

Inês Catarina Ferreira Fonseca

QUÍMICA DOS AZO- E NITROSO-ALQUENOS NA SÍNTESE DE COMPOSTOS TETRAPIRRÓLICOS

Mestrado em Química

Departamento de Química

FCTUC

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Inês Catarina Ferreira Fonseca

QUÍMICA DOS AZO- E NITROSO-ALQUENOS NA SÍNTESE DE COMPOSTOS TETRAPIRRÓLICOS

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 2017

Universidade de Coimbra

Agradecimentos

Chegado o fim desta etapa que me permitiu adquirir novos conhecimentos e evoluir tanto a nível profissional como pessoal, quero expressar o meu sincero agradecimento a todos que, de uma forma direta ou indireta, contribuíram para o meu sucesso.

À Professora Doutora Teresa M. V. D. Pinho e Melo gostaria de agradecer pela orientação e conhecimentos transmitidos, pela disponibilidade e pela oportunidade de desenvolver o trabalho desta dissertação no seu grupo de investigação.

À Doutora Susana Lopes um agradecimento especial por toda a ajuda, disponibilidade, pelos conhecimentos transmitidos e orientação.

Aos elementos do grupo de Química Orgânica, à Doutora Dina Murtinho, à Doutora Elisa Serra, ao Doutor Nelson Pereira, à Doutora Isabel Soares, à Doutora Ana Lúcia Cardoso e à Mestre Carla Grosso, por todo o auxílio prestado e momentos partilhados. À D. Lurdes Cortesão agradeço por toda a disponibilidade, ajuda e pelo carinho diário.

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

A todos os meus colegas de laboratório que tornaram o trabalho de laboratório mais fácil e animado. Ao Américo agradeço por toda a orientação, disponibilidade, amizade e pela paciência que teve comigo. À Andreia Oliveira por toda a ajuda e amizade, à Nélia pela amizade e boa-disposição e pelos momentos divertidos que proporcionou e à Cátia pela ajuda, amizade e motivação. À Margarida, pela companhia e amizade e espero que tenha sido útil sempre que solicitaste a minha ajuda e boa sorte para o ano.

À Márcia, que apesar de não ter trabalhado no laboratório este ano, continuou presente e por isso, obrigada pela amizade e pelos bons momentos partilhados.

Aos meus amigos, um grande obrigada pela amizade, pelo companheirismo e pelos momentos vivenciados. Em especial, à Rita, pelo apoio incondicional e ajuda ao longo destes anos, pela paciência para me aturar e pela grande amizade. À Andreia Alves, por toda a ajuda e apoio ao longo deste ano. À Célia, pela paciência para me aturar diariamente (sei que não foi fácil), pela amizade e companheirismo. À Joana, pelo companheirismo e momentos partilhados, obrigado pela amizade 'Jude the Dude'.

Aos meus amigos Ana, Adriana, Adriana Mamede, Maria Inês, Sara, Hugo, André, Cátia e Melanie, obrigado por estarem sempre disponíveis, quer para os momentos mais difíceis quer para os momentos de parvoíce.

À minha família, aos meus tios e avós, por todo o apoio incondicional e motivação, até nos momentos mais difíceis. Avô sei que ias estar orgulhoso.

Por fim, um agradecimento muito especial aos meus pais e ao meu irmão, que sem eles nada disto tinha sido possível e que estiveram sempre presentes em qualquer altura. Muito obrigado por todo o apoio, carinho, paciência, incentivo e confiança.

A todos, muito obrigada!

Índice

Resumo.....	I
Abstract.....	III
Abreviaturas.....	V
Nomenclatura.....	VII
Capítulo 1. Introdução.....	1
1.1. Síntese e reatividade de dipirrometanos.....	3
1.2. Química dos azo- e nitroso-alquenos na síntese de dipirrometanos e macrociclos tetrapirrólicos.....	8
Capítulo 2. Síntese de compostos tetrapirrólicos via reação hetero-Diels-Alder.....	19
2.1. Objetivos.....	21
2.2. Síntese de dipirrometanos e precursores de azo- e nitroso-alquenos.....	22
2.2.1. Síntese de hidrazonas.....	22
2.2.2. Síntese de oximas.....	27
2.2.3. Síntese de dipirrometanos.....	28
2.3. Síntese de compostos tetrapirrólicos funcionalizados via hetero-Diels-Alder.....	37
2.3.1. Reações de hetero-Diels-Alder com azo-alquenos.....	37
2.3.2. Reações de hetero-Diels-Alder com nitroso-alquenos.....	46
Capítulo 3. Conclusão e Perspetivas Futuras.....	51
Capítulo 4. Secção Experimental.....	57
4.1. Aparelhagem utilizada.....	59
4.2. Solvente e reagentes.....	60
4.3. Síntese dos compostos.....	61
4.3.1. Síntese dos compostos bromados.....	61
4.3.2. Síntese de hidrazonas.....	62
4.3.3. Síntese de oximas.....	64
4.3.4. Síntese de dipirrometanos.....	65
4.3.5. Hetero-Diels-Alder com azo-alquenos.....	69
4.3.6. Hetero-Diels-Alder com nitroso-alquenos.....	74
Capítulo 5. Referências Bibliográficas.....	77

Resumo

A vasta química dos dipirrometanos insere-se maioritariamente na construção de macrociclos tetrapirrólicos como porfirinas e análogos, tais como corróis e cálix[4]pirróis que podem conter propriedades químicas e potenciais propriedades biológicas relevantes.

A química dos azo- e nitroso-alquenos tem sido alvo de estudo nas ciclo-adições, sendo intermediários muito reativos e frequentemente utilizados em síntese orgânica.

Deste modo, esta dissertação tem como objetivo o estudo da síntese de novos compostos heterocíclicos, tais como bilanos e cálix[4]pirróis funcionalizados com grupos hidrazona e oxima. A formação destes compostos é promovida pela reação de hetero-Diels-Alder entre os dipirrometanos e os azo- ou nitroso-alquenos, os quais são formados pela desidro-halogenação de hidrazonas ou oximas mediada por uma base inorgânica.

Assim sendo, foram sintetizados os precursores necessários que incluem hidrazonas e oximas α,α -di-halogenadas e os dipirrometanos utilizados. Para a síntese dos dipirrometanos foram utilizadas estratégias de síntese clássicas, que consistem na condensação de um aldeído ou cetona com o pirrol, catalisada por ácido. Foi também utilizada uma estratégia não clássica, as reações de hetero-Diels-Alder de azo- e nitroso-alquenos com o pirrol, na presença de carbonato de sódio que originaram a formação de novos dipirrometanos 5-substituídos.

A reação de hetero-Diels-Alder de azo-alquenos aplicada a diferentes dienófilos como o 5,5'-dietildipirrometano e 5-fenildipirrometano, na presença de carbonato de sódio, originou a formação de novos bilanos *meso*-substituídos com grupos hidrazona. A reação de um dipirrometano *meso*-substituído com grupo hidrazona, sintetizado através da reação de bis-hetero-Diels-Alder, com uma hidrazona também originou um novo bilano *meso*-substituído com 3 grupos hidrazona. Contudo, em nenhum ensaio, a formação de cálix[4]pirróis foi observada.

Ao estender esta metodologia aos nitroso-alquenos, observou-se a formação de bilanos substituídos com grupos oxima, tendo-se obtido mistura de isómeros *E* e *Z*. Tal indica que a reação não segue a via mecanística de uma bis-hetero-Diels-Alder. Neste caso, também não se observou a formação de cálix[4]pirróis.

Este tipo de reações é, normalmente, promovido em solventes orgânicos, mas a utilização do sistema água/diclorometano como solvente em alguns casos, origina um aceleração das reações e provoca um aumento do rendimento da reação. Deste modo, tanto com os azo-alquenos como com os nitroso-alquenos, foram realizados ensaios em que se utilizaram

um sistema H₂O/DCM que, na maioria dos casos, levou à obtenção de bilanos com rendimentos superiores, comparativamente às reações promovidas em solventes orgânicos.

Abstract

The rich chemistry of dipyrromethanes is mainly used in the construction of tetrapyrrolic macrocycles such as porphyrins and their analogs, like corroles and calix[4]pyrroles that may contain relevant chemical and potential biological properties.

The chemistry of azo- and nitroso-alkenes has been subject of study in cycloaddition reactions, as they are very reactive intermediates and frequently used in organic synthesis.

Thus, this dissertation's aim is the study of the synthesis of new heterocyclic compounds, such as bilanes and calix[4]pyrroles bearing hydrazone and oxime moieties. The synthesis of these compounds is promoted by the hetero-Diels-Alder reaction between dipyrromethanes and azo- or nitroso-alkenes, which are formed by the dehydrohalogenation of hydrazones or oximes mediated by an inorganic base.

Therefore, the necessary precursors, which include α,α -dihalohydrazones and α,α -dihalooximes and dipyrromethanes were synthesized. For the synthesis of dipyrromethanes, classical strategies were used, consisting in the condensation of an aldehyde or ketone with pyrrol, catalyzed by acid. A non-classical strategy was also employed, the hetero-Diels-Alder reactions of azo- and nitroso-alkenes with pyrrole, in the presence of sodium carbonate which led to the formation of novel 5-substituted dipyrromethanes.

The hetero-Diels-Alder reaction of azo-alkenes with different dienophiles, such as 5,5'-diethyldipyrromethane and 5-phenyldipyrromethane, in the presence of sodium carbonate, resulted in the formation of new *meso*-substituted bilanes with hydrazone groups. The reaction of a *meso*-substituted dipyrromethane bearing hydrazone moieties, which was synthesized by bis-hetero-Diels-Alder reaction with a hydrazone, also gave a new *meso*-substituted bilane 3 hydrazone group. However, the formation of calix[4]pyrroles was not observed in any experiment.

When this methodology was extended to nitroso-alkenes, the formation of substituted bilanes bearing oxime groups was observed, and a mixture of *E* e *Z* isomers was obtained. This indicates that the reaction does not follow the mechanistic pathway of a bis-hetero-Diels-Alder reaction. In this case, the formation of calix[4]pyrroles was also not observed.

This type of reaction is normally promoted in organic solvents, but the use of a water/dichloromethane solvent system, in some cases can cause an acceleration of the reaction and increase its yield. Consequently, both azo- and nitroso-alkene experiments were carried out with H₂O/DCM solvent systems, which, in the majority of cases, led to the formation of bilanes with higher yields, compared to the reactions promoted in organic solvents.

Abreviaturas

Ac	Grupo acetilo
Ar	Derivados do grupo fenilo
ATR	Refletância Total Atenuada (do inglês <i>Attenuated Total Reflectance</i>)
Bn	Grupo benzilo
BODIPY	4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (do inglês <i>boron-dipyrrromethene</i>)
Bu	Grupo butilo
cat.	Catalisador
COSY	Do inglês <i>CORrelated SpectroscopY</i>
d	Dubleto
DCM	Diclorometano
dd	Duplo dubleto
DDQ	2,3-diciano-5,6-dicloro-1,4-benzoquinona
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
EMAR	Espectrometria de Massa de Alta Resolução
eq.	Equivalentes
ESI	Ionização por Electrospray (do inglês <i>EletroSpray Ionization</i>)
Et	Grupo etilo
IV	Espectroscopia de Infravermelho
m	Multiplete
Me	Grupo metilo
MSA	Ácido Metilsulfônico
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
NOESY	do inglês <i>Nuclear Overhauser Effect SpectroscopY</i>
P.f.	Ponto de fusão
Ph	Grupo fenilo
PNB	Grupo <i>p</i> -nitrobenzilo
ppm	Partes por milhão
q	Quarteto
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
sl	Singleto largo
sol. aq.	Solução aquosa
t	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetra-hidrofurano
TLC	Cromatografia em camada fina (do inglês <i>Thin Layer Chromatography</i>)
TMS	Tetrametilsilano
Ts	Grupo tosilo

Nomenclatura

Seguiu-se, a nomenclatura recomendada pela IUPAC,^{a,b} recorrendo, em alguns casos, aos nomes triviais por uma questão de simplificação.

Adotou-se a seguinte numeração para os dipirrometanos (Figura I) e para os bilanos (Figura II).

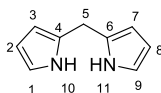


Figura I – Sistema de numeração do dipirrometano.

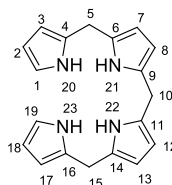


Figura II- Sistema de numeração do bilano.

A numeração de cada capítulo é independente.

^a A. C. Fernandes, B. Herold, H. Maia, A. P. Rauter and J. A. R. Rodrigues, *Guia IUPAC para a Nomenclatura de Compostos Orgânicos (Tradução Portuguesa nas Variantes Europeia e Brasileira)*, Lidel, Lisboa, 2002.

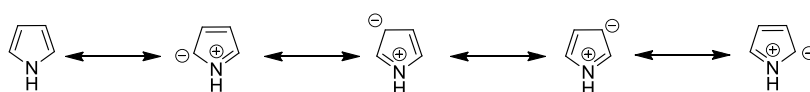
^b A. D. McNaught, P. A. S. Smith, *Nomenclature of Heterocyclic Compounds*. Em *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, 1984.

Capítulo 1

Introdução

1.1. Síntese e reatividade de dipirrometanos

O pirrol é um composto heterocíclico aromático de cinco membros contendo um átomo de nitrogênio como heteroátomo. A sua aromaticidade resulta da contribuição de 5 orbitais p , sendo 4 dos carbonos e uma do nitrogênio e envolvendo 6 elétrons π deslocalizados. O pirrol exibe, assim, densidade eletrônica π superior em cada carbono à que se verifica para o benzeno (Esquema 1.1).¹

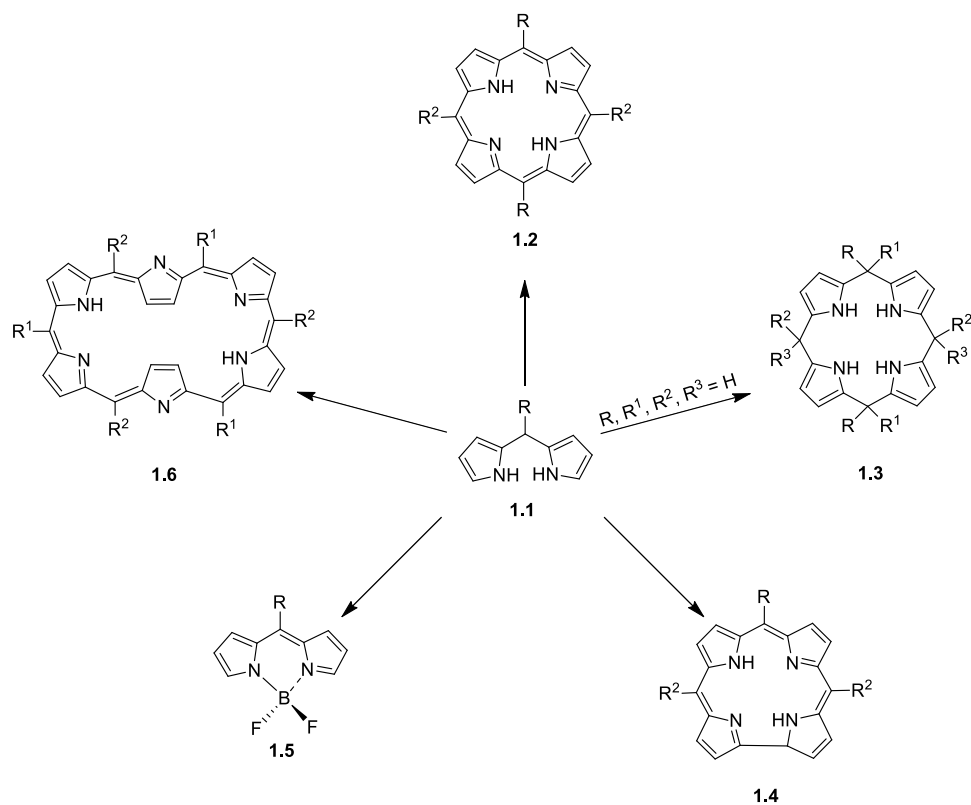


Esquema 1.1

Os dipirrometanos (**1.1**) são compostos constituídos por duas unidades pirrólicas ligadas entre si por uma ponte metilénica. O seu interesse em síntese orgânica é cada vez maior, pois são importantes na síntese de porfirinas (**1.2**) e análogos, tais como, cálix[4]pirróis (**1.3**), corróis *meso*-substituídos (**1.4**), BODIPYs (**1.5**) e porfirinas expandidas (**1.6**) (Esquema 1.2).

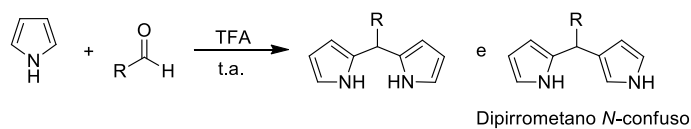
2-7

As porfirinas e os seus análogos expandidos ou contraídos têm várias aplicações em diversas áreas, nomeadamente em catálise e na química medicinal, supramolecular e dos materiais.⁸



Esquema 1.2

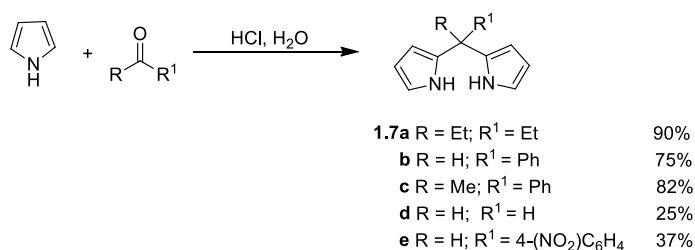
O método clássico de síntese dos dipirrometanos substituídos na posição 5 dá-se por meio da reação de condensação do pirrólio com um aldeído ou uma cetona, catalisada por ácido (Esquema 1.3).⁹ Esta via sintética origina a formação competitiva de tripirrometanos, oligopirrometanos e até de dipirrometanos *N*-confusos, que são dipirrometanos que possuem a ponte metilénica ligada ao carbono β em alternativa ao carbono α do anel pirrólico.



Esquema 1.3

Lindsey e seus colaboradores utilizaram este processo de síntese para formar dipirrometanos *meso*-substituídos.⁹ Os autores realizaram a condensação do pirrol com diferentes aldeídos, utilizando uma razão de pirrol: aldeído de 40:1 com uma quantidade catalítica de ácido trifluoroacético (TFA). Os diferentes produtos foram obtidos com rendimentos bons (47%-86%). Utilizando uma proporção de pirrol: aldeído de 25:1, os autores conseguiram isolar dipirrometanos com rendimentos de moderados a bons, de 28% a 65%.¹⁰

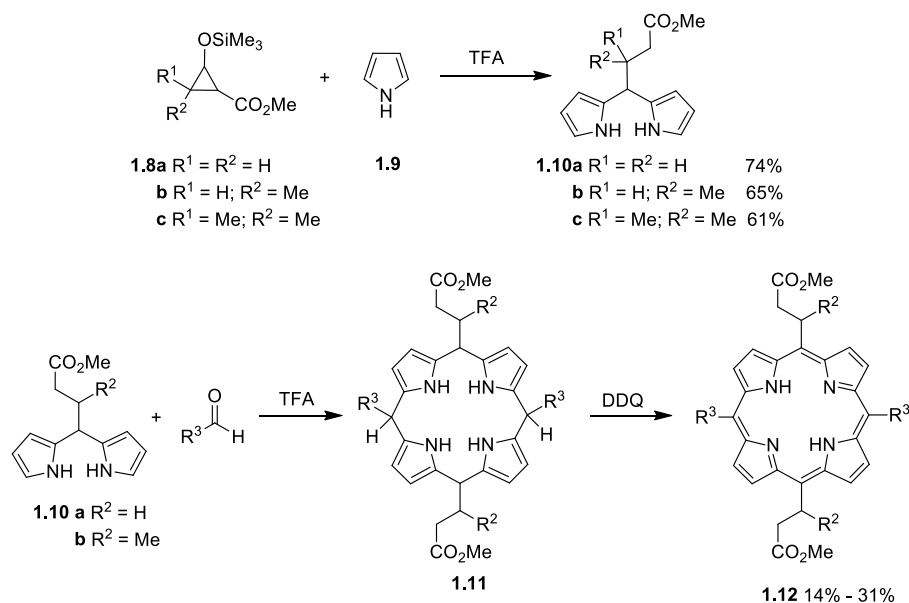
Numa tentativa de evitar ácidos orgânicos fortes, como o TFA, para síntese de dipirrometanos, Rocha Gonsalves e colaboradores descreveram a síntese de dipirrometanos 5-mono, 5-disubstituídos e não substituídos em água.¹¹ Os autores conseguiram obter diferentes dipirrometanos com bons rendimentos, através da adição gota-a-gota do pirrol a uma solução aquosa de aldeído ou cetona, na presença de ácido clorídrico (Esquema 1.4). A vantagem deste procedimento é não necessitar de grande excesso de pirrol e o produto precipitar da mistura reacional, prevenindo a ocorrência de reações secundárias.



Esquema 1.4

Os dipirrometanos são maioritariamente utilizados como blocos de construção de porfirinas e análogos. O procedimento clássico de síntese de porfirinas a partir do dipirrometanos consiste na sua condensação com aldeídos, catalisada por ácido seguida de oxidação do macrociclo.¹²

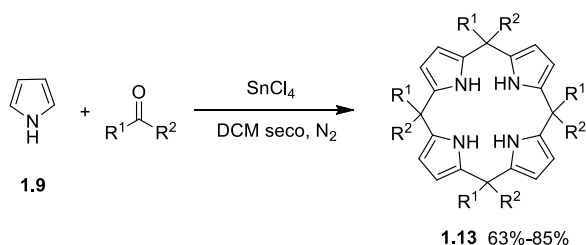
Beyzavi *et al.* descreveram a síntese de diversas porfirinas através da via sintética [2+2], isto é, através da reação de condensação de dipirrometanos *meso*-substituídos com aldeídos, catalisada por ácido. Os autores sintetizaram os dipirrometanos **1.10** através da condensação, catalisada por TFA, do pirrol **1.9** com derivados de ciclopropano **1.8** (Esquema 1.5). A condensação dos dipirrometanos com os diferentes aldeídos utilizados levou à formação de diversos cálixpirróis **1.11**, que ao serem oxidados, originaram as porfirinas **1.12**. As porfirinas foram obtidas com rendimentos moderados, de 14% a 31%, com uma razão dipirrometano/aldeído de 1:1.¹³



Esquema 1.5

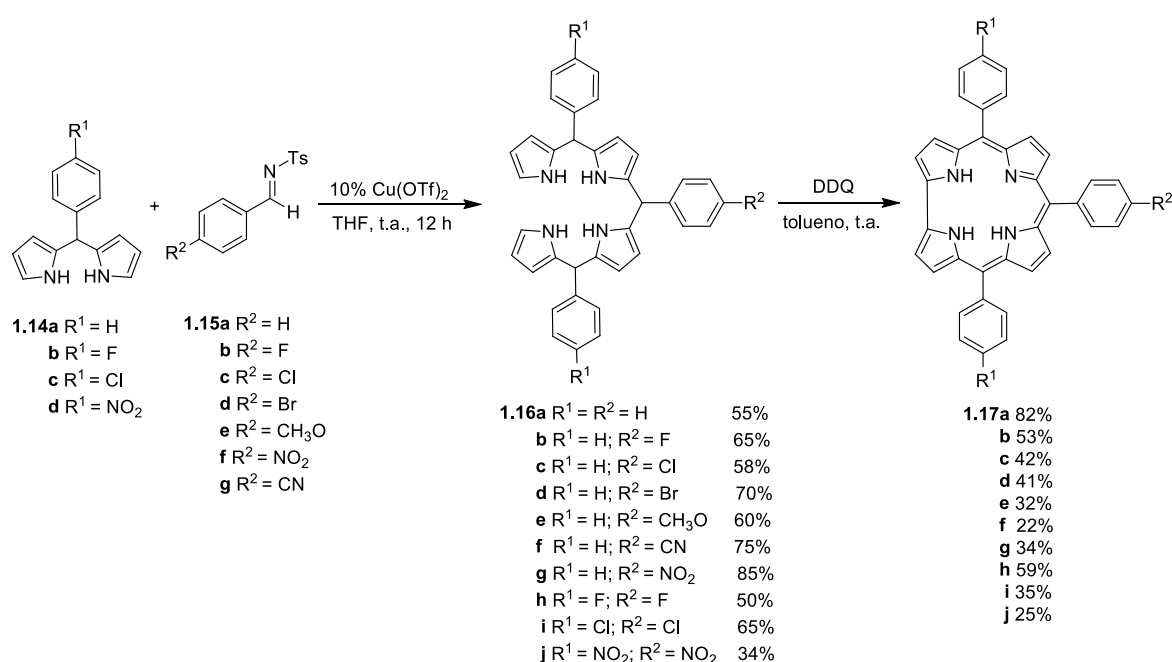
Os cálix[4]pirróis constituem uma classe especial de macrociclos tetrapirrólicos, sendo não aromáticos e flexíveis conformacionalmente.¹⁴ Maioritariamente, estes compostos são utilizados como recetores de aniões, entre eles os fosfatos, acetatos, haletos em meios apróticos. Recentemente, estudos destes produtos indicam que eles também servem como transportadores de iões através da membrana lipofílica.¹⁵

Nayak *et al.* procederam à síntese dos cálix[4]pirróis **1.13** através da condensação do pirrol com diversas cetonas, catalisada por um ácido de Lewis, o tetracloreto de estanho (SnCl₄) (Esquema 1.6).¹⁶ A proporção pirrol/cetona utilizada foi de 1:1, tendo os autores utilizado diversas cetonas, alifáticas, cíclicas e aromáticas e obtido os cálix[4]pirróis **1.13** com rendimentos moderados a bons, de 65% a 85%.



Esquema 1.6

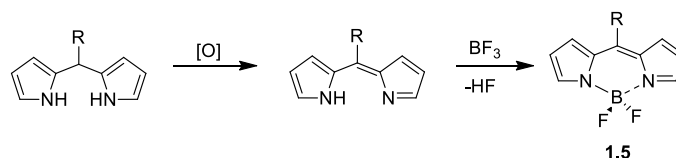
Aydin *et al.* estudaram a síntese de oligopirrometanos e compostos macrocíclicos aromáticos, tendo como precursores dipirrometanos e tosil-íminas.¹⁷ Os autores fizeram reagir os dipirrometanos **1.14**, com as tosil-íminas **1.15**, com proporção 3:1 e obtiveram os bilanos **1.16**. No caso das tosil-íminas que continham substituintes com o grupo metoxilo ou com halogénios (**1.15b-1.15e**), os bilanos **1.16** foram obtidos com bons rendimentos de 58%-70%. Quando a reação se deu com tosil-íminas substituídas com grupos nitro e ciano (**15f e 15g**), os rendimentos dos bilanos **1.16** aumentaram para 85% e 75%, respetivamente. Ao oxidarem os bilanos **1.16**, com DDQ, formaram os corróis **1.17**, com rendimentos de 22% a 82% (Esquema 1.7).



