

RECENTES AVANÇOS NA PREPARAÇÃO DE AZIRIDINAS. APLICAÇÕES SINTÉTICAS E IMPLICAÇÕES MECANÍSTICAS

Tula Beck Bisol e Marcus Mandolesi Sá*

Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, CP 476, 88040-900 Florianópolis - SC, Brasil

Recebido em 22/8/05; aceito em 3/2/06; publicado na web em 30/8/06

RECENT ADVANCES IN THE PREPARATION OF AZIRIDINES AND THEIR APPLICATION IN ORGANIC SYNTHESIS. This article surveys a selection of the most recent advances in aziridine synthesis. Novel synthetic methods and new insights into existing methodologies for the selective construction of the title compounds reported in the past decade are discussed in terms of synthetic applicability and environmentally benign conditions. Mechanisms involving stereoselective preparation of structurally diverse aziridines are also presented in order to highlight the most important issues associated with the synthesis of these versatile building blocks.

Keywords: aziridines; synthetic methods; heterocycles.

INTRODUÇÃO

Diversas substâncias biologicamente ativas e heterociclos de origem natural possuem átomos de nitrogênio em suas estruturas, sendo empregados na preparação e formulação de diversos produtos e bens de consumo, como fármacos, artigos de higiene, insumos agrícolas e materiais de uso doméstico ou industrial. A importância de compostos nitrogenados em síntese¹ vem motivando o desenvolvimento de novas estratégias² para a introdução seletiva de grupos aza-funcionalizados, a partir de metodologias simples³ envolvendo condições reacionais brandas, alta economia atômica, reagentes e produtos atóxicos, geração mínima de resíduos e reduzido impacto ambiental^{4,6}.

Aziridinas são heterociclos nitrogenados de 3 membros intensamente estudados nos últimos anos, em parte por serem consideradas⁷ como os aza-análogos de epóxidos, mas sobretudo por apresentarem propriedades químicas e biológicas⁸⁻¹⁰ bastante peculiares. Apesar de serem sistemas reativos (principalmente devido à tensão anelar e à polarização das ligações C-N), aziridinas de alto peso molecular normalmente possuem elevada estabilidade à temperatura ambiente. O núcleo aziridínico¹⁰ está presente na estrutura de importantes substâncias de ocorrência natural. As mitomicinas são exemplos de aziridinas isoladas de microrganismos¹¹ que apresentam elevada atividade antibiótica, enquanto derivados sintéticos¹²⁻¹⁶ como fosforil- e tiofosforilaziridinas exibem atividades antitumoral, mutagênica e inseticida (Figura 1). Já aziridinas mais simples, como etilenoimina e propilenoimina, há décadas são utilizadas como monômeros na preparação de polietilenoiminas (PEI) e co-polímeros de larga aplicação industrial^{17,18} (Figura 1).

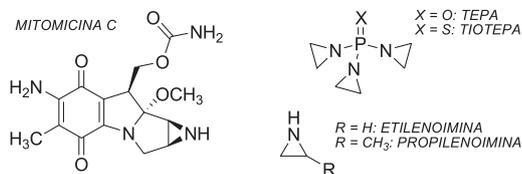
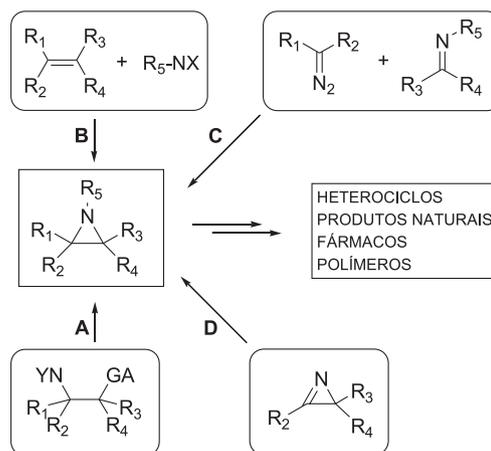


Figura 1. Aziridinas de importância biológica e comercial

Aziridinas também são compostos extremamente versáteis em síntese, sendo empregadas como blocos de construção^{19,20} na preparação de fármacos, substâncias bioativas e produtos naturais (benzodiazepinas, penicilinas e alcalóides, entre outros), bem como ligantes ou auxiliares quirais^{21,22} importantes em síntese assimétrica. O interesse no comportamento de aziridinas contendo diferentes grupos funcionais e o desenvolvimento de novas aplicações sintéticas objetivando a preparação de heterociclos de estruturas complexas e inéditas estão constantemente presentes na literatura atual. Diversas metodologias para preparação de aziridinas têm sido descritas recentemente, de forma a proporcionar o acesso cada vez mais eficiente a esta importante classe de compostos. Dentre os métodos mais tradicionais, as reações de ciclização intramolecular envolvendo β -halo- ou β -sulfonilaminas (Método A, Esquema 1) ainda são bastante empregadas, porém a preparação dos substratos de partida normalmente requer várias etapas reacionais. Por outro lado, a reação de inserção direta de grupos funcionais nitrogenados a um alceno tem sido uma excelente opção sintética para a preparação geral de aziridinas, já que envolve reagentes de fácil acesso e condições reacionais brandas, além de possibilitar a exploração de catálise assimétrica para a



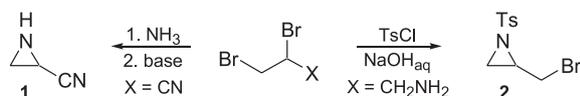
NX = NH₂, N=IR, NHOR, N-N≡N, NCl₂, NClNa, NBrNa
 NY = NH₂, NHR, N-N≡N
 GA = Br, Cl, OR, etc.

construção de moléculas quirais (Método B, Esquema 1). Uma variação elegante deste último método consiste na inserção de carbenos, metalo-carbenóides ou carbânions a iminas (Método C, Esquema 1), também envolvendo condições reacionais simples e alta seletividade. Finalmente, a utilização de azirinas como análogos insaturados de aziridinas, explorando a reatividade da ligação C=N em reações de adição nucleofílica ou cicloadições com dienos, produz aziridinas multifuncionalizadas de difícil acesso por métodos convencionais (Método D, Esquema 1).

Este trabalho tem por finalidade apresentar as estratégias sintéticas mais importantes para preparação de aziridinas funcionalizadas, enfatizando as metodologias desenvolvidas na última década e os aspectos mais relevantes envolvidos em cada transformação, assim como ilustrar algumas aplicações de aziridinas visando a síntese de heterociclos e produtos naturais de interesse biológico e farmacêutico.

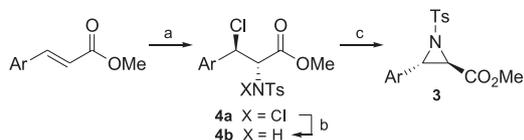
AZIRIDINAS A PARTIR DE REAÇÕES DE SUBSTITUIÇÃO INTRAMOLECULAR

As preparações mais tradicionais de aziridinas envolvem reações de ciclização intramolecular de β -haloaminas (reação de Gabriel), β -sulfonilaminas ou β -aminossulfatos (reação de Wenker), normalmente utilizando alcenos ou aminoálcoois como precursores dos substratos 1,2-difuncionalizados¹⁰. Exemplos recentes do emprego de β -haloaminas e derivados podem ser encontrados na preparação da cianoaziridina **1**, um precursor¹³ de agentes antitumorais, e da bromometilaziridina **2**, um importante intermediário sintético na preparação de heterociclos e aminas funcionalizadas²³⁻²⁶ (Esquema 2).



Esquema 2

A síntese diastereosseletiva de aziridina-2-carboxilatos (**3**), substratos versáteis na preparação de α - e β -aminoácidos não-naturais, foi realizada em bons rendimentos e sob condições brandas, a partir da adição de *N,N*-dicloro-*p*-toluenossulfonamida a derivados do ácido cinâmico mediada por triflato de cobre(I), seguida de redução da *N*-cloroamina formada (**4a**) utilizando Na_2SO_3 aquoso e posterior ciclização da 2-cloro-3-tosilamina resultante (**4b**) em meio básico^{27,28} (Esquema 3).

