

Américo José dos Santos Alves

FURANOS NA SÍNTESE DE NOVOS COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS

Mestrado em Química

Departamento de Química

FCTUC

Setembro de 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Américo José dos Santos Alves

**FURANOS NA SÍNTESE DE NOVOS
COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS**

Dissertação apresentada para provas de Mestrado em Química

Área de especialização em Química Avançada e Industrial

Professora Doutora Teresa Margarida de Vasconcelos Dias de Pinho e Melo

Doutora Susana Margarida Martins Lopes

Setembro 2016

Universidade de Coimbra

“Somewhere, something incredible is waiting to be known.”

Carl Sagan

Agradecimentos

A realização deste projeto permitiu que adquirisse novos conhecimentos, assim como evoluir a nível profissional e pessoal. No entanto, tudo isto só foi possível com o apoio direto ou indireto, de algumas pessoas. A todas essas pessoas deixo aqui o meu sincero agradecimento.

À Professora Doutora Teresa M. V. D. Pinho e Melo gostaria de agradecer pela orientação, por todos os ensinamentos que me transmitiu, disponibilidade, e pela oportunidade de desenvolver o trabalho apresentado nesta dissertação no seu grupo de investigação.

À Doutora Susana Margarida Martins Lopes um agradecimento especial por toda a ajuda, orientação e disponibilidade.

A todos os elementos do grupo de Química Orgânica também gostaria de deixar o meu agradecimento, em especial, à Doutora Elisa Serra, à Doutora Dina Murtinho, à Doutora Ana Lúcia Cardoso, à Doutora Isabel Soares, e ao Doutor Nelson Pereira por todo o auxílio prestado no desenvolvimento deste projeto, assim como pelos momentos que compartilhámos. À D. Lurdes Cortesão agradeço por toda a disponibilidade, ajuda, pela forma carinhosa e paciência que sempre teve comigo.

Ao Mestre Pedro Cruz pela colaboração nos estudos de ressonância magnética nuclear.

A todos os meus colegas de laboratório, em especial ao César, Nélia, Pedro e Ricardo, um muito obrigado por ter sido possível trabalhar convosco durante este último ano, por todos os momentos lúdicos e de conversa que passámos juntos. Aos mais novos, espero que tenha sido útil sempre que solicitaram a minha ajuda, e boa sorte para o próximo ano.

À Márcia Rénio, obrigado pela nossa amizade, e ajuda que sempre me deste. A tua presença e companhia foram essenciais em inúmeros momentos desta etapa académica, quer por coisas relacionadas com trabalho, quer pelos momentos boémios.

Aos meus amigos mais próximos em todos o meu percurso académico, um grande obrigado por toda a amizade, companheirismo, e momentos de diversão que passamos juntos, assim como por toda a paciência necessária para me aturar.

À Sara por todo o apoio, compreensão, paciência, e amor.

À minha família, especialmente à minha mãe e aos meus irmãos, um obrigado por todo o apoio, carinho, amor, dedicação, incentivo e momentos do dia-a-dia.

Ao meu pai, um agradecimento ainda mais especial, por todo o apoio e confiança que sempre me transmitiu, muito do que sou hoje devo-lhe a ele. Sei que ias ficar orgulhoso.

Índice

Resumo.....	i
Abstract	iii
Nomenclatura e Abreviaturas.....	v
Capítulo 1. Introdução	1
1.1. Furanos.....	3
1.1.1. Bis(furan-2-il)metanos	6
1.2. Reações de abertura do anel de furano.....	7
1.3. Reações hetero-Diels-Alder.....	16
1.3.1. Reações hetero-Diels-Alder de azo-alquenos.....	16
1.3.2. Reações hetero-Diels-Alder de nitroso-alquenos	21
Capítulo 2. Reações de hetero-Diels-Alder na síntese de furanos funcionalizados	27
2.1. Reações de hetero-Diels-Alder de azo-alquenos e furanos.....	29
2.2. Reações de hetero-Diels-Alder de nitroso-alquenos e furanos	39
2.3. Reações de hetero-Diels-Alder do 3-furanil-nitroso-alqueno	45
2.4. Conclusão.....	55
Capítulo 3. Reatividade de tetra-hidrofuropiridazinas e furo-oxazinas.....	57
3.1. Reatividade de tetra-hidrofuropiridazinas	59
3.2. Reatividade de furo-oxazinas.....	69
3.3. Conclusão.....	76
Capítulo 4. Parte Experimental.....	79
4.1. Aparelhagem utilizada	81
4.2. Solventes e reagentes	82
4.3. Sínteses referentes ao Capítulo 2.....	82
4.3.1. Síntese de compostos bromados.....	82
4.3.2. Síntese de Hidrazonas.....	84

4.3.3. Reações de hetero-Diels-Alder de azo-alquenos	86
4.3.4. Síntese de Oximas	93
4.3.5. Reações de hetero-Diels-Alder de nitroso-alquenos	95
4.4. Sínteses referentes ao Capítulo 3	100
4.4.1. Reatividade de tetra-hidrofuropiridazinas.....	100
4.4.2. Reatividade de furo-oxazinas.....	104
Capítulo 5. Referência Bibliográficas	105

Resumo

A vasta química do furano torna-o num precursor com particular interesse na síntese orgânica, uma vez que pode ser convertido facilmente numa vasta gama de estruturas heterocíclicas, cíclicas, e acíclicas, algumas das quais com aplicações na síntese de produtos naturais e em química medicinal.

Devido a um interesse crescente em explorar a química dos furanos, esta dissertação teve como principal objetivo a síntese e reatividade de novos derivados de tetra-hidropiridazinas e 1,2-oxazinas fundidas com o anel furano. Assim, por sacrifício do anel de furano e/ou abertura do anel de 4a,7a-tetra-hidrofuro[3,2-*c*]piridazinas e 1,2-oxazinas foi possível a síntese de novos compostos heterocíclicos.

No Capítulo 1 apresenta-se uma revisão selecionada da literatura subjacente aos diferentes tópicos estudados: hetero-Diels-Alder e reatividade do anel furano.

O Capítulo 2 descreve a síntese de furanos funcionalizados via hetero-Diels-Alder. Inicialmente procedeu-se à preparação dos precursores dos heterodienos, as α -halo-hidrazonas e as α -halo-oximas. Em seguida, as reações das hidrazonas ou oximas α -halogenadas com furanos, na presença de carbonato de sódio em suspensão, conduziram à síntese de novas 4a,7a-tetra-hidrofuro[3,2-*c*]piridazinas e furo-oxazinas com bons rendimentos. Em alguns casos, foi possível a obtenção das respetivas hidrazonas ou oximas de cadeia aberta, por reação de abertura de anel e consequente re-aromatização do anel de furano. Neste capítulo, também foi abordada a reatividade do 3-furanil-nitroso-alqueno com uma vasta gama de dienófilos, originando novas 1,2-oxazinas e oximas de cadeia aberta, contendo o furano como substituinte na posição 3.

No Capítulo 3 é estudada a reatividade das 4a,7a-tetra-hidrofuro[3,2-*c*]piridazinas e furo-oxazinas sintetizadas no Capítulo 2. Tirando partido da reatividade observada para estes ciclo-*aductos*, sacrificando o anel de furano, foi possível a síntese de novos compostos heterocíclicos com rendimentos moderados. O estudo da reatividade em meio básico ou ácido, das 4a,7a-tetra-hidrofuro[3,2-*c*]piridazinas levou a novas piridazinas e pirazóis. A reatividade das furo-oxazinas apenas foi abordada utilizando condições ácidas, tendo sido possível obter uma vasta gama de novos isoxazóis, e 6*H*-1,2-oxazinas.

Abstract

The rich chemistry of furan makes it a particularly interesting scaffold in organic synthesis since it can be easily converted into a wide range of heterocyclic, alicyclic and acyclic structures, some of which finding application in natural product synthesis and medicinal chemistry.

Due to an increasing interest in exploring furan chemistry, this dissertation aimed at the synthesis and reactivity of novel derivatives such as tetrahydropyridazines and 1,2-oxazines fused to the furan ring. Thus, by sacrificing the furan ring and/or by 4a,7a-tetrahydrofuro[3,2-*c*]pyridazines or 1,2-oxazines ring opening reactions, the synthesis of novel heterocyclic compounds was possible.

Chapter 1 presents a selected review of the literature underlying the different study topics: hetero-Diels-Alder and furan's ring reactivity.

Chapter 2 describes the synthesis of functionalized furans via hetero-Diels-Alder. First, we synthesized the heterodiene precursors, the α -halo-hydrazones and the α -halo-oximes. Then the reactions of hydrazones or α -halogenated oximes, in the presence of sodium carbonate in suspension, led to the synthesis of novel 4a,7a-tetrahydrofuro[3,2-*c*]pyridazines and furo-oxazines in good yields. In some cases, obtaining the corresponding open-chain hydrazones or oximes was possible, by an open-ring reaction and subsequent rearomatization of the furan ring. In this chapter, the reactivity of 3-furanyl-nitroso-alkene with a wide range of dienophiles was also studied, leading to new 1,2-oxazines and open-chain oximes with a furan ring as substituent in position 3.

In Chapter 3 the reactivity of 4a,7a-tetrahydrofuro[3,2-*c*]pyridazines and furo-oxazines, whose synthesis is described in Chapter 2, was studied. Exploiting the reactivity observed for these cyclo-adducts, by sacrificing the furan ring, the synthesis of novel heterocyclic compounds was possible in moderate yields. The 4a,7a-tetrahydrofuro[3,2-*c*]pyridazine reactivity studies, in basic or acid conditions, led to novel pyridazines and pyrazoles. The reactivity of furo-oxazines was tested only in acidic conditions, and it was possible to obtain a wide range of novel isoxazoles and 6*H*-1,2-oxazines.

Nomenclatura e Abreviaturas

Nomenclatura

A nomenclatura utilizada nesta dissertação segue, regra geral, as normas da IUPAC. Na escrita desta dissertação foi adotado o plural “óis”, para compostos heterocíclicos em que o singular é “le”, como demonstra o exemplo 1.

Exemplo 1: pirrole → pirróis; isoxazole → isoxazóis; pirazole → pirazóis

A numeração de cada capítulo é independente.

Abreviaturas

ATR	Refletância Total Atenuada (do inglês <i>Attenuated Total Reflectance</i>)
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
COSY	Do inglês <i>CORrelated SpectroscopY</i>
d	Dubleto
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
DBN	1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno
DBU	1,8-Diazobicycloundec-7-eno
DCM	Diclorometano
dd	Duplo Dubleto
ddd	Duplo Duplo Dubleto
ddt	Duplo Duplo Tripleto
DNP	2,4-Dinitrofenilo
dt	Duplo Tripleto
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
EMAR	Espectroscopia de Massa de Alta Resolução
Equiv.	Equivalentes
ESI	Ionização por electrospray (do inglês <i>ElectroSpray Ionization</i>)
HMBC	Do inglês <i>Heteronuclear Multiple-Bond Correlation</i>

HMF	5-Hidroximetilfurfural
HMQC	Do inglês <i>Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation</i>
IV	Espectroscopia de Infravermelho
m	Multipleteo
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NOESY	Do inglês <i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
p.f.	Ponto de Fusão
Ph	Fenil
Ppm	Partes Por Milhão
PTSA	Ácido <i>p</i> -toluenosulfônico
q	Quarteto
qd	Quarteto de Dubletos
qt	Quinteto
RMN	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear
RMN ¹³ C	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze
RMN ¹ H	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear Protónica
s	Singleto
t	Tripleteo
td	Triplo Dubleto
tt	Triplo Tripleteo
t.a.	Temperatura Ambiente
TFA	Ácido Trifluoroacético
TLC	Cromatografia em camada fina (do inglês <i>Thin Layer Chromatography</i>)
TMS	Tetrametilsilano

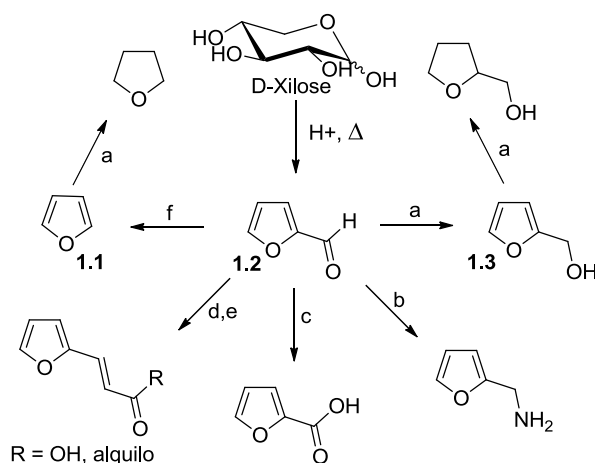
Capítulo 1. Introdução

1.1. Furanos

Antes da descoberta dos combustíveis fósseis, a sociedade dependia da biomassa para satisfazer as suas necessidades energéticas. Atualmente a fonte principal para os compostos de carbono utilizados na indústria química é baseada nos derivados fósseis, no entanto, as respetivas reservas começam a escassear celeremente. Como tal, de modo a contrariar essa dependência, têm-se verificado que nos últimos anos tem aumentado o uso da biomassa como fonte para a produção de compostos orgânicos devido à sua abundância, renovabilidade e distribuição mundial. A biomassa engloba uma grande diversidade de compostos que podem ser, por exemplo: biopolímeros, lípidos e açúcares, tendo estes últimos um papel relevante na origem dos furanos e seus derivados.¹⁻⁵

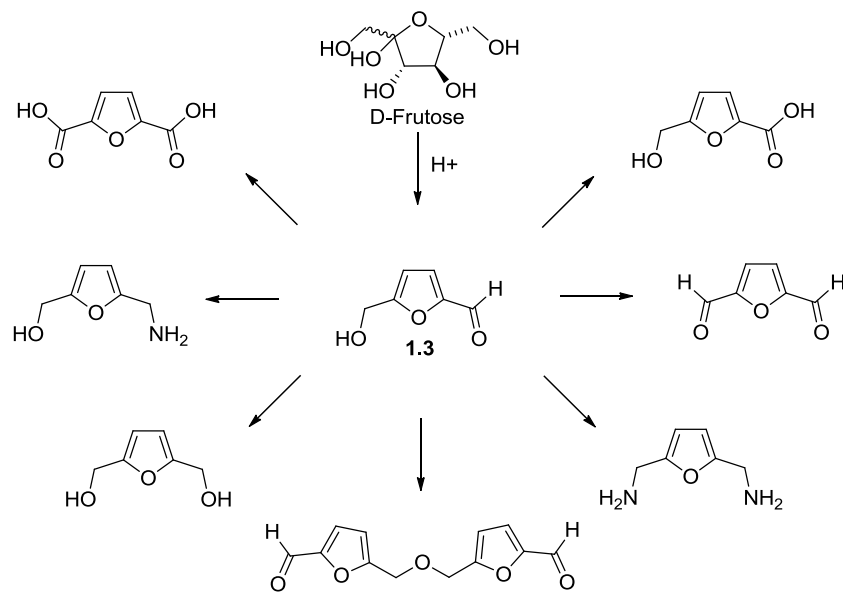
Um método bem conhecido para a preparação de dois derivados do furano (**1.1**), o furfural (**1.2**) e o 5-hidroximetilfurfural **1.3** (HMF), é a desidratação de açúcares com cinco e seis átomos de carbono, pentoses e hexoses, respetivamente.⁶

O furfural é produzido através da reação das pentoses num meio ácido e em temperaturas elevadas de modo a que ocorra a desidratação das mesmas. Como se pode ver pelo Esquema 1.1, o furfural, pode dar origem a outros derivados de furano através de reações simples.⁷ Algumas das reações utilizadas são: (a) hidrogenação; (b) aminação redutiva; (c) oxidação; (d) reação de Perkin; (e) condensações aldólicas; ou (f) descarbonilação.



Esquema 1.1.

Por outro lado, o hidroximetilfurfural (HMF) (1.3) pode ser obtido através da desidratação da frutose, da glucose (através de uma isomerização para frutose), ou também da celulose (Esquema 1.2).³⁻⁵ À semelhança do que acontece para o furfural, o HMF necessita de meio ácido e altas temperaturas para ser formado, e pode dar origem a diversos derivados.^{2,3,7} Este é um composto que podemos encontrar em alguns tipos de alimentos tais como frutos secos, café, cereais e produtos panificados.³



Esquema 1.2.

Para a síntese do furano, o furfural é o derivado com maior relevância, pois é a matéria-prima para quase todos os derivados comerciais do furano, uma vez que o seu fabrico é mais fácil e menos dispendioso, e através da sua descarbonilação permite a obtenção do furano a uma escala industrial.⁸⁻¹⁰

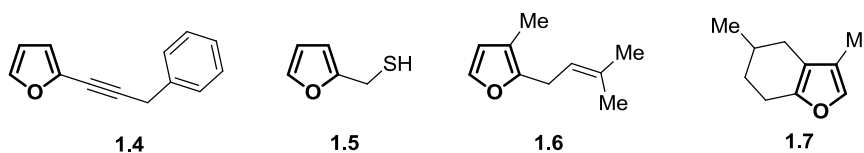
O furano é um composto heterocíclico aromático de cinco membros contendo um átomo de oxigénio, na sua estrutura cíclica insaturada.⁸ A aromaticidade do furano resulta do facto do átomo de oxigénio conter dois pares de eletrões não ligantes, sendo que um desses pares faz parte do sistema de seis eletrões aromáticos, enquanto o outro não faz parte desse sistema aromático e está localizado numa orbital sp^2 no plano do anel. O furano apresenta ainda as estruturas de ressonância representadas no Esquema 1.3, apresentando assim uma densidade eletrónica π em cada carbono superior à que se verifica para o benzeno.¹¹



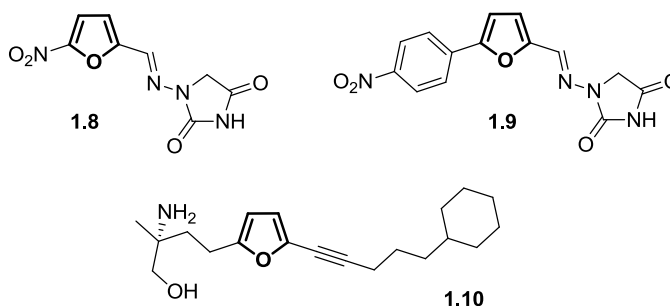
Esquema 1.3.

O furano apresenta um papel importante na química orgânica sendo um dos blocos de construção mais importantes nesta área. A estrutura do anel de furano pode ser encontrada numa vasta gama de compostos de origem natural, fármacos, têxteis, tintas, e cosméticos.^{12,13}

O anel de furano aparece recorrentemente em estruturas de compostos de origem natural, tais como: plantas e microrganismos (Ex: **1.4**), no café (Ex: **1.5**), ou em óleos vegetais como o caso dos óleos de rosa (Ex: **1.6**) e de mentol (Ex: **1.7**).¹⁰

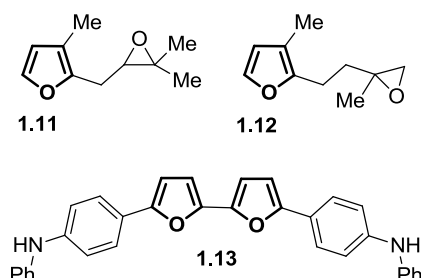


A nível farmacêutico também é possível encontrar compostos com diversas propriedades farmacológicas que incorporam anéis de furano. Estes fármacos podem ser utilizados no tratamento de doenças cardiovasculares, inflamações do trato respiratório, como relaxantes musculares (Ex: **1.8**), e como antibiótico (Ex: **1.9**). No caso de conterem um aminoalcóol (**1.10**) podem atuar como imunossuppressores para o tratamento ou prevenção da artrite reumatóide, doença de Crohn, úlceras, esclerose múltipla, psoríase e diabetes.^{12,14}



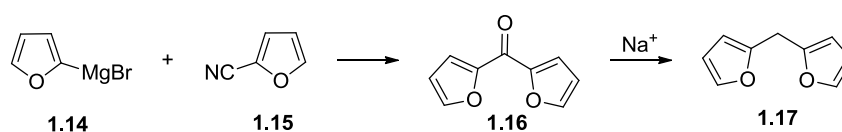
A indústria cosmética também faz uso de compostos com o furano na sua estrutura, sendo que nesta área podem ser encontrados furanos em formulações com potencial para reduzir a irritação da pele, shampoos, ou como fragrâncias em perfumes (Ex: **1.11** e **1.12**).¹² O uso de furanos como foto-materiais também tem sido estudado, sendo que são conhecidas

algumas moléculas com propriedades fotocromáticas, e outras com propriedades luminescentes (Ex: **1.13**).



1.1.1. Bis(furan-2-il)metanos

Os bis(furan-2-il)metanos são compostos formados por dois anéis de furano, ligados na posição α por uma ponte metilénica, sendo intermediários importantes na síntese de compostos heterocíclicos. Geralmente, estes compostos são sintetizados através da condensação do furano com aldeídos ou cetonas, na presença de ácido, no entanto, também podem ser preparados explorando a química dos compostos organometálicos.¹⁵⁻¹⁸ O primeiro estudo publicado sobre a síntese dos bis(furan-2-il)metanos em 1932, acabaria por utilizar uma via sintética no qual o brometo de furilmagnésio (**1.14**) reage com o 2-cianofurano (**1.15**), dando origem ao derivado cetónico **1.16** sendo posteriormente reduzido ao bis(furan-2-il)metano **1.17**, como representado no Esquema 1.4.^{19,20}



Esquema 1.4.

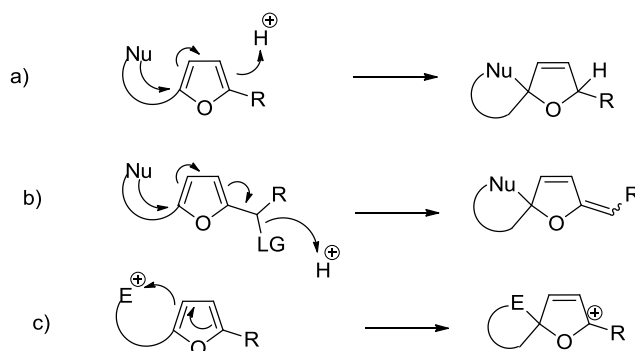
Um dos problemas na síntese destes compostos diz respeito à sua facilidade em sofrer polimerização, dando assim origem a trímeros, tetrâmeros cíclicos, tetraoxaporfirinas e a outros macrociclos, como os cálix[n]furanos. No entanto, a origem desses derivados com mais de dois núcleos de furano levou a que tenham sido descobertas propriedades interessantes para estes compostos, na química de porfirinóides.^{18,21,22} São também úteis como agentes aromatizantes (caramelo e rum, por exemplo) com aplicação industrial, e

alguns dos seus derivados exibem efeitos biológicos de algum interesse.^{15,18,19,23} Uma das aplicações a nível industrial destes compostos é a sua utilização no café, perfumes, polímeros e como corantes sintéticos, por outro lado, a nível biológico podem apresentar uma atividade anti-tuberculose e anti-mutagénica, assim como propriedades insecticidas.^{18,19,23-27}

1.2. Reações de abertura do anel de furano

Os anéis de furano podem reagir de diversas maneiras, e como tal são precursores que podem ser muito valiosos, pois o sacrifício do anel de furano pode dar origem a uma vasta gama de compostos. Por norma, como representado no Esquema 1.5, esta reatividade é obtida através de rearranjos intramoleculares que podem ser divididos em três tipos:²⁵

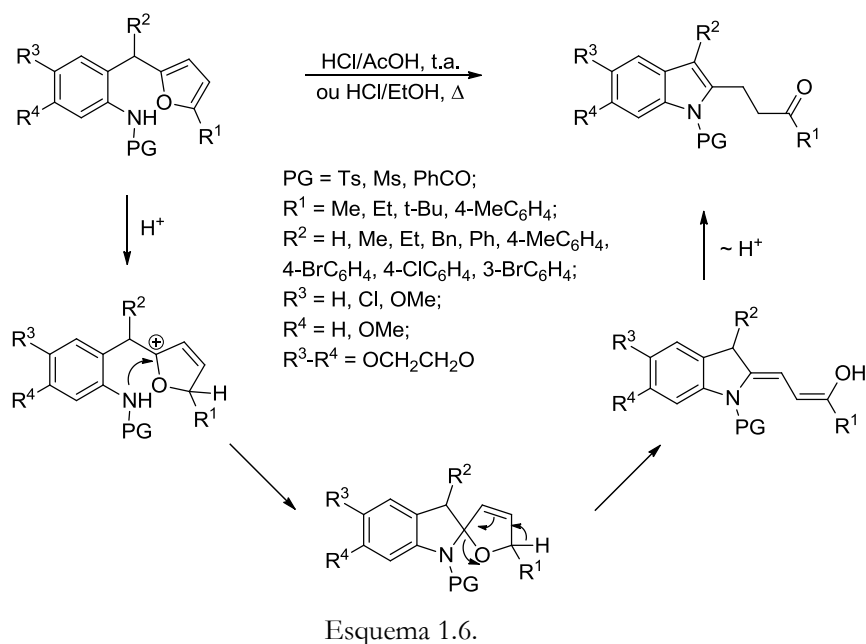
- Ataque intramolecular a um anel de furano protonado;
- Geração do catião furfurilo e respetiva reação intramolecular com um grupo nucleofílico;
- Ataque eletrofílico ao anel de furano.



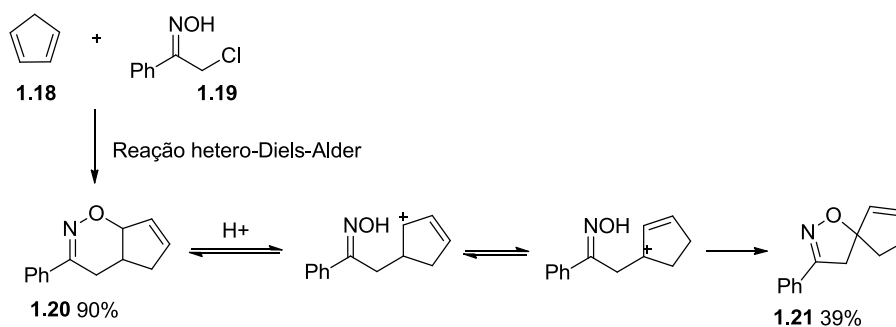
Esquema 1.5.

Como referido, o anel de furano pode ser sacrificado de modo a dar origem a novos compostos, especialmente a compostos heterocíclicos nitrogenados, se o átomo de nitrogénio fizer parte dos substituintes da molécula contendo o anel de furano. Como exemplo dessa reatividade, é o trabalho desenvolvido por Butin *et al.*, onde a formação de indóis é obtida através da abertura do anel de furano em meio ácido. O mecanismo proposto para este rearranjo está representado no Esquema 1.6, e pode observar-se que existe uma protonação do anel de furano seguida de um ataque do grupo amino ao catião furanilo, de

modo a formar o intermediário espirocíclico. Posteriormente, a abertura do anel de furano e consequente aromatização do anel bicíclico leva à formação do indole.²⁵

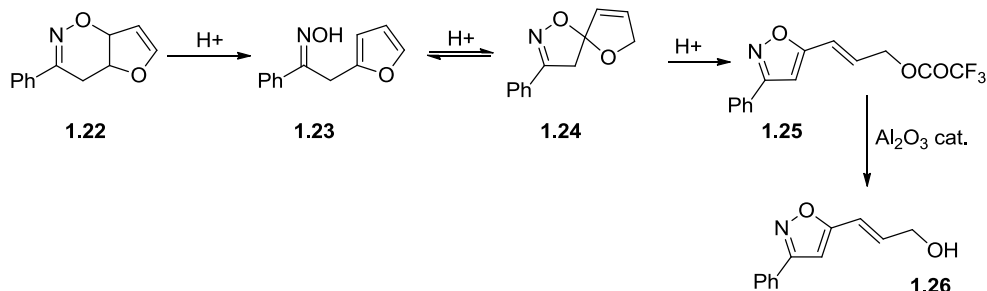


Com a intenção de explorar o rearranjo de Beckmann, Gilchrist e colaboradores trataram a oxazina **1.20**, proveniente da reação de hetero-Diels-Alder entre o ciclopentadieno **1.18** e a α -halo-oxima **1.19**, com ácido clorídrico. No entanto, não se verificou qualquer reação e com isto os autores alteraram as condições de reação e passaram a utilizar ácido fórmico ou ácido trifluoroacético, sendo que assim verificaram que tinha ocorrido um rearranjo, mas não o desejado. O rearranjo que ocorreu foi uma abertura e fecho de anel, de modo a originar o composto espirocíclico **1.21** (Esquema 1.7).²⁸



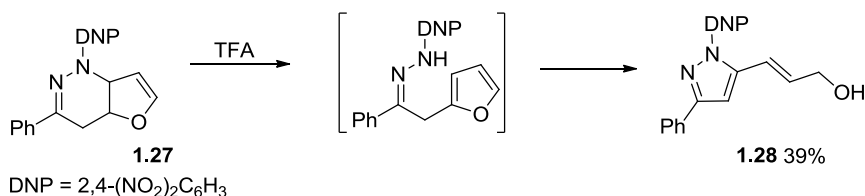
Esquema 1.7.

Quando a furo-oxazina **1.22** foi tratada com ácido trifluoroacético verificaram que tinha ocorrido uma reação semelhante, no entanto, o respectivo composto espirocíclico **1.24** acabaria por dar origem ao isoxazole **1.25** que após tratamento com alumina dá origem ao álcool **1.26** por hidrólise do grupo éster. Para suportar o mecanismo proposto no Esquema 1.8, os autores também partiram da oxima **1.23** e obtiveram o isoxazole **1.25**.



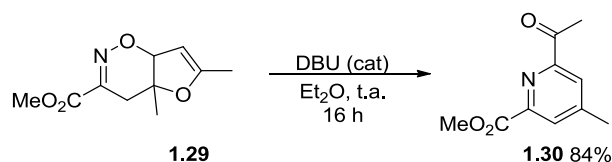
Esquema 1.8.

Os mesmos autores, ao fazerem o tratamento da tetra-hidropiridazina **1.27** com ácido trifluoroacético verificaram que a mesma reagiu através de um rearranjo semelhante ao que tinha sido observado para a furo-oxazina **1.22**. Assim, foi possível isolar o pirazole **1.28** com 39% de rendimento (Esquema 1.9).



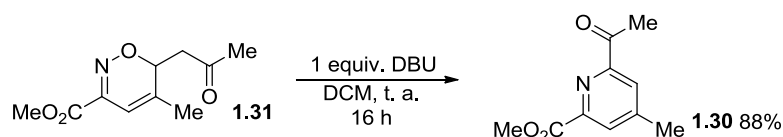
Esquema 1.9.

Alguns anos mais tarde, também foi descrita a reatividade de furo-oxazinas na presença de uma base, o DBU (Esquema 1.10). Inicialmente, o objetivo era a conversão das furo-oxazinas em 6H-oxazinas, no entanto, a reação avançou e estas foram convertidas em 2-acetilpiridinas.²⁹ Os estudos desta reatividade tiveram início com a oxazina **1.29**, derivada da ciclo-adição entre um nitroso-alqueno substituído com um éster metílico na posição 3 e o 2,5-dimetilfuran, e na presença de DBU em quantidade catalítica, esta furo-oxazina deu origem à piridina **1.30** com um rendimento de 84%.



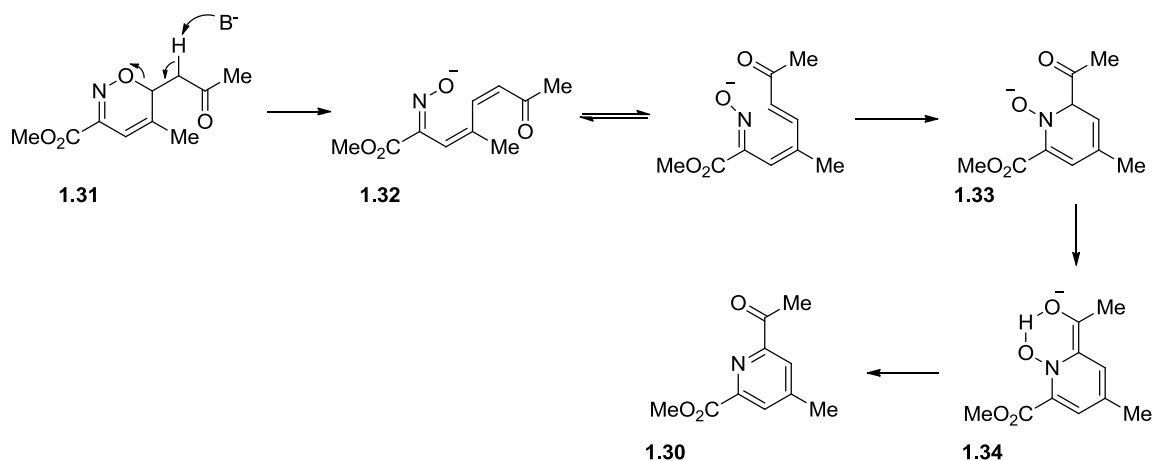
Esquema 1.10.

De modo a perceber porque foram obtidas piridinas ao invés das 6H-oxazinas com a reação catalisada por DBU, os autores decidiram partir da 6H-oxazina **1.31** e testar a sua reatividade (Esquema 1.11). A reação da 6H-oxazina **1.31** em diclorometano com um equivalente de DBU levou à formação da piridina respetiva **1.30**, com um rendimento de 88%. Para suportar ainda mais a teoria de que a 6H-oxazina **1.31** era um intermediário da reação da oxazina **1.29** com o DBU, essa mesma reação foi seguida por espectroscopia de RMN, tendo-se verificado que a 6H-oxazina era formada e posteriormente consumida.



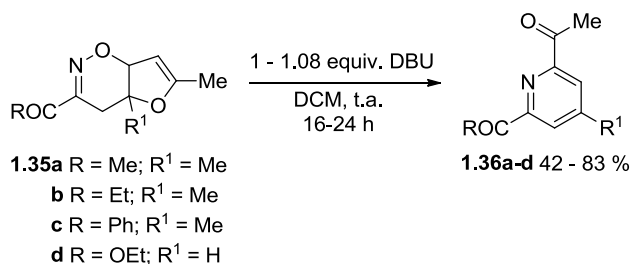
Esquema 1.11.

Com base em dados espectroscópicos os autores propuseram o mecanismo representado no Esquema 1.12, para justificar a formação da piridina **1.30**. Inicialmente a base vai remover o protão na posição α relativamente ao carbonilo formando a espécie intermediária **1.32**. Em seguida vai ocorrer uma eletrociclização para dar origem ao intermediário **1.33**, levando à espécie **1.34** com um anião enolato que posteriormente liberta um grupo hidroxilo originando a piridina **1.30**.



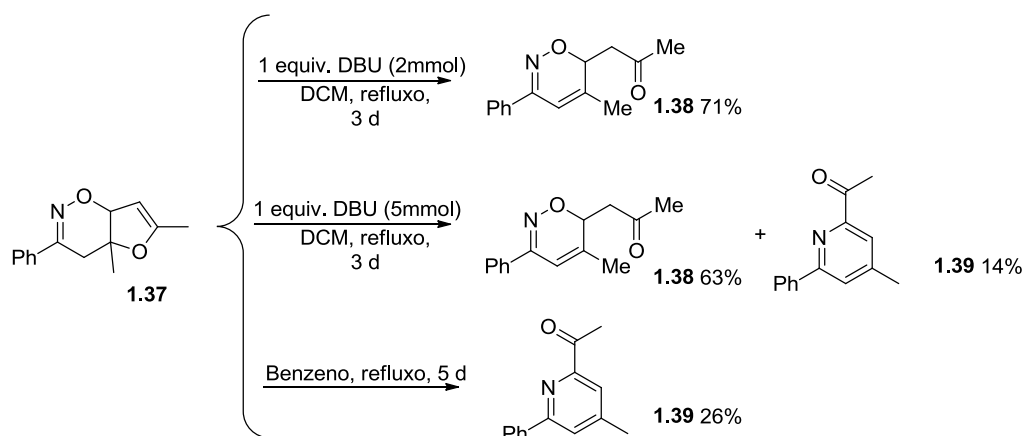
Esquema 1.12.

Continuando o estudo desta reatividade em meio básico, nos restantes ensaios com DBU as oxazinas **1.35** deram origem às respectivas piridinas **1.36** com rendimentos moderados, como se pode ver pelo Esquema 1.13.



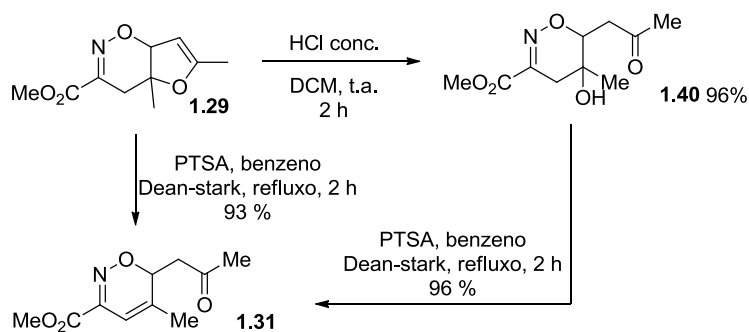
Esquema 1.13.

No entanto, a furo-oxazina com o grupo fenilo (**1.37**) acabaria por ser o composto onde os autores observaram um comportamento diferente, pois quando esta foi tratada com DBU numa solução de diclorometano em refluxo, foi obtida a 6*H*-oxazina **1.38** com 71% de rendimento (Esquema 1.14). Ao utilizar uma maior quantidade de furo-oxazina, verificaram que a piridina **1.39** já se formava a par da 6*H*-oxazina **1.38**. Realizando a reação apenas com refluxo de benzeno esta dava origem apenas à piridina com um rendimento de 26%.



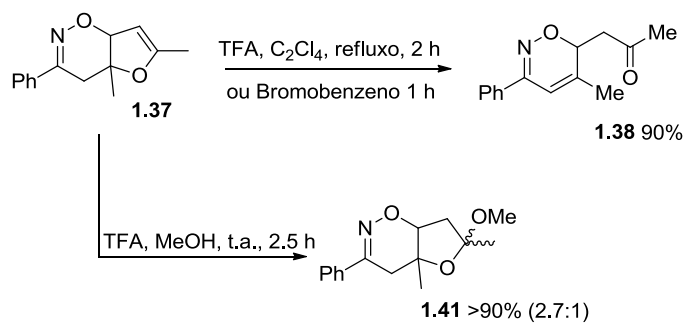
Esquema 1.14.

Em meio ácido, numa solução aquosa de HCl, os autores partiram da oxazina **1.29** e obtiveram o álcool **1.40** com muito bom rendimento (Esquema 1.15). Este álcool assim como a oxazina, por aquecimento numa solução de benzeno em refluxo durante 2 horas, usando ácido *p*-toluenosulfônico como catalisador, deram origem à 6H-oxazina **1.31** com rendimentos de 96 e 93%, respectivamente.



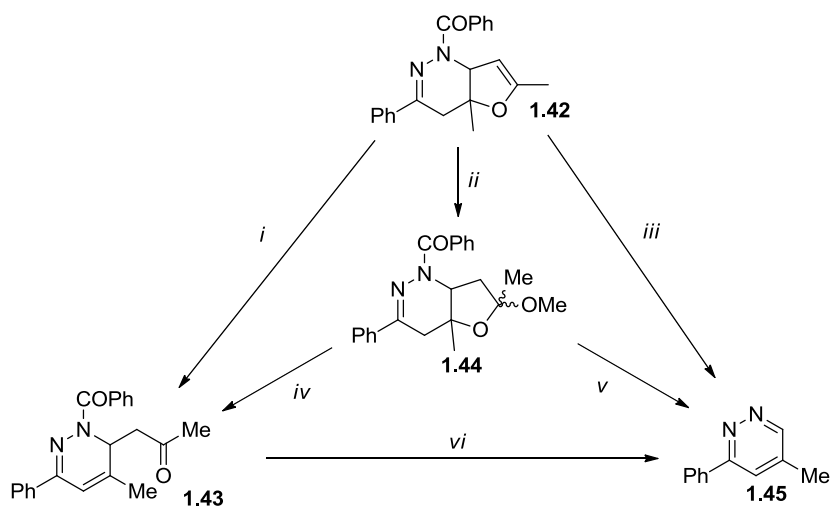
Esquema 1.15.

Mackay *et al.* também estudaram a reatividade da furo-oxazina **1.37** em meio ácido com o intuito de obter o composto **1.38**, sendo que neste caso a reação ocorreu com menor tempo de reação comparativamente com o processo em meio básico.³⁰ Fazendo a reação com TFA numa solução de tetracloroetileno em refluxo durante duas horas, ou apenas em bromobenzeno durante uma hora, obtiveram a 6H-oxazina respectiva com um rendimento muito bom. Ao efetuar a reação catalisada por TFA, utilizando metanol como solvente, a furo-oxazina **1.37** dá origem a uma mistura de diastereoisômeros, os acetais metílicos **1.41** (Esquema 1.16).



