

Maria do Carmo Bota de Sousa

# SÍNTESE E REACTIVIDADE DE ILETOS DE FÓSFORO TETRAZÓLICOS

Mestrado em Química  
Departamento de Química  
FCTUC

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA





UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Departamento de Química  
Faculdade de Ciências e Tecnologias da  
Universidade de Coimbra

# Síntese e Reactividade de Iletos de Fósforo Tetrazólicos

Maria do Carmo Bota de Sousa

Dissertação apresentada para provas de  
Mestrado em Química, Área de  
especialização em Química Avançada e  
Industrial

Sob a orientação de Prof. Dra. Teresa M. V.  
D. Pinho e Melo e Dra. Ana Lúcia C. C.  
Lopes

2015  
Coimbra



Maria do Carmo Bota de Sousa

# **SÍNTESE E REACTIVIDADE DE ILETOS DE FÓSFORO TETRAZÓLICOS**

**Dissertação apresentada para provas de Mestrado em Química, Área de  
especialização em Química Avançada e Industrial**

Prof. Dra. Teresa M. V. D. Pinho e Melo

Dra. Ana Lúcia C. C. Lopes

**Setembro de 2015**

**Universidade de Coimbra**



*“Se não estás disposto a aprender,  
Ninguém te pode ajudar.  
Se estás determinado a aprender,  
Ninguém te pode parar”*

- Autor desconhecido





## AGRADECIMENTOS

Muitas foram as pessoas que, directa ou indirectamente, contribuíram para que cumprisse com sucesso os objectivos desta etapa académica que agora termina. As palavras que agora escrevo não descrevem com rectidão todo o apreço e consideração que tenho por todo o apoio que foi fundamental ao longo não só deste último ano, como também em todo o tempo que tive em Coimbra.

À minha orientadora, Professora Doutora Teresa Pinho e Melo, que enquanto professora de Química Orgânica e Síntese Química me incutiu o gosto por esta área. Pela oportunidade de trabalhar no seu grupo e pelo conhecimento que me transmitiu quer durante meu percurso académico, quer no decurso deste projecto.

Ao Professor Doutor Abílio Sobral e ao seu grupo, em particular a Doutora Cláudia Arranja e Doutora Joana de Almeida e Silva, porque foi neste grupo que tive o primeiro contacto com a investigação e pela forma como me acolheram e ajudaram a criar perspectivas em relação ao meu futuro enquanto química.

A todos os elementos do laboratório de Química Orgânica, em particular a Rita Félix, Ana Rita Ferreira, Emanuel Sousa, Carla Grosso, Doutora Isabel Soares e Doutora Susana Lopes por tornarem o meu trabalho muito mais simples.

Aos meus amigos e colegas de faculdade, nomeadamente Ana Freitas, Rui Apóstolo, António Pereira, Cátia Marques, Sara Pereira, Andreia Oliveira, Isabel Cancela, Catarina Jesus, Cátia Fernandes e Bruno Borges, entre tantos outros, por me terem acompanhado em todo o meu percurso.

Aos meus pais, Cândida Bota e Fernando Sousa, e irmã, Ana Sousa, porque foram eles que proporcionaram tudo isto e me ajudaram a tornar na pessoa que sou hoje. Não posso deixar de agradecer também ao meu cunhado Luís Conceição por estar sempre presente.

Por fim, queria deixar um agradecimento especial a três pessoas que muito se esforçaram para que eu concluísse com sucesso esta etapa pelo apoio que me deram último ano quer a nível pessoal, quer a nível académico.

À D. Lurdes, pelos momentos de convívio e partilha que me proporcionou no laboratório, por todos os conhecimentos que me transmitiu sobre a sua função e por se mostrar sempre disponível para me auxiliar quando foi necessário.

À Dora Costa por todas as palavras de incentivo e de força, por nunca me deixar desistir e pela boa disposição que sempre espalhou no laboratório de Química Orgânica. O laboratório ficou bem mais pobrezinho sem ti. Muito boa sorte nesta nova etapa da tua vida. O teu sucesso é mais que merecido.

Por fim e não menos importante, à minha co-orientadora Doutora Ana Lúcia Cardoso, por ter sido mais que minha colega de trabalho mas também amiga. Por todos os conhecimentos que me transmitiu não só no laboratório mas também fora dele. Por toda a paciência e disponibilidade, por toda a ajuda e orientação e por todo o incentivo também. Por ter sempre palavras positivas para oferecer, mesmo quando é difícil encontrar essas palavras e, obviamente, por nunca se esquecer de dar música ao laboratório.

A todos, o meu obrigado.

# ÍNDICE

Índice de Figuras.....	vii
Índice de Tabelas.....	ix
Resumo.....	xi
Abstract.....	xiii
Abreviaturas.....	xv
<b>Capítulo 1</b> Introdução.....	1
1.1.    Preâmbulo.....	3
1.2.    1 <i>H</i> -Tetrazóis como Bioisósteros de Ácidos Carboxílicos.....	5
1.2.1    Síntese e Reactividade de Tetrazóis.....	7
1.3.    Iletos de Fósforo: Síntese e Reactividade.....	10
1.4.    2 <i>H</i> -Azirinas: Síntese e Reactividade.....	14
1.4.1    2-Halo-2 <i>H</i> -azirinas: Síntese e Reactividade.....	18
1.5.    Iletos de Fósforo Tetrazólicos: Estudos Preliminares.....	22
<b>Capítulo 2</b> Síntese e Reactividade de Iletos de Fósforo $\alpha$ -Carbonílicos Tetrazólicos.....	27
.....	27
2.1.    Introdução.....	29
2.2.    Síntese de Iletos de Fósforo Tetrazólicos.....	29
2.3.    Reactividade de Iletos de Fósforo Tetrazólicos: Síntese de 2- Haloazidoalquenos.....	35
2.4.    Síntese de 2-Halo-2-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-2 <i>H</i> -azirinas.....	39
2.5.    Conclusão.....	42
<b>Capítulo 3</b> Síntese de Vinil-Heterocilos <i>via</i> reacção de Wittig não-clássica.....	43

3.1.	Introdução.....	45
3.2.	Síntese de Iletos de Fósforo $\alpha$ -Carbonílicos.....	46
3.3.	Nova reactividade de Iletos de Fósforo $\alpha$ -Carbonílicos na presença de sistemas Electrófilo/Nucleófilo.....	48
3.4.	Conclusão.....	51
<b>Capítulo 4 Parte Experimental.....</b>		<b>53</b>
4.1.	Aparelhagem utilizada.....	55
4.2.	Solventes e Reagentes.....	56
4.3.	Sínteses referentes ao Capítulo 2.....	56
4.3.1.	Síntese de <i>N</i> -benzil-2-cloroacetamida ( <b>2.3</b> ).....	56
4.3.2.	Síntese de 1-benzil-5-clorometil-1 <i>H</i> -tetrazole ( <b>2.5</b> ).....	57
4.3.3.	Síntese de cloreto de (1-benzil-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)metiltrifenilfosfónio ( <b>2.6</b> ).....	57
4.3.4.	Síntese de 1-benzil-5-(trifenilfosforanilideno)metil-1 <i>H</i> -tetrazole ( <b>2.7</b> ).....	58
4.3.5.	Síntese de Iletos de Fósforo Tetrazólicos <b>2.9</b> .....	59
4.3.6.	Síntese de 2-cloro-2-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)- e 2-bromo-2-(1 <i>H</i> -tetrazol-il)-azidoalquenos <b>2.11</b> .....	62
4.3.7.	Síntese de 2-cloro- e 2-bromo-2-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-2 <i>H</i> -azirinas <b>2.12</b> .....	67
4.4.	Sínteses referentes ao Capítulo 3.....	70
4.4.1.	Síntese de 2-(trifenilfosforanilideno)acetato de etilo ( <b>3.3</b> ).....	70
4.4.2.	Síntese dos Iletos derivados do éster etílico <b>3.5</b> .....	71
4.4.3.	Síntese de 2-cloro- e 2-bromoazidoalquenos <b>3.7</b> .....	72
4.4.4.	Síntese de 2-bromo-3-(furan-2-il)-2 <i>H</i> -azirina-2-carboxilato de etilo ( <b>3.8c</b> ).....	75
4.4.5.	Síntese de alquenos tetrassubstituídos derivados do imidazole.....	75
4.4.6.	Síntese alquenos tetrassubstituídos derivados do pirazole.....	76





## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do produto de hidrólise – 1-benzil-5-metil-1 <i>H</i> -tetrazole.....	28
<b>Figura 2</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do ileto <b>2.9d</b> .....	31
<b>Figura 3</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do ileto <b>2.9d</b> .....	32
<b>Figura 4</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 2-haloazidoalqueno <b>2.11d</b> (mistura de estereoisómeros).....	34
<b>Figura 5</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2.11c</b> .....	35
<b>Figura 6</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2.11c</b> .....	36
<b>Figura 7</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2.12c</b> .....	38
<b>Figura 8</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2.12c</b> .....	39





## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> Comparação do Losartan ( <b>1.3</b> ) com os seus análogos anteriores ( <b>1.1</b> e <b>1.2</b> )...	5
<b>Tabela 2</b> Produtos obtidos a partir do ileto <b>1.4</b> .....	11
<b>Tabela 3</b> Produtos obtidos na reacção dos iletos <b>1.33a</b> e <b>b</b> com vários pares XY.....	23
<b>Tabela 4</b> Reacção de formação dos 2-haloazidoalquenos tetrazólicos.....	33



## RESUMO

O trabalho apresentado nesta dissertação tinha como objectivo o estudo da síntese e reactividade de novos iletos de fósforo  $\alpha$ -carbonílicos. Estes compostos reagem através de uma reacção de Wittig não-clássica na presença de sistemas electrófilo/nucleófilo, o que permite tirar partido desta estratégia para a preparação de uma grande variedade de alquenos tetrassubstituídos. A maior parte do trabalho incidiu sobre iletos de fósforo com um anel tetrazole na sua estrutura. Os tetrazóis substituídos na posição 5 são bioisósteros de ácidos carboxílicos e por isso podem ter aplicações em várias áreas, entre elas, na Química Medicinal. Foram preparados cinco novos iletos de fósforo  $\alpha$ -carbonílicos tetrazólicos, entre os quais três continham heterociclos aromáticos como substituintes (tiofen-2-ilo, furan-2-ilo, 4-nitrofurano-2-ilo).

Estes iletos de fósforo reagiram com *N*-bromo ou *N*-clorosuccinimida na presença de azidotrimetilsilano para gerar 2-bromo ou 2-cloroazidoalquenos. A termólise destes compostos levou à formação das respectivas 2-halo-2*H*-azirinas de forma eficiente. As 2*H*-azirinas são compostos altamente reactivos e por este motivo são frequentemente aplicados na preparação de compostos orgânicos. As 2-halo-2*H*-azirinas possuem um grupo funcional adicional, o halogénio, que se pode traduzir num aumento da reactividade do sistema.

Foram também preparados dois iletos  $\alpha$ -carbonílicos carboxilatos derivados do furano e do tiofeno. A reacção de Wittig não-clássica foi estudada para estes compostos, permitindo assim a síntese dos correspondentes 2-cloro e 2-bromoazidoalquenos.

Continuando o estudo da reacção de Wittig não-clássica e iletos de fósforo  $\alpha$ -carbonílicos, foi testada a reactividade de iletos de fósforo  $\alpha$ -carbonílicos preparados em estudos anteriores na presença de *N*-clorosuccinimida como fonte de

electrófilos e pirazole ou imidazole como nucleófilo, o que permitiu a síntese de novos alquenos tetrassubstituídos.

## ABSTRACT

The objective of the work presented in this thesis was the study of the synthesis and reactivity of new  $\alpha$ -oxophosphorus ylides. These compounds participated in a non-classical Wittig reaction, reacting with electrophilic halogens in the presence of nucleophiles, leading to the formation of a great variety of tetrasubstituted alkenes. Our work focused on  $\alpha$ -oxophosphorus ylides bearing a 5-substituted tetrazole ring in their structures. 5-substituted tetrazole rings are bioisosteres of the carboxylic acid moiety, and therefore they can be useful in several fields, namely in medicinal chemistry. We successfully prepared five new tetrazolic  $\alpha$ -oxophosphorus ylides, three of them containing aromatic heterocycles as substituents (thiophene, furan and 4-nitrofuran)

These ylides reacted with *N*-chloro or *N*-bromosuccinimide in the presence of trimethylsilyl azide to afford 2-bromo or 2-chloroazidoalkenes. The thermolysis of these alkenes effectively led to the formation of the corresponding 2-halo-2*H*-azirines. 2*H*-azirines are highly reactive compounds, which makes them versatile building blocks in organic chemistry. 2-Halo-2*H*-azirines bear an extra functional group, which can be an advantage in terms of increasing reactivity of these compounds.

In addition, two carboxylate  $\alpha$ -oxophosphorus ylides were prepared, one bearing a thiophene ring and the other bearing a furan ring. The non-classical Wittig reaction was also explored for these ylides, which led to the formation of the corresponding 2-chloro- and 2-bromo-azidoalkenes.

Proceeding the study of the non-classical Wittig reaction, the reactivity of  $\alpha$ -oxophosphorus ylides towards *N*-chlorosuccinimide in the presence of new nucleophilic systems such as pyrazole or imidazole was tested. As a result of this study, it was possible to prepare new tetrasubstituted alkenes.



## ABREVIATURAS

<b>BSA</b>	Bis(trimetilsilil)acetamida
<b>d</b>	Dubleto
<b>DCM</b>	Diclorometano
<b>dd</b>	Duplo dubleto
<b>DMAP</b>	4-dimetilaminopiridina
<b>DMF</b>	Dimetilformamida
<b>EDCI</b>	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
<b>FT-IR</b>	Espectrometria de Infravermelho com Transformada de Fourier (do inglês <i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i> )
<b>FVP</b>	Pirólise de Vácuo (do inglês <i>Flash Vacuum Pyrolysis</i> )
<b>GA</b>	Grupo Abandonante
<b>GP</b>	Grupo Protector
<b>m</b>	Multiplete
<b>NBS</b>	<i>N</i> -bromosuccinimida
<b>NCS</b>	<i>N</i> -clorosuccinimida
<b>ppm</b>	Partes por Milhão
<b>q</b>	Quarteto
<b>R<sub>f</sub></b>	Factor de retenção (do inglês <i>Retention Factor</i> )
<b>RMN</b>	Ressonância Magnética Nuclear
<b>RMN <sup>13</sup>C</b>	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono treze
<b>RMN <sup>1</sup>H</b>	Ressonância Magnética Nuclear de próton
<b>s</b>	Singlete

<b>sl</b>	Singleto largo
<b>t</b>	Tripleto
<b>t. a.</b>	Temperatura Ambiente
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>TLC</b>	Cromatografia de camada fina (do inglês <i>Thin Layer Chromatography</i> )
<b>TMSN<sub>3</sub></b>	Azidotrimetilsilano



# Capítulo 1. Introdução

1.1 Preâmbulo.....	2
1.2 1 <i>H</i> -Tetrazóis como Bioisósteros de Ácidos Carboxílicos.....	4
1.2.1 Síntese e Reactividade de Tetrazóis.....	6
1.3 Iletos de Fósforo: Síntese e Reactividade.....	9
1.4 2 <i>H</i> -Azirinas: Síntese e Reactividade.....	13
1.4.1 2 <i>H</i> -Halo-Azirinas: Síntese e Reactividade.....	17
1.5 Iletos de Fósforo Tetrazólicos: Estudos Preliminares.....	21



## 1.1. Preâmbulo

O trabalho apresentado nesta dissertação tinha como objectivo o estudo da síntese e reactividade de iletos de fósforo  $\alpha$ -carbonílicos, com especial atenção aos iletos com um anel tetrazole na sua estrutura. É conhecido que estes compostos reagem segundo uma reacção de Wittig não-clássica na presença de sistemas electrófilo/nucleófilo. Este tipo de reactividade pode ser usada como estratégia para a preparação de novos alquenos tetrazólicos. Os tetrazóis têm vindo a ser incorporados em compostos com actividade biológica para substituir os ácidos carboxílicos, uma vez que estes grupos funcionais são bioisósteros. Entre os alquenos que é possível preparar por esta estratégia estão os 2-haloazidoalquenos, que por termólise permitem preparar 2-halo-2*H*-azirinas. As 2*H*-azirinas são heterociclos de três membros com elevada tensão de anel, com várias aplicações em Síntese Química, nomeadamente como precursores de moléculas mais complexas contendo átomos de azoto.

No primeiro capítulo desta dissertação apresentam-se os fundamentos teóricos inerentes aos assuntos estudados ao longo do projecto. No subcapítulo 1.2, é feito um enquadramento sobre o interesse em estruturas que contêm anéis tetrazólicos substituídos na posição 5, em particular na indústria farmacêutica, área na qual estes compostos têm a sua principal aplicação. No subcapítulo 1.3, apresentam-se exemplos relevantes de síntese de iletos de fósforo  $\alpha$ -carbonílicos e são discutidos alguns aspectos da sua reactividade. No subcapítulo 1.4 descrevem-se os métodos de síntese de 2*H*-azirinas e a versatilidade destes compostos enquanto precursores de moléculas mais complexas em síntese química. Neste subcapítulo são também destacados os métodos de síntese de 2-halo-2*H*-azirinas e algumas das aplicações em particular desta classe de compostos. Por fim, no subcapítulo 1.5, uma vez que este o tema deste projecto e que começou a ser explorado no primeiro do Mestrado em Química, na cadeira de Estágio Laboratorial, são apresentados os resultados obtidos anteriormente.

Nos capítulos 2 e 3, é feita a apresentação e também a discussão dos resultados obtidos ao longo do trabalho de investigação e algumas considerações

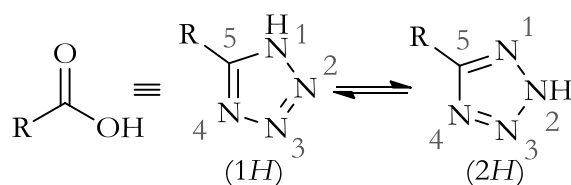
## **Capítulo 1** Síntese e Reactividade de Iletos de Fósforo Tetrazólicos

---

sobre perspectivas futuras de trabalho. No quarto capítulo é feita a descrição dos procedimentos experimentais utilizados na síntese de todos os compostos preparados neste trabalho.

**1.2. 1H-Tetrazóis como Bioisósteros de Ácidos Carboxílicos**

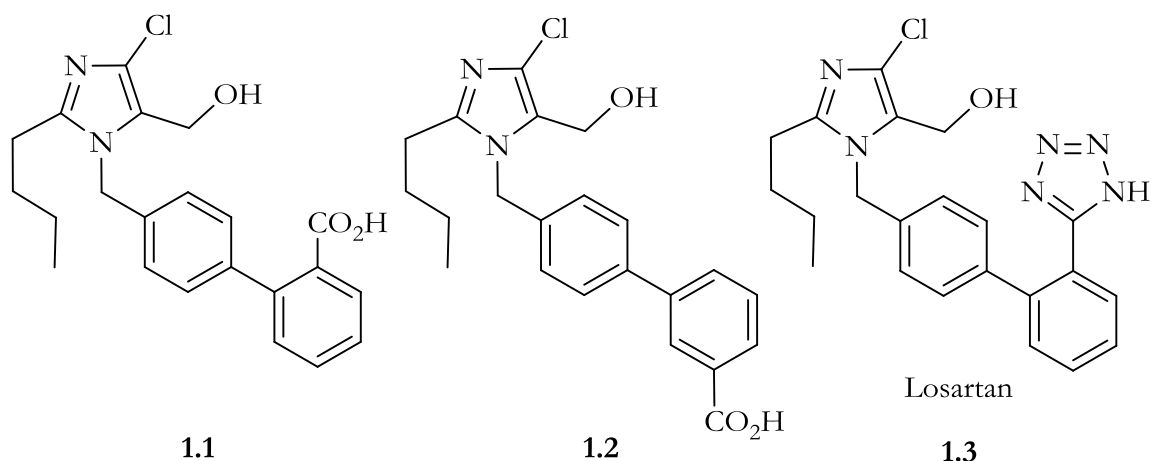
Os tetrazóis são anéis de cinco membros constituídos por quatro átomos de azoto e um átomo de carbono. Desempenham funções importantes na química de coordenação, na indústria fotoquímica, e também como componentes de explosivos com alto teor de azoto. O anel tetrazole pode, também, ser um intermediário importante na síntese de outros heterocíclicos mais complexos através de vários rearranjos. [1] Os tetrazóis substituídos na posição 5 têm uma ligação N-H livre e são por essa razão conhecidos também por ácidos tetrazólicos. Os ácidos tetrazólicos existem na forma de dois tautómeros, 1H e 2H, numa razão de aproximadamente 1:1 (Esquema 1).

**Esquema 1.**

É na química medicinal que estes compostos têm a sua principal aplicação. O interesse neste sistema prende-se com o facto dos tetrazóis substituídos na posição 5 serem isósteros não clássicos ou bioisósteros, dos ácidos carboxílicos correspondentes. Bioisósteros são grupos funcionais que têm propriedades físico-químicas semelhantes e, quando substituídos um pelo outro, resultam em propriedades biológicas semelhantes. Na indústria farmacêutica recorre-se frequentemente ao bioisoterismo para o desenvolvimento de novos fármacos. Este procedimento tem como objectivo melhorar as propriedades biológicas do fármaco, tais como a sua eficiência e/ou a sua toxicidade. [1-3]

O  $pK_a$  dos ácidos tetrazólicos é semelhante ao dos correspondentes ácidos carboxílicos devido à capacidade de estabilização da carga negativa por deslocalização electrónica. Os ácidos tetrazólicos ionizam-se a  $pH$  fisiológico. Também já foi demonstrado que os ácidos tetrazólicos são resistentes a várias vias de degradação metabólica, o que frequentemente se traduz numa maior biodisponibilidade do composto.

O Losartan (**1.3**) é um medicamento usado para tratar a hipertensão desenvolvido por DuPont enquanto investigava novos compostos análogos de **1.1** e **1.2**. Através de estudos farmacológicos verificou-se que os isómeros **1.1** e **1.2** demonstraram ser activos por via intravenosa. No entanto, por via oral as propriedades terapêuticas deste fármaco diminuía significativamente.



Esquema 2.

No sentido de melhorar as propriedades dos compostos em questão, foram sintetizados vários isómeros. Um dos isómeros foi o Losartan, que possui um anel tetrazólico em vez do grupo ácido e no qual se verificou um aumento da actividade do fármaco quer pela via intravenosa, quer por via oral. A maior eficiência via oral pode ser devido à maior lipofilicidade do Losartan em comparação com os outros compostos, propriedade essa que pode ser avaliada pelos valores de  $\log P$  (Tabela 1).

**Tabela 1.** Comparação do Losartan (**1.3**) com os seus análogos anteriores (**1.1** e **1.2**). [2]

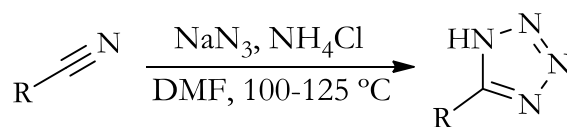
	<b>1.1</b>	<b>1.2</b>	<b>1.3</b>
IC <sub>50</sub>	0,23 μM	0,49 μM	0,02 μM
EC <sub>30</sub> (intravenosa)	3 mg/kg	45 mg/kg	0,8 mg/kg
EC <sub>30</sub> (oral)	11 mg/kg	inactivo	0,6 mg/kg
p <i>K</i> <sub>a</sub>	4,5	4,5	5,0
log <i>P</i>	1,2	1,4	4,5

**1.2.1. Síntese e Reactividade de Tetrazóis**

O primeiro método de síntese utilizado para a preparação de tetrazóis substituídos na posição 5 consistia na diazotização de hidrazidas (imidohidrazidas), que podem se preparadas a partir de iminoéteres e hidrazina (Esquema 3). [1]

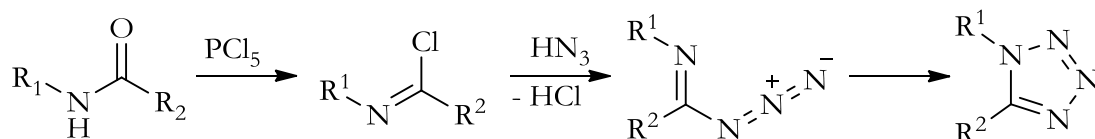
**Esquema 3.**

O método mais comum de síntese actual envolve a reacção de nitrilos com azidas. Em 1958, Finnegan *et. al* descreveram pela primeira vez a síntese de um tetrazole pela reacção de um nitrilo com azida de sódio na presença de cloreto de amónio (Esquema 4). [28]

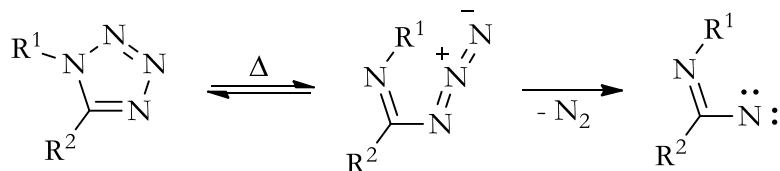
**Esquema 4.**

Ao longo dos anos, este método tem sofrido ligeiras alterações mas continua a ser o método mais utilizado de preparação de tetrazóis substituídos na posição 5, variando apenas o catalisador utilizado. [1]

Outro método de síntese de tetrazóis tem como reagente de partida amidas funcionalizadas no átomo de azoto. A reacção destas amidas com pentacloreto de fósforo origina imidas cloradas que podem reagir com ácido hidrazóico para gerar o respectivo anel tetrazole (Esquema 5). [4]

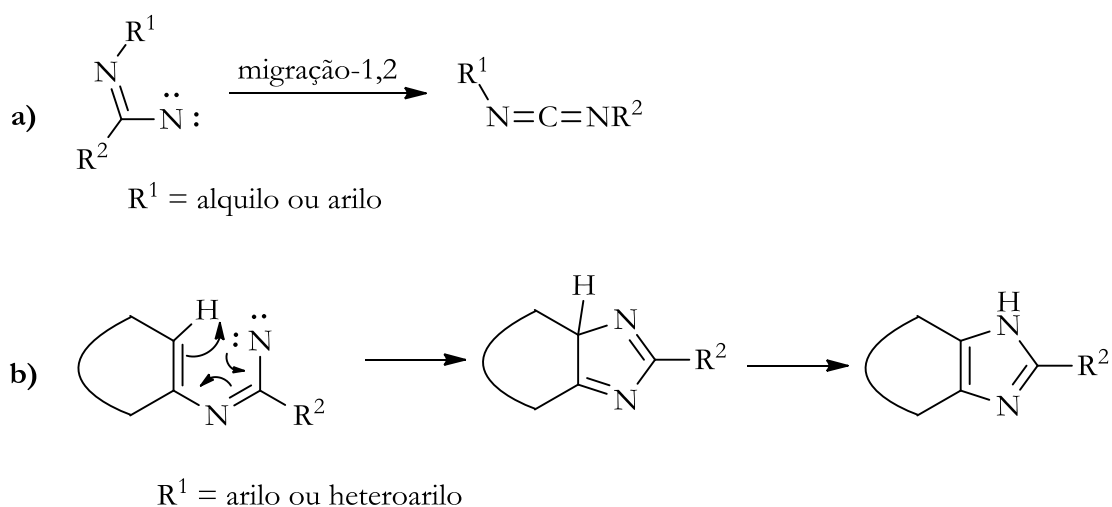
**Esquema 5.**

O anel tetrazole possui ligações duplas N-N, o que permite que haja eliminação de azoto e a geração de espécies reactivas. A termólise de tetrazóis substituídos na posição 1 e 5 gera imidoilnitrenos (Esquema 6). [5] Estes intermediários reactivos permitem a síntese de uma grande variedade de compostos.