Esquema 1.7

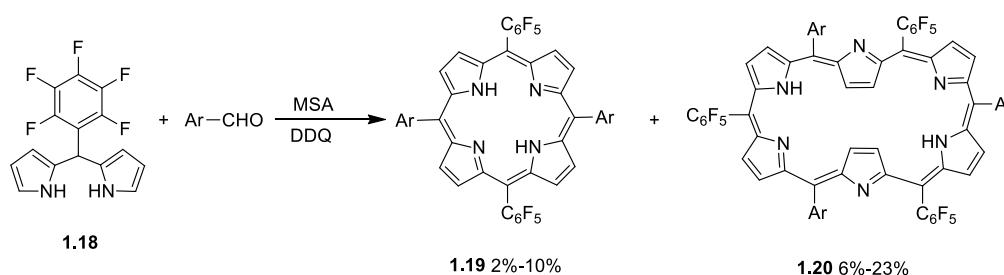
Os bilanos são compostos heterocíclicos interessantes, na medida em que podem ser precursores de porfirinas assimetricamente substituídas e de corróis.¹⁸ A importância dos corróis e seus derivados advém da sua aplicação em catálise oxidativa e redutiva e de transferência de grupo, em sensores e em aplicações medicinais.¹⁹

Os dipirrometanos também têm sido muito utilizados para a preparação de fluoróforos do tipo 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (BODIPY) (**1.5**), que são frequentemente utilizados como sensores químicos e biológicos, fotossensibilizadores e sondas fluorescentes (Esquema 1.8).²⁰ Estes compostos são normalmente sintetizados a partir da oxidação do dipirrometano seguida da complexação de BF₃·OEt₂.²¹



Esquema 1.8

Outro tipo de macrociclos que se podem obter tendo dipirrometanos como precursor são porfirinas expandidas. Osuka e seus colaboradores conseguiram sintetizar as hexaafirinas **1.20**, através da condensação do dipirrometano **1.18** com vários aldeídos, originando também a porfirina **1.19** (Esquema 1.9).²² Este método revela-se mais seletivo em comparação à preparação de porfirinas expandidas através da condensação do pirrol com aldeídos. Os autores obtiveram o produto **1.20** com rendimentos de 6%-23% e o melhor rendimento foi obtido quando o 2-metilbenzaldeído foi utilizado.



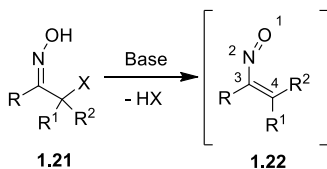
Esquema 1.9

1.2. Química dos azo- e nitroso-alquenos na síntese de dipirrometanos e macrociclos tetrapirrólicos

A química dos azo- e nitroso-alquenos tem sido alvo de estudo nas reações de cicloadição, sendo intermediários muito reativos e frequentemente utilizados em síntese orgânica.

Os nitroso-alquenos (**1.22**) são compostos que evidenciam uma eficiência notória como heterodienos (componente 4π) e devido ao seu carácter eletrofílico reagem, através de uma reação de hetero-Diels-Alder do tipo inverso, com dienófilos ricos em elétrons.²³ As reações de hetero-Diels-Alder do tipo inverso são promovidas com a introdução de grupos atratores nos heterodienos que reagem com dienófilos com carácter nucleofílico.

Os nitroso-alquenos são gerados *in situ* (Esquema 1.10), através da desidro-halogenação das α -halo-oximas (**1.21**) na presença de uma base inorgânica, sendo estes intermediários, em geral, mais instáveis do que os azo-alquenos.²⁴

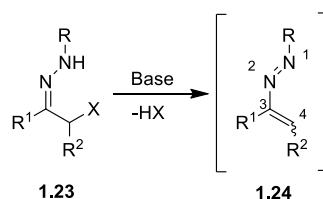


Esquema 1.10

Devido à sua grande instabilidade, poucos são os nitroso-alquenos que são isolados e os que se conseguem isolar possuem grupos alquila volumosos ou halogênicos na posição 4. O primeiro nitroso-alqueno a ser isolado foi o trifluoronitroso-etileno, com estrutura **1.22**, tendo $R=R^1=R^2=F$.²³

Os azo-alquenos ou 1,2-diazabuta-1,3-dienos (**1.24**) também são intermediários muito reativos que, à semelhança dos nitroso-alquenos, participam nas reações de hetero-Diels-Alder do tipo inverso.

Estes compostos, devido às duas ligações duplas conjugadas, absorvem luz visível apresentando cores desde amarelo a vermelho.



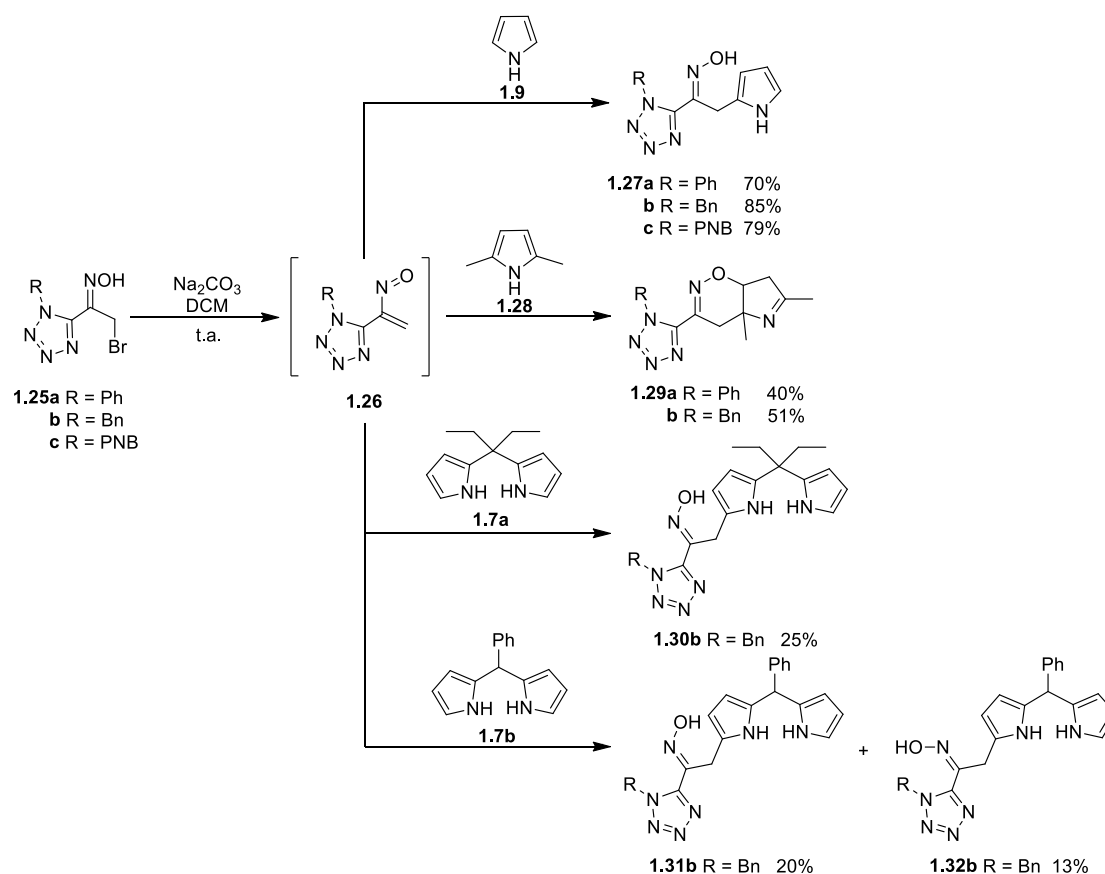
Esquema 1.11

Os azo-alquenos, não substituídos na posição 4, são normalmente obtidos através da 1,4-desidro-halogenação de α -halohidrazonas (**1.23**) na presença de base, e interceptados *in situ* pelo dienófilo (Esquema 1.11).^{25,26}

Neste sentido, a estudo das ciclo-adições de azo- e nitroso-alquenos com diferentes dienófilos revela-se interessante para a síntese de novos compostos heterocíclicos.

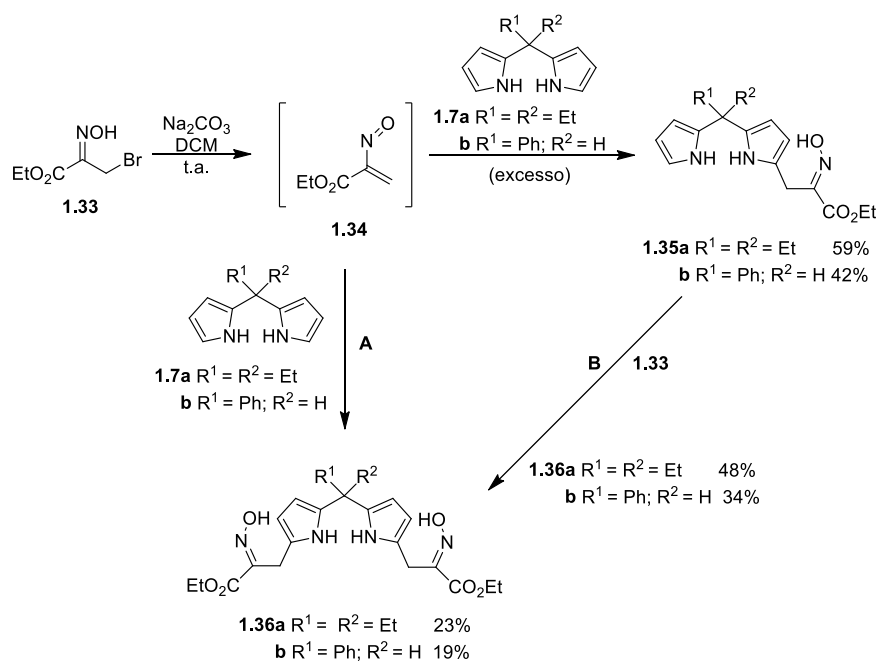
Pinho e Melo e seus colaboradores averiguaram a reatividade de α -halo-oximas substituídas com um grupo tetrazole em relação a diferentes dienófilos, sintetizando, assim, várias 1,2-oxazinas e oximas de cadeia aberta contendo o grupo tetrazole.²⁷⁻³⁰ Os nitroso-

alquenos **1.26** foram gerados a partir da desidro-halogenação, mediada por carbonato de sódio, das oximas **1.25** em diclorometano (Esquema 1.12). Os autores utilizaram vários dienófilos, destacando-se o pirrol (**1.9**), o 2,5-dimetilpirrol (**1.28**) e os dipirrometanos **1.7a** e **1.7b**, entre outros. Na reação com o pirrol e com os dipirrometanos^{27,28}, foram isoladas as oximas de cadeia aberta **1.27**, com rendimento entre 70 e 85%, **1.30**²⁹, com rendimento de 25%, e **1.31** e **1.32**³⁰ com rendimentos de 20% e 13%, respectivamente. Observa-se, assim, que a partir do ciclo-aducto que se forma, o anel de 5 membros retoma a sua aromaticidade, dando origem a oximas de cadeia aberta. Quando o dienófilo **1.28** foi utilizado, foram isoladas as oxazinas **1.29**^{27,28} com rendimento de 40% e 51%, visto que o carbono 4a do ciclo-aducto está bloqueado pela presença do grupo metilo, não sendo possível a re-aromatização do pirrol.



Esquema 1.12

O mesmo grupo de investigação também estudou a reatividade de nitroso-alquenos com dipirrometanos de modo a sintetizar dipirrometanos mono- e disubstituídos.³¹ O nitroso-alqueno **1.34** foi gerado *in situ* através da oxima mono-bromada **1.33** e foi intercetado pelos dipirrometanos **1.7a** e **1.7b** (Esquema 1.13). Para a mono-funcionalização dos dipirrometanos, o excesso de dienófilo originou o isolamento dos produtos **1.35** com rendimentos moderados. De modo a conseguir a di-funcionalização, surgiram duas estratégias. A reação do nitroso-alqueno **1.34** com os dipirrometanos **1.7** permitiu a obtenção dos dipirrometanos di-funcionalizados **1.36**, com rendimentos baixos (19%-23%) (via A) e, por outro lado, ao fazer reagir a oxima com os dipirrometanos 1-substituídos **1.35**, originaram-se os produtos **1.36** com rendimentos moderados (34%-48%) (via B).

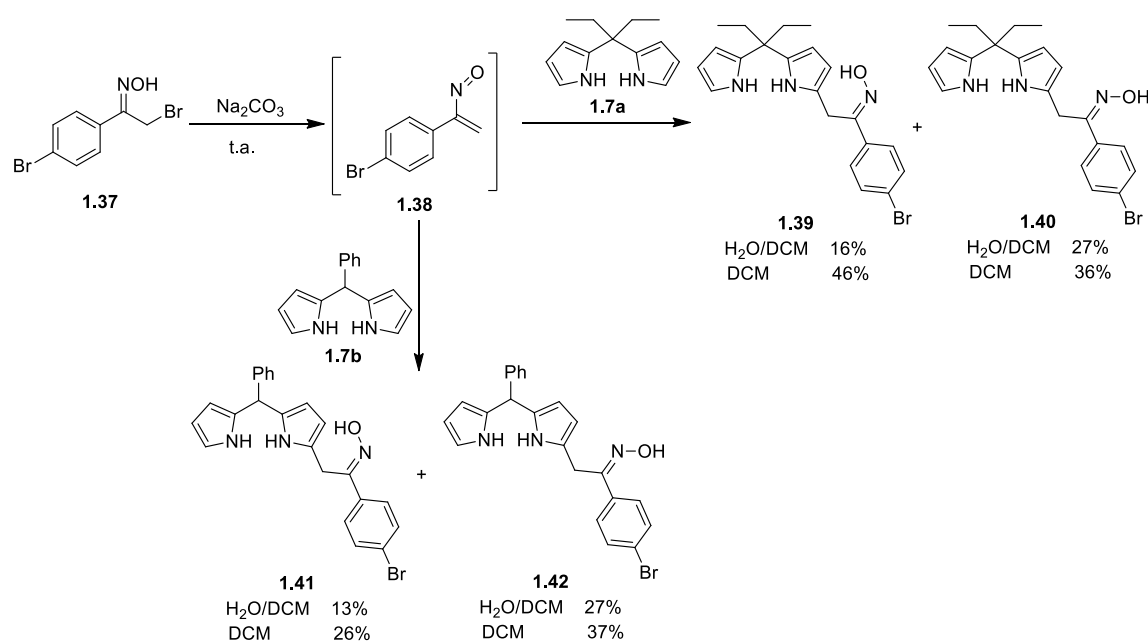


Esquema 1.13

O estudo da funcionalização de dipirrometanos, através da reação de hetero-Diels-Alder com nitroso-alquenos foi estendido a oximas aromáticas.²⁹ O nitroso-alqueno **1.38** foi gerado *in situ* através da oxima mono-bromada **1.37** e intercetado pelos dipirrometanos **1.7** (Esquema 1.14). Os autores utilizaram o diclorometano como solvente e também um sistema água/diclorometano, numa proporção de 9:1.5 mL. A utilização do sistema água/diclorometano levou a tempos de reação mais curtos, mas rendimentos mais baixos.

As reações foram realizadas com excesso de dienófilo, para garantir a mono-funcionalização e, com ambos os dienófilos, foram obtidas duas oximas isoméricas. Com o dipirrometano **1.7a**, os autores isolaram os produtos **1.39** e **1.40**, com rendimentos de 46% e 36%, respectivamente. Com o dipirrometano **1.7b**, isolaram os produtos **1.41** e **1.42** com rendimentos de 26% e 37%.

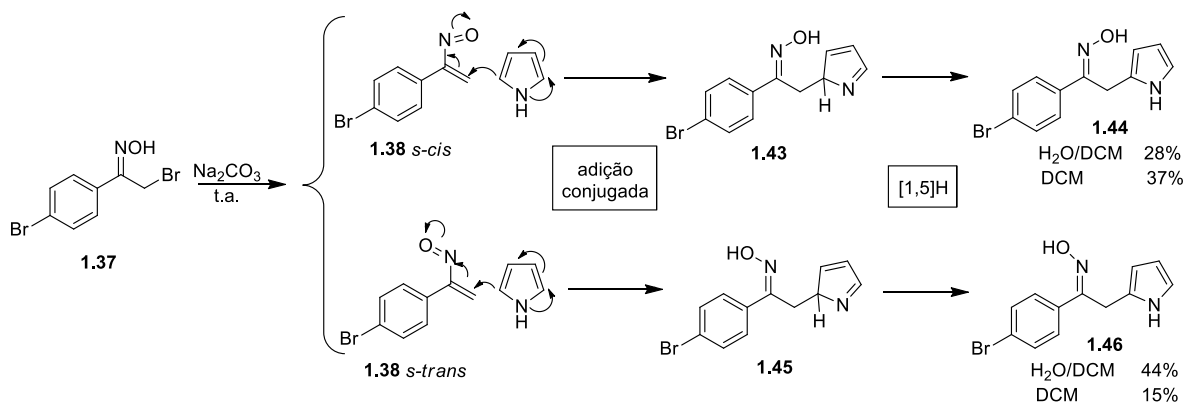
A obtenção de misturas de isômeros indica que a reação não se dá como reação de hetero-Diels-Alder, em que se forma a 1,2-oxazina correspondente, seguida de abertura do anel, levando a uma síntese seletiva de oximas. Assim, estes resultados indicam que a reação dá-se, possivelmente, através de uma reação de adição 1,4-conjugada.



Esquema 1.14

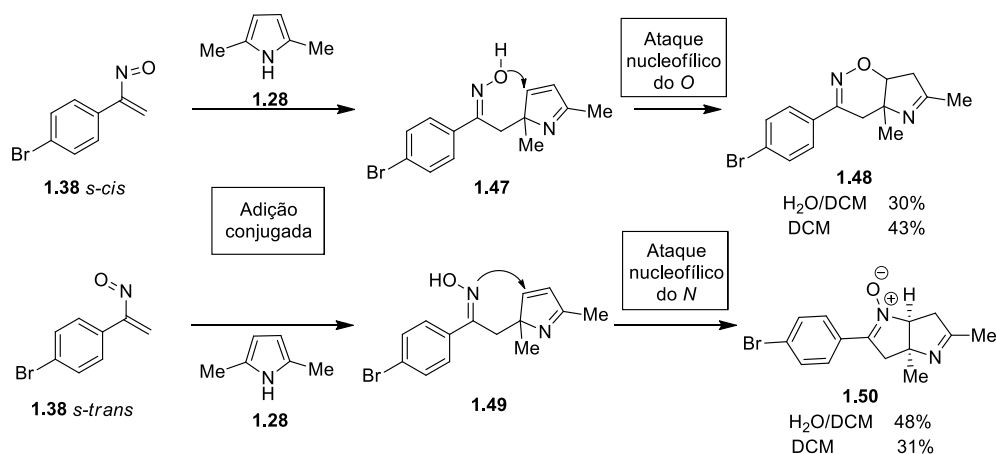
Com os resultados obtidos, os autores decidiram estudar a reatividade do pirrol e do 2,5-dimetilpirrol em relação à oxima **1.37**, de maneira a conseguir compreender a via mecânica da reação. Assim, a desidro-halogenação da oxima **1.37**, interceptada pelo pirrol, origina as oximas **1.44** e **1.46**, tanto em diclorometano como no sistema água/diclorometano (Esquema 1.15). Quando a reação foi feita em diclorometano, a mistura das oximas **1.44/1.46** (razão 72:28) foi obtida com rendimento total 52% e quando foi realizada em água/diclorometano (9:1.5 mL), as oximas foram isoladas com rendimento total de 72%, sendo o produto **1.46** o produto maioritário (razão **1.44/1.46** 39:61).

Desta forma, para explicar os resultados obtidos, os autores propuseram o mecanismo explícito no Esquema 1.15, em que os nitroso-alquenos **1.38**, tendo conformação *s-cis* ou *s-trans*, sofre uma reação de adição conjugada, seguida de re-aromatização do pirrol, formando as oximas **1.44** e **1.46**.



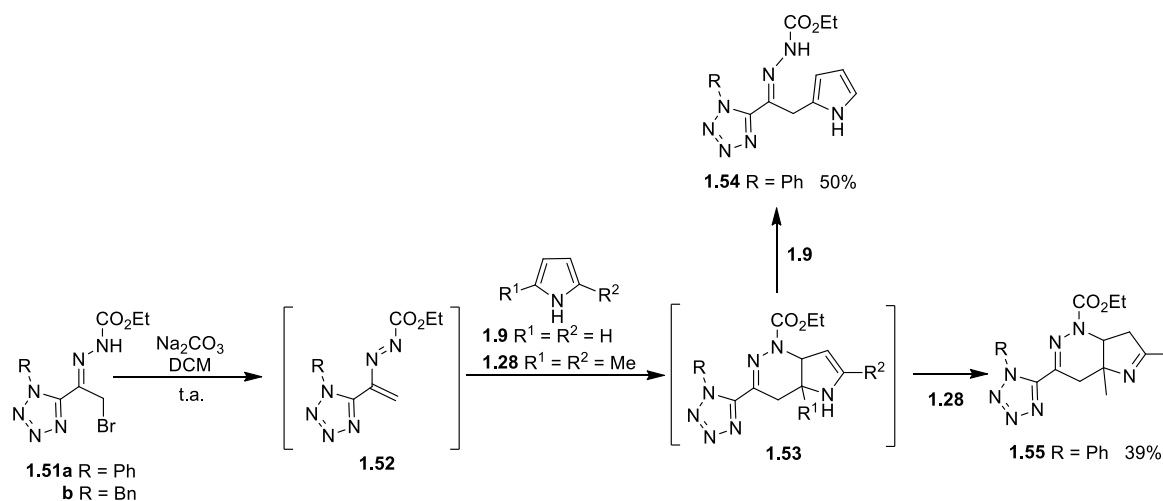
Esquema 1.15

De igual forma, os autores estudaram a reatividade da oxima **1.37** com 2,5-dimetilpirrol (**1.28**) e observaram a formação de uma oxazina biciclíca (**1.48**) e de uma nitrona (**1.50**) (Esquema 1.16). Estes resultados também são explicados pela reação de adição conjugada inicial dos isômeros **1.38** *s-cis* e *s-trans*, originando os intermediários **1.47** e **1.49**. No entanto, como a re-aromatização do pirrol é impedida pela presença do grupo metilo, a formação dos intermediários **1.47** e **1.48** é seguida de uma adição intramolecular *O*- ou *N*-nucleofílica, originando a oxazina biciclíca **1.48** e a nitrona **1.50**, respectivamente. Cálculos de química quântica foram executados e corroboraram os ensaios experimentais, em que para oximas alifáticas, a reação predominante é a hetero-Diels-Alder e para oximas aromáticas, a via reacional é diferente. Recentemente, foram executados mais ensaios com oximas aromáticas e a formação de isômeros também foi observada.³⁰



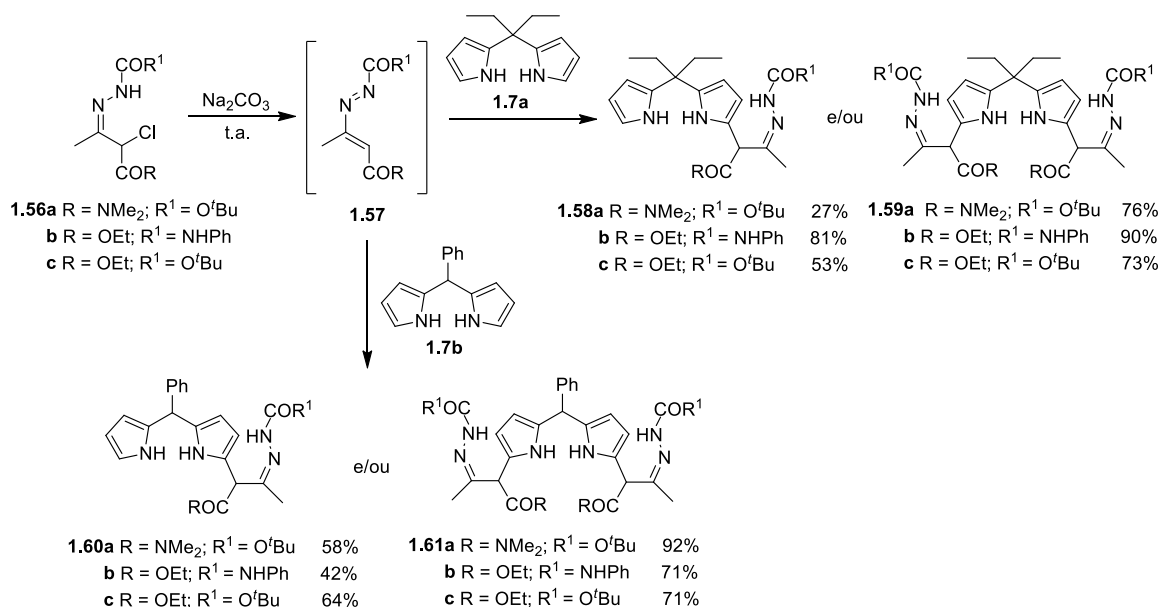
Esquema 1.16

À semelhança do estudo dos nitroso-alquenos e com o intuito de sintetizar 1,4,5,6-tetra-hidropiridazinas que contêm propriedades químicas interessantes e potenciais propriedades biológicas relevantes, Pinho e Melo e colaboradores estenderam o estudo aos azo-alquenos. Fizeram reagir a α -halo-hidrazona com um grupo tetrazole **1.51** com diversos dienófilos, tais como o pirrol (**1.9**) e o 2,5-dimetilpirrol (**1.28**), entre outros (Esquema 1.17).^{32,33} A reação entre o azo-alqueno **1.52** e o pirrol originou a hidrazona de cadeia aberta **1.54** com rendimento de 50% e a reação com o 2,5-dimetilpirrol originou a piridazina bicíclica **1.55**, com rendimento de 39%. A formação destes compostos é explicada pela re-aromatização do ciclo-adiucto **1.53**, no caso do pirrol, originando o produto **1.54** e pela isomerização do ciclo-adiucto **1.53** para a imina mais estável termodinamicamente, visto que o carbono 4a do ciclo-adiucto está bloqueado formando, assim, o produto **1.55**.



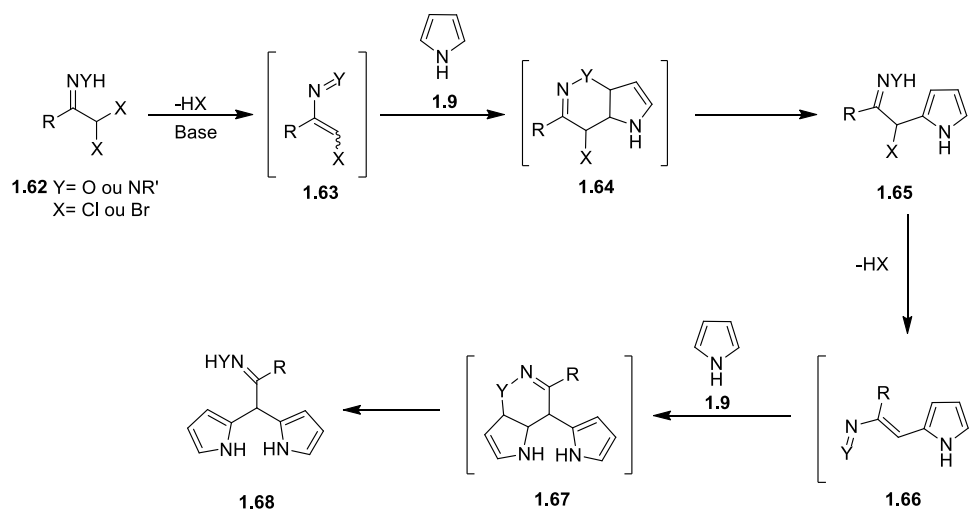
Esquema 1.17

Deste modo, os autores exploraram a mono- e di-substituição de dipirrometanos via hetero-Diels-Alder com azo-alquenos.^{31,33} Os 1,2-diaza-1,3-butadienos **1.57** foram obtidos *in situ* a partir das hidrazonas **1.56**, que reagiram com ambos os dipirrometanos **1.7a** e **1.7b** (Esquema 1.18). Os autores ao utilizarem excesso de dipirrometano, obtiveram dipirrometanos mono-substituídos e di-substituídos e ao utilizarem excesso de hidrazona, obtiveram apenas dipirrometanos di-substituídos. Os produtos obtidos, tanto os mono-substituídos como os di-substituídos, foram isolados com melhores rendimentos em água/diclorometano. Os dipirrometanos **1.58** e **1.60** foram obtidos com bons rendimentos, enquanto que os dipirrometanos 1,9-disubstituídos **1.59** e **1.61** foram obtidos com rendimentos muito bons.