Esquema 1.16.

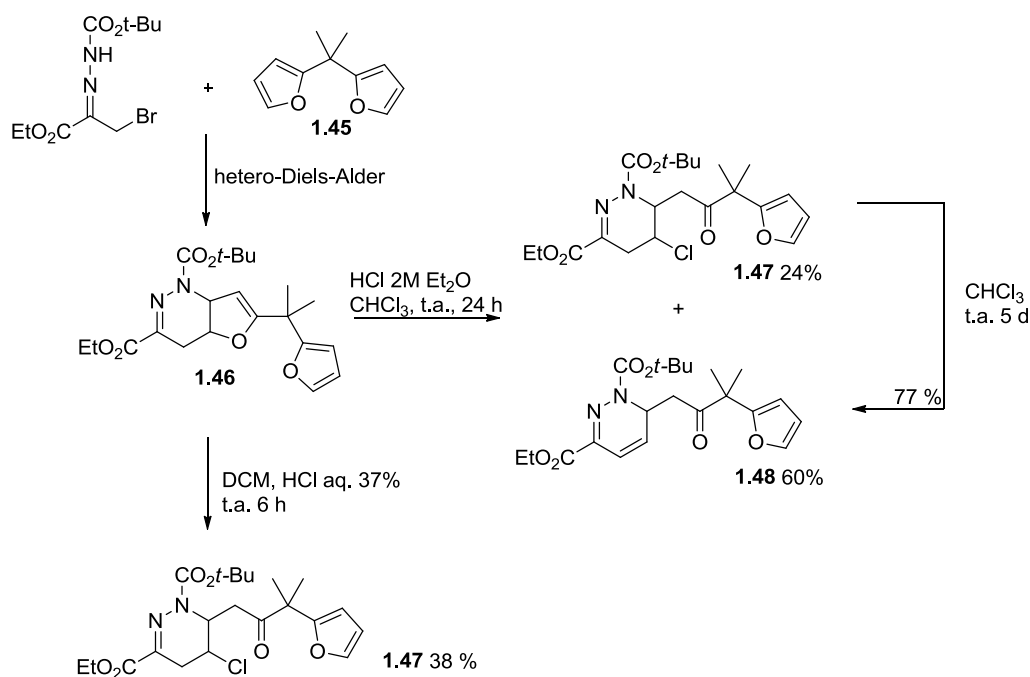
Com a tetra-hidropiridazina **1.42** também foram feitos alguns ensaios, e estes demonstraram uma reatividade semelhante à que tinha sido observada com a oxazina **1.37** (Esquema 1.17). Ou seja, com refluxo de bromobenzeno deu origem ao composto carbonílico **1.43**, a adição de TFA em quantidades catalíticas faz com que o tempo de reação seja reduzido. Caso a tetra-hidropiridazina se encontre numa solução de metanol com TFA, esta vai da origem aos acetais metílicos **1.44**. Posteriormente, o tratamento da cetona e dos acetais com TFA dá origem à piridazina **1.45** com bom rendimento. Esta mesma piridazina pode ser obtida partindo da tetra-hidropiridazina por duas vias, com um excesso de TFA em bromobenzeno a refluxo, ou com metóxido de sódio em metanol a refluxo.



- i. Bromobenzeno, 0.2 equiv, TFA, refluxo 20 min; ou t.a. 12 h
 ii. MeOH, TFA (cat.), t.a. 2 h
 iii. Bromobenzeno, 1.2 equiv. TFA, refluxo 15 min; ou NaOMe, MeOH, refluxo 1 h
 iv. Bromobenzeno, TFA (0.2 equiv.)
 v. Bromobenzeno, TFA (1.2 equiv.), refluxo 15 min.
 vi. Bromobenzeno, TFA (1 equiv.)

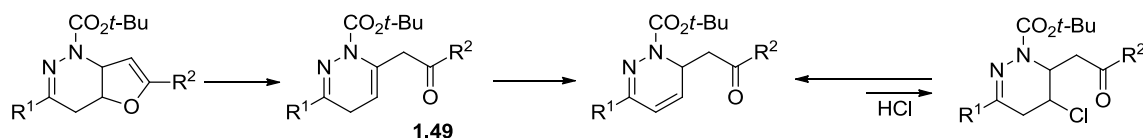
Esquema 1.17.

No seguimento do trabalho desenvolvido no último ano por Pinho e Melo e colaboradores, que visava a síntese de novas oxazinas e tetra-hidropiridazinas, foi realizado um estudo da reatividade desses ciclo-adiuctos em meio ácido (Esquema 1.18).³¹ A síntese dos ciclo-adiuctos foi efetuada via hetero-Diels-Alder de azo- e nitroso-alquenos, tendo o bisfurano **1.45** como dienófilo. Inicialmente, procedeu-se ao tratamento da tetra-hidropiridazina **1.46** com HCl aquoso a 37% utilizando o diclorometano como solvente, tendo sido obtido o composto clorado **1.47**. A reação do composto **1.46** com clorofórmio/HCl 2M em éter etílico, origina uma mistura entre o produto clorado e o produto resultante da eliminação de HCl (**1.48**). Ao colocar o composto clorado a agitar em clorofórmio, levou à eliminação de HCl e consequentemente a formação da piridazina **1.48**, com 77 % de rendimento.

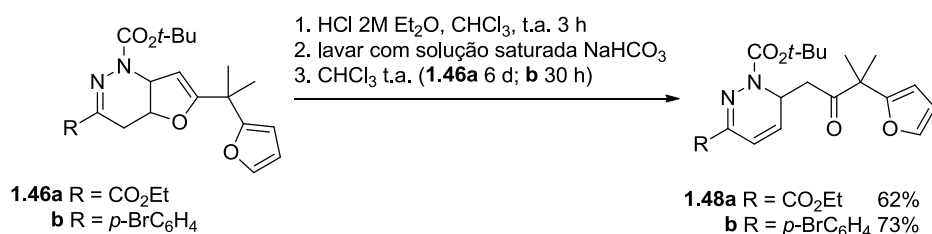


Esquema 1.18.

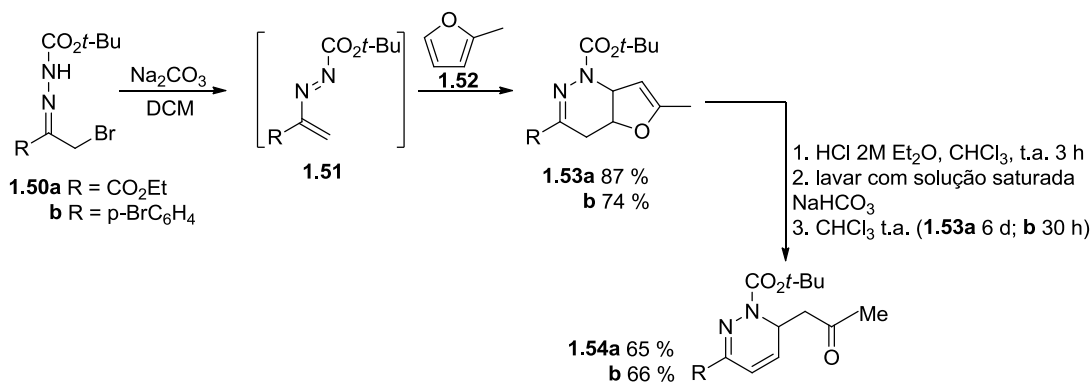
A formação das piridazinas partindo de tetra-hidropiridazinas pode ser explicada pelo mecanismo proposto no Esquema 1.19. Com base nos dados espectroscópicos foi possível propor a formação do intermediário **1.49**, que tautomeriza para as piridazinas que se encontram em equilíbrio com os compostos clorados.



Tendo em conta que estava a ocorrer um equilíbrio na formação dos compostos **1.47** e **1.48**, com uma eliminação muito lenta de HCl, foi necessário otimizar o processo para retirar o HCl do meio, fazendo uma lavagem com uma solução saturada de NaHCO₃, e assim garantir a formação eficiente do composto **1.48** (Esquema 1.20).



A mesma reatividade na presença de HCl também foi abordada para os ciclo-adiuctos **1.53**, resultantes da ciclo-adição entre o 2-metilfurano (**1.52**) e os azo-alquenos **1.51** (Esquema 1.21). Neste caso, os rendimentos obtidos para os dois derivados foram semelhantes, 65 e 66% respetivamente. No entanto, observa-se que o derivado com o grupo *p*-bromofenilo na posição 3 é mais reativo, pois a reação foi muito mais rápida quando comparada com o derivado contendo o grupo éster.

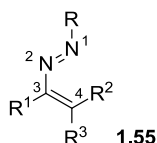


1.3. Reações hetero-Diels-Alder

1.3.1. Reações hetero-Diels-Alder de azo-alquenos

Os azo-alquenos ou 1,2-diazabuta-1,3-dienos (**1.55**) são intermediários bastante reativos que atuam como heterodienos (componente 4π) na reação de hetero-Diels-Alder dando origem a tetra-hidropiridazinas. Devido ao seu carácter electrófilo, reagem de preferência com dienófilos ricos em eletrões, através duma reação de hetero-Diels-Alder do tipo inverso. Para as reações do tipo inverso a reatividade é favorecida quando se tem dienos com substituintes atratores de eletrões e dienófilos com substituintes dadores. Esta reação de ciclo-adição tem fornecido novas rotas sintéticas para uma variedade de estruturas heterocíclicas, com eventuais propriedades farmacológicas e biológicas, assim como blocos de construção para uma extensa variedade de compostos.³²

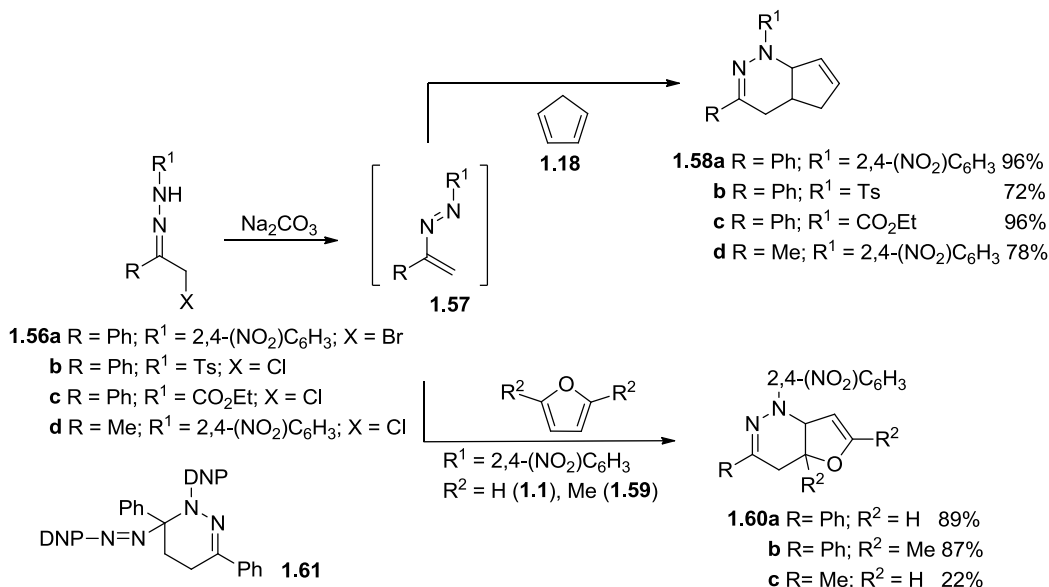
Em geral, e sendo característica dos compostos azo, estes tendem a apresentar cor, pois absorvem luz visível e como consequência disso têm uma vasta aplicação como corantes, o que faz com que seja uma classe de compostos atrativa.



As propriedades químicas dos azo-alquenos estão relacionadas com o seu sistema heterodieno conjugado, assim como pelo carácter dador ou atrator dos seus grupos substituintes.³³ Com isto, azo-alquenos com um carácter deficiente em eletrões e não substituídos na posição 4 tendem a ser muito instáveis e portanto são gerados *in situ*.³⁴ Os azo-alquenos são obtidos essencialmente através da desidro-halogenação de α -halo-hidrazonas na presença de base, e intercetados *in situ* pelo dienófilo.

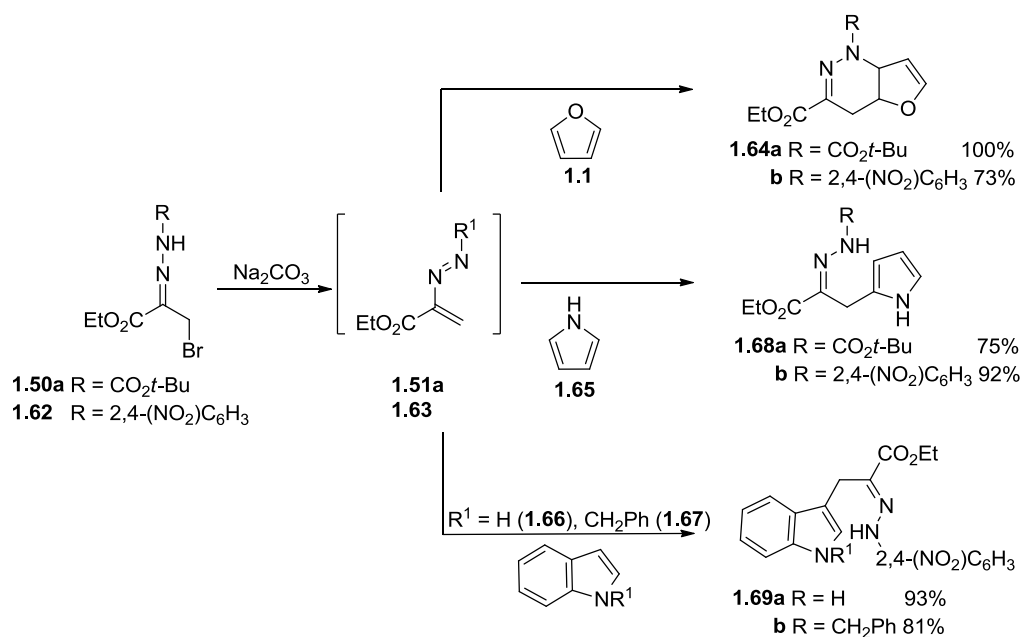
Desta forma, Gilchrist *et al.* exploraram a a ciclo-adição de azo-alquenos com vários dienófilos, tendo os rendimentos variado entre 22% - 96% (Esquema 1.22).³⁵ As reações dos azo-alquenos **1.57** com o ciclopentadieno **1.18** deram origem à formação dos produtos esperados da reação de Diels-Alder, com rendimentos elevados. As ciclo-adições dos azo-alquenos **1.57a** e **1.57d** com o furano (**1.1**) e com o 2,5-dimetilfurano (**1.59**), originou os ciclo-

aductos correspondentes, e à semelhança do que foi observado com o ciclopentadieno (**1.18**), os melhores rendimentos foram obtidos aquando da utilização do azo-alqueno **1.57a**. Os mesmos autores relataram que na ausência de um grande excesso de dienófilo, o azo-alqueno **1.57a** dá origem ao seu dímero cíclico (**1.61**) com bom rendimento.



Esquema 1.22.

Clarke *et al.* também descreveram a síntese de novas tetra-hidropiridazinas via hetero-Diels-Alder de azo-alquenos com um éster etílico na posição 3 (**1.51a** e **1.63**).³⁶ A síntese destes intermediários foi realizada, *in situ*, através da desidro-halogenação de α -halo-hidrazonas e intercetados por dienófilos heterocíclicos com rendimentos entre 73-100% (Esquema 1.23). A reação do azo-alqueno **1.51a** e o furano deu origem a tetra-hidropiridazina respetiva **1.64a** com um rendimento quantitativo, no entanto, ao utilizar o azo-alqueno **1.63** o rendimento diminuiu para 73%. Quando os autores realizaram a alteração do dienófilo para o pirrole **1.65**, indole **1.66** e benzilindole **1.67** não foi possível a obtenção do ciclo-aducto da reação de hetero-Diels-Alder, mas sim a respetiva hidrazona de cadeia aberta, devido a uma reação de abertura de anel para recuperarem a aromaticidade. No caso do pirrole, os rendimentos foram semelhantes aos observados para as reações em que o furano era o dienófilo, tendo sido obtidos rendimentos de 75% e 92%. As reações com o indole e o benzilindole originaram as hidrazonas de cadeia aberta **1.69a** e **1.69b**, com rendimentos muito bons.

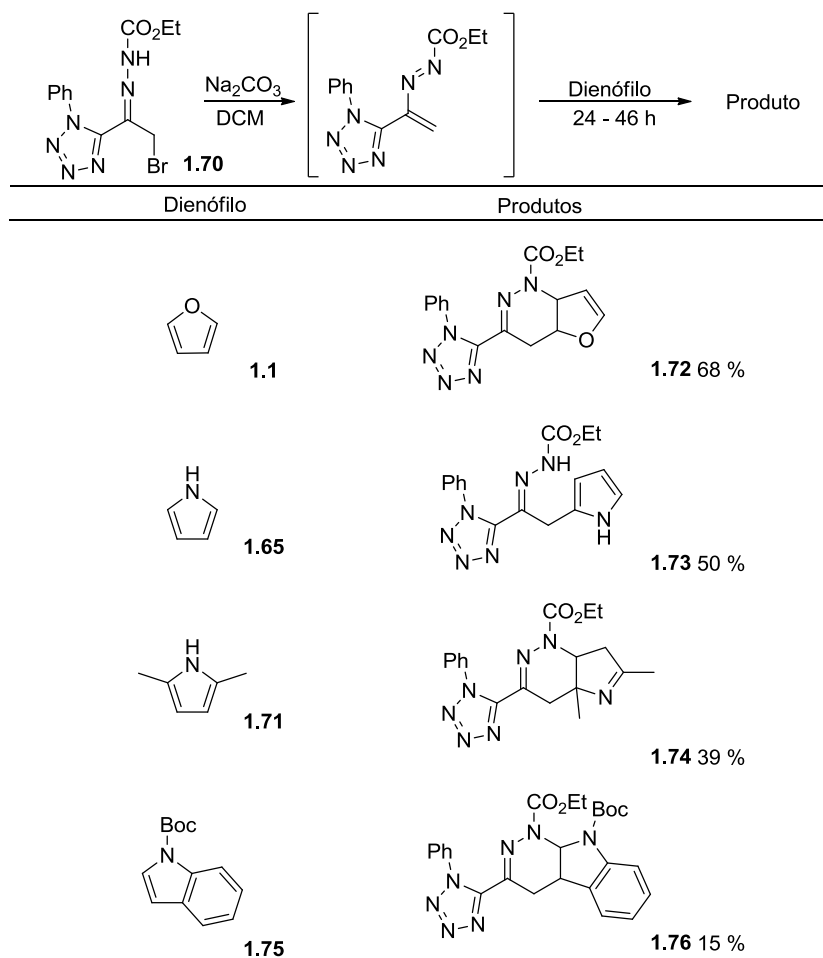


Esquema 1.23.

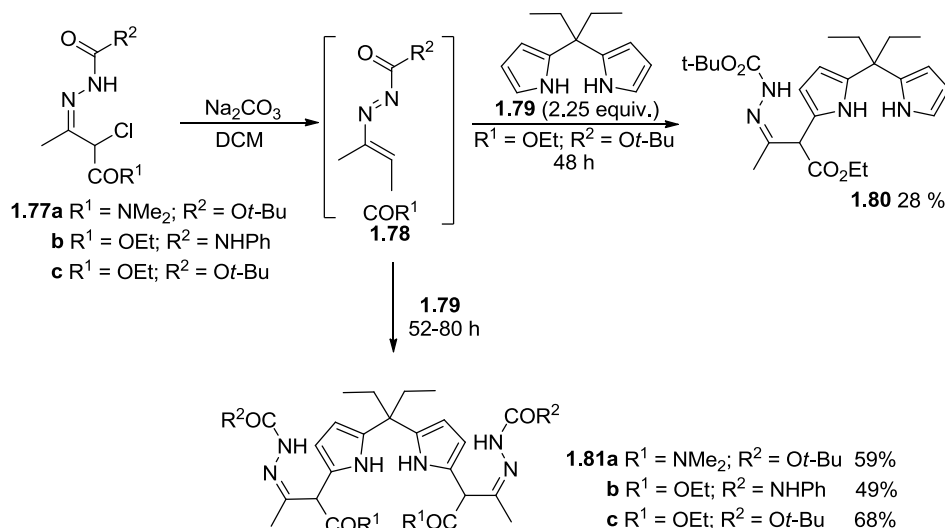
A síntese de tetra-hidropiridazinas substituídas com um grupo tetrazólico pode ser interessante do ponto de vista químico e biológico. Assim, Pinho e Melo *et al.* sintetizaram uma vasta gama de tetra-hidropiridazinas partindo de uma α -halo-hidrazona com um grupo tetrazole **1.70** e de dienófilos heterocíclicos.³⁷

Os autores fizeram a ciclo-adição utilizando os compostos heteroaromáticos monocíclicos **1.1**, **1.65** e **1.71**, tendo obtido os ciclo-adtos esperados com rendimentos moderados (Tabela 1.1). Realizando a reação com um composto heteroaromático bicíclico, o *N*-Boc-indole **1.75**, foi obtido o ciclo-adtuto **1.76** com baixo rendimento, o que reflete o forte efeito desactivador do grupo Boc.

Tabela 1.1. Reações de ciclo-adição de dienófilos heterocíclicos com um heterodieno contendo um grupo tetrazólico.

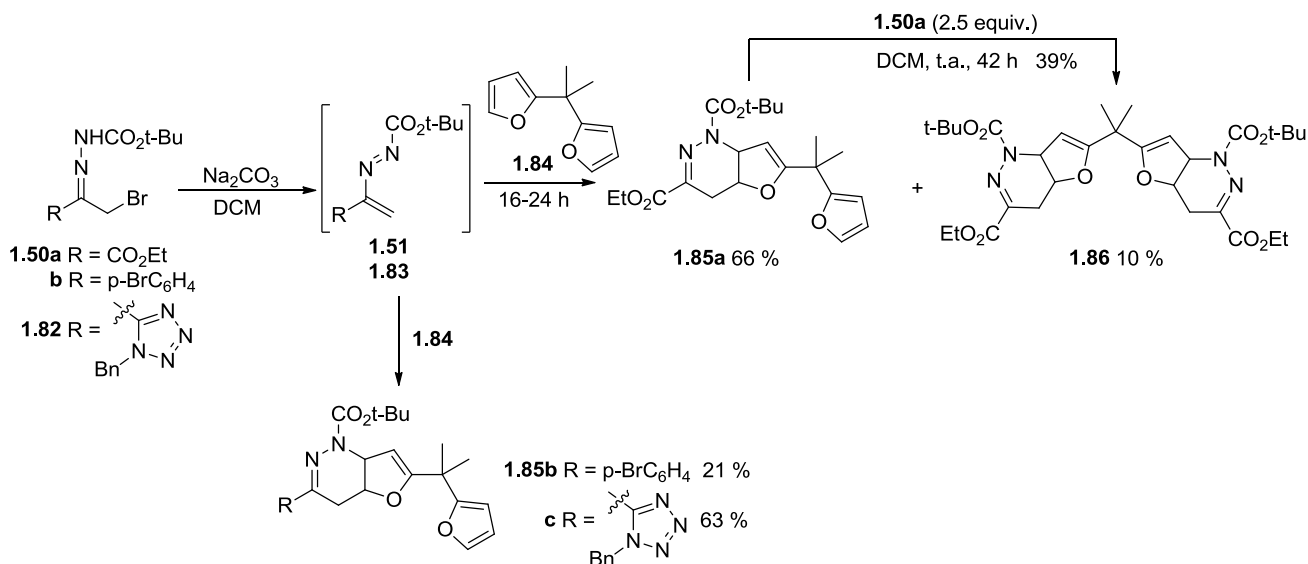


O mesmo grupo de investigação abordou também as reações de ciclo-adição de azoalquenos com o dipirrometano **1.79**, dando origem ao mono-ciclo-aducto **1.80** e aos bis-ciclo-aductos **1.81** (Esquema 1.24). As reações para a obtenção dos bis-ciclo-aductos foram mais eficientes do que para a obtenção do mono-ciclo-aducto **1.80**, pois esta teve um rendimento de apenas 28%. Por outro lado, as reações entre os azoalquenos **1.78** e o dipirrometano **1.79** com o objetivo de obter os bis-ciclo-aductos **1.81** tiveram rendimentos moderados, a variar entre os 49 e 68%.



Esquema 1.24.

Mais recentemente, Pinho e Melo *et al.* descreveram a síntese de novas tetra-hidropiridazinas, através da funcionalização de bis-(furan-2-il)metanos via reação hetero-Diels-Alder com azo-alquenos (Esquema 1.25).³¹ Os azo-alquenos **1.51** e **1.83** foram gerados *in situ*, através da desidro-halogenação das α -halo-hidrazonas **1.50** e **1.82**, sendo intercetados posteriormente pelo difurano **1.84**, dando origem aos respectivos ciclo-aductos. O melhor resultado foi obtido quando se utilizou um azo-alqueno substituído na posição 3 com um grupo éster, sendo que neste caso a reação deu origem a dois produtos, o mono-funcionalizado **1.85a** e o di-funcionalizado **1.86**, com rendimentos de 66% e 10%, respectivamente. Utilizando um grupo *p*-bromofenilo (**1.50b**) ou um tetrazole substituído com um grupo benzilo (**1.82**), os rendimentos obtidos, para os respectivos ciclo-aductos, **1.85b** e **1.85c**, foram moderados. Nas reações com o azo-alqueno **1.50a** também foi isolado o produto da sua auto-condensação.



Esquema 1.25.

1.3.2. Reações hetero-Diels-Alder de nitroso-alquenos

Os nitroso-alquenos (**1.87**) são intermediários muito reativos, que podem atuar como heterodienos (componente 4π) ou como dienófilo na reação de hetero-Diels-Alder, no entanto na maioria dos casos atuam como heterodienos devido ao seu carácter eletrófilo.^{34,38}

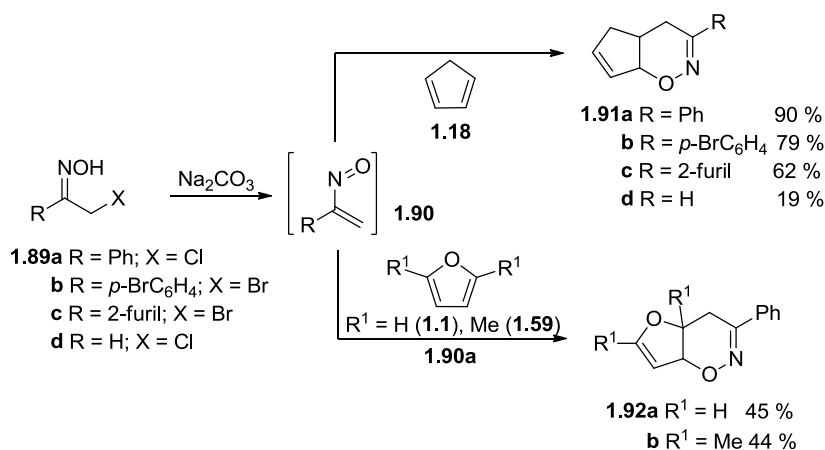


À semelhança dos azo-alquenos, os nitroso-alquenos também são gerados *in situ*, através da desidro-halogenação das α -halo-oximas na presença de uma base inorgânica, sendo estes intermediários mais instáveis do que os azo-alquenos.^{38,39} Devido à sua instabilidade poucos nitroso-alquenos conseguem ser isolados, e por norma aqueles que o são, possuem grupos alquilo volumosos ou halogénios, na posição 4.⁴⁰ O composto trifluorado **1.88** foi o primeiro nitroso-alqueno a ser isolado, apesar de haver evidências sobre a existência de outros nitroso-alquenos em solução.³⁸

Desde a década de 70 que as reações de hetero-Diels-Alder do tipo inverso entre nitroso-alquenos e compostos heterocíclicos ou olefinas nucleofílicas, têm emergido como uma estratégia de síntese eficaz para novas oxazinas e oximas de cadeia aberta.^{32,40} Como

exemplo disso, temos no Esquema 1.26, reações de Diels-Alder entre os nitroso-alquenos **1.90** com o ciclopentadieno, furano e 2,5-dimetilfurano.³⁵

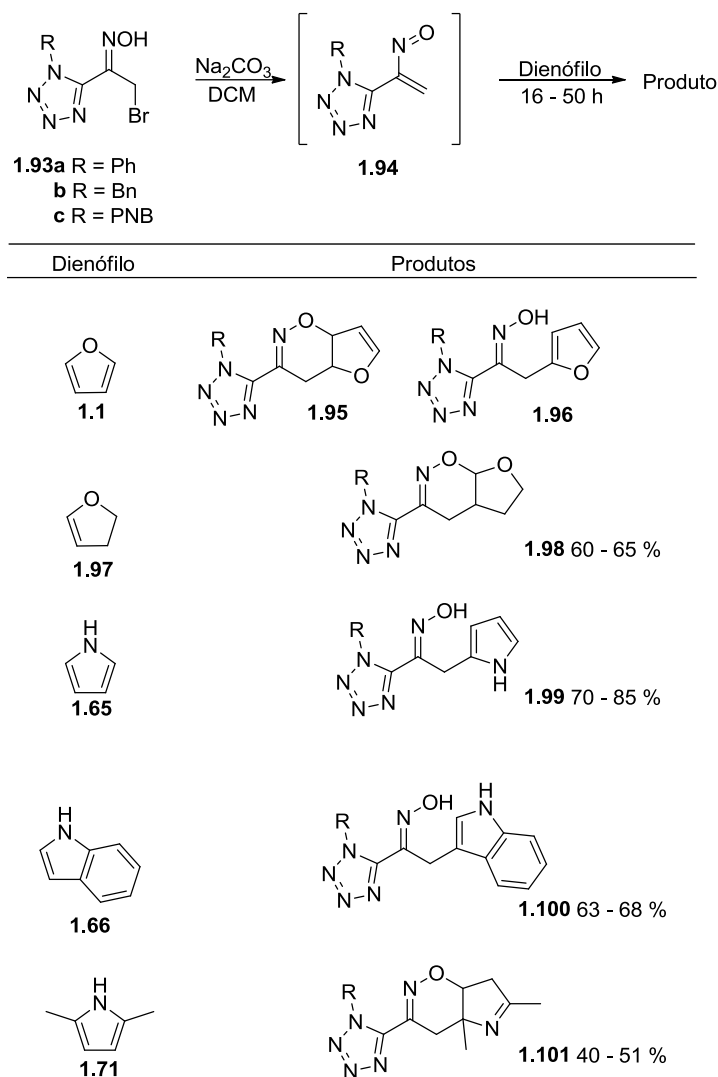
A ciclo-adição entre o ciclopentadieno e os nitroso-alquenos **1.90** deram origem as respectivas oxazinas **1.91** com bons rendimentos (62 – 90%) exceto quando o dieno utilizado foi o nitroso-alqueno **1.90d**, tendo o produto um rendimento de 19%. Quando os autores fizeram a ciclo-adição utilizando o furano e o seu derivado 2,5-dimetilfurano como dienófilos, apenas se verificou a formação das oxazinas respectivas (**1.92**) quando se utilizou o nitroso-alqueno **1.90a**, com rendimentos de 45 e 44%, respectivamente.



Esquema 1.26.

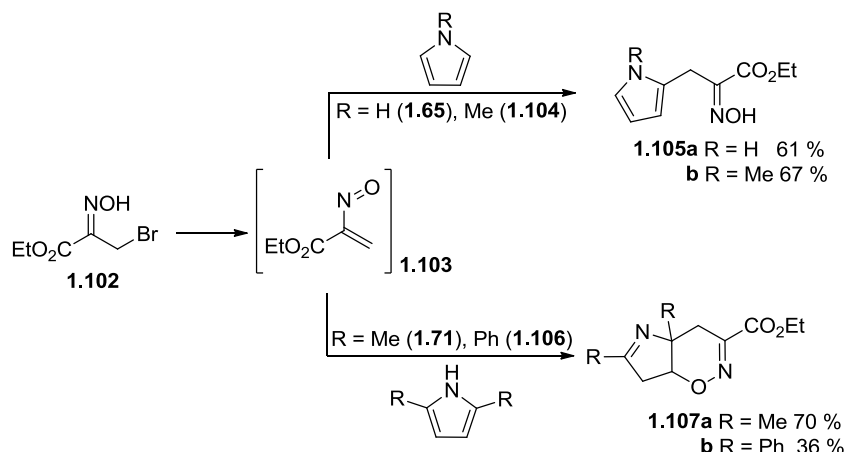
Pinho e Melo *et al.* também estudaram a reatividade de nitroso-alquenos substituídos com grupos tetrazólicos com vários dienófilos heterocíclicos.^{40,41} O método de geração dos heterodienos **1.94** foi através da desidro-halogenação das α -halo-oximas respectivas **1.93**, sendo estes intercetados por diferentes dienófilos.

Como se pode ver na Tabela 1.2, as reações de ciclo-adição deram origem aos produtos esperados com rendimentos moderados a bons, tendo os tempos de reação variado entre 16 e 50 horas. É de salientar que na reação entre o nitroso-alqueno **1.94a** e o furano, a oxazina **1.95** foi obtida isolada como único produto, sendo que posteriormente entre o momento do seu isolamento e da análise por espectroscopia de RMN esta acabaria por isomerizar para a respetiva oxima de cadeia aberta **1.96**, tendo dado origem a uma mistura de ciclo-aducto / aducto. Algo semelhante já tinha sido observado por Gilchrist e colaboradores aquando da síntese de oxazinas, onde o ciclo-aducto sofria isomerização para a respetiva oxima após algumas horas à temperatura ambiente.⁴²

Tabela 1.2. Reações de ciclo-adição dos azo-alcenos **1.94** com dienófilos heterocíclicos.


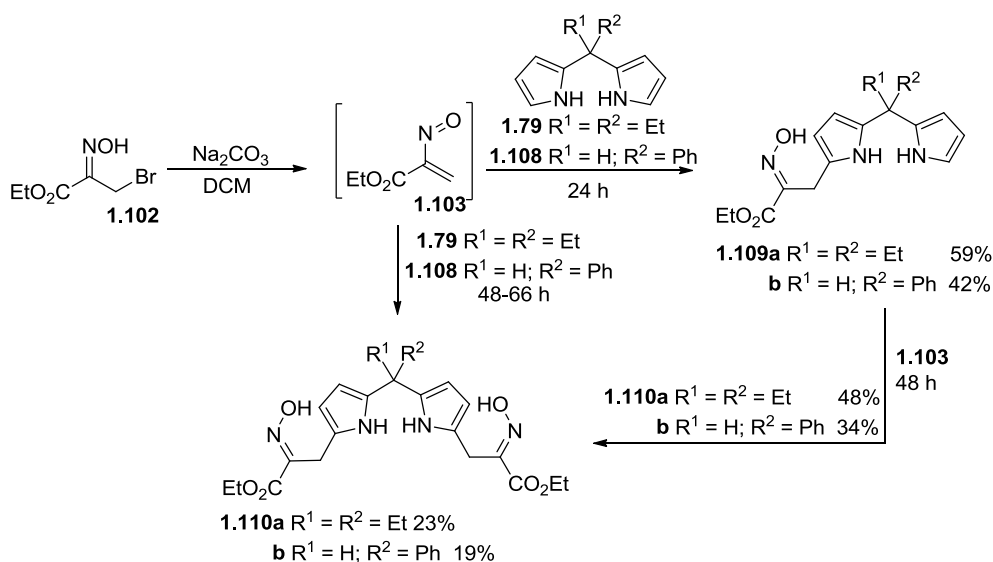
Gilchrist e seus colaboradores também estudaram a ciclo-adição [4+2] entre uma oxima com um éster etílico na posição 3 e o pirrole, e seus derivados (Esquema 1.27).⁴³ A reação do nitroso-alceno **1.103** com o pirrole e o *N*-metilpirrole (**1.104**) deu como seria de esperar, origem às oximas de cadeia aberta **1.105**, com bons rendimentos.

Por outro lado, quando o dienófilo utilizado foi o 2,5-dimetilpirrole ou o 2,5-difenilpirrole **1.106** os produtos obtidos foram as oxazinas **1.107**, com rendimentos de 70% e 36%. Neste caso, a obtenção das oxazinas em detrimento das oximas de cadeia aberta, deve-se a um impedimento na abertura da oxazina e consequente aromatização do anel de pirrole, pois o carbono na posição 2 é quaternário.



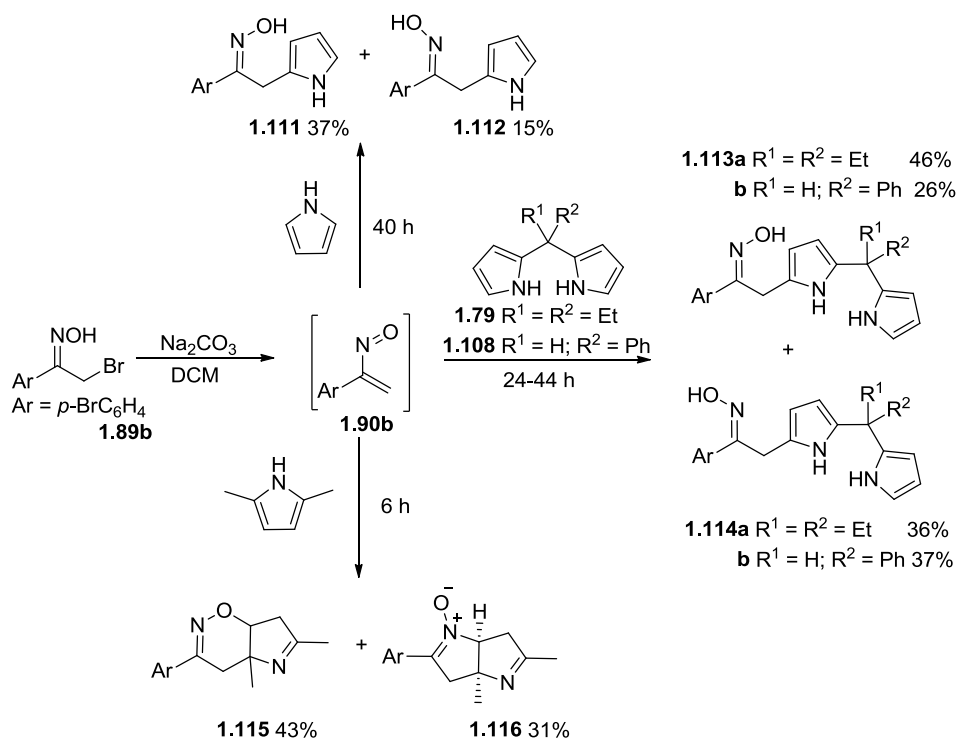
Esquema 1.27.

À semelhança do que já foi referido para os azo-alquenos, também foi explorada a ciclo-adição do nitroso-alqueno **1.103** com dipirrometanos (Esquema 1.28). Para a mono-ciclo-adição, com os dipirrometanos **1.79** e **1.108** os rendimentos foram de 59% e de 42%, respetivamente. As bis-ciclo-adições também foram exploradas, por duas vias distintas, uma partindo dos dipirrometanos e outra partindo dos mono-ciclo-adtos **1.109**. No primeiro caso os rendimentos foram baixos, e com tempos de reação elevados. Quando os autores partiram dos ciclo-adtos, e fizeram reagir com o nitroso-alqueno **1.103** o tempo de reação diminuiu, e os rendimentos aumentaram para 48 e 34%, respetivamente.



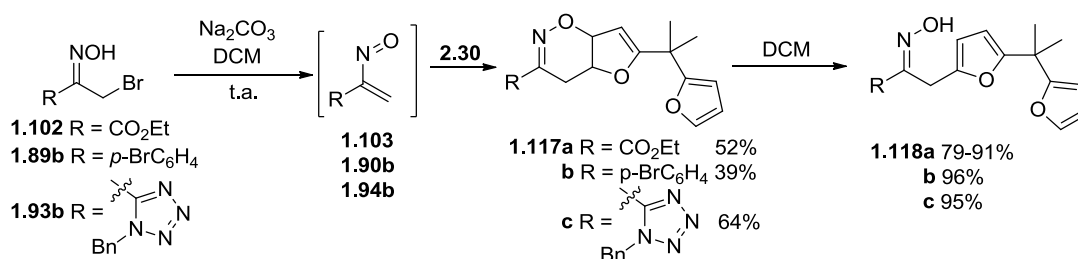
Esquema 1.28.

