

Susana Margarida Martins Lopes

# Reacções de Ciclo-adição na Síntese de Novos Heterociclos Funcionalizados

Julho 2012



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Susana Margarida Martins Lopes

# Reacções de Ciclo-adição na Síntese de Novos Heterociclos Funcionalizados

Dissertação apresentada a provas de Doutoramento em Química  
na Universidade de Coimbra

Coimbra 2012



*Aos meus pais*





## Prefácio

O trabalho apresentado nesta dissertação foi realizado entre Dezembro de 2008 e Junho de 2012 no Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra, no Departamento de Química Orgânica da Faculdade de Farmácia da Universidade do País Basco e no Departamento de Química e Farmácia na Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade do Algarve. Excepto quando devidamente referido, o trabalho é original e não foi submetido anteriormente para a obtenção de qualquer grau noutra universidade.

Desejo manifestar os meus agradecimentos à Professora Doutora Teresa Margarida Vasconcelos Dias de Pinho e Melo, orientadora deste trabalho, por todos ensinamentos, pela disponibilidade, incentivo e amizade que sempre me transmitiu.

Agradeço ao Professor Doutor Francisco Palacios pelo acolhimento extraordinário, por todo o apoio, simpatia e ensinamentos concedidos durante o período que desenvolvi trabalho experimental na Universidade do País Basco. E a todos os elementos do seu grupo de investigação, em especial ao Delos, ao Guillermo, ao Ander e à Maria, pela amizade, apoio e companheirismo sempre demonstrados durante a minha estadia.

Ao Professor Doutor Américo Lemos, agradeço o apoio, a amizade e os ensinamentos transmitidos durante o período que realizei trabalho experimental no seu laboratório de investigação na Universidade do Algarve.

À Doutora Ana M. Beja, ao Doutor José A. Paixão e à Doutora Manuela S. Ramos pela colaboração na determinação estrutural de alguns compostos por cristalografia de raios-X.

Ao Doutor Rui M. Brito e ao Pedro Cruz pela colaboração nos estudos de ressonância magnética nuclear.

Ao Professor Doutor Amadeu F. Brigas pela colaboração na realização de alguns estudos computacionais.

À Doutora Elisa e à Doutora Dina agradeço pelos ensinamentos e pelas “conversas de laboratório” que ajudaram a melhorar o trabalho experimental.

Ao Cláudio M. Nunes colega de gabinete e de laboratório pela elaboração de alguns cálculos computacionais e pelo companheirismo sempre demonstrado.

Um agradecimento especial às minhas colegas de gabinete Bruna e Fernanda, e de laboratório Ana Lúcia e Isabel, pela amizade e companheirismo sempre presentes...principalmente nas alturas mais difíceis e pela leitura final deste texto.

Agradeço também à Fundação para a Ciência e Tecnologia pela atribuição de uma bolsa de investigação (Bolsa de Doutoramento SFRH/BD/45128/2008) cuja colaboração financeira permitiu a concretização do trabalho apresentado nesta dissertação.

Finalmente um agradecimento muito especial às pessoas que sempre me apoiaram e incentivaram, sem as quais não teria sido possível a concretização deste projecto, os meus pais e o meu irmão.

# Índice

Resumo	i
Abstract	iii
Abreviaturas	v
Nomenclatura	vii
Preâmbulo	ix
<b>Capítulo 1 – Introdução</b>	<b>1</b>
1.1 Reacções de Ciclo-adição Envolvendo Alenos	2
1.1.1 Alenos	2
1.1.2 Participação de Alenos em Reacções de Ciclo-adição	4
1.2 Reacções de Hetero-Diels-Alder de Nitroso-alquenos e Azo-alquenos	19
1.2.1 Reacções de Hetero-Diels-Alder	19
1.2.2 Nitroso-alquenos	21
1.2.3 Azo-alquenos	30
Referências	36
<b>Capítulo 2 – Alenoatos na Síntese de 4-Isoxazolinias e Pirróis</b>	<b>39</b>
2.1 Introdução	40
2.2 Alenoatos na Síntese de 4-Isoxazolinias e Pirróis	46
2.3 Discussão Mecanística e Cálculos Computacionais	60
2.4 Conclusão	64
Referências	65
<b>Capítulo 3 – Reacções de Ciclo-adição [3+2] Formais de Alenoatos</b>	<b>67</b>
3.1 Introdução	68
3.2 Ciclo-adição [3+2] formal de Alenoatos Assistida por Micro-ondas	75
3.3 Ciclo-adição [3+2] formal de Alenoatos na presença de Fosfinas em Suporte Sólido	81
3.4 Conclusão	86
Referências	87

<b>Capítulo 4 – Síntese de <i>N</i>-Vinil-Heterociclos Funcionalizados</b>	<b>89</b>
4.1 Introdução	90
4.2 Síntese de <i>N</i> -Vinil-Heterociclos Funcionalizados	96
4.3 Conclusão	106
Referências	107
<b>Capítulo 5 – Reações de Diels-Alder de 3-(1<i>H</i>-Tetrazol-5-il)-nitroso- alquenos: Síntese de novos derivados Tetrazólicos</b>	<b>109</b>
5.1 Introdução	110
5.2 Síntese de Tetrazolil-1,2-oxazinas e -oximas	117
5.3 Redução de Oximas	127
5.4 Desprotecção de <i>N</i> -Benzil-1 <i>H</i> -tetrazóis	131
5.5 Conclusão	136
Referências	138
<b>Capítulo 6 – Ciclo-adições [4+2] de 3-Tetrazolil-1,2-diazabuta-1,3- dienos: Síntese de 3-Tetrazolil-1,4,5,6-tetra- hidropiridazinas</b>	<b>141</b>
6.1 Introdução	142
6.2 Síntese de 3-Tetrazolil-1,4,5,6-tetra-hidropiridazinas	145
6.3 Conclusão	167
Referências	169
<b>Capítulo 7 – Parte Experimental</b>	<b>171</b>
7.1 Aparelhagem Utilizada	172
7.2 Solventes e Reagentes	173
7.3 Sínteses referentes ao Capítulo 2	174
7.4 Sínteses referentes ao Capítulo 3	182
7.5 Sínteses referentes ao Capítulo 4	187
7.6 Sínteses referentes ao Capítulo 5	190
7.7 Sínteses referentes ao Capítulo 6	206
Referências	214

<b>Apêndices</b>	<b>215</b>
<b>Apêndice 1</b>	<b>217</b>
Cálculos computacionais referentes ao mecanismo de conversão de 4-izoxazolinias em pirróis	
<b>Apêndice 2</b>	<b>221</b>
Informação cristalográfica do <i>endo</i> -2-[( <i>E</i> )-4-(benziloxi)-4-oxobut-2-en-2-il]-4,6-dioxo-3,5-difenilocta-hidropirrolo[3,4- <i>c</i> ]pirrole-1-carboxilato de etilo <b>4.55b</b>	
<b>Apêndice 3</b>	<b>231</b>
Cálculos computacionais relativos à reactividade do azo-alqueno <b>6.20a</b>	
<b>Apêndice 4</b>	<b>239</b>
Informação cristalográfica do 7-acetil-8a-metil-3-(1-fenil-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-1,4,4a,5,6,8a-hexa-hidro-7 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>c</i> ]piridazina-1-carboxilato de etilo <b>6.38</b>	



## Resumo

O trabalho apresentado nesta dissertação teve como objectivo principal a síntese de novos compostos heterocíclicos funcionalizados via reacções de ciclo-adição. Este objectivo foi alcançado através do estudo de reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar de alenoatos, na qual estes podem funcionar como percusores de dipolos e como dipolarófilos. Uma outra vertente estudada foi a reacção de hetero-Diels-Alder de novos nitroso-alquenos e azo-alquenos contendo um grupo tetrazole na posição 3.

Numa primeira aproximação foram realizados estudos da utilização de alenoatos para a preparação de nitronas e subsequente ciclo-adição 1,3-dipolar. Reacções de adição de *N*-metil-hidroxilamina a buta-2,3-dienoato de benzilo, penta-2,3-dienoato de benzilo e 4-fenilbuta-2,3-dienoato de benzilo permitiram a síntese eficiente das correspondentes nitronas. A ciclo-adição 1,3-dipolar em condições suaves destes dipolos com alquinos e buta-2,3-dienoato de benzilo originou a síntese de várias 4-isoxazolininas. Por outro lado, a utilização de condições de reacção mais severas conduziu à formação dos correspondentes pirróis.

Com o objectivo de esclarecer o mecanismo envolvido no rearranjo de 4-isoxazolininas nos correspondentes pirróis foram efectuados cálculos computacionais. Estes estudos fundamentaram a proposta mecanística para este rearranjo, envolvendo a formação de 2-acil-aziridinas como intermediário. O isolamento dum 3-hidroxi-2,3-di-hidro-1*H*-pirrole numa das reacções estudadas confirmou igualmente a formação destes compostos como outro intermediário da isomerização de 4-isoxazolininas em pirróis.

A procura de novos e eficientes métodos para a obtenção de 3-pirrolinas e ciclopentenos levou-nos a explorar a ciclo-adição [3+2] formal de alenoatos catalisada por fosfinas sob irradiação de micro-ondas e com recurso a catalisadores heterogéneos. As condições convencionais de reacção levaram à síntese das 3-pirrolinas e ciclopentenos com bons rendimentos à temperatura ambiente, enquanto que a reacção induzida por micro-ondas levou igualmente à síntese dos ciclo-aductos com rendimentos semelhantes, mas reduzindo significativamente o tempo de reacção para apenas 5 minutos. Por outro lado, a utilização de fosfinas em suporte sólido na reacção de ciclo-adição de buta-2,3-dienoatos, conduziu à formação dos ciclo-aductos pretendidos, com vantagem de recuperação e reutilização dos catalisadores.

Foi desenvolvida uma estratégia sintética para a obtenção de novos *N*-vinil-heterociclos de forma regio- e estereosselectiva de heterociclos, derivados de amino ésteres. A adição de Michael de *cis*-3-fenil-aziridina-2-carboxilato de etilo ao buta-2,3-dienoato de benzilo originou a correspondente *N*-vinil-aziridina. A abertura conrotatória do anel aziridina induzida por micro-ondas gerou o correspondente ileto de azometino que foi interceptado em ciclo-adições 1,3-dipolares dando *N*-vinil-pirrolina, *N*-vinil-pirrolidinas e *N*-vinil-triazolinas.



Uma segunda vertente do estudo descrito nesta dissertação centrou-se no desenvolvimento de estratégias sintéticas para a obtenção de heterociclos substituídos com um ácido tetrazólico via reacção de Diels-Alder de 3-(1*H*-tetrazol-5-il)-nitroso-alquenos e 3-(1*H*-tetrazol-5-il)-1,2-diazabuta-1,3-dienos. 1*H*-Tetrazóis substituídos na posição 5 são isósteros não clássicos do grupo carboxílico, sendo mais lipofílicos e exibindo maior resistência aos mecanismos metabólicos de degradação biológica, características que podem conduzir ao aumento de actividade biológica.

Neste contexto, foram efectuados estudos para a geração de 3-(1*H*-tetrazol-5-il)-nitroso-alquenos e reactividade em reacções de hetero-Diels-Alder com alquenos ricos em electrões e heterociclos aromáticos de cinco membros. Esta metodologia levou à síntese de uma nova classe de compostos que combinam a estrutura de 1,2-oxazinas e oximas de cadeia aberta com um substituinte tetrazólico. A existência dum grupo substituinte facilmente removível em N-1 do tetrazole abriu a possibilidade de após a reacção de ciclo-adição ser efectuada a desprotecção. Por outro lado, a redução de oximas de cadeia aberta originou a síntese de uma nova classe de compostos que após desprotecção do tetrazole permitiu a formação de 5-(1-amino-alquil)-1*H*-tetrazóis, bioisósteros de  $\alpha$ -amino ácidos.

A reacção de Diels-Alder do tipo inverso de 3-(1*H*-tetrazol-5-il)-1,2-diazabuta-2,3-dienos foi igualmente explorada. Estes dienos participam na reacção de ciclo-adição como componente  $4\pi$  com dienófilos deficientes e ricos em electrões e com heterociclos aromáticos de 5 membros, originando 1,4,5,6-tetra-hidropiridazinas e hidrazonas com bons rendimentos de forma regio- e estereosselectiva. A presença de um grupo protector no tetrazole permitiu, após reacção de ciclo-adição [4+2] com os diferentes dienófilos, a sua desprotecção para obtenção de tetra-hidropiridazinas substituídas na posição 3 com um grupo ácido tetrazólico.

Os resultados alcançados permitiram um conhecimento mais aprofundado da química de alenoatos, de 3-terazolil-nitroso-alquenos e 3-tetrazolil-1,2-diazabuta-1,3-dienos. O estudo da reactividade destes valiosos intermediários sintéticos conduziu à síntese de diversos compostos heterocíclicos funcionalizados com elevado interesse a nível químico e biológico.

## Abstract

The main purpose of the work presented in this dissertation was the synthesis of new functionalized heterocyclic compounds via cycloaddition reactions. This was achieved by studying 1,3-dipolar cycloaddition reactions of allenates in which they can function as dipole precursors and as dipolarophiles. Another aspect studied was the hetero-Diels-Alder reaction of new nitrosoalkenes and azoalkenes containing a tetrazole group in position 3.

In a first approximation studies were performed using allenates to prepare nitrones and subsequent 1,3-dipolar cycloaddition. Addition reactions of *N*-methylhydroxylamine to benzyl buta-2,3-dienoate, benzyl penta-2,3-dienoate and benzyl 4-phenylbuta-2,3-dienoate allows the efficient synthesis of the corresponding nitrones. 1,3-Dipolar cycloaddition of these dipoles with alkynes and benzyl buta-2,3-dienoate under mild conditions originated several 4-isoxazolines. Moreover, the use of more severe reaction conditions led to the formation of the corresponding pyrroles.

In order to clarify the mechanism involved in the rearrangement of the 4-isoxazolines into the corresponding pyrroles, quantum chemical calculations have been performed. These studies substantiate the proposed mechanism for this rearrangement, involving the formation of 2-acylaziridine as intermediate. The isolation of a 3-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-pyrrole in one of the reactions studied also confirmed the formation of these compounds as another intermediate of the 4-isoxazoline pyrrole isomerization.

The search for new and efficient methods for obtaining 3-pyrrolines and cyclopentenones led us to explore the phosphine-catalysed formal [3 + 2] cycloaddition of allenates under microwave irradiation and using of heterogeneous catalysis. Conventional reaction conditions led to the synthesis of 3-pyrrolines and cyclopentenones in good yields at room temperature, while the reaction induced by microwaves also led to the synthesis of the same cycloadducts with similar yields, but significantly reducing the reaction time to only 5 minutes. Moreover, the use of phosphines on solid support in the cycloaddition reaction of buta-2,3-dienoates led to the formation of desired cycloadducts, with the advantage of recovery and reuse of the catalyst.

We developed a synthetic strategy for the synthesis of new *N*-vinyl heterocycles, in a heterocyclic regio- and stereoselective manner, from amino esters. The Michael addition of ethyl *cis*-3-phenylaziridine-2-carboxylate to benzyl buta-2,3-dienoate gave the corresponding *N*-vinylaziridine. The conrotatory ring opening of the aziridine induced by microwaves generates the corresponding azomethine ylide which was trapped in 1,3-dipolar cycloadditions giving *N*-vinylpyrroline, *N*-vinylpyrrolidines, and *N*-vinyltriazoline.

A second aspect of the study described in this work has focused on developing synthetic strategies for obtaining substituted heterocycles with a tetrazolic acid moiety via Diels-Alder reaction of 3-(1*H*-tetrazol-5-yl)-nitrosoalkenes and 3-(1*H*-tetrazol-5-yl)-1,2-diazabuta-1,3-dienes. 1*H*-Tetrazoles substituted in position 5 are effective bioisosteres of the carboxyl group, being more lipophilic and exhibiting stronger resistance to metabolic degradation mechanisms, characteristics that can lead to increased biological activity.

In this context, studies have been performed on the generation of 3-(1*H*-tetrazol-5-yl)-nitrosoalkenes and reactivity in hetero-Diels-Alder reactions with electron-rich alkenes and aromatic heterocycles with five members. This approach led to the synthesis of a new class of compounds which combine the structure of 1,2-oxazines and open chain oximes bearing a 1*H*-tetrazolyl substituent. The existence of an easily removable substituent group in N-1 of the tetrazole, makes deprotection possible after the cycloaddition reactions. Moreover, reduction of oximes open chain originated the synthesis of a new class of compounds which, after deprotection of the tetrazole, allowed the formation of 5-(1-aminoalkyl)-1*H*-tetrazoles, bioisosteres of  $\alpha$ -amino acids.

On the other hand, the Diels-Alder reaction with inverse electronic demand of 3-(1*H*-tetrazol-5-yl)-1,2-diazabuta-2,3-dienes has also been explored. These dienes participate in the cycloaddition reaction as  $4\pi$  component with electron-deficient and electron-rich alkene dienophiles and aromatic 5-membered heterocyclic dienophiles, yielding 1,4,5,6-tetrahydropyridazines and hydrazones with good yields in a regio- and stereoselective manner. The presence of a protecting group on the tetrazole allowed, after [4+2] cycloaddition with different dienophiles, its deprotection to obtain the tetrahydropyridazines substituted in position 3 with an acid tetrazole moiety.

The results obtained allow a better understanding of the chemistry of allenates, 3-tetrazolyl-nitrosoalkenes and 3-tetrazolyl-1,2-diazabuta-1,3-dienes. The study of the reactivity of these valuable synthetic intermediates led to the synthesis of various functionalized heterocyclic compounds with high chemical and biological interest.

## Abreviaturas

Ac	acetil
aq.	aquosa
Bn	benzil
Bu	butil
BOC	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
COSY	do inglês <i>CO</i> related Spectroscopy
Cy	ciclo-hexil
d	dubleto
DMAD	acetilenodicarboxilato de dimetilo
dba	dibenzilideno-acetona
DCC	<i>N,N</i> -diciclo-hexil-carboiimida
DCM	diclorometano
DCE	dicloroetano
dd	duplo dubleto
ddd	duplo duplo dubleto
DEPT	do inglês <i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
dl	dubleto largo
DMSO	dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	dimetilsulfóxido deuterado
dt	duplo tripleto
<i>ee</i>	excesso enantiomérico
EM	espectroscopia de massa
EMAR	espectroscopia de massa de alta resolução
equiv.	equivalentes
ESI	do inglês <i>ElectroSpraY</i>
ET	estado de transição
HMBC	do inglês <i>Heteronuclear Multiple-Bond Correlation</i>
HMQC	do inglês <i>Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation</i>
HOMO	orbital molecular ocupada de maior energia, do inglês <i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
IE	impacto electrónico
IQ	ionização química
IV	espectroscopia de infra-vermelho

LUMO	orbital molecular desocupada de menor energia, do inglês <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
m	multipleteo
M	ião molecular
MCPBA	ácido cloroperóxibenzóico
MS	peneiros moleculares, do inglês <i>Molecular Sieves</i>
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NMO	<i>N</i> -óxido <i>N</i> -metilmorfolina
NOESY	do inglês <i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
p.f.	ponto de fusão
PCC	clorocromato de piridínio
Ph	fenil
Piv	pivaloil
PNB	<i>p</i> -nitrobenzil
ppm	partes por milhão
Pr	propil
PTSA	ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
q	quarteto
RMN	espectroscopia de ressonância magnética nuclear
RMN <sup>13</sup> C	espectroscopia de ressonância magnética nuclear de carbono treze
RMN <sup>1</sup> H	espectroscopia de ressonância magnética nuclear protónica
s	singleto
sl	singleto largo
t	tripleto
t.a.	temperatura ambiente
TBAF	fluoreto de tetrabutílamónio
TBDMS	<i>tert</i> -butil-dimetilsilil
TBDPS	<i>tert</i> -butil-difenilsilil
TBS	1,1,3,3-tetra- <i>tert</i> -butoxi-1,3-disiloxan-1,3-diil
Tf	trifluoro-metanosulfonil
THF	tetra-hidrofurano
TLC	cromatografia em camada fina, do inglês <i>Thin Layer Chromatography</i>
TMS	tetrametilsilano
TPAP	perrutenato de tetrapropilamónio
Ts	tosil
XPhos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

# Nomenclatura

A nomenclatura utilizada nesta dissertação segue as regras gerais da IUPAC.<sup>a</sup> Foi utilizado o sistema Hantzsch-Widman para compostos heterociclos monocíclicos e o sistema de nomenclatura para anéis fundidos.<sup>b</sup>

Na escrita desta dissertação foi adoptado o plural “óis”, para compostos heterociclos em que o singular é “le”, como demonstra o exemplo 1.

*Exemplo 1:* pirrole → pirróis; isoxazole → isoxazóis; tetrazole → tetrazóis

<sup>a</sup>A. C. Fernandes, B. Herold, H. Maia, A. P. Rauter, J. A. R. Rodrigues, Guia IUPAC para a Nomenclatura de Compostos Orgânicos (Tradução Portuguesa nas Variantes Europeia e Brasileira, Lidel: Lisboa, 2002.

<sup>b</sup>A. D. McNaught, P. A. S. Smith, Nomenclature of Heterocyclic Compounds. Em Comprehensive Heterocyclic Chemistry; Ed. Otto Meth-Cohn; Pergamon Press, 1984; Vol.1, p 7-45.



## Preâmbulo

A elaboração desta dissertação foi resultado do trabalho de investigação desenvolvido com vista à obtenção de novos compostos heterocíclicos funcionalizados. Foram exploradas duas vertentes muito úteis na síntese de heterociclos, nomeadamente a química de alenoatos e a sua participação em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar e a reactividade de 3-tetrazolil-nitroso-alquenos e 3-tetrazolil-azo-alquenos em reacções de hetero-Diels-Alder.

No primeiro capítulo pretende-se fazer uma abordagem teórica dos temas desenvolvidos no decorrer do projecto de investigação. No subcapítulo 1.1 serão discutidas as reacções de ciclo-adição em que participam os alenos tanto como dipolarófilos como precursores de espécies dipolares, com exemplos representativos descritos na literatura. No subcapítulo 1.2 irá ser abordado o tema das reacções de hetero-Diels-Alder de nitroso-alquenos e azo-alquenos demonstrando a versatilidade destes compostos.

No capítulo 7 desta dissertação estão descritos todos os procedimentos experimentais usados ao longo do trabalho de investigação e a caracterização dos compostos sintetizados.

Os resultados mais relevantes alcançados no decorrer deste projecto de doutoramento originaram a publicação de 6 artigos em revistas científicas:

- "Synthesis of Functionalized *N*-Vinyl Nitrogen-Containing Heterocycles", Susana M. M. Lopes, Ana Matos Beja, Manuela Ramos Silva, José A. Paixão, Francisco Palacios, Teresa M. V. D. Pinho e Melo, *Synthesis* **2009**, 2403-2407.
- "Microwave-assisted reactions of allenic esters: [3+2] anellations and allenolate-Claisen rearrangement", Susana M. M. Lopes, Bruna S. Santos, Francisco Palacios, Teresa M. V. D. Pinho e Melo, *ARKIVOC* **2010**, v, 70-81.
- "4-Isoxazolines and pyrroles from allenates", Susana M. M. Lopes, Cláudio M. Nunes, Teresa M.V.D. Pinho e Melo, *Tetrahedron* **2010**, 66, 6078-6084.
- "A hetero-Diels-Alder approach to functionalized 1*H*-tetrazoles: synthesis of tetrazolyl-1,2-oxazines, -oximes and 5-(1-aminoalkyl)-1*H*-tetrazoles", Susana M. M. Lopes, Américo Lemos, Teresa M. V. D. Pinho e Melo, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6756-6759.
- "Diels-Alder reactions of 3-(1*H*-tetrazol-5-yl)-nitrosoalkenes: synthesis of functionalized 5-(substituted)-1*H*-tetrazoles", Susana M. M. Lopes, Francisco Palacios, Américo Lemos, Teresa M. V. D. Pinho e Melo, *Tetrahedron* **2011**, 67, 8902-8909.



- “[4+2] Cycloadditions of 3-Tetrazolyl-1,2-diaza-1,3-butadienes: Synthesis of 3-Tetrazolyl-1,4,5,6-tetrahydropyridazines”, Susana M. M. Lopes, Amadeu F. Brigas, Francisco Palacios, Américo Lemos, Teresa M. V. D. Pinho e Melo, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2152-2160.

# Capítulo **1**

## Introdução

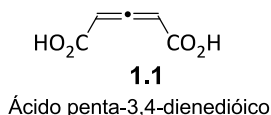
---

1.1 Reacções de Ciclo-adição Envolvendo Alenos	2
1.1.1 Alenos	2
1.1.2 Participação de Alenos em Reacções de Ciclo-adição	4
1.2 Reacções de Hetero-Diels-Alder de Nitroso-alquenos e Azo-alquenos	19
1.2.1 Reacções de Hetero-Diels-Alder	19
1.2.2 Nitroso-alquenos	21
1.2.3 Azo-alquenos	30
Referências	36

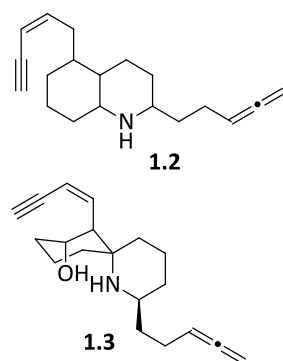
## 1.1 Reacções de Ciclo-adição Envolvendo Alenos

### 1.1.1 Alenos

Alenos são uma classe única de compostos que se caracterizam por terem duas ligações duplas cumuladas, por isso foram considerados durante muitos anos apenas como curiosidades químicas. Em 1875, Jacobus H. van't Hoff, o primeiro a receber o prémio Nobel da química, previu a estrutura correcta dos alenos<sup>1</sup>, mas apesar das primeiras investigações experimentais nesta área, a maioria dos químicos consideraram os alenos sistemas altamente instáveis. A primeira síntese conhecida de um aleno (ácido penta-3,4-dienedióico, **1.1**)<sup>2</sup> foi efectuada por Burton e von Pechmann em 1887, e foi inicialmente uma tentativa de provar a não existência desta classe de compostos. Nessa altura, com as técnicas analíticas disponíveis, era quase impossível distinguir alenos dos correspondentes alquinos. Só mais tarde com a introdução das técnicas de espectroscopia de infra-vermelho e Raman, foi possível provar, através da vibração característica da ligação C=C alénica a aproximadamente  $1950\text{ cm}^{-1}$ , que de facto Burton e von Pechman haviam sintetizado uma molécula de aleno.<sup>3</sup>



Actualmente são conhecidos numerosos compostos naturais que contêm estrutura alénica aumentando assim o interesse nesta classe de compostos<sup>4</sup>. Exemplos ilustrativos são os alcalóides alénicos **1.2** e **1.3**, ambos isolados a partir da pele de sapos venenosos da espécie *Dendrobates* existentes na Colômbia (Figura 1.1).<sup>5</sup>



**Figura 1.1.** Sapo venenoso *Dendrobates leucomelas* (direita) e os alcalóides alénicos **1.2** e **1.3** (esquerda) isolados da sua pele.

O terpenóide **1.4**, denominado correntemente por “cetona gafanhoto” por ser isolado das secreções de defesa do gafanhoto *Romalea microptera* (Figura 1.2)<sup>6</sup>, é um dos compostos alénicos naturais mais conhecidos.

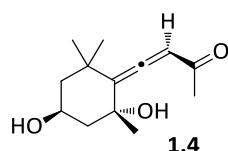
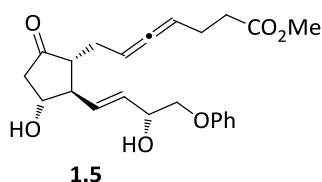


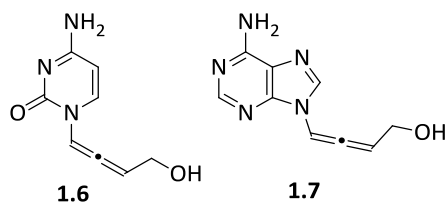
Figura 1.2. Gafanhoto *Romalea microptera* (direita) e a cetona **1.4** (esquerda).

A actividade biológica exibida pela maioria dos alenos naturais conduziu ao desenvolvimento de métodos de síntese de alenos. Uma das estratégias utilizadas consistiu na introdução de grupos alénicos em classes de compostos farmacologicamente activos, de forma a modelar a sua actividade biológica. Muitos dos alenos funcionalizados assim obtidos apresentam actividades biológicas importantes, tais como inibidores de enzimas, agentes citotóxicos e agentes anti-virais.<sup>4</sup>

Exemplos deste tipo de compostos são as prostaglandinas e carbaciclina, que possuem propriedades farmacológicas importantes. O exemplo mais notável é o enprostil **1.5**, que é um potente inibidor da secreção do ácido gástrico. O grupo alénico e o grupo fenoxi foram introduzidos para diminuir a susceptibilidade metabólica do fármaco quando introduzido por via oral. Este composto é comercializado em vários países para a prevenção e tratamento de úlceras gástricas.<sup>7</sup>



Outra classe de compostos também importantes devido às suas propriedades farmacológicas como agentes citotóxicos e anti-virais, são os alenos análogos de nucleosídeos. Protótipos desta classe de compostos são o citaleno **1.6** e o adenaleno **1.7**, que foram sintetizados por serem estruturalmente semelhantes à citosina e adenosina. A cadeia lateral do hidroxialeno pretende mimificar a topologia do anel de ribose e a capacidade para sofrer fosforilação *in vivo* no grupo hidroxilo. Foram encontradas várias aplicações para o citaleno e adenaleno, como inibição da replicação do vírus HIV e do vírus da hepatite B, em ambos os casos apenas o isómero *R* apresenta actividade biológica.<sup>8</sup>

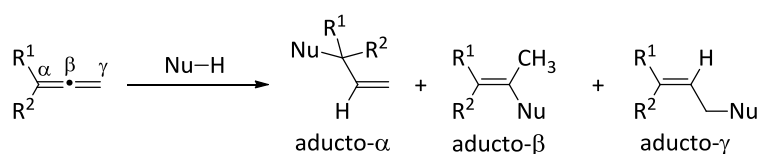


### 1.1.2 Participação de Alenos em Reacções de Ciclo-adição

Para além de serem encontrados em organismos vivos e de possuírem interessantes propriedades farmacológicas, os alenos são importantes e versáteis blocos de construção em química orgânica que têm sido largamente estudados para o desenvolvimento de várias metodologias sintéticas.<sup>9</sup> A presença de duas duplas ligações cumuladas, faz dos alenos substratos valiosos por serem caracterizados por um padrão de reactividade muito rico. Por outro lado, alenos com quiralidade axial podem levar à síntese de compostos quirais através da transferência selectiva de quiralidade axial para central.

Os alenos participam facilmente em reacções de adição com nucleófilos, por esta conduzir ao alívio de tensão na sua estrutura. Estes participam também em reacções de ciclo-adição, tanto como dipolarófilos como precursores de 1,3-dipolos, originando uma grande diversidade de compostos heterocíclicos ou carbocíclicos.

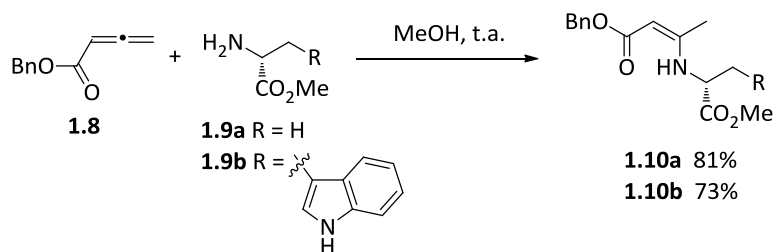
A adição de nucleófilos a alenos pode ocorrer nos três átomos de carbono dependendo dos substituintes presentes nos átomos terminais da molécula (Esquema 1.1). Podem ser sintetizadas selectivamente os três possíveis regioisómeros através da introdução de distintos substituintes.<sup>10</sup>



Esquema 1.1

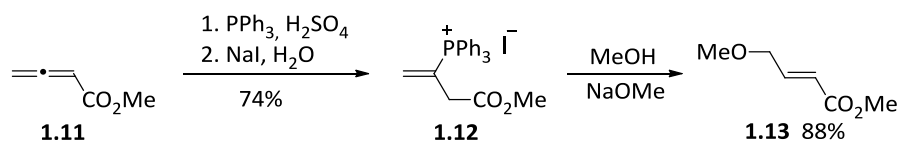
No caso dos alenos com substituintes atratores de electrões, como os 2,3-alenoatos, a adição de nucleófilos ocorre na dupla ligação carbono-carbono- $\alpha,\beta$  originando a formação de aductos do tipo Michael ou aductos- $\beta$ .<sup>11</sup> Um exemplo deste tipo de adição foi verificado no nosso laboratório de investigação, quando se realizou a adição de  $\alpha$ -amino ésteres a alenoatos. De facto, a adição de *D*-alanina (**1.9a**) ou *D*-triptofano (**1.9b**) ao buta-2,3-dieno de benzilo **1.8**, à temperatura ambiente, originou os

correspondentes aductos de Michael, as  $\beta$ -enaminas **1.10** com rendimentos elevados (Esquema 1.2).<sup>12</sup>



Esquema 1.2

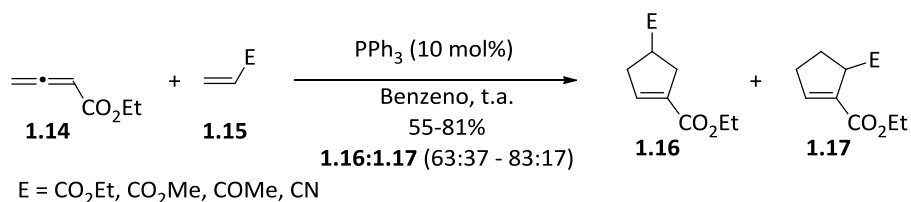
No entanto, na presença de fosfinas ou aminas, a adição ocorre na ligação dupla carbono-carbono- $\beta,\gamma$ , observando-se uma inversão da reactividade que conduz à formação de produtos de adição inversa (do inglês *umpolung*) ou aductos- $\gamma$ .<sup>11</sup> Cristau e colaboradores descreveram a reacção do buta-2,3-dienoato de metilo (**1.11**) com trifenilfosfina seguido da adição de iodeto de sódio a originar o iodeto de fosfónio **1.12**. A formação do sal permite que o ataque nucleófilo do ião metoxilo ocorra no carbono- $\gamma$  e se obtenha o correspondente aducto- $\gamma$  **1.13** com bom rendimento (Esquema 1.3).<sup>13</sup>



Esquema 1.3

Lu e colaboradores exploraram a reactividade de intermediários gerados a partir de buta-2,3-dienoatos e fosfinas como 1,3-dipolos na ciclo-adição [3+2]. Estes autores descrevem que a reacção com alquenos deficientes em electrões origina os ciclo-aductos de cinco membros resultantes da ciclo-adição [3+2] formal.<sup>14</sup>

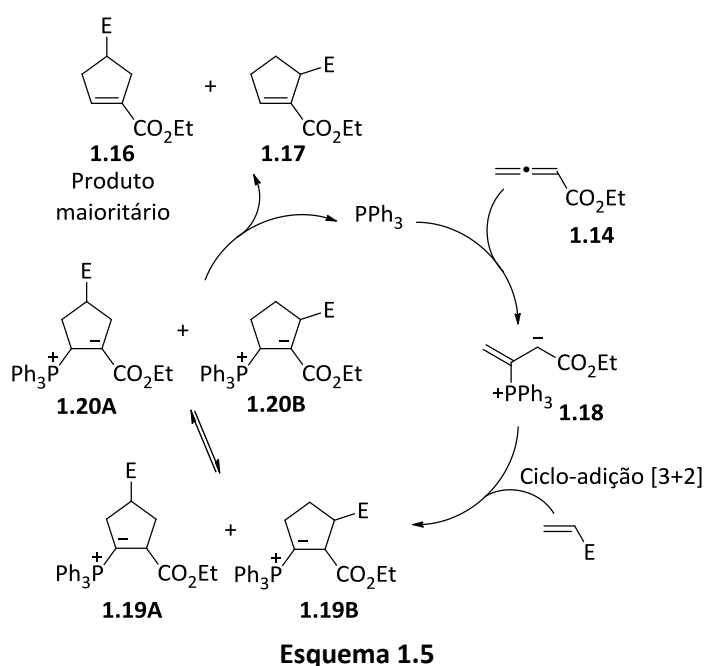
De facto, na presença de quantidades catalíticas de fosfina, o buta-2,3-dienoato de etilo (**1.14**) reage com alquenos deficientes em electrões para dar uma mistura de ciclopentenos regioisoméricos **1.16** e **1.17** (Esquema 1.4).



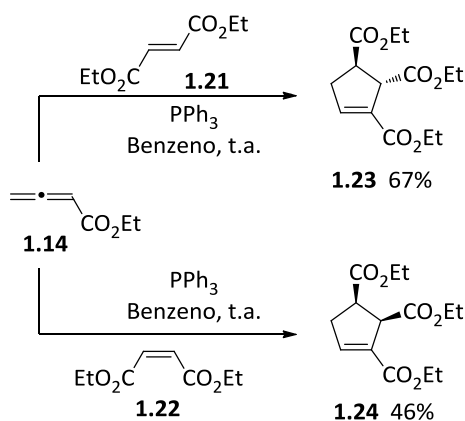
Esquema 1.4

O mecanismo proposto, e mais tarde estudado por Yu e colaboradores através de cálculos computacionais<sup>15</sup>, para a ciclo-adição [3+2] formal de alenoatos com alquenos activados na presença de fosfinas está representado no Esquema 1.5. O ciclo catalítico é

iniciado com a formação do intermediário ziteriónico **1.18**, gerado a partir da adição da fosfina ao aleno, que actua como um 1,3-dipolo, reagindo com o alqueno para dar os iletos de fósforo cíclicos **1.19**. A transferência de protão [1,2] destes converte-os nos intermediários **1.20**, dando os produtos finais por eliminação da fosfina. Os cálculos computacionais revelaram que o passo determinante da velocidade deste mecanismo, e em todas as reacções nucleófilas catalisadas por fosfinas, é a formação do 1,3-dipolo. Os alenos substituídos com grupos atractores de electrões, podem estabilizar o estado de transição e o 1,3-dipolo. No caso particular dos alenoatos esta estabilização deve-se à interacção entre o catalisador e o oxigénio do grupo carbonilo.<sup>15</sup>

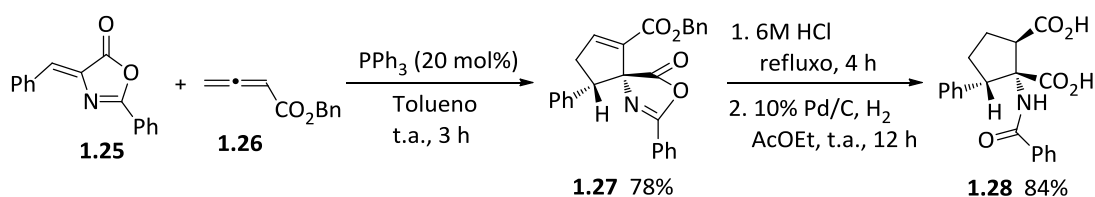


A reacção de ciclo-adução [3+2] formal de alenos com alquenos simétricos com configuração *cis* ou *trans* origina os correspondentes ciclopentenos de forma estereosselectiva. Efectivamente, a reacção do alenoato **1.14** com fumarato de dietilo (**1.21**) na presença de trifenilfosfina dá origem ao ciclo-aducto *trans* **1.23**, enquanto que a ciclo-adução com maleato de dietilo (**1.22**) produz o isómero *cis* **1.24** (Esquema 1.6).<sup>14</sup>



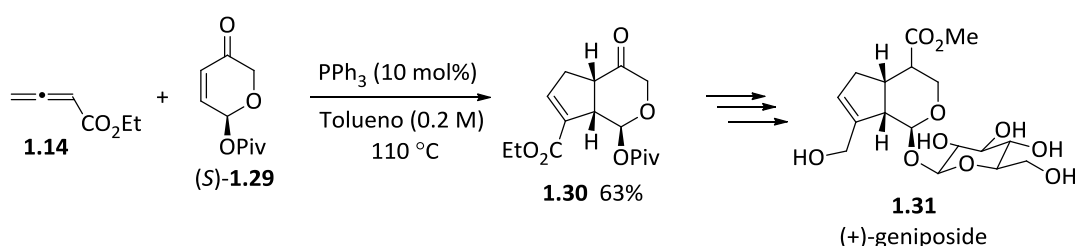
Esquema 1.6

Esta metodologia sintética foi recentemente aplicada na síntese de análogos do ácido aspártico. Assim, a cicloadição [3+2] catalisada por trifetilfosfina de 4-benzilideno-2-feniloxazol-5(4*H*)-one (**1.25**) e buta-2,3-dienoato de benzilo (**1.26**) permitiu a síntese da oxazolona fundida **1.27**. A hidrólise ácida e hidrogenação mediada por paládio do ciclo-aducto **1.27** origina o composto **1.28**, estrutura análoga do ácido aspártico, com um rendimento global de 59% com excelente estereosseletividade (Esquema 1.7).<sup>16</sup>



Esquema 1.7

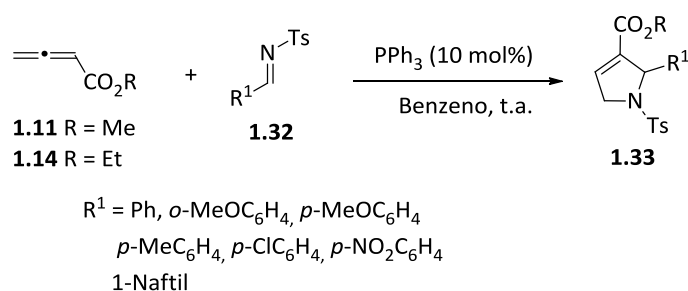
A síntese do produto natural (+)-geniposide **1.31**, um produto natural da família dos iridóides, que apresenta actividade anti-tumoral e anti-inflamatória, foi desenvolvida por Krische e colaboradores. A característica fundamental da estratégia sintética envolve a construção do anel iridóide ciclopenta[*c*]pirano fundido com configuração *cis*, através da cicloadição [3+2] catalisada por fosfinas do alenoato **1.14** com o 5,6-di-hidro-2*H*-piran-2-ilo (*S*)-**1.29**. Assim, o produto **1.30** foi obtido com 63% de rendimento, regio- e estereosseletivamente. Este foi posteriormente convertido na molécula alvo após a realização de vários passos de reacção (Esquema 1.8).<sup>17</sup>



Esquema 1.8

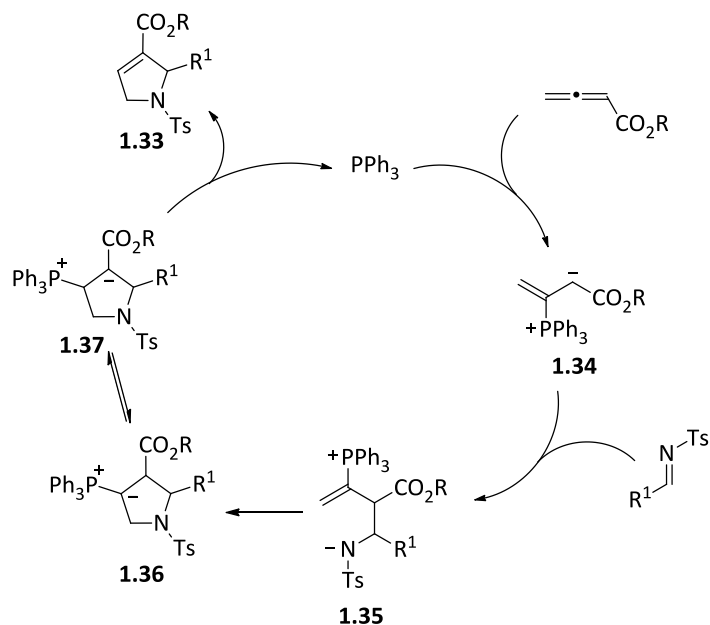


Com o objectivo de alargar o estudo da reactividade dos 1,3-dipolos gerados *in situ* a partir alenoatos na presença de fosfinas foram utilizados outros dipolarófilos, nomeadamente *N*-tosiliminas com uma dupla ligação C-N activada. Efectivamente, Lu e colaboradores<sup>18</sup> descrevem a obtenção regioselectiva de 3-pirrolinas **1.33** com rendimentos elevados através da reacção de buta-2,3-dienoato de metilo (**1.11**) ou buta-2,3-dienoato de etilo (**1.14**) com *N*-tosiliminas aromáticas (**1.32**) na presença de trifetilfosfina (Esquema 1.9).



Esquema 1.9

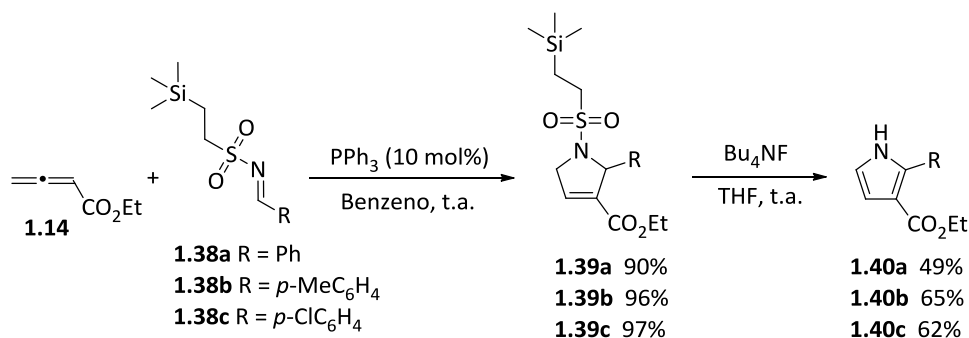
O mecanismo de reacção de ciclo-adição [3+2] formal de alenoatos com iminas ocorre de forma semelhantes ao apresentado no Esquema 1.5. Assim, após a formação do intermediário dipolar **1.34**, este reage com a imina para formar o intermediário de cadeia aberta **1.35**. A adição nucleófila intramolecular dá o intermediário cíclico **1.36** que sofre transferência de hidrogénio gerando **1.37**. A eliminação de trifetilfosfina completa o ciclo catalítico para dar a 3-pirrolina **1.33** (Esquema 1.10).



Esquema 1.10

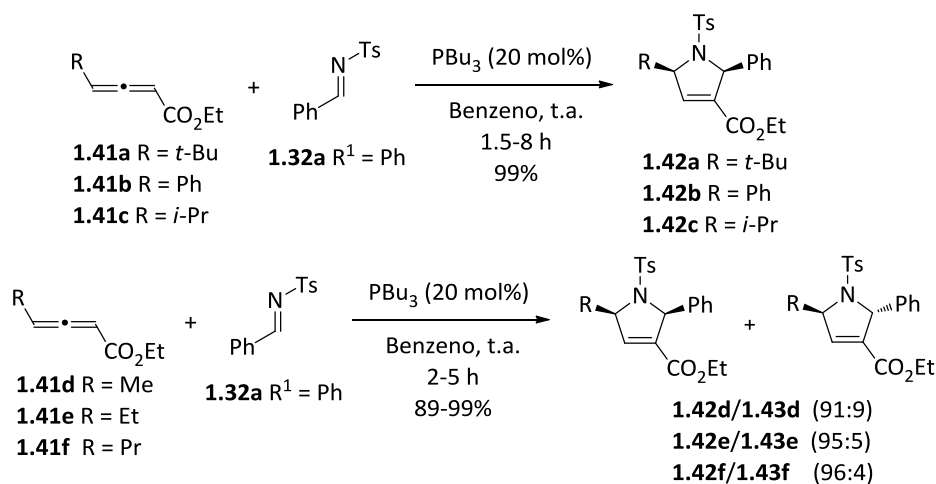
Para explorar a reactividade destes 1,3-dipolos os autores utilizaram iminas com substituintes deficientes em electrões no átomo de nitrogénio que activassem

igualmente a imina, mas fossem facilmente removíveis após a ciclo-adição [3+2] formal. Por exemplo, a reacção das iminas **1.38** com o aleno **1.14** na presença de quantidades catalíticas de trifenilfosfina, origina regioselectivamente os ciclo-actos **1.39** com rendimentos elevados (Esquema 1.11). Desta forma, abriram a possibilidade desta via sintética ser aplicada na síntese de diversos produtos, nomeadamente pirróis funcionalizados **1.40**.<sup>18b</sup>



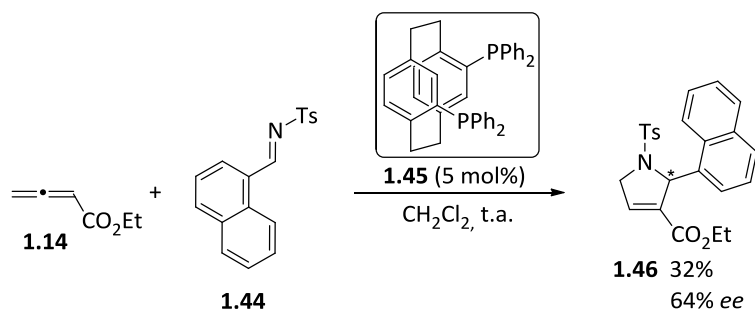
Esquema 1.11

Kwon e colaboradores exploraram a possibilidade da utilização de alenoatos substituídos na posição  $\gamma$  na ciclo-adição [3+2] para obter 3-pirrolinas substituídas nas posições 2 e 5. Estes autores verificaram que era necessário a utilização de fosfinas mais nucleófilas, tal como a tributilfosfina em vez da trifenilfosfina, para a ciclo-adição de *N*-sulfoniliminas com alenoatos impedidos estereamente na posição  $\gamma$ . De facto, a reacção dos alenoatos de etilo **1.41a-c**, substituídos na posição  $\gamma$  por grupos volumosos, com imina **1.32a** na presença de tributilfosfina originou as 3-pirrolidinas **1.42a-c** com rendimento quantitativo e obtenção exclusiva dos isómeros *cis* (Esquema 1.12).<sup>19</sup> Foi observada a presença do isómero *trans* das 3-pirrolinas **1.42d-f/1.43d-f**, quando efectuaram a reacção dos alenos **1.41d-f** com a imina **1.32a**. No entanto, a reacção ocorre com elevada estereosselectividade com preferência pela formação do isómero *cis* (Esquema 1.12).<sup>19</sup>



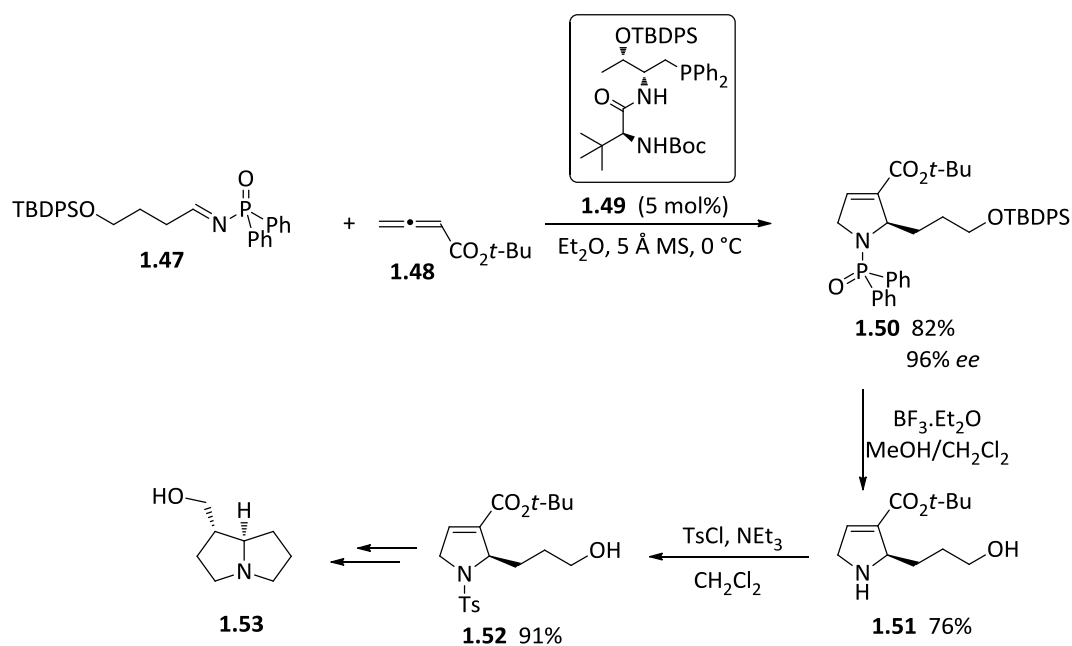
Esquema 1.12

Os primeiros exemplos de ciclo-adição [3+2] formal assimétrica entre alenoatos e iminas foram descritos em 2006 por Marinetti e colaboradores.<sup>20</sup> Um exemplo deste estudo, é a reacção do alenoato **1.14** com a imina **1.44** usando como catalisador quiral o (S)-fanefos (**1.45**). Desta forma, obtiveram a 3-pirrolina **1.46** com excesso enantiomérico de 64%, mas com rendimento baixo (Esquema 1.13).



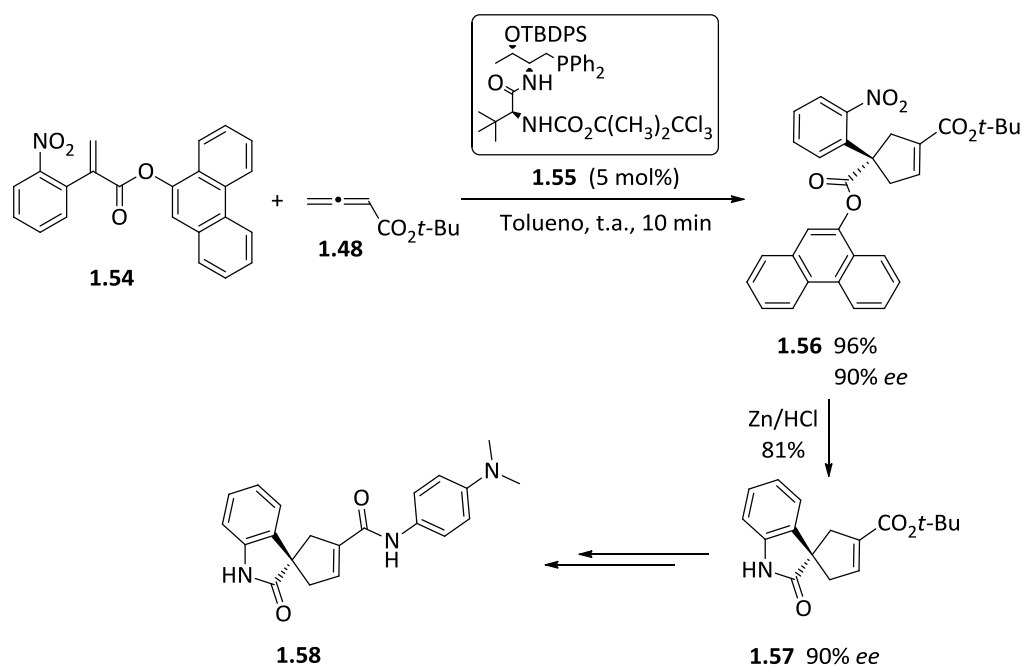
Esquema 1.13

Desde os primeiros estudos, têm sido explorados vários catalisadores quirais para a síntese enantioselectiva de 3-pirrolinas.<sup>21</sup> Recentemente, foi estudada a síntese de fosfinas bifuncionais derivadas de amino ácidos e suas aplicações em transformações orgânicas.<sup>22</sup> Este tipo de catalisadores, de que é exemplo o composto **1.49**, foi utilizado na ciclo-adição [3+2] formal da imina alifática **1.47** com o alenoato **1.48**. Desta reacção foi obtida a 3-pirrolina **1.50** com bom rendimento e excesso enantiomérico de 96% (Esquema 1.14). A pirrolina obtida desta forma é um intermediário chave para a síntese do alcalóide pirrolizidínico quiral **1.53**.<sup>23</sup>



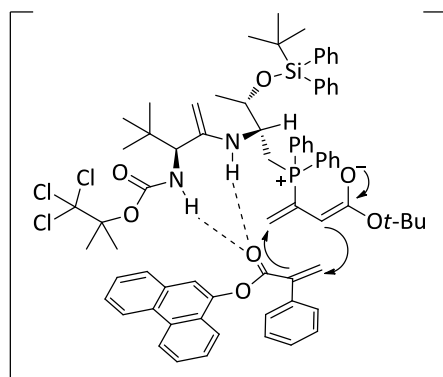
Esquema 1.14

O mesmo tipo de catalisadores foi usado na ciclo-adição [3+2] formal de alenoatos com alquenos para a obtenção de ciclopentenos quirais. A síntese do ciclopenteno quiral **1.56**, obtido com rendimento elevado e excelentes regio- e enantioselectividade, através da reacção do alenoato **1.48** e do acrilato **1.54**, na presença da fosfina **1.55** como catalisador quiral ilustra esta estratégia sintética (Esquema 1.15).<sup>24</sup> Lu e colaboradores descreveram a síntese do ciclopenteno quiral **1.56** como intermediário na síntese do composto **1.58**, que exhibe uma actividade citotóxica interessante.<sup>24</sup>



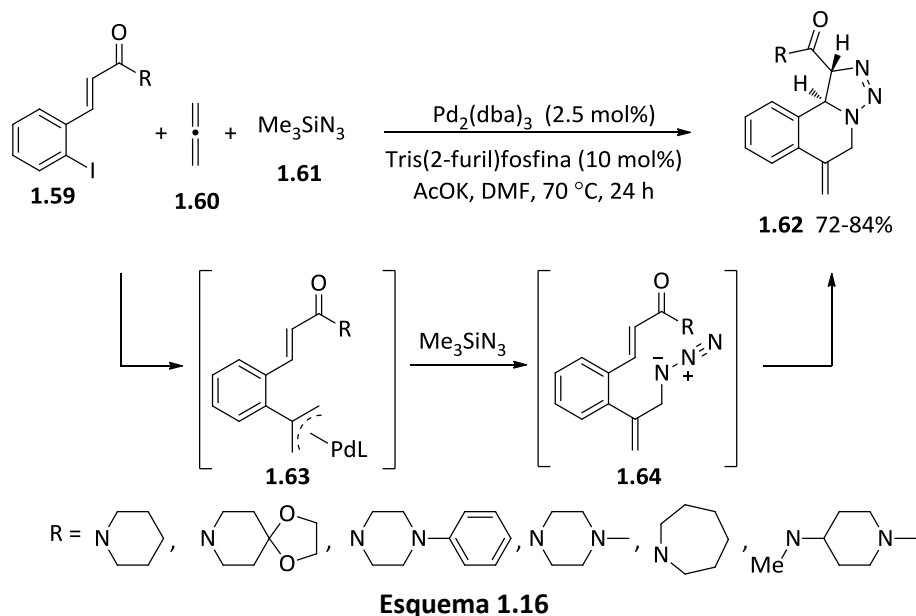
Esquema 1.15

O mecanismo envolvido nas ciclo-adições [3+2] formais assimétricas de alenoatos com iminas e alquenos, segue os mesmos passos do mecanismo proposto por Lu e colaboradores, em que a trifenilfosfina é substituída pelos catalisadores fosfínicos quirais levando à formação preferencial de um dos estereoisómeros.<sup>21</sup> A estrutura do catalisador adopta uma conformação que favorece a interacção dos átomos de hidrogénio com o acrilato (e.g. Figura 1.3). O intermediário enolato de fosfónio, gerado através do ataque nucleófilo do catalisador ao aleno, aproxima-se do acrilato pela sua face *Re* para originar o estereoisómero maioritário. A formação do regioisómero  $\gamma$  é suprimida pelas interacções estéreas do grupo *tert*-butilo com o acrilato.<sup>24</sup>



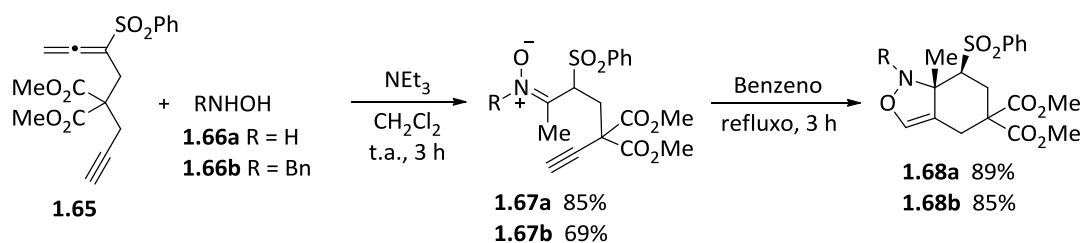
**Figura 1.3.** Estado de transição para a ciclo-adição [3+2] formal do aleno **1.48** na presença do catalisador quiral **1.55**.

Complexos ( $\pi$ -alil)-paládio podem ser gerados a partir da adição oxidativa de paládio a um halogeneto arílico e inserção da espécie ( $\sigma$ -aril)-paládio na dupla ligação de alenos. Geralmente esta inserção é regioselectiva formando um centro substituído pelo complexo de ( $\pi$ -alil)-paládio, que pode ser interceptado por diferentes tipos de nucleófilos.<sup>25a</sup> Um exemplo é a reacção de três componentes de alenos, iodetos de arilo contendo um alqueno activado e trimetilsilazida catalisada por paládio dando origem a triazolo-tetra-hidro-isoquinolinas. Efectivamente, a reacção do halogeneto **1.59** com o aleno **1.60**, na presença de paládio dá origem à espécie intermediária **1.63**. Esta por adição de trimetilsilazida forma a azida alílica **1.64** que sofre ciclo-adição 1,3-dipolar intramolecular permitindo a formação das triazolo-tetra-hidro-isoquinolinas **1.62** como únicos diastereoisómeros com bons rendimentos (Esquema 1.16).<sup>25b</sup>



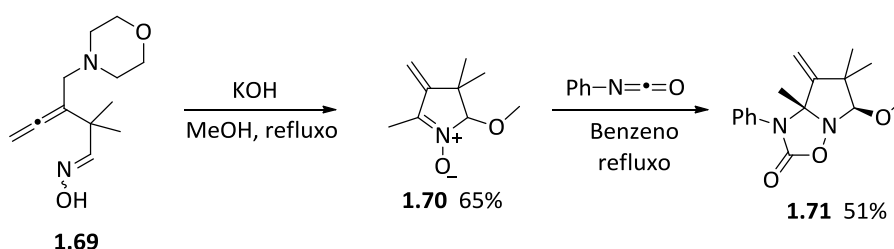
As nitronas são intermediários muito úteis em síntese orgânica e a sua reactividade tem sido muito explorada, particularmente na ciclo-adição 1,3-dipolar. Uma das formas de preparar nitronas é através da reacção de hidroxilaminas com alenos. De

facto, a reacção do aleno acetilénico **1.65** com metil- ou benzil-hidroxilamina (**1.66**) produz as nitronas **1.67**, estas quando colocadas a refluxo durante 3 horas originam as 4-isoxazolininas **1.68** com bons rendimentos via ciclo-adição 1,3-dipolar intramolecular (Esquema 1.17).<sup>26</sup>



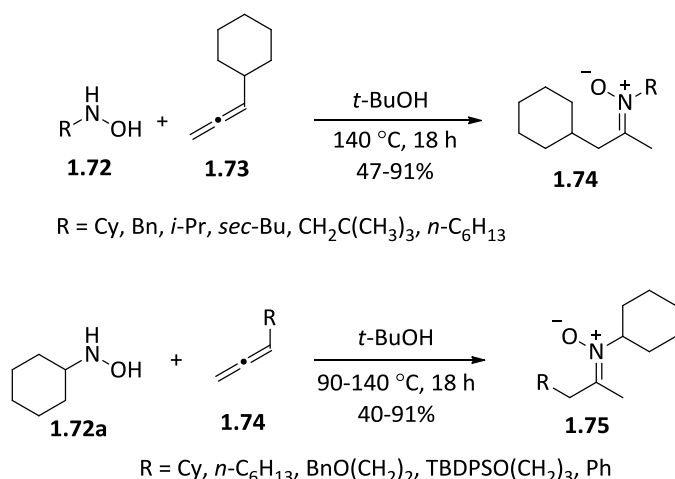
Esquema 1.17

Potáček e colaboradores desenvolveram a síntese de nitronas cíclicas através da heterociclicação de aleniloximas catalisada por base. Assim, a nitrona **1.70** contendo uma ligação dupla exocíclica foi obtida através da reacção da oxima substituída **1.69** em metanol na presença de hidróxido de potássio. O facto de os autores encontrarem dificuldades no processo de purificação da nitrona **1.70**, levou a que a estrutura desta fosse confirmada através da ciclo-adição 1,3-dipolar com fenilisocianoato, originando o composto bicíclico **1.71** como único diastereoisómero (Esquema 1.18).<sup>27</sup>



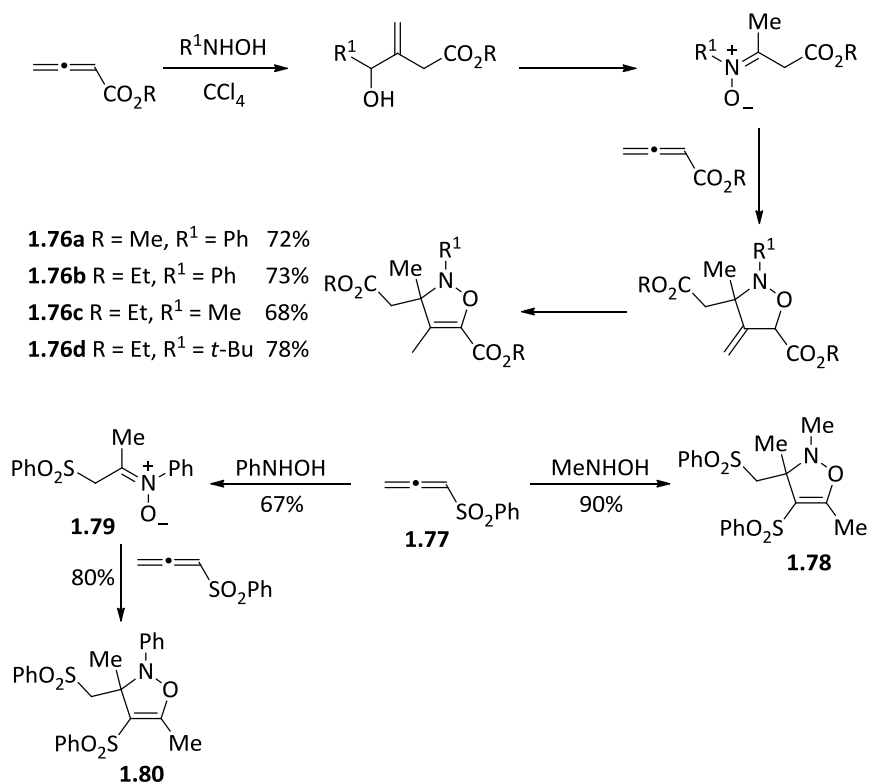
Esquema 1.18

A hidro-aminação do tipo Cope intermolecular entre *N*-alquil-hidroxilaminas e alenos leva à síntese eficiente de nitronas. Este tipo de reacção foi descrita por Beauchemin e colaboradores que ao efectuarem a reacção das hidroxilaminas **1.72** com o aleno **1.73** em *t*-butanol a  $140\text{ }^\circ\text{C}$ , obtiveram as nitronas **1.74** com bons rendimentos. Da mesma forma, os autores estudaram a geração de nitronas a partir da *N*-ciclo-hexil-hidroxilamina com vários alenos, obtendo igualmente as nitronas correspondentes com bons rendimentos (Esquema 1.19).<sup>28</sup> A eficiência deste tipo de reacções conduziu à formação de nitronas com diferentes substituintes pela utilização de alenos e hidroxilaminas com diversos grupos substituintes. No entanto, não foram efectuados estudos da participação destas nitronas em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar.<sup>28</sup>



Esquema 1.19

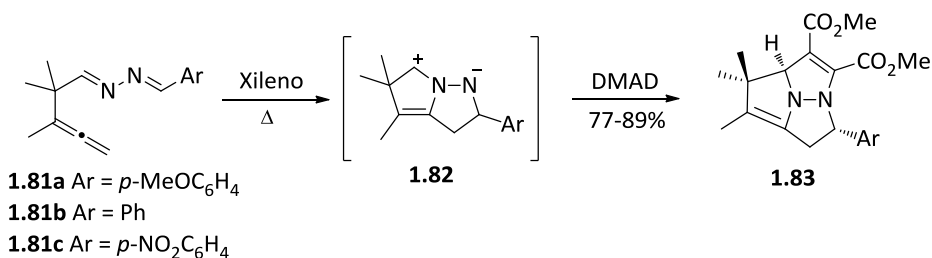
A geração de nitronas a partir da reacção de hidroxilaminas com sulfonas alénicas ou buta-2,3-dienoatos seguida de ciclo-adicção com outra molécula de aleno foi estudada por Padwa e colaboradores. Efectivamente, a reacção de buta-2,3-dienoatos com fenil-, metil- e *t*-butil-hidroxilamina dá origem às correspondentes 4-metilisoxazolin-5-carboxilato **1.76**. Por outro lado, a reacção do aleno **1.77** com *N*-metil-hidroxilamina conduz à formação da isoxazolina **1.78** com 90% de rendimento. Um resultado semelhante foi observado através do tratamento do aleno **1.77** com *N*-fenil-hidroxilamina. A nitrona **1.79** foi isolada como um sólido cristalino e a reacção de ciclo-adicção com o aleno **1.77** originou a 4-isoxazolina **1.80** com selectividade local (do inglês *site selectivity*) e bom rendimento (Esquema 1.20).<sup>29</sup>



Esquema 1.20

Tal como observado no Esquema 1.20, os alenos podem funcionar como precursores de 1,3-dipolos ou como dipolarófilos nas reacções de ciclo-adicção [3+2]. No exemplo representado, o mesmo aleno participa na geração do 1,3-dipolo (nitrona **1.79**) e funciona depois como dipolarófilo na reacção de ciclo-adicção para dar o ciclo-actudo **1.80**.

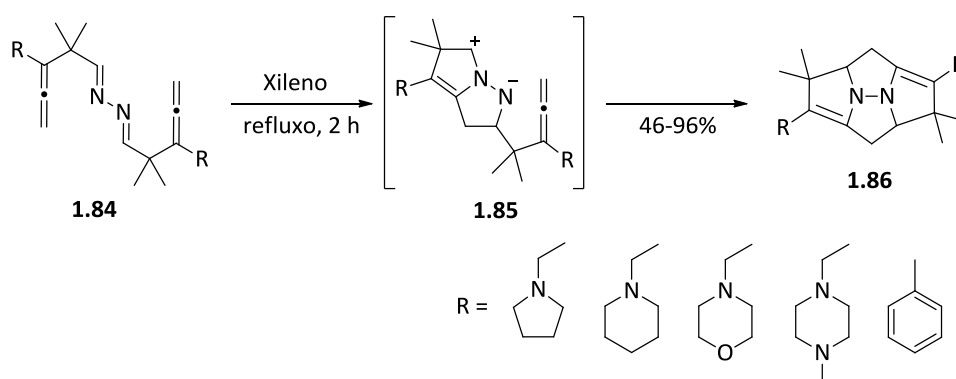
Um outro exemplo da participação de alenos para gerar 1,3-dipolos e como dipolarófilos é a ciclo-adicção cruzada (do inglês *criss-cross*).<sup>30</sup> Primeiramente, foi demonstrado por Potáček e colaboradores que alenilazinas assimétricas participam na ciclo-adicção 1,3-dipolar com alquinos para dar compostos tricíclicos. De facto, a reacção das alenilazidas **1.81** com acetilenodicarboxilato de dimetil (DMAD), dá origem à formação do composto **1.83**, através da ciclo-adicção 1,3-dipolar do intermediário **1.82** (Esquema 1.21).<sup>31</sup>



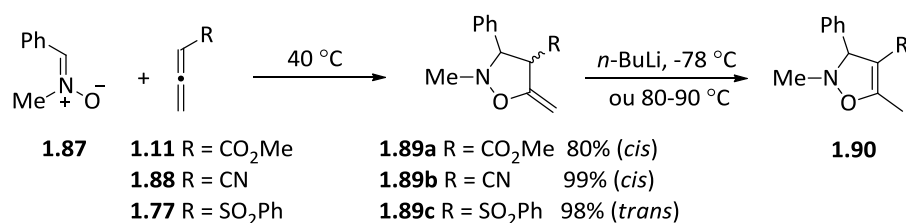
Esquema 1.21



A ciclo-adição cruzada intramolecular de azinas simétricas **1.84**, com dois grupos alénicos, ocorre quando colocadas a refluxo de xileno, originando os compostos heterocíclicos **1.86**. A reacção prossegue via o 1,3-dipolo **1.85** gerado através do ataque de um átomo de nitrogénio ao átomo de carbono  $\beta$  do grupo alénico. O ataque subsequente do dipolo ao segundo grupo alénico leva à formação do ciclo-aducto policíclico **1.86** (Esquema 1.22).<sup>32</sup> Assim, um dos grupos alénicos participa na formação do 1,3-dipolo e o outro actua como dipolarófilo na segunda ciclo-adição 1,3-dipolar.

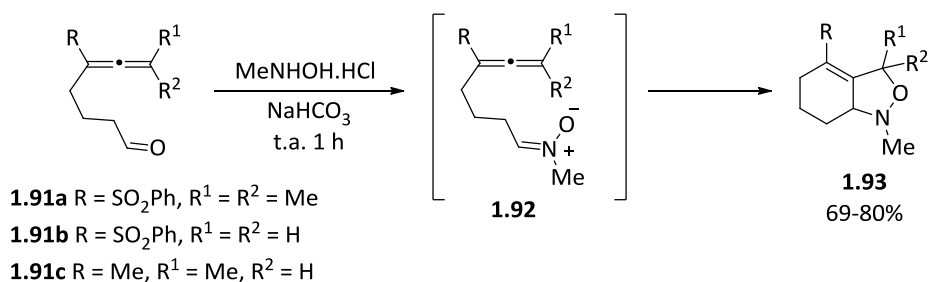


A regioquímica envolvida na ciclo-adição 1,3-dipolar de alenos com nitronas é caracterizada pela formação da nova ligação do oxigénio da nitrona com o átomo central do aleno. A reacção do buta-2,3-dienoato de metilo (**1.11**) ou do cianoaleno (**1.88**) com C-fenil-*N*-metilnitrona (**1.87**) dá origem aos ciclo-aductos com configuração *cis*, enquanto que na reacção da sulfona alénica **1.77** é obtido o ciclo-aducto *trans*. As metileno-isoxazolininas podem ser facilmente convertidas nas correspondentes isoxazolininas **1.90** através do tratamento destas com base ou por aquecimento (Esquema 1.23).<sup>33</sup>

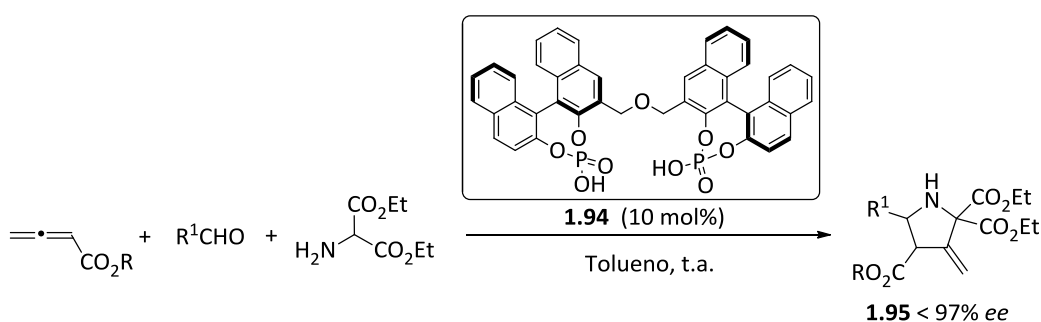


**Esquema 1.23**

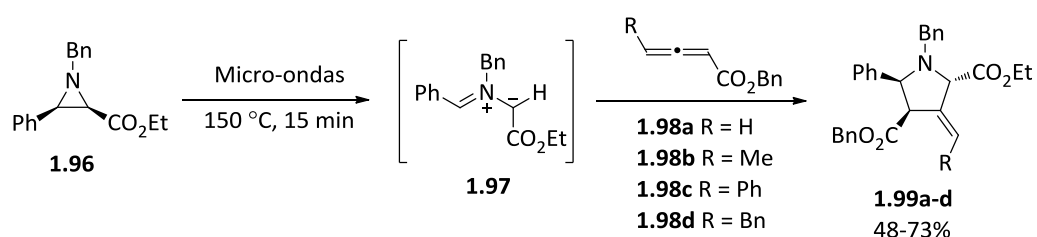
A ciclo-adição 1,3-dipolar intramolecular de derivados de fenil-sulfonilaleno-nitrona **1.92**, com diferentes substituintes no grupo alénico, dá origem aos compostos bicíclicos **1.93**. A nitrona **1.92** é gerada *in situ* através do tratamento dos aldeídos **1.91** com metil-hidroxilamina, que participa na ciclo-adição para dar os produtos finais (Esquema 1.24).<sup>34</sup>



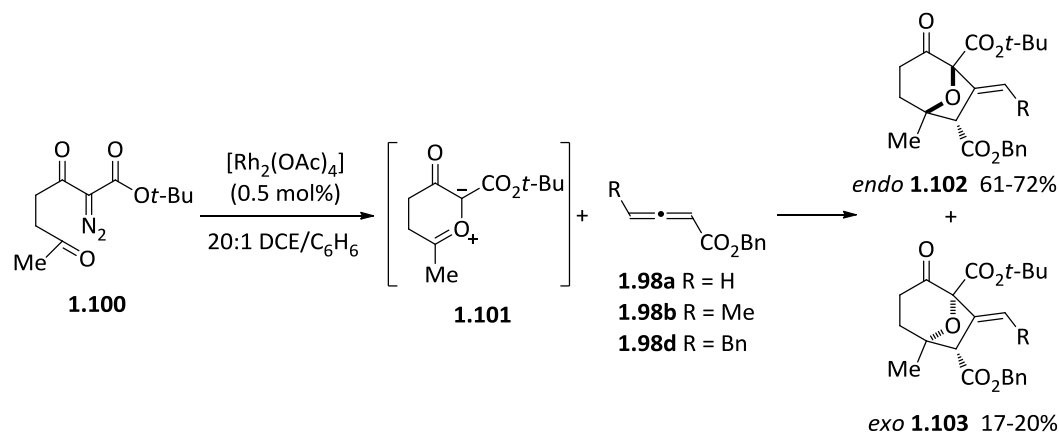
Apesar da ciclo-adição 1,3-dipolar de alenos com iletos de azometino ser uma área pouco explorada, existem alguns exemplos na literatura. Um desses exemplos é a síntese enantiosselectiva de metileno-pirrolidinas **1.95** via ciclo-adição 1,3-dipolar catalizada por ácido bifosfórico (**1.94**) de alenoatos e iletos de azometino gerados *in situ* a partir de aldeídos e amino ésteres (Esquema 1.25).<sup>35</sup>



Recentemente foram desenvolvidos estudos no nosso laboratório de investigação em que alenoatos participam na ciclo-adição [3+2] com iletos de azometino, gerados a partir da abertura conrotatória de aziridinas. Efectivamente, a reacção da aziridina **1.96** com os alenoatos **1.98**, sob irradiação por micro-ondas, dá origem às 4-metileno-pirrolidinas **1.99**. Nestas condições a aziridina sofre abertura de anel conrotatória para gerar o ileto de azometino **1.97**, que é interceptado por alenoatos para dar os produtos finais com bons rendimentos e selectividade local, e de forma regio- e estereosselectiva (Esquema 1.26).<sup>36</sup>

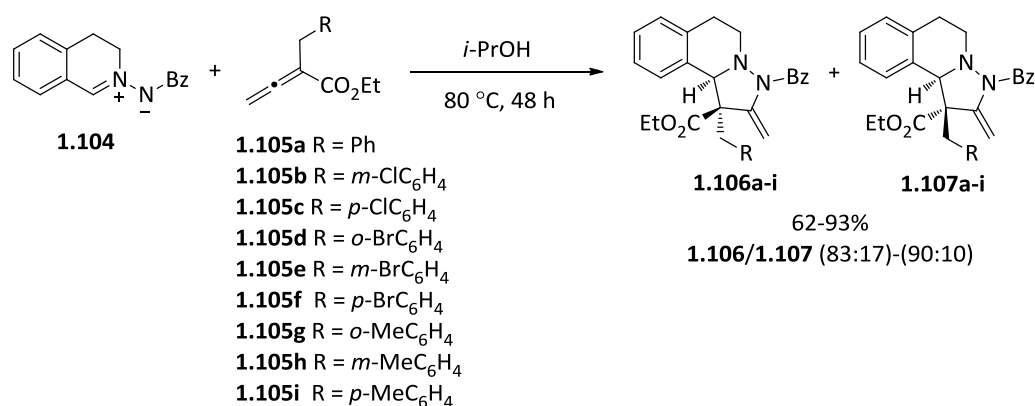


Os alenoatos **1.98a**, **1.98b** e **1.98d** participam igualmente na ciclo-adição, catalisada por ródio, com compostos diazocarbonílicos. O ileto de carbonilo **1.101**, gerado a partir do composto diazocarbonílico **1.100** com acetato de ródio, reage com os alenoatos originando dois dos quatro possíveis diastereoisómeros **1.102** e **1.103**. A reacção ocorre com elevada selectividade facial do aleno, sendo preferencialmente formado o ciclo-aducto resultante da aproximação *endo* (Esquema 1.27).<sup>37</sup>



Esquema 1.27

Alenoatos actuam também como dipolarófilos na ciclo-adição [3+2] com azometino imidas *C,N*-cíclicas para dar heterociclos fundidos. De facto, a reacção do azometino imida **1.104** com os alenoatos **1.105** dá origem aos compostos **1.106** e **1.107** como mistura de diastereoisómeros. No entanto, os produtos são obtidos com bons rendimentos e elevada diastereosselectividade, havendo preferência pela formação dos compostos **1.106** (Esquema 1.28).<sup>38</sup>



Esquema 1.28

A versatilidade demonstrada pelos alenos faz com que sejam moléculas de elevado interesse em síntese orgânica, nomeadamente na síntese de moléculas complexas e de compostos biologicamente activos. Devido à capacidade de conterem diversos tipos de substituintes e à sua quiralidade axial, os alenos continuam a

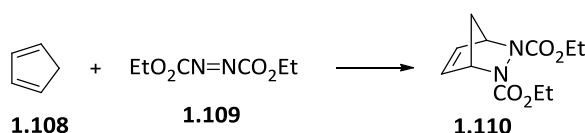
desempenhar um papel muito importante em química. O desenvolvimento de novas estratégias sintéticas que envolvem a reactividade de alenos levará ao encontro de novos compostos com elevado interesse químico e biológico.

## 1.2 Reacções de Hetero-Diels-Alder de Nitroso-alquenos e Azo-alquenos

### 1.2.1 Reacções de Hetero-Diels-Alder

A ciclo-adição entre dienos conjugados com alquenos ou alquinos activados, conhecida como reacção de Diels-Alder é um método muito versátil para a construção de anéis de seis membros. O seu valor sintético baseia-se na elevada estereo- e regioselectividade dos aductos formados e na possibilidade de obter ciclo-aductos com uma grande variedade de substituintes.<sup>39</sup>

O primeiro exemplo de reacção de Diels-Alder surgiu com o estudo de um aducto formado pela adição de quantidades equimolares de ciclopentadieno (**1.108**) e de diazodicarboxilato de dimetilo (**1.109**). Este aducto foi identificado como sendo o composto bicíclico **1.110**, resultante da reacção de hetero-Diels-Alder (Esquema 1.29).<sup>40</sup>



Esquema 1.29

Mais tarde, Diels e Alder descreveram a generalidade da reacção através da utilização de outros dienófilos, a maioria contendo apenas átomos de carbono.<sup>41</sup>

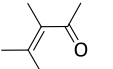
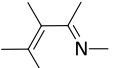
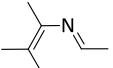
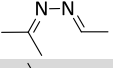
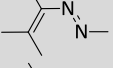
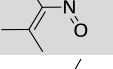
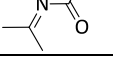
Apesar de até à década de 60 a reacção de Diels-Alder ser aplicada predominantemente para a síntese de anéis de 6 membros contendo apenas átomos de carbono, nos últimos anos a reacção revelou ser muito importante para a síntese de novos compostos heterocíclicos. A metodologia revelou ser extremamente útil uma vez que têm sido descritos muitos tipos de dienos e dienófilos que incorporam heteroátomos.

As reacções de Diels-Alder do tipo normal envolvem a interacção das orbitais de fronteira  $\text{HOMO}_{\text{dieno}}-\text{LUMO}_{\text{dienófilo}}$ , e ocorrem entre dienos ricos em electrões e dienófilos deficientes em electrões. Pelo contrário, as reacções de dienos deficientes em electrões

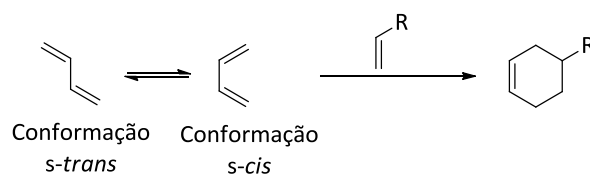
com dienófilos ricos em electrões, são designadas de Diels-Alder do tipo inverso. Este tipo de reacção é influenciada pela diferença de energia da  $LUMO_{\text{dieno}} - HOMO_{\text{dienófilo}}$ .<sup>42</sup>

Alguns exemplos de heterodienos que participam na reacção de Diels-Alder do tipo inverso encontram-se listados na Tabela 1.1. Entre os quais se encontram os nitroso-alquenos e os azo-alquenos.

**Tabela 1.1.** Alguns compostos que actuam como heterodienos na reacção de Diels-Alder.

	Compostos carbonílicos $\alpha,\beta$ -insaturados
	Iminas e dimetil-hidrazonas $\alpha,\beta$ -insaturados
	<i>N</i> -vinil- e <i>N</i> -aril-iminas
	1,2,4,5-tetrazinas
	Azo-alquenos
	Nitroso-alquenos
	<i>N</i> -aciliminas

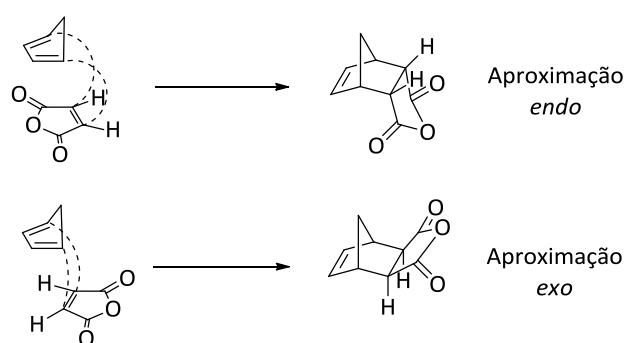
O dieno na reacção de Diels-Alder pode ser de cadeia aberta ou cíclico e pode conter diversos tipos de substituintes. Há apenas uma limitação, este tem de adoptar a conformação *s-cis*. Dienos cíclicos que têm permanentemente a conformação *s-cis* são excelentes reagentes para a reacção de Diels-Alder, mas dienos cíclicos que têm a conformação *s-trans* e que não podem adoptar a conformação *s-cis* não participam na reacção de Diels-Alder (Esquema 1.30).



**Esquema 1.30**

A reacção de Diels-Alder é estereoespecífica, ou seja, a estereoquímica dos grupos substituintes do dieno e dienófilo é mantida nos produtos de ciclo-adição. Por outro lado, a reacção é geralmente regioespecífica. A análise da interação das orbitais de fronteira permite prever qual dos regioisómeros se formará preferencialmente, através do conhecimento da magnitude dos coeficientes das orbitais envolvidas. Desta forma, no estado de transição a orientação preferencial é a que aproximar os extremos do dieno e do dienófilo com coeficientes mais elevados.

Neste tipo de reacções o dieno e o dienófilo aproximam-se em planos paralelos e o estado de transição mais estável é o que corresponder ao máximo de sobreposição das orbitais. O estado de transição *exo* envolve normalmente menos impedimentos estéreos do que o estado de transição *endo*, mas a maioria das reacções de Diels-Alder ocorrem com controlo cinético obtendo-se preferencialmente o aducto *endo*. Embora o aducto *endo* seja normalmente termodinamicamente menos estável do que o aducto *exo* forma-se mais rapidamente. Esta selectividade é normalmente explicada com base em interacções orbitais secundárias. Por exemplo, a reacção do ciclopentadieno com o anidrido maleico (Esquema 1.31). O produto *endo* é o menos estável termodinamicamente, mas é o que se forma em maior quantidade. Uma vez que, no estado de transição para a adição *endo* ocorre estabilização adicional através de interacções orbitais secundárias, diminuindo os requisitos energéticos e tornando a reacção mais rápida.

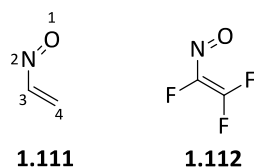


Esquema 1.31

A reacção de hetero-Diels-Alder do tipo inverso de nitroso-alquenos e azo-alquenos é uma estratégia sintética que permite obter uma vasta gama de ciclo-aductos com diversos substituintes. Estes ciclo-aductos, para além de elevada importância estrutural são também muito úteis como intermediários na síntese de diversos sistemas cíclicos e acíclicos.

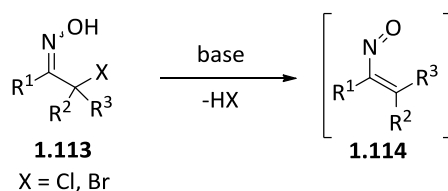
### 1.2.2 Nitroso-alquenos

A formação de nitroso-alquenos (**1.111**) como espécies intermediárias foi equacionada em 1898<sup>43</sup>, mas só foi confirmada algumas décadas depois através da síntese da primeira espécie estável deste tipo de compostos, o trifluoronitroso-etileno (**1.112**).<sup>44</sup> Após os primeiros desenvolvimentos, poucos são os nitroso-alquenos que foram isolados, geralmente estes contêm grupos arilo volumosos ou *tert*-alquilo substituídos na posição 4, que lhe conferem mais estabilidade.



No entanto, existem fortes evidências que indicam a presença de nitroso-alquenos em solução como intermediários instáveis, podendo o tempo de vida destes variar de várias semanas a algumas horas. Alguns destes intermediários foram identificados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear enquanto outros foram detectados com base na absorção de luz visível, que lhes confere uma cor azul. Estes nitroso-alquenos normalmente possuem substituintes na posição 4 grupos alquilo, arilo e derivados halogenados. Finalmente existem nitroso-alquenos que não podem ser detectados por causa da sua instabilidade. A formação destes compostos é avaliada através da sua participação em reacções. Assim, todos os intermediários conhecidos com fórmula geral  $\text{CH}_2=\text{C}(\text{R})\text{N}=\text{O}$  pertencem a este grupo.<sup>45</sup>

A reacção das  $\alpha$ -halo-oximas (**1.113**) é de longe o método mais utilizado para gerar os nitroso-alquenos. A grande maioria destes intermediários é preparada *in situ* utilizando solventes não nucleófilos com bases inorgânicas, tais como carbonato de sódio ou hidróxido de cálcio (Esquema 1.32). Estas condições asseguram que se mantenha uma baixa concentração destes intermediários reactivos e, como consequência, a supressão de reacções secundárias que envolvem mais do que uma molécula de nitroso-alqueno, como a polimerização.<sup>46</sup>



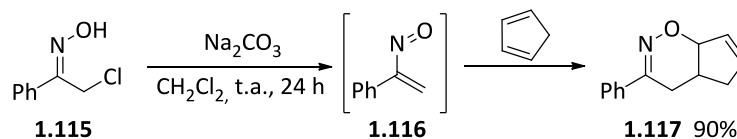
Esquema 1.32

Devido à presença do fragmento  $\text{C}=\text{C}-\text{N}=\text{O}$ , os nitroso-alquenos são compostos altamente reactivos, que participam em diversas reacções. Estes podem sofrer rearranjos intramoleculares, reagir com nucleófilos e participar em reacções de cicloadição, tais como a hetero-Diels-Alder como dieno ou como dienófilo.

A reacção de cicloadição [4+2] com alquenos é talvez a mais importante reacção de nitroso-alquenos. Nesta reacção os nitroso-alquenos participam, na maioria dos casos, como heterodienos conjugados (componente  $4\pi$ ) originando 5,6-di-hidro-4H-1,2-oxazinas, que para além do seu interesse estrutural, são também intermediários da síntese de vários compostos cíclicos e acíclicos funcionalizados.<sup>45</sup>

Este tipo de reacção foi pela primeira vez observada em 1979 pelo grupo de Gilchrist, através da reacção do nitroso-alquenos com ciclopentadieno. Estes observaram que o nitroso-alqueno **1.116**, gerado *in situ* a partir da correspondente  $\alpha$ -

cloro-oxima **1.115** reage com o ciclopentadieno para dar a 1,2-oxazina **1.117** com rendimento elevado (Esquema 1.33).<sup>47</sup>



Esquema 1.33

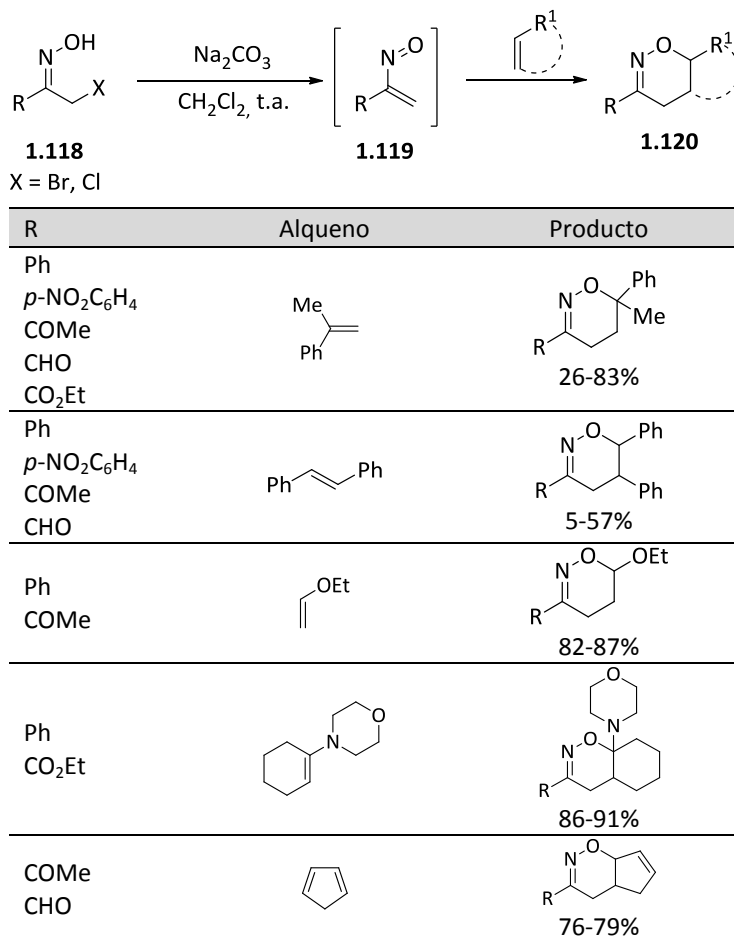
Desde os primeiros desenvolvimentos que a reacção de hetero-Diels-Alder tem sido extensivamente estudada, com nitroso-alquenos contendo diversos grupos substituintes nas posições 3 e 4.

