3,5$  Hz) e em 4,22 ppm ( $\gamma\text{-CH}$ ,  $J = 8,6, 3,0$  Hz) (ver Apêndice).

O agente de bromação BDCCA também foi utilizado na síntese do composto dibromado **12c** a partir do estireno (**5c**, Tabela 1).

**Tabela 1.** Reações teste para a obtenção do composto dibromado **12c**.

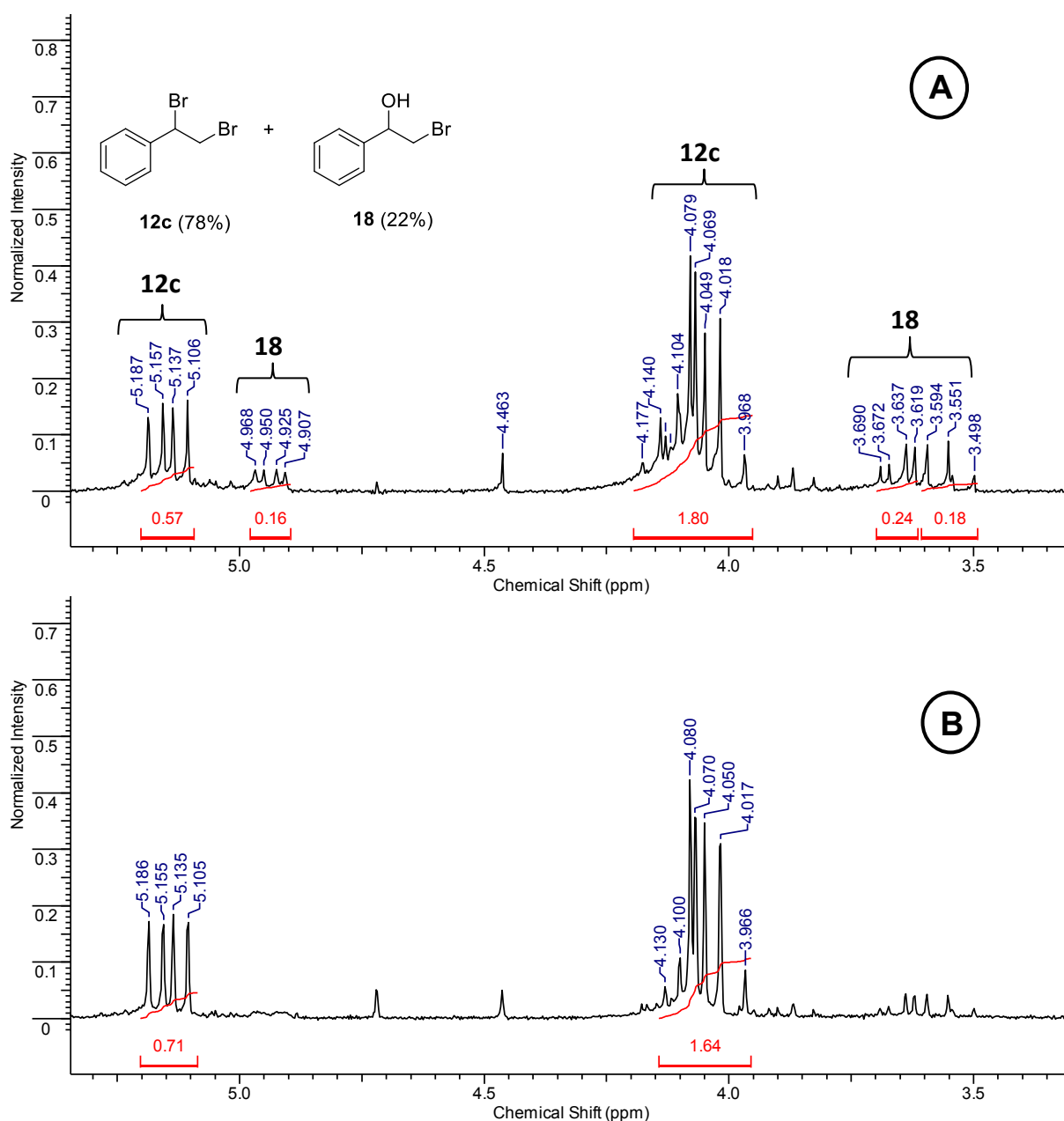


#	Condição	Tempo (h)	Distribuição de produtos (%) <sup>a</sup>		Massa Rec. (%)
			12c	18	
1	BDCCA (1,1 eq), NaBr (2,0 eq), acetona, H <sub>2</sub> O	2	78	22	87
2	BDCCA (1,1 eq), NaBr (2,2 eq), acetona, H <sub>2</sub> O	3	100	- <sup>b</sup>	84
3	NaIO <sub>4</sub> (0,5 eq), LiBr (2,2 eq), AcOH	5	100	- <sup>b</sup>	83

<sup>a</sup> Distribuição calculada a partir do espectro de RMN de  $^1\text{H}$ . <sup>b</sup> Menos de 5% de formação de **18**.

Todas as reações foram acompanhadas por CCD até o consumo total do material de partida. No primeiro teste (entrada 1), o alceno **5c** foi reagido com 1,1 equiv de BDCCA e 2,0 equiv de NaBr. A reação foi tratada após 2 h, e o suposto dibromado **12c** foi obtido na forma de cristais brancos com 87% de massa recuperada. O produto dibromado foi analisado por ressonância magnética nuclear, e foi atestada a presença do composto esperado **12c** além de um segundo produto com sinais semelhantes àqueles do produto principal. O segundo produto formado foi identificado como sendo a bromidrina **18** do estireno, sendo que os sinais no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  foram comparados e confirmados com os dados encontrados na literatura (Figura 6, A).<sup>42</sup> Com o intuito de evitar a formação da

bromidrina **18**, a reação foi repetida (entrada 2), porém, aumentando o número de equiv de NaBr de 2,0 para 2,2 equiv, a fim de aumentar a probabilidade de formação do composto dibromado vicinal. Após 3 h, a reação foi tratada e o composto dibromado **12c** foi obtido na forma de cristais brancos em 84% de massa recuperada e ponto de fusão 67-68,9 °C (literatura:<sup>37</sup> 72-73 °C). A partir da análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H para essa reação pôde-se confirmar a presença do composto dibromado **12c** como produto majoritário da reação, com a presença da bromidrina **18** em quantidades inferiores a 5% (Figura 6, B).



**Figura 6.** Ampliação dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) para as tentativas de dibromação do composto **5c** com BDCCA utilizando 2,0 eq de NaBr (**A**) e 2,2 eq de NaBr (**B**).

Buscou-se na literatura alternativas de se obter o composto dibromado vicinal **12c** para fins comparativos. Dewkar *et al.*<sup>32</sup> descreveram um método para a preparação desse composto dibromado, reagindo o estireno de partida com LiBr, NaIO<sub>4</sub> como agente oxidante e ácido acético como solvente à temperatura ambiente (Tabela 1, entrada 3). A olefina **5c** foi tratada da forma descrita pelo autor, e o composto dibromado **12c** foi obtido na forma de cristais brancos com 83% de rendimento. A bromodrina **18** também foi confirmada por meio da análise de RMN de <sup>1</sup>H em quantidades mínimas. Tanto a reação empregando BDCCA e um excesso de NaBr (entrada 2) quando a reação utilizando LiBr/NaIO<sub>4</sub> resultaram no composto dibromado **12c** como produto majoritário, sendo a proporção da bromodrina **18** inferior a 5% em ambos os casos. Contudo, apesar do uso de excesso de alguns reagentes, a reação com BDCCA ocorreu em menor tempo, e por empregar solventes aquosos, leva a vantagem de ser uma reação mais ambientalmente favorável.

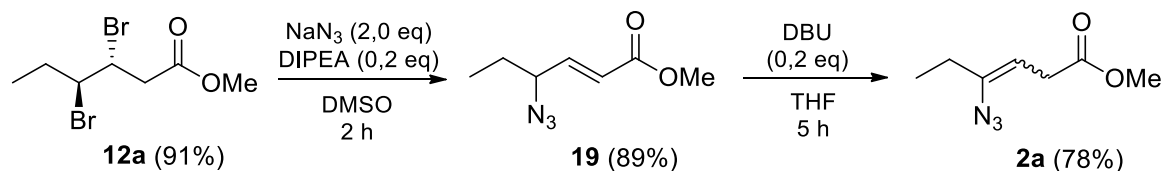
Tendo sintetizado os compostos dibromados vicinais com alta seletividade e bons rendimentos, pôde-se seguir para a etapa seguinte, que consiste da preparação de vinil azidas.

### 5.3. Síntese de Vinil Azidas a partir de Compostos Dibromados Vicinais

Kakimoto *et al.*<sup>25</sup> desenvolveram um método para a síntese de vinil azidas a partir de compostos dibromados vicinais, como citado anteriormente. Segundo os autores, o emprego de 3 equiv de NaN<sub>3</sub> faz-se necessário pois permite que o íon azoteto atue tanto como nucleófilo, na substituição dos dois brometos, quanto como base na eliminação de HN<sub>3</sub>, resultando na vinil azida. Contudo, esse excesso de azida utilizado pelos autores é indesejável, considerando a toxicidade intrínseca, instabilidade e poder explosivo associado à classe das azidas. Além disso, o uso de azida também como base leva a formação de HN<sub>3</sub>, ácido perigoso, explosivo e de toxicidade elevada, além do uso de DMF como solvente.<sup>43</sup> Logo, o emprego de outro reagente como base deve ser estudado.

A fim de tornar o método mais sustentável, trabalhos anteriores do nosso laboratório de pesquisa focaram na otimização dessa rota para que o excesso de NaN<sub>3</sub> pudesse ser evitado. Dessa forma, a síntese da vinil azida **2a** a partir do composto dibromado **12a** foi realizada em duas etapas reacionais: a primeira envolveu a substituição do brometo pelo azoteto (N<sub>3</sub><sup>-</sup>) seguido de eliminação de HBr

em meio básico, formando um intermediário alílico **19**, enquanto que a segunda etapa consistia na isomerização da alil azida **19** para a vinil azida **2a** de interesse (Esquema 18).<sup>35</sup>

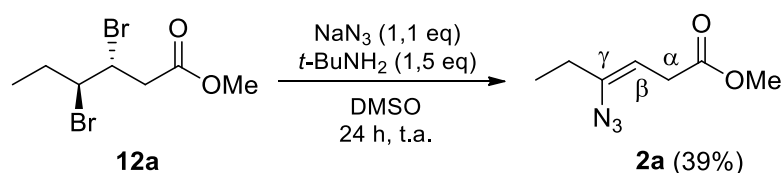


**Esquema 18.** Rota inicialmente desenvolvida para síntese da vinil azida **2a**.<sup>35</sup>

Agora, com a intenção de diminuir mais a quantidade de  $\text{NaN}_3$  anteriormente empregadas e diminuir o número de etapas para preparar a vinil azida **2a**, foi realizado um estudo sobre a condição utilizada na reação. Devido à compatibilidade entre as duas etapas – ambas mediadas por base –, espera-se que o intermediário alílico **19** não precise ser isolado, obtendo-se assim a vinil azida **2a** por meio de uma rota mais rápida e econômica.

As condições reacionais estudadas empregaram  $\text{NaN}_3$  como fonte de azida e DMSO como solvente. A reatividade de algumas bases, como *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), diisopropilamina (*i*- $\text{Pr}_2\text{NH}$ ), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) e *tert*-butilamina (*t*- $\text{BuNH}_2$ ) foram estudadas para averiguar qual seria a mais adequada tanto para promover a eliminação de HBr quanto para resultar na isomerização da dupla ligação. Dentre as bases selecionadas, a maioria apresentou pouca reatividade mesmo em tempos reacionais prolongados, resultando em misturas contendo a alil azida **19** e os isômeros da vinil azida, **2a-E** e **2a-Z**.

A melhor condição reacional encontrada utilizou *t*- $\text{BuNH}_2$  como base, com um tempo de 24 horas e uma massa recuperada alta de 88%, além de formar a vinil azida **2a-Z** como produto único (Esquema 19). É importante mencionar que as reações de otimização não tiveram como objetivo a obtenção de um método diastereosseletivo, já que ambas as vinil azidas *E* e *Z* podem resultar na mesma azirina de interesse.



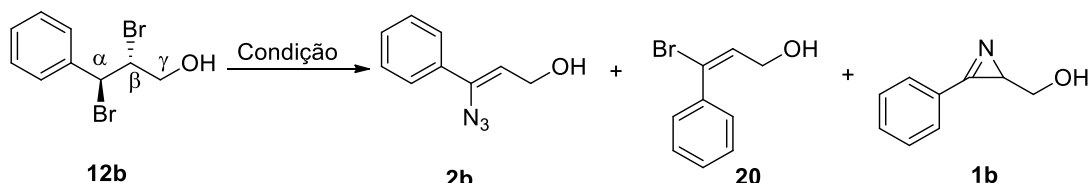
**Esquema 19.** Reação de formação da vinil azida **2a-Z** empregando *t*- $\text{BuNH}_2$  como base.

Após purificação por cromatografia em coluna, a vinil azida **2a-Z** foi obtida como um óleo amarelado com um rendimento de 39%. O resultado obtido após a purificação não foi satisfatório considerando a alta massa recuperada do produto (88%) e a ausência de sinais referentes a subprodutos no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto bruto. Na intenção de investigar o baixo rendimento da reação, foi realizado durante o processo de purificação o isolamento do produto e também dos compostos retidos na base da placa de CCD. Percebeu-se que quase metade da massa do produto bruto correspondia a produtos de decomposição não identificados, sendo essa uma possível explicação para o baixo rendimento de 39% para a vinil azida **2a-Z**. Ainda será investigada a origem da decomposição do material, que pode ser tanto pelas condições reacionais, como estar ocorrendo durante o processo de purificação do composto **2a-Z**.

A vinil azida **2a-Z** foi caracterizada por RMN de  $^1\text{H}$  e por infravermelho. No espectro verifica-se a ausência dos aparentes duplos tripletos do composto de partida **12a** (4,22 ppm e 4,46 ppm) e a presença do tripleto em 4,85 ppm [ $(Z)\text{CH}_\beta$ ,  $J = 7,1$  Hz], correspondente ao hidrogênio olefínico característico de vinil azidas, acoplado com o duplete em 3,10 ppm [ $(Z)\text{CH}_{2\alpha}$ ,  $J = 7,1$  Hz], referente ao grupo metileno  $\alpha$  à carbonila. Nota-se também a ausência do tripleto correspondente ao isômero *E*, que deveria aparecer em 5,20 ppm, confirmando assim a presença apenas da vinil azida **2a-Z**. Já no espectro de IV apresentado para a vinil azida **2a-Z**, foi possível confirmar a incorporação do grupo azido à estrutura pela forte banda presente em  $2113\text{ cm}^{-1}$ , além da banda em  $1742\text{ cm}^{-1}$  referente à carbonila e da banda em  $1668\text{ cm}^{-1}$ , referente à ligação C=C (ver Apêndice).

Em seguida, foi estudada a condição reacional para a preparação da vinil azida **2b** a partir do álcool dibromado **12b**. Tendo em vista a diferença de reatividade entre os substratos **12a** e **12b**, alguns parâmetros reacionais foram reconsiderados, como por exemplo, a ordem de adição dos reagentes (Tabela 2).

**Tabela 2.** Adaptação da rota desenvolvida para a preparação da azirina **2b** a partir do dibromado **12b**.



#	NaN <sub>3</sub> (equiv)	Base (equiv)	Tempo (h)	Massa Rec (%)	Distribuição de produtos (%) <sup>a</sup>			Rendimento (%) <sup>f</sup>
					2b	20	1b	
1	1,1	<i>t</i> -BuNH <sub>2</sub> (1,5) <sup>b</sup>	24	97	50	50	-	-
2	1,3	<i>t</i> -BuNH <sub>2</sub> (1,1) <sup>c</sup>	48	89	59	3	38	-
3	1,3	<i>t</i> -BuNH <sub>2</sub> (1,1) <sup>c</sup>	48	95	92	8	-	74
4	1,1 + 0,5 <sup>d</sup>	NaOH (1,1) <sup>e</sup>	52	90	100	-	-	48

<sup>a</sup> Distribuição de compostos determinada por integração do RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz). <sup>b</sup> Adicionado simultaneamente. <sup>c</sup> Adicionado após 24 h de reação. <sup>d</sup> Mais 0,5 equivalentes adicionados após 24 h de reação. <sup>e</sup> 1,1 equivalentes de NaOH adicionados após 28 h de reação. <sup>f</sup> Após cromatografia em coluna.

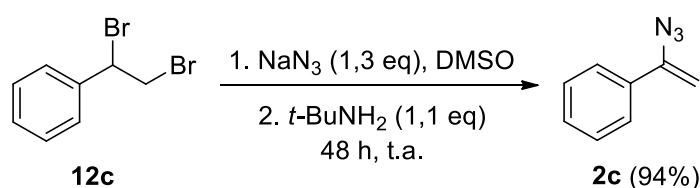
A primeira condição empregou 1,1 equivalentes de azida e 1,5 equivalentes de *t*-BuNH<sub>2</sub> (entrada 1). Após 24 horas de reação, obteve-se uma mistura da vinil azida **2b** e do brometo vinílico **20**<sup>44</sup> (proporção 1:1), com uma massa recuperada de 97%. Diferente do resultado que se obteve para o éster dibromado **12a**, a adição da base simultaneamente com a azida não é vantajosa para essa reação.

A segunda condição (entrada 2) envolveu o emprego de 1,3 equivalentes de NaN<sub>3</sub> e, após 24 h de reação, adicionou-se 1,1 equiv de *t*-BuNH<sub>2</sub>. A reação foi mantida em agitação por mais 24 h e ao final obteve-se uma mistura da vinil azida **2b** e da azirina **1b** (proporção 3:2). Considerando a instabilidade da vinil azida cinamílica, a facilidade da mesma em perder nitrogênio somado com o aquecimento do banho termostático durante a evaporação sob pressão reduzida podem ter influenciado para a formação da azirina **1b**. Sendo assim, repetiu-se a condição reacional da entrada 2 a fim de evitar ou controlar a formação da azirina (entrada 3). Durante o processo de tratamento, atentou-se para a etapa de evaporação do solvente, controlando o banho termostático, a fim de manter a temperatura moderada (aproximadamente 30 °C). A reação resultou na vinil azida **2b** como produto majoritário e com massa recuperada de 95%. O produto foi purificado por coluna cromatográfica, apresentando-se na forma de um óleo amarelo claro em 74% de rendimento.