É de salientar que ao utilizar um nitroso-alqueno substituído na posição 3 com um grupo *p*-bromofenilo (**1.90b**) nas reações com pirróis ou dipirrometanos a reatividade observada é ligeiramente diferente (Esquema 1.29).⁴⁴ Ou seja, como referido anteriormente, com o nitroso-alqueno **1.103** observa-se a reação de ciclo-adição com uma posterior abertura do anel de oxazina, de modo a se recuperar a aromaticidade do dienófilo. No entanto, com o nitroso-alqueno **1.90b** as reações com os dipirrometanos **1.79** e **1.108** e com o pirrole deram origem a duas oximas, sendo que através dos dados espectroscópico os autores provaram que se tratavam dos isómeros *E* e *Z*. Fazendo a reação com o 2,5-dimetilpirrole houve novamente a formação de dois produtos, a oxazina (**1.115**) e a nitrona (**1.116**). Com isto e com base em estudos computacionais, foi proposto que ao fazer reagir o nitroso-alqueno **1.90b** com o pirrole e seus derivados não se estaria na presença de uma reação de hetero-Diels-Alder, mas sim de uma adição conjugada. No caso do 2,5-dimetilpirrole a adição conjugada é seguida de uma adição intramolecular *O*- ou *N*-nucleofílica de modo a formar a oxazina **1.115** ou a nitrona **1.116**, respetivamente.



Esquema 1.29.

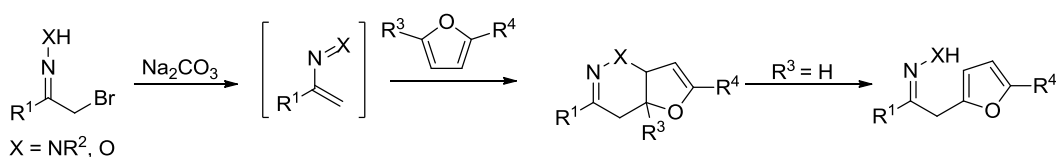
No último ano, à semelhança do que já foi referido para os azo-alquenos, também foi explorada a ciclo-adição de nitroso-alquenos com bisfuranos (Esquema 1.30).³¹ Os rendimentos obtidos nestas reações foram moderados, tendo-se observado o facto de os nitroso-alquenos **1.103** e **1.94b** serem mais reativos pois deram origem aos respetivos produtos **1.117a** e **1.117c** com rendimentos, de 52 e 64%, respetivamente, com um menor tempo de reação. O ciclo-adiuto **1.117b** foi obtido com menor rendimento em relação aos outros, no entanto, aumentando a quantidade de dienófilo e o tempo de reação levou a uma melhoria do rendimento. Posteriormente, também foram estudadas as reações de abertura do anel de oxazina, com o objetivo de obter as respetivas oximas de cadeia aberta **1.118**. Para tal, colocaram uma solução de oxazina em diclorometano em agitação à temperatura ambiente, ou a refluxo. De um modo geral, os resultados obtidos foram muito bons, havendo uma conversão quase completa para a oxima respetiva.



Esquema 1.30.

**Capítulo 2. Reações de hetero-Diels-Alder na
síntese de furanos funcionalizados**

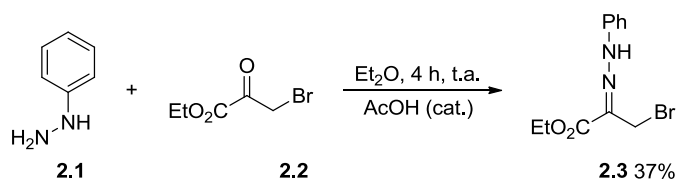
O trabalho apresentado neste capítulo centra-se no estudo das reações de hetero-Diels-Alder de azo- e nitroso-alquenos com furano e derivados, com o intuito de formar novas tetra-hidrofuropiridazinas e furo-oxazinas (Esquema 2.1). De modo a sintetizar estes ciclo-aductos, os heterodienos são gerados *in situ* via desidro-halogenação dos correspondentes compostos α -halogenados sendo intercetados pelo furano e derivados. Ao estudar este tipo de reatividade, também podem ser obtidas as hidrazonas e oximas de cadeia aberta, por uma reação de abertura de anel e consequente re-aromatização do anel de furano.



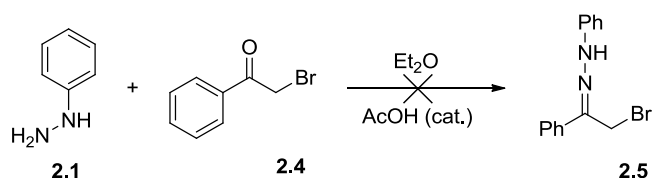
2.1. Reações de hetero-Diels-Alder de azo-alquenos e furanos

Este trabalho de investigação foi iniciado com a síntese de α -halo-hidrazonas arílicas como precursores de azo-alquenos, com o objetivo de gerar novas tetra-hidropiridazinas via reação de hetero-Diels-Alder. De modo a obter as hidrazonas, foram adaptados alguns procedimentos descritos na literatura.^{45,46}

Inicialmente procedeu-se à síntese da α -halo-hidrazona **2.3**, por condensação da fenil-hidrazina (**2.1**) com o bromopiruvato de etilo (**2.2**), em éter etílico catalisada por ácido acético (Esquema 2.2). Como o rendimento obtido não era o desejado, foi realizado outro ensaio utilizando o etanol como solvente, mas não se observou aumento do rendimento com alteração do solvente. Foi ainda levado a cabo um ensaio seguindo um procedimento adaptado para a síntese de hidrazonas arílicas, utilizando dietil fosfito como solvente, mas esta alteração também não conduziu a resultados satisfatórios.⁴⁶

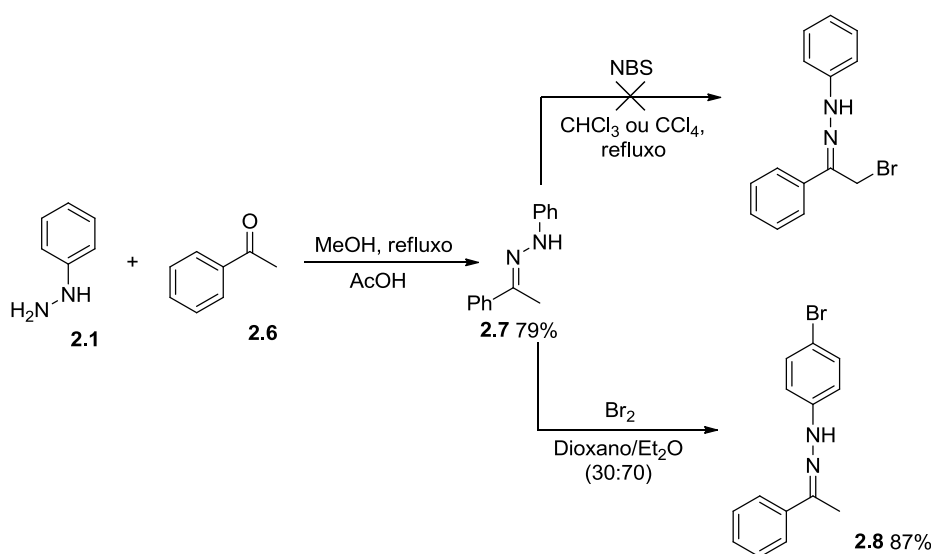


Em seguida, a síntese da α -halo-hidrazona diarílica **2.5** também foi explorada seguindo o método anterior, mas não foi possível obter qualquer produto resultante da condensação entre a fenil-hidrazina e a 2-bromoacetofenona (**2.4**) (Esquema 2.3). Foram realizados vários ensaios alterando o solvente, o ácido e tempos de reação, mas não foi possível obter o produto desejado.



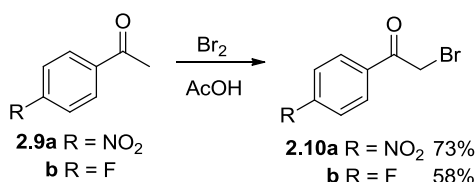
Esquema 2.3.

Optou-se assim por estudar outra via para a obtenção da α -halo-hidrazona **2.5**, que consistiu na condensação entre a fenil-hidrazina e a acetofenona (**2.6**), com uma posterior bromação da hidrazona **2.7**. A condensação realizada em metanol a refluxo e ácido acético, deu origem à hidrazona esperada com 79% de rendimento, no entanto a bromação não correu como desejado. Dos dois métodos utilizados para a bromação da hidrazona **2.7**, utilizando a *N*-bromosuccinamida em clorofórmio ou tetracloreto de carbono em refluxo, não se obteve qualquer produto. Utilizando bromo molecular numa mistura de dioxano/éter etílico (30:70) a bromação ocorreu no anel aromático da posição 1 da hidrazona, dando origem ao composto **2.8**, com 87% de rendimento (Esquema 2.4).



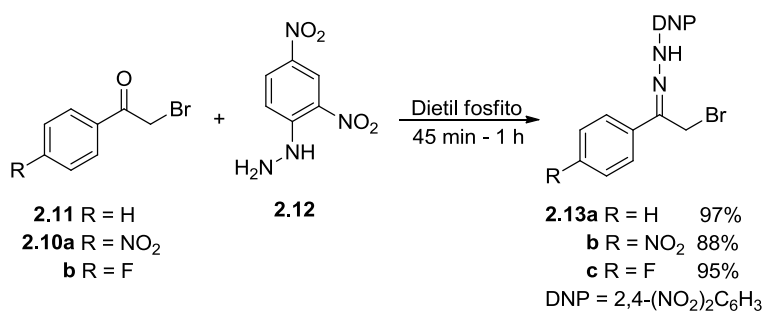
Esquema 2.4.

Visto que a formação de α -halo-hidrazonas derivadas da fenil-hidrazina não levou aos resultados desejados, avançou-se para a síntese de α -halo-hidrazonas diarílicas derivadas da 2,4-dinitrofenil-hidrazina. No entanto, foi necessário sintetizar os compostos carbonílicos α -halogenados. Para esse fim, efetuou-se a bromação dos compostos carbonílicos **2.9a** e **2.9b**, com bromo e ácido acético, levando à obtenção dos compostos **2.10a** e **2.10b** com 73% e 58% de rendimento, respetivamente (Esquema 2.5).



Esquema 2.5.

Em seguida, utilizando um método descrito na literatura, realizaram-se as reações de condensação da 2,4-dinitrofenil-hidrazina **2.12** e dos respetivos compostos carbonílicos α -halogenados **2.10** e **2.11**, tendo o dietil fosfito como solvente.⁴⁶ Todas as reações foram bastante rápidas, com duração máxima de 1 hora, sendo que a reação entre a 2-bromoacetofenona (**2.11**) e a hidrazina **2.12** foi aquela que conduziu ao melhor resultado, dando origem à α -halo-hidrazona **2.13a** com um rendimento de 97% (Esquema 2.6). Utilizando os compostos carbonílicos **2.10a** e **2.10b**, as reações também deram origem aos produtos desejados **2.13a** e **2.13c** com bons rendimentos, de 88% e 95%, respetivamente.

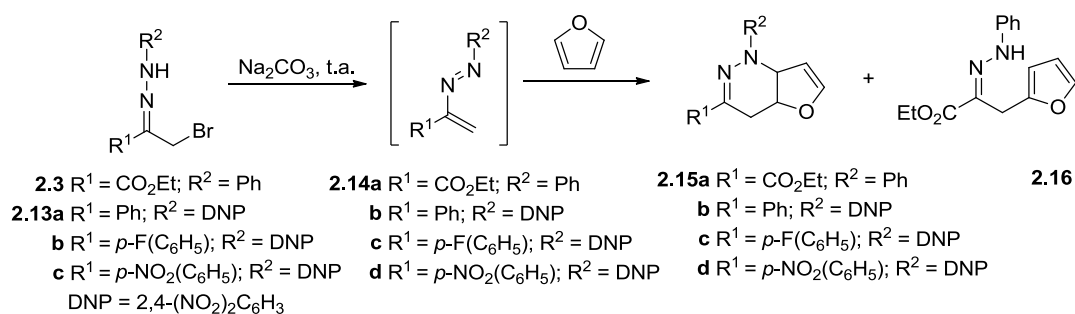


Esquema 2.6.

Uma vez obtidos os precursores dos azo-alquenos, estudou-se a sua reatividade com o furano e seus derivados. O estudo teve início com as reações entre os azo-alquenos **2.14**, preparados *in situ* através do tratamento das α -halo-hidrazonas correspondentes com carbonato de sódio, e intercetados pelo furano (Tabela 2.1).

Com o intuito de obter o ciclo-adiuto **2.15b**, foi realizada a reação de ciclo-adição do azo-alqueno **2.14b** com o furano, já descrita por Gilchrist, tendo sido obtido o composto pretendido com 76% de rendimento (Reação 3). Esta mesma reação também foi abordada utilizando uma menor quantidade de dienófilo, no entanto, o rendimento para o ciclo-adiuto **2.15b** diminuiu para valores de 12% e 34%, e além disso, foi possível isolar o composto **2.17**, resultante da auto-condensação do azo-alqueno **2.14b** (Reações 1 e 2). A adição da hidrazona nas Reações 2 e 3 foi feita em porções, garantindo assim que exista baixa concentração de azo-alqueno no meio reacional, evitando reações de dimerização e tornando com isto a interceção do dienófilo mais eficaz.

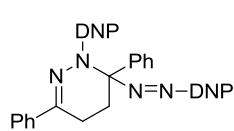
A reação do azo-alqueno **2.14a** com um excesso de furano em diclorometano à temperatura ambiente durante 18 horas, originou o ciclo-adiuto **2.15a** com rendimento de 72%, conjuntamente com a hidrazona de cadeia aberta **2.16** (6%) (Reação 4). A hidrazona de cadeia aberta **2.16** é resultado da abertura do anel de tetra-hidropiridazina **2.15a** e consequente re-aromatização do anel de furano. Nestes ensaios com o azo-alqueno **2.14a** e o furano, foi detetado um composto que segundo os dados espectroscópicos disponíveis, indica ser o composto **2.18** (3% de rendimento), resultante de uma segunda reação de hetero-Diels-Alder ao ciclo-adiuto **2.15a**. Foram também realizados dois ensaios sem solvente, com o azo-alqueno **2.14a** e o furano, originando o produto esperado com rendimentos de 70% e 85% (Reações 5 e 6).

Tabela 2.1. Reações de hetero-Diels-Alder dos azo-alquenos **2.14** com o furano.


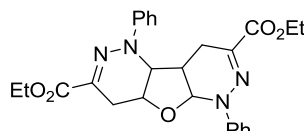
Reação	Hidrazona	Dienófilo	Condições de reação	Produtos
1	2.13a	10 equiv.	DCM, 24 h	2.15b (12%) ^b
2	2.13a	10 equiv.	DCM, 24 h	2.15b (34%) ^{a, b}
3	2.13a	100 equiv.	DCM, 24 h	2.15b (76%) ^a
4	2.3	100 equiv.	DCM, 18 h	2.15a (72%) + 2.16 (6%)
5	2.3	40 equiv.	Sem solvente, 23 h	2.15a (70%) ^a + 2.16 (3%)
6	2.3	80 equiv.	Sem solvente, 25 h	2.15a (85%) ^a
7	2.3	20 equiv.	Água, 22 h	-----
8	2.13b	100 equiv.	DCM, 48 h	2.15c (81%) ^a
9	2.13c	100 equiv.	DCM, 7.5 h	2.15d (73%) ^a

^a Adição faseada da hidrazona

^b Também foi isolado o produto de auto-condensação **2.17**



2.17



2.18

Recentemente, têm sido abordadas as reações de ciclo-adição em água, uma vez que esta é um solvente que pode ser obtido a baixos custos e não traz qualquer perigo para o meio ambiente, e além disso podem observar-se diferenças em termos de reatividade e seletividade.⁴⁷ Tem sido observado que as reações Diels-Alder de azo-alquenos com dienófilos ricos em elétrons podem ser mais rápidas, com melhores rendimentos e com um isolamento mais fácil. Tendo em conta todos estes benefícios, foi realizada uma tentativa de ciclo-adição entre o azo-alqueno **2.14a** e o furano, em água (Reação 7). No entanto, após 22 horas de reação a hidrazona de partida tinha sido consumida, mas não se observou a formação do produto esperado. Posteriormente, as reações de azo-alquenos em que o anel aromático da posição 3 contém substituintes atratores de elétrons na posição *para* do mesmo

(**2.14c** e **2.14d**), com o furano em diclorometano à temperatura ambiente, conduziu aos ciclo-actos **2.15c** e **2.15d** com rendimentos de 81% e 73%, respetivamente (Reações 8 e 9).

Na Figura 2.1, estão representados os espectros de RMN protónico do ciclo-actos **2.15a** (em cima) e da respetiva hidrazona de cadeia aberta **2.16** (em baixo). Com isto, é possível verificar as diferenças a nível de RMN protónico entre ambos os produtos, assim como identificar os sinais característicos a este tipo de sistemas bicíclicos e às hidrazonas de cadeia aberta oriundas da abertura do anel de tetra-hidropiridazina. A maior diferença e talvez a mais fácil de observar, diz respeito ao $-\text{CH}_2-$ que se liga ao anel de furano. Quando se está na presença do ciclo-actos vão observar-se dois sinais, pois esses dois protões são diastereotópicos, devido ao centro quiral formado na reação de Diels-Alder. Por outro lado, se o produto for a hidrazona de cadeia aberta esses mesmos protões vão aparecer como um singlete na região dos 4 ppm. Além das diferenças já referidas, pode ainda observar-se pela Figura 2.1 que, no caso do ciclo-actos vão ter-se sinais mais complexos com desvios químicos entre 5 – 5.30 ppm, devido à fusão do sistema bicíclico, e para a hidrazona pode ver-se o sinal característico do NH aos 8.5 ppm.

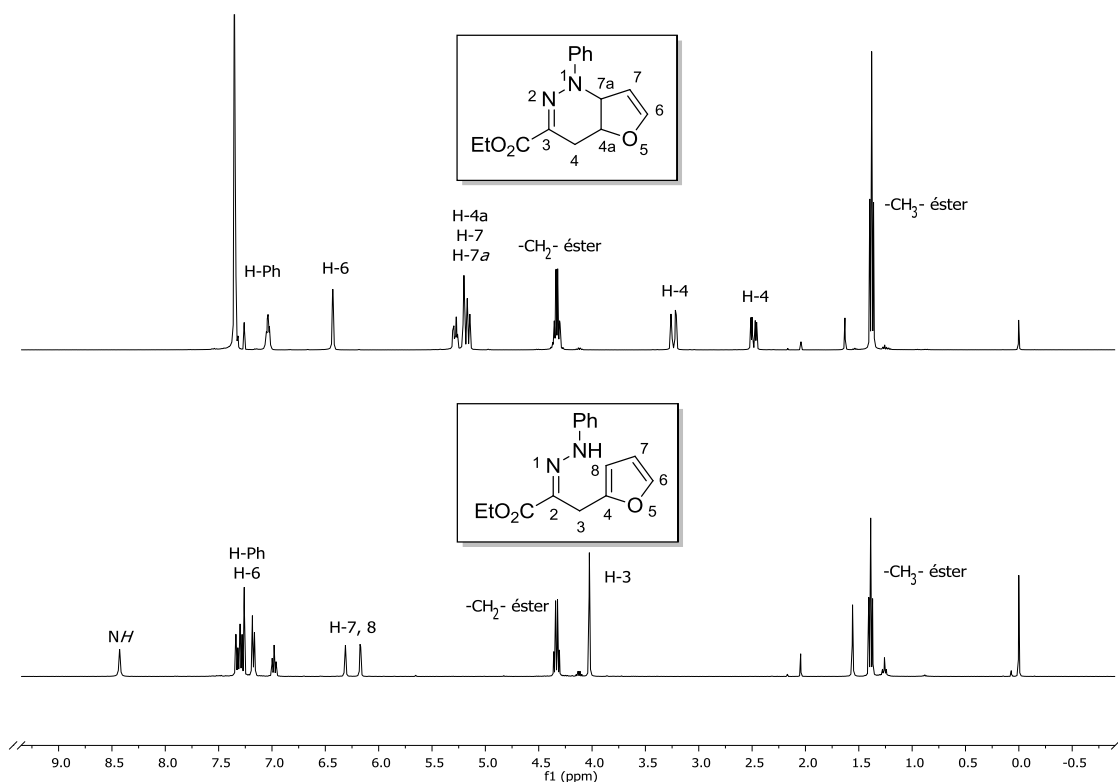
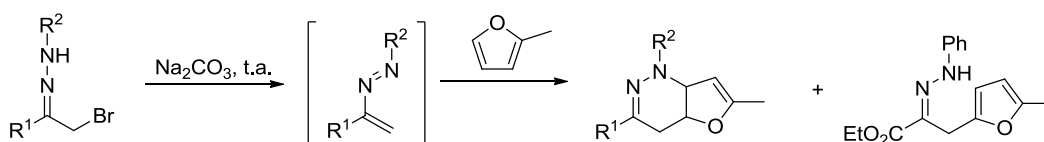


Figura 2.1. Espectro de RMN ^1H do composto **2.15a** (em cima), e do composto **2.16** (em baixo).

Em seguida, as reações de hetero-Diels-Alder de azo-alquenos foram estendidas para outro dienófilo, o 2-metilfurano (Tabela 2.2). Numa primeira abordagem à ciclo-adição entre o azo-alqueno **2.14a** e o 2-metilfurano, obteve-se apenas a hidrazona de cadeia aberta **2.20** com 9% de rendimento (Reação 1). Com um aumento no excesso de dienófilo, foi possível melhorar o rendimento da hidrazona **2.20** para 23% (Reação 2). No entanto, realizando uma adição faseada da α -halo-hidrazona (**2.3**), e com um aumento do tempo de reação para 24 horas, o ciclo-adiuto **2.19a** foi obtido com rendimento de 54% a par da hidrazona de cadeia aberta **2.20** com 3% de rendimento (Reação 3).

A síntese das tetra-hidrofuropiridazinas derivadas de azo-alquenos com um grupo di-nitrofenilo **2.14b-d** na posição 1 deram origem aos ciclo-adiutos esperados, com bons rendimentos. A reação do azo-alqueno **2.14b** e o 2-metilfurano deu origem ao ciclo-adiuto **2.19b** com rendimento muito baixo, tendo sido isolada uma grande quantidade do produto de auto-condensação do azo-alqueno **2.14b**, provavelmente devido à adição muito rápida de hidrazona (Reação 4). A adição mais lenta de hidrazona ao meio reacional traduz-se numa melhoria significativa do rendimento do produto **2.19b**, obtido com 63% de rendimento (Reação 5). Usando o 2-metilfurano como solvente e reagente, obteve-se o ciclo-adiuto **2.19b** com um rendimento de 78% (Reação 6). No entanto, não se aplicam estas condições aos restantes derivados devido à utilização de uma grande quantidade de 2-metilfurano, e à difícil recuperação do mesmo. Da reação dos azo-alquenos **2.14c** e **2.14d** com o 2-metilfurano, isolaram-se os ciclo-adiutos **2.19c** e **2.19d**, com rendimentos de 44% e 55%, respetivamente (Reações 7 e 8).

Tabela 2.2. Reações de hetero-Diels-Alder dos azo-alquenos **2.14** com o 2-metilfurano.


2.3 R¹ = CO₂Et; R² = Ph **2.14a** R¹ = CO₂Et; R² = Ph **2.19a** R¹ = CO₂Et; R² = Ph **2.20**
2.13a R¹ = Ph; R² = DNP **b** R¹ = Ph; R² = DNP **b** R¹ = Ph; R² = DNP
b R¹ = *p*-F(C₆H₅); R² = DNP **c** R¹ = *p*-F(C₆H₅); R² = DNP **c** R¹ = *p*-F(C₆H₅); R² = DNP
c R¹ = *p*-NO₂(C₆H₅); R² = DNP **d** R¹ = *p*-NO₂(C₆H₅); R² = DNP **d** R¹ = *p*-NO₂(C₆H₅); R² = DNP
 DNP = 2,4-(NO₂)₂C₆H₃

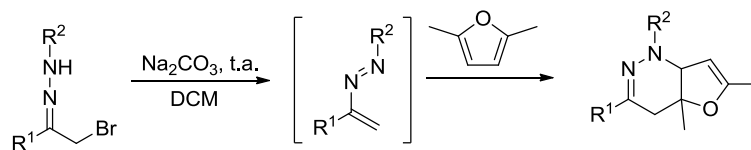
Reação	Hidrazona	Dienófilo	Condições de reação	Produtos
1	2.3	2 equiv.	DCM, 18 h	2.20 (9%)
2	2.3	17 equiv.	DCM, 18 h	2.20 (23%)
3	2.3	17 equiv.	DCM, 24 h	2.19a (54%) + 2.20 (3%) ^a
4	2.13a	17 equiv.	DCM, 25 h	2.19b (6%) ^b
5	2.13a	17 equiv.	DCM, 32 h	2.19b (63%) ^a
6	2.13a	40 equiv.	Sem solvente, 30 h	2.19b (78%) ^a
7	2.13b	17 equiv.	DCM, 22 h	2.19c (44%) ^a
8	2.13c	17 equiv.	DCM, 7 h	2.19d (55%) ^a

^a Adição faseada da hidrazona

^b Também foi isolado o produto de auto-condensação **2.17**

O estudo das reações de hetero-Diels-Alder de azo-alquenos terminou com a utilização do 2,5-dimetilfurano como dienófilo. Por análise da Tabela 2.3, pode concluir-se que a utilização deste dienófilo foi a que conduziu aos melhores resultados, com rendimentos entre 50% e 94%. A reação do azo-alqueno **2.14a** com 2,5-dimetilfurano levou à formação eficiente do ciclo-aducto **2.21a**, com rendimento de 50% (Reação 1). O aumento do tempo de reação originou um aumento significativo no rendimento para 84% (Reação 2). No que diz respeito às ciclo-adições com azo-alquenos contendo um grupo aromático na posição 3 (**2.14b-d**), obtiveram-se os ciclo-aductos esperados com rendimentos elevados (59%-94%) (Reações 3-5). Nestes casos, utilizando o 2,5-dimetilfurano não são obtidas as hidrazonas de cadeia aberta, pois a abertura do anel de furano está bloqueada pelo grupo metilo na posição 4a.

Tabela 2.3. Reações de hetero-Diels-Alder dos azo-alquenos **2.14** com o 2,5-dimetilfurano.



2.3 R¹ = CO₂Et; R² = Ph **2.14a** R¹ = CO₂Et; R² = Ph **2.21a** R¹ = CO₂Et; R² = Ph
2.13a R¹ = Ph; R² = DNP **b** R¹ = Ph; R² = DNP **b** R¹ = Ph; R² = DNP
b R¹ = *p*-F(C₆H₅); R² = DNP **c** R¹ = *p*-F(C₆H₅); R² = DNP **c** R¹ = *p*-F(C₆H₅); R² = DNP
c R¹ = *p*-NO₂(C₆H₅); R² = DNP **d** R¹ = *p*-NO₂(C₆H₅); R² = DNP **d** R¹ = *p*-NO₂(C₆H₅); R² = DNP
DNP = 2,4-(NO₂)₂C₆H₃

Reação	Hidrazona	Dienófilo	Tempo de reação	Produtos
1	2.3	15 equiv.	8 h	2.21a (50%) ^a
2	2.3	15 equiv.	24 h	2.21a (84%) ^a
3	2.13a	15 equiv.	23 h	2.21b (94%) ^a
4	2.13b	15 equiv.	7 h	2.21c (82%) ^a
5	2.13c	15 equiv.	7 h	2.21d (59%) ^a

^a Adição faseada da hidrazona

Na Figura 2.2, está representado um espectro de RMN protónico característico para este tipo de ciclo-aductos, obtidos através da reação de hetero-Diels-Alder de azo-alquenos e o 2,5-dimetilfurano. O espectro de RMN protónico corresponde à tetra-hidropiridazina **2.21a**, sendo que os sinais presentes no espectro podem ser facilmente atribuídos aos prótons correspondentes. Os prótons do grupo etilo do éster são identificados facilmente, e apresentam-se como um tripleto aos 1.39 ppm para o -CH₃, e o sinal do -CH₂- é um multiplete aos 4.33 ppm, possivelmente por ainda se fazer sentir o efeito do centro quiral. Aos 1.58 ppm e 1.71 ppm podem ver-se dois singletos correspondentes aos dois grupos metilo do furano. Uma característica comum neste tipo de ciclo-aductos são os dois dubletos aos 2.20 ppm e 3.28 ppm, que correspondem aos prótons diastereotópicos (H-4) do grupo metilénico da tetra-hidropiridazina. Os dois singletos a 4.73 ppm e 4.81 ppm dizem respeito ao próton da junção do sistema bicíclico e ao próton vinílico do 2,5-dimetilfurano (H-7a e H-7).

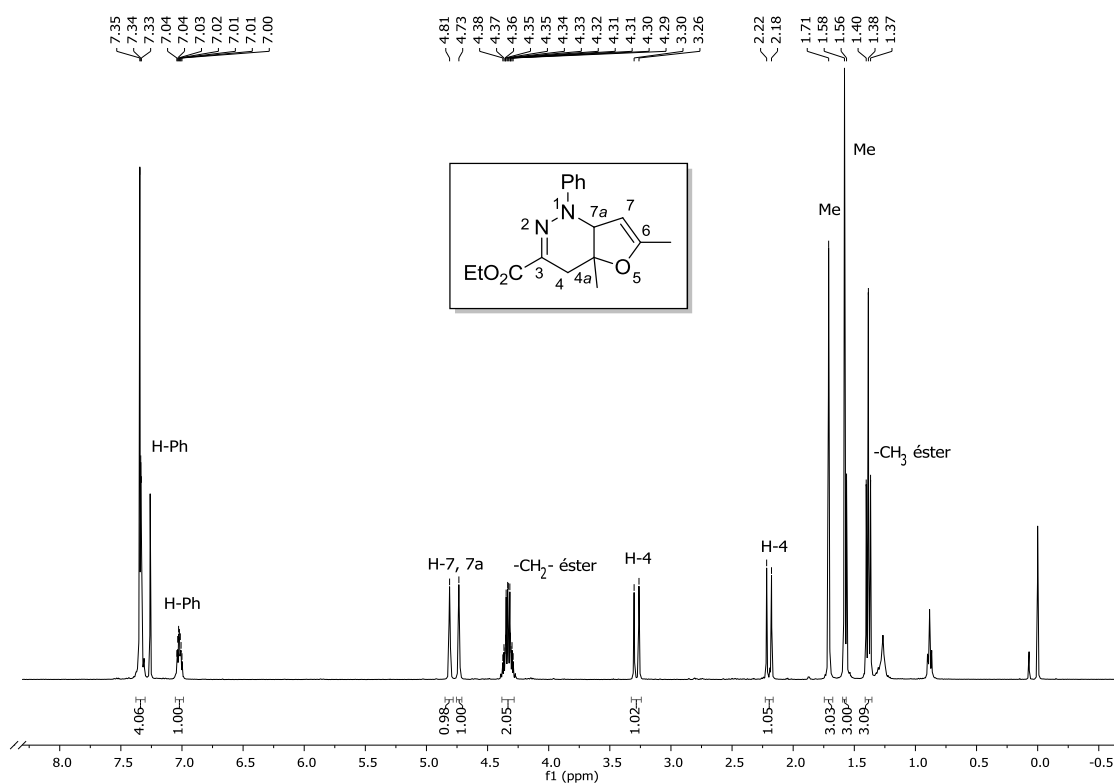


Figura 2.2. Espectro de RMN ^1H do composto **2.21a**.

Curiosamente, esta tetra-hidropiridazina mostrou-se um pouco lábil ao permanecer no tubo de RMN, pois após dois dias em solução de CDCl_3 o composto tinha evoluído para uma mistura complexa, na qual era possível identificar um carbonilo cetónico. A presença deste carbono pode confirmar-se pelo espectro de RMN de Carbono 13 onde este aparece com um desvio químico de 207.4 ppm. O espectro de RMN protónico também sofreu algumas alterações, tendo ficado muito mais complexo, no entanto, ainda é visível a presença dos sinais da tetra-hidropiridazina inicial (Figura 2.3).

O facto deste composto ter evoluído para um intermediário no qual estava presente um carbonilo, vai de acordo com a reatividade esperada para os estudos seguintes, onde se pretende quebrar o sistema bicíclico da tetra-hidrofuropiridazina dando origem a novas tetra-hidropiridazinas.

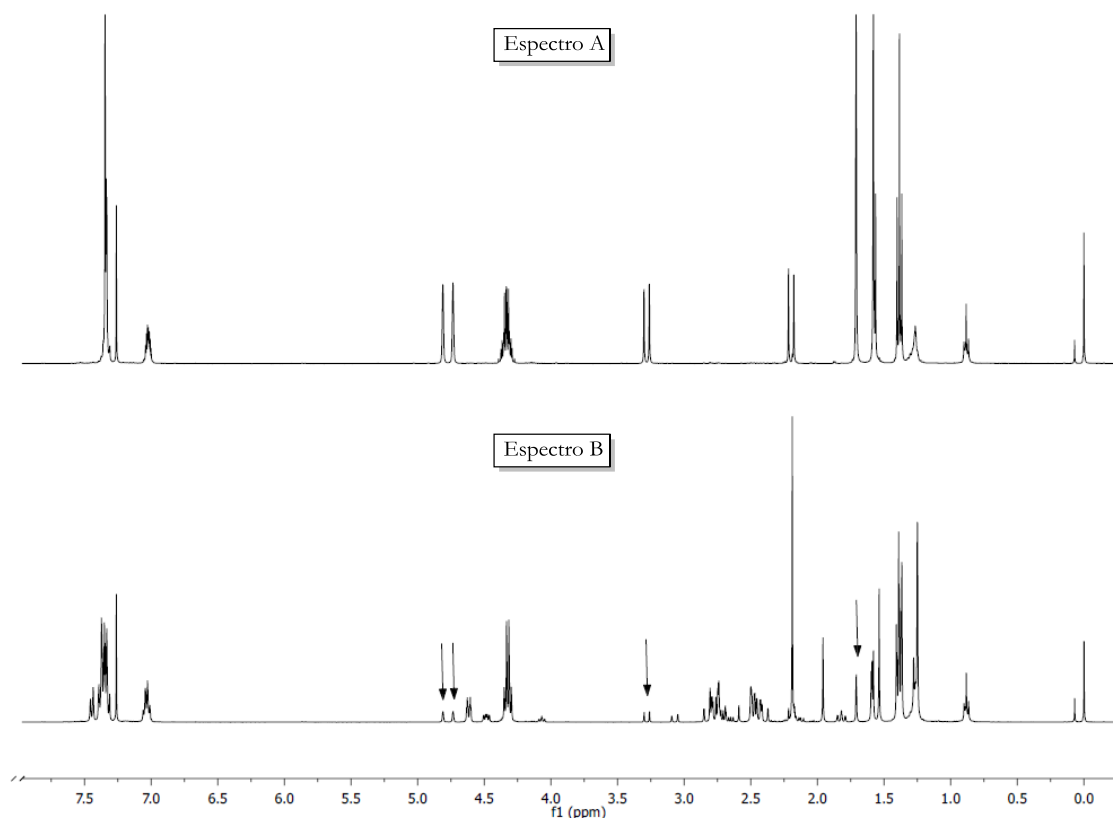
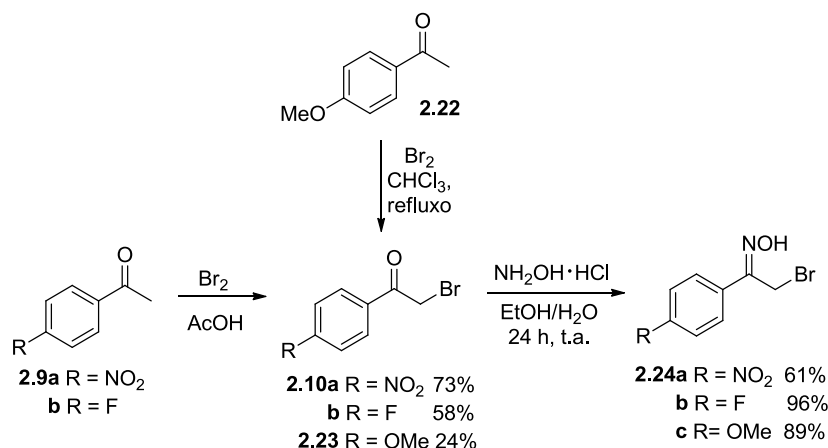


Figura 2.3. Espectro A: Espectro de RMN ¹H inicial do composto **2.21a**;
Espectro B: Espectro de RMN ¹H após 48 horas em solução de CDCl₃.

2.2. Reações de hetero-Diels-Alder de nitroso-alquenos e furanos

Para a síntese das α -halo-oximas precursores dos nitroso-alquenos, foram utilizados os compostos carbonílicos α -halogenados **2.10a** e **2.10b**, sintetizados de acordo com o Esquema 2.5 deste Capítulo. Partindo do composto carbonílico **2.22** e utilizando um método de bromação diferente, com clorofórmio a refluxo, foi obtido o composto carbonílico α -halogenado **2.23** com 24% de rendimento. Seguindo um procedimento descrito na literatura, fez-se a condensação dos compostos carbonílicos α -halogenados (**2.10a**, **2.10b** e **2.22**) com hidrocloreto de hidroxilamina, de modo a obter as α -halo-oximas **2.24a-c**, com rendimentos entre 61% e 96% (Esquema 2.7).³⁵

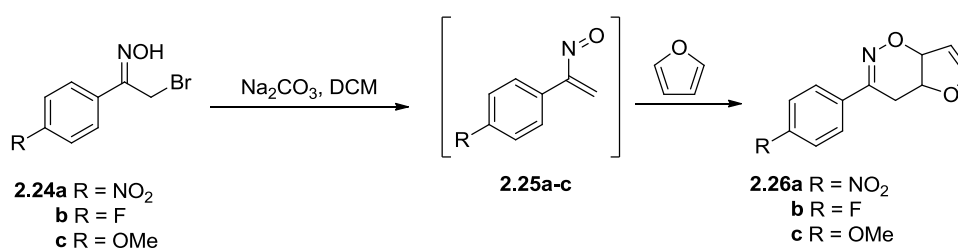


Esquema 2.7.

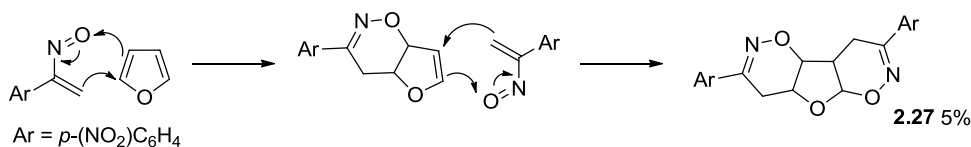
Uma vez obtidos os precursores para as reações de ciclo-adição, fomos estudar a sua reatividade com o furano e seus derivados. O estudo teve início com as reações entre os nitroso-alquenos **2.25** que são preparados *in situ* através do tratamento das α -halo-oximas correspondentes com carbonato de sódio, sendo intercetados pelo furano (Tabela 2.4).

A reação do nitroso-alqueno **2.25a** com o furano, em diclorometano durante 24 horas originou o ciclo-aducto **2.26a** com 84% de rendimento (Reação 1). O aumento do tempo reacional levou a um aumento do rendimento, pois o mesmo ciclo-aducto **2.26a** foi obtido com um rendimento de 92% quando a reação teve uma duração de 41 horas. À semelhança do que já tinha sido observado num ensaio anterior com azo-alquenos, foi possível isolar um produto secundário (**2.27**), com 5% de rendimento, que com base nas informações espectroscópicas poderá ser resultante de uma segunda ciclo-adição ao ciclo-aducto inicial **2.26a** (Reação 2). O facto de a segunda ciclo-adição ocorrer com uma regioquímica oposta, como se pode observar pelo Esquema 2.8, está em concordância com a reatividade observada para os di-hidrofuranos.⁴⁰

Tabela 2.4. Reações de hetero-Diels-Alder dos nitroso-alquenos **2.25** com o furano.



Reação	Oxima	Dienófilo	Tempo de reação	Produtos
1	2.24a	10 equiv.	24 h	2.26a (84%)
2	2.24a	10 equiv.	41 h	2.26a (92%) + 2.27 (5%)
3	2.24b	10 equiv.	23 h	2.26b (53%)
4	2.24c	10 equiv.	23 h	2.26c (7%)



Esquema 2.8.

Na Figura 2.4 está representado o espectro de RMN protónico que suporta a proposta de estrutura para o composto **2.27**. Pela análise do espectro, podem observar-se os protões H-4 correspondentes aos protões diastereotópicos resultantes da primeira ciclo-adição à molécula de furano. Como tal, os sinais complexos aos 2.61-2.75 ppm dizem respeito aos protões H-9. O protão H-9a apresenta-se como um multiplete aos 4.65-4.68 ppm, devido ao seu acoplamento com os protões H-5a, H-9 e H-9b. O protão H-5a, por ser vizinho de dois oxigénios e do seu acoplamento com H-9a apresenta um desvio químico de 6.90 ppm. Relativamente aos protões H-4a e H-9b correspondentes à junção do anel da primeira ciclo-adição, apresentam desvios químicos de 5.12-5.14 ppm e 5.29-5.30 ppm, respetivamente.