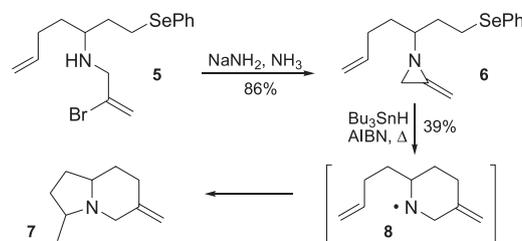


a: TsNCl_2 , CuOTf , peneira molecular 4Å;
b: $\text{Na}_2\text{SO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (65-90%, 2 etapas); c: K_2CO_3 , MeCN, t.a. (83-97%)

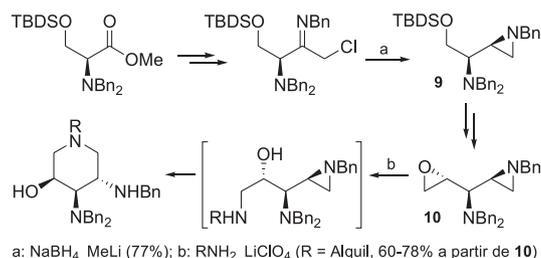
Esquema 3

Já a ciclização a partir de eletrófilos menos reativos normalmente exige condições reacionais mais drásticas. O tratamento da *N*-(2-bromoalil)amina **5** com amideto de sódio em amônia líquida forneceu a vinilaziridina **6** em alto rendimento, a qual foi posteriormente empregada de maneira elegante²⁹ na síntese de biciclos nitrogenados, como a indolizidina **7**, a partir de processos em cascata envolvendo o intermediário radicalar **8** (Esquema 4).

A redução de halo-aminas vicinais com hidretos metálicos for-



Esquema 4



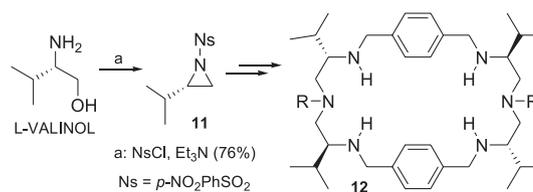
a: NaBH_4 , MeLi (77%); b: RNH_2 , LiClO_4 (R = Alquil, 60-78% a partir de **10**)

Esquema 5

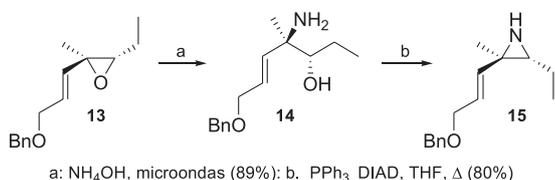
nece halo-aminas que ciclizam para formar as aziridinas correspondentes nas condições reacionais, sendo uma opção interessante^{25,26} no caso de halo-aminas instáveis³⁰ (Esquema 5). Dessa forma, aziridinas multifuncionalizadas **9** e **10** podem ser obtidas a partir de reagentes de fácil acesso e utilizadas como intermediários quirais de relevância sintética.

A transformação de β -aminoálcoois nas respectivas β -sulfonilaminas ou β -aminossulfatos com posterior ciclização para aziridinas é uma alternativa sintética¹⁰ que vem sendo empregada com sucesso há décadas. Sendo que β -sulfonilaminas geralmente são espécies instáveis e que seu isolamento causa decréscimo no rendimento e na pureza ótica, aziridinas quirais podem ser obtidas diretamente³¹⁻³⁴ a partir de β -aminoálcoois pelo tratamento com cloreto de arilsulfonila em meio básico. Estratégia similar foi empregada na preparação da aziridina **11**, utilizada como precursor de azamacrociclos **12** como modelos que mimetizam metaloenzimas responsáveis pela clivagem de DNA e RNA³⁵ (Esquema 6). Entretanto, a preparação de aziridinas contendo grupos funcionais reativos requer estratégias sintéticas que não envolvam condições ácidas ou básicas. A reação de Mitsunobu intramolecular de β -aminoálcoois vem sendo estudada como uma metodologia direta na obtenção de vinilaziridinas. A abertura do epóxido quiral **13** com amônia (sob microondas) seguida de ciclização do aminoálcool **14** promovida por trifetilfosfina e azodicarboxilato de isopropila (DIAD) fornece a vinilaziridina **15** em bons rendimentos e condições brandas^{36,37} (Esquema 7). A vinilaziridina **15** e análogos, como **16**, participam em diversas transformações sintéticas valiosas, incluindo a preparação de aminoálcoois com regio- e estereosseletividade invertidas, bem como a transformação para lactamas^{37,38} (Esquema 8).

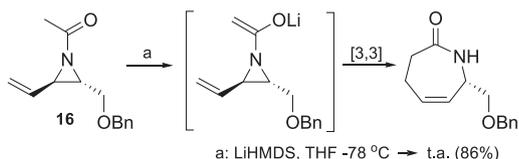
Apesar de ser uma metodologia importante na obtenção de aziridinas, a reação de Mitsunobu possui algumas desvantagens



Esquema 6

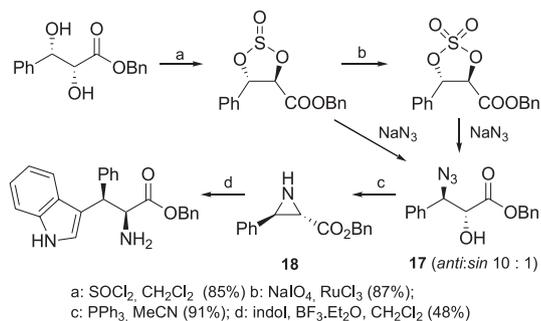


Esquema 7

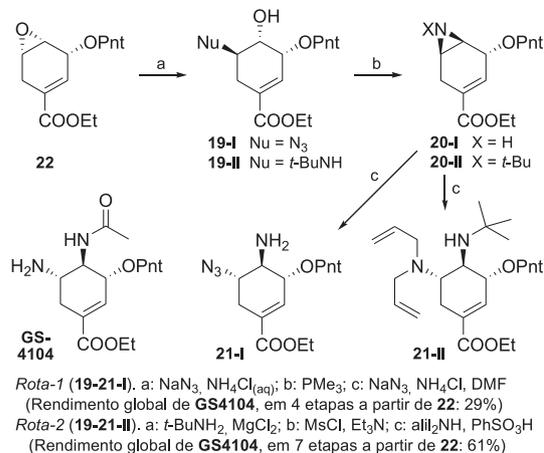


Esquema 8

que devem ser levadas em conta no planejamento sintético, como a necessidade de utilizar reagentes e aditivos relativamente caros (azodicarboxilatos, por ex.) e que não são incorporados nos produtos finais, levando a uma baixa economia atômica^{4,5}. Além disso, o emprego de aminoalcoois como precursores sintéticos pode causar sérias dificuldades experimentais, devido à alta reatividade do grupamento amino frente a eletrófilos. Uma alternativa interessante³⁹ para preparação de NH-aziridinas reside na reação entre β -azidoalcoois e fosfinas, formando intermediários oxazafosforanos cíclicos que sofrem rearranjo para as aziridinas correspondentes^{40,41}, com eliminação de óxido de fosfina e sob condições essencialmente neutras. Dessa forma, a reação entre trifenilfosfina e β -azidoalcoois **17**, convenientemente preparados a partir da abertura de epóxidos ou sulfatos/sulfonatos cíclicos com íon azoteto (N_3^-), produz as respectivas *trans*-aziridinas **18**, utilizadas na síntese de aminoácidos não-naturais⁴² (Esquema 9). Cabe salientar que a utilização de trialquilfosfinas no lugar de trifenilfosfina acarreta vantagens na etapa de purificação, já que os respectivos óxidos de fosfina formados como subprodutos, ao contrário de Ph_3PO , são mais facilmente separados do meio reacional. Dos vários exemplos encontrados na literatura, destaca-se a ciclização do azidoalcol **19-I** para a aziridina bicíclica **20-I**, um intermediário avançado⁴³ na síntese do oseltamivir (**GS-4104**, Teraflu[®]), inibidor da neuraminidase viral, empregado no tratamento e prevenção do vírus influenza⁴⁴ (Rota-1, Esquema 10). Recentemente, a empresa Roche desenvolveu uma rota sintética mais eficiente para o acesso ao oseltamivir, onde a aziridina **20-II** foi utilizada como intermediário e preparada a partir do aminoalcol correspondente **19-II** de modo convencional⁴⁵ (Rota-2, Esquema 10).