Esquema 6.

Os imidoilnitrenos podem ser convertidos em carbodiimida por migração sigmatrópica 1,2 (Esquema 7, a). Se o substituinte R<sup>1</sup> for um grupo aromático ou heteroaromático, os imidoilnitrenos gerados em condições térmicas podem participar em reacções de electrociclização seguidas de migração sigmatrópica de um protão para gerar sistemas fundidos com um anel imidazole (Esquema 7, b).

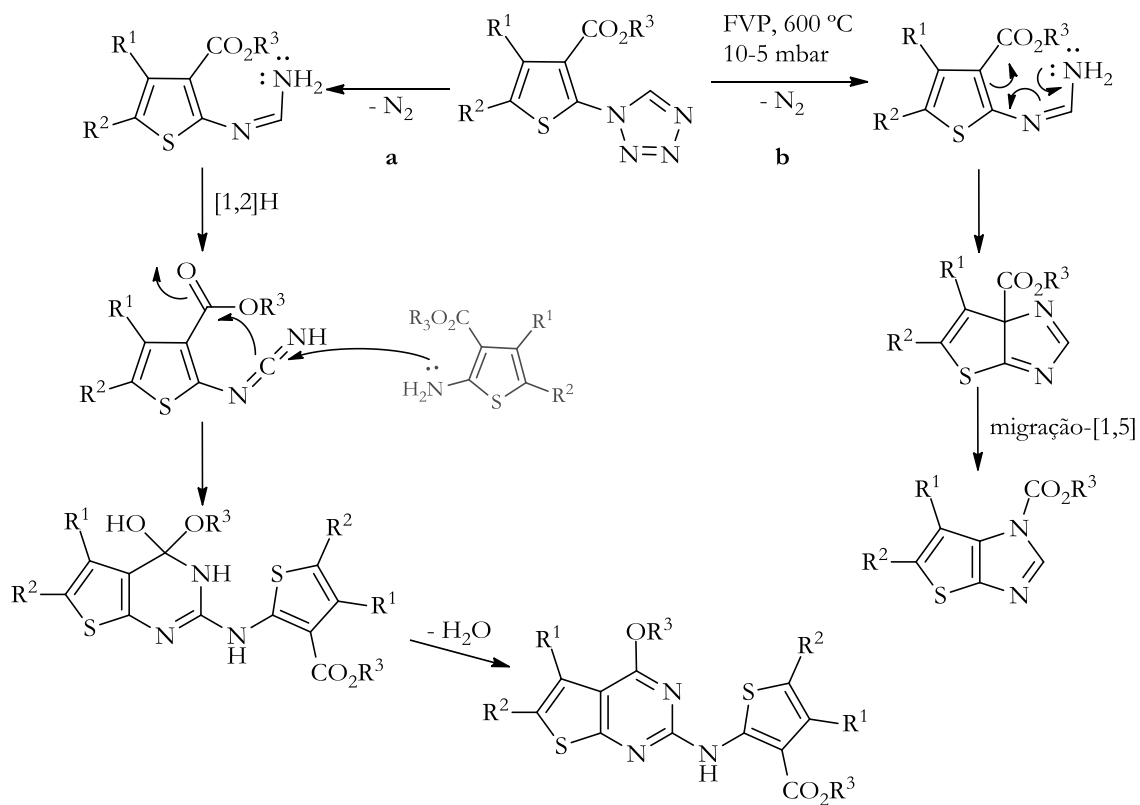


Esquema 7.

Neste contexto, foi explorada no grupo de Síntese Orgânica a reactividade térmica de 1*H*-tetrazoles contendo um anel tiofeno como substituinte na posição 1, para obter imidazóis fundidos com um anel tiofeno e pirimidinas fundidas com um anel tiofeno. [5] Em condições de termólise em solução de 1-tiofenil-1*H*-tetrazóis, por aquecimento convencional ou de microondas, gera-se o respectivo imidoilnitreno que sofre rearranjo para formar a carbodiimida. Esta carbodiimida



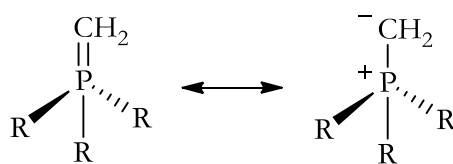
sofre o ataque nucleófilo de 2-aminotiofenos gerados *in situ*, que leva à formação de derivados de tieno[2,3-*d*]imidazóis (Esquema 8, **a**). Em condições de pirólise de vácuo ou termólise em solução, os imidoilnitrenos sofrem uma electrociclização seguida de uma migração sigmatrópica-1,5 (Esquema 8, **b**). [5]



**Esquema 8.**

### 1.3. Iletos de Fósforo: Síntese e Reactividade

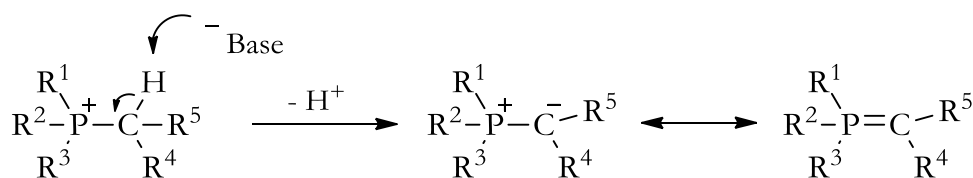
Um ileto é uma molécula dipolar neutra que contém um carbono com carga formal negativa, também chamado de carbanião, directamente ligado a um heteroátomo com uma carga formal positiva. No caso dos iletos de fósforo, é um carbanião directamente ligado a um átomo de fósforo. Estes podem ser representados através de duas formas de ressonância que simboliza o carácter parcial de ligação dupla P-C (Esquema 9). [6]



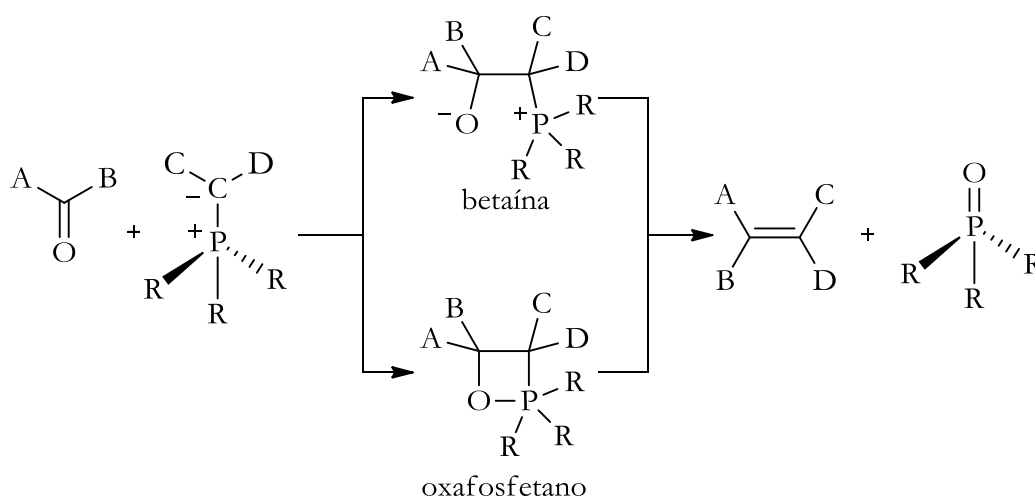
Esquema 9.

O método mais usado para a preparação destes iletos envolve a reacção de trifetilfosfina com um haleto de alquilo. Nesta reacção gera-se um sal fosfónio que pode ser convertido no respectivo ileto de fósforo por tratamento com uma base.

Os substituintes ligados ao átomo de carbono afectam a reactividade dos iletos de fósforo e, por este motivo, os iletos de fósforo podem ser iletos estabilizados ou não-estabilizados. Os iletos são estabilizados quando tem um grupo atractor de electrões directamente ligado ao carbanião, estabilizando assim a carga negativa. Quanto mais fácil for a deslocalização da carga negativa no carbanião, menos carácter básico terá o ileto e mais baixo será o  $pK_a$  do seu ácido conjugado (sal fosfónio). Este é um factor a ter em conta na selecção da base para a reacção de neutralização do sal fosfónio. A existência de grupos substituintes atractores no carbono a partir do qual, por tratamento com base, se gera o carbanião torna mais fácil a desprotonação, ou seja, o carbanião formado é mais estável e portanto, pode ser usada uma base mais fraca para esta reacção. Na ausência destes grupos estabilizadores são necessárias bases mais fortes, como por exemplo o *n*-butillítio, para ocorrer a desprotonação (Esquema 10). [6]

**Esquema 10.**

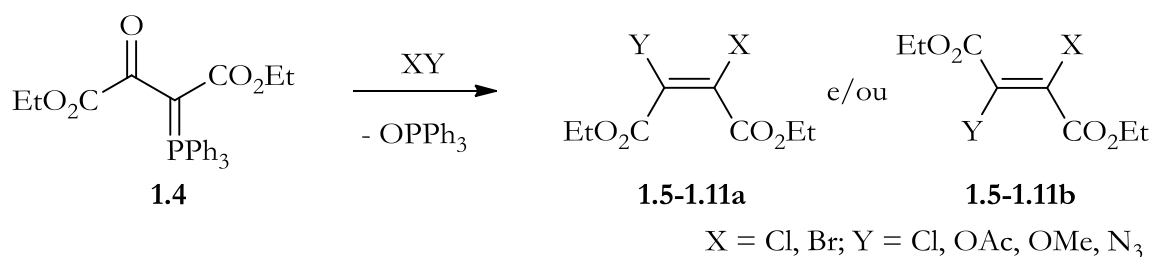
A química dos íletos de fósforo é frequentemente aplicada na síntese de compostos com actividade biológica e/ou farmacológica. A principal aplicação destes compostos é na formação de novas ligações C-C duplas através da reacção de Wittig (Esquema 11).

**Esquema 11.**

Nesta reacção, o íleto de fósforo reage com um aldeído ou cetona. Como intermediários desta reacção pode haver a formação de uma betaína, que evolui para uma espécie cíclica de quatro membros denominada por oxafosfetano, ou haver directamente a formação do oxafosfetano. A decomposição desta espécie gera como produtos um alqueno e óxido de trifenilfosfina. [6]

O Grupo de Síntese Orgânica tem dedicado particular interesse à reactividade de íletos de fósforo  $\alpha$ -carbonílicos. Explorando a reactividade destes compostos, foi desenvolvido um método de preparação de alquenos tetrassubstituídos *via* uma reacção de Wittig não-clássica. [7] Esta designação foi dada a esta reacção por analogia com reacção de Wittig descrita anteriormente. Apesar de serem reacções mecanisticamente diferentes, esta reacção também tem origina alquenos e óxido de trifenilfosfina como produtos de reacção. Neste caso, o

carbonilo e o grupo fosforanilideno estão dentro da mesma molécula em posições adjacentes. O ileto de fósforo  $\alpha$ -carbonílico reage com halogénios electrófilos na presença de diversos nucleófilos, originando como produtos alquenos tetrassubstituídos e óxido de trifenilfosfina. Através desta estratégia sintética, foram preparados os alquenos **1.5-1.11 a** e/ou **1.5-1.11 b** (Esquema 12).



Esquema 12.

A literatura mostra que a reacção anterior pode ser altamente estereosselectiva nalguns casos e noutros gerar os isómeros *E* e *Z*, ou seja, esta reacção não obedece a nenhum padrão específico e por isso não é possível prever qual a estereosselectividade da reacção.

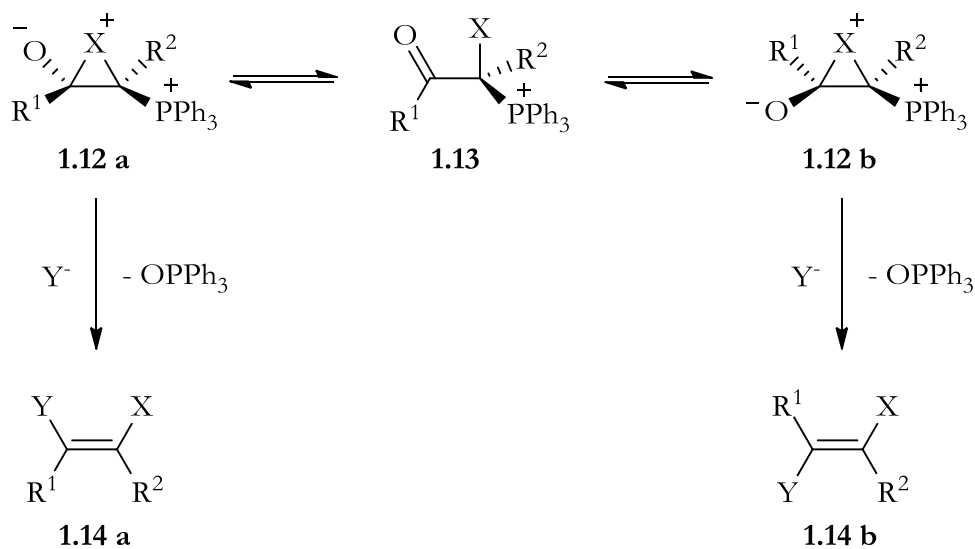
Tabela 2. Produtos obtidos a partir do ileto 1.4.

Reagentes	X	Y	Produtos	Rendimento (%)
Cl <sub>2</sub> /KOAc	Cl	Cl	<b>1.5a</b>	61
Cl <sub>2</sub>	Cl	Cl	<b>1.5a</b>	72
Br <sub>2</sub> /KOAc	Br	OAc	<b>1.6a, b</b> (47 : 53)	26
HOBr/HOAc	Br	OAc	<b>1.6a</b>	98
HOCl/HOAc	Cl	OAc	<b>1.7a, b</b> (57 : 43)	54
Br <sub>2</sub> /MeOH	Br	OMe	<b>1.8a, b</b> (14 : 86) <sup>a</sup>	80
NBS/MeOH	Br	OMe	<b>1.8a, b</b> (19 : 81) <sup>a</sup>	83
Cl <sub>2</sub> /MeOH	Cl	OMe	<b>1.9a, b</b> <sup>a</sup>	30 e 18
NCS/MeOH	Cl	OMe	<b>1.9b</b> <sup>a</sup>	61
NBS/TMSN <sub>3</sub>	Br	N <sub>3</sub>	<b>1.10 a/b</b> <sup>b</sup>	40
NCS/TMSN <sub>3</sub>	Cl	N <sub>3</sub>	<b>1.11 a/b</b> <sup>b</sup>	90

<sup>a</sup> Atribuição da estereoquímica baseada nos espectros de RMN <sup>13</sup>C.

<sup>b</sup> Um isómero, estereoquímica não definida.

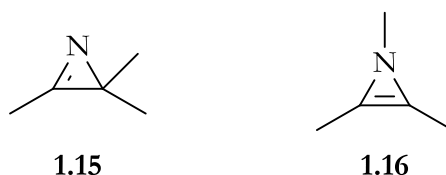
O electrófilo liga-se exclusivamente ao carbono do grupo fosforanilideno do ileto, formando como intermediários iões halónio (**1.12a** e **1.12b**). Estes iões podem-se interconverter através de um catião acíclico (**1.13**). A abertura destes iões halónio por um nucleófilo gera os alquenos após a perda de óxido de trifenilfosfina (Esquema 13). [7]



**Esquema 13.**

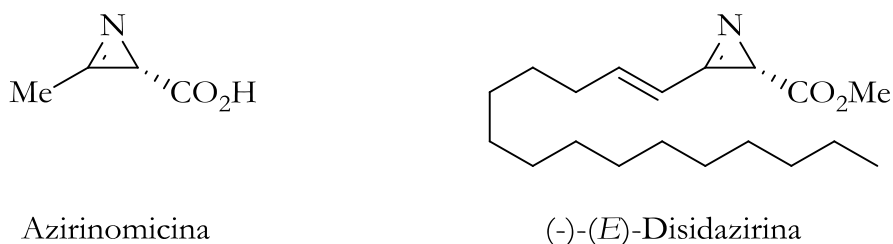
### 1.4. 2H-Azirinas: Síntese e Reactividade

As azirinas são compostos heterocíclicos insaturados de três membros, constituídos por dois átomos de carbono e um átomo de azoto. Possuem dois isómeros possíveis, as 2H-azirinas (1.15) e as 1H-azirinas (1.16), no entanto as 1H-azirinas apenas se conhecem como intermediários de reacção (Esquema 14). [8]

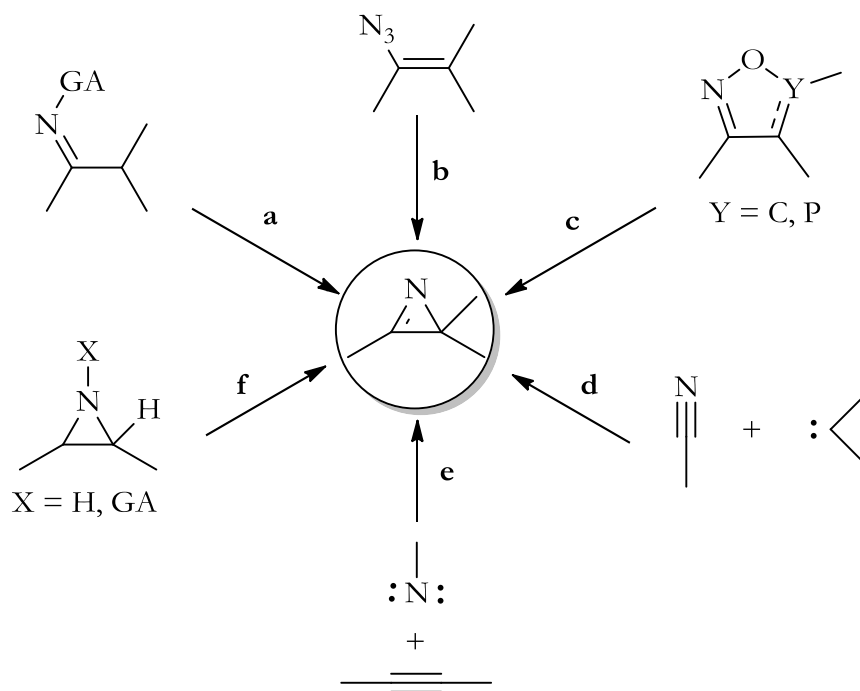


Esquema 14.

Devido à sua tensão de anel são sistemas altamente reactivos o que as torna interessantes para a síntese orgânica. Apesar da serem compostos muito reactivos existem 2H-azirinas estáveis e é possível encontrar este sistema em alguns compostos naturais, como é o caso da azirinomicina, isolada a partir de uma bactéria designada de *Streptomyces aureus*, e da (-)-(E)-disidazirina, isolada a partir de uma bactéria designada de *Dysidea fragilis*.

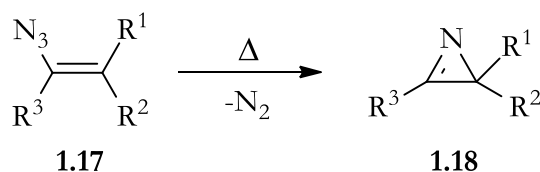


A azirinomicina e o seu éster metílico demonstraram actividade antibiótica *in vitro* contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. [8-10]

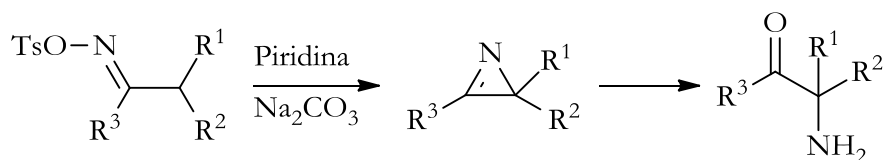
**Esquema 15.**

Existem duas estratégias principais de síntese de *2H*-azirinas: reacções de Neber e outras relacionadas (via **a**) e a termólise de azidas vinílicas (via **b**). Além destas estratégias, as *2H*-azirinas podem ser preparadas por reacções de contracção de anel de isoxazóis e oxazafosfóis (via **c**), reacções intermoleculares entre nitrilos e carbenos ou nitrenos e acetilenos (vias **d** e **e** respectivamente) e oxidação de Swern ou reacções de eliminação de derivados de aziridinas (via **f**) (Esquema 15). [9-10]

Um método importante de síntese de derivados de *2H*-azirinas, que tem vindo a ser explorado no grupo de Química Orgânica é a termólise de azidas vinílicas (Esquema 16).

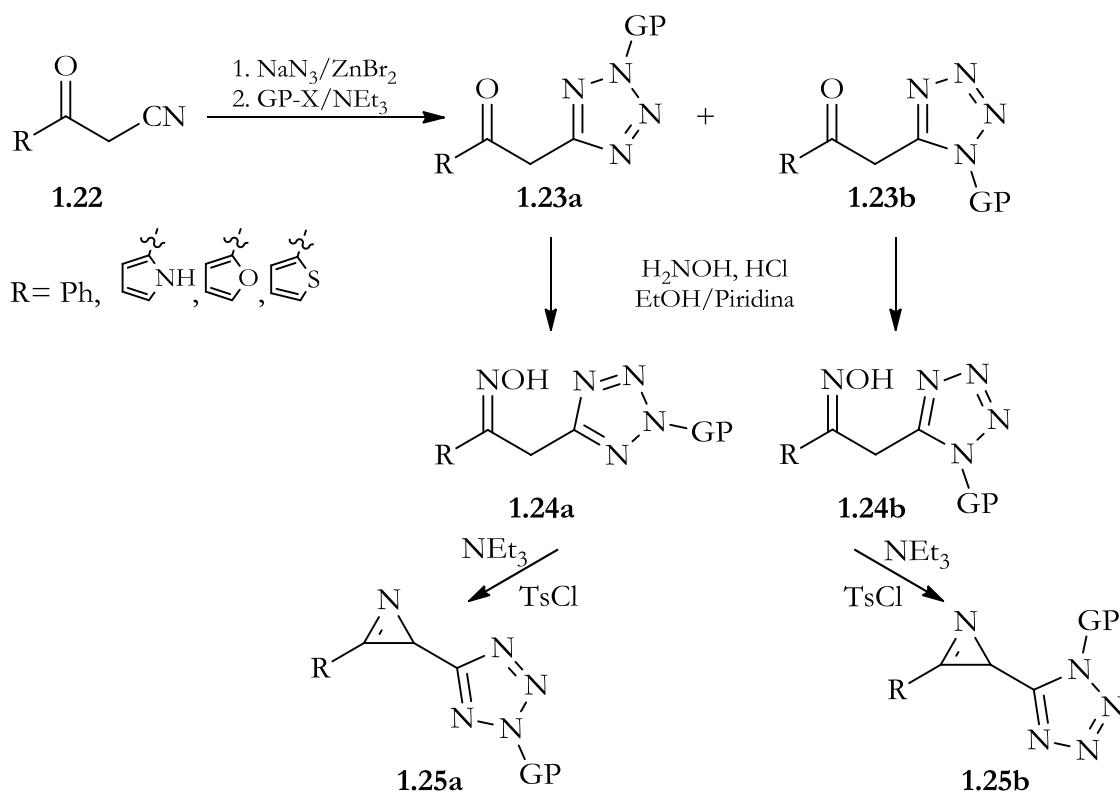
**Esquema 16.**

A reacção de Neber foi a primeira síntese *2H*-azirinas descrita. As *2H*-azirinas eram formadas como intermediários na síntese de  $\alpha$ -aminocetonas, por tratamento de uma *O*-tosiloxima com base (Esquema 17). [11]



Esquema 17.