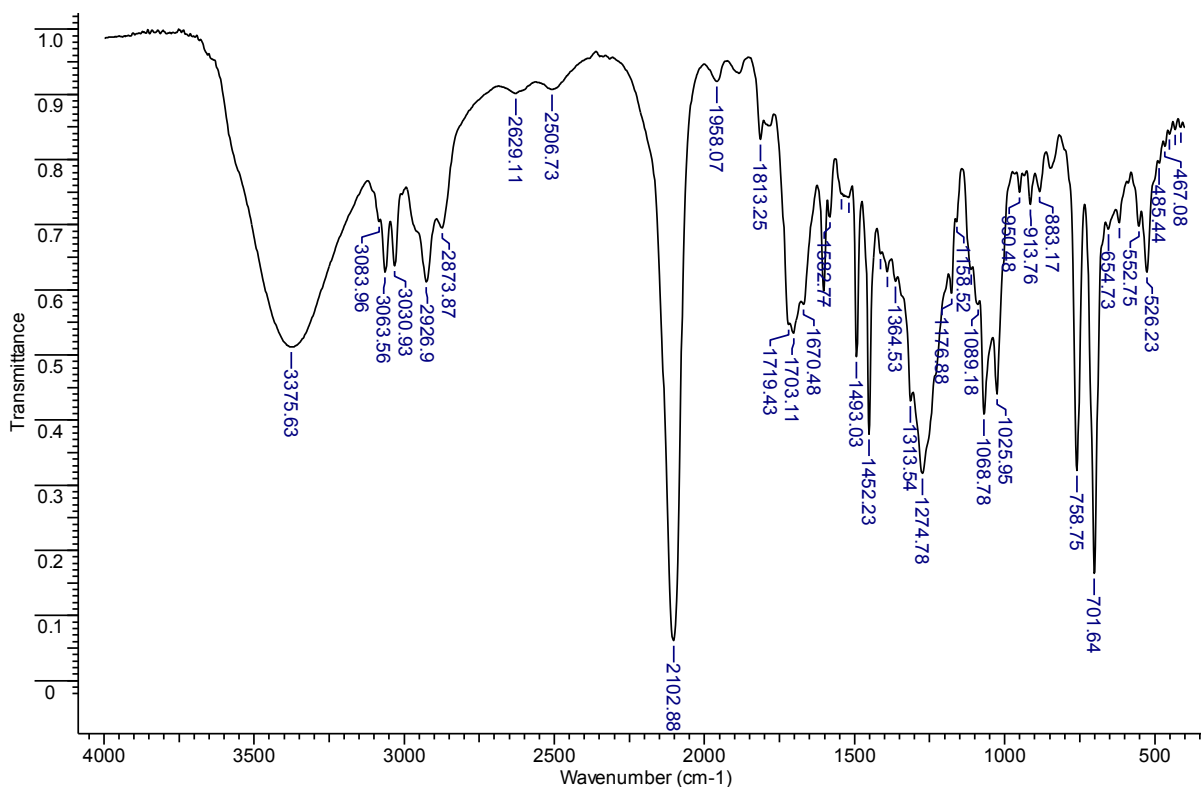
A fim de comparar o resultado obtido empregando a condição desenvolvida com uma condição da literatura, repetiu-se a reação utilizando NaOH como base.<sup>36</sup> A condição empregou inicialmente 1,1 equiv de NaN<sub>3</sub> e posterior adição de 0,5 equiv após 24 h de reação. A adição de 1,1 equiv de NaOH após 4 h da adição do excesso de azida resultou na vinil azida **2b** com massa recuperada de 90% (entrada 4). Após purificação por coluna cromatográfica o produto apresentou-se na forma de um óleo amarelo com 48% de rendimento. Apesar do resultado positivo dessa condição, o tempo reacional foi maior e o rendimento após purificação foi menor se comparado com a condição utilizando *t*-BuNH<sub>2</sub>, fato que mostra a eficiência deste método sob desenvolvimento.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H obtido para esta última reação após purificação em coluna cromatográfica, verifica-se a presença do duplete referente aos hidrogênios metilênicos em 4,36 ppm (CH<sub>2γ</sub>, *J* = 6,6 Hz), além do tripleto característico de vinil azida em 5,36 ppm (CH<sub>β</sub>, *J* = 6,6 Hz). A presença de sinais protegidos em 0,88 ppm pode estar relacionado a impurezas presentes no *n*-hexano, solvente usado como eluente no processo de purificação (ver Apêndice).

Dando continuidade ao estudo de formação de vinil azidas empregando o método desenvolvido, buscou-se a formação da vinil azida **2c** a partir do composto dibromado **12c** (Esquema 20). Por causa da semelhança estrutural deste substrato com o derivado cinâmico **12b** (mais especificamente, a presença de um substituinte aromático ligado ao C-α e ausência de um metileno ativado na posição C-γ), optou-se por empregar a condição otimizada para a síntese da vinil azida **2b** (Tabela 2, entrada 3), ou seja, a adição de *t*-BuNH<sub>2</sub> posterior à adição de NaN<sub>3</sub>. A vinil azida **2c** foi obtida sem dificuldades e dentro do tempo previamente estipulado de 48 h, com uma massa recuperada de 94% (Esquema 20). O espectro de RMN de <sup>1</sup>H obtido para essa reação foi comparado com os dados descritos na literatura, que confirmou a identidade da vinil azida desejada. Em particular, no espectro de IV para essa reação, nota-se a presença de uma banda forte em 2103 cm<sup>-1</sup> referente ao grupo azido inserido na molécula (Figura 7).<sup>39</sup>



**Esquema 20.** Síntese da vinil azida **2c** empregando NaN<sub>3</sub> e *t*-BuNH<sub>2</sub>.



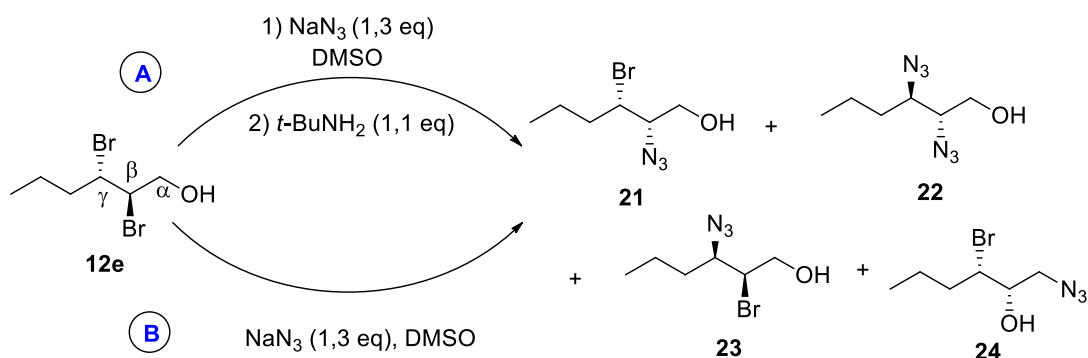
**Figura 7.** Espectro de IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) obtido para a reação de obtenção da vinil azida **2c**.

### 5.3.1. Reações de Controle: Tentativa de Formação de Vinil Azidas di-Alquil Substituídas

Com a intenção de avaliar a aplicabilidade dos métodos de formação de vinil azidas frente a diferentes substratos, utilizou-se o álcool dibromado **12e** em reações teste. É importante destacar que o álcool insaturado **5e** possui uma reatividade diferente dos alcenos estudados até o momento devido à ausência de hidrogênios ácidos ligados ao C- $\alpha$  e ausência de um substituinte aromático ligado ao C- $\gamma$ . Isso poderá influenciar na formação de sua respectiva vinil azida, tendo em vista a necessidade de um hidrogênio ácido para que a eliminação de HBr ocorra.

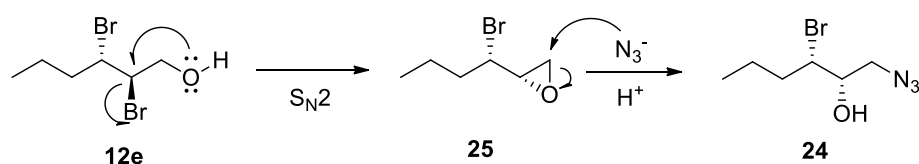
Inicialmente empregou-se a condição estipulada para a formação da vinil azida **2b**, utilizando  $\text{NaN}_3$  e  $t\text{-BuNH}_2$  em DMSO a fim de avaliar o comportamento do substrato (Esquema 21, A).





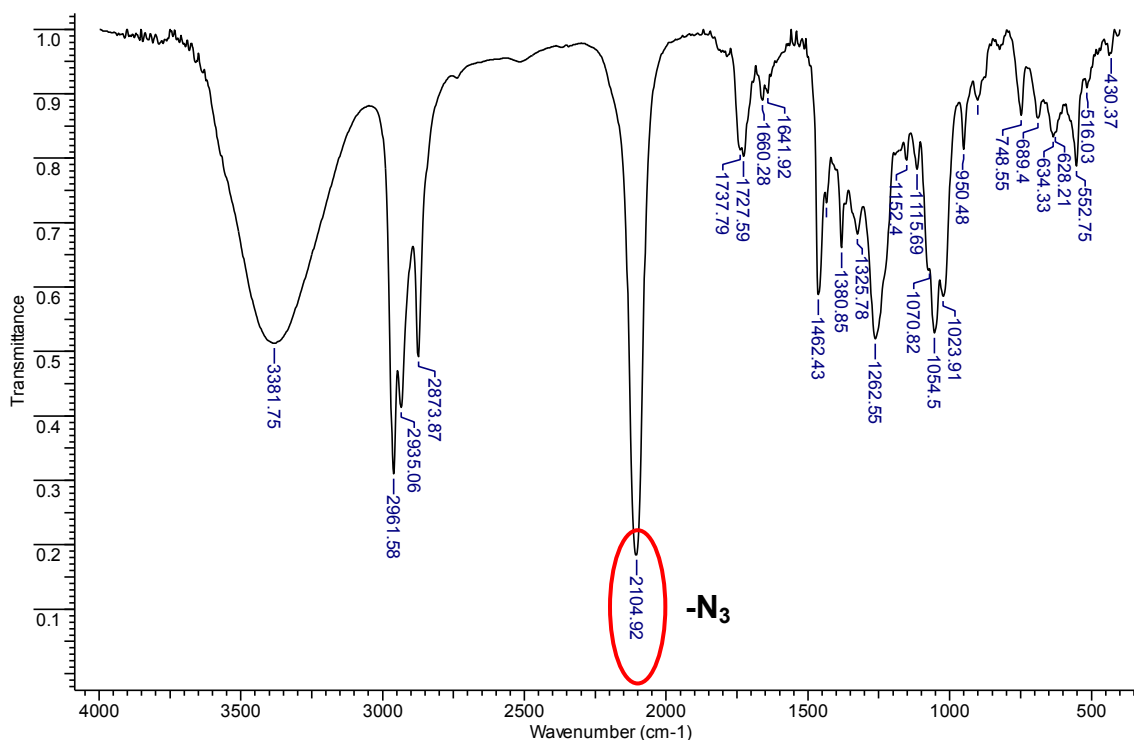
**Esquema 21.** Tentativa de formação de vinil azidas a partir de **12e**.

Por meio do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto bruto, foi visto uma mistura complexa de produtos contendo parte do material de partida **12e**, e a presença de azido álcoois como **21**, **22** e/ou **23** é considerada. Ainda, a ocorrência do composto **24** não pode ser descartada, sendo que pode estar ocorrendo via epóxido **25**, favorecido pelo meio básico em que a reação ( $\text{N}_3^-$ ) ocorre, e posterior ataque do nucleófilo ao carbono do epóxido (Esquema 22).



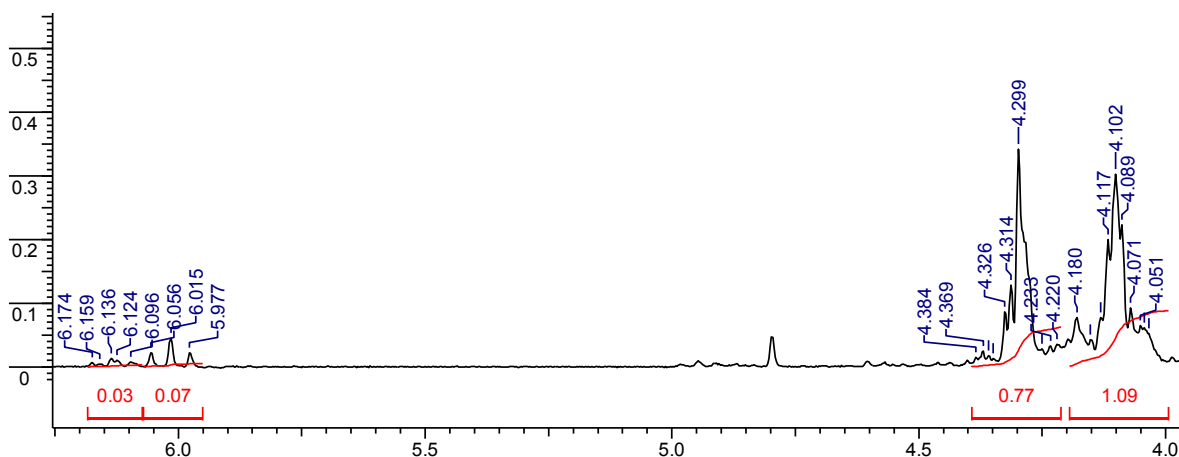
**Esquema 22.** Possível formação do produto **24** a partir do composto dibromado **12e**.

Para averiguar a possível formação de um produto de substituição, analisou-se o produto de reação por espectroscopia no infravermelho. Apesar de o CCD não indicar alteração no decorrer da reação, o espectro de IV obtido para esse produto apresentou uma banda em  $3381\text{ cm}^{-1}$  referente ao grupo hidroxila, e uma banda intensa em  $2104\text{ cm}^{-1}$ , mostrando que houve a incorporação do grupo azido (Figura 8).



**Figura 8.** Espectro de IV para a mistura de produtos formados na reação do dibromado **12e** com  $\text{NaN}_3$  e  $t\text{-BuNH}_2$  ( $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ).

Devido à alta complexidade na interpretação dos sinais no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , não é possível afirmar se ocorreu a formação de algum produto do tipo **21**, **22**, **23** ou ainda **24**. Entretanto, não foi identificada a presença do tripleto referente ao hidrogênio olefínico de vinil azidas no espectro de RMN, que normalmente aparece em cerca de 5 ppm, o que indica a ausência de vinil azida (Figura 9).



**Figura 9.** Ampliação do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) indicando a ausência do tripleto de vinil azidas na região de 5,00 ppm ( $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ).

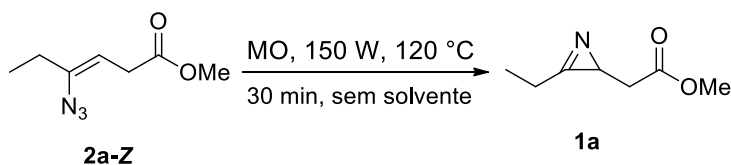
Um segundo teste foi realizado empregando apenas o  $\text{NaN}_3$  (1,3 equiv) em DMSO, de modo a investigar a formação de possíveis produtos de substituição (Esquema 21, B). A reação permaneceu em agitação por 24 h. A análise de

infravermelho para esta reação resultou em um espectro semelhante ao espectro anterior (Figura 8), e confirmou tanto a presença da banda em  $3367\text{ cm}^{-1}$ , referente ao grupo hidroxila, quanto da banda em  $2107\text{ cm}^{-1}$ , pertencente ao grupo azido.

Esse estudo realizado é um indício de que reações de formação de vinil azidas não devem ocorrer com compostos alquil-substituídos nessas condições, como é o caso do álcool insaturado **5e**, e esta observação é justificada pela ausência de hidrogênio ácido ( $\alpha$ -carbonila e/ou benzílico) em sua estrutura. No entanto, possíveis reações de substituição de um dos átomos de bromo (ou ambos) pelo grupo azido não devem ser descartadas, considerando os resultados obtidos pelo espectro de infravermelho para essas reações.

#### 5.4. Aplicação de Vinil Azidas na Síntese de 2H-Azirinas

Após a síntese de vinil azidas **2** utilizando a rota anteriormente desenvolvida, buscou-se a preparação da azirinas de interesse **1**. A síntese de azirinas por termólise é citada na literatura sob condições de refluxo e com emprego de solventes com alto ponto de ebulição como tolueno, benzeno e dioxano. Em estudos mais recentes, é reportada a reação de termólise de vinil azidas utilizando aquecimento por irradiação de micro-ondas (MO), que mantém a pressão interna controlada, proporciona um aquecimento uniforme e apresenta um baixo custo energético. Além disso, as reações de preparação de azirinas utilizando equipamento de micro-ondas em geral ocorrem em menores tempos reacionais e apresentam uma maior seletividade, e conseqüentemente, melhores rendimentos.<sup>45</sup> Levando isso em consideração, a síntese da azirina **1a** foi realizada por meio de aquecimento por irradiação de MO (Esquema 23).

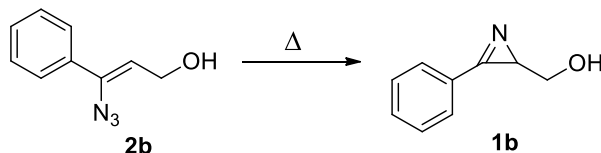


**Esquema 23.** Método utilizado para a preparação das azirinas **1a**.

A azirina **1a** foi preparada conforme a condição apresentada (Esquema 23), em 3 pulsos de 10 min cada (tempo de rampa = 1 min), a  $120\text{ }^\circ\text{C}$  e sem o uso de solvente. A reação foi acompanhada por CCD, onde foi possível identificar a formação do produto após 30 min de reação. A azirina **1a** apresentou-se na forma de um óleo amarelo com 99% de rendimento e elevada pureza, sendo dispensado o processo de purificação.

Posteriormente, estudou-se a adaptação da reação de azirinação em micro-ondas para a vinil azida cinamílica **2b** (Tabela 3).

**Tabela 3.** Reações de termólise da vinil azida **2b**.



#	Condição	Tempo (min)	Rendimento (%) <sup>a</sup>
1	MO, 100 W, 100 °C, sem solvente	10	- <sup>b</sup>
2	MO, 20 W, 80 °C, sem solvente	30	74 <sup>c</sup>
3	80 °C, tolueno	120	- <sup>d</sup>
4	80 °C, sem solvente	120	65 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Rendimento obtido após purificação em coluna cromatográfica. <sup>b</sup> Decomposição do material de partida.

<sup>c</sup> Formação de produto de decomposição após armazenamento. <sup>d</sup> Produto não foi purificado.

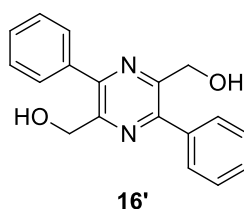
A primeira tentativa de se obter a azirina **1b** foi utilizando o aquecimento por irradiação de micro-ondas (entrada 1). A vinil azida **2b** foi aquecida a 100 °C sob uma potência de 100 W e na ausência de solvente. Contudo, devido a um superaquecimento do reator de micro-ondas ( $T_M = 160$  °C) nos primeiros 10 min de reação, houve total decomposição do material de partida, não sendo possível obter a azirina **1b** esperada. Dessa forma, a reação foi realizada novamente com aquecimento por irradiação de micro-ondas, otimizando os parâmetros anteriormente utilizados (entrada 2). A vinil azida **2b** foi aquecida no reator a 80 °C com uma potência de 20 W por 30 min (3 pulsos de 10 min) e na ausência de solvente. A análise por RMN de <sup>1</sup>H confirmou a formação da azirina **1b** com poucas impurezas. Posteriormente, o processo de purificação em coluna resultou no produto desejado com 74% de rendimento na forma de um óleo amarelo.

Para fins de comparação, a terceira condição testada foi adaptada da literatura,<sup>36</sup> utilizando tolueno como solvente e aquecimento em banho de óleo a 80 °C (entrada 3). A reação foi acompanhada por CCD, de forma que foram necessárias 2 h de aquecimento para o consumo total do material de partida. Com a ajuda do espectro de RMN de <sup>1</sup>H foi possível confirmar que houve conversão total da vinil azida **2b** para a azirina **1b**, porém, devido à escala de teste, o processo de purificação não foi realizado. Na tentativa de se obter uma condição na ausência de

tolueno, que é tóxico, a reação anterior foi repetida sem o emprego do solvente (entrada 4). No decorrer de 2 h, a vinil azida **2b** foi consumida para gerar a azirina **1b** com >99% de conversão. Após purificação em coluna cromatográfica, a azirina cinamílica foi obtida com 65% de rendimento na forma de cristais amarelos, com ponto de fusão 50,9-51,8 °C (literatura:<sup>36</sup> 57-58 °C). Como o rendimento da condição utilizando MO foi maior e ocorreu em um tempo menor, esta foi considerada a melhor condição para a síntese da azirina **1b**.

Além da ausência da banda de azida no espectro de IV para a azirina **1b**, no espectro de RMN de <sup>1</sup>H verifica-se a presença do duplo duplete correspondente ao hidrogênio ligado ao anel azirínico em 2,47 ppm ( $J = 5,1, 2,7$  Hz), além dos duplo dupletos referentes aos hidrogênios metilênicos em 3,69 ppm ( $J = 12,5, 5,1$  Hz) e em 3,98 ppm ( $J = 12,5, 2,5$  Hz, ver Apêndice).