Esquema 9



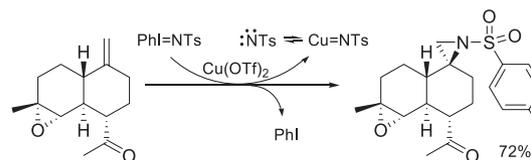
Esquema 10

AZIRIDINAS A PARTIR DA INSERÇÃO DE NITROGÊNIO EM OLEFINAS

A reação de inserção de nitrogênio a um alceno constitui-se em um excelente método para preparação de aziridinas, pois normalmente envolve condições reacionais brandas e reagentes de fácil acesso. Diversos tipos de reagentes nitrogenados têm sido empregados na aziridinação de olefinas, destacando-se aminas e derivados (RNH_2), feniliodinanas ($\text{RN}=\text{IR}'$), *N*-sulfoniloxycarbamatos (RNHOR'), azidas (RN_3) e haloaminas (RNCl_2 e RNXNa , onde $\text{X} = \text{Cl}$, Br). Embora várias condições reacionais levem à formação majoritária de aziridinas, mecanismos distintos podem estar atuando em cada transformação e serão brevemente apresentados a seguir.

Feniliodinanas

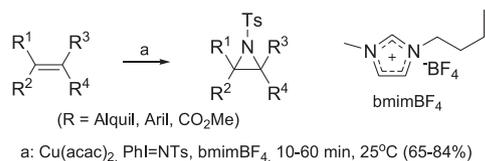
A inserção direta de um átomo de nitrogênio a uma olefina geralmente requer a formação inicial de nitrenos ou metalonitrenóides²² como espécies altamente eletrofílicas. [*N*-(*p*-Toluenossulfonil)imino]feniliodinana ($\text{PhI}=\text{NTs}$) é um precursor de nitreno bastante utilizado para aziridinação de olefinas^{46,47} (Esquema 11). Na presença de olefinas ricas ou deficientes em elétrons, a decomposição de $\text{PhI}=\text{NTs}$ promovida por sais de cobre, como $\text{Cu}(\text{acac})_2$, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, CuOtf , CuClO_4 ou $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{ClO}_4$, leva à formação das aziridinas correspondentes em bons rendimentos. A reação apresenta alta estereosseletividade com formação de *trans*-aziridinas a partir de (*E*)-alcenos, mas para olefinas *cis* a seletividade depende do seu padrão de substituição e do catalisador utilizado. Estudos envolvendo o mecanismo da reação apoiaram a possibilidade da aziridinação de olefinas não funcionalizadas ocorrer a partir da geração inicial de um nitreno (ou metalo-nitrenóide) com posterior ciclização de maneira concertada⁴⁸ (sem o envolvimento de intermediários iônicos), embora a intermediação de espécies radiculares e a ocorrência de processos mais complexos⁴⁹ tenham sido postuladas. A catálise por Cu(I) ou Cu(II) ocorre de maneira análoga e portanto independe do estado de oxidação do sal de cobre



Esquema 11

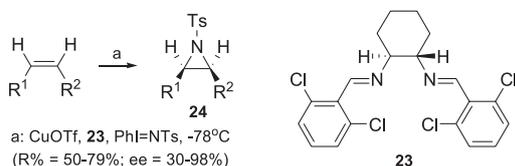
utilizado. Pelo fato de reagentes de iodo(III) serem oxidantes, presume-se que estas reações são catalisadas pelo Cu(II) formado a partir oxidação de Cu(I) por $\text{PhI}=\text{NTs}$.

A utilização de líquidos iônicos⁵⁰ como meio reacional apresenta grandes vantagens em relação aos solventes orgânicos tradicionais, pois podem ser reutilizados diversas vezes e permitem uma recuperação mais eficiente do catalisador. Um exemplo que pode ser citado é o emprego de $\text{PhI}=\text{NTs}$ e $\text{Cu}(\text{acac})_2$ em sais de imidazólio para aziridinação de alquil e aril olefinas com diferentes padrões de substituição⁵¹ (Esquema 12).



Esquema 12

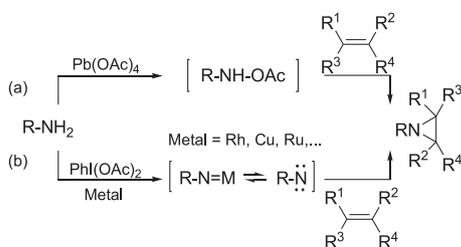
A versatilidade de $\text{PhI}=\text{NTs}$ como fonte de nitreno pode ser atestada pela preparação enantiosseletiva de aziridinas a partir de catálise assimétrica. Benzaldiminas derivadas de 1,2-diaminociclo-hexano (**23**) foram utilizadas como ligantes na presença de CuOTf como catalisador, fornecendo aziridinas **24** em bons rendimentos e excessos enantioméricos de até 98%⁵² (Esquema 13).



Esquema 13

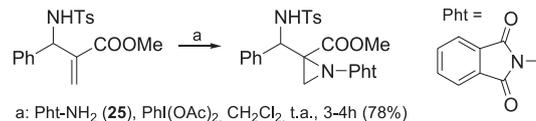
Aminas e derivados

Apesar do sucesso na aziridinação de alcenos empregando feniliodinana, este reagente requer cuidados especiais na sua preparação e manipulação, limitando uma utilização abrangente. Além disso, dificuldades inerentes à formação de pelo menos 1 equivalente de iodobenzeno como sub-produto da reação restringem ainda mais sua aplicação sintética. Uma alternativa interessante para contornar em parte estes problemas reside na oxidação de reagentes possuindo a função amina com reduzido caráter nucleofílico, como derivados de hidrazidas, carbamatos, sulfonamidas e sulfamatos, que geram espécies nitrogenadas reativas frente a olefinas. A aziridinação de alcenos com hidrazidas cíclicas como *N*-aminoquinazolinona ou *N*-aminoftalimida utilizando tetraacetato de chumbo como agente oxidante envolve, provavelmente, a formação inicial de intermediários *N*-acetoxilados reativos com posterior adição à insaturação⁵³ (Esquema 14a).



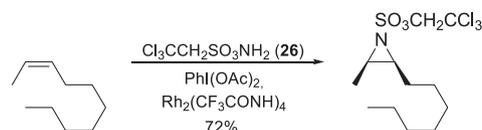
Esquema 14

A substituição de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ por agentes oxidantes menos tóxicos levou ao desenvolvimento de metodologias mais versáteis para inserção de nitrogênio a alcenos. Esse tipo de reação ocorre na presença de um oxidante brando, como o diacetato de feniliodo(III) (PIDA), e de um aditivo metálico, promovendo a geração e transferência de nitreno para olefinas com formação das aziridinas correspondentes^{54,55} em bons rendimentos e alta quimiosseletividade (Esquema 14b). A reação com *N*-aminoftalimida (**25**) mostrou-se bem tolerante para vários grupos funcionais, como compostos carbonílicos, nitrilas, hidroxilas e amidas (Esquema 15).



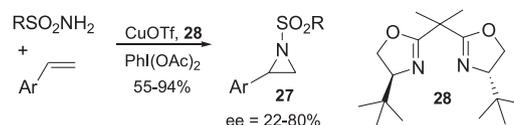
Esquema 15

A simplicidade dessa metodologia foi estendida para sulfonamidas e sulfamatos, precursores de metalo-nitrenóides a partir de catalisadores metálicos^{56,57} de ródio, cobre e rutênio, principalmente. Um exemplo é o uso de tricloroetanossulfamato (**26**) como fonte de nitrogênio, na presença de $\text{Rh}_2(\text{CF}_3\text{CONH})_4$ como catalisador e de $\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{MgO}$ como sistema oxidante, para aziridinação de alquil e aril olefinas⁵⁸ (Esquema 16). O mecanismo proposto envolve transferência eletrofílica de Rh-nitreno, levando à formação de aziridinas de maneira estereoespecífica.