Esquema 1.18

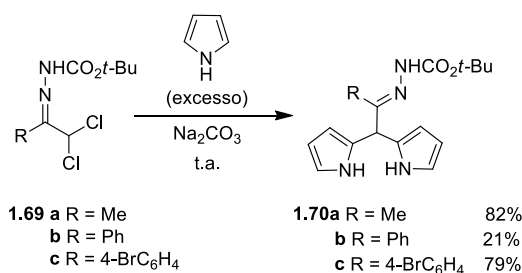
Para além da funcionalização de dipirrometanos, as reações de bis-hetero-Diels-Alder de azo- ou nitroso-alquenos conjugados constituem uma via sintética adicional de síntese de dipirrometanos 5-substituídos e esta nova estratégia foi desenvolvida no laboratório de Química Orgânica.³⁴ Uma primeira desidro-halogenação mediada por base das hidrazonas ou oximas α,α -di-halogenadas **1.62** origina os azo- ou nitroso-alquenos **1.63** que são intercetados pelo pirrol, formando o ciclo-aducto **1.64**. Em seguida, o pirrol recupera a sua aromaticidade, formando o intermediário **1.65**, mais estável que o ciclo-aducto **1.64**. O intermediário **1.65**, pela eliminação de outra molécula de HX, forma o azo- ou nitroso-alqueno **1.66** que, por uma segunda reação de Diels-Alder com o pirrol, por meio da formação do ciclo-aducto **1.67**, origina o dipirrometano **1.68** (Esquema 1.19).



Esquema 1.19

Deste modo, Pinho e Melo e colaboradores utilizaram a metodologia das reações de hetero-Diels-Alder com azo- e nitroso-alquenos para formar novos dipirrometanos funcionalizados.³⁴

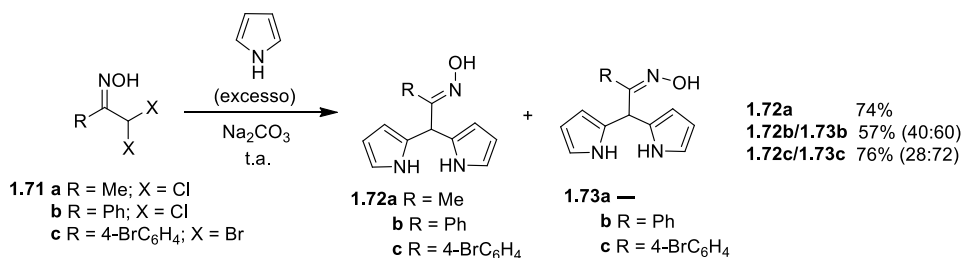
O estudo iniciou-se na síntese das hidrazonas α,α -di-halogenadas **1.69** que, através da reação com carbonato de sódio em diclorometano, à temperatura ambiente, geram azoalquenos que são interceptados pelo pirrol, sofrendo duas reações de hetero-Diels-Alder consecutivas, tendo como produto final os dipirrometanos **1.70** (Esquema 1.20). Esta reação segue o mecanismo explícito no Esquema 1.19. Os produtos **1.70** foram obtidos com melhores rendimentos quando foi utilizada a água como solvente e com uma proporção de pirrol/base de 2:1.



Esquema 1.20

À semelhança do exemplo anterior, os autores também sintetizaram dipirrometanos funcionalizados com grupos oxima (Esquema 1.21). Assim, com as condições otimizadas do estudo anterior, geraram-se os nitroso-alquenos *in situ* a partir da oximas α,α -di-halogenadas

1.71 que foram interceptados pelo pirrol, originando os produtos **1.72** e **1.73**. A reação foi promovida em água ou sem solvente e os produtos foram isolados com melhores rendimentos quando a reação foi realizada em água. Nestas condições, o dipirrometano **1.72a** foi isolado com rendimento de 74%, sem evidência da formação do produto **1.73a**. As reações com as oximas **1.71b** e **1.71c** originaram mistura dos dois isómeros com rendimentos totais de 57% e 76%.

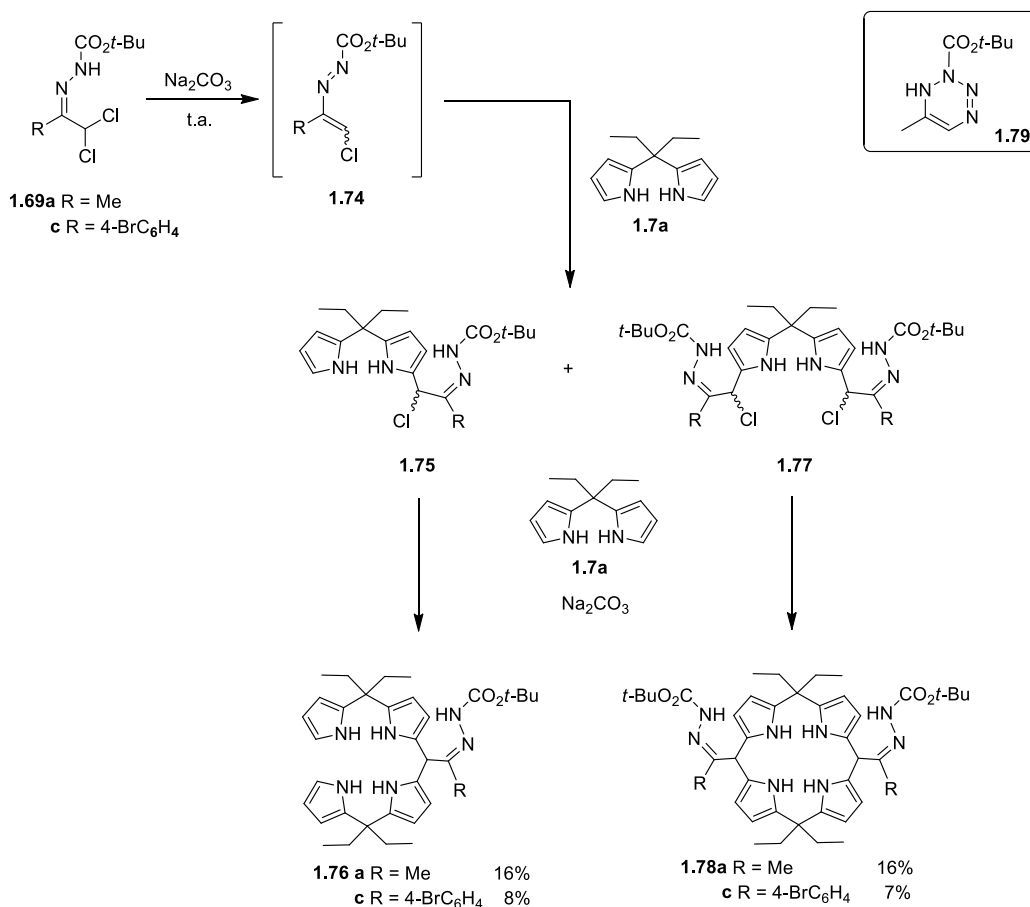


Esquema 1.21

Os dipirrometanos, como já foi referido, constituem blocos de construção de compostos macrocíclicos tetrapirrólicos e análogos. Para a formação destes macrociclos, a funcionalização dos dipirrometanos é essencial. A mono- ou di-funcionalização é eficientemente conseguida através de reações de hetero-Diels-Alder de azo- ou nitrosoalquenos com dipirrometanos, na presença de carbonato de sódio e em diclorometano ou água.³¹

Desta forma e, tendo em conta os resultados obtidos, Pinho e Melo e colaboradores investigaram a possibilidade de formar macrociclos tetrapirrólicos através da reação de bis-hetero-Diels-Alder.³³ A desidro-halogenação das α,α -dicloro-hidrazonas **1.69a** e **1.69c**, mediada por carbonato de sódio, à temperatura ambiente, forma os azo-alquenos **1.74** que são interceptados pelo dipirrometano **1.7a** e que permite a formação dos bilanos **1.76** e dos cálix[4]pirróis **1.78** (Esquema 1.22). A síntese dos cálix[4]pirróis **1.78** deve-se à desidro-halogenação das hidrazonas **1.69** que, ao formarem os azo-alquenos **1.74**, estes reagem via hetero-Diels-Alder com o dipirrometano **1.7a** em ambas as unidades pirrólicas. Surgem assim os intermediários **1.77** que formam outros azo-alquenos que sofrem outra reação de Diels-Alder com o dipirrometano **1.7a**. O mesmo acontece para a formação dos bilanos **1.76**, sendo que a única diferença é o facto da reação dos azo-alquenos **1.74** dar-se apenas numa das unidades pirrólicas do dipirrometano **1.7a** originando o intermediário **1.75** que por meio de meio de outra reação de hetero-Diels-Alder originam os bilanos **1.76**.

Os bilanos e cálix[4]pirróis foram obtidos com rendimentos relativamente baixos, sendo que os melhores rendimentos foram obtidos com diclorometano como solvente. As reações foram feitas com 0.5 equivalentes de hidrazona, mas ao aumentar a quantidade destas para 2 equivalentes, os autores observaram que o bilano **1.76a** formou-se com uma quantidade vestigial e isolaram o composto **1.79** proveniente da reação de auto-condensação da hidrazona.



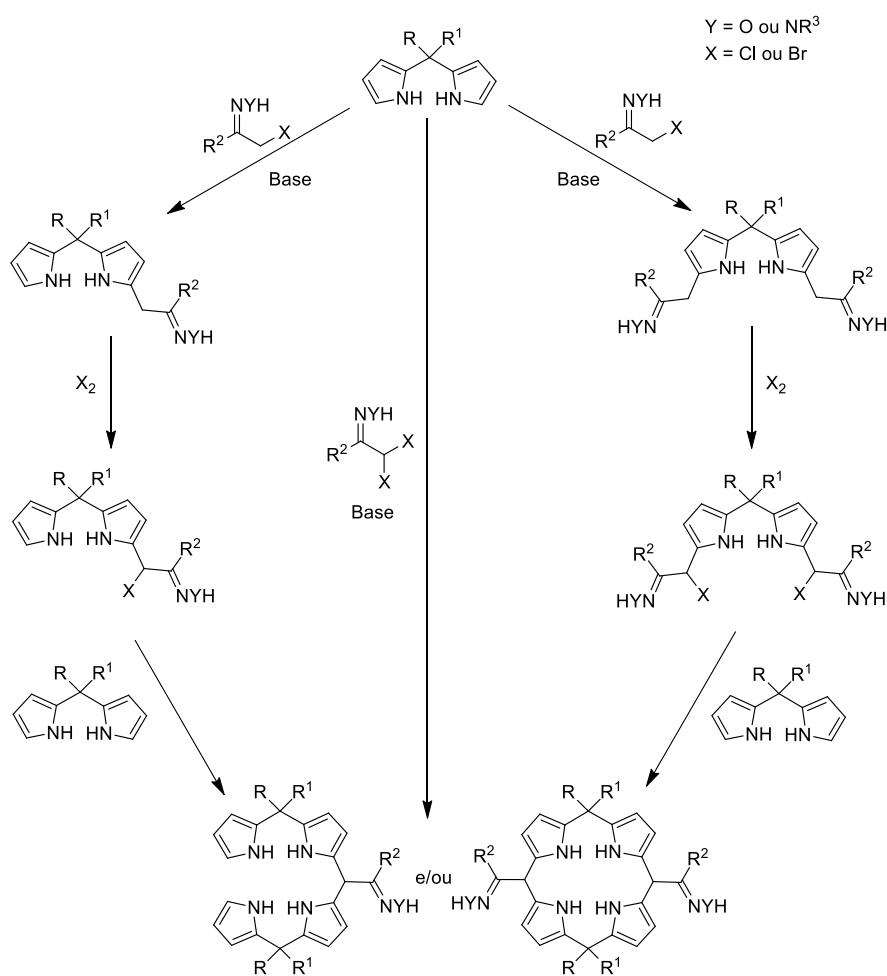
Esquema 1.22

Capítulo 2

Síntese de compostos tetrapirrólicos via
reação hetero-Diels-Alder

2.1. Objetivos

O objetivo deste trabalho incide no desenvolvimento de novas estratégias de síntese de bilanos e cálix[4]pirróis funcionalizados, a partir da reação de hetero-Diels-Alder de azo- ou nitroso-alquenos com dipirrometanos. Uma das estratégias será a mono- ou difuncionalização de dipirrometanos. A funcionalização é promovida através da reação de Diels-Alder de hidrazonas ou oximas α -halogenadas. Seguidamente a halogenação do carbono α do substituinte permite que se dê outra reação de hetero-Diels-Alder com os dipirrometanos e se formem os bilanos e os cálix[4]pirróis funcionalizados com grupos hidrazona ou oxima. Numa segunda abordagem, a desidro-halogenação dos compostos α,α -di-halogenados, forma azo- ou nitroso-alquenos que são intercetados pelos dipirrometanos, formando os macrociclos pretendidos, via bis-hetero-Diels-Alder (Esquema 2.1).



Esquema 2.1

2.2. Síntese de dipirrometanos e precursores de azo- e nitroso-alquenos

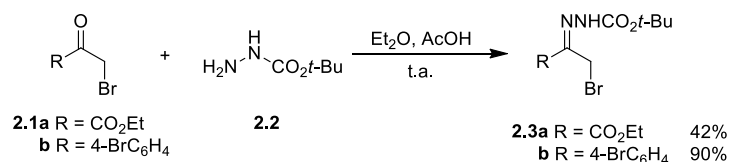
A síntese dos dipirrometanos, das hidrazonas e das oximas é essencial na síntese de novos compostos tetrapirrólicos, via reação de hetero-Diels-Alder. As hidrazonas e as oximas são precursores dos intermediários azo- e nitroso-alquenos que reagem de maneira eficaz com dienófilos, tais como os dipirrometanos. A funcionalização destes permite a construção de diversos tipos de compostos, nomeadamente os bilanos e os cálix[4]pirróis funcionalizados.

2.2.1. Síntese de hidrazonas

Como foi referido anteriormente, umas das estratégias de síntese de bilanos e cálix[4]pirróis pode dar-se através da funcionalização de dipirrometanos com azo- ou nitroso-alquenos ou através da formação destes intermediários *in situ* e interceção dos dipirrometanos, via bis-hetero-Diels-Alder. Assim, o primeiro passo deste trabalho prendeu-se com a síntese de hidrazonas α -halogenadas e α,α -di-halogenadas que são essenciais como precursores de azo-alquenos.

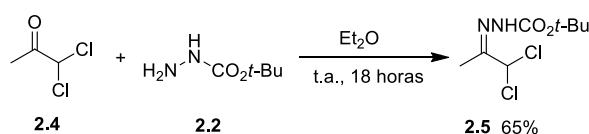
Começou por se sintetizar hidrazonas α -halogenadas que, ao reagirem com os dipirrometanos, levam à mono- ou di-funcionalização destes. A síntese de hidrazonas α -halogenadas foi adaptada de procedimentos da literatura.^{35,36}

As hidrazonas **2.3a** e **2.3b** foram sintetizadas a partir da reação do bromopiruvato de etilo (**2.1a**) e 2,4'-dibromoacetofenona (**2.1b**) com o *t*-butilcarbazato (**2.2**), em éter etílico, na presença de uma quantidade catalítica de ácido acético (Esquema 2.2). As hidrazonas **2.3a** e **2.3b** foram isoladas com rendimentos de 42% e 90%, respetivamente.



Esquema 2.2

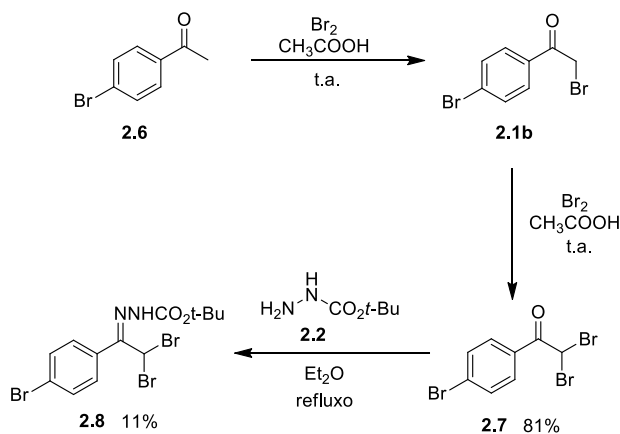
Os bilanos e cálix[4]pirróis também podem ser obtidos por meio da reação de hetero-Diels-Alder entre hidrazonas ou oximas α,α -di-halogenadas com os dipirrometanos. Os compostos di-halogenados sofrem duas reações de hetero-Diels-Alder consecutivas, originando os macrociclos. Neste sentido, também se sintetizaram hidrazonas α,α -dihalogenadas. Começou-se por sintetizar a hidrazona **2.5**, cuja preparação já tinha sido estudada pelo grupo de Química Orgânica através da adaptação de um procedimento da literatura.³⁷ A hidrazona **2.5** foi isolada com rendimento de 65%, através da reação da 1,1-dicloroacetona **2.4** com o *t*-butilcarbazato (**2.2**) em éter etílico (Esquema 2.3).



Esquema 2.3

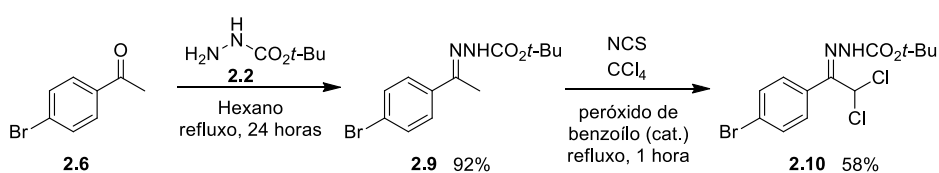
Posteriormente sintetizaram-se algumas hidrazonas aromáticas, cujo objetivo era estudar as diferenças de reatividade entre as hidrazonas aromáticas, alifáticas e substituídas com grupo éster.

Com o intuito de sintetizar a hidrazona **2.8**, começou-se pela preparação da cetona di-bromada **2.7** (Esquema 2.4). Para tal, procedeu-se à reação de bromação da *p*-bromoacetofenona **2.6** com bromo em ácido acético. Esta reação originou a formação do composto mono-bromado **2.1b** e este, ao reagir com a mesma quantidade de bromo, originou o produto **2.7**, com rendimento de 81%. A cetona **2.7** ao reagir com o *t*-butilcarbazato (**2.2**) em éter etílico a refluxo, formou a hidrazona **2.8** com rendimento de 11%.



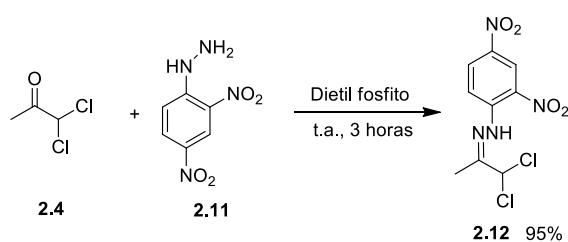
Esquema 2.4

Como o rendimento obtido para a hidrazona **2.8** foi muito inferior ao expectável, optou-se por seguir outra via sintética de hidrazonas α,α -dihalogenadas, a partir das suas respetivas cetonas. Assim, em vez de se obter as cetonas halogenadas e transformá-las em hidrazonas, realizou-se a reação de condensação primeiro com posterior halogenação. Desta forma, fez-se reagir a *p*-bromoacetofenona **2.6** com o *t*-butilcarbazato **2.2** em hexano a refluxo, seguindo uma adaptação de um procedimento da literatura (Esquema 2.5).³⁸ Esta reação levou à obtenção da hidrazona **2.9** com rendimento de 92% que, ao reagir com *N*-clorosuccinimida em tetracloreto de carbono e com uma quantidade catalítica de peróxido de benzoílo, levou à obtenção da hidrazona α,α -diclorada **2.10**, com rendimento de 58%.



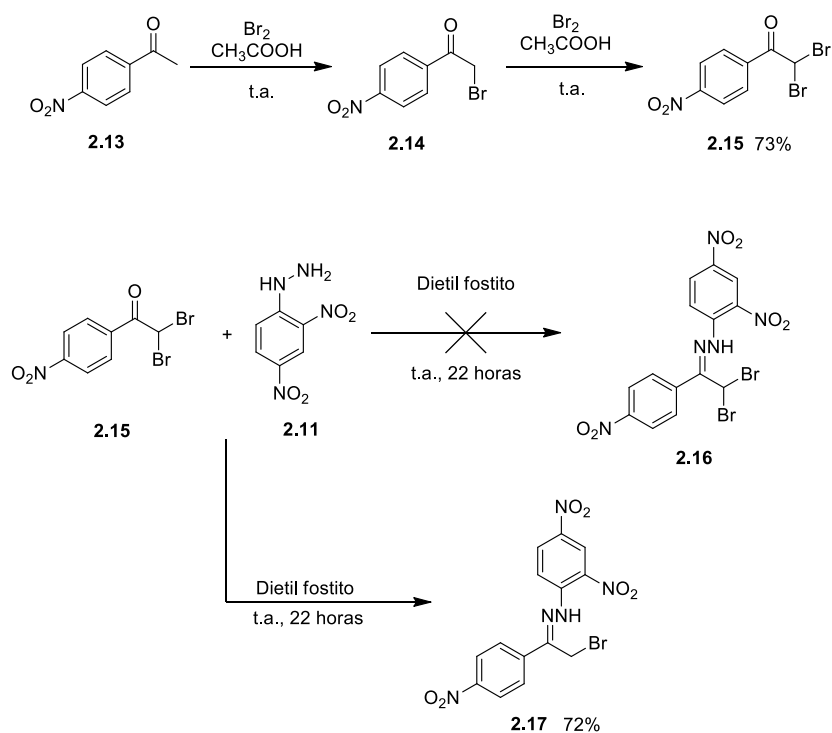
Esquema 2.5

Em seguida, com o objetivo de sintetizar heterodienos com substituintes atratores de elétrons de modo a aumentar a eficiência das reações hetero-Diels-Alder, efetuou-se a reação de condensação entre a 1,1-dicloroacetona **2.4** e a 2,4-dinitrofenil-hidrazina **2.11** em dietil fosfito (Esquema 2.6).³⁴ Após 3 horas de reação, obteve-se a hidrazona **2.12**, com um rendimento de 95%.



Esquema 2.6

Também se realizou a reação de halogenação da *p*-nitroacetofenona **2.13**, da qual se obteve o composto α,α -dibromado **2.15** com rendimento de 73% (Esquema 2.7). Assim, para sintetizar a hidrazona **2.16**, fez-se reagir a cetona **2.15** com a 2,4-dinitrofenil-hidrazina (**2.11**), em dietil fosfito. No entanto, em vez de se obter o composto di-bromado **2.16**, obteve-se o composto mono-bromado **2.17** com rendimento de 72%.



Esquema 2.7

Na Figura 2.1. está representado o espectro de RMN protónico do produto **2.15**. Como se pode observar, o sinal singlete aos 6.59 ppm representa o próton H-2. Este sinal encontra-se relativamente desviado pelo forte efeito de desblindagem dos dois átomos de bromo e da presença do grupo carbonilo. Na Figura 2.2. está representado o espectro de RMN protónico do produto **2.17**. Na sua análise consegue-se verificar que o sinal singlete aos 4.46 ppm, representa os prótons H-3. O seu desvio químico diminuiu em relação ao desvio químico dos prótons H-2 do espectro do produto **2.15**, uma vez que neste caso só existe um átomo de bromo na estrutura. Os restantes sinais são facilmente atribuídos aos prótons do composto. O sinal dubleto aos 8.03 ppm corresponde aos prótons H-12, que sofrem acoplamento vicinal com os prótons H-13 e vice-versa. Nos 8.15 ppm, observa-se o sinal dubleto correspondente aos prótons H-10 que também sofrem acoplamento vicinal com os prótons H-9 e vice-versa. O singlete nos 9.21 ppm corresponde ao próton H-7, devido à sua proximidade com os grupos nitro, fortemente atratores de eletrões. Por fim, o singlete largo nos 11.67 ppm corresponde ao próton NH (H-4) da hidrazona.

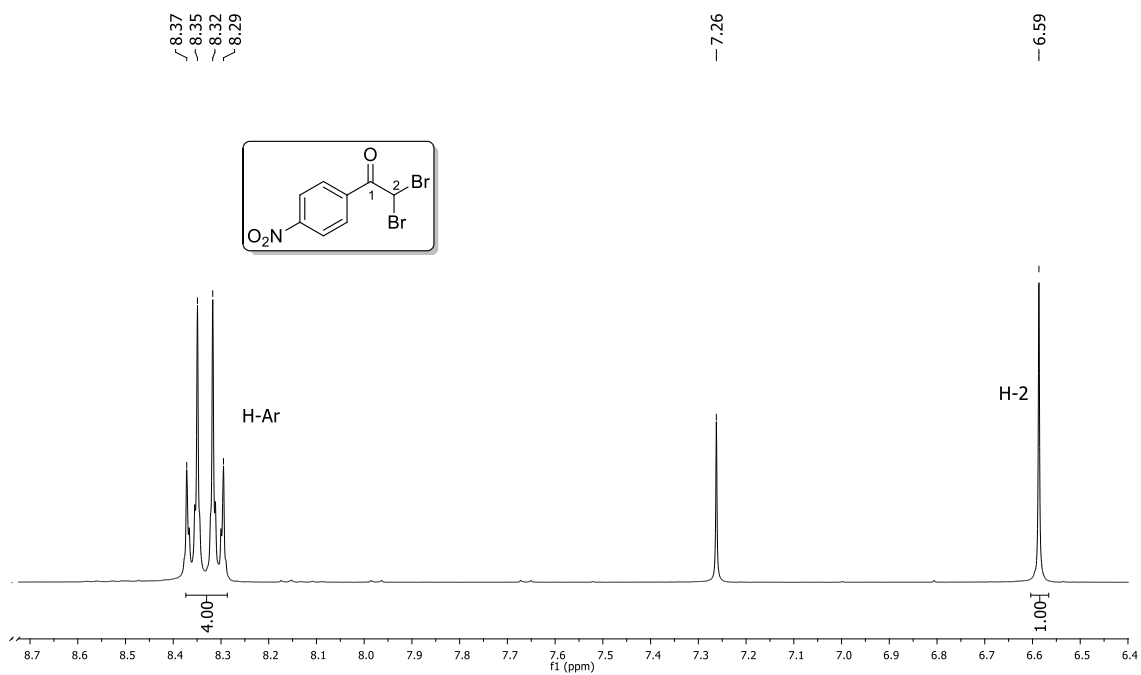


Figura 2.1. Espectro de RMN ^1H do composto 2.15 (CDCl_3 , 400 MHz).