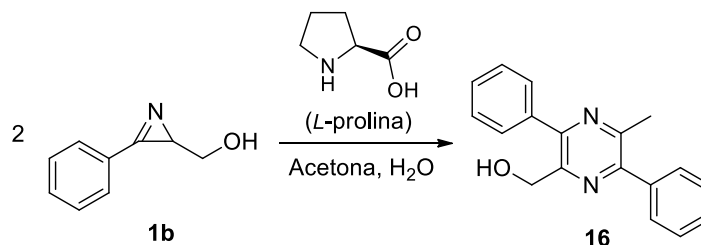
É importante mencionar a instabilidade da azirina **1b** sob condições de armazenamento inadequado, visto que a formação de um produto não identificado (produto de decomposição e/ou dímero) foi registrada a partir da azirina **1b**. Como a dimerização de azirinas levando a formação de pirazinas simétricas já foi reportada em nosso grupo de pesquisa,<sup>35</sup> cogitou-se a possível formação do dímero **16'** (Figura 10).



**Figura 10.** Estrutura inicialmente proposta para o produto não identificado da azirina **1b**.

No entanto, o espectro de RMN de <sup>1</sup>H obtido para o produto não identificado da azirina **1b** não sustentava a proposição de uma estrutura simétrica **16'** esperada para este composto. O espectro obtido para o produto de decomposição mostrou um simpleto em 2,73 ppm com integração igual a 3, provavelmente pertencente a um CH<sub>3</sub>, além de um simpleto em 4,84 ppm com integração igual a 2, possivelmente referente a um grupo metileno. O alto grau de integração (cerca de 10H) dos multipletos localizados na região dos aromáticos (7,47-7,56 ppm e 7,61-7,70 ppm) indica a presença de mais de um grupo fenila na molécula (ver Apêndice).

Com o intuito de favorecer a formação da pirazina do álcool cinamílico, tratou-se a azirina **1b** com *L*-prolina em acetona e H<sub>2</sub>O por 3 h. Tal condição já foi utilizada previamente para a síntese de pirazinas a partir de azirinas.<sup>35</sup> O espectro de RMN de <sup>1</sup>H do produto resultante dessa reação apresentou os mesmos sinais referentes ao produto de decomposição da azirina **1b** (Esquema 24).



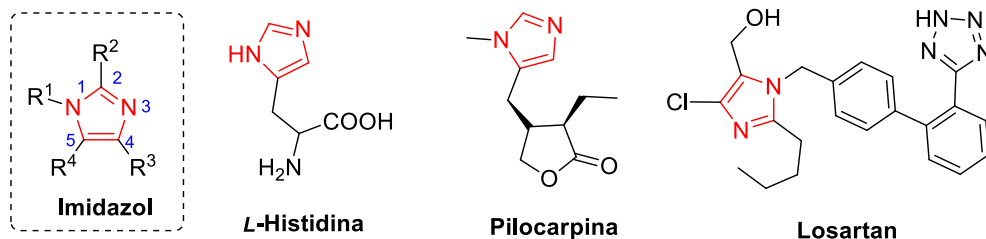
**Esquema 24.** Síntese da pirazina **16** a partir de azirina **1b**.

Com base nesse resultado e nos dados espectrais obtidos, foi proposta a formação da pirazina não simétrica **16** como produto de decomposição da azirina **1b**, tal sugestão foi posteriormente confirmada via espectrometria de massas de alta resolução. A formação da pirazina **16** já havia sido descrita na literatura,<sup>40</sup> e o estudo mecanístico de sua formação a partir da azirina **1b** ainda será investigado.

Tanto a preparação da azirina **1b** em bancada quanto em micro-ondas resultou em bons rendimentos. Porém, devido a pouca estabilidade dessa azirina, o armazenamento prolongado em condições inadequadas (luz incidente, temperatura ambiente, etc) deve ser evitado. Ainda, segundo Banert *et al.*,<sup>46</sup> apenas traços de água presentes no meio são suficientes para desencadear a dimerização de azirinas.

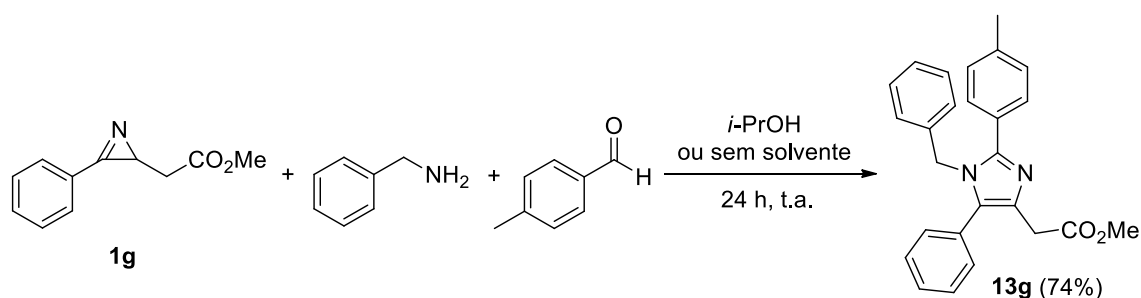
### 5.5. Síntese de Imidazóis a partir de Azirinas

Os imidazóis apresentam estrutura aromática e heterocíclica 1,3-diazólica de cinco membros. Tal heterociclo está presente em inúmeras estruturas de moléculas de ocorrência natural como o  $\alpha$ -amino-ácido histidina, além de estar presente em alguns alcaloides como a pilocarpina e em fármacos como Losartan (Figura 11).<sup>47</sup> Em adição, derivados de imidazóis desempenham um papel importante na área medicinal e biológica em função de sua bioatividade como agentes anticancerígenos e antimicrobianos, além de apresentarem atividade analgésica, anti-inflamatória e antiviral, entre outros, sendo então largamente utilizados como substâncias ativas em fármacos.<sup>48</sup>



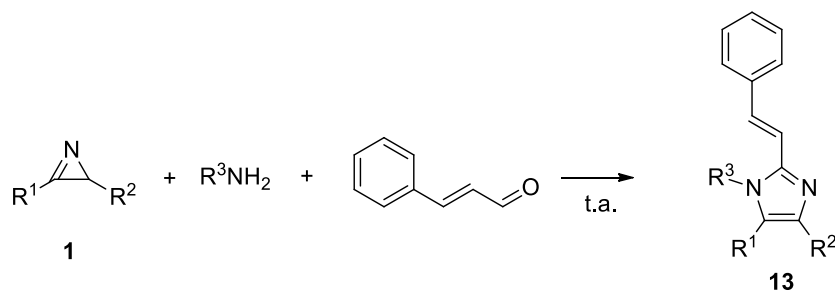
**Figura 11.** Substâncias naturais contendo o imidazol.

Dessa forma, nosso grupo de pesquisa vem desenvolvendo um método para a preparação de imidazóis tetrassubstituídos empregando azirinas como material de partida, em meio a um aldeído e uma amina. Por exemplo, o imidazol **13g** foi sintetizado a partir da azirina **1g**, da benzilamina e do tolualdeído à temperatura ambiente e sem a necessidade de aditivos ou solvente (Esquema 25).<sup>35</sup>



**Esquema 25.** Reação tricomponente para a obtenção do imidazol **13g** a partir da azirina **1g**.

A partir destes resultados, uma série de imidazóis foram preparados empregando a azirina **1g** com diferentes aminas e aldeídos. Agora, com o intuito de estender a reação a outras azirinas, bem como a outras aminas e aldeídos, foram testadas as azirinas preparadas no trabalho na construção de novos imidazóis (Tabela 4).

**Tabela 4.** Reações teste de preparação de imidazóis empregando as azirinas **1a** e **1b**.

#	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Solvente	Tempo (h)	Produto	Massa Rec. (%)	Rend. (%) <sup>a</sup>
1	Et	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	Alil	Sem solvente	25	<b>13a</b>	**b	-
2	Et	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	Bn	<i>i</i> -PrOH	24	<b>13aa</b>	**b	-
3	Ph	CH <sub>2</sub> OH	Bn	<i>i</i> -PrOH	48	<b>13b</b>	60	23

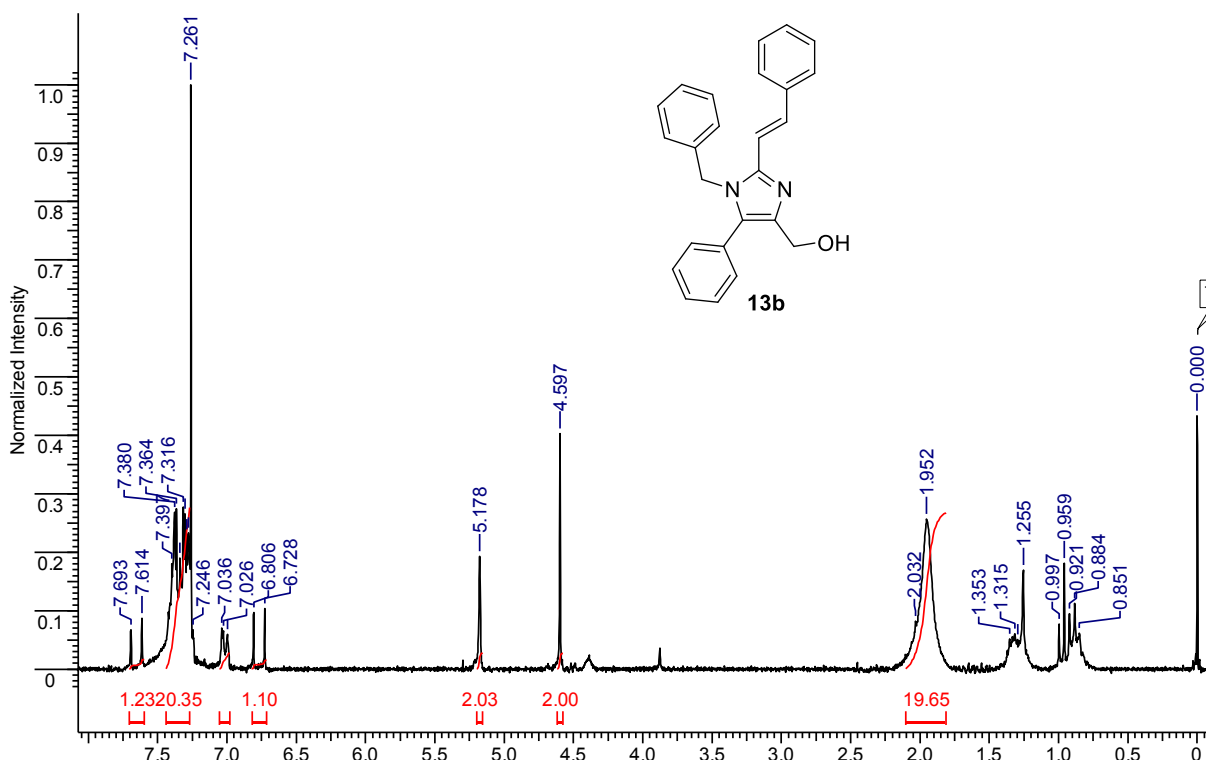
<sup>a</sup> Após purificação por cromatografia em coluna. <sup>b</sup> Recuperação dos materiais de partida e/ou decomposição do material.

As reações de tentativa de formação do imidazol empregando a azirina **1a** como substrato de partida não foram satisfatórias. O primeiro teste (entrada 1), empregando a alilamina na ausência de solvente foi acompanhado por CCD, e após o período de 25 h ainda havia sinais da azirina **1a**, além de produtos secundários ou de decomposição, porém sem indícios de formação do imidazol **13a**. O espectro de RMN de <sup>1</sup>H obtido para essa reação apresentou uma série de sinais que não foram identificados devido à complexidade na interpretação. A reação dessa mesma azirina **1a** utilizando benzilamina e álcool isopropílico como solvente produziu resultados semelhantes àqueles da primeira reação (entrada 2). O espectro de RMN de <sup>1</sup>H para essa reação também mostrou uma mistura complexa de produtos, cujos sinais não foram identificados.

A reação empregando a azirina **1b**, a benzilamina e álcool isopropílico como solvente (entrada 3) levou um tempo reacional maior (48 h), provavelmente pela presença do solvente e/ou o uso de uma amina volumosa. O processo também foi acompanhado por CCD, e após o consumo da azirina **1b**, o solvente foi evaporado e o produto foi purificado em coluna cromatográfica, resultando no imidazol **13b** em um rendimento de 23%. O espectro de RMN de <sup>1</sup>H apresentou um simpleto referente ao agrupamento benzil em 5,18 ppm, dois dupletos em 6,76 ppm e em 7,65 ppm



correspondentes aos hidrogênios do substituinte cinamil, além do simpleto em 4,60 ppm correspondente ao metileno da azirina **1b**, de forma a suportar a formação do imidazol **13b** (Figura 12). Os sinais mais protegidos no espectro podem estar relacionados a impurezas presentes no *n*-hexano, solvente usado como eluente no processo de purificação.



**Figura 12.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido para o imidazol **13b** a partir da azirina **1b**.

Apesar dos baixos rendimentos obtidos após o processo de purificação, o imidazol **13b** é inédito, e essa reação será futuramente repetida e investigada a fim de se obter um rendimento maior. Infelizmente não foi possível a obtenção de imidazóis a partir da azirina **1a**, contudo, ainda pretende-se estender essas reações a outras aminas e aldeídos, bem como às azirinas que ainda estão sob investigação de preparação. Dessa forma, será possível não só obter uma gama de novos imidazóis e assim verificar suas propriedades, mas também descobrir novas aplicações sintéticas e biológicas.

## 6. CONCLUSÃO

Os métodos utilizados para a preparação de compostos dibromados vicinais **12a-f** foram bem sucedidos, onde foi observado que o BDCCA apresentou uma maior reatividade se comparado com o TBCA, resultando em tempos menores de reação e rendimentos maiores. Um novo método foi desenvolvido para a síntese de vinil azidas **2a** e **2b** a partir de seus respectivos compostos dibromados **12a** e **12b** utilizando o sistema  $\text{NaN}_3/t\text{-BuNH}_2/\text{DMSO}$ , no qual foi possível obter as vinil azidas com êxito. Foi verificado que essa transformação ocorreu para compostos que apresentam hidrogênios ácidos ( $\alpha$ -carbonila e/ou benzílico) em suas estruturas, como é o caso dos substratos **5a-d**. Já para o álcool insaturado **5e** essa conversão não foi possível, visto que, devido a ausência de hidrogênios ácidos, a eliminação de HBr na molécula do composto dibromado **12e** não acontece, impossibilitando a formação da sua respectiva vinil azida. Entretanto, a reação do composto dibromado **12e** na presença de  $\text{NaN}_3$  para formar produtos de substituição não pode ser descartada.

A preparação da azirina **1a** a partir de sua vinil azida **2a** ocorreu conforme o esperado, utilizando aquecimento por irradiação de MO, na ausência de solvente e com um tempo reacional de 30 minutos. Apesar da instabilidade da azirina cinamílica **1b**, que facilmente dimeriza para a pirazina **16**, sua síntese a partir da vinil azida **2b** também ocorreu de forma simples e rápida por irradiação de MO. Futuramente pretende-se realizar a termólise das vinil azidas **2c** e **2d** a fim de se obter suas respectivas azirinas.

Por fim, as azirinas **1a** e **1b** sintetizadas puderam ser aplicadas como precursoras de imidazóis tetrassubstituídos em uma reação tricomponente entre a azirina, uma amina e um aldeído. As reações utilizando a azirina **1a** não foram bem sucedidas, contudo, a reação empregando a azirina **1b** gerou resultados interessantes, com a formação do imidazol estruturalmente inédito **13b**. Apesar dos rendimentos não satisfatórios, essa reação será investigada a fim de se obter conversões e rendimentos apropriados para esses imidazóis. Como perspectivas, pretende-se estender essa reação a outras aminas e aldeídos, bem como novas azirinas ainda não testadas. Dessa forma, será possível a obtenção de uma série de imidazóis diversificados com propriedades químicas e biológicas inexploradas.

## 7. REFERÊNCIAS

- (1) Mc Murry, J.; *Organic Chemistry*; 6<sup>a</sup> ed.; Thomson: EUA, **2000**.
- (2) Keffer, J. L.; Plaza, A.; Bewley, C. A.; Motualevic Acids A–F, Antimicrobial Acids from the Sponge *Siliquariaspongia* sp. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1087.
- (3) a) Stapley, E. O.; Hendlin, D.; Jackson, M.; Miller, A. K.; Hernandez, S.; Mata, J. M.; Azirinomycin. *J. Antibiot.* **1971**, *24*, 42. b) Molinski, T. F.; Ireland, C. M.; Dysidazirine, a cytotoxic azacyclopropene from the marine sponge *Dysidea fragilis*. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2103.
- (4) Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R.; Aromaticity as a Cornerstone of Heterocyclic Chemistry. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777.
- (5) Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Recent advances in 2*H*-azirine chemistry. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3363.
- (6) Bisol, T. B.; Sá, M. M.; Recentes Avanços na Preparação de Aziridinas. Aplicações Sintéticas e Implicações Mecanísticas. *Quím. Nova* **2007**, *30*, 106.
- (7) Padwa, A.; Murphree, S. S.; Epoxides and aziridines - A mini review. *Arkivoc* **2006**, *iii*, 6.
- (8) Murphree, S. S. Three-Membered Heterocycles: Structure and Reactivity, in *Modern Heterocyclic Chemistry*. Ed. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Germany, **2011**, 11.
- (9) Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Ring Expansions of Azirines and Azetines. *Top. Heterocycl. Chem.* **2016**, *41*, 143.
- (10) Palacios, F.; Retana, A. M. O.; Marigorta, E. M.; Santos, J. M.; 2*H*-Azirines as Synthetic Tools in Organic Chemistry. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2401.
- (11) Harreus, A. L.; "Pyrrole", Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, *Weinheim: Wiley-VCH* **2005**, *30*, 615.
- (12) Auricchio, S.; Truscello, A. M.; Lauria, M.; Meille, S. V.; Ambivalent role of metal chlorides in ring opening reactions of 2*H*-azirines: synthesis of imidazoles, pyrroles and pyrrolinones. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7441.
- (13) Li, C. J.; Trost, B. M.; Green chemistry for chemical synthesis. *PNAS* **2008**, *105*, 13197.
- (14) a) Hassner, A.; Fowler, F. W.; A General Synthesis of 2*H*-Azirines from Olefins. Fused Azirines. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 1545. b) Hassner, A.; Fowler, F. W.; A

General Synthesis of Vinyl Azides from Olefins. Stereochemistry of Elimination from  $\beta$ -Iodo Azides. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2686.

(15) Banert, K.; Acemolin, a stable natural product with an antiaromatic 1*H*-azirine moiety? A structural reorientation. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6443.

(16) a) Padwa, A.; Cycloaddition and Cyclization Chemistry of 2*H*-Azirines. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2010**, *99*, 1. b) Palacios, F.; Retana, A. M. O.; Marigorta, E. M.; Santos, J. M.; Preparation, Properties and Synthetic Applications of 2*H*-Azirines: A Review. *Org. Prep. Proced. Int.* **2002**, 219.

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

(18) Gentilucci, L.; Grijzen, Y.; Thijs, L.; Zwanenburg, B.; Convenient Synthesis of Optically Active 2*H*-Azirine-2-carboxylic esters by Swern Oxidation of Aziridine-2-carboxylic esters. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4665.

(19) Ni, H.; Zhang, G.; Yu, Y.; Vinyl Azides as Versatile Synthons for the Synthesis of Nitrogen-containing Heterocycles. *Curr. Org. Chem.* **2015**, *19*, 776.

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

(21) Sheldon, R. A.; Fundamentals of green chemistry: efficiency in reaction design. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1437.

(22) Forster, M. O.; Newman, S. H.; CCLXIII. -The Triazo-group. Part XV. Triazoethylene (Vinylazoimide) and the Triazoethyl Halides. *J. Chem. Soc.* **1910**, *97*, 2570.

(23) Hu, B.; DiMagno, S. G.; Reactivities of vinyl azides and their recent applications in nitrogen heterocycle synthesis. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 3844.

(24) Pinho e Melo, T. M. V. D.; Lopes, C. S. J.; Rocha, A. M. A. G.; Storr, R. C.; Reactivity of 2-Halo-2*H*-azirines. Part II. Thermal Ring Expansion Reactions: Synthesis of 4-Haloisoxazoles. *Synthesis* **2002**, 605.