Gilchrist e colaboradores efectuaram estudos com diversos nitroso-alquenos contendo diferentes substituintes na posição 3 (**1.119**), estes foram gerados a partir das correspondentes  $\alpha$ -halo-oximas. Alguns exemplos das reacções dos nitroso-alquenos gerados com vários alquenos estão sumariados na Tabela 1.2.<sup>48</sup>

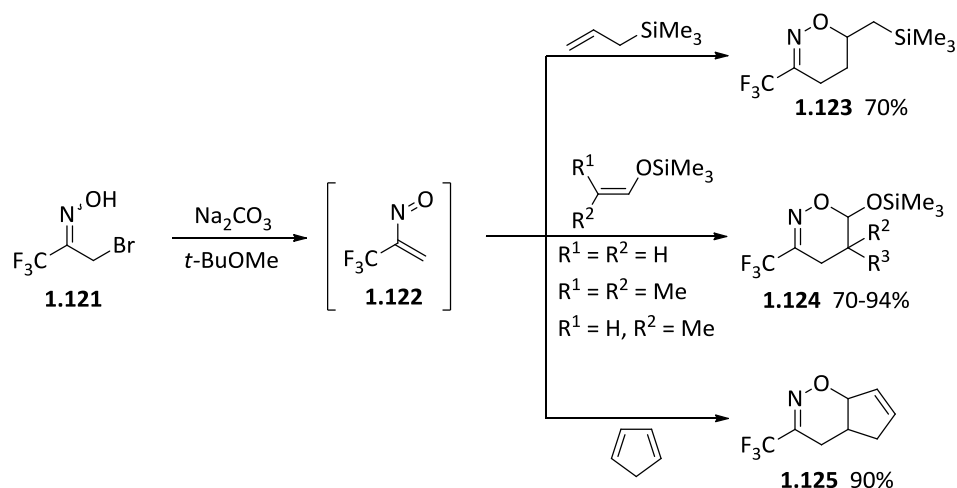
As reacções demonstram as características gerais da reacção de Diels-Alder do tipo inverso, ou seja, heterodienos deficientes em electrões reagem com alquenos ricos em electrões. O mecanismo da reacção baseia-se na interacção da LUMO do nitroso-alqueno, que actua como heterodieno conjugado atractor de electrões, com a HOMO do alqueno, que funciona como dienófilo dador de electrões. As 1,2-oxazinas do tipo **1.120** foram obtidas com elevada regio- e estereosselectividade.<sup>48</sup>



**Tabela 1.2.** Exemplos de reacções de hetero-Diels-Alder de nitroso-alquenos com alquenos.

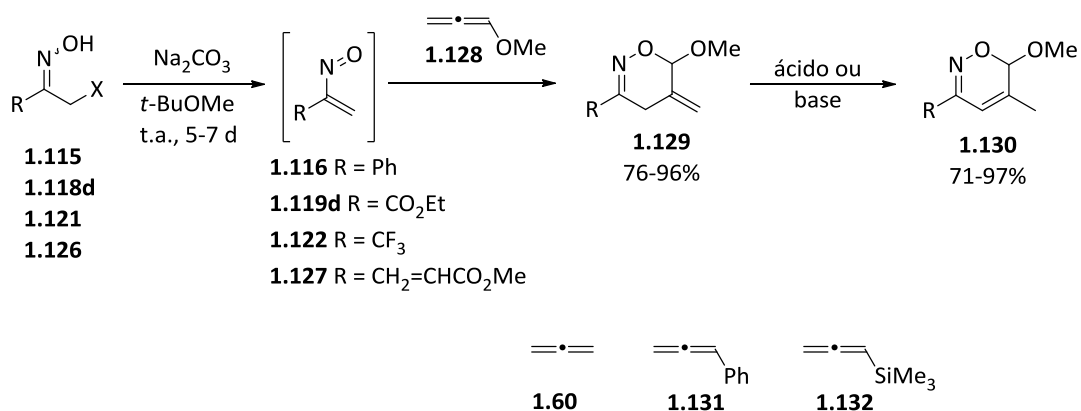


Na literatura estão descritos nitroso-alquenos, diferindo dos apresentados na Tabela 1.2, no substituinte da posição 3. Nomeadamente, o nitroso-alqueno **1.122**, gerado a partir da correspondente  $\alpha$ -bromo-oxima **1.121**, que participa igualmente na reacção de hetero-Diels-Alder com alquenos ricos em electrões. De facto, a reacção do nitroso-alqueno **1.122** com aliltrimetilsilano, éteres silil enólicos e ciclopentadieno, originou as 1,2-oxazinas **1.123-1.125** com bons rendimentos e de forma regioselectiva (Esquema 1.34).<sup>49</sup>



Esquema 1.34

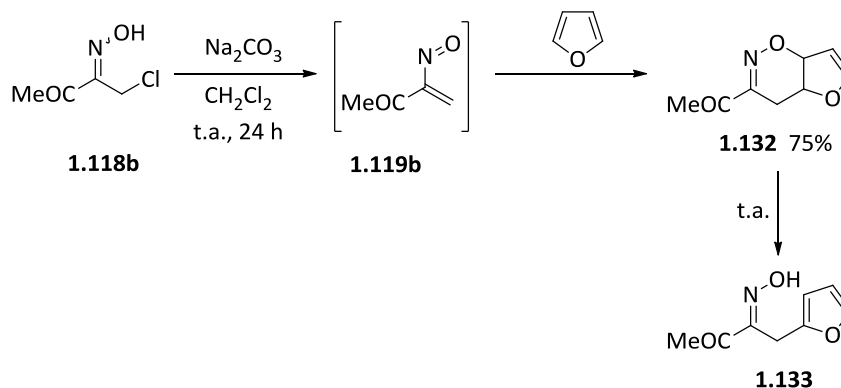
Alenos ricos em electrões têm sido estudados como dienófilos interessantes na ciclo-adição [4+2] com nitroso-alquenos, dado que permitem a síntese de 1,2-oxazinas com um grupo exo-metileno na posição 5. De facto, a reacção de Diels-Alder do tipo inverso dos nitroso-alquenos **1.116**, **1.119d**, **1.122** e **1.127**, gerados a partir das correspondentes oximas, com o metoxialeno (**1.128**) dão origem aos ciclo-adtos **1.129** de forma regioselectiva com bons rendimentos. Os ciclo-adtos são suficientemente estáveis para serem isolados e caracterizados. No entanto, isomerizam facilmente por tratamento com ácido ou base para dar as 6*H*-1,2-oxazinas **1.130**, e tal como os derivados **1.129** possuem uma dupla ligação que pode ser funcionalizada (Esquema 1.35).<sup>50</sup> Os estudos realizados com 1,2-propadieno (**1.60**), fenilaleno (**1.131**) e 1-trimetilsilil-propa-1,2-dieno (**1.132**) não levaram à formação de ciclo-adtos da reacção de hetero-Diels-Alder.<sup>51</sup>



Esquema 1.35

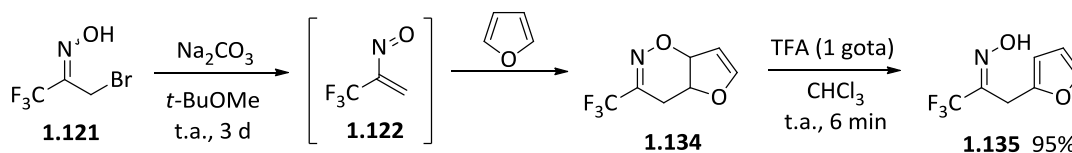
Um outro tipo de dienófilos largamente estudados para interceptar nitroso-alquenos nas reacções de Diels-Alder do tipo inverso são heterociclos aromáticos, tais como furano, pirrole e indole.

Efectivamente, a reacção de hetero-Diels-Alder do nitroso-alqueno **1.119b** com o furano produz o ciclo-aducto **1.132** regioselectivamente com um rendimento de 75%. No entanto, este ciclo-aducto isomeriza para a oxima de cadeia aberta **1.133** após algumas horas à temperatura ambiente (Esquema 1.36).<sup>48c</sup>



Esquema 1.36

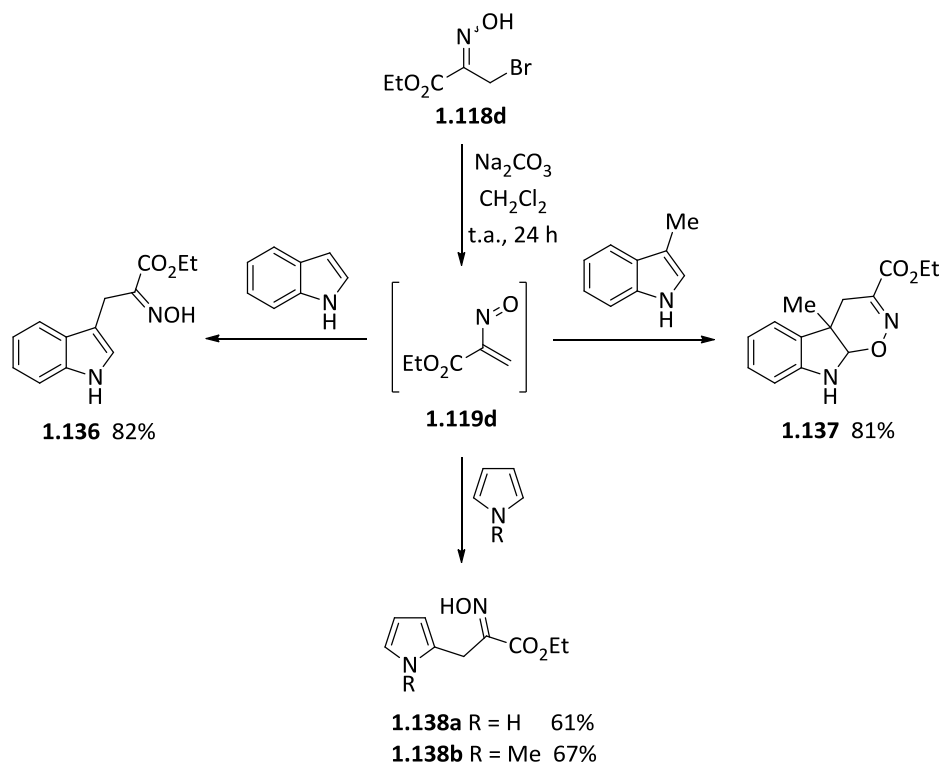
O mesmo tipo de isomerização foi observado por Zimmer e colaboradores quando efectuaram o tratamento do ciclo-aducto **1.134**, obtido da reacção de ciclo-adução do nitroso-alqueno **1.122** com furano, com ácido trifluoroacético. Sendo o ciclo-aducto **1.134** muito sensível a condições ácidas, foi necessário apenas 1 gota de ácido e 6 minutos à temperatura ambiente para que este sofresse isomerização para a oxima aromática **1.135** (Esquema 1.37).<sup>49</sup>



Esquema 1.37

As primeiras reacções de nitroso-alquenos com pirróis e indóis foram publicadas pelo grupo de investigação de Gilchrist. Os primeiros estudos realizados, indicavam a ocorrência de alquilação dos sistemas aromáticos mencionados. Da reacção do nitroso-alqueno **1.119d** com indole, resultava a formação da oxima de cadeia aberta **1.136** com um rendimento elevado. Por outro lado, a reacção do mesmo nitroso-alqueno com 3-metilindole originava o ciclo-aducto **1.137**, também com bom rendimento. Este primeiro estudo revelava que o indole sofria alquilação na posição 3, mas a formação da oxazina **1.137** poderia igualmente ser resultado da alquilação na mesma posição e posterior ciclização, ou alternativamente resultado da ciclo-adução [4+2].

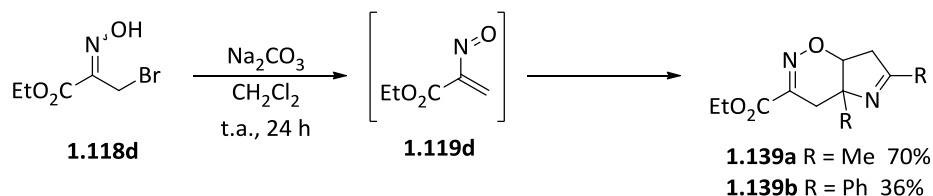
A reacção do nitroso-alqueno **1.119d** com pirrole e *N*-metilpirrole originou a formação das correspondentes oximas de cadeia aberta **1.138a** e **1.138b** (Esquema 1.38).<sup>48c,d</sup> A obtenção destas oximas foi inicialmente interpretada como uma alquilação do anel pirrólico.



Esquema 1.38

Com o objectivo de estabelecer o mecanismo envolvido na reacção do nitrosoalqueno **1.119d** com derivados pirrólicos, Gilchrist e colaboradores efectuaram reacções deste dieno com 2,5-dimetilpirrole e 2,5-difenilpirrole das quais resultaram os ciclo-actos **1.139a** e **1.139b**, respectivamente (Esquema 1.39). No entanto, as reacções com pirróis substituídos nas posições 1, 2 e 5 não produziram qualquer tipo de produtos.<sup>52</sup>

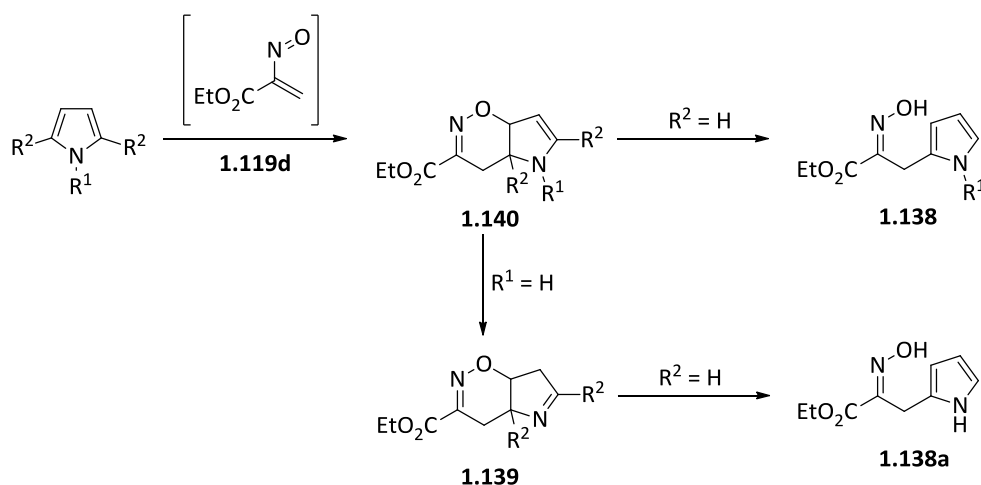
Por outro lado, as oximas **1.138** foram obtidas como únicos estereoisómeros, ou seja apenas obtinham os isómeros *anti*, enquanto que na oxima de partida **1.118d** havia a presença dos dois isómeros, *syn* e *anti*. A formação do isómero *anti* seria o produto obtido de acordo com um mecanismo de ciclo-adição seguida de abertura de anel.



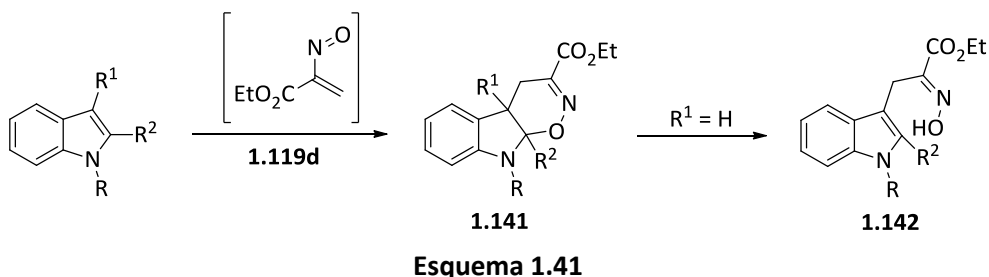
Esquema 1.39

Através de todas estas observações, os autores concluíram que observavam reacções de Diels-Alder do tipo inverso e não adição conjugada como tinham descrito inicialmente. Assim, primeiro formavam-se os ciclo-actos do tipo **1.140**, mas no caso de não haver substituintes nas posições 2 e 5 ( $R^2 = \text{H}$ ) o anel de seis membros abre para dar as oximas **1.138**. Na presença de substituintes nessas posições o ciclo-actos **1.140**

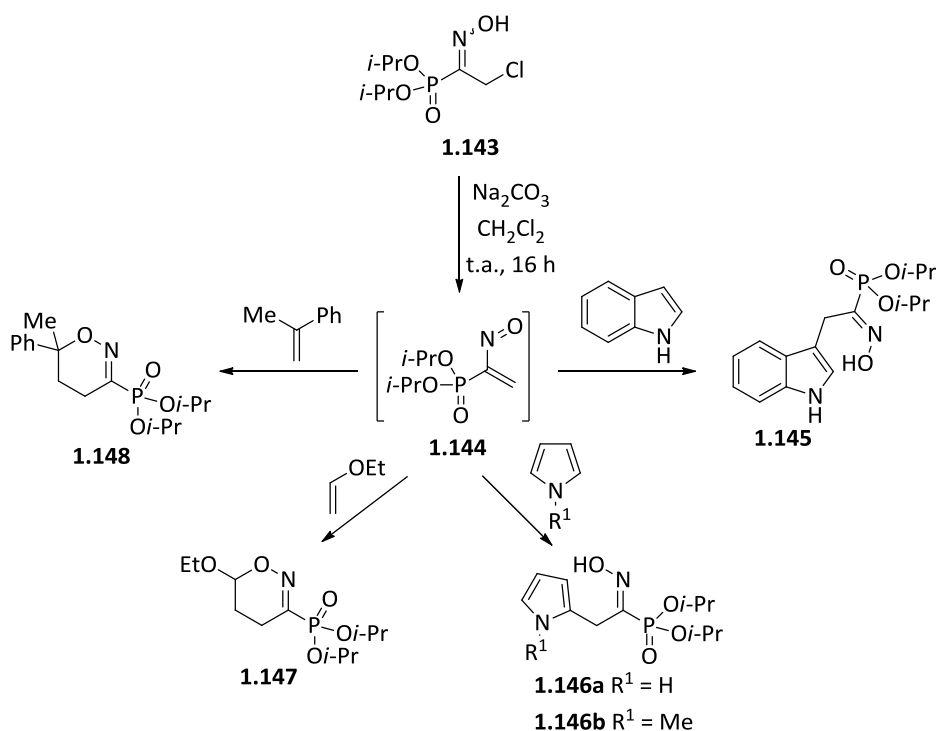
formado inicialmente tautomeriza para as iminas mais estáveis **1.139** (Esquema 1.40). No caso de pirróis substituídos nas posições 1, 2 e 5 este tautomerismo não é possível e por isso não observaram a formação de nenhum produto dessas reacções.<sup>52</sup>



A reacção com derivados do indole envolve igualmente a reacção de Diels-Alder do tipo inverso em que inicialmente forma-se o ciclo-aducto **1.141** e, no caso de não existirem substituintes na posição 3 ( $R^1 = H$ ), o anel de seis membros abre, originando a rearomatização do indole e as oximas **1.142**. Na presença de substituintes nessa posição, apenas o ciclo-aducto **1.141** era isolado (Esquema 1.41).<sup>52,53</sup>



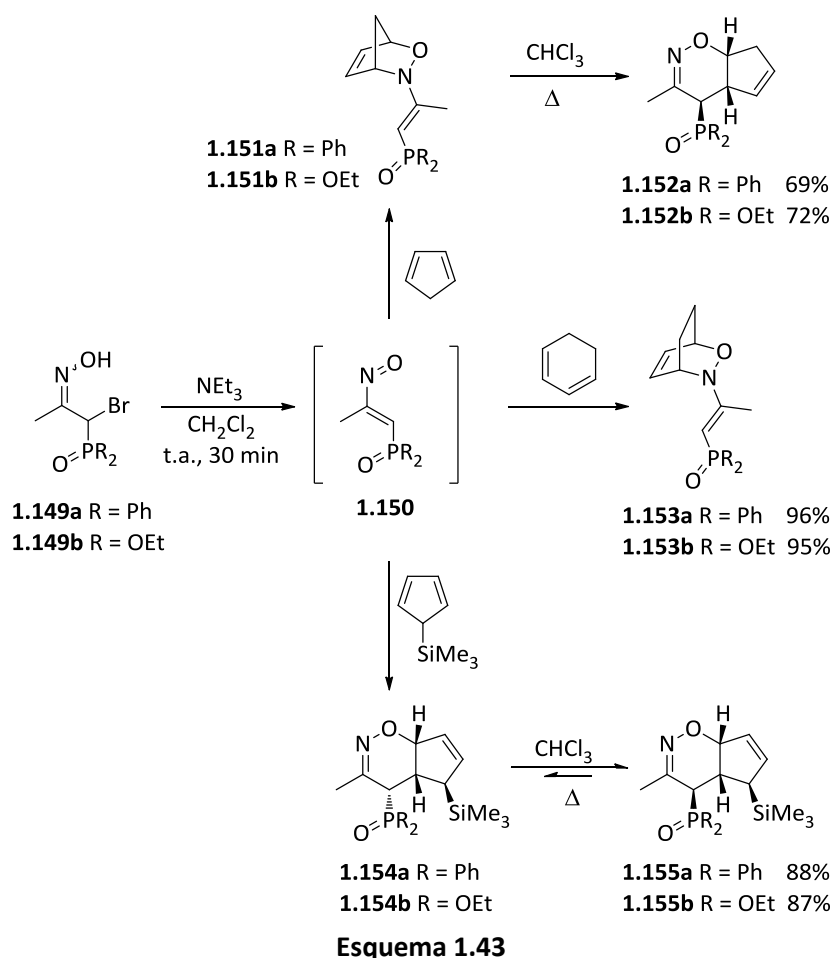
Nitroso-alquenos substituídos na posição 3 com grupos fosfonatos participam igualmente na reacção de Diels-Alder do tipo inverso com diferentes alquenos e heterociclos ricos em electrões. De facto, a reacção do nitroso-alqueno **1.144**, gerado a partir da  $\alpha$ -cloro-oxima **1.143** na presença de carbonato de sódio, com indole, pirrole e *N*-metilpirrole permite a formação das oximas **1.145** e **1.146**, respectivamente. A reacção com éter etílico e vinílico e  $\alpha$ -metilestireno dá origem às respectivas 1,2-oxazinas **1.147** e **1.148** (Esquema 1.42).<sup>54</sup>



Geralmente os nitroso-alquenos participam na reacção de hetero-Diels-Alder como heterodienos (componentes  $4\pi$ ), mas estão descritos exemplos na literatura em que estes compostos participam nas reacções de Diels-Alder como heterodienófilos (componentes  $2\pi$ ). Os nitroso-alquenos **1.150**, obtidos *in situ* das  $\alpha$ -bromo-oximas **1.149** por reacção com trietilamina, reagem com ciclopentadieno, ciclo-hexa-1,3-dieno e trimetilsil-ciclopentadieno. Efectivamente, a reacção dos nitroso-alquenos **1.150** com o ciclopentadieno dá origem à formação dos produtos bicíclicos **1.151** através da cicloadição  $[4+2]$  em que os nitroso-alquenos participam como heterodienófilos e o ciclopentadieno como dieno conjugado. Apesar de não conseguirem isolar os compostos *N*-vinil-bicíclicos, foi detectada a sua presença no meio reaccional como únicos produtos. Os ciclo-adtos **1.151** foram convertidos nas correspondentes 5,6-di-hidro-4*H*-1,2-oxazinas **1.152**, através do rearranjo de aza-Cope. Os produtos **1.152** foram também obtidos quando efectuaram a reacção dos nitroso-alquenos **1.150** com o ciclopentadieno em condições de refluxo (Esquema 1.43).<sup>55</sup>

Os nitroso-alquenos **1.150** participam igualmente na reacção de Diels-Alder com ciclo-hexa-1,3-dieno conduzindo à formação dos ciclo-adtos **1.153** com bons rendimentos (Esquema 1.43).

Por outro lado, as 1,2-oxazinas **1.155** foram obtidas da reacção dos nitroso-alquenos **1.150** com o trimitilsil-ciclopentadieno, indicando que com este dieno, o nitroso-alqueno actua como componente  $4\pi$  e não como heterodienófilo, como tinham observado com os outros dienos (Esquema 1.43).<sup>55</sup>

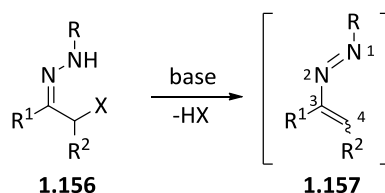


### 1.2.3 Azo-alquenos

Azo-alquenos são também conhecidos como 1,2-diazabuta-1,3-dienos (**1.157**) e são intermediários muito reactivos e úteis em síntese orgânica. Devido à presença de duas duplas ligações conjugadas e à conjugação que se estende aos substituintes nos átomos de carbono terminal ou no átomo de azoto do sistema azo-eno, estes compostos absorvem luz visível apresentando cores desde amarelo a vermelho.

Os azo-alquenos conjugados podem também diferir em termos de estado físico e estabilidade. De facto, eles podem ser obtidos como óleos ou sólidos.<sup>56</sup> As suas propriedades são largamente determinadas pelo carácter atractor ou dador de electrões dos substituintes. Azo-alquenos deficientes em electrões não substituídos na posição 4 são muito instáveis e normalmente são gerados *in situ*, enquanto azo-alquenos 1,3,4-substituídos são por vezes estáveis o suficiente para serem isolados e caracterizados. Isolados ou gerados *in situ*, o método mais comum para a preparação de azo-alquenos é

a 1,4-di-hidro-halogenação induzida por base de  $\alpha$ -halo-hidrazonas **1.156** (Esquema 1.44).<sup>57</sup>

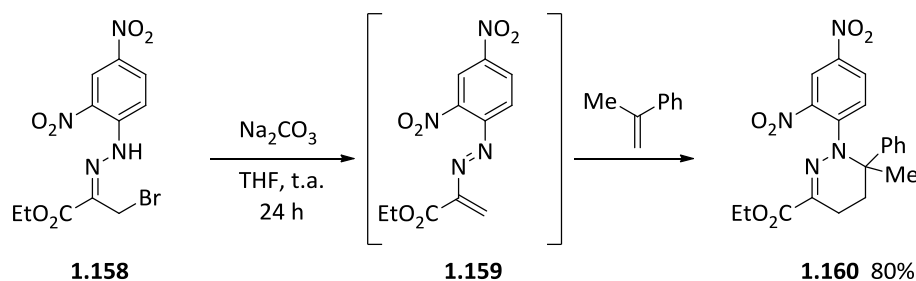


Esquema 1.44

Nas últimas décadas os azo-alquenos conjugados têm despertado muito interesse, uma vez que são intermediários úteis na preparação de numerosos sistemas heterocíclicos, quando usados em reacções de 1,4-adição ou em reacções de ciclo-adição. Os aductos e ciclo-aductos formados são de extrema importância não só pelas suas propriedades farmacológicas, mas também como intermediários chave em síntese orgânica.

Os azo-alquenos participam em reacções de ciclo-adição [4+2] como heterodienos (componente  $4\pi$ ) e devido ao seu carácter electrófilo, resultante da presença de dois átomos de nitrogénio e de substituintes atractores de electrões, reagem preferencialmente com alquenos e heterociclos ricos em electrões (componentes  $2\pi$ ), através da reacção de Diels-Alder do tipo inverso. Neste tipo de reacção a interacção dominante é entre a LUMO do azo-alqueno e a HOMO do dienófilo, sendo os ciclo-aductos geralmente obtidos com elevada regio- e estereosselectividade.<sup>58</sup>

A reacção de hetero-Diels-Alder de azo-alquenos com alquenos ricos em electrões origina 1,4,5,6-tetra-hidropiridazinas. Existem numerosos exemplos na literatura de reacções de Diels-Alder do tipo inverso que envolvem azo-alquenos e distintos dienófilos. Um desses exemplos é a reacção do azo-alqueno **1.159**, gerado *in situ* a partir da  $\alpha$ -bromo-hidrazona **1.158**, com  $\alpha$ -metilestireno para dar o ciclo-aducto **1.160**, de forma regioselectiva (Esquema 1.45).<sup>59</sup>

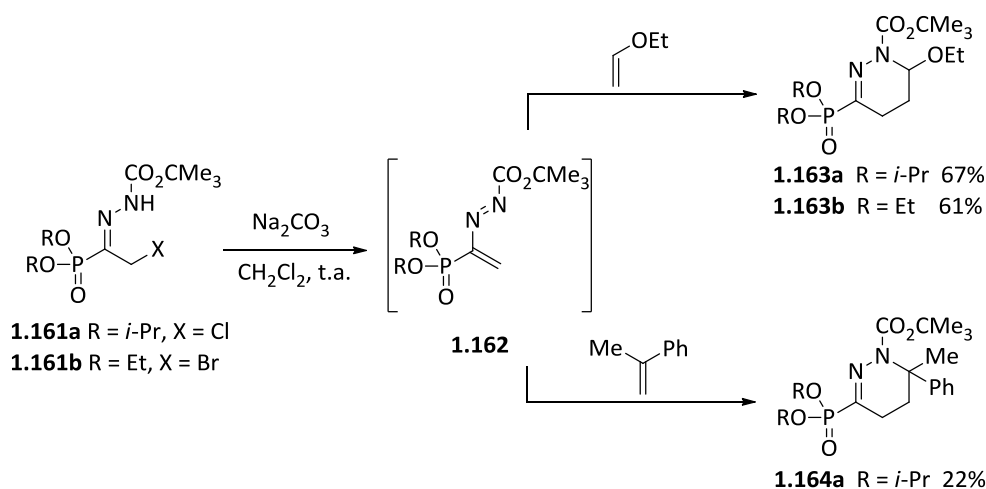


Esquema 1.45

Lemos e colaboradores estudaram as reacções de hetero-Diels-Alder de azo-alquenos substituídos na posição 3 com grupos fosfonatos na presença de alquenos ricos em electrões. De facto, a reacção das  $\alpha$ -halo-hidrazonas **1.161** com carbonato de

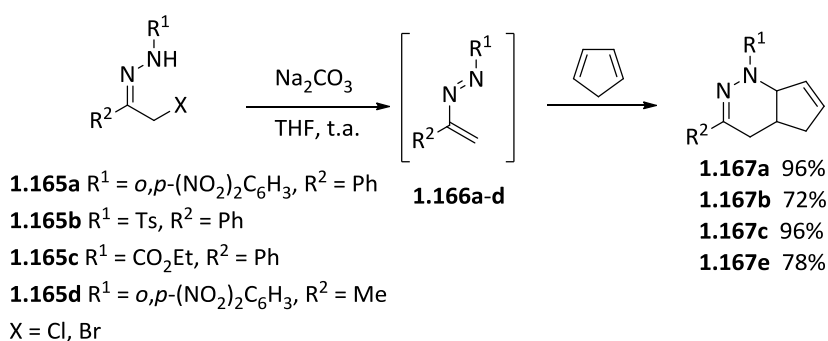


sódio em diclorometano, gera os azo-alquenos **1.162** que na presença de éter etílico e vinílico e  $\alpha$ -metilestireno origina as correspondentes tetra-hidropiridazinas **1.163** e **1.164** (Esquema 1.46).<sup>60</sup>



Esquema 1.46

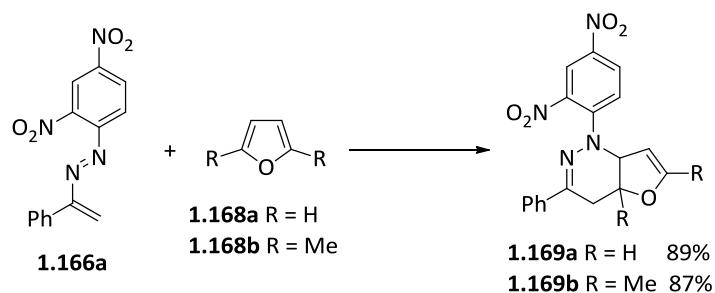
A reactividade dos azo-alquenos é em tudo semelhante à dos nitroso-alquenos estudados na secção anterior. E tal como estes, a reacção de Diels-Alder dos azo-alquenos **1.166** com ciclopentadieno, origina as tetra-hidropiridazinas bicíclicas **1.167** com rendimentos elevados e como únicos produtos de reacção (Esquema 1.47).<sup>47</sup>



Esquema 1.47

Para além de reagirem com alquenos ricos em electrões, os azo-alquenos podem também ser interceptados por heterociclos aromáticos de 5 membros, nomeadamente derivados de furano, pirrole e indole.

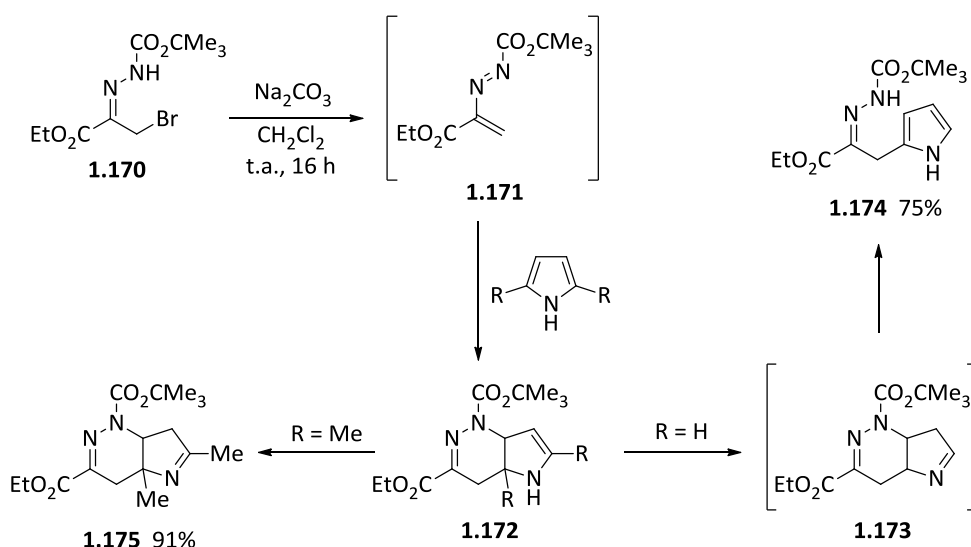
A reacção de Diels-Alder do tipo inverso do azo-alqueno **1.166a** com furano (**1.168a**) ou com 2,5-dimetilfurano (**1.168b**) permite a formação das tetra-hidropiridazinas bicíclicas **1.169** com rendimentos elevados (Esquema 1.48).<sup>47</sup>



Esquema 1.48

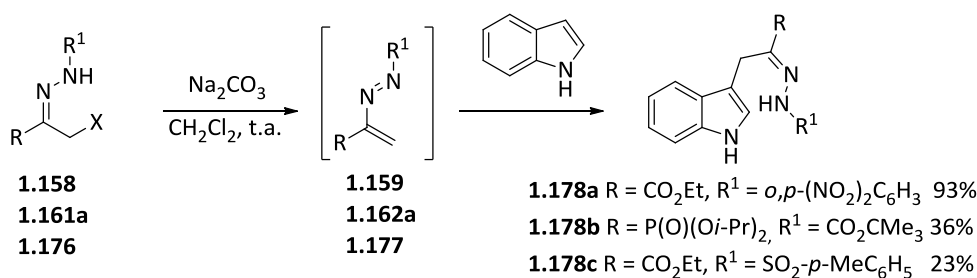
A reacção de hetero-Diels-Alder de azo-alquenos com pirrole ou com 2,5-dimetilpirrole ocorre com o mesmo tipo de mecanismo observado para os nitrosoalquenos. Assim, primeiro ocorre ciclo-adição entre o azo-alqueno **1.171** com o pirrole ou dimetilpirrole para dar os ciclo-aductos **1.172**. No caso do pirrole (R = H) o ciclo-aducto tautomeriza originando a imina **1.173**, que sofre abertura do anel de seis membros e rearomatização do anel pirrólico, obtendo-se a hidrazona **1.174** (Esquema 1.49).<sup>52</sup>

Este tipo de tautomerismo foi proposto por Gilchrist e colaboradores, que durante os seus estudos verificaram a presença da imina **1.173** no meio reaccional por espectroscopia de ressonância magnética nuclear, mas quando efectuaram o isolamento por cromatografia, apenas obtiveram a hidrazona **1.174** com um rendimento de 75%. No caso do 2,5-dimetilpirrole (R = Me), o ciclo-aducto **1.172** tautomeriza para dar a imina **1.175** com rendimento elevado (Esquema 1.49).<sup>52</sup>



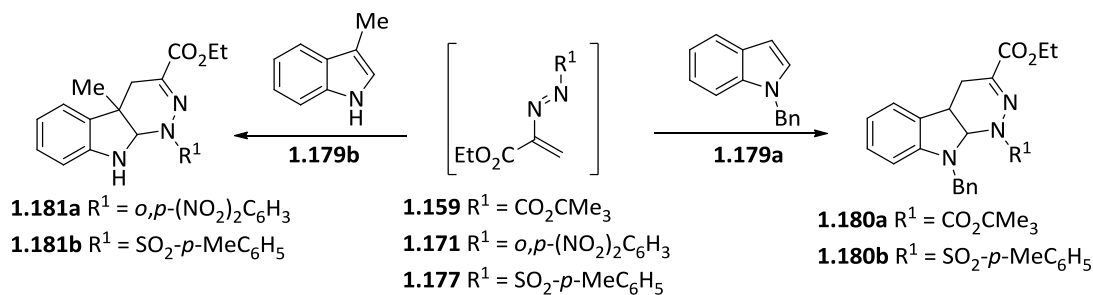
Esquema 1.49

Geralmente, a reacção de azo-alquenos com indole dá origem a hidrazonas, após o rearranjo do ciclo-aducto formado inicialmente. Um exemplo desse rearranjo é a reacção dos azo-alquenos **1.159**, **1.162a** e **1.177** com indole que conduz à formação das hidrazonas **1.178**, como únicos produtos de reacção (Esquema 1.50).<sup>59,60</sup>



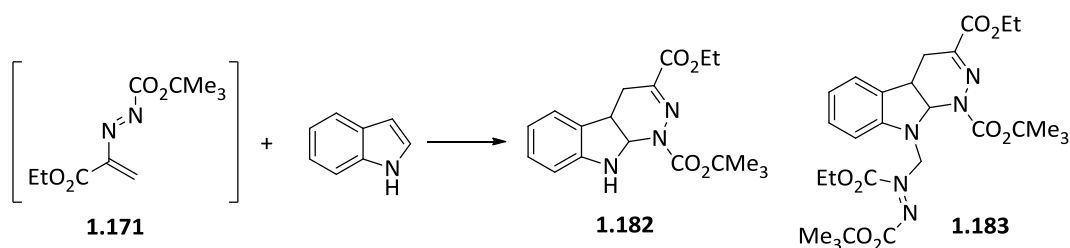
Esquema 1.50

Quando são utilizados indóis substituídos nas posições 1 e/ou 3 para reagirem com azo-alquenos, os produtos isolados são os ciclo-ductos resultantes da reacção de hetero-Diels-Alder do tipo inverso. Exemplos desta reactividade estão exemplificados no Esquema 1.51. De facto, os azo-alquenos **1.159**, **1.171** e **1.177** reagem com *N*-benzilindole (**1.179a**) ou 3-metilindole (**1.179b**) para dar as tetra-hidropiridazininas **1.180** e **1.181** com bons rendimentos.<sup>59</sup>



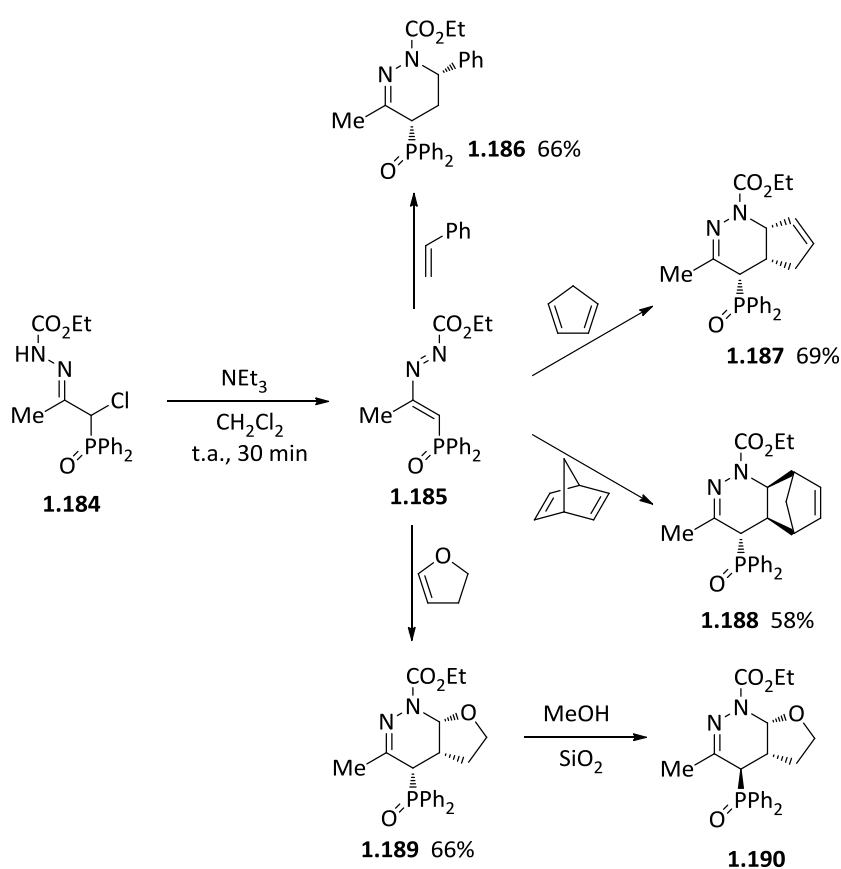
Esquema 1.51

Está descrito na literatura um caso em que a reacção do azo-alqueno **1.171** com indole resulta na formação de dois produtos. Estes foram identificados como sendo o ciclo-ducto **1.182** e **1.183**. O ciclo-ducto **1.182** resulta da ciclo-adicção [4+2] do azo-alqueno com o indole, enquanto que o ciclo-ducto **1.183** é formado através da adicção de uma molécula de azo-alqueno ao NH nucleófilo do ciclo-ducto **1.182**, mesmo na presença de um largo excesso de indole. Ao efectuarem a reacção com quantidades equimolares de azo-alqueno e indole obtiveram unicamente o produto **1.183** (Esquema 1.52).<sup>59</sup>



Esquema 1.52

Os azo-alquenos substituídos na posição 4 são heterodienos mais estáveis do que os substituídos apenas na posição 3. Esta estabilidade permite que sejam sintetizados, isolados e usados posteriormente em diversas reacções. Por exemplo, o azo-alqueno **1.185** foi sintetizado por reacção da  $\alpha$ -cloro-hidrazona **1.184** com trietilamina à temperatura ambiente. Após o isolamento, este foi submetido a reacções de hetero-Diels-Alder com diferentes dienófilos, originando tetra-hidropiridazinas com bons rendimentos (Esquema 1.53). Enquanto que os ciclo-aductos **1.186**, **1.187** e **1.189** foram obtidos através do estado de transição *endo* entre o azo-alqueno e os dienófilos, o ciclo-aducto **1.188** deriva do estado de transição *exo*. A piridazina bicíclica **1.189** foi convertida quantitativamente no correspondente epímero **1.190** por tratamento com sílica em metanol.<sup>61</sup>



Esquema 1.53

Durante as últimas décadas, a química de nitroso- e azo-alquenos tem tido muitos progressos. A sua utilização em reacções de ciclização conduziu à síntese de uma grande variedade de compostos heterocíclicos com interessantes propriedades ao nível químico, biológico e farmacêutico. A reacção de hetero-Diels-Alder permite a obtenção de aductos com uma gama alargada de substituintes, sendo por isso um tópico de elevado interesse em síntese química.

## Referências

1. J. H. Van't Hoff, *La Chimie dans L'Espace*, Bazendijk, Rotterdam, **1875**.
2. B. S. Burton, H. von Pechmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 145-149.
3. E. R. H. Jones, G. H. Mansfield, M. L. H. Whiting, *J. Chem. Soc.* **1954**, 3028-3212.
4. A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1196-1216.
5. a) T. Tokuyama, N. Nishimari, I. L. Karle, M. W. Edwards, J. W. Daly, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3453-3460; b) J. W. Daly, B. Witkop, T. Tokuyama, T. Nishikawa, I. L. Karle, *Hel. Chim. Acta* **1977**, *60*, 1128-1140.
6. J. Meinwald, K. Erickson, M. Hartshorn, Y. C. Meinwald, T. Eisner, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2959-2962.
7. a) F.H. Batzold, D. F. Covey, C. H. Robison, *Cancer Treat. Rep.* **1977**, *61*, 255-257; b) C. J. Elsevier, P. M. Stehouwer, H. Westmijze, P. Vermeer, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1103-1105; c) A. Burger, J.-P. Roussel, C. Hetru, J. A. Hoffmann, B. Luu, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 155-165.
8. a) J. Zemlicka, *Biochim. Biophys. Acta* **2002**, *1587*, 276-286; b) B. C. N. M. Jones, J. V. Silverton, C. Simons, S. Megati, H. Nishimura, Y. Maeda, H. Mitsuya, J. Zemlicka, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1397-1405.
9. a) *Modern Allene Chemistry*, N. Krause, A. S. K. Hashmi, Eds. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co: KgaA, Weinheim, **2004**; b) S. Ma, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2829-2871; c) S. Ma, *Aldrichim. Acta* **2007**, *40*, 91-102; d) T. M. V. D. Pinho e Melo, *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 1406-1431; e) T. M. V. D. Pinho e Melo, *Monatsh. Chem.* **2011**, *142*, 681-697.
10. H. H. A. M. Hassan, *Curr. Org. Chem.* **2007**, *4*, 413-439.
11. X. Lu, C. Zhang, X. Xu, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 535-544.
12. A. L. Cardoso, S. M. M. Lopes, T. M. V. D. Pinho e Melo, A. M. Beja, M. R. Silva, J. M. de los Santos, F. Palacios, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9116-9124.
13. H.-J. Cristau, J. Viala, H. Christol, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1985**, 980.
14. C. Zhang, X. Lu, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2906-2908.
15. Y. Liang, S. Liu, Y. Xia, Y. Li, Z.-X. Yu, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4361-4373.
16. Y.-Q. Zou, C. Li, J. Rong, H. Yan, J.-R. Chen, W.-J. Xiao, *Synlett* **2011**, 1000-1004.
17. R. A. Jones, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1849-1851.
18. a) Z. Xu, X. Lu, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3461-3464; b) Z. Xu, X. Lu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5031-5041.
19. X.-F. Zhu, C. E. Henry, O. Kwon, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6276-6282.
20. L. Jean, A. Merinetti, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2141-2145.
21. Q.-Y. Zhao, Z. Lian, Y. Wei, M. Shi, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1724-1732.
22. S.-X. Wang, X. Han, F. Zhong, Y. Wang, Y. Lu, *Synlett* **2011**, 2766-2778.
23. X. Han, F. Zhong, Y. Wang, Y. Lu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 767-770.

24. X. Han, Y. Wang, F. Zhong, Y. Lu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1726-1729.
25. a) M. Gardiner, R. Grigg, M. Kordes, V. Sridharan, N. Vicker, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7729-7735; b) X. Gai, R. Grigg, S. Rajviroongit, S. Songarsa, V. Sridharan, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5899-5902.
26. A. Padwa, M. Meske, Z. Ni, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 89-106.
27. M. Buchlovič, S. Man, M. Potáček, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9953-9961.
28. J. Moran, J. Y. Pfeiffer, S. I. Gorelsky, A. M. Beauchemin, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1895-1898.
29. A. Padwa, W. H. Bullock, D. N. Kline, J. Perumattam, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2862-2869.
30. A. Padwa, *1,3-Dipolar Cycloadditions Chemistry*, Wiley, New York, **1984**.
31. S. Man, M. Nečas, J.-P. Bouillon, H. Baillia, D. Harakat, M. Potáček, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2387-2393.
32. H. Zachová, S. Man, M. Nečas, M. Potáček, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2548-2557.
33. a) A. Padwa, D. N. Kline, K. F. Koehler, M. Matzinger, M. K. Venkatramanan, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3909-3917; b) A. Padwa, S. P. Carter, U. Chiacchio, D. N. Kline, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2683-2686; c) A. Padwa, M. Matzinger, Y. Tomioka, M. K. Venkatramanan, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 955-963.
34. F. Inagaki, H. Kobayashi, C. Mukai, *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, *60*, 381-384.
35. J. Yu, L. He, X.-H. Chen, J. Song, W.-J. Chen, L.-Z. Gong, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4946-4949.
36. F. M. R. Laia, A. L. Cardoso, A. M. Beja, M. R. Silva, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8815-8822.
37. L. Rout, A. M. Harned, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1296-12928.
38. R. Na, H. Liu, Z. Li, B. Wang, J. Liu, M.-A. Wang, M. Wang, J. Zhong, H. Guo, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2349-2356.
39. W. Carruthers, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon Press: Oxford, **1990**.
40. O. Diels, J. H. Blom, W. Koll, *Liebigs Ann. Chem.* **1925**, *443*, 242-262.
41. O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98-122.
42. T. L. Gilchrist, "*Heterocyclic Chemistry*", 3Ed., Longmans, **1997**.
43. G. Mathaipoulos, *Berichte* **1898**, *31*, 2396-2399.
44. C. E. Griffin, R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.* **1960**, 1398-1406.
45. T. L. Gilchrist, *Chem. Soc. Rev.* **1983**, *12*, 53-73.
46. I. M. Lyapkalo, S. L. Ioffe, *Russ. Chem. Rev.* **1997**, *67*, 467-484.
47. R. Faragher, T. L. Gilchrist, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 249-257.
48. a) T. L. Gilchrist, D. A. Lingham, T. G. Roberts, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 1089-1090; b) T. L. Gilchrist, T. G. Roberts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 1275-1281; c) T. L. Gilchrist, T. G. Roberts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 1283-1292; d) T. L. Gilchrist, A. Lemos, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7655-7661.
49. R. Zimmer, H.-U. Reising, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 339-347.

50. a) R. Zimmer, H.-U. Reising, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 1518-1519; b) R. Zimmer, M. Collas, R. Czerwonka, U. Hain, H.-U. Reising, *Synthesis* **2008**, 237-244.
51. R. Zimmer, H.-U. Reising, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 553-562.
52. T. L. Gilchrist, A. Lemos, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1391-1395.
53. a) R. Plate, R. J. F. Nivard, H. C. J. Ottenheijm, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 2473-2480; b) J. P. Li, K. A. Newlander, T. O. Yellin, *Synthesis* **1988**, 73-76.
54. E. Guimarães, A. Lemos, M. Lopes, *Phosphor. Sulfur Silicon* **2007**, *182*, 2149-2155.
55. J. M. de los Santos, R. Ignacio, G. Robiales, D. Aparicio, F. Palacios, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6715-6725.
56. R. Faragher, T. L. Gilchrist, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 258-262.
57. O. A. Attanasi, P. Filippone, *Synlett* **1997**, 1128-1140.
58. A. Lemos, "Cycloaddition reactions of conjugated azoalkenes", *Targets in Heterocyclic Systems*, **2010**, *14*, 1-18.
59. S. J. Clarke, T. L. Gilchrist, A. Lemos, T. G. Roberts, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5615-5624.
60. A. Lemos, M. Lopes, *Phosphor. Sulfur Silicon* **2008**, *183*, 2882-2890.
61. F. Palacios, D. Aparicio, Y. López, J. M. de los Santos, C. Alonso, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1142-1147.

# Capítulo **2**

## **Alenoatos na Síntese de 4-Isoxazolinas e Pirróis**

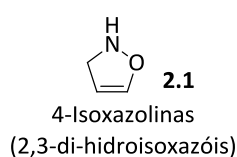
---

2.1 Introdução	40
2.2 Alenoatos na Síntese de 4-Isoxazolinas e Pirróis	46
2.3 Discussão Mecanística e Cálculos Computacionais	60
2.4 Conclusão	64
Referências	65

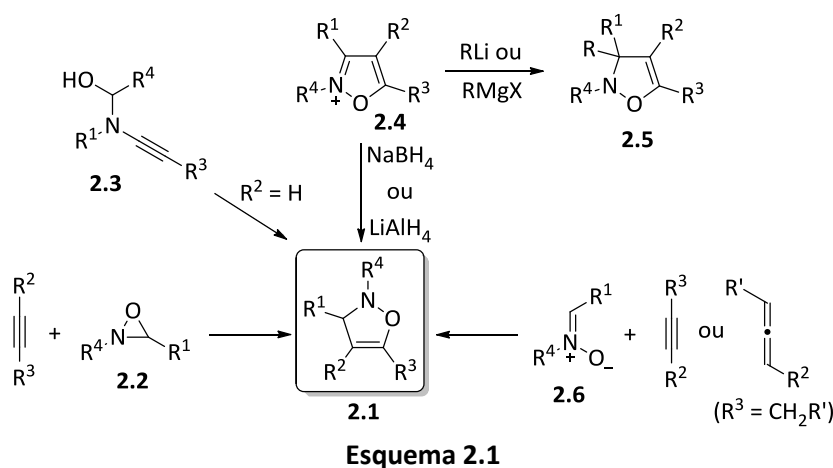


## 2.1 Introdução

4-Isoxazolininas (2,3-di-hidroisoxazóis, **2.1**) são uma classe de heterociclos presente num amplo número de moléculas bioactivas.<sup>1</sup> Para além desta característica, as 4-isoxazolininas são compostos valiosos como blocos de construção em síntese orgânica, uma vez que possuem uma ligação N-O lábil que pode facilmente sofrer clivagem. Nalguns casos, as 4-isoxazolininas formadas são instáveis e sofrem rearranjos *in situ* originando uma ampla gama de compostos cíclicos e acíclicos. Desta forma, são compostos alvo de diversos estudos, não só do ponto de vista estrutural, mas também sintético e mecanístico.<sup>2</sup>



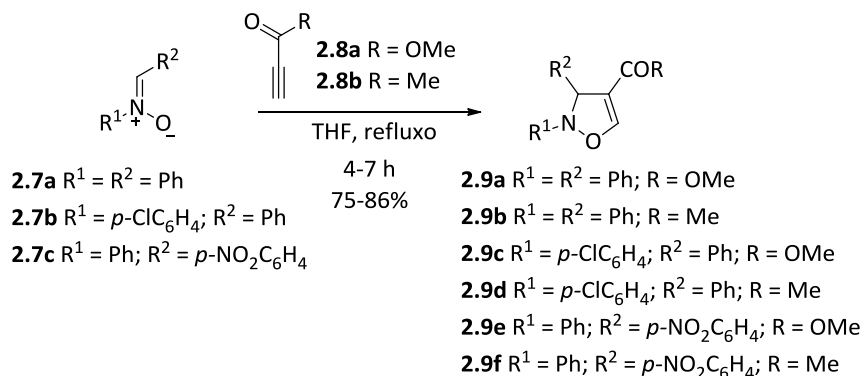
4-Isoxazolininas podem ser obtidas por ciclo-adição de oxazirinas **2.2** com alquinos, ciclização de *N*-hidroxilaminas propargílicas **2.3**, adição de reagentes de Grignard ou compostos organolíticos a sais isoxazólio **2.4** ou a sua redução com hidretos. No entanto, a estratégia principal para obter o anel de 4-isoxazolinina é a ciclo-adição 1,3-dipolar de nitronas **2.6** a alquinos ou alenos (Esquema 2.1).<sup>2a</sup>



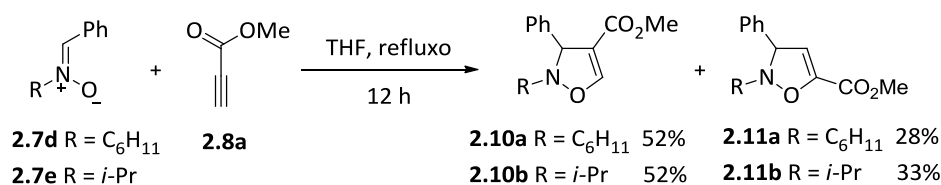
A ciclo-adição 1,3-dipolar entre nitronas e alquinos assimetricamente substituídos podem originar regioisómeros.<sup>3</sup> No entanto, a reacção é frequentemente regioselectiva, selectividade que pode ser explicada pela teoria das orbitais fronteira.<sup>4</sup>

Um exemplo da formação regioselectiva de 4-isoxazolininas substituídas na posição 4, é a ciclo-adição das nitronas **2.7a-c** com os alquinos assimétricos **2.8** (Esquema 2.2). No entanto, a reacção de nitronas substituídas com um grupo ciclohexilo ou isopropilo no átomo de nitrogénio (**2.7d** e **2.7e**) dá origem aos dois possíveis

regioisómeros, sendo o produto principal o composto substituído na posição 4 (Esquema 2.3).<sup>5</sup>

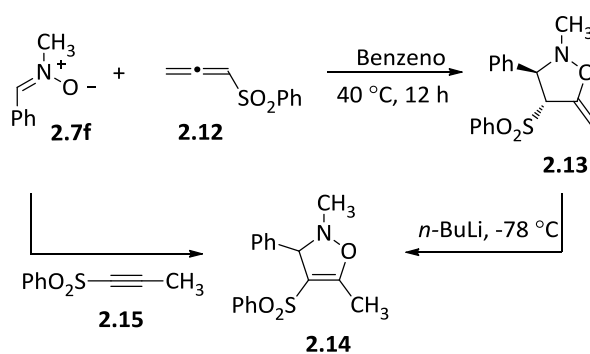


Esquema 2.2



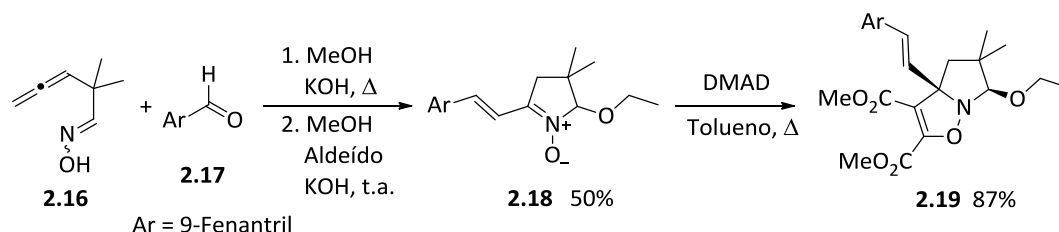
Esquema 2.3

4-Isoxazolininas podem também ser obtidas de forma regioselectiva através da ciclo-adição 1,3-dipolar de nitronas com alenos deficientes em electrões. De facto, a reacção da nitrona **2.7f** com o aleno **2.12** dá origem à formação regioselectiva do composto **2.13**. Este heterociclo quando tratado com base a baixas temperaturas rearranja para a 4-isoxazolinina **2.14**, heterociclo que pode também ser obtido directamente através da reacção entre a nitrona **2.7f** e o alquino **2.15** (Esquema 2.4).<sup>6</sup>



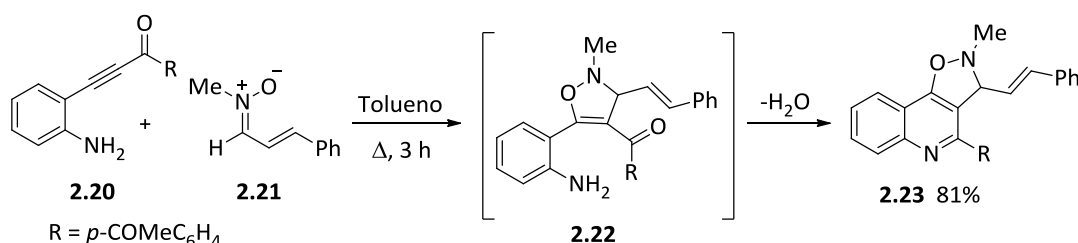
Esquema 2.4

A reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar da nitrona cíclica de cinco membros **2.18**, preparada por reacção do aleniloxima **2.16** com o aldeído **2.17** na presença de hidróxido de potássio, com acetilenodicarboxilato de dimetilo dá origem à formação diastereosselectiva da isoxazolina **2.19** com bom rendimento (Esquema 2.5).<sup>7</sup>



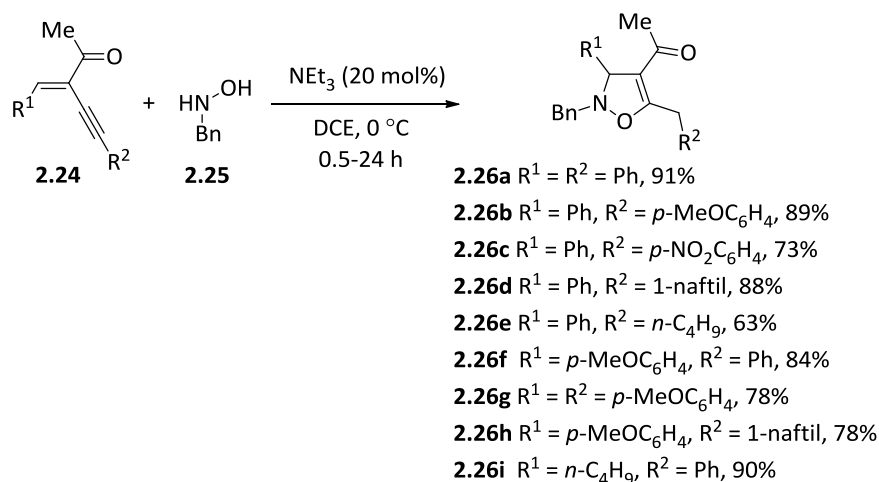
Esquema 2.5

A sequência de reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar/ciclo-condensação envolvendo nitronas e  $\beta$ -(2-amino-fenil)- $\alpha,\beta$ -inonas representa um método simples e eficiente para a síntese de isoxazolino[4,5-*c*]quinolinas. Assim, a ciclo-adição 1,3-dipolar regioselectiva da *N*-metil-nitrona **2.21** com o alquino **2.20**, resulta na formação da 4-isoxazolina **2.22**, a partir da qual se gera o núcleo de quinolina através da condensação entre os grupos amina e carbonilo (Esquema 2.6).<sup>8</sup> Este método permite a síntese de estruturas policíclicas complexas por dupla ciclização partindo de substractos acíclicos acessíveis. A reacção é também valiosa em termos de “economia de átomos”, uma vez que os produtos finais são a soma dos reagentes com perda de uma molécula de água.



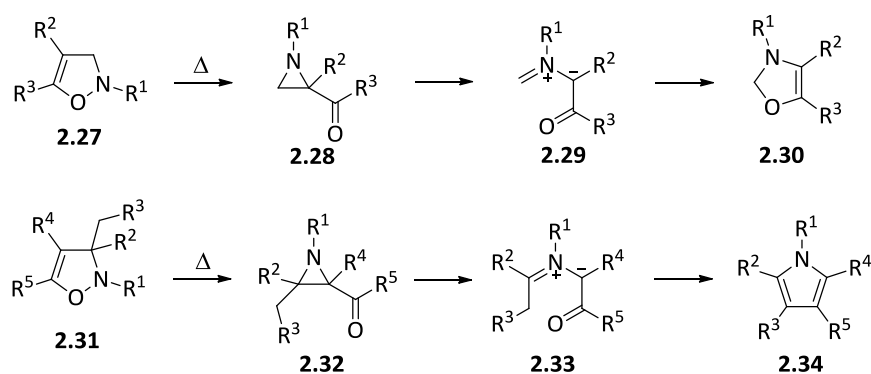
Esquema 2.6

4-Isoxazolininas podem ser preparadas a partir de but-1-en-3-inos conjugados e hidroxilaminas, através de reacções em cascata, adição nucleófila inter- e intramolecular. Efectivamente, a reacção em cascata dos alquinos deficientes em electrões **2.24** com *N*-benzil hidroxilamina **2.25**, catalisada por trietilamina, proporciona a síntese, eficiente e regioselectiva, de 4-isoxazolininas poli-substituídas **2.26** (Esquema 2.7).<sup>9</sup>



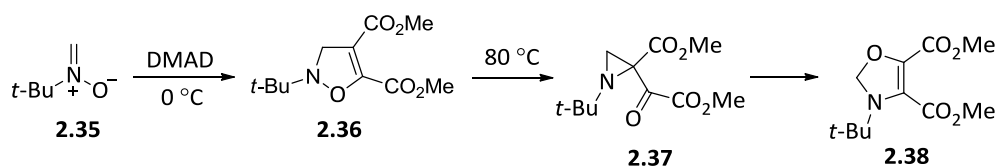
Esquema 2.7

As 4-isoxazolininas têm atraído considerável interesse como resultado da sua disponibilidade para participar em mecanismos de rearranjo. A reactividade deste anel deve-se principalmente à relativamente baixa estabilidade da ligação N-O associada ao sistema  $\pi$  presente na sua estrutura. A reactividade típica envolve a isomerização térmica para 2-acil-aziridinas **2.28** ou **2.32**. Os correspondentes íletos azometinos **2.29** ou **2.33** gerados por abertura conrotatória do anel de aziridina podem sofrer electrociclização para dar oxazolininas **2.30** ou sofrer migração protónica seguida de ciclização para dar pirróis **2.34** (Esquema 2.8). 4-Isioxazolininas **2.27** não substituídas em C-3 normalmente formam exclusivamente 4-oxazolininas, enquanto o rearranjo de 4-isioxazolininas **2.31** contendo um grupo metilo ou substituintes RCH<sub>2</sub> em C-3 dão origem a pirróis.<sup>1</sup>



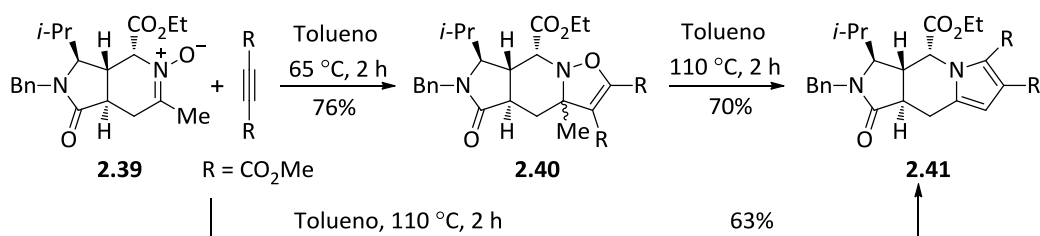
Esquema 2.8

A ciclo-adução 1,3-dipolar da *t*-butil-metil-nitrona **2.35** com acetileno dicarboxilato de dimetilo a 0 °C é uma reacção rápida dando quantitativamente a 4-isoxazolinina **2.36**. Este composto é bastante lábil termicamente, já que a 80 °C isomeriza para a 4-oxazolinina **2.38**. O intermediário chave nesta transformação é a acil-aziridina **2.37** que sofre rearranjo originando o produto final (Esquema 2.9).<sup>10</sup>



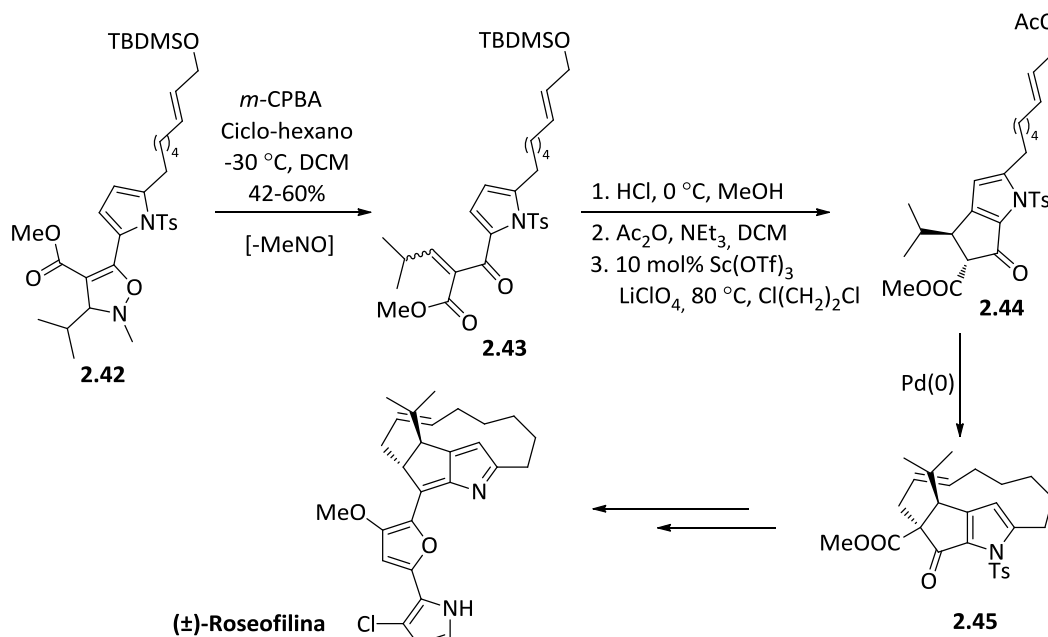
Esquema 2.9

O tratamento da nitrona **2.39**, derivada de amino ácidos, a refluxo de tolueno na presença de acetilenodicarboxilato de dimetilo produz o composto pirrólico **2.41**. A temperatura mais baixa é possível isolar o derivado de 2,3-di-hidroisoxazole **2.40**, que resulta da ciclo-adição [3+2]. O aquecimento a refluxo de tolueno do composto **2.40** dá origem ao respectivo pirrole quiral (Esquema 2.10).<sup>11</sup> Esta metodologia pode ser muito útil na síntese de potenciais modelos biológicos, uma vez que o composto **2.41** tem estrutura semelhante a alcalóides pirrolidínicos.



Esquema 2.10

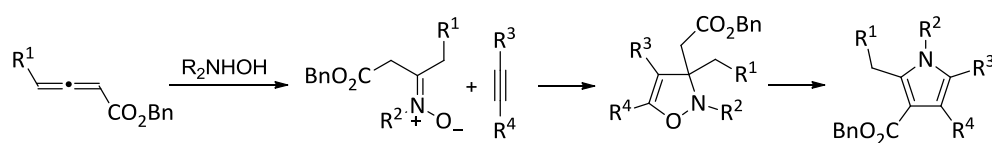
A oxidação do anel de 4-isoxazolina com *m*-CPBA dá origem a compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados por extrusão queletrópica de nitrosometano. Esta reactividade das 4-isoxazolininas revelou ser muito útil na síntese formal de ( $\pm$ )-roseofilina. A oxidação com *m*-CPBA a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  do composto **2.42**, seguida de eliminação de nitrosometano, dá origem ao  $\beta$ -ceto-éster **2.43**, que sofre ciclização de Nazarov para dar o  $\beta$ -ceto-pirrole **2.44**. A macro ciclização deste composto é promovida por paládio em condições controladas, originando o macro ciclo **2.45**, sendo este o precursor da síntese da ( $\pm$ )-roseofilina (Esquema 2.11).<sup>12</sup>



Esquema 2.11

Os pirróis e seus derivados são uma importante classe de heterocíclis. São unidades estruturais de muitos produtos naturais e produtos farmacêuticos e são também blocos de construção úteis para a síntese de várias moléculas bioativas. Embora existam na literatura diversas metodologias para a síntese de pirróis, o desenvolvimento de novas estratégias continuam a ser um tema de grande importância uma vez que pirróis continuam a ser de elevado interesse químico e biológico.<sup>13</sup>

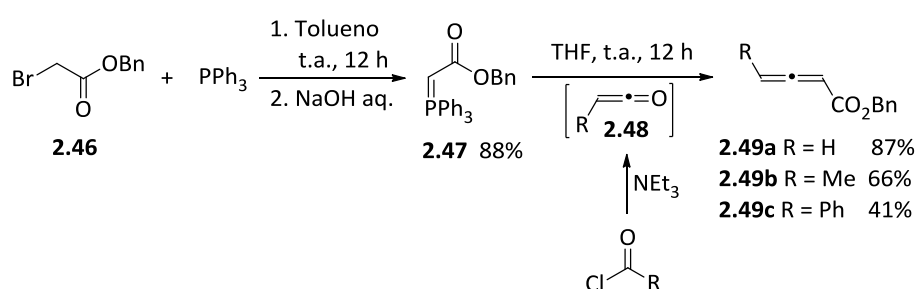
Seguindo o nosso interesse na utilização de alenos como materiais de partida para a síntese de derivados cíclicos e acíclicos, decidimos explorar a síntese de 4-isoxazolininas via ciclo-adição 1,3-dipolar de nitronas geradas a partir de alenos e subsequente rearranjo térmico para obter derivados de 4-isoxazolininas e pirróis (Esquema 2.12).



Esquema 2.12

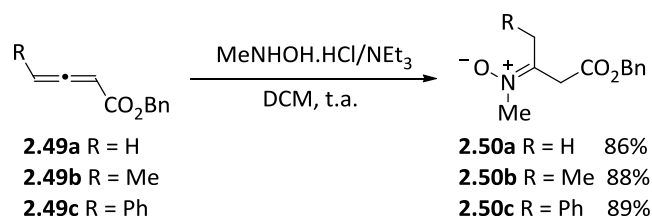
## 2.2 Alenoatos na Síntese de 4-Isoxazolinas e Pirróis

Os but-2,3-dienoatos de benzilo (**2.49**) são preparados via reacção de Wittig do ileto de fósforo **2.47** com os cetenos **2.48**, gerados *in situ* a partir dos respectivos cloretos de ácido na presença de trietilamina, seguindo um procedimento geral descrito na literatura.<sup>14</sup> Desta forma são obtidos os alenos pretendidos com bons rendimentos (41-87%). O ileto de fósforo **2.47** é sintetizado com bom rendimento (88%) através da reacção entre o bromoacetato de benzilo (**2.46**) e trifenilfosfina em tolueno à temperatura ambiente, seguido de tratamento com solução aquosa de hidróxido de sódio (Esquema 2.13).



Esquema 2.13

Os buta-2,3-dienoatos **2.49** são eficientemente convertidos nas correspondentes nitronas **2.50**, mediante a reacção com hidrocloreto de *N*-metil-hidroxilamina à temperatura ambiente na presença de trietilamina (Esquema 2.14). O isolamento das nitronas não requer purificação posterior à lavagem da fase orgânica com água seguida de evaporação do diclorometano. A trietilamina pode ser substituída por hidrogenocarbonato de sódio, tornando o isolamento das nitronas ainda mais fácil, apenas é necessário filtrar a mistura reaccional, seguindo-se a evaporação do solvente orgânico.

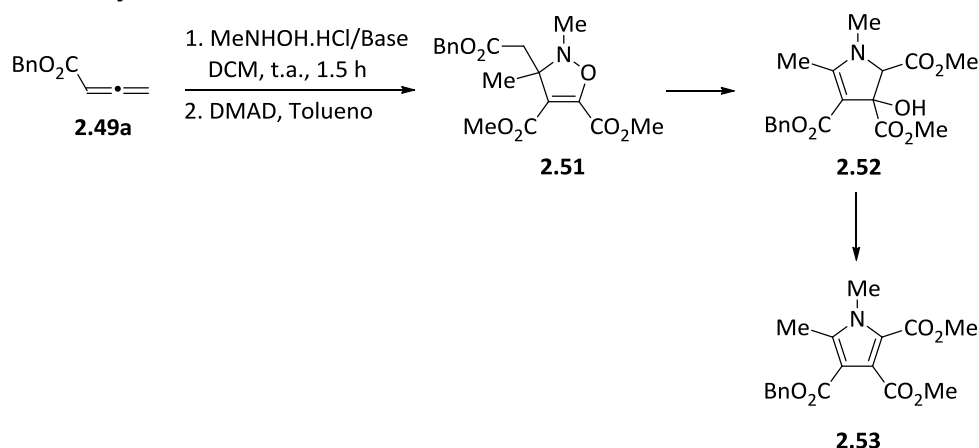


Esquema 2.14

Os resultados do estudo da reactividade da nitrona **2.50a**, gerada a partir do alenoato **2.49a**, com acetilenodicarboxilato de dimetilo estão apresentados na Tabela 2.1. A ciclo-adicção 1,3-dipolar, à temperatura ambiente durante 15 minutos, dá origem ao ciclo-aducto **2.51**, sendo este o único produto isolado, com 66% de rendimento

global (Reacção 1). A mesma 4-isoxazolina é obtida com rendimento um pouco mais baixo (59%), quando a reacção é efectuada a 50 °C durante 1 hora (Reacção 2). Curiosamente, a condensação da nitrona **2.50a** com DMAD a 120 °C resulta num composto não esperado que após a análise de dados espectroscópicos concluiu tratar-se do 3-hidroxi-2,3-di-hidro-1*H*-pirrole **2.52**, sendo este o único produto da reacção (Reacção 3).

**Tabela 2.1.** Reacção da nitrona **2.50a** com DMAD.



Reacção	Condições de reacção(2º passo)	Produtos (rendimento global %) <sup>a</sup>
1	t.a., 15 min	<b>2.51</b> (66%)
2	50 °C, 1 h	<b>2.51</b> (59%)
3	120 °C, 3 h	<b>2.52</b> (45%)
4	Micro-ondas, 40 °C, 1 min	<b>2.51</b> (57%)
5	Micro-ondas, 50 °C, 1 min	<b>2.51</b> (60%)
6	Micro-ondas, 60 °C, 1 min	<b>2.51</b> (78%) + <b>2.52</b> (3%)
7	Micro-ondas, 150 °C, 1 h	<b>2.52</b> (25%) + <b>2.53</b> (32%)
8	Micro-ondas, 200 °C, 15 min <sup>b</sup>	<b>2.53</b> (46%)
9	Micro-ondas, 250 °C, 5 min <sup>b</sup>	<b>2.53</b> (43%)

<sup>a</sup>Os rendimentos apresentados são calculados com base na quantidade de aleno.

<sup>b</sup>Reacção efectuada em 1,2,4-triclorobenzeno.

Nas Figuras 2.1, 2.2 e 2.3 estão representados os espectros de RMN protónico dos compostos **2.51**, **2.52** e **2.53**, respectivamente. No espectro protónico do composto **2.51** são facilmente identificáveis os sinais correspondentes ao sistema AB dos protões H-10 (2.71 e 2.98 ppm). Ao analisar o espectro de RMN protónico do composto **2.52**, observámos que os sinais do sistema AB não existiam e notámos a presença de dois singletos a 3.96 e 4.43 ppm que corresponderiam aos protões H-2 e do grupo hidroxilo (Figura 2.2). Por outro lado, este espectro não poderia corresponder ao pirrole **2.53** (Figura 2.3), uma vez que neste espectro apenas aparecem os singletos correspondentes aos grupos metilo (H-6, H-7, H-8 e H-9) e aos protões metilénicos do grupo benzilo (H-10), para além dos protões aromáticos.

Provámos que o singlete a 3.96 ppm observado no espectro de RMN protónico do 3-hidroxi-2,3-di-hidro-1*H*-pirrole **2.52** (Figura 2.2) corresponde ao protão do grupo



OH, uma vez que quando adicionamos D<sub>2</sub>O à amostra, este singlete desaparece, resultado da troca de um deutério pelo protão do grupo hidroxilo. O aparecimento de um singlete alargado a 4.68 ppm (Figura 2.4) é típico da molécula de HDO. Na Tabela 2.2 estão apresentadas as atribuições dos sinais do espectro de RMN protónico e de carbono 13 do composto **2.52**. A realização da experiência bidimensional de HMQC permitiu-nos identificar o carbono C-2 e confirmar que o sinal a 3.96 ppm (protão do OH) não tem carbono associado, uma vez que se encontra directamente ligado a um oxigénio.

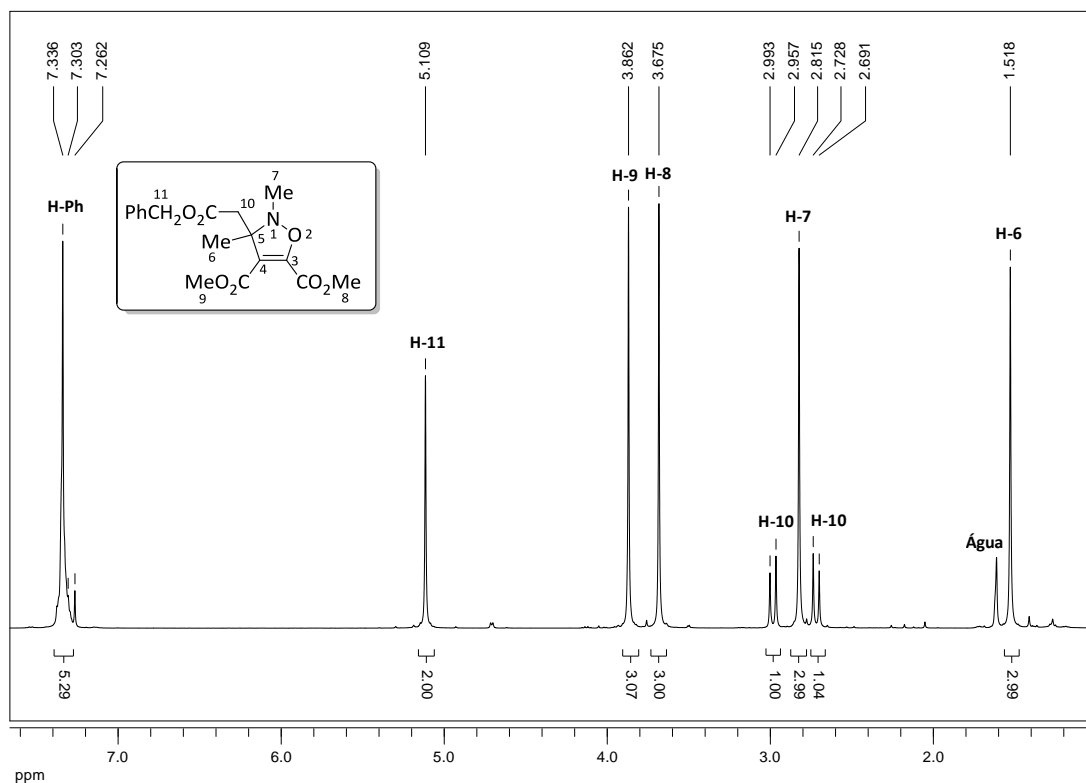


Figura 2.1. Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup>H da 4-izoxazolina **2.51** (CDCl<sub>3</sub>).

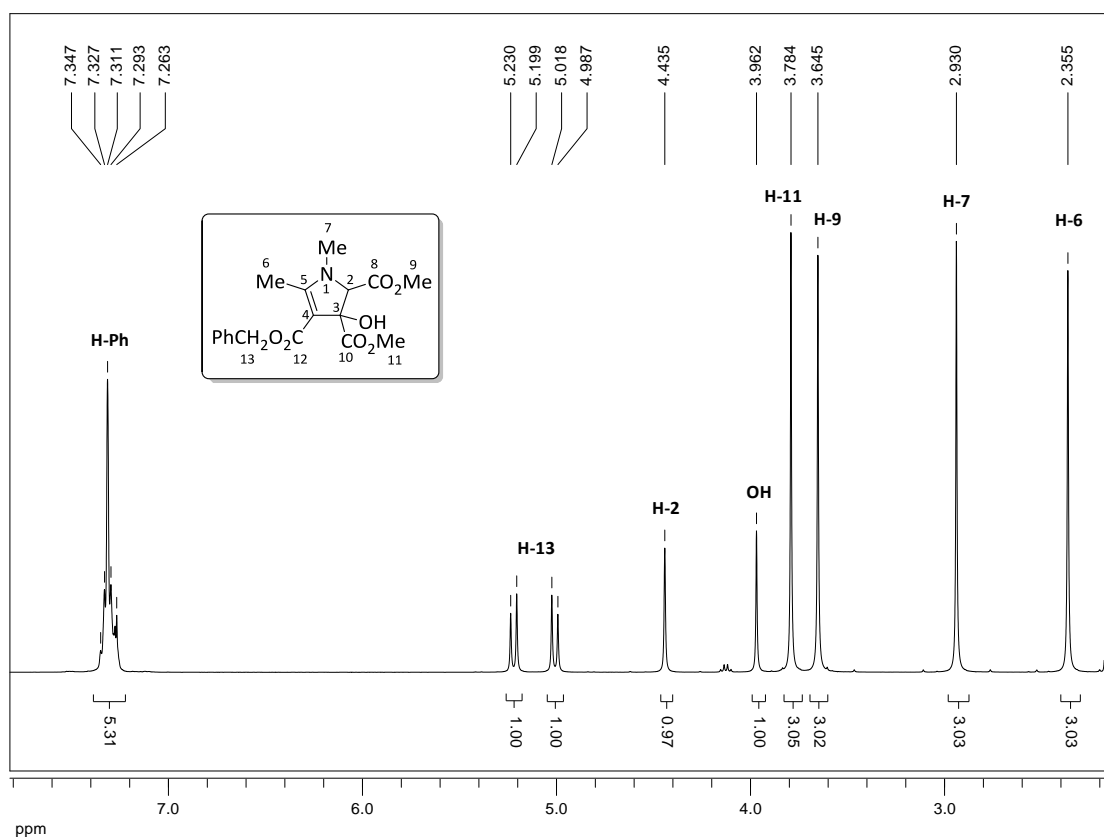


Figura 2.2. Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 3-hidroxi-2,3-di-hidro-1H-pirrole **2.52** ( $\text{CDCl}_3$ ).

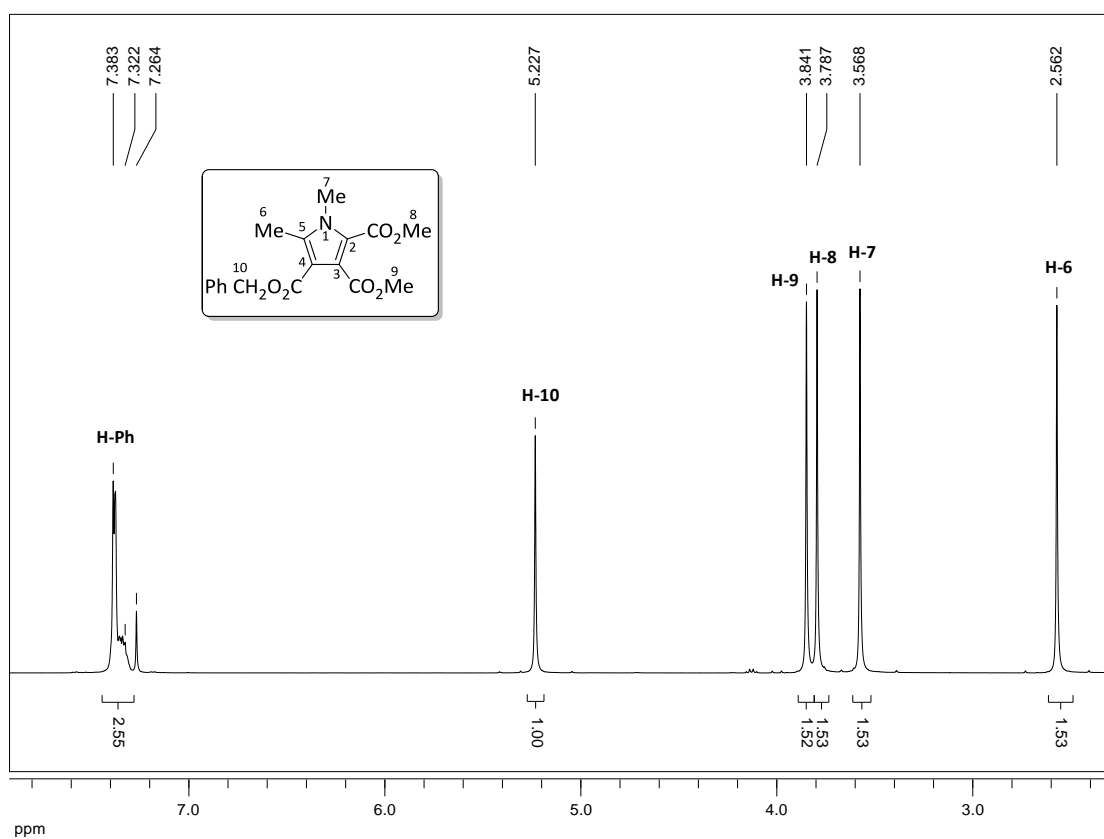
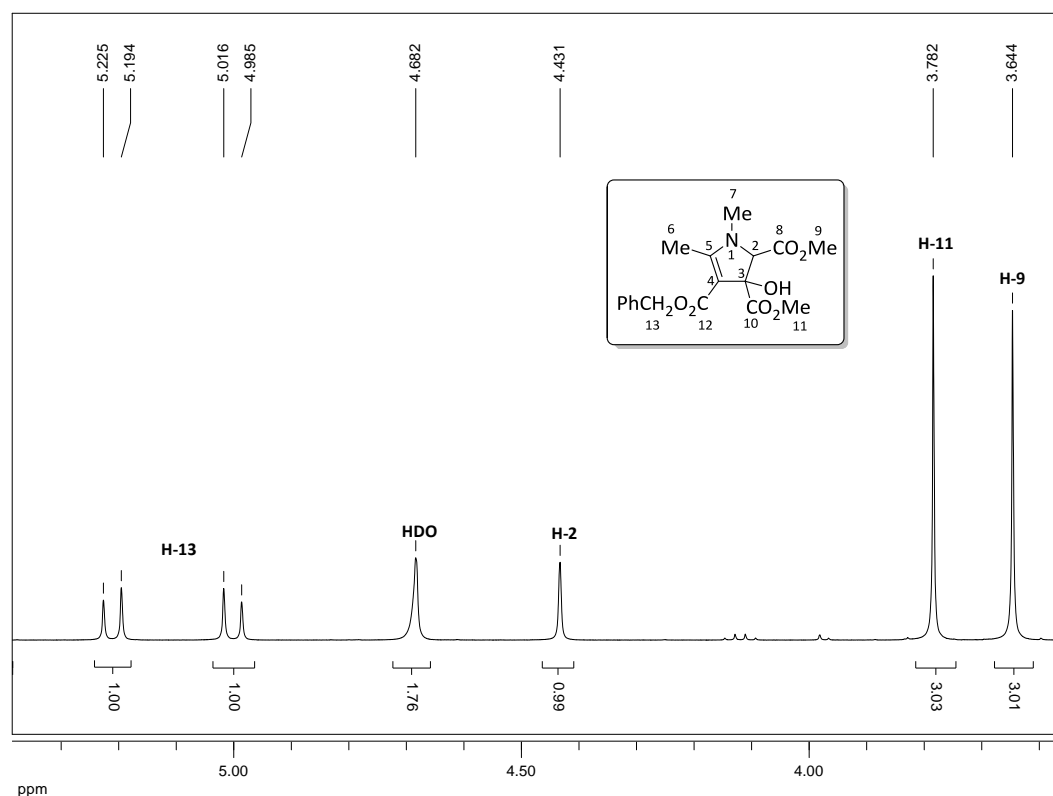
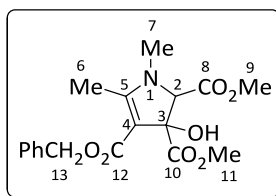


Figura 2.3. Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do pirrole **2.53** ( $\text{CDCl}_3$ ).



**Figura 2.4.** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  registado após a adição de  $\text{D}_2\text{O}$  do 3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-pirrole **2.52** ( $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ ).

**Tabela 2.2.** Desvios químicos de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para o composto **2.52**<sup>a</sup>.



Posição	$\delta$ (ppm) RMN $^1\text{H}$	$\delta$ (ppm) RMN $^{13}\text{C}$
6	2.36 (s, 3H)	12.6
7	2.93 (s, 3H)	32.5
9	3.65 (s, 3H)	52.4
11	3.78 (s, 3H)	53.4
2	4.43 (s, 1H)	74.3
13	5.00 (d, 1H, $J = 12.4$ Hz)	64.8
	5.21 (d, 1H, $J = 12.4$ Hz)	
3	---	81.1
4	---	100.5
5	---	164.4

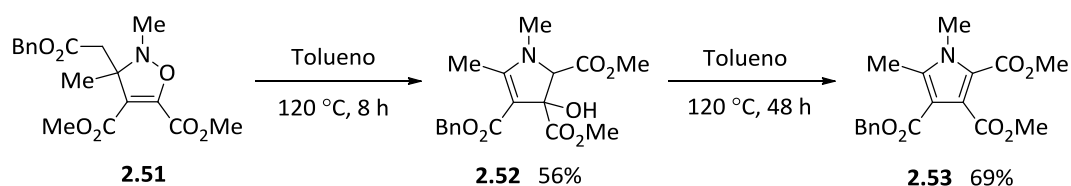
<sup>a</sup>Os desvios químicos do grupo fenilo e dos carbonos carbonílicos não foram incluídos.

A reacção da nitrona **2.50a** com DMAD sob irradiação de micro-ondas foi também explorada (Tabela 2.1). Assim, realizando a reacção assistida por micro-ondas a 40 °C durante apenas um minuto originou a 4-isoxazolina **2.51** com 57% de rendimento (Reacção 4). Quando a experiência é feita a 50 °C obtém-se o mesmo heterociclo com

60% de rendimento (Reacção 5). A irradiação a 60 °C durante 1 minuto permite a síntese da 4-isoxazolina **2.51** como produto maioritário (78%) juntamente com a formação do 2,3-di-hidro-1*H*-pirrole **2.52** com 3% de rendimento (Reacção 6).

A temperatura mais alta e tempo de reacção mais longo (150 °C, 1 hora) os produtos da ciclo-adicção 1,3-dipolar da nitrona **2.50a** com DMAD são o 2,3-di-hidro-1*H*-pirrole **2.52** (25%) e o 1*H*-pirrole **2.53** (32%) (Reacção 7). Aumentando a temperatura para 200-250 °C durante 5-15 minutos e utilizando 1,2,4-triclorobenzeno como solvente obtém-se exclusivamente o 1*H*-pirrole **2.53** com rendimentos moderados (Reacções 8 e 9).

Para provar que o composto **2.52** é um intermediário da conversão da 4-isoxazolina **2.51** no pirrole **2.53**, foi estudado o seu comportamento quando sujeito a termólise. Efectivamente, após o aquecimento a 120 °C numa solução em tolueno durante 8 horas a 4-isoxazolina **2.51** tinha sido toda consumida (controlo por TLC), obtendo-se o 2,3-di-hidro-1*H*-pirrole **2.52** com 56% de rendimento. Por outro lado, o aquecimento deste a 120 °C durante 48 horas dá origem à síntese do pirrole **2.53** com 69% de rendimento (Esquema 2.15). Estes resultados confirmam que o 2,3-di-hidro-1*H*-pirrole **2.52** resulta do rearranjo térmico da 4-isoxazolina **2.51**, que por desidratação dá origem ao pirrole **2.53**.



Esquema 2.15

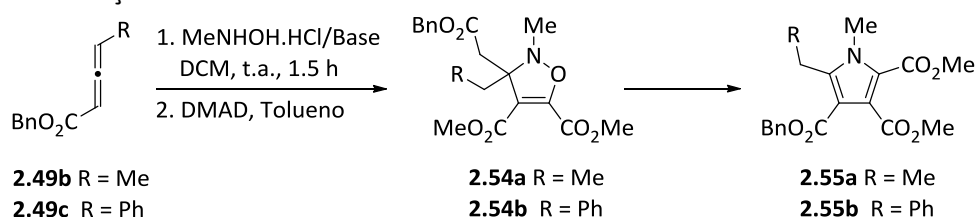
Continuámos o estudo, com a reacção dos alenos **2.49b** e **2.49c** com *N*-metil-hidroxilamina para gerar as correspondentes nitronas (**2.50b** e **2.50c**, respectivamente) seguida de ciclo-adicção com acetilendicarboxilato de dimetilo (Tabela 2.3). Efectuando a reacção da nitrona **2.50b** à temperatura ambiente durante 30 minutos, a 4-isoxazolina **2.54a** foi isolada com 42% de rendimento global (Reacção 1). Observou-se um pequeno decréscimo no rendimento quando a reacção foi mantida à temperatura ambiente por um período de tempo mais longo (Reacção 2). A reacção da nitrona **2.50b** com DMAD a 120 °C durante 20 horas dá o pirrole **2.55a** com rendimento baixo (Reacção 3).

O processo revelou ser mais eficiente quando que se utilizou a irradiação de micro-ondas para promover a ciclo-adicção 1,3-dipolar. Assim, a isoxazolina **2.54a** pode ser obtida com um rendimento global de 56% via ciclo-adicção induzida por micro-ondas a 60 °C durante apenas um minuto (Reacção 4). Por outro lado, o pirrole **2.55a** foi isolado com único produto com 35% de rendimento, quando a reacção foi realizada a 200 °C durante 15 minutos (Reacção 5). Neste caso, não houve evidência de formação do 3-hidroxi-2,3-di-hidro-1*H*-pirrole que resultaria do rearranjo térmico da 4-isoxazolina **2.54a**.

A reacção da nitrona **2.50c**, gerada a partir do aleno **2.49c** com *N*-metil-hidroxilamina, com DMAD realizada à temperatura ambiente durante 1 hora deu origem à 4-isoxazolina **2.54b** com 55% de rendimento global (Reacção 6), enquanto que, com um tempo de reacção mais longo se obteve o mesmo produto com um rendimento mais baixo (Reacção 7). Sob condições de termólise convencionais a ciclo-adição da nitrona **2.50c** com DMAD, originou o pirrole **2.55b** com 37% de rendimento (Reacção 8).

A reacção de ciclo-adição induzida por micro-ondas deu origem à síntese selectiva da 4-isoxazolina **2.54b** ou do pirrole **2.55b** dependendo das condições reaccionais (Reacções 9 e 10).

**Tabela 2.3.** Reacções das nitronas **2.50b** e **2.50c** com DMAD.



Reacção	Aleno	Condições de reacção (2 <sup>o</sup> Passo)	Produto (rendimento global %) <sup>a</sup>
1	<b>2.49b</b>	t.a., 30 min	<b>2.54a</b> (42%)
2	<b>2.49b</b>	t.a., 2 h	<b>2.54a</b> (38%)
3	<b>2.49b</b>	120 °C, 20 h	<b>2.55a</b> (18%)
4	<b>2.49b</b>	Micro-ondas, 60 °C, 1 min	<b>2.54a</b> (56%)
5	<b>2.49b</b>	Micro-ondas, 200 °C, 15 min <sup>b</sup>	<b>2.55a</b> (35%)
6	<b>2.49c</b>	t.a., 1 h	<b>2.54b</b> (55%)
7	<b>2.49c</b>	t.a., 4 h	<b>2.54b</b> (28%)
8	<b>2.49c</b>	120 °C, 24 h	<b>2.55b</b> (37%)
9	<b>2.49c</b>	Micro-ondas, 60 °C, 1 min	<b>2.54b</b> (52%)
10	<b>2.49c</b>	Micro-ondas, 200 °C, 15 min <sup>b</sup>	<b>2.55b</b> (39%)

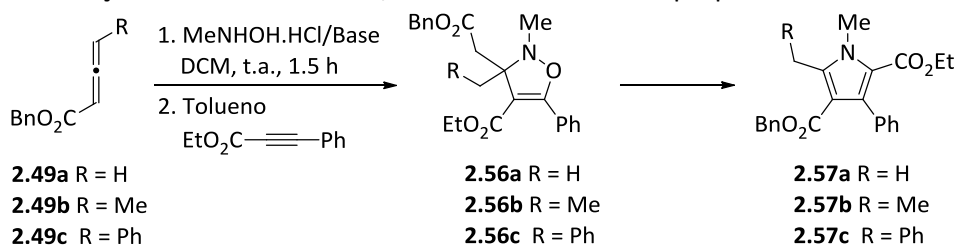
<sup>a</sup>Os rendimentos apresentados são calculados com base na quantidade de aleno.

<sup>b</sup>Reacção efectuada em 1,2,4-triclorobenzeno.

Tendo como objectivo avaliar as potencialidades deste método de síntese de heterociclos foi estudada a reactividade das nitronas **2.50** com fenilpropionato de etilo (Tabela 2.4).

À temperatura ambiente a ciclo-adição da nitrona **2.50a** deu a 4-isoxazolina **2.56a** de forma regiosselectiva (Reacções 1 e 2). O mesmo ciclo-aducto pode ser obtido com 54% de rendimento quando se promoveu a reacção a 50 °C durante 17 horas (Reacção 3). Por outro lado, a temperaturas mais elevadas (120 °C) foi obtido o pirrole **2.57a** como único produto de reacção com bom rendimento global (Reacção 4 e 5).

A ciclo-adição assistida por micro-ondas por um período de 10 minutos a 60 °C, seguido por irradiação a 120 °C por 3 minutos levou à síntese da 4-isoxazolina **2.56a** em 79% de rendimento (Reacção 6). No entanto, sob irradiação de micro-ondas a 120 °C durante 4 minutos, a reacção da nitrona **2.50a** com fenilpropionato de etilo originou a 4-isoxazolina **2.56a** com rendimento moderado (Reacção 7).

**Tabela 2.4.** Reacções das nitronas **2.50a**, **2.50b** e **2.50c** com fenilpropionato de etilo.

Reacção	Aleno	Condições de reacção (2º Passo)	Produtos (rendimento global %) <sup>a</sup>
1	<b>2.49a</b>	t.a., 48 h <sup>b</sup>	<b>2.56a</b> (59%)
2	<b>2.49a</b>	t.a., 6 d <sup>c</sup>	<b>2.56a</b> (35%)
3	<b>2.49a</b>	50 °C, 17 h <sup>c</sup>	<b>2.56a</b> (54%)
4	<b>2.49a</b>	120 °C, 48 h <sup>b</sup>	<b>2.57a</b> (57%)
5	<b>2.49a</b>	120 °C, 60 h <sup>c</sup>	<b>2.57a</b> (38%)
6	<b>2.49a</b>	Micro-ondas, 60 °C, 10 min + 120 °C, 3 min <sup>b</sup>	<b>2.56a</b> (79%)
7	<b>2.49a</b>	Micro-ondas, 120 °C, 4 min <sup>b</sup>	<b>2.56a</b> (44%)
8	<b>2.49a</b>	Micro-ondas, 200 °C, 15 min <sup>b,d</sup>	<b>2.57a</b> (62%)
9	<b>2.49b</b>	120 °C, 48 h <sup>b</sup>	<b>2.56b</b> (25%)
10	<b>2.49b</b>	120 °C, 5 d <sup>b</sup>	<b>2.56b</b> (25%) + <b>2.57b</b> (13%)
11	<b>2.49b</b>	Micro-ondas, 60 °C, 10 min + 120 °C, 3 min <sup>b</sup>	<b>2.56b</b> (24%)
12	<b>2.49b</b>	Micro-ondas, 120 °C, 10 min <sup>b</sup>	<b>2.56b</b> (28%)
13	<b>2.49b</b>	Micro-ondas, 200 °C, 15 min <sup>b,d</sup>	<b>2.57b</b> (36%)
14	<b>2.49c</b>	120 °C, 3.5 h <sup>b</sup>	<b>2.56c</b> (36%)
15	<b>2.49c</b>	Micro-ondas, 120 °C, 5 min <sup>b</sup>	<b>2.56c</b> (37%)
16	<b>2.49c</b>	Micro-ondas, 200 °C, 15 min <sup>b,d</sup>	<b>2.57c</b> (26%)

<sup>a</sup>Os rendimentos apresentados são calculados com base na quantidade de aleno. <sup>b</sup>1.5 equivalentes de fenilpropionato de etilo. <sup>c</sup>1 equivalente de fenilpropionato de etilo. <sup>d</sup>Reacção efectuada em 1,2,4-triclorobenzeno.