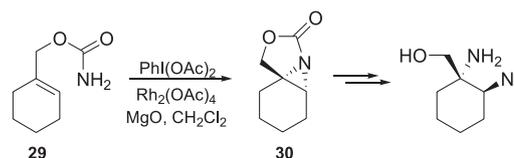
Esquema 16

A síntese assimétrica de aziridinas **27** tem sido estudada⁵⁹ a partir da adição de ligantes *bis*-oxazolinas quirais **28** nas condições reacionais típicas (olefina/PIDA/metálico), obtendo-se excessos enantioméricos na faixa de 22-80% (Esquema 17).



Esquema 17

A reação de inserção de nitrogênio intramolecular em ω -vinilsulfonamidas⁶⁰ e carbamatos⁶¹ representa o acesso a aziridinas bicíclicas com potencial aplicação sintética. A aziridinação intramolecular de ω -vinilcarbamatos **29** fornece azatriciclos **30**, que sofrem abertura do anel aziridínico por ataque nucleofílico de álcoois ou aminas com posterior clivagem do núcleo oxazolidinônico por tratamento ácido, fornecendo moléculas polifuncionais com alta diastereosseletividade⁶² (Esquema 18).



Esquema 18

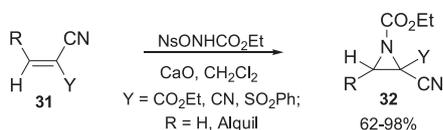
Apesar das vantagens associadas ao emprego de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ como oxidante de grupos amino, a reação também apresenta o inconveniente de produzir 1 equivalente de iodobenzeno acompanhando a formação das aziridinas, de maneira similar ao que ocorre com o uso de $\text{PhI}=\text{NTs}$. Um método mais limpo emprega a *N*-aminoftalimida (**25**) para aziridinação de olefinas, gerando espécies reativas eletroquimicamente na presença de trietilamina e ácido acético. A reação fornece aziridinas com rendimentos entre 42 e 93%, a partir de olefinas possuindo uma diversidade de substituintes doadores e retiradores de elétrons, constituindo-se em uma alternativa vantajosa ao uso de reagentes oxidantes⁶³ (Esquema 19).



Esquema 19

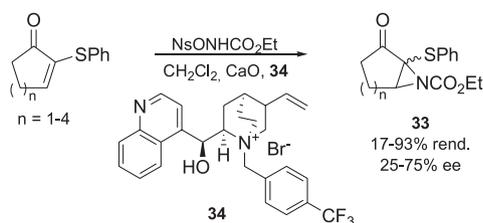
N-Sulfoniloxicarbamatos

N-Sulfoniloxicarbamatos e, mais recentemente, uma combinação⁶⁴ de *N*-fenil-hidroxamato e NaOH , são utilizados como fonte de nitrogênio para aziridinação de olefinas deficientes em elétrons. A reação ocorre via adição do tipo aza-Michael e a reatividade das olefinas é influenciada por seu impedimento estérico. O nosiloxicarbamato de etila ($\text{NsONHCO}_2\text{Et}$; Ns = 4-nitrofenilsulfoni)^{65,66} é um reagente eficiente na adição a acrilatos substituídos por grupos retiradores de elétrons (**31**), fornecendo aziridinas multissubstituídas **32** em rendimentos entre 62 e 98% (Esquema 20).



Esquema 20

O nosiloxicarbamato de etila foi utilizado na síntese enantiosseletiva de aziridinas bicíclicas **33**, importantes análogos sintéticos de diversos compostos sulfurados de interesse biológico, em combinação com sais quaternários de alcalóides da classe Cinchona (por ex., **34**) como catalisadores assimétricos de transferência de fase⁶⁷ (Esquema 21).

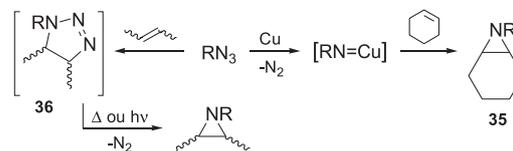


Esquema 21

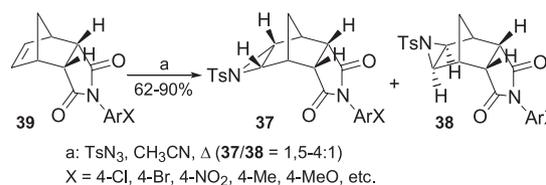
Azidas

A decomposição da benzenossulfonilazida (PhSO_2N_3) catalisada por cobre gera uma espécie nitrenóide que, na presença de excesso de ciclo-hexeno⁶⁸, fornece ciclo-hexilidenoaziridina (**35**) como pro-

duto majoritário. Entretanto, na ausência de metal e sob aquecimento, azidas participam como dipolos em reações de cicloadição 1,3-dipolar com olefinas ativadas, fornecendo um intermediário [1,2,3]-triazolina **36** que sofre decomposição térmica ou fotoquímica com eliminação de nitrogênio e formação das respectivas aziridinas^{69,70} (Esquema 22). Estereoisômeros *endo-endo* **37** e *exo-endo* **38** de benzenossulfonilaziridinas⁷¹ podem ser preparados pela reação entre *p*-toluenossulfonilazida (TsN_3) e *endo*-norbornenossuccinimidas **39** (Esquema 23). Os rendimentos variam entre 62 e 90%, sendo que a aziridina *endo-endo* **37** é sempre obtida em maior proporção.

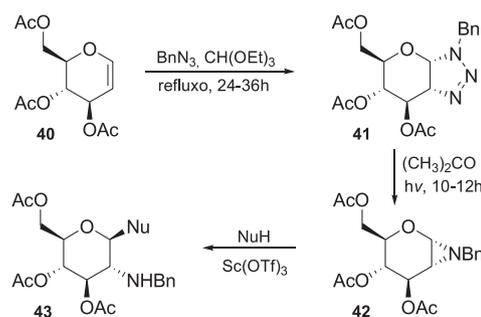


Esquema 22



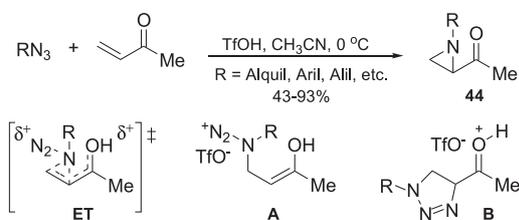
Esquema 23

A preparação de aminoglicosídeos, uma importante classe de derivados de carboidratos, pode ser realizada⁷² a partir da reação do respectivo precursor glicol com uma azida. O tri-*O*-acetilglucal **40** sofre cicloadição com azidas ricas em elétrons, como a benzilazida, a elevadas temperaturas. A triazolina **41** gerada pode ser transformada fotoquimicamente na aziridina correspondente **42**, que é semi-estável. Na presença de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, esta aziridina pode reagir com nucleófilos, como álcoois e derivados nitrogenados, formando os respectivos mono- e di-aminoglicosídeos **43** estereosseletivamente (Esquema 24).



Esquema 24

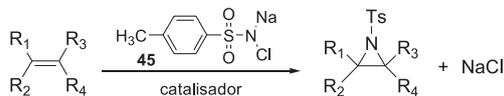
A adição de azidas ricas em elétrons a carbonilas α,β -insaturadas, promovida por ácido trifílico (TfOH) sob condições brandas, fornece as aziridinas correspondentes **44** em bons rendimentos. O mecanismo proposto⁷³ para esta conversão passa pelo estado de transição **ET**, gerado a partir da formação do intermediário aminodiazônio **A** por adição conjugada, ou pela fragmentação da triazolina **B** (Esquema 25).