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

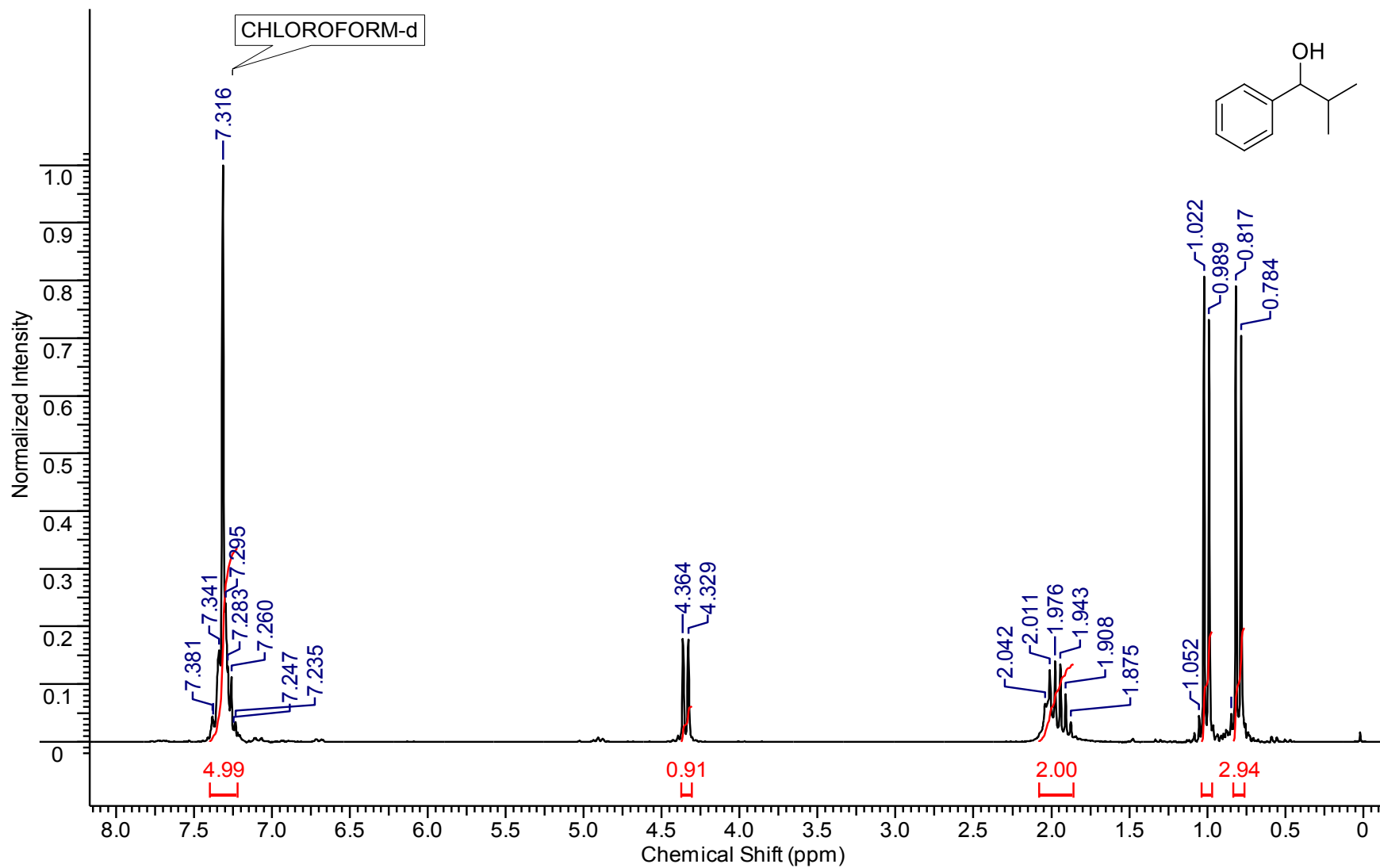
(26) Alajarin, M.; Orenes, R. A.; Vidal, A.; Pastor, A.; A convenient and expedient synthesis of 3-aryl-2*H*-azirine-2-carboxaldehydes. *Synthesis* **2003**, 49.

(27) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P.; Organic Chemistry. Oxford Ed. **2004**, 501.

- (38) Almeida, L. S.; Esteves, P. M.; Mattos, M. C. S.; Tribromoisocyanuric Acid: A New Reagent for Regioselective Cobromination of Alkenes. *Synlett* **2006**, 1515.
- (29) Almeida, L. S.; Esteves, P. M.; Mattos, M. C. S.; Efficient Electrophilic Cobromination of Alkenes and Bromination of Activated Arenes with Bromodichloroisocyanuric Acid under Mild Conditions. *Synlett* **2007**, 1687.
- (30) Tozetti, S. D. F.; Almeida, L. S.; Esteves, P. M.; Mattos, M. C. S.; Trihaloisocyanuric Acids/NaX: an Environmentally Friendly System for Vicinal Dihalogenation of Alkenes without Using Molecular Halogen. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 675.
- (31) Shao, L.; Shi, M.; *N*-Bromosuccinimide and Lithium Bromide: An Efficient Combination for the Dibromination of Carbon–Carbon Unsaturated Bonds. *Synlett* **2006**, 1269.
- (32) Dewkar, G. K.; Narina, S. V.; Sudalai, A.; NaIO<sub>4</sub>-Mediated Selective Oxidative Halogenation of Alkenes and Aromatics Using Alkali Metal Halides. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4501.
- (33) Crook, S.; Parr, N. J.; Simmons, J.; Jones, S.; Examining the origin of selectivity in the reaction of racemic alcohols with chiral *N*-phosphoryl oxazolidinones. *Tetrahedron: Asymm.* **2014**, *25*, 1298.
- (34) Korstanje, T. J.; Jastrzebski, J. T. B. H.; Gebbink, R. J. M. K. Catalytic Dehydration of Benzylic Alcohols to Styrenes by Rhenium Complexes. *Chem. Sus. Chem.* **2010**, *3*, 695.
- (35) Rossa, T. A.; Síntese de azirinas contendo um grupo metileno ativado como precursores de heterociclos multifuncionalizados. Dissertação (Mestrado em Química) **2015**, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.
- (36) Sakai, T.; Kawabata, I.; Kishimoto, T.; Ema, T.; Utaka, M.; Enhancement of the Enantioselectivity in Lipase-Catalyzed Kinetic Resolutions of 3-Phenyl-2*H*-azirine-2-methanol by Lowering the Temperature to -40 °C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4906.
- (37) Andrade, V. S. C.; Mattos, M. C. S.; Trihaloisocyanuric Acid/Triphenylphosphine: An Efficient System for Regioselective Conversion of Epoxides into Vicinal Halohydrins and Vicinal Dihalides under Mild Conditions. *Synthesis* **2016**, *48*, 1381.
- (38) Lauris, A. J.; Legault, C. Y.; Iodine(III)-mediated Oxidative Hydrolysis of Haloalkenes: Access to  $\alpha$ -Halo Ketones by a Release-and-Catch Mechanism. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 108.

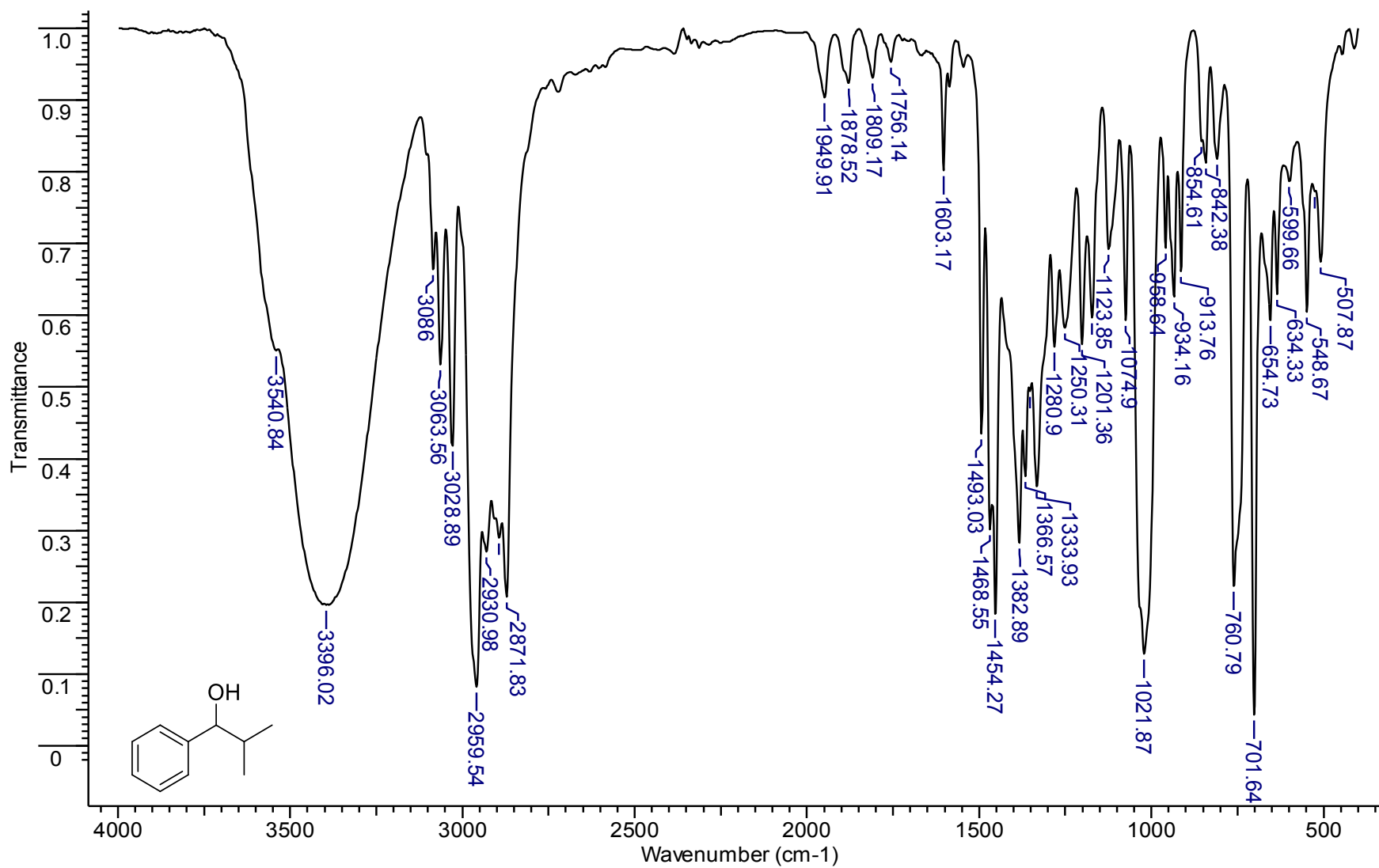
- (39) Li, X.; Liao, S.; Wang, Z.; Zhang, L.; Ligand-Accelerated Gold-Catalyzed Addition of in Situ Generated Hydrazoic Acid to Alkynes under Neat Conditions. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3687.
- (40) Alvernhe, G.; Lacombe, S.; Laurent, A.; Action de l'Acide Fluorhydrique sur les Azirines: Synthèse d' $\alpha$ -Fluorocétones et de Difluoroamines - Étude de l'Orientation de la Réaction. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1437.
- (41) Chen, J.; Zhou, L.; Yeung, Y.; A highly enantioselective approach towards 2-substituted 3-bromopyrrolidines *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3808.
- (42) Bajda, M.; Panek, D.; Hebda, M.; Wieckowska, A.; Guzior, N.; Malawska, M.; Search for Potential Cholinesterase Inhibitors from the Zinc Database by Virtual Screening Method. *Acta Poloniae Pharm. - Drug Research.* **2015**, *72*, 737.
- (43) Chang, S.; Lamm, S. H.; Human Health Effects of Sodium Azide Exposure: A Literature Review and Analysis. *Int. J. Toxic.* **2003**, *22*, 175.
- (44) Limberger, J.; Claudino, T. S.; Monteiro, A. L.; Stereoselective synthesis of (*E*)-3,3-diaryl and (*E*)-3-aryl-3-aryloxy allylamines and allyl alcohols from *trans*-cinnamyl chloride and alcohol. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 45558.
- (45) Kappe, C. O.; Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250.
- (46) Banert, K.; Meier, B.; Synthesis and Reactions of Highly Strained 2,3-Bridged 2*H*-Azirines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4015.
- (46) Gupta, P.; Gupta, J. K.; Synthesis of Bioactive Imidazoles: A Review. *Chem. Sci. J.* **2015**, *6*, 1.
- (48) Shalini, K.; Sharma, P. K.; Kumar, N.; Imidazole and its biological activities: A Review. *Der Chemica Sinica* **2010**, *1*, 36.

## **Apêndice**

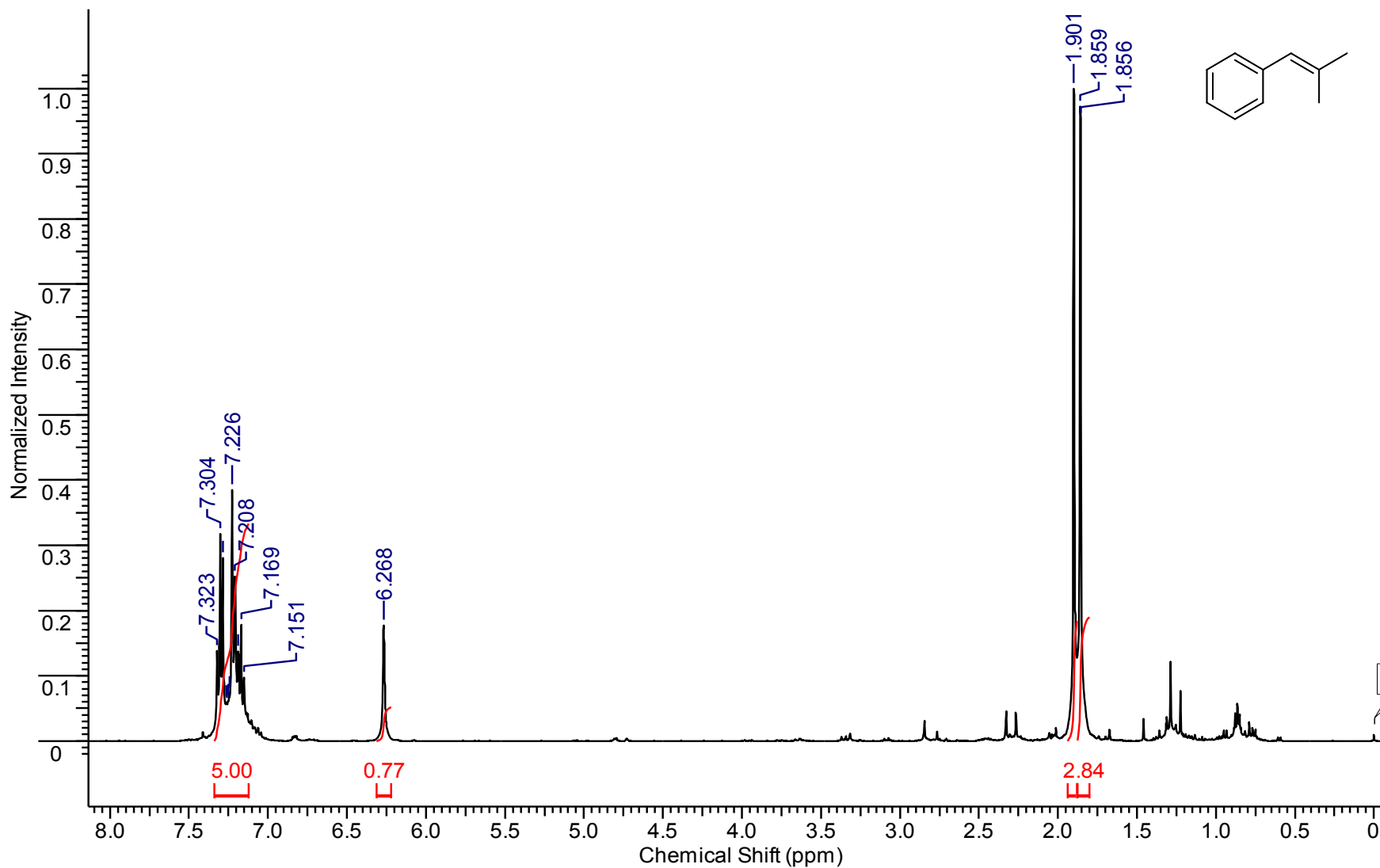


Apêndice 1 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o composto 14.