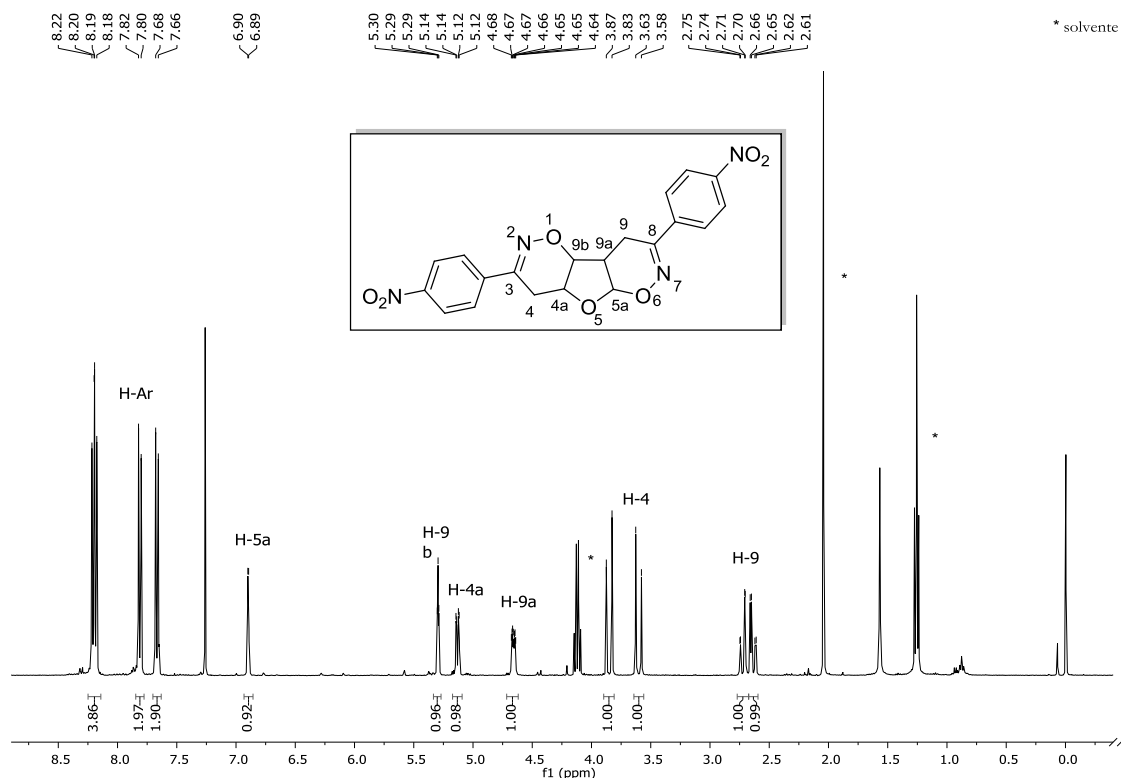
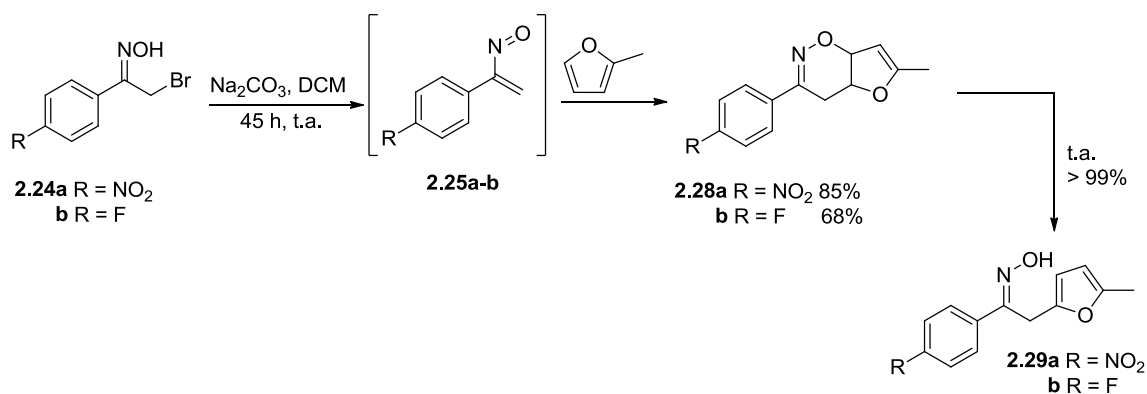


Figura 2.4. Espectro de RMN ¹H do composto **2.27**.

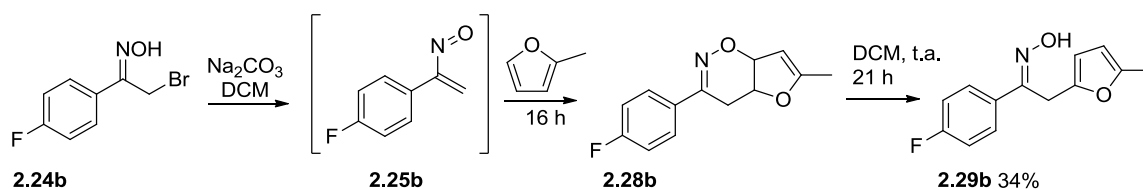
Utilizando o nitroso-alqueno **2.25b**, com um flúor na posição *para* do anel aromático, o rendimento obtido para o ciclo-aducto **2.26b** (53%) foi inferior comparativamente ao do ciclo-aducto **2.26a**. Foi ainda realizado um ensaio com um grupo doador de elétrons na mesma posição do anel aromático. Neste caso, o resultado não foi satisfatório tendo a reação de hetero-Diels-Alder dado origem ao ciclo-aducto **2.26c** com um rendimento muito baixo (7%) (Reação 4). O baixo rendimento para este derivado já seria de esperar, por se tratar de um heterodieno com um grupo substituinte doador de elétrons, e as reações de hetero-Diels-Alder do tipo inverso têm um aumento na reatividade quando o heterodieno tem substituintes atratores de elétrons. Tendo-se observado um rendimento tão baixo deste ciclo-aducto, resolveu-se não utilizar este derivado nos estudos posteriores.

Foram também estudadas as reações de hetero-Diels-Alder com o 2-metilfurano (Esquema 2.9). As reações entre os nitroso-alquenos **2.25a** e **2.25b** com o 2-metilfurano, durante 45 horas, deram origem aos produtos da reação de Diels-Alder (**2.28a** e **2.28b**), com rendimentos de 85% e 68%, respetivamente. No entanto, entre a sua purificação por cromatografia em coluna e a espectroscopia de RMN os ciclo-aductos evoluíram para as respetivas oximas de cadeia aberta **2.29**, tendo sido possível confirmar essa evolução por TLC.



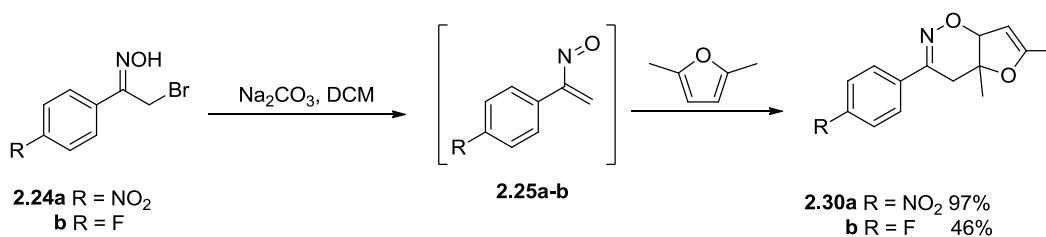
Esquema 2.9.

Em seguida, foi abordada uma tentativa de síntese direta da oxima de cadeia aberta **2.29b** (Esquema 2.10). Para isso, fez-se reagir em diclorometano a oxima **2.24b** com carbonato de sódio, de modo a gerar *in situ* o nitroso-alqueno **2.25b**, e interceptado pelo 2-metilfurano. Consumida toda a oxima, procedeu-se à remoção do carbonato de sódio e deixou-se a mistura reacional em agitação durante mais 21 horas. Com isto, foi possível obter a oxima de cadeia aberta **2.29b** com 34% de rendimento.



Esquema 2.10.

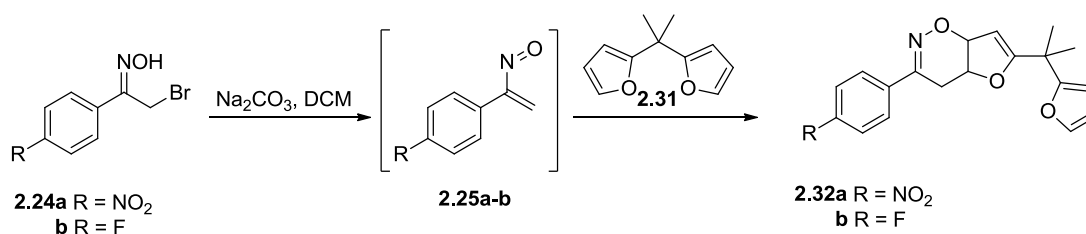
As reações de ciclo-adição de nitroso-alquenos foram estendidas a outro derivado do furano, o 2,5-dimetilfurano (Esquema 2.11). O melhor resultado foi obtido na reação do azo-alqueno com o grupo *p*-nitrofenilo como substituinte da posição 3, que originou o ciclo-aducto **2.30a** com 97% de rendimento. Levando a cabo a reação utilizando o nitroso-alqueno **2.25b**, foi obtido o ciclo-aducto **2.30b** com um rendimento de 46%. Assim como tinha sido observado para a tetra-hidrofuropiridazina **2.21a** (Figura 2.3), estes compostos mostraram alguma labilidade quando presentes numa solução de CDCl₃, tendo evoluído para intermediários cetónicos.



Esquema 2.11.

Por fim, foi testada a reatividade dos nitroso-alquenos com um quarto dienófilo, o difurano **2.31** (Tabela 2.5). À semelhança do que foi realizado nas reações de ciclo-adição estudadas anteriormente, fez-se reagir as oximas com carbonato de sódio em suspensão, de modo a gerar *in situ* as espécies intermediárias que foram intercetadas pelo difurano, dando origem aos respetivos ciclo-adtuctos. Numa primeira abordagem, com os nitroso-alquenos **2.25a** e **2.25b**, com um excesso de difurano (2 equivalentes), foram obtidos os ciclo-adtuctos **2.32a** e **2.32b** com rendimentos de 35% e 17%, respetivamente (Reações 1 e 3). No entanto, com o objetivo de melhorar o rendimento, aumentou-se o excesso de difurano para 5 equivalentes, tendo conduzido a um aumento nos rendimentos obtidos para 44% e 38%, respetivamente (Reações 2 e 4).

Tabela 2.5. Reações de hetero-Diels-Alder dos nitroso-alquenos **2.25** com o bisfurano.



Reação	Oxima	Dienófilo	Tempo de reação	Produtos
1	2.24a	2 equiv.	63,5 h	2.32a (35%)
2	2.24a	5 equiv.	16,5 h	2.32a (44%)
3	2.24b	2 equiv.	24 h	2.32b (17%)
4	2.24b	5 equiv.	22 h	2.32b (38%)

Comparativamente aos ciclo-adtuctos derivados do furano, 2-metilfurano e 2,5-dimetilfurano, os produtos (**2.32**) resultantes da reação de Diels-Alder de nitroso-alquenos com o bisfurano apresentam um espectro de RMN protónico com uma maior quantidade de sinais, devido à presença de um segundo anel de furano. De modo a ilustrar um espectro característico deste tipo de compostos, está representado na Figura 2.5 o espectro do ciclo-

aducto **2.32b**. Em conformidade ao que já foi referido na análise de outros espectros, alguns sinais são facilmente reconhecidos, tais como: os dois singletos referentes aos grupos metil (1.35 e 1.39 ppm), e os dois prótons diastereotópicos (H-4) que se apresentam como duplos dubletos (2.66-2.71 e 3.03-3.07 ppm). Na região dos 5 ppm encontram-se três sinais, sendo que dois deles dizem respeito aos dois prótons (H-4a e H-13a) da junção do anel (5.25-5.29 e 5.37-5.40 ppm), e o outro ao próton vinílico (H-13) a eles acoplado (4.88 ppm). Os três prótons da outra molécula de furano têm desvios químicos de 5.98 e 6.17 ppm (H-10 e H-9, respetivamente), e o próton α (H-8) tem um desvio químico de 7.13 ppm.

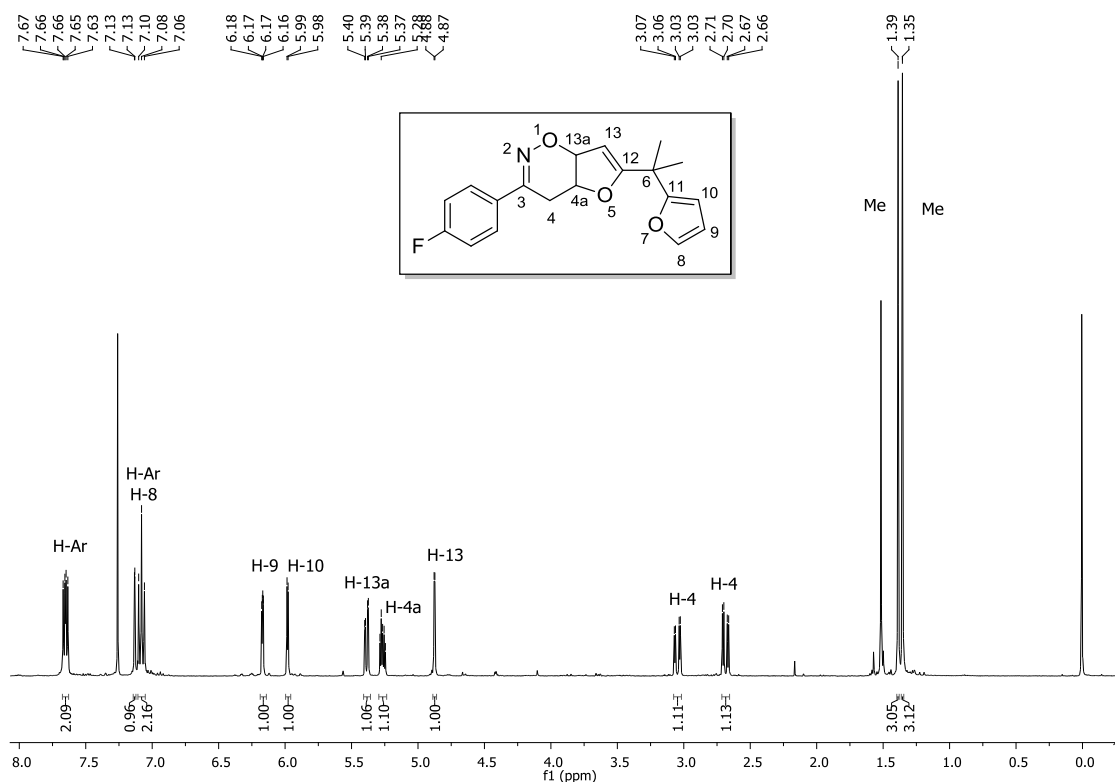
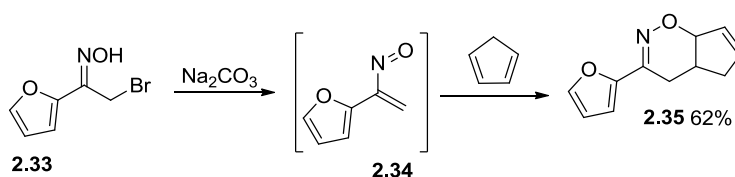


Figura 2.5. Espectro de RMN ¹H do composto **2.32b**.

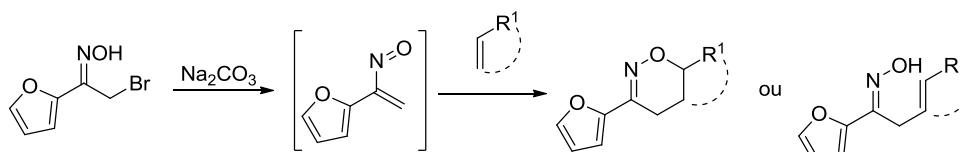
2.3. Reações de hetero-Diels-Alder do 3-furanil-nitroso-alqueno

Neste subcapítulo foram estudadas as reações de hetero-Diels-Alder do 3-furanil-nitroso-alqueno. O único exemplo descrito deste tipo de reações com um furano na posição 3 do nitroso-alqueno, foi publicado por Gilchrist, onde a oxima **2.33** na presença de carbonato de sódio, gerou *in situ* o nitroso-alqueno **2.34**, tendo este sido intercetado pelo

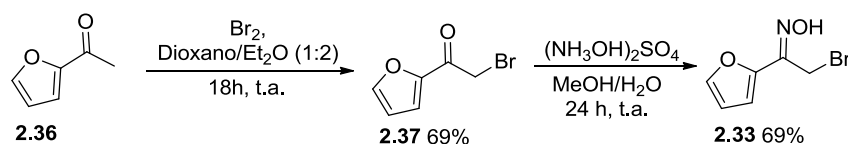
ciclopentadieno dando origem ao ciclo-aducto **2.35** com 62% de rendimento (Esquema 2.12).³⁵



Com isto, surgiu o interesse em estudar a ciclo-adição do nitroso-alqueno **2.34** com dienófilos diferentes, de modo a obter novas oxazinas ou as oximas correspondentes (Esquema 2.13).



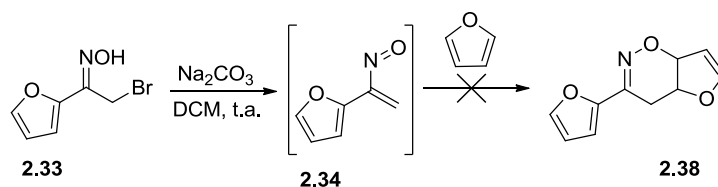
O trabalho de investigação foi então iniciado pela síntese do precursor necessário para gerar o 3-furanil-nitroso-alqueno. A síntese da α -halo-oxima **2.33** foi realizada através de um método descrito na literatura, seguindo a via sintética apresentada no Esquema 2.14.⁴⁸ Primeiramente, procedeu-se à bromação do 2-acetilfurano **2.36** tendo sido obtido o composto carbonílico α -halogenado **2.37** com bom rendimento (69%). O tratamento deste com sulfato de hidroxilamina em metanol/água conduziu à formação da α -halo-oxima **2.33** com 69% de rendimento.



Uma vez obtido o precursor do nitroso-alqueno **2.34**, foi estudar-se a sua participação em reações de Diels-Alder. O nitroso-alqueno **2.34** foi gerado *in situ* através do tratamento da oxima **2.33** com carbonato de sódio em diclorometano à temperatura ambiente. Inicialmente, pretendia-se efetuar a hetero-Diels-Alder do nitroso-alqueno **2.34** com o

furano (Tabela 2.6). Por isso, foram realizados três ensaios, onde se foi aumentando gradualmente a quantidade de dienófilo, assim como o tempo de reação. No entanto, não foi possível observar a formação do ciclo-aducto desejado (**2.38**) em nenhum dos três ensaios.

Tabela 2.6. Reações de hetero-Diels-Alder do nitroso-alqueno **2.34** com o furano.

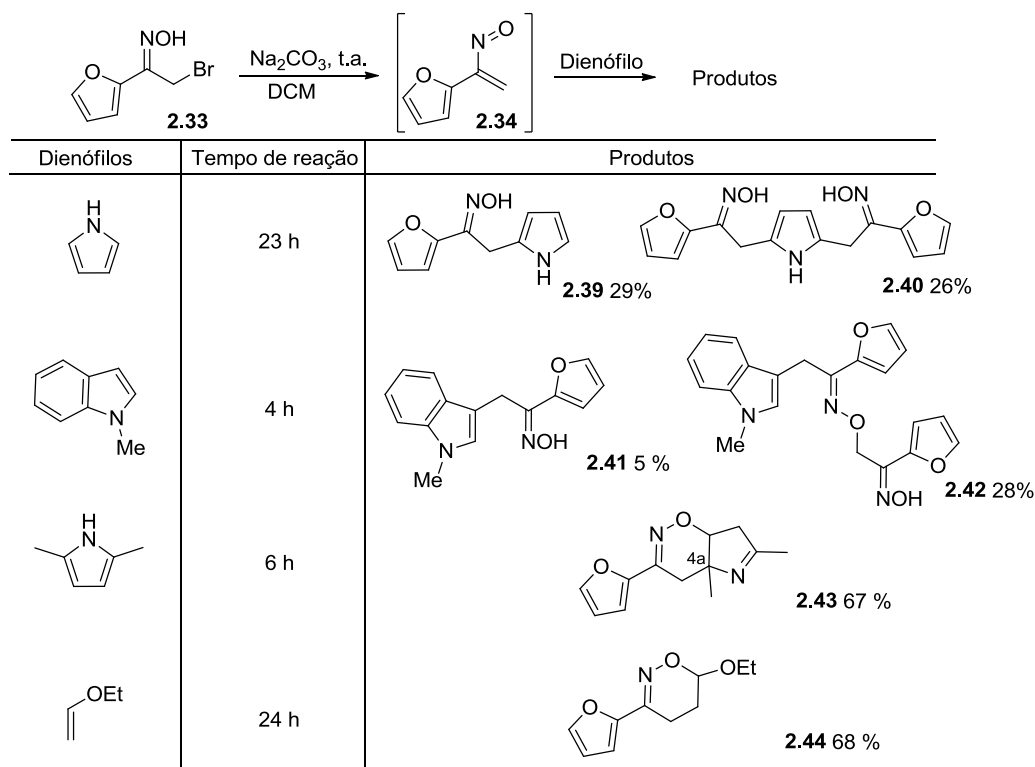


Reação	Dienófilo	Tempo de reação
1	2 equiv.	6 h
2	10 equiv.	16 h
3	56 equiv.	18 h

Visto que não foi observada reação com o furano, decidiu-se estudar as reações de hetero-Diels-Alder do nitroso-alqueno **2.34** com outros dienófilos que não fossem derivados do furano.

Como se pode ver pela Tabela 2.7, as reações de ciclo-adição conduziram a melhores resultados e compatíveis com a reatividade esperada, ao utilizar dienófilos heterocíclicos aromáticos ricos em elétrons, tais como: pirrole, *N*-metilindole e 2,5-dimetilpirrole. No caso do pirrole o ciclo-aducto da reação de Diels-Alder sofre uma reação de abertura de anel originando a oxima de cadeia aberta **2.39** com 29% de rendimento. Desta reação foi também possível isolar a bis-oxima **2.40**, resultante de uma segunda ciclo-adição à oxima **2.39**, com 26% de rendimento.

Tabela 2.7. Reações de hetero-Diels-Alder do nitroso-alqueno **2.34** com vários heterodienos



Na Figura 2.6 está representado o espectro de RMN protónico do aducto **2.39**, onde se observa aos 3.81 ppm o singlete correspondente aos protões H-2, o que nos indica que de facto estamos na presença da oxima de cadeia aberta, como é de esperar pela reatividade dos pirróis neste tipo de reações. Como o RMN foi realizado utilizando DMSO-d₆ como solvente, é possível observar aos 11.41 ppm o protão da oxima, e aos 10.55 ppm o sinal correspondente ao NH do pirrole. Entre os 5.5 ppm e o 8 ppm, estão os sinais para os restantes protões do pirrole e do furano. Os sinais com um maior desvio químico, de 7.30 ppm e 7.72 ppm, correspondem aos protões H-11 e H-10 do furano. Relativamente aos protões do pirrole, temos os dois duplos dubletos aos 6.54 ppm e 6.60 ppm, correspondentes ao protões H-5 e H-7, e por fim o protão H-6 tem o sinal correspondente aos 5.84 ppm. O sinal aos 5.67 corresponde ao protão H-12 do anel de furano.

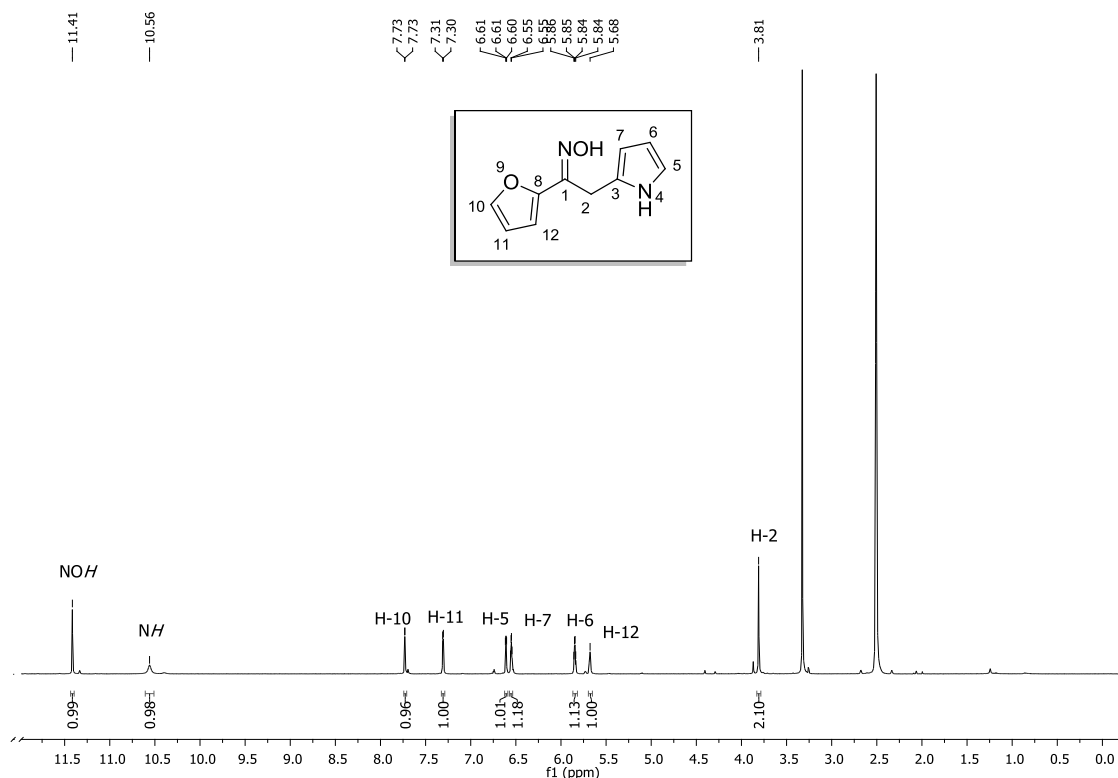


Figura 2.6. Espectro de RMN ^1H do composto **2.39**

O espectro de RMN protónico do bis-aducto **2.40** está representado na Figura 2.7. Por análise do mesmo, e como seria de esperar, pode observar-se o desaparecimento de alguns sinais, assim como a duplicação na integração de outros. O facto dos protões das duas oximas continuarem a apresentar apenas um sinal, com o dobro da integração, mostra a existência de uma bis-ciclo-adição ao pirrole, assim como uma simetria perfeita no composto obtido. O sinal correspondente aos protões do CH_2 passou a integrar o dobro, assim como os sinais correspondentes aos protões do furano (5.48 ppm, 7.30 ppm e 7.72 ppm). Esta proposta ainda pode ganhar mais ênfase ao verificar-se que o sinal do NH do pirrole continuou a ter a mesma integração, enquanto o sinal correspondente ao protão H-5 do pirrole desapareceu para se observar uma duplicação no sinal do protão H-7.

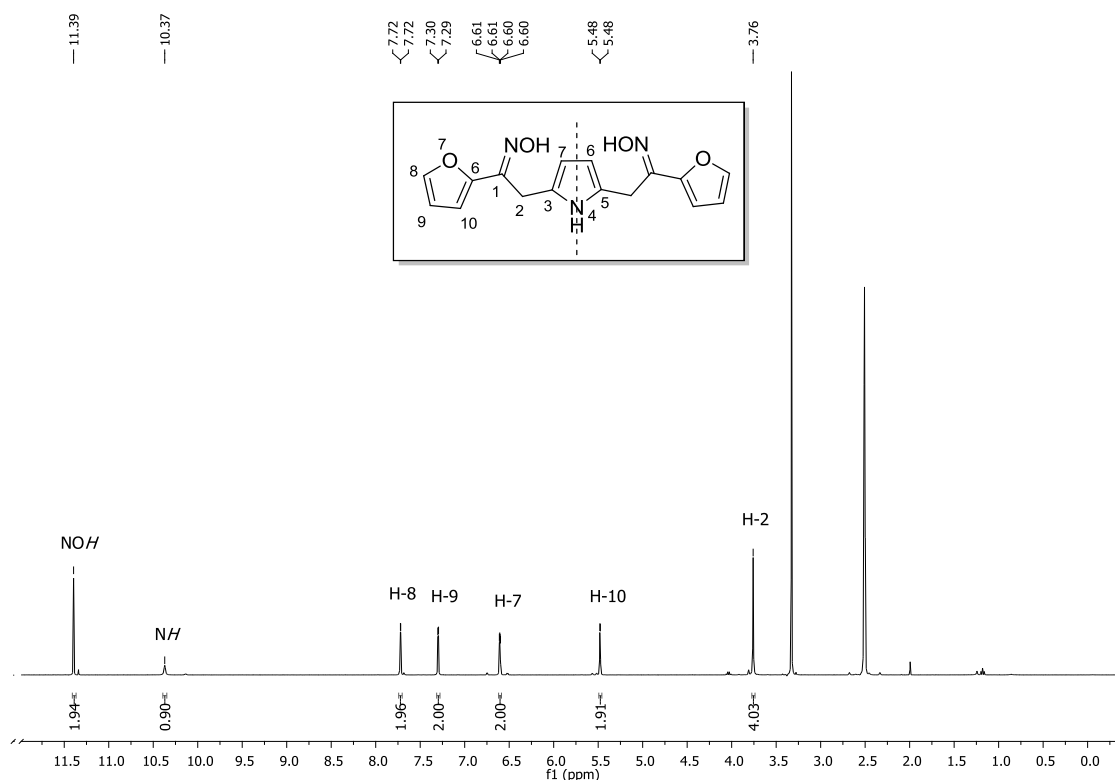


Figura 2.7. Espectro de RMN ¹H do composto **2.40**.

Como produto da reação com o *N*-metilindole foi obtida a oxima **2.41**, com muito baixo rendimento (5%). O produto maioritário desta reação, com 28% de rendimento, foi o composto **2.42** cuja formação pode ser racionalizada por uma *O*-alquilação da oxima **2.41**. A informação espectroscópica disponível, inclusive espectros de RMN bidimensionais, suporta a proposta de estrutura para este composto.

O espectro de RMN protônico da oxima **2.42** está representado na Figura 2.8. Pela análise do espectro podem ser identificados alguns sinais que vão de acordo com a estrutura proposta, tais como: os prótons do grupo metilo (3.69 ppm), dois singletos com desvios químicos de 3.95 ppm e 5.14 ppm correspondentes a dois prótons cada (H-2 e H-6), e o próton do grupo oxima (11.98 ppm). Os restantes sinais presentes no espectro são referentes aos 11 prótons aromáticos do indole e dos dois anéis de furano.

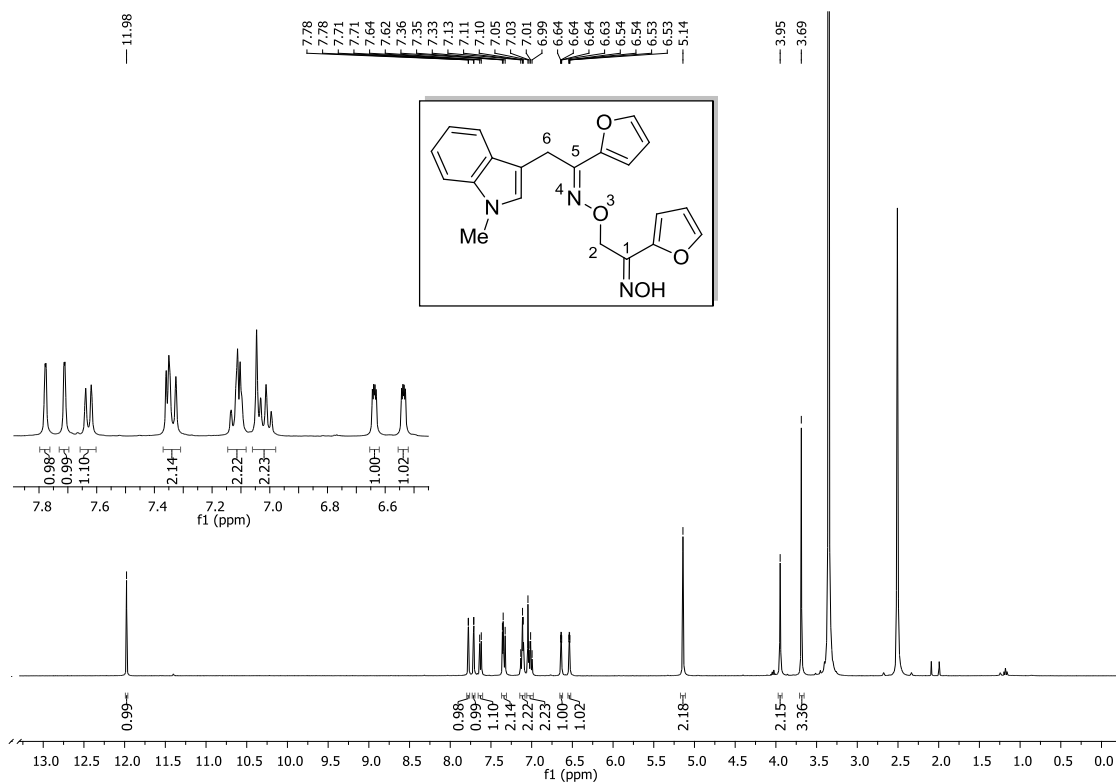


Figura 2.8. Espectro de RMN ^1H do composto **2.42**.

A análise dos espectros bidimensionais COSY e NOESY, apresentados nas Figuras 2.9 e 2.10, permitem observar um acoplamento entre os prótons H-6 e um próton aromático do indole, assim como uma proximidade espacial entre os mesmos. Pode afirmar-se que o próton aromático corresponde ao indole, pois como se pode verificar pelo espectro de NOESY, esse mesmo próton tem interação espacial com o grupo metilo do indole.

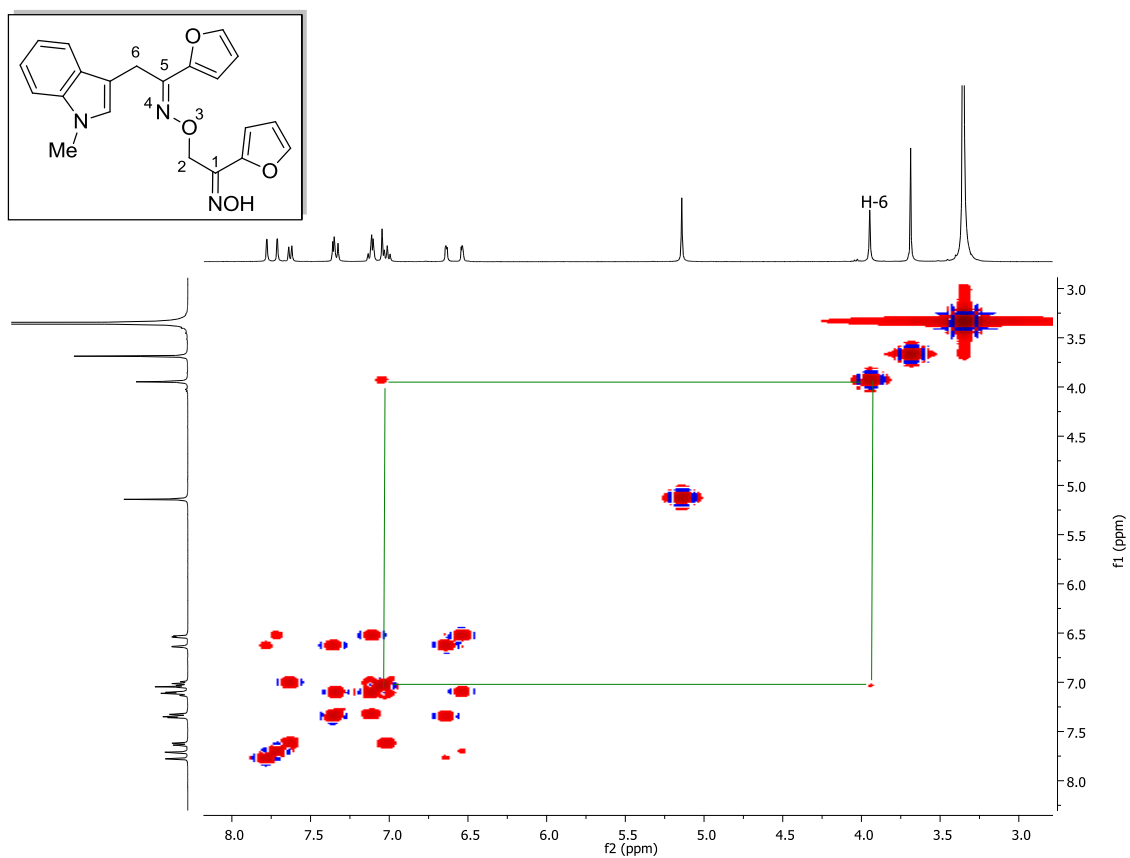


Figura 2.9. Expansão do espectro de COSY do composto 2.42.

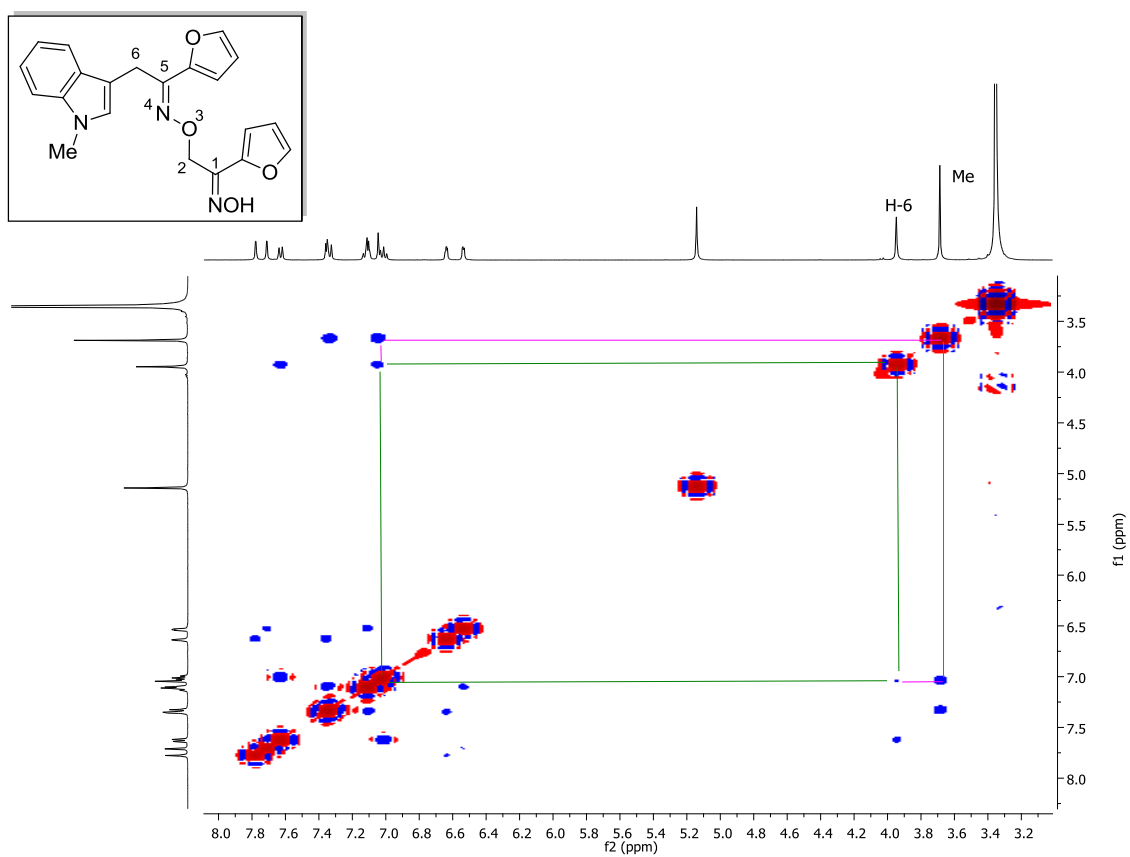


Figura 2.10. Expansão do espectro de NOESY do composto 2.42.

Nas Figuras 2.11 e 2.12, estão representadas expansões dos espectros bidimensionais de correlação heteronuclear, HMQC e HMBC, que permitem retirar mais informações de modo a corroborar a estrutura proposta. Pela análise do Espectro de HMQC, pode confirmar-se a atribuição correta dos prótons H-2 e H-6, pois o carbono correspondente ao próton H-2 apresenta um desvio químico superior devido à influência da eletronegatividade do oxigênio. Por fim, através da análise do espectro de HMBC podem ver-se correlações importantes. Como seria de esperar, os prótons H-6 revelam ter correlação com carbonos aromáticos, e com o C-5. Por outro lado, o próton da oxima mostra ter correlação com o C-1 (142.9 ppm), sendo que esse carbono também tem correlação com os prótons H-2. Os prótons H-2 mostram ainda ter correlação a longa distância com o C-5.