O pirrole **2.57a** pode ser obtido selectivamente com 62% de rendimento global, realizando a reacção induzida por micro-ondas a 200 °C durante 15 minutos (Reacção 8). A determinação estrutural do pirrole **2.57a** foi confirmada por RMN protónico e por uma experiência de NOESY (Figuras 2.5 e 2.6). No espectro de RMN protónico do composto **2.57a** (Figura 2.5) podemos identificar os sinais correspondentes aos protões dos grupos metilo em C-5 (H-6) a 2.59 ppm e em N-1 (H-7) a 3.86 ppm. De facto, no espectro de NOESY não se observa conectividade entre os protões do grupo metilo em N-1 (H-7) e os protões aromáticos do grupo fenilo proveniente do dipolarófilo. A única conectividade visível neste espectro é observada entre os protões do grupo metilo H-7 e os protões do grupo metilo H-6 (Figura 2.6). Estas observações permitem fazer a atribuição da regioquímica da reacção de ciclo-adição que conduziu à formação do pirrole tendo o éster etílico na posição 2 e o grupo fenilo na posição 3.

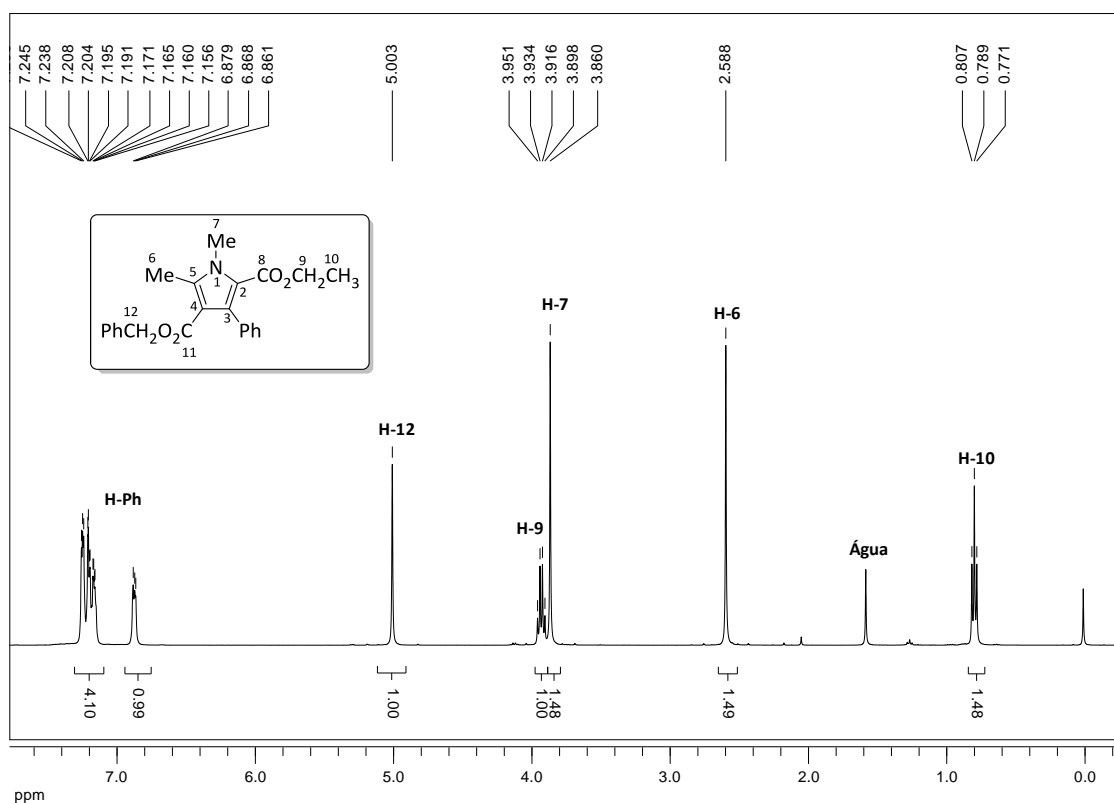


Figura 2.5. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do pirrole **2.57a** ( $\text{CDCl}_3$ ).

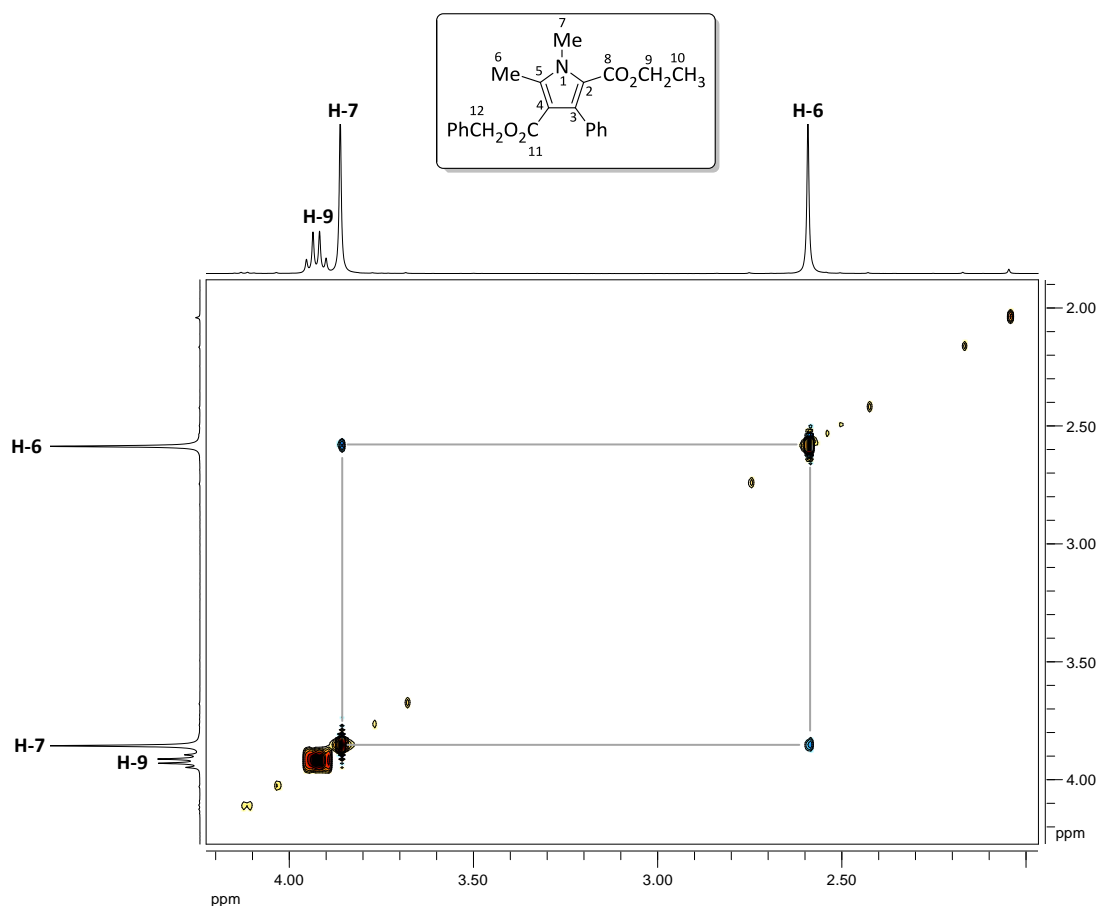
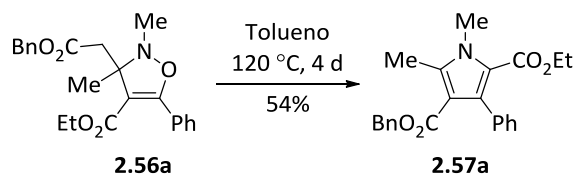


Figura 2.6. Espectro de NOESY do pirrole **2.57a** ( $\text{CDCl}_3$ ).

O pirrole **2.57a** foi também obtido por termólise da 4-isoxazolina **2.56a**. De facto, colocando a refluxo uma solução do composto **2.56a** em tolueno obteve-se o pirrole **2.57a** com 54% de rendimento através do rearranjo 4-isoxazolina/pirrole (Esquema 2.16).



Esquema 2.16

A nitrona **2.50b** reage igualmente com fenilpropiolato de etilo de forma regioselectiva (Tabela 2.4). Neste caso, a reacção realizada à temperatura ambiente não levou à síntese do esperado ciclo-aducto resultante da ciclo-adicção 1,3-dipolar. No entanto, a 4-isoxazolina **2.56b** pode ser isolada com 25% de rendimento global quando a reacção foi promovida a 120 °C durante 48 horas (Reacção 9). A termólise a 120 °C durante 5 dias deu a 4-isoxazolina **2.56b** e o pirrole **2.57b** com 25% e 13% de rendimento, respectivamente (Reacção 10). Seleccionando as condições de reacção apropriadas a ciclo-adicção induzida por micro-ondas da nitrona **2.50b** com fenilpropiolato de etilo permitiu a síntese selectiva tanto da 4-isoxazolina **2.56b** como do pirrole **2.57b** (Reacções 11-13).

Foi também estudada a reactividade da nitrona **2.50c** na presença de fenilpropiolato de etilo. A 4-isoxazolina **2.56c** pode ser obtida com um rendimento moderado efectuando a reacção sob aquecimento convencional ou sob irradiação de micro-ondas (Reacções 14 e 15). A reacção assistida por micro-ondas da nitrona **2.50c** realizada a 200 °C durante 15 minutos originou o pirrole **2.57c** com 26% de rendimento global (Reacção 16).

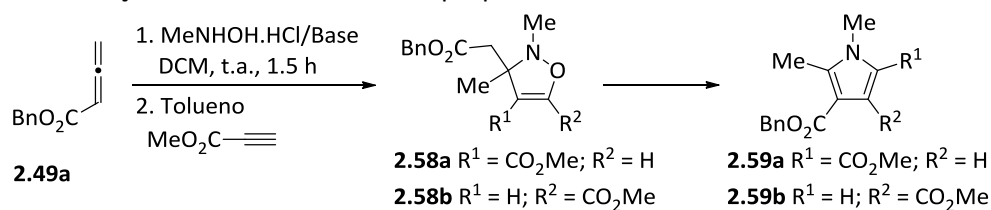
A nitrona **2.50a**, gerada a partir do aleno **2.49a** participa igualmente na reacção de ciclo-adicção com propiolato de metilo (Tabela 2.5). Surpreendentemente, a reacção de ciclo-adicção efectuada à temperatura ambiente deu o pirrole **2.59b**, sendo o único regioisómero formado (Reacções 1 e 2), enquanto que a 120 °C o pirrole **2.59a** foi o produto maioritário ou mesmo o único produto. De facto, com um tempo de reacção de 2.5 horas o pirrole **2.59a** foi isolado com 58% de rendimento juntamente com o pirrole **2.59b** com 9% de rendimento (Reacção 4) e com um tempo de reacção maior formou-se unicamente o pirrole **2.59a** com 58% de rendimento (Reacção 5).

A reacção de ciclo-adicção realizada a 50 °C durante 2 horas originou uma mistura de isoxazolinas **2.58** (Reacção 3). Estas isoxazolinas mostram baixa estabilidade quando deixadas à temperatura ambiente. Estes resultados indicam que a ciclo-adicção 1,3-dipolar da nitrona **2.50a** com propiolato de metilo origina uma mistura regioisómerica de 4-isoxazolinas, inseparáveis. No entanto, devido à falta de estabilidade dos ciclo-



aductos e com as condições de reacção apropriadas, podem ser isolados os pirróis **2.59a** ou **2.59b** como único produtos.

**Tabela 2.5.** Reacções da nitrona **2.50a** com propiolato de metilo.



Reacção	Condições de reacção (2 <sup>o</sup> passo)	Produtos (rendimento global %) <sup>a</sup>
1	t.a., 6.5 h	<b>2.59b</b> (43%)
2	t.a., 6 d	<b>2.59b</b> (31%)
3	50 °C, 2 h	<b>2.58a/2.58b</b> (40%)
4	120 °C, 2.5 h	<b>2.59a</b> (58%) + <b>2.59b</b> (9%)
5	120 °C, 20 h	<b>2.59a</b> (58%)
6	Micro-ondas, 50 °C, 2 min	<b>2.58a/2.58b</b> (47%)
7	Micro-ondas, 60 °C, 1 min	<b>2.58a/2.58b</b> (32%) + <b>2.59a</b> (14%)
8	Micro-ondas, 150 °C, 15 min	<b>2.59a</b> (23%)
9	Micro-ondas, 200 °C, 15 min <sup>b</sup>	<b>2.59a</b> (35%)

<sup>a</sup>Os rendimentos apresentados são calculados com base na quantidade de aleno.

<sup>b</sup>Reacção efectuada em 1,2,4-triclorobenzeno.

Mediante a análise destes resultados podemos concluir que a 4-isoxazolinina **2.58a** é mais estável do que a **2.58b**, uma vez que o aumento de temperatura favorece a síntese do pirrole **2.59a** (Reacções 4 e 5). Em consonância com esta observação, a cicloadição assistida por micro-ondas deveria favorecer a formação do pirrole **2.59a**. De facto, embora a irradiação por micro-ondas a 50 °C durante 2 minutos tenha dado as isoxazolininas **2.58** (Reacção 6), a 60 °C e 1 minuto de irradiação, formaram-se as isoxazolininas juntamente com o pirrole **2.59a** (Reacção 7) e a temperaturas mais elevadas foi obtido somente o pirrole **2.59a** (Reacções 8 e 9).

Nas Figuras 2.7 e 2.8 estão representados os espectros de RMN protónico dos pirróis **2.59a** e **2.59b**, respectivamente. O protão H-3 no composto **2.59a**, aparece sobreposto com os protões aromáticos do grupo benzilo, enquanto que no composto **2.59b** o protão pirrólico (H-2) aparece a 7.06 ppm, sendo facilmente distinguido dos protões aromáticos. A atribuição dos regioisómeros foi feita com base no espectro de NOESY do composto **2.59b** (Figura 2.9). Neste espectro pode observar-se a conectividade entre os protões do grupo metilo em N-1 (H-7) com os protões metílicos em C-5 (H-6) e também com o protão H-2, e não se observa conectividade entre os protões H-7 com os protões do grupo metilo do éster (H-8). Desta observação, resulta que o singlete a 3.51 ppm corresponde ao grupo metilo em N-1 e que os protões do grupo metilo do éster aparecem a 3.65 ppm. É possível igualmente concluir que o grupo carboxilato no pirrole **2.59b** está na posição 3 do anel pirrólico.

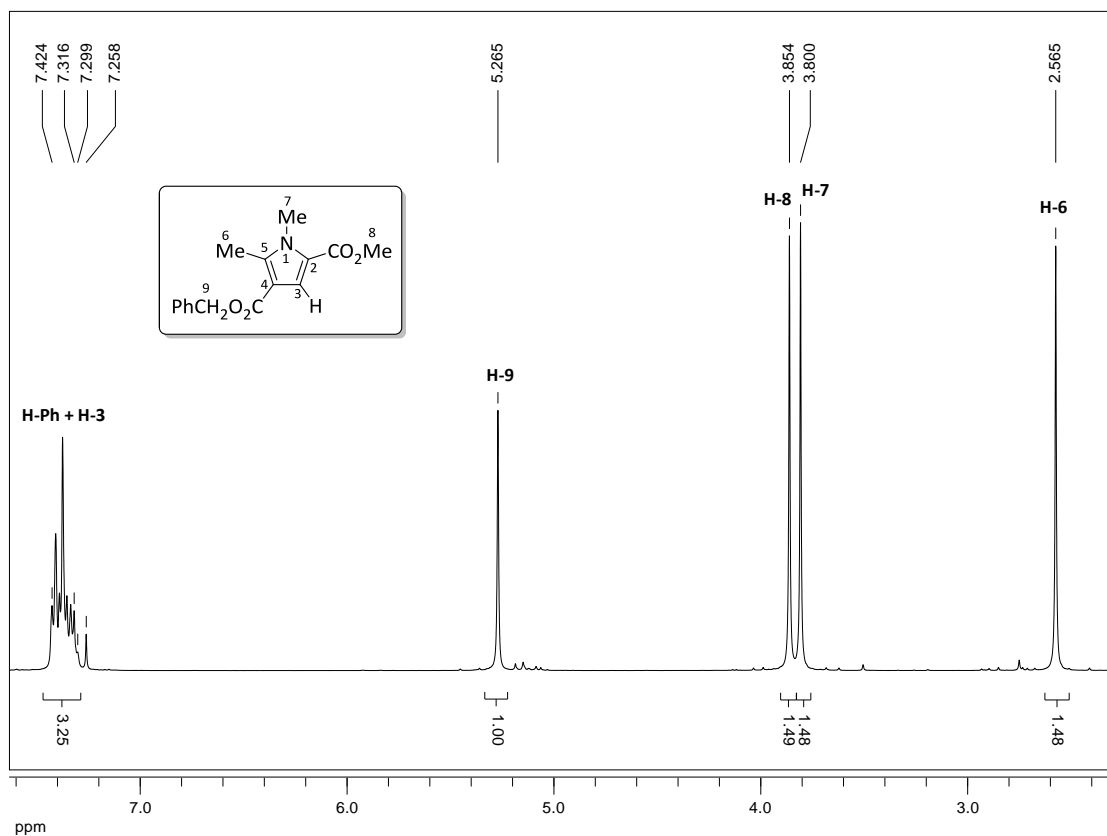


Figura 2.7. Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do pirrole 2.59a ( $\text{CDCl}_3$ ).

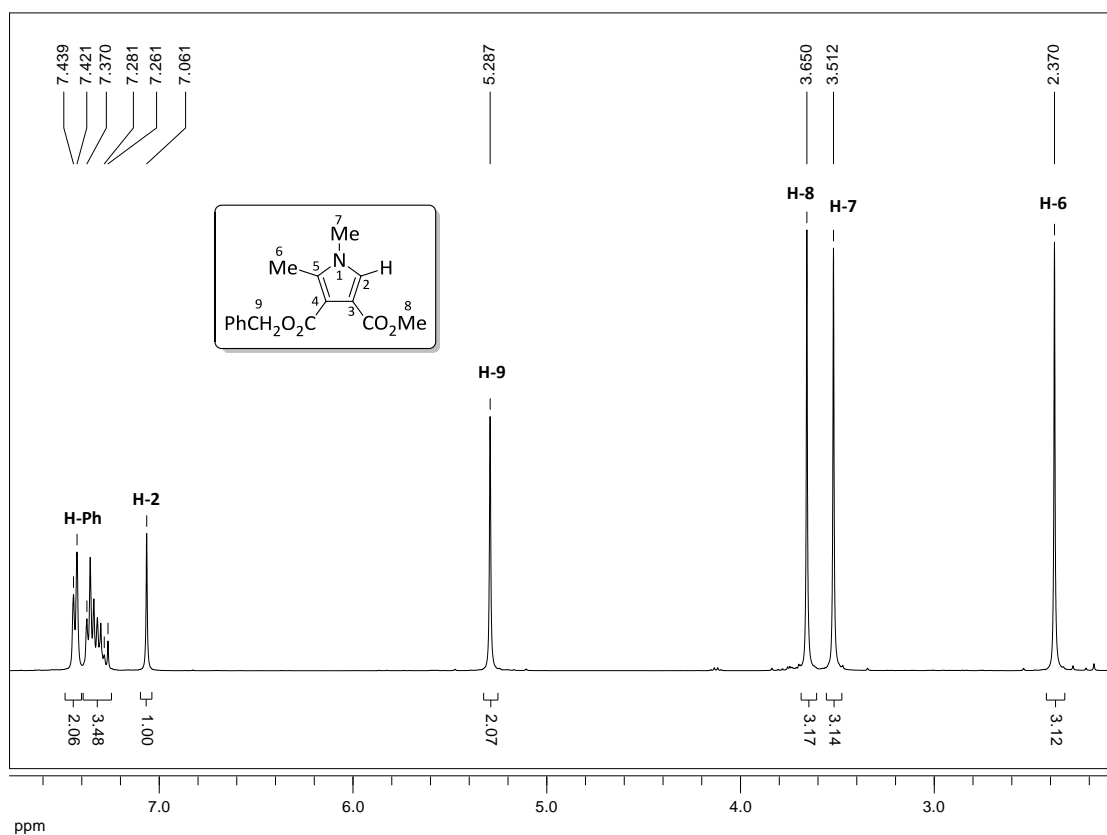


Figura 2.8. Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do pirrole 2.59b ( $\text{CDCl}_3$ ).

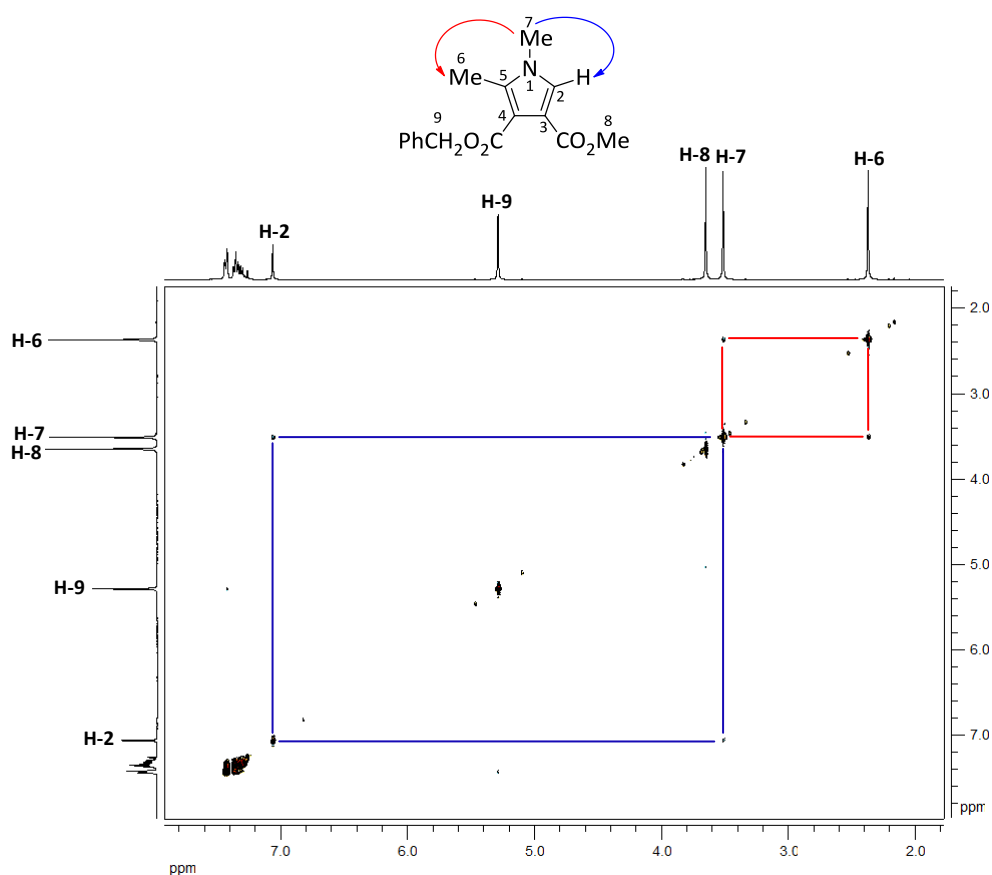
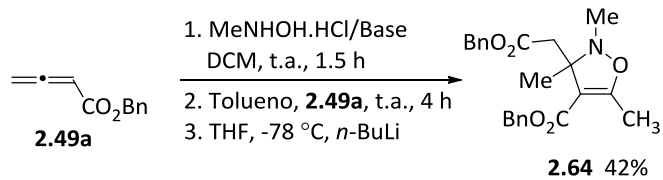
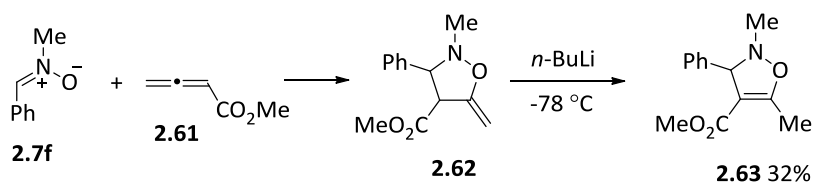


Figura 2.9. Espectro de NOESY do pirrole **2.59b** ( $\text{CDCl}_3$ ).

Padwa e colaboradores descreveram a reacção de *N*-metil-*C*-fenilnitrona com alenos (e.g. alenoato **2.61**) e observaram a formação de uma mistura estereoisomérica de metileno-isoxazolininas, que mediante o tratamento com *n*-butil-lítio a  $-78^\circ\text{C}$  sofriam rearranjo para as correspondentes 4-isoxazolininas (Esquema 2.17).<sup>6</sup>

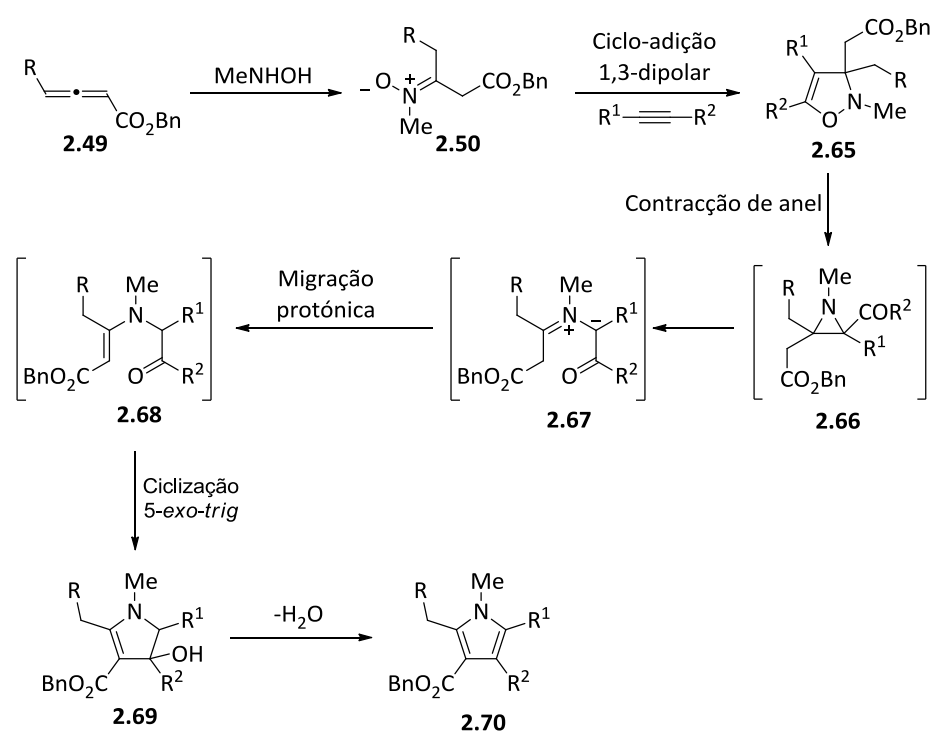
Por analogia com este resultado, explorámos a utilização do alenoato como precursor do dipolo e como dipolarófilo (Esquema 2.17). Assim, promoveu-se a cicloadição 1,3-dipolar da nitrona **2.50a**, utilizando como dipolarófilo o mesmo alenoato usado para gerar a nitrona (**2.49a**). Seguindo as condições experimentais propostas, a reacção da nitrona **2.50a** com o aleno **2.49a** foi realizada à temperatura ambiente durante 4 horas e em seguida realizou-se o tratamento com solução de *n*-butil-lítio em hexano, permitindo a formação da 4-isoxazolinina **2.64** de forma regioselectiva com 42% de rendimento global.



Esquema 2.17

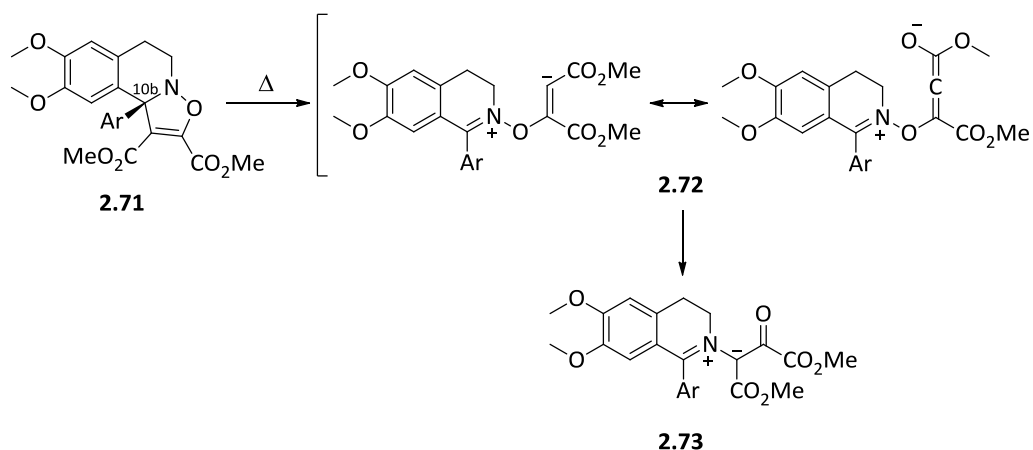
## 2.3 Discussão Mecânica e Cálculos Computacionais\*

A formação das 4-isoxazolininas e pirróis a partir de alenoatos pode ser explicada pelo mecanismo apresentado no Esquema 2.18. A ciclo-adição 1,3-dipolar das nitronas, geradas a partir dos alenoatos, origina as 4-isoxazolininas pretendidas (**2.65**). Estes heterociclos sofrem rearranjo térmico isomerizando para as 2-acil-aziridinas **2.66** via quebra da ligação N-O. Os correspondentes ileto azometino **2.67**, gerados via abertura conrotatória do anel de aziridina, experimentam migração protónica seguida de ciclização 5-*exo-trig* para dar os 2,3-di-hidro-1*H*-pirróis **2.69**, que são convertidos nos respectivos 1*H*-pirróis **2.70** via desidratação.



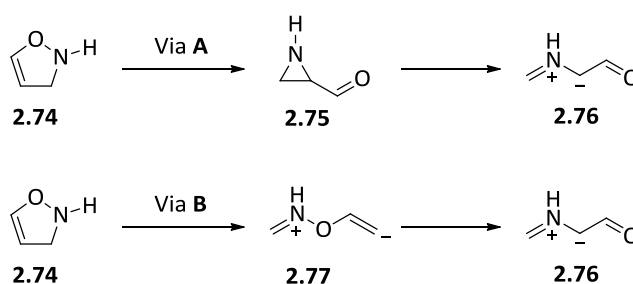
Esquema 2.18

Esta tem sido a interpretação mecânica proposta para a isomerização de 4-isoxazolininas com um grupo metilo ou metileno em C-3. No entanto, foi igualmente proposto um mecanismo alternativo para a indução térmica da conversão das 4-isoxazolininas em ileto azometino. De facto, a formação de ileto azometino **2.73** a partir de isoxazolo[3,2-*a*]isoquinolinas **2.71** foi racionalizada considerando um mecanismo de heterólise da ligação C3-C4 originando o consecutivo rearranjo 1,3-sigmatrópico em vez do mecanismo padrão que envolve as acil-aziridinas como intermediários, uma vez que o efeito dos substituintes em C-10b do composto **2.71** não permite a formação destes intermediários (Esquema 2.19).<sup>15</sup>



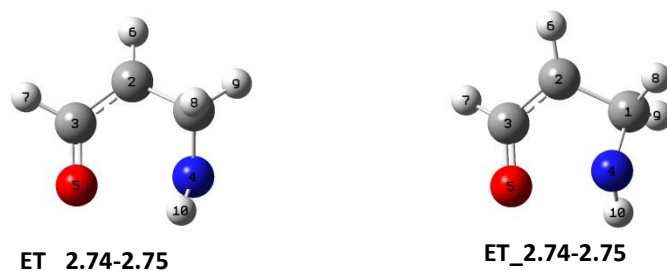
Esquema 2.19

Neste contexto, decidimos estudar a isomerização do sistema parental **2.74**, realizando cálculos computacionais. Foi efectuada uma pesquisa bastante completa de estados de transição correspondentes às duas vias possíveis representadas no Esquema 2.20 (Via **A** e **B**). No entanto, só foram encontrados estados de transição correspondentes à via **A**, que envolve a geração das 2-acil-aziridinas **2.75**.

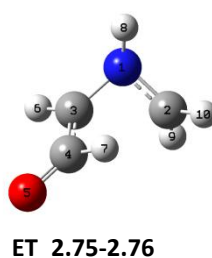


Esquema 2.20

Os cálculos computacionais foram realizados com o programa Gaussian 03<sup>16</sup> pelo método do funcional de densidade (DFT), B3LYP de três parâmetros funcionais, que inclui correcção de troca de gradiente Becke<sup>17</sup> e a correcção funcional Lee, Yang e Parr<sup>18</sup>, utilizando a função de base 6-31G\*<sup>19</sup>. Foram realizadas optimizações completas para as moléculas **2.74-2.76** e os mínimos encontrados foram confirmados através de análise vibracional. Foram encontrados quatro conformémeros diferentes para as estruturas **2.75** e **2.76** através da realização de um varrimento sobre a superfície de energia potencial ao longo das coordenadas relevantes. Foi realizada uma busca exaustiva dos estados de transição, seguindo a opção de auto-vector (EF), entre todos os mínimos encontrados na superfície de energia potencial. Todos os estados de transição encontrados foram caracterizados por ter apenas uma frequência imaginária (ver Apêndice 1). Nas Figuras 2.10 e 2.11 estão representados os estados de transição mais estáveis encontrados para o rearranjo 4-isoxazolina/ileto azometino. Foram realizados cálculos da coordenada de reacção intrínseca (IRC do inglês, Intrinsic Reaction Coordinate) para verificar se os estados de transição em consideração conectam os reagentes e os produtos esperados.

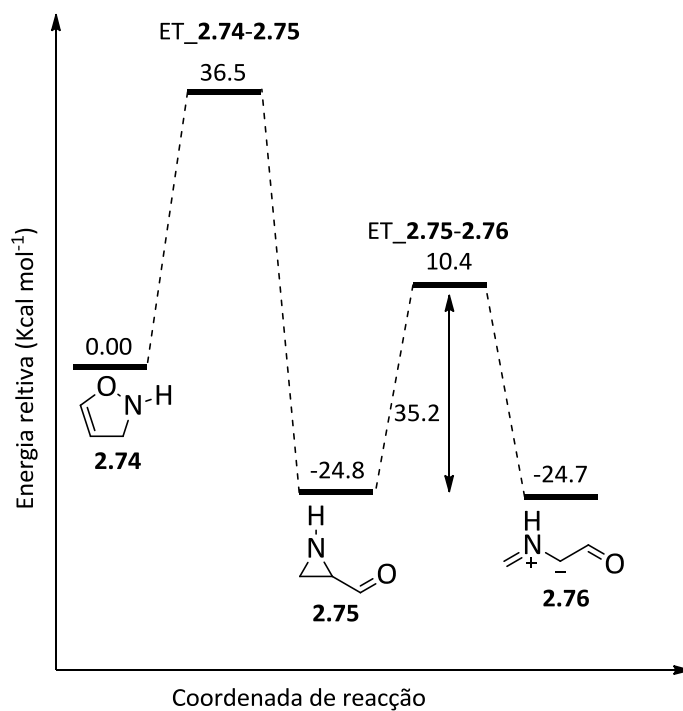


**Figura 2.10.** Estados de transição mais estáveis encontrados para o rearranjo 4-isoxazolina **2.74**/2-acil-aziridina **2.75**.



**Figura 2.11.** Estado de transição mais estável encontrado para o rearranjo 2-acil-aziridina **2.75**/ileto azometino **2.76**.

O perfil da energia potencial da isomerização térmica da 4-isoxazolina **2.74** para o ileto azometino **2.76** está representado na Figura 2.12. Como se pode ver, a contração de anel da 4-isoxazolina para a 2-acil-aziridina é um processo muito favorável. Por outro lado, a aziridina e o 1,3-dipolo, resultante da abertura de anel da aziridina, têm energia potencial semelhante. A geração do ileto azometino é sempre seguida de um processo de estabilização, mediante ciclização para dar oxazolinas ou transferência de próton seguido de ciclização originando os pirróis (para derivados contendo um grupo metilo ou metileno em C-3).<sup>1</sup> Assim, os cálculos computacionais corroboram a favorabilidade do rearranjo de 4-isoxazolinas a heterociclos de cinco membros via um intermediário 2-acil-aziridina.



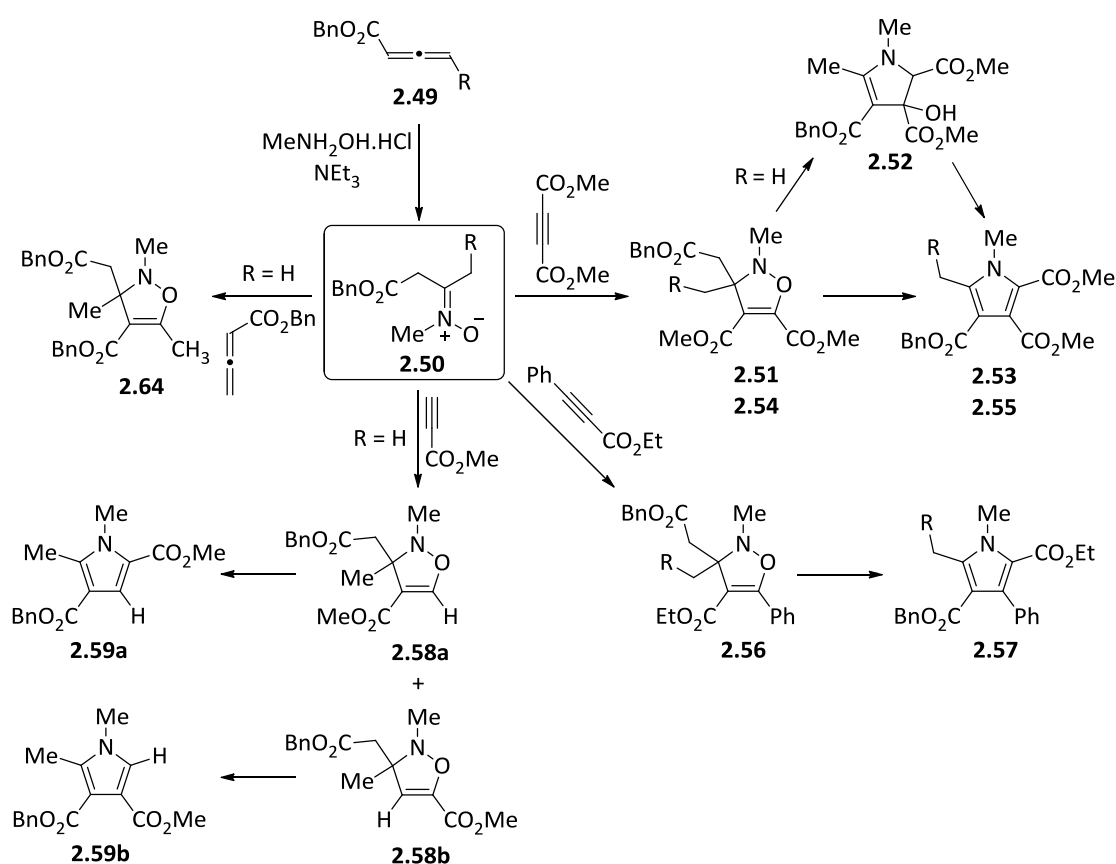
**Figura 2.12.** Perfil da energia potencial para a isomerização térmica da 4-isoxazolina **2.74** para o ileto azometino **2.76**, calculado com base no nível teórico B3LYP/6-31G\*.



## 2.4 Conclusão

Neste capítulo, obtivemos um conhecimento mais profundo da síntese de 4-isoxazolininas via ciclo-adição 1,3-dipolar de nitronas geradas a partir de alenoatos e do subsequente rearranjo térmico para pirróis. A ciclo-adição de nitronas e alquinos efectuada sob condições suaves conduziu à formação de 4-isoxazolininas, enquanto que, forçando as condições de reacção foram obtidos os correspondentes pirróis. Esta metodologia sintética foi bem sucedida utilizando tanto condições de reacção convencionais como por recurso a reacções induzidas por micro-ondas (Esquema 2.20).

Os cálculos computacionais reforçaram a viabilidade do mecanismo proposto para o rearranjo de 4-isoxazolininas para dar pirróis através de intermediários 2-acilaziridinas.<sup>20</sup>



Esquema 2.20

## Referências

1. a) A. G. Habeeb, P. N. P. Rao, E. E. Knaus, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2921-2927; b) R. D. Cramer, R. J. Jilek, S. Guessregen, S. J. Clark, B. Wendt, R. D. Clark, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6777-6791; c) M. E. Fraley, R. M. Garbaccio, G. D. Hartman, *PCT Int. Appl.* **2006**, *43*, (WO2006/023440).
2. a) T. M. V. D. Pinho e Melo, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3363-3376; b) N. V. Chukanov, V. A. Reznikov, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2011**, *60*, 379-399.
3. J. P. Freeman, *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 241-261.
4. J. Romanski, J. Józwiak, C. Chapuis, J. Jurczak, *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 2116-2131.
5. A. Liguori, R. Ottana, G. Romeo, G. Sindona, N. Uccella, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1247-1253.
6. A. Padwa, D. N. Kline, K. F. Koehler, M. Matzinger, M. K. Venkatramanan, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3909-3917.
7. M. Buchlovič, S. Man, K. Kislitsõn, C. Mathot, M. Potáček, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1821-1826.
8. G. Abbiati, A. Arcadi, F. Marinelli, E. Rossi, M. Verdecchia, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1027-1031.
9. X. Yu, B. Du, K. Wang, J. Zhang, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1876-1879.
10. J. E. Baldwin, R. G. Pudussery, A. K. Qureshi, B. Sklarz, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5325-5326.
11. W. V. Murray, D. Francois, A. Maden, I. Turchi, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3097-3099.
12. A. Y. Bitar, A. J. Frontier, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 49-52.
13. a) A. Furstner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3582-3603; b) B. A. Trofimov, L. N. Sobenina, A. P. Demenev, A. I. Mikhaleva, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2481-2506; c) V. Estévez, M. Villacampa, J. C. Menédez, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4402-4421.
14. T. M. V. D. Pinho e Melo, A. L. Cardoso, A. M. d'A. Rocha Gonsalves, J. Costa Pessoa, J. A. Paixão, A. M. Beja, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4830-4839.
15. N. Coşkun, S. Tunçman, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1345-1350.
16. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A., Jr.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.;

Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; González, C.; Pople, J. A. Gaussian 03, revision B.01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2004.

17. Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098-3100.
18. Lee, C. T.; Yang, W. T.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-789.
19. Frisch, M. J.; Head-Gordon, M.; Pople, J. A. *Chem. Phys. Lett.* **1990**, *166*, 281-289.
20. S. M. M. Lopes, C. M. Nunes, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6078-6084.

# Capítulo 3

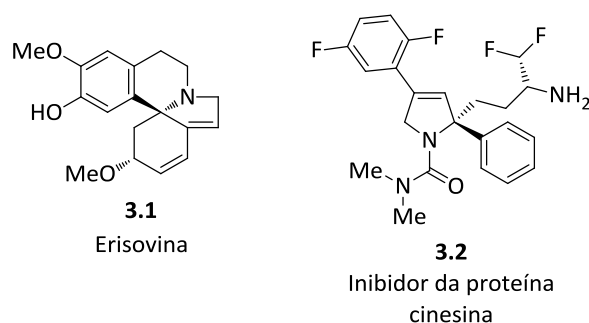
## Reacções de Ciclo-adição [3+2] Formais de Alenoatos

---

3.1 Introdução	68
3.2 Ciclo-adição [3+2] formal de Alenoatos Assistida por Micro-ondas	75
3.3 Ciclo-adição [3+2] formal de Alenoatos na presença de Fosfinas em Suporte Sólido	81
3.4 Conclusão	86
Referências	87

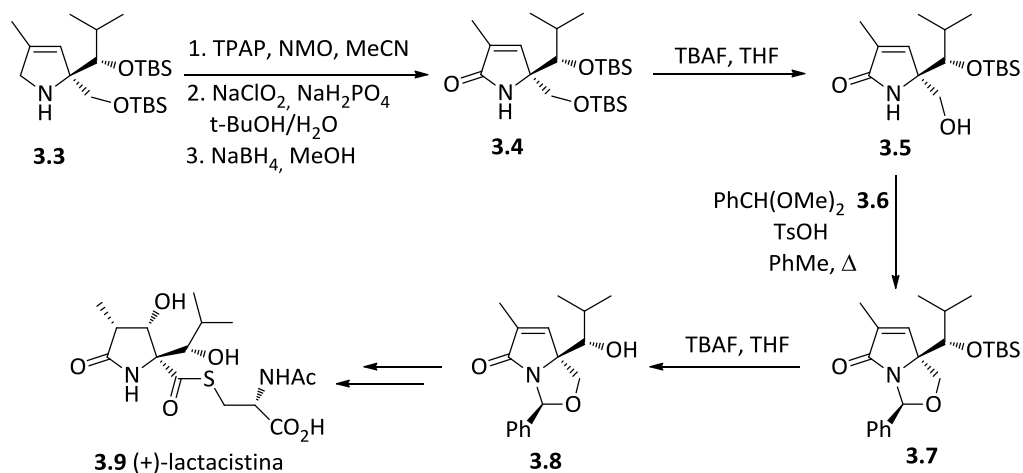
### 3.1 Introdução

3-Pirrolinas e seus derivados são grupos estruturais encontrados frequentemente em produtos naturais e moléculas bioativas. Exemplos conhecidos incluem o alcalóide erisovina (**3.1**)<sup>1a</sup>, isolado de uma árvore encontrada nas matas brasileiras e que apresenta actividade anti-fúngica. O composto **3.2**<sup>1b</sup> revelou ser um potente inibidor da proteína cinesina, permitindo inibir o crescimento tumoral em linhas celulares resistentes a outros mecanismos de tratamento (Figura 3.1). No entanto, 3-pirrolinas são heterociclos que têm despertado muito interesse não só pela semelhança estrutural com pirrolidinas e pirróis<sup>2</sup>, mas também devido à sua utilização como intermediários chave em síntese orgânica.<sup>3</sup>



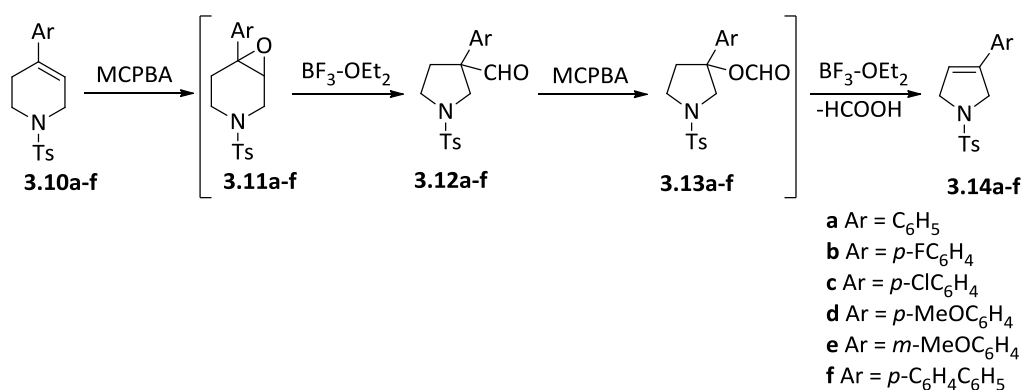
**Figura 3.1.** Compostos bioativos que contêm o anel 3-pirrolina.

A síntese do produto natural (+)-lactacistina (**3.9**) descrita no Esquema 3.1 é um exemplo da utilização dum 3-pirrolina como bloco de construção em síntese orgânica. A pirrolina **3.3** é oxidada por forma a obter a 3-pirrolidinona **3.4**, que sofre desprotecção do grupo álcool primário originando o composto **3.5**. Subsequentemente a reacção com o acetal **3.6** dá origem à lactama bicíclica **3.7** como único diastereoisómero. A desprotecção do álcool secundário produz o heterociclo **3.8** que é posteriormente convertido na molécula alvo.<sup>4</sup>

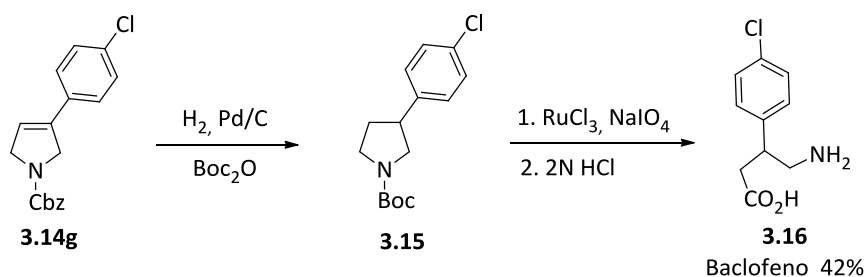


Esquema 3.1

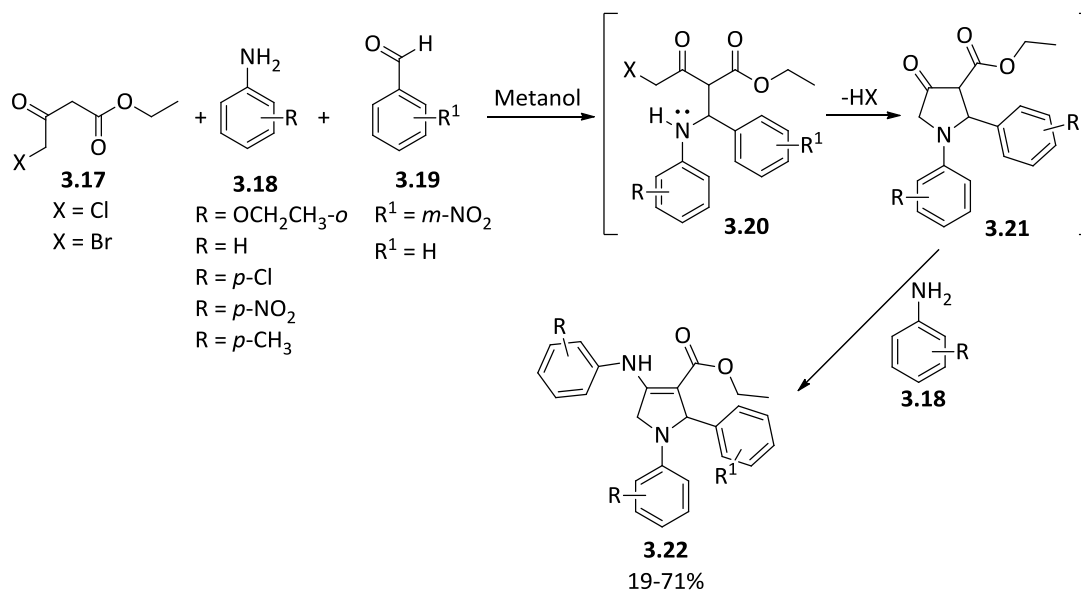
O tratamento de 4-aryl-1,2,5,6-tetra-hidropiridinas **3.10** com ácido *m*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA) e complexo de trifluoreto de boro-éter etílico ( $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ ) leva à formação das 3-aryl-pirrolinas **3.14**. O mecanismo de reacção proposto pelos autores envolve a geração dos epóxidos **3.11**, seguido de contracção do anel de piperidina para dar os aldeídos **3.12**, que após a oxidação de Baeyer-Villiger dão as pirrolidinas **3.13**. A eliminação de ácido fórmico leva à formação das 3-aryl-pirrolinas **3.14** (Esquema 3.2).<sup>5</sup> Tirando partido desta metodologia sintética foi preparada a 3-aryl-pirrolina **3.13g** para posterior utilização na síntese de baclofen, um relaxante muscular utilizado no tratamento da espasticidade associada à esclerose múltipla. Assim, a hidrogenação catalisada por paládio do heterociclo **3.14g** dá origem à pirrolidina **3.15**, que por oxidação selectiva com óxido de ruténio e subsequente hidrólise em meio ácido origina baclofeno (**3.16**) com 42% de rendimento (Esquema 3.3).<sup>5</sup>



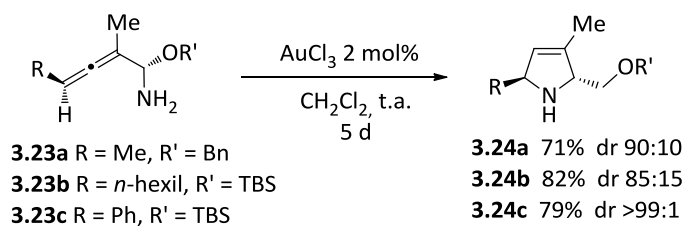
Esquema 3.2



Tendo em conta a aplicabilidade das 3-pirrolinas, a síntese eficiente destes heterociclos tem despertado muito interesse. Sobolev e seus colaboradores desenvolveram um método para a síntese de 3-pirrolinas-1,2,3,4-tetra-substituídas, utilizando um sistema de quatro componentes.<sup>6</sup> A condensação prossegue através da adição de aminas aromáticas **3.18** a aldeídos **3.19** para gerar bases de Shift que reagem com os  $\gamma$ -halo- $\beta$ -ceto-ésteres **3.17** para formar os intermediários **3.20**. Após ciclização formam-se as pirrolidinonas **3.21** que por adição do segundo equivalente de amina aromática **3.18** origina os derivados de 3-pirrolinas poli-substituídas **3.20** (Esquema 3.4). Estas 3-pirrolinas podem ser muito úteis na síntese de novos heterociclos com propriedades farmacológicas.<sup>6</sup>

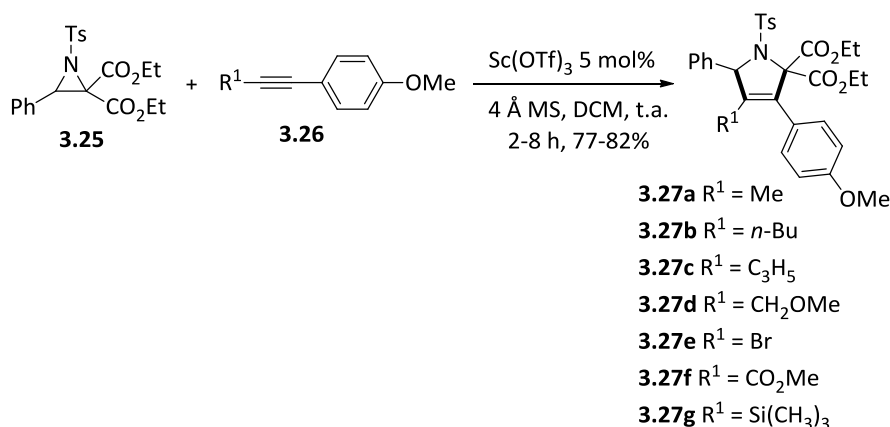


3-Pirrolinas quirais podem ser sintetizadas a partir de  $\alpha$ -alenilaminas enantiomericamente puras mediante ciclo-isomerização catalisada por ouro. Efectivamente, o tratamento das  $\alpha$ -alenilaminas **3.23** diastereomericamente puras com tricloreto de ouro sob condições suaves dá origem às 3-pirrolinas **3.24**, com transferência completa de quiralidade (Esquema 3.5).<sup>7</sup>



Esquema 3.5

Entre as estratégias de síntese das 3-pirrolinas conhecidas, encontra-se a cicloadição 1,3-dipolar de iletos azometino com alquinos. Efectivamente, a cicloadição [3+2] formal catalisada por triflato de escândio, de alquinos com iletos azometino, gerados a partir da clivagem selectiva da ligação C-C da *N*-tosil-aziridina **3.25**, sob condições suaves, dá origem à síntese de 3-pirrolinas poli-substituídas **3.27** de forma regioselectiva (Esquema 3.6).<sup>8</sup>

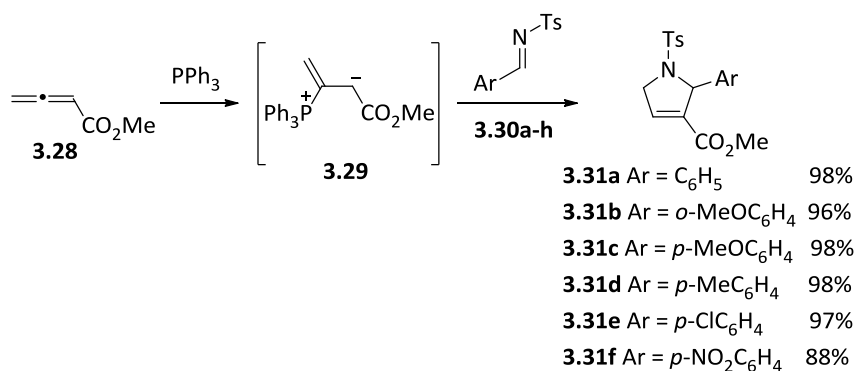


Esquema 3.6

As reacções de cicloadição 1,3-dipolar formal de alenos deficientes em electrões catalisadas por fosfinas com iminas ou alquenos é um método muito versátil para a síntese de anéis de cinco membros, nomeadamente 3-pirrolinas e ciclopentenos, partindo de reagentes acessíveis.

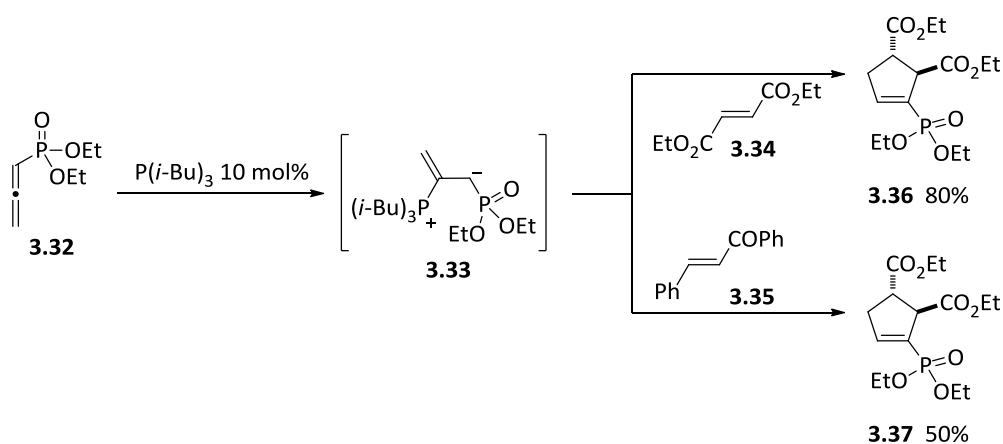
Alenoatos reagem com iminas na presença de fosfinas através da formação de um intermediário ziteriónico resultante da adição da fosfina ao alenoato, para dar 3-pirrolinas (Esquema 3.7). Um exemplo ilustrativo é a reacção do alenoato **3.28** com a trifenilfosfina para gerar a espécie dipolar **3.29** que é interceptado pelas *N*-tosiliminas aromáticas **3.30** originando as 3-pirrolinas **3.31** com bons rendimentos (ver Capítulo 1).<sup>9</sup>





Esquema 3.7

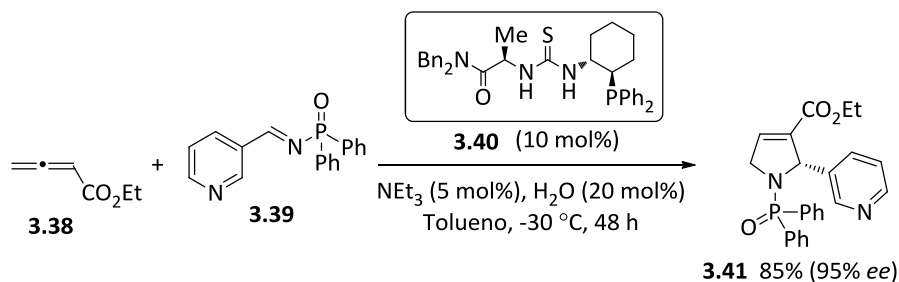
Da mesma forma, a reacção do aleno **3.32** com tri-isobutilfosfina resulta na formação do intermediário dipolar **3.33**, que pode ser interceptado por alquenos deficientes em electrões. Assim, a ciclo-adicção [3+2] formal com fumarato de dietilo (**3.34**) ou com a chalcona **3.35** origina os ciclopentenos **3.36** e **3.37**, respectivamente. A reacção ocorre com retenção da estereoquímica dos alquenos, obtendo-se os correspondentes isómeros *trans* (Esquema 3.8).<sup>10</sup>



Esquema 3.8

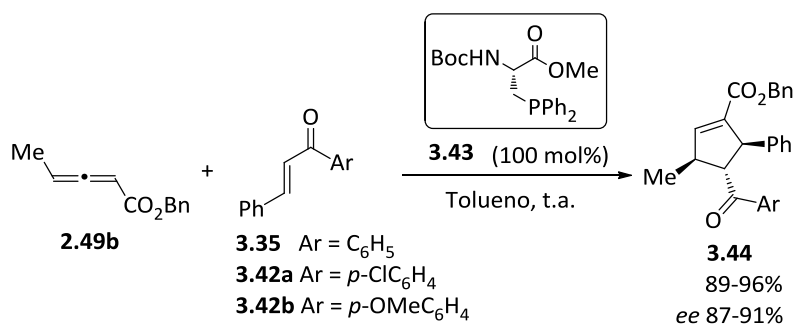
A versão assimétrica deste tipo de ciclo-adicções utilizando catalisadores quirais é uma forma de obter pirrolinas e ciclopentenos de forma enantioselectiva.

A ciclo-adicção [3+2] formal do aleno **3.38** com a imina **3.39**, efectuada na presença de quantidades catalíticas da fosfina quiral **3.40**, a baixas temperaturas origina a formação da 2-aryl-3-pirrolina **3.41** com bom rendimento e 95% de excesso enantiomérico (Esquema 3.9).<sup>11</sup>



Esquema 3.9

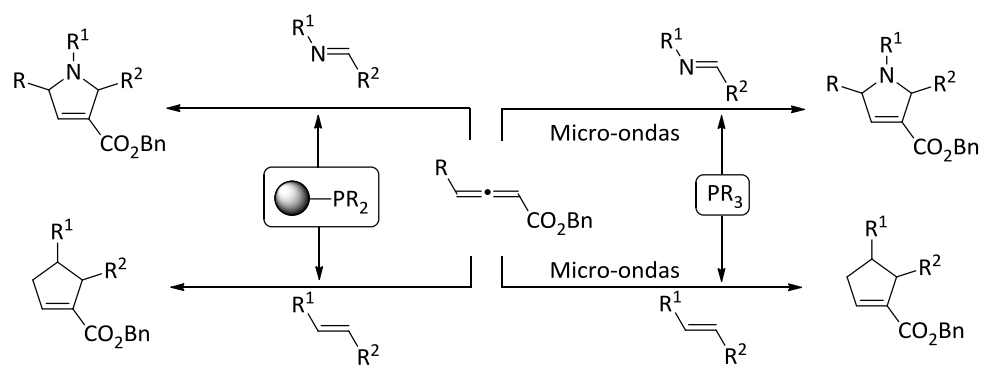
A utilização da fosfina quiral **3.43** como catalisador da reacção do aleno **2.49b** com as chalconas **3.35** e **3.42** permite igualmente a síntese de ciclopentenos quirais **3.44**. Para além da reacção ser regio- e diastereosselectiva os produtos são obtidos com elevados excessos enantioméricos (Esquema 3.10).<sup>12</sup>



Esquema 3.10

Dado que a síntese de derivados de 3-pirrolinas e ciclopentenos é de elevado interesse químico e biológico, é cada vez maior a procura de novos e eficientes métodos para a obtenção destes compostos. Tendo em conta a versatilidade da reactividade de alenos como blocos de construção em síntese orgânica, traçámos o objectivo de explorar a ciclo-adição [3+2] formal de alenoatos com iminas activadas e alquenos deficientes em electrões catalisada por fosfinas, sob irradiação de microondas (Esquema 3.11).

Por outro lado, a procura de novos catalisadores para este tipo de ciclo-adição, levou-nos a explorar a reactividade de alenos na presença de catalisadores heterogéneos, nomeadamente fosfinas em suporte sólido (Esquema 3.11).

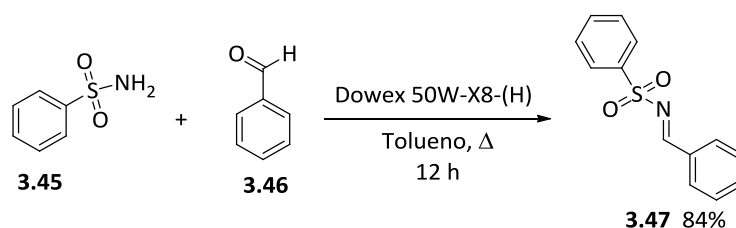


Esquema 3.11

## 3.2 Ciclo-adição [3+2] formal de Alenoatos Assistida por Micro-ondas

Com o objecto de estudar a ciclo-adição [3+2] formal de alenoatos com iminas activadas e alquenos deficientes em electrões, iniciámos o trabalho experimental pela síntese dos precursores, nomeadamente os buta-2,3-dienoatos de benzilo e da *N*-benzilidenebenzenesulfonamida.

A imina **3.47** foi sintetizada de acordo com um procedimento da literatura.<sup>13</sup> A reacção de condensação entre a sulfonamida **3.45** com benzaldeído (**3.46**) na presença de uma resina de troca iónica, a refluxo de tolueno durante 12 horas deu origem à imina pretendida com 84% de rendimento, após recristalização em pentano (Esquema 3.12). Os buta-2,3-dienoatos de benzilo **2.49** foram sintetizados de acordo com o método descrito no Capítulo 2 desta dissertação (ver Esquema 2.13).



Esquema 3.12

Os resultados do estudo da participação dos alenos **2.49** na ciclo-adição [3+2] formal com a imina **3.47** estão representados na Tabela 3.1. A reacção do aleno **2.49a** com a imina **3.47** na presença de trifenilfosfina à temperatura ambiente deu origem à 3-pirrolina **3.49a** de forma regioselectiva com 69% de rendimento (Reacção 1). O composto **3.49a** foi também obtido, usando termólise em condições de reacção convencionais. Assim, a reacção efectuada a 50 °C durante 1 hora originou a 3-pirrolina **3.49a** com 58% de rendimento (Reacção 2). Aumentando a temperatura e mantendo o tempo de reacção (Reacção 3) obtém-se o mesmo produto com rendimento mais baixo (38%) e quando aumentámos o tempo de reacção para 2.5 horas (Reacção 4) obtivemos a 3-pirrolina **3.49a** com um rendimento significativamente mais baixo (15%). Desta forma, verificámos que o aumento da temperatura levou a uma diminuição no rendimento do produto. Esta constatação pode ser explicada pela baixa estabilidade dos produtos a temperaturas mais elevadas relativamente à temperatura ambiente.

Observámos que a 3-pirrolina **3.49a** pode ser obtida com bom rendimento (64%) promovendo a reacção sob irradiação de micro-ondas a 100 °C durante apenas 5 minutos (Reacção 6). Efectuando a reacção induzida por micro-ondas a temperatura mais baixa (50 °C), após 5 minutos, o ciclo-aducto **3.49a** é isolado com 35% de

rendimento (Reacção 5). A irradiação a 150 °C deu origem à degradação dos materiais de partida sem evidência de formação do composto pretendido (Reacção 7).

A substituição da trifenilfosfina por tributilfosfina na ciclo-adição [3+2] formal do aleno **2.49a** com a imina **3.47**, em condições de irradiação por micro-ondas a 100 °C durante 5 minutos, levou à formação da 3-pirrolina **3.49a** com um rendimento mais baixo (22%) (Reacção 8).

Apesar do melhor resultado ter sido obtido para a reacção à temperatura ambiente sob condições convencionais de reacção, a ciclo-adição [3+2] assistida por micro-ondas demonstrou ser bastante eficiente. Por outro lado, nestas condições foi possível a redução do tempo de 1.25 horas para 5 minutos (Tabela 3.1).

**Tabela 3.1.** Reacções de ciclo-adição [3+2] dos buta-2,3-dienoatos com a imina **3.47**.

Reacção	Aleno	Fosfina	Condições de Reacção	Produto ( $\eta$ )
1	<b>2.49a</b>	PPh <sub>3</sub>	t.a., 1.25 h	<b>3.49a</b> (69%)
2	<b>2.49a</b>	PPh <sub>3</sub>	50 °C, 1 h	<b>3.49a</b> (58%)
3	<b>2.49a</b>	PPh <sub>3</sub>	100 °C, 1 h	<b>3.49a</b> (38%)
4	<b>2.49a</b>	PPh <sub>3</sub>	100 °C, 2.5 h	<b>3.49a</b> (15%)
5	<b>2.49a</b>	PPh <sub>3</sub>	Micro-ondas, 50 °C, 5 min	<b>3.49a</b> (35%)
6	<b>2.49a</b>	PPh <sub>3</sub>	Micro-ondas, 100 °C, 5 min	<b>3.49a</b> (64%)
7	<b>2.49a</b>	PPh <sub>3</sub>	Micro-ondas, 150 °C, 20 min	---
8	<b>2.49a</b>	PBu <sub>3</sub>	Micro-ondas, 100 °C, 5 min	<b>3.49a</b> (22%)
9	<b>2.49d</b>	PPh <sub>3</sub>	Micro-ondas, 100 °C, 10 min + 150 °C, 15 min	---
10	<b>2.49d</b>	PBu <sub>3</sub>	t.a., 18 h	<b>3.49b</b> (44%)
11	<b>2.49d</b>	PBu <sub>3</sub>	Micro-ondas, 100 °C, 5 min	<b>3.49b</b> (50%)
12	<b>2.49d</b>	PBu <sub>3</sub>	Micro-ondas, 100 °C, 10 min	<b>3.49b</b> (28%)
13	<b>2.49b</b>	PPh <sub>3</sub>	t.a., 2.5 h	<b>3.49c</b> (38%)
14	<b>2.49b</b>	PPh <sub>3</sub>	Micro-ondas, 100 °C, 5 min	<b>3.49c</b> (43%)
15	<b>2.49b</b>	PBu <sub>3</sub>	t.a., 3 d	---

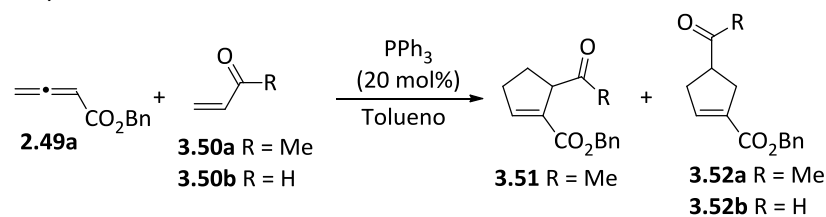
Em seguida, estudámos a reactividade do  $\gamma$ -(*t*-butil)alenoato **2.49d** com a *N*-tosilimina **3.47** na presença de fosfinas (Tabela 3.1). O processo assistido por micro-ondas usando a trifenilfosfina como catalisador, não originou nenhum produto (Reacção 9). No entanto, na presença de tributilfosfina em tolueno à temperatura ambiente, obteve-se exclusivamente a *cis*-3-pirrolina **3.49b** de forma estereosselectiva (44%) (Reacção 10). Efectuando a irradiação de micro-ondas a 100 °C durante 5 minutos, foi observada a mesma diastereosselectividade e o produto da ciclo-adição **3.49b** foi obtido com 50 % de rendimento (Reacção 11). Aumentando o tempo de reacção para 10 minutos a 100 °C observou-se um decréscimo no rendimento da *cis*-3-

pirrolina **3.49b** (28%) (Reacção 12). Um comportamento semelhante foi também observado anteriormente, onde foram necessárias fosfinas mais nucleófilas, tais como tributilfosfina, em vez de trifetilfosfina para catalisar a reacção de *N*-sulfoniliminas com alenoatos  $\gamma$ -substituídos estereamente mais impedidos.<sup>14</sup>

A reacção do  $\gamma$ -metilalenoato **2.49b** com a imina **3.47** foi igualmente estudada. Assim, a reacção catalisada por trifetilfosfina à temperatura ambiente durante 2.5 horas levou à formação da *cis*-3-pirrolina **3.49c** com rendimento moderado (38%) (Reacção 13). A utilização de micro-ondas para promover a ciclo-adição do aleno **2.49b** com imina **3.47**, durante apenas 5 minutos, originou o mesmo ciclo-aducto com rendimento mais elevado (43%). Quando se substituiu a trifetilfosfina por tributilfosfina não se observou a formação do ciclo-aducto pretendido (Reacção 15).

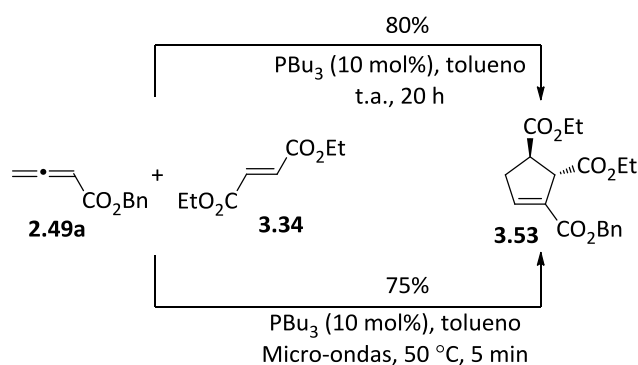
Foi também explorada a síntese de ciclopentenos via ciclo-adição [3+2] formal do buta-2,3-dienoato **2.49a** com alquenos deficientes em electrões (Tabela 3.2). O aleno **2.49a** reage com metil vinil cetona (**3.50a**) na presença de trifetilfosfina em tolueno a 70 °C para produzir os ciclopentenos regioisoméricos **3.51** e **3.52a** em 70% de rendimento global (Reacção 1). A regioselectividade observada está de acordo com o que foi observado anteriormente por Lu *et al.*<sup>15</sup> Esta reacção pode ser realizada sob irradiação de micro-ondas a 50 °C por 5 minutos (Reacção 2), originando os ésteres **3.51** (26%) e **3.52a** (37%). Efectuando a irradiação a 70 °C durante 5 minutos, obtiveram-se os mesmos ciclo-aductos com um pequeno aumento do rendimento global (66%) (Reacção 3).

A ciclo-adição [3+2] formal de buta-2,3-dienoato de benzilo **2.49a** com acroleína (**3.50b**) em tolueno a 70 °C originou o 4-formilciclopent-1-eno carboxilato de benzilo (**3.52b**) regioselectivamente com 74% de rendimento (Reacção 4). No entanto, a reacção sob irradiação de micro-ondas foi menos eficiente dando o ciclo-aducto **3.52b** com 24% de rendimento. Efectivamente, nestas condições de reacção ocorre polimerização da acroleína, o que impossibilita a obtenção do ciclo-aducto com bom rendimento (Reacções 5 e 6). O mais interessante nesta reacção é que ela ocorre de forma regioselectiva, obtendo-se o regioisómero com o grupo formilo na posição 4, o que não aconteceu com a metil vinil cetona em que obtivemos uma mistura dos dois regioisómeros possíveis.

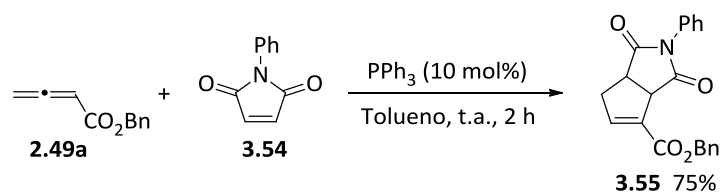
**Tabela 3.2.** Reacções de ciclo-adição [3+2] do aleno **2.49a** com metil vinil cetona (**3.50a**) e acroleína (**3.50b**).


Reacção	Alqueno	Condições de Reacção	Produtos ( $\eta$ )
1	<b>3.50a</b>	70 °C, 1 h	<b>3.51</b> 27%; <b>3.52a</b> 43%
2	<b>3.50a</b>	Micro-ondas, 50 °C, 5 min	<b>3.51</b> 26%; <b>3.52a</b> 37%
3	<b>3.50a</b>	Micro-ondas, 70 °C, 5 min	<b>3.51</b> 27%; <b>3.52a</b> 39%
4	<b>3.50b</b>	70 °C, 1 h	<b>3.52b</b> 74%
5	<b>3.50b</b>	Micro-ondas, 50 °C, 5 min	<b>3.52b</b> 18%
6	<b>3.50b</b>	Micro-ondas, 70 °C, 5 min	<b>3.52b</b> 24%

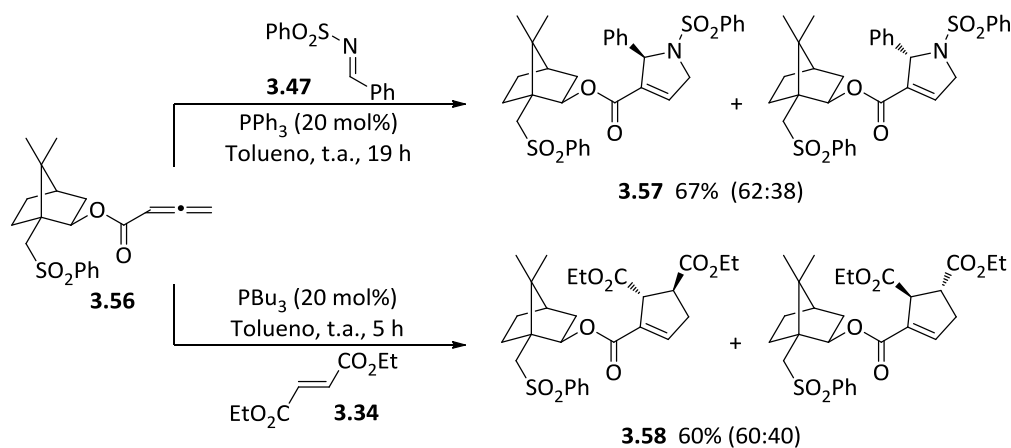
O buta-2,3-dienoato de benzilo **2.49a** reage à temperatura ambiente com fumarato de dietilo (**3.34**) sob condições convencionais de reacção, utilizando a tributilfosfina como catalisador, para dar o *trans*-ciclopent-3-eno-1,2,3-tricarboxilato **3.53** com 80% de rendimento. Sob irradiação de micro-ondas a 50 °C durante 5 minutos, foi isolado o mesmo produto com um rendimento de 75% (Esquema 3.13).


**Esquema 3.13**

De forma semelhante, a reacção do alenoato **2.49a** com *N*-fenilmaleimida (**3.54**) na presença de trifetilfosfina origina o composto bicíclico **3.55** com rendimento de 75% (Esquema 3.14). Esta reacção não foi estudada sob condições de irradiação por micro-ondas.


**Esquema 3.14**

Foram utilizados alenoatos com um auxiliar quiral na reacção de ciclo-adicção [3+2] formal, com o objectivo de desenvolver uma via assimétrica desta reacção. De facto, a utilização destes alenos tinha sido explorada anteriormente no nosso laboratório de investigação para obter  $\beta$ -amino ésteres quirais por aminação redutiva dos reagentes.<sup>16</sup> Assim, a reacção de ciclo-adicção [3+2] formal do aleno (1S)-(+)-10-(fenilsulfonil)isobornilo **3.56**, preparado através de um procedimento descrito na literatura<sup>17</sup>, com a imina **3.47** deu origem à formação de uma mistura de diastereoisómeros de 3-pirrolinas **3.57** numa proporção de 62:38 (67%), identificada por RMN protónico (Esquema 3.15). Uma vez que obtivemos baixa selectividade na preparação da 3-pirrolina, tentámos a reacção do mesmo alenoato com fumarato de dietilo (**3.34**). Neste caso, esperaríamos obter somente os isómeros *trans*, em comparação com o obtido da reacção do aleno não quiral com o fumarato de etilo (Esquema 3.13). De facto, o ciclopenteno **3.58** foi obtido com 60% de rendimento, mas novamente verificámos uma mistura de diastereoisómeros (60:40).



Na Figura 3.2 está representada uma expansão do espectro de RMN protónico da mistura de diastereoisómeros **3.58**. Neste espectro foi observada a duplicação de todos os sinais, sendo facilmente identificados os correspondentes aos prótons H-4, H-6 e do grupo fenilo. A duplicação de sinais observada no RMN protónico à temperatura ambiente poderia corresponder a isómeros rotacionais. No entanto, no espectro registado a 90 °C não se observou qualquer alteração (Figura 3.3).

Portanto, a reacção de ciclo-adicção [3+2] formal do aleno **3.56**, que contém um auxiliar quiral, originou os produtos **3.57** e **3.58** com bons rendimentos mas com baixa diastereosselectiva.



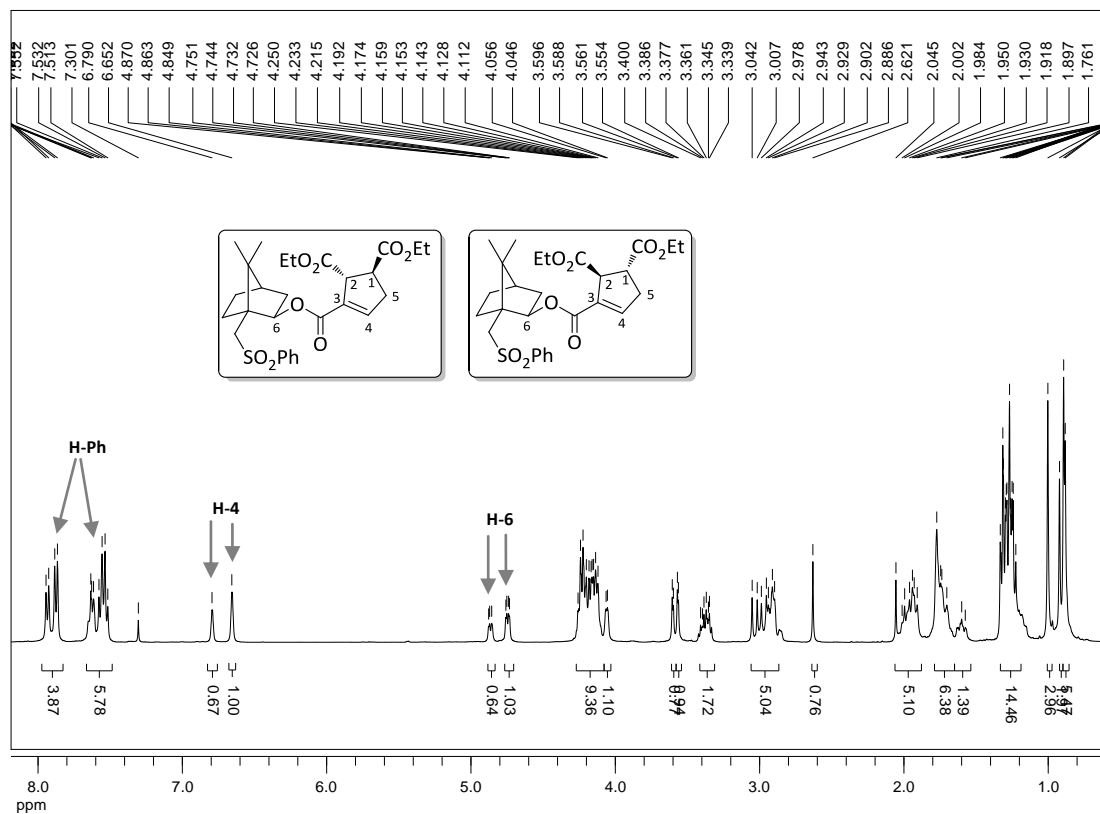


Figura 3.2. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da mistura de diastereoisómeros 3.58, registrado à temperatura ambiente (CDCl<sub>3</sub>).

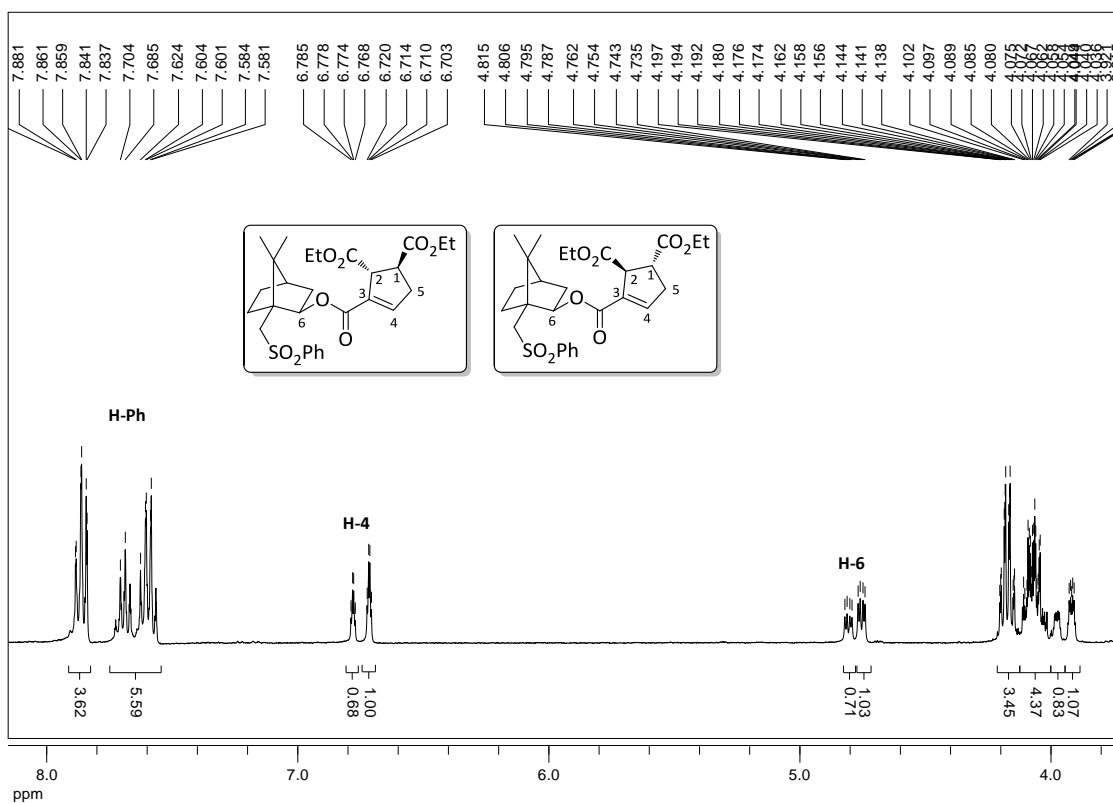


Figura 3.3. Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  da mistura de diastereoisómeros 3.58, registrado a 90 °C (DMSO-*d*<sub>6</sub>).

Tentámos realizar estas reacções de ciclo-adição sob irradiação de micro-ondas, no entanto não se observou a formação de qualquer ciclo-aducto. Foi apenas observado o desaparecimento do aleno quiral **3.56** (controlo por TLC), o que indica que este se degrada nestas condições de reacção.

### 3.3 Ciclo-adição [3+2] formal de Alenoatos na presença de Fosfinas em Suporte Sólido

Nesta parte do trabalho estávamos interessados em testar o uso de catalisadores heterogéneos para promover a ciclo-adição [3+2] formal dos alenoatos **2.49** com iminas e alquenos deficientes em electrões. Uma vez que a utilização deste tipo de catalisadores permite a sua reutilização e uma separação mais rápida e eficiente do catalisador do meio reaccional, sendo apenas necessário efectuar uma filtração. Assim, elegemos a trifenilfosfina em suporte de poliestireno (**3.59**) e a dibutililfosfina em suporte de poliestireno (**3.60**) (Figura 3.4) para este estudo.

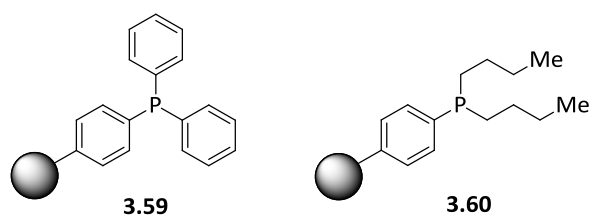
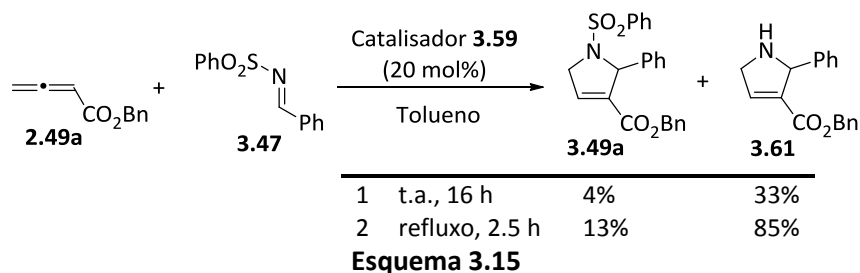
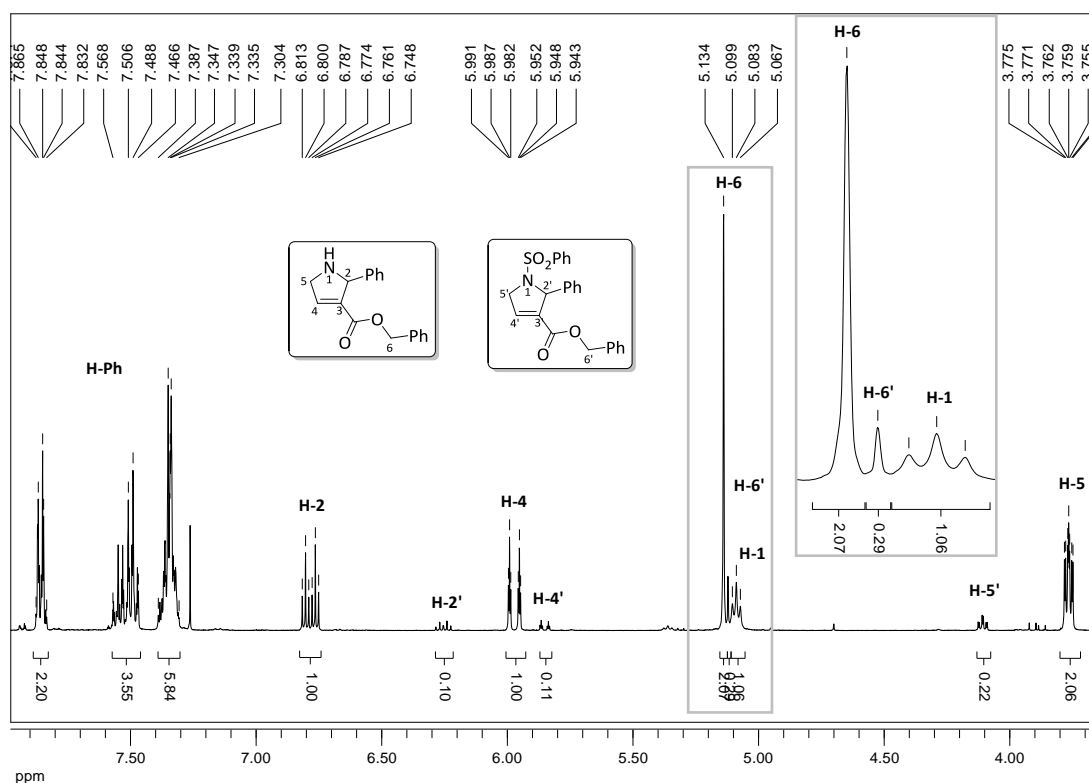


Figura 3.4. Representação dos catalisadores utilizados.

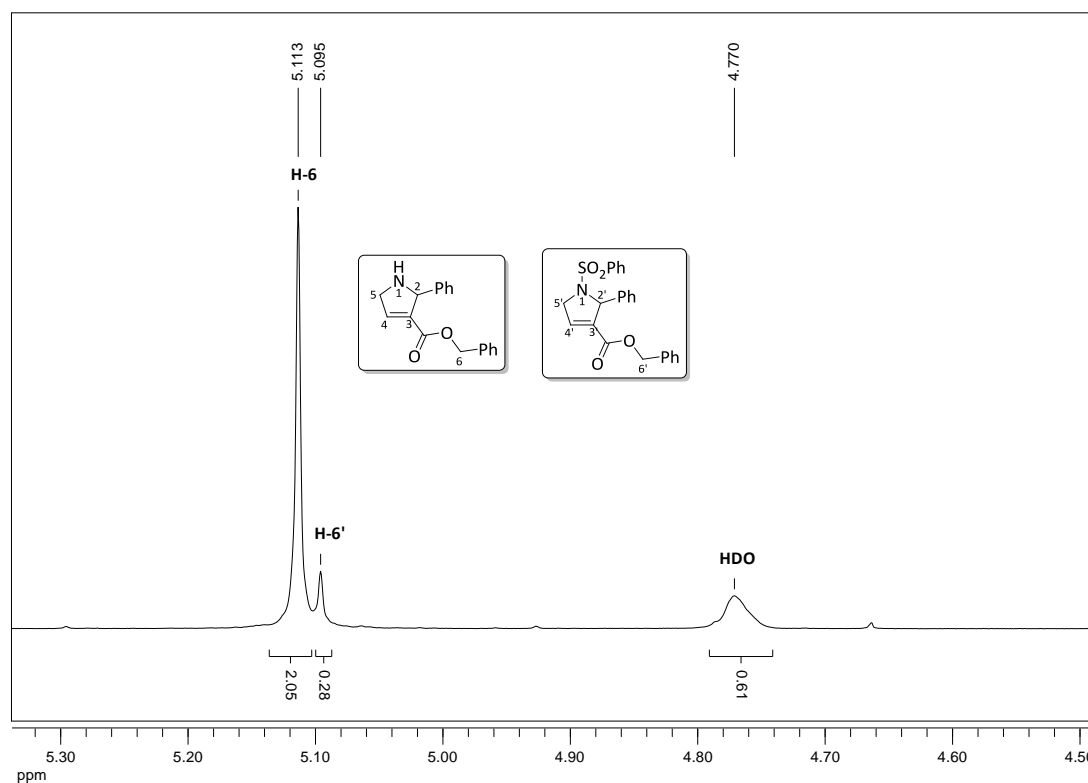
A ciclo-adição [3+2] formal do buta-2,3-dienoato de benzilo **2.49a** com a imina **3.47**, na presença do catalisador **3.59**, à temperatura ambiente em tolueno levou à formação de uma mistura de 3-pirrolinas, **3.49a** e **3.61**, com rendimento moderado (4% e 33%, respectivamente). A formação da 3-pirrolina **3.61** deve-se à perda do grupo sulfonilo proveniente da imina. A clivagem deste grupo apenas se verificou quando utilizámos o catalisador **3.59**, não se verificando o mesmo quando utilizámos a trifenilfosfina como catalisador. Os mesmos ciclo-aductos foram obtidos com 98% de rendimento global, quando a reacção foi efectuada a refluxo durante 2.5 horas (Esquema 3.15). Os rendimentos apresentados foram calculados com base no espectro de RMN protónico, uma vez que não foi possível a separação das duas pirrolinas por cromatografia em coluna.



Na Figura 3.5 está representada a expansão do espectro de RMN protónico da mistura de compostos **3.49a** e **3.61** da Reacção 1 (Esquema 3.15), com a respectiva atribuição de sinais. A análise do espectro protónico levou-nos a identificar a presença dos dois compostos, uma vez que é visível a duplicação de sinais, excepto para o tripleto correspondente ao protão H-1. A realização do espectro em clorofórmio deuterado com a adição de alguma gotas de água deuterada, levou-nos a concluir que o tripleto a 5.08 ppm correspondente ao protão da posição 1 do anel, uma vez que na presença de água deuterada este desaparece, dando lugar ao singlete alargado a 4.77 ppm correspondente a HDO (Figura 3.6). O espectro de RMN protónico da amostra referente à Reacção 2 (Esquema 3.15) mostra igualmente a presença dos dois compostos, diferindo apenas na proporção de cada um deles.

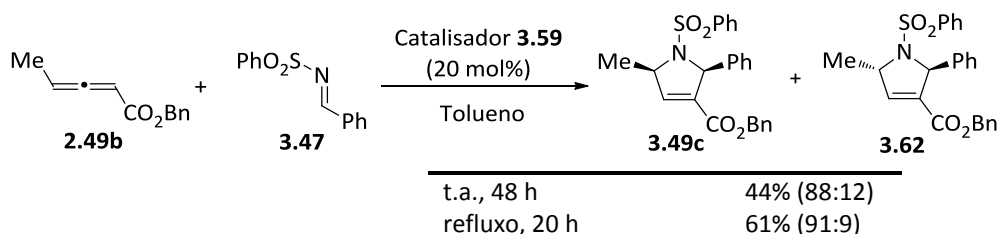


**Figura 3.5.** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  da mistura dos compostos **3.49a** e **3.61**, quando a reacção foi efectuada à temperatura ambiente ( $\text{CDCl}_3$ ).



**Figura 3.6.** Expansão do espectro de RMN protónico da mistura de compostos **3.49a** e **3.61** ( $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ ).

A reacção de ciclo-adição [3+2] formal do aleno **2.49b** com a imina **3.47**, na presença do catalisador **3.59** à temperatura ambiente levou à formação de uma mistura de *cis* e *trans* das 3-pirrolinas **3.49c** e **3.62** com 44% de rendimento global (Esquema 3.16). Ao efectuar a reacção com temperatura mais elevada, leva à diminuição do tempo de reacção, ao aumento do rendimento (61%) e da selectividade (91:9). Neste caso, não se observou a desprotecção do átomo de nitrogénio. A presença dos isómeros *cis*- e *trans*-3-pirrolinas apenas foi observada nas reacções com o catalisador heterogénio, quando utilizámos a trifenilfosfina para catalisar a ciclo-adição [3+2] formal do mesmo aleno obteve-se somente o isómero *cis*-3-pirrolina **3.49c**.



**Esquema 3.16**

As tentativas para obter a 3-pirrolina **3.49b**, através da reacção do aleno **2.49d** com a imina **3.47** (ver Tabela 3.1) catalisada por fosfinas em suporte sólido, revelaram-se infrutíferas. Uma vez que os diversos ensaios, quer à temperatura ambiente quer

em condições de refluxo em tolueno, na presença do catalisador **3.59** ou do catalisador **3.60**, não conduziram à formação do produto esperado, nem de qualquer outro composto. No final dos ensaios foi possível recuperar o aleno **2.49d** bem como a imina **3.47**. Este resultado não é totalmente inesperado, tal como foi discutido anteriormente, para catalisar a ciclo-adição [3+2] formal do aleno **2.49d** foi necessário a utilização de fosfinas mais nucleófilas.

Na Tabela 3.3 estão apresentadas as reacções efectuadas entre o buta-2,3-dienoato de benzilo **2.49a** e os diferentes alquenos deficientes em electrões, na presença do catalisador **3.59** ou do catalisador **3.60**.

A reacção de ciclo-adição [3+2] do aleno **2.49a** com fumarato de dietilo, à temperatura ambiente, na presença do catalisador **3.59**, deu origem à formação do *trans*-ciclopenteno **3.53** com 67% de rendimento (Reacção 1). Quando efectuámos a reacção em condições de refluxo de tolueno durante 4 horas, obteve-se o mesmo ciclo-aducto com ligeira melhoria de rendimento (71%) (Reacção 2).