Recentemente, o grupo de Síntese Orgânica utilizou esta metodologia sintética para preparar pela primeira vez 2-tetrazol-5-il-2*H*-azirinas.  $\beta$ -Cetoximas tetrazólicas contendo os substituintes fenilo, furan-2-ilo, tiofeno-2-ilo ou pirrolo-2-ilo na posição C-3, foram convertidas nas correspondentes 2-tetrazol-5-il-2*H*-azirinas por tratamento com base na presença de cloreto de tosilo (Esquema 18). [12]

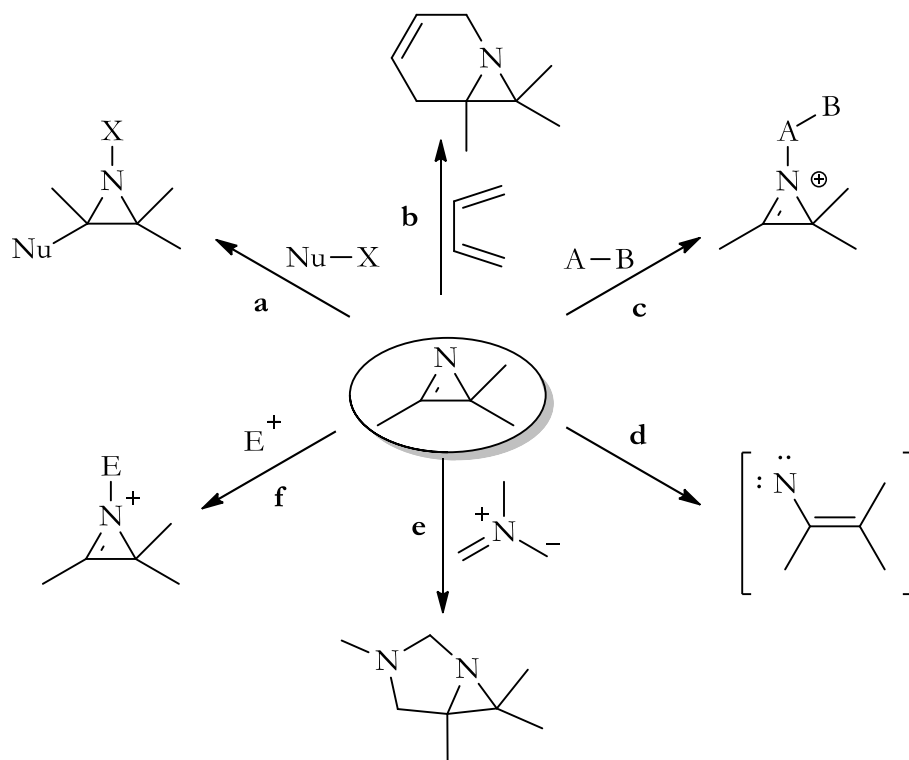


Esquema 18.

Quanto à reactividade, as 2*H*-azirinas podem funcionar como nucleófilo (vias **c** e **f**) (Esquema 19) ou electrófilo (via **a**) (Esquema 19). O par não-ligante do átomo de azoto permite a reacção com electrófilos e a ligação dupla polarizada C-N é responsável pelo carácter electrófilo do anel. Podem igualmente participar em reacções como dienófilos em reacções de Diels-Alder (via **b**) (Esquema 19) e

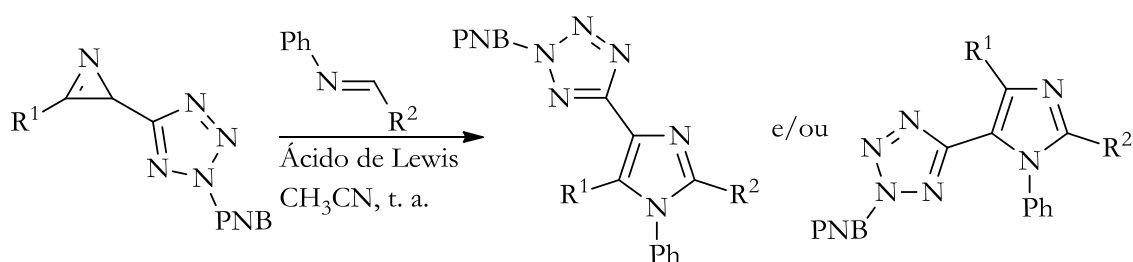


dipolarófilos nas reacções de cicloadição 1,3-dipolar (via **e**) (Esquema 19). Em condições térmicas, as 2*H*-azirinas podem igualmente gerar nitrenos vinílicos que são espécies muito reactivas (via **d**) (Esquema 19). [9-10]



**Esquema 19.**

Recentemente, desenvolveu-se um método de síntese de 4-(tetrazol-5-il)-1*H*-imidazóis, explorando a reactividade das novas 2-(tetrazol-5-il)-2*H*-azirinas com iminas, na presença de ácidos de Lewis (Esquema 20). [13]



$R^1 = \text{Ph}$ , tiofen-2-ilo, furan-2-ilo;  $R^2 = \text{Ph}$ , furan-2-ilo, pirrol-2-ilo.

**1.26**

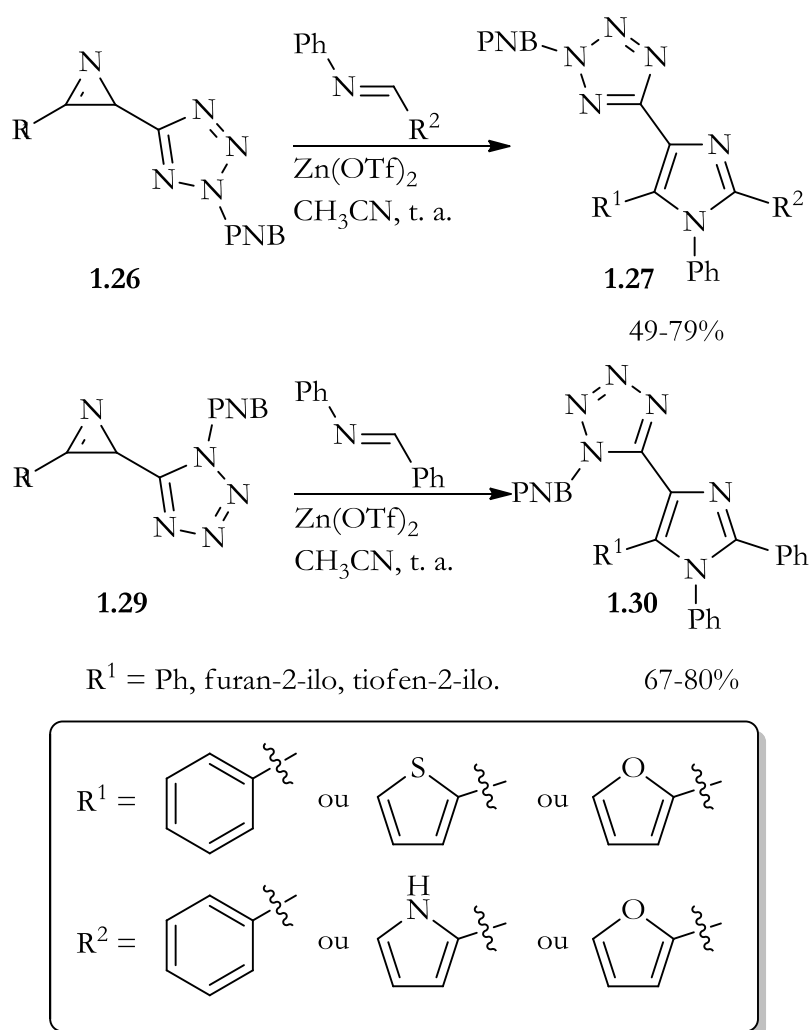
**1.27**

**1.28**

**Esquema 20.**

Neste estudo, foram testados vários ácidos de Lewis. Em condições optimizadas, o catalisador utilizado foi o  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ . Quando a reacção foi feita na presença deste ácido de Lewis, obtiveram-se selectivamente os produtos **1.27**, com

bons rendimentos. (Esquema 21) No caso do anel tetrazole na forma 1*H*, os resultados obtidos foram semelhantes (Esquema 21). A presença do substituinte fenilo e outros heterociclos nos dois reagentes permite a síntese de imidazóis tetrassubstituídos (**1.27**, **1.28**, **1.30**) com uma grande variedade de estruturas diferentes. [13]

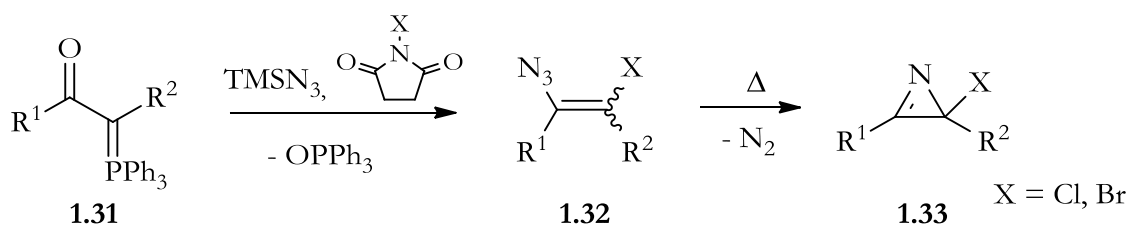


Esquema 21.

#### 1.4.1. 2-Halo-2*H*-azirinas: Síntese e Reactividade

As 2-halo-2*H*-azirinas são derivados halogenados das 2*H*-azirinas. O interesse nestes compostos prende-se com o facto de possuírem um grupo funcional adicional que permite fazer uso da sua reactividade para a síntese de novos compostos. [14]

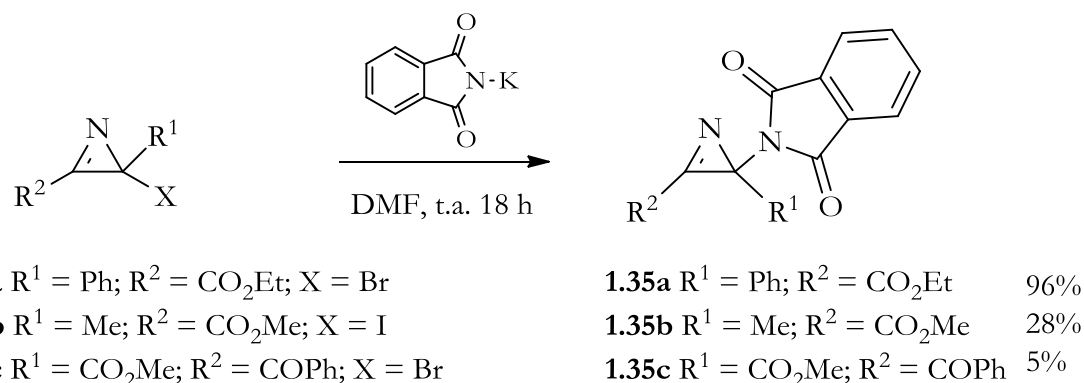
O estudo da reactividade dos iletos de fósforo  $\alpha$ -carbonílicos descrita no subcapítulo 1.3, conduziu ao desenvolvimento de um novo método de síntese de 2-halo-2*H*-azirinas. Os iletos de fósforo com um carbonilo na posição  $\alpha$  reagem com *N*-halosuccinimidas na presença de  $\text{TMSN}_3$  dando origem a 2-haloazidoalquenos, através de uma reacção de Wittig não-clássica. Os 2-haloazidoalquenos são convertidos nas correspondentes 2-halo-2*H*-azirinas de forma eficiente por simples aquecimento (Esquema 22). [15]



**Esquema 22.**

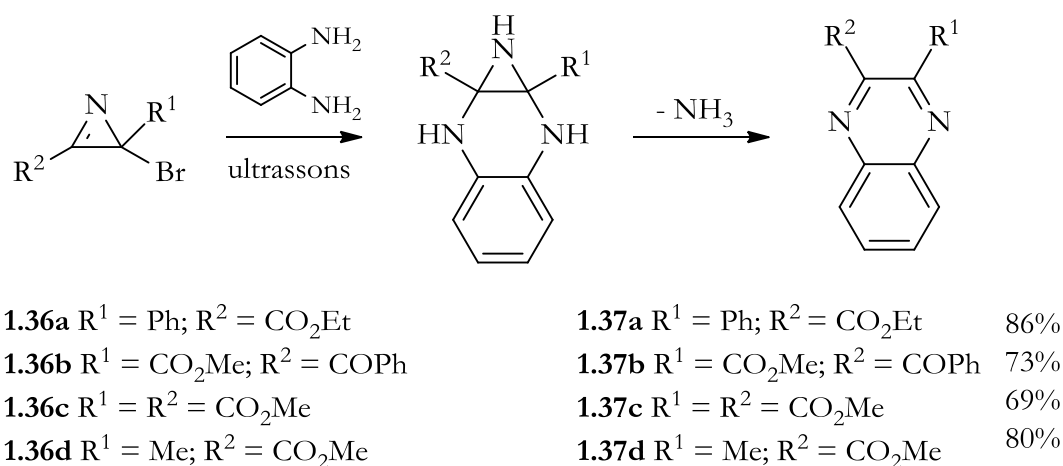
O grupo de investigação de Química Orgânica tem estudado extensivamente a reactividade das 2-halo-2*H*-azirinas. Dentro dos halogéneos estudados verificou-se que as 2-iodo-2*H*-azirinas eram altamente instáveis e facilmente degradáveis, o que as torna pouco úteis como blocos de construção em síntese. Contudo, as 2-cloro e 2-bromo-2*H*-azirinas estudadas demonstraram ser blocos de construção versáteis e eficientes na preparação de vários compostos cíclicos e acíclicos funcionalizados devido à sua elevada reactividade. Está descrita na literatura a utilização destes compostos como electrófilos, dipolarófilos e em reacções térmicas de expansão de anel. [15]

Na presença de nucleófilos as 2-halo-2*H*-azirinas mostraram dois tipos de reactividade: substituição nucleófila do halogéneo ou reacção de adição à ligação imínica. No primeiro caso, temos como exemplo a reacção das 2-halo-2*H*-azirinas **1.34** com ftalimida de potássio. Esta estratégia permitiu preparar novos derivados de 2*H*-azirinas (Esquema 23). [16]



**Esquema 23.**

No segundo caso, temos como exemplo a reacção de 2-halo-2*H*-azirinas com a 1,2-fenilenodiamina, um bisnucleófilo, que conduziu ao desenvolvimento de um novo método de síntese de quinoxalinas (Esquema 24). [16]

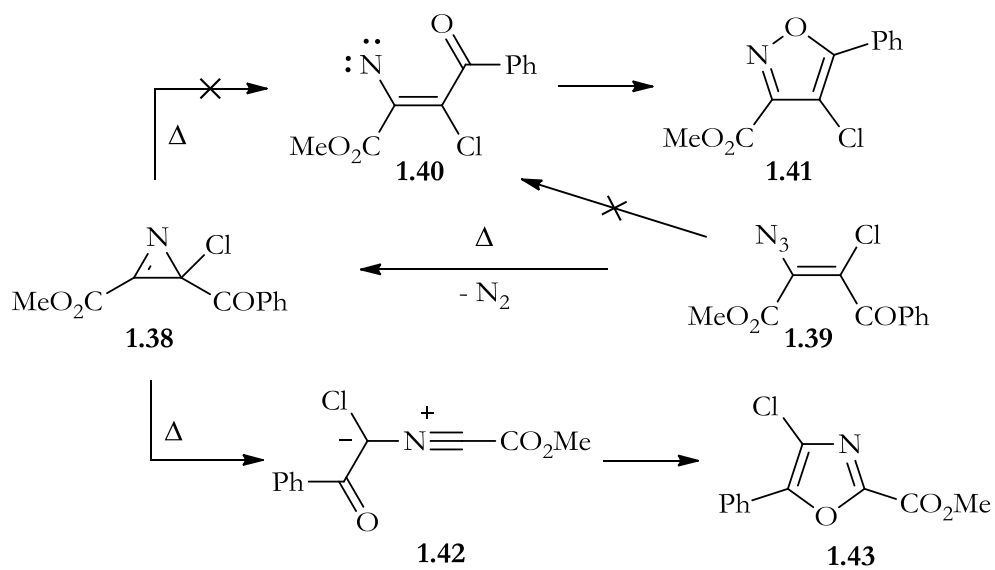


**Esquema 24.**

Uma das estratégias de obtenção de derivados de isoxazóis é através da termólise de (*Z*)- $\beta$ -azido-cetonas e ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados. A termólise de 2-halo-2*H*-azirinas com um carbonilo ligado ao C-2, normalmente resulta numa clivagem da ligação simples C-N no anel originando um nitreno vinílico como intermediário da formação de isoxazóis. [17]

Verificou-se por estudos de espectroscopia de infravermelho com isolamento em matriz que o produto formado na reacção de 2-halo-2*H*-azirinas com o grupo benzoílo no carbono C-2 não gerava os correspondentes isoxazóis mas sim os oxazóis. Este estudo permitiu concluir que a termólise das 2-halo-2*H*-azirinas não conduz à formação de nitrenos vinílicos (e.g. **1.40**) mas sim a dipolos (e.g. **1.42**),

resultantes da clivagem da ligação simples do C-2 com C-3, que reagem intramolecularmente para gerar halo-oxazóis (e.g. **1.43**) (Esquema 25). [18]

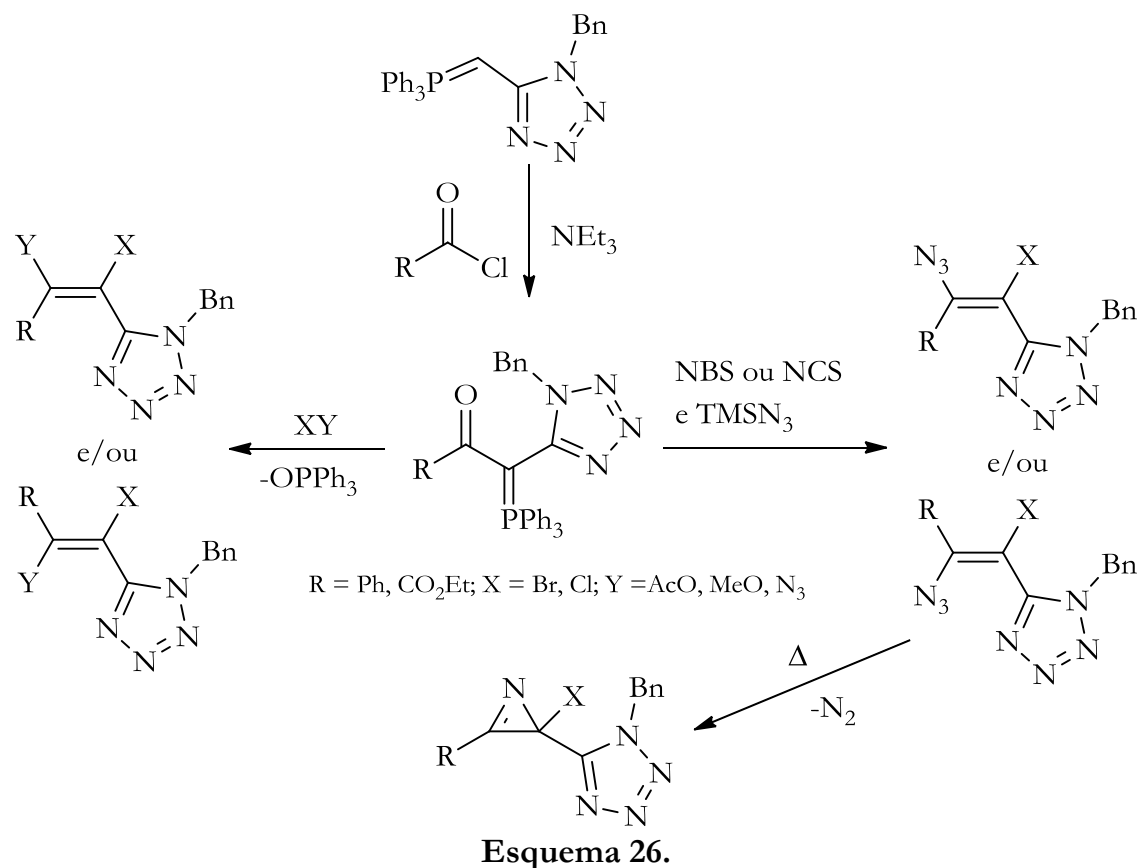


**Esquema 25.**

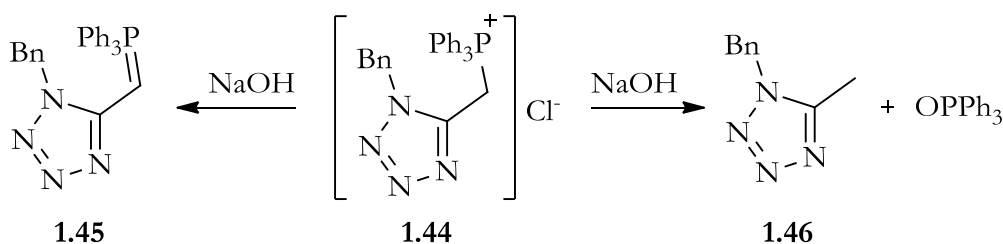
### 1.5. Iletos de Fósforo Tetrazólicos: Estudos Preliminares

No primeiro ano do Mestrado em Química, na cadeira de Estágio Laboratorial, foi iniciado o trabalho que continuou a ser desenvolvido ao longo deste ano no Projecto Científico. Nesse período, foi possível sintetizar pela primeira vez iletos de fósforo  $\alpha$ -carbonílicos que na sua estrutura continham um anel tetrazole. Estes iletos tetrazólicos, na presença de diversos pares electrófilo/nucleófilo permitiram preparar uma grande variedade de derivados de tetrazóis substituídos na posição 5, nomeadamente 2-haloazidoalquenos tetrazólicos. A partir destes, também foram preparadas pela primeira vez 2-halo-2-tetrazol-5-il-2*H*-azirinas. Por fim, foram feitos alguns estudos de reactividade das 2-halo-2*H*-azirinas sintetizadas.

O esquema 26 mostra uma visão global do trabalho desenvolvido ao longo do Estágio Laboratorial.

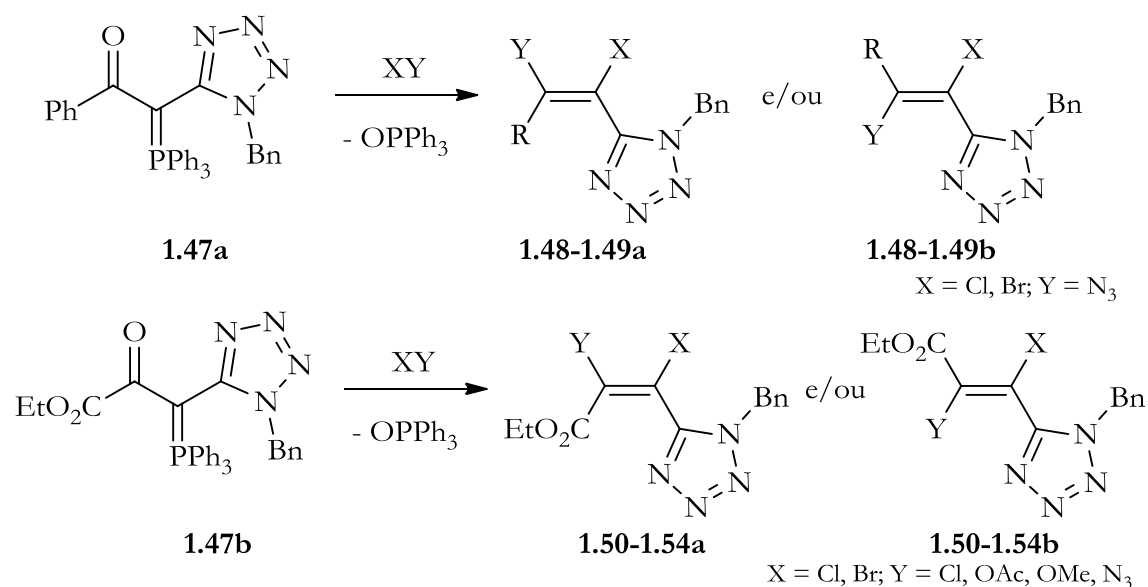


Partindo do ileto de fósforo inicial, preparado através de um procedimento descrito na literatura, foram preparados dois iletos tetrazólicos  $\alpha$ -carbonílicos, com rendimentos moderados. Estes rendimentos, no entanto, ainda não estavam otimizados. Contrariamente ao que seria de esperar, verificou-se que o ileto inicial não seria um ileto estabilizado. O ileto mono-substituído com um grupo carboxilato é um ileto estabilizado e, uma vez que o anel tetrazole tem um comportamento químico semelhante a este grupo, previa-se que o ileto **1.45** também o fosse. No entanto, a reacção de neutralização do sal fosfónio para gerar o ileto de fósforo entra em competição com a reacção de hidrólise do ileto (Esquema 27). Apesar de terem sido feitas purificações, não foi possível obter o ileto puro isolado dos produtos de hidrólise. Desta forma, não foi possível determinar com rigor o rendimento da reacção de acilação do ileto inicial.



**Esquema 27.**

Após a preparação dos iletos de fósforo di-substituídos foram realizados estudos de reactividade na presença de vários pares electrófilo/nucleófilo XY (Esquema 28).



**Tabela 3** Produtos obtidos na reacção dos iletos **1.47a** e **b** com vários pares XY.

Ileto	Reagentes	X	Y	Produtos	Rendimento (%)
<b>1.47a</b>	HOB <sub>r</sub> /HOAc	Br	OAc	-	-
	Br <sub>2</sub> /MeOH	Br	OMe	-	-
	NBS/MeOH	Br	OMe	-	-
	NBS/TMSN <sub>3</sub>	Br	N <sub>3</sub>	<b>1.48a/b<sup>a</sup></b>	49
	NCS/TMSN <sub>3</sub>	Cl	N <sub>3</sub>	<b>1.49a/b<sup>a</sup></b>	66
<b>1.47b</b>	HOB <sub>r</sub> /HOAc	Br	OAc	<b>1.50a, b (76:24)<sup>a</sup></b>	52
	Br <sub>2</sub> /MeOH	Br	OMe	<b>1.51a/b<sup>b</sup></b>	92
	NCS/MeOH	Cl	OMe	<b>1.52 a/b<sup>b</sup></b>	15
	NBS/TMSN <sub>3</sub>	Br	N <sub>3</sub>	<b>1.53a, b (61:39)<sup>a</sup></b>	47
	NCS/TMSN <sub>3</sub>	Cl	N <sub>3</sub>	<b>1.54a/b<sup>b</sup></b>	93

<sup>a</sup> Atribuição através do espectro de RMN <sup>1</sup>H.