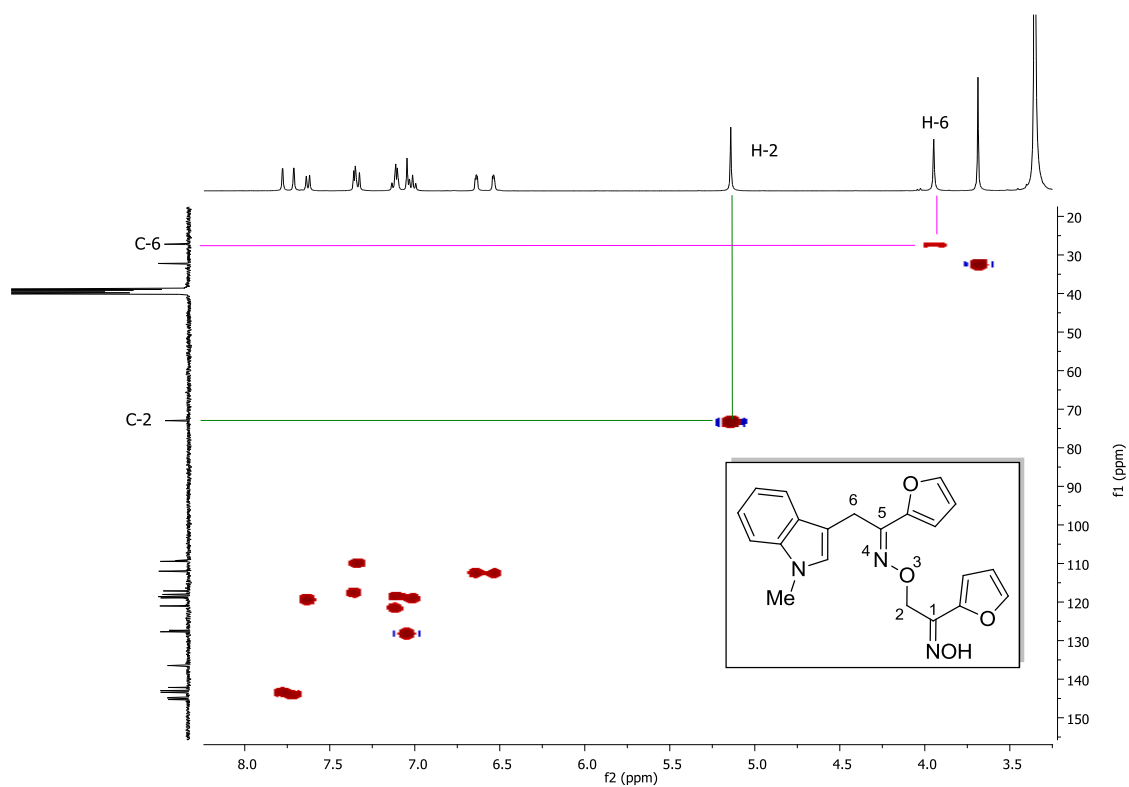


Figura 2.11. Expansão do espectro de HMQC do composto 2.42.

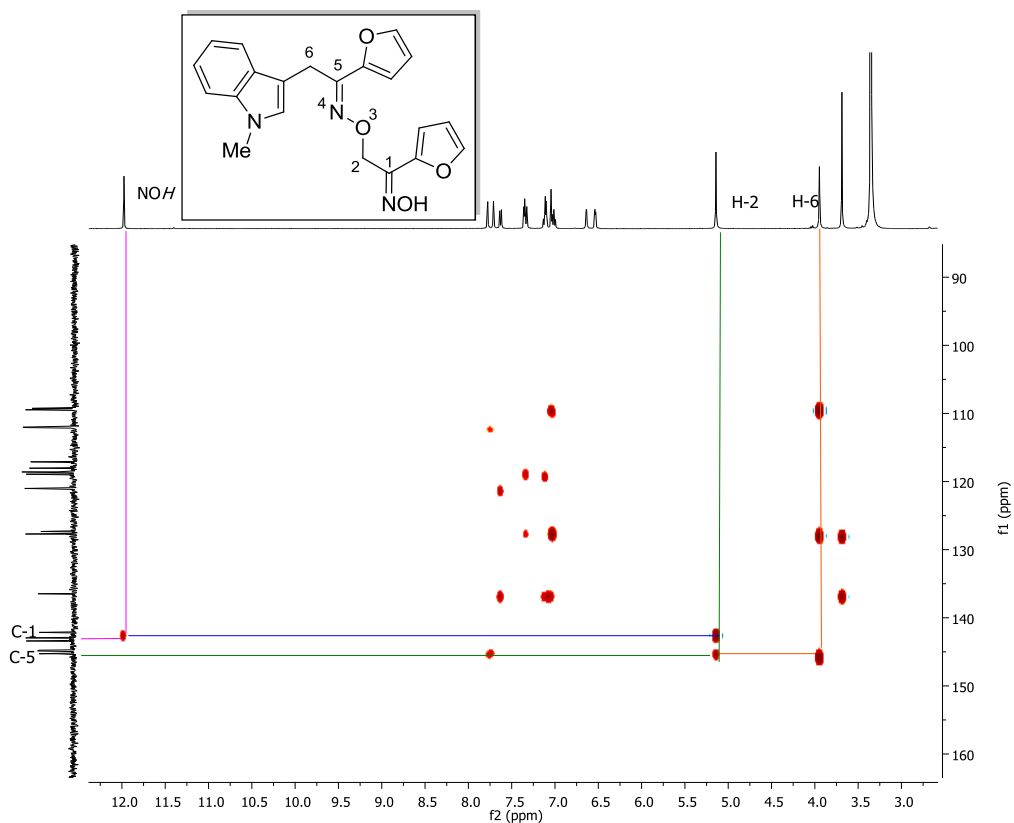
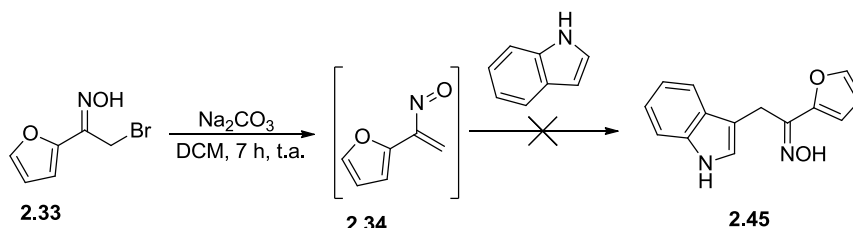


Figura 2.12. Expansão do espectro de HMBC do composto **2.42**.

Utilizando o 2,5-dimetilpirrole como dienófilo, o ciclo-aducto **2.43**, foi isolado com bom rendimento (67%) (Tabela 2.7). Neste caso, não se observa a formação da oxima de cadeia aberta correspondente como nos outros derivados do pirrole, pois a reação de abertura de anel está bloqueada pela presença do grupo metilo na posição 4a.

A reatividade do nitroso-alqueno **2.34** com o indole também foi estudada, com condições análogas às restantes reações de Diels-Alder já realizadas (Esquema 2.15). No entanto, apenas foram obtidas misturas complexas, não tendo sido possível obter o produto **2.45**. Apesar de não ter sido possível identificar do que se tratavam as misturas complexas obtidas, estas podem ser derivados de produtos da alquilação do indole e ou *O*-alquilação.

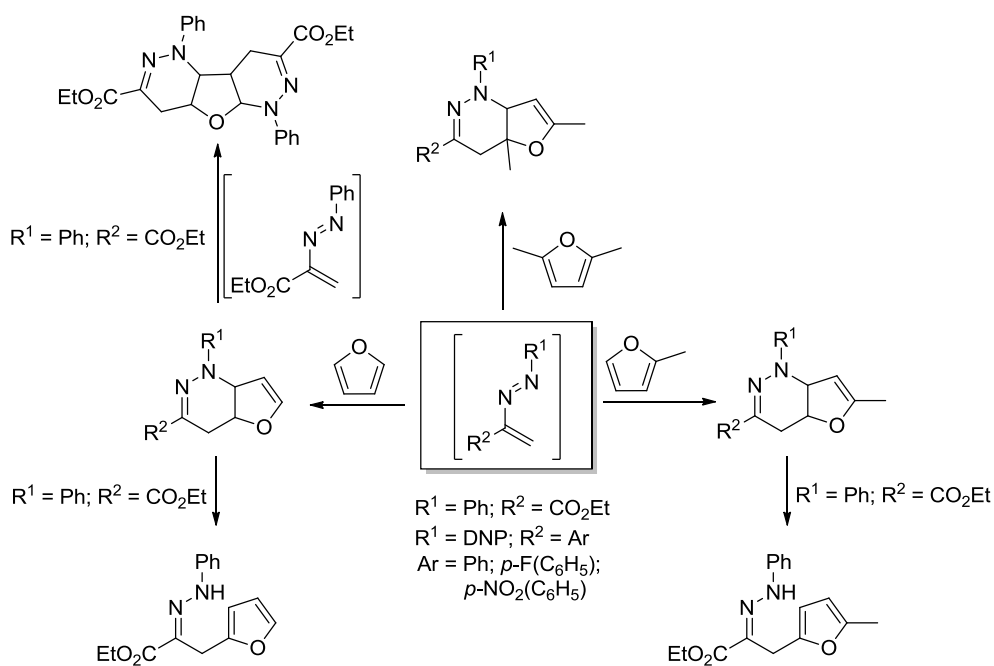


Esquema 2.15.

Por fim, foi realizada uma ciclo-adição do nitroso-alqueno **2.34** com o éter etílico e vinílico, levando à obtenção de um único produto, o ciclo-adocto **2.44**, com 68% de rendimento (Tabela 2.7).

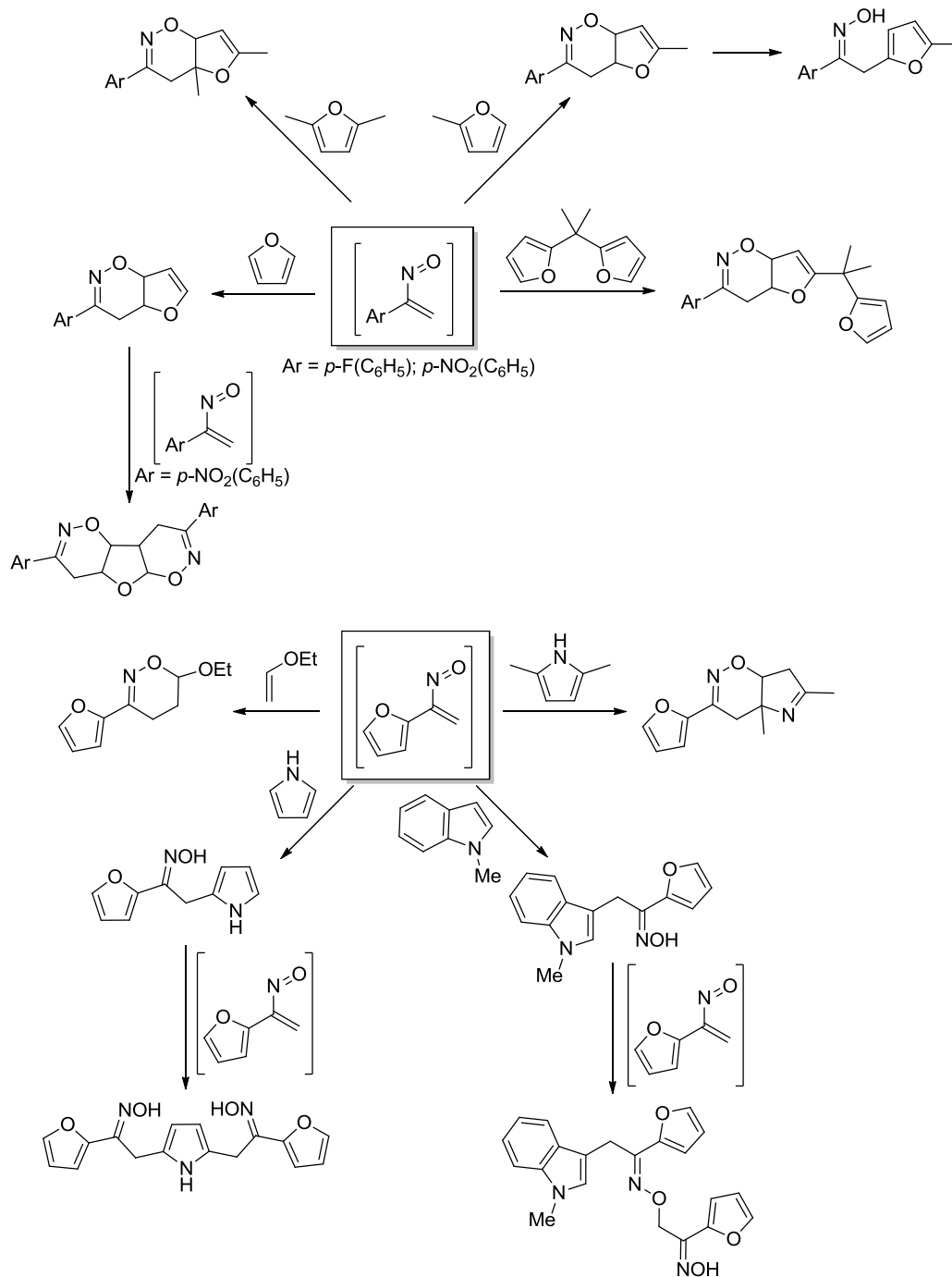
2.4. Conclusão

Neste capítulo foram estudadas as reações de ciclo-adição de azo-alquenos, gerados *in situ* a partir das correspondentes α -halo-hidrazonas, com furanos, que permitiram a síntese de novas tetra-hidrofuropiridazinas com bons rendimentos (Esquema 2.16). Nalguns casos, também foi possível a obtenção das hidrazonas de cadeia aberta por uma reação de abertura do anel e consequente re-aromatização do anel de furano.



Esquema 2.16.

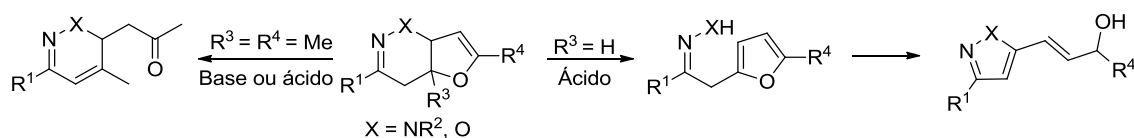
Utilizando uma metodologia similar foram abordadas as reações de hetero-Diels-Alder com nitroso-alquenos e furanos, tendo sido sintetizadas novas oxazinas e oximas de cadeia aberta (Esquema 2.17). O 3-furanil-nitroso-alqueno foi um caso particular, pois este composto foi intercetado por uma vasta gama de dienófilos, permitindo assim a síntese de novos compostos heterocíclicos derivados do furano.



Esquema 2.17.

**Capítulo 3. Reatividade de tetra-
-hidrofuopiridazinas e furo-oxazinas**

É conhecido da literatura que os ciclo-aductos provenientes das reações de hetero-Diels-Alder de azo- e nitroso-alquenos com furanos, quando tratados com base ou ácido dão origem a álcoois ou a compostos carbonílicos resultantes da abertura do anel de furano.^{29,30} Como tal, no trabalho de investigação desenvolvido, após a síntese das respetivas tetra-hidro-piridazinas e furo-oxazinas foi estudada a reatividade destas na presença de base e ácido (Esquema 3.1). De um modo geral, a reatividade esperada depende dos substituintes do anel de furano. No caso de o ciclo-aducto ser derivado do 2,5-dimetilfurano, é de esperar a obtenção de um anel de seis membros, substituído na posição 6 com uma cadeia carbonada contendo um grupo carbonilo (Esquema 1.15 do Capítulo 1). Quando o ciclo-aducto é proveniente dos outros derivados de furano que foram estudados, o mecanismo proposto passa por uma reação de abertura do sistema bicíclico levando à re-aromatização do anel de furano, e conseqüente formação da hidrazona ou oxima de cadeia aberta. Posteriormente, é formado um intermediário espirocíclico que dará origem a novos pirazóis ou isoxazóis, respetivamente (Esquema 1.8 do Capítulo 1).



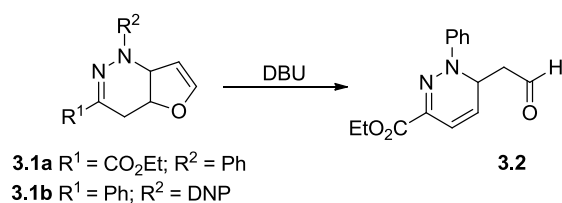
Esquema 3.1.

3.1. Reatividade de tetra-hidrofuropiridazinas

De acordo com a reatividade esperada, o tratamento de uma tetra-hidrofuropiridazina com DBU origina uma clivagem do sistema bicíclico. Com isto, o trabalho de investigação foi iniciado utilizando o composto **3.1a**, derivado da ciclo-adição de azo-alquenos com furano (Tabela 3.1). Da reação da tetra-hidropiridazina **3.1a** com 1 equivalente de DBU em diclorometano durante quatro dias, foi possível obter o aldeído **3.2** com 12% de rendimento (Reação 1). Com o propósito de aumentar o rendimento desta reação as condições reacionais foram alteradas, e após quatro dias em agitação numa solução de diclorometano colocou-se a mistura reacional em refluxo de tolueno durante mais dois dias, no entanto, não foi obtido qualquer produto (Reação 2). Como a utilização de refluxo não revelou uma melhoria na otimização das condições de reação, optou-se por aumentar a quantidade de DBU.

Utilizando dois equivalentes de DBU, em diclorometano durante quatro dias à temperatura ambiente, o composto **3.1a** deu origem a uma mistura de compostos onde foi possível identificar o aldeído **3.2**. Foram testadas outras bases em alternativa ao DBU, tais como: DABCO, DIPEA, DBN e DMAP. No entanto, as reações não deram origem aos produtos pretendidos, tendo nalguns ensaios sido recuperada a tetra-hidropiridazina de partida. Foi ainda estudada a reatividade da tetra-hidropiridazina **3.1b** na presença de DBU em diclorometano, não tendo contudo sido possível a obtenção do produto esperado (Reação 4).

Tabela 3.1. Reações das tetra-hidrofuropiridazinas **3.1** com DBU.



Reação	Derivado	Condições de reação	DBU	Produtos
1	3.1a	DCM, 4 d, t.a.	1 equiv.	3.2 (12 %)
2	3.1a	DCM, 4 d, t.a.+ Tolueno, 2 d, Refluxo	1 equiv.	-----
3	3.1a	DCM, 4 d, t.a.	2 equiv.	(mistura)
4	3.1b	DCM, 29 h, t.a.	1 equiv.	-----

Na Figura 3.1 está representado o espectro de RMN protónico do aldeído **3.2**. Podem ser facilmente identificados os sinais correspondentes ao protão H-9 do aldeído a 9.75 ppm, e dos protões diastereotópicos H-7 a 2.73-2.78 ppm e 2.98-3.05 ppm. Os protões vinílicos H-4 e H-5 têm desvios químicos de 6.65 ppm e 6.03 ppm, respetivamente. A multiplicidade destes sinais vai de acordo com a atribuição dada, pois o protão H-4 apresenta-se como um dubleto e o protão H-5 como duplo dubleto. O multiplete a 5.45-5.51 ppm corresponde ao protão H-6.

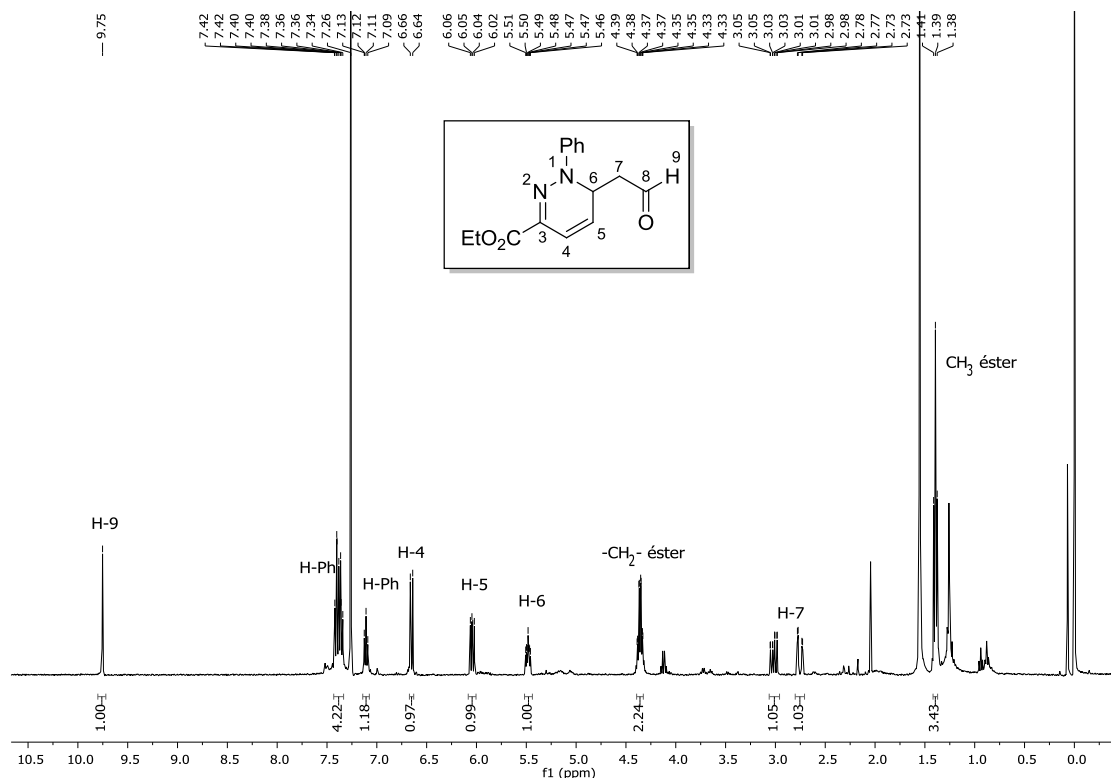
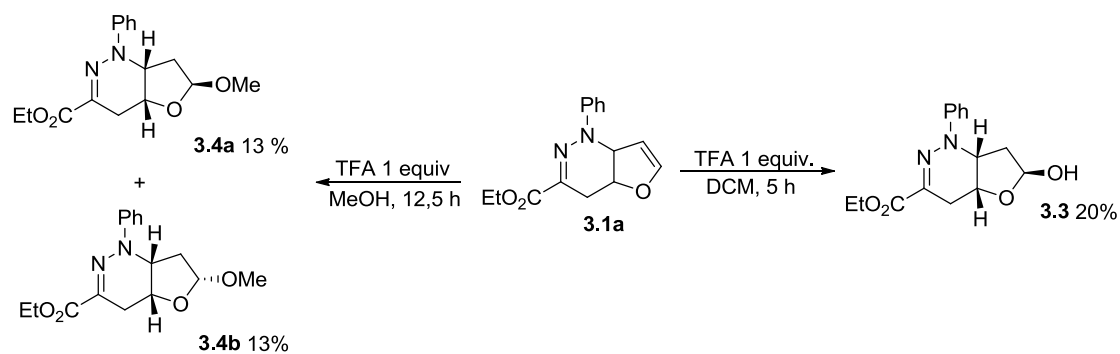


Figura 3.1. Espectro de RMN ^1H do composto **3.2**.

Visto que a reatividade das tetra-hidrofuropiridazinas na presença de base não conduziu aos resultados desejados, a reatividade em meio ácido passou a ser objeto de estudo. No Esquema 3.2 está representada a reatividade da tetra-hidropiridazina **3.1a** em ácido trifluoroacético. O tratamento da tetra-hidropiridazina **3.1a** com um equivalente de ácido trifluoroacético em diclorometano, durante 5 horas, levou à ocorrência de uma reação de adição à ligação dupla, originando o álcool **3.3** com 20% de rendimento. A formação deste composto pode ser explicada pela presença de água no meio reacional. No entanto, para uma melhor compreensão do mecanismo envolvido, foi realizado um ensaio com 1 equivalente de ácido trifluoroacético em metanol. Como produtos dessa reação foram obtidos os cetais **3.4a** e **3.4b**, numa razão de 1:1 (*cis:trans*) tendo sido possível a sua separação, com rendimento global de 26%. Utilizando apenas ácido trifluoroacético, a tetra-hidropiridazina **3.1a** deu origem a misturas complexas.



Esquema 3.2.

Nas Figuras 3.2 e 3.3, estão representados os espectros de RMN protónico e de COSY do composto **3.4a**, respetivamente. Pela análise de ambos os espectros, foi possível atribuir os sinais correspondentes a cada protão. O duplo tripleto e o duplo duplo dubleto, com desvios químicos de 2.13 ppm e 2.44 ppm, respetivamente, correspondem aos protões H-7. Analisando o espectro de COSY, pode observar-se que estes dois protões (H-7) estão acoplados com o protão H-6 (5.01 ppm) e com o protão H-7a (4.52 ppm). Por fim, os protões H-4 e H4a foram facilmente identificados pelo seu acoplamento visível no espectro de COSY, tendo os sinais desses protões desvios químicos de 2.63 ppm e 2.83 ppm (H-4) e 4.67 ppm (H-4a).

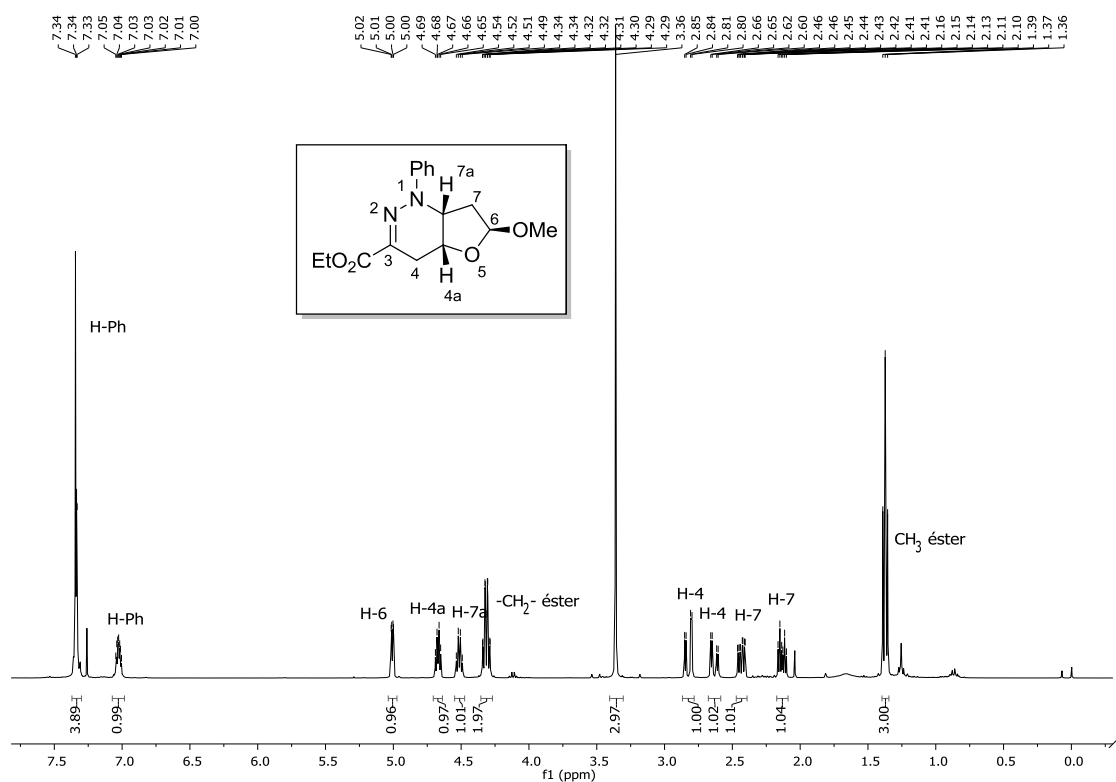


Figura 3.2. Espectro de RMN ^1H do composto **3.4a**.

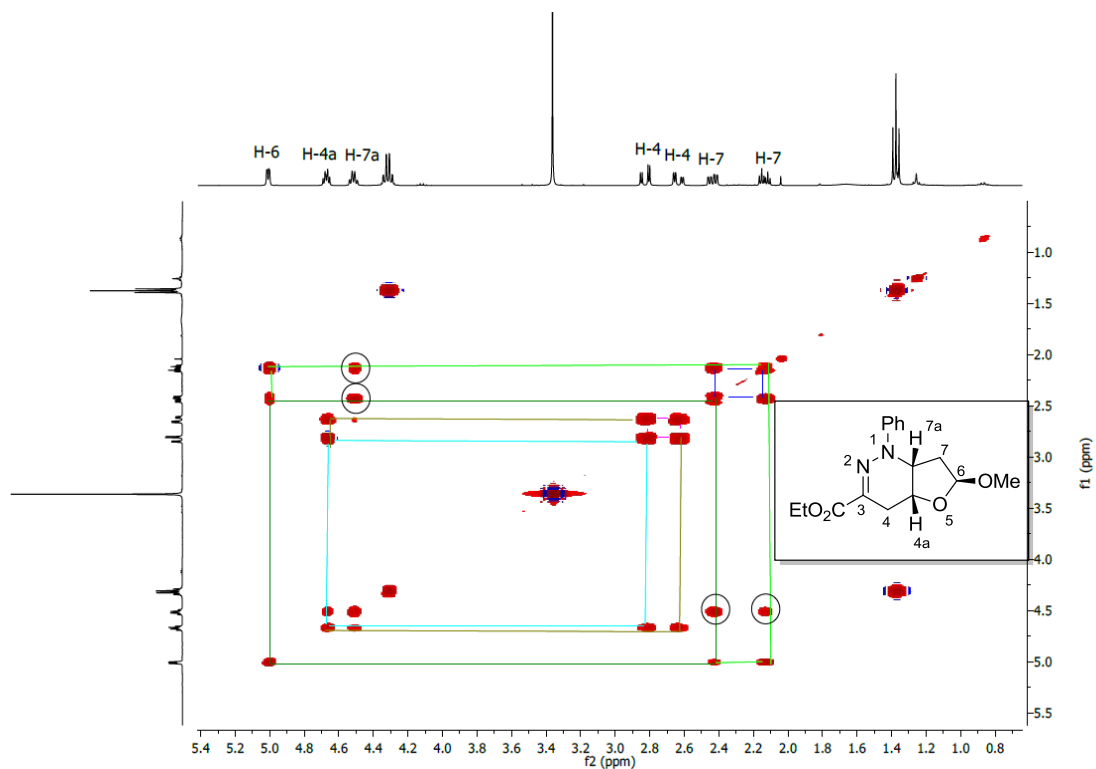


Figura 3.3. Expansão do espectro de COSY do composto **3.4a**.

O espectro de RMN protónico do composto **3.4b** está representado na Figura 3.4, sendo possível verificar que alguns sinais apresentam ligeiras diferenças nos desvios químicos. Essas diferenças são mais visíveis para os prótons da junção do anel (H-4a e H-7a) e para um dos prótons diastereotópicos H-7, podendo ser justificadas por se estar na presença do outro isómero, existindo assim uma alteração no efeito do que o grupo metóxico causa nestes prótons.

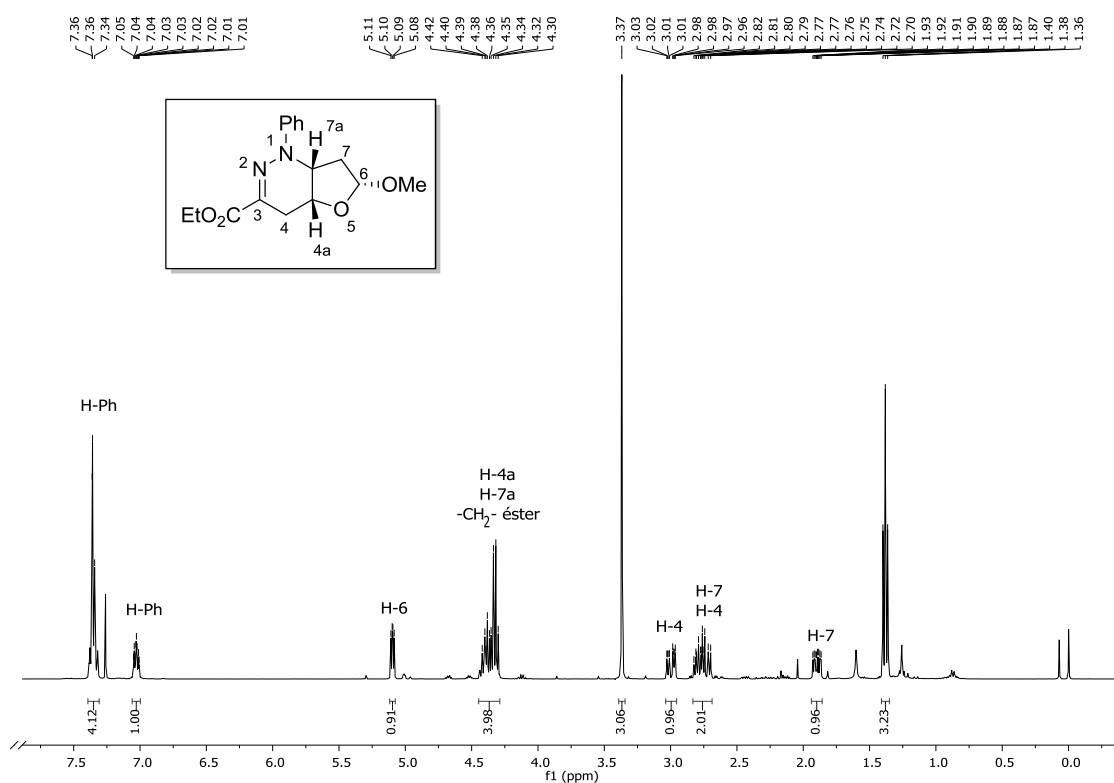


Figura 3.4. Espectro de RMN ¹H do composto **3.4b**.

Pelos espectros de NOESY (Figura 3.5 e Figura 3.6) dos compostos **3.4a** e **3.4b** foi possível atribuir a estereoquímica aos compostos com base nos sinais observados. No caso do composto **3.4a**, o grupo metilo apresenta uma correlação com o próton H-4a, o que não se verifica quando analisamos o espectro do composto **3.4b**. Ao estarmos na presença do composto **3.4b** vai observar-se uma correlação entre o próton H-6 e o próton H-7a.

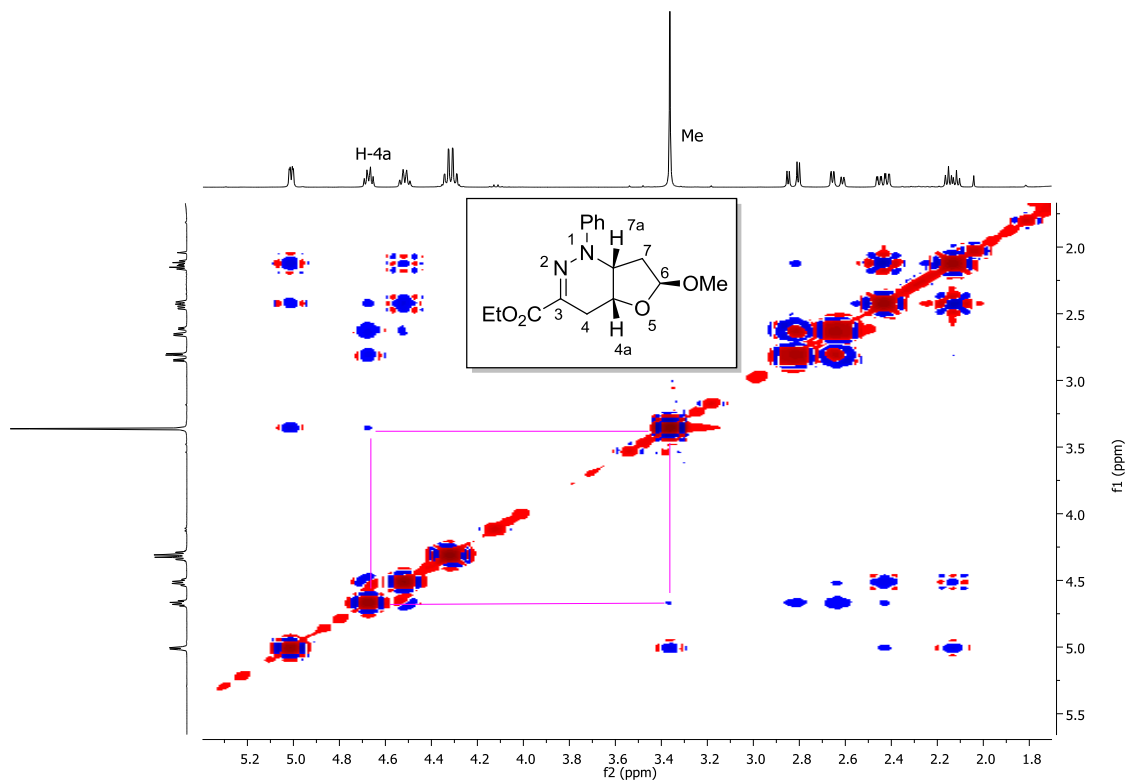


Figura 3.5. Expansão do espectro de NOESY do composto 3.4a.

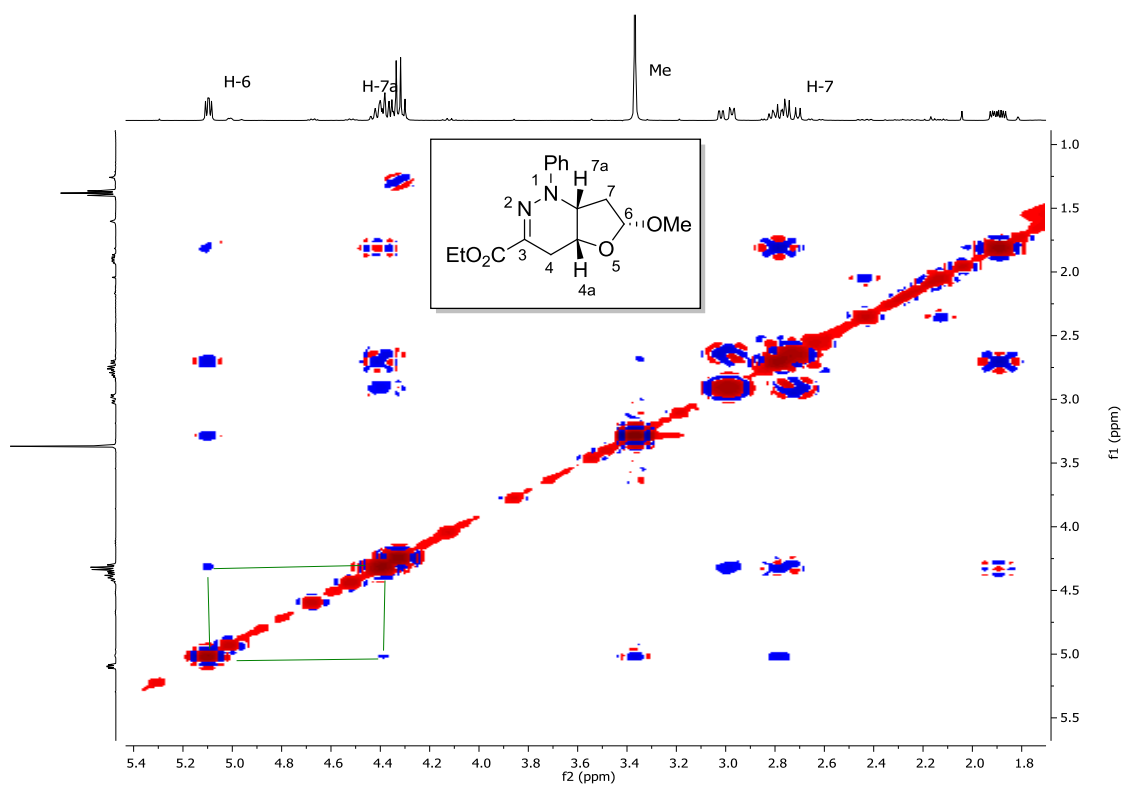
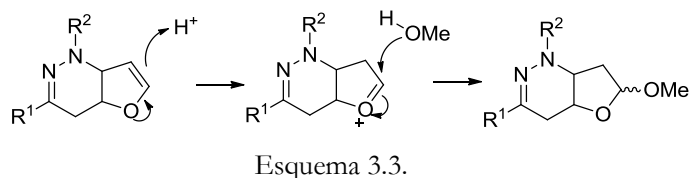
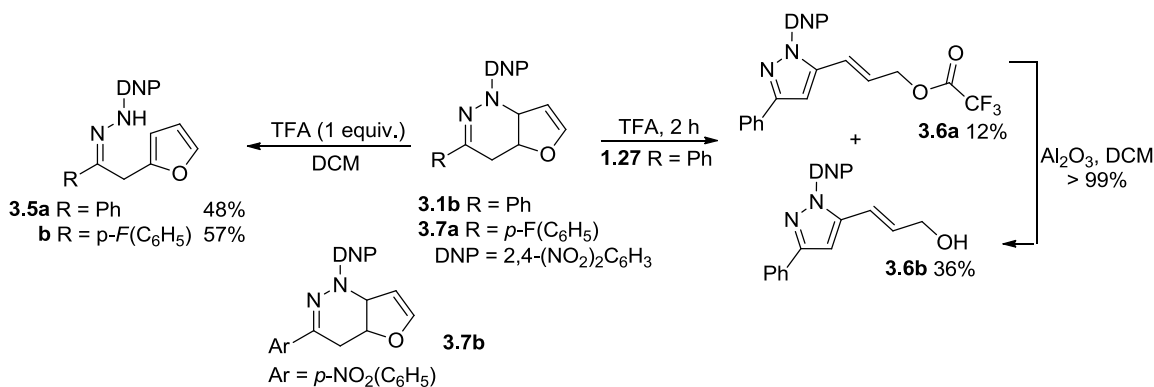


Figura 3.6. Expansão do espectro de NOESY do composto 3.4b.