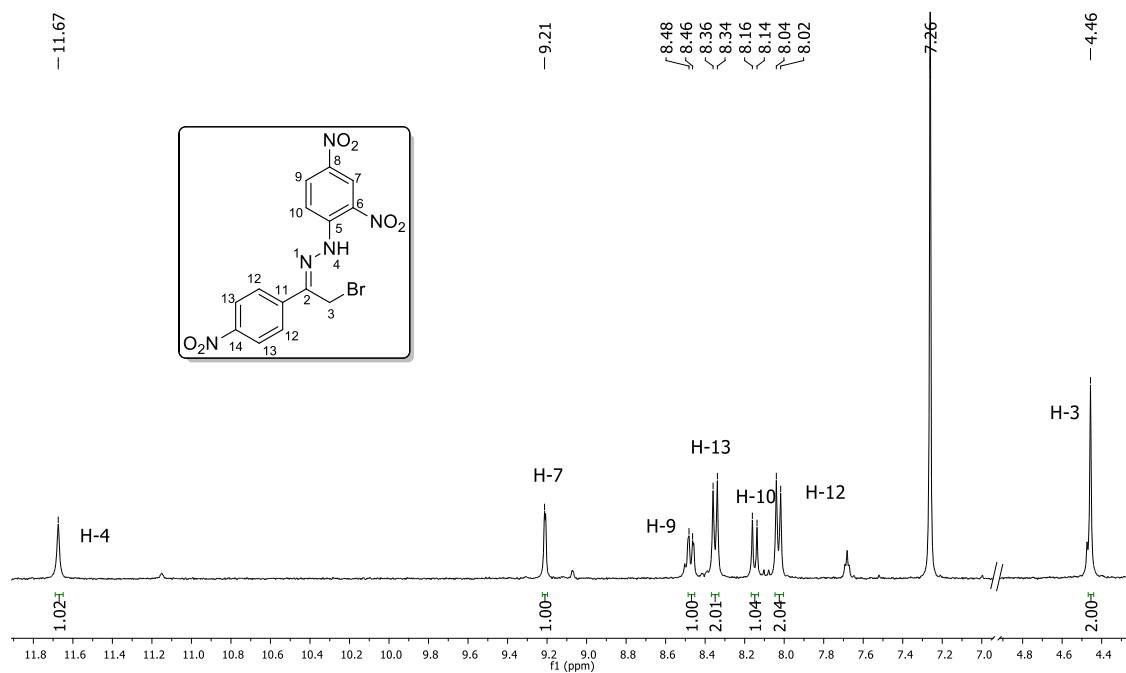
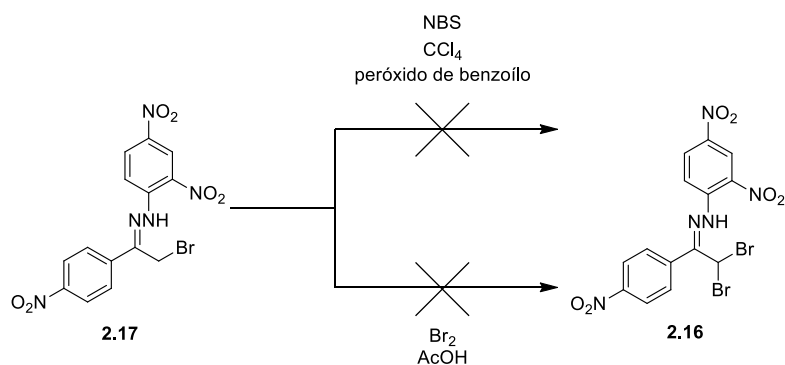


Figura 2.2. Espectro de RMN ^1H do composto 2.17 (CDCl_3 , 400 MHz).

Com o intuito de se obter o composto **2.16**, foram estudadas reações de halogenação do composto **2.17**, tendo-se utilizado diferentes solventes e diferentes condições. Num primeiro ensaio, tentou-se halogenar com NBS em tetracloreto de carbono, com uma quantidade catalítica de peróxido de benzoílo. Numa outra abordagem, experimentou-se halogenar com bromo e ácido acético (Esquema 2.8). No entanto não foi possível obter o produto desejado.

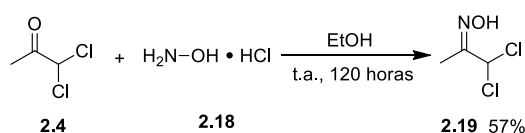


Esquema 2.8

2.2.2. Síntese de oximas

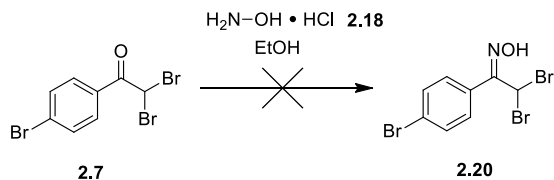
À semelhança das hidrazonas, as oximas também têm um papel importante na síntese de bilanos e cálix[4]pirróis, pois participam como precursores de nitroso-alquenos, essenciais às reações de hetero-Diels-Alder. Mais uma vez, foram adaptados procedimentos da literatura para a síntese de oximas.³⁹

Foi assim sintetizada a oxima **2.19** a partir da reação da 1,1-dicloroacetona (**2.4**) com o hidrocloreto de hidroxilamina (**2.18**) em etanol (Esquema 2.9) e foi obtida com rendimento de 57%.



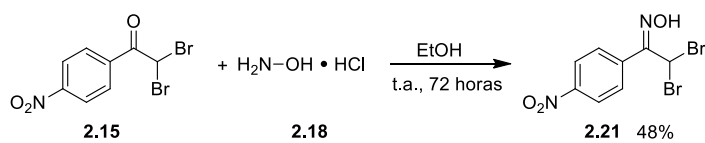
Esquema 2.9

De modo análogo às hidrazonas, também se sintetizaram oximas aromáticas para estudar as diferenças de reatividade. Desta forma, tentou-se sintetizar a oxima **2.20**, a partir da cetona **2.7**. No entanto, não foi possível obter a oxima **2.20** (Esquema 2.10).



Esquema 2.10

Não conseguindo sintetizar a oxima aromática **2.20**, optou-se por sintetizar uma oxima análoga. Desta forma, conseguiu-se isolar a oxima **2.21** com rendimento de 48%, através da reação da *p*-nitroacetofenona (**2.15**) com o hidrocloreto de hidroxilamina **2.18** (Esquema 2.11).



Esquema 2.11

2.2.3. Síntese de dipirrometanos

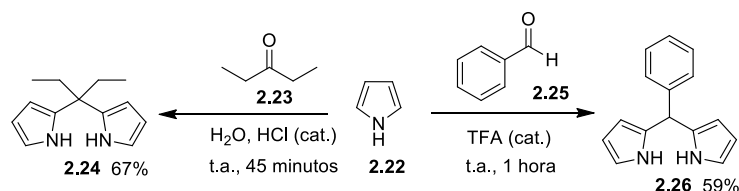
O trabalho foi estendido à síntese dos dienófilos necessários para o estudo das reações hetero-Diels-Alder com azo- e nitroso-alquenos, cujos procedimentos foram adaptados da literatura.^{10,11}

Como já foi referido, a metodologia de síntese clássica para sintetizar dipirrometanos é a condensação do pirrol com um aldeído ou uma cetona, catalisada por ácido.⁹

Assim, com base na metodologia clássica, procedeu-se à síntese do 5,5'-dietildipirrometano (**2.24**), através da condensação do pirrol (**2.22**) com a 3-pentanona (**2.23**) em água, catalisada por ácido clorídrico, em refluxo (Esquema 2.12).¹¹ O composto **2.24** foi obtido com rendimento de 67%.

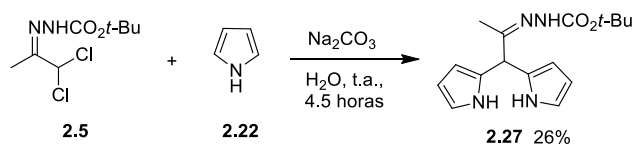
O dipirrometano **2.24** contém uma ponte metilénica di-substituída e, assim, com o intuito de sintetizar um dipirrometano cuja ponte metilénica seja mono-substituída, sintetizou-se o 5-fenildipirrometano (**2.26**).¹⁰ O dipirrometano **2.26** foi obtido através da condensação do

pirrol (**2.22**) com o benzaldeído (**2.25**), catalisada pelo ácido trifluoroacético (Esquema 2.12). A reação foi promovida sob atmosfera inerte e o dipirrometano foi isolado com rendimento satisfatório de 59%, após isolamento por coluna cromatográfica, com sílica como fase estacionária.



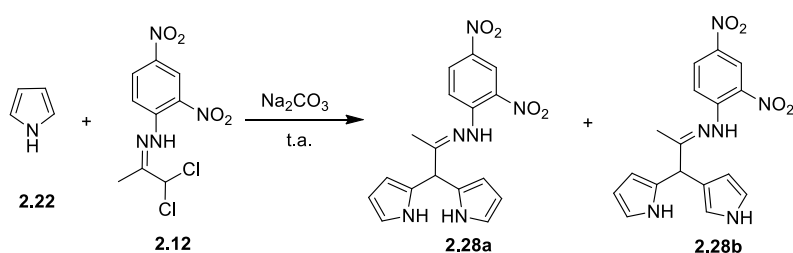
Esquema 2.12

Para além da metodologia clássica, é possível sintetizar dipirrometanos por métodos não-clássicos. Um destes métodos consiste na reação de hetero-Diels-Alder com azo- ou nitroso-alquenos e pirrol.³⁴ Neste método ocorre a formação *in situ* do azo- ou nitroso-alqueno a partir das hidrazonas ou oximas α,α -di-halogenadas que são intercetados pelo dienófilo. Começou por se sintetizar o dipirrometano **2.27**, de modo averiguar se as suas condições de síntese eram reprodutíveis. Fez-se reagir a hidrazona **2.5** com o pirrol **2.22**, na presença de carbonato de sódio em água (Esquema 2.13). Após diversas tentativas, o dipirrometano **2.27** foi isolado com rendimento de 26%, ligeiramente inferior ao rendimento da literatura.



Esquema 2.13

Esta via sintética foi explorada pela reação do pirrol **2.22** com a hidrazona **2.12**, sob diferentes condições de reação. Em todas as reações, a adição da hidrazona **2.12** foi realizada de modo faseado, de maneira a evitar reações de auto-condensação e a aumentar a eficácia da interceção do pirrol com o azo-alqueno. O dipirrometano funcionalizado **2.28a** foi isolado com rendimentos moderados de 32% a 52% (Tabela 2.1). O produto **2.28b** surgiu como produto secundário da Reação 1 e foi isolado com rendimento de 16% após separação por cromatografia em coluna de sílica.

Tabela 2.1. Reações de hetero-Diels-Alder da hidrazona **2.12** com o pirrol.


Reação	Dienófilo	Condições de reação	Produto
1	20 eq.	Água (22 mL), 5 horas	2.28a 43% 2.28b 16%
2	114 eq.	Sem solvente, 5 horas	2.28a 32%
3	110 eq.	Sem solvente, 94 horas	2.28a 40%
4	110 eq.	DCM (5 mL), 19 horas	2.28a 52%

Ambos os produtos foram caracterizados por espectroscopia de RMN protónico, de modo a conseguir confirmar a estrutura de ambos. Na Figura 2.3., onde se encontra o espectro do dipirrometano **2.28a**, é possível observar os sinais característicos do núcleo do dipirrometano que se encontram entre os 5.15 - e 6.69 ppm, sendo que o singlete menos desviado (5.15 ppm) representa o próton da ponte metilénica (H-5) e o singlete mais desviado (6.69 ppm), devido ao efeito de desblindagem dos átomos de nitrogénio, representa os prótons α (H-1) dos anéis pirrólicos. Entre os 10.5 e 11 ppm observam-se os sinais correspondentes aos prótons NH (H-8 e H-15). Como a molécula é simétrica em relação ao eixo vertical, ambos os prótons NH dos anéis pirrólicos (H-15) possuem o mesmo ambiente químico, estando representados como um singlete largo (10.70 ppm). Entre os 7.90 ppm e os 8.89 ppm, encontram-se os sinais referentes ao anel aromático do substituinte do dipirrometano. Devido ao efeito eletronegativo de ambos os grupos nitro presentes, aos 8.89 ppm encontra-se o sinal referente ao próton H-11.

O dipirrometano **2.28b** apresenta um espectro de RMN protónico ligeiramente diferente do dipirrometano **2.28a** (Figura 2.4.). Os sinais referentes aos prótons do grupo substituinte (H-12, H-20, H-19, H-17 e H-14) permanecem com desvios químicos semelhantes aos desvios dos prótons do grupo substituinte do dipirrometano **2.28a**. No entanto, como a molécula não é simétrica, os prótons dos anéis aromáticos possuem ambientes químicos diferentes e, por consequência, desvios químicos diferentes. No espectro, observa-se que os 3 prótons α (H-1, H-8 e H-9) possuem desvios semelhantes, devido à desblindagem sofrida pelos átomos de nitrogénio, estando mais desviados que os prótons β e γ dos anéis pirrólicos (H-2, H-7 e H-3). Também é possível observar, os diferentes sinais dos diferentes prótons NH (H-10 e H-11).

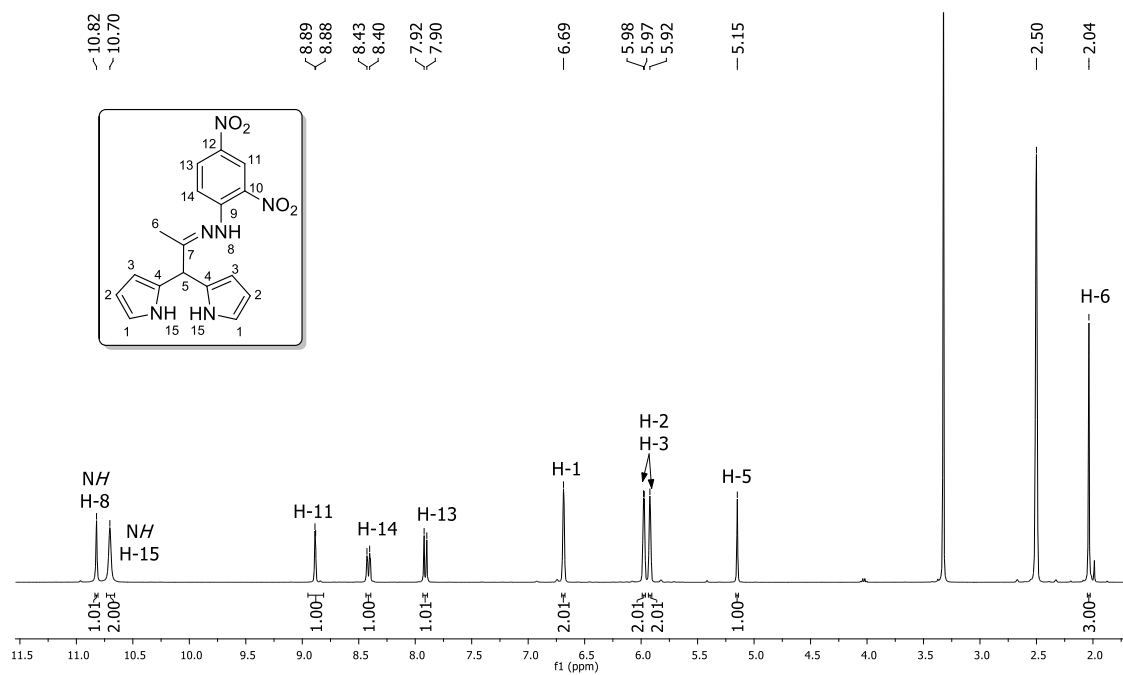


Figura 2.3. Espectro de RMN ^1H do composto 2.28a (DMSO- d_6 , 400 MHz).

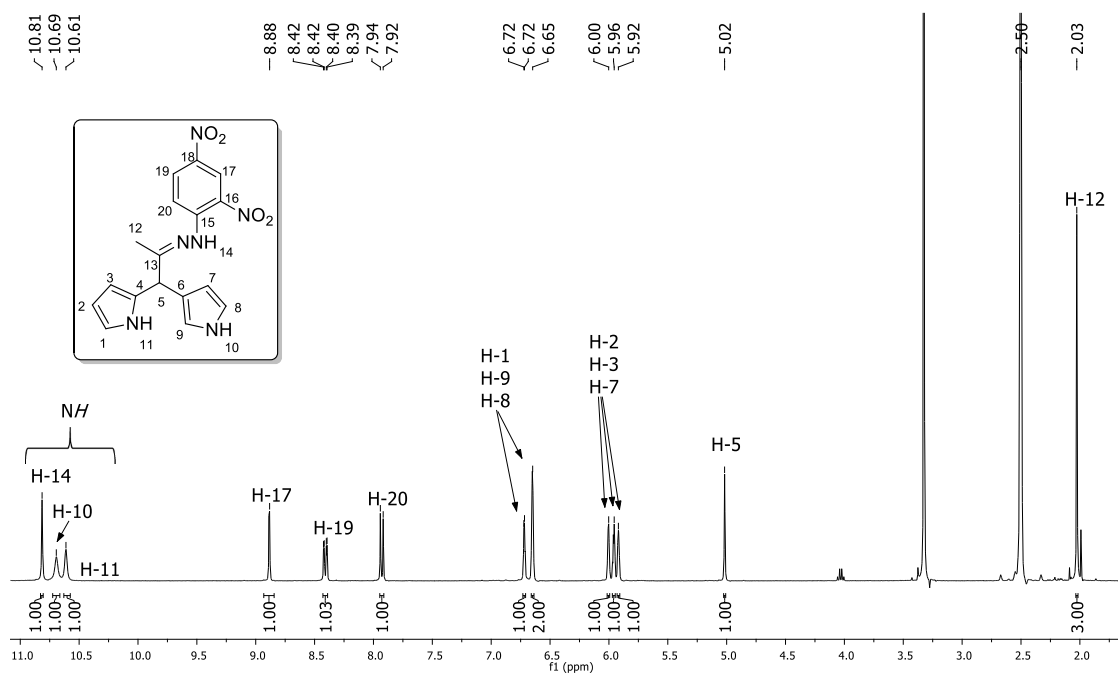


Figura 2.4. Espectro de RMN ^1H do composto 2.28b (DMSO- d_6 , 400 MHz).

Foram realizados espectros bidimensionais COSY e NOESY do composto **2.28b** (Figuras 2.5. e 2.6.). A análise da expansão do espectro COSY permite a observação do acoplamento do próton H-5 com os prótons H-3 e H-9. Também se observa que o próton H-11 está acoplado com o próton H-1 e que o próton H-10 está acoplado com os prótons H-7, H-8 e H-9. Assim, é possível concluir que as duas unidades pirrólicas apresentam ambientes químicos diferentes, confirmando a estrutura do composto proposta. A informação retirada do espectro de NOESY (Figura 2.6.) corrobora também esta estrutura, pois observa-se correlação entre o próton H-5 com os prótons H-7, H-11 e H-9 e, por sua vez, não se observa correlação do próton H-5 com o H-10, o que indica que uma das unidades pirrólicas está ligada à ponte metilénica através do carbono β , sendo o produto **2.28b** um dipirrometano *N*-confuso. No espectro de NOESY também é possível observar a correlação entre os prótons H-12 e H-14 e entre os prótons H-7 e H-8.

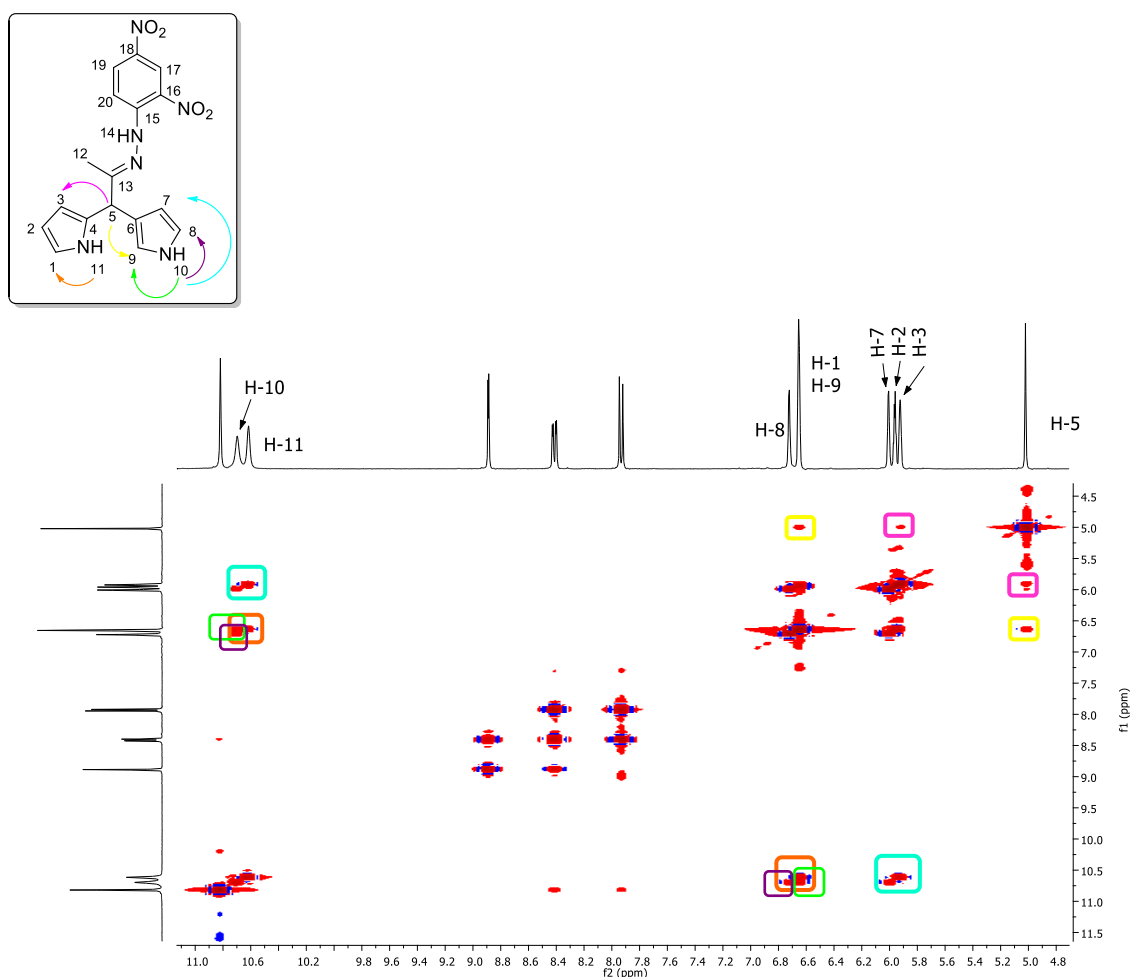


Figura 2.5. Expansão do espectro de COSY do composto **2.28b**.

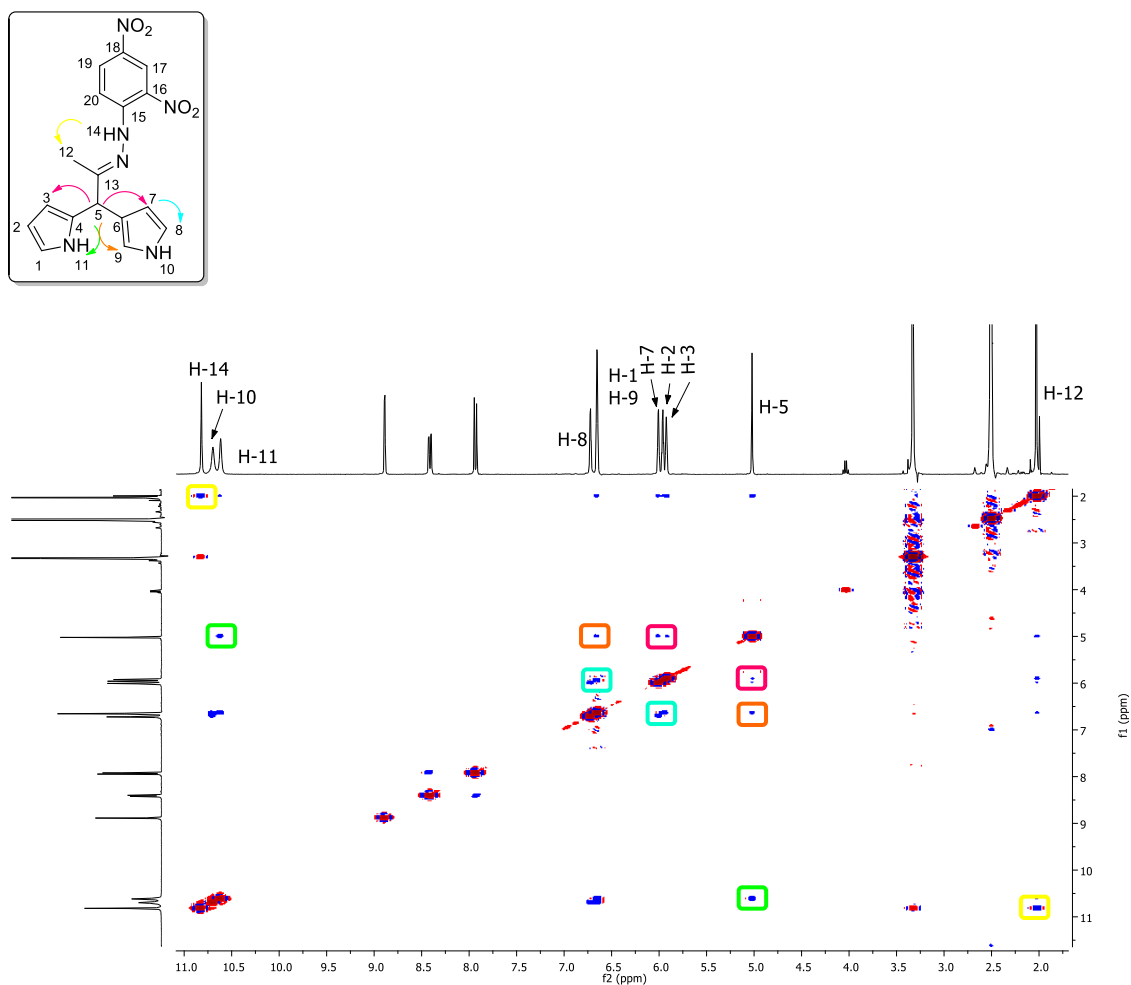
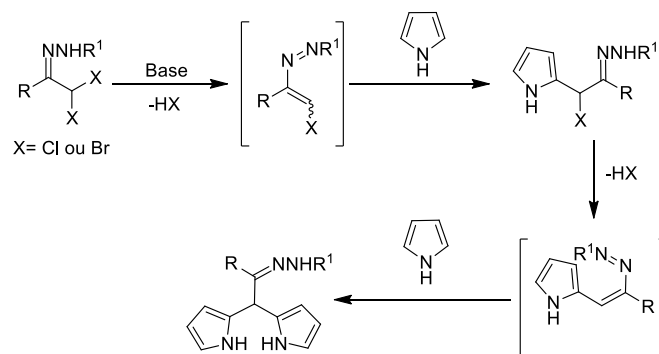


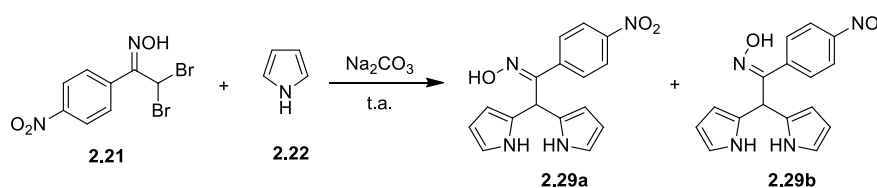
Figura 1.6. Espectro de NOESY do composto 2.28b.

Do ponto de vista mecanístico, a reação consiste em duas reações hetero-Diels-Alder consecutivas entre os azo-alquenos formados e o pirrol. O tratamento da hidrazona com uma base, neste caso o carbonato de sódio, origina um azo-alqueno pela desidro-halogenação da hidrazona. Este azo-alqueno ao ser intercetado pelo pirrol forma um intermediário mono-halogenado que sofre outra vez desidro-halogenação, formando um segundo azo-alqueno, que é intercetado pela segunda vez com outra molécula de pirrol, surgindo assim o dipirrometano *meso*-substituído (Esquema 2.14).