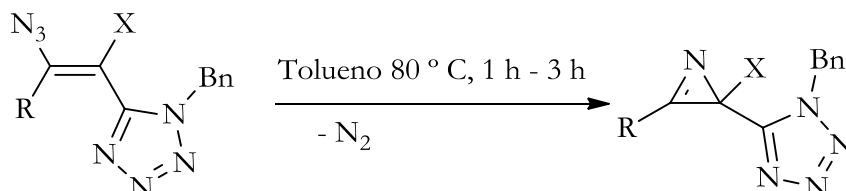
<sup>b</sup> Um isómero, estereoquímica não definida.

O ileto com o grupo fenil como substituinte demonstrou ser muito menos reactivo do que o ileto com o grupo éster. Foram testados vários sistemas electrófilo/nucleófilo para o ileto de fósforo com o grupo fenil, no entanto apenas foi possível preparar os 2-haloazidoalquenos, com bons rendimentos. As reacções



para formar os 2-bromoazidoalquenos foram menos eficientes do que as reacções para preparar os 2-cloroazidoalquenos para ambos os iletos.

Uma vez preparados os dois 2-haloazidoalquenos, estes foram convertidos nas respectivas 2-halo-2-tetrazol-5-il-2*H*-azirinas de forma eficiente por simples aquecimento. (Esquema 29).



**1.55a** R = CO<sub>2</sub>Et; X = Br

**1.55b** R = CO<sub>2</sub>Et; X = Cl

**1.55c** R = Ph; X = Br

**1.55d** R = Ph; X = Cl

**1.56a** R = CO<sub>2</sub>Et; X = Br 85%

**1.56b** R = CO<sub>2</sub>Et; X = Cl 87%

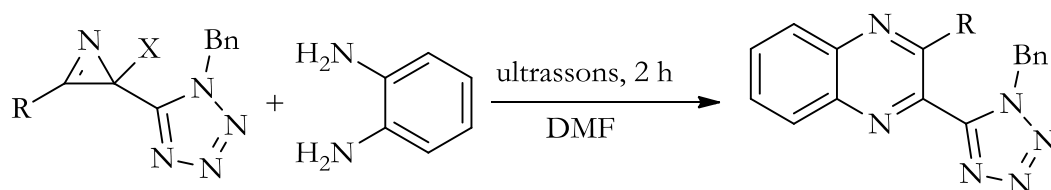
**1.56c** R = Ph; X = Br 97%

**1.56d** R = Ph; X = Cl 85%

**Esquema 29.**

Uma vez que as 2-halo-2-tetrazol-5-il-2*H*-azirinas são uma classe de compostos nova, foram feitos ainda alguns estudos de reactividade de forma análoga ao que já tinha sido feita em relação ao outro tipo de 2-halo-2*H*-azirinas.

O primeiro estudo envolveu a reacção de 2-halo-2-tetrazol-5-il-2*H*-azirinas na presença de um bisnucleófilo. Neste caso, o bisnucleófilo seleccionado foi a 1,2-fenilenodiamina. Como já foi referido anteriormente, este é um método possível para a preparação de quinoxalinas (Esquema 30).



**1.57b** R = CO<sub>2</sub>Et; X = Cl      **1.58**

**1.57c** R = Ph; X = Br

**1.59a** R = CO<sub>2</sub>Et; X = Cl 45%

**1.59b** R = Ph; X = Br 14% \*

\* Rendimento por otimizar

**Esquema 30.**

Nos dois casos foi possível preparar a quinoxalina correspondente com rendimentos moderados. O rendimento da formação da quinoxalina **1.59b** necessita

de optimização, uma vez que houve dificuldades em eliminar o solvente da reacção (DMF).

Ao longo deste projecto, foi possível solucionar alguns dos problemas encontrados nesta primeira fase do trabalho e alargar esta reactividade a novos iletos. Os resultados serão discutidos nos próximos capítulos.

# Capítulo 2. Síntese e Reactividade de Iletos de Fósforo $\alpha$ -Carbonílicos Tetrazólicos

2.1 Introdução.....	26
2.2 Síntese de Iletos de Fósforos Tetrazólicos.....	26
2.3 Reactividade de Iletos de Fósforo Tetrazólicos: Síntese de 2-Haloazidoalquenos.....	32
2.4 Síntese de 2-Halo-2-tetrazol-5-il-2 <i>H</i> -Azirinas: Síntese e Reactividade.....	36
2.5 Conclusão.....	39



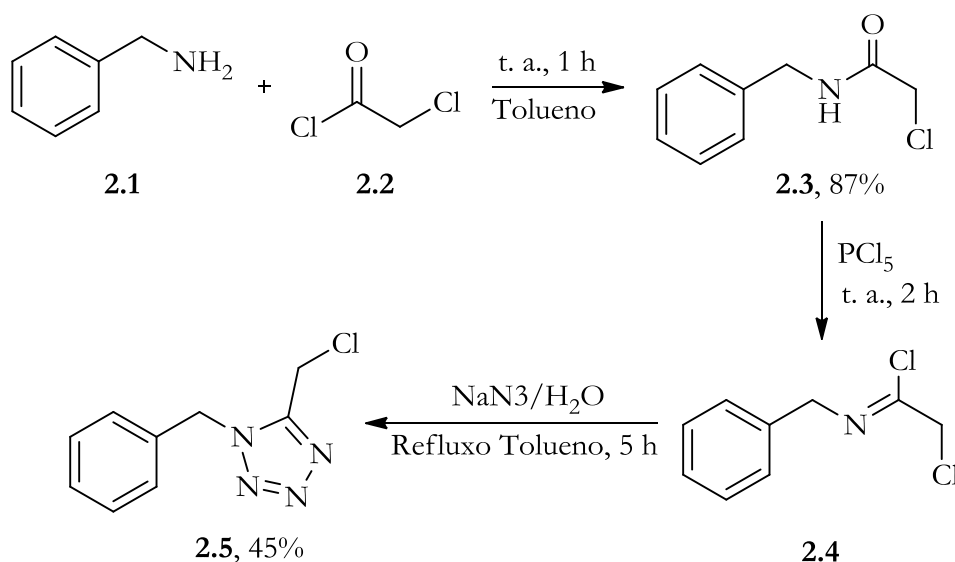
## 2.1. Introdução

Em estudos anteriores do grupo de Síntese Orgânica, foram preparados iletos de fósforo  $\alpha$ -carbonílicos, que permitiram desenvolver uma nova metodologia sintética de preparação de alquenos tetrassubstituídos através de uma reacção de Wittig não-clássica. Estes iletos reagem com sistemas electrófilo/nucleófilo, para gerar os alquenos supramencionados com perda de óxido de trifenilfosfina.

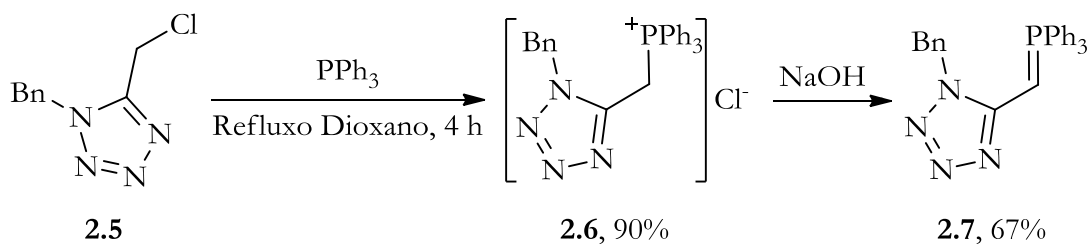
Os tetrazóis substituídos na posição 5 têm sido intensivamente estudados como substituintes bioisostéricos de ácidos carboxílicos em química medicinal. Por este motivo, e tirando partido da reactividade dos iletos de fósforo  $\alpha$ -carbonílicos, pretendia-se preparar derivados tetrazólicos destes compostos. Assim, seria possível abrir novas vias de síntese de uma grande variedade de compostos orgânicos com um anel tetrazole substituído na posição 5 na sua estrutura. Uma vez que é em química medicinal que este tipo de compostos se têm revelado mais promissores, a expectativa é que com este trabalho se contribua para a síntese de novas moléculas com potencial actividade biológica e farmacológica.

## 2.2. Síntese de Iletos de Fósforo Tetrazólicos

Os iletos de fósforo neste projecto foram preparados por acilação de um ileto de fósforo inicial que contem um anel tetrazole na sua estrutura. Para obter este ileto partiu-se de benzilamina e foram seguidos procedimentos descritos na literatura com algumas alterações. [4, 21] O primeiro passo envolve a reacção de benzilamina com cloreto de cloroacetilo, da qual resulta a *N*-benzil-2-cloroacetamida **2.3** com um rendimento de 87%. O composto **2.3** reage com o pentacloreto de fósforo, para formar o produto **2.4** *in situ*. O ácido hidrazóico também gerado *in situ* a partir de  $\text{NaN}_3$  na presença de água, reage com **2.4** para formar como intermediário uma azida de imidoílo tal como foi referido no capítulo anterior (Esquema 5), que sofre uma electrociclização para gerar o composto **2.5** com um rendimento de 45%. (Esquema 31)

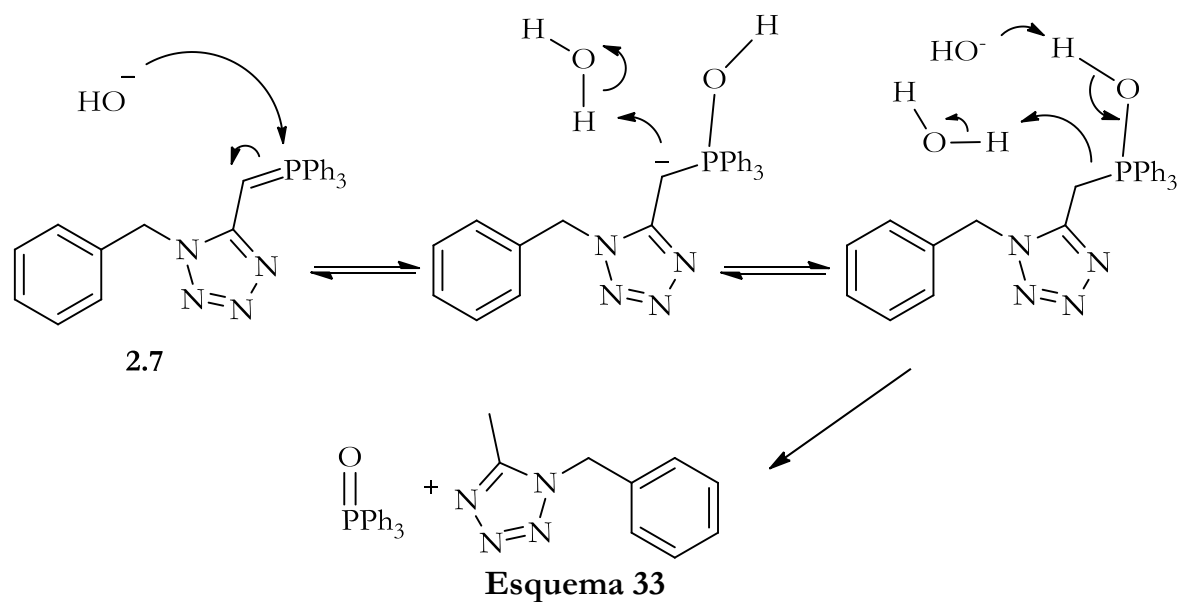


Na presença de trifetilfosfina, o composto **2.5** sofre uma substituição nucleófila formando o sal fosfónio **2.6**. O que era esperado do tratamento deste sal com NaOH seria a sua neutralização para formar o ileto **2.7** (Esquema 32).

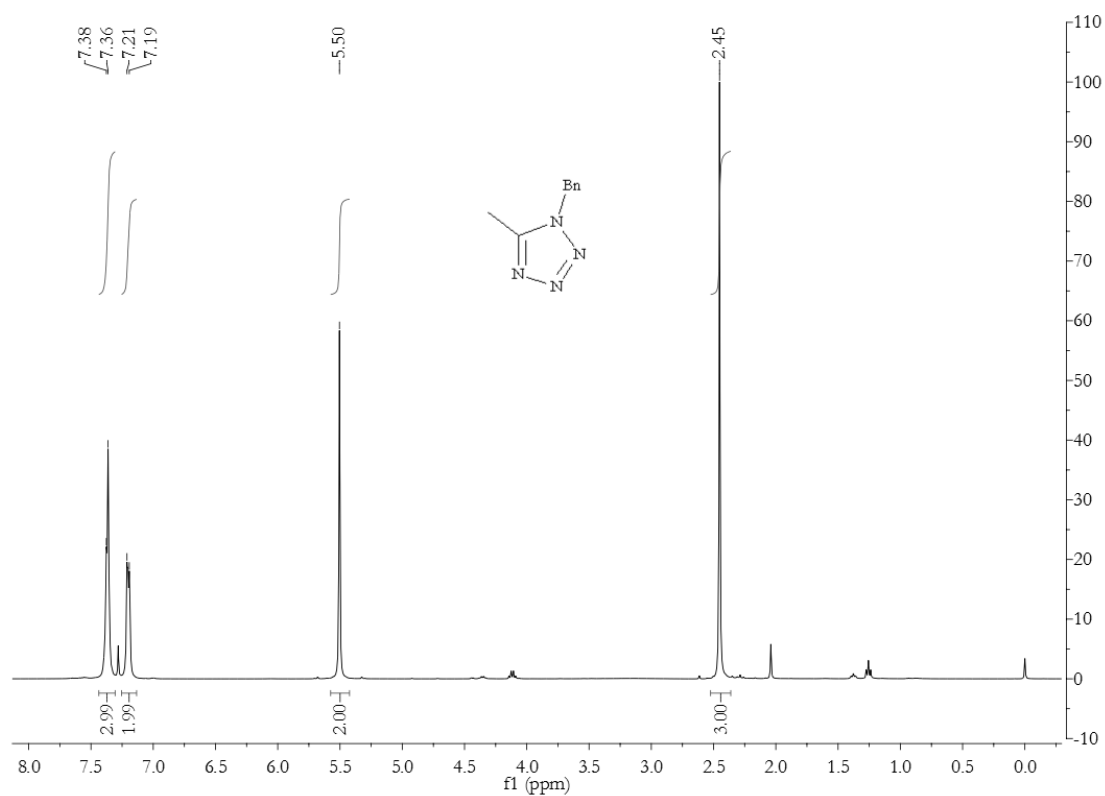


Em trabalhos de investigação desenvolvidos anteriormente no grupo foi preparado um ileto de estrutura semelhante mas que possuía um grupo éster (CO<sub>2</sub>Et) em vez do grupo tetrazole. Este ileto era estabilizado uma vez o grupo éster por ser um grupo atrator de electrões deslocaliza a carga do carbaníão, estabilizando-o. A reacção de neutralização do respectivo sal por tratamento com NaOH aquoso era mantida por 30 minutos, sem se verificarem reacções secundárias. Contrariamente ao que seria de esperar, foi possível observar que o ileto tetrazólico **2.7** era facilmente hidrolisado na presença de NaOH. Mesmo com condições de reacção rigorosamente controladas (um minuto para adição de base e um minuto de agitação), era possível verificar por RMN <sup>1</sup>H a formação dos produtos de hidrólise – óxido de trifetilfosfina e 1-benzil-5-metil-1*H*-tetrazole. Este

comportamento já tinha sido verificado noutros iletos mono-substituídos com um anel tetrazole que possuíam outros grupos protectores na posição 1. [23] No esquema 33, está representada uma proposta mecanística da reacção de hidrólise do ilito **2.7**.

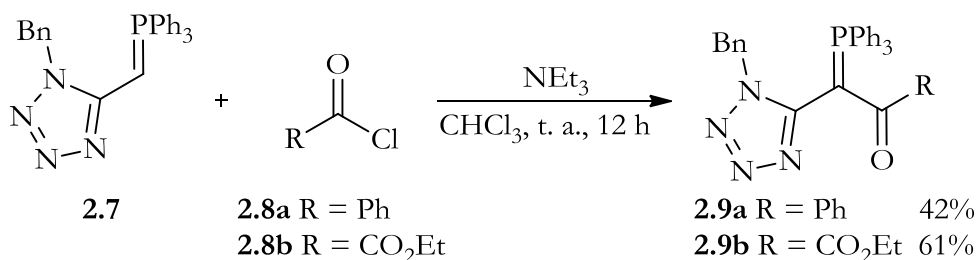


**Figura 1** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do produto de hidrólise - 1-benzil-5-metil-1*H*-tetrazole.



Na figura 1, encontra-se representado o espectro de RMN <sup>1</sup>H do produto de hidrólise, o 1-benzil-5-metil-1*H*-tetrazole, no qual é possível observar o sinal a 2.45 ppm correspondente ao grupo metilo e verificar a simplicidade de sinais na zona aromática, devido à presença de apenas um grupo fenilo. No TLC do sólido obtido após a reacção de neutralização não era possível distinguir as manchas correspondentes ao óxido de trietilfosfina e ao ileto **2.7** mesmo alterando drasticamente a polaridade do eluente pois o R<sub>f</sub> destes dois compostos era semelhante. Também não foi possível isolar o ileto por recristalização, o que não nos permitiu saber com rigor o rendimento desta reacção. Este facto também condicionava o rendimento do passo seguinte da síntese, a acilação do ileto **2.7**.

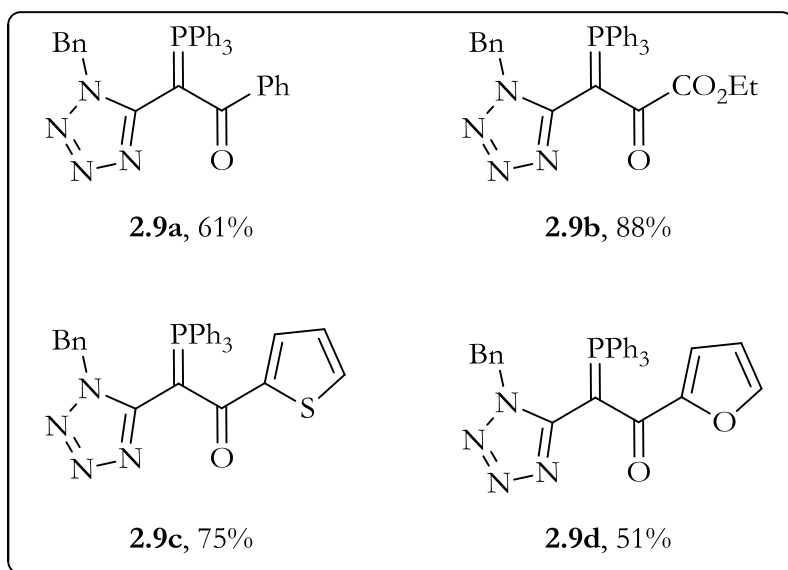
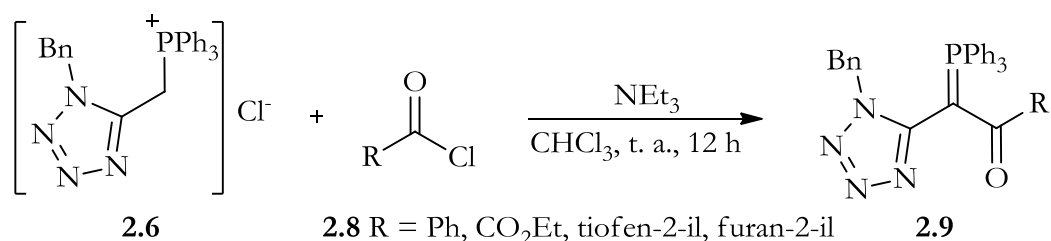
Após a reacção de neutralização, feita respeitando as condições supramencionadas procedeu-se à síntese dos iletos de fósforo di-substituídos por reacção do produto obtido com um cloreto de ácido. A reacção com o cloreto de ácido **2.8a** levou à formação do ileto **2.9a** com um rendimento de 42% enquanto a reacção com o cloreto de ácido **2.8b** levou à formação do ileto **2.9b** com um rendimento de 61% (Esquema 34).



Numa tentativa de melhorar os rendimentos e evitar a reacção de hidrólise do ileto, a reacção de acilação foi repetida partindo do sal **2.6** na presença de um excesso de trietilamina (2.5 equivalentes) de forma a tentar gerar o ileto **2.7** *in situ*, mantendo inalteradas as restantes condições de reacção. Os rendimentos melhoraram significativamente, tendo sido isolado o produto **2.9a** com um rendimento de 61 % e o produto **2.9b** com um rendimento de 88%. Estes resultados levaram a que esta metodologia fosse alargada a dois novos cloretos de ácido contendo heteroaromáticos – o cloreto de tiofeno-2-carbonilo e cloreto de furano-2-carbonilo. Para o cloreto **2.8c**, obteve-se o produto **2.9c** com um

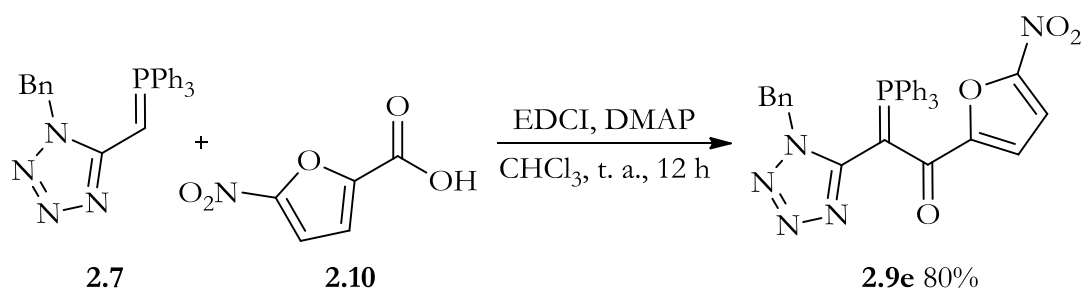


rendimento de 75% e para o cloreto **2.8d**, obteve-se o produto **2.9d** com rendimento de 51% (Esquema 35).



Esquema 35.

Além deste método, é possível fazer a acilação de iletos mono-substituídos partindo de ácidos carboxílicos na presença de uma carbodiimida.[24] Tal como foi feito para a acilação a partir do cloreto de ácido, a reação foi feita a partir do iletos e a partir do sal fosfônio mas neste caso verificou-se que a reação era mais eficiente quando se partia do iletos de fósforo. Obteve-se o iletos **2.9e** com um rendimento de 80%.

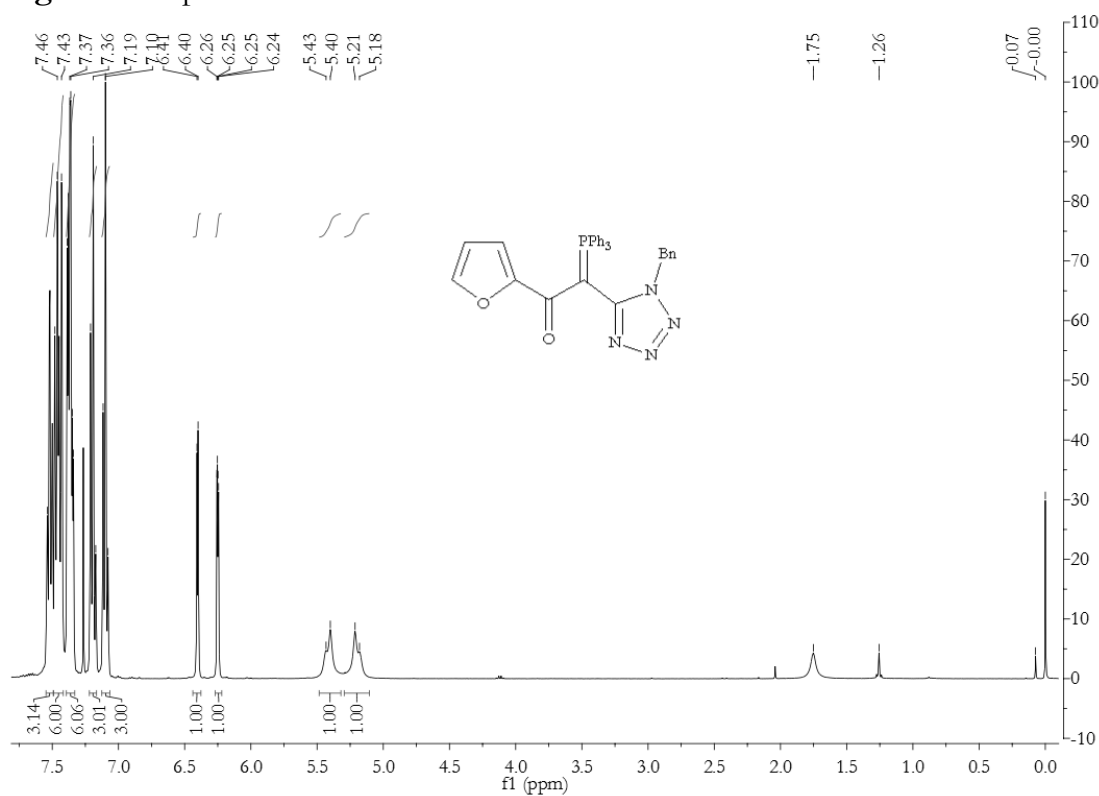


Esquema 36.

Entre as duas estratégias, aquela que deve ser usada preferencialmente é a acilação a partir do cloreto de ácido uma vez que estes compostos são mais reactivos facilitando a reacção. O facto do ácido carboxílico ser pouco reactivo obriga à utilização de carbodiimida de maneira a activar o carbonilo para sofrer ataque nucleófilo. Além disso, os resultados desta reacção são difíceis de reproduzir, mesmo sem alterar nenhuma das condições de reacção.