Uma proposta mecanística para a formação dos cetais **3.4** está exposta no Esquema 3.3. A protonação do anel de 2,3-dihidrofurano seguida de um ataque nucleofílico do grupo metóxilo dá assim origem aos produtos racêmicos **3.4a** e **3.4b**. Uma reatividade semelhante foi observada na formação do composto **3.3**, com água atuando como nucleófilo.

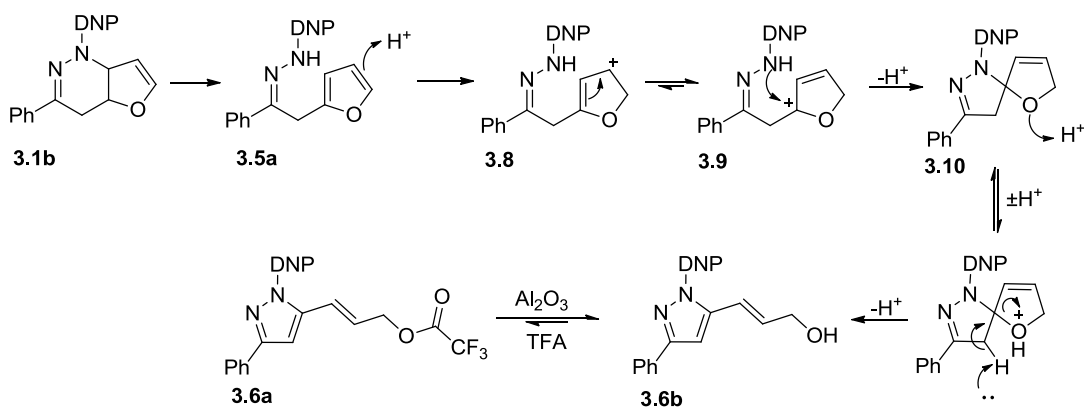


Em seguida, foi estudada a reatividade dos ciclo-aductos di-arílicos com ácido trifluoroacético (Esquema 3.4). Ao tratar o ciclo-aducto **3.1b** com 1 equivalente de ácido trifluoroacético, em diclorometano, a hidrazona de cadeia aberta **3.5a** foi isolada com um rendimento moderado (48%). A reação do ciclo-aducto **3.7a** com 1 equivalente de ácido trifluoroacético em diclorometano, à semelhança do composto **3.1b** deu origem à hidrazona de cadeia aberta **3.5b**, com 57% de rendimento. Por outro lado, o ciclo-aducto **3.1a** pode ser convertido nos pirazóis **3.6a** e **3.6b**, utilizando o ácido trifluoroacético como solvente e reagente. O tratamento do pirazole **3.6a** com alumina origina de modo quantitativo o álcool correspondente. Utilizando o derivado com o grupo *p*-nitrofenilo (**3.7b**), em ácido trifluoroacético, não se obteve qualquer produto.



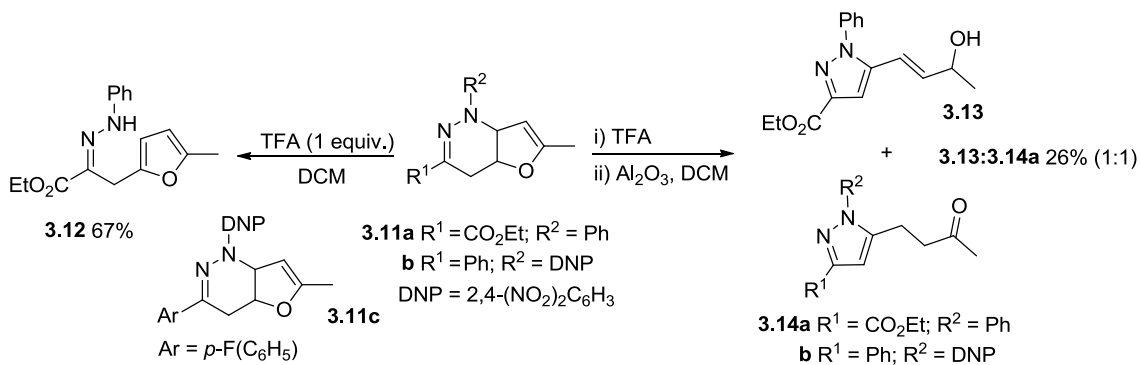
No Esquema 3.5 está ilustrada uma proposta mecanística para a reação do ciclo-aducto **3.1b** com ácido trifluoroacético. Inicialmente a tetra-hidrofuopiridazina **3.1b** dá origem à hidrazona de cadeia aberta **3.5a** por uma reação de abertura de anel e re-aromatização do anel de furano. Em seguida, vai existir uma protonação levando à formação do catião furanilo

3.8 e conseqüente tautomerismo para o catião **3.9**, que sofre um ataque nucleofílico originando o composto espirocíclico **3.10**. A protonação do átomo de oxigênio seguida da aromatização do anel de cinco membros origina o pirazole **3.6b**. Nesta fase, a alumina apresenta um papel relevante garantindo a formação seletiva do álcool **3.6b** em detrimento do éster **3.6a**.



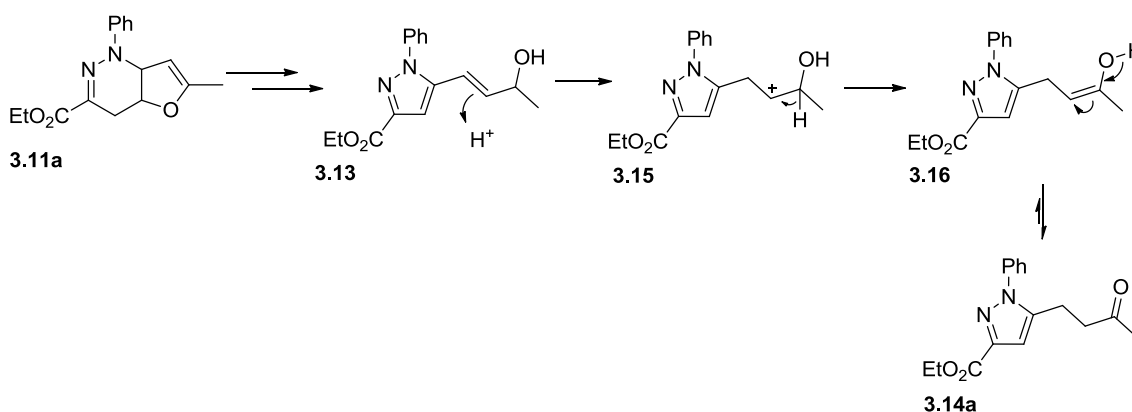
Esquema 3.5.

Em seguida, foi estudada a reatividade das tetra-hidrofuropiridazinas derivadas da ciclo-adição com o 2-metilfurano (Esquema 3.6). A reação da tetra-hidropiridazina **3.11a** com 1 equivalente de ácido trifluoroacético, e de seguida com alumina em diclorometano, originou a respetiva hidrazona de cadeia aberta **3.12** com 67% de rendimento. Fazendo reagir o mesmo composto **3.11a**, com ácido trifluoroacético e posteriormente com alumina em diclorometano, levou à obtenção de uma mistura dos pirazóis **3.13** e **3.14a** numa razão de 1:1 com rendimento global de 24%. Pela reação da tetra-hidropiridazina **3.11b** nas mesmas condições foi possível observar a formação do pirazole **3.14b** em quantidades vestigiais. Seguindo a mesma metodologia experimental tendo o composto **3.11c** como precursor, não levou à formação do produto esperado.



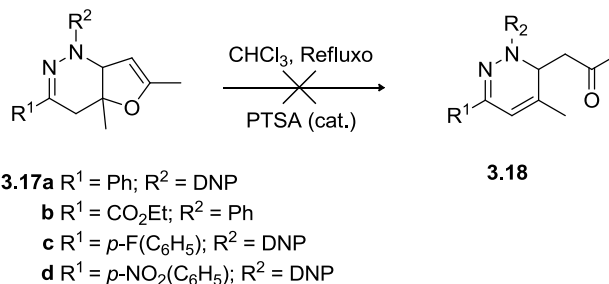
Esquema 3.6.

A formação dos pirazoles **3.13** e **3.14a** pode ser explicada pela proposta mecanística apresentada no Esquema 3.7. À semelhança do observado para a formação do álcool **3.6b**, também aqui se propõe a formação do intermediário espirocíclico e consequente aromatização para formar o pirazole **3.13**. Para a formação do composto **3.14a**, pode existir uma protonação na cadeia lateral da posição 5 do pirazole **3.13**, originando o catião **3.15**. Este por remoção de um protão leva à formação do álcool **3.16** que através do equilíbrio ceto-enólico origina o pirazole **3.14a**.



Esquema 3.7.

O estudo da reatividade das tetra-hidrofuropiridazinas terminou com os derivados das ciclo-adições de azo-alquenos com o 2,5-dimetilfurano. Segundo o descrito na literatura, para estudar a reatividade deste tipo de compostos derivados da reação de Diels-Alder de azo-alquenos com o 2,5-dimetilfurano, não se utiliza o TFA.²⁹ Ou seja, em alternativa ao TFA vai ser utilizado PTSA em quantidade catalítica. Com o intuito de obter os compostos carbonílicos **3.18**, as tetra-hidropiridazinas **3.17** foram colocadas numa solução de clorofórmio em refluxo com PTSA catalítico (Esquema 3.8). No entanto, para os quatro derivados estudados não foi possível a obtenção dos produtos pretendidos.



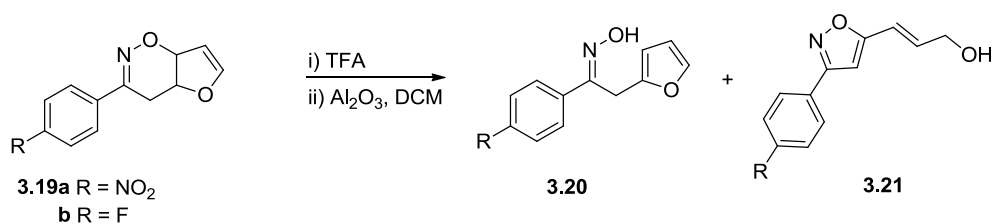
Esquema 3.8.

3.2. Reatividade de furo-oxazinas

No seguimento do trabalho de investigação, e após o estudo da reatividade das tetra-hidrofuropiridazinas, foram abordados os derivados das reações de ciclo-adição de nitroso-alquenos com furanos em meio ácido.

As reações em meio ácido tiveram início com os derivados da ciclo-adição de nitroso-alquenos com o furano (Tabela 3.2). A oxazina **3.19a** quando tratada com ácido trifluoroacético, durante 2 horas, seguida de um tratamento com alumina em diclorometano deu origem ao isoxazole esperado em quantidade vestigial (Reação 1). Ao fazer a adição do ácido trifluoroacético a baixa temperatura (0 °C), com um posterior tratamento com alumina, foi isolada a oxima de cadeia aberta **3.20a** (Reação 2). Visto que a reação com a adição de ácido a baixa temperatura não deu origem ao produto desejado, foi realizado um terceiro ensaio novamente à temperatura ambiente. Com isto, a oxazina **3.19a** reagiu durante 30 minutos com ácido trifluoroacético, tendo-se de seguida colocado a mistura reacional em diclorometano com alumina, levando à obtenção da oxima de cadeia aberta **3.20a** e do isoxazole **3.21a**, com 30% e 21% de rendimento, respetivamente (Reação 3). Partindo da oxazina **3.19b** foram obtidos os produtos análogos, a oxima de cadeia aberta **3.20b** e o isoxazole **3.21b** com 34% e 26% de rendimento, respetivamente. (Reação 4). Nas reações em que também foram isoladas as oximas de cadeia aberta **3.20**, a mistura reacional deveria ter ficado em agitação com o TFA durante mais tempo, para um consumo completo da oxima.

Tabela 3.2. Reações das furo-oxazinas **3.19** com ácido trifluoroacético.



Reação	Oxazina	Condições de reação	Produtos
1	3.19a	2 h + 1,5 h	3.21a (vestigial)
2	3.19a	1,5 h (0 °C) + 19 h	3.20a (15%)
3	3.19a	30 min + 47 h	3.20a (30%) + 3.21a (21%)
4	3.19b	1,5 h + 29 h	3.20b (34%) + 3.21b (26%)

O espectro de RMN protónico do isoxazole **3.21b** está representado na Figura 3.7. Pela análise do espectro é possível identificar um duplo triplete aos 6.41 ppm correspondente ao próton H-6, sendo que apresenta esta multiplicidade devido ao acoplamento vinílico e alílico. Aos 6.19 ppm pode observar-se um sinal mais complexo relativo ao próton vinílico H-7. O singlete do próton H-4 do isoxazole apresenta um desvio químico de 6.43 ppm. Os prótons H-8 apresentam-se como um triplo dubleto aos 4.70 ppm, e o triplete aos 1.75 ppm corresponde ao próton do grupo hidróxilo.

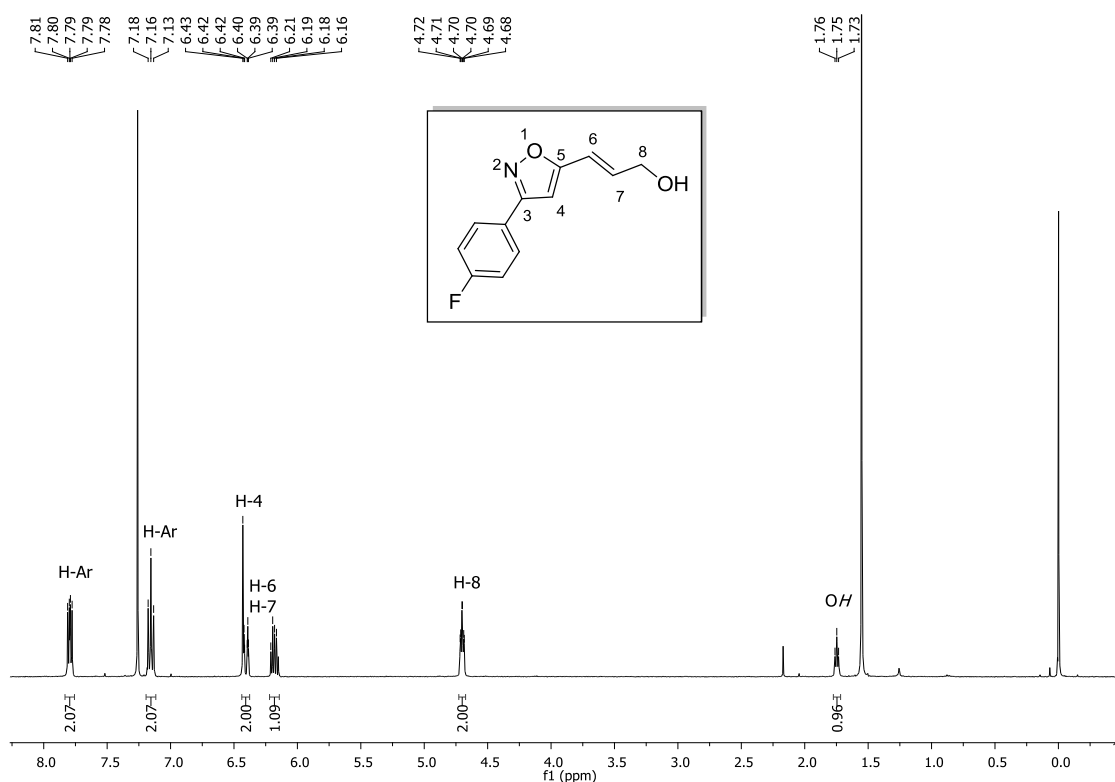


Figura 3.7. Espectro de RMN ¹H do composto **3.21b**.

De modo a confirmar que o triplete a 1.75 ppm observado no espectro de RMN protónico do composto **3.21b** correspondia ao próton do grupo hidróxilo, foram adicionadas algumas gotas de água deuterada. Na Figura 3.8 pode observar-se que com a adição de D₂O, o sinal desapareceu, resultado da troca do próton do grupo hidróxilo por um deutério tendo aparecido um sinal a 4.63 ppm, respeitante à molécula de HDO. Além disso, devido a essa substituição, também se pode verificar uma simplificação no sinal correspondente ao grupo CH₂.

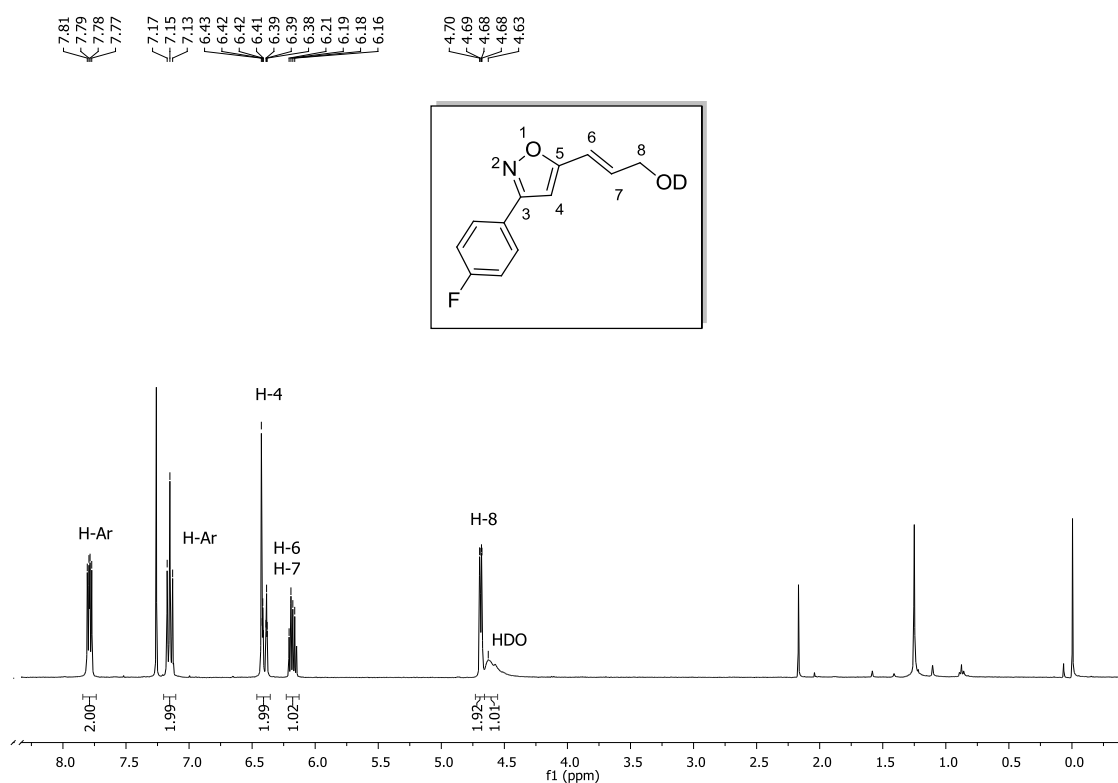
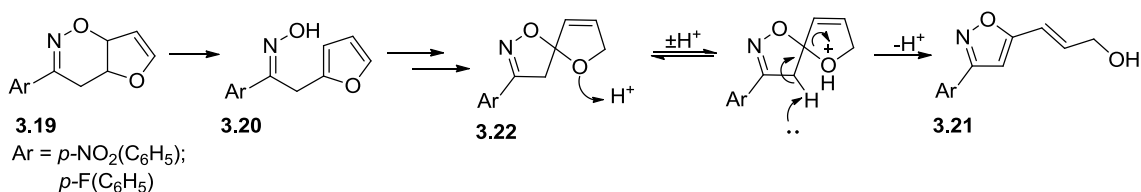


Figura 3.8. Espectro de RMN ^1H do composto **3.21b** após adição de D_2O .

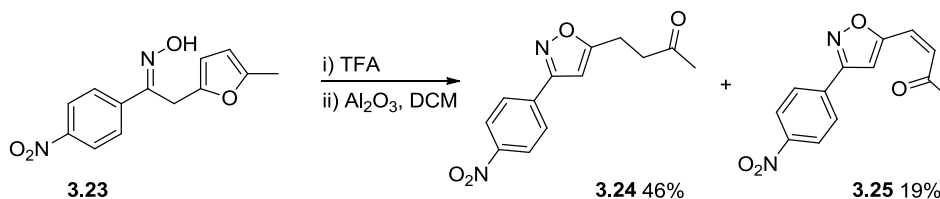
Como se pode observar pelo Esquema 3.9, para explicar a formação destes novos isoxazóis **3.21**, pode recorrer-se a uma proposta mecanística análoga à proposta para a formação dos pirazóis **3.6b**. O facto de ter sido possível isolar como produtos da mesma reação a oxima de cadeia aberta e o isoxazole, corrobora o facto desta ser intermediário na rota sintética com o intuito de obter o isoxazole. De seguida, com base na literatura (Esquema 1.8, Capítulo 1) é proposta a formação do intermediário espirocíclico **3.22**. A protonação do átomo de oxigénio seguida da aromatização do isoxazole dá origem aos compostos **3.21**.



Esquema 3.9.

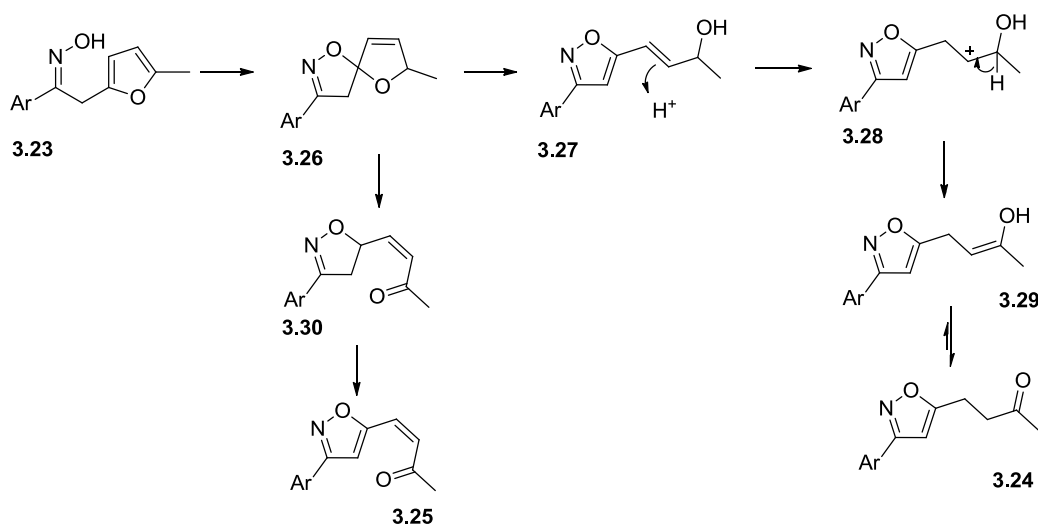
Sabendo que as oximas de cadeia aberta fazem parte da rota sintética para a obtenção de isoxazóis, foi abordada a reatividade da oxima **3.23** (Esquema 3.10). As condições reacionais para este derivado foram semelhantes às utilizadas em estudos anteriores, primeiro

com um tratamento com ácido trifluoroacético e posteriormente com alumina em diclorometano. A reação do composto **3.23** deu origem aos isoxazóis **3.24** e **3.25** com rendimentos de 46% e 19%, respectivamente.



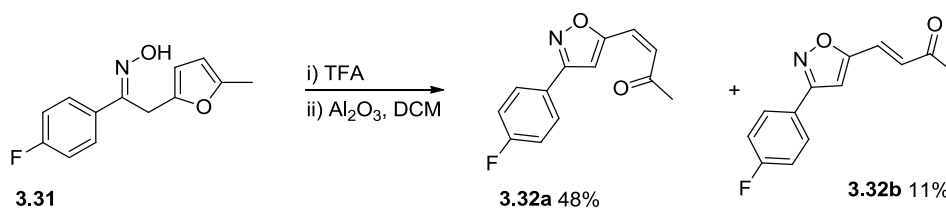
Esquema 3.10.

No Esquema 3.11 está representada uma proposta para a formação dos isoxazóis **3.24** e **3.25**. Por analogia como observado nas reações das tetra-hidrofuopiridazinas derivadas da ciclo-adição de azo-alquenos com o 2-metilfurano (Esquema 3.7), pode explicar-se a formação do composto **3.24** passando pelo intermediário espirocíclico **3.26**, que vai dar origem ao álcool **3.29**, passando pelos intermediários **3.27** e **3.28**. Este álcool **3.28** via equilíbrio ceto-enólico leva à obtenção do isoxazole **3.24**. Por outro lado, a proposta mecanística para a obtenção do isoxazole **3.25**, pode ser justificada pela igual formação do intermediário espirocíclico **3.26**, no entanto neste passo reacional vai ser formado o composto **3.30**, que por processos oxidativos e consequente aromatização do anel de cinco membros, origina o isoxazole **3.25**.



Esquema 3.11.

Foram realizados os mesmos estudos utilizando a oxima **3.31** (Esquema 3.12). A reação desta oxima levou à obtenção dos isômeros **3.32a** e **3.32b**, com o isômero *cis* (**3.32a**) a ser obtido como o produto maioritário da reação (48% de rendimento). Assim como foi proposto para a formação do composto **3.25**, a obtenção dos compostos **3.32** pode ser racionalizada de igual forma. Para a obtenção do composto **3.32b**, pode propor-se a existência de um isomerismo da ligação dupla em meio ácido.



Esquema 3.12.

A interpretação dos espectros de NOESY (Figuras 3.9 e 3.10) dos dois isômeros permitiu a atribuição da estereoquímica de cada um deles. Quando estamos na presença do isômero *cis*, apenas se observa uma relação de proximidade entre o grupo metilo e um dos prótons vinílicos (H-7). No caso do isômero *trans*, verifica-se uma proximidade entre o grupo metilo com os dois prótons vinílicos (H-6 e H-7), sendo que um desses prótons (H-6) também sente o efeito de *overhauser* nuclear do próton H-4. Além disso, o valor de *J* para os prótons vinílicos do isômero *trans* é maior do que os do isômero *cis*.

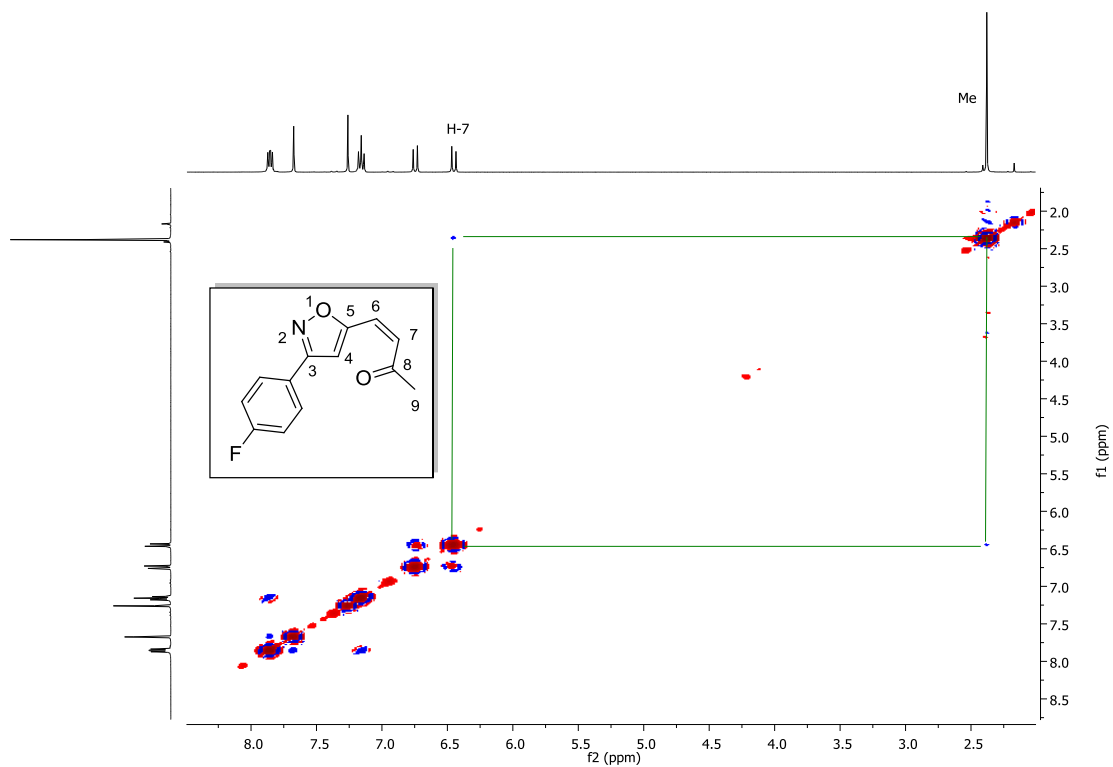


Figura 3.9. Expansão do espectro de NOESY do composto 3.32a.

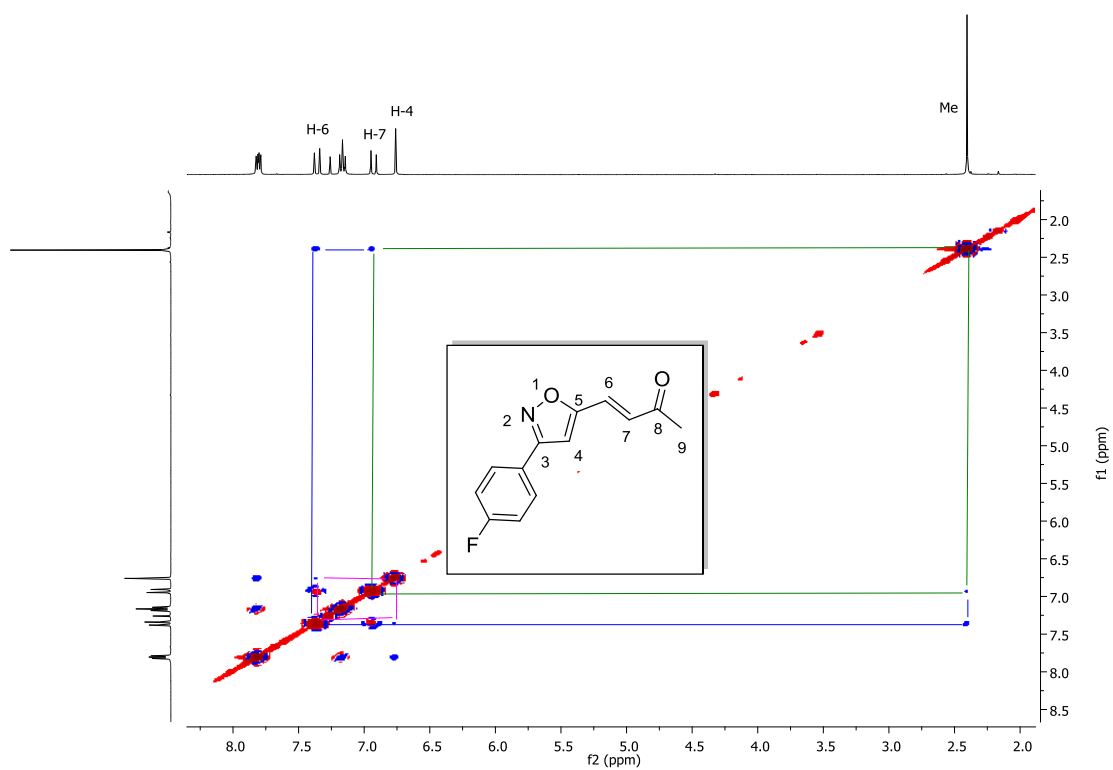
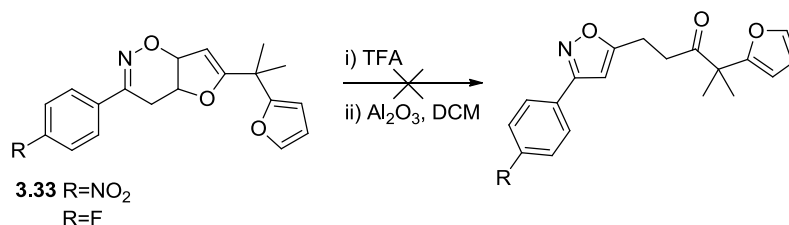


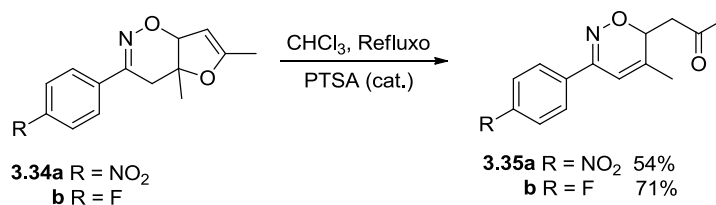
Figura 3.10. Expansão do espectro de NOESY do composto 3.32b.

Com o intuito de continuar a sintetizar novos isoxazóis partindo de furo-oxazinas ou das correspondentes oximas de cadeia aberta, foi estudada a reatividade das oxazinas **3.33** em ácido trifluoroacético, e um subsequente tratamento com alumina em diclorometano (Esquema 3.13). No entanto, não foi possível a obtenção dos produtos pretendidos tendo sido obtidas misturas complexas.



Esquema 3.13.

O estudo da reatividade das oxazinas terminou com os derivados **3.34a** e **3.34b** (Esquema 3.14). À semelhança dos produtos provenientes da ciclo-adição de azo-alquenos com o 2,5-dimetilfurano, as condições reacionais para estudar a reatividade deste tipo de compostos, utiliza PTSA como catalisador. Porém decidiu-se começar na ausência de ácido, de modo a verificar se a reatividade esperada era igualmente observada. No entanto, os ensaios realizados com diclorometano ou clorofórmio a refluxo, não conduziram ao consumo da oxazina de partida. Com a adição de PTSA em quantidades catalíticas foi possível observar a reatividade esperada. Assim, a oxazina **3.34a** numa solução de clorofórmio em refluxo, com PTSA catalítico durante 19 horas, deu origem ao composto **3.35a** com 54% de rendimento. Quando se utilizou a oxazina **3.34b** nas mesmas condições reacionais, durante 22 horas, foi observada uma reatividade semelhante, tendo sido possível isolar o composto **3.35b** com rendimento de 71%.

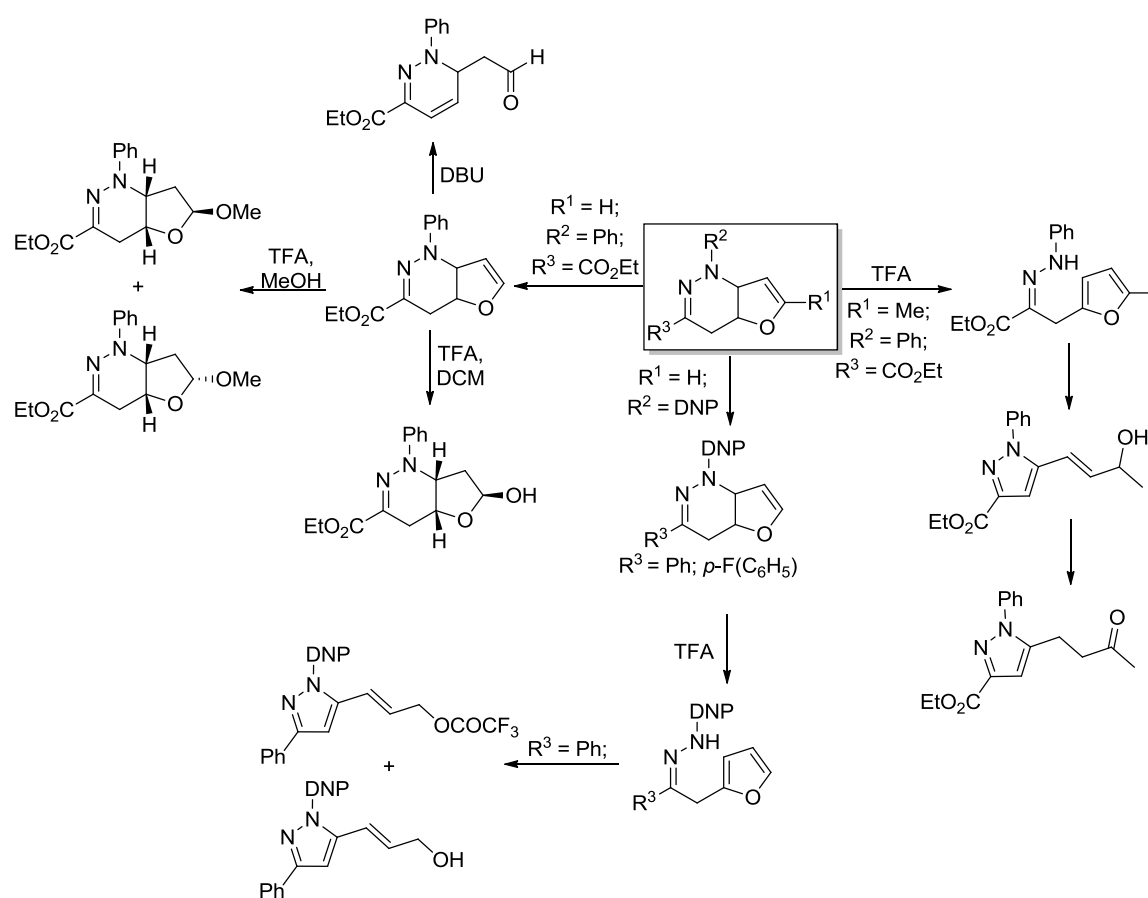


Esquema 3.14.

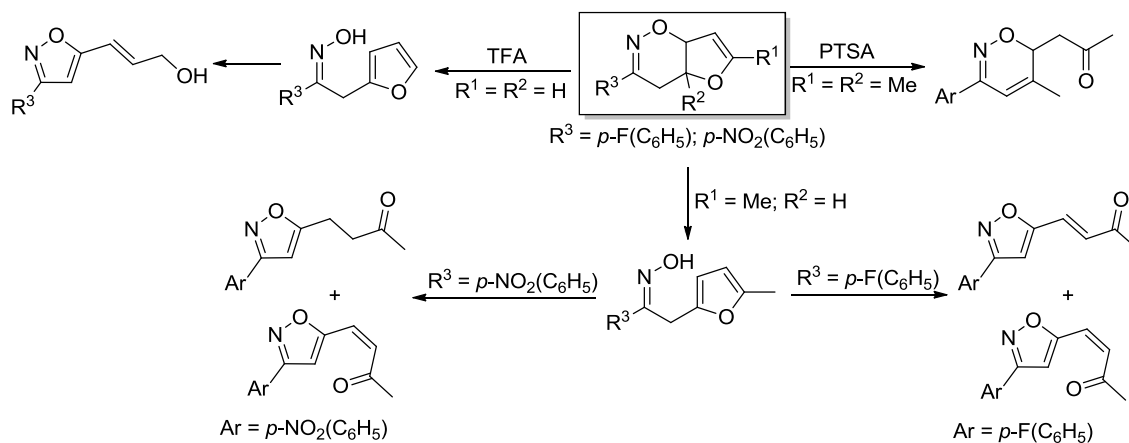
3.3. Conclusão

Neste capítulo foi abordada a síntese de novos pirazóis e isoxazóis, por sacrifício do anel de furano, tirando partido da reatividade observada para as tetra-hidrofuropiridazinas e furo-oxazinas obtidas por reações de ciclo-adição, descritas no Capítulo 2.

Como se pode ver pelo Esquema 3.15, o estudo da reatividade em meio básico ou ácido, das tetra-hidrofuropiridazinas levou à obtenção de novos compostos heterocíclicos, tais como novas tetra-hidropiridazinas e pirazóis.