Esquema 2.14

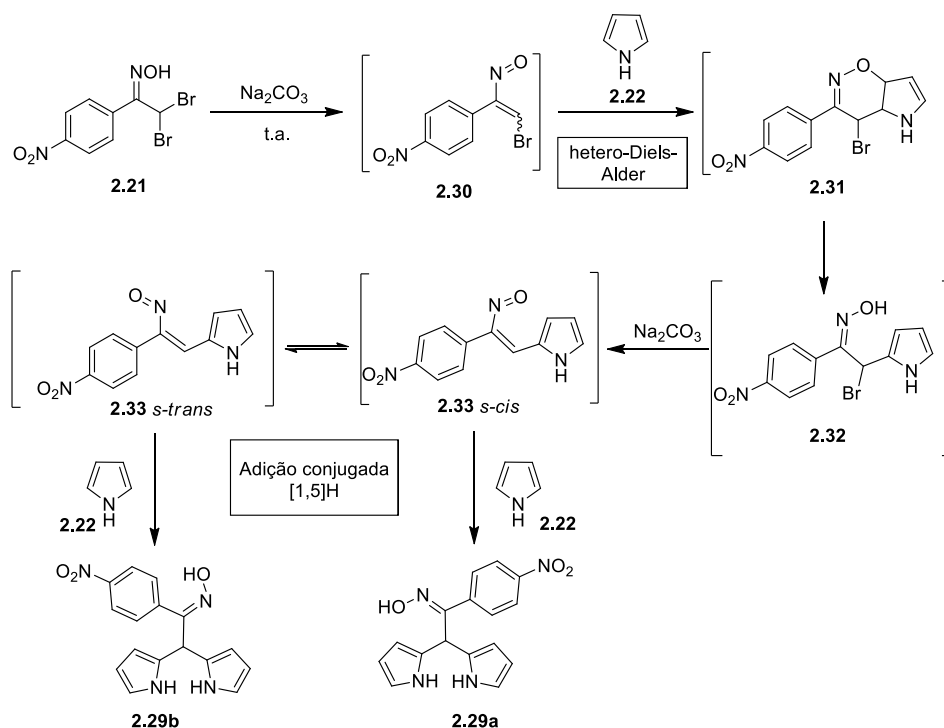
Tendo em conta os resultados obtidos, procedeu-se à síntese dos dipirrometanos **2.29**, funcionalizados com um grupo oxima (Tabela 2.2). Fez-se reagir a oxima **2.21** com o pirrol **2.22**, na presença de carbonato de sódio. Utilizaram-se diversas condições de reação e em todas foram isolados os dois isómeros **2.29a** e **2.29b** com rendimentos globais entre os 27%-33%.

 Tabela 2.2. Reações de hetero-Diels-Alder da oxima **2.21** com o pirrol.


Reação	Dienófilo	Condições de reação	Produto
1	20 eq.	Água (7 mL), 5 horas	2.29a 21% + 2.29b 12%
2	20 eq.	DCM (33 mL), 48 horas	2.29a 18% + 2.29b 9%
3	110 eq.	DCM (0,9 mL), 24 horas	2.29a 20% + 2.29b 9%

A obtenção dos dois isómeros indica que a reação não advém de uma reação bis-hetero-Diels-Alder, mas sim de uma primeira reação de hetero-Diels-Alder, seguida de uma adição conjugada e re-aromatização do pirrol (Esquema 2.15). Caso ocorressem as duas reações de hetero-Diels-Alder consecutivas, obter-se-ia apenas um dos produtos. A formação de isómeros neste tipo de reações com oximas arílicas já foi observada, o que justifica a formação dos isómeros **2.29a** e **2.29b**.^{29,30} Assim, do ponto de vista mecanístico, a reação pode seguir o mecanismo proposto no Esquema 2.15. A oxima **2.21**, por tratamento com Na₂CO₃, origina o nitroso-alqueno **2.30** que, por uma reação de hetero-Diels-Alder com o pirrol (**2.22**), forma o ciclo-aducto **2.31** que, através da abertura do anel, origina o intermediário **2.32**. Este, na presença de carbonato de sódio pode formar o nitroso-alqueno

2.33 com a conformação *s-cis* e *s-trans*, que podem reagir com o pirrol (**2.22**) através de uma adição conjugada seguida de re-aromatização do pirrol, dando origem a ambos dipirrometanos **2.29**. No entanto, mais estudos mecanísticos são necessários para confirmar o mecanismo da reação.



Esquema 2.15

As estruturas dos dipirrometanos **2.29** foram elucidadas por espectroscopia de RMN protônico. Na Figura 2.7. está representado o espectro do dipirrometano **2.29a**, sendo este o isômero *E* e na Figura 2.8. está representado o espectro do dipirrometano **2.29b**, o isômero *Z*. A atribuição desta nomenclatura foi realizada através da comparação com outros derivados anteriormente descritos.³⁴ As diferenças observadas relacionam-se com o desvio químico do sinal correspondente ao próton da ponte metilénica (H-5), que se encontra mais desviado no espectro do dipirrometano **2.29a**, aos 6.29 ppm, enquanto que no espectro do dipirrometano **2.29b** encontra-se aos 5.31 ppm. Os prótons α dos pirróis encontram-se com desvios semelhantes nos dois espectros, sempre mais desviados que os prótons β e γ (H-2, H-3), devido á sua proximidade com o átomo de nitrogénio. Também é possível observar os sinais correspondentes aos prótons NH (H-12) que, em ambos os espectros, possuem o mesmo desvio químico e o próton OH (H-11), sendo que no espectro do dipirrometano do isômero *E* está muito mais desviado que no espectro do isômero *Z*.

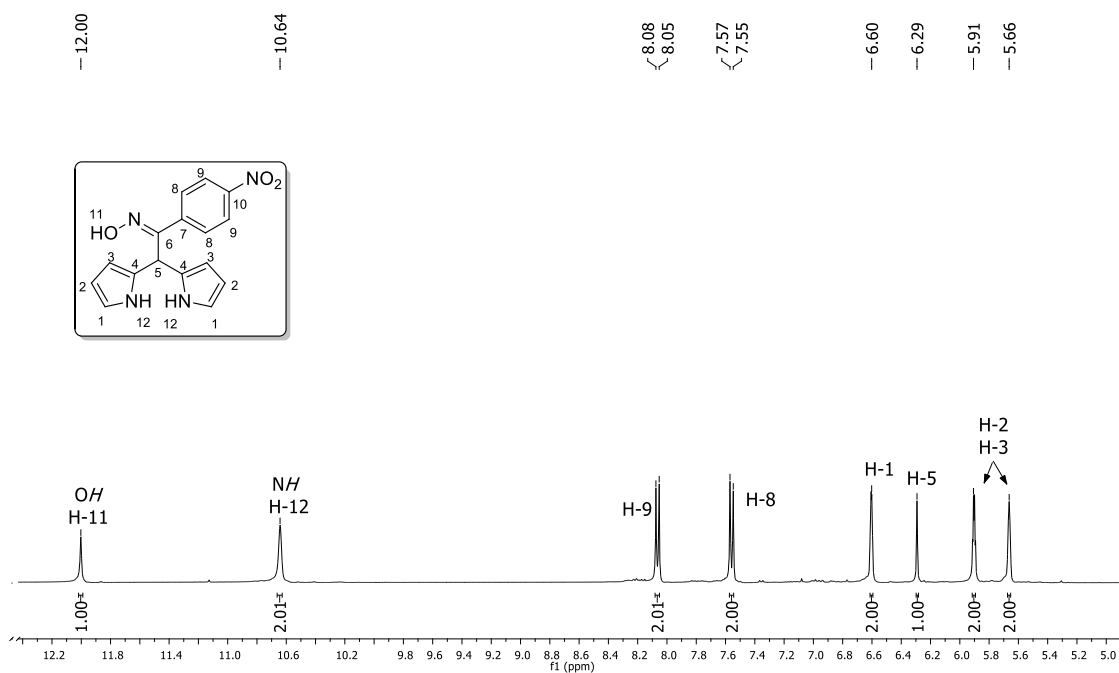


Figura 2.7. Espectro de RMN ¹H do composto 2.29a (DMSO-*d*₆, 400 MHz).

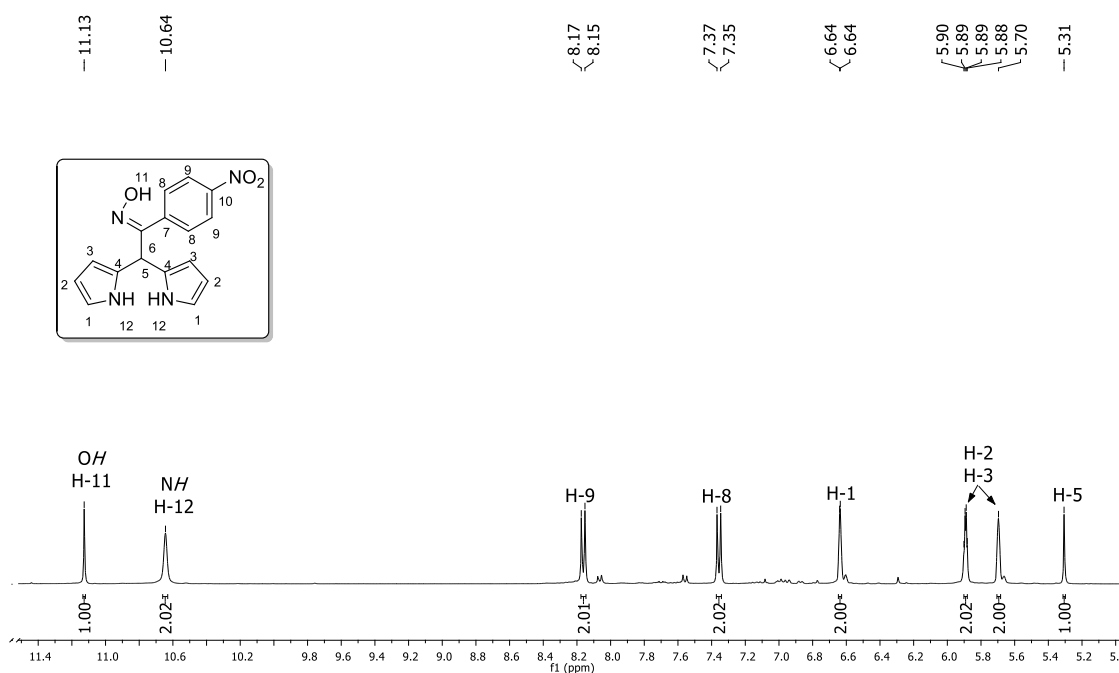
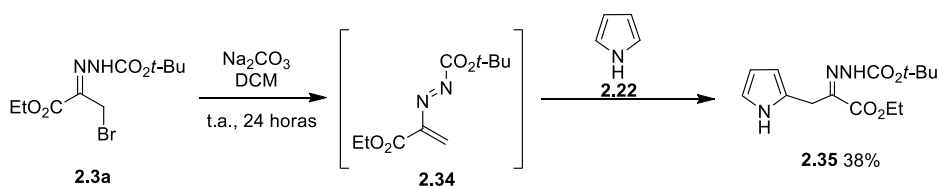


Figura 2.8. Espectro de RMN ¹H do composto 2.29b (DMSO-*d*₆, 400 MHz).

2.3. Síntese de compostos tetrapirrólicos funcionalizados via hetero-Diels-Alder

2.3.1. Reações de hetero-Diels-Alder com azo-alquenos

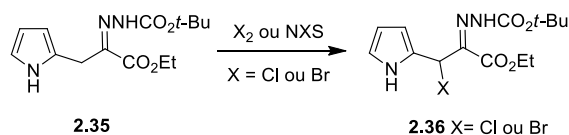
Para explorar a funcionalização de dienófilos para posterior formação de macrociclos, começou por se sintetizar o derivado do pirrol funcionalizado na posição 2 com uma hidrazona de cadeia aberta (**2.35**) (Esquema 2.16). Para originar o composto **2.35**, utilizou-se a hidrazona **2.3a**, cujo método de síntese está explícito no Esquema 2.2 deste capítulo. O método de síntese do composto **2.35** foi adaptado de um procedimento da literatura.³¹ O azo-alqueno **2.34** é gerado *in situ* através do tratamento da hidrazona com carbonato de sódio e é interceptado pelo pirrol, dando origem ao composto **2.35** com rendimento de 38%.



Esquema 2.16

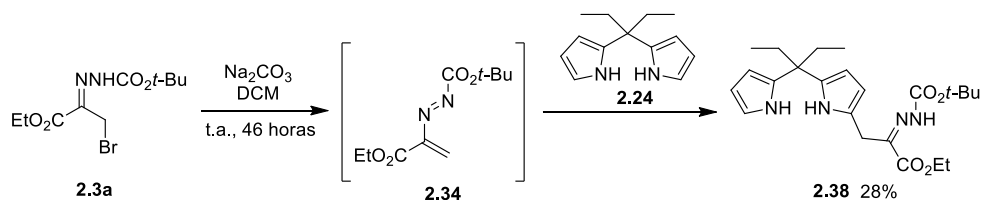
O produto **2.35** foi sintetizado com o intuito de ser utilizado como modelo para serem testadas as halogenações no grupo metilideno.

Por conseguinte, foram realizados ensaios de halogenação (Tabela 2.3.), embora não se tenha verificado a obtenção do composto com o carbono α -halogenado. Numa primeira tentativa, fez-se reagir o composto **2.35** com *N*-bromosuccinimida, na proporção de 1:1, em clorofórmio a refluxo, durante 22 horas (Reação 1). Posteriormente, fez-se reagir o composto **2.35** com bromo, numa solução de éter etílico/dioxano 70:30, durante 24 horas (Reação 2). Em ambas as tentativas, observou-se que a solução adquiria uma cor preta, não se conseguindo observar formação produto pretendido. Por último, fez-se um ensaio com a *N*-clorosuccinimida, na presença de uma quantidade catalítica de peróxido de benzoílo, em tetracloreto de carbono a refluxo, durante 50 horas (Reação 3). Neste ensaio foi possível a obtenção do produto **2.37** que, após purificação por cromatografia em coluna, foi isolado com rendimento de 12%.

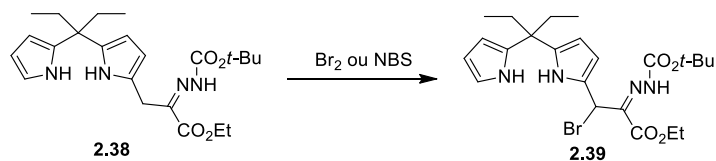
Tabela 2.3. Reações de halogenação do composto **2.35**.


Reação	Reagentes	Condições de reação	Produto
1	2.35 (1 eq.), NBS (1 eq.)	CHCl ₃ , refluxo, 22 horas	2.36 —
2	2.35 (1 eq.), Br ₂ (1 eq.)	Et ₂ O/dioxano (70:30), t.a., 24 horas	2.36 —
3	2.35 (1 eq.), NCS (1 eq.) Peróxido de benzoílo (cat.)	CCl ₄ , refluxo, 50 horas	 2.37 12%

Embora os resultados obtidos não tenham sido os expectáveis, optou-se por proceder aos ensaios de halogenação utilizando o derivado mono-substituído do dipirrometano **2.38**, tendo a reação sido promovida de igual forma à reação com o pirrol e o produto isolado com rendimento de 28% (Esquema 2.17).


Esquema 2.17

Realizaram-se ensaios de bromação do composto **2.38** (Tabela 2.4) de forma idêntica às tentativas de halogenação do composto **2.35**. Numa primeira abordagem, fez-se reagir o composto **2.38** com *N*-bromosuccinimida, com razão 1:1, em clorofórmio a refluxo durante 3 horas (Reação 1). Numa segunda tentativa, fez-se reagir o composto **2.38** com bromo, numa solução de éter etílico/dioxano (70:30), durante 24 horas (Reação 2). No entanto, não se observou a formação do produto desejado, em nenhum dos ensaios.

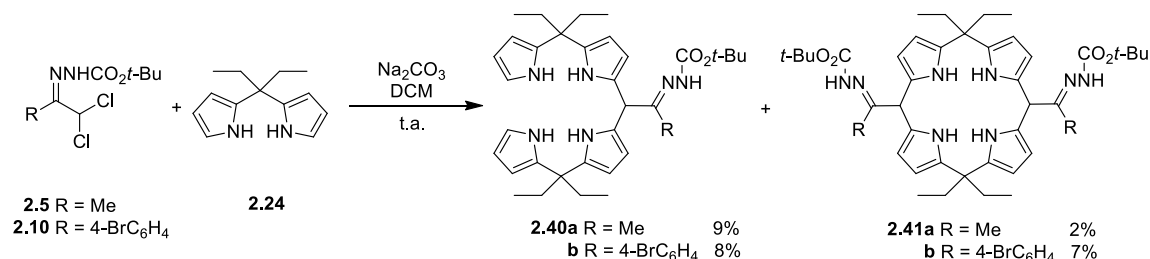
Tabela 2.4. Reações de bromação do composto **2.38**.


Reação	Reagentes	Condições de reação	Produto
1	2.38 (1 eq.) NBS (1 eq.)	CHCl ₃ , refluxo, 3 horas	2.39 —
2	2.38 (1 eq.) Br ₂ (1 eq.)	Et ₂ O/dioxano (70:30), t.a., 24 horas	2.39 —

Esta estratégia de síntese tinha como objetivo halogenar o carbono α do substituinte de dipirrometanos mono-funcionalizados, de maneira a otimizar as condições de reação e a reproduzir as melhores condições nos dipirrometanos di-funcionalizados, para posterior obtenção de bilanos e cálix[4]pirróis. Não tendo obtido resultados promissores com esta estratégia de síntese, abdicou-se da ideia da estratégia de síntese de halogenação de dipirrometanos di-funcionalizados.

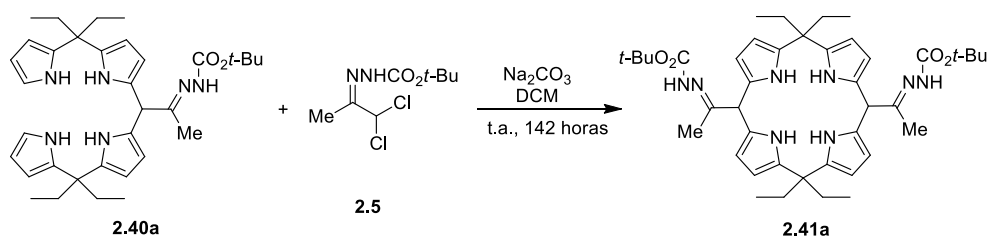
Neste sentido, optou-se por seguir a estratégia sintética que envolve a reação de bis-hetero-Diels-Alder. Esta estratégia envolve a desidro-halogenação das hidrazonas di-halogenadas, originando azo-alquenos que são intercetados por dienófilos, neste caso dipirrometanos, via duas reações de hetero-Diels-Alder consecutivas.^{33,34}

Este estudo teve início com repetições de reações descritas da literatura de modo a tentar reproduzir as suas melhores condições e resultados.³³ Fez-se reagir as hidrazonas **2.5** e **2.10** com o dipirrometano **2.24** em diclorometano, à temperatura ambiente (Esquema 2.18). A reação com a hidrazona **2.5** durou cerca de 144 horas e com a hidrazona **2.10** durou 168 horas. Ambas as reações originaram os produtos expectáveis. O bilano **2.40a** e o cálix[4]pirróis **2.41a** foram isolados com rendimentos de 9% e 2%, respetivamente, ligeiramente inferiores aos rendimentos obtidos na literatura (16% para ambos).³³ No caso da reação com a hidrazona **2.10**, os produtos obtidos, **2.40b** e **2.41b** foram obtidos com rendimentos de 8% e 7%, concordantes com os rendimentos obtidos para os mesmos compostos descritos na literatura.



Esquema 2.18

Os bilanos têm estruturas interessantes que podem funcionar como precursores de outros compostos heterocíclicos. Neste sentido, utilizou-se o bilano **2.40a** para fechar o anel do macrociclo, utilizando a hidrazona **2.5** (Esquema 2.19). Colocou-se o bilano em solução com carbonato de sódio em diclorometano e foi-se adicionando, de modo faseado, pequenas quantidades de hidrazona. A reação permaneceu sob atmosfera inerte durante 142 horas. Foi observada a formação do cálix[4]pirrol **2.41a**, em quantidade vestigial.



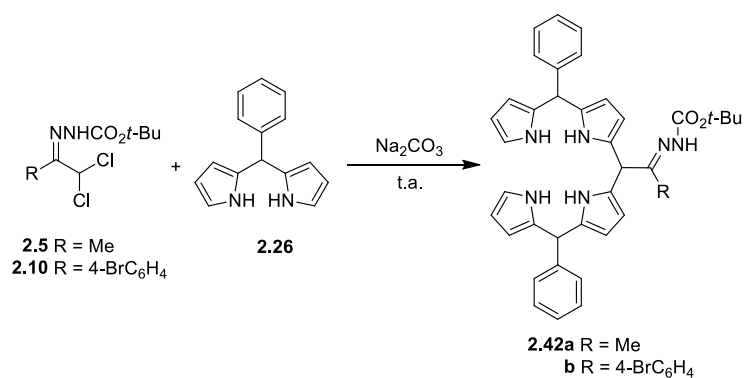
Esquema 2.19

Os azo-alquenos conjugados são normalmente gerados *in situ*, a partir da hidrazona halogenada correspondente através do seu tratamento com uma base inorgânica em solventes orgânicos como o diclorometano ou THF.⁴⁰ Estes solventes são vantajosos nestas reações pois a baixa solubilidade da base permite que a desidro-halogenação das hidrazonas ocorra de forma lenta, mantendo uma concentração de azo-alquenos baixa em relação ao dienófilo. Desta forma, evitam-se reações secundárias entre os heterodienos.

Todavia, atualmente as reações onde é utilizada a água como solvente têm captado grande interesse, tanto pelos benefícios ambientais e diminuição de custos, como também pela diferença de reatividade das reações com compostos orgânicos que a água pode provocar.⁴¹ A utilização da água como solvente ou co-solvente nas reações Diels-Alder, em alguns casos, origina um aceleração das reações e pode resultar num aumento de rendimento da reação.⁴²

Neste sentido, a continuação do estudo da formação de macrociclos tetrapirrólicos envolveu a utilização de diferentes condições, nomeadamente a utilização de água como solvente. Utilizaram-se as hidrazonas **2.5** e **2.10** com intuito de estudar a sua reatividade com o dipirrometano **2.26** (Tabela 2.5.). O dienófilo foi utilizado em excesso para garantir que não existem reações de dimerização do azo-alqueno formado. Ambas as reações foram reproduzidas tanto em diclorometano como num sistema de água/diclorometano com proporção de 9:1.5 mL. Neste sistema não é possível utilizar só água como solvente, pois a insolubilidade dos compostos orgânicos iria interferir na eficiência das reações. Em nenhuma das reações efetuadas se observou a formação do porfirinogénio, apenas foi possível isolar os bilanos **2.42**.

Tabela 2.5. Reações de hetero-Diels-Alder das hidrazonas **2.5** e **2.10** com o dipirrometano **2.26**.



Reação	Hidrazona	Dienófilo	Condições de reação	Produto
1	2.5 (1 eq.)	2 eq.	DCM, 124 horas	2.42a 11%
2	2.5 (1 eq.)	2 eq.	H ₂ O/DCM (9: 1.5 mL), 7 horas	2.42a 4%
3	2.10 (1 eq.)	2 eq.	DCM, 120 horas	2.42b 7%
4	2.10 (1 eq.)	2 eq.	H ₂ O/DCM (9: 1.5 mL), 7 horas	2.42b 19%

A reação da hidrazona **2.5** com o dipirrometano **2.26** em diclorometano originou o produto **2.42a** com rendimento de 11%, tendo como tempo de reação 124 horas (Reação 1). Quando a reação foi feita em H₂O/DCM (9:1.5 mL), observou-se que o tempo de reação diminuiu para 7 horas (Reação 2). No entanto, o produto **2.42a** foi isolado apenas com rendimento de 4%. A reação da hidrazona **2.10** com o dipirrometano **2.26** originou o bilano **2.42b** com rendimento de 7% em diclorometano (Reação 3) e 19% em H₂O/DCM (Reação 4). Neste caso, observou-se que a utilização do sistema H₂O/DCM melhorou o tempo de reação, que passou de 120 horas em diclorometano para 7 horas, e melhorou a eficiência, uma vez que o rendimento aumentou consideravelmente.

Os compostos obtidos foram identificados com recurso a espectros de RMN. Na Figura 2.9., está representado o espectro do bilano **2.42b**. Como se pode observar, aos 5.15 e 5.37 ppm aparecem os sinais correspondentes aos prótons das pontes metilénicas (H-5 e H-10), sendo que os prótons H-5 possuem o mesmo desvio químico, devido á simetria da molécula perante um eixo horizontal. No intervalo dos 5.74-6.67 ppm, observam-se os sinais característicos dos prótons α , β e γ das quatro unidades pirrólicas. Relativamente aos prótons β e γ , não é possível atribuir a cada sinal os prótons específicos apenas por espectroscopia de RMN ^1H , sendo que para tal é necessário caracterizar o composto com técnicas complementares de espectroscopia, nomeadamente por espectroscopia bidimensional. Entre os 7.13 ppm e 7.45 ppm, observam-se os sinais referentes aos prótons dos anéis aromáticos e aos 7.40 ppm, observa-se o sinal correspondente ao próton NH do grupo da hidrazona (H-12). Aos 8.11, 8.16 e 8.48 ppm observam-se os sinais correspondentes prótons 4 NH das unidades pirrólicas (H-13 e H-14).

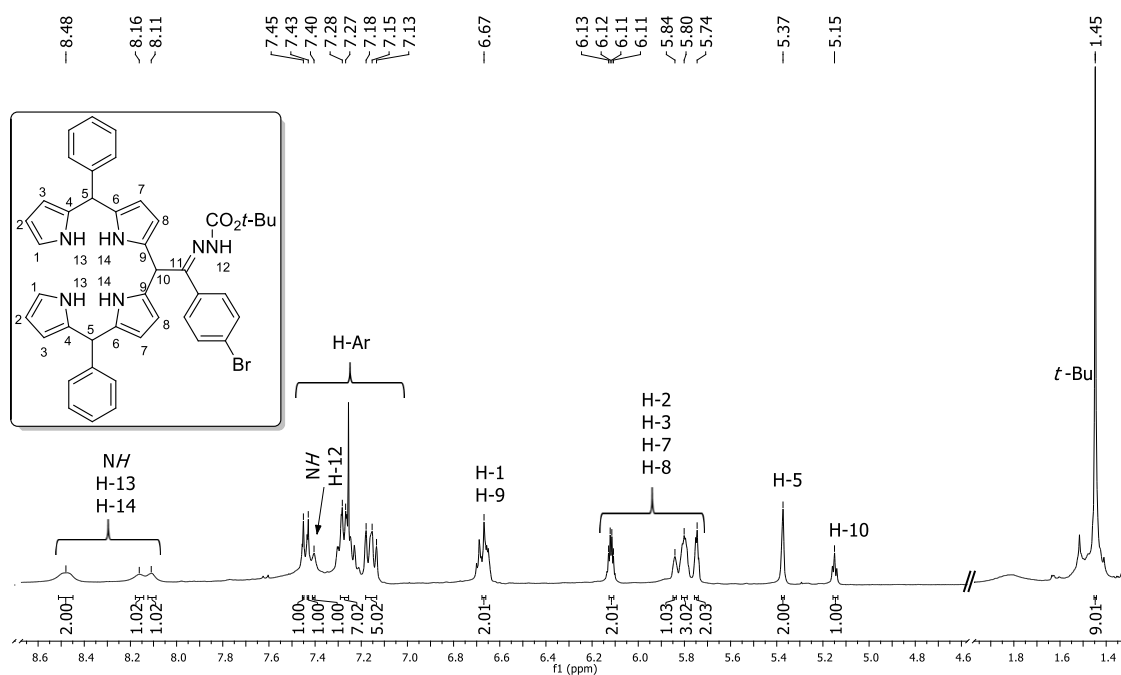
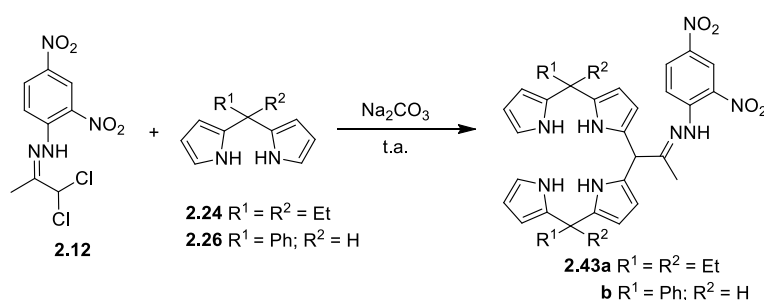


Figura 2.9. Espectro de RMN ^1H do composto **2.42b** (CDCl_3 , 400 MHz).