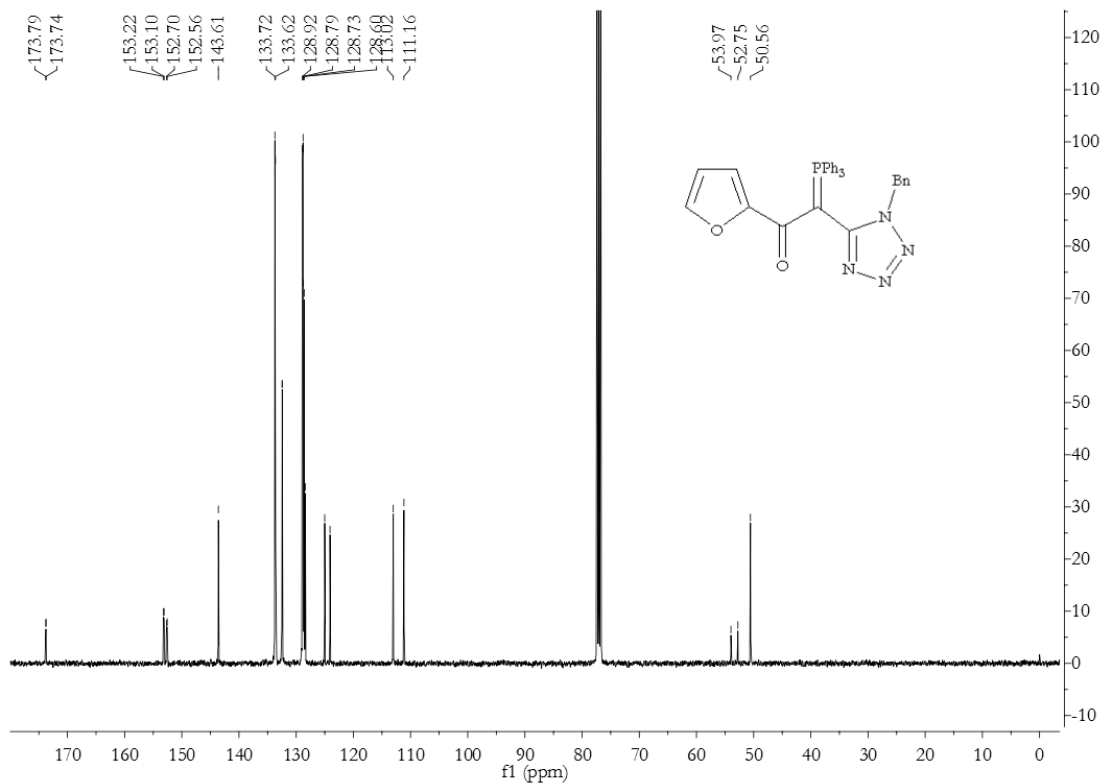
Na figura 2 encontra-se representado o espectro de RMN  $^1\text{H}$  do ileto **2.9d**. Um aspecto comum a todos os iletos sintetizados neste estágio é o padrão do sinal correspondente ao  $\text{CH}_2$  do grupo benzilo ligado à posição 1 do anel tetrazole, no espectro de RMN  $^1\text{H}$ . Este sinal aparece no intervalo de 4.70-5.50 ppm e tem a forma de dois dubletos, típicos de um sistema AB. No caso dos iletos com o anel furano ou com o anel tiofeno, também é visível na zona aromática dois dos sinais correspondentes a dois dos protões do anel. O outro protão do heterociclo, que se encontra ligado ao carbono adjacente ao heteroátomo, geralmente sofre maiores desvios químicos e por este motivo não é possível distingui-lo dos restantes protões da zona aromática.

**Figura 2** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do ileto **2.9d**.



Na figura 3 encontra-se representado o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do ileto **2.9d**. É visível nos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  destes iletos o acoplamento do carbono com o fósforo que resulta num desdobramento dos sinais. O sinal correspondente ao carbono directamente ligado ao fósforo surge para desvios químicos entre 50.0-60.0 ppm e é caracterizado por uma constante de acoplamento  $^1J_{\text{CP}}$  de 120 Hz.

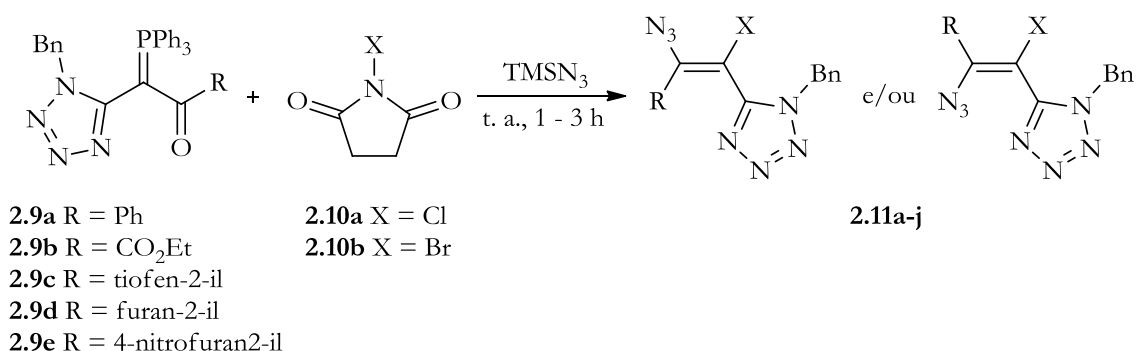
Figura 3 Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do ileto **2.9d**.



### 2.3. Reactividade de Iletos de Fósforo Tetrazólicos: Síntese de 2-Haloazidoalquenos

É conhecido de estudos anteriores que os iletos de fósforo  $\alpha$ -carbonílicos podem reagir com sistemas electrófilo/nucleófilo para gerar alquenos tetrassubstituídos. No trabalho desenvolvido no estágio laboratorial, foi iniciado o estudo de reactividade para este tipo de iletos com um anel tetrazole na sua estrutura. No trabalho desenvolvido neste projecto o estudo da reactividade centrou-se na reacção dos iletos  $\alpha$ -carbonílicos tetrazólicos com NBS ou NCS na presença de  $\text{TMSN}_3$  que permitiu a formação dos respectivos 2-haloazidoalquenos.

Estes compostos foram obtidos com rendimentos entre os 47 e os 93% (Esquema 37).



**Esquema 37.**

**Tabela 4** Reacção de formação dos 2-haloazidoalquenos tetrazólicos **2.11a-j**.

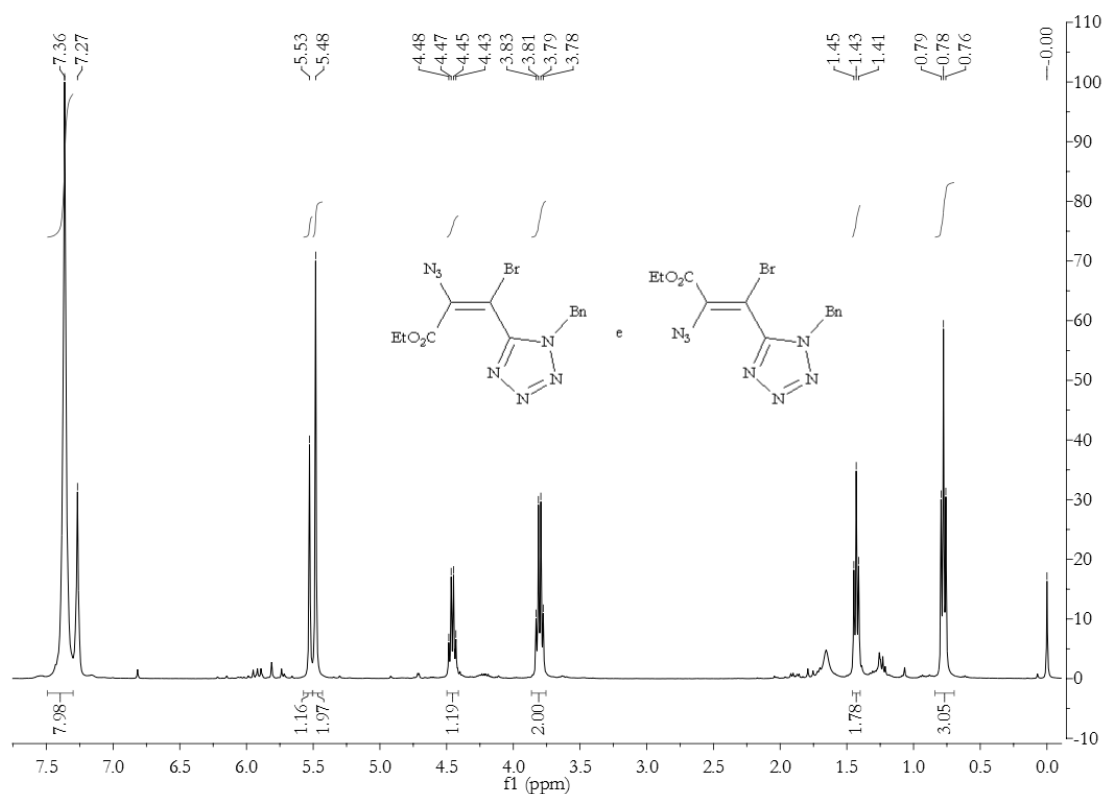
	Produto	R	X	Tempo de reacção	Rendimento
1	<b>2.11a</b>	Ph	Cl	1.5 h	93%
2	<b>2.11b</b>	Ph	Br	2 h	47%
3	<b>2.11c</b>	CO <sub>2</sub> Et	Cl	1 h	66%
4	<b>2.11d</b>	CO <sub>2</sub> Et	Br	1.5 h	(63:37) 49%
5	<b>2.11e</b>	Tiofen-2-il	Cl	1 h	77%
6	<b>2.11f</b>	Tiofen-2-il	Br	1.5 h	50%
7	<b>2.11g</b>	Furan-2-il	Cl	1 h	66%
8	<b>2.11h</b>	Furan-2-il	Br	1.5 h	57%
9	<b>2.11i</b>	4-Nitrofurano-2-il	Cl	3 h	90%
10	<b>2.11j</b>	4-Nitrofurano-2-il	Br	3 h	74%

Nesta reacção verificou-se que, de maneira geral, a reacção para formar os 2-bromoazidoalquenos era mais lenta e menos eficiente em relação à reacção para formar os 2-cloroazidoalquenos correspondentes. Relativamente aos grupos substituintes do íletos  $\alpha$ -carbonílicos, verificou-se que a reacção para os íletos com o tiofeno e com o furano eram as mais rápidas (1-1.5 horas). Comparando a reacção do íleto com o furano com a reacção do íleto com o 4-nitrofurano, a primeira é mais rápida para o íleto com o furano. No entanto, a reacção com o íleto com o 4-nitrofurano permitiu obter melhores rendimentos. Os azidoalquenos mais estáveis

são aqueles que são formados a partir do ileto com o fenilo e do ileto com o éster. Os restantes facilmente formam produtos de degradação. Em termos de estereosseletividade, as reacções foram no geral estereosseletivas, com a excepção da reacção do ileto **2.9b** com a NCS que forma os produtos **2.11d** como uma mistura de estereoisómeros.

Na figura 4, encontra-se representado o espectro de RMN  $^1\text{H}$  da mistura de estereoisómeros dos 2-bromoazidoalquenos **2.11d**. É possível identificar os sinais correspondentes a cada um dos estereoisómeros, numa proporção de 62:38, excepto na zona dos prótons aromáticos. Mais estudos necessitam de ser feitos no sentido de clarificar a estereoquímica dos produtos obtidos.

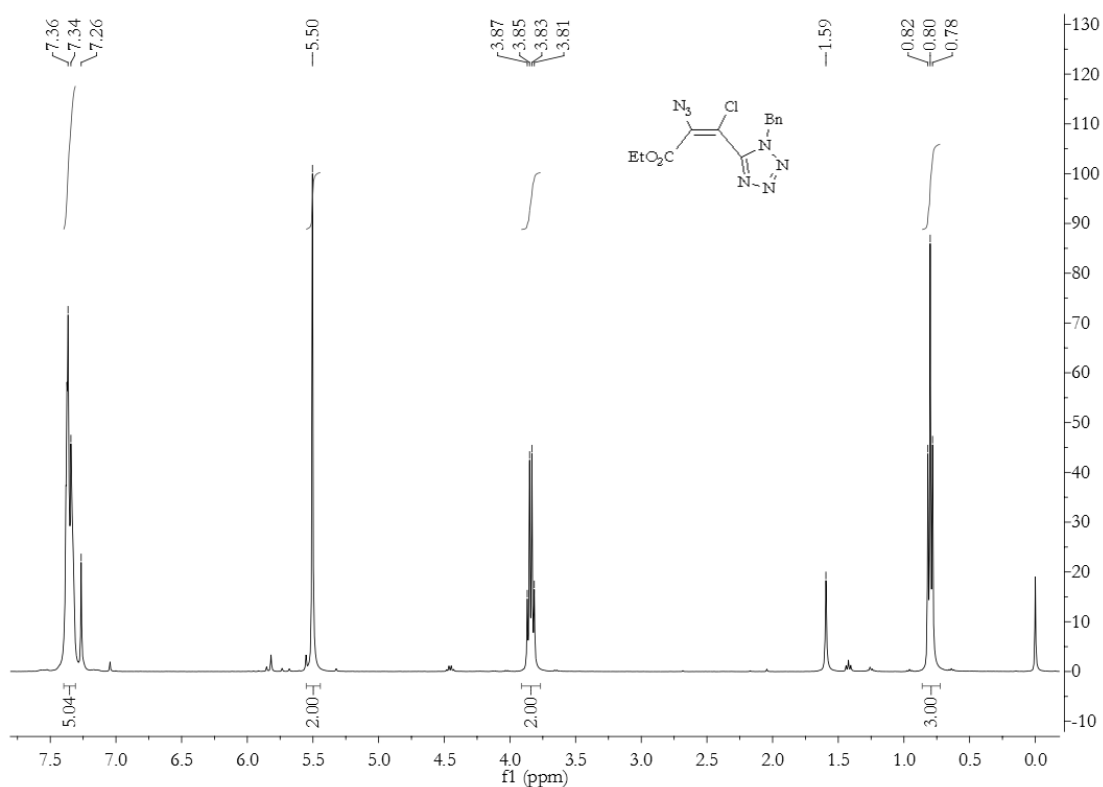
**Figura 4** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 2-haloazidoalqueno **2.11d** (mistura de estereoisómeros).



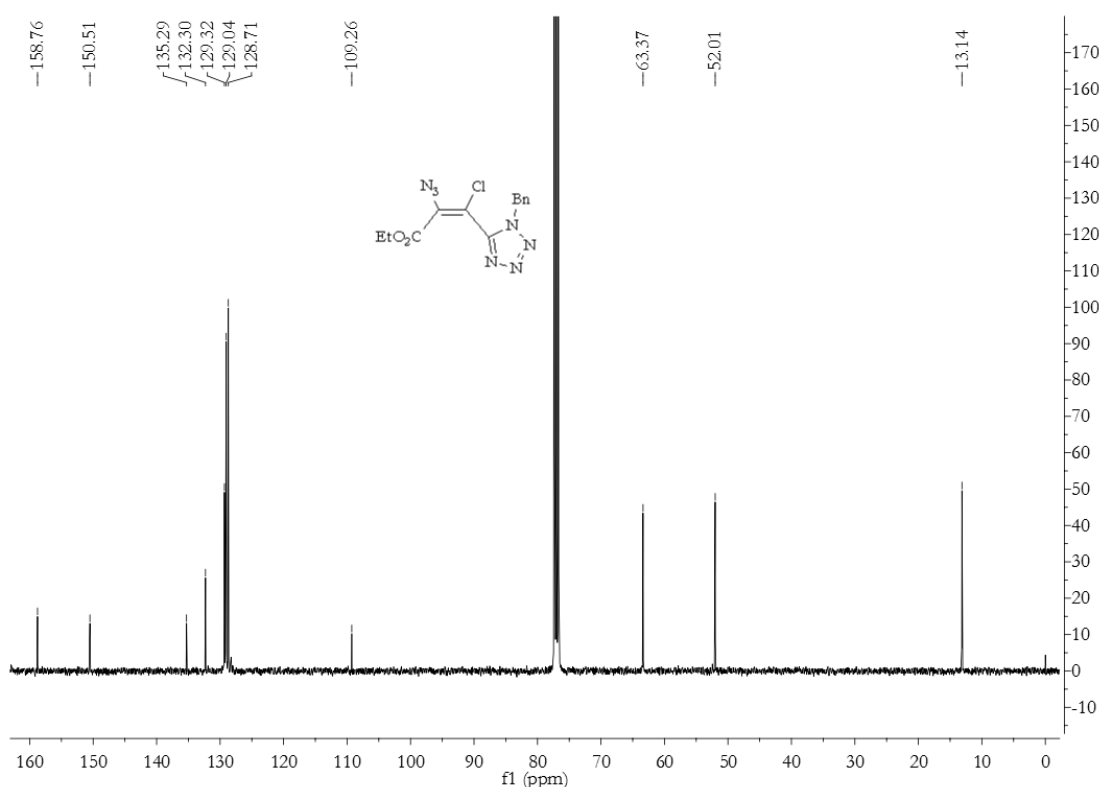
Na figura 5 e 6 encontram-se representados os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , respectivamente, do 2-haloazidoalqueno **2.11c**. No espectro de RMN  $^1\text{H}$  dos 2-haloazidoalquenos, verifica-se que o sinal do CH<sub>2</sub> do grupo benzilo, ao contrário do que acontecia no ileto, apresenta-se sobre a forma de um singlete. No espectro de  $^{13}\text{C}$ , há alguns sinais a ter em conta, nomeadamente o sinal com desvio químico

109.26 ppm, que corresponde ao carbono da ligação dupla ligado à azida e o sinal com desvio químico 150.51 ppm, correspondente ao outro carbono da ligação dupla ao qual está ligado o halogênio, pois estes serão os sinais que sofrem um maior desvio quando se faz a conversão para a 2*H*-azirina correspondente.

**Figura 5** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 2.11c.



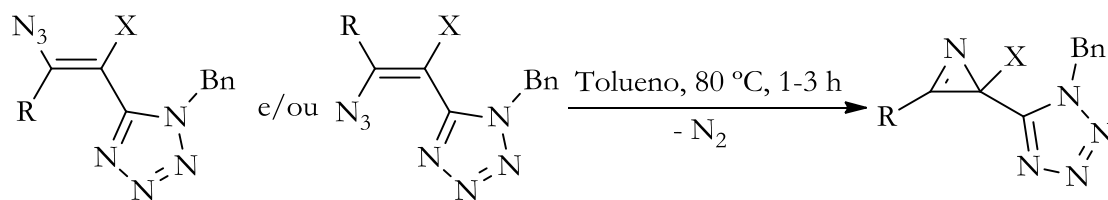
**Figura 6** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2.11c**



Um método importante para verificar a presença do grupo azida é o recurso à espectroscopia de infravermelho. O sinal típico correspondente à vibração assimétrica do grupo azida é uma banda forte e aparece entre 2120-2160  $\text{cm}^{-1}$ .

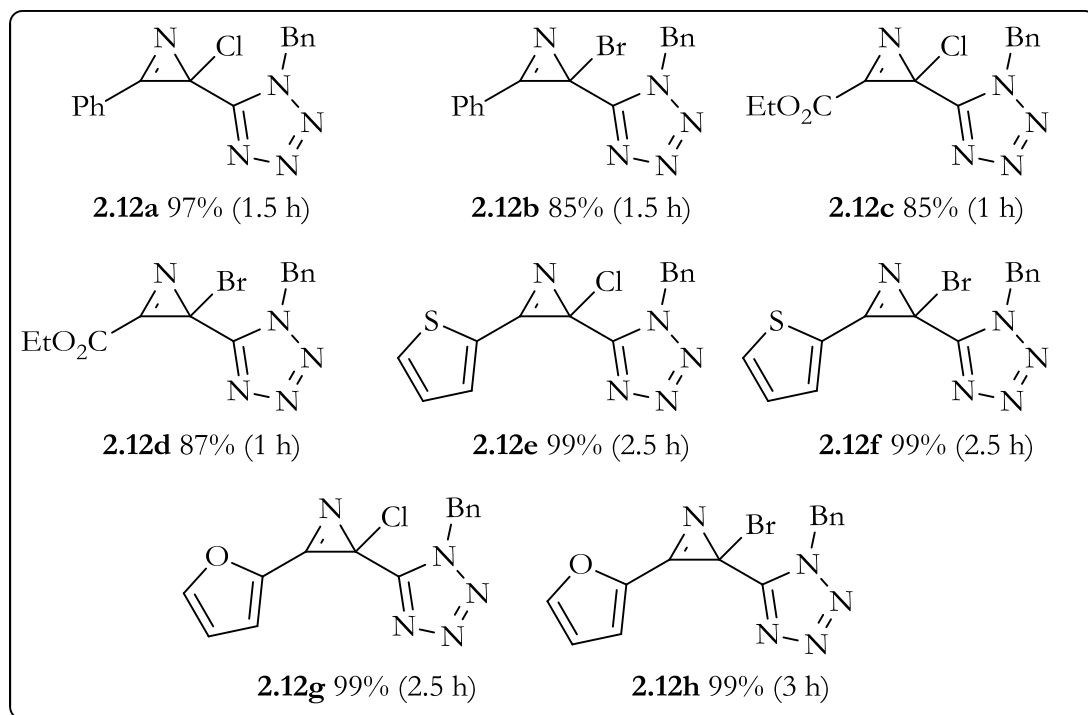
## 2.4. Síntese de 2-Halo-2-(1H-tetrazol-5-il)-2H-azirinas

Uma vez preparados os 2-halo-2-tetrazol-5-il-azidoalquenos, procedeu-se à sua conversão nas respectivas 2-halo-2-tetrazol-5-il-2H-azirinas. Quando os 2-haloazidoalquenos são aquecidos a 80 °C em tolueno entre 1 a 3 horas, estes sofrem uma ciclização com perda de  $\text{N}_2$ . Em trabalhos anteriores esta reacção era efectuada com *n*-heptano como solvente. No entanto, estes 2-haloazidoalquenos não são muito solúveis neste solvente e degradavam com o aquecimento. Alterando o solvente para tolueno a reacção passou a ser muito mais eficiente (Esquema 38).



**2.11a-d** R = Ph, CO<sub>2</sub>Et, tiofen-2-il, furan-2-il, X = Cl, Br

**2.12a-h**



**Esquema 38.**

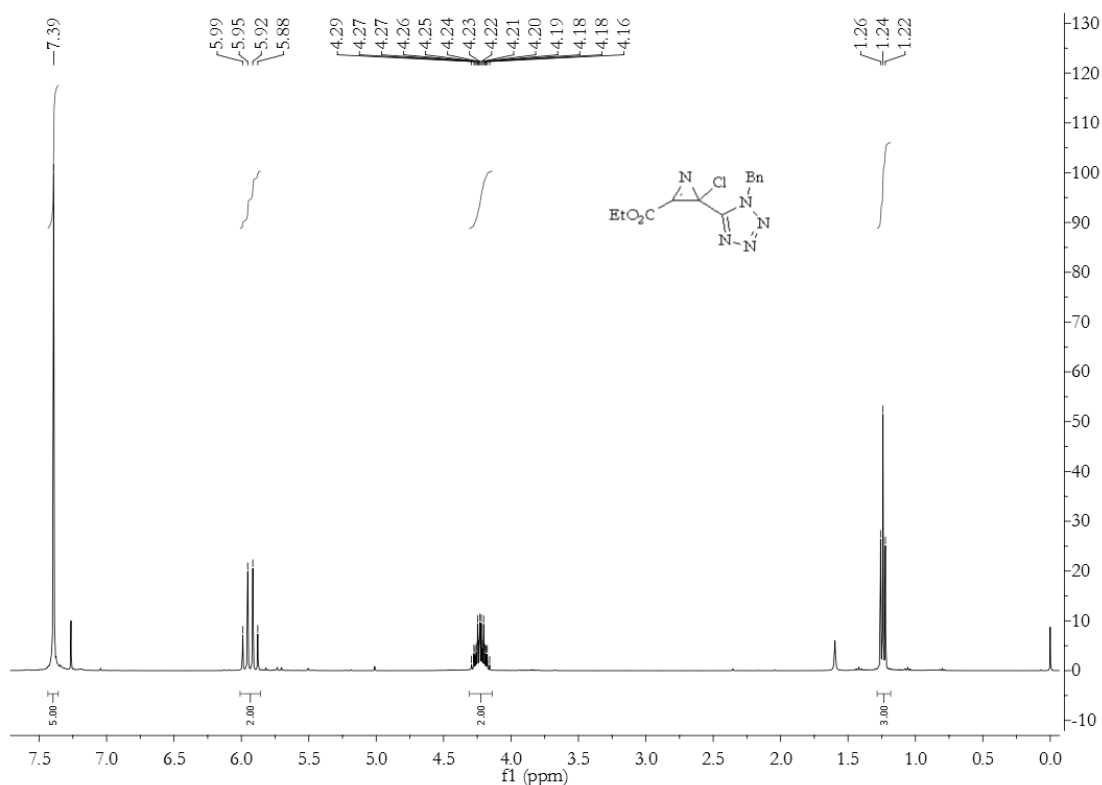
Os azidoalquenos com substituinte fenilo (**2.11a** e **b**) e éster (**2.11c** e **d**) são aqueles que necessitam de menos tempo de aquecimento para serem convertidos nas respectivas 2*H*-azirinas (1-1.5 h), e estas reacções não geram produtos de degradação. Os restantes azidoalquenos necessitaram de mais tempo para que os sinais correspondentes ao azidoalquenos desaparecessem no espectro de RMN <sup>1</sup>H (2.5-3 h). No entanto, verificou-se a formação de alguns produtos de degradação, ainda que em pequena quantidade. As 2-halo-2-tetrazol-5-il-2*H*-azirinas não são muito estáveis e degradam no processo de purificação por cromatografia em coluna com suporte de sílica. Por este motivo, se na reacção de termólise existir a formação de produtos de degradação, é muito difícil obter as 2*H*-azirinas puras. Em particular, as 2-halo-2*H*-azirinas **2.12e** a **2.12h** revelaram ser muito pouco estáveis. Isto não era esperado uma vez que em estudos anteriores do grupo foram preparados os

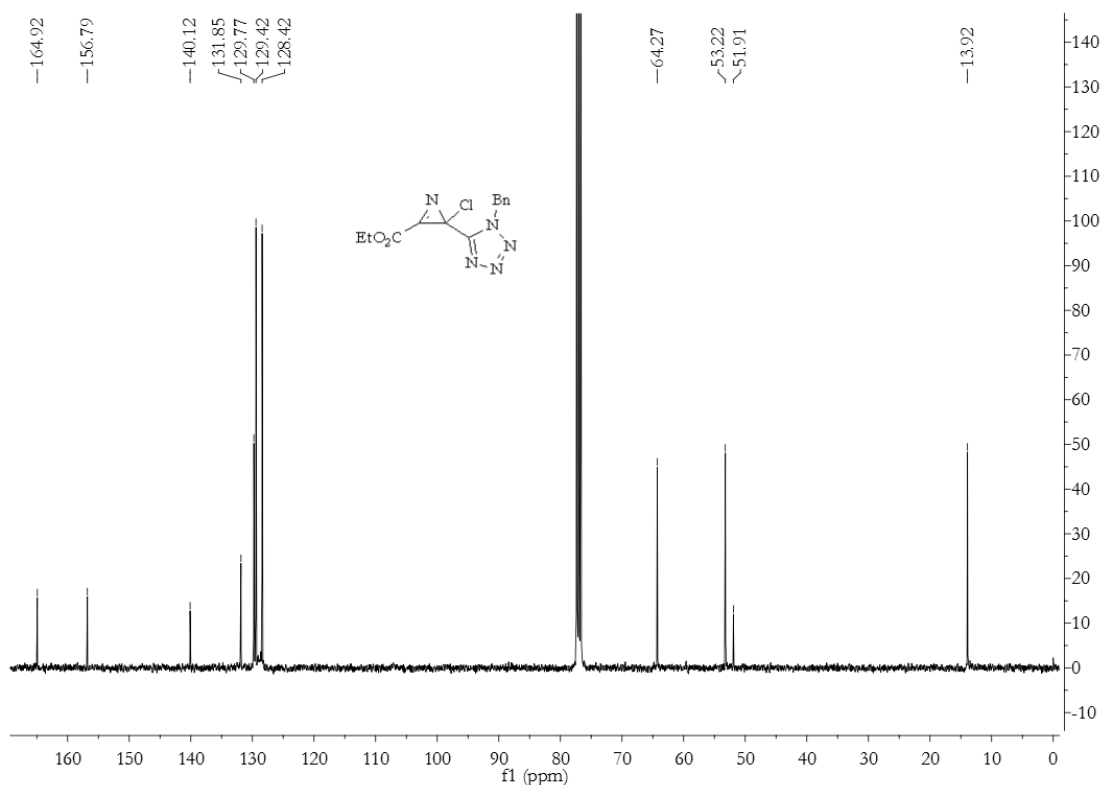


derivados não halogenados destas 2*H*-azirinas [12] que eram compostos relativamente estáveis.