Visto que os melhores resultados para as tetra-hidropiridazinas foram obtidos em meio ácido, o estudo da reatividade das furo-oxazinas foi todo realizado em condições ácidas (Esquema 1.16). Nestes estudos também por sacrifício do anel de furano, foi possível a obter uma vasta gama de novos isoxazóis e 6H-oxazinas com rendimentos moderados.



Esquema 3.16.

Capítulo 4. Parte Experimental

Neste capítulo encontram-se descritos os procedimentos experimentais das reações efetuadas ao longo deste trabalho laboratorial, assim como a caracterização dos compostos obtidos, e dos aparelhos utilizados. A caracterização dos compostos foi efetuada através de várias técnicas espectroscópicas como espectroscopia de ressonância magnética nuclear protónica (RMN ^1H) e de carbono 13 (RMN ^{13}C), espectroscopia de infravermelho (IV), espectrometria de massa e ainda foi medido o ponto de fusão dos compostos sólidos.

4.1. Aparelhagem utilizada

Pontos de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados num aparelho de medição de pontos de fusão Electrothermal IA9100 pelo método de capilar de vidro aberto.

Espectroscopia de Infravermelho

Os espectros de infravermelho foram obtidos num espectrómetro Agilent Technologies Cary 630 FTIR, utilizando o método reflectância total atenuada (ATR).

Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN ^1H e RMN ^{13}C) foram obtidos nos espectrómetros Bruker Avance III, operando a 400 MHz (^1H) e a 100 MHz (^{13}C).

O solvente utilizado foi clorofórmio deuterado (CDCl_3), exceto nos casos indicados; os valores dos desvios químicos são apresentados em ppm relativamente ao padrão interno tetrametilsilano (TMS) e os valores das constantes de acoplamento (J) são expressos em Hz.

Espectrometria de Massa de Alta Resolução (EMAR)

Os espectros de massa foram obtidos num espectrómetro de massa Waters-Micromass Autospec M. com ionização por impacto electrónico (IE).

Cromatografia

Nas reações que foram acompanhadas por TLC utilizaram-se placas de sílica 60 F_{254} , com suporte de alumínio. Para as cromatografias em coluna foi utilizado gel de sílica 60 (0,040-0,063 mm) fornecido pela Merck ou Fluka.

4.2. Solventes e reagentes

Acetato de Etilo

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

Clorofórmio e diclorometano

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

Etanol e metanol

Aquecido a refluxo durante 2 horas com magnésio na presença de palhetas de iodo, seguindo-se a destilação a partir do alcóxido de sódio, e guardados sobre peneiros moleculares 3 Å.

Éter etílico, hexano e 1,4-dioxano

Foram refluxados na presença de fios de sódio e benzofenona, sendo posteriormente destilados e guardados sobre peneiros moleculares 4 Å.

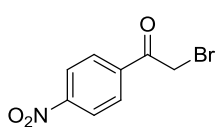
Todos os outros solventes e reagentes foram adquiridos e utilizados diretamente, sem qualquer tipo de purificação adicional.

4.3. Sínteses referentes ao Capítulo 2

4.3.1. Síntese de compostos bromados

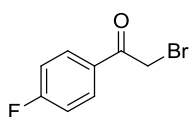
Os compostos **2.10a** e **2.10b** foram sintetizados através da adaptação de um método descrito na literatura.⁴⁹ A uma solução da acetofenona correspondente (1 equiv., 24.22 mmol) em ácido acético (14 mL), é adicionada uma solução de bromo (1 equiv., 24.22 mmol) em

ácido acético (4,8 mL), gota-a-gota. A mistura é colocada em agitação à temperatura ambiente, sendo controlada por TLC.



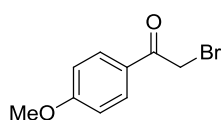
2-Bromo-1-(4-nitrofenil)etanona, 2.10a

O composto foi preparado seguindo o procedimento geral com um tempo de reação de 4,5 horas. O composto deve precipitar, ser filtrado e lavado com H₂O/EtOH (50/50) (v/v). O composto **2.10a** foi obtido como um sólido branco, com 73% de rendimento. RMN ¹H δ 4.45 (s, 2H), 8.14 – 8.20 (m, 2H), 8.33 – 8.37 (m, 2H).



2-Bromo-1-(4-fluorfenil)etanona, 2.10b

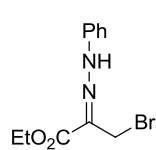
O composto foi preparado seguindo o procedimento geral com um tempo de reação de 16 horas. Adicionar acetato de etilo e extrair a fase orgânica, secar com sulfato de sódio anidro e evaporar o solvente. Lavar com H₂O/EtOH (50/50) (v/v). O composto **2.10b** foi obtido como um sólido branco, com 58% de rendimento. RMN ¹H δ 4.41 (s, 2H), 7.12 – 7.21 (m, 2H), 7.99 – 8.06 (m, 2H).



2-Bromo-1-(4-metoxifenil)etanona, 2.23

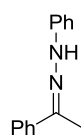
O composto **2.23** foi sintetizado através da adaptação de um método descrito na literatura.⁵⁰ A uma solução de *p*-metoxiacetofenona (1 equiv., 13.3 mmol, 2g) em clorofórmio (23 mL), é adicionado bromo (1 equiv., 20 mmol, 0.68 mL). A mistura é colocada em agitação a 40 °C durante 15 minutos. Diluir a mistura reacional com éter etílico e lavar com NaHCO₃. Extrair a fase orgânica, secar com agente secante e evaporar o solvente. Purificar por cromatografia em coluna [clorofórmio/hexano (1:2)]. O composto **2.23** foi obtido como um sólido branco, com 24% de rendimento. RMN ¹H δ 3.89 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 6.94 – 6.98 (m, 2H), 7.95 – 7.99 (m, 2H).

4.3.2. Síntese de Hidrazonas



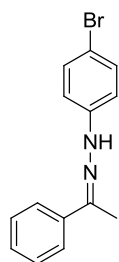
3-Bromo-2-(2-fenilhidrazono)propanoato de etilo, 2.3

A hidrazona **2.3** foi preparada por adaptação de um procedimento descrito na literatura.⁴⁵ A uma solução de bromopiruvato de etilo (1 equiv., 2.33 mL, 18.52 mmol) em éter etílico seco e destilado (50 mL), adicionar fenil-hidrazina (1.1 equiv., 2 mL, 20.35 mmol) e quatro gotas de ácido acético. A solução é deixada em agitação à temperatura ambiente durante 4 horas. Adicionar água e extrair a fase orgânica com éter etílico, secar com sulfato de sódio anidro e evaporar o solvente. O resíduo é dissolvido em éter etílico e deixa-se a cristalizar no frio. Filtrar o sólido e lavar com éter etílico frio, para se obter um sólido bege com 37% de rendimento. p.f. 95.6-96.2 °C (recristalização em éter etílico); RMN ¹H δ 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 4.35 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 7.04 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 7.31 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 12.38 (s, 1H). RMN ¹³C δ 14.31, 32.97, 61.30, 76.84, 77.16, 77.48, 114.65, 123.44, 124.37, 129.51, 142.52, 163.04.



1-Fenil-2-(1-feniletilideno)hidrazina, 2.7

A hidrazona **2.7** foi sintetizada através de um método descrito na literatura.⁵¹ A uma solução de acetofenona (1 equiv., 20 mmol, 2.32 mL) em metanol (40 mL), é adicionada a fenil-hidrazina (1 equiv., 20 mmol, 2 mL) e ácido acético glacial (2 mL). A mistura é colocada a refluxo durante 1 hora. O produto deve precipitar, filtrado e recristalizado em etanol. O composto **2.7** foi obtido como um sólido castanho com 79% de rendimento. RMN ¹H δ 2.23 (s, 3H), 6.88 (tt, *J* = 7.2 e 1.2 Hz, 1H), 7.16 – 7.21 (m, 2H), 7.25 – 7.34 (m, 3H), 7.35 – 7.41 (m, 2H), 7.77 – 7.82 (m, 2H); RMN ¹³C δ 11.95, 120.31, 125.65, 128.04, 128.45, 129.38, 139.28, 141.25, 145.36.



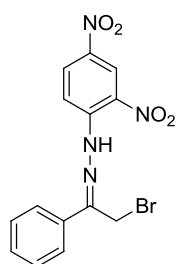
1-(4-Bromofenil)-2-(1-feniletilideno)hidrazina, 2.8

A uma solução da hidrazona **2.7** (1 equiv., 1.80 mmol) numa mistura dioxano/éter etílico (30:70) (12.6 mL) é adicionado bromo (1 equiv., 1.80 mmol). A mistura reacional fica em agitação à temperatura ambiente durante 24 horas, sendo controlada por TLC. O produto deve precipitar, e ser filtrado. O composto **2.8** foi obtido como um sólido verde claro com 87% de rendimento. RMN ¹H δ 2.91 (s, 3H),

6.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.52 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.70 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H).

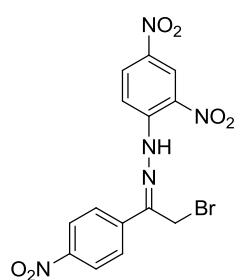
Procedimento geral para as hidrazonas derivadas da 2,4-dinitrofenil-hidrazina:

As hidrazonas foram sintetizadas através da adaptação de um método descrito na literatura.⁴⁶ Dissolver o composto carbonílico α -halogenado (0.75 equiv., 3.75 mmol) no menor volume possível de dietil fosfito, dissolver a 2,4-dinitrofenilhidrazona (25% H₂O) (1 equiv., 5 mmol) em dietil fosfito (20 mL) e adicionar a solução ao composto carbonílico. A mistura reacional é colocada em agitação à temperatura ambiente. O produto deve precipitar, ser filtrado e lavado com éter de petróleo.



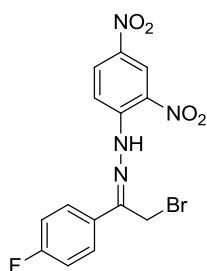
1-(2-Bromo-1-feniletilideno)-2-(2,4-dinitrofenil)hidrazina, 2.13a

O composto foi preparado seguindo o procedimento geral com um tempo de reação de 45 minutos. O composto **2.13a** foi obtido como um sólido laranja, com um rendimento de 97%. p.f. 202.9-203.5 °C (recristalização em éter de petróleo); $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) (ATR) 833, 1113, 1578, 1593, 1612, 3279; RMN ¹H δ 4.44 (s, 2H), 7.45 – 7.55 (m, 3H), 7.79 – 7.92 (m, 2H), 8.15 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.41 (ddd, $J = 9.5, 2.6$ e 0.7 Hz, 1H), 9.19 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 11.58 (s, 1H).



1-(2-Bromo-1-(4-nitrofenil)etilideno)-2-(2,4-dinitrofenil)hidrazina, 2.13b

O composto foi preparado seguindo o procedimento geral com um tempo de reação de 1 hora. O composto **2.13b** foi obtido como um sólido amarelo, com um rendimento de 88%. Degradação aos 183.5 °C (recristalização em éter de petróleo); $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) (ATR) 855, 1137, 1337, 1490, 1591, 1613, 3278; RMN ¹H δ 4.46 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.00 – 8.06 (m, 2H), 8.15 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 8.31 – 8.37 (m, 1H), 8.47 (dd, $J = 9.5$ e 2.6 Hz, 1H), 9.21 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 11.67 (s, 1H).



**1-(2-Bromo-1-(4-fluorfenil)etilideno)-2-(2,4-dinitrofenil)hidrazina,
2.13c**

O composto foi preparado seguindo o procedimento geral com um tempo de reação de 1 hora. O composto **2.13c** foi obtido como um sólido laranja, com um rendimento de 95%. p.f. 200.2-200.7 °C (recristalização em éter de petróleo); $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) (ATR) 835, 1114, 1309, 1327, 1493, 1590, 1612, 3287; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 4.85 (s, 2H), 7.37 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.02 – 8.07 (m, 2H), 8.13 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.47 (dd, $J = 9.5$ e 2.7 Hz, 1H), 8.92 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 11.27 (s, 1H).

4.3.3. Reações de hetero-Diels-Alder de azo-alquenos

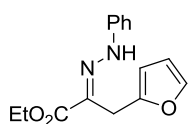
Procedimento geral:

Método A:

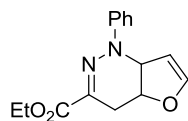
A uma solução de dienófilo em diclorometano seco e destilado (30 mL), adiciona-se a hidrazona (1 equiv.) de uma só vez ou faseadamente, e o carbonato de sódio (5 equiv.). A mistura reacional é deixada em agitação à temperatura ambiente, com controlo por TLC, durante o tempo indicado em cada caso. A mistura é filtrada por celite, e lavada com diclorometano. Evaporar o solvente e purificar os produtos.

Método B:

A uma suspensão do dienófilo e carbonato de sódio (5 equiv.), é adicionada por porções, a hidrazona (1 equiv.). A mistura reacional é deixada em agitação à temperatura ambiente, com controlo por TLC, durante o tempo indicado em cada caso. A mistura é filtrada por celite, e lavada com diclorometano. Evaporar o solvente e purificar os produtos.



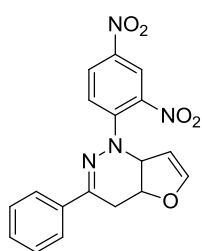
(E)-3-(Furan-2-yl)-2-(2-fenilhidrazono)propanoato, 2.16 e 1-Fenil-1,4,4a,7a-tetra-hidrofuro [3,2-c]piridazina-3-carboxilato de etilo, 2.15a



Os compostos foram preparados seguindo o procedimento geral descrito para o método A, com um tempo de reação de 18 horas. Seguindo o procedimento geral descrito para o método B, a adição faseada da hidrazona foi realizada durante 2,5 horas e a mistura reacional continuou em agitação durante mais 22,5 horas. Os dois compostos foram separados por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)], dando por ordem de eluição o composto **2.16** obtido como um óleo castanho (Rendimento: Método A: 6% e Método B: 3%) e o composto **2.15a** obtido como um sólido bege (Rendimento: Método A: 72% e Método B: 85%).

Composto 2.16: RMN ^1H δ 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.03 (s, 2H), 4.33 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.17 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.29 – 6.34 (m, 1H), 6.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.28 – 7.36 (m, 2H), 8.43 (s, 1H).

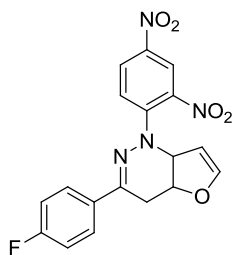
Composto 2.15a: p.f. 95.2-96.1 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) (ATR) 748, 1119, 1571, 1592, 1686, 1690; RMN ^1H δ 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.49 (dd, $J = 16.5$ e 4.7 Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 16.5$ e 3.1 Hz, 1H), 4.33 (qd, $J = 7.1$ e 1.6 Hz, 2H), 5.16 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.20 (t, $J = 2.1$ Hz, 2H), 5.25 – 5.32 (m, 1H), 6.41 – 6.44 (m, 2H), 7.04 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.32 – 7.37 (m, 5H); RMN ^{13}C δ 14.45, 24.12, 59.69, 61.40, 79.12, 101.08, 116.22, 122.56, 129.24, 136.35, 145.86, 149.99, 164.56.



1-(2,4-Dinitrofenil)-3-fenil-1,4,4a,7a-tetra-hidrofuro [3,2-c]piridazina, 2.15b

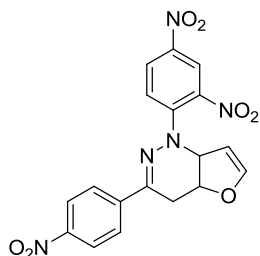
O composto foi preparado seguindo o procedimento geral descrito para o método A, sendo que a hidrazona foi adicionada faseadamente durante 5 horas e a mistura reacional continuou em agitação durante mais 19 horas. O composto **2.15b** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido como um sólido amarelo, com um rendimento de 76%. p.f. 190.6-191.5 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) (ATR) 690, 1045, 1142, 1241, 1322, 1492, 1600, 1730; RMN ^1H δ 2.59 (ddd, $J = 15.2$, 3.8 e 1.1 Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 15.0$ e 2.9 Hz, 1H), 5.12 – 5.16 (m, 1H), 5.42 (dt, $J = 10.2$ e 1.6 Hz, 1H), 5.56 (dt, $J = 10.1$ e 3.2 Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 2.7$ e 1.3 Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 5.3$ e 1.9 Hz, 3H), 7.63 – 7.68 (m, 2H), 8.34 (dd, $J = 9.3$ e 2.6 Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H); RMN ^{13}C δ

28.42, 62.20, 80.99, 98.06, 115.95, 122.87, 126.25, 127.09, 128.94, 130.74, 135.43, 139.55, 140.01, 144.81, 152.21, 160.61.



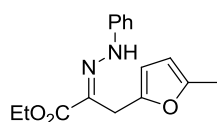
1-(2,4-Dinitrofenil)-3-(4-fluorfenil)-1,4,4a,7a-tetra-hidrofuro[3,2-c]piridazina, 2.15c

O composto foi preparado seguindo o procedimento geral descrito para o método A, sendo que a hidrazona foi adicionada faseadamente durante 8 horas e a mistura reacional continuou em agitação durante mais 40 horas. O composto **2.15c** foi lavado com éter etílico tendo sido obtido como um sólido amarelo alaranjado, com um rendimento de 81%. p.f. 153.2-154.4 °C (recristalização em éter etílico); $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) (ATR) 842, 1142, 1226, 1322, 1492, 1497, 1599; RMN ¹H δ 2.59 (ddd, $J = 15.1, 3.7$ e 1.1 Hz, 1H), 3.40 – 3.47 (m, 1H), 5.12 – 5.19 (m, 1H), 5.42 (dt, $J = 10.3$ e 1.6 Hz, 1H), 5.56 (dt, $J = 10.2$ e 3.2 Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 2.6$ e 1.3 Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.60 – 7.70 (m, 2H), 8.35 (dd, $J = 9.3$ e 2.6 Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H); RMN ¹³C δ 28.48, 62.14, 80.93, 98.10, 115.90, 116.06 (d, $J = 22$ Hz, 2C), 122.84, 127.12, 128.34 (d, $J = 9$ Hz, 2C), 131.68 (d, $J = 3$ Hz, 1C), 139.63, 140.03, 144.69, 152.22, 159.55, 164.48 (d, $J = 249$ Hz, 1C).



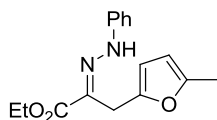
1-(2,4-Dinitrofenil)-3-(4-nitrofenil)-1,4,4a,7a-tetra-hidrofuro[3,2-c]piridazina, 2.15d

O composto foi preparado seguindo o procedimento geral descrito para o método A, sendo que a hidrazona foi adicionada faseadamente durante 6 horas e a mistura reacional continuou em agitação durante mais 1,5 horas. O composto **2.15d** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido como um sólido amarelo, com um rendimento de 73%. p.f. 187.9-188.5 °C (observou-se uma mudança de cor para laranja aos 175 °C) (recristalização em acetato de etilo-hexano); $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) (ATR) 854, 1064, 1141, 1150, 1252, 1328, 1508, 1601; RMN ¹H δ 2.17 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 2.66 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.44 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.35 (dd, $J = 9.4$ e 1.6 Hz, 1H), 7.78 – 7.84 (m, 2H), 8.27 (dd, $J = 8.9$ e 1.9 Hz, 2H), 8.39 (dt, $J = 9.4$ e 2.2 Hz, 1H), 8.61 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H); RMN ¹³C δ 28.11, 31.08, 62.30, 80.89, 98.46, 116.55, 122.70, 124.20, 126.93, 127.19, 140.50, 141.20, 144.32, 148.88, 152.27, 156.95.

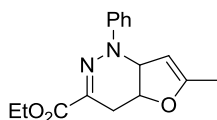


(E)-3-(5-Metilfuran-2-il)-2-(2-fenilhidrazono)propanoato de etilo, 2.20

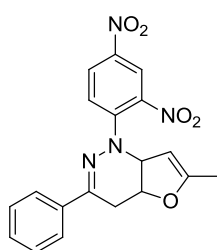
O composto foi preparado seguindo o procedimento geral descrito para o método A, com um tempo de reação de 18 horas. O composto **2.20** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido como um óleo amarelo, com um rendimento de 23%. RMN ^1H δ 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.25 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 3.97 (s, 2H), 4.33 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.87 (dd, $J = 3.1$ e 1.2 Hz, 1H), 6.03 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.97 (tt, $J = 7.3$ e 1.2 Hz, 1H), 7.14 – 7.19 (m, 2H), 7.30 (dd, $J = 8.5$ e 7.3 Hz, 2H), 8.55 (s, 1H).



(E)-3-(5-Metilfuran-2-il)-2-(2-fenilhidrazono)propanoato de etilo, 2.20 e 6-Metil-1-fenil-1,4,4a,7a-tetra-hidrofuro[3,2-c]piridazina-3-carboxilato de etilo, 2.19a



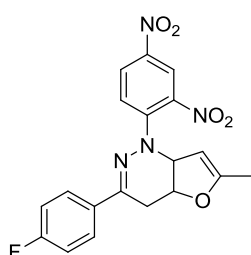
Os compostos foram preparados seguindo o procedimento geral descrito para o método B, com a adição faseada da hidrazona a ter sido realizada durante 8 horas e a mistura reacional continuou em agitação durante mais 16 horas. Os dois compostos foram separados por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)], dando por ordem de eluição o composto **2.20** com 3% de rendimento e o composto **2.19a** obtido como um óleo amarelo, com um rendimento de 54%. **Composto 2.19a:** RMN ^1H δ 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.74 (t, $J = 1.3$ Hz, 3H), 2.47 (dd, $J = 16.6$ e 4.7 Hz, 1H), 3.22 (dd, $J = 16.6$ e 3.2 Hz, 1H), 4.33 (qd, $J = 7.1$ e 2.9 Hz, 2H), 4.91 (s, 1H), 5.09 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.29 (ddd, $J = 9.4$, 4.9 e 3.1 Hz, 1H), 7.02 (ddt, $J = 6.4$, 4.9 e 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 4.7$ Hz, 4H).



1-(2,4-Dinitrofenil)-6-metil-3-fenil-1,4,4a,7a-tetra-hidrofuro[3,2-c]piridazina, 2.19b

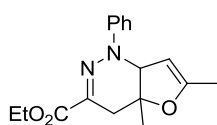
O composto foi preparado seguindo o procedimento geral descrito para o método A, sendo que a hidrazona foi adicionada faseadamente durante 26 horas e a mistura reacional continuou em agitação durante mais 6 horas. Seguindo o procedimento geral descrito para o método B, a adição faseada da hidrazona foi realizada durante 26 horas e a mistura reacional continuou em agitação durante mais 4 horas. O composto **2.19b** foi lavado com éter etílico tendo sido obtido como um

sólido amarelo. (Rendimento: Método A 63% e Método B 78%). p.f. 172.2-173.9 °C (observou-se uma mudança de cor para laranja aos 172.2 °C) (recristalização em éter etílico); $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) (ATR) 740, 933, 1144, 1266, 1320, 1500, 1529, 1602, 1669; RMN ^1H δ 1.72 (t, J = 1.3 Hz, 3H), 2.57 (dd, J = 15.1 e 3.7 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 15.1 e 2.8 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 5.34 – 5.40 (m, 1H), 5.56 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 5.0 e 1.9 Hz, 3H), 7.62 – 7.69 (m, 2H), 8.33 (dd, J = 9.3 e 2.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.7 Hz, 1H); RMN ^{13}C δ 13.70, 28.85, 63.45, 81.06, 93.64, 115.90, 122.91, 126.26, 127.00, 128.96, 130.62, 135.76, 139.33, 139.92, 144.87, 160.57, 162.49.



1-(2,4-Dinitrofenil)-3-(4-fluorfenil)-6-metil-1,4,4a,7a-tetra-hidrofuro[3,2-c]piridazina, 2.19c

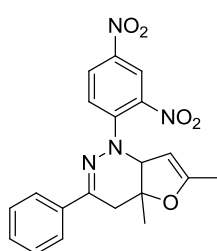
O composto foi preparado seguindo o procedimento geral descrito para o método A, sendo que a hidrazona foi adicionada faseadamente durante 4 horas e a mistura reacional continuou em agitação durante mais 18 horas. O composto **2.19c** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido como um sólido amarelo, com um rendimento de 44%. p.f. 156.3-157.2 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) (ATR) 734, 1036, 1227, 1311, 1337, 1493, 1509, 1587, 1600, 1672; RMN ^1H δ 1.73 (s, 3H), 2.56 (dd, J = 15.1 e 3.6 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 15.1 e 2.8 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 5.36 (dt, J = 10.0 e 1.7 Hz, 1H), 5.55 (dt, J = 10.0 e 3.2 Hz, 1H), 7.06 – 7.15 (m, 2H), 7.24 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.60 – 7.69 (m, 2H), 8.33 (dd, J = 9.3 e 2.6 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.7 Hz, 1H); RMN ^{13}C δ 13.69, 28.87, 63.38, 80.98, 93.67, 115.84, 116.07 (d, J = 22 Hz, 2C), 122.86, 127.03, 128.32 (d, J = 9 Hz, 2C), 131.96 (d, J = 3 Hz, 1C), 139.37, 139.90, 144.73, 159.49, 162.50, 164.41 (d, J = 250 Hz, 1C).



4a,6-Dimetil-1-fenil-1,4,4a,7a-tetra-hidrofuro[3,2-c]piridazina-3-carboxilato de etilo, 2.21a

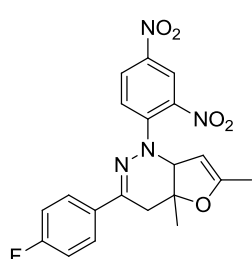
O composto foi preparado seguindo o procedimento geral descrito para o método A, sendo que a hidrazona foi adicionada faseadamente durante 9,5 horas e a mistura reacional continuou em agitação durante mais 14,5 horas. O composto **2.21a** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido como um sólido bege, com um rendimento de 84%. p.f. 110.1-110.9 °C (recristalização em acetato de

etilo-hexano); $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) (ATR) 759, 1153, 1232, 1492, 1574, 1590, 1689; RMN ^1H δ 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.71 (t, $J = 1.3$ Hz, 3H), 2.20 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.28 (dd, $J = 15.9$ e 0.8 Hz, 1H), 4.33 (qd, $J = 7.1$ e 5.0 Hz, 2H), 4.73 (qt, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.81 (dt, $J = 2.2$ e 1.1 Hz, 1H), 6.99 – 7.04 (m, 1H), 7.32 – 7.35 (m, 4H); RMN ^{13}C δ 26.97, 30.97, 61.36, 67.38, 86.60, 96.03, 116.06, 122.27, 129.18, 138.03, 146.13, 159.15, 164.57.



1-(2,4-Dinitrofenil)-4a,6-dimetil-3-fenil-1,4,4a,7a-tetrahidrofuro[3,2-c]piridazina, 2.21b

O composto foi preparado seguindo o procedimento geral descrito para o método A, sendo que a hidrazona foi adicionada faseadamente durante 7 horas e a mistura reacional continuou em agitação durante mais 16 horas. O composto **2.21b** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido como um sólido amarelo torrado, com um rendimento de 94%. p.f. 190.5-191.1 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) (ATR) 740, 800, 1020, 1260, 1312, 1492, 1535, 1595, 1669; RMN ^1H δ 1.69 (t, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.70 (s, 3H), 2.40 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.40 – 7.44 (m, 3H), 7.63 – 7.68 (m, 2H), 8.32 (dd, $J = 9.3$ e 2.6 Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H); RMN ^{13}C δ 13.96, 26.51, 35.17, 69.65, 88.95, 92.89, 116.00, 122.93, 126.34, 127.00, 128.95, 130.58, 135.60, 139.33, 145.00, 161.70, 161.80.



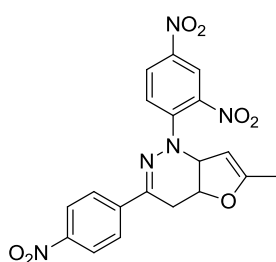
1-(2,4-Dinitrofenil)-3-(4-fluorfenil)-4a,6-dimetil-1,4,4a,7a-tetrahidrofuro[3,2-c]piridazina, 2.21c

O composto foi preparado seguindo o procedimento geral descrito para o método A, sendo que a hidrazona foi adicionada faseadamente durante 6 horas e a mistura reacional continuou em agitação durante mais 1 hora. O composto **2.21c** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido como um sólido amarelo alaranjado, com um rendimento de 82%. p.f. 192.2-192.6 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) (ATR) 739, 1066, 1141, 1316, 1491, 1510, 1589, 1599; RMN ^1H δ 1.69 (d, $J = 1.5$ Hz, 6H), 2.40 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.35 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 7.10 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.60 – 7.68 (m, 2H), 8.32 (dd, $J = 9.3$ e 2.6 Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H); RMN ^{13}C δ 13.80, 26.31, 35.05, 69.42, 88.76, 92.77, 115.80, 115.91 (d, $J = 22$

Hz, 2C), 122.73, 126.89, 128.24 (d, $J = 8$ Hz, 2C), 131.64, 139.23, 139.80, 144.72, 160.59, 161.56, 163.54 (d, $J = 395$ Hz, 1C).

Procedimento geral para a síntese das tetra-hidropiridazinas derivadas da *p*-nitroacetofenona:

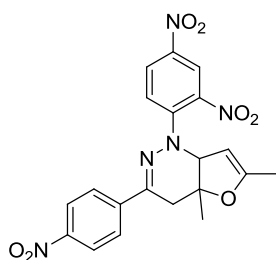
A uma solução de dienófilo em diclorometano seco e destilado (30 mL), adiciona-se a hidrazona (1 equiv.) e o carbonato de sódio (5 equiv.). A mistura reacional é deixada em agitação à temperatura ambiente, com controlo por TLC, durante o tempo indicado em cada caso. O produto precipita no meio reacional, e de modo a remover o carbonato de sódio, a mistura é filtrada por celite, e lavada com acetato de etilo para dissolver os produtos. Evaporar o solvente e purificar os produtos.



1-(2,4-Dinitrofenil)-6-metil-3-(4-nitrofenil)-1,4,4a,7a-tetra-hidrofuro[3,2-*c*]piridazina, 2.19d

O composto foi preparado seguindo o procedimento geral descrito, sendo que a hidrazona foi adicionada faseadamente durante 4 horas e a mistura reacional continuou em agitação durante mais 3 horas.

O composto **2.19d** foi lavado com éter etílico, tendo sido obtido como um sólido amarelo alaranjado, com um rendimento de 55%. Degradação aos 129.2 °C (recristalização em éter etílico); $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) (ATR) 741, 1140, 1309, 1330, 1491, 1510, 1593; RMN ¹H δ 1.74 (s, 3H), 2.63 (dd, $J = 15.3$ e 3.8 Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 15.0$ e 2.7 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 5.36 (dt, $J = 10.1$ e 1.6 Hz, 1H), 5.59 (dt, $J = 10.0$ e 3.2 Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.76 – 7.83 (m, 2H), 8.24 – 8.31 (m, 2H), 8.36 (dd, $J = 9.3$ e 2.6 Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H); RMN ¹³C δ 28.40, 31.07, 63.48, 80.87, 94.04, 116.44, 122.68, 124.20, 126.88, 127.07, 140.12, 140.33, 141.48, 144.34, 148.79, 156.69, 162.59.



1-(2,4-Dinitrofenil)-4a,6-dimetil-3-(4-nitrofenil)-1,4,4a,7a-tetra-hidrofuro[3,2-*c*]piridazina, 2.21d

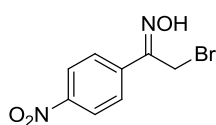
O composto foi preparado seguindo o procedimento geral descrito, sendo que a hidrazona foi adicionada faseadamente durante 6 horas e a mistura reacional continuou em agitação durante mais 1 hora. O

composto **2.21d** foi cristalizado com acetato de etilo frio, tendo sido obtido como um sólido amarelo, com um rendimento de 59%. p.f. 221.8-222.6 °C (observou-se uma mudança de cor para castanho aos 220 °C) (recristalização em acetato de etilo); $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) (ATR) 741, 1313, 1326, 1491, 1501, 1588, 1664, 1735; RMN ¹H δ 1.70 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.72 (s, 3H), 2.45 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 7.31 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.75 – 7.83 (m, 2H), 8.27 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.36 (dd, J = 9.3 e 2.6 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.6 Hz, 1H); RMN ¹³C δ 13.92, 26.47, 31.07, 34.83, 69.79, 89.04, 93.25, 116.51, 122.70, 124.20, 126.98, 127.08, 140.11, 140.36, 141.31, 144.50, 148.82, 158.34, 161.79.

4.3.4. Síntese de Oximas

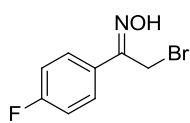
Procedimento geral:

Os compostos **2.24** foram sintetizados através da adaptação de um método descrito na literatura.³⁵ A uma solução do composto carbonílico α -bromado **2.10a**, **2.10b** ou **2.23** (1 equiv., 8.20 mmol) em etanol (50 mL) é adicionado o hidrocloreto de hidroxilamina (3 equiv., 24.60 mmol) em água (10 mL). A mistura reacional é colocada em agitação à temperatura ambiente durante 24 horas. Os solventes são evaporados e o produto é cristalizado.



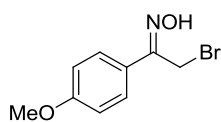
Oxima 2-bromo-1-(4-nitrofenil)etanona, 2.24a

O composto foi preparado seguindo o procedimento geral com um tempo de reação de 24 horas. O composto **2.24a** foi obtido como um sólido branco, com um rendimento de 61%. O produto obtido foi comparado por TLC, com um padrão existente.



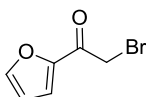
Oxima 2-bromo-1-(4-fluorfenil)etanona, 2.24b

O composto foi preparado seguindo o procedimento geral com um tempo de reação de 24 horas. O composto **2.24b** foi obtido como um sólido branco, com um rendimento de 96%. O produto obtido foi comparado por TLC, com um padrão existente.



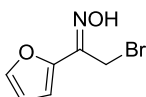
Oxima 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona, 2.24c

O composto foi preparado seguindo o procedimento geral com um tempo de reação de 24 horas. O composto **2.24c** foi obtido como um sólido branco, com um rendimento de 89%. O produto obtido foi comparado por TLC, com um padrão existente.



2-Bromo-1-(furan-2-il)etanona, 2.37

O composto **2.37** foi sintetizado de acordo com um procedimento descrito na literatura.⁴⁸ A uma solução, em banho de gelo, de 2-acetilfurano (1 equiv., 10 mmol) numa mistura de dioxano/éter etílico (1:2) (18 mL), adicionar bromo (1,26 equiv., 12,66 mmol) gota-a-gota. A mistura reacional é deixada em agitação à temperatura ambiente durante 18 horas. Neutralizar com 20 mL de solução aquosa de cloreto de amônia. Extrair a fase orgânica, secar com sulfato de sódio, e evaporar o solvente. O resíduo é purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:5)]. O composto **2.37** foi obtido como um sólido branco, com 69% de rendimento. RMN ¹H δ 4.31 (s, 2H), 6.59 (dd, *J* = 3.6 e 1.7 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H).



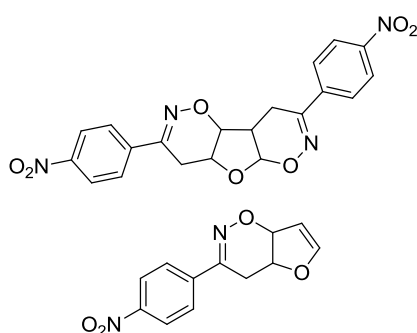
2-Bromo-1-(furan-2-il)etanona oxima, 2.33

A oxima **2.33** foi sintetizada de acordo com um procedimento descrito na literatura.⁴⁸ A uma solução do composto **2.37** (1 equiv., 6.47 mmol) dissolvido no mínimo possível de metanol, adicionar o sulfato de hidroxilamina (1 equiv., 6.47 mmol) dissolvido no mínimo possível de água. A mistura fica em agitação à temperatura ambiente durante 24. Evaporar o metanol e adicionar acetato de etilo ao resíduo. Extrair com acetato de etilo, secar a fase orgânica com sulfato de sódio e evaporar o solvente. Cristalizar com clorofórmio. O composto **2.33** foi obtido como um sólido branco, com 69% de rendimento. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 4.39 (s, 2H), 6.60 (dd, *J* = 3.6 e 1.8 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 12.03 (s, 1H).

4.3.5. Reações de hetero-Diels-Alder de nitroso-alquenos

Procedimento geral:

A uma solução de dienófilo em diclorometano seco e destilado (30 mL), adiciona-se a oxima (1 equiv.) e o carbonato de sódio (5 equiv.). A mistura reacional é deixada em agitação à temperatura ambiente, sendo controlada por TLC. A mistura é filtrada por celite, e lavada com diclorometano. O solvente é evaporado e o produto final é purificado por cromatografia em coluna.

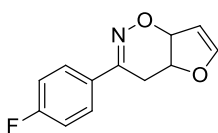


3,8-Bis(4-nitrofenil)-4,4a,5a,9,9a,9b-hexa-hidrofuro[2,3-*c*:4,5-*e'*]bis([1,2]oxazina), 2.27 e 3-(4-Nitrofenil)-4a,7a-di-hidro-4*H*-furo[2,3-*e*][1,2]oxazina, 2.26a

Os compostos foram preparados seguindo o procedimento geral com um tempo de reação de 41 horas. Os dois compostos foram separados por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)], dando por ordem de eluição o composto **2.27** obtido como um sólido bege com um rendimento de 5%, e o composto **2.26a** obtido como um sólido bege, com um rendimento de 92%.

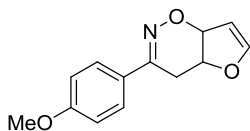
Composto 2.27: RMN ^1H δ 2.64 (ddd, $J = 16.0, 4.3$ e 0.9 Hz, 1H), 2.72 (dd, $J = 16.0$ e 2.3 Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 19.2$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 19.2$ Hz, 1H), 4.66 (ddd, $J = 8.2, 4.3$ e 2.3 Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 8.2$ e 2.6 Hz, 1H), 5.30 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.64 – 7.69 (m, 2H), 7.77 – 7.84 (m, 2H), 8.15 – 8.23 (m, 4H).

Composto 2.26a: p.f. 146.3-147.6 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) (ATR) 748, 852, 1058, 1142, 1342, 1509, 1570, 1605; RMN ^1H δ 2.80 (ddd, $J = 14.9, 4.4$ e 0.8 Hz, 1H), 3.15 (dd, $J = 14.7$ e 3.4 Hz, 1H), 5.20 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.29 (dt, $J = 8.4$ e 4.0 Hz, 1H), 5.46 (ddd, $J = 8.6, 2.6$ e 1.1 Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.83 – 7.91 (m, 2H), 8.22 – 8.32 (m, 2H); RMN ^{13}C δ 25.92, 80.63, 82.22, 101.08, 124.03, 127.15, 140.70, 149.07, 152.41, 166.67.



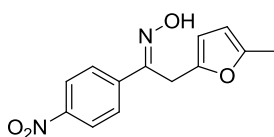
3-(4-Fluorfenil)-4a,7a-di-hidro-4H-furo[2,3-e][1,2]oxazina, 2.26b

O composto foi preparado seguindo o procedimento geral com um tempo de reação de 23 horas. O composto **2.26b** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido como um sólido branco, com um rendimento de 53%. p.f. 67.0-68.4 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) (ATR) 727, 837, 1052, 1138, 1153, 1236, 1509, 1603; RMN ¹H δ 2.79 (dd, $J = 14.6$ e 4.5 Hz, 1H), 3.07 (dd, $J = 14.6$ e 3.9 Hz, 1H), 5.17 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.22 (dt, $J = 8.5$ e 4.2 Hz, 1H), 5.38 (ddd, $J = 8.6, 2.5$ e 1.1 Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.06 – 7.15 (m, 2H), 7.66 – 7.76 (m, 2H); RMN ¹³C δ 25.45, 107.18, 110.68, 115.68 (d, $J = 22$ Hz, 2C), 128.48 (d, $J = 8$ Hz, 2C), 131.49 (d, $J = 3$ Hz, 1C), 141.60, 149.83, 154.40, 162.40, 164.87.



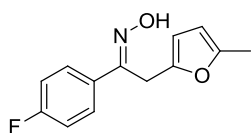
3-(4-Metoxifenil)-4a,7a-di-hidro-4H-furo[2,3-e][1,2]oxazina, 2.26c

O composto foi preparado seguindo o procedimento geral com um tempo de reação de 23 horas. O composto **2.26c** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido como um óleo castanho, com um rendimento de 7%. RMN ¹H δ 2.80 (dd, $J = 14.6$ e 4.6 Hz, 1H), 3.05 (dd, $J = 14.7$ e 4.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 5.14 – 5.22 (m, 2H), 5.34 (ddd, $J = 8.4, 2.6$ e 1.1 Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.90 – 6.95 (m, 2H), 7.65 – 7.71 (m, 2H).