Posteriormente, estudou-se a reatividade da hidrazona **2.12**, na presença dos dipirrometanos **2.24** e **2.26** (Tabela 2.6.) e para tal foram testadas as condições anteriormente descritas. Assim, fez-se reagir a hidrazona **2.12** com o dipirrometano **2.24** em diclorometano, durante 70 horas, sendo que não se observou a formação do produto **2.43a**. Quando a reação foi efetuada em H₂O/DCM, o tempo de reação diminuiu para as 27 horas, observando-se a formação do produto, tendo este sido isolado com rendimento de 18% (Reação 2). Curiosamente, o mesmo aconteceu na reação com o dipirrometano **2.26**. Quando a reação foi efetuada em diclorometano não foi possível isolar o composto **2.43b**. Ao realizar a reação em H₂O/DCM, conseguiu-se o isolamento do bilano, com rendimento de 14% (Reação 4). Não houve evidência da formação do cálix[4]pirrol nem do porfirionogénio em nenhuma das reações.

Tabela 2.6. Reações de hetero-Diels-Alder da hidrazona **2.21** com os dipirrometanos **2.3** e **2.5**.



Reação	Hidrazona	Dienófilo	Condições de reação	Produto
1	1 eq.	2.24 (2 eq.)	DCM, 70 horas	2.43a —
2	1 eq.	2.24 (2 eq.)	H ₂ O/DCM (9: 1,5 mL), 27 horas	2.43a 18%
3	1 eq.	2.26 (2 eq.)	DCM, 70 horas	2.43b —
4	1 eq.	2.26 (2 eq.)	H ₂ O/DCM (9: 1,5 mL), 24 horas	2.43b 14%

Na Figura 2.10. está representado o espectro do bilano **2.43b**. De forma idêntica ao espectro do bilano **2.42b**, é possível observar dois singletos referentes aos prótons das pontes metilénicas (H-5 e H-10), sendo que os prótons H-5 possuem o mesmo desvio químico devido à simetria da molécula. Ligeiramente mais desviados, entre os 5.80-6.15 ppm, observam-se os sinais característicos dos prótons β e γ das unidades pirrólicas, e nos 6.69 ppm, observa-se o sinal correspondente dos prótons α . Também se observam os prótons NH (H-20 e H-21) pelo sinal singleto largo nos 7.91 ppm. Nos 9.10 ppm é possível observar-se o H-16, que se encontra muito desviado devido à forte desblindagem sofrida pelos dois grupos nitro. Por fim, nos 11.04 ppm, observa-se o sinal singleto do próton NH do grupo hidrazona (H-13).

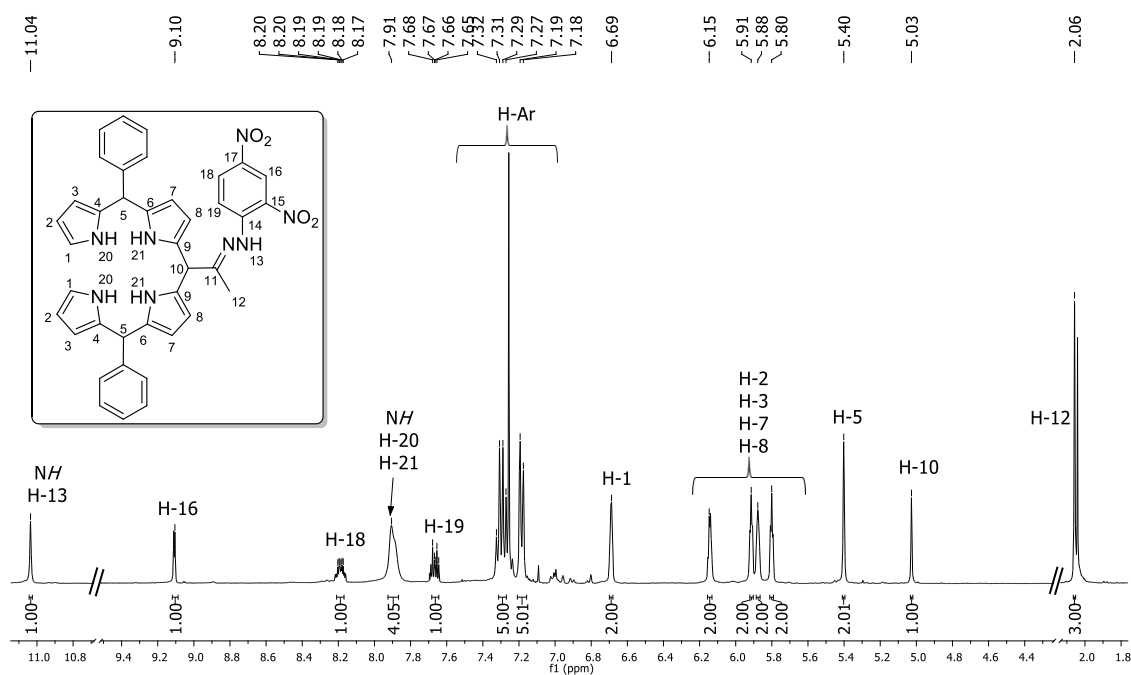
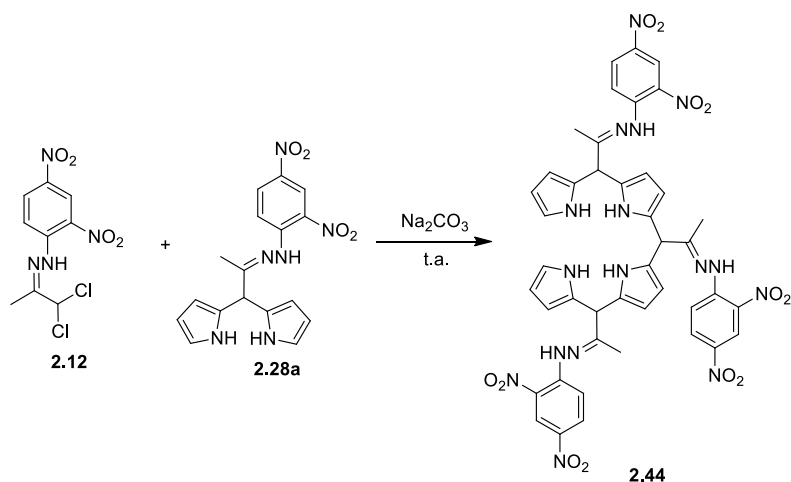


Figura 2.10. Espectro de RMN ^1H do composto **2.43b** (CDCl_3 , 400 MHz).

A síntese da hidrazona **2.12** possibilitou a síntese do dipirrometano *meso*-substituído **2.28a**. Neste sentido, pretendia-se averiguar se era possível formar um bilano a partir deste dipirrometano. Fez-se reagir a hidrazona **2.12** com o dipirrometano **2.28a** em diclorometano e em $\text{H}_2\text{O}/\text{DCM}$ (Tabela 2.7). De seguida, reproduziram-se as condições otimizadas, tendo como reagente limitante a hidrazona, tendo-se isolado o bilano **2.44**. Inesperadamente, a reação em $\text{H}_2\text{O}/\text{DCM}$ (Reação 2) durou mais tempo que a reação em diclorometano (Reação 1) e o melhor rendimento, de 31%, foi conseguido também na Reação 1, enquanto que na Reação 2, obteve-se rendimento de 10%.

Também foram exploradas as condições de reação em que o reagente limitante é o dipirrometano **2.28a**, de modo a averiguar a eficiência da formação do produto. A reação em diclorometano (Reação 3) teve como tempo de reação 192 horas e 47 horas em $\text{H}_2\text{O}/\text{DCM}$ (Reação 4). Em ambas as reações, observou-se degradação do composto, não tendo sido possível isolar o bilano **2.44**.

Tabela 2.7. Reações de hetero-Diels-Alder da hidrazona **2.12** com o dipirrometano **2.28a**.


Reação	Hidrazona	Dienófilo	Condições de reação	Produto
1	1 eq.	2 eq.	DCM, 48 horas	2.44 31%
2	1 eq.	2 eq.	H ₂ O/DCM (9: 2,7 mL), 96 horas	2.44 10%
3	2 eq.	1 eq.	DCM, 192 horas	2.44 —
4	2 eq.	1 eq.	H ₂ O/DCM (9: 1,5 mL), 47 horas	2.44 —

Na Figura 2.11. observa-se o espectro RMN ¹H do bilano **2.44**. Como a molécula é simétrica perante um eixo horizontal, muitos prótons apresentam o mesmo ambiente químico. Assim, nos 5.14 ppm observa-se o sinal singleto referente aos prótons das três pontes metilénicas (H-5 e H-10). Ligeiramente mais desviados, nos 5.84-5.96 encontram-se os sinais característicos dos prótons β e γ das quatro unidades pirrólicas e nos 6.68, o sinal singleto característico dos prótons α (H-1). Os três sinais seguintes são referentes aos 9 prótons dos anéis aromáticos dos substituintes, sendo que o mais desviado é próton H-16, pela proximidade e conseqüente desblindagem exercida pelos grupos nitro. Por fim, é possível observar os dois sinais dos 7 prótons NH (H-13, H-20 e H-21).

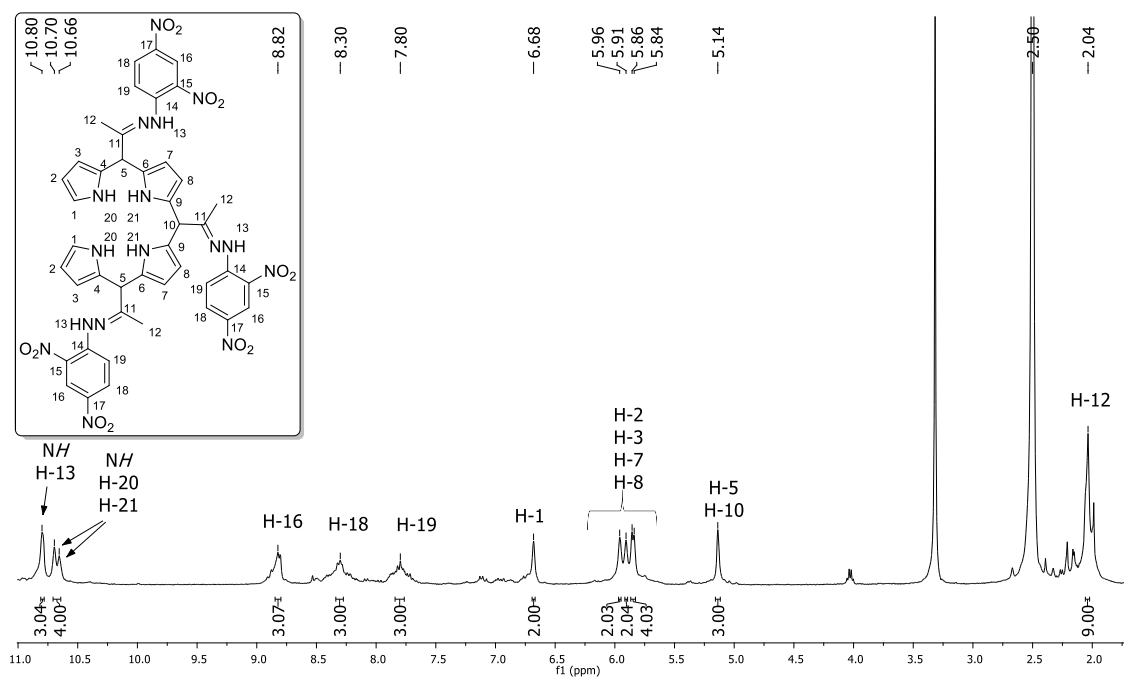
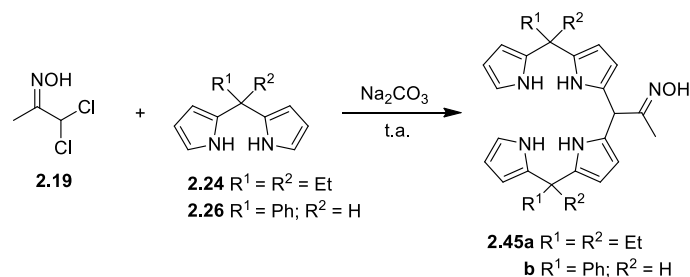


Figura 2.11. Espectro de RMN ^1H do composto **2.44** ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz).

2.3.2. Reações de hetero-Diels-Alder com nitroso-alquenos

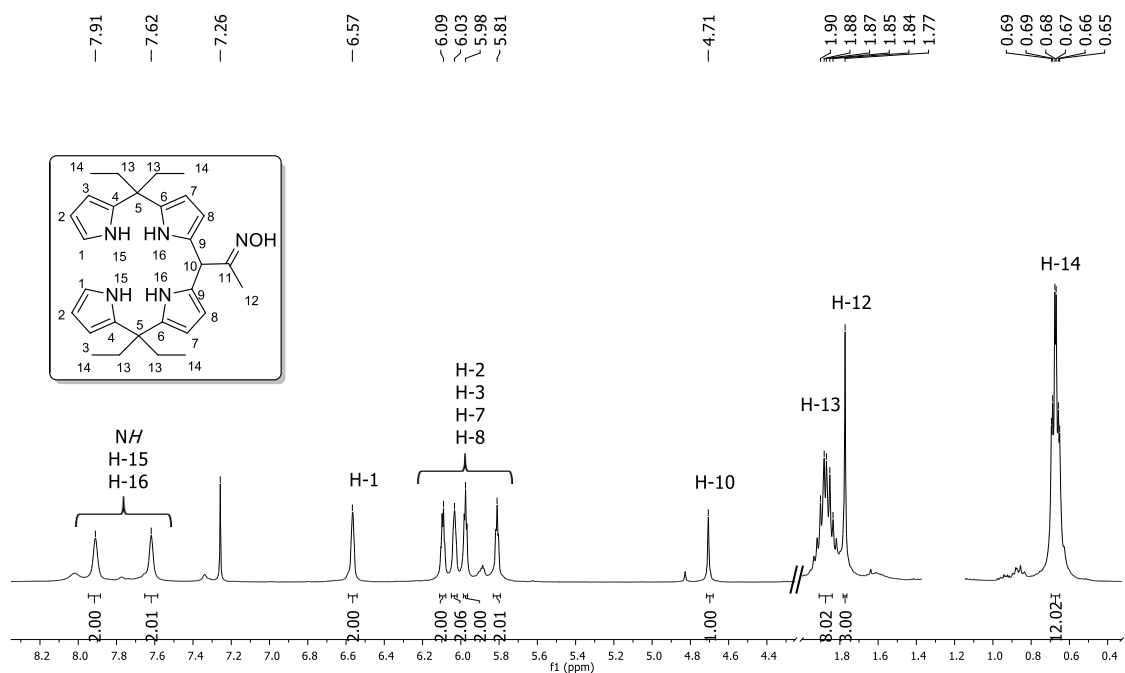
À semelhança do estudo concretizado para os azo-alquenos, o trabalho laboratorial foi expandido para os intermediários nitroso-alquenos conjugados. As reações de hetero-Diels-Alder para os nitroso-alquenos dão-se da mesma forma que para os azo-alquenos. O tratamento com uma base inorgânica permite a desidro-halogenação de oximas dihalogenadas, formando nitroso-alquenos, que ao serem intercetados por dienófilos como dipirrometanos, podem formar macrociclos tetrapirrólicos como bilanos e cálix[4]pirróis.

Assim sendo, fez-se reagir a oxima **2.19** com os dipirrometanos **2.24** e **2.26** (Tabela 2.8). A reação da oxima com o dipirrometano **2.24** originou o bilano **2.45a** e não houve evidência de formação do cálix[4]pirrol. Em diclorometano, a reação teve duração de 144 horas e o bilano **2.45** foi isolado com rendimento de 1% (Reação 1) e no sistema $\text{H}_2\text{O}/\text{DCM}$ o tempo de reação diminuiu para as 6 horas, tendo o rendimento triplicado (3%) (Reação 2). Apenas foi executado um ensaio com a oxima **2.19** e o dipirrometano **2.26** em diclorometano, que teve duração de 96 horas, em que não foi possível isolar o bilano nem o porfirinogénio (Reação 3).

Tabela 2.8. Reações de hetero-Diels-Alder da oxima **2.19** com os dipirrometanos **2.24** e **2.26**.


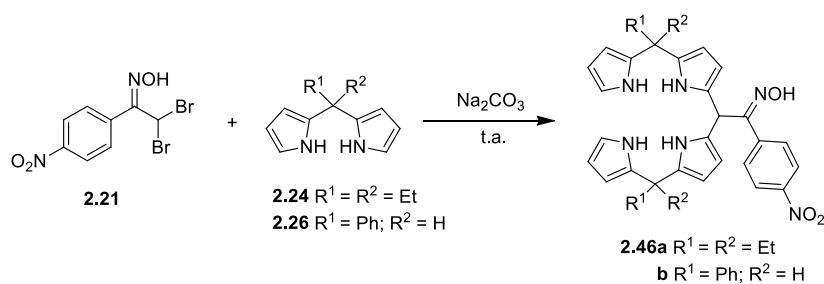
Reação	Oxima	Dienófilo	Condições de reação	Produto
1	1 eq.	2.24 (2 eq.)	DCM, 144 horas	2.45a 1%
2	1 eq.	2.24 (2 eq.)	H ₂ O/DCM (9: 1.5 mL), 6 horas	2.45a 3%
3	1 eq.	2.26 (2 eq.)	DCM, 96 horas	2.45a —

Na Figura 2.12. está representado o espectro de RMN protônico do bilano **2.45a**. Como é possível observar, entre os 0.5-2.0 ppm apresentam-se os sinais, correspondentes aos prótons dos quatro grupo etilo (H-13 e H-14) e do grupo metilo do substituinte (H-12). O singleto nos 4.71 ppm corresponde ao próton da ponte metilénica (H-10) e entre os 5.81-6.09 ppm observam-se os sinais característicos dos prótons β e γ das unidades pirrólicas. Ligeiramente mais afastado, nos 6.57 ppm, observa-se o singleto dos prótons α das duas unidades pirrólicas do bilano. Aos 7.62 e 7.91 ppm, estão representados o sinais correspondentes aos prótons NH (H-15 e H-16).


Figura 2.12. Espectro de RMN ¹H do composto **2.45a** (CDCl₃, 400 MHz).

A exploração destas reações com oximas aromáticas despertou alguma curiosidade e, assim, sintetizou-se a oxima **2.21** e averiguou-se a sua reatividade com os dipirrometanos **2.24** e **2.26** (Tabela 2.9.). O bilano **2.46a** foi sintetizado a partir a reação da oxima **2.21** com o dipirrometano **2.24**. Tanto em diclorometano como H₂O/DCM, foi isolado uma mistura de isómeros *E* e *Z*, que não foi possível separar. Na reação em diclorometano (Reação 1), o bilano **2.42a** foi obtido com rendimento de 7%, com razão *E:Z* de 64:36. Comparativamente, na reação em H₂O/DCM (Reação 2), o bilano foi isolado com rendimento de 13%, tendo uma razão *E:Z* de 70:30. Posteriormente, fez-se reagir a oxima **2.21** com o dipirrometano **2.26**, tanto em diclorometano como H₂O/DCM, no entanto não foi possível isolar o bilano pretendido (Reação 3 e 4).

Tabela 2.9. Reações de hetero-Diels-Alder da oxima **2.21** com os dipirrometanos **2.24** e **2.26**.



Reação	Oxima	Dienófilo	Condições de reação	Produto
1	1 eq.	2.24 (2 eq.)	DCM, 72 horas	2.46a 7% <i>E:Z</i> 64:36
2	1 eq.	2.24 (2 eq.)	H ₂ O/DCM (9: 1.5 mL), 5 horas	2.46a 13% <i>E:Z</i> 70:30
3	1 eq.	2.26 (2 eq.)	DCM, 24 horas	2.46b —
4	1 eq.	2.26 (2 eq.)	H ₂ O/DCM (9: 1.5 mL), 7 horas	2.46b —

Na Figura 2.13., está representado uma expansão do espectro de RMN ¹H do bilano **2.46a**, obtido na reação em H₂O/DCM. Como é possível observar, comparativamente aos outros espectros característicos dos bilanos, este tem um aspeto mais complexo, com um maior número de sinais, denotando-se sinais duplicados o que indica a mistura de isómeros. A mistura de isómeros é detetada pela presença dos dois singletos que possuem os desvios químicos 5.21 ppm e 6.04 ppm que correspondem ao protão da ponte metilénica (H-10). A presença de 2 pares de dubletos, com desvios químicos entre 7.22-8.09 ppm referentes aos 4 protões aromáticos do substituinte (H-14 e H-15) e dos singletos aos 10.84 ppm e 11.70 ppm correspondentes aos protões dos grupo hidroxilo (H-12), também confirma a presença de mistura de isómeros. Por comparação com outros derivados anteriormente descritos, sabe-se que o composto maioritário desta mistura é o isómero *E* e o minoritário é o isómero *Z*,

visto que no espectro de RMN protônico de derivados semelhantes, foi observado que o próton da ponte metilênica do isômero *E* apresenta um sinal com um desvio químico mais alto comparativamente ao valor observado no espectro do isômero *Z*.³⁴

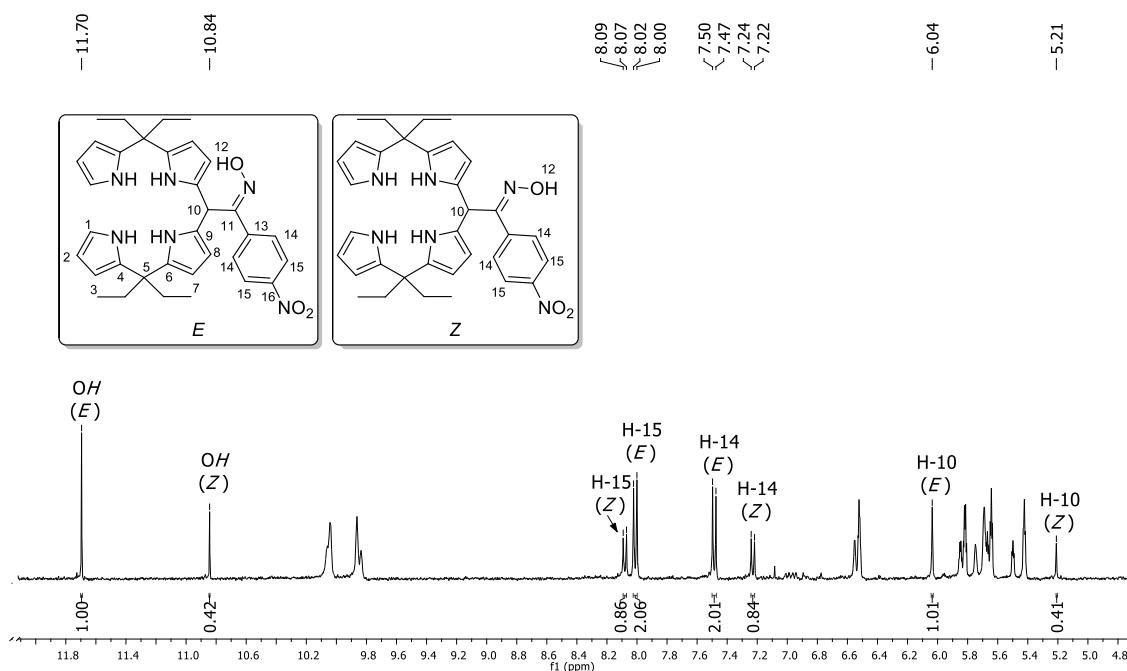
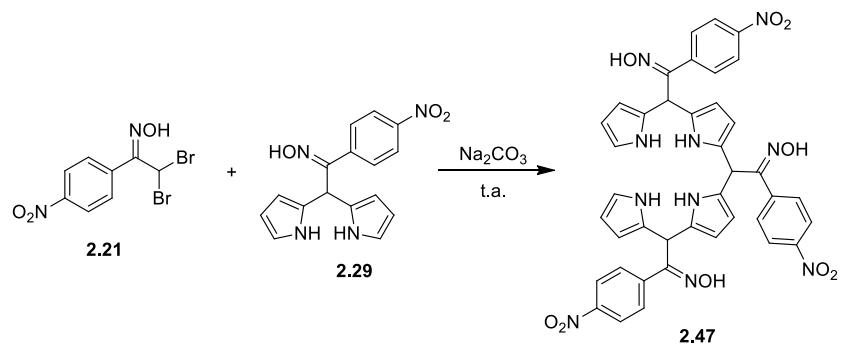


Figura 2.13. Expansão do espectro de RMN ^1H dos compostos **2.46a** ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz).

Desta forma denota-se que o que ocorre para a formação dos dipirrometanos **2.29**, também ocorre para a formação do bilano **2.46a**. Primeiramente, é possível que ocorra uma reação de hetero-Diels-Alder entre o dipirrometano e a oxima, formando um intermediário que, através do tratamento com Na_2CO_3 pode formar 2 azo-alquenos (*s-cis* e *s-trans*) e via adição conjugada e re-aromatização do pirrol, surge a mistura dos isômeros.

À semelhança da reação que se realizou para formar o bilano **2.44**, era objetivo sintetizar um bilano *meso*-substituído com grupos oxima (**2.47**) através da reação de um dos dipirrometanos **2.29** e a oxima **2.21** (Esquema 2.20). Optou-se por não se realizar este ensaio devido à possível formação de misturas complexas, em consequência dos grupos oxima poderem formar os isômeros *E* e *Z*. Futuramente, este ensaio deverá ser realizado de maneira a descobrir os produtos da reação.



Esquema 1.20

Capítulo 3

Conclusão e Perspetivas Futuras

O presente trabalho tinha como objetivo a síntese de bilanos e cálix[4]pirróis, derivados da reação bis-hetero-Diels-Alder de dipirrometanos com azo- e nitroso-alquenos.

Para a obtenção destes compostos surgiram duas estratégias de síntese:

- Mono ou di-funcionalização de dipirrometanos, com hidrazonas ou oximas, seguida da halogenação do carbono α do substituinte e posterior reação de hetero-Diels-Alder, formando bilanos ou cálix[4]pirróis;
- Desidro-halogenação de hidrazonas e oximas α,α -di-halogenadas, que através de uma reação bis-hetero-Diels-Alder com dipirrometanos, podem originar bilanos e cálix[4]pirróis.

Na primeira estratégia de síntese, obtiveram-se derivados do pirrol e de dipirrometanos mono-funcionalizados com grupos hidrazona. No entanto, não foi possível a halogenação do carbono α do substituinte.

