

MÉTODO DE SÍNTESE DE AZIDAS AROMÁTICAS USANDO VINAGRE

Kauanna Naguissa Hino e Álvaro Takeo Omori*

Centro de Ciências Naturais e Humanas, Universidade Federal do ABC, R. Santa Adélia, 166, 09210-170 Santo André – SP, Brasil

Recebido em 23/06/2014; aceito em 18/08/2014; publicado na web em 16/10/2014

METHOD FOR THE SYNTHESIS OF ARYL AZIDES USING VINEGAR. The present paper describes a simple and low-cost procedure for preparation of aryl azides from anilines using vinegar as an unusual solvent/reagent. We observed the sequence of diazotation followed by diazo displacement with sodium azide can be carried out in aqueous solution of acetic acid

Keywords: organic synthesis; diazotation; aryl azides; vinegar.

INTRODUÇÃO

Desde que Curtius descobriu o uso de HN_3 na síntese de diversas azidas orgânicas (R-N_3) e do rearranjo de acil azidas para os correspondentes isocianatos por (por isso, o nome do rearranjo de Curtius),¹ inúmeras sínteses de moléculas contendo o grupo N_3 foram reportadas. Nas décadas de 1950 e 1960, por exemplo, as azidas orgânicas (R-N_3) estavam no auge da atenção dos químicos orgânicos.² Tanta atenção dada se deve às diferentes reatividades e reações que esta classe de compostos pode realizar: reação de Staudinger/aza-Wittig,³ cicloadição de Huisgen,⁴ Sundberg, Boyer⁵ e rearranjo de Schmidt⁶ são alguns exemplos.⁷

Muitos associam as azidas como compostos instáveis e explosivos. No entanto, diferentemente das azidas alquílicas, as azidas aromáticas (ArN_3) são bem mais estáveis e, por isso, seu uso não é restrito somente em síntese orgânica, mas também na área biológica e industrial. De marcadores de fotoafinidade,⁸ passando por polímeros condutores,⁹ dendrímeros,¹⁰ nanomateriais,¹¹ as azidas aromáticas atuam até na ativação de superfícies poliméricas por luz.¹²

Um dos métodos mais antigos e práticos de síntese de azidas aromáticas consiste na diazotação de anilinas, seguida da conversão do íon arenodiazônio (ArN_2^+) na correspondente azida por meio da adição de N_3^- (este, geralmente na forma de azida de sódio (NaN_3) ou trimetilsilil azida (TMSN_3)¹³) (Figura 1). Acredita-se que esta reação tenha um mecanismo diferente a reação de Sandmeyer (há relatos de dois mecanismos possíveis, ambos envolvendo um intermediário Ar-N_2 , via cicloadição 1,3-dipolar envolvendo um intermediário arilpentazol ou via arilpentazeno).^{7,14}

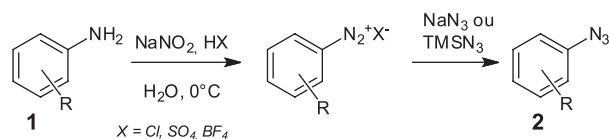


Figura 1. Esquema da síntese de azidas aromáticas a partir de anilinas

Ainda sobre a diazotação, algumas referências exigem o uso de ácido mineral forte para que a reação seja bem sucedida.¹⁵ Geralmente é empregado ácido clorídrico (HCl) ($\text{p}K_a = -6,3$), ácido sulfúrico (H_2SO_4) ($\text{p}K_{a1} = -3$) ou até ácido tetrafluorobórico (HBF_4) ($\text{p}K_a = -0,4$) à baixa temperatura para a geração *in situ* do ácido nitroso (HNO_2). No entanto, há pouquíssimos relatos que provem que os ácidos fracos, como os ácidos orgânicos, não sejam eficientes na diazotação

de anilinas ou na preparação de azidas.

Este presente trabalho consiste em investigar a possibilidade de um ácido fraco (ácido acético) em gerar sais de arenodiazônio. A comprovação da síntese será de maneira indireta, pois devida à pouca estabilidade os sais de arenodiazônio serão gerados *in situ* para obtenção de azidas aromáticas (**2**) (Figura 2).