Em seguida, estudámos a reacção do aleno **2.49a** com metil vinil cetona em tolueno a 70 °C. Ao efectuar a reacção na presença do catalisador **3.59** durante 5 horas, houve formação dos dois regioisómeros esperados, **3.51** e **3.51a** com um rendimento global de 68% (Reacção 3). Aumentando o tempo de reacção observámos uma melhoria no rendimento global (82%) (Reacção 4). Quando utilizámos o catalisador **3.60**, a reacção do aleno **2.49a** com a metil vinil cetona a 70 °C, durante 17 horas (Reacção 5), conduziu à formação dos mesmos ciclo-aductos com um rendimento global ligeiramente inferior (62%). De salientar, que em todos os ensaios efectuados obteve-se sempre o regioisómero **3.52a** como produto principal.

Continuámos o nosso estudo com a utilização da *N*-fenilmaleimida como dipolarófilo na presença do catalisador **3.59**. Assim, a reacção de ciclo-adição [3+2] formal do aleno **2.49a** com *N*-fenilmaleimida à temperatura ambiente deu origem à formação do ciclo-aducto **3.55** com rendimento baixo (34%) (Reacção 6). A realização da mesma reacção, mas desta vez em condições de refluxo de tolueno, conduziu à formação do mesmo composto com um rendimento de 76% (Reacção 7).

Tabela 3.3. Reacções de ciclo-adição [3+2] do aleno **2.49a** com vários alquenos.

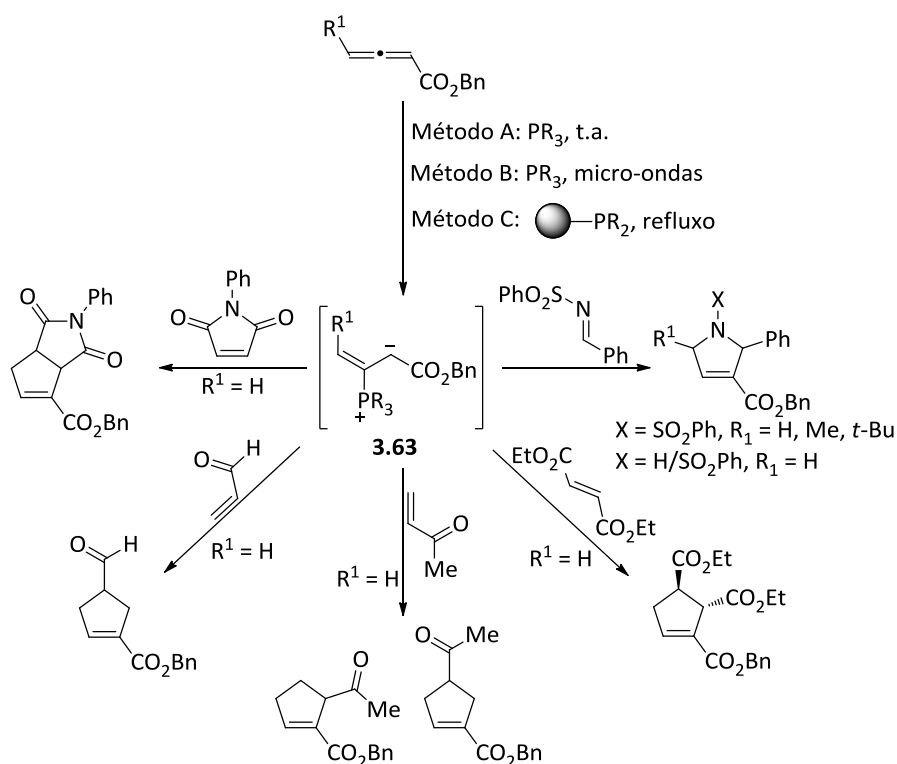
Reacção	Alqueno	Catalisador	Condições de Reacção	Produtos ( $\eta$ )
1		<b>3.59</b>	t.a., 48 h	 <b>3.53</b> 67%
2		<b>3.59</b>	refluxo, 4 h	 <b>3.53</b> 71%
3		<b>3.59</b>	70 °C, 5 h	 <b>3.51</b> 25% <b>3.52a</b> 43%
4		<b>3.59</b>	70 °C, 17 h	 <b>3.51</b> 32% <b>3.52a</b> 50%
5		<b>3.60</b>	70 °C, 17 h	 <b>3.51</b> 22% <b>3.52a</b> 40%
6		<b>3.59</b>	t.a., 3 d	 <b>3.55</b> 34%
7		<b>3.59</b>	refluxo, 6 h	 <b>3.55</b> 76%

### 3.4 Conclusão

Neste capítulo descrevemos a síntese de 3-pirrolinas e ciclopentenos através da reacção de ciclo-adição [3+2] formal de alenoatos catalisada por fosfinas. A adição de fosfinas a alenos ocorre no carbono  $\beta$  do aleno formando-se o intermediário ziteriónico **3.63**, que é interceptado na ciclo-adição formal por iminas e por alquenos deficientes em electrões para dar os correspondentes ciclo-aductos (Esquema 3.17). Foram estudadas três metodologias para promover estas reacções, nomeadamente, condições convencionais (Método A), irradiação por micro-ondas (Método B) e a utilização de catalisadores heterogéneos (Método C).

As condições convencionais de reacção levaram à síntese das 3-pirrolinas e ciclopentenos com bons rendimentos à temperatura ambiente, no entanto, a utilização de irradiação por micro-ondas levou igualmente à síntese dos ciclo-aductos com rendimentos semelhantes, mas reduzindo significativamente o tempo de reacção para apenas 5 minutos.

A utilização das fosfinas em suporte sólido como catalisadores para a ciclo-adição [3+2] formal dos alenos facilitou o isolamento dos produtos de reacção, uma vez que apenas foi necessário uma filtração para remover o catalisador do meio reaccional. Na maioria dos casos a utilização destes catalisadores levou à formação dos produtos com rendimentos melhores do que os obtidos com a utilização de trifetilfosfina.



Esquema 3.17

## Referências

1. a) E. I. Estrada, R. T. Morales, M. Soto-Hernández, M. M. Vázquez, R. García-Mateos, R. S. Miguel-Chávez, *Rev. Fitotec. Mex.* **2009**, *32*, 327-330; b) C. D. Cox, P. J. Coleman, M. J. Breslin, D. B. Whitman, R. M. Garbaccio, M. E. Fraley, C. A. Buser, E. S. Walsh, K. Hamilton, M. D. Schaber, R. B. Lobell, W. Tao, J. P. Davide, R. E. Diehl, M. T. Abrams, V. J. South, H. E. Huber, M. Torrent, T. Prueksaritanont, C. Li, D. E. Slaughter, E. Mahan, C. Fernandez-Metzler, Y. Yan, L. C. Kuo, N. E. Kohl, G. D. Hartman, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4239-4252.
2. a) F. Bellina, R. Rossi, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7213-7256; b) D. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 435-446; c) A. B. Mauger, *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 1205-1211.
3. a) J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, 4th ed.; Blackwell Science: Oxford **2000**, p. 237; b) D. L. Boger, C. W. Boyce, M. A. Labroli, C. A. Sehon, Q. Jin, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 54-62; c) D. W. Knight, A. L. Redfern, J. Gilmore, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 622-628; d) M. S. Butler, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 2141-2153.
4. a) M. P. Green, J. C. Prodger, A. E. Sherlock, C. J. Hayes, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3377-3379; b) M. P. Green, J. C. Prodger, C. J. Hayes, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6609-6611.
5. M.-Y. Chang, C.-L. Pai, Y.-H. Kung, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 855-859.
6. B. Cekavicus, K. Kore, L. Jakovele, A. Plotniece, K. Pajuste, M. Petrova, S. Belyakov, A. Sobolev, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6246-6249.
7. N. Morita, N. Krause, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4121-4123.
8. L. Li, J. Zhang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5940-5943.
9. Z. Xu, X. Lu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5031-5041.
10. A. Panossian, N. Fleury-Brégeot, A. Marinetti, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3826-3833.
11. Y.-Q. Fang, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5660-5661.
12. B. J. Cowen, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10988-10989.
13. L. C. Vishwakarma, O. D. Stringer, F. A. Davis, *Org. Synth.* **1993**, *Coll. Vol. 8*, 546.
14. X.-F. Zhu, C. E. Henry, O. Kwon, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6276-6282.
15. C. Zhang, X. Lu, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2906-2908.
16. A. L. Cardoso, S. M. M. Lopes, T. M. V. D. Pinho e Melo, A. M. Beja, M. R. Silva, J. M. de los Santos, F. Palacios, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9116-9124.
17. T. M. V. D. Pinho e Melo, A. L. Cardoso, A. M. d'A. Rocha Gonçalves, J. C. Pessoa, J. A. Paixão, A. M. Beja, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4830-4839.
18. S. M. M. Lopes, B. S. Santos, F. Palacios, T. M. V. D. Pinho e Melo, *ARKIVOC* **2010** (v), 70-81.





# Capítulo **4**

## Síntese de *N*-Vinil-Heterociclos Funcionalizados

---

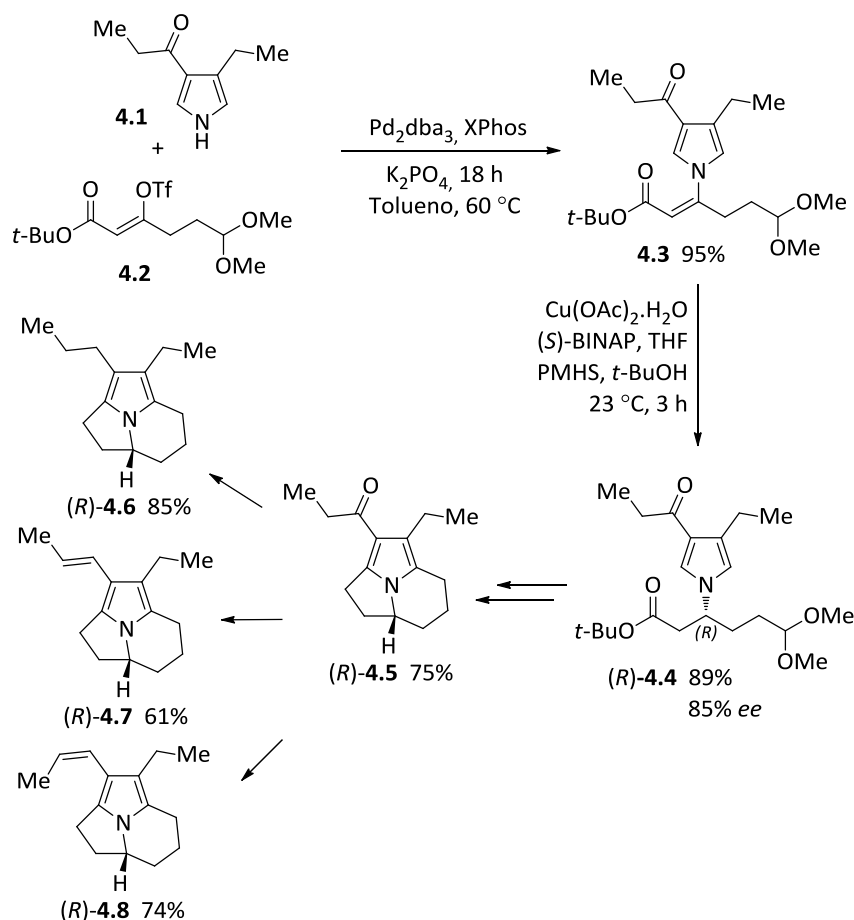
4.1 Introdução	90
4.2 Síntese de <i>N</i> -Vinil-Heterociclos Funcionalizados	96
4.3 Conclusão	106
Referências	107

## 4.1 Introdução

A maioria das moléculas biologicamente importantes, nomeadamente fármacos e produtos naturais, contém nitrogénio na sua estrutura.<sup>1</sup> Por esta razão o desenvolvimento de novas e mais eficientes metodologias para a introdução de grupos nitrogenados nas sequências sintéticas tem sido um tema que tem despertado um grande interesse na comunidade científica.

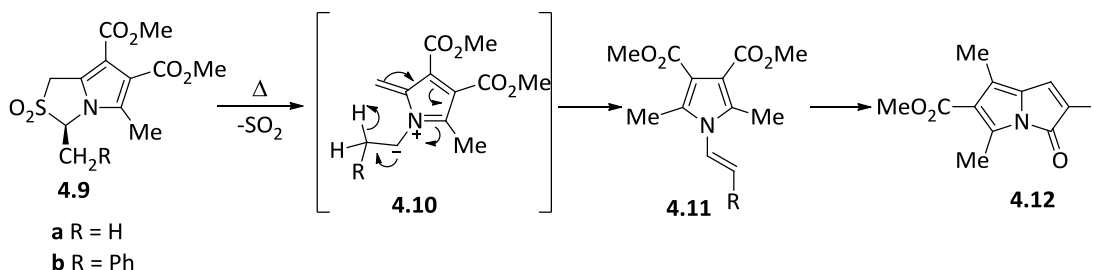
Algumas das estratégias que têm sido exploradas para a síntese de heterociclos de nitrogénio tiram partido da química de enaminas e de *N*-vinil-heterociclos.<sup>2</sup>

A preparação de alcalóides tricíclicos (*R*)-**4.6**, (*R*)-**4.7** e (*R*)-**4.8** via *N*-vinil-pirrole **4.3** é um exemplo ilustrativo deste tipo de abordagens sintéticas. A *N*-vinilação do pirrole **4.1** por reacção com *Z*-vinil-triflato **4.2** catalisada por paládio dá origem ao *N*-vinil-pirrole **4.3**. A redução enantioselectiva da dupla ligação C-C permite a formação do éster β-pirrolil **4.4** que é convertido na cetona tricíclica **4.5**, um importante intermediário na síntese enantioselectiva de myrmicarins (-)-215a (**4.6**), (+)-215B (**4.7**) e (+)-217 (**4.8**) (Esquema 4.1).<sup>3</sup>



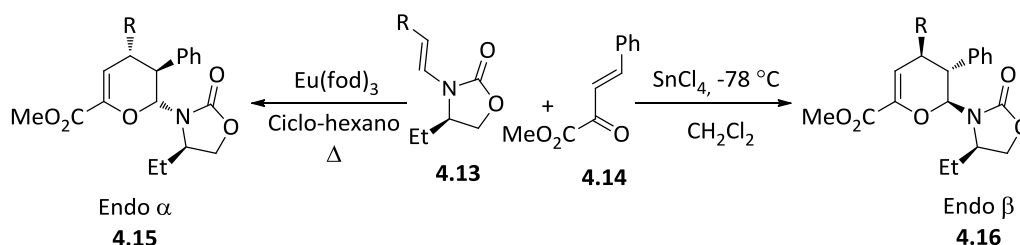
Esquema 4.1

lões metil azafulvénios **4.10**, gerados a partir de 2,2-dióxidos-pirrolo[1,2-c]tiazóis **4.9** por extrusão de dióxido de enxofre, sofrem rearranjos sigmatrópicos [1,8]*H* para dar os *N*-vinil-pirróis funcionalizados **4.11**. Estes compostos heterocíclicos podem ser usados como precursores de 5-oxo-5*H*-pirrolizinas **4.12** via uma sequência de rearranjos sigmatrópicos induzidos termicamente (Esquema 4.2).<sup>4</sup>



Esquema 4.2

O grupo *N*-vinilo pode também participar como dienófilo em reacções de cicloadição hetero-Diels-Alder. Assim, a reacção de *N*-vinil-oxazolidinonas **4.13** com o 1-oxabutadieno **4.14**, na presença de ácidos de Lewis, dá origem à formação estereo- e regioselectiva dos correspondentes di-hidropiranos **4.15** e **4.16**. A escolha do ácido de Lewis e das condições de reacção determinam o resultado estereoquímico (Esquema 4.3). Este tipo de compostos são importantes intermediários na síntese de moléculas mais elaboradas de que são exemplo as lignanas, fitoestereóides que “imitam” a acção do estrogénio, e que podem ser isolados a partir da linhaça.<sup>5</sup>

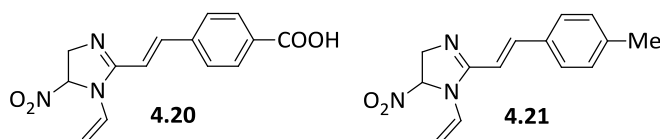


Esquema 4.3

A presença do grupo vinilo é por si só uma característica importante. A reactividade deste grupo funcional pode ser explorada para a síntese de polímeros, incluindo corantes poliméricos,<sup>6</sup> ligandos utilizados em sistemas catalíticos,<sup>7</sup> análogos de produto naturais, como por exemplo as Xantonas,<sup>8a</sup> fármacos e agro-químicos,<sup>8</sup> e também utilizado como grupo protector de *N*-heterociclos.<sup>9</sup> Daí o crescente interesse na síntese de *N*-vinil-heterociclos.

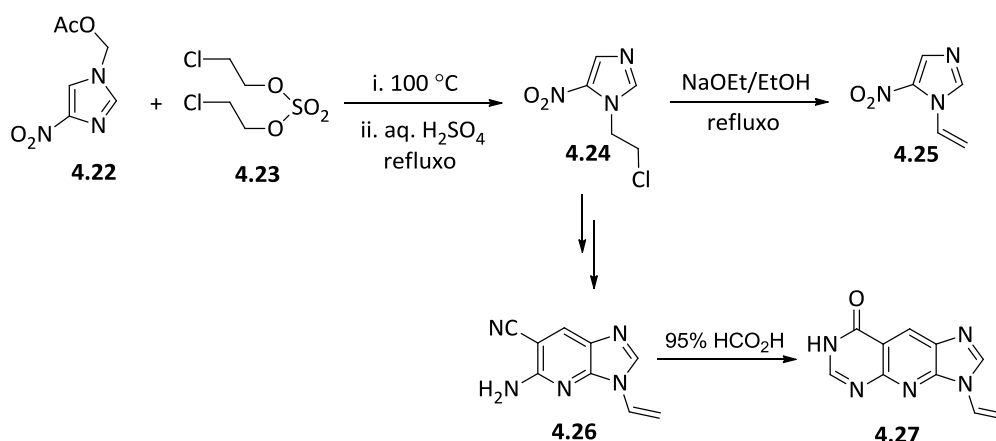
Os *N*-vinil-imidazóis **4.20** e **4.21** são exemplos de compostos que apresentam actividade anti-parasitária *in vitro* e *in vivo* (Figura 4.1). No entanto, a actividade do composto **4.21** resulta da sua conversão metabólica no composto **4.20**. Foi demonstrado

que para obter a máxima actividade biológica é necessário a presença do grupo *N*-vinilo, tendo em conta que compostos com outros grupos substituintes (ex. metilo, etilo, cloro-etilo) nessa posição são menos ou não são activos biologicamente.<sup>8</sup>



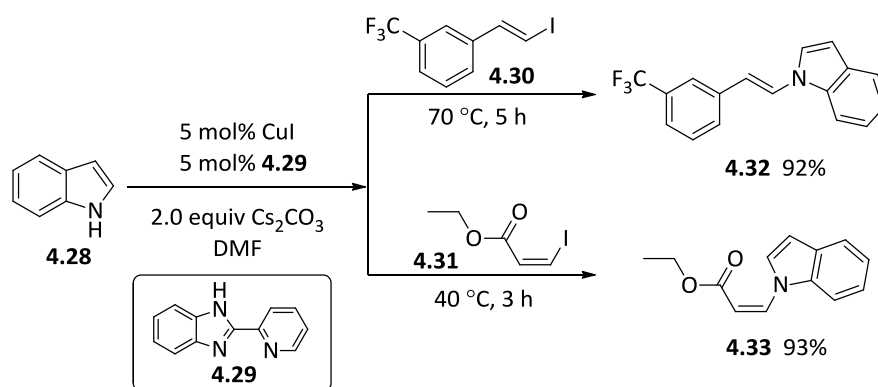
**Figura 4.1.** Representação de dois *N*-vinil-heterociclos com actividade biológica.

É conhecida a utilização de 5-nitroimidazole **4.24** para a preparação de *N*-vinil-heterociclos. Este imidazole é obtido por reacção do derivado 1-acetoximetilo imidazole **4.22** com bis-(2-cloro-etilo)sulfato (**4.23**) e subsequente aquecimento a refluxo numa solução aquosa de ácido sulfúrico. Do tratamento de **4.24** com etóxido de sódio em etanol resulta o 5-nitro-1-vinil-imidazole **4.25**. O composto **4.24** foi igualmente utilizado para a síntese da *N*-vinil-diazapurina **4.26** que pode ser convertido no *N*-vinil-tricíclico **4.27** por aquecimento em ácido fórmico (Esquema 4.4).<sup>10</sup>



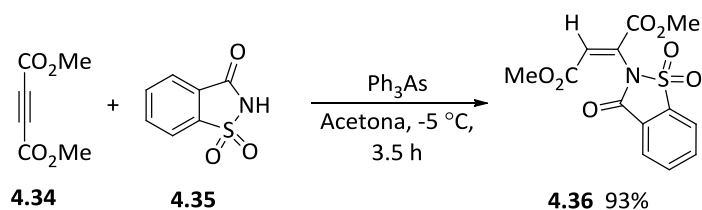
**Esquema 4.4**

Cook e colaboradores descreveram um método de síntese estereosselectiva de *N*-vinil-heterociclos através da *N*-vinilação na presença de iodeto de cobre e do ligando **4.29**. A reacção do indole (**4.28**), utilizando este sistema catalítico, com (*E*)-1-(2-iodovinil)-3-(trifluorometil)benzeno (**4.30**) permite a formação do *N*-vinil-indole **4.32**, com retenção de estereoquímica do alqueno. Da mesma forma, utilizando o (*Z*)-3-iodoacrilato de etilo (**4.31**) obtém-se o *N*-vinil-indole **4.33** (Esquema 4.5). Estas condições reacionais podem ser aplicadas a vários *N*-heterociclos incluindo pirazole, imidazole, indazole, benzotriazole e tetrazole.<sup>11</sup>



Esquema 4.5

Recentemente, foi descrita a síntese diastereoespecífica de (*Z*)-*N*-vinil-heterociclos partindo de acetilenodicarboxilatos e NH heterociclos utilizando trifenilarsênio como catalisador. Assim, a reacção do acetilenodicarboxilato de dimetilo (**4.34**) com a sacarina (**4.35**) leva á formação do (*Z*)-*N*-vinil-heterociclo **4.36** com bom rendimento (Esquema 4.6).<sup>12</sup>



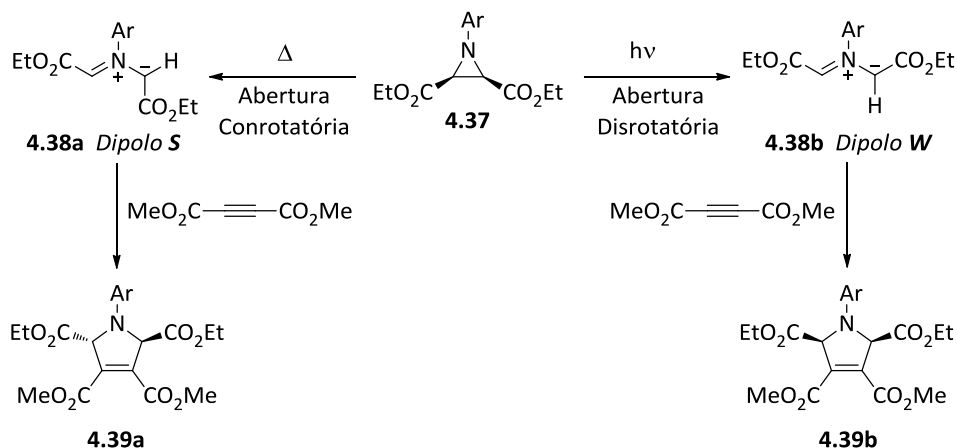
Esquema 4.6

Neste contexto, tínhamos como principal objectivo a síntese de *N*-vinil-aziridinas e explorar a sua reactividade para o desenvolvimento de uma estratégia sintética para obtenção de *N*-vinil-heterociclos.

As aziridinas constituem uma classe de heterociclos com inúmeras aplicações em síntese orgânica. A sua utilidade em transformações sintéticas vem da facilidade de sofrerem reacções de abertura de anel selectivas uma vez que a este processo corresponde um alívio de tensão. Uma reacção típica das aziridinas é a abertura de anel em que um nucleófilo abre a ligação C-N do heterociclo. Após a abertura de anel, o intermediário resultante pode sofrer um de dois processos distintos, ciclização originando um heterociclo maior ou eliminação para dar uma amina.<sup>13</sup> Este tipo de reacção é importante para a síntese de uma grande variedade de moléculas com nitrogénio, incluindo a síntese de produtos naturais.<sup>14</sup>

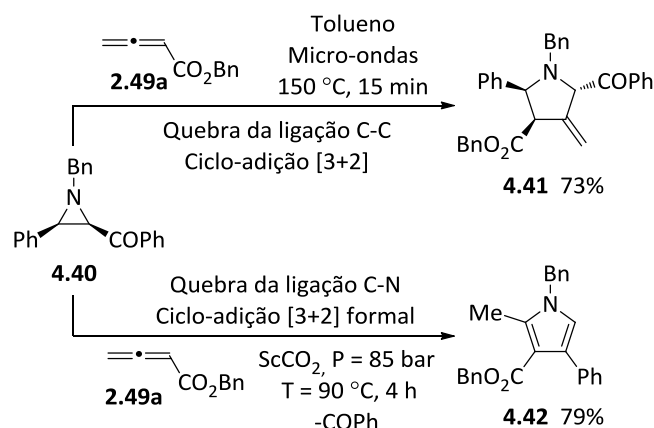
As aziridinas são precursoras de íletos de azometino, que na presença de dipolarófilos participam em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar. A termólise da *cis*-aziridina **4.37** conduz à abertura conrotatória do anel de três membros para dar o íleto azometino *trans*-**4.38a** (Dipolo **S**). Este pode ser interceptado *in situ* por acetilenodicarboxilato de dimetilo originando o ciclo-aducto correspondente, a *trans*-

pirrolidina **4.39a**. Quando a *cis*-aziridina **4.37** é sujeita a irradiação ocorre a abertura de anel de forma disrotatória para dar o ileto azometino *cis*-**4.38b** (Dipolo **W**), que na presença de acetilenodicarboxilato de dimetil, dá origem a *cis*-pirrolidina **4.39b** (Esquema 4.7).<sup>15</sup>



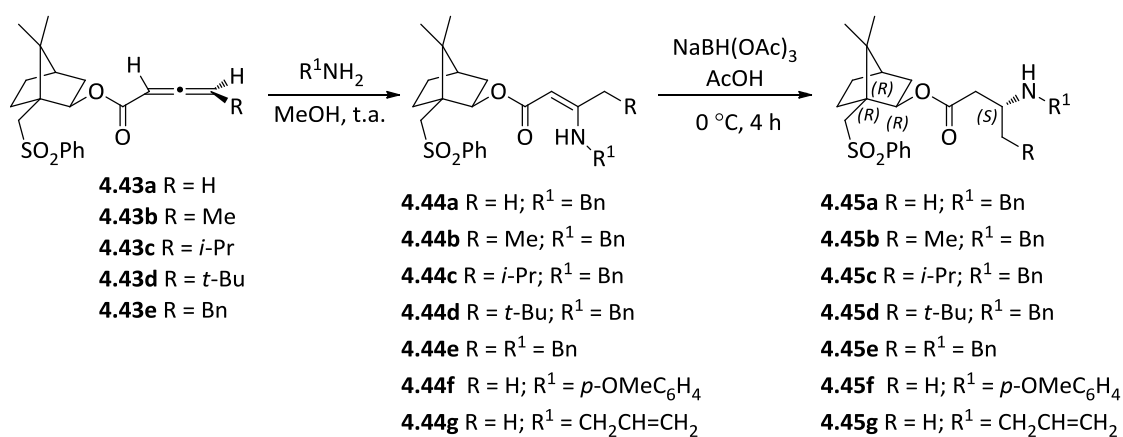
Esquema 4.7

Foi demonstrado que os alenoatos reagem como dipolarófilos nas reacções de ciclo-adição [3+2] com iletos azometino gerados a partir de 2-benzoil-aziridinas, originando 4-metileno-pirrolidinas, mas estes podem também reagir via ciclo-adição [3+2] formal originando pirróis funcionalizados. Assim, a reacção da *cis*-1-benzil-2-benzoil-3-fenil-aziridina (**4.40**) com o alenoato **2.49a** com irradiação por micro-ondas a 150 °C durante 15 minutos, origina a 4-metileno-pirrolidina **4.41**, via ciclo-adição 1,3-dipolar. No entanto, a reacção promovida em dióxido de carbono supercrítico dá origem ao pirróis **4.42** como único produto de reacção, via ciclo-adição [3+2] formal, envolvendo a quebra da ligação C-N da aziridina e perda do grupo benzoílo (Esquema 4.8).<sup>16</sup>



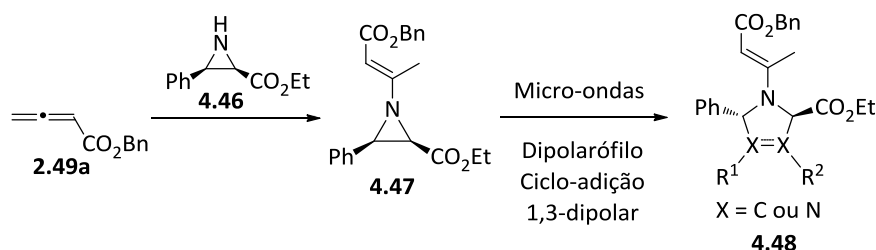
Esquema 4.8

Os alenoatos reagem com aminas ocorrendo adição nucleófila na dupla ligação electrofílica  $\alpha,\beta$ -carbono-carbono originando aductos do tipo Michael, que sofrem migração na dupla ligação carbono-carbono para originar a enamina mais estável.<sup>17</sup> Esta reactividade típica do alenoato foi explorada no nosso grupo de investigação para o desenvolvimento de um método de síntese de  $\beta$ -amino ésteres quirais. A estratégia envolveu a aminação reductiva de alenos quirais. Os  $\beta$ -enamino ésteres foram obtidos através da adição nucleófila de aminas a alenoatos com um auxiliar quiral e que determinou a estereoquímica resultante da subsequente reacção de redução. Assim, a redução dos (1*R*)-(-)-10-fenilsulfonil-isobornil  $\beta$ -enamino ésteres **4.44** conduziu à formação dos correspondentes  $\beta$ -amino ésteres **4.45** com configuração *S* (Esquema 4.9), enquanto que a redução dos enantiómeros de **4.44**, os (1*S*)-(-)-10-fenilsulfonil-isobornil  $\beta$ -enamino ésteres, originou os  $\beta$ -amino ésteres com a configuração *R*.<sup>18</sup>



Esquema 4.9

Assim, seguindo o nosso interesse na química de alenos deficientes em electrões e aziridinas, seleccionámos o buta-2,3-dienoato de benzilo (**2.49a**) para a reacção com a *cis*-3-fenilaziridina-2-carboxilato de etilo (**4.46**). Era nosso objectivo o estudo da reactividade da *N*-vinil-aziridina **4.47** como precursora de espécies dipolares na presença de dipolarófilos. Seguimos esta estratégia, para desenvolver uma via para a preparação de novos *N*-vinil-heterociclos **4.48** (Esquema 4.10).



Esquema 4.10



## 4.2 Síntese de *N*-Vinil-Heterociclos Funcionalizados

Iniciámos o trabalho experimental com a síntese dos precursores da *N*-vinil-aziridina **4.47**, nomeadamente a *cis*-3-fenilaziridina-2-carboxilato de etilo (**4.46**) e o buta-2,3-dienoato de benzilo (**2.49**). Este último foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no Capítulo 2 desta dissertação (ver Esquema 2.13).

Seguindo um procedimento da literatura<sup>19</sup>, sintetizou-se a *cis*-3-fenilaziridina-2-carboxilato de etilo (**4.46**). A reacção de ciclização do 2,3-dibromo-3-fenil-propanoato de etilo (**4.49**), preparado através da bromação do cinamato de etilo (**4.50**), com amoníaco em dimetilsulfóxido à temperatura ambiente, dá origem a uma mistura de isómeros *cis* **4.46** e *trans* **4.51**. O isolamento por cromatografia em coluna possibilita a separação dos dois isómeros de aziridina, sendo o isómero *cis* isolado com 43% de rendimento e o isómero *trans* com 30% (Esquema 4.11).



Esquema 4.11

Com os precursores disponíveis, iniciámos o estudo de optimização das condições reaccionais para a síntese da *N*-vinil-aziridina **4.47** (Tabela 4.1). A adição de Michael da *cis*-aziridina **4.46** ao aleno **2.49a** ocorre à temperatura ambiente usando metanol como solvente. A adição de quantidades equimolares dos reagentes e um tempo de reacção de 24 horas leva á síntese da *N*-vinil-aziridina **4.47** com um rendimento muito baixo (Reacção 1). Assim, aumentámos a quantidade de aleno e o tempo de reacção, com vista à melhoria da eficiência sintética. Para obter a *N*-vinil-aziridina **4.47** com 78% de rendimento, foi necessário adicionar 1.5 equivalentes de aleno **2.49a** e prolongar o tempo de reacção para 48 horas (Reacção 3).

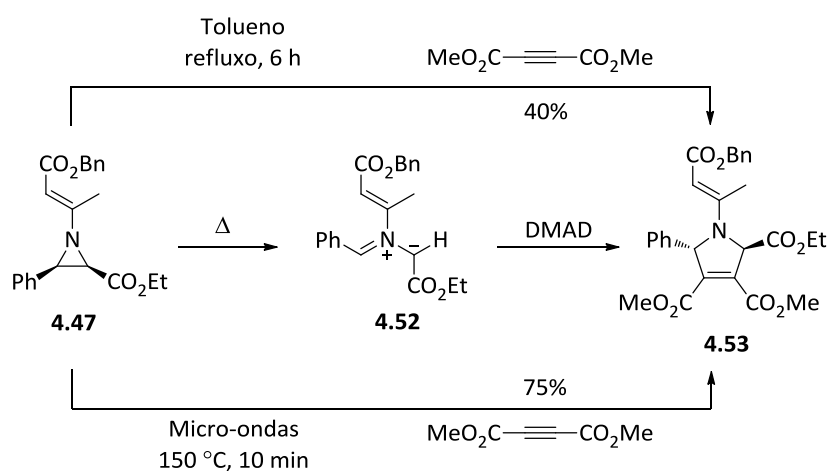
Tabela 4.1. Optimização das condições de reacção para obter a *N*-vinil-aziridina **4.47**.

Reacção	2.49a	Tempo (h)	η
1	1 equiv.	24	16%
2	1.2 equiv.	27	49%
3	1.5 equiv.	48	78%

Anteriormente, foi observado no nosso laboratório de investigação que a adição de aminas a alenoatos gera selectivamente os derivados  $\beta$ -enamino ésteres com a configuração *Z* na dupla ligação.<sup>18</sup> No entanto, neste caso podemos afirmar que a configuração da dupla ligação da *N*-vinil-aziridina **4.47** é *E*, com base em estudos de cristalografia de raios-X de um dos ciclo-aductos derivados da enamina **4.47** (ver Figura 4.2). Além disso, o espectro NOESY do composto **4.47** mostra correlação entre os prótons do grupo metilo com os prótons aromáticos do grupo benzilo.

Uma vez obtida a *N*-vinil-aziridina com bons rendimentos, seguimos com o estudo da sua reactividade na ciclo-adição 1,3-dipolar na presença de vários dipolarófilos.

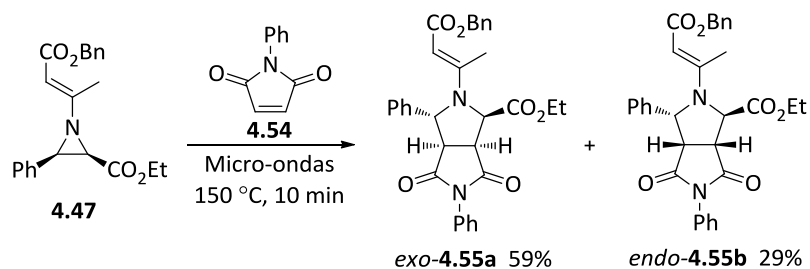
Quando a ciclo-adição 1,3-dipolar da *N*-vinil-aziridina **4.47** com acetileno dicarboxilato de dimetilo (DMAD) foi realizada em condições de refluxo de tolueno durante 6 horas, obtivemos a 3-pirrolina **4.53** com 40% de rendimento. Observámos que o mesmo ciclo-aducto é obtido com rendimento mais elevado (75%) e de forma estereosselectiva sob irradiação de micro-ondas a 150 °C durante 10 minutos. De facto, nestas condições ocorre a abertura conrotatória do anel de aziridina **4.47**, levando à formação do 1,3-dipolo **4.52** e subsequente ciclo-adição, provando ser mais eficiente do que as condições convencionais (Esquema 4.12).



Esquema 4.12

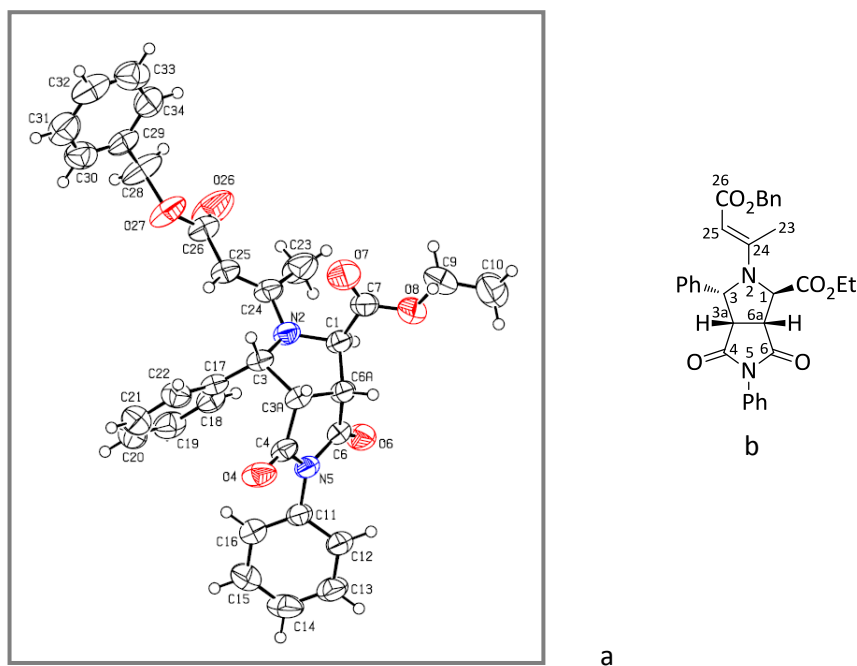
Uma vez que a irradiação de micro-ondas mostrou ser muito eficiente para promover a ciclo-adição 1,3-dipolar, resolvemos explorar estas condições reaccionais na adição da *N*-vinil-aziridina **4.47** a outros dipolarófilos.

A reacção induzida por micro-ondas de *N*-vinil-aziridina **4.47** com *N*-fenilmaleimida (**4.54**) em tolueno deu origem à síntese de dois derivados de octa-hidropirroló[3,4-*c*]pirróis **4.55** com um rendimento global de 88%, em que um deles corresponde ao ciclo-aducto resultante da aproximação dipolo-dipolarófilo *exo* e outro à aproximação *endo* (Esquema 4.13).



Foi possível a separação dos dois compostos por cromatografia em coluna, e obter um monocristal do octa-hidropirrolo[3,4-*c*]pirrole *endo*-**4.55b** para a determinação estrutural por cristalografia de raios-X (Figura 4.2). A molécula é composta por dois anéis de pirrolidina fundidos contendo quatro centros quirais C1, C3, C3A e C6A. O substituinte em C1 é quase perpendicular ao plano médio do anel C1-N2-C3-C3A-C6A e o grupo fenilo de C3 está orientado para a face oposta do mesmo anel. Os átomos de hidrogénio ligados em C3A e C6A estão colocados na mesma face do anel C1-N2-C3-C3A-C6A. A projecção ao longo da ligação dupla C24-C25 indica uma conformação em eclipse com C23 e C26 quase sobrepostos.

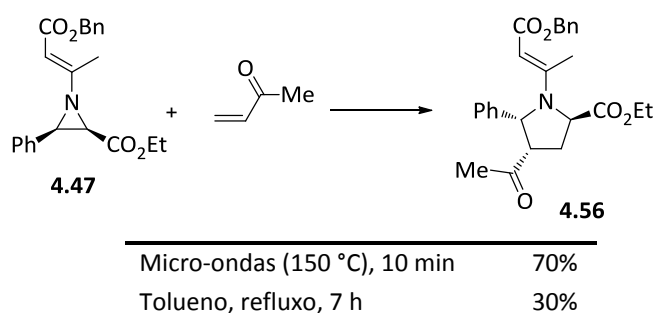
A determinação estrutural de raios-X do ciclo-aducto *endo*-**4.55b** levou-nos igualmente à confirmação da configuração *E* da dupla ligação da *N*-vinil-aziridina **4.47**.



**Figura 4.2.** a) Estrutura determinada por cristalografia de raios-X de *endo*-2-[(*E*)-4-(benzoyloxy)-4-oxobut-2-en-2-yl]-4,6-dioxo-3,5-difeniloctahidropirrolo[3,4-*c*]pirrole-1-carboxilato de etilo (*endo*-**4.55b**); b) Estrutura do composto *endo*-**4.55b**.

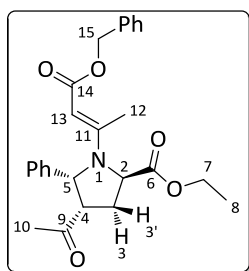
Podemos então confirmar que sob irradiação de micro-ondas, a aziridina **4.47** sofre abertura de anel de forma conrotatória participando na ciclo-adição 1,3-dipolar com *N*-fenilmaleimida, com preferência para a formação do ciclo-aducto *exo*-**4.55a**.

A ciclo-adição 1,3-dipolar assistida por micro-ondas do ileto azometino **4.52** gerado *in situ*, na presença de metil vinil cetona leva à síntese da pirrolidina **4.56** com 70% de rendimento, de forma regio- e diastereosselectiva (Esquema 4.14). O mesmo ciclo-aducto foi obtido quando a reacção da *N*-vinil-aziridina **4.47** com metil vinil cetona foi promovida em tolueno a refluxo. No entanto, sob estas condições reaccionais, o *N*-vinil-heterociclo **4.56** é obtido com rendimento significativamente mais baixo.



**Esquema 4.14**

A determinação inequívoca da estrutura do composto **4.56**, foi conseguida recorrendo à espectroscopia de ressonância magnética nuclear. Nas Figuras 4.3 e 4.4 apresentamos os espectros de RMN protónico e de carbono 13 da pirrolidina **4.56**, respectivamente, e na Tabela 4.2 estão feitas as atribuições dos respectivos sinais de ressonância. As atribuições foram feitas com base em espectros de DEPT e bidimensionais COSY, NOESY, HMQC e HMBC (400 MHz).

**Tabela 4.2.** Atribuições de sinais de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  da pirrolidina **4.56**<sup>a</sup>.

Posição	$\delta$ (ppm) RMN $^1\text{H}$	$\delta$ (ppm) RMN $^{13}\text{C}$
8	1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)	14.2 (CH <sub>2</sub> )
10	1.95 (s, 3H)	30.5 (CH <sub>3</sub> )
3	2.02 (dd, $J = 13.6, 6$ Hz, 1H)	28.9 (CH <sub>2</sub> )
	2.80-2.90 (m, 1H)	
12	2.29 (s, 3H)	16.6 (CH <sub>3</sub> )
4	3.75-3.80 (m, 1H)	54.7 (CH)
7	4.16-4.32 (m, 2H)	61.7 (CH <sub>2</sub> )
2	4.61 (sl, 1H)	60.7 (CH)
13	4.61 (sl, 1H)	88.5 (CH)
15	4.97 (dl, $J = 12.4$ Hz, 1H)	64.4 (CH <sub>2</sub> )
	5.07 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H)	
5	5.42 (sl, 1H)	64.5 (CH)
11	---	158.2 (C)
14	---	168.2 (C)
6	---	172.4 (C)
9	---	204.1 (C)

<sup>a</sup>Os desvios químicos dos prótons do grupo fenilo não foram incluídos.

No espectro de RMN protônico da pirrolidina **4.56** observou-se que os H-2 e H-13 estão sobrepostos, aparecendo como um singlete alargado que integra dois prótons a 4.61 ppm. O sinal correspondente aos prótons H-7 aparece como um multiplete (em vez de quarteto) devido à proximidade com o centro quiral. No espectro de RMN de carbono 13 observa-se um carbono quaternário a 158.2 ppm, para além de três carbonos carbonílicos (C-14, C-6 e C-9) com desvios químicos de 168.2, 172.4 e 204.1 ppm, respectivamente.

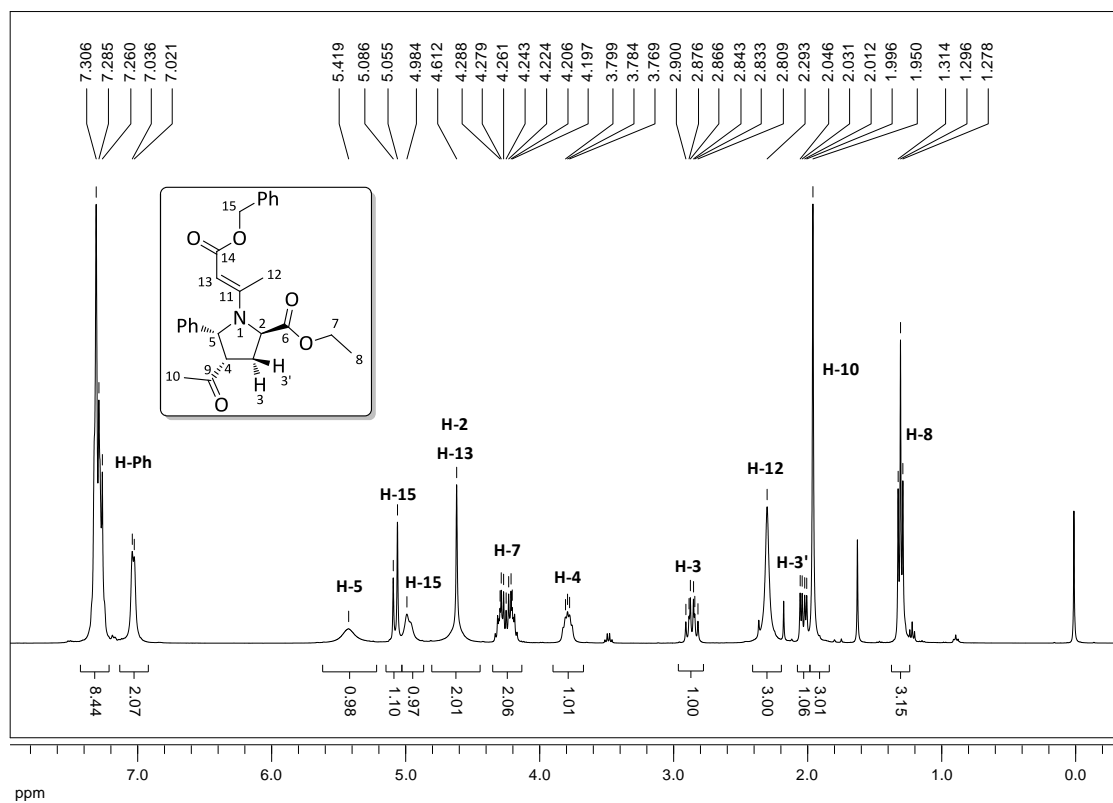


Figura 4.3. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 4.56 ( $\text{CDCl}_3$ ).

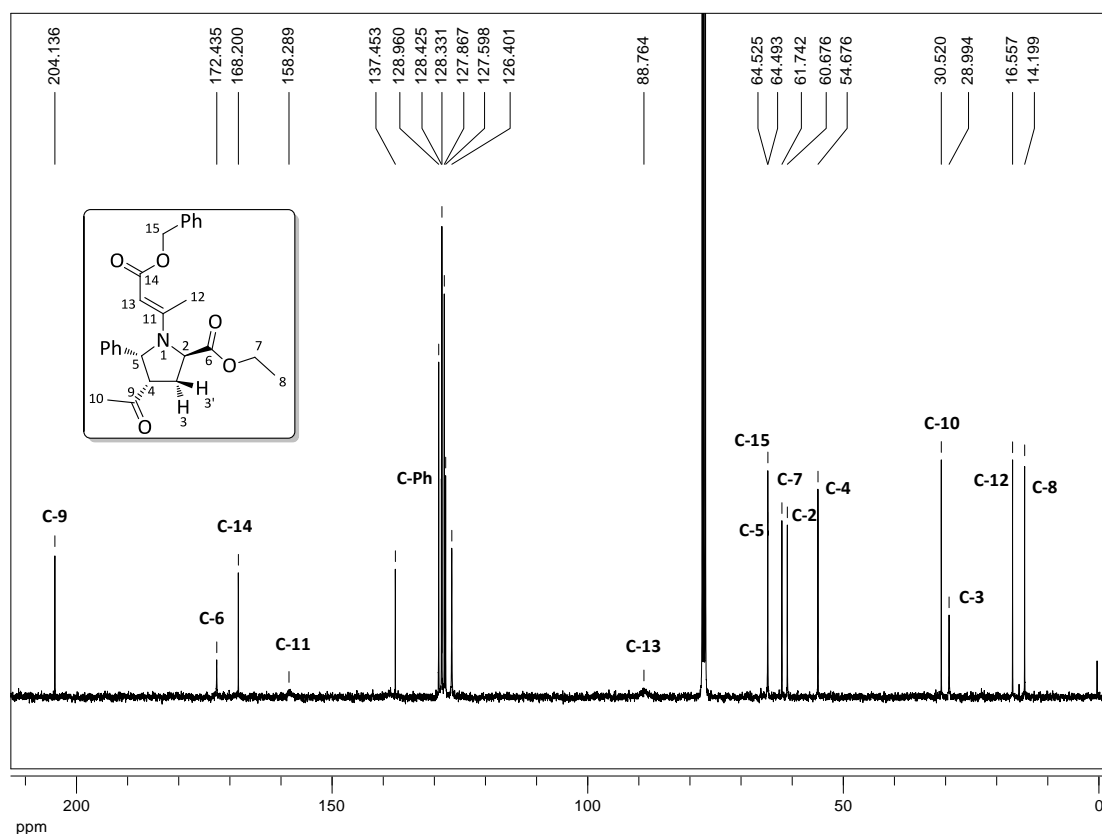


Figura 4.4. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 4.56 ( $\text{CDCl}_3$ ).

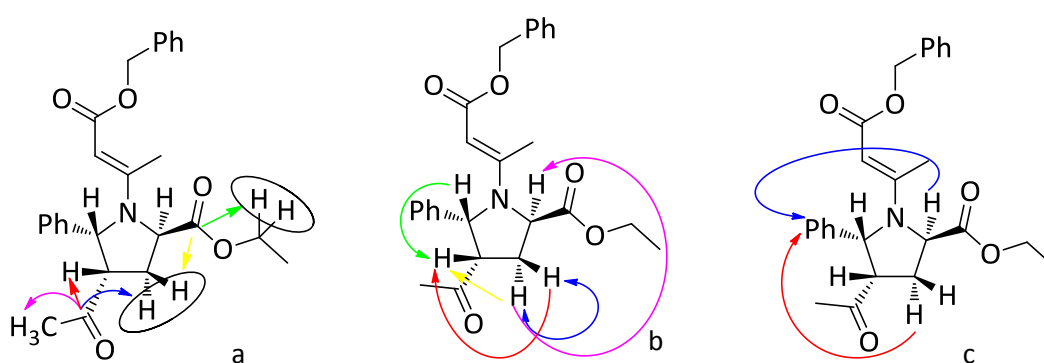
Na Figura 4.5 estão representadas as principais interações observadas nos espectros bidimensionais, os quais nos permitiram estabelecer a regioquímica da cicloadição e estereoquímica do composto **4.56**. Nas Figuras 4.6, 4.7, 4.8 e 4.9 estão representados os espectros de HMQC, HMBC, COSY e NOESY, respectivamente.

O grupo metileno C-3 foi identificado através do espectro de HMQC, ou seja o carbono com desvio químico de 28.9 ppm (C-3) mostra conectividade com dois prótons com desvios químicos diferentes, 2.02 ppm e 2.80-2.90 ppm. Da mesma forma, foi identificado o carbono C-15 (64.4 ppm) com os respectivos prótons com desvio químico de 4.97 e 5.07 ppm (Figura 4.6).

No espectro de HMBC as principais correlações são observadas entre os carbonos C-6 (172.4 ppm) com os prótons H-3, H3' e H-7, e C-9 (204.1 ppm) que mostra acoplamento com H-4, H-3 e H-10 (Figura 4.7).

É visível no espectro de COSY o acoplamento do próton H-3 (2.80-2.90 ppm) com o próton geminal mas também com os prótons H-4 e H-2. Observa-se também acoplamento entre os prótons H-4 e H-5. O próton H-3' aparece acoplado somente com H-4 e H-3. (Figura 4.8).

Foi possível a atribuição dos prótons H-3 e H-3' através da análise do espectro de NOESY. Uma vez que o próton H-3 apresenta proximidade com os prótons aromáticos do grupo fenilo de C-5. Da mesma forma, que se observa correlação entre o próton H-2 com os mesmos prótons aromáticos. O que nos leva a concluir que os prótons H-2 e H-3 bem como o grupo fenilo de C-5 estejam orientados para a mesma face do anel de pirrolidina (Figura 4.9).



**Figura 4.5.** Principais conectividades observadas nos espectros de HMBC (a), COSY (b) e NOESY (c) do composto **4.56**.

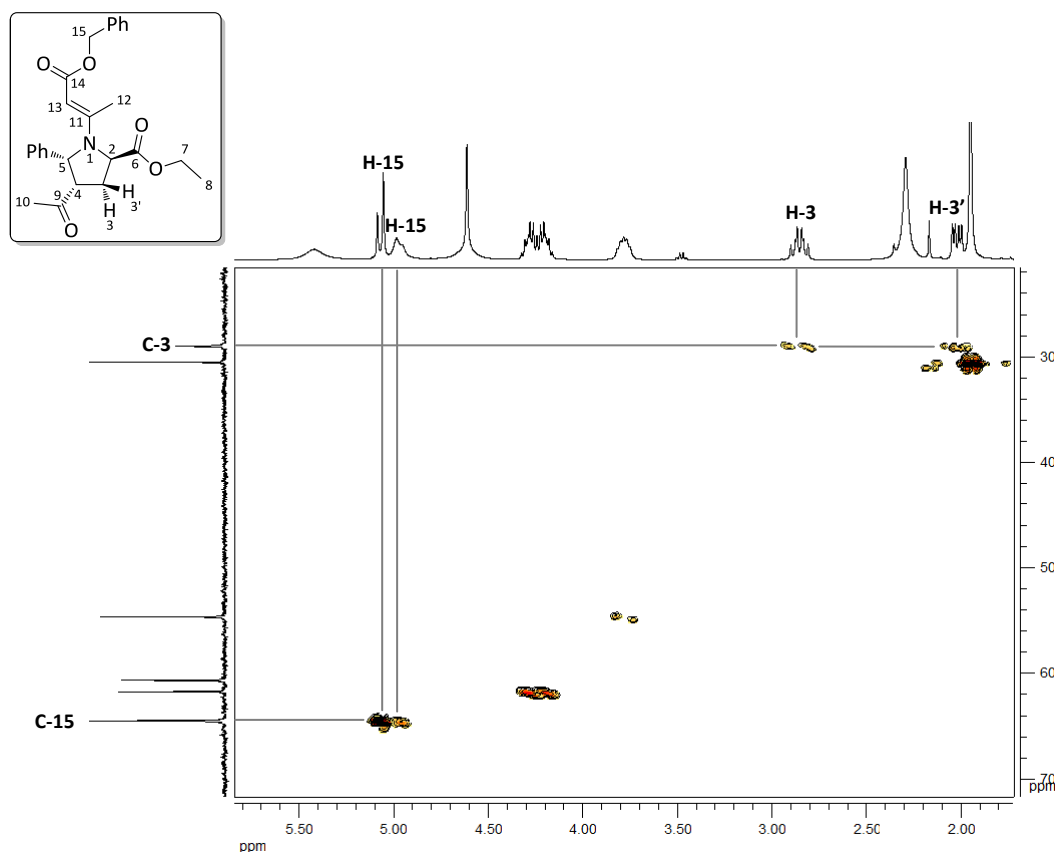


Figura 4.6. Expansão do espectro de HMQC da pirrolidina 4.56 (CDCl<sub>3</sub>).

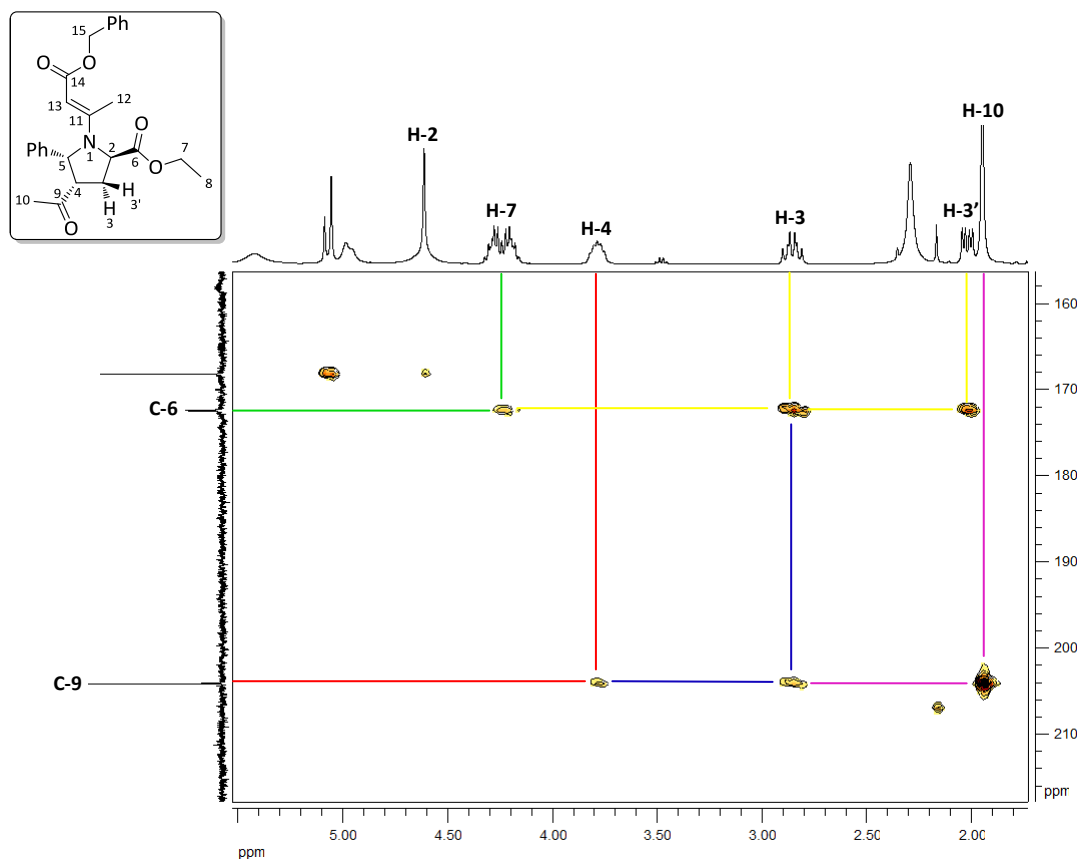


Figura 4.7. Expansão do espectro de HMBC da pirrolidina 4.56 (CDCl<sub>3</sub>).



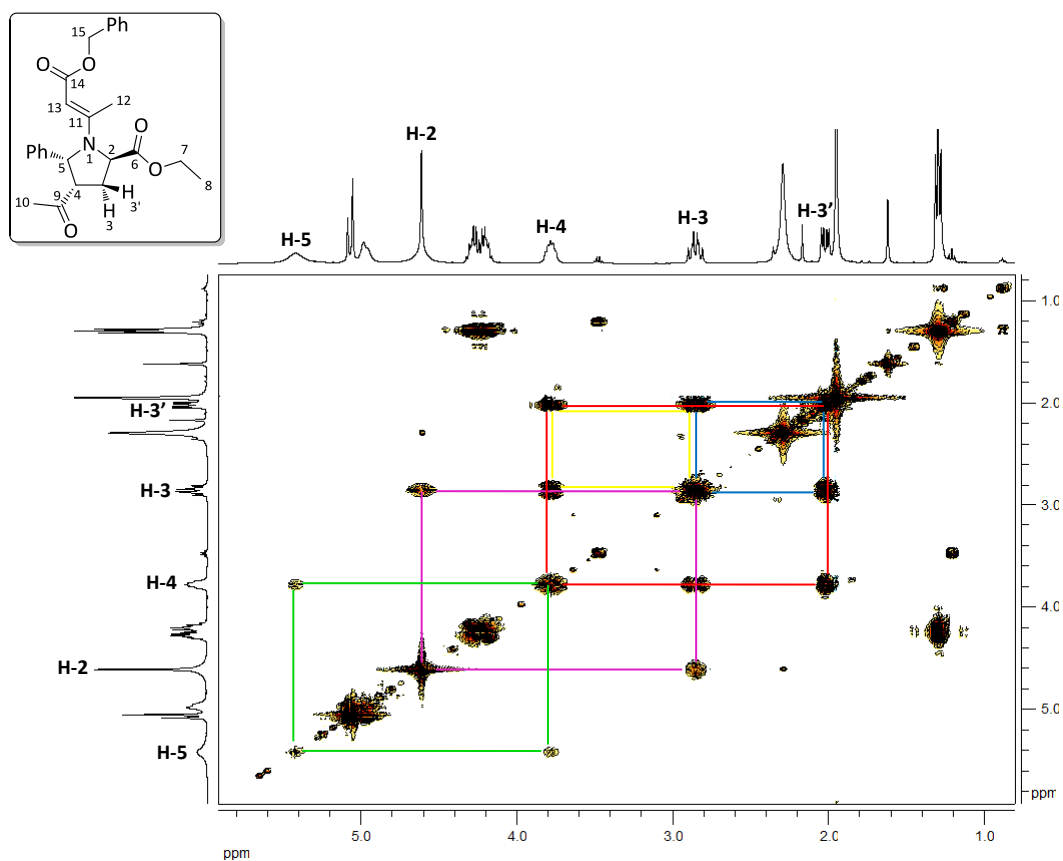


Figura 4.8. Expansão do espectro de COSY da pirrolidina 4.56 ( $\text{CDCl}_3$ ).

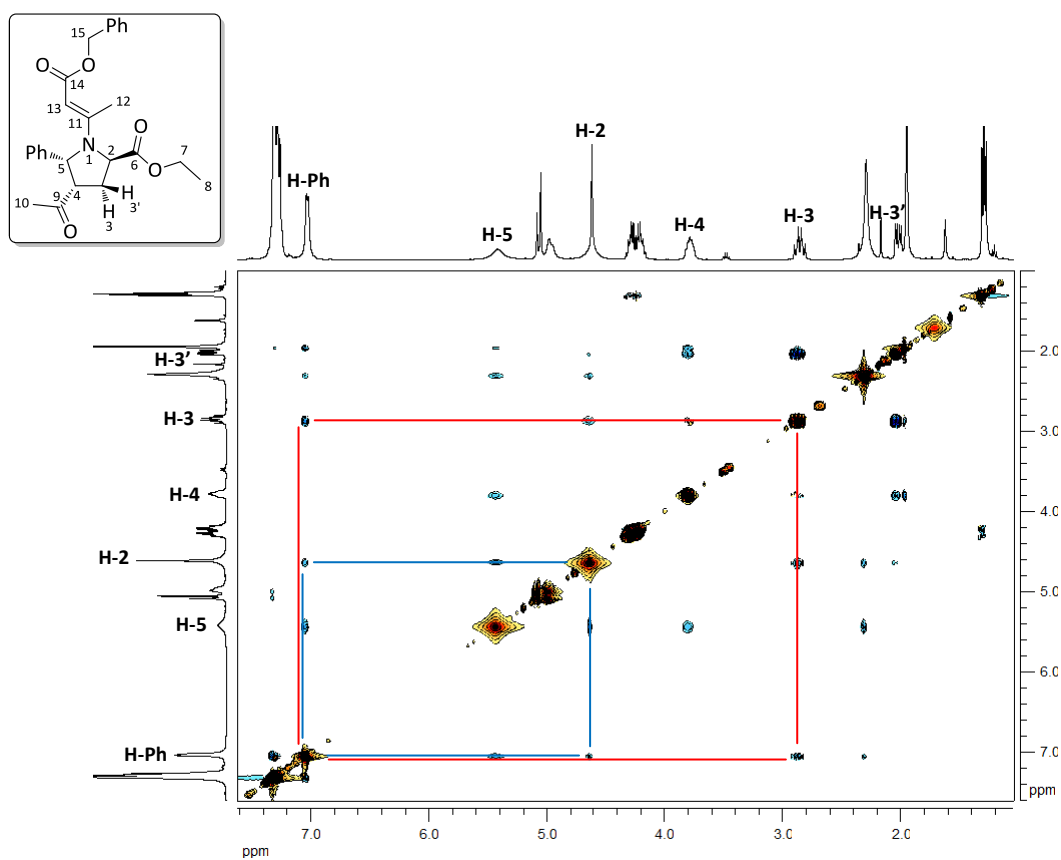
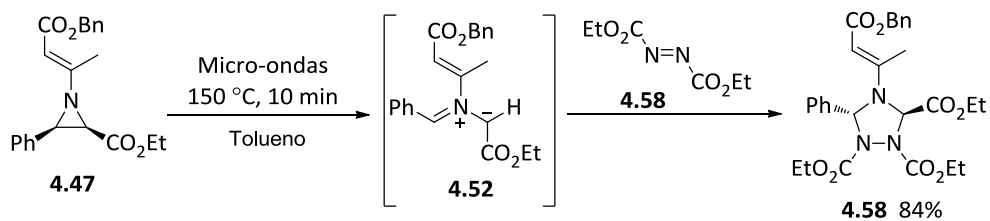


Figura 4.9. Espectro de NOESY da pirrolidina 4.56 ( $\text{CDCl}_3$ ).

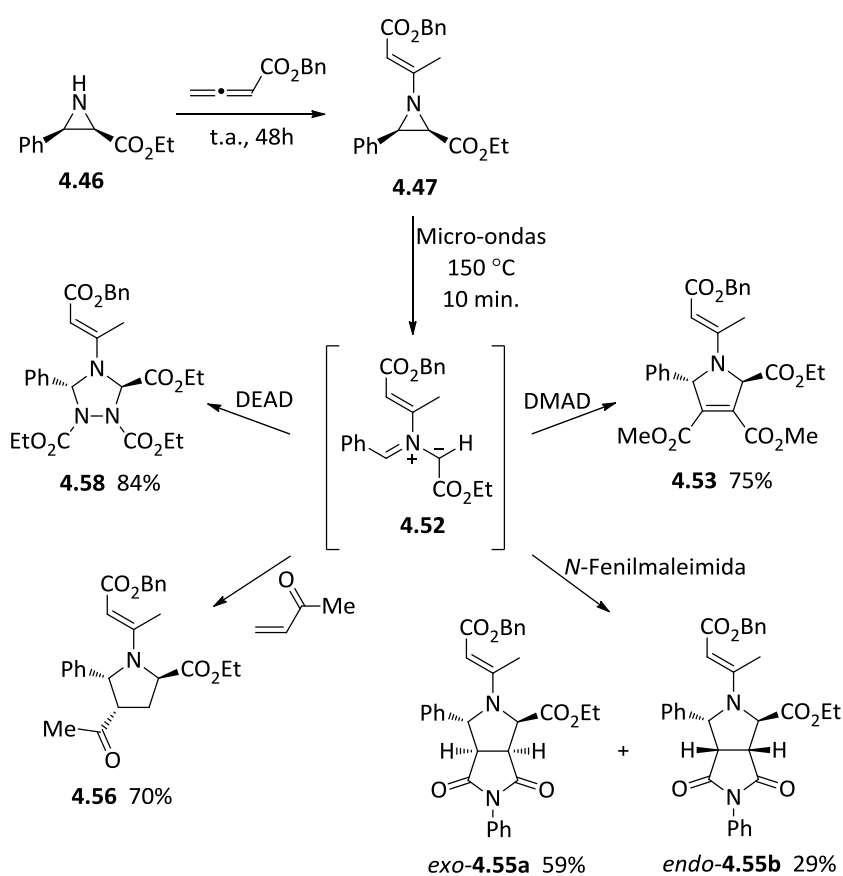
O dipolo **4.52**, pode também ser interceptado via ciclo-adição 1,3-dipolar por heterodipolarófilos. De facto, a irradiação por micro-ondas da *N*-vinil-aziridina **4.47** na presença de diazeno-1,2-dicarboxilato de dietilo (**4.57**) a 150 °C durante 10 minutos, deu origem à síntese estereosselectiva da 1,2,4-triazolidina penta-substituída **4.58** com 84% de rendimento (Esquema 4.15).



Esquema 4.15

## 4.3 Conclusão

Neste capítulo descrevemos uma nova estratégia sintética para a obtenção de novos *N*-vinil-heterociclos, de forma regio- e estereosselectiva. A adição de Michael da *cis*-3-fenil-aziridina-2-carboxilato de etilo (**4.46**) a buta-2,3-dienoato de benzilo (**2.49a**) dá origem à correspondente *N*-vinil-aziridina **4.47**. A abertura conrotatória de anel da aziridina **4.48**, assistida por micro-ondas, na presença de vários dipolarófilos permite a preparação de novos 1,3-ciclo-aductos derivados de amino ésteres, nomeadamente *N*-vinil-pirrolinas **4.53**, *exo*-**4.55a**, *endo*-**4.55b**, **4.56** e **4.58**.<sup>20</sup>



Esquema 4.16

## Referências

1. a) *Medicinal Chemistry*, G. Thomas, Wiley: New York **2000**; b) D. A. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893-930.
2. a) *The Chemistry of Enamines*, in *The Chemistry of Funcional Groups*; Z. Rappoport, Ed. Jonh Wiley & Sons, Chichester **1994**; b) J. Barluenga, C. Valdés, *Chem. Commun.* **2005**, 4891-4901.
3. a) M. Movassaghi, A. E. Ondrus, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8638-8641; b) M. Movassaghi, A. E. Ondrus, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4423-4426.
4. a) T. M. V. D. Pinho e Melo, M. I. L. Soares, A. M. d'A. Rocha Gonsalves, J. A. Paixão, A. M. Beja, M. R. Silva, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6629-6638; b) M. I. L. Soares, S. M. M. Lopes, P. F. Cruz, R. M. M. Brito, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9745-97-53.
5. F. Gohier, K. Bouhadjera, D. Faye, C. Gaulon, V. Maisonneuve, G. Dujardin, R. Dhal, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 211-214.
6. M. D. Green, M. H. Allen Jr., J. M. Dennis, D. Salas-de la Cruz, R. Gao, K. I. Winey, T. E. Long, *Eur. Polym. J.* **2011**, *47*, 486-496.
7. K. W. Kottsieper, O. Stelzer, P. Wasserscheid, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2001**, *175*, 285-288.
8. a) M. Taillefer, A. Ouali, B. Renard, J-F. Spindler, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5301-5313; b) W. J. Ross, W. B. Jamieson, M. C. McCowen, *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 347-352; c) W. J. Ross, W. B. Jamieson, M. C. McCowen, *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 509-513.
9. P. Y. S. Lam, G. Vicent, D. Bonne, C. G. Clark, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4927-4931.
10. R. Clayton, C. A. Ramsden, *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 701-705.
11. M. S. Kabir, M. Lorenz, O. A. Namjoshi, J. M. Cook, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 464-467.
12. M. T. Maghsoodlou, R. Heydari, S. M. Habibi-Khorassami, N. Hazeri, M. Lashkari, M. Rostamizadeh, S. S. Sajadikhah, *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 569-578.
13. S. H. Krake, S. C. Bergmeier, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7337-7360.
14. a) X. E. Hu, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2701-2743; b) I. D. G. Watson, L. Yu, A. K. Yudin, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 194-206; c) W. M. Coull, F. A. Davis, *Synthesis* **2000**, *10*, 1347-1365.
15. a) I. Coldham, R. Hufton, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2765-2805; b) P. J. S. Gomes, C. M. Nunes, A. A. C. C. Pais, T. M. V. D. Pinho e Melo, L. G. Arnaut, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5475-5479.
16. A. L. Cardoso, R. M. D. Nunes, L. A. Arnaut, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Synthesis* **2011**, *21*, 3516-3522.

17. X. Lu, C. Zhang, Z. Xu, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 535-544.
18. T. M. V. D. Pinho e Melo, A. L. Cardoso, F. Palacios, J. M. de los Santos, A. A. C. C. Pais, P. E. Abreu, J. A. Paixão, A. M. Beja, M. Ramos Silva, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8141-8148.
19. Y. Gelas-Mialhe, E. Touraud, R. Vessiere, *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 2830-2851.
20. S. M. M. Lopes, A. M. Beja, M. R. Silva, J. A. Paixão, F. Palacios, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Synthesis* **2009**, *14*, 2403-2407.

# Capítulo 5

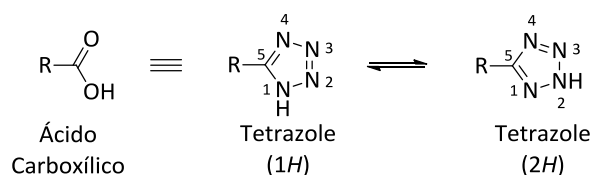
## Reacções de Diels-Alder de 3-(1*H*-Tetrazol-5-il)-nitrosoalquenos: Síntese de novos derivados Tetrazólicos

---

5.1 Introdução	110
5.2 Síntese de Tetrazolil-1,2-oxazinas e -oximas	117
5.3 Redução de Oximas	127
5.4 Desprotecção de <i>N</i> -Benzil-1 <i>H</i> -tetrazóis	131
5.5 Conclusão	136
Referências	138

## 5.1 Introdução

Nas últimas décadas a procura de derivados de tetrazóis tem-se intensificado, uma vez que estes são de grande interesse a nível químico e farmacológico. Os tetrazóis substituídos na posição 5 têm sido considerados como isósteros não-clássicos do grupo ácido carboxílico (Figura 5.1) em moléculas biologicamente activas.<sup>1</sup> O termo isosterismo refere-se à capacidade de grupos funcionais com propriedades físico-químicas semelhantes, possam ser intercambiáveis mantendo ou melhorando a actividade biológica. Além disso, um isótero não-clássico pode ou não ter as mesmas características estéricas ou electrónicas, e os grupos substituído e substituinte podem ter diferente número de átomos.<sup>2</sup>



**Figura 5.1.** Tetrazóis isósteros de ácidos carboxílicos.

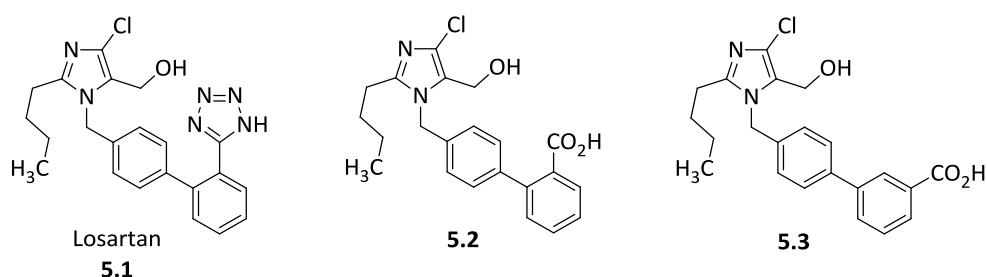
Os tetrazóis substituídos na posição 5 têm um NH livre, sendo também designados por ácidos tetrazólicos e existem na forma de dois tautómeros 1H e 2H (Figura 5.1), que podem ser diferenciados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear.<sup>3</sup> A ligação livre N-H dos tetrazóis faz com que sejam moléculas ácidas e foi demonstrado que 5-alkil- e 5-aryl-tetrazóis possuem valores de  $pK_a$  semelhantes aos ácidos carboxílicos (4.5-4.9 vs 4.2-4.4, respectivamente), devido à capacidade do grupo para estabilizar uma carga negativa por deslocalização de electrões.<sup>4</sup>

Tal como os seus homólogos ácidos carboxílicos, os tetrazóis são ionizados ao pH fisiológico de  $\sim 7.4$ , e ambos exibem estrutura planar. Foi também demonstrado que os tetrazóis ionizados são dez vezes mais lipofílicos que os correspondentes ácidos carboxílicos<sup>5</sup>, que é um factor importante a ter em conta no desenvolvimento de fármacos que atravessam as membranas celulares. Um outro factor importante quando se considera o tetrazole como substituto do grupo carboxílico é o factor da distribuição de carga se realizar sobre uma superfície maior, que pode ser favorável para a interacção substracto-receptor.<sup>6</sup>

No desenvolvimento de novos fármacos, uma das vantagens dos ácidos tetrazólicos em relação aos ácidos carboxílicos é a maior resistência à maioria dos mecanismos de degradação metabólica.<sup>7</sup> No entanto, não é possível prever os efeitos farmacológicos da substituição do grupo carboxílico pelo grupo tetrazole num potencial fármaco. De facto, existem alguns exemplos na literatura que demonstram que os

efeitos farmacológicos podem ser reforçados quando comparados com os análogos carboxílicos.<sup>8</sup>

O exemplo mais conhecido e melhor sucedido do uso do grupo tetrazole é o Losartan (**5.1**), um fármaco lançado em 1994, utilizado na prática clínica para o tratamento da hipertensão.<sup>9</sup> Os isómeros **5.2** e **5.3** são ambos activos através de injeção intravenosa em ratos hipertensos, infelizmente o efeito é minimizado quando administrado oralmente. Na procura de compostos mais activos, a equipa de investigação preparou vários isómeros do ácido carboxílico. Assim, quando o grupo tetrazole foi introduzido na posição C-2, observaram uma melhoria acentuada na afinidade com o receptor e na actividade deste composto quando administrado por via oral. Os autores acreditam que a melhoria na ligação ao receptor é devida à grande capacidade do heterociclo para a distribuição da carga negativa a pH fisiológico originando uma melhor interacção com a carga positiva do receptor. O aumento da actividade por via oral pode dever-se à maior lipofilicidade do composto **5.1** em relação aos compostos **5.2** e **5.3** (Figura 5.2).<sup>10</sup>

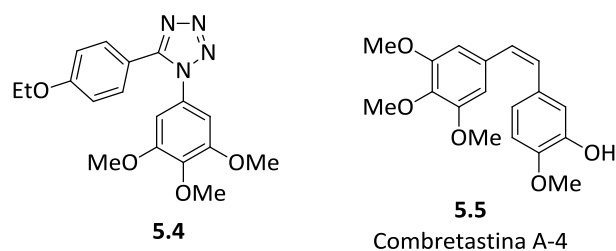


**Figura 5.2.** Estrutura do Losartan e correspondentes ácidos carboxílicos.

A partir do momento em que apareceram as primeiras comunicações sobre o sucesso do Losartan, foram desenvolvidos uma série de novos compostos análogos, contendo a estrutura de bifeniltetrazole.<sup>11</sup> Para além da actividade anti-hipertensiva de compostos contendo o grupo tetrazole, existem na literatura exemplos de compostos que possuem propriedades anti-bacteriana, anti-fúngica, anti-viral, analgésica, anti-inflamatória e anti-ulcera.<sup>12</sup>

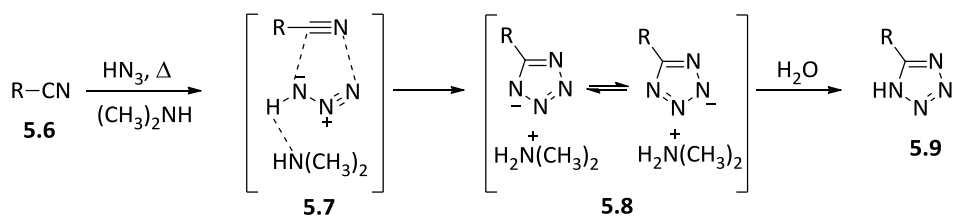
Enquanto 1*H*-tetrazóis substituídos na posição 5 são isómeros do grupo ácido carboxílico, tetrazóis substituídos nas posições 1 e 5 mimificam a conformação de ligações peptídicas impedidas na configuração *cis*. Exemplo desta aplicação é o composto **5.4** que tem a mesma orientação *cis* da dupla ligação do produto natural Combretastina A-4 (**5.5**), ambos os compostos apresentam actividade anti-tumoral e anti-proliferativa de células cancerígenas em tumores humanos (Figura 5.3).<sup>13</sup>





**Figura 5.3.** Estrutura de 1,5-diaril-tetrazole análogo da Combretastina A-4.

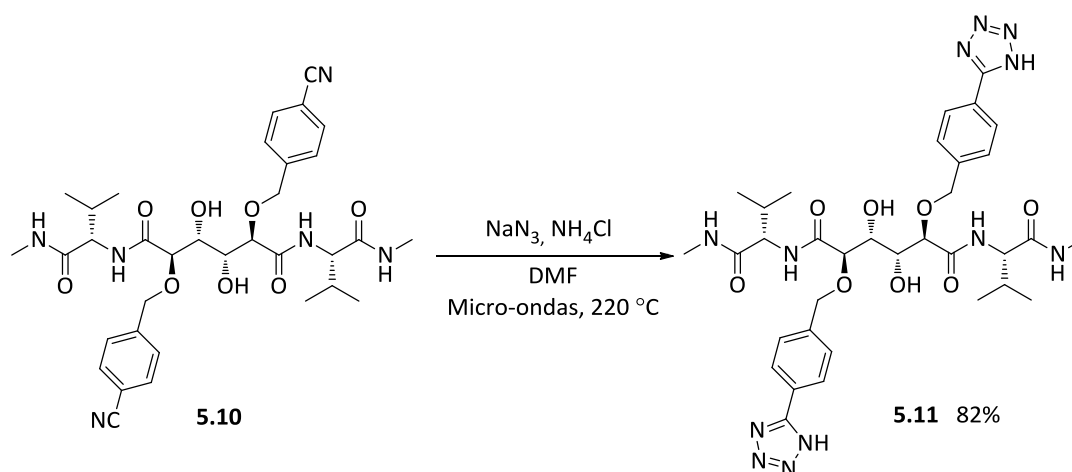
O método mais utilizado para a preparação de tetrazóis substituídos na posição 5, é a reacção de nitrilos com azidas. De facto, o primeiro método descrito na literatura para a síntese de tetrazóis envolve a reacção do ácido hidrazóico ( $\text{HN}_3$ ) com cianetos orgânicos **5.6**. Este processo ocorre através de ciclo-adição 1,3-dipolar, em que o nitrilo actua como dipolarófilo e a azida como espécie 1,3-dipolar (Esquema 5.1). A ciclo-adição ocorre através do intermediário **5.7** originando os aniões tetrazólio **5.8**. Finalmente, a protonação destes intermediários dá os ácidos tetrazólicos **5.9**.<sup>14</sup>



**Esquema 5.1**

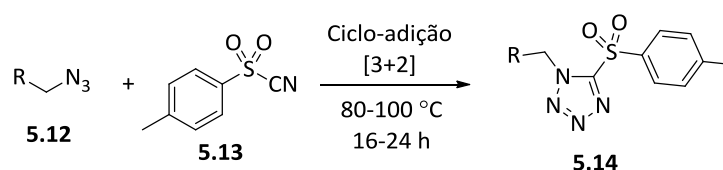
A maior desvantagem deste método é que o ácido hidrazóico em solução orgânica é tóxico e extremamente explosivo. Por esta razão, têm sido desenvolvidas novas metodologias para a síntese destes compostos. Estas envolvem a geração *in situ* do ácido hidrazóico a partir de azida de sódio na presença de sais inorgânicos em solventes que possam atingir temperaturas elevadas.<sup>8a</sup>

Um exemplo destas reacções é a utilização de azida de sódio e cloreto de amónio em DMF, mediante aquecimento a 220 °C, com irradiação por micro-ondas que leva à síntese de vários tetrazóis de forma eficiente e com bons rendimentos. Este método foi utilizado para sintetizar o inibidor da protéase HIV-1 **5.11**, partindo do nitrilo **5.10** (Esquema 5.2).<sup>15</sup>



Esquema 5.2

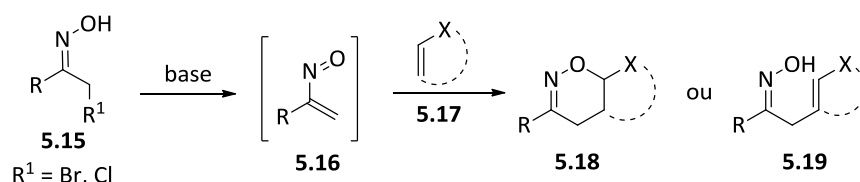
A preparação de tetrazóis 1,5-di-substituídos pode ser feita de forma eficiente, promovendo a ciclo-adição 1,3-dipolar de nitrilos com azidas orgânicas na ausência de solvente, a temperaturas elevadas. A reacção das azidas orgânicas **5.12** com o nitrilo **5.13**, é efectuada em tubo selado e na ausência de solventes, obtendo-se os tetrazóis **5.14** com rendimentos elevados (Esquema 5.3).<sup>16</sup> Este tipo de metodologia pode ser muito útil para a obtenção de derivados tetrazólicos, que após clivagem do grupo  $\text{CH}_2\text{R}$  dará origem a 1*H*-tetrazóis substituídos na posição 5.



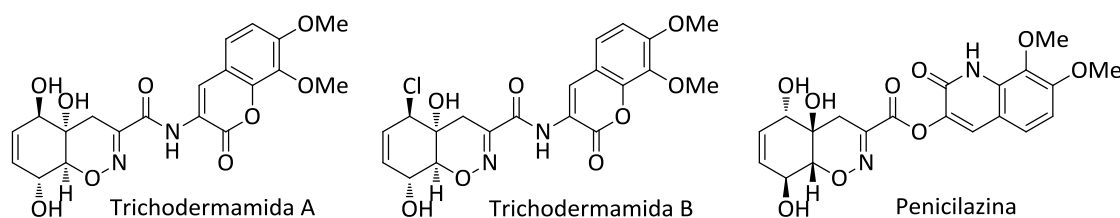
Esquema 5.3

Tendo em conta a aplicabilidade de derivados de tetrazóis tínhamos como principal objectivo a síntese de 1,2-oxazinas e oximas de cadeia aberta com um substituinte 1*H*-tetrazole via reacção de hetero-Diels-Alder. A obtenção destes derivados é de elevado interesse, devido à sua presença em compostos naturais e à sua utilização como intermediários sintéticos.

A estratégia de síntese mais comum para a obtenção de 1,2-oxazinas **5.18** é a reacção de hetero-Diels-Alder de nitroso-alquenos conjugados **5.16** com heterociclos e alquenos ricos em electrões **5.17** (Esquema 5.2).<sup>17</sup> Uma vez que a maioria dos nitroso-alquenos **5.16** são espécies altamente reactivas, são normalmente gerados *in situ* a partir das correspondentes  $\alpha$ -halo-oximas **5.15**, através da acção de uma base. Geralmente estas reacções são bastante eficientes mesmo utilizando condições suaves (temperatura ambiente). Algumas 1,2-oxazinas sofrem clivagem da ligação C-O dando origem às oximas correspondentes **5.19**.

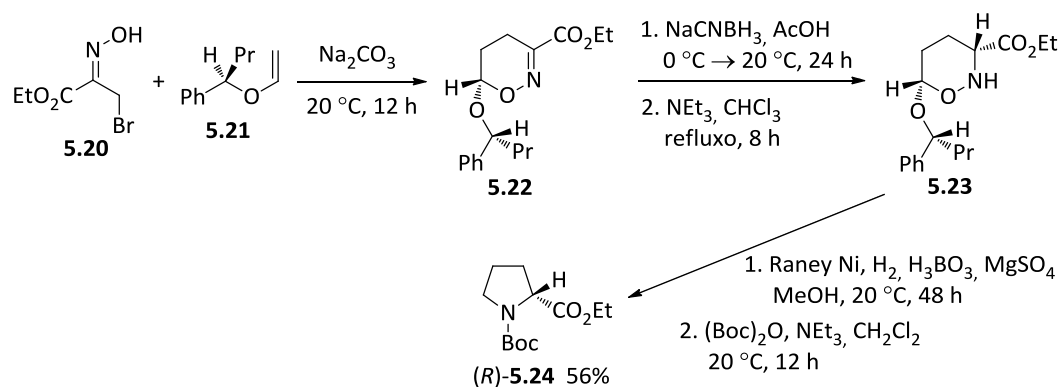


A síntese de derivados de 1,2-oxazinas a as suas subseqüentes transformações em vários compostos cíclicos e acíclicos têm sido alvo de diversos estudos. Este contínuo interesse é também devido à presença do anel de 1,2-oxazinas em produtos naturais, tais como as trichodermamidas A e B ou a penicilazina (Figura 5.4).<sup>18</sup>



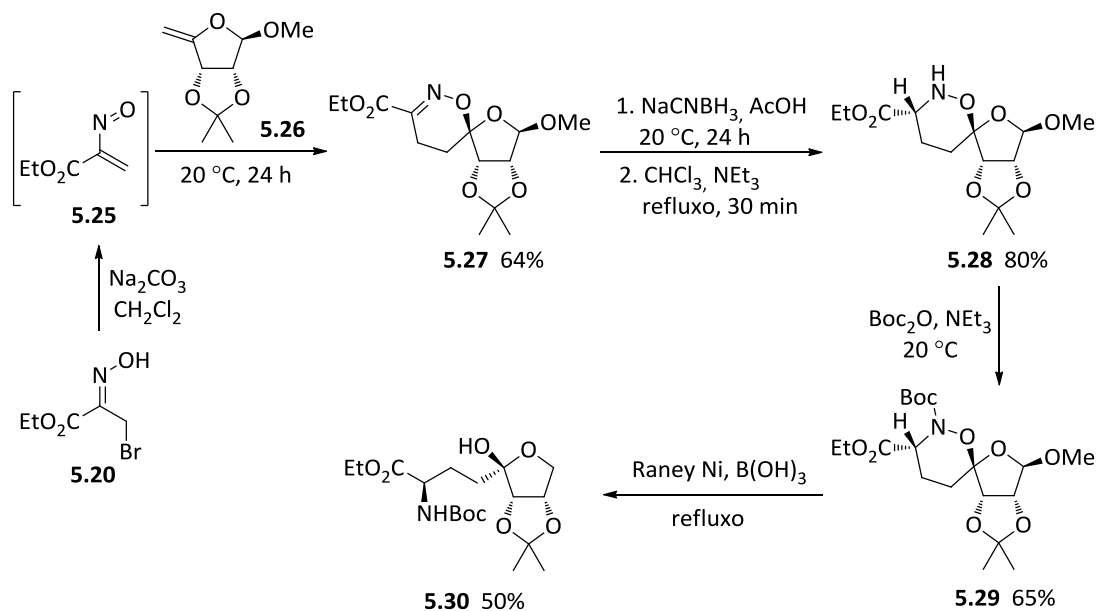
As 1,2-oxazinas e oximas provaram ser substractos úteis para os químicos orgânicos devido à sua ampla e versátil utilização como intermediários sintéticos ou blocos de construção úteis na síntese de ácidos amino carboxílicos, fosfônicos e fosfínicos, pirróis, análogos da prolina, alcalóides pirrolidizina, entre outros compostos de grande interesse químico e biológico.<sup>19</sup>

A hetero-Diels-Alder do nitroso-alqueno gerado a partir da oxima **5.20** com o éter enólico quiral **5.21** permite a formação da oxazina quiral **5.22**. A redução da dupla ligação C=N e posterior clivagem da ligação C-O permite a conversão da oxazina **5.22** no derivado da *D*-prolina **5.24** enantiomericamente puro (Esquema 5.5).<sup>20</sup>



O amino ácido de cadeia aberta **5.30**, derivado de *C*-glico-amino ácidos, foi preparado através de um intermediário oxazina **5.27**. A síntese deste intermediário é

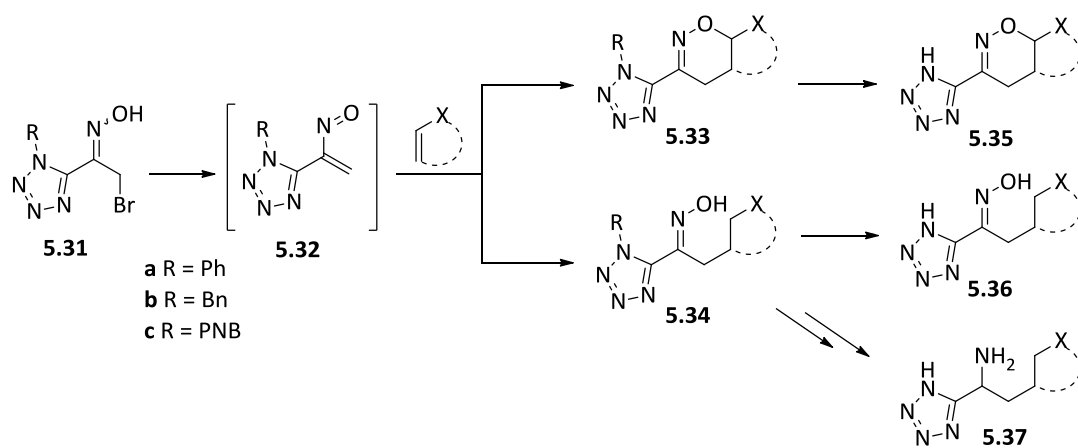
feita através da reacção de hetero-Diels-Alder do nitroso-alqueno **5.25**, gerado a partir da oxima **5.20**, com o alqueno rico em electrões **5.26**. A redução da oxazina **5.27** e posterior protecção do grupo NH leva à formação do composto **5.29**, que por clivagem hidrogenolítica da ligação N-O com Raney Ni e ácido bórico dá origem ao composto final (Esquema 5.6).<sup>21</sup>



Esquema 5.6

A ciclo-adicção [4+2] do tipo inverso do 5-(1-nitrosovinil)-1-fenil-1*H*-tetrazole **5.32a** com alquenos ricos em electrões e heterociclos, foi seleccionada como reacção modelo, de forma a estudar a reactividade deste novo tipo de heterodienos. Esta escolha provou ser muito útil para avaliar a estratégia sintética, no entanto tinha a desvantagem da impossibilidade de desprotecção do tetrazole numa fase posterior do estudo.

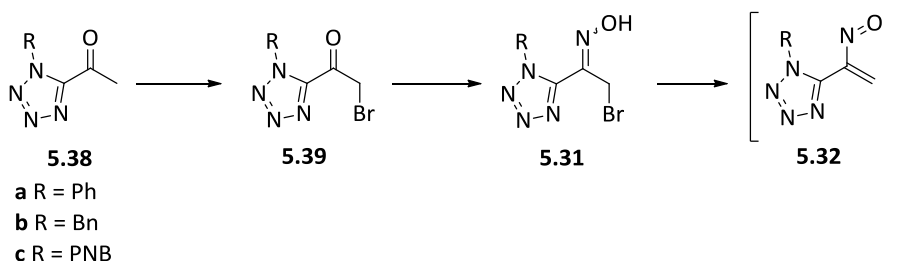
Por essa razão, pretendia-se, numa fase posterior do estudo, preparar 5-(3-tetrazol-5-il)-nitroso-alquenos, como **5.32b** e **5.32c**, em que o N-H do tetrazole está bloqueado por um grupo protector facilmente removível, de forma a obter uma metodologia sintética para 1,2-oxazinas e oximas de cadeia aberta com um substituinte tetrazole desprotegido. A redução de oximas de cadeia aberta levaria à síntese de uma nova classe de compostos que após desprotecção do tetrazole se obtinham 5-(1-aminoalquil)-1*H*-tetrazóis, bioisómeros de  $\alpha$ -amino ácidos (Esquema 5.7).



Esquema 5.7

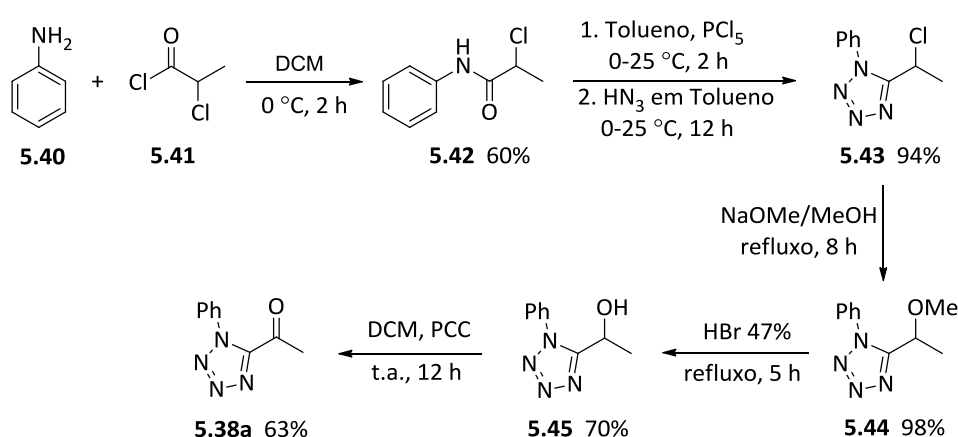
## 5.2 Síntese de Tetrazolil-1,2-oxazinas e -oximas

Iniciámos o trabalho de investigação pela síntese dos precursores necessários para gerar os nitroso-alquenos **5.32**, nomeadamente a síntese das  $\alpha$ -bromo-oximas **5.31**, sendo estas obtidas a partir dos 5-acetil-tetrazóis **5.38** (Esquema 5.8).



Esquema 5.8

A síntese do acetil-tetrazole **5.38a** conhecida da literatura,<sup>22</sup> segue a sequência sintética apresentada no Esquema 5.9. Sendo este método bastante eficiente optámos por segui-lo para a síntese do composto pretendido. Assim, a condensação da anilina com o cloreto 2-cloropropionilo deu origem à formação da  $\alpha$ -cloropropio-anilina **5.42** com bom rendimento. Do tratamento desta com pentacloreto de fósforo, seguido da adição de ácido hidrazóico resultou o 5-(1-cloro-etil)-1-fenil-tetrazole **5.43** com 94% de rendimento. A reacção do composto **5.43** com metóxido de sódio em metanol conduziu à formação do derivado **5.44**, que após conversão ao álcool **5.45** e oxidação com clorocromato de piridínio originou o 5-acetil-tetrazole pretendido com um rendimento de 63%.