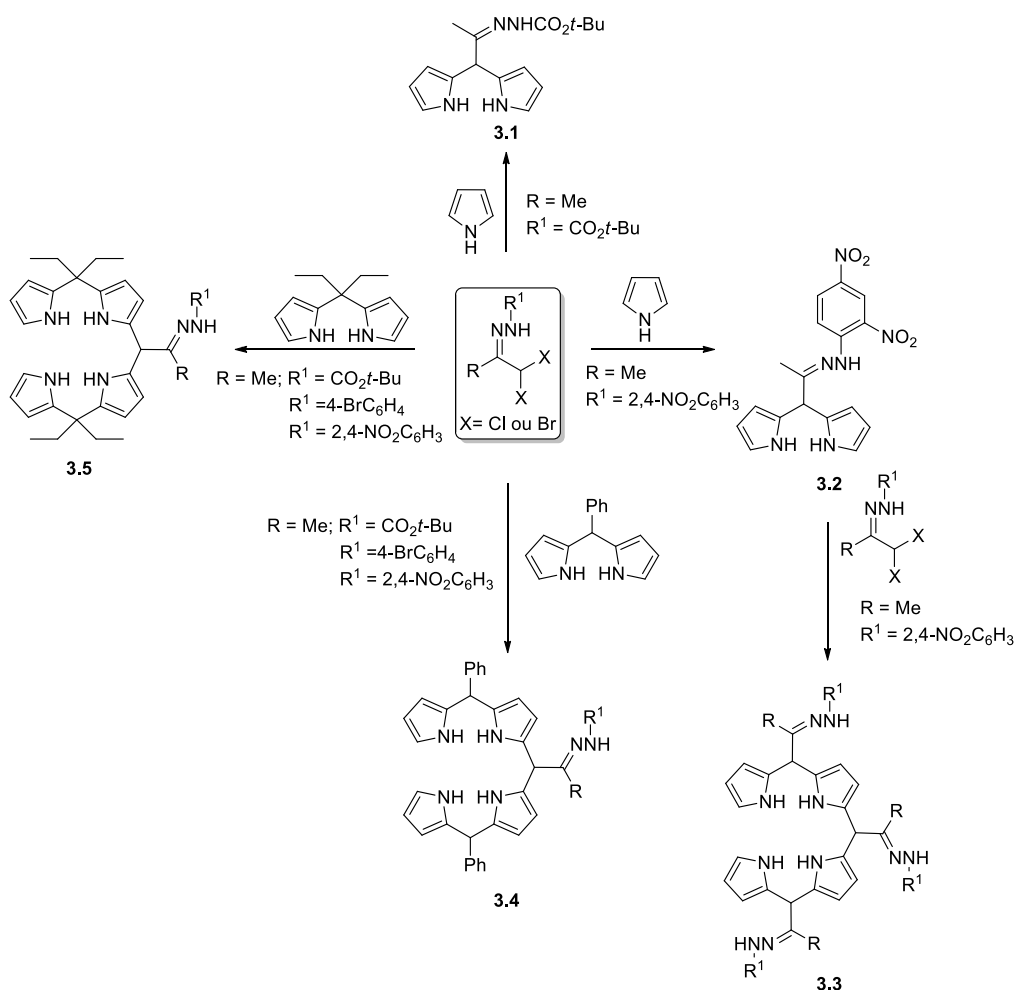
Neste sentido, optou-se por seguir a estratégia de síntese dos macrociclos a partir de reações de bis-hetero-Diels-Alder de dipirrometanos com hidrazonas e oximas α,α -di-halogenadas.

Normalmente este tipo de reações é promovido por solventes orgânicos como diclorometano. No entanto, o crescente interesse da aplicação de água como solvente e a tendência desta para acelerar as reações Diels-Alder levou a que se tenha utilizado um sistema de H₂O/DCM, que originou melhorias de rendimentos e de diminuição de tempos de reação, comparativamente ao diclorometano, na maioria das reações realizadas.

A reação de bis-hetero-Diels-Alder de azo-alquenos (Esquema 3.1) com o pirrol, originou dipirrometanos *meso*-substituídos com grupos hidrazona (**3.1** e **3.2**) com rendimentos moderados.

Ao aplicar estas reações aos 5,5'-dietildipirrometano e ao 5-fenildipirrometano, foi possível sintetizar diversos e novos bilanos substituídos com grupos hidrazona (**3.4** e **3.5**). Os bilanos foram obtidos com rendimentos moderados, e não foi observada a formação de cálix[4]pirróis.

O ensaio do dipirrometano *meso*-substituído **3.2** com a sua hidrazona de partida, originou a síntese do novo bilano *meso*-substituído **3.3** com maior rendimento quando a reação foi promovida em diclorometano.



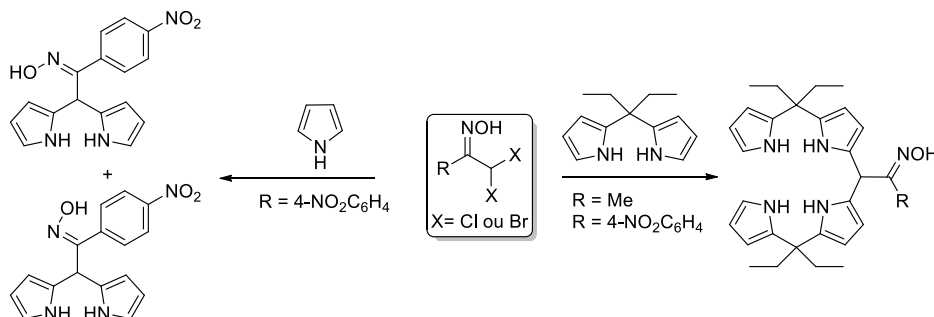
Esquema 3.1

Este estudo foi estendido aos nitroso-alquenos. Curiosamente, as reações entre a oxima aromática e o pirrol, originaram dois isómeros, *E* e *Z*, o que indica que a reação não é uma bis-hetero-Diels-Alder, mas é possivelmente uma hetero-Diels-Alder, na qual é formada um intermediário que pode dar origem a um nitroso-alqueno com diferentes conformações. Estes isómeros reagem com o pirrol via adição conjugada seguida da re-aromatização do pirrol, dando origem aos dois dipirrometanos *meso*-substituídos obtidos.

A reação da oxima alifática com o 5,5'-dietildipirrometano deu origem a apenas um bilano, substituído com grupo oxima. Contudo, como o rendimento obtido deste composto foi baixo, necessitar-se-ia de otimizar esta reação de maneira a averiguar se a reação só origina um produto ou uma mistura de produtos.

Ao fazer reagir o mesmo dipirrometano com uma oxima aromática também se verificou a formação de uma mistura de isómeros, cuja separação não foi possível, o que pode indicar que a via mecanística desta reação pode ser a mesma que deu origem aos dipirrometanos

meso-substituídos com grupo oxima. Em nenhuma das reações se observou a formação de cálix[4]pirróis (Esquema 3.2).



Esquema 3.2

Neste sentido, a reação de bis-hetero-Diels-Alder do pirrol com azo- ou nitroso-alquenos é uma boa metodologia para a obtenção de novos dipirrometanos *meso*-substituídos com grupos hidrazona e oxima.

Esta via sintética aplicada a dipirrometanos também é vantajosa na obtenção de novos bilanos substituídos com grupos hidrazona e oxima, que podem conter potenciais propriedades químicas e biológicas interessantes.

A síntese eficiente de bilanos facilita a síntese de outras classes de compostos como corróis, cálix[4]pirróis ou porfirinas, entre outros.

Deste modo, as perspetivas futuras deste trabalho prendem-se com a otimização das reações, nomeadamente as reações que dão origem ao bilano funcionalizado com grupo oxima metálica e compreender a razão do baixo rendimento da reação. Em relação às reações que levam à formação de isómeros, são necessários estudos mecanísticos e computacionais, de forma a perceber a via mecanística das reações.

Capítulo 4

Secção Experimental

Neste capítulo estão descritos os procedimentos experimentais das reações efetuadas ao longo deste trabalho laboratorial, a caracterização dos compostos obtidos, e os 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 Falc R132467, 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 Bruker FTMS APEX III com fonte de ionização por eletrospray (ESI).

→ Cromatografia

Nas reações que foram acompanhadas por TLC utilizaram-se placas de sílica Macherey-Nagel Xtra SIL G/UV254, com suporte de alumínio. Para as cromatografias em coluna foi utilizado gel de sílica 60 (0.035-0.070 mm) fornecido pela Acros Organics.

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.

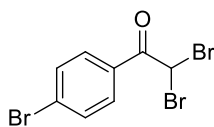
Todos os outros solventes e reagentes foram adquiridos e utilizados diretamente, sem qualquer tipo de purificação adicional.

4.3. Síntese dos compostos

4.3.1. Síntese de compostos bromados

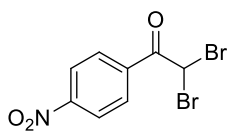
Os compostos **2.7** e **2.15** foram sintetizados através da adaptação de um método descrito na literatura.⁴³ A uma solução da acetofenona correspondente (1 eq., 10 mmol) em ácido acético (6 mL), é adicionada uma solução de bromo (1 eq., 10 mmol) em ácido acético (2 mL), gota-a-gota. A mistura é colocada em agitação à temperatura ambiente. Aproximadamente 1 hora depois, observa-se a precipitação de um sólido branco e volta-se a adicionar uma solução de bromo (1 eq., 10 mmol) em ácido acético (2 mL), gota-a-gota. A mistura permanece em agitação à temperatura ambiente, sendo controlada por TLC.

▪ 2,2-dibromo-1-(4-bromofenil)etanona, **2.7**



O composto foi sintetizado pela utilização do procedimento geral com um tempo de reação de 17 horas. O precipitado é filtrado e lavado com H₂O/EtOH (50/50) (v/v). O composto **2.7** foi obtido como um sólido branco, com rendimento de 81%. RMN ¹H δ 6.60 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).

▪ 2,2-dibromo-1-(4-nitrofenil)etanona, **2.15**



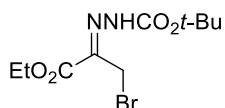
O composto foi sintetizado pela utilização do procedimento geral com um tempo de reação de 76 horas. O precipitado é filtrado e lavado com H₂O/EtOH (50/50) (v/v). O composto **2.13** foi obtido como um sólido branco, com rendimento de 73%. RMN ¹H δ 6.58 (s, 1H), 8.29-8.37 (m, 4H).

4.3.2. Síntese de hidrazonas

Procedimento geral para as hidrazonas 2.3a, 2.3b e 2.5

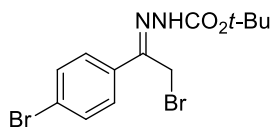
As hidrazonas **2.3a**, **2.3b** e **2.14** foram preparadas através de um procedimento da literatura.³⁷ A uma solução da cetona α -halogenada apropriada (1 eq.) em éter etílico, adiciona-se o *t*-butilcarbazato (1.1 eq.) e umas gotas de ácido acético. A reação fica em agitação à temperatura ambiente durante o tempo de reação para cada caso.

- **Carboxilato de hidrazina *t*-butil-2-(3-bromo-1-etoxi-1-oxopropan-2-ilideno), 2.3a**



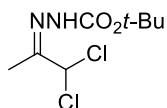
O composto foi sintetizado pela utilização do procedimento geral com um tempo de reação de 17 horas, tendo sido utilizados o bromopiruvato de etilo (1 eq., 23.9 mmol) e o *t*-butilcarbazato (1.1 eq., 27.6 mmol) em éter etílico (100 mL). O precipitado é filtrado e lavado com éter frio. O composto **2.12a** foi obtido como um sólido branco, com rendimento de 42%. RMN ¹H δ 1.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.53 (s, 9H), 4.34 (s, 2H), 4.36–4.39 (m, 2H), 11.75 (s, 1H, NH).

- **Carboxilato de hidrazina *t*-butil 2-[3-bromo-1-(4-bromofenil)etilideno], 2.3b**



O composto foi sintetizado pela utilização do procedimento geral com um tempo de reação de 144 horas, tendo sido utilizados a 2,4'-dibromo-acetofenona (1 eq., 4.6 mmol) e o *t*-butilcarbazato (1.1 eq., 5.31 mmol) em éter etílico (19.2 mL). O precipitado é filtrado e lavado com éter frio. O composto **2.12b** foi obtido como um sólido branco, com rendimento de 90%. O produto obtido foi comparado por TLC, com um padrão existente.

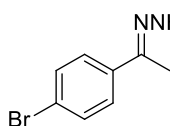
- **Carboxilato de hidrazina *t*-butil 2-[3,3'-(dicloro-1-metil)etilideno], 2.5**



O composto foi sintetizado pela utilização do procedimento geral com um tempo de reação de 18 horas, tendo sido utilizado a 1,1-dicloracetona (1 eq.,

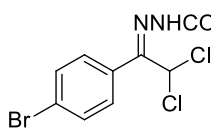
28.6 mmol) e *t*-butilcarbazato (1.1 eq., 33 mmol) em éter etílico (120 mL). O precipitado é filtrado e lavado com éter. O composto **2.5** foi obtido como um sólido branco, com rendimento de 65%. RMN ^1H δ 1.52 (s, 9H), 2.04 (s, 3H), 6.39 (s, 1H), 7.63 (sl, 1H, NH).

▪ **Carboxilato de hidrazina *t*-butil 2-[3-metil-1-(4-bromofenil) etilideno], 2.9**



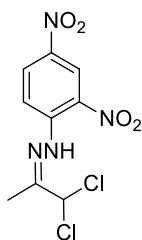
A hidrazona **2.9** foi sintetizada através de um procedimento da literatura.³⁸ A uma suspensão de *t*-butilcarbazato (1 eq., 5 mmol) em hexano (10 mL), adiciona-se a *p*-bromoacetofenona (1 eq., 5 mmol). A mistura é colocada em refluxo até ao consumo do carbazato. O tempo de reação foi de 24 horas e o sólido que precipita na mistura reacional é filtrado e lavado com éter frio. Obtém-se o composto **2.9**, como um sólido branco e com rendimento de 92%. RMN ^1H δ 1.54 (s, 9H), 2.16 (s, 3H), 7.48 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.70 (s, 1H, NH).

▪ **Carboxilato de hidrazina *t*-butil 2-[3,3-dicloro-1-(4-bromofenil) etilideno], 2.10**



A hidrazona **2.10** foi sintetizada através de um procedimento da literatura.³⁵ A uma suspensão de hidrazona **2.10** (1 eq., 4.59 mmol) em tetracloreto de carbono (72 mL), adiciona-se uma quantidade catalítica de peróxido de benzoílo e *N*-clorosuccinimida (2.2 eq. 10.098 mmol). A mistura fica em agitação e em refluxo durante 1 hora. Deixar arrefecer até à temperatura ambiente e filtrar a succinimida e evaporar o solvente. Fez-se a recristalização com éter etílico e obteve-se o composto **2.10** como um sólido branco com rendimento de 58%. RMN ^1H δ 1.47 (s, 9H), 6.63 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.43 (s, 1H, NH), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

▪ **2,4-Dinitrofenil-hidrazina 2-(1-metil-3,3'-dicloro)etilideno, 2.12**

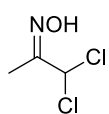


A hidrazona **2.12** foi sintetizada através de um procedimento da literatura.³⁶ A uma solução de dietil fosfito (20 mL) e 2,4-dinitrofenilhidrazina (25% H_2O) (1 eq., 5 mmol), adiciona-se a 1,1-dicloroacetona (0.75 eq., 3.75 mmol) A reação fica em agitação, à temperatura ambiente, sob atmosfera inerte durante 2.5 horas. Adiciona-se água para precipitar o composto, filtra-se e lava-se com éter de petróleo. Obteve-se o composto **2.12** com um sólido laranja, com rendimento de 95%.

p.f. 108.3-108.8 °C (recristalização em éter de petróleo); IV (ATR) 731, 1101, 1283, 1613, 3094, 3317 cm^{-1} ; RMN ^1H δ 2.3 (s, 3H), 6.42 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 9.5$, 1H), 8.38 (dd, $J = 9.5$ e 2.4 Hz, 1H), 9.14 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 11.0 (s, 1H, *NH*). RMN ^{13}C δ 10.4, 72.5, 116.8, 123.2, 130.2, 130.6, 139.3, 144.5, 150.3.

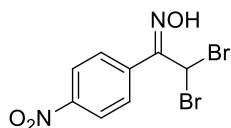
4.3.3. Síntese de Oximas

▪ Oxima 1,1-dicloropropan-2-ona, 2.19



A oxima foi sintetizada através de um procedimento da literatura.³⁹ A uma solução de 1,1-dicloroacetona (1 eq., 20.6 mmol) em etanol (50 mL), adiciona-se o hidrocloreto de hidroxilamina (3 eq., 61.8 mmol). A mistura fica em agitação à temperatura ambiente durante 120 horas. Faz-se uma extração com acetato de etilo e água. A fase orgânica é seca com agente secante e este é filtrado e o solvente evaporado. Obteve-se o composto **2.19** como um óleo transparente com rendimento de 57%. RMN ^1H δ 2.11 (s, 3H), 6.24 (s, 1H), 9.32 (sl, 1H, *OH*).

▪ Oxima 2,2-dibromo-1-(4-nitrofenil)etanona, 2.21



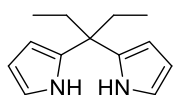
A oxima foi sintetizada através de um procedimento da literatura.³⁹ A uma solução de 2,2-dibromo-1-(4-nitrofenil)acetona (1 eq., 4.39 mmol) em etanol (22 mL) adiciona-se o hidrocloreto de hidroxilamina (3 eq., 13.17 mmol). A mistura reacional fica em agitação à temperatura ambiente durante 72 horas. Evapora-se o solvente, adiciona-se água para precipitar, filtrar o composto e lavar com água. A oxima **2.21** foi recristalizada com tetracloreto de carbono. Obteve-se a oxima como um sólido branco e como uma mistura de isómeros *E* e *Z*, com proporção de 83:17 com rendimento de 48%.

Componente maioritário: RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7.37 (s, 1H), 7.68-7.71 (m, 2H), 8.29-8.35 (m, 2H), 9.65 (s, 1H, *OH*).

Componente minoritário: RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7.28 (s, 1H), 7.68-7.71 (m, 2H), 8.29-8.35 (m, 2H), 10.46 (s, 1H, *OH*).

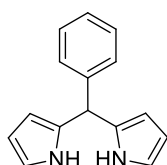
4.3.4. Síntese de dipirrometanos

▪ 5,5'-Dietildipirrometano, 2.24



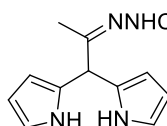
O dipirrometano **2.24** foi sintetizado através da adaptação de um método descrito na literatura.¹¹ A uma solução de 3-pentanona (0.14 mol, 15 mL) em água (100 mL) em refluxo, adiciona-se HCl (0.5 mL, sol. aq. 37%), seguida de uma adição gota-a-gota do pirrol (0.28 mol, 19.43 mL). A mistura permanece em refluxo durante 45 minutos e, em seguida, deixa-se arrefecer até aos 50°C, aproximadamente. A fase orgânica é decantada e deixa-se à temperatura ambiente para arrefecer. Forma-se um sólido castanho que é filtrado e lavado com água. O composto **2.24** foi obtido com rendimento de 67%. RMN ¹H δ 0.84 (t, *J* = 7.3, 6H), 1.88 (q, *J* = 7.3 Hz, 4H), 6.11 (m, 4H), 6.60 (sl, 2H), 7.64 (sl, 2H, NH).

▪ 5-Fenildipirrometano, 2.26



O dipirrometano **2.26** foi sintetizado através da adaptação de um método descrito na literatura.¹⁰ Uma mistura de pirrol (0.86 mol, 60 mL) com benzaldeído (0.02 mol, 2 mL) é borbulhada com azoto durante 15 minutos. Coloca-se a mistura em agitação, à temperatura ambiente, sob atmosfera inerte e adiciona-se TFA (2.2 μmol, 168 μL). A reação controla-se por TLC tendo tempo de reação de 1 hora. Evapora-se o pirrol. O resíduo é purificado por cromatografia em coluna [diclorometano/hexano (60:40)]. O composto **2.5** é obtido como um sólido castanho, com rendimento de 59%. RMN ¹H δ 5.47 (s, 1H), 5.98-5.99 (m, 2H), 6.14-6.18 (m, 2H), 6.64-6.65 (m, 2H), 7.21-7.37 (m, 5H), 7.82 (sl, 2H, NH).

▪ 5-(1'-*t*-Butoxicarbonil-hidrazono-etil)dipirrometano, 2.27



O dipirrometano **2.26** foi sintetizado através da adaptação de um método descrito na literatura.³⁴ A uma solução de Na₂CO₃ (10 eq., 41.5 mmol) e pirrol (20 eq., 83 mmol, 5.8 mL) em água (55 mL) foi adicionada a hidrazona **2.5** (1 eq., 4.15 mmol). A mistura foi deixada em agitação, à temperatura ambiente, durante 4 horas e 30 minutos. Após esse tempo, extraiu-se a mistura com diclorometano (2 x 100 mL) e secou-se com agente secante. O solvente e o excesso de

pirrol foram evaporados a pressão reduzida. O composto foi separado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)]. O composto **2.27** foi obtido com rendimento de 26%. RMN ¹H δ 1.53 (s, 9H), 1.83(s, 3H), 5.05 (s, 1H), 6.05 (sl, 2H), 6.13 (sl, 2H), 6.70 (sl, 2H), 7.51 (s, 1H, NH), 8.74 (sl, 2H, NH).

Procedimento geral para os dipirrometanos *meso*-substituídos

Método A

A uma solução de carbonato de sódio (10 eq.) em água (22 mL), adicionar o pirrol (20 eq.) e a hidrazona (1 eq.) de modo faseado. A mistura reacional é deixada em agitação à temperatura ambiente, com controlo por TLC, durante o tempo indicado em cada caso. Fazer extração com diclorometano, secar a fase orgânica com agente secante, filtrar e evaporar o solvente. Purificar os produtos.

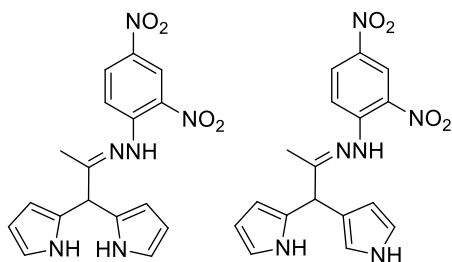
Método B

A uma solução de carbonato de sódio (10 eq.) em pirrol (110 eq., 5 mL), adicionar a hidrazona (1 eq.) de modo faseado. Adicionar umas gotas de diclorometano, para dissolver a hidrazona. 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 C

A uma solução de carbonato de sódio (10 eq.) em pirrol (110 eq., 5 mL) e DCM (5 mL), adicionar a hidrazona (1 eq.) de modo faseado. 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.

- 5-[1'-(2,4-Dinitrofenil)hidrazono-etil]dipirrometano, **2.28a** e 2-(2-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazono)-1-(1*H*-pirrol-3-il)propil)-1*H*-pirrole, **2.28b**

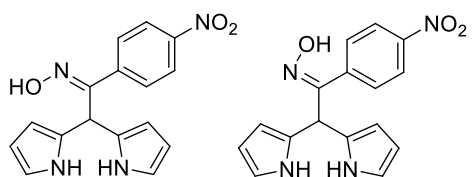


Os compostos foram sintetizados utilizando o procedimento geral do método A, com um tempo de reação de 5 horas. Seguindo o procedimento geral do método B, o tempo de reação foi de 94 horas e pelo procedimento geral do método C, o tempo de reação foi de 19 horas. Os compostos foram separados por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)], dando por ordem de eluição o composto **2.28a** obtido como um sólido amarelo (Rendimento: Método A: 43%, Método B: 32%, Método C: 52%) e o composto **2.28b** obtido como um sólido alaranjado (apenas obtido no método A com rendimento de 16%). Pelo procedimento geral do método B, também se purificou através de recristalização utilizando éter etílico e hexano, no qual se obtém o composto **2.28a** com rendimento de 40%.

Composto **2.28a**: p.f. 157-159.8 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); IV (ATR) 728, 1271, 1335, 1510, 1609, 3103, 3315, 3389 cm^{-1} ; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 2.04 (s, 3H), 5.15 (s, 1H), 5.93 (sl, 2H), 5.98 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 6.69 (sl, 2H), 7.92 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 10.71 (sl, 2H, NH), 10.83 (sl, 1H, NH); RMN ^{13}C δ 14.2, 46.8, 106.5, 107.3, 116.4, 117.4, 123.0, 128.7, 130.0, 137.0, 144.8, 158.7; EMAR (ESI) m/z 369.13035 ($\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_6\text{O}_4$ [M+H $^+$], 369.13058).

Composto **2.28b**: p.f. 147.5-149.0 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); IV (ATR) 719, 1271, 1335, 1508, 1610, 3320, 3402 cm^{-1} ; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 2.03 (s, 3H), 5.02 (s, 1H), 5.92 (sl, 1H), 5.95-5.97 (m, 1H), 6.00-6.01 (m, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.72-6.73 (m, 1H), 7.93 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 8.41 (dd, $J = 9.6$ e 2.6 Hz, 1H), 8.89 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 10.62 (sl, 1H, NH), 10.70 (sl, 1H, NH), 10.82 (s, 1H, NH); RMN ^{13}C δ 14.0, 46.4, 106.1, 107.2, 107.58, 116.2, 116.3, 117.0, 117.8, 120.5, 123.0, 130.0, 130.3, 144.9, 160.5; EMAR (ESI) m/z 369.13023 ($\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_6\text{O}_4$ [M+H $^+$], 369.13058).

- **(E)-5-[1'-Hidroxi-imino-2-(4-nitrofenil)]dipirrometano, 2.29a** e **(Z)-5-[1'-hidroxi-imino-2-(4-nitrofenil)]dipirrometano, 2.29b**



Os compostos foram sintetizados utilizando dois dos procedimentos gerais. Pelo método A, o tempo de reação foi 5 horas. Seguindo o procedimento geral do método C, o tempo de reação foi de 24h.

Os compostos foram separados por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)], dando por ordem de eluição o composto **2.29a** obtido como um sólido escuro (Rendimento: Método A: 21%, Método C: 20%) e o composto **2.29b** (Rendimento: Método A: 12%, Método C: 9%). Estes compostos também foram sintetizados através de outro procedimento. A uma solução de carbonato de sódio (10 eq., 5.9 mmol) em diclorometano (33 mL), adiciona-se o pirrol (20 eq., 11.8 mmol, 0.82 mL) e a oxima **2.21** (1 eq., 0.59 mmol). A mistura fica em agitação, à temperatura ambiente durante 48 horas. Filtrar com celite e evaporar o solvente. Os compostos foram separados por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)], dando por ordem de eluição o composto **2.29a** obtido como um sólido escuro com rendimento de 18% e o composto **2.29b** com rendimento de 9%.

Composto **2.29a**: IV (ATR) 718, 1338, 1515, 3386 cm^{-1} ; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 5.66 (sl, 2H), 5.91 (dd, $J = 5.4$ e 2.6 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.60 (sl, 2H), 7.56 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 8.06 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 10.64 (sl, 2H, NH), 12.00 (s, 1H, OH); RMN ^{13}C δ 14.0, 20.7, 35.0, 59.7, 106.6, 107.2, 117.2, 122.6, 128.5, 128.6, 142.5, 146.8, 154.8, 170.3; EMAR (ESI) m/z 311.11355 ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$], 311.11387).