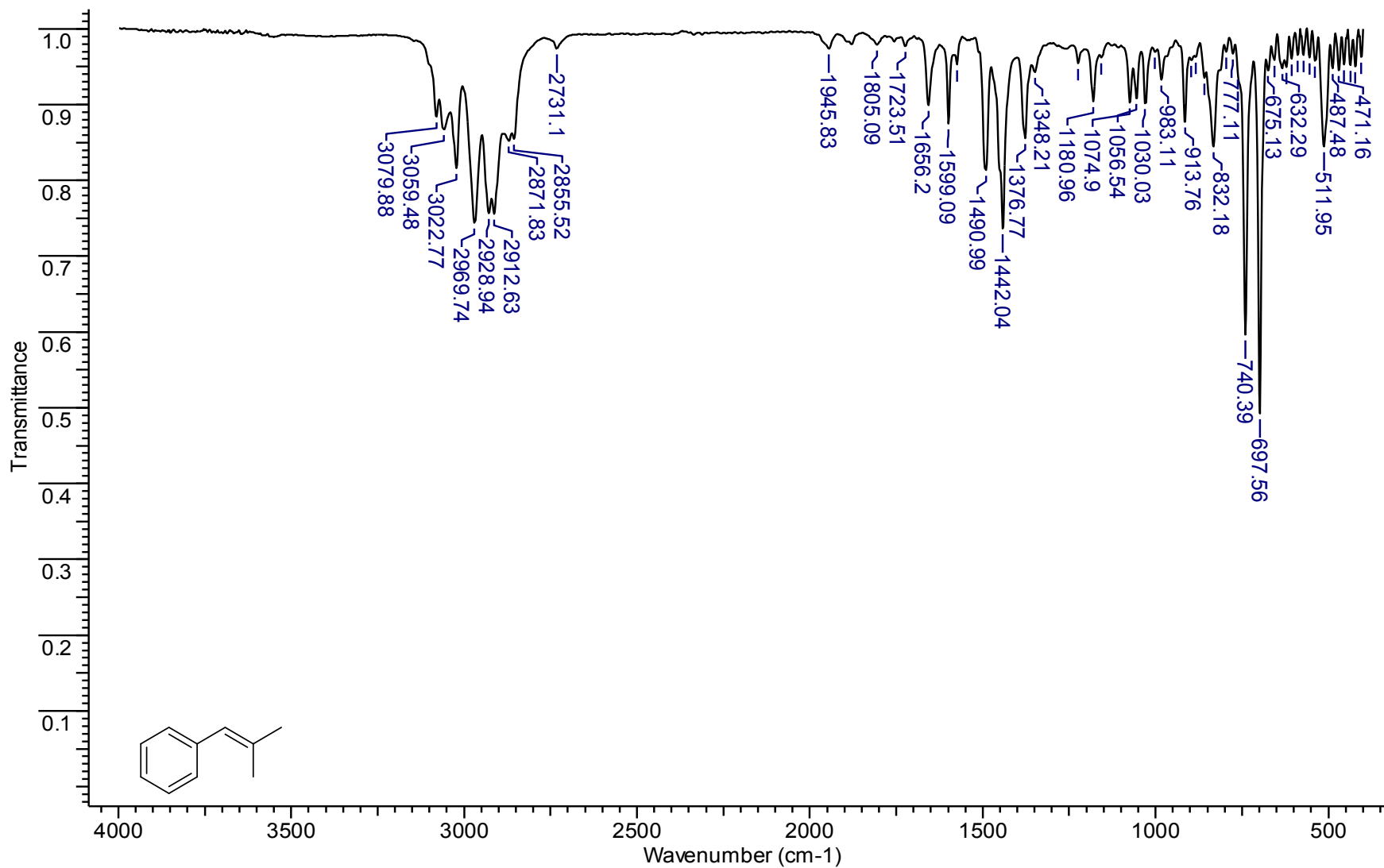




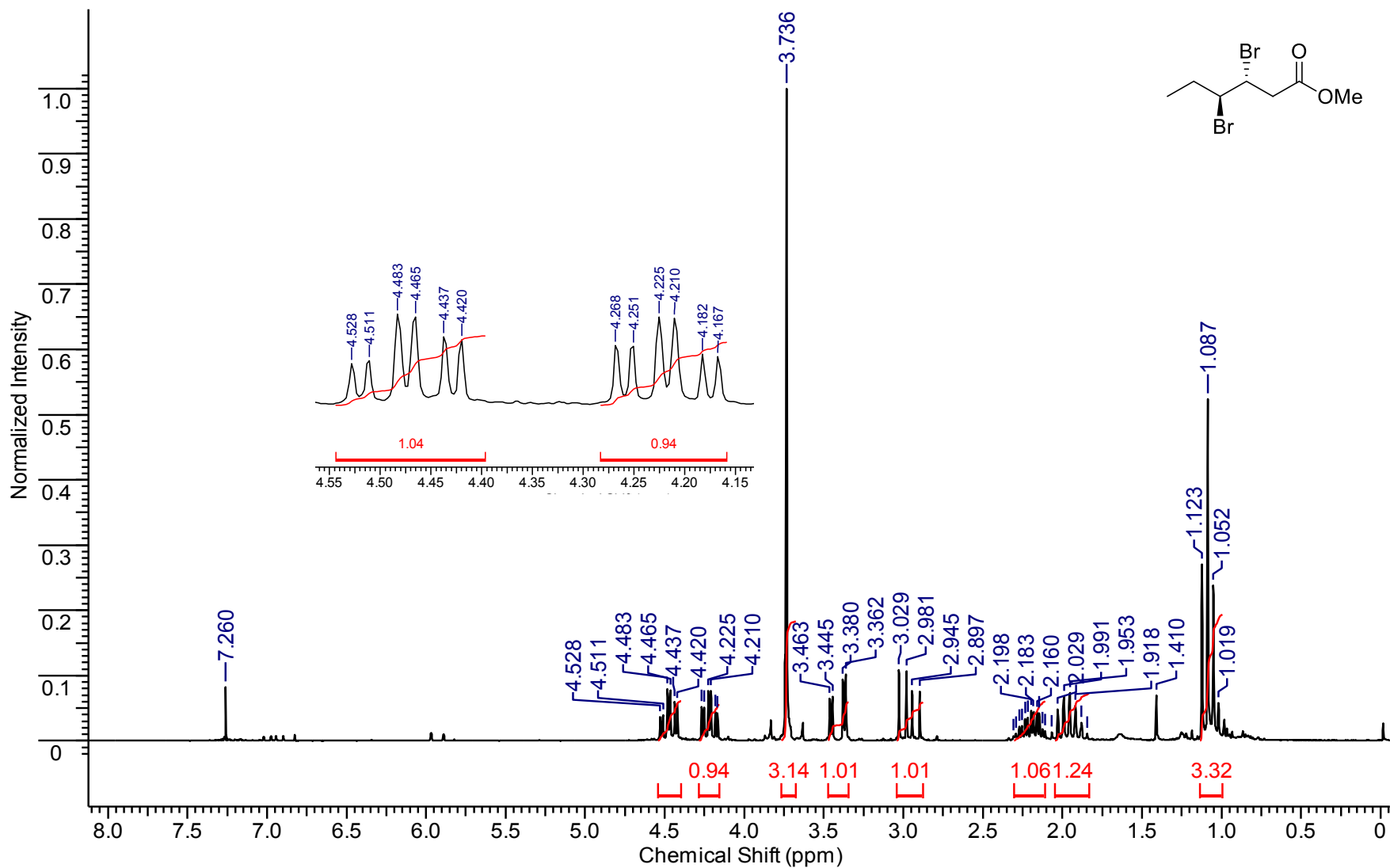
Apêndice 2 – Espectro de IV (KBr, cm<sup>-1</sup>) para o composto 14.



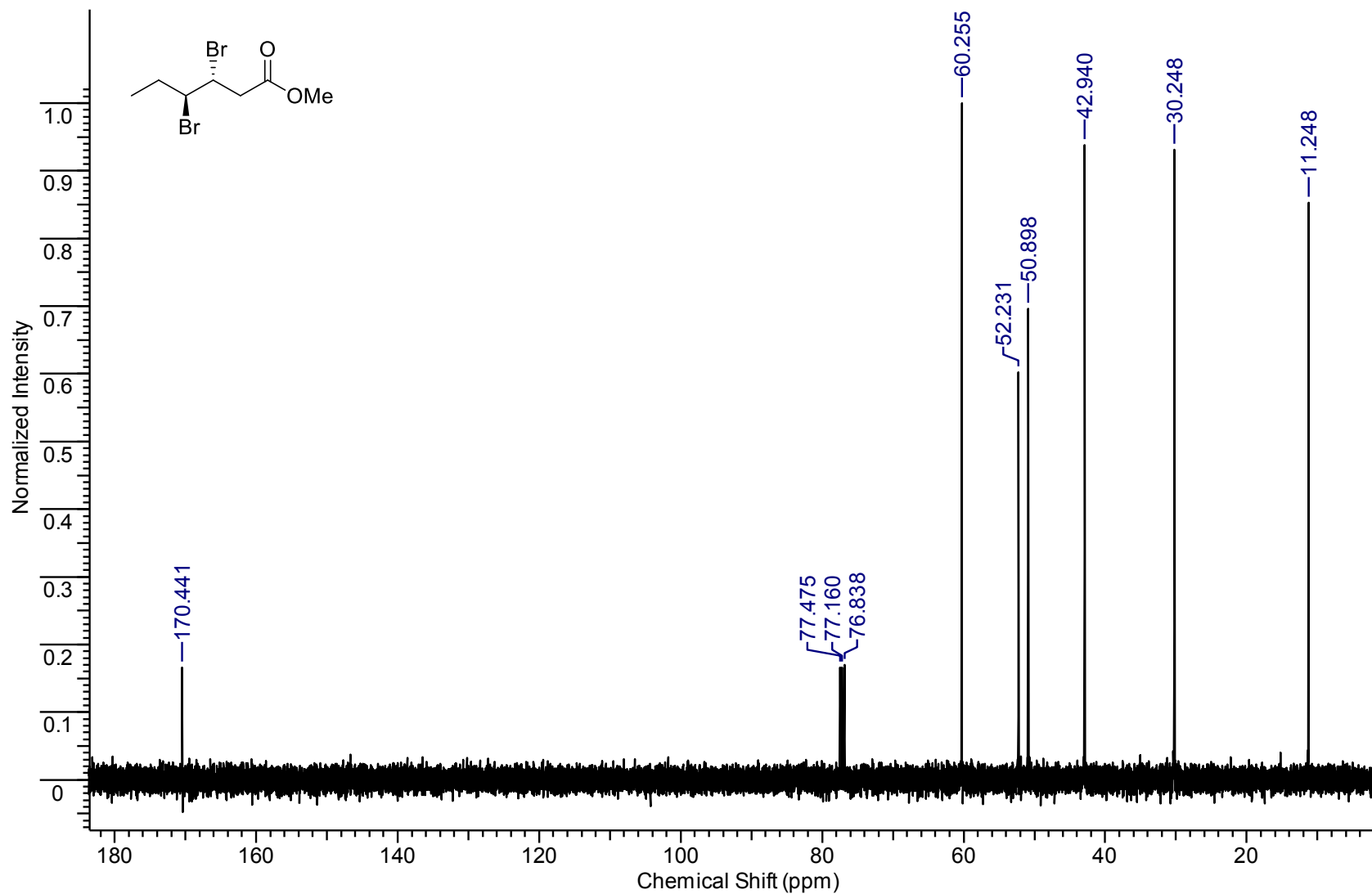
Apêndice 3 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o composto **5c**.



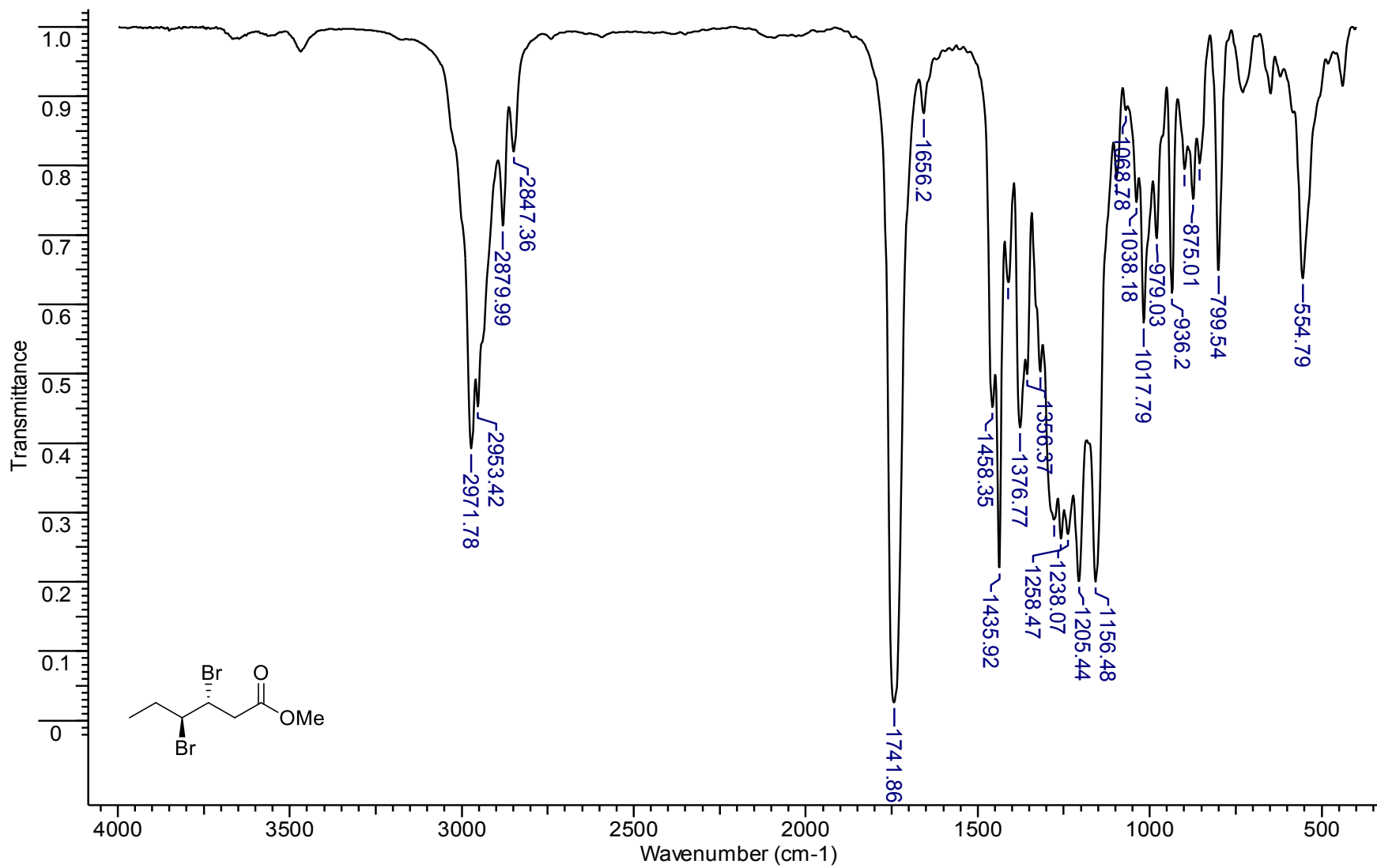
Apêndice 4 – Espectro de IV (KBr, cm<sup>-1</sup>) para o composto 5c.



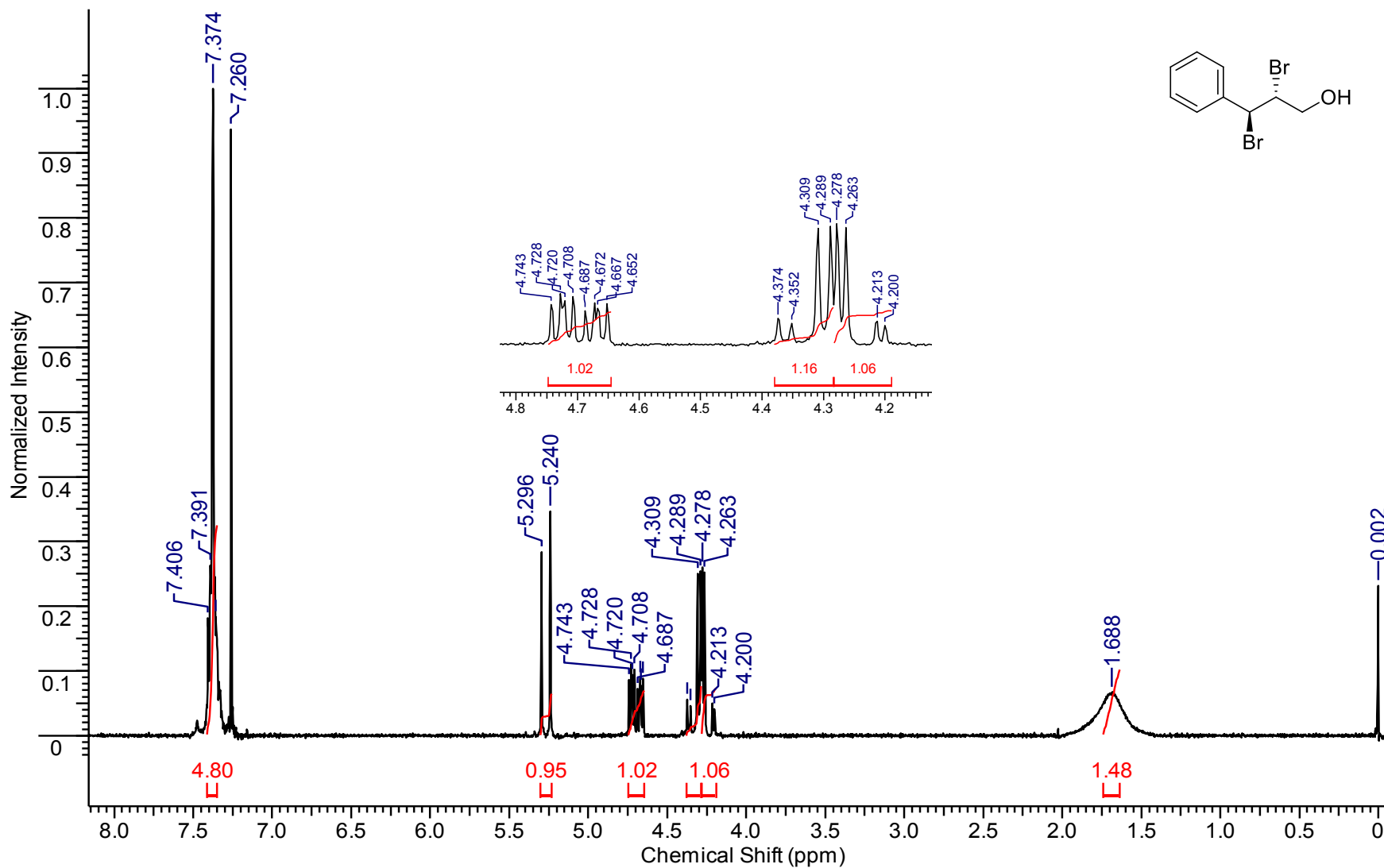
Apêndice 5 – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) para o composto 12a.



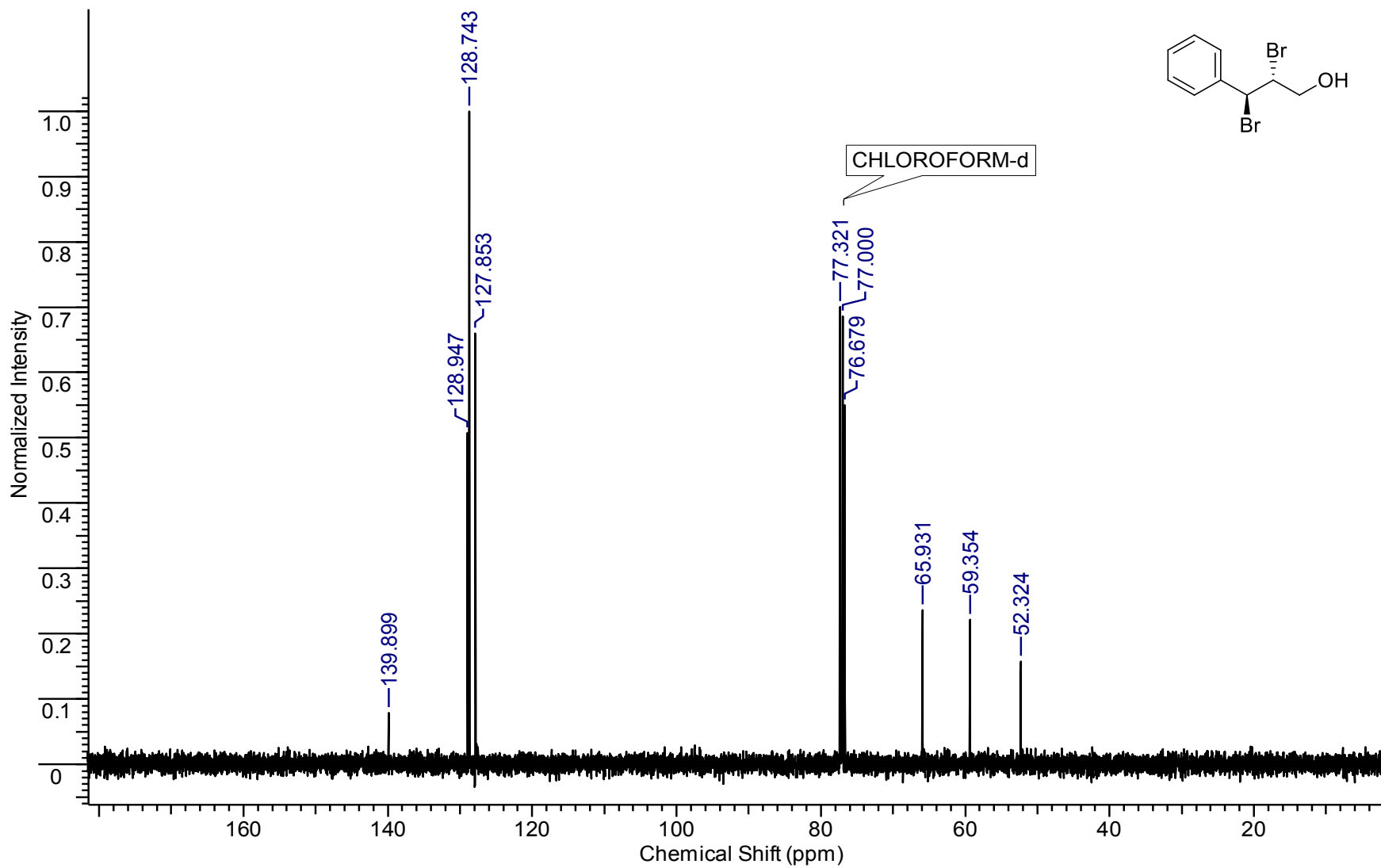
Apêndice 6 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o composto **12a**.



Apêndice 7 – Espectro de IV (KBr, cm<sup>-1</sup>) para o composto 12a.