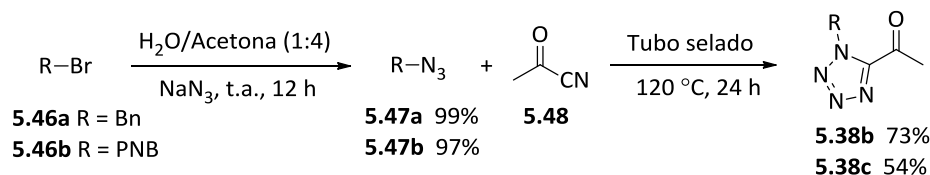
Esquema 5.9

No entanto, existem duas alternativas a este método para obter 5-acetil-1H-tetrazóis protegidos. De facto, 1H-tetrazóis substituídos nas posições 1 e 5 podem ser obtidos via ciclo-adição [3+2] intermolecular de azidas orgânicas com nitrilos<sup>23</sup> ou pela

síntese inicial de 1*H*-tetrazóis substituídos na posição 5 e subsequente *N*-alquilação. Esta última alternativa tem a desvantagem da falta de selectividade com a formação de derivados de tetrazole substituídos nas posições 1 e 5 e derivados substituídos nas posições 2 e 5.<sup>24</sup> Assim, para a preparação dos 1*H*-tetrazóis protegidos **5.38b** e **5.38c**, seleccionámos a metodologia que envolve a reacção de azidas orgânicas com nitrilos.

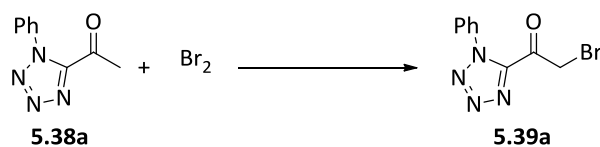
A preparação da benzilazida (**5.47a**) e da *p*-nitrobenzilazida (**5.47b**), foi efectuada seguindo um procedimento descrito na literatura.<sup>25</sup> Este método envolve a reacção dos correspondentes brometos numa solução de H<sub>2</sub>O/acetona na presença de azida de sódio. Desta forma obtém-se os produtos **5.47** com rendimentos elevados (Esquema 5.10).

A ciclo-adição 1,3-dipolar em tudo selado a 120 °C durante 24 horas na ausência de solvente, da benzilazida (**5.47a**) ou da *p*-nitrobenzilazida (**5.47b**) com o piruvonitrilo (**5.48**) deu, após purificação os correspondentes 1*H*-tetrazóis **5.38b** e **5.38c** com rendimentos de 73% e 54%, respectivamente. A mistura reaccional foi dissolvida em acetato de etilo/hexano (1:1) e filtrado através de uma camada de sílica gel. O 5-acetil-1-(*p*-nitrobenzil)-1*H*-tetrazole (**5.38c**) foi posteriormente purificado por recristalização, enquanto que o 1*H*-tetrazole **5.38b** foi dissolvido em acetato de etilo e lavado com uma solução aquosa 10% NaHCO<sub>3</sub> e isolado como um óleo, após evaporação do solvente orgânico. Através desta metodologia de isolamento foi possível aumentar o rendimento da reacção. No entanto, verificámos também que a utilização de apenas 5 equivalentes de piruvonitrilo, se obtém o composto com um rendimento superior ao descrito, no qual se utilizavam 10 equivalentes de nitrilo.<sup>23</sup> As condições optimizadas foram aplicadas na síntese do tetrazole **5.38c**.



Esquema 5.10

O passo seguinte seria a preparação dos 5-bromo-acetil-tetrazóis **5.39**, iniciámos o nosso estudo usando como modelo o 5-acetil-1-fenil-tetrazole **5.38a**. Embora a reacção de bromação deste composto esteja descrita na literatura<sup>22</sup>, a reprodução dessas condições não conduziram à síntese do 5-(bromo-acetil)-1-fenil-1*H*-tetrazole (**5.39a**). A reacção de bromação foi efectuada com base num procedimento da literatura utilizado para a bromação de acetil-furanos<sup>26</sup>. Assim, a reacção foi efectuada à temperatura ambiente com um complexo de bromo-dioxano em éter etílico, durante 4 horas. O composto **5.39a** foi obtido com rendimento de 75%, após recristalização em éter etílico (Esquema 5.11).



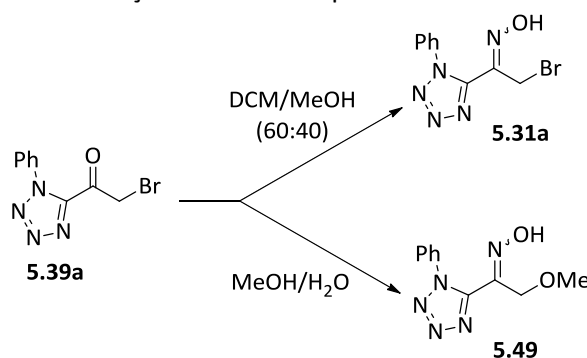
AcOH, 50 °C (20 h) + t.a. (24 h)      ---  
 Dioxano/éter etílico (30:70), t.a., 4 h      75%

**Esquema 5.11**

A oxima **5.31a** pode ser sintetizada através da reacção do 5-bromo-acetil-tetrazole **5.39a** com hidroxilamina. Apesar da reacção de oximação parecer relativamente simples, esta trouxe-nos alguns problemas (Tabela 5.1).

A reacção efectuada com quantidades equimolares de 5-bromo-acetil-tetrazole **5.39a** e hidrocloreto de hidroxilamina durante 24 horas à temperatura ambiente levou à formação da oxima **5.31a** com um rendimento baixo (14%) e recuperação do composto bromado (Reacção 1). Na tentativa de melhorar este rendimento, fomos testar outras condições, nomeadamente a utilização de sulfato de hidroxilamina numa mistura de metanol/água.<sup>26</sup> No entanto, a utilização destas condições reaccionais levaram à obtenção da oxima **5.49**, resultado da substituição do bromo pelo grupo metoxilo proveniente do metanol, com rendimento de 40% (Reacção 2). Voltámos então à utilização do hidrocloreto de hidroxilamina, desta vez aumentando a quantidade de hidroxilamina e o tempo de reacção, o que resultou numa melhoria no rendimento (Reacção 3). As condições óptimas foram encontradas com um excesso de 3 equivalentes de hidrocloreto de hidroxilamina e um tempo de reacção de 48 horas, obtendo-se o produto pretendido com 83% de rendimento (Reacção 4).

**Tabela 5.1.** Optimização das condições reaccionais para a síntese da oxima **5.31a**.



Reacção	Condições	Produto η
1	1 equiv. NH <sub>2</sub> OH.HCl, t.a., 24 h	<b>5.31a</b> 14%
2	1 equiv. (NH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , t.a., 27 h	<b>5.49</b> 40%
3	1.5 equiv. NH <sub>2</sub> OH.HCl, t.a., 24 h	<b>5.31a</b> 28%
4	3 equiv. NH <sub>2</sub> OH.HCl, t.a., 48 h	<b>5.31a</b> 83%

Uma vez optimizadas as condições de bromação e oximação do 5-acetil-1-fenil-1*H*-tetrazole (**5.38a**), usado como modelo, fomos aplicá-las aos 1*H*-tetrazóis **5.38b** e **5.38c**.



Desta forma, no caso do derivado benzílico **5.38b** a reacção de halogenação decorreu à temperatura ambiente durante 19 horas, usando 1 equivalente de bromo, obtendo-se o 5-bromo-acetil-1-benzil-1*H*-tetrazole **5.39b** com 52% de rendimento. No entanto, as tentativas de bromação do derivado *p*-nitrobenzilo **5.38c** usando estas condições reaccionais deram origem apenas à recuperação do material de partida. Assim, foi necessário aumentar a quantidade de bromo (2 equivalentes), a temperatura de reacção (50 °C) e o tempo de reacção (20 horas), para obtermos o 5-bromo-acetil-1-(*p*-nitrobenzil)-1*H*-tetrazole (**5.39c**) com 87% de rendimento (Tabela 5.2).

As oximas pretendidas **5.31b** e **5.31c** foram obtidas através da reacção dos 5-bromo-acetil-1*H*-tetrazóis correspondentes **5.39b** ou **5.39c** com hidrocloreto de hidroxilamina em diclorometano/metanol. No entanto, as diferenças na reactividade foram mais uma vez evidentes entre os derivados de 1-benzil-1*H*-tetrazole e o 1-(*p*-nitrobenzil)-1*H*-tetrazole. A oxima **5.31b** foi obtida com bom rendimento (89%) realizando a reacção à temperatura ambiente, enquanto a síntese da oxima **5.31c** requer um temperatura mais alta (50 °C) e um largo excesso de hidrocloreto de hidroxilamina (Tabela 5.2).

Tabela 5.2. Síntese das oximas **5.31b** e **5.31c**.

R	i.	Rendimento	ii.	Rendimento
	Dioxano/éter etílico Br <sub>2</sub> (1 equiv.) t.a., 19 h	<b>5.39b</b> 52%	NH <sub>2</sub> OH.HCl (3 equiv.) DCM/MeOH t.a., 72 h	<b>5.31b</b> 89%
	Dioxano/éter etílico Br <sub>2</sub> (2 equiv.) 50 °C, 20 h	<b>5.39c</b> 87%	NH <sub>2</sub> OH.HCl (12 equiv.) DCM/MeOH 50 °C, 24 h	<b>5.31c</b> 89%
			NH <sub>2</sub> OH.HCl (6 equiv.) DCM/MeOH 50 °C, 24 h	<b>5.31c</b> 83%

Uma vez obtidos os precursores dos nitroso-alquenos **5.32**, fomos estudar a sua geração e participação em ciclo-adição [4+2] do tipo inverso. Começando por estudar a reactividade do nitroso-alqueno **5.32a**.

O nitroso-alqueno **5.32a** foi preparado *in situ* através do tratamento da oxima **5.31a** com carbonato de sódio, e interceptado com éter etílico e vinílico ou heterociclos originando os novos derivados de tetra-hidro-3-(1-fenil-1*H*-tetrazol-5-il)-1,2-oxazinas ou

5-(1-hidroxi-imino-etil)-1-fenil-1*H*-tetrazole. A reacção decorreu à temperatura ambiente utilizando diclorometano como solvente, durante 16 horas (Tabela 5.3).

**Tabela 5.3.** Reacções de ciclo-adição de 5-(1-nitrosovinil)-1*H*-tetrazole **5.32a**.

Ph-C1=NNN=C1C(=N)OCCBr  $\xrightarrow[\text{DCM}]{\text{Na}_2\text{CO}_3}$   $\left[ \text{Ph-C1=NNN=C1C(=N)OCC=}$  **5.32a**  $\right]$   $\xrightarrow[\text{t.a., 16 h}]{\text{Dienófilo}}$  **Produto**

Reacção	Dienófilo	Produto	Rendimento
1		 <b>5.50</b>	73%
2		 <b>5.51 (3.5)</b> <b>5.52 (1)</b>	30%
3		 <b>5.53</b>	63%
4		 <b>5.54</b>	70%
5		 <b>5.55</b>	40%
6		 <b>5.56</b>	60%
7		 <b>5.57</b>	47%

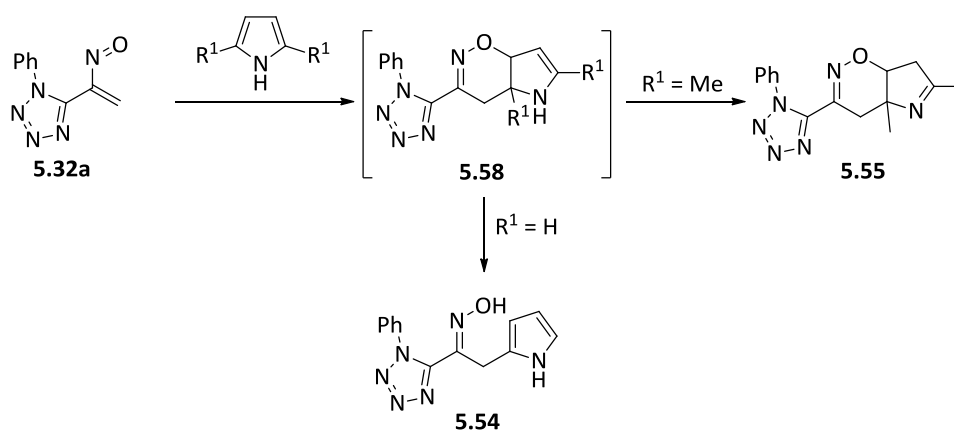
Da hetero-Diels-Alder do nitroso-alqueno **5.32a** com éter etílico e vinílico foi isolado o ciclo-adiuto **5.50** com um rendimento de 73% (Reacção 1). A ciclo-adição com éteres cíclicos como o 2,3-di-hidrofurano e 3,4-di-hidro-2*H*-pirano resultou igualmente na formação dos respectivos ciclo-adiuctos **5.56** (60%) e **5.57** (47%) (Reacções 6 e 7).

A utilização do indole para interceptar o nitroso-alqueno **5.32a** na ciclo-adição [4+2], originou a oxima **5.53** com um rendimento de 63% (Reacção 3). O mesmo foi observado quando se utilizou o pirrole como dienófilo, obtendo-se a oxima **5.54** com

rendimento elevado (70%) (Reacção 4). A formação destes aductos pode ser explicada pela rearomatização das oxazinas obtidas da ciclo-adição [4+2], por analogia com trabalhos realizados anteriormente para outros nitroso-alquenos (ver Capítulo 1). Ou seja, em todos os casos ocorre ciclo-adição entre o nitroso-alqueno **5.32a** e os dienófilos, e não uma adição conjugada ou reacção de alquilação.

A reacção entre o nitroso-alqueno **5.32a** com o furano vem confirmar esta interpretação mecanística (Reacção 2). Inicialmente foi isolado só o ciclo-aducto **5.52** (controlo por TLC e dados de infra-vermelho) que sofre isomerização para uma mistura 3.5/1 de aducto **5.51**/ciclo-aducto **5.52** durante o tempo decorrido entre o isolamento e a análise por espectroscopia de ressonância magnética nuclear. A isomerização de tetra-hidro-1,2-oxazinas, derivadas do furano, para as correspondentes oximas de cadeia aberta tinha sido já observada anteriormente por Gilchrist e colaboradores.<sup>27</sup>

Da reacção com 2,5-dimetilpirrole foi isolada a imina esperada **5.55** (Reacção 5), como resultado do tautomerismo enamina **5.58**-imina **5.55** (Esquema 5.12).<sup>28</sup> O baixo rendimento pode reflectir uma isomerização lenta para dar a imina, originando adições subsequentes à enamina dando misturas complexas e/ou produtos de degradação. Neste caso o passo de alquilação seguido de ciclização não pode ser deixado de parte, no entanto, é muito improvável uma vez que está estabelecido que pirróis substituídos nas posições 2 e 5 são alquilados nas posições 3 e/ou 4.<sup>29</sup>



Esquema 5.12

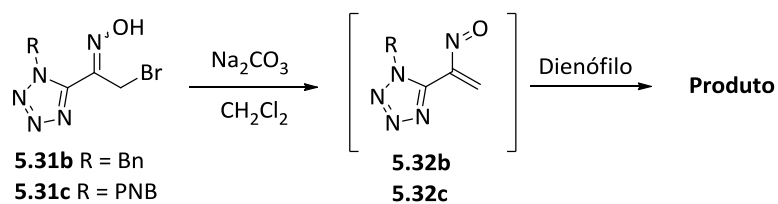
Tendo em conta que os produtos da hetero-Diels-Alder do nitroso-alqueno **5.32a** foram isolados com bons rendimentos e como únicos regioisómeros, fomos aplicar o mesmo tipo de condições reaccionais aos nitroso-alquenos **5.32b** e **5.32c**.


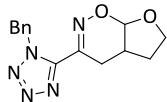

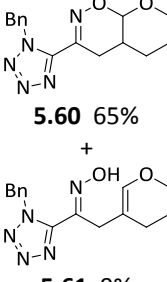

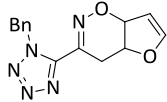
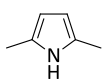
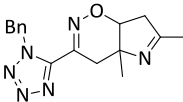

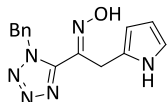

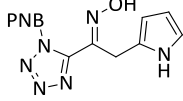

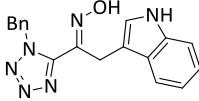

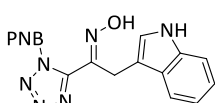
Os nitroso-alquenos **5.32b** e **5.32c** foram gerados *in situ* a partir das correspondentes  $\alpha$ -bromo-oximas **5.31b** e **5.31c** por tratamento com carbonato de sódio em diclorometano, assegurando a libertação lenta de ácido bromídrico e consequentemente a baixa concentração de heterodieno. A reactividade com os dienófilos presentes no meio reaccional está representada na Tabela 5.4.

A reacção do 5-(1-nitrosovinil)-1-benzil-1*H*-tetrazole **5.32b** com 2,3-dihidrofurano e com 3,4-di-hidro-2*H*-pirano originou as 1,2-oxazinas esperadas (Reacção 1 e 2). Surpreendentemente foi necessário prolongar o tempo de reacção para a transformação da oxima **5.31b** no correspondente nitroso-alqueno (controlo por TLC) quando comparado com o 5-(1-nitrosovinil)-1-fenil-1*H*-tetrazole **5.32a**. A isomerização parcial da 1,2-oxazina **5.60** na oxima de cadeia aberta **5.61**, foi detectada por espectroscopia de ressonância magnética nuclear da mistura reaccional antes da purificação por cromatografia em coluna, e pode ser explicada pelo tempo de reacção ter sido muito longo.

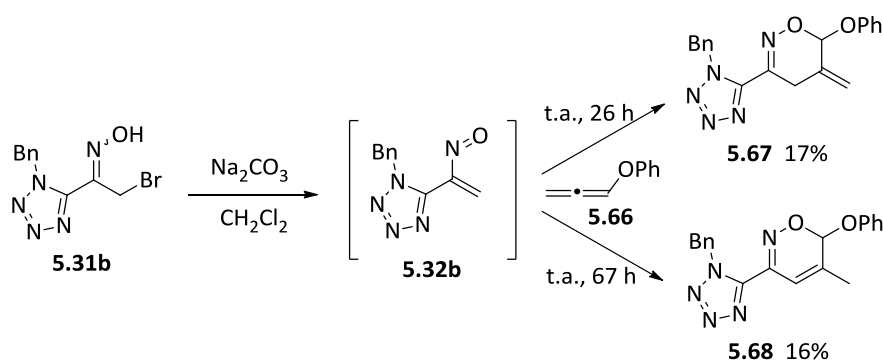
O nitroso-alqueno **5.32b** participa igualmente na reacção de hetero-Diels-Alder com heterociclos aromáticos ricos em electrões. Assim, com furano e 2,5-dimetilpirrole foram isoladas as correspondentes 5,6-di-hidro-4*H*-1,2-oxazinas **5.62** e **5.63** com bons rendimentos (Reacções 3 e 4), enquanto que com pirrole e indole foram obtidas regioselectivamente as oximas de cadeia aberta **5.64a** e **5.65a** (Reacções 5 e 7). Tal como foi mencionado anteriormente, a formação destes produtos pode ser racionalizada considerando a rearomatização das 1,2-oxazinas formadas previamente, uma vez que não foram detectados nem isolados produtos de adição conjugada, nomeadamente derivados de 3-pirrole nem de 2-indole. Foi observada uma reactividade semelhante quando a 5-bromo-oxima-1-(*p*-nitrobenzil)-1*H*-tetrazole **5.32c** reagiu com pirrole e indole na presença de carbonato de sódio (Reacções 6 e 8).

**Tabela 5.4.** Reacções dos nitroso-alquenos **5.32b** e **5.32c** com éteres cíclicos e heterociclos aromáticos.



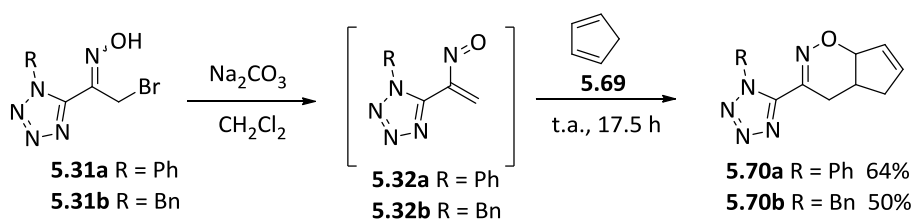
Reacção	Oxima	Dienófilo (condições de reacção)	Produto ( $\eta$ )
1	<b>5.31b</b>	 (t.a., 50 h)	 <b>5.59</b> 65%
2	<b>5.31b</b>	 (t.a., 70 h)	 <b>5.60</b> 65% + <b>5.61</b> 9%
3	<b>5.31b</b>	 (t.a., 48 h)	 <b>5.62</b> 69%
4	<b>5.31b</b>	 (t.a., 24 h)	 <b>5.63</b> 51%
5	<b>5.31b</b>	 (t.a., 48 h)	 <b>5.64a</b> 85%
6	<b>5.31c</b>	 (t.a., 48 h)	 <b>5.64b</b> 79%
7	<b>5.31b</b>	 (t.a., 48 h)	 <b>5.65a</b> 64%
8	<b>5.31c</b>	 (t.a., 24 h)	 <b>5.65b</b> 68%

Estão descritas na literatura reacções de ciclo-adição [4+2] de vários nitroso-alquenos com alcoxialenos,<sup>30</sup> como potentes dipolarófilos, mas referem que este tipo de reacções não é possível com alenos substituídos com grupos fenilo ou trimetilsililo.<sup>30d</sup> Assim, estudámos o comportamento químico do 3-(1-benzil-1*H*-tetrazol-5-il)-5-vinilnitroso (**5.32b**) com alenos (Esquema 5.13) com o objectivo de preparar 1,2-oxazinas com um grupo exo-metileno na posição 5 que poderia ser funcionalizado. Foi observado que o nitroso-alqueno **5.32b** reage com fenoxialeno (**5.66**) à temperatura ambiente durante 26 horas para dar regioselectivamente o ciclo-adocto **5.67**, mas com um rendimento muito baixo (17%). Ao realizar a reacção com um período de tempo mais longo foi isolado o composto **5.68** com 16% de rendimento, resultante da tautomerização do ciclo-adocto formado inicialmente.



Esquema 5.13

Na maioria dos casos os nitroso-alquenos reagem com ciclopentadieno para dar 1,2-oxazinas, em que o nitroso-alqueno actua como componente  $4\pi$ .<sup>27,31</sup> No entanto, estão descritas na literatura algumas excepções<sup>32</sup> em que estes reagem com o ciclopentadieno preferencialmente como componentes  $2\pi$ , particularmente com  $\beta$ -fosforilados-,  $\beta,\beta$ -di-halo- e  $\beta$ -halo- $\beta$ -alquil-nitroso-alquenos. Neste contexto, foi estudada a reacção dos nitroso-alquenos **5.32a** e **5.32b** com ciclopentadieno tendo resultado no isolamento dos ciclo-adoctos **5.70** com bons rendimentos, confirmando a que os heterodienos utilizados funcionam como componentes  $4\pi$  (Esquema 5.14).



Esquema 5.14

Na Figura 5.5 está representada a expansão do espectro de RMN protónico do composto **5.70a** e na Tabela 5.5 estão apresentadas as atribuições dos desvios químicos observados nos espectros de RMN protónico e de carbono <sup>13</sup>. A atribuição inequívoca

dos sinais foi feita com recurso a técnicas bidimensionais tais como NOESY e HMQC. A análise do espectro de HMQC permitiu-nos identificar os sinais correspondentes aos protões H-4a, H-4 e H-5, tal como está representado na Tabela 5.5. A correspondência dos sinais de H-6, H-7 e H-7a foi feita com recurso ao espectro de NOESY (Figura 5.6). Neste espectro podemos identificar correlações do protão H-7a com os protões H-4a e H-7 e do protão H-6 com os protões H-5 e H-7.

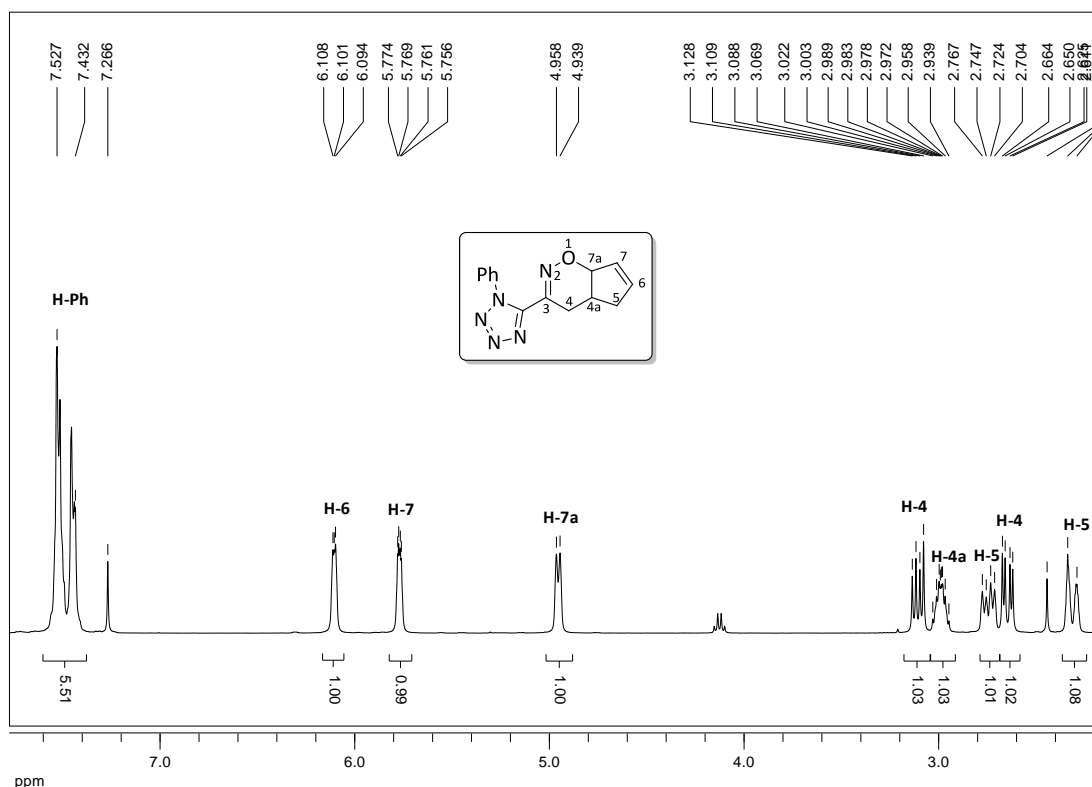
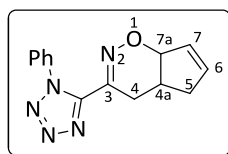


Figura 5.5. Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5.70a** ( $\text{CDCl}_3$ ).

Tabela 5.5. Desvios químicos de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para o composto **5.70a**<sup>a</sup>.



Posição	$\delta$ (ppm) RMN $^1\text{H}$	$\delta$ (ppm) RMN $^{13}\text{C}$
5	2.28-2.33 (m, 1H)	39.4
	2.70-2.77 (m, 1H)	
4	2.61-2.66 (m, 1H)	26.5
	3.07-3.13 (m, 1H)	
4a	2.94-3.02 (m, 1H)	35.3
7a	4.95 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz)	85.2
7	5.76 (m, 1H)	129.0
6	6.09-6.11 (m, 1H)	137.6

<sup>a</sup>Os desvios químicos dos protões do grupo fenilo não foram incluídos.

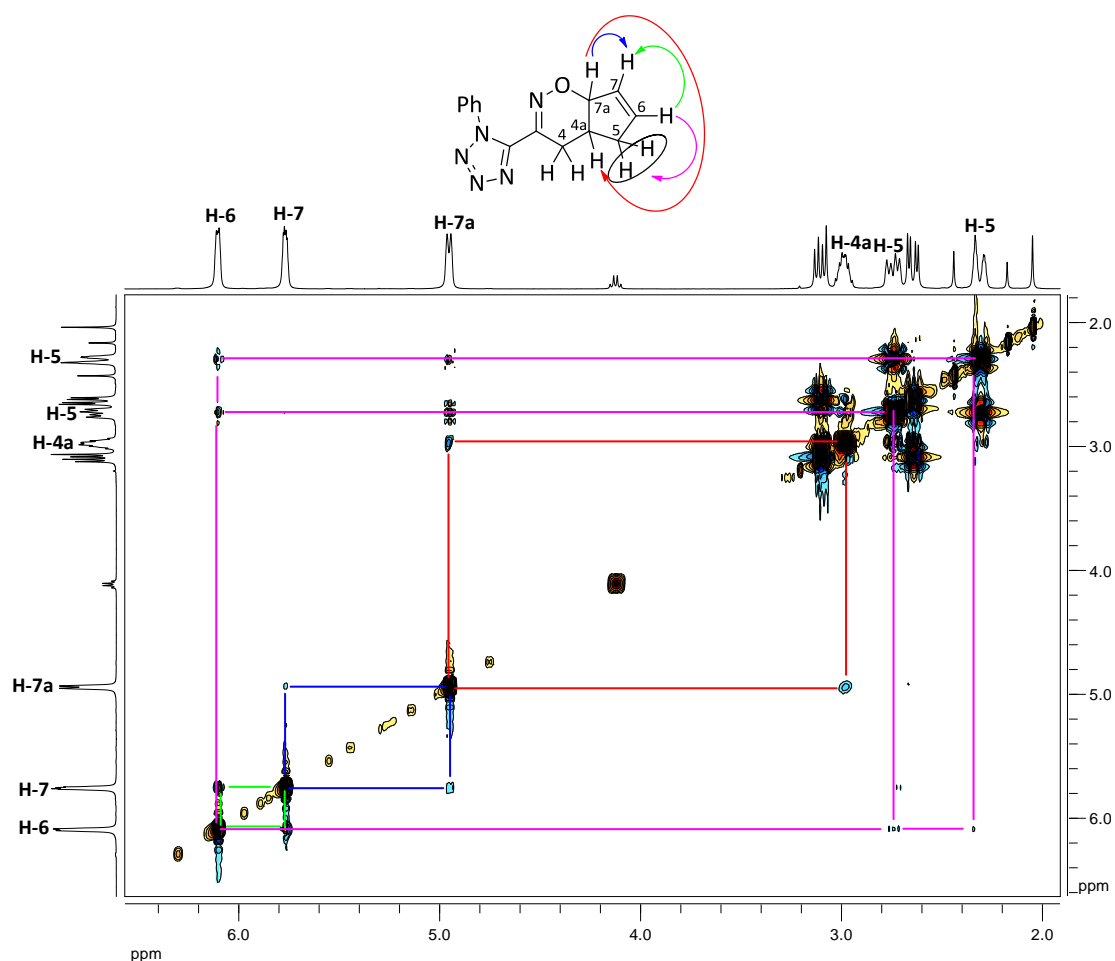


Figura 5.6. Expansão do espectro de NOESY do composto **5.70a** ( $\text{CDCl}_3$ ).

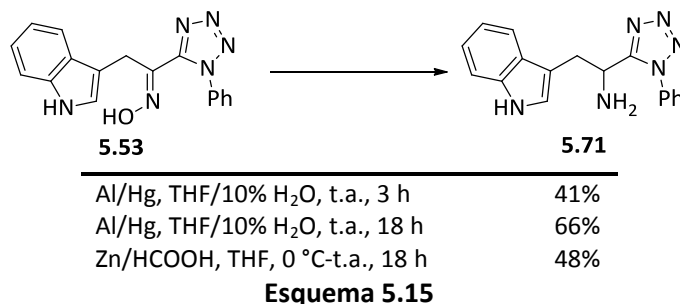
### 5.3 Redução de Oximas

Após demonstrar a eficiência da reação de hetero-Diels-Alder dos 3-(1*H*-tetrazol-5-il)-nitroso-alquenos **5.32**, estávamos interessados em estudar condições reacionais para a redução dos derivados de indole (**5.53**) e do pirrole (**5.54**). A redução destas oximas permite a síntese de aminas, e portanto a obtenção de derivados de  $\alpha$ -amino tetrazóis, análogos de  $\alpha$ -amino ácidos.

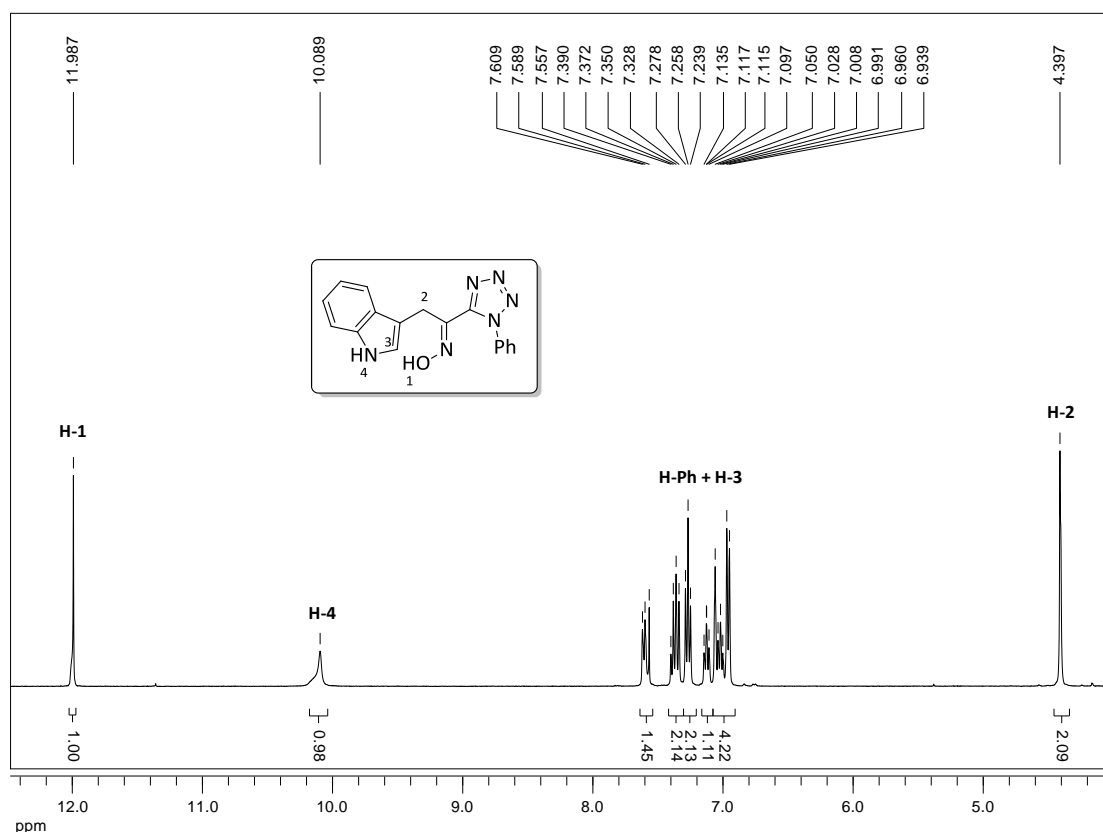
Iniciámos o estudo com a oxima **5.53**, que serviu como modelo para este estudo (Esquema 5.15). A utilização de métodos descritos na literatura para a redução de oximas, tais como cianoboro-hidreto de sódio em ácido acético,<sup>20</sup> hidrogenação por transferência de hidrogénio catalisada por magnésio<sup>33</sup> e hidrogenação na presença de Paládio, não levaram à síntese da amina **5.71**, apenas isolávamos a oxima de partida. No entanto, a utilização de amálgama de alumínio em THF/10%  $\text{H}_2\text{O}$ ,<sup>34</sup> durante 3 horas à temperatura ambiente originou a amina pretendida com 41% de rendimento. O



aumento do tempo de reacção para 18 horas levou a um aumento no rendimento (66%). Para além deste método testámos também a redução com zinco/solução aquosa de ácido fórmico em THF,<sup>35</sup> este originou a amina **5.71** mas com um rendimento inferior (48%).



Nas Figuras 5.7 e 5.8 estão representados os espectros de RMN protónico dos compostos **5.53** e **5.71**, respectivamente. No espectro da oxima **5.53** são facilmente identificados os sinais correspondentes aos protões H-2 (4.40 ppm), ao protão do grupo hidroxilo da oxima (H-1) e do grupo NH do indole (H-4). O protão H-3 surge na zona dos protões aromáticos (Figura 5.6). Quando analisamos o espectro da amina **5.71** (Figura 5.7) verificamos a presença do sistema ABX formado pelos protões H-2 (3.29-4.0 ppm) e H-3 (4.43 ppm), e do singlete alargado a 1.80 ppm correspondente aos protões do grupo amina (H-1).



**Figura 5.6.** Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup>H da oxima **5.53** (DMSO-*d*<sub>6</sub>).

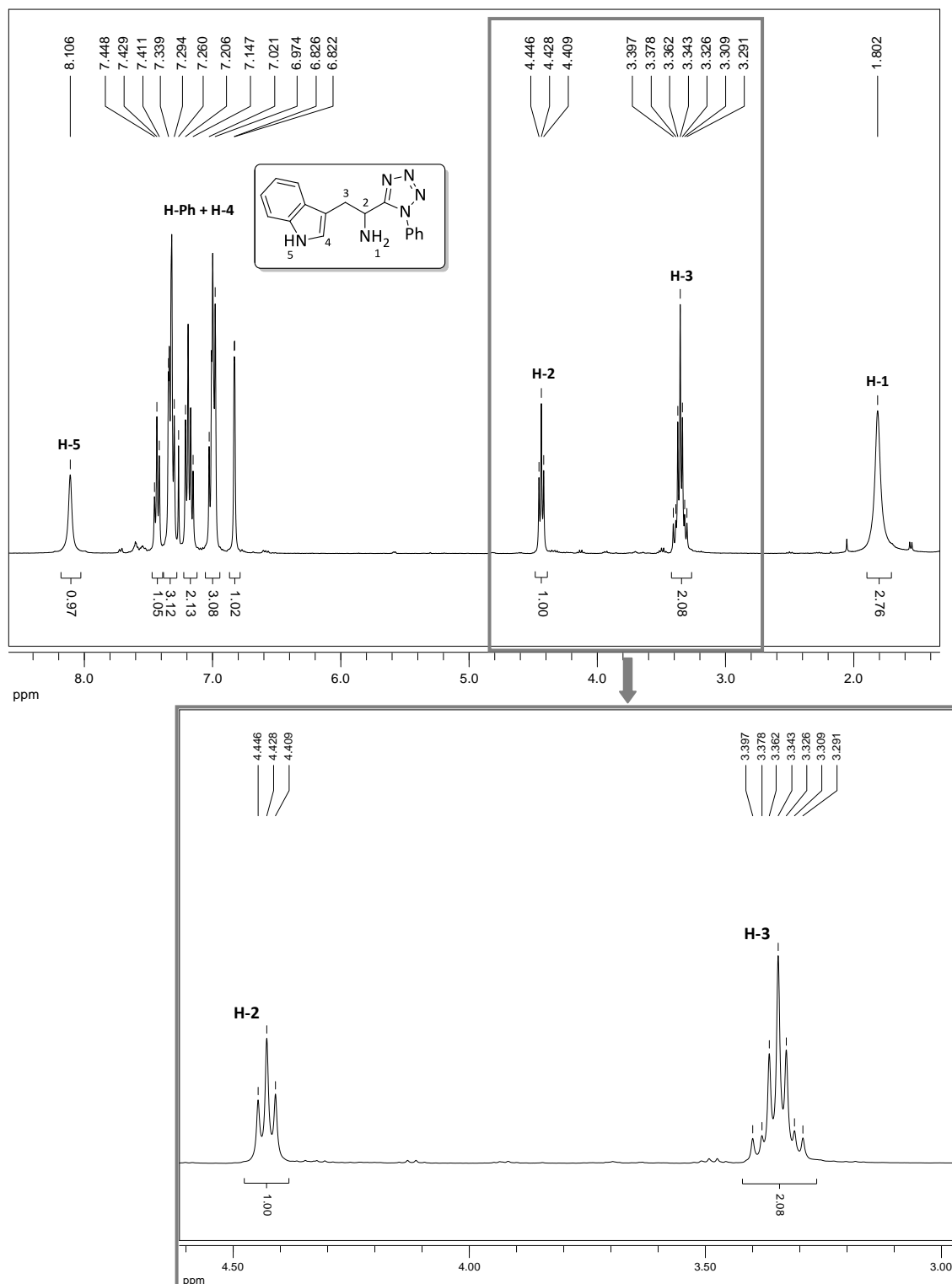
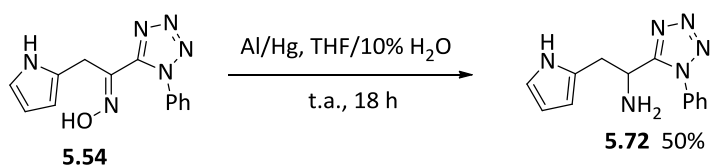


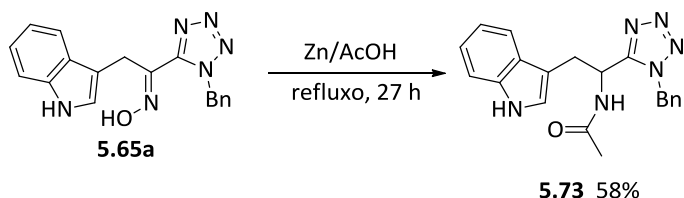
Figura 5.7. Expansões do espectro de RMN  $^1\text{H}$  da amina **5.71** ( $\text{CDCl}_3$ ).

Foi possível verificar que as condições de redução poderiam ser aplicadas a outras oximas. Assim, a redução da oxima **5.54** com amálgama de alumínio em  $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$  à temperatura ambiente durante 18 horas, deu após recristalização em éter etílico o  $\alpha$ -amino alquil-tetrazole **5.72** com rendimento de 50% (Esquema 5.16).



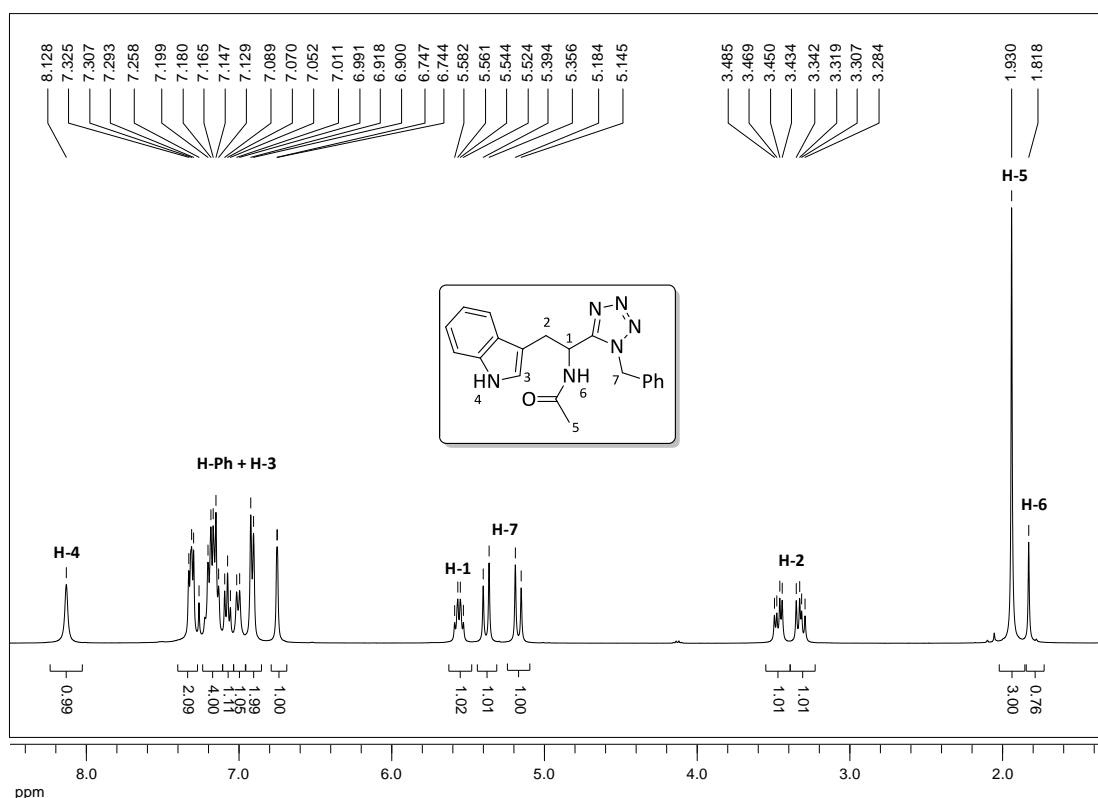
Esquema 5.16

As tentativas realizadas para efectuar a redução da oxima **5.65a** sob estas condições não originaram a amina pretendida, apenas recuperámos o material de partida. O mesmo foi observado quando utilizámos as condições de redução com zinco/ácido fórmico à temperatura ambiente, e ao realizar a reacção em condições de refluxo, a oxima de partida degradou. No entanto, as condições de redução da oxima **5.65a** foram encontradas usando zinco em ácido acético a refluxo durante 27 horas. Desta forma, obtém-se a 5-(*N*-acetilamino-alkuil)-1*H*-tetrazole **5.73** com rendimento de 58% (Esquema 5.17).



Esquema 5.17

No espectro de RMN protónico da acetilamina **5.73** (Figura 5.8) distinguem-se facilmente os sinais do sistema ABX correspondente aos protões H-2 e H-1. O singlete a 1.93 ppm corresponde ao grupo metilo (H-5) e os dois dubletos a 5.16 e 5.37 ppm correspondem aos protões metilénicos do grupo benzilo (H-7).



**Figura 5.8.** Expansão do espectros de RMN  $^1\text{H}$  da 5-(*N*-acetil-amino-álquil)-1*H*-tetrazóle **5.73** ( $\text{CDCl}_3$ ).

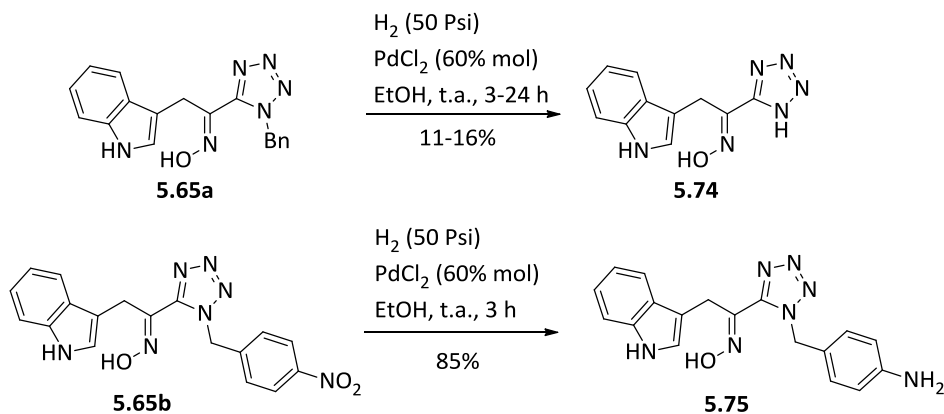
## 5.4 Desprotecção de *N*-Benzil-1*H*-tetrazóis

Com o objectivo de preparar 5-(1-amino-álquil)-1*H*-tetrazóis, bioisómeros de  $\alpha$ -amino ácidos, o passo seguinte seria a desprotecção do substituinte em N-1 do grupo tetrazole. Inicialmente foram utilizados procedimentos descritos na literatura para a desprotecção de *N*-benzil-1*H*-tetrazóis usando como substrato a oxima **5.65a**, nomeadamente a hidrogenólise em etanol à temperatura ambiente usando Paládio<sup>36</sup> como catalisador ou na presença de um ácido.<sup>37</sup> No entanto, nenhum destes métodos levou à desprotecção do grupo tetrazole.

A hidrogenólise usando uma combinação de Pd/C e Pd(OH)<sub>2</sub>/C em THF/isopropanol, descrita como metodologia eficiente para desprotecção de éteres arilo e alquilo,<sup>38</sup> também não resultou quando aplicada à clivagem de *N*-benzil-1*H*-tetrazóis. O mesmo foi observado com a hidrogenólise com 600% em massa de Pd/C durante 48 horas a 20 °C, que tem sido descrita para remover os quatro grupos benzilo em derivados de tetraquis-(tetrazolil-metil)-1,2-etenodiaminas.<sup>39</sup>

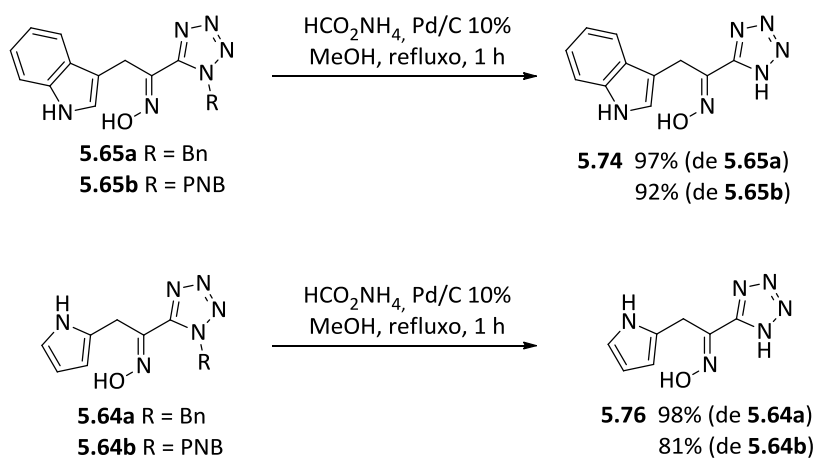
O composto pretendido **5.74** foi obtido com rendimento muito baixo através da hidrogenólise da oxima **5.65a** usando cloreto de paládio em etanol, metodologia

descrita para a clivagem do grupo benzilo em derivados *N*-benzil-1*H*-tetrazole.<sup>40</sup> Estas condições de reacção foram aplicadas também ao composto **5.65b** mas apenas verificámos a redução do grupo *p*-nitro, obtendo-se o derivado **5.75** com 85% de rendimento, em vez da clivagem do grupo *p*-nitrobenzilo (Esquema 5.18).



Esquema 5.18

Apesar destes resultados desanimadores, foi possível ultrapassar estas dificuldades usando um procedimento geral descrito para a clivagem do grupo benzilo de *N*-benzilaminas e 1-benzil-1*H*-imidazóis.<sup>41</sup> Assim, uma suspensão do composto **5.65a** ou **5.65b** e Pd/C 10% em metanol foi tratada com excesso de formato de amónio, e a mistura reaccional aquecida a refluxo durante 1 hora. Desta forma obtém-se o composto pretendido **5.74** com rendimento elevado, quer partindo de **5.65a** (97%) quer de **5.65b** (92%). Esta metodologia foi igualmente aplicada para a desprotecção do grupo 1*H*-tetrazole nas oximas **5.64**, obtendo-se o composto **5.76** com rendimentos de 98% quando usada a oxima **5.64a** como material de partida e 81% quando aplicada à oxima **5.64b** (Esquema 5.19).



Esquema 5.19

Para além das diferenças de polaridade observadas entre os compostos **5.64b** e **5.76**, estas são também evidentes na análise dos respectivos espectros de RMN protónico. Na Figura 5.9 está representado o espectro de RMN protónico do composto **5.64a**, onde se podem identificar os sinais correspondentes aos protões metilénicos a 5.77 ppm (H-7) e os protões aromáticos (7.15-7.26 ppm) do grupo benzilo. Ao analisar o espectro do composto com o grupo tetrazole desprotegido **5.76** (Figura 5.10) não observamos a presença dos sinais correspondentes ao grupo protector, apenas se identificam os singletos dos protões do pirrole (H-4, H-5 e H-6), do NH pirrólico (H-3) e do grupo hidroxilo da oxima (H-1).

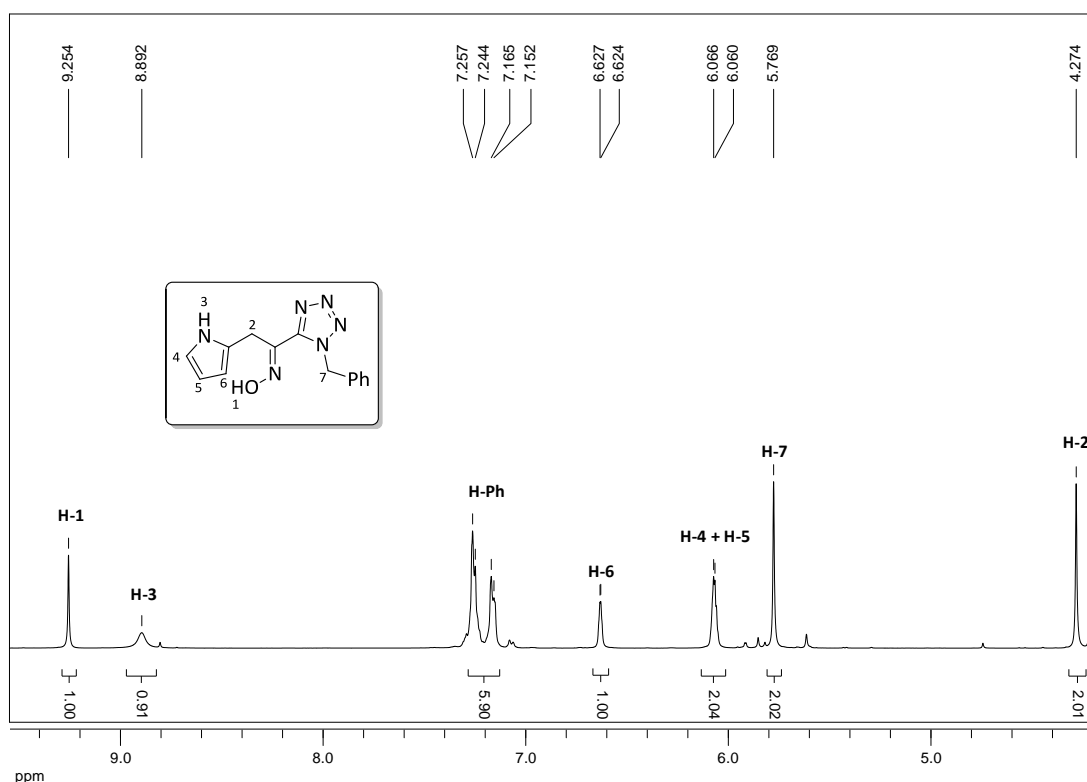


Figura 5.9. Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  da oxima **5.64a** ( $\text{CDCl}_3$ ).

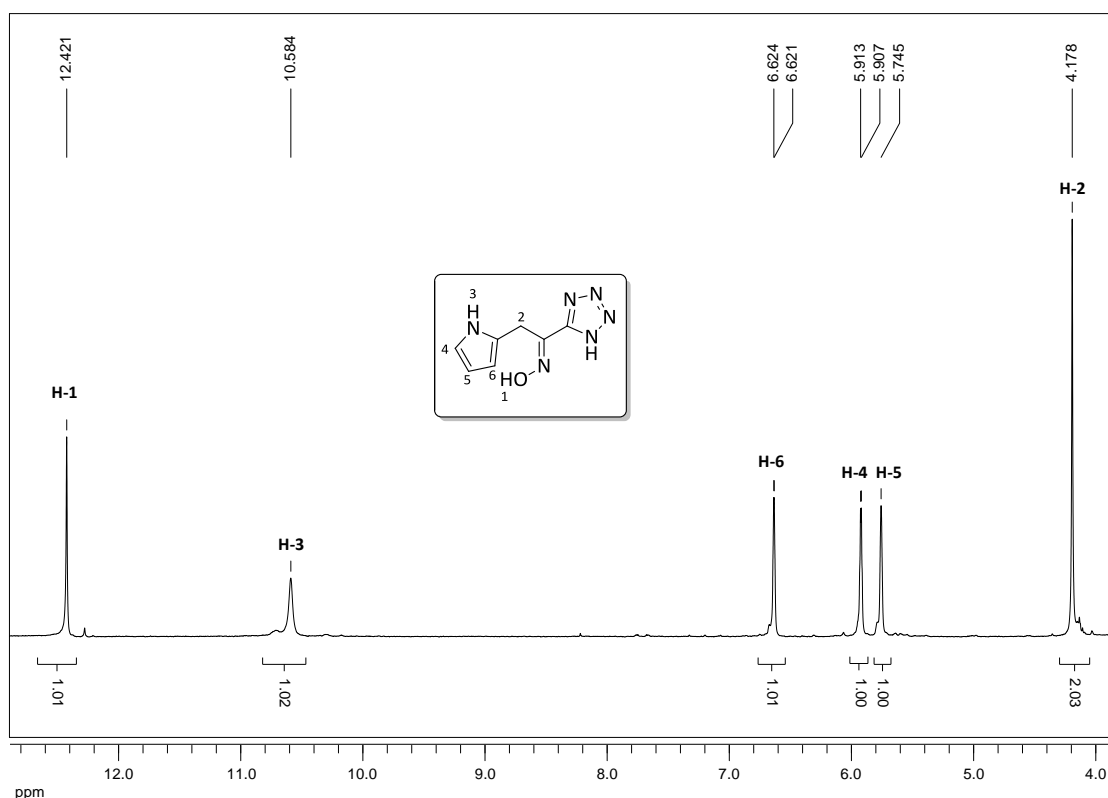
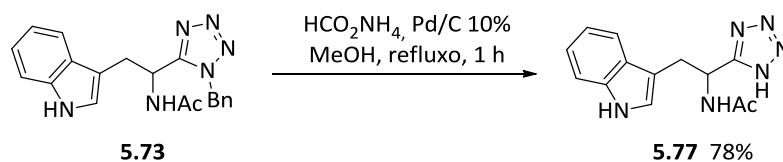


Figura 5.10. Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5.76** ( $\text{DMSO-}d_6$ ).

As condições de desproteção otimizadas foram extendidas à 5-(*N*-acetilaminoalquil)-1*H*-tetrazole **5.73** originando o derivado **5.77**, que contém o grupo tetrazole desprotegido, com rendimento de 78% (Esquema 5.20).



Esquema 5.20

Na Figura 5.11 está representado o espectro de RMN protónico do composto **5.77**. Neste espectro foi possível verificar a ausência dos sinais correspondentes ao grupo protector. Observa-se um singlete muito alargado a 15.5 ppm que corresponderá ao próton do tetrazole (H-7) uma vez que aparece numa zona característica de prótons ácidos. Consegue-se identificar facilmente o sistema ABX formado pelos prótons H-1 e H-2, bem como o singlete correspondente ao metilo do grupo acetilo (H-5).

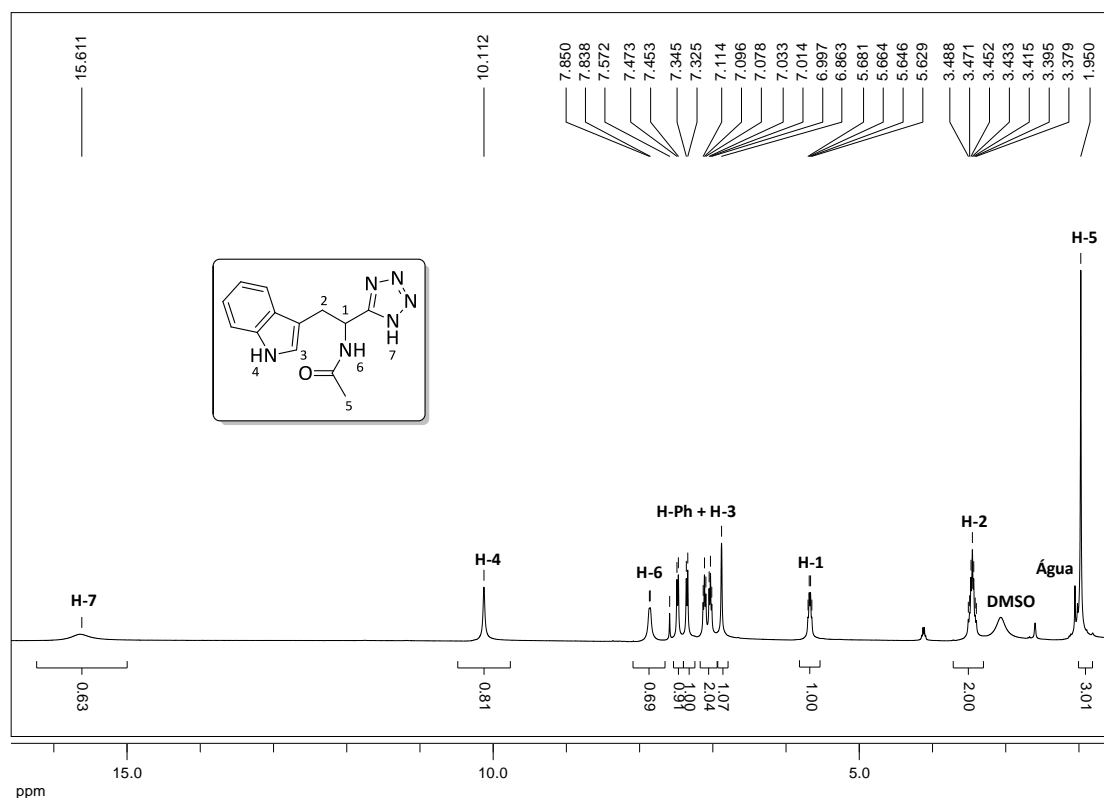


Figura 5.11. Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5.77** ( $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$ ).

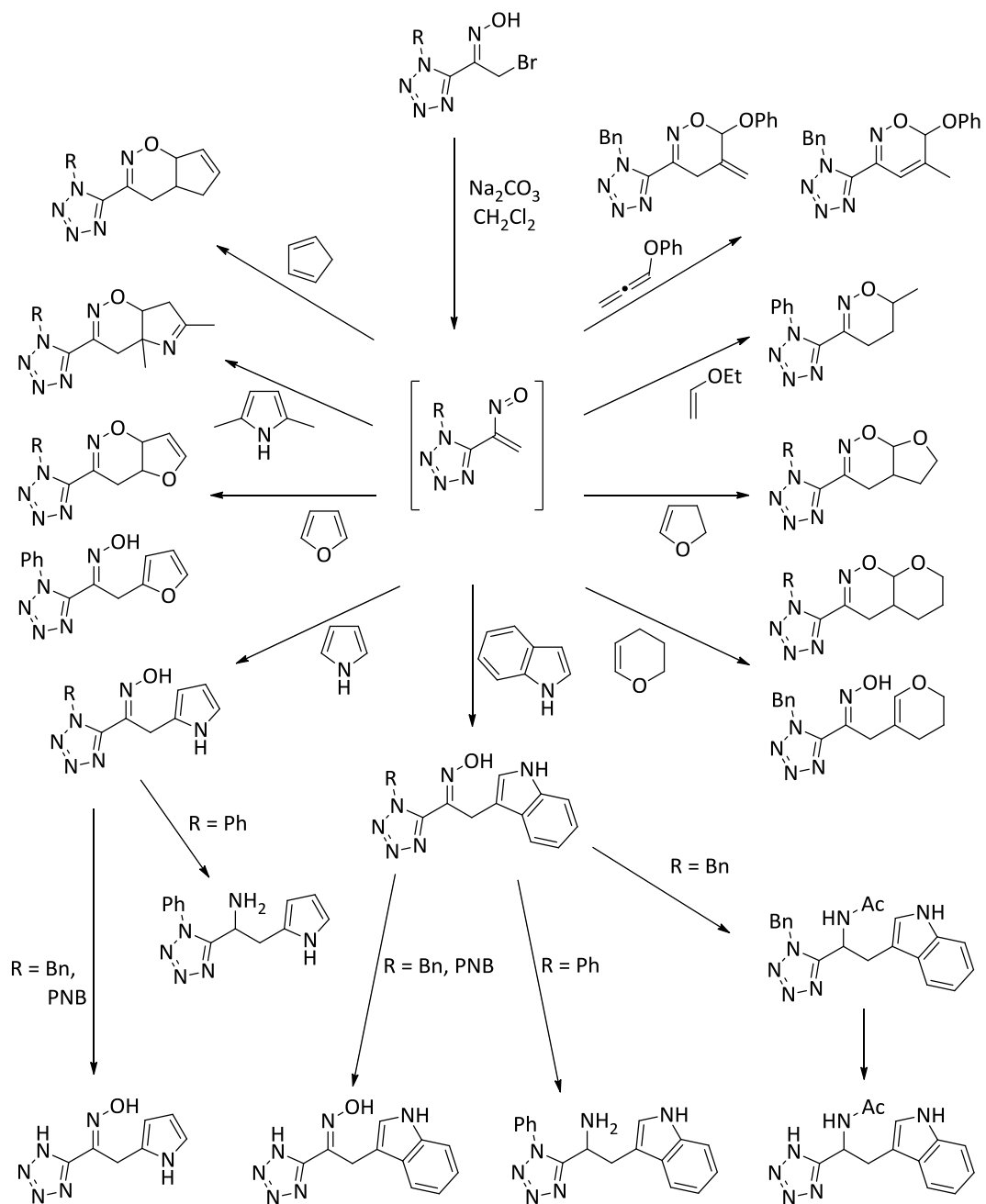


## 5.5 Conclusão

Neste capítulo demonstrámos que 5-(1-nitrovinil)-1*H*-tetrazóis, gerados *in situ* a partir das correspondentes  $\alpha$ -bromo-oximas participam eficientemente na reacção de hetero-Diels-Alder com diversos dienófilos originando produtos com elevada selectividade e bons rendimentos. Esta metodologia dá origem a uma nova classe de compostos que combinam 1,2-oxazinas ou oximas com um grupo tetrazole (Esquema 5.21).

A reacção de hetero-Diels-Alder destes nitroso-alquenos com éter etílico e vinílico, 2,3-di-hidrofurano, 2,5-di-hidro-2*H*-pirano, 2,5-dimetilpirrole, fenoxialeno e ciclopentadieno originou as correspondentes 1,2-oxazinas substituídas com o grupo tetrazole, enquanto que a utilização de pirrole e indole como dienófilos originou as correspondentes oximas, formadas a partir das 1,2-oxazinas previamente formadas através de um processo de rearomatização.

Foram desenvolvidas condições experimentais para a redução de oximas para dar as correspondentes 5-(1-amino-alquil)-1-substituídos-1*H*-tetrazóis. A desprotecção do grupo tetrazole em oximas derivadas da ciclo-adição [4+2] e de um derivado 5-(1-amino-alquil)-1-benzil-1*H*-tetrazole permitiu a obtenção de 1*H*-tetrazóis funcionalizados, demonstrando que a metodologia desenvolvida pode ser utilizada para a síntese eficiente de bioisómeros de  $\alpha$ -amino ácidos.<sup>42</sup>



Esquema 5.21

## Referências

1. T. Pinter, S. Jana, R. J. M. Courtemanche, F. Hof, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3733-3741.
2. N. A. Neanwell, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2529-2591.
3. N. N. Pesyan, *Mag. Reson. Chem.* **2011**, *49*, 592-599.
4. a) A. H. McKie, S. Friedland, F. Hof., *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4653-4655; b) V. A. Ostrovskii, A. O. Koren, *Heterocycles* **2000**, *53*, 1421-1448; c) Y.-J. Chen, W.-S. Chung, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4770-4776.
5. C. Hansch, L. Leo, *Exploring QSAR. Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology*, American Chemical Society, Washington DC **1995**, Cap. 13.
6. a) A. F. Tominey, P. H. Docherty, G. M. Rosair, R. Quenardelle, A. Kraft, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1279-1282; b) R. J. M. Courtemanche, T. Pinter, F. Hof, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12688-12690.
7. a) G. F. Holland, J. N. Pereira, *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 149-154; b) S. K. Figdor, M. Schach von Wittenau, *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 1158-1159.
8. a) R. J. Herr, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3379-3393; b) L. V. Myznikov, A. Hrabalek, G. I. Koldobskii, *Chem. Heterocyclic Compd.* **2007**, *43*, 1-9.
9. a) J. V. Duncia, D. J. Carini, A. T. Chiu, A. L. Johnson, W. A. Price, P. C. Wong, R. R. Wexler, P. B. M. W. M. Timmermans, *Med. Res. Rev.* **1992**, *12*, 149-191; b) D. J. Carini, J. V. Duncia, P. E. Aldrich, A. T. Chui, A. L. Johnson, M. E. Pierce, W. A. Price, J. B. Santella III, G. J. Wells, R. R. Wexler, P. C. Wong, S.-E. Yoo, P. B. M. W. M. Timmermans, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2525-2547; c) J. V. Duncia, M. E. Pierce, J. B. Santella III, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2395-2400.
10. G. K. Aulakh, R. K. Sodhi, M. Singh, *Life Science* **2007**, *81*, 615-639.
11. a) C. Zhang, G. Zheng, L. Fang, Y. Li, *Synlett* **2006**, 475-477; b) B. Le Bourdonnec, E. Meulon, S. Yous, J.-F. Goossens, R. Houssin, J.-P. Henichart, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2685-2697.
12. P. B. Mohite, V. H. Bhaskar, *Int. J. Pharm. Tech. Res.* **2001**, *3*, 1557-1566.
13. R. Romagnoli, P. G. Baraldi, M. K. Salvador, D. Preti, M. A. Tabrizi, A. Brancale, X.-H. Fu, J. Li, S.-Z. Zhang, E. Hamel, R. Bortolozzi, G. Basso, G. Viola, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 475-488.
14. R. M. Herbest, C. F. Froberger, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1050-1053.
15. M. Alterman, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7984-7989.
16. Z. P. Demko, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2110-2113.
17. A. Lemos, *Molecules*, **2009**, *14*, 4098-4119.
18. a) C.-D. Lu, A. Zakarian, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6829-6831; b) C.-L. Shao, C.-Y. Wang, Y.-C. Gu, J.-W. Cai, D.-S. Deng, Z.-G. She, Y.-C. Lin, *Lett. Org. Chem.* **2009**, *6*, 387-391.

19. a) A. Y. Sukhorukov, S. L. Ioffe, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5004-5041; b) F. Palacios, C. Alonso, J. M. de los Santos, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 899-931; c) M. Ordóñez, H. Rojas-Cabrera, C. Cativiela, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 17-49.
20. J. K. Gallos, V. C. Sarli, Z. S. Massen, A. C. Varvogli, C. Z. Papadoyanni, S. D. Papaspyrou, N. G. Argyropoulos, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 565-574.
21. Z. S. Massen, V. C. Sarli, E. Coutouli-Argyropoulou, J. K. Gallos, *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 230-237.
22. C. R. Jacobsok, E. D. Amstutz, *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 1652-1661.
23. Z. P. Demko, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2113-2116.
24. G. I. Koldobskii, R. B. Kharbash, *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, *39*, 453-470.
25. L. Campbell-Verduyn, P. H. Elsinga, L. Mirfeizi, R. A. Dierckx, B. L. Feringa, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 3461-3463.
26. Ö. Ö. Güven, *ARKIVOC* **2007** (xv), 142-147.
27. T. L. Gilchrist, T. G. Roberts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 1283-1292.
28. T. L. Gilchrist, A. Lemos, *J. Am. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1391-1395.
29. a) H. Ishibashi, N. Mita, N. Matsuba, T. Kubo, M. Nakanishi, M. Ikeda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 2821-2825; b) H. M. L. Davies, Y. Lian, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 924-927.
30. a) R. Zimmer, B. Orschel, S. Scherer, H.-U. Reissig, *Synthesis* **2002**, 1553-1563; b) R. Zimmer, M. Collas, R. Czerwonka, U. Hain, H.-U. Reissig, *Synthesis* **2008**, 237-244; c) R. Zimmer, J. Angermann, U. Hain, F. Hiller, H.-U. Reissig, *Synthesis* **1997**, 1467-1474; d) R. Zimmer, H.-U. Reissig, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 553-562.
31. a) C. Hippeli, H.-U. Reissig, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 217-226; b) T. L. Gilchrist, R. Faragher, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 249-257.
32. a) T. L. Gilchrist, *Chem. Soc. Rev.* **1983**, *12*, 53-73; b) J. M. de los Santos, R. Ignacio, G. Rubiales, D. Aparicio, F. Palacios, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6715-6725.
33. K. Abiraj, D. C. Gowda, *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 599-605.
34. D. J. Drinkwater, P. W. G. Smith, *J. Chem. Soc. (C)* **1971**, 1305-1307.
35. H.-Q. Li, Z.-P. Xiao, Yin-Luo, T. Yan, P.-C. Lv, H.-L. Zhu, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2246-2251.
36. R. M. Herbst, W. L. Garbrecht, *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 1283-1291.
37. J. B. Schwarz, N. L. Colbry, Z. Zhu, B. Nicholson, N. S. Barta, K. Lin, R. A. Hudack, S. E. Gibbons, P. Galatsis, R. J. DeOrazio, D. D. Manning, M. G. Vartanian, J. J. Kinsora, S. M. Lotarski, Z. Li, M. R. Dickerson, A. El-Kattan, A. J. Thorpe, S. D. Donevan, C. P. Taylor, D. J. Wustrow, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3559-3563.
38. Y. Li, G. Manickam, A. Ghoshal, P. Subramaniam, *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 925-928.
39. F. Touti, P. Maurin, J. Hasserodt, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1495-1498.
40. Y. Satoh, M. Marcopulos, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1759-1762.

41. F. Bellina, S. Causeruccio, A. Di Fiore, C. Marchetti, R. Rossi, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6060-6072.
42. a) S. M. M. Lopes, A. Lemos, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6756-6759; b) S. M. M. Lopes, F. Palacios, A. Lemos, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8902-8909.

# Capítulo 6

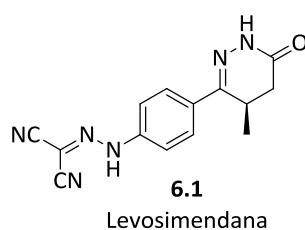
## **Ciclo-adições [4+2] de 3-Tetrazolil-1,2-diazabuta-1,3-dienos: Síntese de 3-Tetrazolil-1,4,5,6-tetra-hidropiridazinas**

---

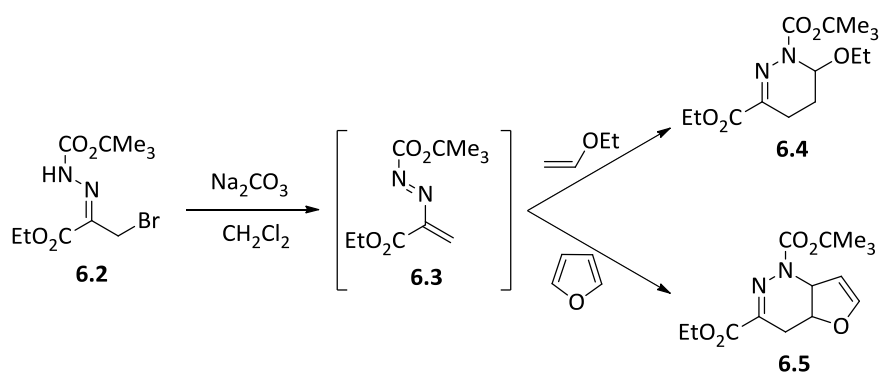
6.1 Introdução	142
6.2 Síntese de 3-Tetrazolil-1,4,5,6-tetra-hidropiridazinas	145
6.3 Conclusão	167
Referências	169

## 6.1 Introdução

A estrutura de 1,4,5,6-tetra-hidropiridazinas é frequentemente encontrada em vários compostos com actividade biológica. Estas têm sido descritas como inibidores da enzima fosfodiesterase<sup>1</sup>, modeladores não-esteróides de receptores da progesterona, na regulação do ciclo reprodutivo de mamíferos,<sup>2</sup> antagonistas de receptores canabinóides em tratamentos da obesidade,<sup>3</sup> inibidores da neuraminidase da gripe,<sup>4</sup> modeladores alostéricos e agonistas do receptor do ácido  $\gamma$ -amino butírico no sistema nervoso central.<sup>5</sup> A Levosimendana (**6.1**)<sup>6</sup> é um exemplo de uma 1,4,5,6-tetra-hidropiridazina com actividade biológica, um fármaco comercial com actividade vasodilatadora, em que só o isómero *R* apresenta actividade biológica.

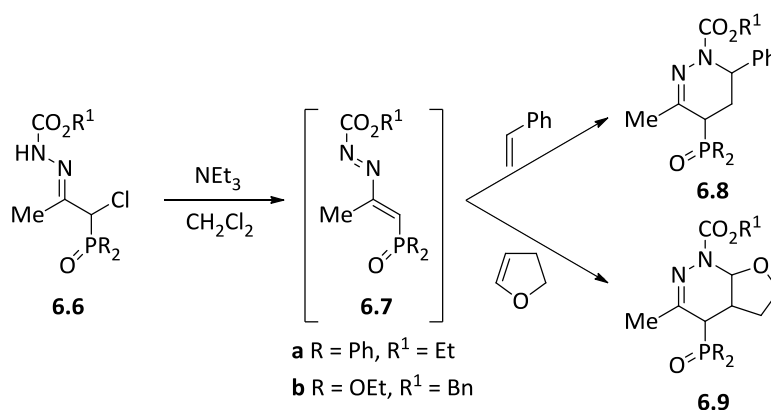


A metodologia de síntese mais comum para preparar as tetra-hidropiridazinas é a reacção de hetero-Diels-Alder de azo-alquenos conjugados, também designados por 1,2-diazabuta-1,3-dienos, com dienófilos ricos em electrões. Os azo-alquenos, dependendo dos seus substituintes podem ou não ser isolados, no entanto são geralmente gerados *in situ* a partir das correspondentes  $\alpha$ -halo-hidrazonas por acção de uma base.<sup>7</sup> Assim, o tratamento da  $\alpha$ -bromo-hidrazona **6.2** com carbonato de sódio produz o azo-alqueno **6.3**, que é interceptado na ciclo-adicção com éter etílico e vinílico e furano para dar as tetra-hidropiridazinas **6.4** e **6.5**, respectivamente, com rendimentos quantitativos (Esquema 6.1).<sup>8</sup>



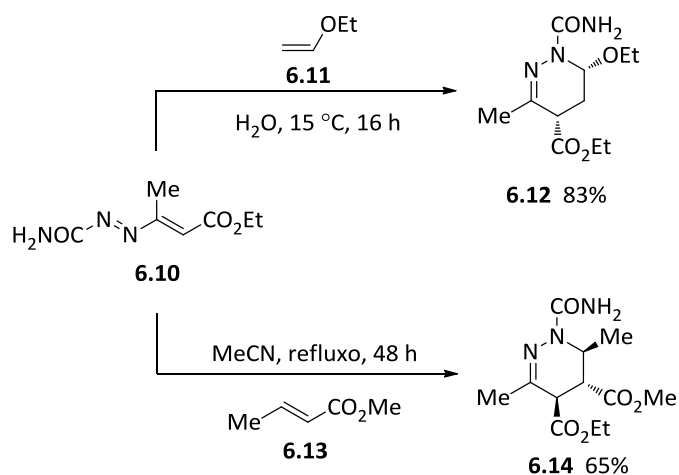
Esquema 6.1

Os azo-alquenos substituídos com um grupo fosfonato ou fosfanilo na posição 4 participam igualmente na reacção de hetero-Diels-Alder com vários dienófilos. Por exemplo, o azo-alqueno **6.7**, gerado *in situ* a partir da correspondente  $\alpha$ -cloro-hidrazona **6.6** por tratamento com trietilamina à temperatura ambiente, reage com estireno ou di-hidrofurano para dar os derivados de tetra-hidropiridazinas monocíclicas **6.8** e bicíclicas **6.9** de forma regioselectiva (Esquema 6.2).<sup>9</sup>



Esquema 6.2

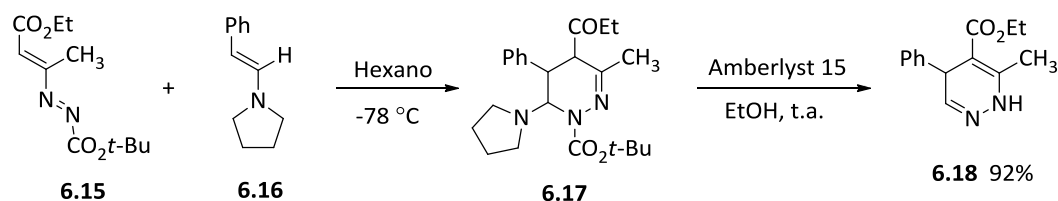
Existe apenas um exemplo na literatura de reacções de hetero-Diels-Alder em que o mesmo 1,2-diazabuta-1,3-dieno, usando diferentes condições de reacção, é interceptado por alquenos ricos e deficientes em electrões. Efectivamente, a reacção do azo-alqueno **6.10** com éter etílico e vinílico (**6.11**) em água a 15 °C dá origem à tetra-hidropiridazina **6.12** com bom rendimento. Por outro lado, a reacção efectuada em condições de refluxo de acetonitrilo na presença de butenoato de metilo (**6.13**) produz o ciclo-adiuto **6.14** com bom rendimento e de forma regio- e estereosselectiva (Esquema 6.3).<sup>10</sup>



Esquema 6.3

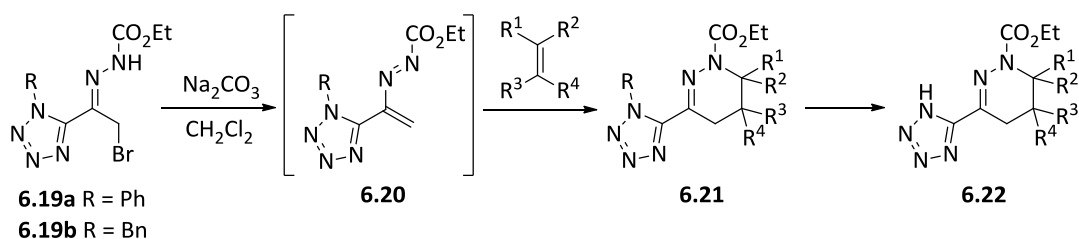


As 1,4,5,6-tetra-hidropiridazinas podem ser utilizadas como intermediários na preparação de 1,4-di-hidropiridazinas, em que o grupo substituinte na posição N-1 funciona como grupo protector facilmente removível. Exemplo disso é a preparação da 1,4-di-hidropiridazina poli-substituída **6.18**. A ciclo-adição [4+2] do azo-alqueno **6.15** com a enamina **6.16** a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , produz a tetra-hidropiridazina **6.17**. O tratamento desta com Amberlyst 15 em etanol à temperatura ambiente dá origem ao produto pretendido com bom rendimento (Esquema 6.4).<sup>11</sup>



A reacção de hetero-Diels-Alder é uma estratégia sintética que permite a introdução de diversos grupos funcionais nas 1,4,5,6-tetra-hidropiridazinas. Tal como foi descrito no capítulo anterior desta dissertação, 1*H*-tetrazóis substituídos na posição 5 são bioisómeros de ácidos carboxílicos (ver Capítulo 5), e portanto seria de elevado interesse a introdução deste grupo substituinte nas tetra-hidropiridazinas.

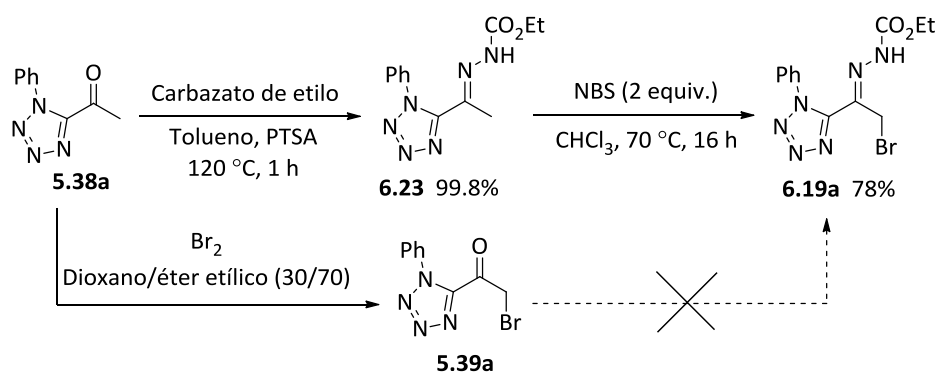
Neste contexto, tínhamos como objectivo o desenvolvimento de uma metodologia sintética para a obtenção de 1,4,5,6-tetra-hidropiridazinas contendo um grupo tetrazole. Assim, estudámos a hetero-Diels-Alder de 3-tetrazolil-1,2-diaza-1,3-dienos **6.20**, gerados a partir das  $\alpha$ -bromo-hidrazonas **6.19**, com vários dipolarófilos, de forma a estabelecer uma via para 3-tetrazolil-1,4,5,6-tetra-hidropiridazinas **6.21**. A utilização de um grupo protector no anel tetrazole daria a possibilidade de uma posterior desprotecção para dar tetra-hidropiridazinas com a estrutura geral **6.22** (Esquema 6.5).



## 6.2 Síntese de 3-Tetrazolil-1,4,5,6-tetra-hidropiridazinas

Com o objectivo de estudar a ciclo-adição [4+2] do 1,2-diaza-1,3-dieno **6.20a**, gerado a partir da correspondente  $\alpha$ -bromo-hidrazona **6.19a**, iniciámos o trabalho experimental com a síntese deste precursor. Para isso, utilizámos como ponto de partida o 5-acetil-1-fenil-1*H*-tetrazole **5.38a**, cuja síntese se encontra descrita no Capítulo 5 desta dissertação (ver Esquema 5.9).

As primeiras tentativas para preparar a hidrazona **6.19a**, foram efectuadas através do tratamento do 5-(bromo-acetil)-1-fenil-1*H*-tetrazole **5.39a** (preparado conforme descrito no Capítulo 5) com carbazato de etilo. Em contraste, com o descrito na literatura para formação rápida e fácil de hidrazonas através desta metodologia,<sup>8,11</sup> o composto pretendido não foi obtido. No entanto, o 5-acetil-1-fenil-1*H*-tetrazole (**5.38a**) foi convertido quantitativamente na correspondente hidrazona **6.23** através da reacção com carbazato de etilo em tolueno a 120 °C, na presença de quantidades catalíticas de ácido *p*-toluenosulfónico (PTSA). A  $\alpha$ -bromo-hidrazona **6.19a** foi obtida com 78% de rendimento, após bromação com *N*-bromosuccinimida (NBS) em clorofórmio a 70 °C durante 16 horas (Esquema 6.6).



Após a síntese da hidrazona pretendida, o próximo passo seria a preparação do azo-alqueno **6.20a**. Este é gerado lentamente a partir da hidrazona **6.19a** por acção de carbonato de sódio em diclorometano à temperatura ambiente na presença de uma vasta gama de dienófilos de forma a avaliar o alcance e as limitações das suas reacções de ciclo-adição.

Inicialmente foi estudada a reactividade de 3-tetrazolil-1,2-diazabuta-1,3-dieno (**6.18a**) com alquenos ricos em electrões e heterociclos (Tabela 6.1). A reacção com éter etílico e vinílico e di-hidrofurano deu origem aos ciclo-adtos **6.24** e **6.25**, respectivamente, com bons rendimentos e de forma regioselectiva (Tabela 6.1, Reacção 1 e 2). A regioselectividade observada foi a esperada para a ciclo-adição [4+2] do tipo inverso.

**Tabela 6.1.** Reações de ciclo-adição de 3-tetrazolil-1,2-diazabuta-1,3-dieno **6.20a** com dienófilos ricos em electrões.

CCOC(=O)N=C(CBr)C1=CN2N=CN=C12
 $\xrightarrow[\text{t.a.}]{\text{Na}_2\text{CO}_3, \text{CH}_2\text{Cl}_2}$ 
CCOC(=O)N=C(C=C)C1=CN2N=CN=C12
 $\xrightarrow{\text{Dienófilo}}$ 
**Produtos**

Reacção	Dienófilo	Tempo de reacção	Produtos	Rendimento
1		18 h		87%
2		48 h		89%
3		65 h		72% 15%
4		24 h		52%
5		46 h		68%
6		30 h		39%
7		43 h		50%

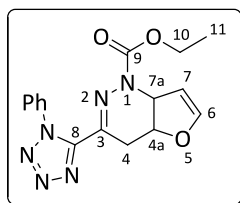
No caso do 3,4-di-hidro-2H-pirano, foi isolada a tetra-hidropiridazina **6.26** com 72% de rendimento juntamente com a hidrazona **6.27** obtida com um rendimento de 15% (Reacção 3). Embora a exista a possibilidade de ocorrer adição 1,4-conjugada, a

formação da hidrazona **6.27** pode ser racionalizada considerando que o ciclo-adiuto da ciclo-adução [4+2] inicialmente formado sofre abertura do anel de piridazina, induzida pelo tempo de reacção necessário para o consumo do azo-alqueno (65 horas). O azo-alqueno **6.20a** é também interceptado pelo fenoxialeno na reacção de hetero-Diels-Alder, permitindo a formação da 5-metileno-tetra-hidropiridazina **6.28** com um rendimento de 52% (Reacção 4).

Em seguida estudámos a reacção de ciclo-adução [4+2] do azo-alqueno **6.20a** com heterociclos aromáticos de 5 membros. A reacção com furano deu origem à piridazina bicíclica **6.29** com bom rendimento (68%) (Reacção 5).

Nas Figuras 6.1 e 6.2 estão representados os espectros de ressonância magnética nuclear protónica e de carbono 13 do composto **6.29**, respectivamente, e na Tabela 6.2 estão feitas as atribuições dos respectivos sinais de ressonância. As atribuições foram efectuadas com recurso a espectros bidimensionais de HMBC e HMQC.

**Tabela 6.2.** Atribuições de sinais de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto **6.29**<sup>a</sup>.



Posição	$\delta$ (ppm) RMN $^1\text{H}$	$\delta$ (ppm) RMN $^{13}\text{C}$
11	1.16 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz)	14.5
4	2.76 (dd, 1H, $J_1 = 16.8$ Hz e $J_2 = 4.4$ Hz)	26.3
	3.64 (dd, 1H, $J_1 = 16.8$ Hz e $J_2 = 2.0$ Hz)	
7a	5.14 (m, 1H)	58.7
10	4.11 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz)	62.7
4a e 7	5.25-5.27 (m, 2H)	77.8 e 102.5
6	6.40 (s, 1H)	149.6
8	---	139.0
3	---	150.6
9	---	154.1

<sup>a</sup>Os desvios químicos dos protões do grupo fenilo não foram incluídos.

No espectro de RMN protónica do composto **6.29**, observa-se que os protões H-4a e H-7 estão sobrepostos, aparecendo como um multiplete a 5.25-5.27 ppm que integra dois protões. Neste espectro distinguem-se facilmente os protões H-4 (2.76 e 3.64 ppm) devido a seu padrão de acoplamento, e também o protão vinílico H-6 (6.40 ppm). No espectro de RMN de carbono 13 identificaram-se dois carbonos quaternários com desvios químicos de 139.0 e 150.6 ppm (C-8 e C-3, respectivamente) para além do carbono carbonílico C-9 (154.1 ppm).

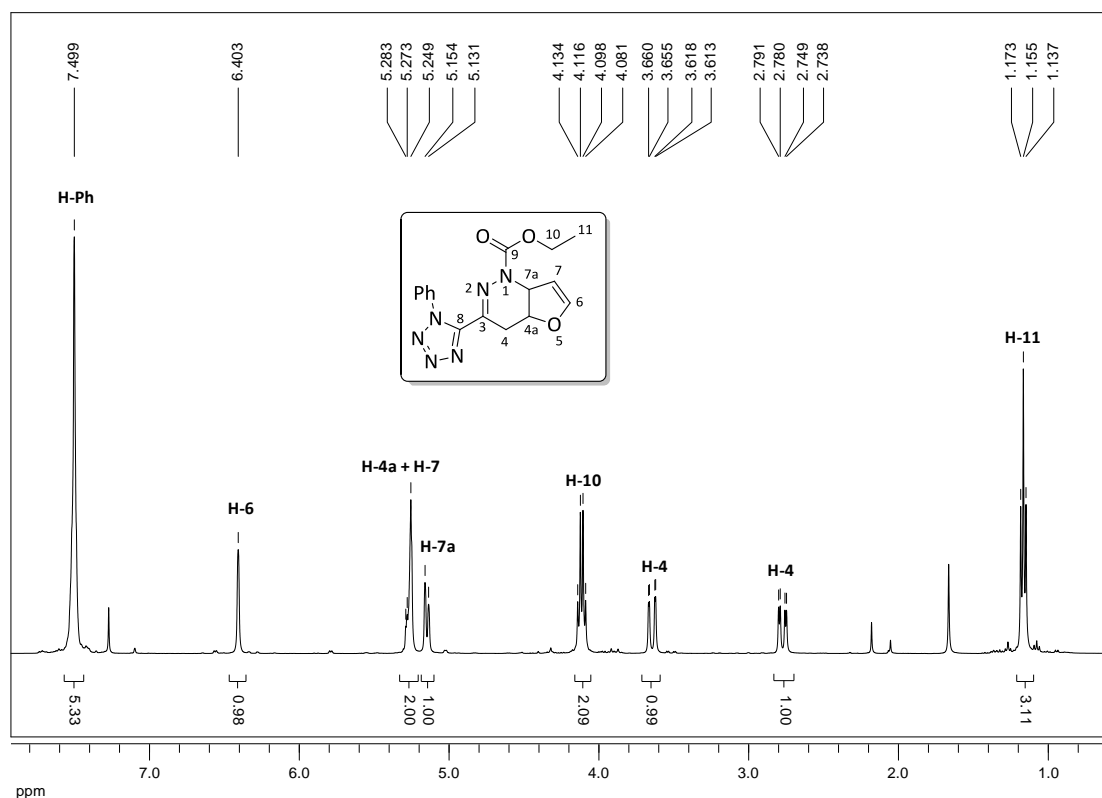


Figura 6.1. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 6.29 ( $\text{CDCl}_3$ ).

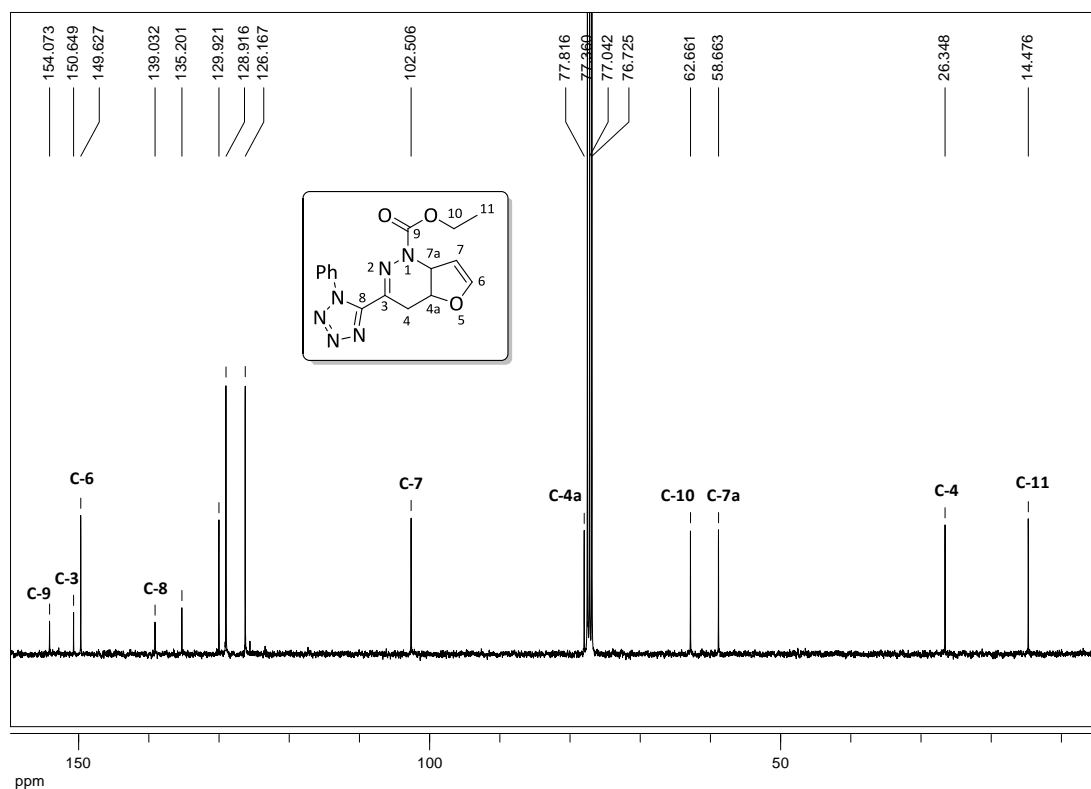


Figura 6.2. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 6.29 ( $\text{CDCl}_3$ ).

Através da análise do espectro de HMQC (Figura 6.3) foi possível estabelecer que o carbono com desvio químico de 26.3 ppm corresponde ao grupo metileno (C-4) uma

vez que está correlacionado com dois prótons com desvio químico diferente. Observou-se que o multipletto a 5.25-5.27 ppm tem correlação com dois carbonos diferentes e portanto concluímos que os prótons H-4a e H-7 estão sobrepostos. A atribuição dos carbonos C-6 (149.6 ppm) e C-7 (102.5 ppm) foi baseada na correlação com os prótons vinílicos a 6.40 ppm (H-6) e 5.25-5.27 ppm (H-7) observada no espectro de HMQC.

No espectro de HMBC (Figura 6.3), as principais correlações são observadas entre o próton com desvio químico a 3.64 ppm (H-4) e os carbonos com desvios químicos de 58.7 (C-7a), 77.8 (C-4a), 139.0 (C-8) e 150.6 ppm (C-3) e o próton H-7a (5.14 ppm) com os carbonos C-7 (102.5 ppm) e C-6 (149.6 ppm).

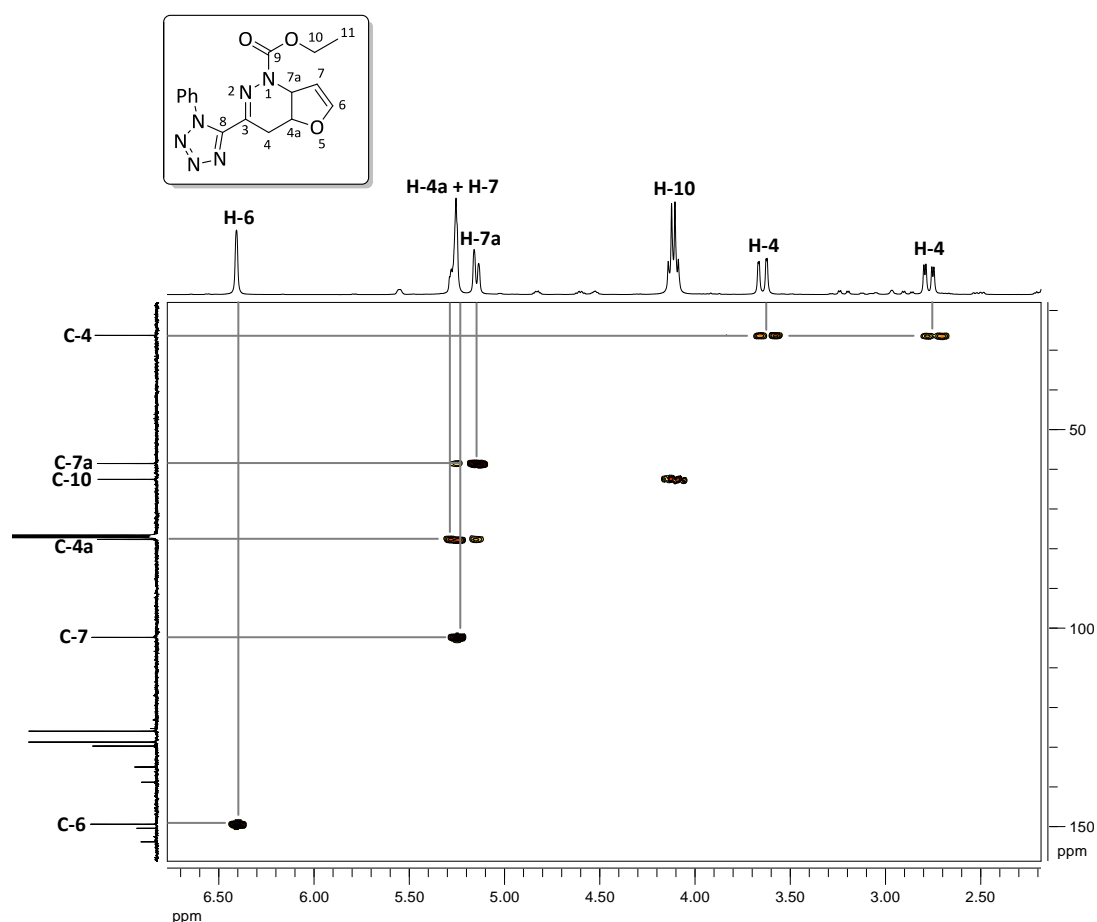


Figura 6.3. Expansão do espectro de HMQC do composto 6.29 (CDCl<sub>3</sub>).