Na figura 7 e 8, encontram-se representados os espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , respectivamente, da 2-halo-2*H*-azirina **2.12c**. Comparando os espectros de RMN das 2-halo-2*H*-azirinas com os espectros dos seus precursores é possível identificar algumas alterações. No espectro de  $^1\text{H}$ , verifica-se que o sinal correspondente ao  $\text{CH}_2$  do grupo benzilo ( $\delta = 5.94$  ppm) volta a aparecer sob a forma de dois dubletos e o sinal do  $\text{CH}_2$  do grupo éster ( $\delta = 4.16$ - $4.29$  ppm) aparece como um multipletto. No espectro de  $^{13}\text{C}$ , desaparecem os sinais atrás referidos, típicos dos 2-haloazidoalquenos e é possível identificar os sinais correspondentes ao carbono da ligação C-N dupla ( $\delta = 156.8$  ppm) e o sinal do carbono C-2 da 2-halo-2*H*-azirina ao qual está ligado o halogénio ( $\delta = 51.9$  ppm).

Figura 7 Espectro de  $^1\text{H}$  do composto **2.12c**.



**Figura 8** Espectro de  $^{13}\text{C}$  do composto **2.12 c**.

## 2.5. Conclusão

A metodologia apresentada neste capítulo permite preparar iletos de fósforo  $\alpha$ -carbonílicos contendo um anel tetrazole substituído na posição 5, com bons rendimentos. Através de uma reacção de Wittig não-clássica, foi possível preparar pela primeira vez vários 2-haloazidoalquenos tetrazólicos, que são facilmente convertidos de forma eficiente nas respectivas 2-halo-2H-azirinas por simples aquecimento. Estes anéis heterocíclicos de três membros possuem elevada tensão tornando-os sistemas muito reactivos e blocos de construção versáteis em síntese orgânica.

Pretende-se, em estudos futuros, explorar a reactividade dos iletos de fósforo tetrazólicos na presença de outros sistemas electrófilo/nucleófilo. Pretende-se também explorar a reactividade das 2-halo-2H-azirinas tetrazólicas, uma vez que através destes estudos se pode desenvolver novas metodologias de síntese de uma grande variedade de compostos orgânicos com um anel tetrazole na sua estrutura.

# Capítulo 3. Síntese de Vinil-Heterociclos *via* reacção de Wittig não-clássica

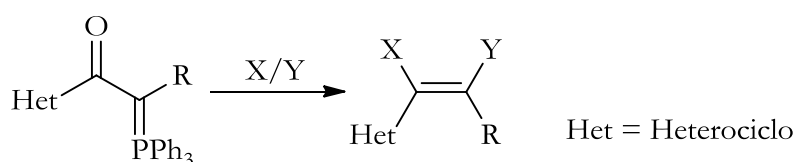
3.1 Introdução.....	41
3.2 Síntese de Iletos de Fósforo $\alpha$ -Carbonílicos.....	42
3.3 Nova reactividade de Iletos de Fósforo $\alpha$ -Carbonílicos na presença de sistemas Electrófilo/Nucleófilo.....	44
3.4 Conclusão.....	47



### 3.1. Introdução

Além do trabalho desenvolvido com os iletos de fósforo  $\alpha$ -carbonílicos tetrazólicos que permitiu a preparação de uma larga variedade de compostos com um anel tetrazole na sua estrutura, foram feitos estudos adicionais da reacção de Wittig aplicada a outros iletos de fósforo  $\alpha$ -carbonílicos que permitiram a síntese de alquenos com heterociclos como substituintes.

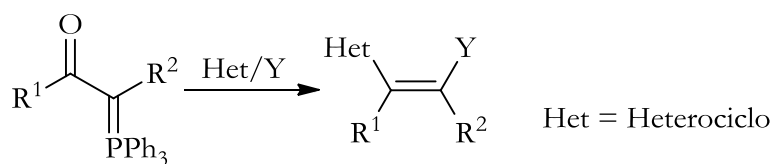
O primeiro estudo consistiu na síntese de vinil-heterociclos, em que o heterociclo era proveniente do ileto de fósforo (Esquema 39).



**Esquema 39.**

Para isso foram preparados dois iletos de fósforo  $\alpha$ -carbonílicos cujo grupo R era um carboxilato, e os heterociclos eram o tiofeno e o furano. Estes iletos reagiram com NBS ou NCS na presença de  $\text{TMSN}_3$  segundo uma reacção de Wittig não-clássica gerando os correspondentes 2-haloazidoalquenos.

O segundo estudo consistiu em usar como nucleófilos na reacção de Wittig não-clássica compostos heterocíclicos: o pirazole e o imidazole (Esquema 40).

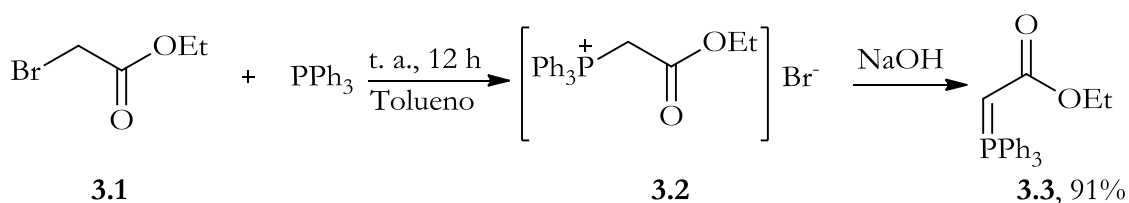


**Esquema 40.**

Os resultados destes estudos estão apresentados nas secções seguintes.

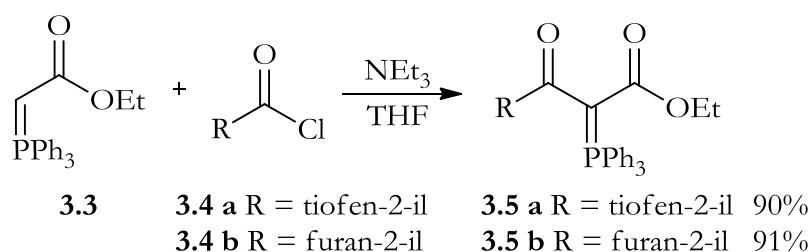
### 3.2. Síntese de Iletos de Fósforo $\alpha$ -Carbonílicos

Da mesma forma que os iletos de fósforo referidos no capítulo anterior, os iletos de fósforo  $\alpha$ -carbonílicos di-substituídos aqui descritos são preparados através da acilação de um ileto inicial **3.3**. Este ileto foi preparado com um rendimento de 91%, fazendo reagir bromoacetato de etilo (**3.1**) com trifenilfosfina **3.2**, seguido de neutralização com uma solução aquosa de NaOH (Esquema 41). [27]



Esquema 41.

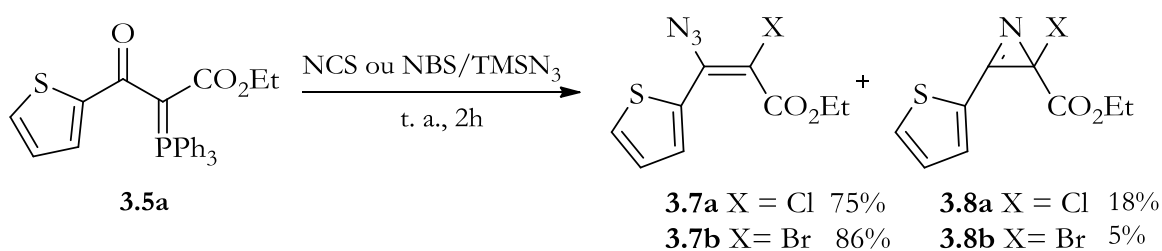
Este ileto reage com um cloreto de ácido na presença de trietilamina para gerar o respectivo ileto de fósforo  $\alpha$ -carbonílico. Neste caso, o solvente da reacção foi o THF porque o ileto **3.3** é solúvel neste solvente e permite que o sal da trietilamina que se forma durante esta reacção seja isolado por filtração, já que não é solúvel em THF. A reacção do ileto **3.3** com o cloreto **3.4a**, gera o ileto **3.5a** com um rendimento de 90% e a reacção com o cloreto **3.4b**, gera o ileto **3.5 b** com um rendimento de 91% (Esquema 42).



Esquema 42.

O passo seguinte é a formação dos 2-haloazidoalquenos, através da reacção do ileto **3.5a** e do ileto **3.5b** com *N*-bromo e *N*-clorosuccinimida, na presença de azida de trimetilsilano. As reacções foram controladas por TLC e foram terminadas quando se verificou o desaparecimento da mancha correspondente ao ileto de fósforo.

Nas reacções do ileto **3.5a** com a NCS e com a NBS, verificou-se o aparecimento de dois produtos. Estes foram isolados e os dados obtidos após a análise por RMN de  $^1\text{H}$  levavam a crer que se tratava de uma mistura dos dois estereoisómeros possíveis, sendo que um deles continha algumas contaminações. Depois da caracterização completa de um dos produtos isolados, concluiu-se que não se tratava de um estereoisómero mas sim da correspondente 2-halo-2*H*-azirina (Esquema 43).

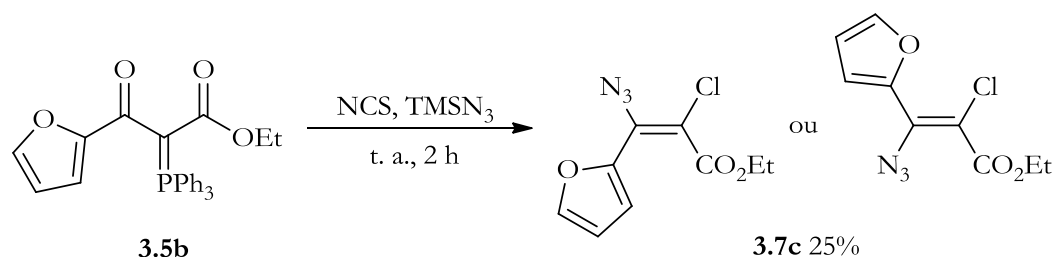


**Esquema 43.**

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  deste produto apresentava dois sinais com desvio químico próximo do que seria esperado para carbonos C-2 e C-3 da 2-halo-2*H*-azirina. Por espectroscopia de IV foi possível esclarecer inequivocamente que o produto obtido não era um 2-haloazidoalqueno, pois não se verificou a presença da banda característica da vibração do grupo azida no espectro. A formação da 2-halo-2*H*-azirina **3.8a** mostra que o 2-haloazidoalqueno é pouco estável e converte-se à 2-halo-2*H*-azirina, mesmo sem condições de aquecimento. No entanto, o rendimento obtido para esta reacção é baixo, tal como seria de esperar. O outro produto isolado, como já foi referido, continha contaminações, mas no espectro de RMN  $^1\text{H}$  era possível identificar como composto principal o 2-haloazidoalqueno **3.7a**. Analisando este composto por espectroscopia de IV verificou-se também a presença da banda típica correspondente à vibração da azida. Como já foi referido este composto é pouco estável o que torna difícil isolar este composto na forma pura e, como tal, não permite saber com rigor o rendimento da sua formação.

Para a reacção com o ileto **3.5b**, na reacção com NCS obteve-se selectivamente um 2-haloazidoalqueno, com baixos rendimentos (25%) (Esquema 44). Para isolar este composto foi necessário efectuar duas cromatografias em coluna. Verificou-se que este 2-haloazidoalqueno é pouco estável e poderá ter-se

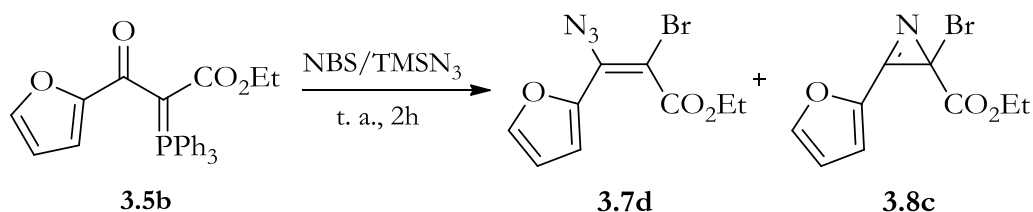
degradado no processo de purificação por cromatografia em coluna, o que justifica o baixo rendimento.



Esquema 44.

Na reacção do ileto **3.5b** com NBS, após a separação por cromatografia em coluna, a análise por RMN  $^1\text{H}$  permitiu verificar que se obteve uma mistura de dois produtos numa proporção 40:60. Para esclarecer se se tratava de uma mistura de estereoisómeros ou uma mistura de um estereoisómero com a correspondente *2H*-azirina, esta foi dissolvida em tolueno e aquecida a 80 °C durante duas horas.

O que se verificou por RMN  $^1\text{H}$  foi que após o aquecimento o conjunto de sinais correspondentes ao composto maioritário desapareceram, e os restantes mantiveram-se, o que permite concluir que não se tratava de mistura de estereoisómeros, mas sim de um estereoisómero com a correspondente *2H*-azirina (Esquema 45).



Esquema 45.

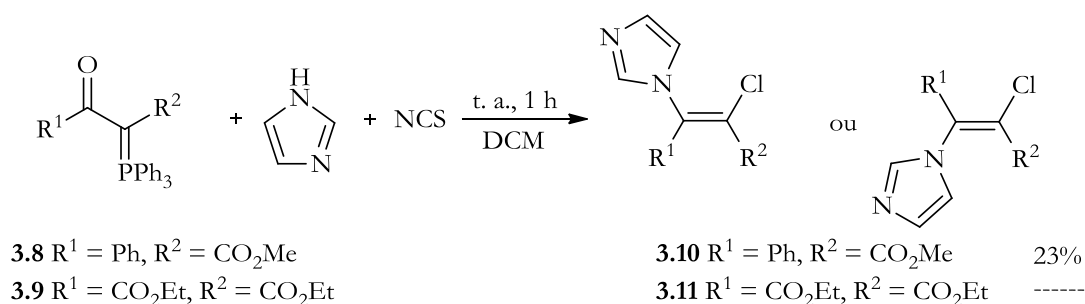
### 3.3. Nova reactividade de Iletos de Fósforo $\alpha$ -Carbonílicos na presença de sistemas Electrófilo/Nucleófilo

No trabalho desenvolvido durante este projecto e também durante o estágio do ano anterior foram seleccionados para a reacção de Wittig não-clássica pares de electrófilo/nucleófilo que já haviam sido testados noutros iletos de fósforo  $\alpha$ -carbonílicos, e para os quais se tinham obtido bons resultados. Com o objectivo de



alargar a variedade de substituintes que os alquenos tetrassubstituídos sintetizados por este método, foram seleccionados dois novos nucleófilos para serem testados em diversos iletos  $\alpha$ -carbonílicos: o pirazole e o imidazole. Como fonte de electrófilos, foi seleccionada a *N*-clorosuccinimida uma vez que tinha sido o sistema com o qual obtivemos os melhores resultados nas reacções anteriormente descritas.

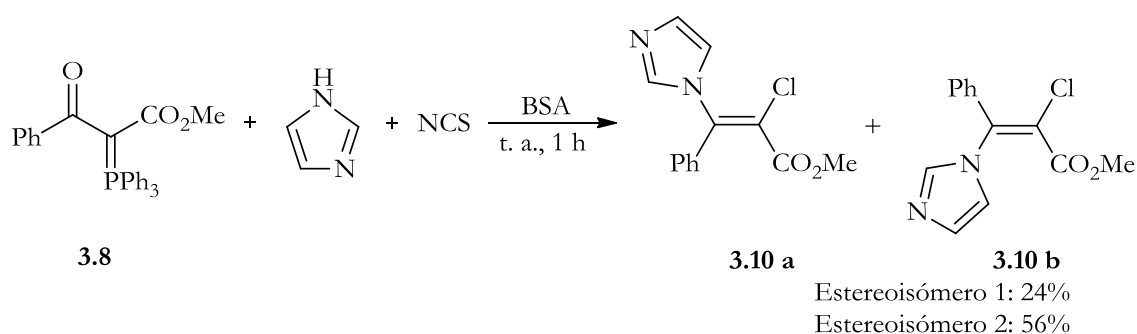
O primeiro nucleófilo a ser testado foi o imidazole. A reacção foi efectuada à temperatura ambiente com diclorometano como solvente (Esquema 46).



**Esquema 46.**

Após a purificação por cromatografia em coluna foi isolado o produto **3.10**, com um rendimento baixo. A reacção foi selectiva tendo-se formado apenas um estereoisómero. Para a reacção com o ileto **3.9** não se verificou evidências de formação do produto **3.11**.

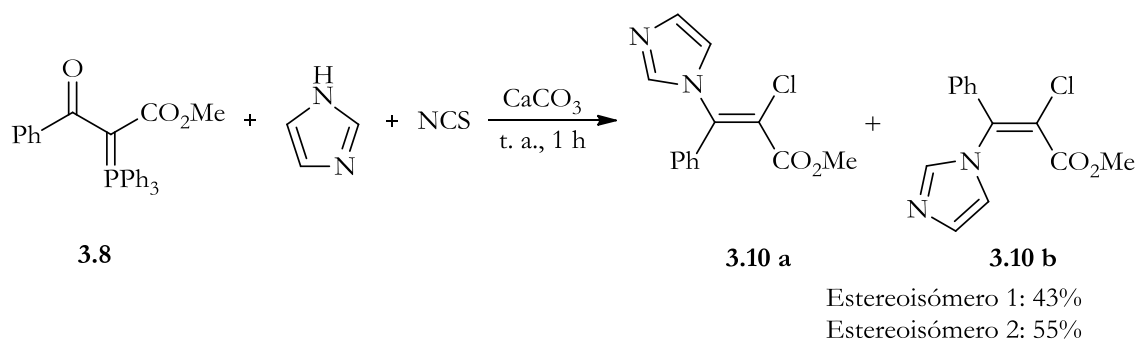
Numa tentativa de aumentar o rendimento da reacção de formação do alqueno **3.10**, repetiu-se a reacção na presença de base, para tornar o imidazole num melhor nucleófilo. A primeira base testada foi o BSA (Esquema 47).



**Esquema 47.**

Nesta reacção, foram isolados os dois estereoisómeros e o rendimento da reacção aumentou significativamente, tendo sido de 24% para um estereoisómero e de 56% para o outro. São necessários mais estudos para esclarecer a estereoquímica

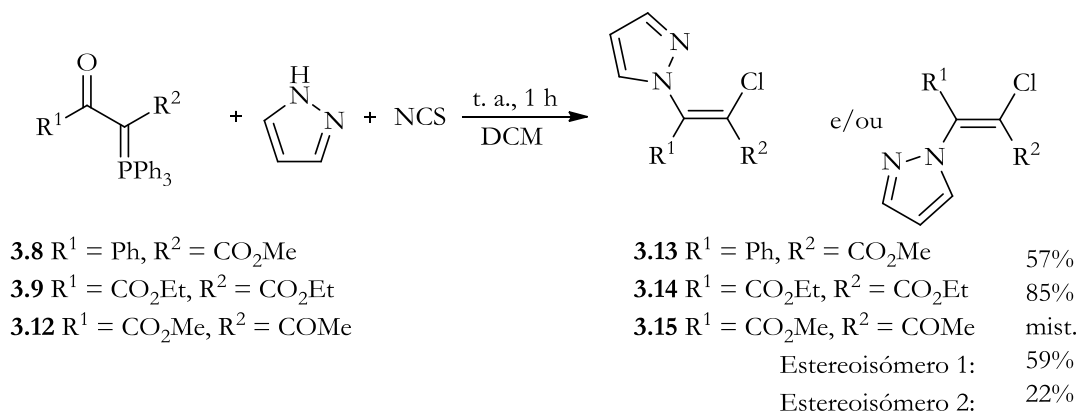
dos produtos obtidos nesta reacção. Para além desta base, foi testada uma base inorgânica, neste caso o carbonato de cálcio (Esquema 48).



Esquema 48.

A reacção com o carbonato de cálcio também tornou a reacção mais eficiente, tendo sido isolados dois estereoisómeros com rendimentos de 43% e 55%. Esta base permitiu obter rendimentos melhores comparativamente a BSA. Também neste caso são necessários mais estudos para atribuir a estrutura de cada um dos estereoisómeros.

Também o pirazole foi testado como nucleófilo na reacção de Wittig não-clássica. Como electrófilo manteve-se a NCS (Esquema 49).



Esquema 49.

Com o pirazole os resultados obtidos foram melhores mesmo sem a necessidade de recorrer a uma base. A reacção com os iletos **3.8** e **3.9** foi selectiva e apenas um dos estereoisómeros foi isolado com um rendimento de 57 e 85%, respectivamente. Na reacção com o ileto **3.12** os dois estereoisómeros foram isolados com um rendimento de 59 e 22%.

### 3.4. Conclusão

O trabalho apresentado neste capítulo tinha como objectivo alargar os estudos feitos relativamente à reacção de Wittig não-clássica. Desta forma, foi possível preparar heterociclos vinílicos.

Numa primeira fase, foram sintetizados dois novos iletos, contendo anéis heteoaromáticos na sua estrutura. Estes iletos possuem também um grupo carboxilato que, como foi referido em capítulos anteriores, é um bioisómero dos tetrazóis substituídos na posição 5. Uma vez obtidos estes iletos, foram preparados os respectivos 2-haloazidoalquenos dos quais foi possível obter as respectivas 2-halo-2*H*-azirinas.

Numa segunda fase, foram testados alguns compostos como novos sistemas nucleófilos na reacção de Wittig não-clássica, típica deste tipo de compostos, o que permitiu preparar novos alquenos tetrassubstituídos com um anel imidazole ou pirazole na sua estrutura. Numa fase posterior deste estudo, esta reactividade poderia ser testada em iletos  $\alpha$ -carbonílicos tetrazólicos. Isto poderia permitir a síntese de uma grande variedade alquenos tetrassubstituídos contendo vários heterociclos na sua estrutura.

Pretende-se, em trabalho futuro, alargar os estudos relativos à utilização do pirazole e imidazole como nucleófilos na reacção de Wittig não-clássica a novos iletos de fósforo  $\alpha$ -carbonílicos, nomeadamente os iletos de fósforo tetrazólicos. Também relativamente a esta reactividade se pretende estudar novos sistemas electrófilo/nucleófilo.



# Capítulo 4. Parte experimental

4.1 Aparelhagem utilizada.....	49
4.2 Solventes e Reagentes.....	50
4.3 Sínteses referentes ao capítulo 2.....	50
4.4 Sínteses referentes ao capítulo 3.....	64



Neste capítulo encontram-se descritos os aparelhos e os procedimentos experimentais de todas as reacções efectuadas durante o trabalho realizado neste projecto. A caracterização dos compostos foi efectuada por Ressonância Magnética Nuclear de protão e carbono treze, Espectrometria de Massa de Alta Resolução, Espectroscopia de Infravermelho e ponto de fusão.