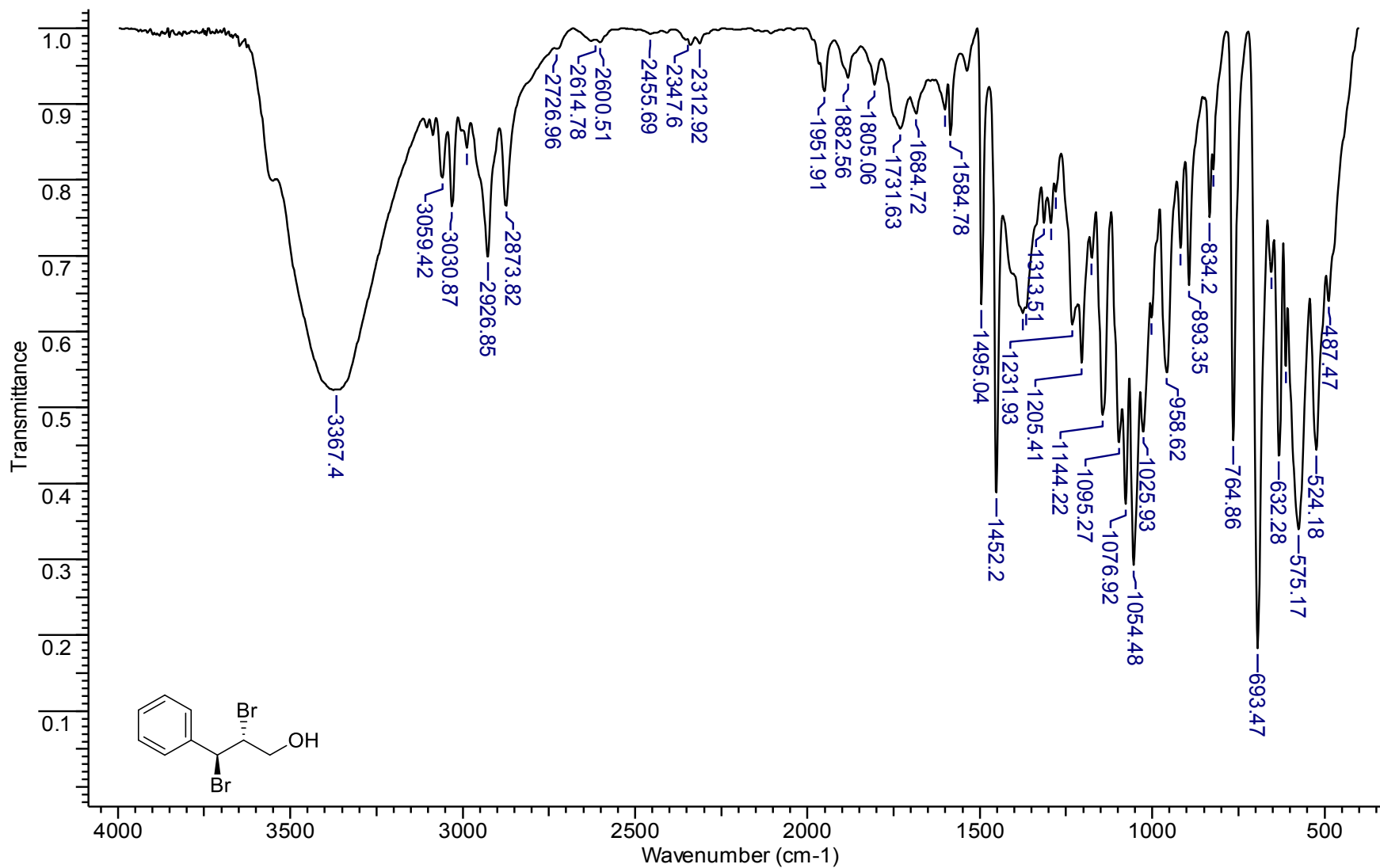


Apêndice 8 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o composto 12b.

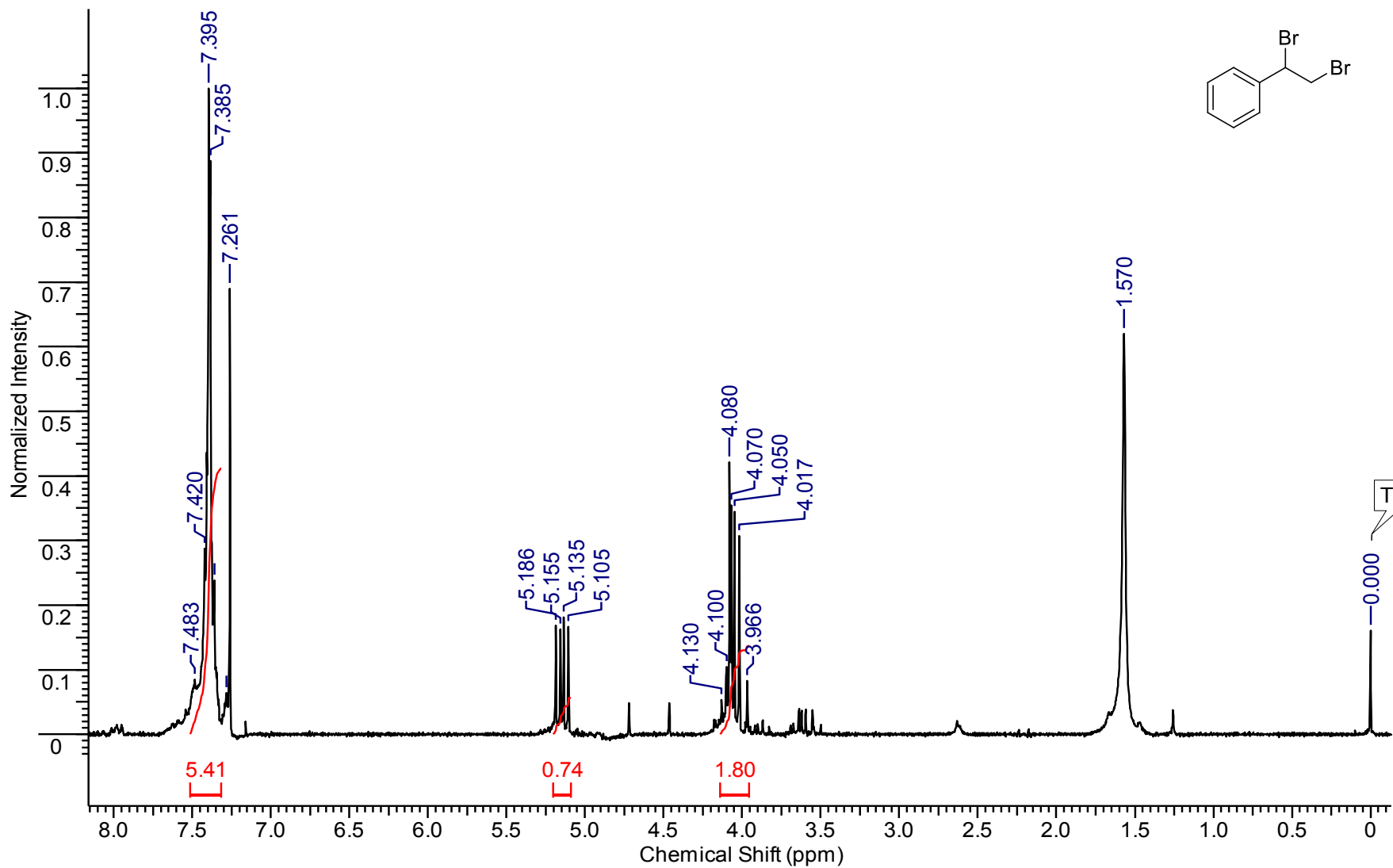


Apêndice 9 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o composto **12b**.

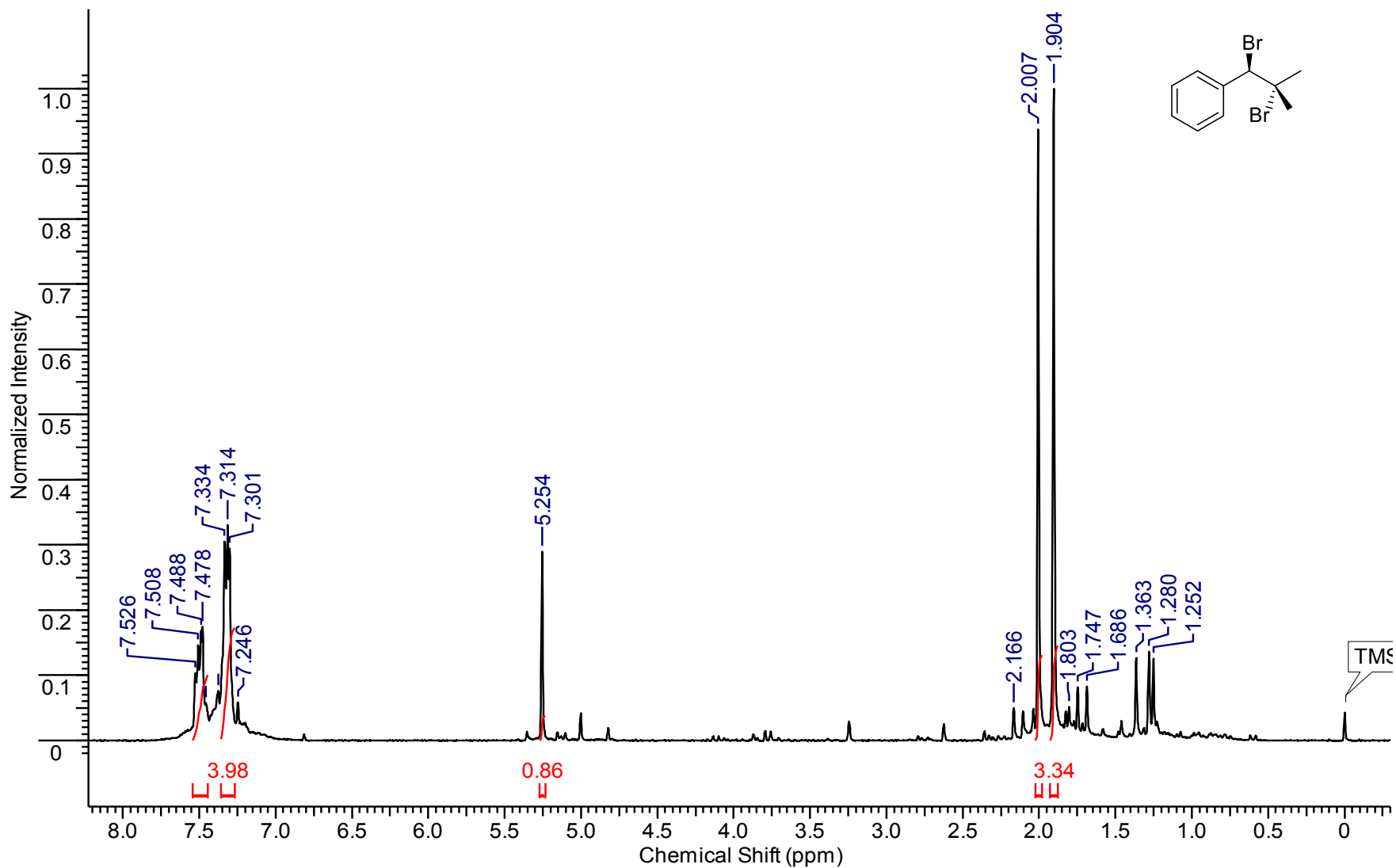




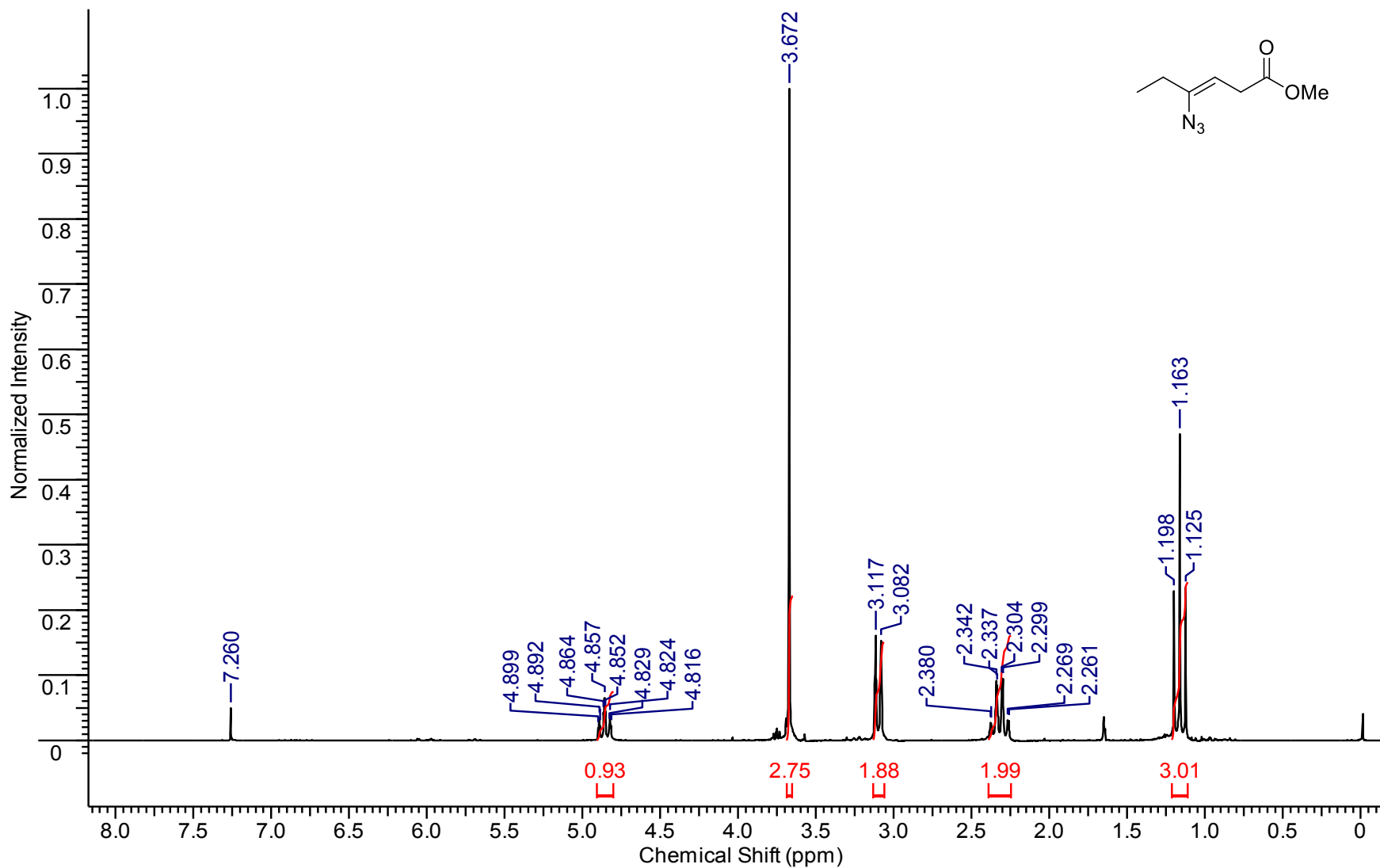
Apêndice 10 – Espectro de IV (KBr, cm<sup>-1</sup>) para o composto 12b.



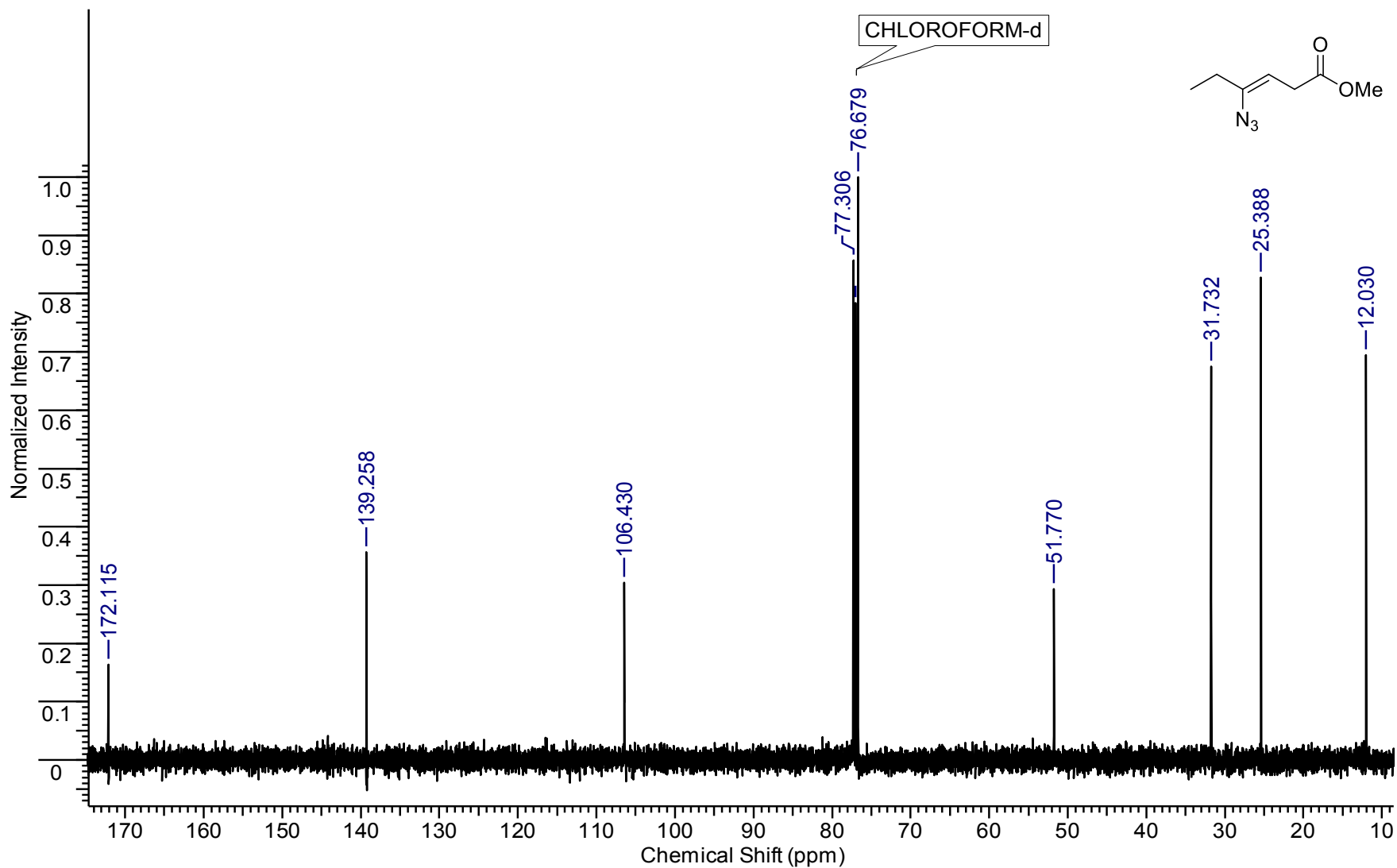
Apêndice 11 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o composto **12c**.