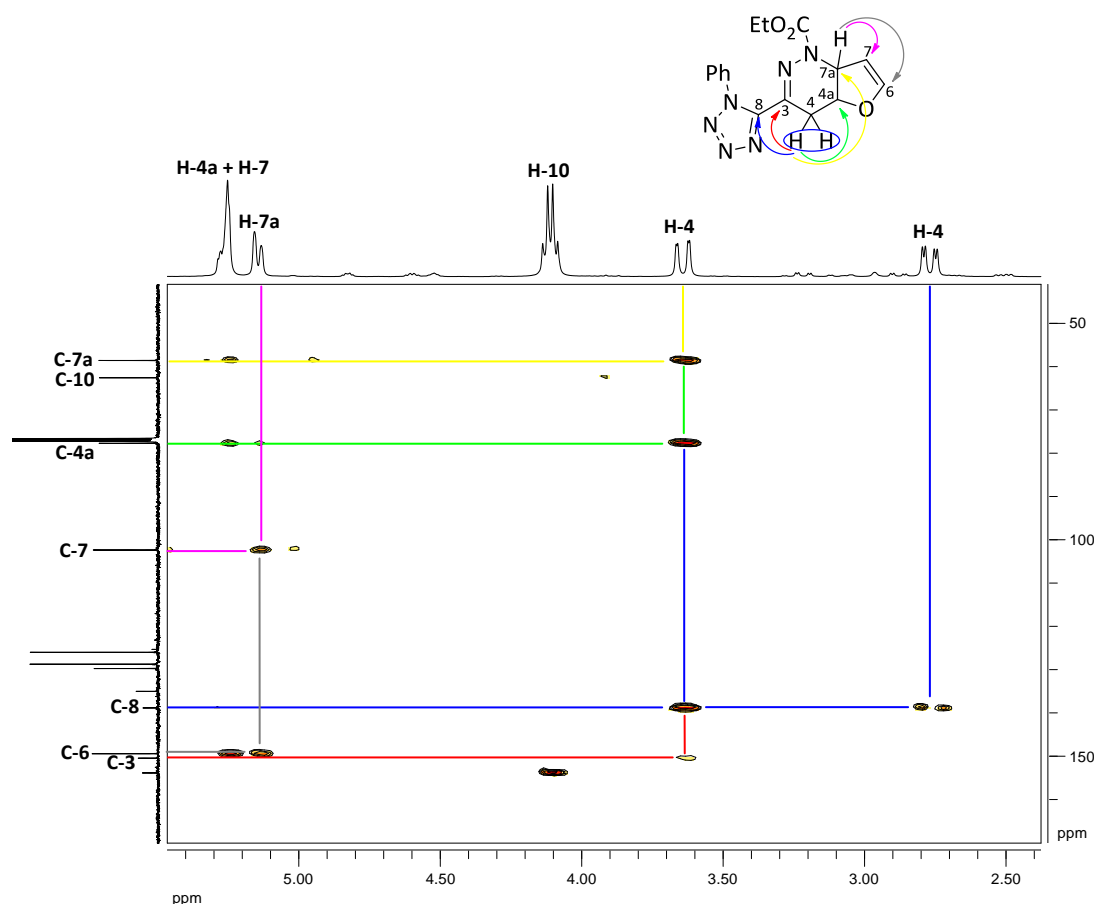
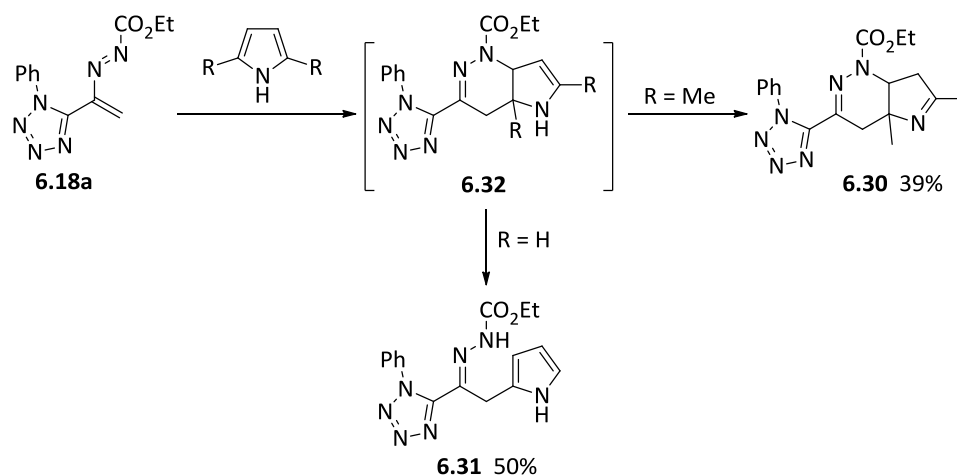


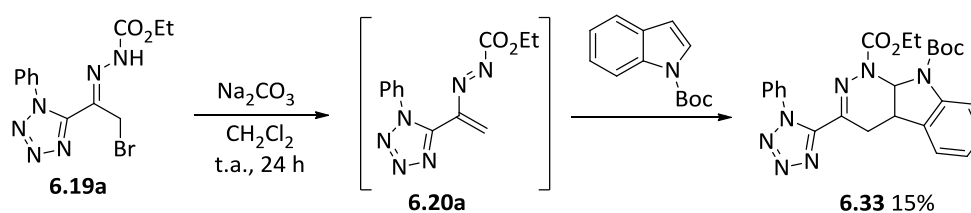
Figura 6.4. Expansão do espectro de HMBC do composto **6.29** ( $\text{CDCl}_3$ ).

A reacção de hetero-Diels-Alder do azo-alqueno **6.20a** com 2,5-dimetilpirrole e pirrole deu origem à formação da piridazina bicíclica **6.30** (39%) e à hidrazona de cadeia aberta **6.31** (50%) como produtos finais, respectivamente (Tabela 6.1, Reacções 6 e 7). A obtenção destes produtos pode ser explicada considerando a formação do ciclo-aducto **6.32** (Esquema 6.7). No entanto, este ciclo-aducto rearranja para dar produtos termodinamicamente mais estáveis. No caso do pirrole o anel de seis membros abre para a correspondente hidrazona **6.31**, com rearomatização do anel pirrólico. Com o 2,5-dimetilpirrole o ciclo-aducto **6.32** tautomeriza para dar a imina **6.30**.



Esquema 6.7

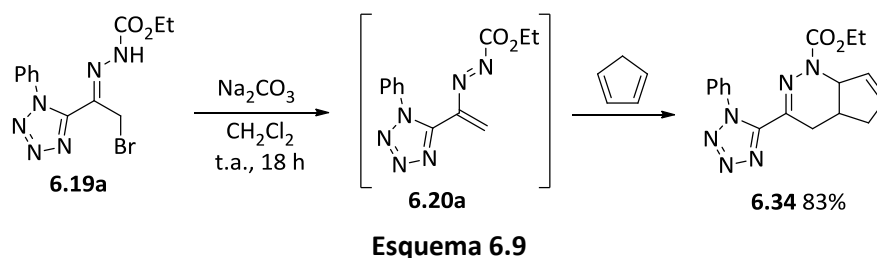
Quando se tentou efectuar a reacção do azo-alqueno **6.20a** com o indole obteve-se uma mistura complexa. Mesmo utilizando várias razões de azo-alqueno/indole, obtínhamos sempre uma mistura de produtos inseparável. A utilização do *N*-Boc-indole como diénofilo levou à obtenção do ciclo-aducto **6.33** como único produto de reacção, mas com um rendimento muito baixo (15%), indicando que o grupo *tert*-butiloxicarbonilo (Boc) exerce um efeito desactivador do indole (Esquema 6.8). Foram encontrados problemas similares em reacções de outros derivados de azo-alquenos com o indole, uma vez que se podem isolar misturas de tetra-hidropiridazinas resultantes da ciclo-adicção e da subsequente abertura de anel para a rearomatização do indole, é possível também obter-se derivados de tetra-hidropiridazinas em que o NH do indole sofre adição de outra molécula de hidrazona.<sup>8</sup>



Esquema 6.8

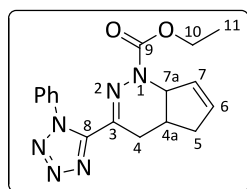
Realizámos a reacção do azo-alqueno **6.20a** com o ciclopentadieno, com o objectivo de saber se este tipo de azo-alquenos funciona como componente  $4\pi$  ou  $2\pi$  na reacção de hetero-Diels-Alder. Desta forma, a reacção de Diels-Alder levou à formação do ciclo-aducto **6.34** com rendimento de 83% (Esquema 6.9), provando que o azo-alqueno **6.20a** actua como heterodieno sendo esta a reactividade mais comum para 1,2-diaza-1,3-dienos. No entanto, estão descritas na literatura algumas excepções em que estes compostos funcionam como dienófilo.<sup>12</sup>





A estrutura da tetra-hidropiridazina **6.34** foi confirmada por espectroscopia de ressonância magnética nuclear protônica e de carbono 13, a atribuição dos respectivos sinais foi feita com base em espectros bidimensionais HMBC e HMQC. Na Tabela 6.3 estão feitas as atribuições de desvios químicos protônicos e de carbono 13, nas Figuras 6.5 e 6.6 estão representados os espectros de RMN protônico e de carbono 13, respectivamente.

**Tabela 6.3.** Atribuições de sinais de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto **6.34**<sup>a</sup>.



Posição	$\delta$ (ppm) RMN $^1\text{H}$	$\delta$ (ppm) RMN $^{13}\text{C}$
11	1.16 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz)	14.6
4	2.24-2.30 (m, 1H) 3.10 (dd, 1H, $J_1 = 17.2$ Hz e $J_2 = 6.0$ Hz)	25.9
4a	2.54-2.59 (m, 1H)	30.0
5	2.24-2.30 (m, 1H) 2.71-2.75 (m, 1H)	38.5
7a	5.01 (dl, 1H, $J = 5.6$ Hz)	60.7
10	4.11 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz)	62.6
6 e 7	5.88-5.89 (m, 2H)	131.5 133.1
8	---	136.0*
3	---	151.1
9	---	154.4

<sup>a</sup>Os desvios químicos dos prótons do grupo fenilo não foram incluídos.

\*Por comparação com os desvios químicos de outros compostos semelhantes.

No espectro de RMN protônico da tetra-hidropiridazina **6.34** observa-se que os prótons H-6 e H-7 encontram-se sobrepostos e aparecem como um multiplete a 5.88-5.89 ppm, da mesma forma que um dos prótons H-4 e um dos H-5 aparecem no multiplete a 2.24-2.30 ppm (Figura 6.5). No espectro de RMN de carbono 13 verificamos que os carbonos C-6 e C-7 surgem com desvios químicos próximos dos carbonos aromáticos, a 151.1 e 154.4 ppm aparecem os sinais correspondentes aos carbonos C-3 e C-9, respectivamente.

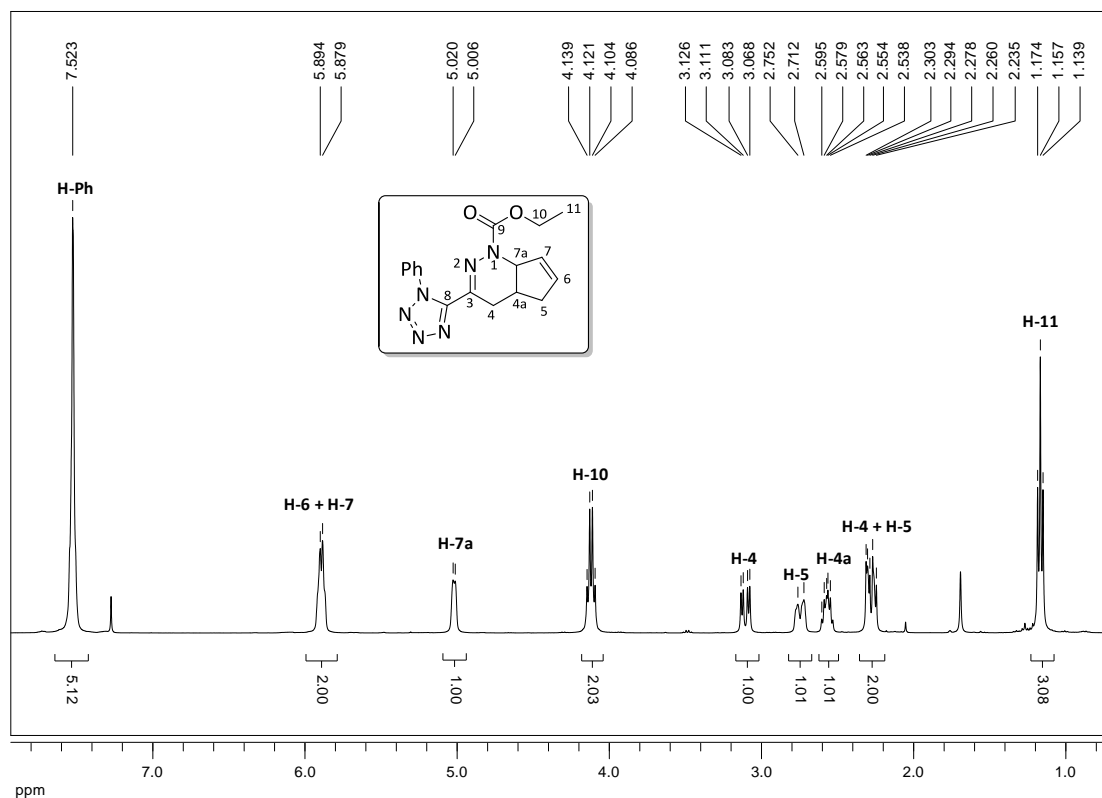


Figura 6.5. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da tetra-hidropiridazina **6.34** (CDCl<sub>3</sub>).

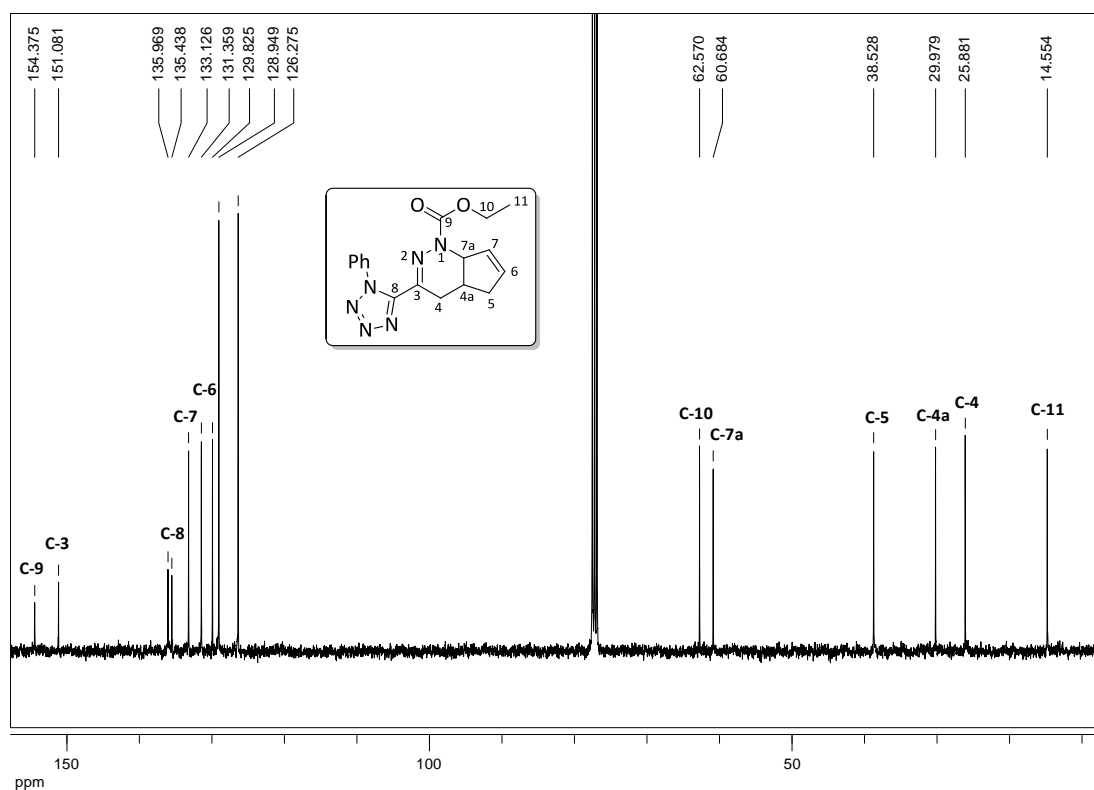
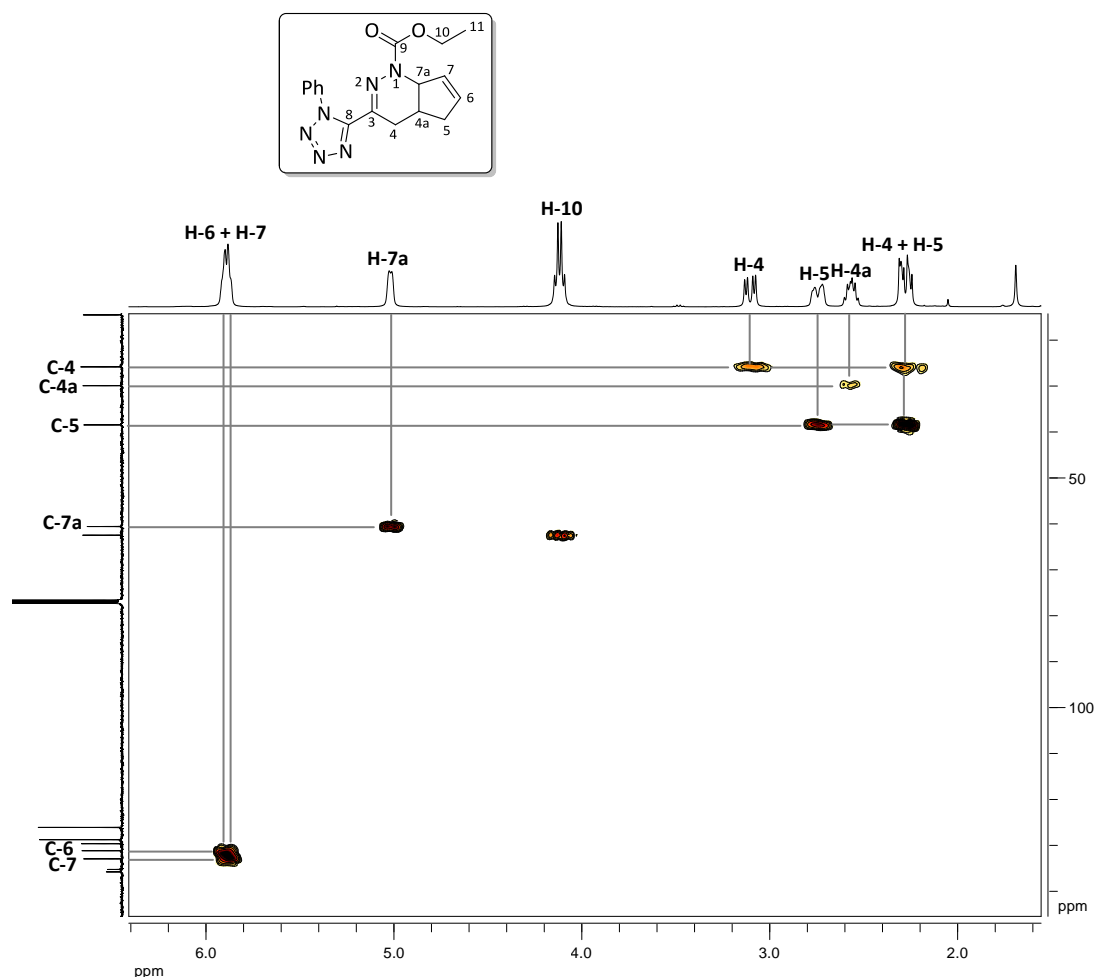


Figura 6.6. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  da tetra-hidropiridazina **6.34** (CDCl<sub>3</sub>).

A atribuição dos carbonos dos grupos metilenos C-4 (25.9 ppm) e C-5 (38.5 ppm) foi baseada nas correlações observadas no espectro de HMQC do composto **6.34** (Figura 6.7). Neste espectro, observa-se correlação destes carbonos com dois prótons com desvios químicos diferentes. Foi também confirmada a sobreposição dos dois prótons vinílicos (H-6 e H-7) a 5.88-5.89 ppm já que aparece correlação com dois carbonos distintos, mas muito próximos. A atribuição do carbono C-6 só foi possível quando analisamos o espectro de HMBC (Figura 6.8) do composto **6.34**. Observou-se a correlação entre o próton a 2.71-2.75 ppm (H-5) com o carbono a 131.5 ppm indicando tratar-se este do carbono C-6.

No espectro de HMBC da tetra-hidropiridazina **6.34** (Figura 6.8) são também observadas correlações do próton H-4 (3.10 ppm) com os carbonos a 30.0 (C-4a), 60.7 (C-7a) e 151.1 ppm (C-3) e do próton H-7a com os carbonos a 25.9 (C-4) e 133.1 ppm (C-7).



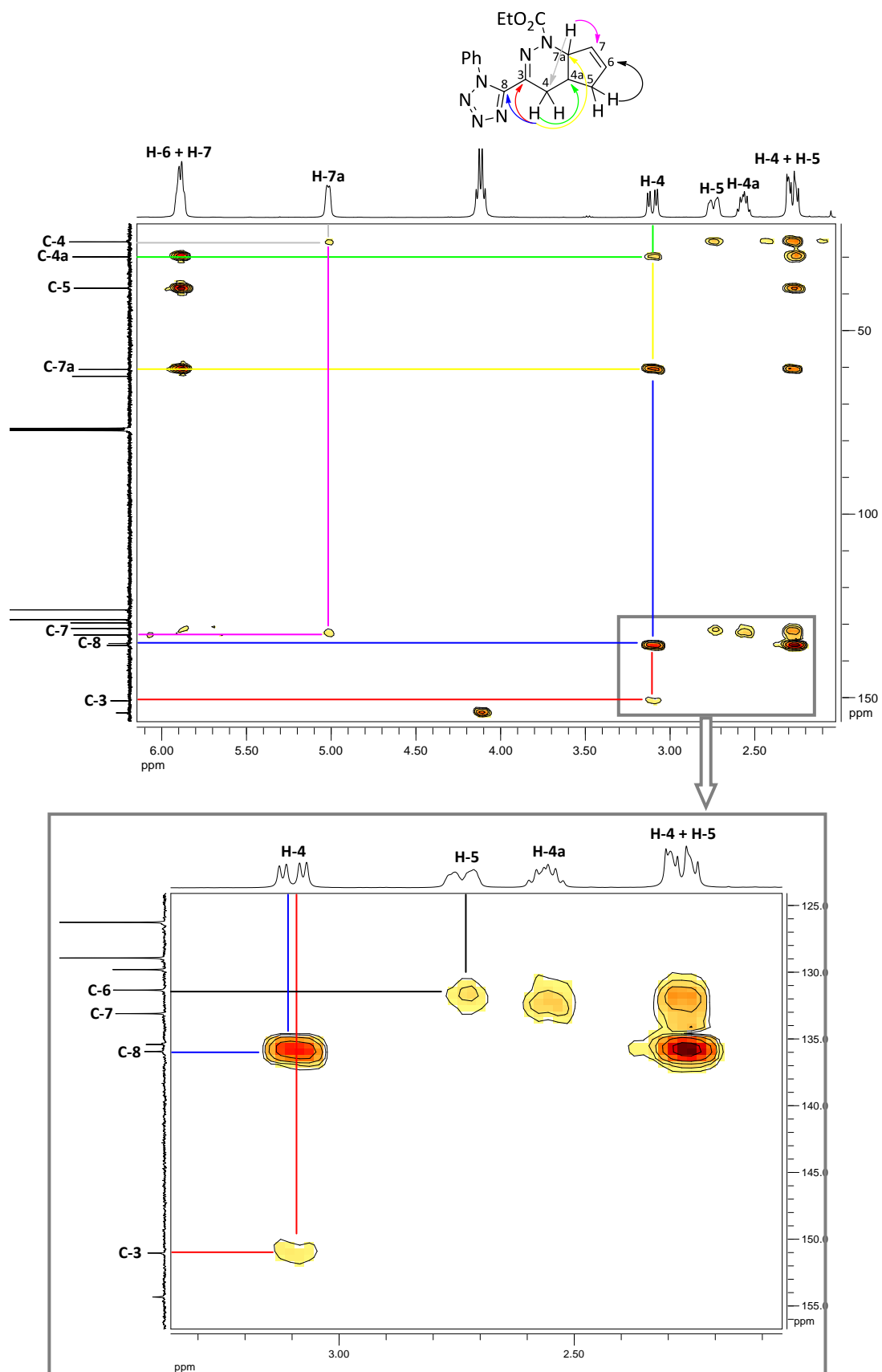
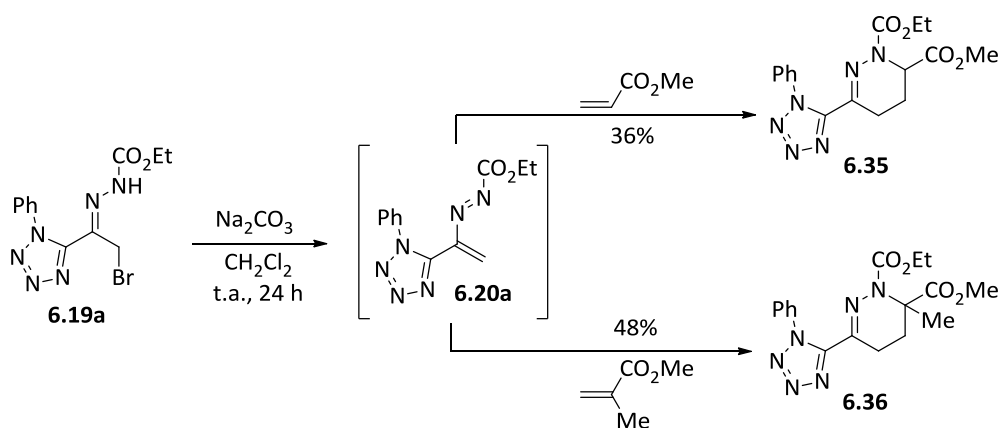


Figura 6.8. Expansões do espectro de HMBC da tetra-hidropiridazina **6.34** ( $\text{CDCl}_3$ ).

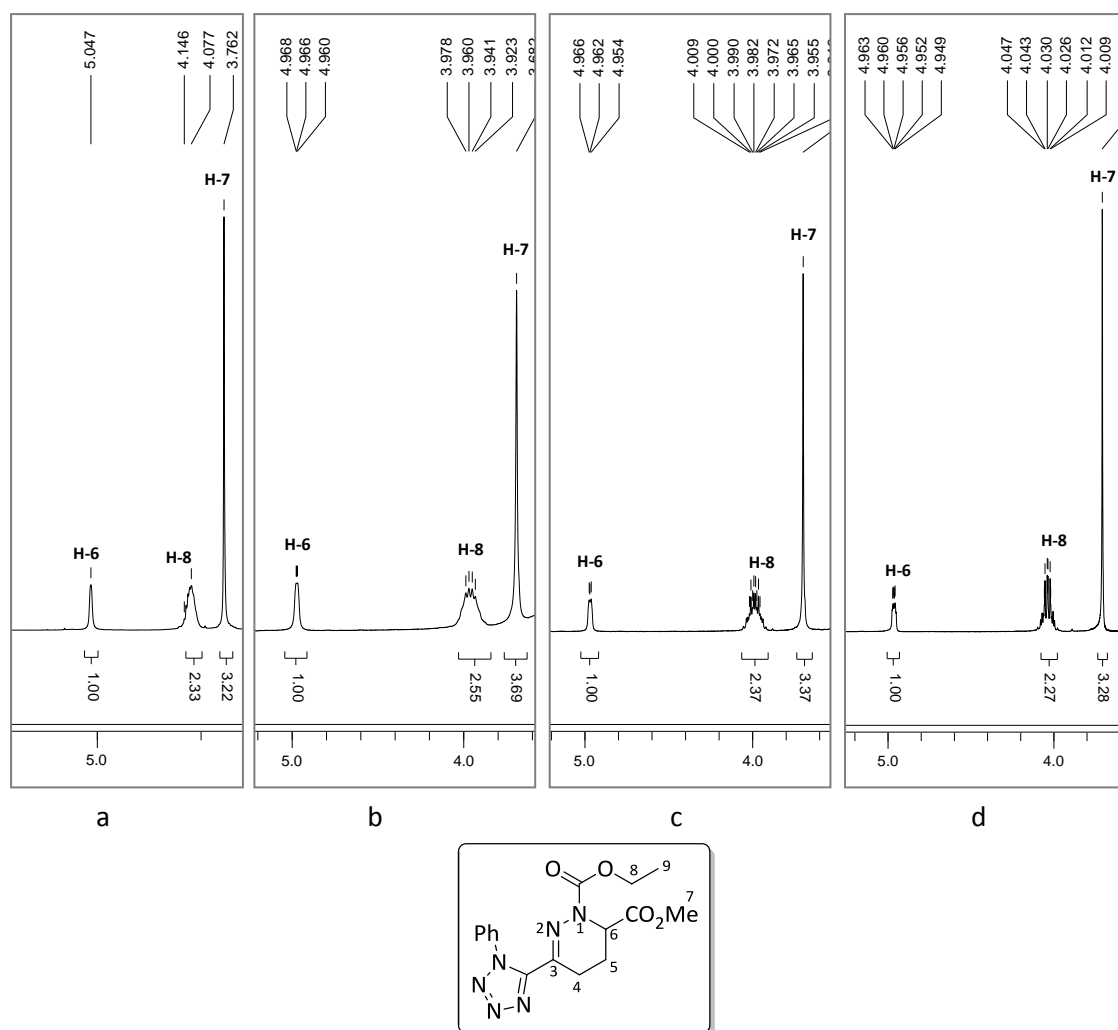
A possibilidade de ocorrência da reacção de hetero-Diels-Alder envolvendo o mesmo 1,2-diazabuta-1,3-dieno com alquenos ricos e deficientes em electrões (ver Esquema 6.3)<sup>10</sup> levou-nos a estudar o comportamento do azo-alqueno **6.20a** com alquenos deficientes em electrões. Assim, da reacção com acrilato de metilo ou metacrilato de metilo foram isoladas as tetra-hidropiridazininas **6.35** e **6.36**, respectivamente, como únicos produtos de ciclo-adição com rendimentos moderados (Esquema 6.10). Não foram detectados nem isolados outros regioisómeros do meio reaccional. Desta forma, foi possível comprovar que nas mesmas condições reaccionais o azo-alqueno **6.20a** reage com dienófilos ricos e deficientes em electrões.



Esquema 6.10

A estrutura do composto **6.35** foi confirmada por espectroscopia de ressonância magnética nuclear. No espectro de RMN protónico (Figura 6.9) o próton H-6 surge com desvio químico de 5.05 ppm como um multiplete, uma vez que a proximidade com o heteroátomo faz com que este seja deslocado para um desvio químico mais alto. O próton H-6 do seu regioisómero, contendo o grupo éster metílico na posição 5, surgiria com um desvio químico mais baixo.

No espectro de RMN protónico do composto **6.35** realizado a 25 °C em  $\text{CDCl}_3$ , é visível que vários sinais aparecem alargados. No entanto, apenas a mudança de solvente para  $\text{DMSO-}d_6$  (Figura 6.9, b) já é possível identificar algumas alterações. Essas alterações são ainda mais visíveis quando se realizaram experiências com temperaturas acima dos 25 °C, nomeadamente a 60 °C (Figura 6.9, c) e 100 °C (Figura 6.9, d). Nestes espectros os sinais surgem mais definidos, o que nos levou a concluir que se observa isomerização conformacional à temperatura ambiente.



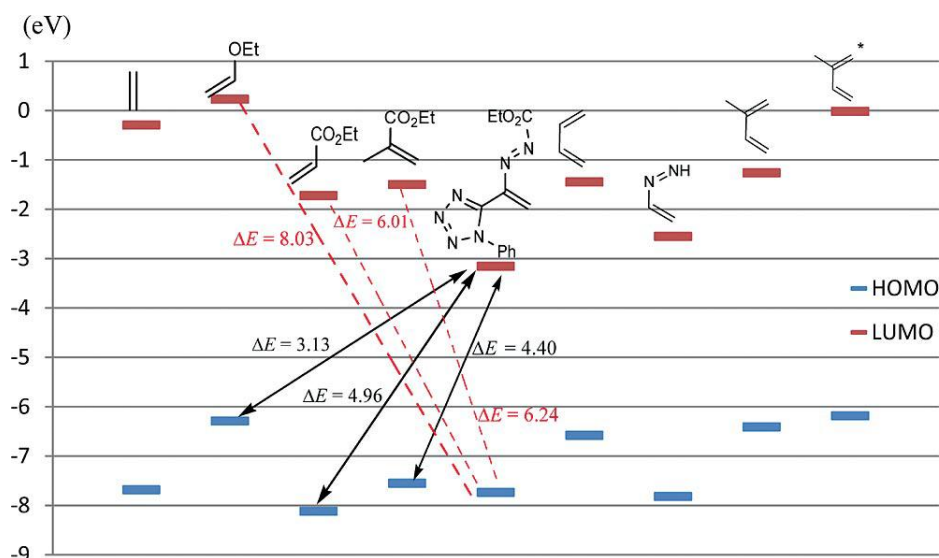
**Figura 6.9.** Espansões do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **6.35**: a)  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C, b)  $\text{DMSO}-d_6$ , 25 °C, c)  $\text{DMSO}-d_6$ , 60 °C e d)  $\text{DMSO}-d_6$ , 100 °C.

A reactividade pouco usual do 1,2-diaza-1,3-dieno **6.20a**, caracterizada pela participação na reacção de hetero-Diels-Alder com ambos os dienófilos ricos e deficientes em electrões pode ser explicada com base na teoria das orbitais fronteira.<sup>13</sup> As energias das orbitais fronteira foram calculadas para o azo-alqueno **6.20a** e comparadas com outros dienos usando o programa Gaussian 09.<sup>14</sup> Todas as estruturas, incluindo o isopreno, que foi incluído para efeitos de avaliação,<sup>15</sup> foram totalmente optimizadas para os níveis B3LYP/6-31G(d) e B3LYP/6-311G(d,p) com análise da frequência para confirmar a natureza dos pontos estacionários.\*

Os resultados estão sumariados na Figura 6.10 e indicam claramente que as ciclo-adições do 1,2-diaza-1,3-dieno **6.20a** com acrilatos são controladas pela LUMO do azo-alqueno, e conseqüentemente, são reacções de Diels-Alder do tipo inverso. Além disso, os valores de energia da HOMO dos acrilatos podem influenciar a eficiência da reacção com o azo-alqueno **6.20a**. A análise das orbitais fronteira envolvidas na ciclo-adição deste dieno com éter etílico e vinílico também indica que a interacção dominante é  $\text{LUMO}_{\text{azo-alqueno}}-\text{HOMO}_{\text{dienófilo}}$  o que está de acordo com o observado experimentalmente.

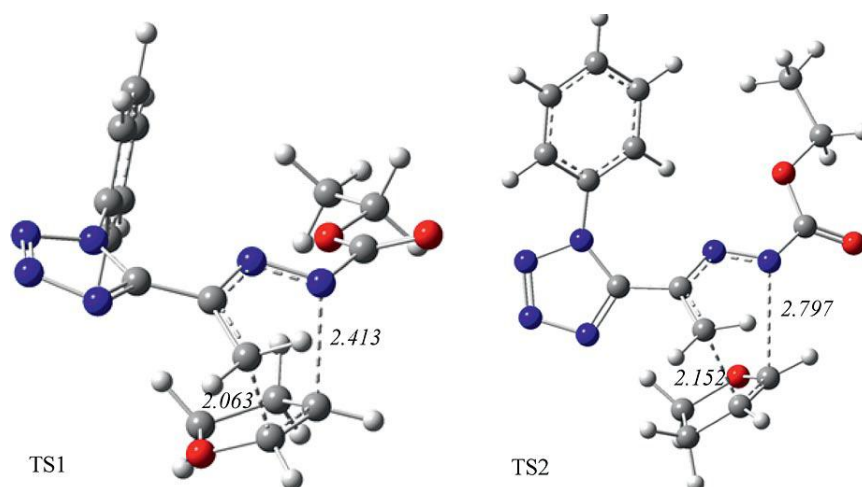
\*Os cálculos computacionais foram realizados em colaboração com o Professor Doutor Amadeu F. Brigas.

Portanto, a análise das orbitais fronteira permitiu confirmar que a reactividade observada é resultado de um mecanismo concertado em que o azo-alqueno **6.20a** participa na reacção de Diels-Alder do tipo inverso.



**Figura 6.10.** Energias das orbitais fronteira (eV) para o azo-alqueno **6.20a**, dienos e dienófilos.

De forma a poder explicar a regioselectividade observada nas reacções de Diels-Alder do azo-alqueno **6.20a** foram efectuados cálculos computacionais pelo método do funcional de densidade (DFT). A ciclo-adição com 2,3-di-hidrofurano foi seleccionada como modelo de reacção para efectuar este estudo. Assim, foram calculadas as estruturas dos estados de transição resultante da aproximação *endo* que conduzia à formação de dois possíveis regioisómeros (Figura 6.11). Foi possível concluir que o estado de transição TS2 é  $32.17 \text{ kJ mol}^{-1}$  mais estável do que o estado TS1 o que está de acordo com a formação exclusiva do produto **6.26** (Tabela 6.1, Reacção 2).



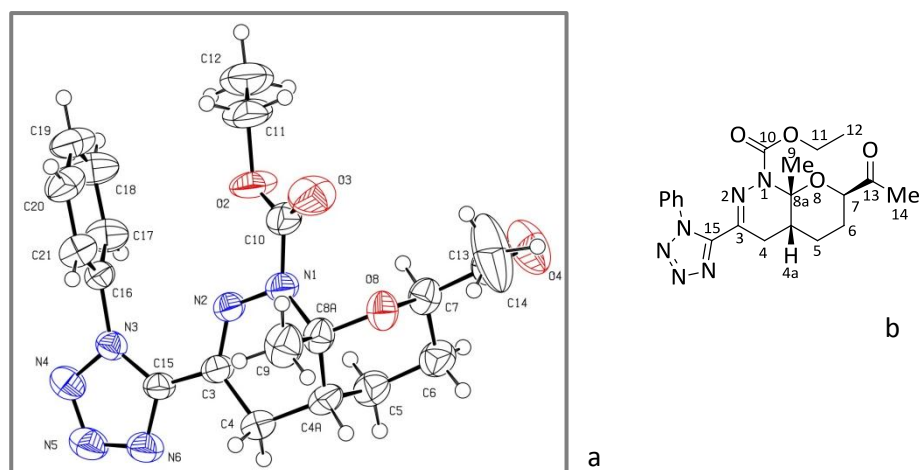
**Figura 6.11.** Geometrias optimizadas para o estado de transição *endo* da reacção do azo-alqueno **6.20a** com 2,3-di-hidrofurano (TS1 e TS2).

Em seguida estudámos a reacção do 3-tetrazolil-1,2-diaza-1,3-dieno **6.20a** com metil vinil cetona. Assim, a adição de carbonato de sódio a uma solução hidrazona **6.19a** em diclorometano, gera o azo-alqueno **6.20a** que na presença do dienófilo daria o ciclo-aducto resultante da hetero-Diels-Alder. No entanto, não se formou o ciclo-aducto esperado, obteve-se a 1,4,5,6-tetra-hidropiridazina **6.38** (Esquema 6.11), cujo esclarecimento estrutural só foi possível recorrendo à cristalografia de raios-X (Figura 6.12).

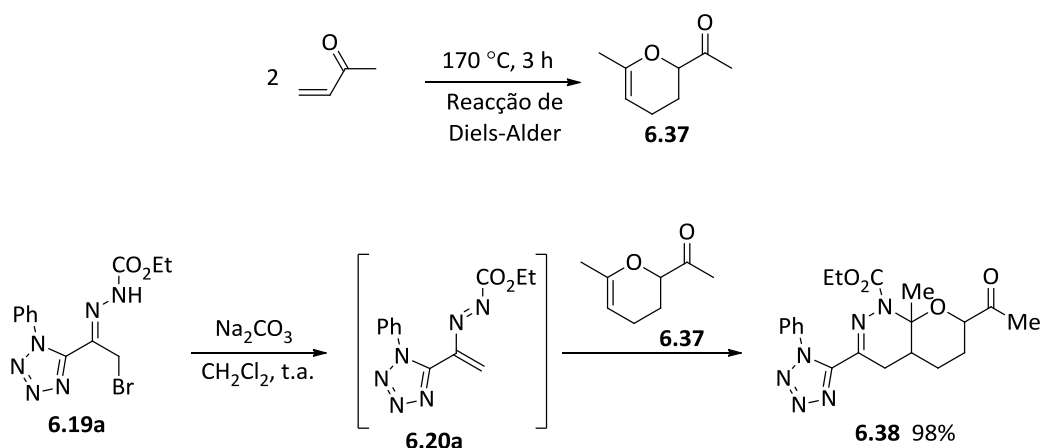
A determinação estrutural por cristalografia de raios-X revelou tratar-se de uma molécula com dois anéis de seis membros fundidos na forma *cis*, contendo 3 centros quirais C-4a, C-7 e C-8a, mas foi identificada como mistura racémica. Para melhor esclarecimento a estrutura representada na Figura 6.12b corresponde ao enantiómero (*R,R,R*). O anel formado por N1-N2-C3-C4-C4a-C8a adopta uma conformação próxima da meia-cadeira, enquanto que o anel C4a-C5-C6-C7-C8-C8a tem conformação em cadeira. O grupo éster etílico substituído na posição 1 do sistema de anéis encontra-se na posição equatorial, tal como o grupo 1-fenil-1*H*-tetrazole em C3. O grupo metilo do carbono C8a está na posição axial em relação ao plano médio do anel N1-N2-C3-C4-C4a-C8a, enquanto que o hidrogénio H-4a está numa posição bissecional em relação ao mesmo anel. Relativamente, ao grupo acetilo, substituinte do carbono C7 está na posição equatorial.

A síntese deste heterociclo pode ser explicada considerando que o dímero da metil vinil cetona estava presente no meio reaccional e actuou como dienófilo na reacção de hetero-Diels-Alder com o azo-alqueno **6.20a**. De facto, a análise do espectro de RMN protónico da metil vinil cetona usada inicialmente, revelou que esta estava contaminada com 7% de 2-acetil-6-metil-2,3-di-hidro-4*H*-pirano (**6.37**). Apesar de termos efectuado a reacção com 10 equivalentes de metil vinil cetona contaminada com dímero (93:7) o azo-alqueno **6.20a** reagiu com o alqueno rico em electrões **6.37** e não com a metil vinil cetona. O facto de termos obtido o ciclo-aducto **6.38** com um rendimento de apenas 29% pode ser explicado pela presença de apenas 0.7 equivalentes de dienófilo. Para confirmar estas observações foi preparado o composto **6.37** via reacção de Diels-Alder da metil vinil cetona, tal como descrito na literatura (Esquema 6.11).<sup>16</sup> Desta forma, a reacção do azo-alqueno **6.20a** com o dímero **6.37** puro (10 equivalentes) permitiu a formação da 1,4,5,6-tetra-hidropiridazina bicíclica **6.38** com 98% de rendimento (Esquema 6.11).



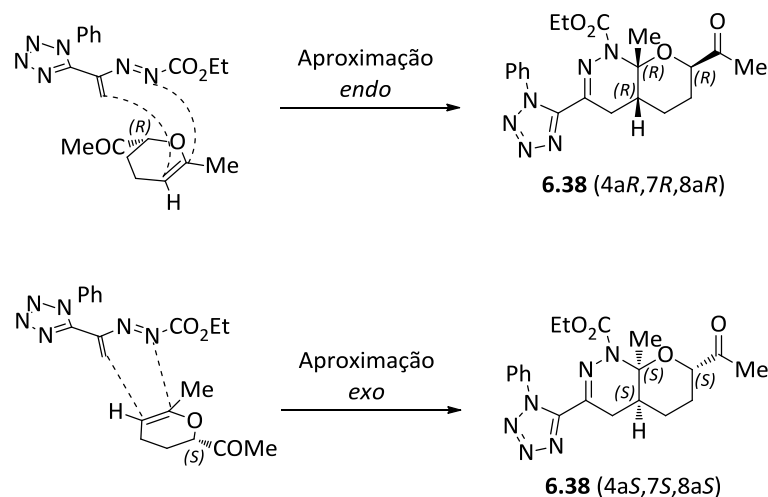


**Figura 6.12.** a) Estrutura determinada por cristalografia de raios-X de 7-acetil-8a-metil-3-(1-fenil-1*H*-tetrazol-5-il)-4,4a,5,6,7,8a-hexa-hidro-1*H*-pirano[2,3-*c*]piridazina-1-carboxilato de etilo (**6.38**); b) Estrutura de um dos enantiómeros do composto **6.38**.

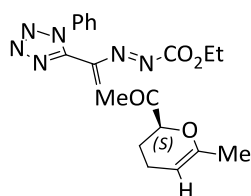


**Esquema 6.11**

A reacção de hetero-Diels-Alder do azo-alqueno **6.20a** com o dímero **6.37** foi estereosselectiva, tendo-se obtido uma mistura racémica dos compostos **6.38**-(4*aR*,7*R*,8*aR*) e **6.38**-(4*aS*,7*S*,8*aS*). A obtenção desta mistura pode ser explicada considerando que o enantiómero *R* do dienófilo reage com o azo-alqueno através da aproximação *endo* obtendo-se o produto **6.38**-(4*aR*,7*R*,8*aR*), enquanto que a reacção do enantiómero *S* é caracterizada por uma aproximação *exo* originando o produto **6.38**-(4*aS*,7*S*,8*aS*) (Esquema 6.12). Uma explicação para este facto pode ser racionalizada pelo impedimento estéreo provocado pelo grupo acetilo do enantiómero *S* do dienófilo durante a aproximação *endo* (Figura 6.13), fazendo com que este enantiómero reaja através da aproximação *exo*.



Esquema 6.12

Figura 6.13. Representação esquemática da aproximação *endo* do enantiômero S do dienófilo.

Na Figura 6.14 está representado do espectro de RMN protônico da 1,4,5,6-tetrahidropiridazina **6.38**. Neste espectro são facilmente identificáveis os singletos correspondentes aos prótons dos grupos metilo a 1.67 ppm (H-9) e 2.28 ppm (H-14), assim como o duplo dubleto correspondente ao próton H-7 (3.74 ppm). No espectro de RMN de carbono 13 (Figura 6.15) observa-se a presença do carbono cetônico C-13 com um desvio químico de 208.3 ppm, do carbonilo C-10 (150.9 ppm) e dos carbonos quaternários C-3 e C-8a (152.3 e 87.4 ppm, respectivamente).

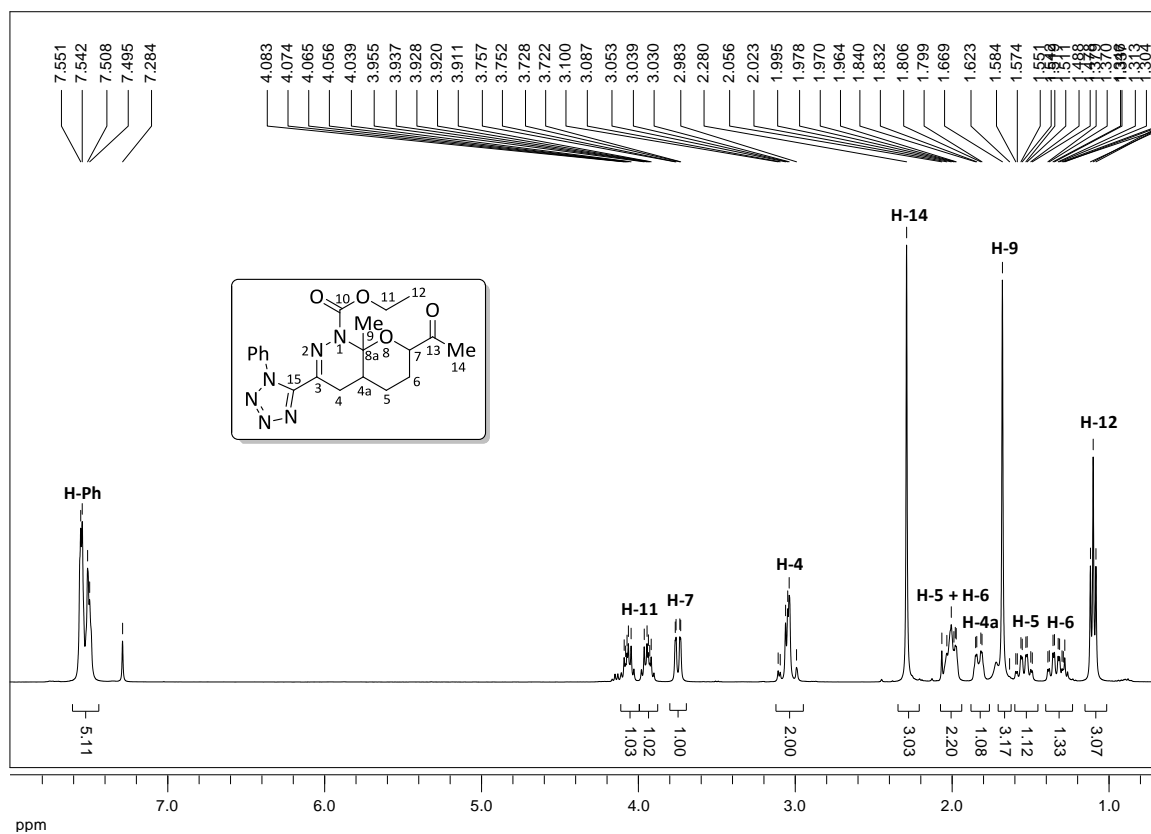


Figura 6.14. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da 1,4,5,6-tetra-hidropiridazina **6.38** ( $\text{CDCl}_3$ ).

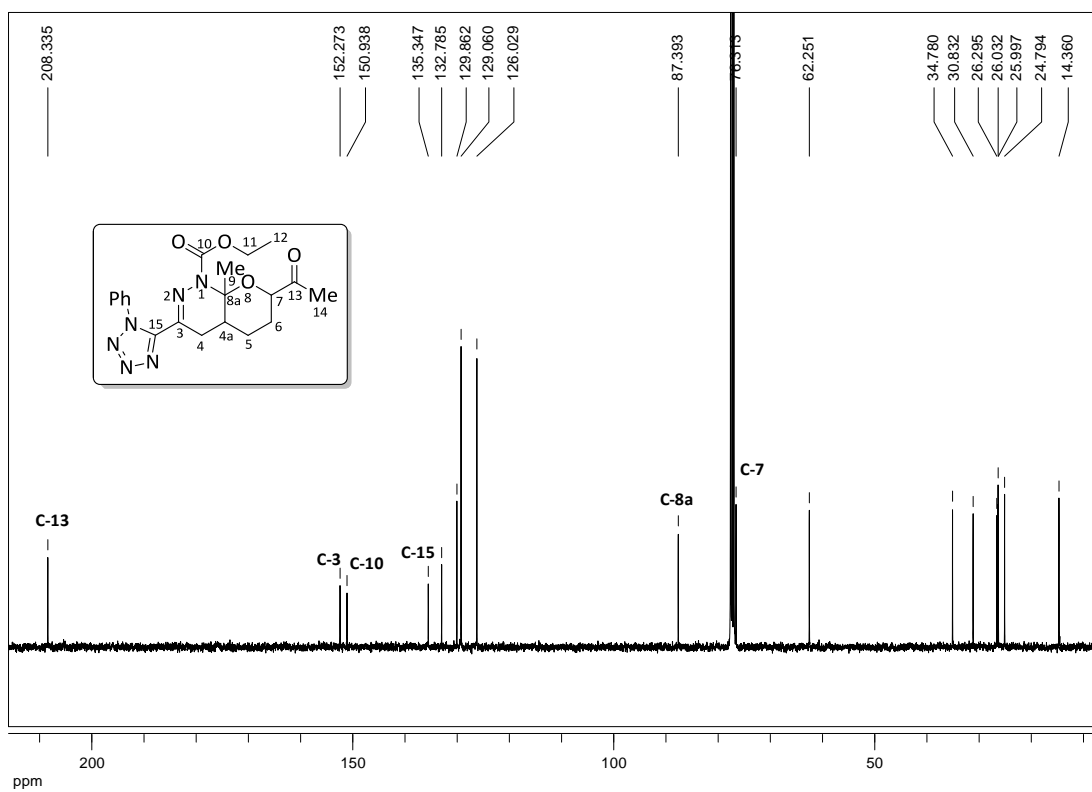
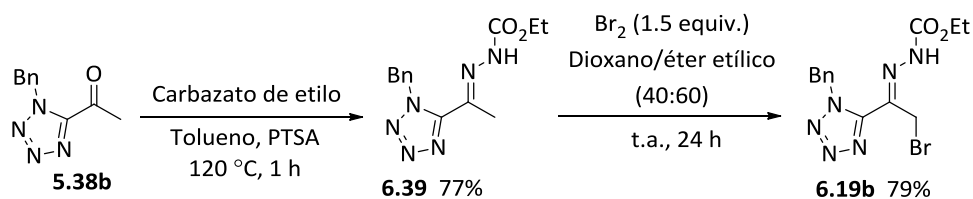


Figura 6.15. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  da 1,4,5,6-tetra-hidropiridazina **6.38** ( $\text{CDCl}_3$ ).

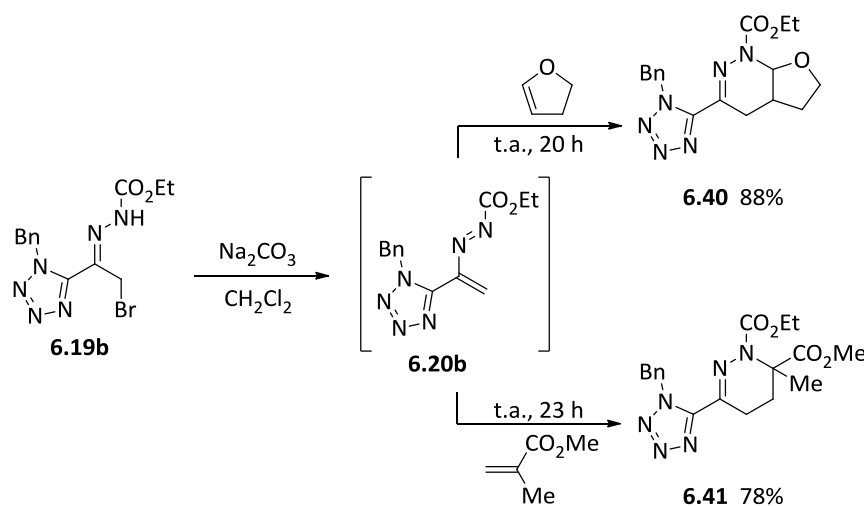
A preparação de 1,2-diaza-1,3-dienos substituídos na posição 3 com um grupo tetrazole protegido por um grupo facilmente removível seria de elevado interesse, uma vez que após a reacção de hetero-Diels-Alder se poderiam converter os ciclo-ductos em 1,4,5,6-tetra-hidropiridazinas com o grupo tetrazole desprotegido. A estratégia utilizada passou pela preparação de derivados com um grupo 1-benzil-tetrazole, que poderia ser subsequentemente desprotegido. Assim, a  $\alpha$ -bromo-hidrazona **6.19b** foi seleccionada como precursora para gerar o azo-alqueno pretendido. A reacção do 5-acetil-1-benzil-1*H*-tetrazole (**5.38b**), preparado de acordo com um procedimento da literatura e descrito no Capítulo 5 desta dissertação (ver Esquema 5.10), com carbazato de etilo na presença de ácido *p*-toluenosulfónico (PTSA) deu a correspondente hidrazona **6.39** com bom rendimento (Esquema 6.13). Foram efectuadas tentativas para obter o composto **6.19b** realizando a reacção de bromação com NBS em clorofórmio a refluxo, tal como descrito para converter a hidrazona **6.23** na  $\alpha$ -bromo-hidrazona **6.19a** (ver Esquema 6.6). No entanto estas condições não levaram à formação do composto pretendido, apenas resultaram na recuperação da hidrazona de partida.

A  $\alpha$ -bromo-hidrazona **6.19b** foi obtida com um rendimento de 79%, quando se procedeu ao tratamento da hidrazona **6.39** com bromo numa mistura de dioxano/éter etílico, durante 24 horas à temperatura ambiente (Esquema 6.13).



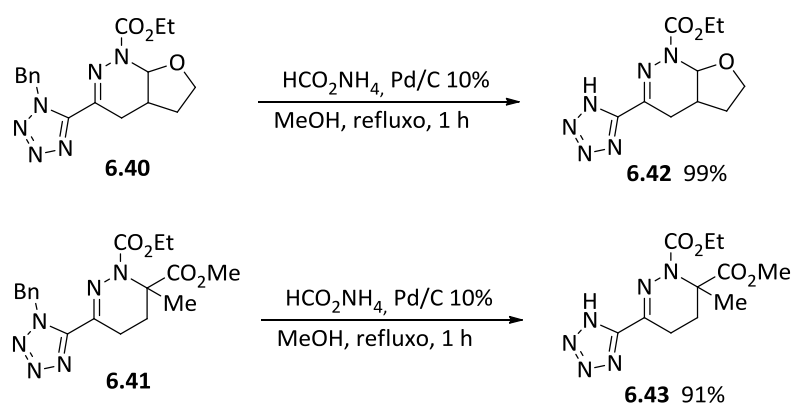
Esquema 6.13

O tratamento da hidrazona **6.19b** com carbonato de sódio em diclorometano à temperatura ambiente gerou o 1,2-diazabuta-1,3-dieno **6.20b** que é interceptado *in situ* por di-hidrofurano e meta acrilato de metilo, originando os correspondentes ciclo-ductos **6.40** e **6.41** com bons rendimentos (Esquema 6.14).



Esquema 6.14

Em seguida estávamos interessados em efectuar a clivagem do grupo benzilo para obter as 1,4,5,6-tetra-hidropiridazinas com o grupo tetrazole desprotegido. Desta forma, a *N*-desprotecção dos compostos **6.40** e **6.41** foi realizada seguindo um procedimento da literatura, descrito para a clivagem do grupo benzilo em *N*-benzilaminas e 1-benzil-1*H*-imidazóis usando formato de amónio como agente catalisador da transferência de hidrogénio.<sup>17</sup> O procedimento é igual ao utilizado para a desprotecção dos grupos benzilo e *p*-nitrobenzilo em derivados de nitroso-alquenos, discutido no capítulo anterior. Assim, uma suspensão do composto **6.40** ou **6.41** e Pd/C 10% em metanol é tratada com excesso de formato de amónio e a mistura foi colocada a refluxo durante 1 hora. Usando esta metodologia, foram obtidas as 1,4,5,6-tetra-hidropiridazinas **6.42** e **6.43** que contêm um grupo tetrazole sem substituintes na posição 1, com rendimentos de 99% e 91%, respectivamente (Esquema 6.15).



Esquema 6.15

Nas Figuras 6.16 e 6.17 encontram-se representados os espectros de RMN protónico dos compostos **6.41** e **6.43**, respectivamente. No espectro do composto **6.41** são facilmente identificados os sinais correspondentes aos protões do grupo metileno benzílico (6.07 ppm) e aos protões aromáticos (7.31-7.41 ppm). Estes sinais não

aparecem no espectro de RMN protônico do composto **6.43** (Figura 6.16), donde se concluí que o grupo benzilo foi removido. No entanto, os sinais correspondentes aos prótons dos grupos metilo (H-6), éster etílico (H-9 e H-10), éster metílico (H-7) e dos dois grupos metileno do anel de piridazina (H-4 e H-5), comuns nos dois compostos, surgem em ambos os espectros.

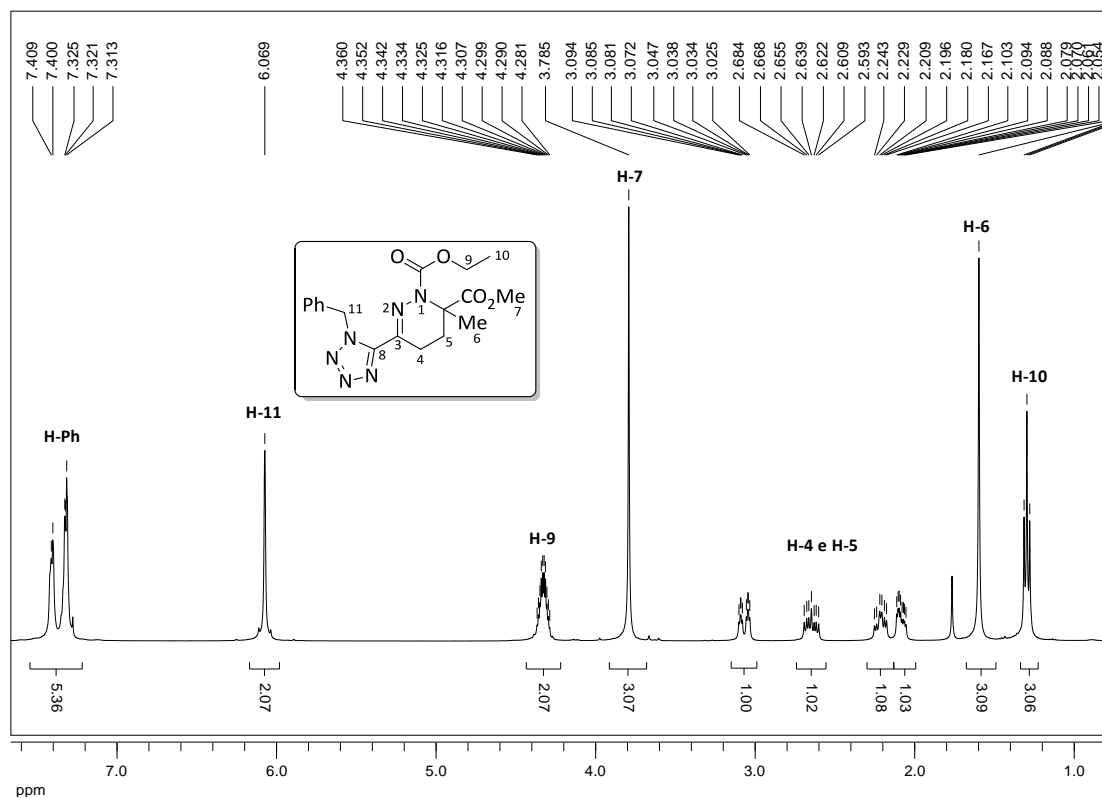


Figura 6.16. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **6.41** ( $\text{CDCl}_3$ ).

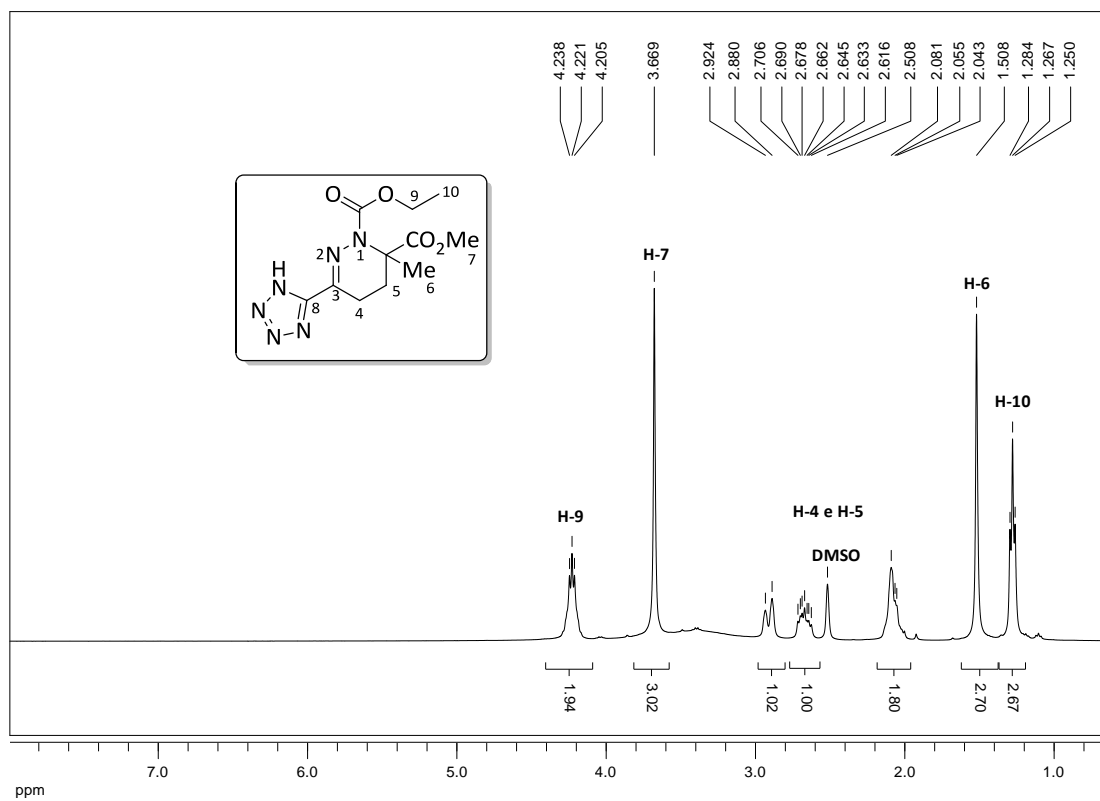


Figura 6.17. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **6.43** ( $\text{DMSO-}d_6$ ).

## 6.3 Conclusão

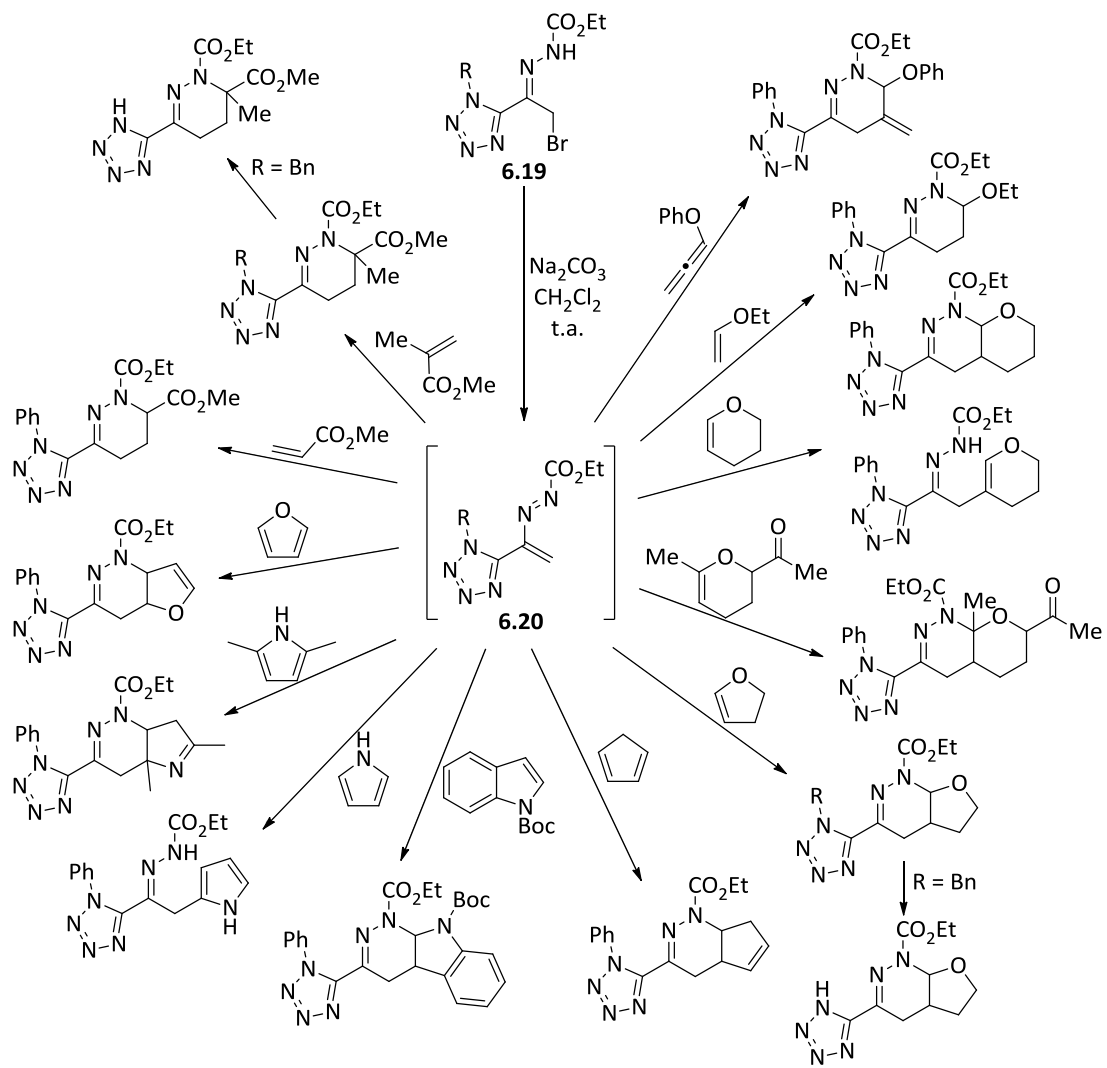
Neste capítulo descrevemos a reacção de hetero-Diels-Alder de 3-tetrazolil-1,2-diazabuta-1,3-dieno-1-carboxilatos de etilo, gerados *in situ* a partir das correspondentes  $\alpha$ -bromo-hidrazonas. Estes azo-alquenos foram interceptados por uma vasta gama de diénofilos, incluindo alquenos deficientes e ricos em electrões e heterociclos aromáticos de 5 membros, originando produtos com bons rendimentos e de forma regiosselectiva. Esta metodologia permitiu a formação de um vasto leque de 3-tetrazolil-1,4,5,6-tetra-hidropiridazinas (Esquema 6.16).

A reactividade invulgar destes azo-alquenos, dado que reagem tanto com alquenos ricos como deficientes em electrões, faz com que este seja um método muito versátil para a introdução de diversos grupos substituintes no núcleo das 1,4,5,6-tetra-hidropiridazinas de forma regiosselectiva. A reactividade e regiosselectividade observada na reacção de hetero-Diels-Alder de azo-alquenos foi racionalizada através de cálculos computacionais, que confirmaram tratar-se de reacções de ciclo-adição tipo inverso.

A desprotecção do grupo tetrazole em ciclo-aductos derivados da reacção de Diels-Alder do azo-alqueno **6.20b** com 2,3-di-hidrofurano e meta acrilato de metilo, originou as 3-(1*H*-tetrazol-5-il)-1,4,5,6-tetra-hidropiridazinas **6.42** e **6.43**, respectivamente, com rendimentos elevados.

Esta via sintética permite a formação de derivados de 1,4,5,6-tetra-hidropiridazinas substituídas com um grupo tetrazole, moléculas com elevado interesse do ponto de vista químico e biológico.<sup>18</sup>





Esquema 6.16

## Referências

1. H.-M. Eggenweiler, M. Wolf, N. Beier, J. Leibrock, M. Gassen, T. Ehring, DE Patent 10064997, **2002** [*Chem. Abstr.* **2002**, 137, 63348].
2. a) S. S. Leonhardt, D. P. Edwards, *Exp. Biol. Med.* **2002**, 227, 969-980; b) S. Palmer, C. A. Campen, G. F. Allan, P. Rybczynski, D. Haynes-Johnson, A. Hutchins, P. Kraft, M. Kiddoe, M.-T. Lai, E. Lombardi, P. Pedersen, G. Hodgen, D. W. Combs, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2000**, 75, 33-42.
3. J. H. M. Lange, A. P. den Hartog, M. A. van der Neut, B. J. van Vliet, C. G. Kruse, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 5675-5678.
4. L. Zhang, M. A. Williams, D. B. Mendel, P. A. Escarpe, X. Chen, K.-Y. Wang, B. J. Graves, G. Lawton, C. U. Kim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 1751-1756.
5. P. J. Rybczynski, D. W. Combs, K. Jacobs, R. P. Shank, B. Dubinsky, *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 2403-2408.
6. a) D. J. Milligan, A. M. Fields, *Anesthesiol. Clin.* **2010**, 28, 753-760; b) W. G. Toller, C. Stranz, *Anesthesiology* **2006**, 104, 556-569.
7. A. Lemos, *Molecules* **2009**, 14, 4098-4119.
8. S. J. Clarke, T. L. Gilchrist, A. Lemos, T. G. Roberts, *Tetrahedron* **1991**, 47, 5615-5624.
9. F. Palacios, D. Aparicio, Y. López, J. M. de los Santos, C. Alonso, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1142-1147.
10. a) O. A. Attanasi, L. De Crescentini, P. Filippone, F. Fringuelli, F. Mantellini, M. Matteucci, O. Piermatti, F. Pizzo, *Helv. Chim. Acta* **2001**, 84, 513-525; b) M. D'Auria, R. Racioppi, O. A. Attanasi, F. Mantellini, *Synlett* **2010**, 9, 1363-1366.
11. M. S. South, T. L. Jakuboski, M. D. Westmeyer, D. R. Dukesherer, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8921-8934.
12. G. Ferguson, A. J. Lough, D. Mackay, G. Weeratunga, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1991**, 3361-3369.
13. a) I. Fleming, *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, Chichester, **2009**, pp. 224-242; b) I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, Chichester, **1976**, pp. 86-181; c) K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **1975**, 8, 361-369; d) K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4092-4094.
14. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery Jr, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N.

- Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, *Gaussian 09*, revision A.1, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
15. A. M. Sarotti, A. G. Suárez, A. R. Spanevello, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3116-3119.
16. a) J.-G. Jun, *Synlett* **2003**, 1759-1777; b) J.-G. Jun, D. G. Shin, C. K. Lee, K. S. Sin, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1990**, *11*, 307-309; c) S. Ramaswamy, A. C. Oehschlager, *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 794-796.
17. F. Bellina, S. Cauteruccio, A. Di Force, C. Marchetti, R. Rossi, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6060-6072.
18. S. M. M. Lopes, A. F. Brigas, F. Palacios, A. Lemos, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2152-2160.

# Capítulo **7**

## Parte Experimental

---

7.1 Aparelhagem Utilizada	172
7.2 Solventes e Reagentes	173
7.3 Sínteses referentes ao Capítulo 2	174
7.4 Sínteses referentes ao Capítulo 3	182
7.5 Sínteses referentes ao Capítulo 4	187
7.6 Sínteses referentes ao Capítulo 5	190
7.7 Sínteses referentes ao Capítulo 6	206
Referências	214

Neste capítulo encontram-se descritos os vários procedimentos experimentais das sínteses efectuadas ao longo deste trabalho. A caracterização dos compostos foi efectuada através de ponto de fusão, espectroscopia de ressonância magnética nuclear protónica (RMN  $^1\text{H}$ ) e de carbono 13 (RMN  $^{13}\text{C}$ ), espectroscopia de infra-vermelho (IV), espectrometria de massa (EM) e espectrometria de massa de alta resolução (EMAR).

## 7.1 Aparelhagem Utilizada

### Pontos de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados num microscópio de placa aquecida Leitz Wetzlar modelo 799, e os seus valores não são corrigidos.

### Espectroscopia de Infra-Vermelho

Os espectros de infra-vermelho foram obtidos num espectrómetro Nicolet 6700 FTIR. Foram utilizadas pastilhas de KBr para os sólidos e os líquidos foram analisados utilizando pastilhas de KBr como suporte.

### Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ ) foram obtidos nos espectrómetros Bruker Avance III, operando a 400 MHz ( $^1\text{H}$ ) e a 100 MHz ( $^{13}\text{C}$ ), e Varian-Unity operando a 300 MHz ( $^1\text{H}$ ) e 75.5 MHz ( $^{13}\text{C}$ ).

O solvente utilizado foi clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ), excepto nos casos indicados; os valores dos desvios químicos são apresentados em ppm relativamente ao padrão interno tetrametilsilano (TMS) e os valores das constantes de acoplamento ( $J$ ) são expressos em Hz.

### Espectrometria de Massa

Os espectros de massa foram obtidos num espectrómetro de massa Bruker FTMS APEXIII com ionização por *electrospray* (ESI) ou HP 6890 Plus com ionização por impacto electrónico (EI). Alguns espectros de massa foram também obtidos num espectrómetro de massa VG Micromass 7070E com o método de ionização química com metano (IQ) ou ionização por impacto electrónico (IE).

### Micro-ondas

As reacções realizadas com irradiação por micro-ondas foram efectuadas num aparelho da marca Discover S-Class da CEM Focused Synthesis System.

### **Difracção de Raios-X**

A análise estrutural por difracção de raios-X foi efectuada num difractómetro Bruker Smart APEX CCD ou Enraf-Nonius CAD-4.

### **Cromatografia**

Nas reacções cuja evolução foi acompanhada por cromatografia em camada fina, utilizaram-se placas de sílica 60 F<sub>254</sub> em suporte de alumínio fornecidas pela Merck.

A maior parte dos compostos foi purificada por cromatografia em coluna de sílica, usando gel de sílica 60 (0.040-0.063 mm) fornecida pela Merck, Macherey-Nagel ou Fluka.

## **7.2 Solventes e Reagentes**

### **Acetato de Etilo**

Foi refluxado durante 3 horas na presença de carbonato de potássio e de seguida destilado.

### **Acetona**

Foi refluxada durante 3 horas na presença de carbonato de potássio, destilada e armazenada sobre peneiros moleculares 3 Å.

### **Diclorometano e clorofórmio**

Foram refluxados na presença de cloreto de cálcio durante 3 horas, destilados e guardados sobre peneiros moleculares 4 Å.

### **Etanol e metanol**

Foram aquecidos a refluxo durante 2 horas com magnésio (5 g/l) na presença de palhetas de iodo (0.5 g/l), seguindo-se a destilação a partir do alcóxido de sódio, e guardados sobre peneiros moleculares 3 Å.

### **Éter etílico, hexano, tolueno, tetra-hidrofurano e 1,4-dioxano**

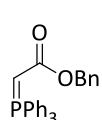
Foram refluxados na presença de fios de sódio, utilizando benzofenona como indicador, destilados e guardados sobre peneiros moleculares 4 Å.

### **Trietilamina**

O reagente comercial foi armazenado sobre palhetas de hidróxido de sódio.

Todos os outros solventes e reagentes foram fornecidos pela Aldrich, Merck ou Fluka e utilizados directamente, sem qualquer tipo de purificação adicional.

### 7.3 Sínteses referentes ao Capítulo 2



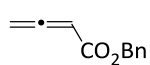
#### Acetato 2-(trifenilfosforanilideno) de benzilo **2.47**

O ileto **2.47** foi preparado com base num procedimento descrito na literatura.<sup>1</sup> A uma solução de trifenilfosfina (13.1 g, 0.05 mol) em tolueno (60 mL), adicionar bromo-acetato de benzilo (7.8 mL, 0.047 mol). A solução é deixada em agitação à temperatura ambiente durante 12 horas. Filtrar o sal de fosfónio (PPh<sub>3</sub>CHCO<sub>2</sub>Bn<sup>+</sup> Br<sup>-</sup>) e lavar com tolueno. Dissolver o sólido filtrado em água, arrefecer a 0 °C e neutralizar com solução aquosa de NaOH ~1M, sob forte agitação. O ileto precipita da solução, e é isolado por filtração e lavado com água. Após secagem sob vácuo obtém-se o ileto **2.47** como um sólido branco com rendimento de 88%. RMN <sup>1</sup>H δ 2.04 (1H, s), 5.00 (2H, s), 7.13-7.69 (20H, m, ArH).

#### 7.3.1 Síntese de Alenos

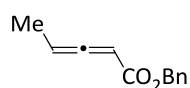
##### Procedimento geral para a preparação de alenos

A síntese dos alenos foi efectuada com base num procedimento da literatura, com pequenas alterações.<sup>2</sup> A uma solução do ileto de fósforo **2.47** (0.67 mmol) em THF seco e em atmosfera inerte adicionar trietilamina (0.16 mL). Em seguida, adicionar uma solução de cloreto de ácido (0.67 mmol) em THF (0.16 mL). Agitar à temperatura ambiente durante 12 horas. Filtrar o sólido que se encontra em solução e evaporar o solvente. Dissolver o resíduo em diclorometano e lavar com água. Secar (MgSO<sub>4</sub>) e evaporar o solvente.

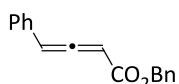


#### Buta-2,3-dienoato de benzilo **2.49a**

O aleno **2.49a** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um óleo (87%). IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1722, 1941 e 1969 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H δ 5.17 (2H, s), 5.20 (2H, d, *J* = 6.6 Hz), 5.67 (1H, t, *J* = 6.6 Hz), 7.31-7.36 (5H, m, ArH); RMN <sup>13</sup>C δ 66.6, 79.3, 87.7, 128.0, 128.1, 128.4, 135.7, 165.4, 215.8.

**Penta-2,3-dienoato de benzilo 2.49b**

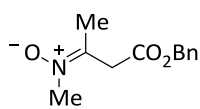
O aleno **2.49b** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um óleo (66%). IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1721 e 1964 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H δ 1.78 (3H, t, *J* = 6.6 Hz), 5.18 (2H, s), 5.60-5.62 (2H, m), 7.35-7.36 (5H, m, *ArH*); RMN <sup>13</sup>C δ 12.7, 66.4, 87.5, 90.4, 128.1, 128.3, 128.5, 128.6, 136.1, 166.0, 213.3.

**4-Fenilbuta-2,3-dienoato de benzilo 2.49c**

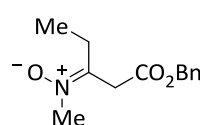
O aleno **2.49c** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:1)] e obtido como um óleo (41%). IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1721 e 1950 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H δ 5.19-5.20 (2H, m), 6.05 (1H, d, *J* = 6.3 Hz), 6.62 (1H, d, *J* = 6.3 Hz), 7.21-7.35 (10H, m, *ArH*); RMN <sup>13</sup>C δ 66.6, 91.7, 98.8, 127.5, 128.0, 128.1, 128.5, 128.8, 130.8, 131.7, 135.7, 164.8, 215.0.

**7.3.2 Síntese de Nitronas****Procedimento geral para a síntese de nitronas**

A uma solução de aleno **2.49** (1.15 mmol) e hidrocloreto de *N*-metil-hidroxilamina (1.26 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) é adicionada trietilamina (2.87 mmol) ou NaHCO<sub>3</sub> (11.5 mmol) à temperatura ambiente. A mistura é deixada em agitação durante até ao consumo completo do aleno (controlo por TLC). A fase orgânica é lavada com água, seca (MgSO<sub>4</sub>) e o solvente evaporado para dar as nitronas **2.50**, que são usadas sem outro tipo de purificação.

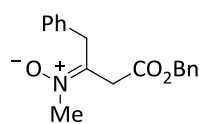
**Nitrona 2.50a**

A nitrona **2.50a** foi obtida como um óleo amarelado (86%). RMN <sup>1</sup>H δ 2.16 (3H, s), 3.62 (2H, s), 3.73 (3H, s), 5.16 (2H, s), 7.27-7.37 (5H, m, *ArH*); RMN <sup>13</sup>C δ 19.7, 38.4, 47.7, 66.9, 128.3, 128.4, 128.6, 128.8, 135.6, 168.3.

**Nitrona 2.50b**

A nitrona **2.50b** foi obtida como um óleo amarelado (88%). RMN <sup>1</sup>H δ 1.14 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 2.41 (1H, q, *J* = 7.6 Hz), 2.61-2.91 (1H, m), 2.27 (1H, dl), 3.55 (1H, sl), 3.72 (3H, s), 5.16 (2H, s), 7.27-7.36 (5H, m, *ArH*).



**Nitrona 2.50c**

A nitrona **2.50c** foi isolada como um óleo amarelado (89%). RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  3.51 (2H, sl), 3.82 (3H, s), 3.86 (2H, s), 5.12 (2H, s), 7.12-7.43 (10H, m, ArH).

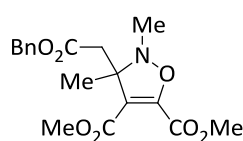
## 7.3.3 Síntese de 4-Isoxazolinas e Pirróis

**Procedimento geral para a síntese de 4-isoxazolinas e pirróis partindo de alenos**Método A:

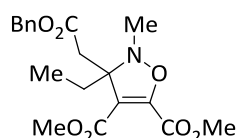
A uma solução de nitrona **2.50**, obtida no passo anterior partindo do aleno **2.49** (1 mmol), em tolueno (5 mL) é adicionado o dipolarófilo apropriado (1.73 mmol). A mistura fica em agitação à temperatura ambiente ou a refluxo, com controlo por TLC. Após a reacção estar completa, o solvente é evaporado e o produto final é purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano].

Método B:

Uma solução da nitrona **2.50**, obtida no passo anterior partindo do aleno **2.49** (1 mmol), em tolueno ou 1,2,4-triclorobenzeno (2 mL) e o dipolarófilo apropriado (1.73 mmol) é irradiada num aparelho de micro-ondas durante 1 minuto a 60 °C para os compostos **2.51** e **2.54**, 4-10 minutos a 120 °C para os compostos **2.56**, 2 minutos a 50 °C para os compostos **2.58** e 10-15 minutos a 200 °C para os pirróis **2.53**, **2.55**, **2.57** e **2.59**. O solvente é evaporado a pressão reduzida e os produtos são purificados por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano].

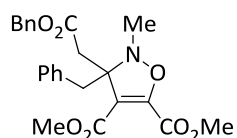
**3-(2-(Benziloxi)-2-oxo-etil)-2,3-dimetil-2,3-di-hidro-isoxazole-4,5-dicarboxilato de dimetilo 2.51**

O composto **2.51** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um óleo. Rendimento: *Método A* 66% e *Método B* 78%. IV ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1117, 1209, 1318, 1437, 1648, 1713, 1739 e 2954  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1.52 (3H, s), 2.71 (1H, d,  $J = 14.4$  Hz), 2.82 (3H, s), 2.98 (1H, d,  $J = 14.4$  Hz), 3.68 (3H, s), 3.86 (3H, s), 5.11 (2H, s), 7.26-7.37 (5H, m, ArH); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  19.1, 39.0, 42.8, 51.7, 53.1, 65.4, 66.5, 71.5, 112.6, 126.9, 128.1, 128.3, 128.5, 128.6, 135.8, 151.7, 159.6, 162.9, 169.6; EM (ESI)  $m/z$  364 ( $\text{MH}^+$ , 34%), 315 (2) e 229 (2); EMAR (ESI)  $m/z$  364.13759 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_7$  [ $\text{MH}^+$ ], 364.13908).



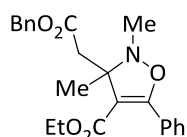
**3-(2-(Benziloxy)-2-oxo-etil)-3-etil-2-metil-2,3-di-hidroizoxazole-4,5-dicarboxilato de dimetilo 2.54a**

O composto **2.54a** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um óleo. Rendimento: *Método A* 42% e *Método B* 56%. IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 699, 1112, 1170, 1317, 1437, 1646, 1712, 1751 e 3447 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H δ 0.97 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.73-1.82 (1H, m), 1.92-2.01 (1H, m), 2.74 (1H, d, *J* = 14.8 Hz), 2.91 (3H, s), 2.97 (1H, d, *J* = 14.8 Hz), 3.65 (3H, s), 3.86 (3H, s), 5.09 (2H, s), 7.29-7.37 (5H, m, *ArH*); RMN <sup>13</sup>C δ 8.9, 28.5, 38.3, 39.6, 51.7, 53.1, 53.5, 66.6, 74.7, 110.6, 128.2, 128.3, 128.5, 135.7, 152.0, 159.5, 163.1, 169.9; EM (ESI) *m/z* 378 (MH<sup>+</sup>, 100%), 306 (12), 288 (8) e 233 (6); EMAR (ESI) *m/z* 378.15549 (C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>7</sub> [MH<sup>+</sup>], 378.15473).



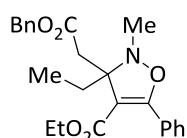
**3-Benzil-3-(2-(benziloxy)-2-oxo-etil)-2-metil-2,3-di-hidroisoxazole-4,5-dicarboxilato de dimetilo 2.54b**

O composto **2.54b** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um óleo. Rendimento: *Método A* 55% e *Método B* 52%. IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 700, 1101, 1167, 1313, 1437, 1717, 1734, 1752 e 2953 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H δ 2.77 (3H, s), 2.81 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 3.07 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 3.17 (2H, s), 3.58 (3H, s), 3.84 (3H, s), 5.10 (2H, s), 7.23-7.37 (10H, m, *ArH*); RMN <sup>13</sup>C δ 37.4, 39.4, 43.4, 51.6, 53.1, 66.8, 74.3, 111.1, 126.8, 128.0, 128.3, 128.4, 128.5, 131.0, 135.5, 135.6, 152.1, 159.5, 163.1, 170.0; EM (ESI) *m/z* 440 (MH<sup>+</sup>, 39%) e 201 (4); EMAR (ESI) *m/z* 440.17033 (C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>7</sub> [MH<sup>+</sup>], 440.17038).



**3-(2-(Benziloxy)-2-oxo-etil)-2,3-dimetil-5-fenil-2,3-di-hidroisoxazole-4-carboxilato de etilo 2.56a**

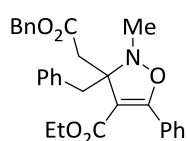
O composto **2.56a** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo (1:3)] e obtido como um sólido branco. Rendimento: *Método A* 59% e *Método B* 44%. P.f. 67.7-68.3 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano). IV (KBr) 761, 1118, 1290, 1342, 1639, 1685 e 1727 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H δ 1.09 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.58 (3H, s), 2.79 (1H, d, *J* = 14 Hz), 2.84 (3H, s), 3.01 (1H, d, *J* = 14 Hz), 4.07 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 5.11 (2H, s), 7.27-7.44 (8H, m, *ArH*), 7.54-7.56 (2H, m, *ArH*); RMN <sup>13</sup>C δ 13.8, 19.5, 38.8, 43.4, 59.8, 66.3, 71.8, 106.6, 127.7, 128.0, 128.1, 128.2, 128.4, 129.5, 130.6, 136.0, 162.7, 164.1, 170.3; EM (ESI) *m/z* 396 (MH<sup>+</sup>, 100%), 359 (3), 306 (7) e 246 (4); EMAR (ESI) *m/z* 396.18156 (C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>5</sub> [MH<sup>+</sup>], 396.18055).



**3-(2-(Benziloxy)-2-oxo-etil)-3-etil-2-metil-5-fenil-2,3-di-hidroisoxazole-4-carboxilato de etilo 2.56b**

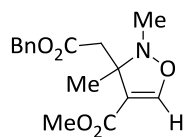
O composto **2.56b** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato

de etilo-hexano (1:5)] e obtido como um óleo. Rendimento: *Método A* 25% e *Método B* 28%. IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 696, 1107, 1302, 1375, 1447, 1598, 1635, 1691, 1736, 2978 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H δ 1.01 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.06 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.76-1.85 (1H, m), 2.04-2.14 (1H, m), 2.80 (1H, d, *J* = 14 Hz), 2.93 (3H, s), 3.02 (1H, d, *J* = 14 Hz), 4.04 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 5.08 (2H, s), 7.31-7.43 (8H, m, *ArH*) 7.52-7.54 (2H, m, *ArH*); RMN <sup>13</sup>C δ 9.2, 13.8, 28.5, 37.8, 40.0, 59.7, 66.4, 75.0, 104.8, 127.7, 128.1, 128.2, 128.4, 129.5, 130.5, 135.9, 163.0, 164.3, 170.6; EM (ESI) *m/z* 410 (MH<sup>+</sup>, 100%), 262 (3) e 201 (3); EMAR (ESI) *m/z* 410.19623 (C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>5</sub> [MH<sup>+</sup>], 410.19620).

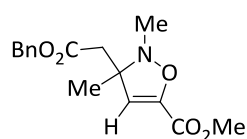


*3-Benzil-3-(2-(benziloxi)-2-oxo-etil)-2-metil-5-fenil-2,3-di-hidroisoxazole-4-carboxilato de etilo 2.56c*

O composto **2.56c** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4)] e obtido como um óleo. Rendimento: *Método A* 36% e *Método B* 37%. IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 697, 1110, 1153, 1375, 1689, 1735 e 3031 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H δ 1.01 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.83 (3H, s), 2.94 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 3.19 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 3.21 (1H, d, *J* = 14 Hz), 3.26 (1H, d, *J* = 14 Hz), 3.88-3.96 (1H, m), 3.98-4.06 (1H, m), 5.10 (s, 2H), 7.16-7.37 (15H, m, *ArH*); RMN <sup>13</sup>C δ 13.8, 38.2, 39.2, 43.7, 59.7, 66.6, 74.9, 105.2, 126.5, 127.6, 128.2, 128.4, 128.5, 129.4, 130.4, 131.4, 135.6, 135.8, 163.1, 164.2, 170.5; EM (ESI) *m/z* 472 (MH<sup>+</sup>, 100%), 291 (5) e 201 (7); EMAR (ESI) *m/z* 472.21128 (C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>5</sub> [MH<sup>+</sup>], 472.21185).

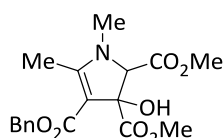


*3-(2-(Benziloxi)-2-oxo-etil)-2,3-dimetil-2,3-di-hidroisoxazole-4-carboxilato de metilo 2.58a* e *3-(2-(Benziloxi)-2-oxo-etil)-2,3-dimetil-2,3-di-hidroisoxazole-5-carboxilato de metilo 2.58b*



Os compostos **2.58a** e **2.58b** foram purificados por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtidos como uma mistura de regioisômeros. Rendimento: *Método A* 40% (79:21) e *Método B* 47% (60:40). IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1089, 1151, 1237, 1652, 1704 e

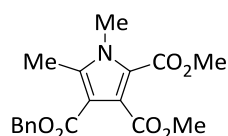
1738 cm<sup>-1</sup>; *Componente maioritário*: RMN <sup>1</sup>H δ 1.51 (3H, s), 2.75 (1H, d, *J* = 14.4 Hz), 2.80 (3H, s), 2.93 (1H, d, *J* = 14.4 Hz), 3.67 (3H, s), 5.06-5.14 (2H, m), 7.24 (1H, s), 7.33-7.36 (5H, m, *ArH*); RMN <sup>13</sup>C δ 19.3, 39.4, 51.1, 66.3, 69.0, 100.7, 112.4, 128.1, 128.2, 128.3, 128.5, 128.6, 135.9, 153.2, 164.0, 170.0; EM (ESI) *m/z* 306 (MH<sup>+</sup>, 100%); EMAR (ESI) *m/z* 306.13333 (C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>5</sub> [MH<sup>+</sup>], 306.13360).



*3-Hidroxi-1,5-dimetil-2,3-di-hidro-1H-pirrole-2,3,4-tricarboxilato de 4-benzilo e 2,3-dimetilo 2.52*

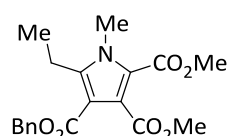
O composto **2.52** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:1)] e obtido como um sólido branco. Rendimento:

*Método A* 56%. p.f. 141.8-143.0 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano). IV (KBr) 1169, 1216, 1594, 1680, 1745 e 3485  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  2.36 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.96 (1H, s, OH), 4.44 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J = 12.4$  Hz), 5.21 (1H, d,  $J = 12.4$  Hz), 7.26-7.35 (5H, m, ArH); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  12.6, 32.5, 52.4, 53.4, 60.4, 64.8, 74.3, 81.1, 100.5, 127.8, 128.1, 128.4, 136.9, 164.5, 165.0, 166.9, 173.8; EM (ESI)  $m/z$  364 ( $\text{MH}^+$ , 30%), 346 (14) e 315 (6); EMAR (ESI)  $m/z$  364.13989 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_7$  [ $\text{MH}^+$ ], 364.13908).



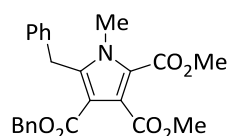
*1,5-Dimetil-1H-pirrole-2,3,4-tricarboxilato de 4-benzilo e 2,3-dimetilo*  
**2.53**

O pirrole **2.53** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:1)] e obtido como um sólido branco. Rendimento: *Método B* 46%. p.f. 103.8-104.9 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano). IV (KBr) 1113, 1157, 1259, 1553, 1701 e 1743  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  2.56 (3H, s), 3.57 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.84 (3H, s), 5.23 (2H, s), 7.32-7.38 (5H, m, ArH); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  11.4, 32.7, 51.8, 52.3, 66.3, 110.3, 119.1, 125.8, 128.2, 128.4, 128.5, 135.8, 141.7, 160.3, 163.1, 166.8; EM (ESI)  $m/z$  345 ( $\text{M}^+$ , 11%), 238 (100), 222 (67), 211 (20), 180 (27), 149 (21) e 91 (85); EMAR (ESI)  $m/z$  345.1205 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_6$  [ $\text{M}^+$ ], 345.3466).



*5-Etil-1-metil-1H-pirrole-2,3,4-tricarboxilato de 4-benzilo e 2,3-dimetilo*  
**2.55a**

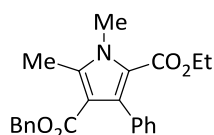
O pirrole **2.55a** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um sólido branco. Rendimento: *Método A* 18% e *Método B* 35%. p.f. 60.1-61.3 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano). IV (KBr) 759, 1154, 1219, 1259, 1476, 1706 e 1733  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1.16 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.03 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 3.57 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.22 (2H, s), 7.27-7.38 (5H, m, ArH); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  13.0, 18.4, 32.5, 51.8, 52.3, 66.3, 109.6, 119.2, 125.9, 128.2, 128.4, 128.5, 135.8, 147.0, 160.3, 162.8, 166.8; EM (ESI)  $m/z$  359 ( $\text{M}^+$ , 8%), 252 (88), 236 (100), 204 (17), 194 (17), 135 (20) e 91 (100); EMAR (ESI)  $m/z$  359.1370 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_6$  [ $\text{M}^+$ ], 359.1369).