#### **4.1. Aparelhagem utilizada**

##### **Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear**

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos num espectrómetro Bruker Avance III a operar a 400 MHz ( $^1\text{H}$ ) e a 100 MHz ( $^{13}\text{C}$ ).

O solvente utilizado foi o clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) e o padrão interno foi o tetrametilsilano (TMS). Os valores das constantes são apresentados em ppm e os valores das constantes de acoplamento em Hz.

##### **Espectroscopia de Infravermelho**

Os espectros de infravermelho foram obtidos num espectrómetro de infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) Thermo Scientific Nicolet 300 com acessório de ATR Smart Orbit Diamond ATR da Thermo Scientific.

##### **Espectrometria de Massa de Alta Resolução**

Os espectros de massa foram obtidos num espectrómetro de massa Waters-Micromass GC-TOF. O método de ionização utilizado foi o electrospray (ESI).

##### **Ponto de Fusão**

Os pontos de fusão foram medidos num aparelho de medição de pontos de fusão Falc-S.N. pelo método de capilare aberto.

##### **Cromatografia**

As reacções foram controladas por cromatografia em camada fina usando placas de gel sílica 60 F<sub>254</sub> (Com suporte de alumínio) fornecidas pela Macherey-Nagel e 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 Acros Organics.

## 4.2. Solventes e Reagentes

### Diclorometano e clorofórmio

Foram refluxados na presença de cloreto de cálcio, durante 3 horas e em seguida destilados.

### Éter etílico, Hexano, Tetrahidrofurano e Tolueno.

Foram refluxados na presença de sódio, usando benzofenona como indicador e em seguida destilados.

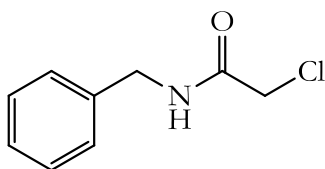
### Acetato de Etilo

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

Todos os restantes reagentes foram fornecidos pela Aldrich, Merck, Fluka ou Lancaster e foram usados directamente, excepto quando se referir o contrário.

## 4.3. Sínteses referentes ao capítulo 2

### 4.3.1. Síntese de *N*-benzil-2-cloroacetamida (2.3)



O composto **2.3** foi sintetizado recorrendo a procedimento descrito na literatura [4]. A uma solução de benzilamina (70.8 mmol) em tolueno (60 mL) arrefecida num banho de gelo, adicionar lentamente cloreto de cloroacetilo (35.4 mmol). Agitar à temperatura ambiente por 1 hora. Evaporar o solvente e dissolver

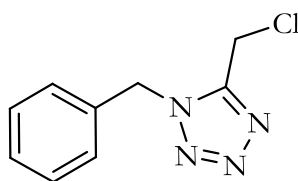


em DCM. Lavar com água e secar com  $\text{MgSO}_4$ . Após evaporar o solvente obtém-se o produto como um sólido branco (97%).

P. f. da literatura 93-96 °C.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 4.10 (s, 2H), 4.50 (d, 2H,  $J = 5.6$  Hz), 6.89 (sl, 1H), 7.26-7.36 (m, 5H, Ar-H).

#### 4.3.2. Síntese de 1-benzil-5-clorometil-1H-tetrazole (2.5)

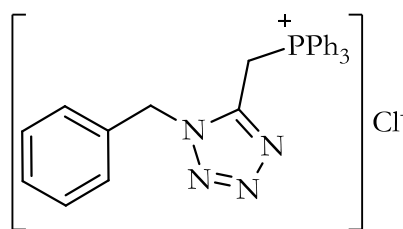


O composto **2.5** foi sintetizado recorrendo a procedimento descrito na literatura [4]. A uma solução de *N*-benzilcloroacetamida (30.8 mmol) em tolueno (50 mL) arrefecida num banho de gelo, adicionar lentamente  $\text{PCl}_5$  (33.9 mmol). Agitar à temperatura ambiente durante duas horas. Adicionar azida de sódio (46.3 mmol) e agitar por mais 30 minutos à temperatura ambiente. Adicionar água (0.83 mL) gota-a-gota. Colocar a reacção em refluxo de tolueno durante 4 horas. Deixar arrefecer, adicionar água extrair com clorofórmio. Lavar o extracto de clorofórmio sucessivamente com água, uma solução de NaOH e uma solução saturada de NaCl, e secar com  $\text{MgSO}_4$ . Evaporar o solvente. O produto foi isolado por cromatografia em coluna (AcOEt/Hexano 1:2) obtendo-se um sólido amarelo (43%).

P. f. da literatura 57-59 °C.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 4.61 (s, 2H), 5.68 (s, 2H), 7.28-7.30 (m, 2H, Ar-H), 7.39-7.40 (m, 3H, Ar-H).

#### 4.3.3. Síntese de cloreto de (1-benzil-1H-tetrazole-5-il)metiltrifenilfosfónio (2.6)



O composto **2.6** foi preparado recorrendo a um procedimento descrito na literatura para um composto semelhante [23]. Dissolver o composto **2.5** (1.14 g, 5.47 mmol) e trifenilfosfina (1.43 g, 5.47 mmol) em dioxano (10 mL) e adicionar uma quantidade catalítica de KI. Colocar a reacção em refluxo de dioxano por 5 horas. Filtrar o sólido e lavar com éter. Sólido branco (90%).

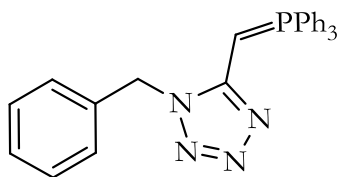
P. f. decompõe-se a temperatura  $> 257\text{ }^{\circ}\text{C}$

IV: ( $\text{cm}^{-1}$ ) 490, 523, 688, 722, 1170, 1434, 1494.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 5.92 (d, 1H,  $J = 14.4$  Hz), 6.33 (s, 2H), 7.26-7.29 (m, 3H, Ar-H), 7.53-7.63 (m, 8H, Ar-H), 7.74-7.85 (m, 9H, Ar-H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 21.7 (d,  $^1J_{\text{CP}} = 56.9$  Hz), 51.5, 117.5 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 88.6$  Hz), 128.7, 128.8, 129.1, 130.2, 130.3, 133.6, 134.7, 134.2, 135.3, 146.4 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 3.9$  Hz).

#### 4.3.4. Síntese de 1-benzil-5-(trifenilfosforanilideno)metil-1*H*-tetrazole (2.7)



O composto **2.7** foi preparado recorrendo a um procedimento descrito na literatura para um composto semelhante [23]. Dissolver o composto **2.6** (1.6 g, 3.4 mmol) numa mistura de metanol (8 mL) e água (35 mL) e arrefecer num banho de gelo. Adicionar uma solução de NaOH (0.14 g, 3.4 mmol) em água (3 mL) gota-a-gota à mistura durante um minuto, e após 1 minuto de agitação filtrar o sólido imediatamente. Lavar o sólido com água arrefecida.

P. f.: 243.5-245.2  $^{\circ}\text{C}$ .

IV: ( $\text{cm}^{-1}$ ) 489, 506, 522, 686, 719, 1112, 1434.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 4.29 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 5.12 (d,  $J = 14.4$  Hz, 2H), 7.57-7.60 (m, 7H, Ar-H), 7.73-7.80 (m, 7H, Ar-H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 32.1 (d,  $^1J_{\text{CP}} = 54.9$  Hz), 43.6, 118.4 (d,  $^1J_{\text{CP}} = 88.0$  Hz), 126.8, 128.0, 128.3, 128.4, 128.6, 128.9, 130.0, 130.1, 132.1, 132.1, 134.0, 134.1, 134.9, 138.0, 162.5 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 4.9$  Hz).

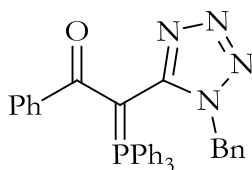
HRMS (ESI, TOF) calculado para  $C_{27}H_{23}N_4P$   $[MH^+]$  435.1733, obtido 435.1738.

#### 4.3.5. Síntese de Iletos de Fósforo Tetrazólicos 2.9

*Método A:* A uma solução do ileto **2.7** (6.99 mmol) e trietilamina (6.99 mmol) em tolueno, adicionar lentamente o cloreto de ácido (6.99 mmol). Agitar à temperatura ambiente durante 12 horas. Evaporar o solvente e purificar o produto por cromatografia em coluna (AcOEt/Hexano).

*Método B:* Dissolver o ileto **2.7** (2.1 mmol) e o ácido carboxílico (0.40, 2.5 mmol) em DCM e colocar num banho de gelo. A esta solução adicionar EDCI (0.63 g, 1.5 mmol) e DMAP catalítico. Agitar à temperatura ambiente durante 12 horas. Evaporar o solvente e purificar o produto por cromatografia em coluna (AcOEt).

#### 2-(1-Benzil-1H-tetrazol-5-il)-1-fenil-2-(trifenilfosforanilideno)etanona (2.9a)



Seguindo o procedimento descrito no método A, obteve-se o composto **2.9a** como um sólido branco (61%).

P. f. 213.3 – 213.9 °C.

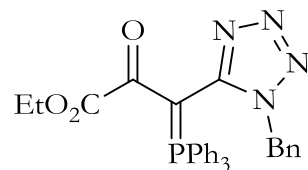
IV: (cm<sup>-1</sup>) 507, 520, 688, 693, 723, 1095, 1102, 1337, 1434, 1508, 1529.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 4.70 (sl, 1H), 4.94 (sl, 1H), 6.95-6.96 (m, 2H, Ar-H), 7.01-7.04 (m, 2H, Ar-H), 7.08-7.14 (m, 3H, Ar-H), 7.19-7.32 (m, 9H, Ar-H), 7.37-7.46 (m, 9H, Ar-H).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 50.3, 55.7 (d, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 120.4 Hz), 124.9 (d, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 92.5 Hz), 127.2, 128.3, 128.4, 128.6, 128.7, 128.8, 129.7, 132.4, 133.6, 133.7, 133.8, 141.0 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 9.9 Hz), 153.3 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 15.9 Hz), 186.0 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 4.6 Hz).

HRMS (ESI, TOF) calculado para  $C_{34}H_{28}N_4OP$   $[MH^+]$  539.1995, obtido 539.1997.

3-(1-Benzil-1H-tetrazol-5-il)-2-oxo-3-(trifenilfosforanilideno)propanoato de etilo (2.9b)



Seguindo o procedimento descrito no método A, obteve-se o composto **2.9b** como um sólido amarelo (88%).

P. f. 174.5 - 175.1 °C.

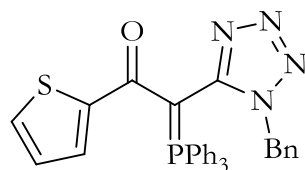
IV: (cm<sup>-1</sup>) 524, 557, 696, 1102, 1192, 1436, 1542, 1736.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.02 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.43 (sl, 1H), 5.51 (sl, 1H), 7.11-7.13 (m, 2H, Ar-H), 7.21-7.23 (m, 3H, Ar-H), 7.36-7.41 (m, 11H, Ar-H), 7.53-7.56 (m, 4H, Ar-H).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 13.9, 51.0, 57.6 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>CP</sub> = 114.0 Hz), 61.5, 123.0 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>CP</sub> = 92.0 Hz), 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 128.9, 129.1, 132.9, 133.6, 133.7, 133.8, 134.1, 134.2, 151.9 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>CP</sub> = 12.6 Hz), 164.4 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>CP</sub> = 15.2 Hz), 175.0 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>CP</sub> = 6.2 Hz).

HRMS (ESI, TOF) calculado para C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>P [MH<sup>+</sup>] 535.1894, obtido 535.1893.

2-(1-Benzil-1H-tetrazol-5-il)-1-(tiofen-2-il)-2-(trifenilfosforanilideno)etanona (2.9c)



Seguindo o procedimento descrito no método A, obteve-se o composto **2.9c** como um sólido branco (75%).

P. f. decompõe-se a temperatura > 211 °C.

IV: (cm<sup>-1</sup>) 426, 531, 691, 715, 1102, 1106, 1241, 1352, 1503.

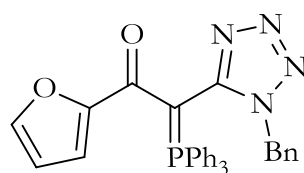
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 5.09 (dl, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.33 (dl, *J* = 12.4 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 1.0 Hz e *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 4.0 Hz e *J* = 4.8

Hz, 1H), 7.06-7.10 (m, 2H, Ar-H), 7.14-7.19 (m, 3H, Ar-H), 7.29 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.34-7.39 (m, 6H, Ar-H), 7.42-7.47 (m, 6H, Ar-H), 7.50-7.54 (m, 3H, Ar-H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 50.7, 53.7 (d,  $^1J_{\text{CP}} = 122.7$  Hz), 124.7 (d,  $^1J_{\text{CP}} = 92.6$  Hz), 127.4, 127.7, 128.5, 128.6, 128.8, 128.9, 132.4, 133.5, 133.7, 133.8, 145.4 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 12.0$  Hz), 152.8 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 15.0$  Hz), 177.4 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 5.9$  Hz).

HRMS (ESI, TOF) calculado para  $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{OPS}$   $[\text{MH}^+]$  545.1559, obtido 545.1548.

2-(1-Benzil-1H-tetrazol-5-il)-1-(furan-2-il)-2-(trifenilfosforanilideno)etanona (2.9d)



Seguindo o procedimento descrito no método A, obteve-se o composto **2.9d** como um sólido branco (51%).

P. f. decompõe-se a temperatura  $> 211$  °C.

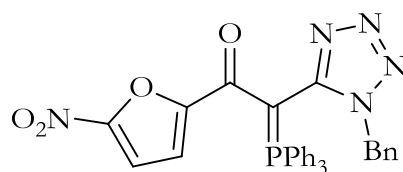
IV: ( $\text{cm}^{-1}$ ) 504, 522, 689, 721, 1106, 1456, 1512, 1577.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 5.20 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 5.43 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 6.26 (dd,  $J = 1.6$  Hz e  $J = 3.6$  Hz, 1H), 6.40 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.08-7.12 (m, 3H, Ar-H), 7.17-7.21 (m, 3H, Ar-H), 7.34-7.39 (m, 6H, Ar-H), 7.43-7.48 (m, 6H, Ar-H), 7.52-7.54 (m, 3H, Ar-H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 50.6, 53.4 (d,  $^1J_{\text{CP}} = 122.5$  Hz), 111.2, 113.0 124.6 (d,  $^1J_{\text{CP}} = 92.6$  Hz), 128.4, 128.6, 128.7, 128.8, 128.9, 132.4, 132.5, 133.6, 143.6, 152.6 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 13.9$  Hz), 153.2 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 12.2$  Hz), 173.8 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 5.7$  Hz).

HRMS (ESI, TOF) calculado para  $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{P}$   $[\text{MH}^+]$  529.1787, obtido 529.1784.

2-(1-Benzil-1H-tetrazol-5-il)-1-(5-nitrofuran-2-il)-2-(trifenilfosforanilideno)etanona (2.9e)



Seguindo o procedimento descrito no método B, obteve-se o composto **2.9e** como um sólido branco (80%). P. f. decompõe-se a temperatura > 210.0 °C.

IV: (cm<sup>-1</sup>) 515, 525, 688, 1099, 1300, 1541.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 5.38 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.09-7.12 (m, 2H, Ar-H), 7.17-7.24 (m, 3H, Ar-H), 7.40-7.44 (m, 6H, Ar-H), 7.48-7.53 (m, 6H, Ar-H), 7.56-7.59 (m, 3H, Ar-H).

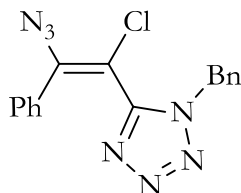
RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 50.9, 56.3 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>CP</sub> = 118.2 Hz), 111.6, 114.4, 123.4 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>CP</sub> = 92.4 Hz), 128.5, 128.6, 129.1, 129.2, 133.0, 133.4, 133.5, 133.6, 150.9, 151.6, 153.4 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>CP</sub> = 12.3 Hz), 171.2 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>CP</sub> = 6.6 Hz).

HRMS (ESI, TOF) calculado para C<sub>32</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>P [MH<sup>+</sup>] 574.1638, obtido 574.1631.

#### 4.3.6. Síntese de 2-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)- e 2-bromo-2-(1*H*-tetrazol-5-il)-azidoalquenos 2.11

*Procedimento geral:* Dissolver o ileto **2.9** (4.5 mmol) em DCM (50 mL) e adicionar uma solução de azida de trimetilsilano (0.71 g, 6.5 mmol) e *N*-cloro ou *N*-bromosuccinimida (6.5 mmol) em DCM (10 mL). Agitar à temperatura ambiente durante o tempo apropriado (1-3 h). Evaporar o solvente e purificar com cromatografia em coluna (AcOEt/Hexano 1:5).

##### 5-(2-Azido-1-cloro-2-fenilvinil)-1-benzil-1*H*-tetrazole (2.11a)



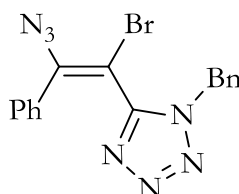
O composto **2.11a** foi isolado como um sólido branco (66%).

IV: (cm<sup>-1</sup>) 645, 697, 712, 1304, 1622, 2116.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 5.38 (s, 2H), 6.81-6.83 (m, 2H, Ar-H), 7.16-7.22 (m, 4H, Ar-H), 7.29-7.31 (m, 1H, Ar-H), 7.33-7.39 (m, 3H, Ar-H).

HRMS (ESI, TOF) calculado para  $C_{16}H_{13}ClN_7$   $[MH^+]$  338.0915, obtido 338.0931.

5-(2-Azido-1-bromo-2-fenilvinil)-1-benzil-1H-tetrazole (2.11b)



O composto **2.11b** foi isolado como um sólido branco (49%).

P. f. 88.9 – 90.0 °C.

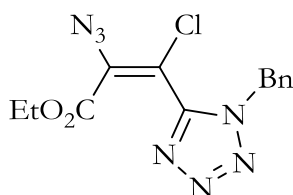
IV: ( $cm^{-1}$ ) 698, 715, 1204, 1323, 1629, 2106, 2109, 2122.

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) 5.41 (s, 2H), 6.81 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H, Ar-H), 7.18-7.23 (m, 4H, Ar-H), 7.32-7.34 (m, 1H, Ar-H), 7.35-7.39 (m, 3H, Ar-H).

RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) 51.6, 98.5, 128.2, 128.3, 129.0, 129.2, 129.7, 130.7, 132.8, 145.4, 150.6.

HRMS (ESI, TOF) calculado para  $C_{16}H_{13}BrN_7$   $[MH^+]$  382.04103, obtido 382.0426.

2-Azido-3-(1-benzil-1H-tetrazol-5-yl)-3-cloropropenoato de etilo (2.11c)



O composto **2.11c** foi isolado como um sólido branco (93%).

P. f. 87.4 – 88.1 °C.

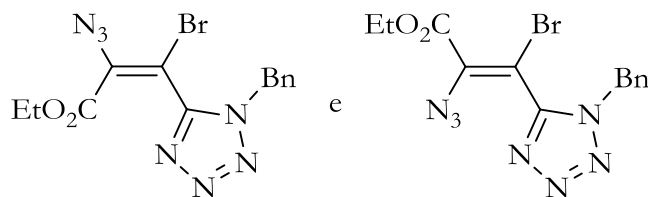
IV: ( $cm^{-1}$ ) 699, 722, 1232, 1258, 1723, 2119.

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) 0.8 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 3.84 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 5.50 (s, 2H), 7.34-7.37 (m, 5H, Ar-H).

RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) 13.1, 52.0, 63.4, 109.3, 128.7, 129.0, 129.2, 129.3, 132.3, 135.3, 150.5, 158.8.

HRMS (ESI, TOF) calculado para  $C_{13}H_{12}ClN_7O_2$   $[MH^+]$  334.0814, obtido 334.0815.

2-Azido-3-(1-benzil-1H-tetrazol-5-il)-3-bromopropenoato de etilo (2.11d)



O composto **2.11d** foi isolado na forma de um óleo como uma mistura de estereoisómeros, numa razão de 61:39 (47%).

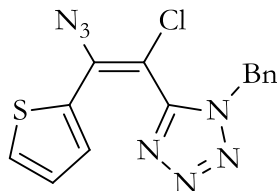
IV: (cm<sup>-1</sup>) 696, 721, 1232, 1255, 1719, 2117.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 0.78 e 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.80 e 4.46 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.48 e 5.53 (s, 2H), 7.26-7.36 (m, 5H, Ar-H).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 13.1 e 14.0, 52.0 e 53.2, 63.4 e 64.5, 94.1 e 97.8, 128.3, 128.4, 128.7, 128.8, 129.0, 129.2, 129.3, 129.4, 129.8, 132.3, 136.7 e 137.3, 150.6 e 151.5, 158.4 e 159.7.

HRMS (ESI, TOF) calculado para C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [MH<sup>+</sup>] 378.0309, obtido 378.0308.

5-[2-Azido-1-cloro-2-(tiofen-2-ilvinil)]-1-benzil-1H-tetrazole (2.11e)



O composto **2.11e** foi isolado como um sólido branco (77%).

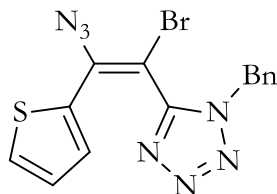
IV: (cm<sup>-1</sup>) 526, 695, 717, 903, 1282, 1405, 1622, 2120.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 5.39 (s, 2H), 6.76 (dd, *J* = 1.2 Hz e *J* = 3.6 Hz, 1H, Ar-H), 6.90 (dd, *J* = 3.6 Hz e *J* = 4.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.20-7.22 (m, 2H, Ar-H), 7.33-7.37 (m, 4H, Ar-H).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 51.8, 100.4, 127.7, 128.2, 129.2, 130.0, 130.4, 132.6, 138.6, 150.5.

HRMS (ESI, TOF) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>7</sub>S [MH<sup>+</sup> - N<sub>2</sub>] 316.0418, obtido 316.0417.

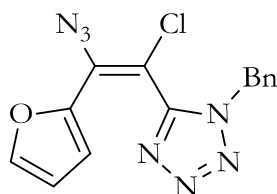


5-[2-Azido-1-bromo-2-(tiofen-2-ilvinil)]-1-benzil-1H-tetrazole (2.11f)

O composto **2.11f** foi isolado como um sólido branco (50%).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 5.36 (s, 2H), 6.77 (dd,  $J = 1.2$  Hz e  $J = 3.6$  Hz, 1H, Ar-H), 6.89 (dd,  $J = 3.6$  Hz e  $J = 4.8$  Hz, 1H, Ar-H), 7.18-7.12 (m, 2H, Ar-H), 7.33-7.37 (m, 4H, Ar-H).

HRMS (ESI, TOF) calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrN}_5\text{S}$  [ $\text{MH}^+ - \text{N}_2$ ] 359.9913, obtido 359.9912.

5-[2-Azido-1-cloro-2-(furan-2-ilvinil)]-1-benzil-1H-tetrazole (2.11g)

O composto **2.11g** foi isolado como um sólido branco (66%).

P. f. 72.3 – 72.7 °C.

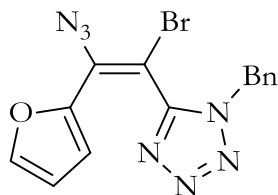
IV: ( $\text{cm}^{-1}$ ) 593, 686, 718, 1011, 1215, 1316, 1638, 2105.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 5.40 (s, 2H), 6.24 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H, Ar-H), 6.28-6.29 (m, 1H, Ar-H), 7.18-7.20 (m, 2H, Ar-H), 7.24 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H, Ar-H), 7.31-7.32 (m, 3H, Ar-H)

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 51.8, 99.8, 111.8, 114.4, 128.2, 128.99, 129.0, 129.2, 132.5, 134.7, 143.4, 144.9, 150.7.

HRMS (ESI, TOF) calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_5\text{O}$  [ $\text{MH}^+ - \text{N}_2$ ] 300.0647, obtido 300.0647.

5-[2-Azido-1-bromo-2-(furan-2-ivnil)]-1-benzil-1H-tetrazole (2.11h)



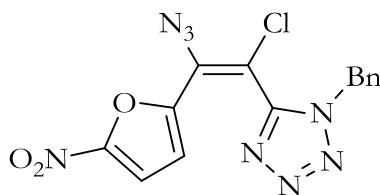
O composto **2.11h** foi isolado como um sólido branco (57%).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 5.36 (s, 2H), 6.21 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H, Ar-H), 6.26-6.27 (m, 1H, Ar-H), 7.16-7.19 (m, 2H, Ar-H), 7.24 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H, Ar-H), 7.28-7.31 (m, 3H, Ar-H)

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 51.7, 87.2, 111.8, 114.4, 128.2, 128.3, 128.9, 129.0, 132.4, 136.7, 143.5, 144.8, 151.6.

HRMS (ESI, TOF) calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrN}_7\text{O}$   $[\text{MH}^+]$  365.9945, obtido 365.9961.

5-[2-Azido-1-cloro-2-(4-nitrofuran-2-ivnil)]-1-benzil-1H-tetrazole (2.11i)



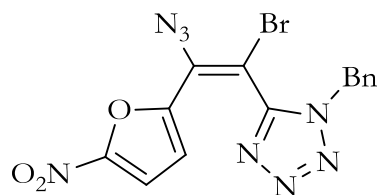
O composto **2.11i** foi isolado como um sólido amarelo (90%).

P. f. 99.8 – 100.3 °C.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 5.59 (s, 2H), 6.42 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J=4.0$  Hz, 1H), 7.23-7.28 (m, 5H, Ar-H)

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 52.2, 105.4, 111.5, 115.9, 128.1, 129.0, 129.3, 132.1, 132.6, 144.9, 149.7.