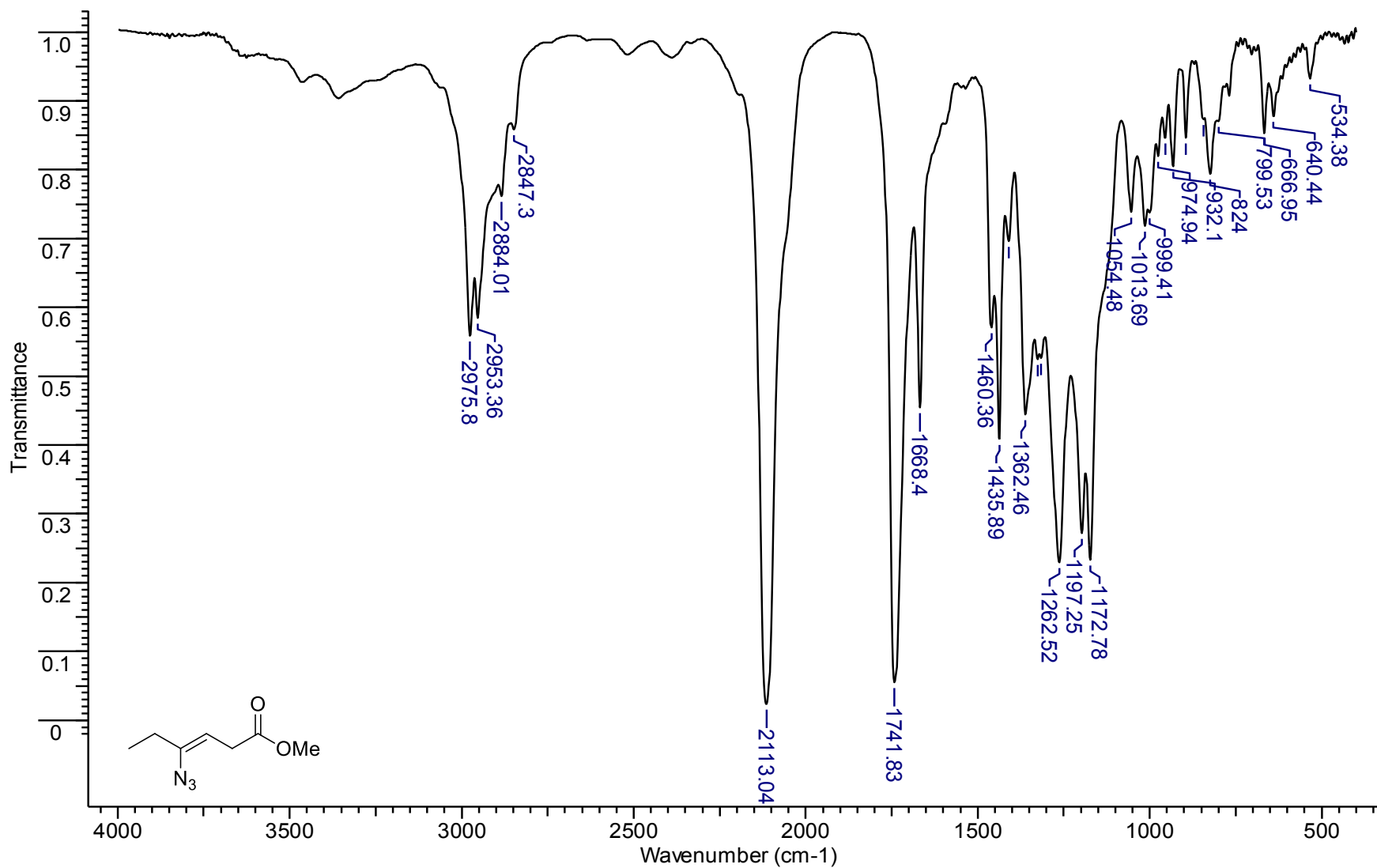
Apêndice 12 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o composto 12d



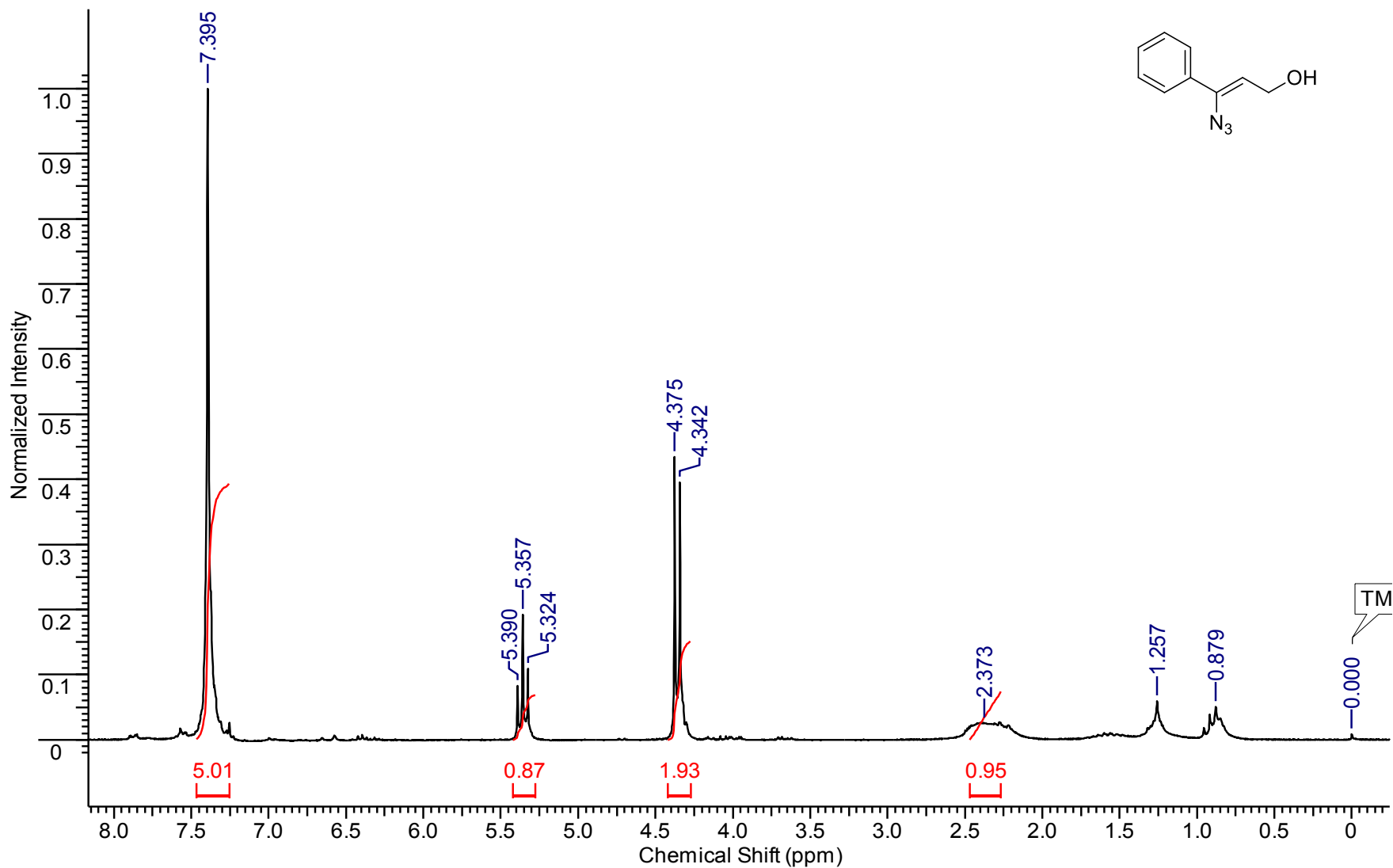
Apêndice 13 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o composto **2a**.



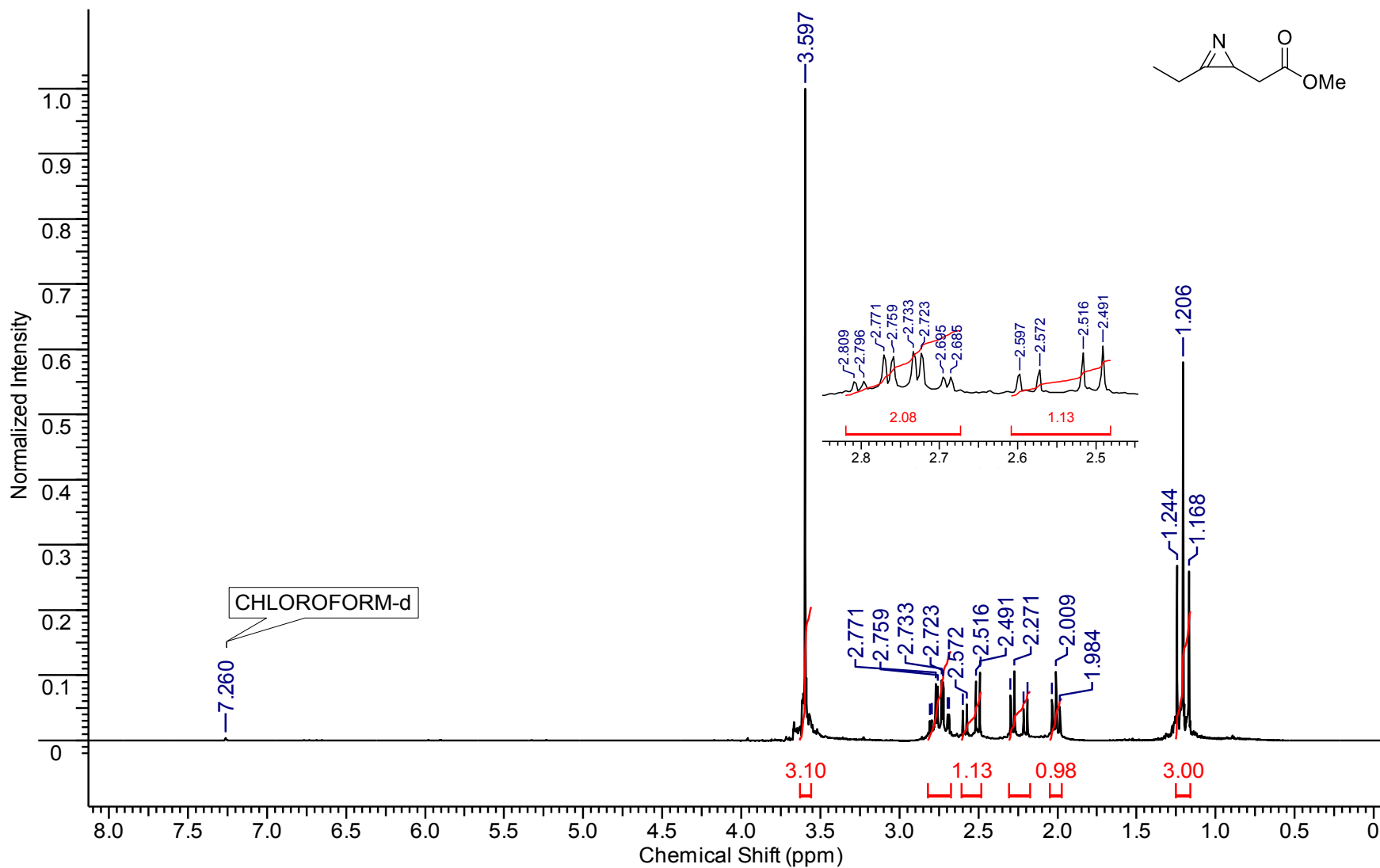
Apêndice 14 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o composto 2a.



Apêndice 15 – Espectro de IV (KBr, cm<sup>-1</sup>) para o composto 2a.

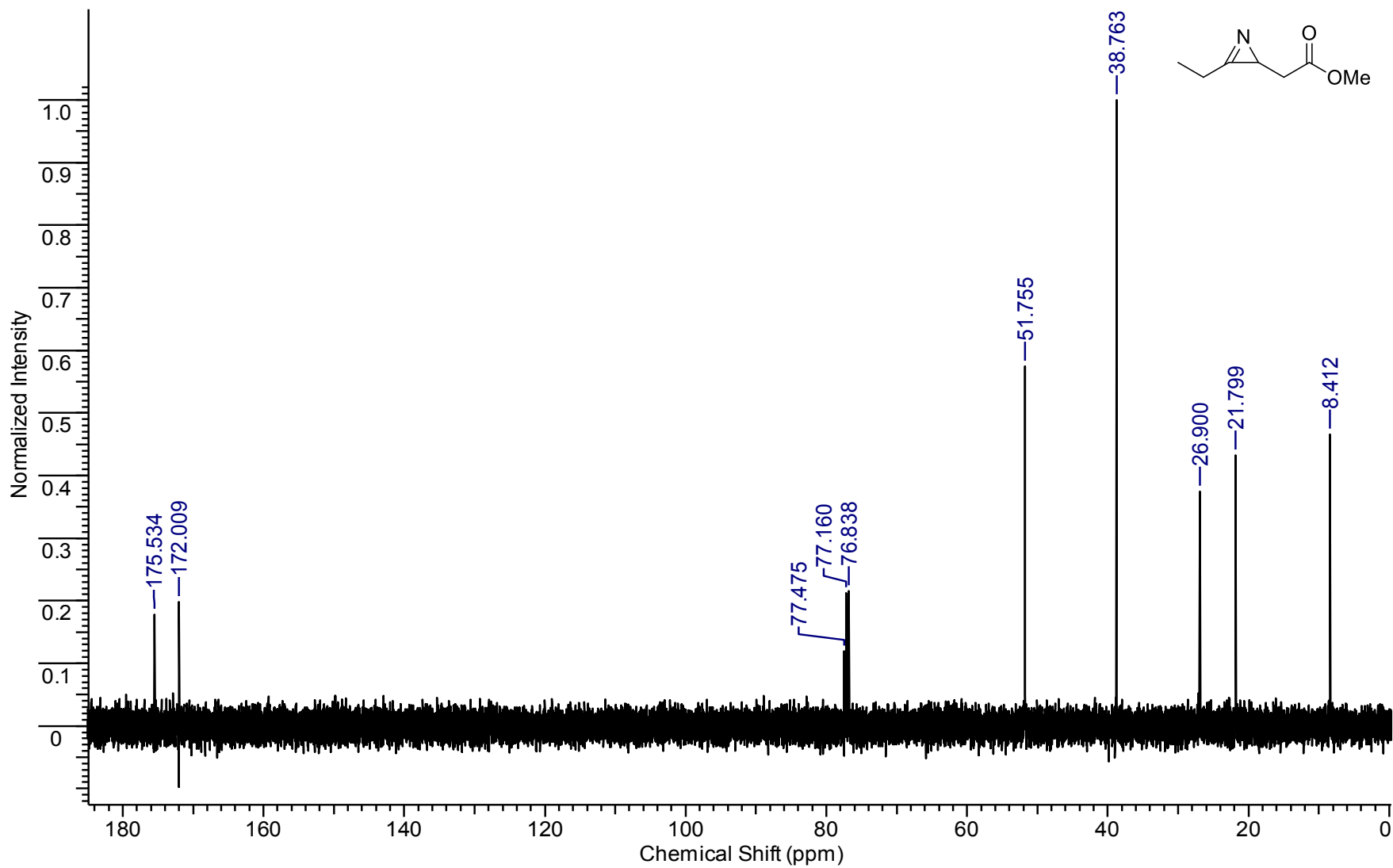


Apêndice 16 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o composto **2b**.

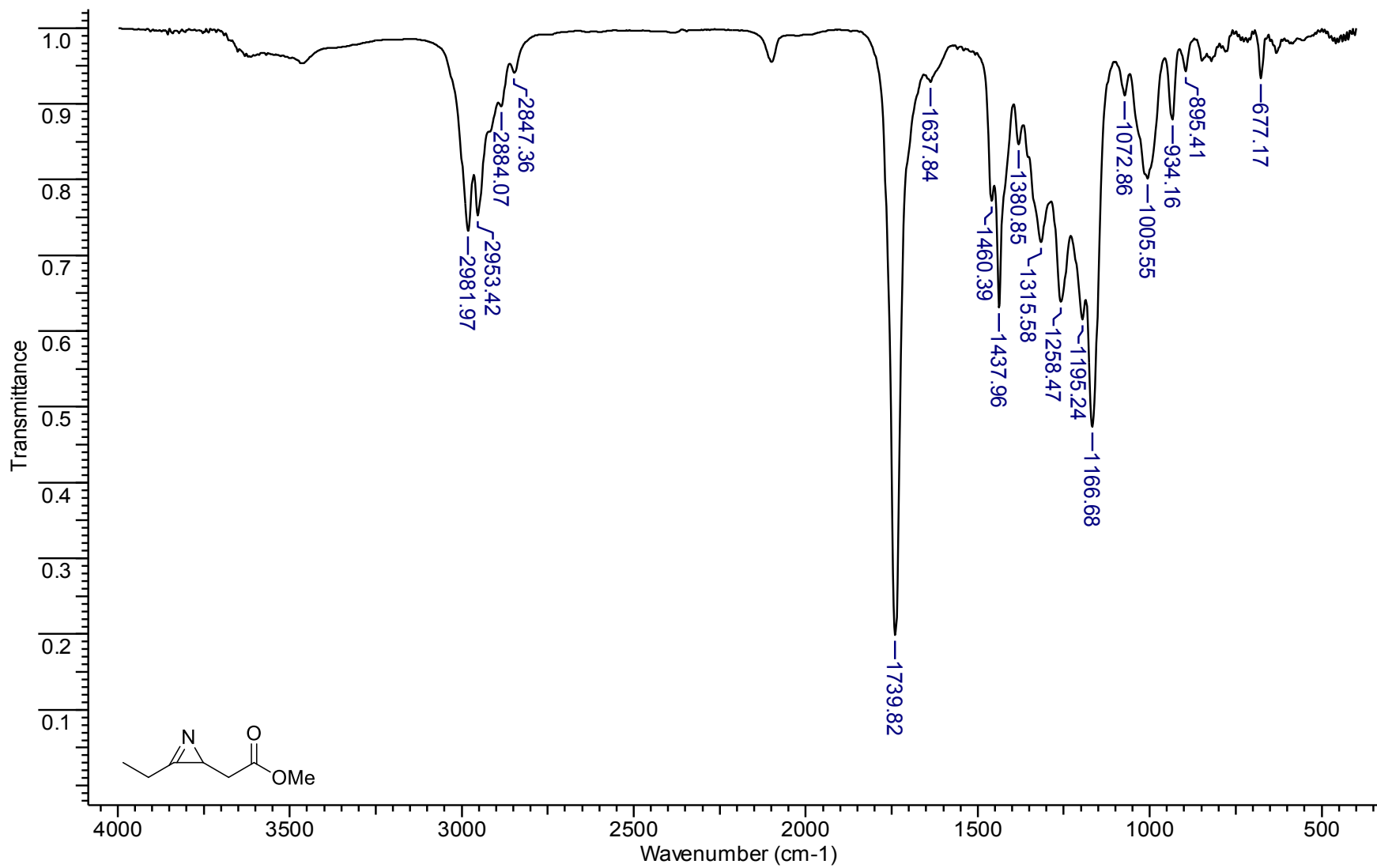


Apêndice 17 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o composto **1a**.