Esquema 25

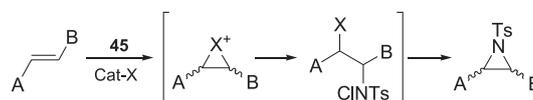
Haloaminas

Cloramina-T (*N*-cloro-*N*-sodio-*p*-toluenossulfonamida ou TsNNaCl, **45**)⁷⁴ tem sido amplamente utilizada como reagente precursor de nitrogênio em reações de inserção em olefinas, visto que é um reagente barato e forma apenas NaCl como sub-produto de reação. O método geral consiste, basicamente, na reação da olefina com a Cloramina-T anidra ou tri-hidratada na presença de um catalisador, que pode ser metálico ou não (Esquema 26). É importante ressaltar que o uso da Cloramina-T tri-hidratada é mais vantajoso, pelo fato desta ser disponível comercialmente e, ainda, porque a secagem da Cloramina-T é um processo⁷⁵ que envolve risco de explosão.



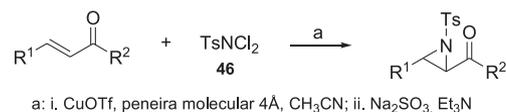
Esquema 26

Diversos sistemas catalíticos têm sido descritos para a reação de aziridinação de olefinas utilizando Cloramina-T como fonte de nitrogênio. A utilização de iodo molecular ou cloreto de cobre(I) na presença de peneira molecular fornece aziridinas em rendimentos variados^{76,77} (16-91%), sendo mais eficiente com olefinas dissubstituídas por grupos alquil ou aril. A metodologia desenvolvida por Sharpless e colaboradores⁷⁸ emprega tribrometo de feniltrimetilamônio (PTAB) como catalisador para a aziridinação de olefinas 1,2-disubstituídas e álcoois alílicos em bons rendimentos, utilizando tanto Cloramina-T anidra quanto tri-hidratada. Estas condições reacionais foram posteriormente estendidas⁷⁹ para a aziridinação de álcoois alílicos cíclicos como uma das etapas de síntese de amins alílicas. Outros exemplos de catalisadores descritos na literatura para este tipo de reação são: complexos porfirínicos de ferro e peneira molecular para a aziridinação de derivados de estireno⁸⁰ (rendimentos de 32-60%); *N*-bromosuccinimida na aziridinação de alquil e aril olefinas, bem como de álcoois e brometos alílicos e de ésteres e cetonas α,β -insaturados⁸¹ (rendimentos entre 50 e 88%); peróxido de hidrogênio/brometo de hidrogênio aquoso, fornecendo aril- e alquil aziridinas⁸² em rendimentos de 45-92%; e ácido fosfomolibdico^{83,84} (PMA) na presença de peneira molecular sob condições de catálise por transferência de fase. Alguns autores sugerem que a geração de nitrenos como intermediários reativos ocorre pela decomposição de **45** catalisada por metais. Entretanto, o mecanismo mais aceito para as reações promovidas por reagentes halogenados envolve a formação inicial de espécies iônicas oriundas da adição eletrofílica de íon halônio ("X⁺") à dupla ligação C=C, seguido de ataque nucleofílico por TsNCl e posterior ciclização para a aziridina correspondente, regenerando o catalisador ("Cat-X")^{81,82} (Esquema 27).



Esquema 27

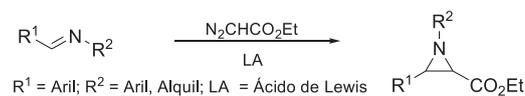
Análogos da Cloramina-T também têm sido utilizados para aziridinação de olefinas. Bromamina-T (*N*-bromo-*N*-sodio-*p*-toluenossulfonamida ou TsNNaBr) tem se apresentado como melhor agente doador de nitreno em relação à Cloramina-T, na aziridinação de diferentes alquil e aril olefinas⁸⁵ sob catálise de CuCl ou metalo-porfirinas. Já a catálise por PdCl₂ se mostrou mais eficiente⁸⁶ para aziridinação de olefinas deficientes de elétrons, com rendimentos entre 20 e 81%. O emprego de *N,N*-dicloro-*p*-toluenossulfonamida (**46**) para aziridinação de ésteres e cetonas α,β -insaturados catalisada por CuOTf na presença de peneira molecular foi recentemente relatado. O tratamento subsequente com Na₂SO₃ aquoso e base fornece aziridinas funcionalizadas com rendimentos entre 53 e 86% e seletividade *trans*.⁸⁷ (Esquema 28). O mecanismo ocorre pela formação inicial de produtos de amino-halogenação seguido por reação de ciclização intramolecular *in situ*.



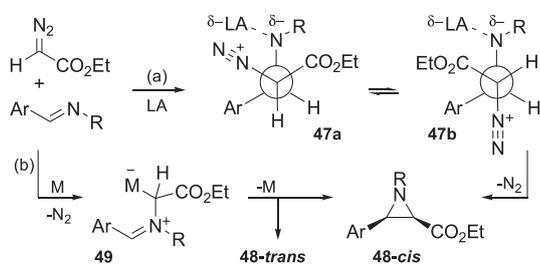
Esquema 28

AZIRIDINAS A PARTIR DA INSERÇÃO DE CARBONO EM IMINAS

A reação entre compostos diazo e iminas tem sido cada vez mais empregada²⁰ como uma metodologia simples para a obtenção de aziridinas com alta seletividade. Diazometano, diazoacetato de etila (EDA) e trimetilsilildiazometano (TMSD) são os reagentes mais estudados, embora as condições reacionais variem consideravelmente para cada caso. Considerando que a reatividade de EDA frente a iminas é normalmente baixa, existe a necessidade de se empregar um catalisador de modo a conduzir adequadamente a formação de aziridinas. Diversos tipos de ácidos de Lewis⁸⁸⁻⁹³ já foram descritos como catalisadores para essa reação, entre eles BF₃, AlCl₃, TiCl₄, ZnI₂, InCl₃ e triflatos como Zn(OTf)₂, Yb(OTf)₃ e La(OTf)₃, incluindo versões assimétricas⁹⁴ (Esquema 29). Ácidos de Bronsted, como ácido clorídrico, trifluoroacético ou trifluorometanossulfônico, também se mostraram eficientes⁹⁵ para este tipo de transformação. Acredita-se que a função do catalisador ácido seja a de coordenar-se com o nitrogênio da imina de forma a aumentar a eletrofilicidade do carbono imínico frente ao ataque nucleofílico de EDA, gerando um intermediário **47** que sofre posterior ciclização antiperiplanar formando *cis*-aziridinas **48** seletivamente^{22,88-90} (Esquema 30a). Já a reação direta de EDA com iminas à temperatura ambiente utilizando líquidos iônicos como solvente ocorre sem a necessidade de catalisadores ácidos, produzindo de maneira elegante⁹⁶ as aziridinas correspondentes em bons rendimentos e elevada seletividade *cis*.

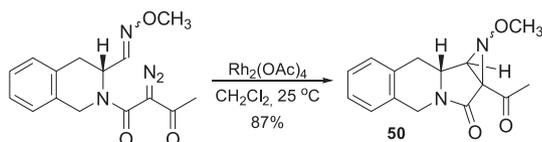


Esquema 29



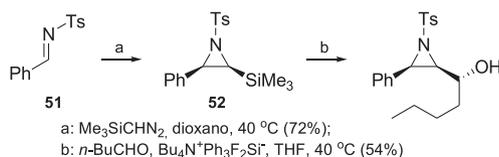
Esquema 30

Por outro lado, compostos diazo sofrem eliminação de N_2 na presença de complexos de metais de transição, dando origem a espécies metalocarbênoides reativas frente ao ataque nucleofílico de iminas, formando o intermediário **49** com posterior ciclização para as aziridinas correspondentes⁸⁹ (Esquema 30b). A descoberta de que complexos de ródio(II) catalisam a decomposição de diversos compostos diazo com posterior inserção sobre iminas ou análogos⁹⁷⁻⁹⁹ expandiu ainda mais as possibilidades desta transformação, permitindo a síntese de *trans*-aziridinas¹⁰⁰ e de derivados multifuncionalizados **50** sob condições brandas⁹⁸ (Esquema 31).