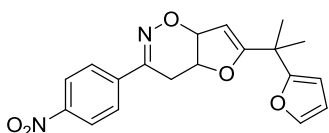
Oxima (*E*)-2-(5-metilfuran-2-il)-1-(4-nitrofenil)etanova, 2.29a

O composto **2.28a** foi preparado seguindo o procedimento geral com um tempo de reação de 45 horas. No entanto, no intervalo de tempo correspondente à sua purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)], este isomerizou para o composto **2.29a**. O composto **2.29a** foi obtido como um sólido cinzento, com um rendimento de 85%. p.f. 118.1-119.0 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); RMN ¹H δ 2.23 (s, 3H), 4.16 (s, 2H), 5.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.82 – 7.88 (m, 2H), 8.19 – 8.24 (m, 2H).



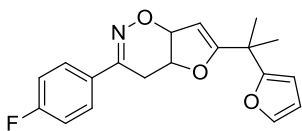
Oxima (*E*)-2-(5-metilfuran-2-il)-1-(4-fluorfenil)etanona, 2.29b

O composto **2.28b** foi preparado seguindo o procedimento geral com um tempo de reação de 45 horas. No entanto, no intervalo de tempo correspondente à sua purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)], este isomerizou para o composto **2.29b**. O composto **2.29b** foi obtido como um sólido branco, com um rendimento de 68%. p.f. 83.1-84.0 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) (ATR) 772, 956, 1157, 1234, 1511, 1560, 1596, 2923, 3079, 3217; RMN ¹H δ 2.23 (s, 3H), 4.11 (s, 2H), 5.84 (dd, $J = 3.0$ e 1.2 Hz, 1H), 5.92 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.01 – 7.08 (m, 2H), 7.64 – 7.68 (m, 2H).



6-(2-(Furan-2-il)propan-2-il)-3-(4-nitrofenil)-4a,7a-di-hidro-4H-furo[2,3-e][1,2]oxazina, 2.32a

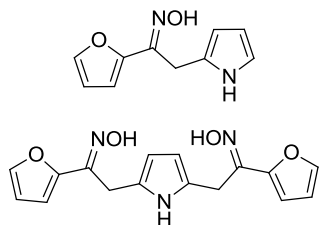
O composto foi preparado seguindo o procedimento geral com um tempo de reação de 16,5 horas. O composto **2.32a** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:5)] e obtido como um sólido amarelo claro, com um rendimento de 44%. p.f. 123.8-124.9 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) (ATR) 741, 851, 1220, 1345, 1518, 1598, 1641, 2932, 2974; RMN ¹H δ 1.35 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 2.70 (dd, $J = 14.6$ e 4.1 Hz, 1H), 3.12 (dd, $J = 14.6$ e 3.3 Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.34 (dt, $J = 8.5$ e 3.6 Hz, 1H), 5.46 (dd, $J = 8.6$ e 2.5 Hz, 1H), 5.97 (dd, $J = 3.1$ e 0.8 Hz, 1H), 6.15 (dd, $J = 3.2$ e 1.9 Hz, 1H), 7.06 – 7.10 (m, 1H), 7.79 – 7.83 (m, 2H), 8.21 – 8.27 (m, 2H). RMN ¹³C δ 25.18, 25.20, 26.42, 37.06, 81.29, 83.45, 95.31, 104.62, 109.99, 123.95, 124.15, 127.27, 133.15, 141.33, 152.47, 167.00, 170.19.



6-(2-(Furan-2-il)propan-2-il)-3-(4-fluorfenil)-4a,7a-di-hidro-4H-furo[2,3-e][1,2]oxazina, 2.32b

O composto foi preparado seguindo o procedimento geral com um tempo de reação de 22 horas. O composto **2.32b** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:5)] e obtido como um sólido branco, com um rendimento de 38%. RMN ¹H δ 1.35 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 2.69 (dd, $J = 14.5$ e 4.2 Hz, 1H), 3.05 (dd, $J = 14.6$ e 3.5 Hz, 1H), 4.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.27 (dt, $J = 8.4$ e 3.9 Hz, 1H), 5.39 (dd, $J = 8.6$ e 2.5 Hz, 1H), 5.98 (dd, $J = 3.3$ e 0.9 Hz, 1H), 6.17 (dd, $J = 3.2$ e 1.8 Hz, 1H), 7.05 – 7.11 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.62 – 7.70 (m, 2H); RMN ¹³C δ 25.17, 25.30, 26.43, 37.11,

81.39, 82.83, 95.06, 104.54, 109.95, 115.78 (d, $J = 22$ Hz, 2C), 128.30 (d, $J = 9$ Hz, 2C), 131.20 (d, $J = 4$ Hz, 1C), 141.35, 158.65, 166.59 (d, $J = 214$ Hz, 1C), 170.25.

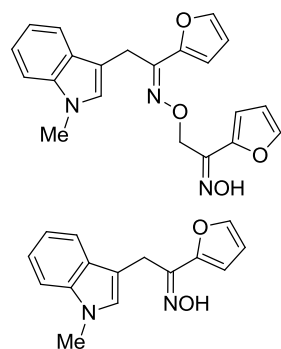


Oxima 1-(furan-2-il)-2-(1*H*-pirrol-2-il)etanona, 2.39 e 2,5-Bis(2'-(furan-2-il)-2'-(hidroxi-imino)etil)pirrole, 2.40

Os compostos foram preparados seguindo o procedimento geral com um tempo de reação de 23 horas. Os dois compostos foram separados por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:1)], dando por ordem de eluição o composto **2.39** obtido como um sólido branco com um rendimento de 29% e o composto **2.40** obtido como um sólido bege, com um rendimento de 26%.

Composto 2.39: p.f. 165.9-166.7 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) (ATR) 761, 980, 1479, 1559, 3352; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3.80 (s, 2H), 5.67 (s, 1H), 5.84 (q, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.54 (q, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 3.4$ e 1.8 Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.70 – 7.75 (m, 1H), 10.55 (s, 1H), 11.41 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 29.65, 105.58, 107.28, 111.96, 116.36, 116.91, 127.48, 142.54, 143.57, 145.46; EMAR (IE) m/z 190.0745 (C₁₀H₁₀N₂O₂ [M⁺], 190.0742).

Composto 2.40: p.f. 183.2-183.7 °C [observou-se mudanças de cor (cinzento aos 178 °C, castanho aos 180 °C e preto aos 182 °C)] (recristalização em acetato de etilo-hexano); $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) (ATR) 755, 1001, 1477, 2868, 3042, 3372; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3.75 (s, 4H), 5.47 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 6.60 (dd, $J = 3.4$ e 1.8 Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 10.36 (s, 1H), 11.39 (s, 2H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 29.60, 105.56, 111.96, 116.89, 126.43, 142.49, 143.52, 145.49; EMAR (IE) m/z 313.1068 (C₁₆H₁₆N₃O₄ [M⁺], 313.1063).

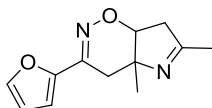


Oxima 1-(furan-2-il)-2-(1-metil-1*H*-indol-3-il)etanona O-(2-(furan-2-il)-2-(hidroxi-imino)etil), 2.42 e Oxima 1-(furan-2-il)-2-(1-metil-1*H*-indol-3-il)etanona, 2.41

Os compostos foram preparados seguindo o procedimento geral com um tempo de reação de 4 horas. Os dois compostos foram separados por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)], dando por ordem de eluição o composto **2.42** obtido como um sólido branco com um rendimento de 29%, e o composto **2.41** obtido como um sólido branco, com um rendimento de 5%.

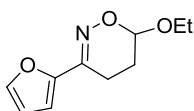
Composto 2.42: p.f. 131.4-132.1 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) (ATR) 741, 747, 984, 1013, 1475, 1603, 2933, 3204; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3.69 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 6.49 (dd, $J = 3.4$ e 1.8 Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.99 (ddd, $J = 8.0, 7.0$ e 1.0 Hz, 1H), 7.08 – 7.12 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.4$ e 1.4 Hz, 2H), 11.39 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 27.27, 32.25, 73.00, 109.29, 109.50, 112.04, 112.11, 117.15, 118.08, 118.63, 118.96, 121.05, 127.37, 127.74, 136.51, 142.19, 142.99, 143.45, 144.80, 144.92, 145.32.

Composto 2.41: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3.69 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 6.49 (dd, $J = 3.4$ e 1.8 Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.99 (ddd, $J = 8.0, 7.0$ e 1.0 Hz, 1H), 7.06 – 7.14 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.62 – 7.70 (m, 2H), 11.39 (s, 1H).



3-(Furan-2-il)-4a,6-dimetil-4,4a,7,7a-tetra-hidropirrólo[2,3-e][1,2]oxazina, 2.43

O composto foi preparado seguindo o procedimento geral com um tempo de reação de 6 horas. O composto **2.43** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/metanol (90:10)] e obtido como um sólido castanho, tendo-se observado uma mudança de cor para preto aos 166.9 °C, com um rendimento de 68%. p.f. 172.5-173.7 °C (recristalização em éter de petróleo); $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) (ATR) 765, 1005, 1225, 1561, 1647, 2920, 3100; RMN ¹H δ 1.44 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.91 (dd, $J = 18.8$ e 7.5 Hz, 1H), 3.13 – 3.19 (m, 1H), 3.37 (d, $J = 18.8$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 18.4$ e 1.6 Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 3.5$ e 1.7 Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H); RMN ¹³C δ 19.57, 24.43, 41.32, 42.60, 75.89, 79.92, 112.45, 115.10, 133.40, 143.91, 145.39, 171.41; EMAR (IE) m/z 218.1052 (C₁₂H₁₄N₂O₂ [M⁺], 218.1055).



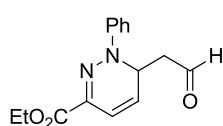
6-Etoxi-3-(furan-2-il)-5,6-di-hidro-4H-1,2-oxazina, 2.44

O composto foi preparado seguindo o procedimento geral com um tempo de reação de 24 horas. O composto **2.44** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido como um sólido branco, com um rendimento de 68%. p.f. 38.8-40.2 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) (ATR) 741, 872, 1008, 1106, 1488, 2906, 2976; RMN ¹H δ 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.93 – 2.10 (m, 2H), 2.48 (ddd, $J = 18.0, 6.7$ e 2.6 Hz, 1H), 2.61 (ddd, $J = 17.9, 12.1$ e 7.7 Hz, 1H), 3.62 (dq, $J = 9.8$ e 7.0 Hz, 1H), 3.89 (dq, $J = 9.8$ e 7.1 Hz, 1H), 5.16 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.44

(dd, $J = 3.4$ e 1.8 Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H); RMN ^{13}C δ 15.13, 15.97, 22.65, 63.80, 95.40, 109.10, 111.45, 143.59, 149.48, 149.76; EMAR (IE) m/z 195.0896 ($\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ [M^+], 195.0895).

4.4. Sínteses referentes ao Capítulo 3

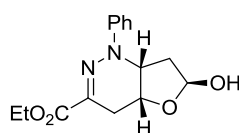
4.4.1. Reatividade de tetra-hidrofuropiridazinas



6-(2-Oxoetil)-1-fenil-1,6-di-hidropiridazina-3-carboxilato de etilo,

3.2

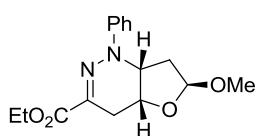
A tetra-hidrofuropiridazina **3.1a** (1 equiv., 0.147 mmol) é colocada numa solução de diclorometano seco e destilado (20 mL) e é adicionado DBU (1 equiv.). A mistura reacional é colocada em refluxo, e deixada em agitação durante 4 dias. O solvente foi evaporado e o composto **3.2** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)], tendo sido obtido como um óleo amarelo, com 12% de rendimento. RMN ^1H δ 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.75 (ddd, $J = 17.8, 3.3$ e 1.0 Hz, 1H), 3.02 (ddd, $J = 17.9, 9.4$ e 1.1 Hz, 1H), 4.36 (qd, $J = 7.1$ e 1.8 Hz, 2H), 5.48 (ddd, $J = 9.4, 6.3$ e 3.3 Hz, 1H), 6.04 (dd, $J = 9.6$ e 6.3 Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.07 – 7.14 (m, 1H), 7.32 – 7.43 (m, 4H), 9.75 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H).



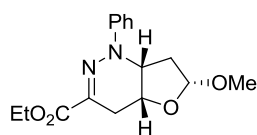
(4aR,6S,7aR)-6-Hidroxi-1-fenil-1,4,4a,6,7,7a-hexa-hidrofuro[3,2-c]piridazina-3-carboxilato de etilo, 3.3

A tetra-hidrofuropiridazina **3.1a** (1 equiv., 0.550 mmol) é colocada numa solução de diclorometano seco e destilado (15 mL) e é adicionado ácido trifluoroacético (1 equiv.). A mistura reacional é deixada em agitação à temperatura ambiente durante 5 horas, sendo o consumo de composto de partida controlado por TLC. O solvente é evaporado e o composto **3.3** é purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)], tendo sido obtido como um sólido amarelo, com 20% de rendimento. RMN ^1H δ 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.19 (dt, $J = 13.9$ e 5.4 Hz, 1H), 2.46 (ddd, $J = 13.9, 6.6$ e 1.6 Hz, 1H), 2.62 (dd, $J = 17.5$ e 4.7 Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 17.5$ e 4.3 Hz, 1H), 4.31 (qd, J

= 7.1 e 1.5 Hz, 2H), 4.52 (q, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.64 (q, $J = 4.7$ Hz, 1H), 5.45 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.04 (qt, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 4.2$ Hz, 4H); RMN ^{13}C δ 14.48, 24.28, 39.87, 54.56, 61.29, 71.99, 98.99, 116.39, 122.64, 129.20, 132.33, 145.24, 164.89; EMAR (IE) m/z 290.1264 ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}^+]$, 290.1267).



(4aR,6S,7aR)-6-metoxi-1-fenil-1,4,4a,6,7,7a-hexa-hidrofuro[3,2-c]piridazina-3-carboxilato de etilo, 3.4a e (4aR,6R,7aR)-6-metoxi-1-fenil-1,4,4a,6,7,7a-hexa-hidrofuro[3,2-c]piridazina-3-carboxilato de etilo, 3.4b



A tetra-hidrofuropiridazina **3.1a** (1 equiv., 0.279 mmol) é colocada numa solução de metanol (8 mL) e é adicionado ácido trifluoroacético (1 equiv.). A mistura reacional é deixada em agitação

à temperatura ambiente, sendo o consumo de composto de partida controlado por TLC. O solvente é evaporado e os dois compostos foram separados por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)], dando por ordem de eluição o composto **3.4a**, obtido como um óleo castanho com um rendimento de 13%, e o composto **3.4b**, obtido como um óleo castanho, com um rendimento de 13%.

Composto 3.4a: RMN ^1H δ 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.13 (dt, $J = 14.0$ e 5.3 Hz, 1H), 2.43 (ddd, $J = 14.0$, 6.7 e 1.8 Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 17.5$ e 4.3 Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 17.5$ e 4.3 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 4.31 (qd, $J = 7.1$ e 1.1 Hz, 2H), 4.51 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.63 – 4.70 (m, 1H), 5.01 (dd, $J = 5.4$ e 1.6 Hz, 1H), 7.03 (tt, $J = 5.3$ e 3.0 Hz, 1H), 7.30 – 7.37 (m, 4H); RMN ^{13}C δ 14.48, 24.28, 40.10, 54.57, 55.32, 61.26, 71.60, 103.88, 116.30, 122.53, 129.18, 132.26, 145.20, 164.99; EMAR (IE) m/z 304.1430 ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}^+]$, 304.1423).

Composto 3.4b: RMN ^1H δ 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.90 (ddd, $J = 14.1$, 7.2 e 3.8 Hz, 1H), 2.69 – 2.83 (m, 2H), 3.00 (ddd, $J = 17.8$, 6.1 e 1.6 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 4.30 – 4.42 (m, 4H), 5.10 (dd, $J = 6.0$ e 3.8 Hz, 1H), 7.03 (ddt, $J = 6.4$, 4.5 e 1.9 Hz, 1H), 7.31 – 7.39 (m, 4H); RMN ^{13}C δ 14.52, 25.87, 37.80, 54.60, 55.65, 61.22, 70.40, 104.49, 115.63, 122.49, 129.29, 131.70, 145.77, 164.99; EMAR (IE) m/z 304.1424 ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}^+]$, 304.1423).

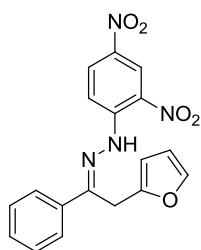
Procedimento geral para a reatividade das tetra-hidrofuopiridazinas com TFA:

Método A (usando TFA como catalisador):

A tetra-hidrofuopiridazina é colocada numa solução de diclorometano (20 mL por cada 0.100 g de tetra-hidrofuopiridazina) e é adicionado ácido trifluoroacético (1 equiv.). A mistura reacional é deixada em agitação à temperatura ambiente, sendo o consumo de composto de partida controlado por TLC. O solvente é evaporado e o resíduo é purificado por cromatografia em coluna.

Método B (usando TFA como solvente):

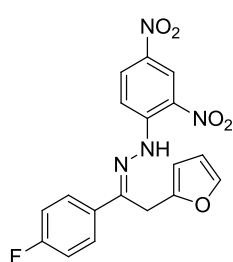
A tetra-hidrofuopiridazina é colocada numa solução de ácido trifluoroacético (10 mL por cada 0.100 g de tetra-hidrofuopiridazina). A mistura reacional é deixada em agitação à temperatura ambiente, sendo o consumo de composto de partida controlado por TLC. O solvente é evaporado e o resíduo é colocado em agitação numa solução de diclorometano com alumina à temperatura ambiente. A solução é filtrada e a alumina é lavada com acetato de etilo, os solventes são evaporados e o resíduo é purificado por cromatografia em coluna.



(E)-1-(2,4-Dinitrofenil)-2-(2-(furan-2-il)-1-feniletilideno)hidrazina, 3.5a

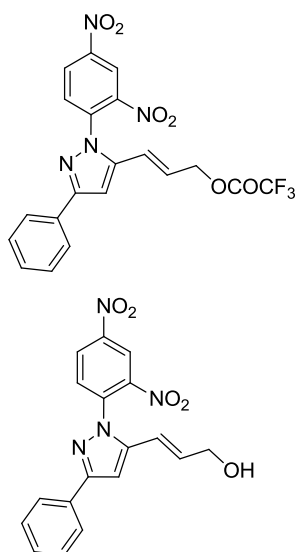
O composto foi preparado seguindo o procedimento geral descrito para o método A, com um tempo de reação de 28 horas em ácido trifluoroacético.

O composto **3.5a** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)], tendo sido obtido como um sólido laranja, com um rendimento de 48%. Degradação aos 179.1 °C (recristalização em éter etílico); $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) (ATR) 737, 1106, 1337, 1508, 1584, 1614, 3303; RMN ¹H δ 4.25 (s, 2H), 6.33 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.45 – 7.53 (m, 3H), 7.92 – 7.99 (m, 2H), 8.14 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.36 (ddd, J = 9.6, 2.6 e 0.7 Hz, 1H), 9.15 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 11.58 (s, 1H); RMN ¹³C δ 27.68, 108.43, 110.83, 117.08, 123.54, 126.95, 128.95, 130.13, 130.41, 136.87, 138.60, 142.94, 145.24, 147.02, 151.37.



(E)-1-(2,4-Dinitrofenil)-2-(1-(4-fluorfenil)-2-(furan-2-il)etilideno)hidrazina, 3.5b

O composto foi preparado seguindo o procedimento geral descrito para o método A, com um tempo de reação de 19 horas em ácido trifluoroacético. O composto **3.5b** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)], tendo sido obtido como um sólido laranja, com um rendimento de 57%. p.f. 169.7-170.6 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) (ATR) 742, 1107, 1232, 1306, 1498, 1587, 1612, 3311; RMN ¹H δ 4.23 (s, 2H), 6.34 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 7.16 (dd, J = 9.5 e 7.7 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.91 – 7.97 (m, 2H), 8.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 9.5 e 2.6 Hz, 1H), 9.16 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 11.56 (s, 1H); RMN ¹³C δ 27.69, 108.52, 110.87, 116.04 (d, J = 22 Hz, 2C), 116.97, 123.55, 128.98 (d, J = 8 Hz, 2C), 130.16, 133.05 (d, J = 4 Hz, 1C), 138.66, 143.02, 145.16, 146.76, 150.33, 164.17 (d, J = 250 Hz, 1C).

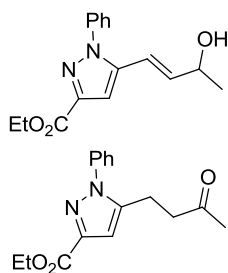


(E)-3-(1-(2,4-Dinitrofenil)-3-fenil-1H-pirazol-5-il)alil 2,2,2-trifluoroacetato, 3.6a e (E)-3-(1-(2,4-Dinitrofenil)-3-fenil-1H-pirazol-5-il)prop-2-en-1-ol, 3.6b

Os compostos foram preparados seguindo um procedimento descrito na literatura.²⁸ A tetra-hidrofuropiridazina **3.1b** (0.359 mmol) foi colocada em agitação numa solução de TFA (13 mL) durante duas horas, sendo o consumo de composto de partida controlado por TLC. O solvente é evaporado e o resíduo é purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)], dando por ordem de eluição o composto **3.6a** obtido como um sólido laranja com um rendimento de 12%, e o composto **3.6b** obtido como um sólido laranja, com um rendimento de 36%.

Composto 3.6a: RMN ¹H δ 5.20 (dd, J = 6.6 e 1.6 Hz, 2H), 6.05 (dt, J = 11.5 e 6.5 Hz, 1H), 6.36 – 6.44 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.34 – 7.49 (m, 3H), 7.74 – 7.85 (m, 3H), 8.57 (dd, J = 8.7 e 2.5 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 2.5 Hz, 1H).

Composto 3.6b: RMN ¹H δ 4.52 (dd, J = 5.7 e 1.2 Hz, 2H), 6.06 – 6.19 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 7.32 – 7.48 (m, 4H), 7.78 – 7.88 (m, 3H), 8.57 (dd, J = 8.7 e 2.5 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 2.6 Hz, 1H).



(E)-5-(3-Hidroxibut-1-en-1-il)-1-fenil-1H-pirazole-3-carboxilato de etilo, 3.13 e 5-(3-Oxobutil)-1-fenil-1H-pirazole-3-carboxilato de etilo, 3.14a

Os compostos foram preparados seguindo o procedimento geral descrito para o método B, com um tempo de reação de 15 minutos em ácido trifluoroacético, e mais 6 horas em diclorometano com alumina.

Os compostos foram purificados por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)], tendo sido obtida uma mistura dos compostos **3.13** e **3.14a** (50:50), com um rendimento global de 24%.

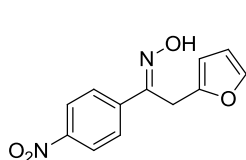
Composto 3.13: RMN ^1H δ 1.36 (s, 3H), 1.37 – 1.43 (m, 3H), 4.41 (dq, $J = 12.9$ e 7.2 Hz, 2H), 4.81 – 4.94 (m, 1H), 5.80 (dd, $J = 11.7$ e 8.8 Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.40 – 7.50 (m, 5H).

Composto 3.14a: RMN ^1H δ 1.37 – 1.43 (m, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.74 (dd, $J = 8.0$ e 6.6 Hz, 2H), 2.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.41 (dq, $J = 12.9$ e 7.2 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.40 – 7.50 (m, 5H).

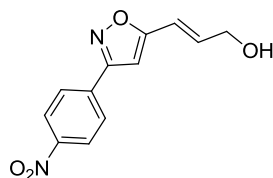
4.4.2. Reatividade de furo-oxazinas

Procedimento geral para a reatividade das furo-oxazinas com TFA:

A furo-oxazina ou respetiva oxima de cadeia aberta é colocada numa solução de ácido trifluoroacético (10 mL por cada 0.100 g de furo-oxazina) à temperatura ambiente, sendo o consumo de composto de partida controlado por TLC. O solvente é evaporado, e o resíduo é colocado em agitação numa solução de diclorometano com alumina à temperatura ambiente. A solução é filtrada e a alumina é lavada com acetato de etilo, os solventes são evaporados e o resíduo é purificado por cromatografia em coluna.



Oxima (*E*)-2-(furan-2-il)-1-(4-nitrofenil)etanona, 3.19a e (*E*)-3-(3-(4-Nitrofenil)isoxazol-5-il)prop-2-en-1-ol, 3.20a

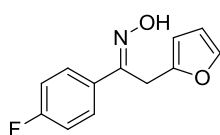


Os compostos foram preparados seguindo o procedimento geral com um tempo de reação de 30 minutos em ácido trifluoroacético, e mais 47 horas em diclorometano com alumina. Os dois compostos foram separados por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)], dando por ordem de eluição o composto **3.19a**

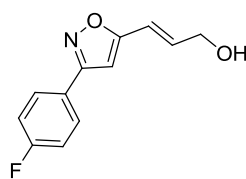
obtido como um sólido amarelo claro com um rendimento de 30%, e o composto **3.20a** obtido como um sólido bege, com um rendimento de 21%.

Composto 3.19a: p.f. 137.3-138.4 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) (ATR) 742, 960, 1316, 1340, 1497, 1515, 2921; RMN ¹H δ 4.21 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H), 6.10 (dd, $J = 3.2$ e 1.0 Hz, 1H), 6.29 (dd, $J = 3.2$ e 1.9 Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.84 – 7.88 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.17 – 8.26 (m, 2H); RMN ¹³C δ 25.05, 107.51, 110.78, 123.83, 127.43, 141.44, 141.87, 148.36, 149.12, 153.73.

Composto 3.20a: p.f. 121.9-122.7 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) (ATR) 853, 1291, 1341, 1515, 1560, 1606, 2852; RMN ¹H δ 1.74 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.71 (td, $J = 5.7$ e 2.0 Hz, 2H), 6.24 (dt, $J = 11.9$ e 5.8 Hz, 1H), 6.44 (dt, $J = 12.0$ e 1.9 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 7.98 – 8.02 (m, 2H), 8.32 – 8.36 (m, 2H).



Oxima (*E*)-2-(furan-2-il)-1-(4-fluorfenil)etanona, 3.19b e (*E*)-3-(3-(4-Fluorfenil)isoxazol-5-il)prop-2-en-1-ol, 3.20b

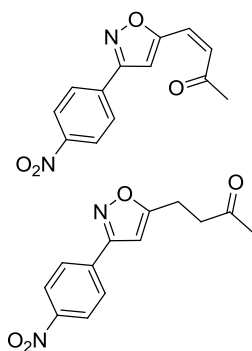


Os compostos foram preparados seguindo o procedimento geral com um tempo de reação de 1,5 horas em ácido trifluoroacético, e mais 29 horas em diclorometano com alumina. Os dois compostos foram separados por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)], dando por ordem de eluição o composto **3.19b** obtido como

um sólido branco com um rendimento de 34%, e o composto **3.20b** obtido como um sólido bege, com um rendimento de 26%.

Composto 3.19b: p.f. 84.6-85.8 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) (ATR) 733, 955, 1008, 1229, 1438, 1508, 1595, 2924; RMN ¹H δ 4.16 (s, 2H), 6.07 (dd, $J = 3.3$ e 1.0 Hz, 1H), 6.28 (dd, $J = 3.2$ e 1.9 Hz, 1H), 6.97 – 7.09 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.64 – 7.69 (m, 2H).

Composto 3.20b: p.f. 118.5-119.9 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) (ATR) 824, 1050, 1240, 1435, 1522, 1560, 1608, 3207; RMN ^1H δ 1.75 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.70 (td, $J = 5.7$ e 1.7 Hz, 2H), 6.13 – 6.23 (m, 1H), 6.38 – 6.44 (m, 2H), 7.16 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.76 – 7.83 (m, 2H); RMN ^{13}C δ 60.72, 101.81, 114.61, 116.24 (d, $J = 21$ Hz, 2C), 125.19, 128.87 (d, $J = 9$ Hz, 2C), 138.09, 161.78, 164.02 (d, $J = 249$ Hz, 1C), 168.20.

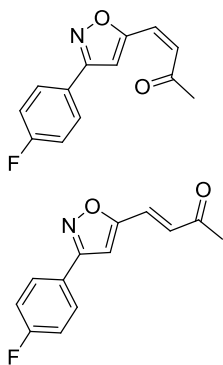


(Z)-4-(3-(4-Nitrofenil)isoxazol-5-il)but-3-en-2-ona, 3.25 e 4-(3-(4-Nitrofenil)isoxazol-5-il)butan-2-ona, 3.24

Os compostos foram preparados seguindo o procedimento geral com um tempo de reação de 1 hora em ácido trifluoroacético, e mais 4,5 horas em diclorometano com alumina. Os dois compostos foram separados por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)], dando por ordem de eluição o composto **3.25** obtido como um sólido bege com um rendimento de 19%, e o composto **3.24** obtido como um sólido amarelo claro, com um rendimento de 46%.

Composto 3.25: p.f. 113.3-114.9 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) (ATR) 697, 837, 950, 1174, 1309, 1344, 1512, 1601, 1686, 3172; RMN ^1H δ 2.22 (s, 3H), 2.94 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.93 – 7.98 (m, 2H), 8.31 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H); RMN ^{13}C δ 20.97, 30.03, 40.70, 99.89, 124.33, 127.75, 148.78, 160.86, 173.68, 205.92.

Composto 3.24: p.f. 190.8-191.7 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) (ATR) 700, 823, 1163, 1292, 1347, 1510, 1590, 1707, 3127; RMN ^1H δ 2.40 (s, 3H), 6.50 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H); RMN ^{13}C δ 31.73, 77.37, 106.26, 123.44, 124.39, 127.89, 129.64, 161.59, 167.09, 197.79.



(Z)-4-(3-(4-Fluorfenil)isoxazol-5-il)but-3-en-2-ona, 3.32a e (E)-4-(3-(4-Fluorfenil)isoxazol-5-il)but-3-en-2-ona, 3.32b

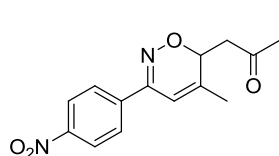
Os compostos foram preparados seguindo o procedimento geral com um tempo de reação de 6 horas em ácido trifluoroacético, e mais 18 horas em diclorometano com alumina. Os dois compostos foram separados por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)], dando por ordem de eluição o composto **3.32a** obtido como um sólido amarelo claro com um rendimento de 48%, e o composto **3.32b** obtido como um sólido branco, com um rendimento de 11%.

Composto 3.32a: p.f. 75.1-76.3 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) (ATR) 788, 827, 946, 1178, 1434, 1523, 1062, 1686, 2923; RMN ¹H δ 2.38 (s, 3H), 6.45 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 8.8 e 5.3 Hz, 2H); RMN ¹³C δ 31.65, 106.02, 116.20 (d, J = 21 Hz, 2C), 123.69, 125.28 (d, J = 3 Hz, 1C), 128.96 (d, J = 9 Hz, 2C), 129.17, 162.49, 164.03 (d, J = 248 Hz, 1C), 166.26, 197.90.

Composto 3.32b: p.f. 144.7-145.2 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) (ATR) 816, 843, 973, 1238, 1434, 1523, 1607, 1666, 1695, 3109; RMN ¹H δ 2.40 (s, 3H), 6.76 (s, 1H), 6.93 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.14 – 7.19 (m, 2H), 7.36 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.77 – 7.85 (m, 2H); RMN ¹³C δ 28.70, 104.43, 116.35 (d, J = 22 Hz, 2C), 124.72 (d, J = 3 Hz, 1C), 125.38, 128.91 (d, J = 8 Hz, 2C), 131.06, 162.28, 164.16 (d, J = 312 Hz, 1C), 166.63, 197.15.

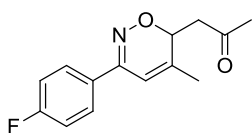
Procedimento geral para a reatividade das furo-oxazinas com PTSA:

A uma solução da furo-oxazina **3.34a** ou **3.34b** em clorofórmio (20 mL), é adicionado ácido *p*-toluenosulfônico em quantidades catalíticas. A mistura reacional é colocada em refluxo, sendo controlada por TLC. O solvente é evaporado e o resíduo é purificado por cromatografia em coluna.



**1-(5-Metil-3-(4-nitrofenil)-6H-1,2-oxazin-6-il)propan-2-ona,
3.35a**

O composto foi preparado seguindo o procedimento geral com um tempo de reação de 19 horas. O composto **3.35a** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um sólido amarelo claro, com um rendimento de 54%. p.f. 141.1-142.4 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) (ATR) 845, 1344, 1507, 1534, 1716; RMN ¹H δ 2.01 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.54 (dd, J = 16.3 e 4.3 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 16.3 e 8.4 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 8.4 e 4.3 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 7.84 – 7.93 (m, 2H), 8.23 – 8.31 (m, 2H); RMN ¹³C δ 19.70, 31.05, 43.86, 72.78, 110.14, 124.06, 126.90, 139.81, 143.77, 148.79, 154.45, 205.33.



**1-(3-(4-Fluorfenil)-5-metil-6H-1,2-oxazin-6-il)propan-2-ona,
3.35b**

O composto foi preparado seguindo o procedimento geral com um tempo de reação de 22 horas. O composto **3.35b** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um bege, com um rendimento de 71%. p.f. 42.1-43.3 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) (ATR) 829, 1157, 1218, 1357, 1510, 1599, 1654, 1709; RMN ¹H δ 1.97 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.49 (dd, J = 16.0 e 4.2 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 16.0 e 8.5 Hz, 1H), 5.01 (dd, J = 8.5 e 4.2 Hz, 1H), 6.14 (qt, J = 1.5 Hz, 1H), 7.05 – 7.15 (m, 2H), 7.65 – 7.73 (m, 2H); RMN ¹³C δ 19.63, 31.08, 43.72, 72.46, 110.82, 115.87 (d, J = 21 Hz, 2C), 128.04 (d, J = 9 Hz, 2C), 130.02 (d, J = 3 Hz, 1C), 143.54, 155.26, 164.02 (d, J = 248 Hz, 1C), 205.84.

**Capítulo 5. Referência
Bibliográficas**

- (1) Huber, G. W.; Iborra, S.; Corma, A. *Chem. Rev.* **2006**, *2*, 4044–4098.
- (2) Li, G.; Li, N.; Li, S.; Wang, A.; Cong, Y.; Wang, X.; Zhang, T. *Chem. Commun. (Camb)*. **2013**, *49*, 5727–5729.
- (3) Putten, R. Van; Waal, J. C. Van Der; Jong, E. De; Rasrendra, C. B.; Heeres, H. J.; Vries, J. G. De. *Chem. Rev.* **2013**, 1499–1597.
- (4) Rosatella, A. A.; Simeonov, S. P.; Frade, R. F. M.; Afonso, C. A. M. *Green Chem.* **2011**, *13*, 754.
- (5) Tong, X.; Ma, Y.; Li, Y. *Appl. Catal. A Gen.* **2010**, *385*, 1–13.
- (6) Bozell, J. J.; Petersen, G. R. *Green Chem.* **2010**, *12*, 539.
- (7) Lichtenthaler, F. W. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 728–737.
- (8) Kottke, R. H. em *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*; John Wiley & Sons, Inc., **2000**.
- (9) Hoydonckx, H. E.; Van Rhijn, W. M.; Van Rhijn, W.; De Vos, D. E.; Jacobs, P. A. *Ullmann's Encycl. Ind. Chem.* **2002**, 285–313.
- (10) Theophil, E.; Siegfried, H.; Andreas, S. em *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and Applications*; **2004**; 52–121.
- (11) Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*; **2010**; 66.
- (12) Keay, B. A.; Hopkins, J. M.; Dibble, P. W. Elsevier: Oxford, **2008**; 571–623.
- (13) Hou, X. L.; Cheung, H. Y.; Hon, T. Y.; Kwan, P. L.; Lo, T. H.; Tong, S. Y.; Wong, H. N. C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1955–2020.
- (14) Banerjee, R.; Hks, K.; Banerjee, M. *Int. J. Rev. Life Sci.* **2012**, *2*, 7–16.
- (15) Singh, K.; Sharma, A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6234–6236.
- (16) Cho, W. S.; Lee, C. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1998**, *19*, 314–319.
- (17) Tanaka, S.; Tomokuni, H. J. *Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 991–994.
- (18) Butin, A. V; Stroganova, T. A.; Kul, V. G. *Chem. Heterocycl. Coumpounds* **1999**, *35*, 757–787.

- (19) Sharma, A. Dissertação apresentada a provas de doutoramento na Universidade de Guru Nanak: *Synthesis of meso-Substituted Bis(heterocycl) methane Derivatives and Novel Porphyrinoids*, **2010**.
- (20) Reichstein, T.; Grüssner, A.; Zschokke, H. *Helv. Chim. Acta* **1932**, *15*, 1066–1074.
- (21) Vogel, E. *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 557.
- (22) Musau, R. M.; Whiting, A. *J. Chem. Soc.* **1994**, 2881–2888.
- (23) Katritzky, A. R.; Xie, L.; Fan, W. Q. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4376–4381.
- (24) Oleinik, A. F.; Dozorova, E. N.; Solov'eva, N. P.; Polukhina, L. P.; Filitis, L. N.; Polyakova, O. N.; Pershin, G. N. *Pharm. Chem. J.* **1983**, *17*, 549–552.
- (25) Trushkov, I. V.; Uchuskin, M. G.; Butin, A. V. *European J. Org. Chem.* **2015**, 2999–3016.
- (26) Butin, A. V.; Abaev, V. T.; Gutnov, A. V. *Molecules* **1997**, *2*, 62–68.
- (27) Stroganova, T. A.; Butin, A. V.; Sorotskaya, L. N.; Vladimir, G. *Arkhivoc* **2000**, *iv*, 641–659.
- (28) Faragher, R.; Gilchrist, T. L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 258–262.
- (29) Gilchrist, T. L.; Hughes, D.; Stretch, W.; Chrystal, E. J. T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 2505–2509.
- (30) Lai, E. C. K.; Mackay, D.; Taylor, N. J.; Watson, K. N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 1497–1506.
- (31) Lopes, S. M. M.; Henriques, M. S. C.; Paixão, J. A.; Pinho, T. M. V. D. *European J. Org. Chem.* **2015**, 6146–6151.
- (32) Lemos, A. *Molecules* **2009**, 4098–4119.
- (33) Attanasi, O. A.; Crescentini, L. De; Filippone, P.; Mantellini, F.; Santeusano, S. *Arkhivoc* **2002**, *xi*, 274–292.
- (34) Lopes, S. M. M.; Dissertação apresentada a provas de doutoramento na Universidade de Coimbra: *Reações de Ciclo-adição na Síntese de Novos Heterociclos Funcionalizados*, **2012**.
- (35) Faragher, R.; Gilchrist, T. L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 249–257.
- (36) Clarke, S. J.; Gilchrist, T. L.; Lemos, A.; G. Roberts, Tony; *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5615–

- 5624.
- (37) Lopes, S. M. M.; Brigas, A. F.; Palacios, F.; Lemos, A.; Pinho E Melo, T. M. V. D. *European J. Org. Chem.* **2012**, 2152–2160.
- (38) Gilchrist, B. T. L. *Chem. Soc. Rev.* **1983**, 12, 53–73.
- (39) Pereira, N. a M.; Lemos, A.; Serra, A. C.; Pinho E Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1553–1557.
- (40) Lopes, S. M. M.; Lemos, A.; Pinho, T. M. V. D. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6756–6759.
- (41) Lopes, S. M. M.; Palacios, F.; Lemos, A.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron* **2011**, 67, 8902–8909.
- (42) Gilchrist, T. L.; Roberts, T. G. J. *Chem. Soc.* **1983**, 1283–1292.
- (43) Gilchrist, T. L.; Lemos, A. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1391–1395.
- (44) Nunes, S. C. C.; Lopes, S. M. M.; Gomes, C. S. B.; Lemos, A.; Pais, A. A. C. C.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 10456–10465.
- (45) South, M. S.; Jakuboski, T. L.; Westmeyer, M. D.; Dukeshere, D. R. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8921–8934.
- (46) Maynard, J. A. *Aust. J. Chem.* **1962**, 15, 867.
- (47) Pereira, N.; Lopes, S.; Lemos, A.; Pinho e Melo, T. *Synlett* **2013**, 25, 423–427.
- (48) Güven, Ö. Ö. *Arkivoc* **2007**, xv, 142–147.
- (49) Drake, N. L.; Bronitsky, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1930**, 52, 3715–3720.
- (50) Choi, T.; Ma, E. *Molecules* **2007**, 12, 74–85.
- (51) Hira, M.; Dildar, A.; Hafiz Muhammad Adeel, S. *Asian J. Chem.* **2013**, 25, 8105–8110.