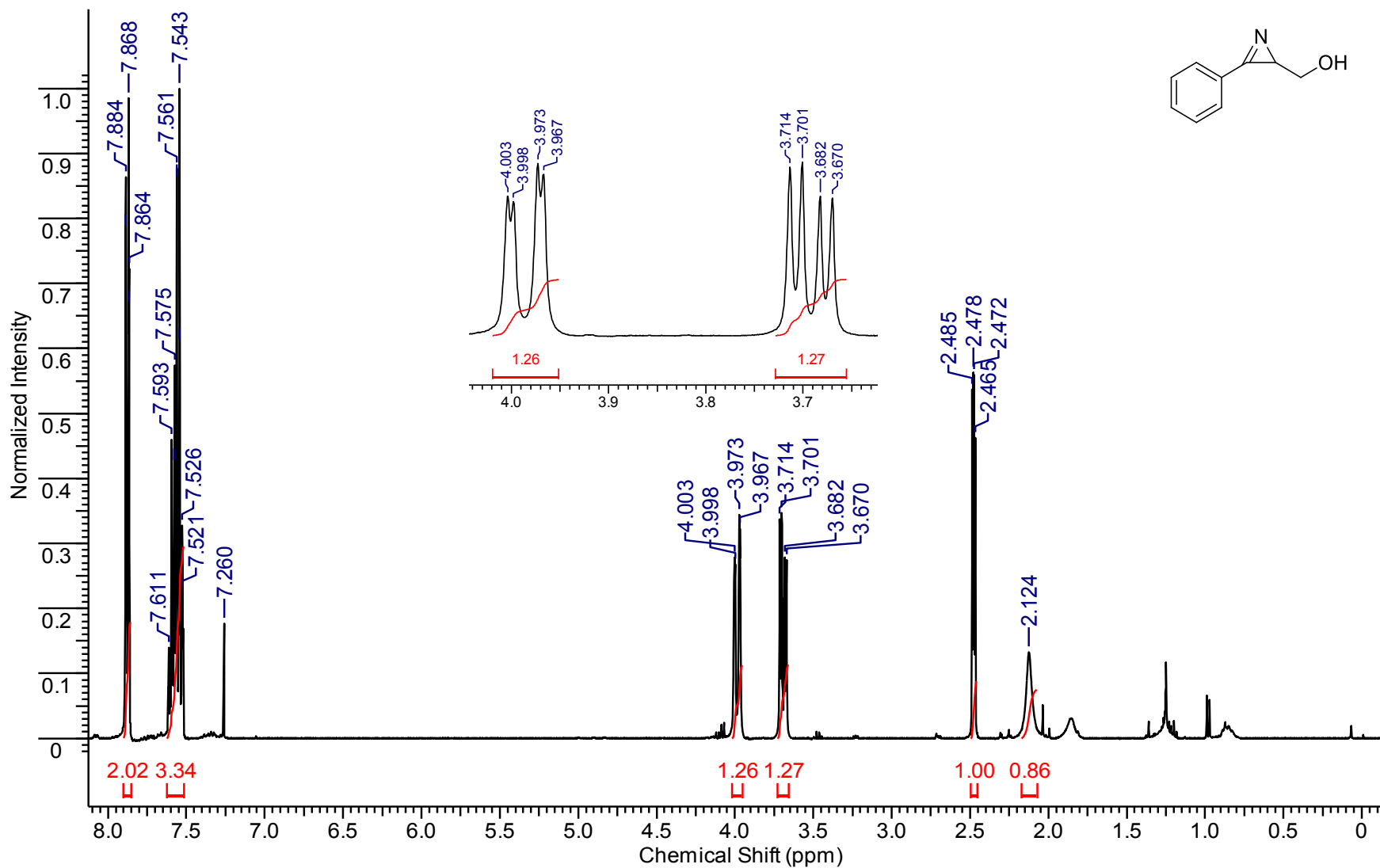




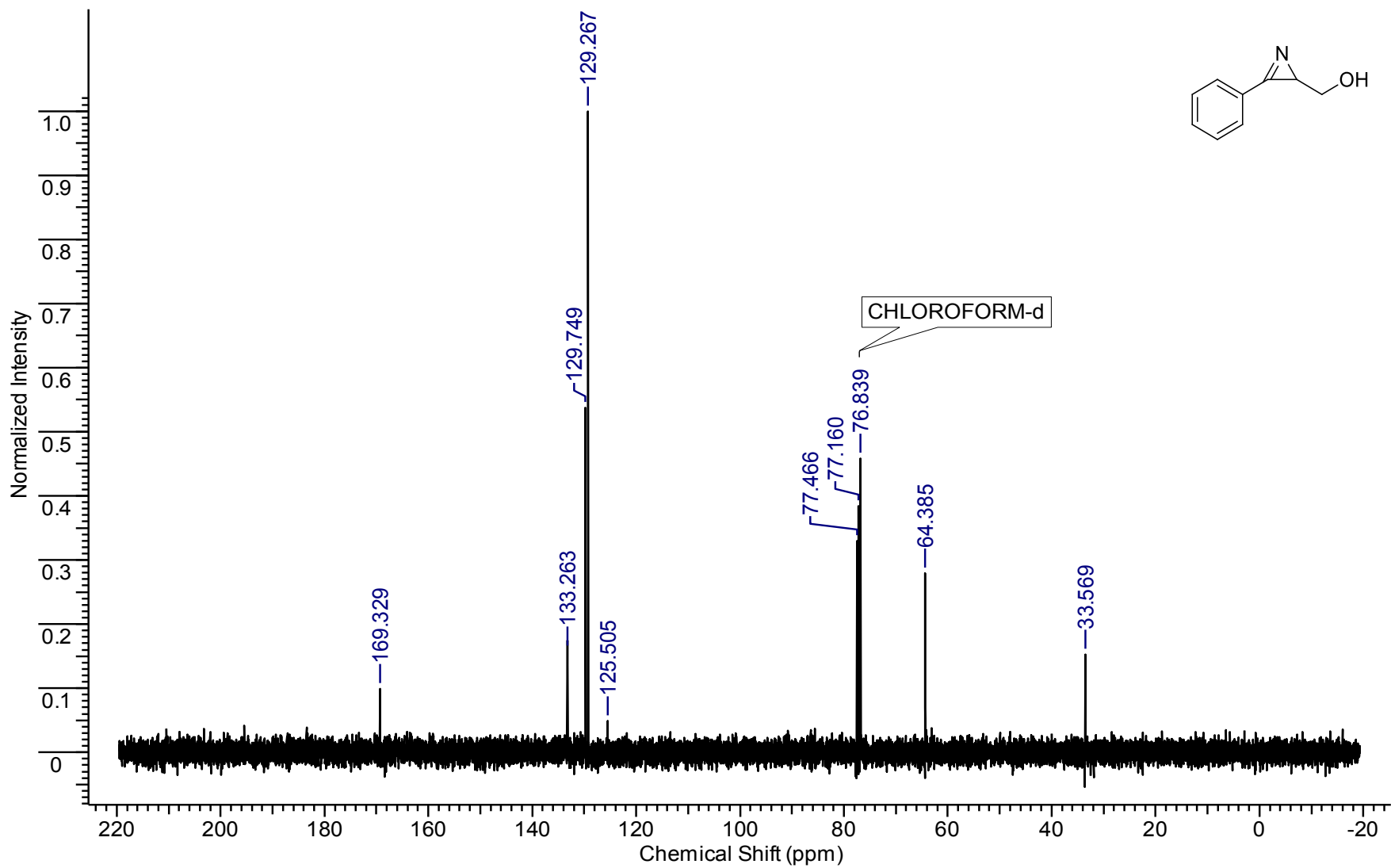
Apêndice 18 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o composto **1a**.



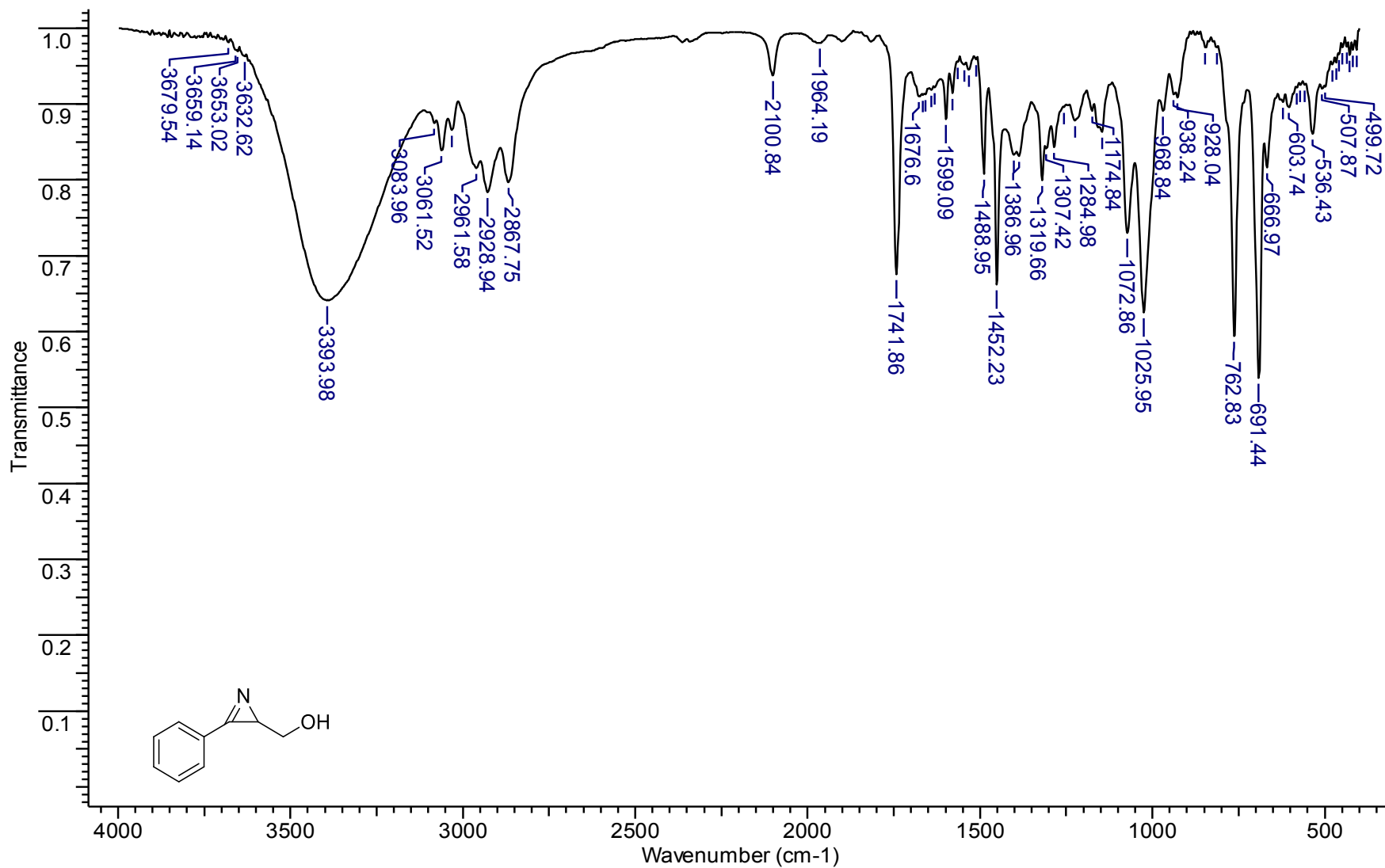
Apêndice 19 – Espectro de IV (KBr, cm<sup>-1</sup>) para o composto 1a.



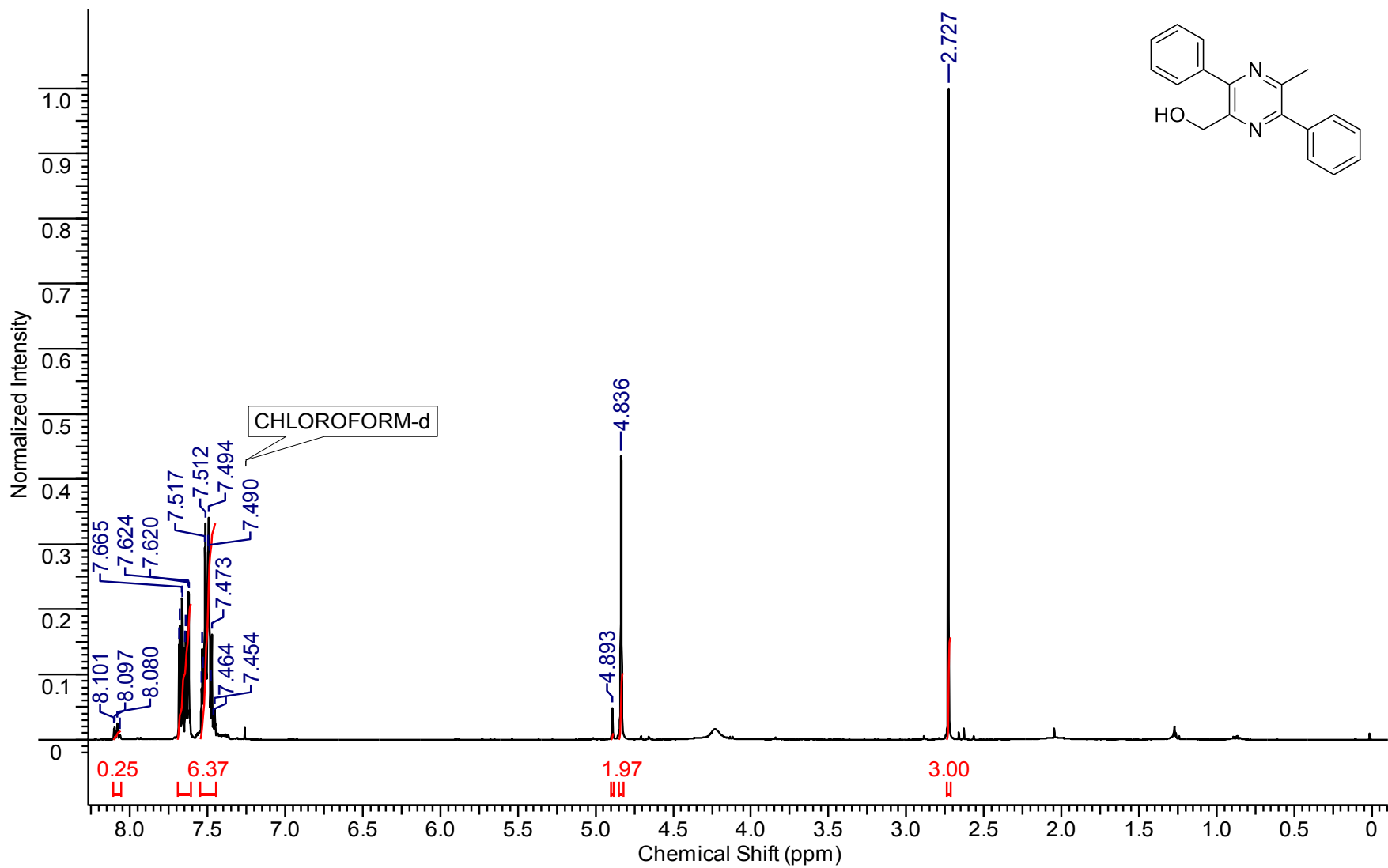
Apêndice 20 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o composto **1b**.



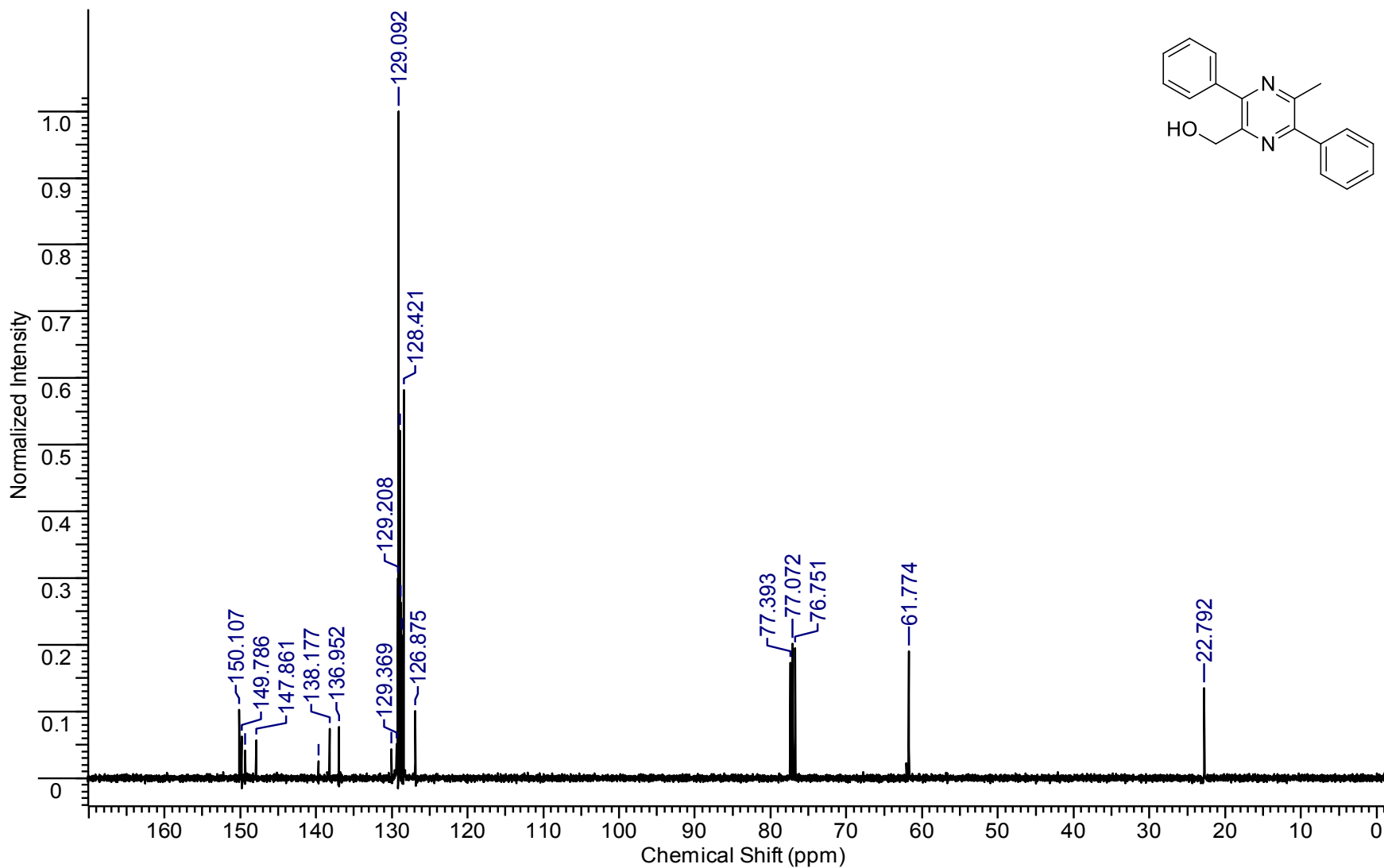
Apêndice 21 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o composto **1b**.



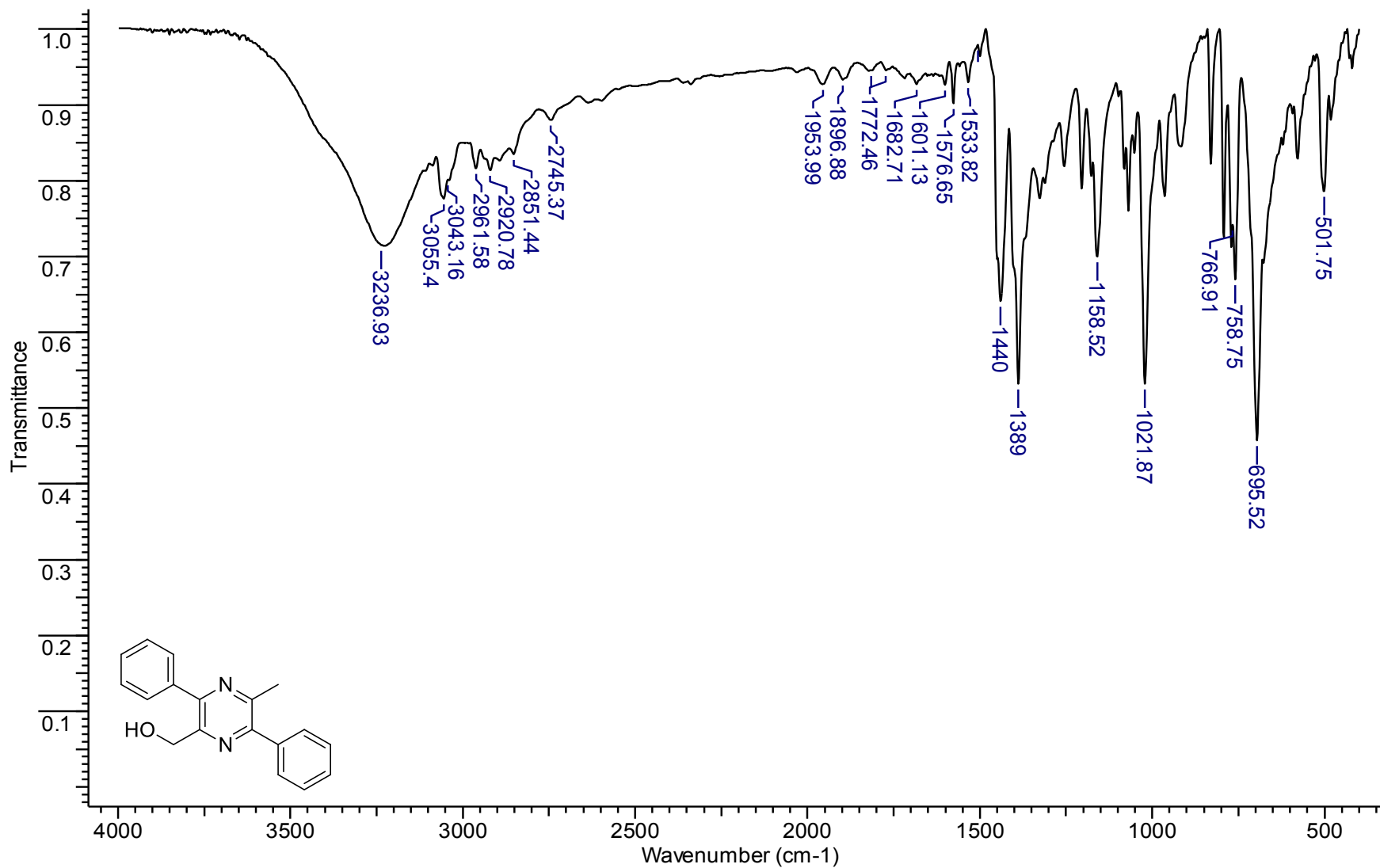
Apêndice 22 – Espectro de IV ( $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) para o composto **1b**.



Apêndice 23 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o composto **16**.



**Apêndice 24** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o composto **16**.



Apêndice 25 – Espectro de IV (KBr, cm<sup>-1</sup>) para o composto 16.