Composto **2.29b**: IV (ATR) 718, 1342, 1514, 3376 cm^{-1} ; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 5.31 (s, 1H), 5.70 (sl, 2H), 5.89 (dd, $J = 5.3$ e 2.6 Hz, 2H), 6.64 (sl, 2H), 7.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 10.64 (sl, 2H, NH), 11.13 (s, 1H, OH); RMN ^{13}C δ 22.1, 29.0, 31.3, 43.5, 59.7, 106.8, 107.1, 117.1, 122.6, 129.1, 129.6, 141.2, 146.8, 154.8; EMAR (ESI) m/z 311.11354 ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$], 311.11387).

4.3.5. Hetero-Diels-Alder com azo-alquenos

Procedimento geral para as reações hetero-Diels-Alder com azo-alquenos

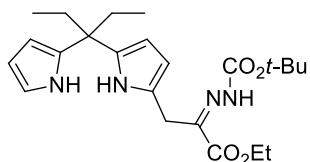
Método A: em diclorometano

Este procedimento encontra-se descrito na literatura.^{31,33} A uma suspensão de Na₂CO₃ (5 eq. para a monofuncionalização, 10 eq. para a difuncionalização) em diclorometano (30 mL), adiciona-se o dipirrometano apropriado (2 eq.) e a hidrazona (1 eq.). A mistura permanece em agitação, à temperatura ambiente para o tempo indicado em cada caso. A reação é controlada por TLC e, estando completa, filtra-se a mistura reacional com celite, lava-se com diclorometano e evapora-se o solvente. O produto foi purificado por cromatografia em coluna.

Método B: em água/diclorometano

Este procedimento encontra-se descrito na literatura.³³ A uma suspensão de Na₂CO₃ (10 eq.) em água (9 mL), adiciona-se diclorometano (1.5 mL), o dipirrometano apropriado (2 eq.) e a hidrazona (1 eq.). A mistura permanece em agitação, à temperatura ambiente para o tempo indicado em cada caso. A reação é controlada por TLC e, estando completa, faz-se uma extração com diclorometano (3 x 20 mL), a fase orgânica é seca com agente secante, este é filtrado e o solvente é evaporado. O produto foi purificado por cromatografia em coluna.

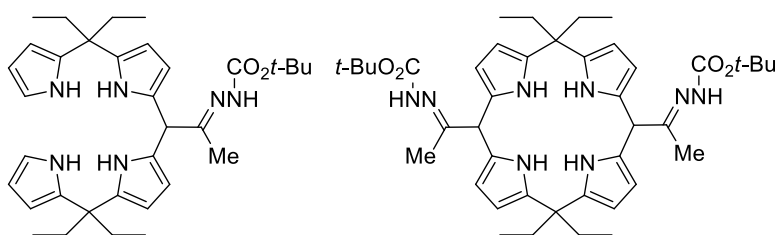
- **1-(2'-*t*-Butoxicarbonil-hidrazono-1'-etoxicarbonilpropil)-5,5'-dietildipirrometano, 2.38**



O composto **2.38** foi sintetizado a partir do método A do procedimento geral, em que se utilizou a hidrazona **2.7** (1 eq., 1.24 mmol), o dipirrometano **2.24** (2 eq., 2.47 mmol) e o carbonato de sódio (5 eq., 6.2 mmol) em DCM (69 mL), tendo como tempo de reação 46 horas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)], tendo sido obtido com rendimento de 28%. p.f. 163.6-165.3 °C (recristalização em éter etílico-hexano); IV (ATR) 1145, 1542, 1698, 1709, 2973 cm⁻¹; RMN ¹H δ 0.69 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.90 (q, *J* = 7.3 Hz, 4H),

3.76 (s, 2H), 4.28 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 5.96 (dd, $J = 11.3$ e 8.8 Hz, 2H), 6.11 (dd, $J = 10.8$ e 8.4 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 7.76 (sl, 1H, NH), 7.85 (sl, 1H, NH), 8.29 (sl, 1H, NH); RMN ^{13}C δ 8.3, 14.1, 25.2, 28.0, 29.2, 43.4, 62.3, 82.7, 105.9, 106.4, 106.8, 107.5, 116.9, 122.0, 136.2, 137.9, 165.2. EMAR (ESI) m/z 431.26471 ($\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_4$ [M+H $^+$], 431.26528).

- **Bilano 5,5',15,15'-tetraetil-10-(1'-*t*-butoxicarbonil-hidrazono-etil), 2.40a e cálix[4]pirrol 5,5',15,15'-tetraetil-10,20-bis(1'-*t*-butoxicarbonil-hidrazono-etil), 2.41a**



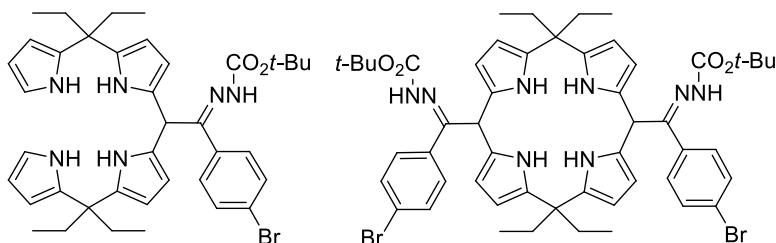
Os compostos foram sintetizados utilizando o procedimento geral do método A, em que se utilizou a hidrazona **2.7** (1

eq., 2.0 mmol) e o dipirrometano **2.24** (2 eq., 4.1 mmol) em DCM (97.5 mL). A reação teve como tempo de reação 144 horas. Os compostos foram separados por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4)], dando por ordem de eluição o composto **2.40a** obtido como um sólido laranja com rendimento de 9% e o composto **2.41a** obtido como um sólido laranja, com rendimento de 2%.

Composto **2.40a**: RMN ^1H δ 0.66–0.72 (m, 12H), 1.51 (s, 9H), 1.71 (s, 3H), 1.87–1.92 (m, 8H), 4.85 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.95 (t, $J = 2.8$ Hz, 2H), 6.03 (s, 2H), 6.10 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 6.62 (s, 2H), 7.41 (s, 1H, NH), 8.02 (sl, 2H, NH), 8.09 (sl, 2H, NH).

Composto **2.41a**: RMN ^1H δ 0.62 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 0.71 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.50 (s, 18H), 1.81 (s, 6H), 1.84–1.89 (m, 8H), 4.96 (s, 2H), 5.85 (s, 4H), 5.91 (s, 4H), 7.38 (s, 2H, NH), 8.18 (sl, 4 H, NH).

- **Bilano 5,5',15,15'-tetraetil-10-[1'-*t*-butoxicarbonil-hidrazono-1'-(*p*-bromofenil)metil], 2.40b e cálix[4]pirrol 5,5',15,15'-tetraetil-10,20-bis[1'-*t*-butoxicarbonil-hidrazono-1'-(*p*-bromofenil)metil], 2.41b**



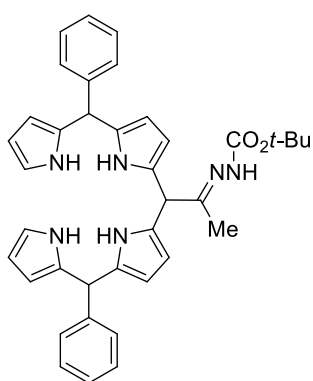
Os compostos foram sintetizados utilizando o procedimento geral do método A, em que se utilizou a hidrazona **2.10** (1

eq., 1.3 mmol) e o dipirrometano **2.24** (2 eq., 2.6 mmol) em DCM (72.4 mL). A reação teve como tempo de reação 168 horas. Os compostos foram separados por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:6)], dando por ordem de eluição o composto **2.41b** como um sólido amarelo com rendimento de 7% e o composto **2.40b** com rendimento de 8%.

Composto **2.40b**: RMN ^1H δ 0.68 (t, $J = 7.2$ Hz, 12H), 1.46 (s, 9H), 1.85–1.92 (m, 8H), 5.14 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.92 (s, 2H), 6.02 (s, 2H), 6.10 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 6.63 (sl, 4H), 7.37 (sl, 1 H, NH), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.96 (sl, 2H, NH), 8.10 (sl, 2H, NH).

Composto **2.41b**: RMN ^1H δ 0.63 (t, $J = 7.2$ Hz, 12H), 1.44 (s, 18H), 1.70–1.83 (m, 8H), 5.18 (s, 2H), 5.87 (s, 4H), 5.89 (s, 4H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.43 (s, 2H, NH), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 8.20 (sl, 4H, NH).

- **Bilano 5,15-di-fenil-10-(1'-*t*-butoxicarbonil-hidrazono-etil), 2.42a**

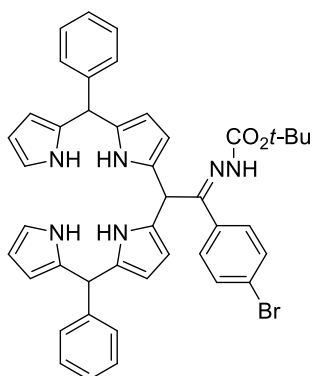


O composto foi sintetizado utilizando o procedimento geral do método A, em que se utilizou a hidrazona **2.5** (1 eq., 1.1 mmol) e o dipirrometano **2.26** (2 eq., 2.2 mmol) em DCM (53.7 mL). A reação teve como tempo de reação 124 horas. O produto foi purificado por coluna cromatográfica [acetato de etilo/hexano (1:2)], obtendo-se o composto como um sólido roxo com rendimento de 11%. Também foi sintetizado a partir do procedimento geral do método B, em que se utilizou a hidrazona

2.5 (1 eq., 0.83 mmol) e o dipirrometano **2.26** (2 eq., 1.7 mmol) em $\text{H}_2\text{O}/\text{DCM}$ (13.8 mL/2.35 mL). A reação teve como tempo de reação 7 horas. O produto foi purificado por coluna cromatográfica [acetato de etilo/hexano (1:3)] e foi obtido com rendimento de 4%. IV (ATR) 724, 1156, 1491, 1702, 1718, 2972, 3306 cm^{-1} ; RMN ^1H δ 1.47 (sl, 9H), 1.71 (s, 3H), 4.82 (s,

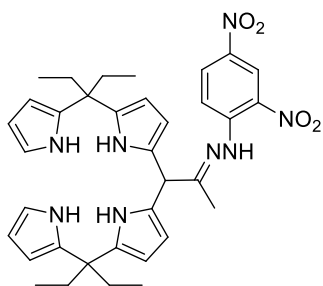
1H), 5.35 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 5.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.07 (s, 2H) 6.61 (s, 2H), 7.19-7.22 (m, 5H), 7.41-7.48 (m, 5H), 8.19 (sl, 2H, NH), 8.55 (sl, 3H, NH); EMAR (ESI) m/z 613.33012 ($C_{38}H_{41}N_6O_2$ [M+H⁺], 613.32855).

▪ **Bilano 5,15,-di-fenil-10-[1'-*t*-butoxicarbonil-hidrazono-1'-(*p*-bromofenil)metil], 2.42b**



O composto foi sintetizado utilizando o procedimento geral do método A, em que se utilizou a hidrazona **2.10** (1 eq., 11.3 mmol) e o dipirrometano **2.26** (2 eq., 2.6 mmol) em DCM (72.3 mL). A reação teve como tempo de reação 120 horas. O produto foi purificado por coluna cromatográfica [acetato de etilo/hexano (1:3)], obtendo-se o composto com rendimento de 7%. Também foi sintetizado a partir do procedimento geral do método B, em que se utilizou a hidrazona **2.10** (1 eq., 0.52 mmol) e o dipirrometano **2.26** (2 eq., 1.0 mmol) em H₂O/DCM (8.66 mL/1.47 mL). A reação teve como tempo de reação 7 horas. O produto foi purificado por coluna cromatográfica [acetato de etilo/hexano (1:3)] e foi obtido com rendimento de 19%. IV (ATR) 724, 1151, 1481, 1702, 1718, 2978, 3329 cm⁻¹; RMN ¹H δ 1.45 (s, 9H), 5.15 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.74-5.75 (m, 2H), 5.80-5.81 (m, 3H), 5.84 (sl, 1H), 6.12 (dd, $J = 5.6$ e 2.8 Hz, 2H), 6.64- 6.68 (m, 4H), 7.13-7.18 (m, 5H), 7.23-7.30 (m, 7H), 7.40 (s, 1H, NH), 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.11 (sl, 1H, NH), 8.16 (sl, 1H, NH), 8.48 (sl, 2H, NH); RMN ¹³C δ 27.2, 43.0, 45.5, 80.7, 106.3, 106.7, 107.15, 116.3, 125.8, 127.3, 127.5, 131.5, 131.9, 141.2, 151.4, 179.6; EMAR (ESI) m/z 753.25639 ($C_{43}H_{42}BrN_6O_2$ [M+H⁺], 753.25471).

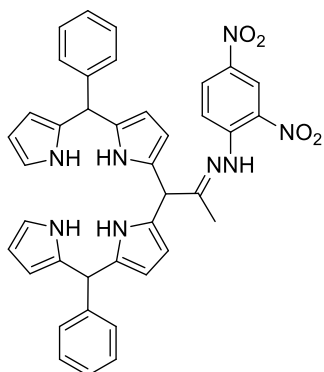
▪ **Bilano 5,5',15,15'-tetraetil-10-[1'-(2,4-dinitrofenil-hidrazono)etil], 2.43a**



O composto foi sintetizado utilizando o procedimento geral do método B, em que se utilizou a hidrazona **2.12** (1 eq., 0.6 mmol) e o dipirrometano **2.24** (2 eq., 1.2 mmol) em H₂O/DCM (10 mL/1.7 mL). A hidrazona foi adicionada de modo faseado e a reação teve como tempo de reação 27 horas. O produto foi purificado por coluna cromatográfica [acetato de etilo/hexano (1:4)] e foi obtido como um sólido laranja com rendimento de 18%. IV (ATR) 712, 1332,

1509, 1616, 2932, 2962, 3316, 3409 cm^{-1} ; RMN ^1H δ 0.58-0.60 (m, 12H), 1.24 (s, 3H), 1.93-1.95 (m, 8H), 5.05 (s, 2H), 5.64 (sl, 2H), 5.76 (d, $J = 13.3$ Hz, 4H), 5.85 (s, 2H), 6.65 (s, 2H), 7.69 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 8..30 (dd, $J = 9.6$ e 2.5 Hz, 1H), 8.87 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 9.95 (sl, 2H, NH), 10.11 (sl, 2H, NH), 10.80 (sl, 2H, NH).

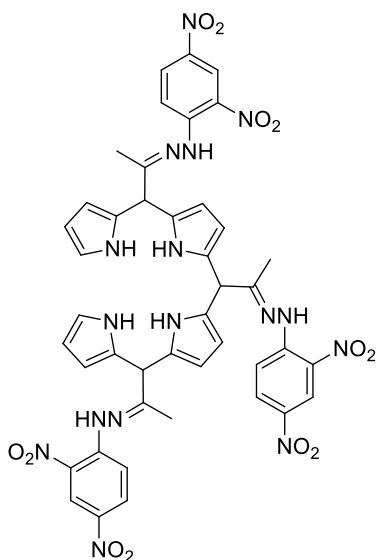
■ **Bilano 5,15-di-fenil-10-[1'-(2,4-dinitrofenil-hidrazono)etil], 2.43b**



O composto foi sintetizado utilizando o procedimento geral do método B, em que se utilizou a hidrazona **2.12** (1 eq., 0.65 mmol) e o dipirrometano **2.26** (2 eq., 1.3 mmol) em $\text{H}_2\text{O}/\text{DCM}$ (10.8 mL/1.84 mL). A hidrazona foi adicionada de modo faseado e a reação teve como tempo de reação 24 horas. O produto **2.43b** foi purificado por coluna cromatográfica [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido com rendimento de 14%. RMN ^1H

δ 2.06 (s, 3H), 5.03 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.80 (s, 2H), 5.88 (sl, 2H), 5.91 (s, 2H), 6.15 (s, 2H), 6.69 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 7.2$ Hz, 5H), 7.30 (dd, $J = 14.3$ e 6.8 Hz, 5H), 7.64-7.70 (m, 1H), 7.91 (sl, 4H, NH), 8.17-8.20 (m, 1H), 9.10 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 11.04 (sl, 1H, NH); EMAR (ESI) m/z 679.27734 ($\text{C}_{39}\text{H}_{35}\text{N}_8\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}^+$], 679.27758).

■ **Bilano 5,10,15-tri-[1'-(2,4-dinitrofenil-hidrazono)etil], 2.44b**



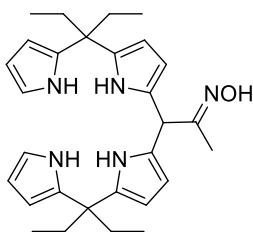
O composto foi sintetizado utilizando o procedimento geral do método A, em que se utilizou a hidrazona **2.12** (1 eq., 0.1 mmol) e o dipirrometano **2.28a** (2 eq., 0.2 mmol) em DCM (5.54 mL). A hidrazona foi adicionada de modo faseado e a reação teve como tempo de reação 48 horas. O produto foi purificado por coluna cromatográfica [acetato de etilo/hexano (1:2)], obtendo-se o composto com rendimento de 31%. Também foi sintetizado a partir do procedimento geral do método B, em que se utilizou a hidrazona **2.12** (0.18 mmol) e o dipirrometano **2.28a** (0.36 mmol) em $\text{H}_2\text{O}/\text{DCM}$ (5 mL/1.5 mL). A hidrazona

também foi adicionada de modo faseado e a reação teve como tempo de reação 96 horas. O produto foi purificado por coluna cromatográfica [acetato de etilo/hexano (1:3)], obtendo-

se o composto com rendimento de 10%. p.f. 165.9-166.6 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano); IV (ATR) 1329, 1499, 1587, 1613, 3097, 3313, 3395 cm^{-1} ; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 2.04 (s, 9H), 5.14 (s, 3H), 5.85 (d, $J = 7.0$ Hz, 4H), 5.91 (s, 2H), 5.97 (s, 2H), 6.69 (s, 2H), 7.80 (s, 3H), 8.31 (s, 3H), 8.83 (s, 3H), 10.66 (sl, 2H, NH), 10.70 (sl, 2H, NH), 10.81 (sl, 3H, NH); EMAR (ESI) m/z 971.29379 ($\text{C}_{43}\text{H}_{39}\text{N}_{16}\text{O}_{12}$ [M+H $^+$], 971.29279).

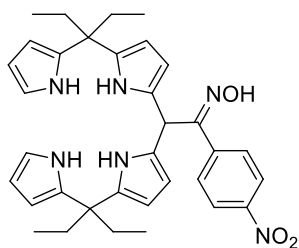
4.3.6. Hetero-Diels-Alder com nitroso-alquenos

▪ Bilano 5,5',15,15'-tetraetil-10-[1'-(hidroxi-imino-2-metil)], 2.45a



O bilano **2.45a** foi sintetizado através de ambos os procedimentos gerais, métodos A e B para as reações hetero-Diels-Alder com azo-alquenos. Através do método A, adicionou-se a oxima **2.19** (1 eq., 2.3 mmol), ao dipirrometano **2.24** (2 eq., 4.6 mmol) e ao carbonato de sódio (10 eq., 23 mmol), em diclorometano (128 mL). A mistura reacional fica em agitação à temperatura ambiente durante 144 horas. Filtrar com celite e evaporar o solvente. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)]. Obteve-se o produto como um sólido laranja com rendimento de 1%. Através do método B, a mistura reacional fica em agitação à temperatura ambiente durante 6 horas. Fez-se uma extração de DCM/H $_2$ O, secou-se a fase orgânica com agente secante, filtrou-se e evaporou-se o solvente. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)]. Obteve-se o produto como um sólido laranja com rendimento de 3%. p.f. 163 °C (observou-se mudança de cor para preto) (recristalização em acetato de etilo-hexano); IV (ATR) 1186, 1702, 2932, 2967, 3227 cm^{-1} ; RMN ^1H δ 0.67 (dd, $J = 7.3$ e 4.6 Hz, 12H), 1.77 (s, 3H), 1.84-1.90 (m, 8H), 4.71 (s, 1H), 5.81 (t, $J = 2.7$ Hz, 2H), 5.97-5.98 (m, 2H), 6.03 (sl, 2H), 6.09 (dd, $J = 5.5$ e 2.7 Hz, 2H), 6.56 (sl, 2H), 7.62 (sl, 2H, NH), 7.91 (sl, 2H, NH); EMAR (ESI) m/z 472.30687 ($\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}$ [M-H $^+$], 472.30709).

▪ **Bilano 5,5',15,15'-tetraetil-10-[1'-hidroxi-imino-2-(4-nitrofenil)], 2.46a**



O bilano **2.46a** foi sintetizado através de ambos os procedimentos gerais, métodos A e B para as reações hetero-Diels-Alder com azoalquenos. Através do método A, adicionou-se a oxima **2.21** (1 eq., 0.59 mmol), ao dipirrometano **2.24** (2 eq., 1.18 mmol) e ao carbonato de sódio (10 eq., 5.9 mmol), em diclorometano (33 mL).

A mistura reacional fica em agitação à temperatura ambiente durante 72 horas. Filtrar com celite e evaporar o solvente. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)]. Obteve-se a mistura de isómeros *E* e *Z*, cuja foi impossível de separar, com proporção de 64:34, com rendimento de 7%. Através do método B, a mistura reacional fica em agitação à temperatura ambiente durante 5 horas. Fez-se uma extração de DCM/H₂O, secou-se a fase orgânica com agente secante, filtrou-se e evaporou-se o solvente. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)]. Obteve-se a mistura de isómeros *E* e *Z*, com proporção de 70:30 com rendimento de 13%.
 Componente maioritário (*E*): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0.50-0.58 (m, 12H), 1.81-1.93 (m, 8H), 5.42-5.43 (m, 2H), 5.64 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 5.68-5.70 (m, 2H), 5.82 (dd, *J* = 8.0 e 4.0 Hz, 2H), 6.04 (s, 1H), 6.52 (dd, *J* = 4.1 e 2.5 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 10.04 (sl, 2H, NH), 10.05 (sl, 2H, NH), 11.69 (s, 1H, OH).
 Componente minoritário (*Z*): RMN ¹H δ 0.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 12H), 1.81-1.93 (m, 8H), 5.21 (s, 1H), 5.49-5.50 (m, 2H), 5.66-5.67 (m, 2H), 5.73-5.76 (m, 2H), 5.85 (dd, *J* = 5.5 e 2.6 Hz, 2H), 6.55 (dd, *J* = 4.0 e 2.4 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.08 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 9.83 (sl, 2H, NH), 9.86 (sl, 2H, NH), 10.84 (s, 1H, OH); EMAR (ESI) *m/z* 581.32261 (C₃₄H₄₁N₆O₃ [M+H⁺], 581.32347)

Capítulo 5

Referências Bibliográficas

- (1) Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry At A Glance*; WILEY, 2007.
- (2) Smith, K. M. *New J. Chem.* **2016**, *40* (7), 5644–5649.
- (3) Wood, T. E.; Thompson, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1831–1861.
- (4) Flamigni, L.; Gryko, D. T. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1635-1646.
- (5) Gryko, D. T.; Gryko, D.; Lee, C.-H. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3780-3789.
- (6) Lindsey, J. S. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 300–311.
- (7) Pereira, N. A. M.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Org. Prep. Proced. Int.* **2014**, *46* (3), 183–213.
- (8) a) Srivatsan, A.; Missert, Joseph R.; Upadhyay, Santosh K.; Pandey, Ravindra K. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, **2015**, *19*, 109-134; b) Bhyrappa, P.; Young, J. K.; Moore, J. S.; Suslick, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5708–5711; c) Higashino, T.; Imahori, H. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 448–463.
- (9) Lee, C. H.; S. Lindsey, J. *Tetrahedron* **1994**, *50* (39), 11427–11440.
- (10) Littler, B. J.; Miller, M. A.; Hung, C. H.; Wagner, R. W.; O’Shea, D. F.; Boyle, P. D.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (4), 1391–1396.
- (11) Sobral, A. J. F. N.; Rebanda, N. G. C. L.; Da Silva, M.; Lampreia, S. H.; Ramos Silva, M.; Matos Beja, A.; Paixão, J. A.; Rocha Gonsalves, A. M. D. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (20), 3971–3973.
- (12) Littler, B. J.; Ciringh, Y.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2864–2872.
- (13) Beyzavi, M. H.; Nietzold, C.; Reissig, H.-U.; Wiehe, A. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355* (7), 1409–1422.
- (14) Mamardashvili, G. M.; Mamardashvili, N. Z.; Koifman, O. I. *Russ. Chem. Rev.* **2015**, *84* (3), 275–287.
- (15) Kim, D. S.; Sessler, J. L. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 532–546.
- (16) Nayak, A.; Banerji, J. J. *Heterocycl. Chem.* **2014**, *51*, 1380–1384.

- (17) Aydin, G.; Temelli, B.; Unaleroglu, C. *European J. Org. Chem.* **2015**, 7583-7593.
- (18) Toganoh, M.; Gokulnath, S.; Kawabe, Y.; Furuta, H. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4380–4391.
- (19) Aviv, I.; Gross, Z. *Chem. Commun.* **2007**, No. 20, 1987-1999.
- (20) Boens, N.; Leen, V.; Dehaen, W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1130–1172.
- (21) Brothers, P. J. *Inorg. Chem.* **2011**, *50* (24), 12374–12386.
- (22) Suzuki, M.; Osuka, A. *Org. Lett.* **2003**, *5* (21), 7–10.
- (23) Gilchrist, B. T. L. *Chem. Soc. Rev.* **1983**, *12*, 53–73.
- (24) I M Lyapkalo, S. L. I. *Russ. Chem. Rev.* **1998**, *67* (6), 467–484.
- (25) O. Attanasi, P. F. *Synlett* **1997**, 1128–1140.
- (26) Lemos, A. *Molecules* **2009**, *14* (10), 4098–4119.
- (27) Lopes, S. M. M.; Lemos, A.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6756–6759.
- (28) Lopes, S. M. M.; Palacios, F.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8902–8909.
- (29) Nunes, S. C. C.; Lopes, S. M. M.; Gomes, C. S. B.; Pais, A. A. C. C. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10456–10465.
- (30) Jorda, R.; Lopes, S. M. M.; Řezníčková, E.; Kryštof, V.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *ChemMedChem* **2017**, *12* (9), 701–711.
- (31) Pereira, N. A. M.; Lemos, A.; Serra, A. C.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (12), 1553–1557.
- (32) Lopes, S. M. M.; Brigas, A. F.; Palacios, F.; Lemos, A.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *European J. Org. Chem.* **2012**, *6* (11), 2152–2160.
- (33) Lopes, S. M. M.; Lemos, A.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7039–7048.

- (34) Pereira, N. A. M.; Lopes, S. M. M.; Lemos, A.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Synlett* **2014**, 25 (3), 423–427.
- (35) South, M. S.; Jakuboski, T. L.; Westmeyer, M. D.; Dukesherer, D. R. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8921–8934.
- (36) Maynard, J. A. *Aust. J. Chem.* **1962**, 15, 867–868.
- (37) Lemos, A.; Lourenço, J. P. *Arquivoc* **2010**, No. 5, 170–182.
- (38) Matunas, R.; Lai, A. J.; Lee, C. *Tetrahedron* **2005**, 61 (26), 6298–6308.
- (39) Yoon, S. C.; Cho, J.; Kim, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1998**, 1, 109–116.
- (40) Gilchrist, T. L.; Lemos, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 1391–1395.
- (41) Narayan, S.; Muldoon, J.; Finn, M. G.; Fokin, V. V.; Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2005**, 44, 3275–3279.
- (42) Simon, M.-O.; Li, C.-J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1415–1427.
- (43) Drake, N. L.; Bronitsky, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, 52, 3715–3720.