Esquema 31

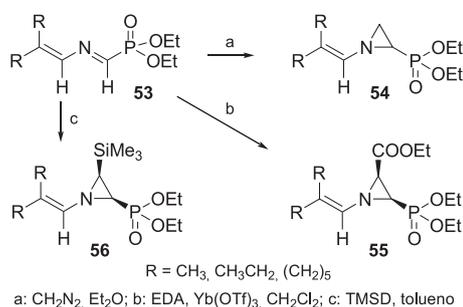
Já a utilização de TMSD em reações com *N*-sulfoniliminas **51** na ausência de catalisador tem se apresentado como uma alternativa conveniente para o acesso a aziridinas. As *C*-silaaziridinas **52** formadas apresentam elevado potencial sintético devido à facilidade de substituição do grupo siliol por diferentes eletrófilos, com retenção da configuração, além da possibilidade de abertura regioseletiva do anel promovida por agentes nucleofílicos¹⁰¹⁻¹⁰³ (Esquema 32). Uma variante desta reação foi empregada na síntese enantiosseletiva¹⁰⁴ de aziridinas, a partir de α -iminoésteres *N*-substituídos e TMSD catalisada por complexos de cobre(I) e ligantes quirais.



Esquema 32

2-Fosfonoaziridinas são importantes intermediários sintéticos empregados na síntese de aminofosfonatos de relevância biológica. Estes interessantes compostos podem ser preparados pela reação entre 1-fosfono-2-aza-1,3-dienos **53** e compostos diazo (diazometano, TMSD ou EDA), fornecendo as aziridinas correspondentes **54-56** com rendimentos entre 29 e 57% e seletividade *cis*. É importante ressaltar que a adição de carbeno ocorre regioespecificamente no carbono imino eletrofílico próximo ao grupo fosfonato retirador de elétrons¹⁰⁵ (Esquema 33).

Outras fontes de carbono diferentes de compostos diazo incluem sais derivados de tetra-hidrotofeno e brometo de alila. A preparação de vinil aziridinas **57** ocorre pela reação entre *N*-sulfoniliminas **58** e brometo de *S*-alil tetra-hidrotofeno **59** na presença de base, com



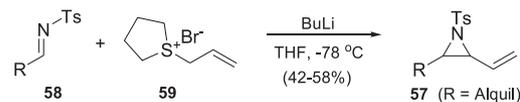
R = CH₃, CH₃CH₂, (CH₂)₅

a: CH₂N₂, Et₂O; b: EDA, Yb(OTf)₃, CH₂Cl₂; c: TMSD, tolueno

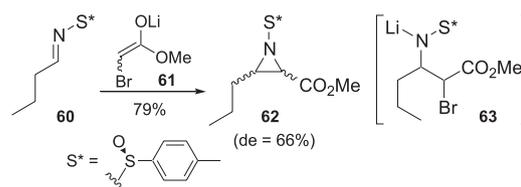
Esquema 33

seletividade moderada em favor dos isômeros *trans*¹⁰⁶ (Esquema 34).

A inserção formal de um átomo de carbono a uma ligação C=N pode ser obtida a partir de uma concepção diferente, utilizando a reação entre iminas quirais **60** e halo-enolatos **61** gerados¹⁰⁷ a partir do tratamento de α -bromoésteres com uma base forte a -78 °C. A formação de aziridinas **62** possivelmente envolve um intermediário aberto **63** que precede a ciclização intramolecular, fornecendo o isômero *cis* com excesso diastereomérico de 66% (Esquema 35).



Esquema 34



Esquema 35

AZIRIDINAS A PARTIR DE AZIRINAS

Azirinas são blocos de construção importantes¹⁰⁸⁻¹¹⁰ para a síntese de diversos heterociclos, incluindo¹¹⁰⁻¹¹² aziridinas multifuncionalizadas, a partir da adição de nucleófilos ao carbono imino ou da cicloadição com dienos. Diversas metodologias bem estabelecidas para o acesso a azirinas têm sido descritas¹¹⁰ e incluem reações intramoleculares de iminas *N*-funcionalizadas, vinil azidas e isoxazóis, ou ainda reações de inserção entre carbenos e nitrilas ou nitrenos e alcinos.

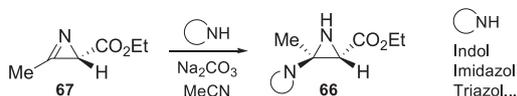
Reações nucleofílicas sobre azirinas são estereosseletivas e incluem a redução da ligação C=N por hidretos de metal, ocorrendo preferencialmente na face menos impedida do anel com formação de aziridinas *trans*. A adição de grupos alquílicos secundários e terciários à azirinacarboxilato **64**, provenientes da reação entre iodetos de alquila e trietilborano, leva à formação das aziridinas correspondentes **65** em bons rendimentos e elevada regio- e diastereosseletividade¹¹³ (Esquema 36).

Aziridinas quirais funcionalizadas **66** são preparadas pela reação das respectivas azirinas **67** com diversos heterociclos aromáticos nitrogenados¹¹⁴ (Esquema 37). Os diastereoisômeros *trans* são obtidos majoritariamente, apresentando razões diastereoméricas entre 4:1 e 5:1. Entretanto, a adição de reagentes de Grignard à azirina-2-carboxilato quiral **68** fornece aziridinas **69** oriundas do ataque *sin* ao

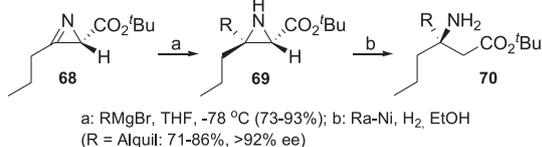
grupo éster, como consequência¹¹⁵ da pré-quelação do grupo carboxilato com o magnésio. A subsequente hidrogenação catalítica da aziridina-2-carboxilato **69** fornece em altos excessos enantioméricos os β -aminoácidos quaternários **70**, uma classe de compostos que exibe importantes propriedades biológicas¹⁰⁷ (Esquema 38).



Esquema 36

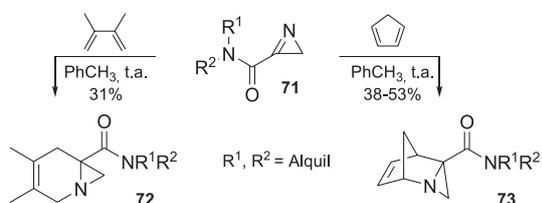


Esquema 37



Esquema 38

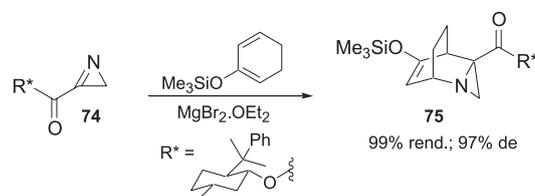
As reações de cicloadição com dienos nas quais azirinas participam como heterodienófilos (aza-Diels-Alder) constituem um método interessante de preparação de aziridinas bicíclicas. O tratamento de azirinas derivadas de carboxamidas **71** com dienos à temperatura ambiente leva à obtenção¹¹⁶ dos respectivos adutos de cicloadição **72** e **73** com rendimentos de 31 a 42% (Esquema 39). Já a reação entre ciclopentadieno e a azirina quirral **71** derivada da bis[(*S*)-1-feniletil]amina foi completamente não seletiva, fornecendo uma mistura equimolar de diastereoisômeros com rendimento de 53%.



Esquema 39

Diversas azirinas têm sido utilizadas em reações com diferentes dienos, normalmente ricos em elétrons, formando os respectivos produtos de cicloadição^{111,117} em bons rendimentos. As reações de cicloadição catalisadas por ácidos de Lewis na presença de ligantes quirais forneceram cicloadutos em rendimentos e excessos enantioméricos moderados. Por outro lado, o emprego de azirinas possuindo auxiliares quirais **74** mostrou-se eficiente, fornecendo aziridinas **75** em excelentes rendimentos e elevada pureza óptica, dependendo das condições reacionais empregadas¹¹⁸ (Esquema 40).