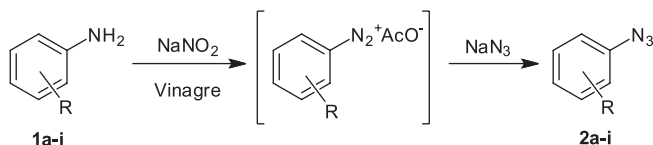


Figura 2. Esquema de síntese de azidas aromáticas a partir de anilinas usando vinagre

PARTE EXPERIMENTAL

As anilinas substituídas (Sigma-Aldrich) e os solventes utilizados (hexano, acetato de etila e metanol padrão P.A.– Synth) foram utilizados sem prévia purificação. O vinagre utilizado foi obtido em mercado local (marca: Carrefour, tipo: vinagre de álcool, teor de ácido acético: 4%). As análises de cromatografia em camada delgada (CCD) foram efetuadas em cromatofolhas de alumínio (gel de sílica 60), com espessura de 0,2 mm, contendo indicador para 254 nm usando mistura hexano/acetato de etila como fase móvel. As análises de espectrometria de massas foram feitas em um GC-MS Ion trap marca Varian, modelo 4000, da Universidade Federal do ABC.

Procedimento geral da metodologia “one-pot” da conversão de anilinas para azidas aromáticas

Em um balão de 50 mL foram adicionados 2 mmols da anilina substituída e 20 mL de vinagre. Após deixar sob banho ultrassônico por 10 min, a mistura foi mantida sob agitação vigorosa a 0 °C e, em seguida, foram adicionados gota a gota 3 mmols de NaNO_2 (207 mg) dissolvido em H_2O gelado (2 mL). Após 15 min de agitação, 2,4 mmols de NaN_3 (156 mg) também dissolvido em H_2O gelado (2 mL) foram adicionados gota a gota. Após o término da adição (monitorada pelo consumo do material de partida por TLC), a mistura reacional foi extraída apenas com hexano. Após secagem com Na_2SO_4 , a fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida. O produto obtido foi identificado por comparação do espectro de massas com a literatura.¹⁶

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em uma primeira abordagem para a obtenção das azidas aromáticas, a reação foi feita à temperatura ambiente e foi utilizado acetato de etila como solvente para extração do produto. Oito anilinas disponíveis no laboratório foram utilizadas (anilina, *orto*, *meta* e *para*-bromoanilina, *orto* e *meta*-nitroanilina, 3-aminoacetofenona e *p*-anisidina) e obtivemos as respectivas azidas aromáticas em rendimentos moderados (Tabela 1) com tempos de reações relativamente baixos (35 min em média). No entanto, o uso do acetato de etila apresentou alguns inconvenientes. Primeiro, o produto bruto das extrações de todas as reações com este solvente apresentou um forte odor de ácido acético oriundo do vinagre. Outro resultado deste método é a presença de um subproduto de acoplamento *dialo* (Ar-N=N-Ar) o que nos obrigou a realizar a purificação em coluna cromatográfica de todas as reações.

As análises de cromatografia em camada delgada de todas as reações mostraram que as azidas apresentam um valor muito maior de R_f em relação às anilinas. Isso nos motivou a escolher um solvente mais apolar para a extração que não solubilizasse o ácido acético do vinagre. A formação do subproduto também nos obrigou a realizar a reação em baixa temperatura.

Assim, foi desenvolvido o método usando hexano como solvente e realizando a banho de gelo. As oito anilinas utilizadas no método anterior também forneceram as respectivas azidas em rendimentos maiores e sem a presença do subproduto de acoplamento *dialo* (Tabela 1).

Este método apresenta vantagens em relação aos métodos já descritos por utilizar um solvente/reagente facilmente disponível, de baixíssimo custo e oriundo de fonte renovável (vinagre). Além disso, o uso de um ácido mais fraco dificulta a protonação da anilina, permitindo que o par de elétrons desemparelhados esteja mais disponível para o ataque ao eletrófilo (cátion nitrosônio NO^+ , provavelmente formado), favorecendo mais a formação do sal de arenodiazônio.¹⁶ E, por fim, observamos que nesta nova condição reacional não há necessidade de purificação, uma vez que após evaporação do produto obtivemos exclusivamente a azida aromática. As únicas exceções ficaram por conta da *orto*-nitroanilina, para a qual obtivemos baixos rendimentos nas duas condições testadas, e do ácido 4-aminobenzoico. Neste caso, devido à presença do grupo ácido carboxílico, a extração utilizando acetato de etila se mostrou mais eficiente do que usando hexano.