*5-Benzil-1-metil-1H-pirrole-2,3,4-tricarboxilato de 4-benzilo e 2,3-dimetilo*  
**2.55b**

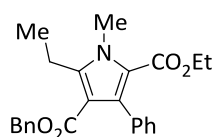
O pirrole **2.55b** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um sólido branco. Rendimento: *Método A* 37% e *Método B* 39%. p.f. 127.4-128.6 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano). IV (KBr) 746, 1109, 1143, 1240, 1509, 1701, 1717, 1729 e 3031  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  3.59 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.48 (2H, s), 5.22 (2H, s), 7.05-7.07 (2H, m, ArH), 7.18-7.33 (8H, m, ArH); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  30.7, 33.1, 51.9, 52.3, 66.5, 111.2, 119.9, 126.7, 128.0,

128.5, 128.5, 128.8, 135.6, 136.6, 142.8, 160.2, 163.0, 166.7; EM (ESI)  $m/z$  422 ( $MH^+$ , 25%), 259 (4), 247 (3) e 201 (5); EMAR (ESI)  $m/z$  422.15948 ( $C_{24}H_{24}NO_6$  [ $MH^+$ ], 422.15981).



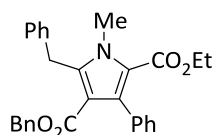
*1,5-Dimetil-3-fenil-1H-pirrole-2,4-dicarboxilato de 4-benzilo e 2-etilo*  
**2.57a**

O pirrole **2.57a** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:5)] e obtido como um sólido branco. Rendimento: *Método A* 57% e *Método B* 62%. p.f. 81.9-83.0 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano). IV (KBr) 715, 1107, 1159, 1243, 1284, 1683 e 1704  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$   $\delta$  0.79 (3H, t,  $J$  = 7.2 Hz), 2.59 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.92 (2H, q,  $J$  = 7.2 Hz), 5.00 (2H, s), 6.86-6.88 (2H, m, *ArH*), 7.16-7.25 (8H, m, *ArH*); RMN  $^{13}C$   $\delta$  11.7, 13.3, 32.8, 59.8, 65.4, 112.4, 120.7, 126.4, 127.0, 127.5, 127.7, 128.1, 129.7, 133.8, 136.0, 136.7, 141.0, 161.7, 164.9; EM (ESI)  $m/z$  377 ( $M^+$ , 27%), 286 (100), 240 (79), 198 (10), 127 (11) e 91 (31); EMAR (ESI)  $m/z$  377.1626 ( $C_{23}H_{23}NO_4$  [ $M^+$ ], 377.1627).



*5-Etil-1-metil-3-fenil-1H-pirrole-2,4-dicarboxilato de 4-benzilo e 2-etilo*  
**2.57b**

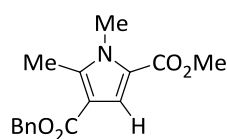
O pirrole **2.57b** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:5)] e obtido como um sólido branco. Rendimento: *Método A* 13% e *Método B* 36%. p.f. 61.7-63.6 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano). IV (KBr) 735, 1105, 1157, 1243, 1513, 1683, 1704 e 2980  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$   $\delta$  0.79 (3H, t,  $J$  = 7.2 Hz), 1.22 (3H, t,  $J$  = 7.6 Hz), 3.05 (2H, q,  $J$  = 7.6 Hz), 3.88 (3H, s), 3.92 (2H, q,  $J$  = 7.2 Hz), 5.01 (2H, s), 6.87 (2H, d,  $J$  = 7.2 Hz, *ArH*), 7.16-7.45 (8H, m, *ArH*); RMN  $^{13}C$   $\delta$  13.4, 18.8, 32.6, 59.8, 65.4, 111.7, 120.8, 126.4, 127.0, 127.5, 127.7, 128.1, 129.7, 133.8, 136.0, 136.7, 146.4, 161.8, 164.6; EM (ESI)  $m/z$  392 ( $MH^+$ , 57%), 378 (13) e 201 (3); EMAR (ESI)  $m/z$  392.18582 ( $C_{24}H_{26}NO_4$  [ $MH^+$ ], 392.18563).



*5-Benzil-1-metil-3-fenil-1H-pirrole-2,4-dicarboxilato de 4-benzilo e 2-etilo*  
**2.57c**

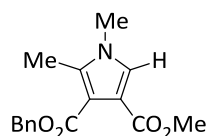
O pirrole **2.57c** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4)] e obtido como um sólido branco. Rendimento: *Método B* 26%. p.f. 117.8-120.2 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano). IV (KBr) 705, 1105, 1241, 1500, 1686 e 1706  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$   $\delta$  0.79 (3H, t,  $J$  = 7.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.93 (2H, q,  $J$  = 7.2 Hz), 4.50 (2H, s), 5.00 (2H, s), 6.81 (2H, d,  $J$  = 6.8 Hz, *ArH*), 7.11-7.45 (13H, m, *ArH*); RMN  $^{13}C$   $\delta$  13.3, 31.1, 33.2, 59.9, 65.6, 113.4, 121.4, 126.4, 126.5, 127.1, 127.5, 127.7, 128.1, 128.1, 128.7, 129.8, 133.7, 135.8, 136.6, 137.5, 142.1, 161.7, 164.7;

EM (ESI)  $m/z$  454 ( $MH^+$ , 34%), 259 (8) e 201 (7); EMAR (ESI)  $m/z$  454.20100 ( $C_{29}H_{28}NO_4$  [ $MH^+$ ], 454.20128).



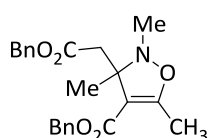
**1,5-Dimetil-1H-pirrole-2,4-dicarboxilato de 4-benzilo e 2-metilo 2.59a**

O pirrole **2.59a** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido como um sólido branco. Rendimento: *Método A* 58% e *Método B* 35%. p.f. 73.0-74.4 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano). IV (KBr) 1055, 1230, 1259, 1694 e 1730  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$   $\delta$  2.56 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.26 (2H, s), 7.30-7.42 (6H, m, ArH e CH); RMN  $^{13}C$   $\delta$  11.4, 32.5, 51.2, 65.5, 112.0, 119.3, 121.5, 127.9, 128.2, 128.5, 136.6, 142.3, 161.5, 164.4; EM (ESI)  $m/z$  287 ( $M^+$ , 10%), 196 (100), 180 (71) e 91 (26); EMAR (ESI)  $m/z$  287.1161 ( $C_{16}H_{17}NO_4$  [ $M^+$ ], 287.1158).



**1,5-Dimetil-1H-pirrole-3,4-dicarboxilato de 4-benzilo e 3-metilo 2.59b**

O pirrole **2.59b** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um sólido branco. Rendimento: *Método A* 43%. p.f. 56.5-57.9 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano). IV (KBr) 1072, 1170, 1285, 1696 e 1718  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$   $\delta$  2.37 (3H, s), 3.51 (3H, s), 3.17 (3H, s), 5.29 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.28e7.37 (3H, m, ArH), 7.42-7.44 (2H, m, ArH); RMN  $^{13}C$   $\delta$  10.9, 34.1, 51.3, 66.2, 112.6, 114.8, 126.9, 127.9, 128.3, 128.4, 135.9, 136.4, 164.6, 164.9; EM (EI)  $m/z$  287 ( $M^+$ , 8%), 180 (100), 166 (17), 164 (68), 150 (40), 121 (29) e 91 (74); EMAR (EI)  $m/z$  287.1168 ( $C_{16}H_{17}NO_4$  [ $M^+$ ], 287.1158).



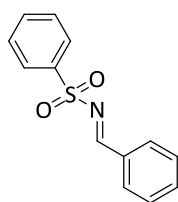
**3-(2-Benziloxi-2-oxo-etil)-2,3,4-trimetil-2,3-di-hidroisoxazole-4-carboxilato de benzilo 2.64**

A nitrona **2.50a** (0.22 g, 1 mmol) é dissolvida em tolueno (5 mL), adicionar o buta-2,3-dienoato de benzilo 2.49a (0.3 g, 1.73 mmol). A mistura fica em agitação à temperatura ambiente durante 4 horas, depois o solvente é evaporado. À solução do resíduo em THF seco a -78 °C é adicionada lentamente solução de *n*-butil-lítio em hexano 2.5 M (0.7 mL). A mistura resultante é deixada aquecer a 0 °C, e interrompida através da adição de solução aquosa saturada de cloreto de amônio e extraída com éter etílico. A fase orgânica é lavada com água, seca sobre  $NaSO_4$  e concentrada sob vácuo. O composto 2.64 é purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:5)] e obtido como um óleo (42%). IV ( $CH_2Cl_2$ ) 697, 1094, 1384, 1636, 1696, 1734, 3447  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$   $\delta$  1.47 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.68 (1H, d,  $J$  = 14.4 Hz), 2.74 (3H, s), 2.91 (1H, d,  $J$  = 14.4 Hz), 5.04 (1H, d,  $J$  = 12.4 Hz), 5.09 (1H, d,  $J$  = 12.4 Hz), 5.14 (2H, s), 7.25-7.36 (10H, m, ArH); RMN  $^{13}C$   $\delta$  13.1, 19.7, 39.1, 43.6, 65.6, 66.2, 70.4, 106.4, 128.1, 128.2, 128.5, 128.6, 136.0, 136.2, 164.4, 165.4, 170.3; EM (ESI)

$m/z$  396 ( $M^+$ , 100%), 376 (6), 246 (15) e 215 (24); EMAR (ESI)  $m/z$  396.18215 ( $C_{23}H_{26}NO_5$  [ $M^+$ ], 396.18055).

## 7.4 Sínteses referentes ao Capítulo 3

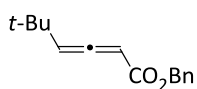
### 7.4.1 Síntese de Imina



#### *N*-Benzilidenebenzeno-sulfonamida **3.47**

A imina **3.47** foi sintetizada de acordo com um procedimento descrito na literatura com algumas alterações.<sup>3</sup> A uma solução de benzenosulfonamida (12.7 mmol) em tolueno (380 mL) adicionar benzaldeído (12.7 mmol), a resina 50W-X-8-(H) (0.5 g) e peneiros moleculares. A mistura é colocada a refluxo, equipada com um Dean-Stark, durante 16 horas. Deixar arrefecer até à temperatura ambiente, filtrar os peneiros e lavar com 3 porções de tolueno (20 mL). Evaporar o solvente e triturar o resíduo com pentano. A imina **3.47** é obtida por cristalização com pentano como um sólido branco com um rendimento de 84%.

### 7.4.2 Síntese de Aleno



#### 4-(*tert*-Butil)-buta-2,3-dienoato de benzilo **2.49d**

O aleno **2.49d** foi sintetizado de acordo com o procedimento geral descrito na secção 7.3.1 deste capítulo. Assim, o aleno **2.49d** foi isolado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:1)] e obtido como um óleo (78%). IV ( $CH_2Cl_2$ ) 1713, 1728 e 1958  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$   $\delta$  1.11 (9H, s), 5.13 (d, 1H,  $J = 12.8$  Hz), 5.23 (d, 1H,  $J = 12.4$  Hz), 5.62 (d, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 5.68 (d, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 7.31-7.37 (5H, m, ArH).

## 7.4.3 Síntese de 3-Pirrolinas e Ciclopentenos

**Procedimento geral para a síntese de 3-pirrolinas e ciclopentenos partindo de alenos**Método A:

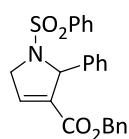
A uma solução de imina **3.47** ou alqueno (10 mmol) e PPh<sub>3</sub> ou PBU<sub>3</sub> (0.2 mmol) em tolueno (1.5 mL) é adicionada uma solução de aleno **2.49** (1.0 mmol) em tolueno. A mistura é deixada em agitação sob atmosfera de azoto à temperatura ambiente com controlo por TLC. Após a reacção estar completa, o solvente é removido a pressão reduzida e o produto é purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano].

Método B:

Uma suspensão de imina **3.47** ou alqueno (0.6 mmol), PPh<sub>3</sub> ou PBU<sub>3</sub> (0.12 mmol) e aleno **2.49** (0.6 mmol) em tolueno (1 mL) é irradiada num reactor de micro-ondas durante 5 minutos. O solvente é removido sob pressão reduzida e o produto purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano].

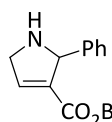
Método C:

Uma suspensão de imina **3.47** ou alqueno (0.574 mmol), catalisador **3.59** ou **3.60** (0.115 mmol) e aleno **2.49** (0.574 mmol) em tolueno (4 mL) é colocada com agitação mecânica à temperatura ambiente ou em condições de refluxo. A reacção é controlada por TLC até ao consumo completo do aleno. O solvente é removido sob pressão reduzida e o produto purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano].

**2-Fenil-1-(fenilsulfonyl)-2,5-di-hidro-1H-pirrole-3-carboxilato de benzilo 3.49a**

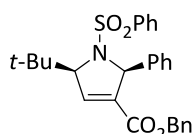
O composto **3.49a** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um óleo. Rendimento: *Método A* 69%, *Método B* 64% e *Método C* 13%. IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1165, 1346 e 1641 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H δ 4.38 (1H, ddd, *J*<sub>1</sub> = 17.0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 5.8 Hz e *J*<sub>3</sub> = 1.9 Hz), 4.55 (1H, dt, *J*<sub>1</sub> = 17.0 Hz e *J*<sub>2</sub> = 2.4 Hz), 4.93 (1H, d, *J* = 12.4 Hz), 5.03 (1H, d, *J* = 12.4 Hz), 5.77-5.80 (1H, m), 6.84-6.86 (1H, m), 7.02-7.05 (2H, m ArH), 7.17-7.33 (10H, m, ArH), 7.46-7.49 (3H, m, ArH); RMN <sup>13</sup>C δ 54.9, 66.5, 68.9, 126.9, 127.9, 128.1, 128.2, 128.4, 128.5, 128.8, 132.4, 135.1, 135.6, 136.2, 138.6, 139.0, 161.5; EM (IQ) *m/z* 420 (MH<sup>+</sup>, 93%), 364 (51), 328 (59), 278 (97), 252 (100), 188 (42) e 143 (86); EMAR (ESI) *m/z* 420.1270 (C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub>S [M<sup>+</sup>], 420.1269).





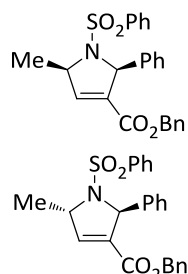
**2-Fenil-2,5-di-hidro-1H-pirrole-3-carboxilato de benzilo 3.61**

O composto **3.61** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido numa mistura com o composto **3.49a**. Rendimento: *Método C* 85% (calculado através do RMN protónico). RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  3.75 (2H, ddd,  $J_1 = 6.8$  Hz,  $J_2 = 5.2$  Hz e  $J_3 = 1.6$  Hz), 4.94 (1H, t,  $J = 6.0$  Hz, NH), 5.12 (s, 2H), 5.95 (dt, 1H,  $J_1 = 15.6$  Hz e  $J_2 = 2.0$  Hz), 6.76 (dt, 1H,  $J_1 = 15.6$  Hz e  $J_2 = 5.2$  Hz), 7.30 (m, 5H, ArH), 7.45-7.57 (m, 3H, ArH), 7.81-7.86 (m, 2H, ArH); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  43.8, 66.4, 122.6, 127.0, 128.2, 128.3, 128.5, 129.2, 132.9.



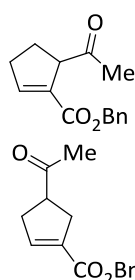
**5-(tert-Butil)-2-fenil-1-(fenilsulfonil)-2,5,di-hidro-1H-pirrole-3-carboxilato de benzilo 3.49b**

O composto **3.49b** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3) e (1:4)] e obtido como um sólido branco. Rendimento: *Método A*: 44% e *Método B* 50%. p.f. 105.3-106.4 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano). IV (KBr) 1650, 1733 e 2958  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  0.79 (9H, s), 4.39 (1H, bs), 5.09 (2H, s), 5.92 (1H, bs), 6.78 (1H, bs), 7.09-7.11 (2H, m, ArH), 7.26-7.31 (6H, m, ArH), 7.38-7.42 (4H, m, ArH), 7.51-7.54 (1H, m, ArH), 7.79-7.81 (2H, m, ArH); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  27.9, 35.9, 66.5, 68.4, 77.9, 127.7, 127.9, 128.0, 128.1, 128.2, 128.3, 128.5, 128.9, 133.0, 133.9, 135.3, 136.9, 139.4, 141.9, 162.4; EM (ESI)  $m/z$  476 ( $\text{MH}^+$ , 100%), 419 (58), 319 (62) e 229 (46); EMAR (ESI)  $m/z$  476.18901 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{NO}_4\text{S}$  [ $\text{MH}^+$ ], 476.18955).



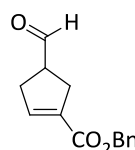
**5-Metil-2-fenil-1-(fenilsulfonil)-2,5-di-hidro-1H-pirrole-3-carboxilato de benzilo 3.49c e 3.62**

O composto **3.49c** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um óleo através dos métodos A e B, e o composto **3.62** foi isolado juntamente com o composto **3.49c**, quando se efectuou a reacção pelo método C. Rendimento: *Método A* 38%, *Método B* 43% e *Método C* 65% (91:9). IV ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1163, 1328, 1720 e 1959  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1.22 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 4.07-4.12 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.85 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 6.67 (1H, dd,  $J = 5.6$  Hz and  $J = 15.6$  Hz), 7.18-7.52 (13H, m, ArH), 7.78-7.85 (2H, m, ArH); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  21.6, 50.3, 66.4, 121.2, 127.1, 127.2, 128.3, 128.6, 129.0, 129.2, 132.7, 132.8, 135.7, 140.6, 147.9, 150.4, 165.6; EM (ESI)  $m/z$  434 ( $\text{MH}^+$ , 11%), 368 (100), 346 (39) e 248 (16); EMAR (ESI)  $m/z$  434.14206 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{S}$  [ $\text{MH}^+$ ], 434.14260).



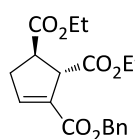
**5-Acetilciclopent-1-enecarboxilato de benzilo 3.51 e 4-acetilciclopent-1-enecarboxilato de benzilo 3.52a**

A cromatografia em coluna [acetato de etilo-hexano (1:5)] dando por ordem de eluição: (i) 5-Acetilciclopent-1-ene-carboxilato de benzilo **3.51** foi obtido como um óleo. Rendimento: *Método A* 27%, *Método B* 27% e *Método C* 32%. IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1268, 1629 e 1712 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H δ 1.96-2.05 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.25-2.32 (1H, m), 2.53-2.65 (2H, m), 3.90-3.94 (1H, m), 5.13 (1H, d, *J* = 12.4 Hz), 5.20 (1H, d, *J* = 12.4 Hz), 7.02 (1H, s), 7.26-7.34 (5H, m, ArH); RMN <sup>13</sup>C δ 27.8, 29.0, 32.7, 56.5, 66.3, 128.1, 128.2, 128.5, 135.5, 135.9, 147.4, 164.1, 209.6; EM (IE) *m/z* 244 (MH<sup>+</sup>, 1%), 184 (12) e 91 (100); EMAR (IE) *m/z* 244.1100 (C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>], 244.1099). (ii) 4-acetilciclopent-1-ene-carboxilato de benzilo **3.52a** foi obtido como um óleo. Rendimento: *Método A* 43%, *Método B* 39% e *Método C* 50%. IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1266, 1635 e 1711 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H δ 2.19 (3H, s), 2.81-2.84 (1H, m), 2.84-2.90 (3H, m), 3.32-3.38 (1H, m), 5.18 (2H, s), 6.72-6.74 (1H, m), 7.26-7.37 (5H, m, ArH); RMN <sup>13</sup>C δ 28.4, 34.0, 35.0, 49.6, 66.1, 128.1, 128.2, 128.5, 134.2, 136.0, 142.1, 164.3, 208.4; EM (IE) *m/z* 244 (MH<sup>+</sup>, 1%), 184 (12) e 91 (100); EMAR (IE) *m/z* 244.1102 (C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>], 244.1099).



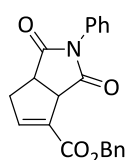
**4-Formilciclopent-1-ene-carboxilato de benzilo 3.52b**

O composto **3.52b** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4)] e obtido como um óleo. Rendimento: *Método A* 74% e *Método B* 24%. IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1268, 1629 e 1712 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H δ 2.73-2.76 (1H, m), 2.87-2.96 (3H, m), 3.16-3.22 (1H, m), 5.16 (2H, s), 6.75 (1H, s), 7.26-7.37 (5H, m, ArH), 9.67 (1H, s, CHO); RMN <sup>13</sup>C δ 31.7, 33.1, 48.6, 66.2, 128.1, 128.2, 128.6, 134.6, 135.9, 141.9, 164.2, 201.5; EM (IE) *m/z* 230 (MH<sup>+</sup>, 1%), 124 (10), 91 (100) e 65 (17); EMAR (IE) *m/z* 230.0942 (C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>], 230.0943).



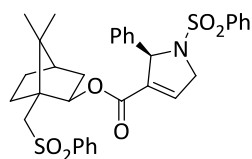
**Ciclopent-3-ene-1,2,3-tricarboxilato de 3-benzil-1,2-dietilo 3.53**

O composto **3.53** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido como um óleo. Rendimento: *Método A* 80%, *Método B* 75% e *Método C* 71%. IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1268, 1638 e 1732 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H δ 1.19 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.27 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.82-2.97 (m, 2H), 3.39 (1H, dt, *J* = 6.4 Hz and *J* = 12.8 Hz), 4.05-4.21 (5H, m), 5.13 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz), 5.22 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz), 6.89-6.91 (1H, m), 7.30-7.36 (5H, m, ArH); RMN <sup>13</sup>C δ 14.0, 14.2, 35.9, 47.0, 52.9, 61.2, 62.3, 66.4, 128.1, 128.2, 128.5, 133.8, 135.7, 144.6, 163.3, 173.2; EM (IE) *m/z* 346 (MH<sup>+</sup>, 3%), 300 (26), 240 (27), 166 (45) e 91 (100); EMAR (IE) *m/z* 346.1424 (C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub> [M<sup>+</sup>], 346.1416).

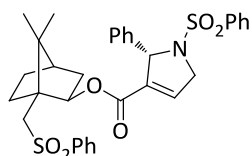


*1,3-Dioxo-2-fenil-1,2,3,3a,6,6a-hexa-hidrociclopenta[c]pirrole-4-carboxilato de benzilo* **3.55**

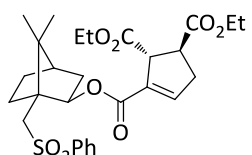
O composto **3.55** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um óleo. Rendimento: *Método A* 75% e *Método C* 76%. RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  3.06-3.11 (m, 2H), 3.69-3.77 (m, 1H), 4.37-4.42 (m, 1H), 5.26 (d, 1H,  $J = 12.6$  Hz), 5.30 (d, 1H,  $J = 12.6$  Hz), 6.93 (q, 1H,  $J = 2.4$  Hz), 7.27-7.51 (m, 10H, ArH); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  36.3, 43.5, 51.9, 67.1, 126.7, 128.5, 128.6, 128.8, 128.9, 129.4, 131.9, 133.2, 135.8, 145.1, 163.2, 174.5, 178.2; EM (IE)  $m/z$  347 ( $\text{M}^+$ , 10%), 241 (56), 213 (100), 91 (76) e 65 (29); EMAR (IE)  $m/z$  347.1164 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  [ $\text{M}^+$ ], 347.1158).



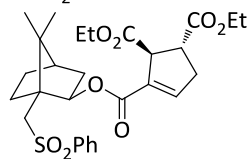
*(R)-2-Fenil-1-(fenilsulfonyl)-2,5-di-hidro-1H-pirrole-3-carboxilato de (1S)-(+)-10-fenilsulfonylisoborilo e (S)-2-fenil-1-(fenilsulfonyl)-2,5-di-hidro-1H-pirrole-3-carboxilato de (1S)-(+)-10-fenilsulfonylisoborilo* **3.57**



Os compostos **3.57** foram purificados por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:1)], isolados como uma mistura de diastereoisómeros (62:38) e obtidos como um óleo. Rendimento: *Método A* 67%. *Componente maioritário*: RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  0.82 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 1.38-1.50 (m, 1H), 1.63-1.99 (m, 6H), 2.82-3.06 (m, 2H), 4.33 (dd, 1H,  $J_1 = 15.6$  Hz e  $J_2 = 5.6$  Hz), 4.55 (dl, 1H,  $J = 16.8$  Hz), 4.63-4.65 (m, 1H), 4.81-4.88 (m, 2H), 5.73 (d, 1H,  $J = 5.6$  Hz), 6.73 (sl, 1H), 7.19-7.32 (m, 5H, ArH), 7.41-7.60 (m, 7H, ArH), 7.86-7.95 (m, 3H, ArH).



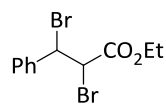
*(1S,2R)-Ciclopent-3-ene-1,2,3-tricarboxilato de 1,2-dietilo-3-(1S)-(+)-10-fenilsulfonylisoborilo e (1R,2S)-ciclopent-3-ene-1,2,3-tricarboxilato de 1,2-dietilo-3-(1S)-(+)-10-fenilsulfonylisoborilo* **3.58**



Os compostos **3.58** foram purificados por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:1)], isolados como uma mistura de diastereoisómeros (60:40) e obtidos como um óleo. Rendimento: *Método A* 60%. *Componente maioritário*: RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  0.88 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.21-1.32 (m, 6H), 1.56-1.59 (m, 1H), 1.69-1.76 (m, 4H), 1.89-2.04 (m, 2H), 2.89-2.94 (m, 2H), 3.34-3.40 (m, 1H), 3.56 (d, 1H,  $J = 2.6$  Hz), 4.11-4.25 (m, 4H), 4.74 (dd, 1H,  $J_1 = 7.6$  Hz e  $J_2 = 2.6$  Hz), 6.65 (sl, 1H), 7.51-7.57 (m, 3H, ArH), 7.86-7.88 (m, 2H, ArH).

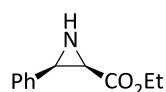
## 7.5 Sínteses referentes ao Capítulo 4

### 7.5.1 Síntese de 3-Fenilaziridina-2-carboxilato de etilo

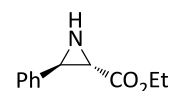


#### 2,3-Dibromo-3-fenilpropanoato de etilo **4.50**

O composto foi preparado de acordo com um procedimento descrito na literatura<sup>4</sup>. A solução de 3-fenilacrilato de etilo (**4.49**) (11.3 mmol) em diclorometano (15 mL) a 0 °C adicionar lentamente bromo (11.3 mmol). Agitar a mistura reaccional durante 12 horas à temperatura ambiente. Lavar com uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e em seguida com uma solução saturada de NaCl. Secar fase orgânica (MgSO<sub>4</sub>) e evaporar o solvente. Obtém-se o composto **4.50** como um sólido branco com um rendimento de 97%. p.f. 74-75 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano). RMN <sup>1</sup>H δ 1.38 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 4.38 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 4.83 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz), 5.35 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz), 7.37-7.42 (m, 5H, ArH).

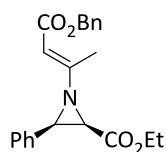


#### (2*R*,3*R*)-3-Fenilaziridina-2-carboxilato de etilo **4.46** e (2*R*,3*S*)-3-fenilaziridina-2-carboxilato de etilo **4.51**



Os compostos foram preparados de acordo com um procedimento da literatura<sup>4</sup>. Adicionar 2,3-dibromo-3-fenilpropanoato de etilo **4.50** (2.98 mmol) a uma solução de dimetilsulfóxido saturado com amoníaco. Deixar e agitação à temperatura ambiente durante 72 horas. Adicionar água gelada e extrair com éter etílico. Lavar as fases orgânicas com água, secar (MgSO<sub>4</sub>) e evaporar o solvente. Os dois isómeros foram separados por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)], dando por ordem de eluição: (i) (2*R*,3*R*)-3-Fenilaziridina-2-carboxilato de etilo **4.46** como um sólido branco com um rendimento de 43%. p.f. 67-68 °C (lit.<sup>4</sup>, 63 °C). RMN <sup>1</sup>H δ 1.01 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 1.83 (sl, NH), 3.02 (d, 1H, *J* = 6.5 Hz), 3.50 (d, 1H, *J* = 6.5 Hz), 3.93-4.01 (m, 2H), 7.26-7.33 (m, 5H, ArH); (ii) (2*R*,3*S*)-3-fenilaziridina-2-carboxilato de etilo **4.51** como um óleo com um rendimento de 30%. RMN <sup>1</sup>H δ 1.32 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.90 (sl, NH), 2.58 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz), 3.25 (d, 1H, *J* = 6.5 Hz), 4.22-4.30 (m, 2H), 7.25-7.35 (m, 5H, ArH); RMN <sup>13</sup>C δ 14.1, 39.5, 40.3, 61.8, 126.1, 128.4, 128.8, 137.8, 171.7.

## 7.5.2 Síntese de N-Vinil-aziridina



*cis*-1-[(*E*)-4-(Benziloxi)-4-oxobut-2-en-2-il]-3-fenilaziridina-2-carboxilato de etilo **4.47**

A uma solução de buta-2,3-dienoato de benzilo **2.49a** (1.5 mmol) em metanol seco (15 mL) é adicionada a *cis*-fenilaziridina **4.46** (1 mmol). A mistura fica em agitação à temperatura ambiente durante 48 horas. Após este tempo, os solventes são evaporados e o produto purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4) e (1:3)]. O composto **4.47** é obtido como um óleo com um rendimento de 78%. IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1129, 1626, 1658, 1679, 1710 e 1746 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H δ 0.97 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 2.39 (s, 3H), 3.08 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz), 3.48 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz), 3.93-3.99 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.45 (s, 1H), 7.25-7.41 (m, 10H, *ArH*); RMN <sup>13</sup>C δ 13.9, 17.8, 44.7, 46.3, 61.2, 65.5, 101.9, 127.5, 127.6, 127.9, 128.0, 128.1, 128.2, 128.3, 128.5, 133.4, 136.4, 165.4, 166.4, 166.9; EM (IE) *m/z* 365 (M<sup>+</sup>, 18%), 230 (58), 184 (26), 157 (27) e 91 (100); EMAR (IE) *m/z* 365.1626 (C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> [M<sup>+</sup>], 365.1627).

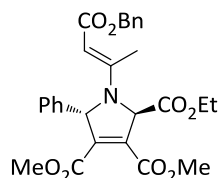
## 7.5.3 Reacções de Ciclo-adição 1,3-dipolar

**Procedimento geral da ciclo-adição 1,3-dipolar assistida por micro-ondas**Método A:

Uma suspensão da aziridina **4.47** (0.27 mmol) e do dipolarófilo (0.40 mmol) em tolueno (1mL) foi irradiada num reactor de micro-ondas durante 10 minutos com uma temperatura de 150 °C. O solvente é evaporado e os produtos purificados por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano].

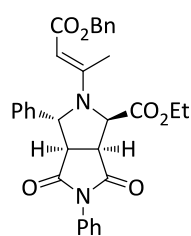
**Procedimento geral da ciclo-adição 1,3-dipolar sob condições convencionais**Método B:

Uma solução de aziridina **4.47** (0.38 mmol) e dipolarófilo (0.57 mmol) em tolueno (5 mL) é colocada a refluxo durante 6-7 horas. Evaporar o solvente e os produtos purificados por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)].



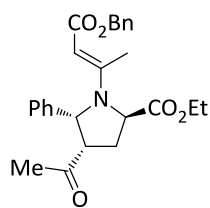
*1-[(E)-4-(Benziloxi)-4-oxobut-2-en-2-il]-5-fenil-2,5-di-hidro-1H-pirrole-2,3,4-tricarboxilato de 2-etilo-3,4-dimetilo* **4.53**

O composto **4.53** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um óleo. Rendimento: *Método A* 75% e *Método B* 40%. IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1454, 1583, 1693 e 1743 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H δ 1.26 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 2.23 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.25 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 4.73 (s, 1H), 4.98 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz), 5.05 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz), 5.60 (sl, 1H), 5.99 (sl, 1H), 7.18-7.21 (m, 2H, ArH), 7.26-7.31 (m, 8H, ArH); RMN <sup>13</sup>C δ 14.1, 16.6, 52.4, 52.7, 62.4, 64.6, 69.5, 70.9, 126.8, 127.6, 127.8, 128.3, 128.7, 129.1, 131.2, 137.3, 141.4, 161.9, 162.0, 167.8, 168.2; EM (ESI) *m/z* 508 (MH<sup>+</sup>, 42%), 464 (33), 400 (100) e 399 (51); EMAR (ESI) *m/z* 508.19659 (C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>8</sub> [MH<sup>+</sup>], 508.19714).



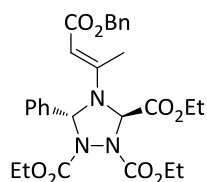
*exo-2-[(E)-4-(Benziloxi)-4-oxobut-2-en-2-il]-4,6-dioxo-3,5-difenilocta-hidropirrolo[3,4-c]pirrole-1-carboxilato de etilo* **4.55a** e *endo-2-[(E)-4-(Benziloxi)-4-oxobut-2-en-2-il]-4,6-dioxo-3,5-difenilocta-hidropirrolo[3,4-c]pirrole-1-carboxilato de etilo* **4.55b**

A cromatografia em coluna [acetato de etilo-hexano (1:2) e (1:1)] dando por ordem de eluição: (i) *exo-2-[(E)-4-(Benziloxi)-4-oxobut-2-en-2-il]-4,6-dioxo-3,5-difenilocta-hidropirrolo[3,4-c]pirrole-1-carboxilato de etilo* **4.55a** obtido como um óleo com um rendimento de 59% (*Método A*). IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1138, 1591 e 1718 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H δ 1.22 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 2.33 (s, 3H), 3.50 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 3.98 (pseudo t, 1H, *J* = 9.6 Hz), 4.09-4.14 (m, 1H), 4.24-4.30 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 5.00 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz), 5.04 (s, 2H), 5.69 (sl, 1H), 7.19-7.20 (m, 2H, ArH), 7.26-7.49 (m, 13H, ArH); RMN <sup>13</sup>C δ 14.0, 16.9, 46.1, 54.5, 62.5, 64.5, 64.8, 64.84, 93.7, 125.0, 126.5, 127.7, 127.9, 128.2, 128.4, 129.0, 129.3, 129.5, 131.5, 134.2, 137.1, 141.8, 157.9, 167.5, 169.7, 173.5, 174.9; EM (ESI) *m/z* 539 (MH<sup>+</sup>, 97%), 521 (45), 495 (50) e 431 (100); EMAR (ESI) *m/z* 539.21766 (C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [MH<sup>+</sup>], 539.21821). (ii) *endo-2-[(E)-4-(Benziloxi)-4-oxobut-2-en-2-il]-4,6-dioxo-3,5-difenilocta-hidropirrolo[3,4-c]pirrole-1-carboxilato de etilo* **4.55b** obtido como um sólido branco com um rendimento de 29% (*Método A*). p.f. 103.6-105.4 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); IV (KBr) 1134, 1580, 1692 e 1720 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H δ 1.32 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 2.33 (s, 3H), 3.63 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 4.07 (pseudo t, 1H, *J* = 9.6 Hz), 4.21-4.29 (m, 1H), 4.33-4.37 (m, 1H), 4.71 (sl, 1H), 4.95 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz), 5.04 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz), 5.26 (sl, 1H), 5.49 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz), 6.57 (sl, 2H, ArH), 7.26-7.30 (m, 13H, ArH); RMN <sup>13</sup>C δ 14.2, 16.8, 49.5, 62.2, 62.3, 62.4, 62.5, 94.9, 125.7, 127.7, 127.8, 128.4, 128.9, 129.2, 130.9, 131.0, 136.8, 137.1, 137.2, 157.1, 167.6, 170.9, 172.6, 174.2; EM (ESI) *m/z* 539 (MH<sup>+</sup>, 13%), 495 (100) e 431 (26); EMAR (ESI) *m/z* 539.21766 (C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [MH<sup>+</sup>], 539.21821).



4-Acetil-1-[(E)-4-(benziloxi)-4-oxobut-2-en-2-il]-5-fenilpirrolidina-2-carboxilato de etilo **4.56**

O composto **4.56** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um sólido branco. Rendimento: Método A 70% e Método B 30%. p.f. 165.5-166.7 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano). IV (KBr) 1134, 1575, 1686, 1717 e 1735  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1.30 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.02 (dd, 1H,  $J_1 = 6.0$  Hz e  $J_2 = 13.6$  Hz), 2.29 (s, 3H), 2.80-2.90 (m, 1H), 3.75-3.80 (m, 1H), 4.16-4.32 (m, 2H), 4.61 (sl, 2H), 4.97 (dl, 1H,  $J = 12.4$  Hz), 5.07 (d, 1H,  $J = 12.4$  Hz), 5.42 (sl, 1H), 7.0-7.1 (m, 2H, ArH), 7.2-7.3 (m, 8 H, ArH); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  14.2, 16.6, 28.9, 30.5, 54.7, 60.7, 61.7, 64.4, 64.5, 88.5, 125.3, 126.4, 127.6, 127.9, 128.3, 128.4, 129.0, 130.4, 137.5, 158.2, 168.2, 172.4, 204.1; EM (ESI)  $m/z$  436 ( $\text{MH}^+$ , 18%), 418 (18), 394 (21), 392 (47) e 328 (100); EMAR (ESI)  $m/z$  436.2118 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{NO}_5$  [ $\text{MH}^+$ ], 436.2046).



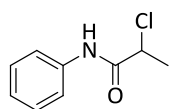
4-[(E)-4(Benziloxi)-4-oxobut-2-en-2-il]-5-fenil-1,2,4-tricarboxilato de trietilo **4.58**

O composto **4.58** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um óleo com um rendimento de 84%. IV ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1140, 1373, 1595, 1725 e 1752  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1.22-1.32 (m, 9H), 2.37 (s, 3H), 4.19-4.34 (m, 6H), 4.66 (s, 1H), 4.98 (d, 1H,  $J = 12.8$  Hz), 5.10 (d, 1H,  $J = 12.8$  Hz), 6.15 (sl, 1H), 6.67 (sl, 1H), 7.25-7.33 (m, 10H, ArH); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  13.9, 14.0, 14.4, 16.7, 62.6, 63.5, 63.7, 64.9, 71.1, 74.2, 91.1, 126.0, 127.8, 128.0, 128.2, 128.4, 128.9, 129.1, 137.0, 137.1, 154.0, 156.4, 167.1, 167.6; EM (ESI)  $m/z$  540 ( $\text{MH}^+$ , 18%), 276 (100) e 204 (24); EMAR (ESI)  $m/z$  540.23404 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_8$  [ $\text{MH}^+$ ], 540.23459).

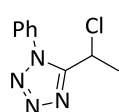
## 7.6 Sínteses referentes ao Capítulo 5

### 7.6.1 Síntese de 5-Acetil-(1-substituídos)-1H-tetrazóis

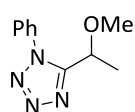
A síntese do 5-acetil-1-fenil-1H-tetrazole **5.38a** foi efectuada com base numa sequência descrita na literatura.<sup>5</sup> Esta foi reproduzida e os procedimentos serão descritos em seguida. Os compostos obtidos foram confirmados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear e/ou infra-vermelho.

**2-Cloro-N-fenilpropanamida 5.42**

Uma solução de cloreto 2-cloropropanoilo (**5.41**) (0.52 mol) em diclorometano (60 mL) é arrefecida a 0 °C e adiciona-se gota-a-gota a anilina (0.52 mol). Após a adição, retira-se o banho de gelo e deixa-se em agitação à temperatura ambiente durante 2 horas. Adicionar água e extrair com diclorometano, secar a fase orgânica com MgSO<sub>4</sub> e evaporar o solvente. O resíduo é dissolvido em éter de petróleo e deixa-se a cristalizar a frio. O produto é obtido por filtração e secagem em vácuo para dar um sólido beije (60%). IV (KBr) 755, 1545, 1669 e 3261 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H δ 1.83 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 4.55 (q, 1H, *J* = 6.9 Hz), 7.14-7.20 (m, 1H, *ArH*), 7.32-7.39 (m, 2H, *ArH*), 7.54-7.57 (m, 2H, *ArH*).

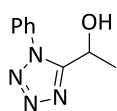
**5-(1-Cloro-etil)-1-fenil-1H-tetrazole 5.43**

A uma solução da *N*-propanamida **5.42** (0.109 mol) em tolueno (130 mL) e arrefecida num banho de gelo, é adicionado por porções o PCl<sub>5</sub> (0.12 mol), a reacção ocorre com libertação de HCl. Retirar o banho de gelo e deixar em agitação durante 2 horas. Após este tempo, evaporar metade do solvente e voltar a colocar num banho de gelo enquanto se adiciona gota-a-gota solução de HN<sub>3</sub> 2.7 M em tolueno. A solução de HN<sub>3</sub> é preparada através da adição lenta de ácido sulfúrico concentrado (11.2 mL) a uma suspensão de azida de sódio (0.4 mol) em água (10 mL) e tolueno (150 mL). Retirar o banho de gelo e deixar em agitação à temperatura ambiente durante 12 horas. Colocar a mistura refluxo, até que não se verifique libertação de HCl (~ 4 horas). Evaporar o solvente e adicionar gelo ao resíduo, quando este derreter colocar a refluxo durante 30 minutos. Deixar arrefecer e extrair com diclorometano, secar a fase orgânica com MgSO<sub>4</sub> e evaporar o solvente. Obtém-se o tetrazole **5.43** como um sólido branco (94%). IV (KBr) 728, 767 e 1495 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H δ 2.05 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 5.13 (q, 1H, *J* = 6.9 Hz), 7.54-7.63 (m, 5H, *ArH*).

**5-(1-Metoxi-etil)-1-fenil-1H-tetrazole 5.44**

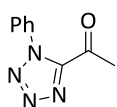
O metóxido de sódio é preparado *in situ*, adicionar pedaços de sódio sólido (0.144 mol) a metanol seco (96 mL), que estava previamente arrefecido num banho de gelo. Após todo o sódio ter reagido adiciona-se o 5-(1-cloro-etil)-1-fenil-1H-tetrazole **5.43** (0.096 mol) e colocar a mistura a refluxo durante 8 horas. Filtrar o sólido que se encontra em solução e evaporar o solvente. Adicionar água gelada e extrair com éter etílico, secar a fase orgânica com MgSO<sub>4</sub> e evaporar o solvente. O composto **5.44** é obtido como um óleo amarelado (98%) e suficientemente puro para ser utilizado na reacção seguinte. RMN <sup>1</sup>H δ 1.56 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 3.28 (s, 3H), 4.83 (q, 1H, *J* = 6.9 Hz), 7.49-7.65 (m, 5H, *ArH*).





**5-(1-Hidroxi-etil)-1-fenil-1H-tetrazole 5.45**

Solução de 5-(1-metoxi-etil)-1-fenil-1H-tetrazole **5.44** (0.068 mol) em HBr 48% (50 mL). Colocar a mistura a refluxo até que esta apresente uma cor vermelho escuro (~ 5 horas). Em seguida deixar arrefecer e neutralizar com solução aquosa de NaOH 10%, observa-se a formação dum depósito de óleo vermelho. Extrair com diclorometano, secar a fase orgânica com MgSO<sub>4</sub> e evaporar o solvente. Obtém-se um óleo avermelhado que cristaliza a frio ou através de recristalização em xileno (70%). RMN <sup>1</sup>H δ 1.69 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 3.62 (sl, 1H, OH), 5.133 (q, 1H, *J* = 6.6 Hz), 7.55-7.64 (m, 5H, ArH).

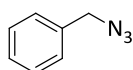


**1-(1-Fenil-1H-tetrazol-5-il)etanona 5.38a**

A uma solução de 5-(1-hidroxi-etil)-1-fenil-1H-tetrazole **5.45** (0.033 mol) em diclorometano (60 mL) adicionar clorocromato de piridínio (0.057 mol). Deixar a mistura em agitação à temperatura ambiente durante 12 horas. Filtrar sobre celite e evaporar o solvente. Para purificar faz-se uma cromatografia f com diclorometano. O acetil-tetrazole **5.38a** foi purificado por cromatografia em coluna [diclorometano (100%)] e obtido como um sólido branco com um rendimento de 63%. RMN <sup>1</sup>H δ 2.87 (s, 3H), 7.27-7.58 (m, 5H, ArH); RMN <sup>13</sup>C δ 29.3, 125.5, 129.3, 130.8, 134.2, 149.5, 186.8.

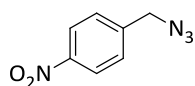
**Procedimento geral para a síntese de azidas**

As azidas foram sintetizadas com base num procedimento descrito na literatura.<sup>6</sup> Adicionar a uma solução do correspondente brometo (17 mmol) numa mistura de acetona/água (4:1) (50 mL), a azida de sódio (26 mmol). A mistura resultante fica em agitação à temperatura ambiente durante 24 horas. Adicionar diclorometano e separar a fase orgânica. A fase aquosa é extraída com diclorometano. As fases orgânicas são secas (MgSO<sub>4</sub>) e o solvente evaporado. As azidas são obtidas suficientemente puras para usar nos passos seguintes sem outro tipo de purificação.



**Benzilazida 5.47a**

A azida **5.47a** foi obtida como um óleo amarelado com um rendimento de 99%. IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 2096 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H δ 4.35 (s, 2H), 7.27-7.47 (m, 5H, ArH).



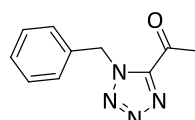
**p-Nitrobenzilazida 5.47b**

A azida **5.47b** foi obtida como um óleo amarelado com um rendimento de 97%. IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 2105 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H δ 4.52 (s, 2H), 7.51 (d, 2H, *J* = 8.8

Hz, ArH), 8.23 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz, ArH); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  53.7, 124.0, 128.6, 142.8, 147.7.

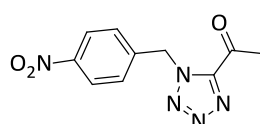
### Procedimento geral para a síntese dos tetrazóis 5.38b e 5.38c

Os tetrazóis **5.38b** e **5.38c** foram sintetizados de acordo com um procedimento da literatura com algumas alterações.<sup>7</sup> Colocar num tubo de alta pressão a azida (14 mmol) e o piruvonitrilo **5.48** (2.8 mmol). O tubo é bem fechado e colocado a 120 °C durante 24 horas. Após este tempo deixar arrefecer e abrir o tubo com cuidado por causa da pressão existente no interior. Dissolver o resíduo com acetato de etilo (25 mL) e adicionar hexano (25 mL). Esta suspensão é filtrada através de uma pequena coluna de sílica gel e a camada de sílica gel é lavada com acetato de etilo/hexano (1:1). Evaporar o solvente.



#### 1-(1-(4-Benzil)-1H-tetrazol-5-yl)etanona **5.38b**

O resíduo obtido foi dissolvido em acetato de etilo (50 mL) e adicionou-se solução aquosa de  $\text{NaHCO}_3$  10%. A mistura foi colocada em agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. Extrair com acetato de etilo, secar a fase orgânica com  $\text{MgSO}_4$  e evaporar o solvente. O composto **5.38b** é purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um óleo amarelo (73%). RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  2.81 (s, 3H), 5.88 (s, 2H), 7.33-7.36 (m, 5H, ArH).



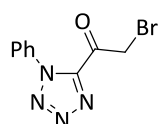
#### 1-(1-(4-Nitrobenzil)-1H-tetrazol-5-yl)etanona **5.38c**

O tetrazole **5.38c** é obtido por recristalização em acetato de etilo e obtido com um sólido amarelado (54%). p.f. 117.7-118.6 °C (recristalização em acetato de etilo); IV (KBr) 729, 1123, 1341, 1522, 1709, 3080  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  2.84 (s, 3H), 5.99 (s, 2H), 7.56 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 8.21 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  28.8, 51.9, 124.2, 129.5, 140.0, 148.3, 148.8, 188.4. EM (ESI)  $m/z$  270 ( $\text{MNa}^+$ , 100%) e 248 ( $\text{MH}^+$ , 70%). EMAR (ESI)  $m/z$  248.07704 ( $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_5\text{O}_3$  [ $\text{MH}^+$ ], 248.07782).

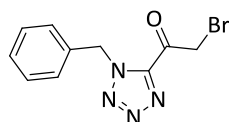
## 7.6.2 Síntese de Tetrazóis acetil-bromados

**Procedimento geral**

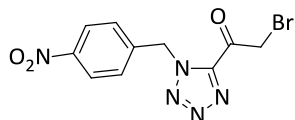
A bromação dos acetil-tetrazóis foi efectuada com num procedimento da literatura com algumas alterações.<sup>8</sup> A uma solução de 5-acetil-tetrazole **5.38a** ou **5.38b** (0.01 mol) numa mistura de éter etílico/dioxano (70:30) (70 mL) é adicionado o bromo (0.01 mol). A reacção é deixada em agitação à temperatura ambiente até ao consumo do reagente (controlo por RMN <sup>1</sup>H). Verter a reacção para uma mistura de água/gelo e extrair com éter etílico. Secar a fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporar o solvente. Os compostos são purificados por recristalização em éter etílico.

1-(1-Fenil-1H-tetrazol-5-il)-2-bromo-etanona **5.39a**

O composto **5.39a** foi obtido como um sólido branco com um rendimento de 79%. p.f. 82.5-84.3 °C (recristalização em éter etílico); IV (KBr) 769, 979, 1503, 1722 e 1736 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H δ 4.75 (s, 2H), 7.49–7.64 (m, 5H); RMN <sup>13</sup>C δ 32.4, 125.2, 129.5, 131.1, 133.6, 147.7, 180.3.

1-(1-Benzil-1H-tetrazol-5-il)-2-bromo-etanona **5.39b**

O composto **5.39b** foi obtido como um sólido branco com um rendimento de 52%. p.f. 66.1-67.9 °C (recristalização em éter etílico). IV (KBr) 725, 987, 1381, 1726 e 2940 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H δ 4.71 (s, 2H), 5.89 (s, 2H), 7.34-7.39 (m, 5H, ArH); RMN <sup>13</sup>C δ 32.1, 53.1, 128.6, 129.1, 129.3, 132.9, 147.1, 181.5; EM (ESI) *m/z* 281 (MH<sup>+</sup>, 100%), 277 (34), 270 (49), 255 (23), 248 (30) e 203 (21); EMAR (ESI) *m/z* 281.00310 (C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>4</sub>O [MH<sup>+</sup>], 281.00325).

1-(1-(4-Nitrobenzil)-1H-tetrazol-5-il)-2-bromo-etanona **5.39c**

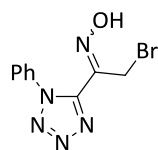
A uma solução de 5-acetil-tetrazole **5.38c** (0.01 mol) numa mistura de éter etílico/dioxano (70:30) (70 mL) é adicionado o bromo (0.02 mol). A reacção é deixada em agitação a 50 °C durante 20 horas. Verter a reacção para uma mistura de água/gelo e extrair com éter etílico. Secar a fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporar o solvente. O composto **5.39c** foi purificado por recristalização em éter etílico e obtido como um sólido branco com um rendimento de 87%. p.f. 129.9-132.2 °C (recristalização em éter etílico); IV (KBr) 675, 726, 1348, 1516, 1721 e 2937 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H δ 4.72 (s, 2H), 6.00 (s, 2H), 7.56 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, ArH), 8.23 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, ArH); RMN <sup>13</sup>C δ 31.7, 52.1, 124.4, 129.5, 139.4, 147.2, 148.4, 181.8; EM (ESI) *m/z* 325

(MH<sup>+</sup>, 8%), 259 (32) e 203 (66); EMAR (ESI) *m/z* 325.98801 (C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [MH<sup>+</sup>], 325.98833).

### 7.6.3 Síntese de Oximas

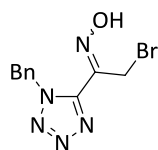
#### Procedimento geral

O 5-bromo-acetil-tetrazole **5.39a** ou **5.39b** (1.88 mmol) é dissolvido numa mistura de diclorometano/metanol (60:40) (16.5 mL) e em seguida é adicionado o hidrocloreto de hidroxilamina (5.64 mmol). A mistura reaccional fica em agitação à temperatura ambiente até ao consumo completo do 5-bromo-acetil-tetrazole (controlo por TLC). Evaporar o solvente e dissolver o resíduo em água e acetato de etilo. Extrair com acetato de etilo, secar a fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporar o solvente.



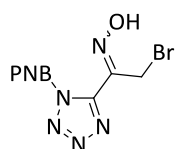
#### Oxima 1-(1-Fenil-1H-tetrazol-5-il)-2-bromo-etanona **5.31a**

A oxima **5.31a** foi obtida numa mistura de isómeros *E/Z* (67:33) como um sólido branco e 83% de rendimento. p.f. 143.2-144.5 °C (recristalização em diclorometano). IV (KBr) 687, 770, 979, 1023, 1376, 1495 e 3268 cm<sup>-1</sup>; *Componente maioritário*: RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 4.70 (s, 2H), 7.57-7.62 (m, 5H, ArH), 13.07 (s, 1H, OH); RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 33.7, 126.3, 129.8, 130.0, 130.3, 130.9, 135.3, 142.5, 149.8.



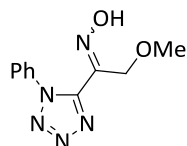
#### Oxima 1-(1-Benzil-1H-tetrazol-5-il)-2-bromo-etanona **5.31b**

A oxima **5.31b** foi obtida numa mistura de isómeros *E/Z* (84:16) como um sólido branco e 89% de rendimento. p.f. 90.1-91.9 °C; IV (KBr) 724, 991, 1461, 1534, 2836 e 3030 cm<sup>-1</sup>; *Componente maioritário*: RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 4.66 (s, 2H), 5.76 (s, 2H), 7.16-7.22 (m, 5H, ArH), 10.21 (s, 1H, OH); RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 31.8, 52.9, 128.1, 128.8, 128.9, 133.6, 144.7, 148.7; EM (ESI) *m/z* 296 (MH<sup>+</sup>, 7%), 284 (25), 270 (26), 256 (67), 252 (100) e 234 (66); EMAR (ESI) *m/z* 296.01421 (C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>5</sub>O [MH<sup>+</sup>], 296.01415).



**Oxima 1-(1-(4-Nitrobenzil)-1H-tetrazol-5-il)-2-bromo-etanona 5.31c**

O 5-bromo-acetil-tetrazole **5.39c** (2.15 mmol) é dissolvido numa mistura de diclorometano/metanol (60:40) (30.8 mL) e em seguida é adicionado o hidrocloreto de hidroxilamina (25.8 mmol). A mistura reaccional fica em agitação a 50 °C durante 24 horas. Evaporar o solvente e dissolver o resíduo em água e acetato de etilo. Extrair com acetato de etilo, secar a fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporar o solvente. A oxima **5.31c** é obtida numa mistura de isómeros E/Z (90:10) como um sólido branco e 89% de rendimento. p.f. 150.2-152.5 °C (recristalização em diclorometano); IV (KBr) 731, 995, 1347, 1518 e 3187 cm<sup>-1</sup>; *Componente maioritário*: RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 4.71 (s, 2H), 6.03 (s, 2H), 7.47 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, *ArH*), 8.23 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, *ArH*), 13.36 (s, 1H, OH); RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 32.4, 51.5, 123.8, 128.8, 141.9, 143.0, 147.2, 149.1; EM (ESI) *m/z* 340 (MH<sup>+</sup>, 5%), 319 (50), 297 (100), 285 (13) e 263 (41); EMAR (ESI) *m/z* 340.99904 (C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [MH<sup>+</sup>], 340.99923).



**Oxima 1-(1-Fenil-1H-tetrazol-5-il)-2-metoxi-etanona 5.49**

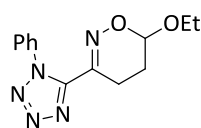
A oxima **5.49** foi sintetizada de acordo com um procedimento descrito na literatura para a síntese de oximas halogenadas.<sup>6</sup> Solução do 5-bromo-acetil-tetrazole **5.39a** (1.88 mmol) dissolvido no mínimo possível de metanol, adicionar o sulfato de hidroxilamina (1.88 mmol) dissolvido no mínimo possível de água. A mistura fica em agitação à temperatura ambiente durante 27 horas sob atmosfera inerte. Evaporar o metanol e adicionar acetato de etilo ao resíduo. Extrair com acetato de etilo, secar a fase orgânica com MgSO<sub>4</sub> e evaporar o solvente. O composto **5.49** foi purificado por cromatografia em coluna [diclorometano/acetato de etilo (2:1)] foi obtido um sólido branco com 40% de rendimento como uma mistura de isómeros E/Z (90:10). *Componente maioritário*: RMN <sup>1</sup>H δ 3.26 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 7.46-7.59 (m, 5H, *ArH*), 9.25 (sl, 1H, OH); RMN <sup>13</sup>C δ 59.0, 71.9, 123.5, 129.6, 130.3, 134.4, 143.0, 146.8. *Componente minoritário*: RMN <sup>1</sup>H δ 3.17 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 7.46-7.59 (m, 5H, *ArH*), 9.81 (sl, 1H, OH); RMN <sup>13</sup>C δ 59.2, 64.8, 124.9, 129.4, 129.8, 136.6, 146.0, 149.2.

#### 7.6.4 Reações de hetero-Diels-Alder de nitroso-alquenos

##### Procedimento geral

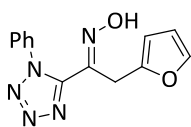
A uma solução de oxima (0.68 mmol) em diclorometano (30 mL) adicionar o dienófilo (6.8 mmol) e Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.4 mmol). A mistura reaccional é deixada em agitação à temperatura ambiente até ao consumo da oxima (controlo por TLC). A mistura é depois

filtrada através de Celite e esta lavada com diclorometano. Evaporar o solvente e os produtos são purificados por cromatografia em coluna.



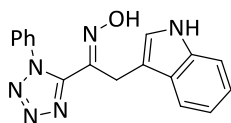
**6-Etoxi-3-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-5,6-di-hidro-4H-1,2-oxazina 5.50**

O composto **5.50** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um sólido branco com um rendimento de 73%. p.f. 143.7-144.4 °C (recristalização acetato de etilo-hexano); IV (KBr) 766, 889, 1108, 1495, 2922 e 3451  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1.14 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz), 1.91-2.06 (m, 1H), 2.05-2.20 (m, 1H), 2.66-2.94 (m, 2H), 3.48-3.61 (m, 1H), 3.66-3.74 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 7.34-7.59 (m, 5H, ArH); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  14.9, 18.0, 22.9, 64.1, 95.8, 125.6, 129.2, 130.2, 135.0, 147.1, 150.0; EM (ESI)  $m/z$  274 ( $\text{MH}^+$ , 81%), 233 (11), 203 (35), 201 (23), 189 (15) e 171 (15); EMAR (ESI)  $m/z$  274.13092 ( $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_2$  [ $\text{MH}^+$ ], 274.12985).



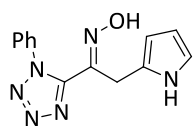
**Oxima 2-(Furan-2-il)-1-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)etanona 5.51 e 3-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-4a,7a-di-hidro-4H-furo[2,3-e][1,2]oxazina 5.52**

Os compostos **5.51** e **5.52** foram purificados por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtidos como uma mistura de isómeros (3.5:1) com um rendimento 30%. IV ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 738, 1045, 1266, 1421, 1499, 1731 e 3330  $\text{cm}^{-1}$ ; *Componente maioritário* RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  4.38 (s, 2H), 6.15-6.16 (m, 1H), 6.28-6.30 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H, ArH), 7.43-7.65 (m, 4H, ArH), 7.71-7.75 (m, 1H, ArH), 8.07 (s, 1H, OH); *Componente minoritário* RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  3.01 (dd, 1H,  $J_1 = 15.0$  Hz and  $J_2 = 6.0$  Hz), 3.42 (dd, 1H,  $J_1 = 15.0$  Hz and  $J_2 = 6.0$  Hz), 5.11 (t, 1H,  $J = 3.0$  Hz), 5.22-5.28 (m, 1H), 5.31-5.36 (m, 1H), 6.04 (d, 1H,  $J = 3.0$  Hz), 7.27-7.59 (m, 5H, ArH); EM (ESI)  $m/z$  270 ( $\text{MH}^+$ , 61%), 201 (18), 181 (11), 169 (29) e 147 (34); EMAR (ESI)  $m/z$  270.09800 ( $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_2$  [ $\text{MH}^+$ ], 270.09855).



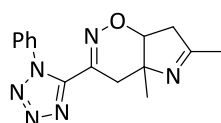
**Oxima 2-(1H-indol-3-il)-1-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)etanona 5.53**

O composto **5.53** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um sólido branco com um rendimento 63%. p.f. 193.0-194.5 °C (recristalização em diclorometano). IV (KBr) , 972, 1421, 1496 e 3428  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$ ) 4.40 (s, 2H), 6.94-7.05 (m, 4H, ArH), 7.10-7.14 (m, 1H, ArH), 7.24-7.28 (m, 2H, ArH), 7.33-7.39 (m, 2H, ArH), 7.56-7.61 (m, 1H, ArH), 10.09 (bs, 1H, OH), 11.99 (s, 1H, NH); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$ ) 23.0, 107.9, 111.5, 118.9, 121.6, 124.3, 125.0, 127.0, 129.1, 129.6, 134.8, 136.3, 145.6, 150.9; EM (ESI)  $m/z$  319 ( $\text{MH}^+$ , 100%), 226 (51), 204 (31), 169 (77) e 147 (84); EMAR (ESI)  $m/z$  319.12944 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_6\text{O}$  [ $\text{MH}^+$ ], 319.13019).



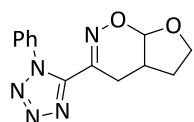
**Oxima 1-(1-enil-1H-tetrazol-5-il)-2-(1H-pirrol-2-il)etanona 5.54**

O composto **5.54** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um sólido branco com um rendimento de 70%. p.f. 108.6-109.9 °C (recristalização em diclorometano) IV (KBr) 708, 963, 1413, 1495 e 3425  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  4.23 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 6.08 (d, 1H,  $J = 2.8$  Hz), 6.67 (s, 1H), 7.19 (d, 2H,  $J = 7.2$  Hz, ArH), 7.42-7.52 (m, 3H, ArH), 8.62 (s, 1H, NH), 8.84 (bs, 1H, OH); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  25.6, 108.1, 108.4, 117.8, 123.8, 125.6, 130.3, 134.8, 146.3, 150.2; EM (ESI)  $m/z$  269 ( $\text{MH}^+$ , 88%), 201 (19), 169 (6) e 147 (6); EMAR (ESI)  $m/z$  269.11373 ( $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{O}$  [ $\text{MH}^+$ ], 269.11454).



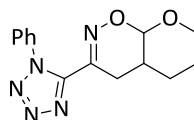
**4a,6-Dimetil-3-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-4,4a,7,7a-tetrahidropirrol[2,3-e][1,2]oxazina 5.55**

O composto **5.55** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:1)] e obtido como um óleo com um rendimento de 40%. IV ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 690, 764, 1017, 1414, 1496 e 1646  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1.30 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.71 (d, 1H,  $J = 18.8$  Hz), 2.92-2.99 (m, 2H), 3.13 (d, 1H,  $J = 16$  Hz), 4.12 (d, 1H,  $J = 6.4$  Hz), 7.43-7.55 (m, 5H, ArH); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  19.6, 25.7, 33.0, 45.3, 76.4, 83.8, 125.9, 129.3, 130.6, 134.7, 149.5, 157.4, 172.7; EM (ESI)  $m/z$  297 ( $\text{MH}^+$ , 100%), 201 (7) e 162 (6); EMAR (ESI)  $m/z$  297.14588 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_6\text{O}$  [ $\text{MH}^+$ ], 297.14584).



**3-(1-Fenil-1H-tetrazol-5-il)-4a,5,6,7a-tetra-hidro-4H-furo[3,2-e][1,2]oxazina 5.56**

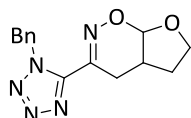
O composto **5.56** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um sólido branco com um rendimento de 60%. p.f. 160.2-161.9 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano) ; IV (KBr) 770, 888, 1008, 1123 e 1494  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1.72-1.82 (m, 1H), 2.21-2.29 (m, 1H), 2.79-2.87 (m, 1H), 2.99-3.14 (m, 2H), 3.95-3.97 (m, 1H), 4.01-4.12 (m, 1H), 5.46 (d, 1H,  $J = 4.8$  Hz), 7.44-7.54 (m, 5H, ArH); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  24.9, 29.0, 34.7, 68.7, 101.2, 126.0, 129.2, 130.5, 134.8, 148.4, 149.7; EM (ESI)  $m/z$  272 ( $\text{MH}^+$ , 100%) e 200 (11); EMAR (ESI)  $m/z$  272.11404 ( $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_2$  [ $\text{MH}^+$ ], 272.11420).



**3-(1-Fenil-1H-tetrazol-5-il)-4,4a,5,6,7,8a-hexa-hidropirano[3,2-e][1,2]oxazina 5.57**

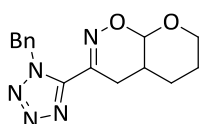
O composto **5.57** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um sólido branco com um rendimento de 47%. p.f. 147.2-148.6 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); IV (KBr) 767, 901, 1032, 1158 e 1494  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1.59-1.81 (m, 4H), 2.25 (sl, 1H), 2.91-2.92 (m, 2H), 3.67-3.71 (m, 1H), 3.92-3.97 (m, 1H), 5.18 (d, 1H,  $J = 2$  Hz), 7.44-7.53 (m, 5H, ArH); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  22.7,

24.5, 27.2, 27.7, 63.5, 96.7, 126.0, 129.2, 130.4, 135.0, 144.0, 149.8; EM (ESI)  $m/z$  286 ( $MH^+$ , 100%), 281 (20), 258 (12) e 209 (6); EMAR (ESI)  $m/z$  286.12967 ( $C_{14}H_{16}N_5O_2$  [ $MH^+$ ], 286.12985).

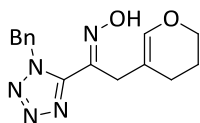


*3-(1-Benzil-1H-tetrazol-5-il)-4a,5,6,7a-tetra-hidro-4H-furo[3,2-e][1,2]oxazina 5.59*

O composto **5.59** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um sólido branco com um rendimento de 65%. p.f. 86.9-88.0 °C (redristalização em acetato de etilo-hexano); IV (KBr) 697, 718, 981, 1094, 1457 e 2976  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$   $\delta$  1.94-2.20 (m, 3H), 4.03 (pseudo t, 2H,  $J = 6.8$  Hz), 4.66 (pseudo t, 2H,  $J = 11.6$  Hz), 5.83-5.92 (m, 3H), 7.33 (sl, 5H, ArH); RMN  $^{13}C$   $\delta$  23.3, 30.8, 32.7, 52.9, 68.5, 108.4, 128.4, 128.6, 128.8, 133.8, 144.6, 148.2; EM (ESI)  $m/z$  286 ( $MH^+$ , 6%), 252 (100), 234 (8) e 218 (14); EMAR (ESI)  $m/z$  286.12996 ( $C_{14}H_{16}N_5O_2$  [ $MH^+$ ], 286.12985).



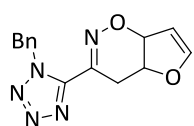
*3-(1-Benzil-1H-tetrazol-5-il)-4,4a,5,6,7,8a-hexa-hidropirano[3,2-e][1,2]oxazina 5.60 e Oxima 1-(1-benzil-1H-tetrazol-5-il)-2-(3,4-di-hidro-2H-piran-5-il)etanona 5.61*



Os compostos **5.60** e **5.61** foram purificados por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)], dando por ordem de eluição:

i) *3-(1-Benzil-1H-tetrazol-5-il)-4,4a,5,6,7,8a-hexa-hidropirano[3,2-e][1,2]oxazina 5.60* obtido como um sólido branco com um rendimento de 65%. p.f. 73.3-74.5 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); IV (KBr) 726, 899, 1033, 1157, 1456, 1604 e 2950  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$   $\delta$  1.47-1.56 (m, 1H), 1.62-1.77 (m, 3H), 2.21-2.24 (m, 1H), 2.77-2.90 (m, 2H), 3.72-3.77 (m, 1H), 3.97-4.03 (m, 1H), 5.23 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz), 5.87 (d, 1H,  $J = 14.4$  Hz), 5.91 (d, 1H,  $J = 14.4$  Hz), 7.31-7.34 (m, 5H, ArH); RMN  $^{13}C$   $\delta$  22.7, 24.4, 26.7, 27.6, 52.9, 63.6, 96.8, 128.5, 128.6, 128.8, 134.0, 145.0, 149.1; EM (ESI)  $m/z$  300 ( $MH^+$ , 100%), 256 (6) e 203 (5); EMAR (ESI)  $m/z$  300.14630 ( $C_{15}H_{18}N_5O_2$  [ $MH^+$ ], 300.14550); ii) *Oxima 1-(1-benzil-1H-tetrazol-5-il)-2-(3,4-di-hidro-2H-piran-5-il)etanona 5.61* obtido como um sólido branco com um rendimento de 9%. p.f. 146.5-148.5 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano). IV (KBr) 726, 983, 1150, 1667, 2925 e 3216  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$   $\delta$  1.62-1.68 (m, 2H), 1.72-1.75 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.73 (t, 2H,  $J = 4.8$  Hz), 5.83 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 7.19-7.20 (m, 2H, ArH), 7.29-7.30 (m, 3H, ArH), 8.24 (s, 1H, OH); RMN  $^{13}C$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ) 21.7, 22.9, 29.4, 51.8, 64.4, 106.5, 127.7, 128.2, 128.7, 134.8, 141.1, 145.5, 150.0; EM (ESI)  $m/z$  300 ( $MH^+$ , 100%), 259 (6), 256 (7), 219 (9), 203 (15), 189 (7) e 171 (6); EMAR (ESI)  $m/z$  300.14501 ( $C_{15}H_{18}N_5O_2$  [ $MH^+$ ], 300.14550).

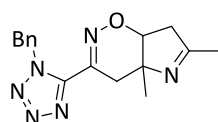




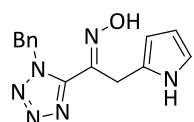
3-(1-Benzil-1H-tetrazol-5-il)-4a,7a-di-hidro-4H-furo[2,3-e][1,2]oxazina

**5.62**

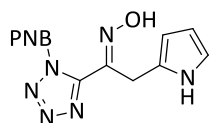
O composto **5.62** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um óleo com um rendimento de 69%. IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 722, 1012, 1411, 1457, 1606, 3035 e 3286 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H δ 2.92 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 15.6 Hz and J<sub>2</sub> = 4.8 Hz), 3.47 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 15.6 Hz and J<sub>2</sub> = 3.2 Hz), 5.13 (s, 1H), 5.19-5.23 (m, 1H), 5.40 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8.0 Hz and J<sub>2</sub> = 1.6 Hz), 5.88 (d, 1H, J = 14.4 Hz), 5.93 (d, 1H, J = 14.4 Hz), 6.37 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.27-7.31 (m, 5H, ArH); RMN <sup>13</sup>C δ 25.1, 53.0, 79.8, 82.9, 100.5, 128.4, 128.7, 128.8, 133.8, 148.7, 152.8, 157.8; EM (ESI) *m/z* 284 (MH<sup>+</sup>, 100%), 240 (1) e 218 (5); EMAR (ESI) *m/z* 284.11545 (C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [MH<sup>+</sup>], 284.11420).

3-(1-Benzil-1H-tetrazol-5-il)-4a,6-dimetil-4,4a,7,7a-tetra-hidropirrol[2,3-e][1,2]oxazina **5.63**

O composto **5.63** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (3:1)] e obtido como um óleo com um rendimento de 51%. IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 723, 1115, 1411, 1647, 2968 e 3421 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H δ 1.22 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.78 (d, 1H, J = 18.8 Hz), 2.94 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 2.97-3.03 (m, 1H), 3.12 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 4.10 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 5.88 (d, 1H, J = 14.8 Hz), 5.94 (d, 1H, J = 14.8 Hz), 7.27-7.33 (m, 5H, ArH); RMN <sup>13</sup>C δ 19.6, 25.7, 32.3, 52.9, 76.4, 84.0, 128.3, 128.7, 128.8, 133.9, 148.7, 158.4, 172.3; EM (ESI) *m/z* 311 (MH<sup>+</sup>, 100%); EMAR (ESI) *m/z* 311.16118 (C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>6</sub>O [MH<sup>+</sup>], 311.16149).

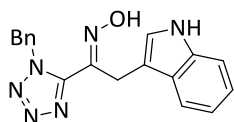
Oxima 1-(1-benzil-1H-tetrazol-5-il)-2-(1H-pirrol-2-il)etanona **5.64a**

O composto **5.64a** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um sólido cinzento com um rendimento de 85%. p.f. 111.3-113.2 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); IV (KBr) 719, 965, 1063, 1531, 3027, 3214 e 3442 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H δ 4.27 (s, 2H), 5.77 (s, 2H), 6.05-6.06 (m, 2H), 6.62 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 7.06-7.29 (m, 5H, ArH), 8.89 (sl, 1H, NH), 9.25 (s, 1H, OH); RMN <sup>13</sup>C δ 24.9, 52.9, 107.9, 108.2, 117.6, 124.0, 127.9, 128.6, 128.9, 133.8, 147.2, 149.9; EM (ESI) *m/z* 283 (MH<sup>+</sup>, 100%) e 218 (6); EMAR (ESI) *m/z* 283.13018 (C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>6</sub>O [MH<sup>+</sup>], 283.13019).

Oxima 1-(1-(4-nitrobenzil)-1H-tetrazol-5-il)-2-(1H-pirrol-2-il)etanona **5.64b**

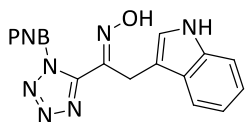
O composto **5.64b** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:1)] e obtido como um sólido cinzento com um rendimento de 79%. p.f. 152.4-154.3 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); IV (KBr) 718, 981, 1064, 1348, 1524, 3228 e 3430 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 4.14 (s, 2H), 5.61 (s, 1H), 5.82 (s,

1H), 6.01 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 7.40 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz, ArH), 8.19 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz, ArH), 10.51 (sl, 1H, NH), 12.62 (sl, 1H, OH); RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  24.6, 51.3, 105.8, 107.3, 116.7, 123.8, 124.2, 128.8, 142.1, 145.0, 147.2, 150.5; EM (ESI)  $m/z$  328 ( $\text{MH}^+$ , 100%) e 263 (15); EMAR (ESI)  $m/z$  328.11561 ( $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_7\text{O}_3$  [ $\text{MH}^+$ ], 328.11526).



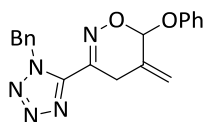
**Oxima 1-(1-benzil-1H-tetrazol-5-yl)-2-(1H-indol-3-yl)etanona 5.65a**

O composto **5.65a** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um sólido beije com um rendimento de 64%. p.f. 189.6-191.3 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); IV (KBr) 698, 745, 976, 1458, 1522, 3213 e 3364  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.31 (s, 2H), 5.79 (s, 2H), 6.94-7.37 (m, 8H, ArH), 7.61 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, ArH), 10.83 (sl, 1H, NH), 12.67 (s, 1H, OH); RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  22.1, 51.6, 107.7, 111.4, 118.4, 118.5, 121.0, 124.0, 126.8, 127.6, 128.0, 128.5, 134.7, 135.9, 146.4, 150.2; EM (ESI)  $m/z$  355 ( $\text{MNa}^+$ , 100%), 333 ( $\text{MH}^+$ , 96%), 233 (10), 210 (17), 203 (29) e 171 (16); EMAR (ESI)  $m/z$  333.14592 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_6\text{O}$  [ $\text{MH}^+$ ], 333.14584).



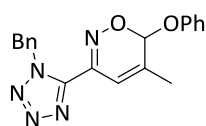
**Oxima 1-(1-(4-nitrobenzil)-1H-tetrazol-5-yl)-2-(1H-indol-3-yl)etanona 5.65b**

O composto **5.65b** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:1)] e obtido como um sólido beije com um rendimento de 68%. p.f. 192.0-193.6 °C (recristalização em clorofórmio); IV (KBr) 756, 975, 1056, 1348, 1523, 3223 e 3400  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.33 (s, 2H), 5.98 (s, 2H), 6.95 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz, ArH), 6.97 (sl, 2H, ArH), 7.20 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz, ArH), 7.34 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, ArH), 7.56 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, ArH), 8.01 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz, ArH), 10.89 (sl, 1H, NH), 12.67 (s, 1H, OH); RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  22.0, 51.1, 107.5, 111.3, 118.3, 118.4, 120.9, 123.5, 124.1, 126.6, 128.4, 135.8, 141.8, 146.2, 146.9, 150.4; EM (ESI)  $m/z$  378 ( $\text{MH}^+$ , 100%), 304 (8) e 263 (27); EMAR (ESI)  $m/z$  378.12973 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_7\text{O}_3$  [ $\text{MH}^+$ ], 378.13091).



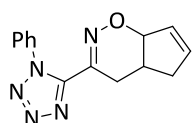
**3-(1-Benzil-1H-tetrazol-5-yl)-5-metileno-6-fenoxi-5,6-di-hidro-4H-1,2-oxazina 5.67**

O composto **5.67** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um sólido branco com um rendimento de 17%. p.f. 104.9-107.0 °C (recristalização acetato de etilo-hexano); IV (KBr) 694, 929, 1033, 1207, 1490, 1591 e 3039  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  3.68 (d, 1H,  $J = 20.8$  Hz), 3.75 (d, 1H,  $J = 20.8$  Hz), 5.30 (s, 1H), 5.39 (d, 1H,  $J = 1.6$  Hz), 5.84 (d, 1H,  $J = 14.4$  Hz), 5.88 (d, 1H,  $J = 14.4$  Hz), 6.02 (s, 1H), 7.06-7.34 (m, 10H, ArH); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  27.3, 53.0, 97.7, 114.9, 117.3, 123.4, 128.6, 128.6, 128.8, 129.7, 131.5, 133.7, 147.8, 148.4, 155.9; EM (ESI)  $m/z$  348 ( $\text{MH}^+$ , 100%), 320 (6), 292 (9) e 254 (1); EMAR (ESI)  $m/z$  348.14609 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_2$  [ $\text{MH}^+$ ], 348.14550).



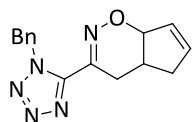
**3-(1-Benzil-1H-tetrazol-5-il)-5-metil-6-fenoxi-6H-1,2-oxazina 5.68**

O composto **5.68** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido como um sólido branco com um rendimento de 16%. p.f. 129.3-130.8 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); IV (KBr) 726, 755, 947, 1218, 1489, 1663 e 3078  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  2.17 (s, 3H), 5.93 (s, 2H), 6.14 (s, 1H), 6.91 (d, 1H,  $J = 0.8$  Hz), 7.11-7.16 (m, 3H, ArH), 7.21-7.38 (m, 7H, ArH); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  19.1, 53.0, 95.3, 111.9, 117.7, 123.6, 128.6, 128.7, 128.8, 129.8, 133.7, 136.8, 145.5, 147.9, 156.6; EM (ESI)  $m/z$  370 ( $\text{MNa}^+$ , 53%), 348 ( $\text{MH}^+$ , 100%), 322 (31), 254 (65) e 252 (12); EMAR (ESI)  $m/z$  348.14569 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_2$  [ $\text{MH}^+$ ], 348.14550).



**3-(1-Fenil-1H-tetrazol-5-il)-4,4a,5,7a-tetrahidrociclopenta[e][1,2]oxazina 5.70a**

O composto **5.70a** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um sólido branco com um rendimento de 64%. p.f. 110.1-112.5 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); IV (KBr) 697, 760, 1362, 1495, 1593, 2947 e 3071  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  2.28-2.33 (m, 1H), 2.61-2.66 (m, 1H), 2.70-2.77 (m, 1H), 2.94-3.02 (m, 1H), 3.07-3.13 (m, 1H), 4.95 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 5.76-5.77 (m, 1H), 6.09-6.11 (m, 1H), 7.43-7.53 (m, 5H, ArH); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  26.5, 35.3, 39.4, 85.2, 125.9, 129.0, 129.2, 129.3, 130.5, 134.8, 137.6, 149.7, 156.5; EM (ESI)  $m/z$  268 ( $\text{MH}^+$ , 100%); EMAR (ESI)  $m/z$  268.12018 ( $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}$  [ $\text{MH}^+$ ], 268.11929).



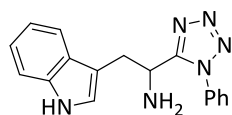
**3-(1-Benzil-1H-tetrazol-5-il)-4,4a,5,7a-tetrahidrociclopenta[e][1,2]oxazina 5.70b**

O composto **5.70b** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um sólido branco com um rendimento de 50%. p.f. 63.8-65.6 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); IV (KBr) 695, 720, 905, 1111, 1437 e 2905  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  2.16-2.22 (m, 1H), 2.61-2.72 (m, 2H), 2.93-2.99 (m, 1H), 3.01-3.07 (m, 1H), 5.01 (d, 1H,  $J = 7.2$  Hz), 5.82-5.84 (m, 1H), 5.89 (d, 1H,  $J = 14.4$  Hz), 5.94 (d, 1H,  $J = 14.4$  Hz), 6.05-6.06 (m, 1H), 7.24-7.31 (m, 5H, ArH); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  25.8, 35.2, 39.3, 52.9, 85.4, 128.5, 128.7, 128.8, 128.9, 133.9, 137.9, 149.1, 157.6; EM (ESI)  $m/z$  304 ( $\text{MNa}^+$ , 100%), 282 ( $\text{MH}^+$ , 80%), 247 (7) e 203 (14); EMAR (ESI)  $m/z$  282.13422 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}$  [ $\text{MH}^+$ ], 282.13494).

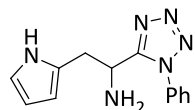
## 7.6.5 Redução de Oximas

**Procedimento geral**

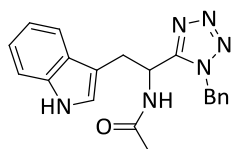
As oximas foram reduzidas seguindo um procedimento descrito na literatura, utilizando uma amálgama de alumínio.<sup>9</sup> A amálgama de alumínio foi preparada imediatamente antes de ser colocada na reacção. O alumínio foi cortado em pequenos pedaços. Estes foram lavados sucessivamente com éter etílico, etanol, solução aquosa 2% de HgCl<sub>2</sub>, etanol e éter etílico. Os pedaços foram imediatamente adicionados a uma solução da oxima **5.53** ou **5.54** (0.31 mmol) em THF/H<sub>2</sub>O (90:10, 7 mL), e a mistura fica em agitação à temperatura ambiente com controlo por TLC. A mistura é depois filtrada sobre celite e a celite lavada com THF e éter etílico. Evaporar os solventes, dissolver o resíduo em diclorometano e secar com MgSO<sub>4</sub>. O solvente é evaporado e os produtos purificados por cromatografia em coluna.

**2-(1H-Indol-3-yl)-1-(1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)etanamina 5.71**

O composto **5.71** foi purificado por cromatografia em coluna [diclorometano/metanol (9:1)] e obtido como um sólido branco com um rendimento de 66%. p.f. 151.9-153.7 °C (recristalização em éter etílico); IV (KBr) 694, 742, 1070, 1495 e 3302 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H δ 1.80 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.32 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 14.0 Hz and J<sub>2</sub> = 7.2 Hz), 3.37 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 14.0 Hz and J<sub>2</sub> = 7.2 Hz), 4.43 (pseudo t, 1H, J = 7.2 Hz), 6.82 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 6.97-7.021 (m, 3H, ArH), 7.15-7.21 (m, 2H, ArH), 7.29-7.41 (m, 3H, ArH), 7.43-7.45 (m, 1H, ArH), 8.11 (sl, 1H, NH); RMN <sup>13</sup>C δ 34.3, 47.4, 110.7, 111.3, 118.1, 119.8, 122.3, 123.1, 125.2, 127.0, 129.5, 130.3, 133.3, 136.2, 158.6; EM (ESI) m/z 305 (MH<sup>+</sup>, 15%), 281 (28), 260 (100) e 207 (13); EMAR (ESI) m/z 305.15082 (C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>6</sub> [MH<sup>+</sup>], 305.15092).

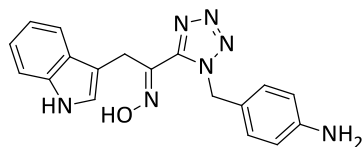
**1-(1-Fenyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-(1H-pirrol-2-il)etanamina 5.72**

O composto **5.72** foi purificado por cromatografia em coluna [diclorometano/metanol (9:1)] e obtido como um óleo com um rendimento de 50%. IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 692, 764, 1653 e 3418 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H δ 3.20 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 14.4 Hz, J<sub>2</sub> = 8.4 Hz), 3.28 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 14.4 Hz, J<sub>2</sub> = 5.6 Hz), 3.56 (tl, 2H, J = 4.4 Hz, NH<sub>2</sub>), 4.05 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8.4 Hz, J<sub>2</sub> = 5.6 Hz), 5.77 (s, 1H), 6.06 (d, 1H, J = 0.8 Hz), 6.62 (d, 1H, J = 0.8 Hz), 7.02 (d, 2H, J = 7.6 Hz, ArH), 7.47-7.57 (m, 3H, ArH), 8.75 (bsl, 1H, NH);



*N*-(1-(1-Benzil-1H-tetrazol-5-yl)-2-(1H-indol-3-yl)etil)acetamida **5.73**

A uma solução de oxima 1-(1-(benzil-1H-tetrazol-5il)-2-(1H-indol-3-il)etanona **5.65a** (0.30 mmol) em ácido acético (5 mL) adicionar zinco sólido (3.6 mmol) por porções. A mistura resultante é colocada a refluxo durante 27 horas. Após este tempo a mistura é arrefecida até à temperatura ambiente e os sais de zinco filtrados através de uma camada de celite, que é depois lavada com acetato de etilo. Evaporar o solvente dos filtrados, dissolver o resíduo em acetato de etilo e neutralizar com solução aquosa de NaOH 1M. A fase orgânica é separada, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente evaporado. O composto **5.73** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo (100%)] e obtido como um sólido branco com um rendimento de 58%. p.f. 135.0-136.1 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); IV (KBr) 725, 746, 1457, 1532, 1674, 3033, 3292, 3395 e 3415 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H δ 1.93 (s, 3H), 3.31 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 14.0 Hz and *J*<sub>2</sub> = 9.2 Hz), 3.36 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 14.0 Hz and *J*<sub>2</sub> = 6.0 Hz), 5.16 (d, 1H, *J* = 15.2 Hz), 5.39 (d, 1H, *J* = 15.2 Hz), 5.55 (pseudo q, 1H, *J* = 6.8 Hz), 6.74 (dl, 1H, *J* = 1.2 Hz, NH) 6.90 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz, ArH), 7.00 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, ArH), 7.07 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, ArH), 7.13-7.20 (m, 4H, ArH), 7.29-7.33 (m, 2H, ArH), 8.13 (s, 1H, NH); RMN <sup>13</sup>C δ 22.8, 30.1, 44.2, 50.7, 109.4, 111.4, 118.2, 120.0, 122.4, 123.3, 126.9, 127.5, 128.6, 128.9, 133.3, 136.0, 156.0, 170.2; EM (ESI) *m/z* 383 (MNa<sup>+</sup>, 100%), 361 (MH<sup>+</sup>, 95%), 258 (21), 203 (20) e 171 (12); EMAR (ESI) *m/z* 361.17643 (C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>6</sub>O [MH<sup>+</sup>], 361.17714).

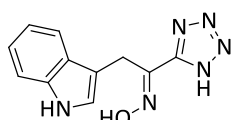


Oxima 1-(1-(4-amino-benzil)-1H-tetrazol-5-yl)-2-(1H-indol-3-il)etanona **5.75**

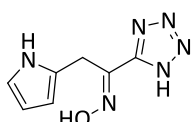
A uma solução de oxima 1-(1-(4-nitrobenzil-1H-tetrazol-5il)-2-(1H-indol-3-il)etanona **5.65b** (0.22 mmol) em etanol seco (15 mL) adicionar o PdCl<sub>2</sub> (60% mol, 0.13 mmol). A mistura foi colocada com agitação mecânica com uma pressão de hidrogénio de 50 psi durante 3 horas. O catalisador foi removido por filtração sobre uma camada de celite, que foi depois lavada com etanol. Evaporar o solvente orgânico. O composto **5.75** foi purificado por cristalização em éter etílico e obtido como um sólido branco com um rendimento de 85%. p.f. 148.6-149.8 °C (recristalização em éter etílico); IV (KBr) 755, 973, 1521, 1617, 3204, 3377 e 3466 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 4.29 (s, 2H), 5.12 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.56 (s, 2H), 6.37 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, ArH), 6.81 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, ArH), 6.97-7.06 (m, 3H, ArH), 7.32 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, ArH), 7.62 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, ArH), 10.84 (s, 1H, NH), 12.66 (s, 1H, OH); RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 22.1, 51.6, 107.8, 111.4, 113.5, 118.4, 118.5, 121.0, 121.3, 124.0, 126.8, 129.2, 135.9, 146.5, 148.7, 149.7; EM (ESI) *m/z* 348 (MH<sup>+</sup>, 100%) e 333 (3); EMAR (ESI) *m/z* 348.15653 (C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>7</sub>O [MH<sup>+</sup>], 348.15673).

7.6.6 Desprotecção de *N*-Benzil-1*H*-tetrazóis**Procedimento geral**

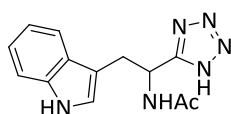
A uma suspensão dos compostos **5.64a**, **5.64b**, **5.65a**, **5.65b** ou **5.73** (0.35 mmol) e peso igual de 10% Pd/C em metanol seco (10 mL), adicionar de uma só vez formato de amónia (3.5 mmol). A mistura resultante é colocada a refluxo durante 1 hora. A mistura reaccional é depois deixada arrefecer até à temperatura ambiente e o catalisador removido por filtração através de uma camada de celite, que é depois lavada com metanol. O filtrado é concentrado sob pressão reduzida, o resíduo dissolvido em acetato de etilo e solução aquosa de HCl 1M. Extrair com acetato de etilo, secar a fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente evaporado.

**Oxima 2-(1*H*-indol-3-*il*)-1-(1*H*-tetrazol-5-*il*)etanona 5.74**

O composto **5.74** foi obtido como um sólido branco por cristalização em éter etílico, com um rendimento de 97%. Decomposição >160 °C (recristalização em éter etílico); IV (KBr) , 978, 1063, 1458, 1570, 2469, 2857, 3220 e 3397 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 4.30 (s, 2H), 7.02 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, Ar*H*), 7.10 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz, Ar*H*), 7.18 (s, 1H), 7.36 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, Ar*H*), 7.70 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, Ar*H*), 10.91 (s, 1H, NH), 12.42 (s, 1H, OH); RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 21.4, 108.0, 111.3, 118.4, 118.5, 120.9, 124.1, 126.8, 135.8, 145.9; EM (ESI) *m/z* 243 (MH<sup>+</sup>, 77%), 203 (100), 189 (46), 171 (32) e 152 (19); EMAR (ESI) *m/z* 243.09860 (C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>6</sub>O [MH<sup>+</sup>], 243.09889).

**Oxima 2-(1*H*-pirrol-2-*il*)-1-(1*H*-tetrazol-5-*il*)etanona 5.76**

O composto **5.76** foi obtido como um sólido branco por cristalização em éter etílico com um rendimento de 81%. Decomposição >150 °C (recristalização em éter etílico). IV (KBr) ) 744, 1047, 1418, 1560, 2882, 3179 e 3407 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 4.16 (s, 2H), 5.73 (s, 1H), 5.89 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 6.61 (s, 1H), 10.57 (bs, 1H, NH), 12.40 (s, 1H, OH); RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 24.0, 105.7, 107.3, 116.6, 124.6, 144.6; EM (ESI) *m/z* 193 (MH<sup>+</sup>, 77%) e 192 (50); EMAR (ESI) *m/z* 193.08320 (C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>6</sub>O [MH<sup>+</sup>], 193.08324).

***N*-(2-(1*H*-Indol-3-*il*)-1-(1*H*-tetrazol-5-*il*)etil)acetamida 5.77**

O composto **5.77** foi obtido como um sólido branco por cristalização em éter etílico com um rendimento de 78%. Decomposição >210 °C (recristalização em éter etílico); IV (KBr) 744, 1053, 1545, 1641, 2682, 3068 e 3325 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.95 (s, 3H), 3.38-3.49 (m, 2H), 5.65 (pseudo q, 1H, *J* = 7.2 Hz), 6.86

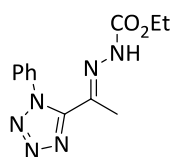
(s, 1H), 7.01 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz, ArH), 7.10 (t, 1H,  $J = 7.2$  Hz, ArH), 7.33 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, ArH), 7.46 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, ArH), 7.84 (bd, 1H,  $J = 4.8$  Hz, NH), 10.11 (s, 1H, NH), 15.61 (s, 1H, NH); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  27.7, 34.8, 50.0, 114.0, 116.3, 123.0, 123.8, 126.2, 128.4, 132.2, 141.1, 174.9;

## 7.7 Sínteses referentes ao Capítulo 6

### 7.7.1 Síntese de Hidrazonas

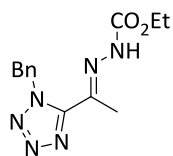
#### Procedimento geral

As hidrazonas foram sintetizadas através de um método descrito na literatura.<sup>10</sup> A uma solução de 5-acetil-1-fenil-1*H*-tetrazole **5.38a** ou 5-acetil-1-benzil-1*H*-tetrazole **5.38b** (5.3 mmol) em tolueno (50 mL) é adicionado o carbazato de etilo (5.8 mmol) e ácido *p*-toluenosulfônico (10 mg). A mistura é colocada a refluxo, sob atmosfera de  $\text{N}_2$ , equipada com um Dean-Stark até que a quantidade de água teórica fosse removida (1 hora). O solvente é evaporado e o sólido recristalizado em éter etílico para dar a hidrazona pura.



#### 2-(1-(1-Fenil-1*H*-tetrazol-5-il)etilideno)hidrazinocarboxilato de etilo **6.23**

A hidrazona **6.23** foi obtida como um sólido branco com um rendimento de 99.8%. p.f. 145-148 °C (recristalização em éter etílico); IV (KBr) 689, 769, 1054, 1166, 1300, 1712, 3133 e 3216  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1.20 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 2.43 (s, 3H), 4.14 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 7.50-7.54 (m, 5H, ArH), 8.35 (sl, 1H, NH); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  13.6, 14.4, 62.5, 126.4, 129.0, 130.0, 135.2, 135.5, 151.7; EM (ESI)  $m/z$  297 ( $\text{MNa}^+$ , 68%), 276 (22) e 275 ( $\text{MH}^+$ , 100%); EMAR (ESI)  $m/z$  275.12598 ( $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_6\text{O}_2$  [ $\text{MH}^+$ ], 275.12510).

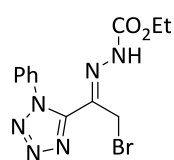


#### 2-(1-(1-Benzil-1*H*-tetrazol-5-il)etilideno)hidrazinocarboxilato de etilo **6.39**

A hidrazona **6.39** foi obtida como um sólido branco com um rendimento de 77%. p.f. 116.3-118.0 °C (recristalização em éter etílico); IV (KBr) 729, 1039, 1346, 1420, 1604, 1707, 3155 e 3217  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1.38 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 2.41 (s, 3H), 4.37 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 6.04 (s, 2H), 7.29-7.31 (m, 3H, ArH), 7.47 (bs, 2H, ArH), 8.31 (sl, 1H, NH); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  13.1, 14.5, 52.7, 62.8, 126.0, 128.5, 128.7, 128.9,

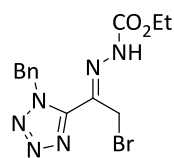
134.4, 136.9, 150.6; EM (ESI)  $m/z$  311 ( $MNa^+$ , 100%) e 289 ( $MH^+$ , 86%); EMAR (ESI)  $m/z$  289.14077 ( $C_{13}H_{17}N_6O_2$  [ $MH^+$ , 289.14075]).

### 7.7.2 Síntese de Hidrazonas bromadas



2-(2-Bromo-1-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)etilideno)hidrazinocarboxilato de etilo **6.19a**

Uma solução da hidrazona **6.23** (0.73 mmol) e *N*-bromosuccinimida (0.73 mmol) em clorofórmio (15 mL) é colocada a refluxo. Após 2 horas de reacção é adicionado mais 1 equivalente de *N*-bromosuccinimida (0.73 mmol) e a reacção continua por mais 14 horas. Após o arrefecimento da mistura reaccional é adicionado diclorometano. Separar a fase orgânica, secar com  $Na_2SO_4$  e evaporar o solvente. O composto **6.19a** foi purificado por cristalização em éter etílico e obtido como um sólido branco com um rendimento de 78%. p.f. 143-145 °C (recristalização em éter etílico); IV (KBr) 686, 761, 1064, 1166, 1303, 1606, 1717, 2986 e 3165  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$   $\delta$  1.21 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 4.17 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 4.57 (s, 2H), 7.47-7.57 (m, 5H, *ArH*), 8.76 (bs, 1H, *NH*); RMN  $^{13}C$   $\delta$  14.3, 18.7, 63.1, 126.1, 126.2, 129.1, 130.1, 130.2, 132.1, 134.9, 149.9; EM (ESI)  $m/z$  353 ( $M^+$ , 11%), 305 (100), 291 (6) e 275 (11); EMAR (ESI)  $m/z$  353.03426 ( $C_{12}H_{13}BrN_6O_2$  [ $M^+$ ], 353.03561).



2-(2-Bromo-1-(1-Benil-1H-tetrazol-5-il)etilideno)hidrazinocarboxilato de etilo **6.19b**

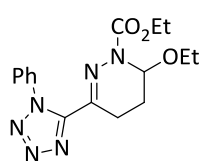
A uma solução da hidrazona **6.39** (3.47 mmol) numa mistura éter etílico/dioxano (70:30) (35 mL) é adicionado bromo (5.20 mmol). A mistura reaccional fica em agitação à temperatura ambiente durante 24 horas. Verter a reacção para uma mistura de água/gelo e extrair com éter etílico. Secar a fase orgânica com  $Na_2SO_4$  e evaporar o solvente. O composto **6.19b** foi obtido como um sólido branco por cristalização em éter etílico com um rendimento de 79%. p.f. 145.8-147.9 °C (recristalização em éter etílico); IV (KBr) 729, 1057, 1319, 1428, 1596, 1716, 3170 e 3225  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$   $\delta$  1.39 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 4.41 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 6.00 (s, 2H), 7.30-7.31 (m, 3H, *ArH*), 7.44 (sl, 2H, *ArH*), 8.77 (sl, 1H, *NH*); RMN  $^{13}C$   $\delta$  14.4, 18.2, 52.8, 63.4, 128.6, 128.7, 128.8, 133.8, 134.1, 148.9; EM (ESI)  $m/z$  389 ( $MNa^+$ , 100%), 367 ( $MH^+$ , 82%), 341 (44), 319 (16) e 287 (11); EMAR (ESI)  $m/z$  367.05170 ( $C_{13}H_{16}BrN_6O_2$  [ $MH^+$ ], 367.05126).