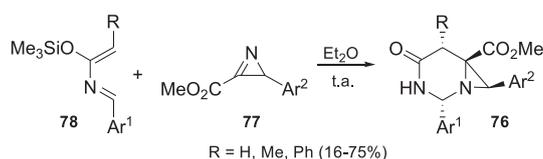
Anéis contendo 2-oxocarbonilaziridinas **76** foram obtidos com excelente diastereosseletividade pela cicloadição do tipo hetero-Diels-Alder entre uma azirina eletrofílica (**77**) e 2-azadienos substituídos por grupos doadores de elétrons (**78**). A reação ocorre à temperatura ambiente na ausência de catalisador, fornecendo os



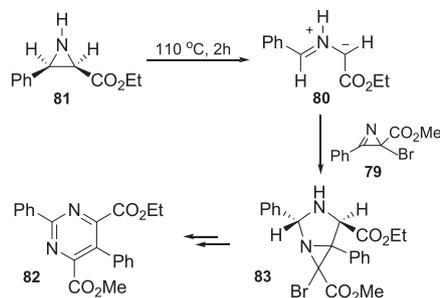
Esquema 40

produtos observados em rendimentos variados¹¹⁹ (Esquema 41).

As azirinas têm sido exploradas em reações de cicloadição 1,3-dipolar visando a síntese de novos heterociclos. Por exemplo, a bromoazirina **79** pode reagir como dipolarófilo com o ílide azometino **80**, gerado a partir da decomposição térmica da aziridina correspondente **81**, para dar 2,5-difenilpirimidina-4,6-dicarboxilato **82** em 12% de rendimento, passando pela aziridina **83** como intermediário de cicloadição¹²⁰ (Esquema 42).



Esquema 41



Esquema 42

CONCLUSÃO

O desenvolvimento de métodos preparativos simples e eficientes na busca por aziridinas possuindo propriedades químicas, físicas e biológicas de interesse científico e tecnológico vem contribuindo significativamente para o reconhecimento destes aza-heterociclos como uma importante classe de compostos. As metodologias mais recentes¹²¹⁻¹³¹ de preparação de aziridinas não levam em conta apenas a sua obtenção em altos rendimentos e seletividade, mas também a necessidade de se empregar reagentes mais acessíveis e gerar quantidades reduzidas de sub-produtos tóxicos. Avanços na síntese assimétrica de aziridinas vêm permitindo um maior entendimento dos parâmetros necessários para a obtenção destes blocos de construção quirais com alta pureza óptica e economia atômica. A combinação peculiar de estabilidade e reatividade química confere às aziridinas uma alta versatilidade em transformações sintéticas subsequentes. A abertura regioseletiva do anel com a possibilidade de introdução de dois centros estereogênicos adjacentes são atributos únicos da reatividade de aziridinas, uma classe de intermediários sintéticos que, de maneira similar aos epóxidos, merece um lugar de destaque na química orgânica moderna.

AGRADECIMENTOS

Às agências de fomento CAPES, CNPq e FAPESC (Fundação de Amparo à Pesquisa de Santa Catarina) pelas bolsas de estudo e pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS

- Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.
- Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210.
- Sartori, G.; Ballini, R.; Bigi, F.; Bosica, G.; Maggi, R.; Righi, P.; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 199.
- Anastas, P. T.; Kirchoff, M. M.; *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686.
- da Silva, F. M.; de Lacerda, P. S. B.; Jones Jr, J.; *Quim. Nova* **2005**, *28*, 103.
- Prado, A. G. S.; *Quim. Nova* **2003**, *26*, 738.
- Padwa, A.; Murphree, S. Em *Progress in Heterocyclic Chemistry*; Gribble, G. W.; Joule, J. A., eds.; Pergamon: Amsterdam, 2004, vol. 16, cap. 3, p. 71-78.
- Padwa, A.; Woolhouse, A. D. Em *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Lwowski, W., eds.; Pergamon Press: Oxford, 1984, vol. 7, p. 47-93.
- Deyrup, J. A. Em *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Hassner, A., ed.; Wiley: New York, 1983, vol. 42, part 1, p. 1-214.
- Dermer, O. C.; Ham, G. E.; *Ethyleneimine and Other Aziridines*, Academic Press: New York, 1969.
- Papaioannou, N.; Evans, C. A.; Blank, J. T.; Miller, S. J.; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2879.
- Schirmeister, T.; Peric, M.; *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1281.
- Iyengar, B. S.; Dorr, R. T.; Alberts, D. S.; Hersh, E. M.; Salmon, S. E.; Remers, W. A.; *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 510.
- Lewis, D. F. V.; *Xenobiotica* **1989**, *19*, 341.
- van de Grampel, J. C.; *Coord. Chem. Rev.* **1992**, *112*, 247.
- Dahlman, D. L.; Kadaba, P. K.; *Pestic. Sci.* **1988**, *22*, 71.
- Roark, D. N.; McKusick, B. C. Em *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Gerhartz, W., ed.; VCH; 5th ed.; 1985, vol. A3, p. 239-243.
- Kobayashi, S.; *Prog. Polym. Sci.* **1990**, *15*, 751.
- Hu, X. E.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2701.
- Müller, P.; Fruit, C.; *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2905.
- Tanner, D.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, *33*, 599.
- McCoull, W.; Davis, F. A.; *Synthesis* **2000**, 1347.
- D'hooghe, M.; van Brabant, W.; De Kimpe, N.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2703.
- D'hooghe, M.; Rottiers, M.; Kerkaert, I.; De Kimpe, N.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8746; D'hooghe, M.; Kerkaert, I.; Rottiers, M.; De Kimpe, N.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3637.
- Tehrani, K. A.; Van, T. N.; Karikomi, M.; Rottiers, M.; De Kimpe, N.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7145.
- D'hooghe, M.; Rottiers, M.; Jolie, R.; De Kimpe, N.; *Synlett* **2005**, 931.
- Li, G.; Wei, H.-X.; Kim, S. H.; Neighbors, M.; *Org. Lett.* **1999**, *1*, 395.
- Chen, D.; Kim, S. H.; Hodges, B.; Li, G.; *Arkivoc* **2003**, *12*, 56.
- Prévost, N.; Shipman, M.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7165.
- Concellón, J. M.; Riego, E.; Rivero, I. A.; Ochoa, A.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6244.
- Alonso, D. A.; Andersson, P. G.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9455.
- Bieber, L. W.; Araújo, M. C. F.; *Molecules* **2002**, *7*, 902.
- Cox, P.; Craig, D.; Ioannidis, S.; Rahn, V. S.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4687.
- Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Marin, G.; *Synlett* **2005**, 1675.
- Kim, B. M.; So, S. M.; Choi, H. J.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 949.
- Olofsson, B.; Khamrai, U.; Somfai, P.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4087.
- Olofsson, B.; Somfai, P.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8574.
- Lindström, U. F.; Somfai, P.; *Synthesis* **1998**, 109.
- Gololobov, Y. G.; Kasukhin, L. F.; *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1353.
- Mordini, A.; Russo, F.; Valacchi, M.; Zani, L.; Degl'Innocenti, A.; Reginato, G.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7153.
- Åhman, J.; Jarevång, T.; Somfai, P.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8148.
- Xiong, C.; Wang, W.; Cai, C.; Hruby, V. J.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1399.
- Rohloff, J. C.; Kent, K. M.; Postich, M. J.; Becker, M. W.; Chapman, H. H.; Kelly, D. E.; Lew, W.; Louie, M. S.; McGee, L. R.; Prisbe, E. J.; Schultz, L. M.; Yu, R. H.; Zhang, L.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4545.
- de Fátima, A.; Baptistella, L. H. B.; Pilli, R. A.; Modolo, L. V.; *Quim. Nova* **2005**, *28*, 306.
- Harrington, P. J.; Brown, J. D.; Foderaro, T.; Hughes, R. C.; *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 86.
- Cunha, R. L. O. R.; Diego, D. G.; Simonelli, F.; Comassetto, J. V.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2539.
- White, R. D.; Keaney, G. F.; Slown, C. D.; Wood, J. L.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1123.
- Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2742.
- Li, Z.; Quan, R. W.; Jacobsen, E. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5889.
- Dupont, J.; Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z.; *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667.
- Kantam, M. L.; Neeraja, V.; Kavita, B.; Haritha, Y.; *Synlett* **2004**, 525.
- Li, Z.; Conser, K. R.; Jacobsen, E. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5326.
- Atkinson, R. S.; Grimshire, M. J.; Kelly, B. J.; *Tetrahedron* **1989**, *45*, 2875.
- Atkinson, R. S.; Draycott, R. D.; Hirst, D. J.; Parratt, M. J.; Raynham, T. M.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2083.
- Krasnova, L. B.; Hili, R. M.; Chernoloz, O. V.; Yudin, A. K.; *Arkivoc* **2005**, *4*, 26.
- Li, J.; Liang, J.-L.; Chan, P. W. H.; Che, C.-M.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2685.
- Keaney, G. F.; Wood, J. L.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4031.
- Zhou, Z.-W.; Zhao, Y.-C.; Yue, Y.; Wu, J.; Yang, M.; Yu, X.-Q.; *Arkivoc* **2005**, *1*, 130.
- Guthikonda, K.; Du Bois, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13672.
- Kwong, H.-L.; Liu, D.; Chan, K. Y.; Lee, C. S.; Huang, K.-H.; Che, C.-M.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3965.
- Liang, J.-L.; Yuan, S.-X.; Huang, J.-S.; Che, C.-M.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3610.
- Padwa, A.; Stengel, T.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2137.
- Padwa, A.; Flick, A. C.; Leverett, C. A.; Stengel, T.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6377.
- Siu, T.; Yudin, A. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 530.
- Murugan, E.; Siva, A.; *Synthesis* **2005**, 2022.
- Fioravanti, S.; Morreale, A.; Pellacani, L.; Tardella, P. A.; *Synlett* **2004**, 1083.
- Fioravanti, S.; Morreale, A.; Pellacani, L.; Tardella, P. A.; *Synthesis* **2001**, 1975.
- Fioravanti, S.; Mascia, M. G.; Pellacani, L.; Tardella, P. A.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8073.
- Kwart, H.; Khan, A. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1951.
- Vogel, P.; Fattori, D.; Gasparini, F.; Drian, C. L.; *Synlett* **1990**, 173.
- Molteni, G.; Del Buttero, P.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4983.
- Andrade, E. S.; Nunes, R. J.; Uieara, M.; *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 3073.
- Dahl, R. S.; Finney, N. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8356.
- Mahoney, J. M.; Smith, C. R.; Johnston, J. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1354.
- Campbell, M. M.; Johnson, G.; *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 65.
- Sharpless, K. B.; Hori, T.; Truesdale, L. K.; Dietrich, C. O.; *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 269.
- Ando, T.; Minakata, S.; Ryu, I.; Komatsu, M.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 309.
- Ando, T.; Kano, D.; Minakata, S.; Ryu, I.; Komatsu, M.; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13485.
- Jeong, J. U.; Tao, B.; Sagasser, I.; Henniges, H.; Sharpless, K. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6844.
- Rosser, C. M.; Coote, S. C.; Kirby, J. P.; O'Brien, P.; Caine, D.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4817.
- Simkhovich, L.; Gross, Z.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8089.
- Thakur, V. V.; Sudalai, A.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 989.
- Jain, S. L.; Sharma, V. B.; Sain, B.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8731.
- Kumar, G. D. K.; Baskaran, S.; *Synlett* **2004**, 1719.
- Kumar, G. D. K.; Baskaran, S.; *Chem. Commun.* **2004**, 1026.
- Vyas, R.; Gao, G.-Y.; Harden, J. D.; Zhang, X. P.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1907; Chanda, B. M.; Vyas, R.; Bedekar, A. V.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 30.
- Antunes, A. M. M.; Marto, S. J. L.; Branco, P. S.; Prabhakar, S.; Lobo, A. M.; *Chem. Commun.* **2001**, 405.
- Chen, D.; Timmons, C.; Guo, L.; Xu, X.; Li, G.; *Synthesis* **2004**, 2479.
- Casarrubios, L.; Pérez, J. A.; Brookhart, M.; Templeton, J. L.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8358.
- Rasmussen, K. G.; Jorgensen, K. A.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1287.
- Bartnik, R.; Mloston, G.; *Synthesis* **1983**, 924.
- Sengupta, S.; Mondal, S.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6245.
- Xie, W.; Fang, J.; Li, J.; Wang, P. G.; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12929.
- Rowlands, G. J.; Barnes, W. K.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5347.
- Antilla, J. C.; Wulff, W. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5099.
- Williams, A. L.; Johnston, J. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1612.
- Sun, W.; Xia, C.-G.; Wang, H.-W.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2409.