HRMS (ESI, TOF) calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_8\text{O}_3$   $[\text{MH}^+]$  373.0558, obtido 373.0553.

5-[2-Azido-1-bromo-2-(4-nitrofurano-2-ilvinil)]-1-benzil-1H-tetrazole (2.11j)

O composto **2.11j** foi isolado como um sólido amarelo (74%).

P. f. 99.2 – 99.6 °C.

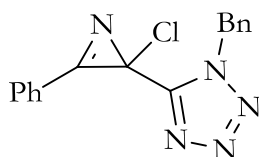
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 5.55 (s, 2H), 6.36 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.21-7.27 (m, 5H, Ar-H).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 52.2, 93.0, 111.5, 116.1, 128.1, 128.5, 128.9, 129.2, 129.3, 132.1, 134.6, 144.7, 150.6.

HRMS (ESI, TOF) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>8</sub>O<sub>3</sub> [MH<sup>+</sup>] 417.0054, obtido 417.0053.

**4.3.7. Síntese de 2-cloro e 2-bromo-2-(1H-tetrazol-5-il)-2H-azirinas 2.12**

*Procedimento geral:* Aquecer uma solução do 2-halo-2-tetrazol-5-il-azidoalqueno **2.11** (0.44 mmol) em tolueno (10 mL) a 80 °C e manter pelo tempo apropriado (1-3 h). Controlar a reacção por TLC. Evaporar o solvente.

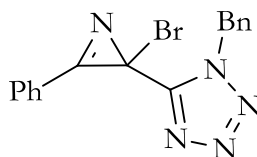
2-Cloro-2-(1-benzil-tetrazol-5-il)-3-fenil-2H-azirina (2.12a)

O composto **2.12a** foi isolado como um óleo amarelo (97%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 5.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.36-7.44 (m, 5H, Ar-H), 7.63-7.66 (m, 2H, Ar-H), 7.74-7.77 (m, 1H, Ar-H), 8.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, Ar-H).

HRMS (ESI, TOF) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>5</sub> [MH<sup>+</sup>] 310.0854, obtido 310.0854.

2-Bromo-2-(1-benzil-1H-tetrazol-5-il)-3-fenil-2H-azirina (2.12b)

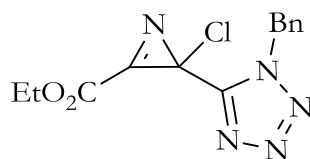


O composto **2.12b** foi isolado como um óleo amarelo (85%).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 5.93 (d,  $J = 1.6$  Hz, 2H), 7.37-7.47 (m, 5H, Ar-H), 7.61-7.65 (m, 2H, Ar-H), 7.73-7.76 (m, 1H, Ar-H), 8.03 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H, Ar-H).

HRMS (ESI, TOF) calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrN}_5$   $[\text{MH}^+]$  354.0349, obtido 354.0342.

2-Cloro-2-(1-benzil-1H-tetrazol-5-il)-2H-azirina-3-carboxilato de etilo (2.12c)



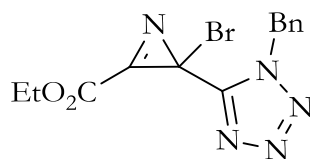
O composto **2.12c** foi isolado como óleo amarelo (85%).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1.24 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 4.16-4.29 (m, 2H), 5.90 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 5.97 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 7.39 (s, 5H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 13.9, 51.9, 53.2, 64.3, 128.4, 129.4, 129.8, 131.8, 140.1, 156.8, 164.9.

HRMS (ESI, TOF) calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_5\text{O}_2$   $[\text{MH}^+]$  306.0752, obtido 306.0752.

2-Bromo-2-(1-benzil-1H-tetrazol-5-il)-2H-azirina-3-carboxilato de etilo (2.12d)

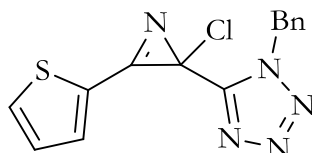


O composto **2.12d** foi isolado como um óleo amarelo (87%).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1.23 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 4.16-4.26 (m, 2H), 5.89 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 5.97 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 7.38 (s, 5H).

HRMS (ESI, TOF) calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrN}_5\text{O}_2$   $[\text{MH}^+]$  350.0247, obtido 350.0243.

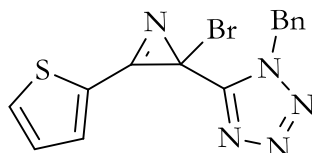
2-Cloro-2-(1-benzil-1H-tetrazol-5-il)-3-tiofen-2-il-2H-azirina (2.12e)



O composto **2.12e** foi isolado como um óleo castanho (99%).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 5.91 (s, 2H), 7.35-7.43 (m, 6H, Ar-H), 7.99 (dd,  $J = 1.2$  Hz e  $J = 3.6$  Hz, 1H, Ar-H), 8.06 (dd,  $J = 1.2$  Hz e  $J = 4.8$  Hz, 1H, Ar-H).

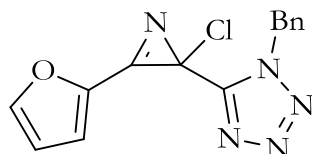
2-Bromo-2-(1-benzil-1H-tetrazol-5-il)-3-(tiofen-2-il)-2H-azirina (2.12f)



O composto **2.12f** foi isolado como um óleo castanho (99%).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 5.92 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 7.33-7.40 (m, 5H, Ar-H), 7.44-7.47 (m, 1H, Ar-H), 8.07-8.10 (m, 2H, Ar-H).

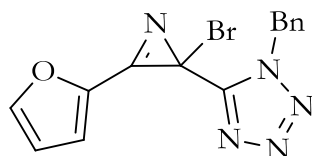
2-Cloro-2-(1-benzil-1H-tetrazol-5-il)-3-(furan-2-il)-2H-azirina (2.12g)



O composto **2.12g** foi isolado como um óleo castanho (99%).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 5.89 (s, 2H), 6.77 (dd,  $J = 1.6$  Hz e  $J = 3.6$  Hz, 1H, Ar-H), 7.36-7.42 (m, 5H, Ar-H), 7.55 (d,  $J = 4.0$  Hz, Ar-H), 7.97 (d,  $J = 1.2$  Hz, Ar-H).

2-Bromo-2-(1-benzil-1H-tetrazol-5-il)-3-(furan-2-il)-2H-azirina (2.12h)

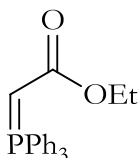


O composto **2.12h** foi isolado como um óleo castanho (99%).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 5.91 (s, 2H), 6.80 (dd,  $J = 1.6$  Hz e  $J = 3.6$  Hz, 1H, Ar-H), 7.36-7.41 (m, 2H, Ar-H), 7.43-7.46 (m, 3H, Ar-H), 7.64 (d,  $J = 3.2$  Hz, Ar-H), 7.99 (d,  $J = 1.2$  Hz, Ar-H).

#### 4.4. Sínteses referentes ao capítulo 3

##### 4.4.1. Síntese de 2-(trifenilfosforanilideno)acetato de etilo (3.3)

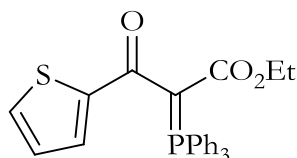


Para a síntese do ileto 3.3 foi usado um procedimento descrito na literatura [27]. Dissolver trifenilfosfina (13.1 g, 50 mmol) em tolueno. Adicionar bromoacetato de etilo e agitar à temperatura ambiente durante 12 horas. Filtrar o sal fosfônio que precipita e lavar com tolueno. Dissolver o sal em água (500 mL) e arrefecer a 0 °C. Adicionar uma solução de NaOH (33 g) em água (1000 mL) e agitar. O ileto forma-se por precipitação. Filtrar o sólido obtido (91%).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1.19 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 3.47 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.99 (sl, 1H), 7.42-7.44 (m, 6H, Ar-H), 7.52-7.55 (m, 3H, Ar-H), 7.61-7.66 (m, 6H, Ar-H).

**4.4.2. Síntese dos iletos derivados do éster etílico**

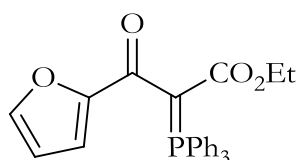
*Procedimento geral:* Estes iletos são conhecidos e foram preparados seguindo um método que está descrito na literatura [27]. A uma solução de 2-(trifenilfosforanilideno)acetato de etilo (10 mmol) e trietilamina (10 mmol) em tolueno seco (50 mL) agitada à temperatura ambiente, adicionar uma solução do cloreto de ácido (10 mmol) apropriado gota-a-gota. Agitar à temperatura ambiente durante a noite. Adicionar água à mistura (100 mL) e extrair com DCM. Secar as fases orgânicas combinadas e evaporar o solvente. Os iletos são obtidos por recristalização em acetato de etilo.

*3-Oxo-3-(tiofen-2-il)-2-(trifenilfosforanilideno)propanoato de etilo (3.5a)*

O composto **3.5 a** foi isolado como um sólido branco (90%).

P. f. 116.4 – 117.9 °C.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 0.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.73 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.02 (dd, *J* = 3.6 Hz e *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.42-7.47 (m, 6H, Ar-H), 7.50-7.54 (m, 3H, Ar-H), 7.72-7.77 (m, 6H, Ar-H), 7.92 (dd, *J* = 1.0 Hz e *J* = 3.6 Hz, 1H).

*3-Oxo-3-(furan-2-il)-2-(trifenilfosforanilideno)propanoato de etilo (3.5b)*

O composto **3.5 b** foi isolado como um sólido branco (91 %).

P. f. 108.1 – 109.8 °C.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 0.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.75 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.42 (dd, *J* = 1.6 Hz e *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 1.0 Hz e *J* = 3.6

Hz, 1H), 7.42-7.47 (m, 7H, Ar-H), 7.50-7.52 (m, 3H, Ar-H), 7.72-7.77 (m, 6H, Ar-H).

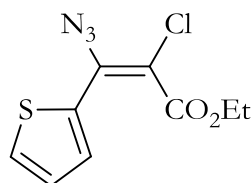
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 13.9, 58.8, 69.1 (d,  $^1J_{\text{CP}} = 112.9$  Hz), 111.0, 114.4, 126.2 (d,  $^1J_{\text{CP}} = 93.1$  Hz), 128.6, 128.7, 131.8 (d,  $^4J_{\text{CP}} = 2.7$  Hz), 133.3, 133.4, 143.1, 154.1 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 11.7$  Hz), 167.2 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 13.6$  Hz), 179.2 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 6.3$  Hz).

#### 4.4.3. Síntese de 2-cloro- e 2-bromo-azidoalquenos (3.7)

*Procedimento geral:* Dissolver o ileto **3.5** (2.2 mmol) em DCM (20 mL) e adicionar uma solução de azida de trimetilsilano (3.3 mmol) e *N*-cloro ou *N*-bromosuccinimida (3.3 mmol) em DCM (3 mL). Agitar à temperatura ambiente durante o tempo apropriado (1-3 h). Evaporar o solvente e purificar por cromatografia em coluna (AcOEt/Hexano).

Na reacção do ileto **3.5a** com a NCS, após a coluna, isolaram-se dois produtos: o 2-haloazidoalqueno **3.7a** e a 2-halo-2*H*-azirina **3.8a**.

##### 3-Azido-2-cloro-3-(tiofen-2-il)acrilato de etilo (3.7a)

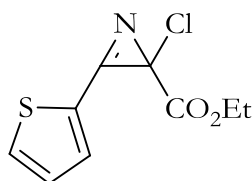


O composto **3.7a** foi isolado como um óleo amarelo (75%).

IV: ( $\text{cm}^{-1}$ ) 725, 1041, 1257, 1720, 2111.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1.03 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 4.04 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.52 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H, Ar-H), 7.66 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H, Ar-H), 7.83 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H, Ar-H).

##### 2-Cloro-3-(tiofen-2-il)-2*H*-azirina-2-carboxilato de etilo(3.8a)





O composto **3.8** foi isolado como um óleo amarelo (18%).

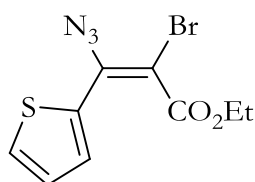
IV: ( $\text{cm}^{-1}$ ) 726, 1028, 1254, 1409, 1742.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1.29 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 4.27 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.35 (dd,  $J = 3.6$  Hz e  $J = 4.8$  Hz, 1H, Ar-H), 7.84 (dd,  $J = 1.2$  Hz e  $J = 3.6$  Hz, 1H, Ar-H), 8.01 (dd,  $J = 1.2$  Hz e  $J = 4.8$  Hz, 1H, Ar-H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 14.1, 54.7, 63.4, 121.3, 129.1, 136.8, 137.5, 157.2, 167.1.

Na reacção do ileto **3.5a** com a NCS, após a coluna, isolaram-se dois produtos: o 2-haloazidoalqueno **3.7b** e a 2-halo-2H-azirina **3.8b**.

3-Azido-2-bromo-3-(tiofen-2-il)acrilato de etilo (3.7b)

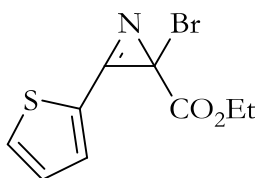


O composto **3.7b** foi isolado como um óleo amarelo (86%).

IV: ( $\text{cm}^{-1}$ ) 721, 1037, 1255, 1716, 2112.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1.03 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 4.03 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.52 (dd,  $J = 1.6$  Hz e  $J = 5.2$  Hz, 1H, Ar-H), 7.67 (dd,  $J = 1.2$  Hz e  $J = 4.8$  Hz, 1H, Ar-H), 7.84 (dd,  $J = 1.2$  Hz e  $J = 4.0$  Hz, 1H, Ar-H).

2-Bromo-3-(tiofen-2-il)-2H-azirina-2-carboxilato de etilo (3.8b)



O composto **3.8b** foi isolado como um óleo amarelo (5%).

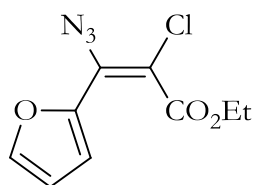
IV: ( $\text{cm}^{-1}$ ) 727, 1021, 1245, 1407, 1733.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 4.27 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.35 (dd,  $J = 3.6$  Hz e  $J = 4.8$  Hz, 1H, Ar-H), 7.86 (dd,  $J = 1.2$  Hz e  $J = 3.6$  Hz, 1H, Ar-H), 8.02 (dd,  $J = 1.2$  Hz e  $J = 4.8$  Hz, 1H, Ar-H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 14.1, 45.0, 63.6, 121.4, 129.1, 136.9, 137.7, 158.1, 166.4.

Na reacção do ileto **3.5b** com a NCS, após a coluna, isolou-se um estereoisómero do 2-haloazidoalqueno **3.7c**.

3-Azido-2-cloro-3-(furan-2-il)acrilato de etilo (3.7c)



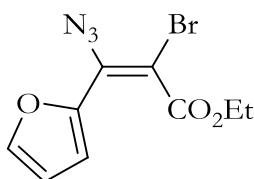
O composto **3.7c** foi isolado como um óleo amarelo (25%).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1.16 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 4.15 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.54 (dd,  $J = 1.6$  Hz e  $J = 3.2$  Hz, 1H, Ar-H), 6.66 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H, Ar-H), 7.55 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H, Ar-H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 14.0, 62.2, 111.5, 112.5, 113.0, 120.1, 144.3, 148.1, 162.6.

Na reacção do ileto **3.5b** (2.26 mmol) com a NBS (3.39 mmol) após a coluna isolou-se uma mistura de um estereoisómero do 2-haloazidoalqueno **3.7d**, com a correspondente 2-halo-2H-azirina **3.8c** (0.495 g, proporção 2H-azirina:azidoalqueno obtida por RMN  $^1\text{H}$  – 40:60). A mistura foi posteriormente aquecida como está descrito na secção 4.4.4.

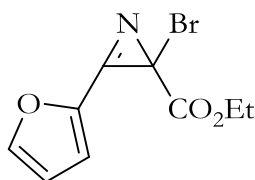
3-azido-2-bromo-3-(furan-2-il)acrilato de etilo (3.7d)



RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1.16 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 4.14 (q,  $J = 7.2$  Hz), 6.66 (dd,  $J = 0.4$  Hz e  $J = 3.6$  Hz, Ar-H), 7.27 (dd,  $J = 0.4$  Hz e  $J = 3.6$  Hz, Ar-H), 7.66 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H, Ar-H).

#### 4.4.4. Síntese de 2-bromo-3-(furan-2-il)-2H-azirina-2-carboxilato de etilo (3.8c)

Dissolver a mistura de 2-haloazidoalqueno **3.7d** e 2-halo-2H-azirina **3.8c** em tolueno (10 mL) e aquecer a 80 °C com agitação. Ao fim de duas horas evaporar o solvente.



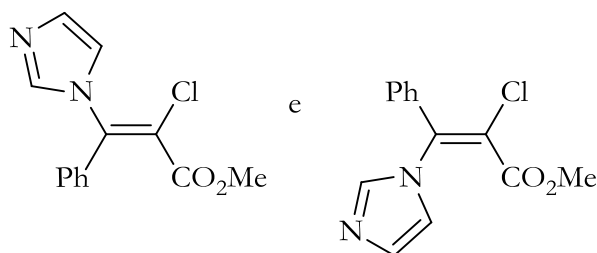
O composto **3.8c** foi isolado como um óleo castanho.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1.29 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 4.27 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.77 (dd,  $J = 1.6$  Hz e  $J = 3.6$  Hz, 1H, Ar-H), 7.45 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H, Ar-H), 7.94 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H, Ar-H).

#### 4.4.5. Síntese de alquenos tetrassubstituídos derivados do imidazole

Dissolver o ileto **3.8** (0.57 mmol) em DCM (10 mL). Adicionar o imidazole (0.85 mmol) e a *N*-clorosuccinimida (0.85 mmol) e agitar à temperatura ambiente durante uma hora. Purificar o produto através de uma cromatografia em coluna (AcOEt/Hexano).

#### 2-Cloro-3-fenil-3-(1H-imidazol-1-il)acrilato de metilo (3.10a e 3.10b)



Foram isolados os dois estereoisômeros do alqueno **3.10**, ambos óleos, com rendimentos de 43 e 55%.

Estereoisômero 1 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.63 (s, 3H), 7.00-7.01 (m, 1H, Ar-H), 7.14 (s, 1H, Ar-H), 7.19-7.21 (m, 2H, Ar-H), 7.39-7.42 (m, 2H, Ar-H), 7.46-7.49 (m, 1H, Ar-H), 7.68 (s, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 53.1, 115.2, 120.0, 128.8, 129.5, 134.8, 138.3, 141.5, 164.3.

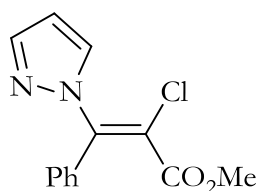
Estereoisômero 2 RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.70 (s, 3H), 6.85 (s, 1H, Ar-H), 7.14 (s, 1H, Ar-H), 7.40-7.46 (m, 5H, Ar-H), 7.56 (s, 1H, Ar-H).

HRMS (ESI, TOF) calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}_2$   $[\text{MH}^+]$  263.0582, obtido 263.0586.

#### 4.4.6. Síntese de alquenos tetrassubstituídos derivados do pirazole

*Procedimento geral:* Dissolver o ileto apropriado (0.57 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL). Adicionar o pirazole (0.85 mmol) e a *N*-clorosuccinimida (0.85 mmol). Purificar o produto através de uma cromatografia em coluna (AcOEt/Hexano).

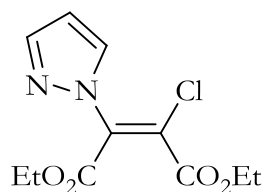
##### 2-Cloro-3-fenil-3-(1H-pirazol-1il)acrilato de metilo (3.13)



O composto **3.13** foi isolado como um óleo (57%).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.73 (s, 3H), 6.35-6.36 (m, 1H, Ar-H), 7.21 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, Ar-H), 7.42-7.49 (m, 5H, Ar-H), 7.65 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H, Ar-H).

HRMS (ESI, TOF) calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}_2$   $[\text{MH}^+]$  263.0582, obtido 263.0586.

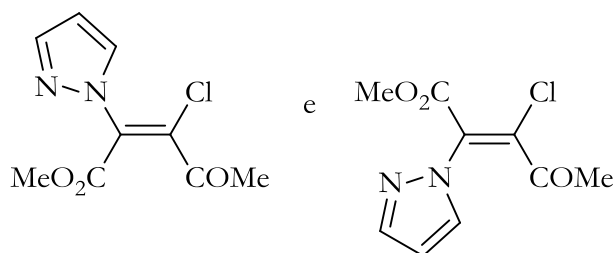
2-Cloro-3-(1H-pirazol-1-il)maleato de dietilo (3.14)

O composto **3.14** foi isolado como um óleo (85%).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1.35 (q,  $J = 7.2$  Hz, 6H), 4.32-4.41 (m, 4H), 6.48-6.49 (m, 1H, Ar-H), 7.73 (s, 1H, Ar-H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 13.7, 13.9, 62.9, 63.2, 108.1, 116.7, 131.7, 132.8, 142.4, 161.6, 161.9.

HRMS (ESI, TOF) calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}_4$   $[\text{MH}^+]$  273.0637, obtido 273.0642.

3-Cloro-4-oxo-2-(1H-pirazol-1-il)pent-2-enoato de metilo (3.15)

Foram isolados os dois estereoisómeros do alqueno **3.15**, ambos óleos, com rendimentos de 59 e 22% respectivamente.

Estereoisómero 1 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 2.16 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.44 (dd,  $J = 2.0$  Hz e  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H).

Estereoisómero 2 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 2.54 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.49 (dd,  $J = 1.6$  Hz e  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.14 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H).



## REFERÊNCIAS

- [1] Roh, J.; Vávrová, K.; Hrábalek, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6101-6118.
- [2] Herr, R. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3379-3393.
- [3] Ostrovskii, V. A.; Trifonov, R. E.; Popova, E. A. *Russ. Chem. Bull.* **2012**, *61*, 768-780.
- [4] Harvill, E. K.; Herbst, R. M.; Schreiner, E. G. *J. Org. Chem.* **1952**, *17* (12), 1597-1616.
- [5] Soares, M. I. L.; de Lyra, A. C. F.; Henriques, M. S. C.; Paixão, J. A.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 3343-3350.
- [6] Bestmann, H. J.; Zimmerman, R. *Organic Phosphorus Compounds*, Ed. G. M. Kosolapoff, L. Maier, **1972**, *3*, Wiley-Interscience.
- [7] Rocha Gonsalves, A. M. d'A.; Cabral, A. M. T. D. P. V.; Pinho e Melo, T. M. V. D.; Gilchrist, T. L. *Synthesis* **1997**, 673-676.
- [8] Gomes, C. S. B. *Dissertação de Mestrado: Estudos de Síntese de Heterociclos de Nitrogénio via Ciclo-Adição e Reactividade de 2H-azirinas*, Departamento de Química da Universidade de Coimbra, **2002**.
- [9] Khlebnikov, A. F.; Nonikov, M. S. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3363-3401
- [10] Palacios, F.; de Retana, A. M. O.; Marigorta, E. M.; de los Santos, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2401-2414.
- [11] Neber, P. W.; Burgard, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1932**, *493*, 281.

- [12] Cardoso, A. L.; Gimeno, L.; Lemos, A.; Palacios, F.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 6983-6991.
- [13] Cardoso, A. L.; Lemos, A.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5159-5165.
- [14] Pinho e Melo, T. M. V. D.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A. *Current Organic Synthesis*, **2004**, *1*, 275-292.
- [15] Pinho e Melo, T. M. V. D.; Lopes, C. S. J.; Cardoso, A. L.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6203-6208.
- [16] Pinho e Melo, T. M. V. D.; Lopes, C. S. J.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A.; Beja, A. M.; Paixão, J. A.; Silva, M. R.; Veiga, L. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 66-71.
- [17] Pinho e Melo, T. M. V. D.; Lopes, C. S. J.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A.; Storr, R. C. *Synthesis*, **2002**, 605-608.
- [18] Lopes, S.; Nunes, C. M.; Fausto, R., Pinho e Melo, T. M. V. D. *Journal of Molecular Structure*, **2009**, *919*, 47-53.
- [19] Pinho e Melo, T. M. V. D.; Cardoso, A. L.; Gomes, C. S. B.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A. *Tetrahedron Letters*, **2003**, 6313-6315.
- [20] Uchida, M.; Komatsu, M.; Morita, S.; Kanbe, T.; Nakagawa, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37* (2), 322-326.
- [21] Buzilova, S. R.; Shul'gina, V. M.; Sakovich, G. V.; Vereshchagin, L. I. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **1981**, *17* (9), 960-963.
- [22] Grodner, J.; Salacinski, T. *Synthesis*, **2012**, *44*, 3071-3076.



- [23] Hashimoto, T.; Kawano, Y.; Natsume, S.; Tanaka, T.; Watanabe, T.; Nagano, M.; Sugawara, S.; Miyadera, T. *Chem. Pharm. Bull.*, **1978**, *26* (6), 1803-1811.
- [24] Wasserman, H. H.; Ennis, D. S.; Power, P. L.; Ross, M. J. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 4785-4787.
- [25] Harvill, E. K.; Herbst, R. M.; Schreiner, E. G.; Roberts, C. W. *J. Org. Chem.*, **1950**, *15* (3), 662-670.
- [26] Aitken, R. A.; Hérion, H.; Janosi, A.; Karodia, N.; Raut, S. V.; Seth, S.; Shannon, I. J.; Smith, F. C. *J. Chem. Soc., Perkin trans.* **1994**, *1*, 2467-2472.
- [27] Aitken, R. A.; Seth, S. *Synlett*, **1990**, *4*, 221.
- [28] Finnegan, W. G.; Henry, R. A.; Lofquist, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80* (15), 3905-3911.