## 7.7.3 Reacções de hetero-Diels-Alder de azo-alquenos

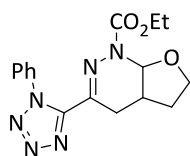
**Procedimento geral**

A uma solução da hidrazona **6.19a** ou **6.19b** (0.57 mmol) em diclorometano (25 mL) adicionar o dienófilo (5.7 mmol) e  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2.8 mmol). A mistura reaccional fica em agitação à temperatura ambiente até ao consumo da hidrazona (controlo por TLC). A mistura é depois filtrada através de celite e esta lavada com diclorometano. Evaporar o solvente e os produtos são purificados por cromatografia em coluna.



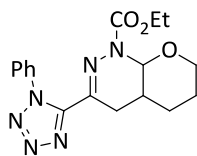
*6-Etoxi-3-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-5,6-di-hidropiridazina-1(4H)-carboxilato de etilo 6.24*

O composto **6.24** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido como um sólido branco com um rendimento de 87%. p.f. 98-100 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); IV (KBr) 688, 725, 992, 1136, 1169, 1319, 1399, 1497, 1620, 1714 e 2966  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1.14 (t, 6H,  $J = 7.2$  Hz), 1.72-1.80 (m, 1H), 2.22-2.27 (m, 1H), 2.79-2.89 (m, 1H), 3.00-3.07 (m, 1H), 3.50-3.66 (m, 2H), 4.07-4.13 (m, 2H), 5.67 (sl, 1H), 7.51 (sl, 5H, ArH); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  14.4, 15.1, 22.7, 62.7, 63.9, 126.1, 128.9, 129.8, 135.4, 137.8, 151.1; EM (ESI)  $m/z$  367 ( $\text{MNa}^+$ , 100%), 345 ( $\text{MH}^+$ , 97%), 327 (7) e 305 (7); EMAR (ESI)  $m/z$  345.16636 ( $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_3$  [ $\text{MH}^+$ ], 345.16696).

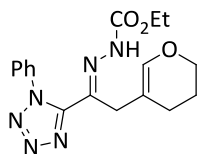


*3-(1-Fenil-1H-tetrazol-5-il)-4,4a,5,6-tetra-hidrofuro[2,3-c]piridazina-1(7aH)-carboxilato de etilo 6.25*

O composto **6.25** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (2:1)] e obtido como um sólido branco com um rendimento de 89%. p.f. 140-141 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); IV (KBr) 692, 771, 965, 1034, 1176, 1327, 1398, 1621, 1713, 2888 e 2929  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1.15 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 1.95-2.01 (m, 1H), 2.29-2.42 (m, 3H), 3.21 (dd, 1H,  $J_1 = 15.6$  Hz and  $J_2 = 4.0$  Hz), 3.98-4.01 (m, 2H), 4.09-4.17 (m, 2H), 5.64 (d, 1H,  $J = 3.2$  Hz), 7.52 (sl, 5H, ArH); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  14.5, 24.3, 29.7, 30.6, 63.0, 63.6, 80.8, 126.3, 129.0, 129.9, 135.3, 136.6, 150.8, 153.8; EM (ESI)  $m/z$  365 ( $\text{MNa}^+$ , 100%) e 343 ( $\text{MH}^+$ , 53%); EMAR (ESI)  $m/z$  343.15104 ( $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{O}_3$  [ $\text{MH}^+$ ], 343.15131).



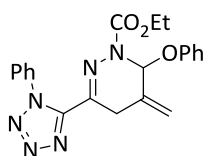
*3-(1-Fenil-1H-tetrazol-5-il)-4,4a,5,6,7,8a-hexa-hidro-1H-pirano[2,3-c]piridazina-1-carboxilato de etilo* **6.26** e *2-(2-(3,4-di-hidro-2H-piran-5-il)-1-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)etilideno)-hidrazinocarboxilato de etilo* **6.27**



Os compostos **6.26** e **6.27** foram purificados por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:1)] dando por ordem de eluição: i)

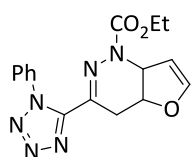
*3-(1-Fenil-1H-tetrazol-5-il)-4,4a,5,6,7,8a-hexa-hidro-1H-pirano[2,3-c]piridazina-1-carboxilato de etilo* **6.26** como um sólido branco com um

rendimento de 72%. p.f. 141-142 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); IV (KBr) 693, 768, 941, 1214, 1338, 1401, 1500, 1616, 1717, 2863 e 2923  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1.23 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 1.43 (dl, 1H,  $J = 12.4$  Hz), 1.82-2.10 (m, 4H), 2.88-3.04 (m, 2H), 3.69 (pseudo t, 1H,  $J = 12.4$  Hz), 4.04-4.12 (m, 3H), 5.40 (s, 1H), 7.50 (sl, 5H, ArH); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  14.4, 19.8, 23.0, 26.2, 27.0, 62.9, 68.3, 78.4, 126.3, 128.9, 129.8, 135.4, 136.3, 150.9, 153.4; EM (ESI)  $m/z$  379 ( $\text{MNa}^+$ , 100%) e 357 ( $\text{MH}^+$ , 51%); EMAR (ESI)  $m/z$  357.16540 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_3$  [ $\text{MH}^+$ ], 357.16696); ii) *2-(2-(3,4-di-hidro-2H-piran-5-il)-1-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)etilideno)-hidrazinocarboxilato de etilo* **6.27** como um sólido branco com um rendimento de 15%. p.f. 99.6-101.4 °C (recristalização em éter etílico); IV (KBr) 764, 1147, 1233, 1707, 1730, 1752, 2980 e 3245  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1.21 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 1.85-1.89 (m, 2H), 1.95-1.98 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.91 (pseudo t, 2H,  $J = 5.2$  Hz), 4.15 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 6.37 (s, 1H), 7.50-7.54 (m, 5H, ArH), 8.53 (sl, 1H, NH); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  14.4, 21.9, 23.2, 32.5, 62.5, 65.5, 105.5, 126.3, 129.0, 130.1, 135.3, 136.2, 141.9, 151.8; EM (ESI)  $m/z$  357 ( $\text{MH}^+$ , 100%); EMAR (ESI)  $m/z$  357.16746 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_3$  [ $\text{MH}^+$ ], 357.16696).



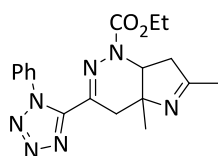
*5-Metileno-6-fenoxi-3-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-5,6-di-hidropiridazina-1(4H)-carboxilato de etilo* **6.28**

O composto **6.28** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um sólido branco com um rendimento de 52%. p.f. 129.4-130.3 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); IV (KBr) 696, 771, 918, 1183, 1304, 1374, 1492, 1595, 1617, 1719 e 2990  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1.02 (t, 3H,  $J = 6.8$  Hz), 3.66-3.78 (m, 2H), 3.99 (q, 2H,  $J = 6.8$  Hz), 5.19 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.91-7.00 (m, 3H, ArH), 7.19-7.22 (m, 2H, ArH), 7.47 (sl, 5H, ArH); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  14.4, 29.5, 63.2, 82.2, 116.4, 119.1, 123.6, 126.4, 129.0, 130.0, 131.5, 135.3, 150.4, 155.4; EM (ESI)  $m/z$  427 ( $\text{MNa}^+$ , 100%), 405 ( $\text{MH}^+$ , 71%) e 311 (5); EMAR (ESI)  $m/z$  405.16702 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_3$  [ $\text{MH}^+$ ], 405.16696).



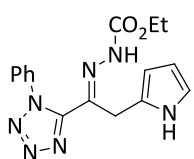
*3-(1-Fenil-1H-tetrazol-5-il)-4,4a-di-hidrofuro[3,2-c]piridazina-1(7aH)-carboxilato de etilo 6.29*

O composto **6.29** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:1)] e obtido como um sólido com um rendimento de 68%. p.f. 93.4-95.0 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); IV (KBr) 690, 764, 1169, 1326, 1377, 1497, 1614, 1711, 2982 e 3066  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1.16 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 2.76 (dd, 1H,  $J_1 = 16.8$  and  $J_2 = 4.4$  Hz), 3.64 (dd, 1H,  $J_1 = 16.8$  Hz and  $J_2 = 2.0$  Hz), 4.11 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 5.14 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz), 5.25-5.27 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.50 (sl, 5H, ArH); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  14.5, 26.3, 58.7, 62.7, 77.8, 102.5, 126.2, 128.9, 129.9, 135.2, 139.0, 149.6, 150.6, 154.1; EM (ESI)  $m/z$  363 ( $\text{MNa}^+$ , 100%) e 341 ( $\text{MH}^+$ , 48%); EMAR (ESI)  $m/z$  341.13537 ( $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_6\text{O}_3$  [ $\text{MH}^+$ ], 341.13566).



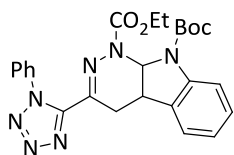
*4a,6-Dimetil-3-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-4,4a,7,7a-tetra-hidro-1H-pirrol[3,2-c]piridazina-1-carboxilato de etilo 6.30*

O composto de **6.30** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (4:1)] e obtido como um sólido branco com um rendimento de 39%. p.f. 145-146 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); IV (KBr) 689, 762, 1170, 1326, 1402, 1611, 1713 e 2979  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1.17 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 1.34 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.44 (dd, 1H,  $J_1 = 17.6$  Hz and  $J_2 = 7.2$  Hz), 2.63 (d, 1H,  $J = 17.2$  Hz), 3.13 (m, 2H), 4.12 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 4.19 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.50-7.53 (m, 5H, ArH); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  14.5, 20.3, 26.5, 33.8, 46.5, 60.2, 62.9, 67.9, 126.2, 129.0, 129.9, 135.3, 136.9, 150.9, 154.2, 173.9; EM (ESI)  $m/z$  368 ( $\text{MH}^+$ , 100%); EMAR (ESI)  $m/z$  368.18192 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{O}_2$  [ $\text{MH}^+$ ], 368.18295).



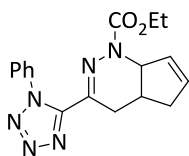
*2-(1-(1-Fenil-1H-tetrazol-5-il)-2-(1H-pirrol-2-il)etilideno)-hidrazinocarboxilato de etilo 6.31*

O composto **6.31** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:1)] e obtido como um sólido branco com um rendimento de 50%. p.f. 179-181 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); IV (KBr) 765, 1031, 1116, 1161, 1293, 1485, 1613, 1757, 2976, 3310 e 3389  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1.18 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 4.12 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 4.16 (s, 2H), 6.11 (d, 2H,  $J = 2.0$  Hz), 6.76 (s, 1H), 7.51-7.53 (m, 5H, ArH), 8.73 (sl, 1H, NH), 9.20 (sl, 1H, NH); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  14.4, 26.9, 62.6, 107.7, 108.6, 118.9, 122.2, 126.3, 129.0, 130.2, 135.0, 135.4, 152.0; EM (ESI)  $m/z$  340 ( $\text{MH}^+$ , 100%), 276 (11), 247 (27) e 203 (6); EMAR (ESI)  $m/z$  340.15025 ( $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_7\text{O}_2$  [ $\text{MH}^+$ ], 340.15165).



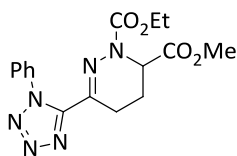
*3-(1-Fenil-1H-tetrazol-5-il)-4,4a-di-hidro-1H-piridazino[3,4-b]indole-1,9(9aH)-dicarboxilato de 9-tert-butilo-1-etilo* **6.33**

O composto **6.33** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um sólido branco com um rendimento de 15%. p.f. 157.7-159.5 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); IV (KBr) 754, 1150, 1305, 1392, 1480, 1614, 1688, 1711 e 2963  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1.20 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 1.61 (s, 9H), 2.76 (dd, 1H,  $J_1 = 17.6$  Hz and  $J_2 = 6.4$  Hz), 3.39 (dl, 1H,  $J = 13.2$  Hz), 4.17-4.25 (m, 2H), 4.78 (dl, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 6.97 (t, 1H,  $J = 7.2$  Hz, ArH), 7.16 (d, 1H,  $J = 7.2$  Hz, ArH), 7.27 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz, ArH), 7.35 (d, 2H,  $J = 7.6$  Hz, ArH), 7.45-7.50 (m, 4H, ArH); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  14.5, 25.8, 28.4, 53.9, 54.8, 63.2, 82.4, 115.8, 123.3, 125.0, 126.1, 129.0, 129.7, 129.8, 135.2, 137.9, 150.5, 154.9; EM (ESI)  $m/z$  490 ( $\text{MH}^+$ , 100%), 365 (3) e 343 (25); EMAR (ESI)  $m/z$  490.22016 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_4$  [ $\text{MH}^+$ ], 490.21973).



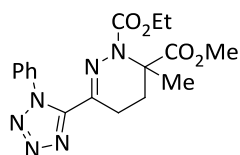
*3-(1-Fenil-1H-tetrazol-5-il)-4,4a,5,7a-tetra-hidro-1H-ciclopenta[c]piridazina-1-carboxilato de etilo* **6.34**

O composto **6.34** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um sólido branco com um rendimento de 83%. p.f. 99.5-100.9 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); IV (KBr) 690, 761, 1167, 1310, 1611, 1712 e 2984  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1.16 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 2.24-2.30 (m, 2H), 2.54-2.59 (m, 1H), 2.71-2.75 (m, 1H), 3.10 (dd, 1H,  $J_1 = 17.2$  Hz and  $J_2 = 6.0$  Hz), 4.11 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 5.01 (dl, 1H,  $J = 5.6$  Hz), 5.88 (dl, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 7.52 (sl, 5H, ArH); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  14.6, 25.9, 30.0, 38.5, 60.7, 62.6, 126.3, 128.9, 129.8, 131.4, 133.1, 135.4, 136.0, 151.1, 154.4; EM (ESI)  $m/z$  361 ( $\text{MNa}^+$ , 83%), 333 (30), 311 (100), 265 (49) e 236 (9); EMAR (ESI)  $m/z$  361.13842 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{NaO}_2$  [ $\text{MH}^+$ ], 361.13834).



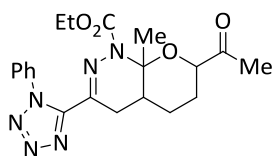
*3-(1-Fenil-1H-tetrazol-5-il)-5,6-di-hidropiridazina-1,6(4H)-dicarboxilato de 1-etilo-6-metilo* **6.35**

O composto **6.35** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:1)] e obtido como um sólido branco com um rendimento de 36%. p.f. 145.8-147.6 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); IV (KBr) 765, 1138, 1221, 1325, 1441, 1705, 1745 e 2987  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1.11 (sl, 3H), 2.07-2.11 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 2H), 3.16 (pseudo dd, 1H,  $J_1 = 17.6$  Hz and  $J_2 = 3.6$  Hz), 3.76 (s, 3H), 4.08-4.15 (m, 2H), 5.05 (sl, 1H), 7.53 (s, 5H, ArH); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  14.4, 19.3, 20.5, 52.9, 63.0, 126.0, 129.0, 129.8, 135.3, 150.7, 170.0; EM (ESI)  $m/z$  381 ( $\text{MNa}^+$ , 100%) e 331 (38); EMAR (ESI)  $m/z$  381.12822 ( $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{NaO}_4$  [ $\text{MH}^+$ ], 381.12817).



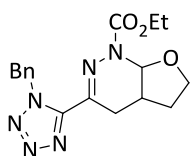
**6-Metil-3-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-5,6-di-hidropiridazina-1,6(4H)-dicarboxilato de 1-etilo-6-metilo 6.36**

O composto **6.36** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:1)] e obtido como um sólido branco com um rendimento de 48%. p.f. 137.1-138.8 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); IV (KBr) 687, 763, 1084, 1322, 1621, 1720, 1747, 2952 e 2984  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1.09 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 1.55 (s, 3H), 2.04-2.11 (m, 1H), 2.17-2.25 (m, 1H), 2.68-2.77 (m, 1H), 3.07-3.14 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.96-4.06 (m, 2H), 7.52-7.54 (m, 5H, ArH); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  14.4, 20.1, 20.3, 52.8, 59.6, 62.8, 126.2, 129.0, 129.8, 134.1, 135.4, 150.8, 153.1, 172.5; EM (ESI)  $m/z$  395 ( $\text{MNa}^+$ , 100%), 345 (31) e 271 (8); EMAR (ESI)  $m/z$  395.14385 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{NaO}_4$  [ $\text{MH}^+$ ], 395.14382).



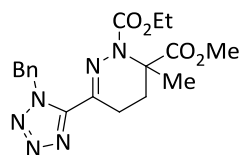
**7-Acetil-8a-metil-3-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-1,4,4a,5,6,8a-hexa-hidro-7H-pirano[2,3-c]piridazina-1-carboxilato de etilo 6.38**

O composto **6.38** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:1)] e obtido como um sólido branco com um rendimento de 98%. p.f. 161.6-163.5 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); IV (KBr) 692, 766, 1112, 1286, 1311, 1619, 1717, 1734, 2923 e 2986  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1.09 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 1.27-1.38 (m, 1H), 1.48-1.58 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.80-1.84 (m, 1H), 1.96-2.02 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.98-3.10 (m, 2H), 3.74 (dd, 1H,  $J_1 = 11.6$  Hz and  $J_2 = 2.0$  Hz), 3.91-3.95 (m, 1H), 4.04-4.08 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 5H, ArH); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  14.4, 24.8, 26.0, 26.03, 26.3, 30.8, 34.8, 62.3, 76.3, 87.4, 126.0, 129.1, 129.9, 132.8, 135.3, 150.9, 152.3, 208.3; EM (ESI)  $m/z$  435 ( $\text{MNa}^+$ , 100%), 413 ( $\text{MH}^+$ , 59%) e 290 (5); EMAR (ESI)  $m/z$  413.19323 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_4$  [ $\text{MH}^+$ ], 413.19318).



**3-(1-Benzil-1H-tetrazol-5-il)-4,4a,5,6-tetra-hidrofuro[2,3-c]piridazina-1(7aH)-carboxilato de etilo 6.40**

O composto **6.40** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:1)] e obtido como um sólido branco com um rendimento de 88%. p.f. 100.3-102.1 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); IV (KBr) 726, 1034, 1318, 1409, 1619, 1726 e 2944  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1.34 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 1.89-1.94 (m, 1H), 2.29-2.44 (m, 3H), 3.15 (dd, 1H,  $J_1 = 17.6$  Hz and  $J_2 = 6.0$  Hz), 3.95-4.00 (m, 2H), 4.35-4.47 (m, 2H), 5.73 (d, 1H,  $J = 4.0$  Hz), 6.07 (s, 2H), 7.30-7.31 (m, 3H, ArH), 7.44 (dl, 2H,  $J = 3.6$  Hz, ArH); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  14.5, 23.8, 29.9, 30.7, 52.5, 63.5, 63.9, 81.0, 128.6, 128.7, 128.8, 134.5, 138.3, 149.8, 153.9; EM (ESI)  $m/z$  379 ( $\text{MNa}^+$ , 100%), 357 ( $\text{MH}^+$ , 92%) e 353 (8); EMAR (ESI)  $m/z$  357.16703 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_3$  [ $\text{MH}^+$ ], 357.16696).



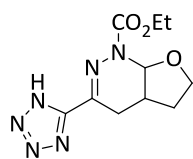
*3-(1-Benzil-1H-tetrazol-5-il)-6-metil-5,6-di-hidropiridazina-1,6(4H)-dicarboxilato de 1-etilo-6-metilo 6.41*

O composto **6.41** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:1)] e obtido como um óleo com um rendimento de 78%. IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 727, 1164, 1330, 1623, 1718, 1746, 2952 e 2986 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H δ 1.29 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.59 (s, 3H), 2.04-2.10 (m, 1H), 2.17-2.24 (m, 1H), 2.59-2.68 (m, 1H), 3.03-3.09 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.28-4.36 (m, 2H), 6.07 (s, 2H), 7.31-7.33 (m, 3H, *ArH*), 7.40-7.41 (m, 2H, *ArH*); RMN <sup>13</sup>C δ 14.4, 19.6, 20.4, 28.3, 52.3, 52.9, 59.7, 63.4, 128.5, 128.6, 128.8, 134.6, 135.7, 149.7, 153.2, 172.5; EM (ESI) *m/z* 409 (MNa<sup>+</sup>, 92%) e 387 (MH<sup>+</sup>, 100%); EMAR (ESI) *m/z* 387.17757 (C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> [MH<sup>+</sup>], 387.17753).

#### 7.7.4 Desprotecção de *N*-Benzil-1H-tetrazóis

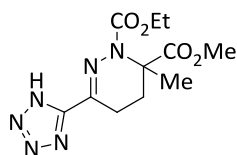
##### Procedimento geral

A uma suspensão dos compostos **6.40** ou **6.41** (0.48 mmol) e peso igual de 10% Pd/C em metanol seco (17 mL), adicionar de uma só vez formato de amónia (4.8 mmol). A mistura resultante é colocada a refluxo durante 1 hora. A mistura reaccional é depois deixada arrefecer até à temperatura ambiente e o catalisador removido por filtração através de uma camada de celite, que é depois lavada com metanol. O filtrado é concentrado sob pressão reduzida, o resíduo dissolvido em acetato de etilo e solução aquosa de HCl 1M. Extrair com acetato de etilo, secar a fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente evaporado.



*3-(1H-Tetrazol-5-il)-4,4a,5,6-tetra-hidrofuro[2,3-c]piridazina-1(7aH)-carboxilato de etilo 6.42*

O composto **6.42** foi purificado por cristalização em éter etílico e obtido como um sólido branco com um rendimento de 99%. p.f 172.4-174.0 °C (recristalização em éter etílico); IV (KBr) 770, 1034, 1375, 1635, 1701, 1726, 2979 e 3181 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.30 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.80-1.88 (m, 1H), 2.21-2.34 (m, 2H), 2.97 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 18.0 Hz and *J*<sub>2</sub> = 6.8 Hz), 3.77-3.81 (m, 1H), 3.86-3.90 (m, 1H), 4.28 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 5.66 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz); RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.4, 23.3, 29.5, 30.2, 62.5, 63.3, 81.1, 139.6, 153.3; EM (ESI) *m/z* 267 (MH<sup>+</sup>, 100%) e 202 (39); EMAR (ESI) *m/z* 267.12007 (C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [MH<sup>+</sup>], 267.12001).



*6-Metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6-di-hidropiridazina-1,6(4H)-dicarboxilato de 1-etilo-6-metilo* **6.43**

O composto **6.43** foi purificado por cristalização em éter etílico e obtido como um sólido branco com um rendimento de 91%. p.f. 181.0-183.2 °C (recristalização em éter etílico); IV (KBr) 736, 1167, 1319, 1619, 1717, 1747 e 2953  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.27 (t, 3H,  $J = 6.8$  Hz), 1.51 (s, 3H), 2.04-2.08 (m, 2H), 2.62-2.69 (m, 1H), 2.88-2.92 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.22 (pseudo t, 2H,  $J = 6.8$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.2, 19.0, 19.8, 27.5, 52.4, 59.4, 62.6, 136.5, 152.7, 172.4; EM (ESI)  $m/z$  319 ( $\text{MNa}^+$ , 72%), 297 ( $\text{MH}^+$ , 100%) e 203 (12); EMAR (ESI)  $m/z$  297.13060 ( $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_6\text{O}_4$  [ $\text{MH}^+$ ], 297.13058).

## Referências

1. B. Giese, J. Schoch, C. Rüchardt, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 1395-1403.
2. Lambert, T. H.; MacMillan, D. C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13646-13647.
3. L. C. Vishwakarma, O. D. Stringer, F. A. Davis, *Org. Synth.* **1993**, *Coll. Vol. VIII*, 546.
4. Y. Gelas-Mialhe, E. Touraud, R. Vessiere, *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 2830-2851.
5. E. K. Harvill, R. M. Herbst, E. G. Schreiner, *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1597-1616.
6. L. Campbell-Verduyn, P. H. Elsinga, L. Mirfeizi, R. A. Dierckx, B. L. Ferinda, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3461-3463.
7. Z. P. Demko, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2113-2116.
8. Ö. Ö. Güven, *ARKIVOC*, **2007**, *xv*, 142-147.
9. D. J. Drinkwater, P. W. G. Smith, *J. Chem. Soc. (C)* **1971**, 1305-1307.
10. M. S. South, T. L. Jakuboski, M. D. Westmeyer, D. R. Dukesherer, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8921-8934.

## Apêndices

---

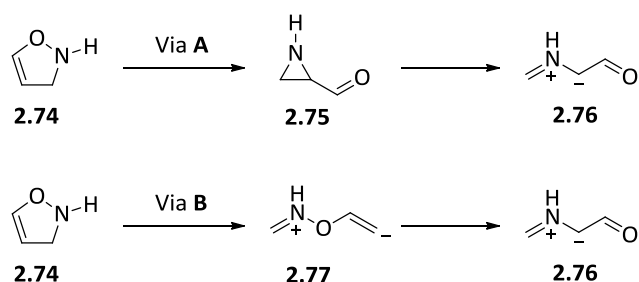
<b>Apêndice 1</b>	<b>217</b>
Cálculos computacionais referentes ao mecanismo de conversão de 4-izoxazolininas em pirróis	
<b>Apêndice 2</b>	<b>221</b>
Informação cristalográfica do endo-2-[( <i>E</i> )-4-(benziloxi)-4-oxobut-2-en-2-il]-4,6-dioxo-3,5-difenilocta-hidropirrolo[3,4- <i>c</i> ]pirrole-1-carboxilato de etilo <b>4.55b</b>	
<b>Apêndice 3</b>	<b>231</b>
Cálculos computacionais relativos à reactividade do azo-alqueno <b>6.20a</b>	
<b>Apêndice 4</b>	<b>239</b>
Informação cristalográfica do 7-acetil-8a-metil-3-(1-fenil-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-1,4,4a,5,6,8a-hexa-hidro-7 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>c</i> ]piridazina-1-carboxilato de etilo <b>6.38</b>	





## Apêndice 1

*Cálculos computacionais referentes ao mecanismo de conversão de 4-izoxazolinás em pirróis*



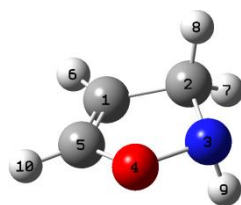
Os cálculos computacionais foram realizados com o programa Gaussian 03<sup>1</sup> pelo método do funcional de densidade (DFT), B3LYP de três parâmetros funcionais, que inclui correcção de troca de gradiente Becke<sup>2</sup> e a correcção funcional Lee, Yang e Parr<sup>3</sup>, utilizando a função de base 6-31G\*<sup>4</sup>. Foram realizadas optimizações completas para as moléculas **2.74-2.76** e os mínimos encontrados foram confirmados através de análise vibracional. Foram encontrados quatro confórmeros diferentes para as estruturas **2.75** e **2.76** através da realização de um varrimento sobre a superfície de energia potencial ao longo das coordenadas relevantes. Foi realizada uma busca exaustiva dos estados de transição, seguindo a opção de auto-vector (EF), entre todos os mínimos encontrados na superfície de energia potencial. Todos os estados de transição encontrados foram caracterizados por ter apenas uma frequência imaginária. Foram realizados cálculos da coordenada de reacção intrínseca (IRC do inglês, Intrinsic Reaction Coordinate) para verificar se os estados de transição em consideração conectam os reagentes e os produtos esperados.

**Tabela I.** Resultados de DFT B3LYP/6-31G\* da superfície de energia potencial para a transformação de 4-izoxazolinas em iletos de azometino.

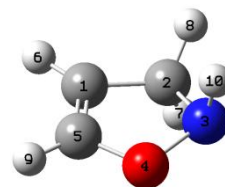
Estrutura <sup>a</sup>	Energia <sup>b</sup>	ZPVE <sup>c</sup>	E relativa <sup>d</sup>
2.74a	-247.2050585	50.98	0.00
2.74b	-247.2050584	50.98	0.00
ET_2.74-2.75a	-247.1412484	47.50	36.55
ET_2.74-2.75b	-247.1459588	47.90	34.00
ET_2.74-2.75c	-247.1459587	47.90	34.00
ET_2.74-2.75d	-247.1412484	47.50	36.55
2.75a	-247.2403893	50.05	-23.10
2.75b	-247.2360494	50.02	-20.41
2.75c	-247.2409481	50.08	-23.42
2.75d	-247.2436048	50.40	-24.77
ET_2.75-2.76a	-247.1821644	48.43	11.81
ET_2.75-2.76b	-247.1842993	48.33	10.38
ET_2.75-2.76c	-247.1790584	48.20	13.53
ES_2.75-2.76d	-247.1778173	48.07	14.18
2.76a	-247.2324352	49.47	-18.69
2.76b	-247.242638	49.84	-24.72
2.76c	-247.2255853	49.49	-14.38
2.76d	-247.2366664	50.04	-20.77

<sup>a</sup>Ver estados de transição. <sup>b</sup>Em unidades atômicas. <sup>c</sup>Energia vibracional do ponto zero em kcal mol<sup>-1</sup>. <sup>d</sup>Energia relativa em kcal mol<sup>-1</sup>, incluindo ZPVE.

### Conformações mais estáveis para a 4-isoxazolina 2.74:

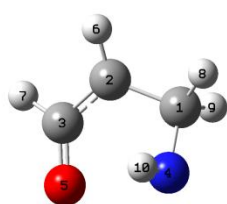
**2.74a**

$$\tau(\text{C}_1\text{-C}_5\text{-O}_4\text{-N}_3) = -8.9^\circ$$

**2.74b**

$$\tau(\text{C}_1\text{-C}_5\text{-O}_4\text{-N}_3) = 8.9^\circ$$

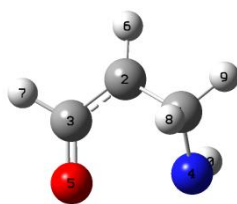
Estados de transição para a transformação de 4-isoxazolina (2.74)-aziridina (2.75):



**ES\_2.74-2.75a**

$$\tau(\text{O}_5\text{-C}_3\text{-C}_2\text{-C}_1) = 21.4^\circ$$

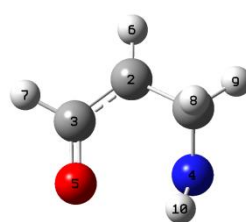
$$\tau(\text{C}_3\text{-C}_1\text{-C}_1\text{-N}_4) = -43.4^\circ$$



**ES\_2.74-2.75b**

$$\tau(\text{O}_5\text{-C}_3\text{-C}_2\text{-C}_1) = 20.1^\circ$$

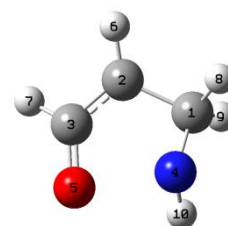
$$\tau(\text{C}_3\text{-C}_1\text{-C}_1\text{-N}_4) = -45.7^\circ$$



**ES\_2.74-2.75c**

$$\tau(\text{O}_5\text{-C}_3\text{-C}_2\text{-C}_1) = -20.1^\circ$$

$$\tau(\text{C}_3\text{-C}_1\text{-C}_1\text{-N}_4) = 45.7^\circ$$

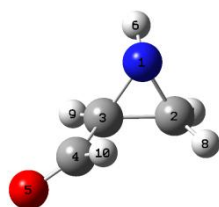


**ES\_2.74-2.75d**

$$\tau(\text{O}_5\text{-C}_3\text{-C}_2\text{-C}_1) = -21.1^\circ$$

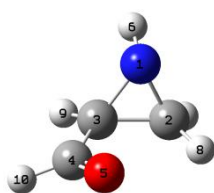
$$\tau(\text{C}_3\text{-C}_1\text{-C}_1\text{-N}_4) = 43.4^\circ$$

Confórmers encontrados para a aziridina 2.75:



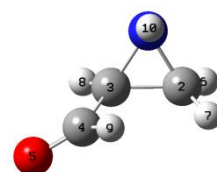
**2.75a**

$$\tau(\text{H}_9\text{-C}_3\text{-C}_4\text{-O}_5) = 10.9^\circ$$



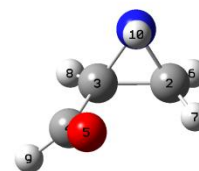
**2.75b**

$$\tau(\text{H}_9\text{-C}_3\text{-C}_4\text{-O}_5) = 178.6^\circ$$



**2.75c**

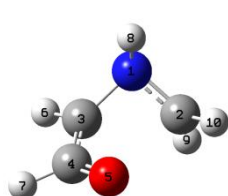
$$\tau(\text{H}_8\text{-C}_3\text{-C}_4\text{-O}_5) = 9.8^\circ$$



**2.75d**

$$\tau(\text{H}_8\text{-C}_3\text{-C}_4\text{-O}_5) = -162.7^\circ$$

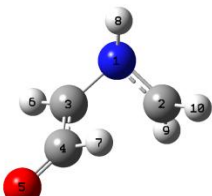
Estados de transição para a transformação de aziridina (2.75)-ileto de azometino (2.76):



**ES\_2.75-2.76a**

$$\tau(\text{C}_2\text{-N}_1\text{-C}_3\text{-C}_4) = 68.3^\circ$$

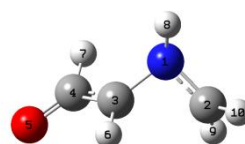
$$\tau(\text{H}_6\text{-C}_3\text{-C}_4\text{-O}_5) = 178.7^\circ$$



**ES\_2.75-2.76b**

$$\tau(\text{C}_2\text{-N}_1\text{-C}_3\text{-C}_4) = 62.5^\circ$$

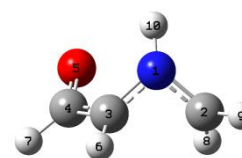
$$\tau(\text{H}_8\text{-C}_3\text{-C}_4\text{-O}_5) = 4.3^\circ$$



**ES\_2.75-2.76c**

$$\tau(\text{C}_2\text{-N}_1\text{-C}_3\text{-C}_4) = -123.6^\circ$$

$$\tau(\text{H}_6\text{-C}_3\text{-C}_4\text{-O}_5) = 3.6^\circ$$

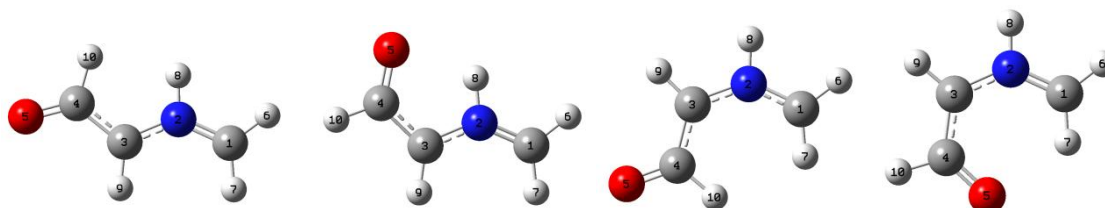


**ES\_2.75-2.76d**

$$\tau(\text{C}_2\text{-N}_1\text{-C}_3\text{-C}_4) = -114.1^\circ$$

$$\tau(\text{H}_8\text{-C}_3\text{-C}_4\text{-O}_5) = -174.7^\circ$$

## Confórmeros encontrados para o ileto de azometino 2.76:



2.76a

$$\tau(\text{C}_1\text{-N}_3\text{-C}_3\text{-C}_4) = 180.0^\circ$$

$$\tau(\text{H}_9\text{-C}_3\text{-C}_4\text{-O}_5) = 0.1^\circ$$

2.76b

$$\tau(\text{C}_1\text{-N}_3\text{-C}_3\text{-C}_4) = 180.0^\circ$$

$$\tau(\text{H}_9\text{-C}_3\text{-C}_4\text{-O}_5) = 180.0^\circ$$

2.76c

$$\tau(\text{C}_1\text{-N}_3\text{-C}_3\text{-C}_4) = 0.0^\circ$$

$$\tau(\text{H}_9\text{-C}_3\text{-C}_4\text{-O}_5) = 0.0^\circ$$

2.76d

$$\tau(\text{C}_1\text{-N}_3\text{-C}_3\text{-C}_4) = 0.0^\circ$$

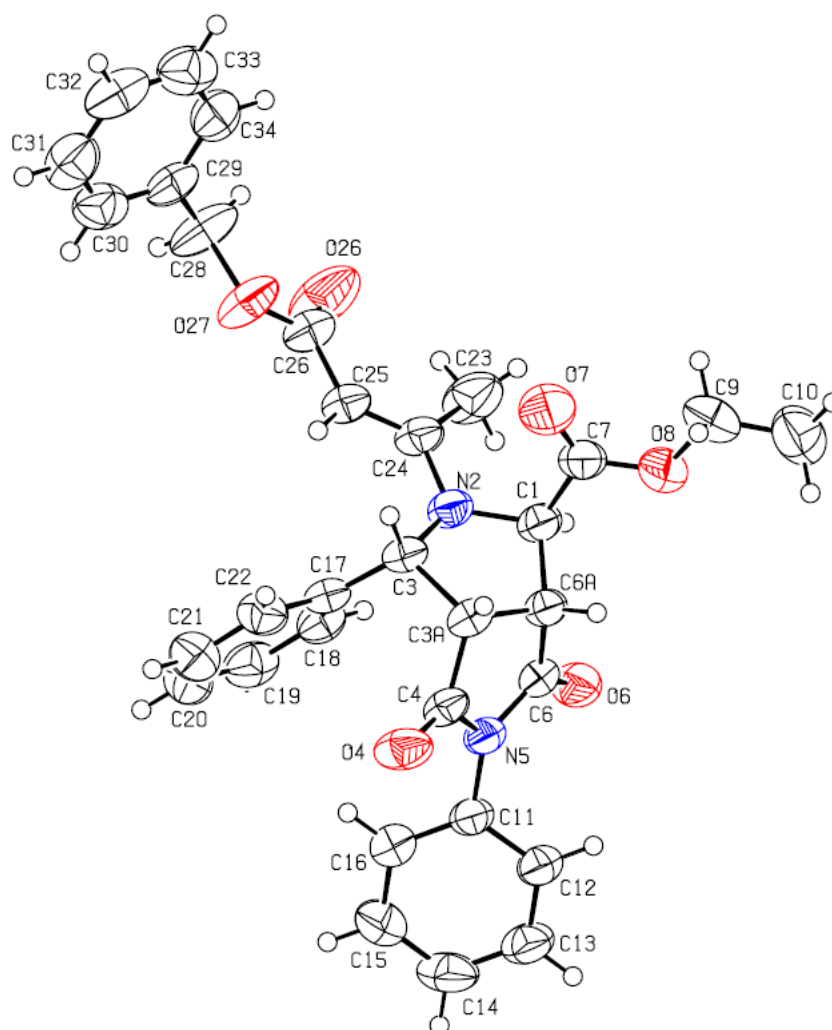
$$\tau(\text{H}_9\text{-C}_3\text{-C}_4\text{-O}_5) = 180.0^\circ$$

## Referências

1. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A., Jr.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; González, C.; Pople, J. A. Gaussian 03, revision B.01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2004.
2. Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098-3100.
3. Lee, C. T.; Yang, W. T.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-789.
4. Frisch, M. J.; Head-Gordon, M.; Pople, J. A. *Chem. Phys. Lett.* **1990**, *166*, 281-289.

## Apêndice 2

*Informação cristalográfica do endo-2-[(E)-4-(benziloxi)-4-oxobut-2-en-2-il]-4,6-dioxo-3,5-difenilocta-hidropirroló[3,4-c]pirrole-1-carboxilato de etilo 4.55b*



Fórmula empírica	$C_{32}H_{30}N_2O_6$
Massa molar	538.58
Temperatura	293(2) K
Comprimento de onda	0.71073 Å
Grupo cristalino	Triclínico
Grupo de espaço	<i>P1</i>
	$a = 10.1175(2)$ Å
Dimensões da célula unitária	$b = 10.9760(2)$ Å
	$c = 16.0279(3)$ Å
	$\alpha = 105.9020(10)^\circ$
Ângulos da célula unitária	$\beta = 107.4920(10)^\circ$
	$\gamma = 96.7940(10)^\circ$
Volume da célula unitária	$1593.08(5)$ Å <sup>3</sup>
Unidades por célula unitária	2
Densidade calculada	1.123 Mg/m <sup>3</sup>
Coeficiente de absorção	0.078 mm <sup>-1</sup>
Dimensões do cristal	0.42 x 0.21 x 0.17 mm <sup>3</sup>
Intervalo de medição de $\theta$	$\theta_{min} = 1.98$ e $\theta_{max} = 28.64^\circ$
Limites dos índices em $\theta$	$-13 \leq h \leq 13, -14 \leq k \leq 14, -21 \leq l \leq 21$
Reflexões adquiridas / Reflexões independentes	35541 / 8131 [R(int) = 0.0228]
Integralidade para $\theta = 28.64^\circ$	99.3 %
Transmissão mínimo e máximo	0.99 e 0.867
Método de refinamento	Mínimos quadrados
Reflexões independentes / parâmetros	8131 / 363
Índices finais [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0495, wR2 = 0.1441
Índices R (total)	R1 = 0.0837, wR2 = 0.1581
Maior pico de difracção	0.512 e.Å <sup>-3</sup>
Maior buraco de difracção	-0.275 e.Å <sup>-3</sup>

Tabela I: Parâmetros de posição.

	X	Y	Z	U(eq)
O(4)	3654(1)	5591(1)	3355(1)	70(1)
O(6)	-508(1)	3925(1)	918(1)	66(1)
O(7)	-1894(2)	5399(1)	3963(1)	90(1)
O(8)	-2693(1)	5921(1)	2682(1)	68(1)
O(26)	-2634(2)	535(2)	3920(1)	116(1)
O(27)	-911(1)	1464(1)	5277(1)	85(1)
N(2)	-603(1)	3568(1)	3153(1)	51(1)
N(5)	1759(1)	4640(1)	1992(1)	48(1)
C(1)	-1297(2)	4367(1)	2643(1)	50(1)
C(3)	893(1)	4193(1)	3727(1)	46(1)
C(3A)	1232(2)	5330(1)	3354(1)	49(1)
C(4)	2402(2)	5233(1)	2955(1)	50(1)
C(6)	299(2)	4483(1)	1700(1)	49(1)
C(6A)	-76(2)	5161(1)	2524(1)	49(1)
C(7)	-1999(2)	5272(2)	3182(1)	58(1)
C(9)	-3318(2)	6907(2)	3144(1)	78(1)
C(10)	-4141(2)	7422(2)	2442(2)	95(1)
C(11)	2541(2)	4294(1)	1381(1)	50(1)
C(12)	2259(2)	4685(2)	607(1)	56(1)
C(13)	3018(2)	4363(2)	26(1)	68(1)
C(14)	4034(2)	3662(2)	213(1)	77(1)
C(15)	4298(2)	3273(2)	981(1)	78(1)
C(16)	3560(2)	3593(2)	1575(1)	65(1)
C(17)	1875(1)	3268(1)	3673(1)	47(1)
C(18)	1582(2)	2192(1)	2894(1)	56(1)
C(19)	2562(2)	1422(2)	2846(1)	68(1)
C(20)	3818(2)	1693(2)	3559(1)	77(1)
C(21)	4119(2)	2760(2)	4339(1)	77(1)
C(22)	3152(2)	3531(2)	4393(1)	62(1)
C(23)	-2873(2)	2106(2)	2717(1)	93(1)
C(24)	-1386(2)	2681(2)	3387(1)	56(1)
C(25)	-836(2)	2347(1)	4147(1)	54(1)



C(26)	-1572(2)	1385(2)	4405(1)	63(1)
C(28)	-1520(3)	513(2)	5612(1)	92(1)
C(29)	-1157(2)	1129(2)	6628(1)	65(1)
C(30)	117(2)	1142(2)	7237(1)	73(1)
C(31)	425(2)	1699(2)	8182(1)	85(1)
C(32)	-562(3)	2229(2)	8500(1)	84(1)
C(33)	-1836(3)	2214(2)	7900(2)	84(1)
C(34)	-2139(2)	1675(2)	6967(1)	75(1)

**Tabela II:** Comprimentos de ligação (Å).

O(4)-C(4)	1.1943(17)	C(9)-C(10)	1.474(3)
O(6)-C(6)	1.2079(16)	C(9)-H(9A)	0.9700
O(7)-C(7)	1.1920(17)	C(9)-H(9B)	0.9700
O(8)-C(7)	1.3168(18)	C(10)-H(10A)	0.9600
O(8)-C(9)	1.458(2)	C(10)-H(10B)	0.9600
O(26)-C(26)	1.222(2)	C(10)-H(10C)	0.9600
O(27)-C(26)	1.3303(19)	C(11)-C(16)	1.371(2)
O(27)-C(28)	1.4525(19)	C(11)-C(12)	1.3836(18)
N(2)-C(24)	1.3834(17)	C(12)-C(13)	1.376(2)
N(2)-C(1)	1.4573(18)	C(12)-H(12)	0.9300
N(2)-C(3)	1.4767(17)	C(13)-C(14)	1.365(3)
N(5)-C(6)	1.3828(18)	C(13)-H(13)	0.9300
N(5)-C(4)	1.4059(17)	C(14)-C(15)	1.372(2)
N(5)-C(11)	1.4351(17)	C(14)-H(14)	0.9300
C(1)-C(6A)	1.5160(19)	C(15)-C(16)	1.377(2)
C(1)-C(7)	1.518(2)	C(15)-H(15)	0.9300
C(1)-H(1)	0.9800	C(16)-H(16)	0.9300
C(3)-C(17)	1.506(2)	C(17)-C(22)	1.385(2)
C(3)-C(3A)	1.5690(18)	C(17)-C(18)	1.389(2)
C(3)-H(3)	0.9800	C(18)-C(19)	1.382(2)
C(3A)-C(4)	1.505(2)	C(18)-H(18)	0.9300
C(3A)-C(6A)	1.5185(18)	C(19)-C(20)	1.365(3)
C(3A)-H(3A)	0.9800	C(19)-H(19)	0.9300
C(6)-C(6A)	1.5067(19)	C(20)-C(21)	1.383(3)

C(6A)-H(6A)	0.9800	C(20)-H(20)	0.9300
C(21)-C(22)	1.374(2)	C(28)-H(28B)	0.9700
C(21)-H(21)	0.9300	C(29)-C(30)	1.358(2)
C(22)-H(22)	0.9300	C(29)-C(34)	1.389(3)
C(23)-C(24)	1.499(2)	C(30)-C(31)	1.388(3)
C(23)-H(23A)	0.9600	C(30)-H(30)	0.9300
C(23)-H(23B)	0.9600	C(31)-C(32)	1.370(3)
C(23)-H(23C)	0.9600	C(31)-H(31)	0.9300
C(24)-C(25)	1.3469(19)	C(32)-C(33)	1.351(3)
C(25)-C(26)	1.441(2)	C(32)-H(32)	0.9300
C(25)-H(25)	0.9300	C(33)-C(34)	1.370(3)
C(28)-C(29)	1.491(2)	C(33)-H(33)	0.9300
C(28)-H(28A)	0.9700	C(34)-H(34)	0.9300

Tabela III: Ângulos de ligação (°).

C(7)-O(8)-C(9)	116.72(13)	C(4)-C(3A)-C(6A)	103.63(10)
C(26)-O(27)-C(28)	116.96(13)	C(4)-C(3A)-C(3)	114.09(12)
C(24)-N(2)-C(1)	120.63(12)	C(6A)-C(3A)-C(3)	105.51(10)
C(24)-N(2)-C(3)	121.27(11)	C(4)-C(3A)-H(3A)	111.1
C(1)-N(2)-C(3)	112.23(11)	C(6A)-C(3A)-H(3A)	111.1
C(6)-N(5)-C(4)	112.17(11)	C(3)-C(3A)-H(3A)	111.1
C(6)-N(5)-C(11)	124.16(11)	O(4)-C(4)-N(5)	124.33(13)
C(4)-N(5)-C(11)	123.61(11)	O(4)-C(4)-C(3A)	128.18(13)
N(2)-C(1)-C(6A)	103.14(11)	N(5)-C(4)-C(3A)	107.49(12)
N(2)-C(1)-C(7)	112.39(11)	O(6)-C(6)-N(5)	125.27(13)
C(6A)-C(1)-C(7)	109.39(12)	O(6)-C(6)-C(6A)	127.15(13)
N(2)-C(1)-H(1)	110.6	N(5)-C(6)-C(6A)	107.55(11)
C(6A)-C(1)-H(1)	110.6	C(6)-C(6A)-C(1)	113.98(12)
C(7)-C(1)-H(1)	110.6	C(6)-C(6A)-C(3A)	104.48(11)
N(2)-C(3)-C(17)	112.90(11)	C(1)-C(6A)-C(3A)	106.48(10)
N(2)-C(3)-C(3A)	103.71(10)	C(6)-C(6A)-H(6A)	110.5
C(17)-C(3)-C(3A)	113.14(10)	C(1)-C(6A)-H(6A)	110.5
N(2)-C(3)-H(3)	109.0	C(3A)-C(6A)-H(6A)	110.5
C(17)-C(3)-H(3)	109.0	O(7)-C(7)-O(8)	124.98(15)

C(3A)-C(3)-H(3)	109.0	O(7)-C(7)-C(1)	123.93(15)
O(8)-C(7)-C(1)	111.05(12)	C(19)-C(18)-C(17)	119.99(15)
O(8)-C(9)-C(10)	107.47(15)	C(19)-C(18)-H(18)	120.0
O(8)-C(9)-H(9A)	110.2	C(17)-C(18)-H(18)	120.0
C(10)-C(9)-H(9A)	110.2	C(20)-C(19)-C(18)	121.07(16)
O(8)-C(9)-H(9B)	110.2	C(20)-C(19)-H(19)	119.5
C(10)-C(9)-H(9B)	110.2	C(18)-C(19)-H(19)	119.5
H(9A)-C(9)-H(9B)	108.5	C(19)-C(20)-C(21)	119.39(17)
C(9)-C(10)-H(10A)	109.5	C(19)-C(20)-H(20)	120.3
C(9)-C(10)-H(10B)	109.5	C(21)-C(20)-H(20)	120.3
H(10A)-C(10)-H(10B)	109.5	C(22)-C(21)-C(20)	119.96(16)
C(9)-C(10)-H(10C)	109.5	C(22)-C(21)-H(21)	120.0
H(10A)-C(10)-H(10C)	109.5	C(20)-C(21)-H(21)	120.0
H(10B)-C(10)-H(10C)	109.5	C(21)-C(22)-C(17)	121.18(15)
C(16)-C(11)-C(12)	120.92(13)	C(21)-C(22)-H(22)	119.4
C(16)-C(11)-N(5)	119.79(12)	C(17)-C(22)-H(22)	119.4
C(12)-C(11)-N(5)	119.29(13)	C(24)-C(23)-H(23A)	109.5
C(13)-C(12)-C(11)	119.20(15)	C(24)-C(23)-H(23B)	109.5
C(13)-C(12)-H(12)	120.4	H(23A)-C(23)-H(23B)	109.5
C(11)-C(12)-H(12)	120.4	C(24)-C(23)-H(23C)	109.5
C(14)-C(13)-C(12)	120.26(15)	H(23A)-C(23)-H(23C)	109.5
C(14)-C(13)-H(13)	119.9	H(23B)-C(23)-H(23C)	109.5
C(12)-C(13)-H(13)	119.9	C(25)-C(24)-N(2)	122.19(13)
C(13)-C(14)-C(15)	120.03(15)	C(25)-C(24)-C(23)	123.20(14)
C(13)-C(14)-H(14)	120.0	N(2)-C(24)-C(23)	114.59(13)
C(15)-C(14)-H(14)	120.0	C(24)-C(25)-C(26)	124.85(14)
C(14)-C(15)-C(16)	120.74(17)	C(24)-C(25)-H(25)	117.6
C(14)-C(15)-H(15)	119.6	C(26)-C(25)-H(25)	117.6
C(16)-C(15)-H(15)	119.6	O(26)-C(26)-O(27)	120.18(14)
C(11)-C(16)-C(15)	118.83(15)	O(26)-C(26)-C(25)	128.19(15)
C(11)-C(16)-H(16)	120.6	O(27)-C(26)-C(25)	111.56(14)
C(15)-C(16)-H(16)	120.6	O(27)-C(28)-C(29)	107.33(14)
C(22)-C(17)-C(18)	118.39(14)	O(27)-C(28)-H(28A)	110.2
C(22)-C(17)-C(3)	119.55(12)	C(29)-C(28)-H(28A)	110.2
C(18)-C(17)-C(3)	121.94(12)	O(27)-C(28)-H(28B)	110.2

C(29)-C(28)-H(28B)	110.2	C(30)-C(31)-H(31)	120.1
H(28A)-C(28)-H(28B)	108.5	C(33)-C(32)-C(31)	120.50(18)
C(30)-C(29)-C(34)	118.93(16)	C(33)-C(32)-H(32)	119.7
C(30)-C(29)-C(28)	120.99(18)	C(31)-C(32)-H(32)	119.7
C(34)-C(29)-C(28)	120.06(18)	C(32)-C(33)-C(34)	119.8(2)
C(29)-C(30)-C(31)	120.15(19)	C(32)-C(33)-H(33)	120.1
C(29)-C(30)-H(30)	119.9	C(34)-C(33)-H(33)	120.1
C(31)-C(30)-H(30)	119.9	C(33)-C(34)-C(29)	120.74(19)
C(32)-C(31)-C(30)	119.84(19)	C(33)-C(34)-H(34)	119.6
C(32)-C(31)-H(31)	120.1	C(29)-C(34)-H(34)	119.6

**Tabela IV:** Disposições atômicas anisotrópicas.

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(4)	53(1)	90(1)	60(1)	25(1)	19(1)	-11(1)
O(6)	57(1)	93(1)	46(1)	24(1)	17(1)	14(1)
O(7)	105(1)	129(1)	59(1)	36(1)	45(1)	51(1)
O(8)	68(1)	80(1)	70(1)	31(1)	36(1)	29(1)
O(26)	116(1)	112(1)	96(1)	52(1)	13(1)	-43(1)
O(27)	106(1)	79(1)	66(1)	37(1)	27(1)	-17(1)
N(2)	48(1)	59(1)	49(1)	24(1)	19(1)	3(1)
N(5)	49(1)	56(1)	44(1)	22(1)	21(1)	9(1)
C(1)	51(1)	58(1)	45(1)	20(1)	21(1)	8(1)
C(3)	51(1)	49(1)	39(1)	14(1)	21(1)	2(1)
C(3A)	57(1)	46(1)	44(1)	14(1)	22(1)	2(1)
C(4)	53(1)	51(1)	48(1)	21(1)	19(1)	-1(1)
C(6)	53(1)	56(1)	47(1)	26(1)	22(1)	13(1)
C(6A)	55(1)	51(1)	51(1)	22(1)	26(1)	13(1)
C(7)	50(1)	71(1)	56(1)	23(1)	24(1)	8(1)
C(9)	67(1)	87(1)	93(1)	26(1)	44(1)	26(1)
C(10)	76(1)	87(1)	125(2)	35(1)	34(1)	30(1)
C(11)	51(1)	54(1)	50(1)	22(1)	24(1)	8(1)
C(12)	58(1)	65(1)	51(1)	26(1)	23(1)	11(1)
C(13)	69(1)	90(1)	52(1)	29(1)	28(1)	9(1)
C(14)	72(1)	101(1)	70(1)	24(1)	44(1)	18(1)

C(15)	70(1)	98(1)	87(1)	38(1)	42(1)	37(1)
C(16)	66(1)	80(1)	70(1)	39(1)	34(1)	25(1)
C(17)	51(1)	49(1)	46(1)	19(1)	24(1)	2(1)
C(18)	67(1)	48(1)	55(1)	17(1)	25(1)	4(1)
C(19)	90(1)	47(1)	78(1)	20(1)	45(1)	14(1)
C(20)	74(1)	75(1)	107(1)	46(1)	50(1)	28(1)
C(21)	59(1)	93(1)	83(1)	34(1)	24(1)	18(1)
C(22)	54(1)	73(1)	56(1)	17(1)	20(1)	8(1)
C(23)	64(1)	116(2)	89(1)	53(1)	8(1)	-22(1)
C(24)	53(1)	59(1)	57(1)	22(1)	23(1)	1(1)
C(25)	57(1)	56(1)	53(1)	20(1)	24(1)	2(1)
C(26)	74(1)	59(1)	62(1)	24(1)	31(1)	4(1)
C(28)	137(2)	71(1)	72(1)	32(1)	45(1)	-13(1)
C(29)	84(1)	51(1)	69(1)	30(1)	36(1)	3(1)
C(30)	78(1)	66(1)	87(1)	31(1)	41(1)	10(1)
C(31)	84(1)	83(1)	83(1)	35(1)	20(1)	5(1)
C(32)	118(2)	66(1)	72(1)	21(1)	46(1)	1(1)
C(33)	104(2)	60(1)	105(2)	25(1)	63(1)	13(1)
C(34)	79(1)	58(1)	100(1)	41(1)	34(1)	12(1)

**Tabela V:** Ângulos de torção (°).

C(24)-N(2)-C(1)-C(6A)	-179.14(11)	C(6)-N(5)-C(4)-C(3A)	7.52(15)
C(3)-N(2)-C(1)-C(6A)	27.53(13)	C(11)-N(5)-C(4)-C(3A)	-175.15(12)
C(24)-N(2)-C(1)-C(7)	63.16(17)	C(6A)-C(3A)-C(4)-O(4)	161.23(15)
C(3)-N(2)-C(1)-C(7)	-90.18(13)	C(3)-C(3A)-C(4)-O(4)	-84.58(18)
C(24)-N(2)-C(3)-C(17)	70.17(15)	C(6A)-C(3A)-C(4)-N(5)	-18.11(14)
C(1)-N(2)-C(3)-C(17)	-136.69(11)	C(3)-C(3A)-C(4)-N(5)	96.08(13)
C(24)-N(2)-C(3)-C(3A)	-167.00(12)	C(4)-N(5)-C(6)-O(6)	-174.90(14)
C(1)-N(2)-C(3)-C(3A)	-13.86(14)	C(11)-N(5)-C(6)-O(6)	7.8(2)
N(2)-C(3)-C(3A)-C(4)	-118.73(12)	C(4)-N(5)-C(6)-C(6A)	6.69(15)
C(17)-C(3)-C(3A)-C(4)	3.94(15)	C(11)-N(5)-C(6)-C(6A)	-170.63(12)
N(2)-C(3)-C(3A)-C(6A)	-5.65(13)	O(6)-C(6)-C(6A)-C(1)	48.01(19)
C(17)-C(3)-C(3A)-C(6A)	117.02(12)	N(5)-C(6)-C(6A)-C(1)	-133.62(12)

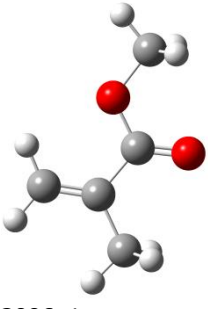
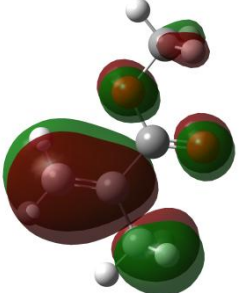
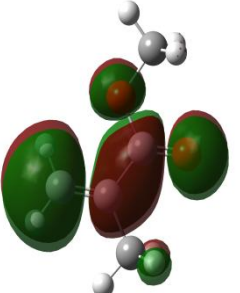
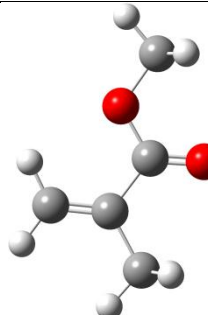
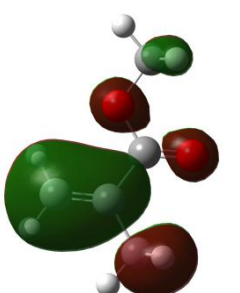
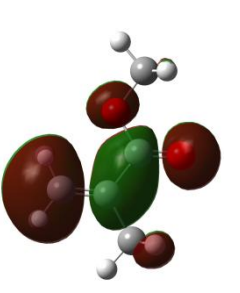
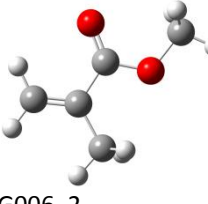
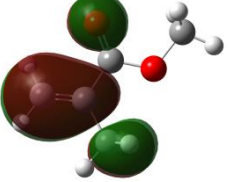
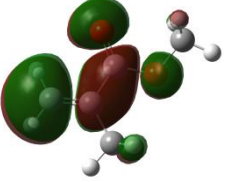
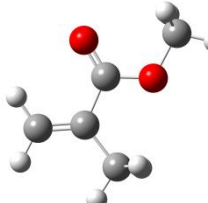
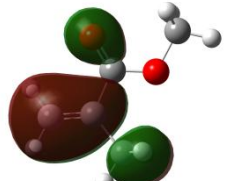
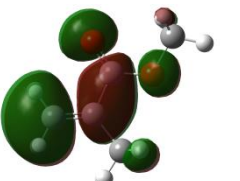
C(6)-N(5)-C(4)-O(4)	-171.85(14)	O(6)-C(6)-C(6A)-C(3A)	163.83(14)
C(11)-N(5)-C(4)-O(4)	5.5(2)	N(5)-C(6)-C(6A)-C(3A)	-17.80(14)
N(2)-C(1)-C(6A)-C(6)	84.75(13)	C(3A)-C(3)-C(17)-C(18)	-89.16(15)
C(7)-C(1)-C(6A)-C(6)	-155.46(12)	C(22)-C(17)-C(18)-C(19)	-0.8(2)
N(2)-C(1)-C(6A)-C(3A)	-29.89(13)	C(3)-C(17)-C(18)-C(19)	175.25(12)
C(7)-C(1)-C(6A)-C(3A)	89.90(13)	C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	0.6(2)
C(4)-C(3A)-C(6A)-C(6)	21.34(14)	C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	-0.4(3)
C(3)-C(3A)-C(6A)-C(6)	-98.87(12)	C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	0.5(3)
C(4)-C(3A)-C(6A)-C(1)	142.28(12)	C(20)-C(21)-C(22)-C(17)	-0.7(3)
C(3)-C(3A)-C(6A)-C(1)	22.07(14)	C(18)-C(17)-C(22)-C(21)	0.8(2)
C(9)-O(8)-C(7)-O(7)	2.9(2)	C(3)-C(17)-C(22)-C(21)	-175.27(14)
C(9)-O(8)-C(7)-C(1)	-174.95(13)	C(1)-N(2)-C(24)-C(25)	-150.59(14)
N(2)-C(1)-C(7)-O(7)	6.2(2)	C(3)-N(2)-C(24)-C(25)	0.3(2)
C(6A)-C(1)-C(7)-O(7)	-107.78(17)	C(1)-N(2)-C(24)-C(23)	30.9(2)
N(2)-C(1)-C(7)-O(8)	-175.98(12)	C(3)-N(2)-C(24)-C(23)	-178.21(15)
C(6A)-C(1)-C(7)-O(8)	70.08(15)	N(2)-C(24)-C(25)-C(26)	-176.84(14)
C(7)-O(8)-C(9)-C(10)	-175.02(15)	C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	1.6(3)
C(6)-N(5)-C(11)-C(16)	-132.68(15)	C(28)-O(27)-C(26)-O(26)	-0.7(3)
C(4)-N(5)-C(11)-C(16)	50.3(2)	C(28)-O(27)-C(26)-C(25)	-177.76(15)
C(6)-N(5)-C(11)-C(12)	47.81(19)	C(24)-C(25)-C(26)-O(26)	17.5(3)
C(4)-N(5)-C(11)-C(12)	-129.21(15)	C(24)-C(25)-C(26)-O(27)	-165.70(15)
C(16)-C(11)-C(12)-C(13)	-0.1(2)	C(26)-O(27)-C(28)-C(29)	-151.10(17)
N(5)-C(11)-C(12)-C(13)	179.42(14)	O(27)-C(28)-C(29)-C(30)	-83.7(2)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	0.2(2)	O(27)-C(28)-C(29)-C(34)	97.8(2)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	0.2(3)	C(34)-C(29)-C(30)-C(31)	-0.3(2)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-0.7(3)	C(28)-C(29)-C(30)-C(31)	-178.81(16)
C(12)-C(11)-C(16)-C(15)	-0.4(3)	C(29)-C(30)-C(31)-C(32)	0.4(3)
N(5)-C(11)-C(16)-C(15)	-179.95(15)	C(30)-C(31)-C(32)-C(33)	0.0(3)
C(14)-C(15)-C(16)-C(11)	0.8(3)	C(31)-C(32)-C(33)-C(34)	-0.6(3)
N(2)-C(3)-C(17)-C(22)	-155.79(12)	C(32)-C(33)-C(34)-C(29)	0.8(3)
C(3A)-C(3)-C(17)-C(22)	86.80(14)	C(30)-C(29)-C(34)-C(33)	-0.3(2)
N(2)-C(3)-C(17)-C(18)	28.24(16)	C(28)-C(29)-C(34)-C(33)	178.24(15)



## Apêndice 3

### Cálculos computacionais relativos à reatividade do azo-alqueno 6.20a

**Tabela I.** Energia das orbitais fronteira para metil metacrilato, metil acrilato e éter etílico e vinílico calculadas por B3LYP/6-31G(d) and RB3LYP/6-311+G(D,P).

Estrutura	HOMO	LUMO	Energia total LUMO HOMO (A.U.)
 G006_1			-345.69770174 -0.0633387427 -0.2794092680
 G018			-345.89187291 -0.0560608134 -0.2794986900 <b>RB3LYP 6-311+G(D,P)</b>
 G006_2			-345.69740052 -0.0625319705 -0.2774687970
 G007_2			-345.89149300 -0.0550198582 -0.2774206580 <b>RB3LYP 6-311+G(D,P)</b>



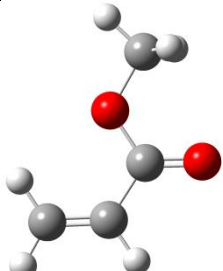
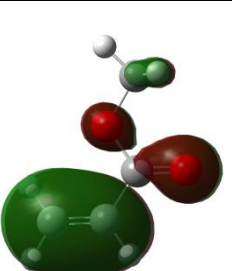
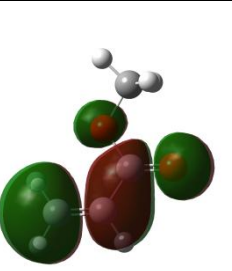
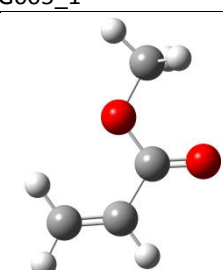
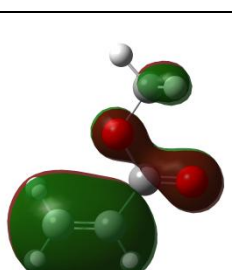
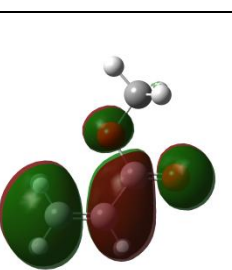
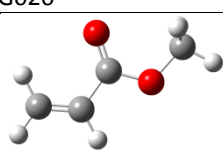
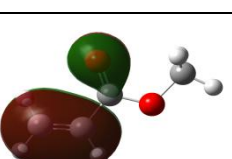
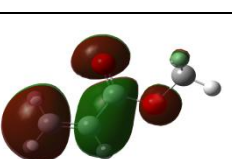
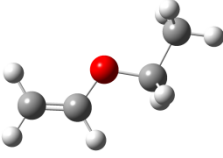
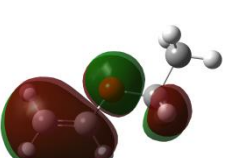
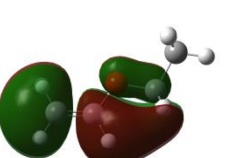
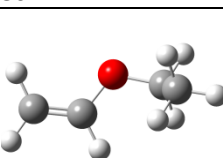
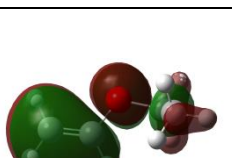
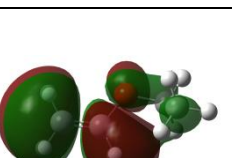
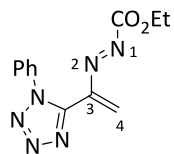
 G005_1			-306.38703293 -0.0700928079 -0.2979509360
 G020			-306.56253610 -0.0632268143 -0.2982803020 <b>RB3LYP</b> <b>6-311+G(D,P)</b>
 G005_2			-306.38805240 -0.0696882302 -0.2965287560
 G021			-232.50357243 0.0084494683 -0.2310976360 <b>RB3LYP</b> <b>6-311+G(D,P)</b>
 G023			-232.50280568 0.0111399314 -0.2312944430 <b>RB3LYP</b> <b>6-311+G(D,P)</b>

Tabela II: Energias das orbitais fronteira para o azo-alqueno **6.20a**.

Nome		Dados finais	
Diedral de entrada 1,2,3,4		Diedral 1,2,3,4	
		Energia total	
		LUMO	
		HOMO	
G011 (linear)		-187.95993166	
G012 (Torcido 90°)		-188.09546339	
G013 ( <i>s-cis</i> )		-188.09546021	
G015		-28.89764	
		-676.32621006	
G016	OM 69	OM 72	31.63220
			-943.59366951
			-0.1158913360
			-0.2842139350
G017 (planar forçada)			-943.59371607

**Tabela III:** Coordenadas cartesianas para o azo-alqueno **6.20a** G016.

Entrada	Símbolo	X	Y	Z
1	C	-1.6315702	-2.0725463	1.0934545
2	H	-1.0229356	-2.9673740	1.1036932
3	H	-2.6083117	-2.0910703	1.5577181
4	C	-1.1570978	-0.9421193	0.5554373
5	N	0.1750684	-0.8229287	0.0424331
6	N	0.6425880	-1.8665145	-0.4391934
7	C	-1.8974460	0.3222506	0.6413995
8	N	-2.7562460	0.6209211	1.6021555
9	N	-3.2022641	1.8680844	1.3404170
10	N	-2.6608604	2.3454874	0.2746663
11	N	-1.8242040	1.3845035	-0.2020433
12	C	-1.1258114	1.5862664	-1.4339620
13	C	-1.2524620	0.6554455	-2.4624169
14	C	-0.3677098	2.7437883	-1.5968368
15	C	-0.5919325	0.8809633	-3.6669779
16	H	-1.8682857	-0.2254296	-2.3275068
17	C	0.2777732	2.9644448	-2.8094746
18	H	-0.2962304	3.4556711	-0.7846730
19	C	0.1701129	2.0341227	-3.8431743
20	H	-0.6847936	0.1594743	-4.4698680
21	H	0.8666709	3.8639302	-2.9451985
22	H	0.6734933	2.2121667	-4.7864776
23	C	2.0392898	-1.7674847	-0.7789479
24	O	2.9076834	-2.0020808	0.0157900
25	C	3.5430854	-1.4996497	-2.5857017
26	C	3.4683691	-1.2398498	-4.0742086
27	H	3.9980857	-2.4644754	-2.3539750
28	H	4.0989240	-0.7229763	-2.0572501
29	H	4.4789495	-1.2223719	-4.4906025
30	H	2.9021220	-2.0237540	-4.5815997
31	H	2.9950950	-0.2774970	-4.2793360
32	O	2.1764914	-1.5076316	-2.0735709

**Tabela IV:** Coordenadas cartesianas para o azo-alqueno **6.20a** G017.

Entrada	Símbolo	X	Y	Z
1	C	1.4285406	-3.0062404	1.0021089
2	H	0.5982873	-3.6872099	1.1369902
3	H	2.4122150	-3.2954310	1.3465962
4	C	1.2457114	-1.8402455	0.3700403
5	N	-0.0037898	-1.4617060	-0.2196945
6	N	-1.0079382	-1.9080215	0.3565097
7	C	2.3687894	-0.9515533	0.0498217
8	N	3.6142473	-1.3572276	-0.1348404
9	N	4.3338834	-0.2542735	-0.4326509
10	N	3.5947784	0.7995495	-0.4413755
11	N	2.3332295	0.3936527	-0.1336884
12	C	1.2848848	1.3554841	0.0166282
13	C	0.5666208	1.4149124	1.2085431
14	C	1.0389468	2.2524651	-1.0204198
15	C	-0.4268542	2.3792534	1.3547944
16	H	0.7900737	0.7260049	2.0141160
17	C	0.0519536	3.2196958	-0.8582345
18	H	1.6202193	2.1901985	-1.9313688
19	C	-0.6829221	3.2830589	0.3256082
20	H	-0.9904527	2.4293607	2.2787543
21	H	-0.1427756	3.9236991	-1.6587206
22	H	-1.4488410	4.0403029	0.4476067
23	C	-2.2352352	-1.6672723	-0.3589212
24	O	-2.6395562	-2.4173111	-1.2043567
25	C	-4.1721485	-0.3095107	-0.4090939
26	C	-4.7186633	0.8871820	0.3379036
27	H	-4.7966881	-1.1965050	-0.2876828
28	H	-4.0581005	-0.1144631	-1.4770148
29	H	-5.7065083	1.1402962	-0.0558366
30	H	-4.8192215	0.6719953	1.4037903
31	H	-4.0669411	1.7546794	0.2160428
32	O	-2.8529295	-0.6039539	0.1411359

**Tabela V:** Coordenadas cartesianas para o metil metacrilato G018.

Entrada	Símbolo	X	Y	Z
1	C	1.3579797	1.5786612	0.0000474
2	C	1.1453394	0.2591833	0.0000205
3	H	0.5383073	2.2846816	0.0001007
4	H	2.3662263	1.9783309	0.0000027
5	C	-0.2402591	-0.3030719	0.0000588
6	O	-0.4794717	-1.4902361	0.0000903
7	O	-1.2073812	0.6399291	-0.0000189
8	C	-2.5593585	0.1510699	-0.0000645
9	H	-2.7477719	-0.4528701	0.8887797
10	H	-3.1884816	1.0385931	-0.0004640
11	H	-2.7475005	-0.4535010	-0.8885323
12	C	2.2465525	-0.7656828	-0.0000837
13	H	2.1743440	-1.4164486	0.8755033
14	H	2.1742355	-1.4163956	-0.8757018
15	H	3.2239394	-0.2808923	-0.0001309

**Tabela V:** Coordenadas cartesianas para o metil acrilato G020.

Entrada	Símbolo	X	Y	Z
1	C	-2.1704005	-0.7719472	-0.0000346
2	C	-1.4928101	0.3753032	0.0000348
3	H	-1.6621066	-1.7284869	-0.0001548
4	H	-3.2543931	-0.7787218	0.0000436
5	H	-1.9964411	1.3352961	0.0001795
6	C	-0.0140343	0.4868636	-0.0000075
7	O	0.5751578	1.5441818	-0.0000393
8	O	0.6106674	-0.7108634	0.0000317
9	C	2.0482905	-0.6695761	0.0000049
10	H	2.4159768	-0.1549303	0.8889457
11	H	2.3681536	-1.7092766	-0.0003647
12	H	2.4159342	-0.1542881	-0.8885751

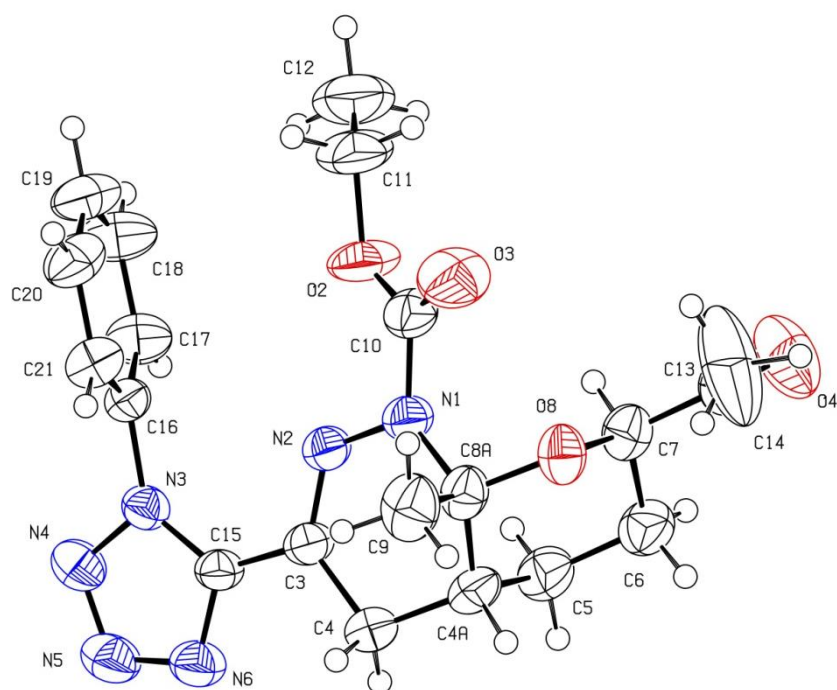
**Tabela V:** Coordenadas cartesianas para o éter etílico e vinílico G021.

Entrada	Símbolo	X	Y	Z
1	C	2.4496467	-0.2962739	0.0000487
2	C	1.2846457	0.3480512	-0.0001383
3	H	2.4989090	-1.3779386	0.0006839
4	H	3.3726921	0.2662652	-0.0006080
5	H	1.2284146	1.4351991	-0.0009051
6	C	-2.3004391	-0.3537343	-0.0002374
7	H	-2.3129219	-0.9923187	0.8856429
8	H	-3.2076425	0.2564068	-0.0005270
9	H	-2.3121691	-0.9920410	-0.8863305
10	C	-1.0753528	0.5387549	0.0003746
11	H	-1.0610354	1.1828043	-0.8880577
12	H	-1.0612004	1.1818228	0.8895165
13	O	0.0879938	-0.2976234	0.0000375



## Apêndice 4

*Informação cristalográfica do 7-acetil-8a-metil-3-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-1,4,4a,5,6,8a-hexa-hidro-7H-pirano[2,3-c]piridazina-1-carboxilato de etilo 6.38*





Fórmula empírica	$C_{20}H_{24}N_6O_4$
Massa Molecular	412.45
Temperatura	293(2) K
Comprimento de onda	0.71073 Å
Grupo cristalino	Triclínico
Grupo de espaço	$P1$
Dimensões da célula unitária	$a = 9.6243(3)$ Å
	$b = 9.8590(2)$ Å
	$c = 12.5952(3)$ Å
Ângulos da célula unitária	$\alpha = 68.645(2)^\circ$
	$\beta = 72.467(2)^\circ$
	$\gamma = 75.230(2)^\circ$
Volume da célula unitária	$1047.06(5)$ Å <sup>3</sup>
Unidades por célula unitária	2
Densidade calculada	1.308 Mg/m <sup>3</sup>
Coeficiente de absorção	0.094 mm <sup>-1</sup>
Dimensões do cristal	0.18 x 0.17 x 0.13 mm <sup>3</sup>
Intervalo de medição de $\theta$	$\theta_{min} = 1.78^\circ$ e $\theta_{max} = 28.39^\circ$
Limites dos índices em $\theta$	$-12 \leq h \leq 12, -13 \leq k \leq 13, -16 \leq l \leq 16$
Reflecções adquiridas / Reflexões independentes	34974 / 5119 [R(int) = 0.0462]
Integralidade para $\theta = 25.00^\circ$	100.0 %
Transmissão máximo e mínimo	1.0 e 0.916542
Método de refinamento	Mínimos quadrados
Reflexões independentes / parâmetros	5119 / 296
Índices finais R [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0528, wR2 = 0.1298
Índices R (total)	R1 = 0.1420, wR2 = 0.1721
Maior pico de difracção	0.211 e.Å <sup>-3</sup>
Maior buraco de difracção	-0.203 e.Å <sup>-3</sup>

**Tabela I:** Parâmetros de posição.

	X	Y	Z	U(eq)
O(4)	3654(1)	5591(1)	3355(1)	70(1)
O(6)	-508(1)	3925(1)	918(1)	66(1)
O(7)	-1894(2)	5399(1)	3963(1)	90(1)
O(8)	-2693(1)	5921(1)	2682(1)	68(1)
O(26)	-2634(2)	535(2)	3920(1)	116(1)
O(27)	-911(1)	1464(1)	5277(1)	85(1)
N(2)	-603(1)	3568(1)	3153(1)	51(1)
N(5)	1759(1)	4640(1)	1992(1)	48(1)
C(1)	-1297(2)	4367(1)	2643(1)	50(1)
C(3)	893(1)	4193(1)	3727(1)	46(1)
C(3A)	1232(2)	5330(1)	3354(1)	49(1)
C(4)	2402(2)	5233(1)	2955(1)	50(1)
C(6)	299(2)	4483(1)	1700(1)	49(1)
C(6A)	-76(2)	5161(1)	2524(1)	49(1)
C(7)	-1999(2)	5272(2)	3182(1)	58(1)
C(9)	-3318(2)	6907(2)	3144(1)	78(1)
C(10)	-4141(2)	7422(2)	2442(2)	95(1)
C(11)	2541(2)	4294(1)	1381(1)	50(1)
C(12)	2259(2)	4685(2)	607(1)	56(1)
C(13)	3018(2)	4363(2)	26(1)	68(1)
C(14)	4034(2)	3662(2)	213(1)	77(1)
C(15)	4298(2)	3273(2)	981(1)	78(1)
C(16)	3560(2)	3593(2)	1575(1)	65(1)
C(17)	1875(1)	3268(1)	3673(1)	47(1)
C(18)	1582(2)	2192(1)	2894(1)	56(1)
C(19)	2562(2)	1422(2)	2846(1)	68(1)
C(20)	3818(2)	1693(2)	3559(1)	77(1)
C(21)	4119(2)	2760(2)	4339(1)	77(1)
C(22)	3152(2)	3531(2)	4393(1)	62(1)
C(23)	-2873(2)	2106(2)	2717(1)	93(1)
C(24)	-1386(2)	2681(2)	3387(1)	56(1)
C(25)	-836(2)	2347(1)	4147(1)	54(1)

C(26)	-1572(2)	1385(2)	4405(1)	63(1)
C(28)	-1520(3)	513(2)	5612(1)	92(1)
C(29)	-1157(2)	1129(2)	6628(1)	65(1)
C(30)	117(2)	1142(2)	7237(1)	73(1)
C(31)	425(2)	1699(2)	8182(1)	85(1)
C(32)	-562(3)	2229(2)	8500(1)	84(1)
C(33)	-1836(3)	2214(2)	7900(2)	84(1)
C(34)	-2139(2)	1675(2)	6967(1)	75(1)

**Tabela II:** Comprimentos de ligação (Å).

O(2)-C(10)	1.313(3)	C(20)-H(20)	0.9300
O(2)-C(11)	1.449(3)	C(21)-H(21)	0.9300
O(3)-C(10)	1.191(3)	C(8A)-C(9)	1.511(3)
O(4)-C(13)	1.190(3)	C(8A)-C(4A)	1.522(3)
O(8)-C(8A)	1.408(2)	C(4A)-C(4)	1.513(3)
O(8)-C(7)	1.422(2)	C(4A)-C(5)	1.534(3)
N(1)-N(2)	1.373(2)	C(4A)-H(4AA)	0.9800
N(1)-C(10)	1.401(3)	C(4)-C(3)	1.495(3)
N(1)-C(8A)	1.494(3)	C(4)-H(4A)	0.9700
N(2)-C(3)	1.281(2)	C(4)-H(4B)	0.9700
N(3)-C(15)	1.348(3)	C(7)-C(13)	1.509(3)
N(3)-N(4)	1.350(2)	C(7)-C(6)	1.516(3)
N(3)-C(16)	1.436(2)	C(7)-H(7)	0.9800
N(4)-N(5)	1.292(2)	C(6)-C(5)	1.507(3)
N(5)-N(6)	1.348(3)	C(6)-H(6A)	0.9700
N(6)-C(15)	1.316(3)	C(6)-H(6B)	0.9700
C(16)-C(17)	1.363(3)	C(5)-H(5A)	0.9700
C(16)-C(21)	1.369(3)	C(5)-H(5B)	0.9700
C(17)-C(18)	1.376(3)	C(15)-C(3)	1.455(3)
C(17)-H(17)	0.9300	C(9)-H(9A)	0.9600
C(18)-C(19)	1.375(4)	C(9)-H(9B)	0.9600
C(18)-H(18)	0.9300	C(9)-H(9C)	0.9600
C(19)-C(20)	1.360(4)	C(13)-C(14A)	1.43(2)
C(19)-H(19)	0.9300	C(13)-C(14B)	1.523(19)
C(20)-C(21)	1.373(3)	C(14A)-H(14A)	0.9600
C(14A)-H(14B)	0.9600	C(11)-H(11B)	0.9700

C(14A)-H(14C)	0.9600	C(12A)-H(12A)	0.9600
C(14B)-H(14D)	0.9600	C(12A)-H(12B)	0.9600
C(14B)-H(14E)	0.9600	C(12A)-H(12C)	0.9600
C(14B)-H(14F)	0.9600	C(12B)-H(12D)	0.9600
C(11)-C(12B)	1.298(12)	C(12B)-H(12E)	0.9600
C(11)-C(12A)	1.518(9)	C(12B)-H(12F)	0.9600
C(11)-H(11A)	0.9700		

Tabela III: Ângulos de ligação (°).

C(10)-O(2)-C(11)	116.5(2)	C(16)-C(21)-C(20)	118.8(2)
C(8A)-O(8)-C(7)	116.31(16)	C(16)-C(21)-H(21)	120.6
N(2)-N(1)-C(10)	114.65(16)	C(20)-C(21)-H(21)	120.6
N(2)-N(1)-C(8A)	121.11(17)	O(3)-C(10)-O(2)	125.2(2)
C(10)-N(1)-C(8A)	120.83(18)	O(3)-C(10)-N(1)	123.7(2)
C(3)-N(2)-N(1)	119.69(17)	O(2)-C(10)-N(1)	111.08(19)
C(15)-N(3)-N(4)	107.74(16)	O(8)-C(8A)-N(1)	110.24(17)
C(15)-N(3)-C(16)	132.80(17)	O(8)-C(8A)-C(9)	105.90(18)
N(4)-N(3)-C(16)	119.42(16)	N(1)-C(8A)-C(9)	110.51(18)
N(5)-N(4)-N(3)	106.78(17)	O(8)-C(8A)-C(4A)	109.82(17)
N(4)-N(5)-N(6)	110.71(17)	N(1)-C(8A)-C(4A)	106.89(17)
C(15)-N(6)-N(5)	106.47(18)	C(9)-C(8A)-C(4A)	113.5(2)
C(17)-C(16)-C(21)	122.0(2)	C(4)-C(4A)-C(8A)	111.13(17)
C(17)-C(16)-N(3)	118.72(19)	C(4)-C(4A)-C(5)	111.4(2)
C(21)-C(16)-N(3)	119.23(19)	C(8A)-C(4A)-C(5)	110.41(19)
C(16)-C(17)-C(18)	118.2(2)	C(4)-C(4A)-H(4AA)	107.9
C(16)-C(17)-H(17)	120.9	C(8A)-C(4A)-H(4AA)	107.9
C(18)-C(17)-H(17)	120.9	C(5)-C(4A)-H(4AA)	107.9
C(19)-C(18)-C(17)	120.7(2)	C(3)-C(4)-C(4A)	109.75(18)
C(19)-C(18)-H(18)	119.6	C(3)-C(4)-H(4A)	109.7
C(17)-C(18)-H(18)	119.6	C(4A)-C(4)-H(4A)	109.7
C(20)-C(19)-C(18)	119.8(2)	C(3)-C(4)-H(4B)	109.7
C(20)-C(19)-H(19)	120.1	C(4A)-C(4)-H(4B)	109.7
C(18)-C(19)-H(19)	120.1	H(4A)-C(4)-H(4B)	108.2
C(19)-C(20)-C(21)	120.5(2)	O(8)-C(7)-C(13)	108.49(19)

C(19)-C(20)-H(20)	119.8	O(8)-C(7)-C(6)	110.58(18)
C(21)-C(20)-H(20)	119.8	C(13)-C(7)-C(6)	112.28(18)
O(8)-C(7)-H(7)	108.5	C(14A)-C(13)-C(14B)	19.9(17)
C(13)-C(7)-H(7)	108.5	C(7)-C(13)-C(14B)	117.1(7)
C(6)-C(7)-H(7)	108.5	C(13)-C(14A)-H(14A)	109.5
C(5)-C(6)-C(7)	109.23(18)	C(13)-C(14A)-H(14B)	109.5
C(5)-C(6)-H(6A)	109.8	C(13)-C(14A)-H(14C)	109.5
C(7)-C(6)-H(6A)	109.8	C(13)-C(14B)-H(14D)	109.5
C(5)-C(6)-H(6B)	109.8	C(13)-C(14B)-H(14E)	109.5
C(7)-C(6)-H(6B)	109.8	H(14D)-C(14B)-H(14E)	109.5
H(6A)-C(6)-H(6B)	108.3	C(13)-C(14B)-H(14F)	109.5
C(6)-C(5)-C(4A)	112.2(2)	H(14D)-C(14B)-H(14F)	109.5
C(6)-C(5)-H(5A)	109.2	H(14E)-C(14B)-H(14F)	109.5
C(4A)-C(5)-H(5A)	109.2	C(12B)-C(11)-O(2)	114.2(5)
C(6)-C(5)-H(5B)	109.2	C(12B)-C(11)-C(12A)	52.4(10)
C(4A)-C(5)-H(5B)	109.2	O(2)-C(11)-C(12A)	108.1(3)
H(5A)-C(5)-H(5B)	107.9	C(12B)-C(11)-H(11A)	59.0
N(6)-C(15)-N(3)	108.28(18)	O(2)-C(11)-H(11A)	110.1
N(6)-C(15)-C(3)	123.21(19)	C(12A)-C(11)-H(11A)	110.1
N(3)-C(15)-C(3)	128.51(18)	C(12B)-C(11)-H(11B)	135.6
N(2)-C(3)-C(15)	116.51(18)	O(2)-C(11)-H(11B)	110.1
N(2)-C(3)-C(4)	126.0(2)	C(12A)-C(11)-H(11B)	110.1
C(15)-C(3)-C(4)	117.47(19)	H(11A)-C(11)-H(11B)	108.4
C(8A)-C(9)-H(9A)	109.5	C(11)-C(12A)-H(12A)	109.5
C(8A)-C(9)-H(9B)	109.5	C(11)-C(12A)-H(12B)	109.5
H(9A)-C(9)-H(9B)	109.5	C(11)-C(12A)-H(12C)	109.5
C(8A)-C(9)-H(9C)	109.5	C(11)-C(12B)-H(12D)	109.5
H(9A)-C(9)-H(9C)	109.5	C(11)-C(12B)-H(12E)	109.5
H(9B)-C(9)-H(9C)	109.5	H(12D)-C(12B)-H(12E)	109.5
O(4)-C(13)-C(14A)	119.3(9)	C(11)-C(12B)-H(12F)	109.5
O(4)-C(13)-C(7)	118.5(2)	H(12D)-C(12B)-H(12F)	109.5
C(14A)-C(13)-C(7)	120.9(9)	H(12E)-C(12B)-H(12F)	109.5
O(4)-C(13)-C(14B)	123.8(7)		

---

**Tabela IV:** Disposições atômicas anisotrópicas.

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(2)	42(1)	64(1)	103(1)	-3(1)	-30(1)	-22(1)
O(3)	51(1)	77(1)	103(2)	-6(1)	-33(1)	-2(1)
O(4)	108(2)	135(2)	73(1)	-57(1)	-32(1)	9(1)
O(8)	62(1)	43(1)	42(1)	-12(1)	-12(1)	-3(1)
N(1)	39(1)	45(1)	49(1)	-5(1)	-14(1)	-12(1)
N(2)	37(1)	43(1)	43(1)	-8(1)	-10(1)	-10(1)
N(3)	36(1)	44(1)	42(1)	-13(1)	-13(1)	-5(1)
N(4)	46(1)	54(1)	55(1)	-16(1)	-22(1)	-1(1)
N(5)	45(1)	68(1)	65(1)	-23(1)	-23(1)	-7(1)
N(6)	40(1)	62(1)	57(1)	-20(1)	-15(1)	-10(1)
C(16)	38(1)	40(1)	40(1)	-6(1)	-10(1)	-12(1)
C(17)	50(1)	52(1)	79(2)	-28(1)	-15(1)	-9(1)
C(18)	68(2)	64(2)	114(2)	-37(2)	-20(2)	-26(2)
C(19)	50(2)	67(2)	91(2)	-15(2)	-14(1)	-28(1)
C(20)	41(1)	61(2)	70(2)	-13(1)	-3(1)	-10(1)
C(21)	45(1)	49(1)	60(1)	-18(1)	-5(1)	-12(1)
C(10)	34(1)	60(2)	53(1)	-12(1)	-9(1)	-7(1)
C(8A)	56(1)	41(1)	43(1)	-9(1)	-8(1)	-11(1)
C(4A)	50(1)	48(1)	53(1)	-7(1)	-6(1)	-23(1)
C(4)	51(1)	59(1)	52(1)	-11(1)	-11(1)	-26(1)
C(7)	54(1)	49(1)	46(1)	-15(1)	-6(1)	-8(1)
C(6)	52(2)	68(2)	55(2)	-24(1)	0(1)	-15(1)
C(5)	44(1)	67(2)	57(2)	-19(1)	-3(1)	-11(1)
C(15)	31(1)	49(1)	43(1)	-17(1)	-8(1)	-10(1)
C(3)	37(1)	46(1)	46(1)	-15(1)	-6(1)	-14(1)
C(9)	79(2)	66(2)	60(2)	-31(1)	-4(1)	-9(1)
C(13)	60(2)	72(2)	49(2)	-20(1)	-8(1)	-15(1)
C(14A)	144(16)	62(8)	55(8)	-19(5)	-35(9)	5(8)
C(14B)	164(15)	142(12)	75(10)	-25(7)	-66(11)	83(10)
C(11)	45(2)	110(3)	111(3)	-15(2)	-24(2)	-35(2)
C(12A)	81(4)	115(7)	120(6)	-48(5)	-17(4)	-50(4)
C(12B)	74(7)	210(20)	150(15)	-113(16)	-8(8)	-45(10)

**Tabela V:** Ângulos de torção

C(10)-N(1)-N(2)-C(3)	-170.43(19)	C(10)-N(1)-C(8A)-C(4A)	-161.70(18)
C(8A)-N(1)-N(2)-C(3)	-11.1(3)	O(8)-C(8A)-C(4A)-C(4)	-176.22(17)
C(15)-N(3)-N(4)-N(5)	0.4(2)	N(1)-C(8A)-C(4A)-C(4)	-56.6(2)
C(16)-N(3)-N(4)-N(5)	-177.75(17)	C(9)-C(8A)-C(4A)-C(4)	65.5(2)
N(3)-N(4)-N(5)-N(6)	0.1(2)	O(8)-C(8A)-C(4A)-C(5)	-52.0(2)
N(4)-N(5)-N(6)-C(15)	-0.5(2)	N(1)-C(8A)-C(4A)-C(5)	67.6(2)
C(15)-N(3)-C(16)-C(17)	111.4(3)	C(9)-C(8A)-C(4A)-C(5)	-170.34(19)
N(4)-N(3)-C(16)-C(17)	-71.0(2)	C(8A)-C(4A)-C(4)-C(3)	45.9(3)
C(15)-N(3)-C(16)-C(21)	-72.1(3)	C(5)-C(4A)-C(4)-C(3)	-77.7(2)
N(4)-N(3)-C(16)-C(21)	105.5(2)	C(8A)-O(8)-C(7)-C(13)	176.44(18)
C(21)-C(16)-C(17)-C(18)	1.2(3)	C(8A)-O(8)-C(7)-C(6)	-60.0(2)
N(3)-C(16)-C(17)-C(18)	177.6(2)	O(8)-C(7)-C(6)-C(5)	54.3(3)
C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	0.1(4)	C(13)-C(7)-C(6)-C(5)	175.7(2)
C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	-0.8(4)	C(7)-C(6)-C(5)-C(4A)	-52.6(3)
C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	0.3(4)	C(4)-C(4A)-C(5)-C(6)	176.01(18)
C(17)-C(16)-C(21)-C(20)	-1.7(3)	C(8A)-C(4A)-C(5)-C(6)	52.0(2)
N(3)-C(16)-C(21)-C(20)	-178.11(19)	N(5)-N(6)-C(15)-N(3)	0.8(2)
C(19)-C(20)-C(21)-C(16)	1.0(4)	N(5)-N(6)-C(15)-C(3)	-179.42(19)
C(11)-O(2)-C(10)-O(3)	-6.8(4)	N(4)-N(3)-C(15)-N(6)	-0.7(2)
C(11)-O(2)-C(10)-N(1)	175.7(2)	C(16)-N(3)-C(15)-N(6)	177.07(19)
N(2)-N(1)-C(10)-O(3)	156.2(2)	N(4)-N(3)-C(15)-C(3)	179.46(19)
C(8A)-N(1)-C(10)-O(3)	-3.1(3)	C(16)-N(3)-C(15)-C(3)	-2.7(4)
N(2)-N(1)-C(10)-O(2)	-26.2(3)	N(1)-N(2)-C(3)-C(15)	177.83(17)
C(8A)-N(1)-C(10)-O(2)	174.47(19)	N(1)-N(2)-C(3)-C(4)	-2.3(3)
C(7)-O(8)-C(8A)-N(1)	-59.2(2)	N(6)-C(15)-C(3)-N(2)	172.35(19)
C(7)-O(8)-C(8A)-C(9)	-178.75(18)	N(3)-C(15)-C(3)-N(2)	-7.9(3)
C(7)-O(8)-C(8A)-C(4A)	58.3(2)	N(6)-C(15)-C(3)-C(4)	-7.6(3)
N(2)-N(1)-C(8A)-O(8)	159.57(17)	N(3)-C(15)-C(3)-C(4)	172.2(2)
C(10)-N(1)-C(8A)-O(8)	-42.4(3)	C(4A)-C(4)-C(3)-N(2)	-16.2(3)
N(2)-N(1)-C(8A)-C(9)	-83.7(2)	C(4A)-C(4)-C(3)-C(15)	163.71(18)
C(10)-N(1)-C(8A)-C(9)	74.3(3)	O(8)-C(7)-C(13)-O(4)	-175.6(2)
N(2)-N(1)-C(8A)-C(4A)	40.3(2)	O(8)-C(7)-C(13)-C(14B)	-4.6(17)
C(6)-C(7)-C(13)-O(4)	61.9(3)	C(6)-C(7)-C(13)-C(14B)	-127.1(17)

O(8)-C(7)-C(13)-C(14A)	17.8(15)	C(10)-O(2)-C(11)-C(12B)	93.8(15)
C(6)-C(7)-C(13)-C(14A)	-104.7(15)	C(10)-O(2)-C(11)-C(12A)	150.0(5)

---