CONCLUSÃO

Mostramos que o método de síntese de azidas aromáticas a partir de anilinas pela sequência de diazotização seguida da adição do íon azida (N_3^-) pode ser feita usando um ácido fraco, o que contraria a exigência de um ácido forte para que a reação seja bem sucedida. A reação pode ser feita em vinagre, um reagente barato e facilmente disponível. As azidas foram obtidas sem necessidade de purificação em bons rendimentos.

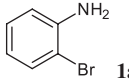
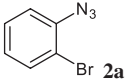
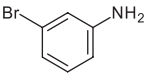
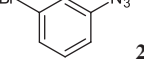
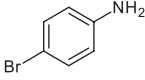
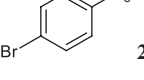
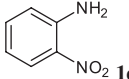
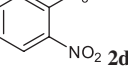
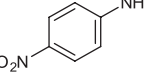
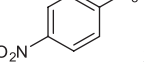
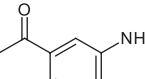
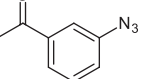
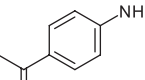
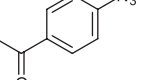
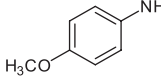
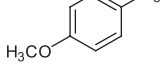
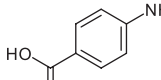
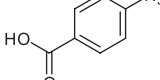
MATERIAL SUPLEMENTAR

No material suplementar, disponível gratuitamente em arquivo PDF no endereço <http://quimicanova.sbq.org.br>, encontram-se os espectros de massas das azidas aromáticas obtidas por GCMS.

AGRADECIMENTOS

À UFABC pela bolsa de iniciação científica e pela estrutura, e ao CNPq e à FAPESP pelo apoio financeiro.

Tabela 1. Conversão de anilinas em azidas por dois métodos diferentes

Reagente (1)	Produto (2)	Rendimento (%)	
		Método A ^a	Método B ^b
 1a	 2a	69	72
 1b	 2b	30	81
 1c	 2c	74	88
 1d	 2d	49	32
 1e	 2e	57	64
 1f	 2f	60	73
 1g	 2g	57	86
 1h	 2h	61	72
 1i	 2i	64 ^c	15

^aCondições experimentais: i) Ar-NH₂ (2 mmol), Vinagre (20 mL), t.a.; ii) NaNO₂ (3 mmol), temperatura ambiente, 15 min.; iii) NaN₃ (2,4 mmol), temperatura ambiente, aprox. 20 min. ^bCondições experimentais: i) Ar-NH₂ (2 mmol), Vinagre (20 mL), ultrassom, 10 min.; ii) 0 °C, 5 min.; iii) NaNO₂ (3 mmol), 0 °C, 15 min.; iv) NaN₃ (2,4 mmol), 0 °C, aprox. 20 min. ^cNão foi necessária a purificação por cromatografia em coluna.

REFERÊNCIAS

- Curtius, T.; *J. Prakt. Chem.* **1894**, *50*, 275.
- Boyer, J. H.; Canter, F. C.; *Chem. Rev.* **1954**, *54*, 1.
- Palacios, F.; Alonso, C.; Aparicio, D.; Rubiales, G.; los Santos, J. M.; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 523.
- Meldal, M.; Tornøe, C. W.; *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952.
- Boyer, J. H.; Morgan Jr., L. R.; *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 561.
- Krow, G. R.; *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1283.
- Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmerman, V.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188.
- Baskin, J. M.; Bertozzi, C. R.; *QSAR Comb. Sci.* **2007**, *26*, 1211; Debets, M. F.; van der Doelen, C. W. J.; Rutjes, F. P. J. T.; van Delft, F. L.; *ChemBioChem* **2010**, *11*, 1168.
- Lutz, J.-F.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1018.
- Carlmark, A.; Hawker, C. J.; Hult, A.; Malkoch, M.; *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 352.
- Liu, L. H.; Yan, M.; *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1434.

12. Tasdelen, M. A.; Yagci, Y.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 5930.
13. Keumi, T.; Umeda, T.; Inoue, Y.; Kitajima, H.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, 62, 89.
14. Bruckner, R. Em *Organic Mechanisms – Reactions, Stereochemistry and Synthesis*; Harmata, M., ed.; Springer: Berlin, 2010.
15. Bräse, S.; Keck, D.; Em *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations Vol. 31b. Compounds with two Carbon-Heteroatom Bonds*; Ramsden, S. A., ed.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 2007.
16. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P.; *Organic Chemistry*, 1st ed., Oxford University Press Inc.: New York, 2001.