97. Aggarwal, V. K.; Thompson, A.; Jones, R. V. H.; Standen, M. C. H.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8368.
98. Wright, D. L.; McMills, M. C.; *Org. Lett.* **1999**, *1*, 667.
99. Catino, A. J.; Nichols, J. M.; Forslund, R. E.; Doyle, M. P.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2787; Doyle, M. P.; Hu, W.; Timmons, D. J.; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 933.
100. Zhu, S.; Liao, Y.; Zhu, S.; *Synlett* **2005**, 1429.
101. Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Ferrara, M.; Spey, S. E.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2335.
102. Aggarwal, V. K.; Ferrara, M.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4107.
103. Hori, R.; Aoyama, T.; Shioiri, T.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9455.
104. Juhl, K.; Hazell, R. G.; Jorgensen, K. A.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 2293.
105. Vanderhoydonck, B.; Stevens, C. V.; *Synthesis* **2004**, 722.
106. Arini, L. G.; Sinclair, A.; Szeto, P.; Stockman, R. A.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1589; Morton, D.; Pearson, D.; Field, R. A.; Stockman, R. A.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2377.
107. Davis, F. A.; Deng, J.; Zhang, Y.; Haltiwanger, R. C.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7135.
108. Kascheres, C. M.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 945.
109. Pinho e Melo, T. M. V. D.; Lopes, C. S. J.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A.; Beja, A. M.; Paixão, J. A.; Silva, M. R.; Veiga, L. A.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 66.
110. Palacios, F.; de Retana, A. M. O.; de Marigorta, E. M.; de los Santos, J. M.; *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2401.
111. Gilchrist, T. L.; *Aldrichimica Acta* **2001**, *34*, 51.
112. Barroso, M. T.; Kascheres, A.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 49.
113. Alves, M. J.; Fortes, G.; Guimarães, E.; Lemos, A.; *Synlett* **2003**, 1403.
114. Alves, M. J.; Fortes, A. G.; Gonçalves, L. F.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6277.
115. Davis, F. A.; Liang, C.-H.; Liu, H.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3796.
116. Gilchrist, T. L.; Mendonça, R.; *Arkivoc* **2000**, *1*, 769.
117. Alves, M. J.; Fortes, A. G.; Lemos, A.; Martins, C.; *Synthesis* **2005**, 555; Alves, M. J.; Fortes, A. G.; Costa, F. T.; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3095.
118. Timén, Á. S.; Somfai, P.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9958.
119. Alves, M. J.; Durães, M. M.; Fortes, A. G.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6541.
120. Pinho e Melo, T. M. V. D.; Cardoso, A. L.; Gomes, C. S. B.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6313.
121. Voronkov, M. V.; Gontcharov, A. V.; Kanamarlapudi, R. C.; Richardson, P. F.; Wang, Z.-M.; *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 221.
122. Kale, A. S.; Deshmukh, A. R. A. S.; *Synlett* **2005**, 2370.
123. Ide, N. D.; Galonic, D. P.; van der Donk, W. A.; Gin, D. Y.; *Synlett* **2005**, 2011.
124. Haga, T.; Ishikawa, T.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2857.
125. Medjahed, W.; Zatlá, A. T.; Mulengi, J. K.; Ahmed, F. Z. B.; Merzouk, H.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1211.
126. Minakata, S.; Kano, D.; Oderaotoshi, Y.; Komatsu, M.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 79.
127. Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188.
128. Padwa, A.; Murphree, S. S.; *Arkivoc* **2006**, *3*, 6.
129. Watson, I. D. G.; Yu, L.; Yudin, A. K.; *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 194.
130. Hirashita, T.; Toumatsu, S.; Imagawa, Y.; Araki, S.; Setsune, J.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1613.
131. Song, L.; Servajean, V.; Thierry, J.; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3509.