



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Bruna Eliana Lima Nazaré Duarte

TRANSFORMAÇÕES MECANOQUÍMICAS DE  
FURANOS

METODOLOGIAS SUSTENTÁVEIS PARA A  
SÍNTESE DE COMPOSTOS DE ELEVADO VALOR  
ACRESCENTADO A PARTIR DE BIOMASSA

Dissertação no âmbito do Mestrado em Química na área de especialização em Química Avançada e Industrial, variante de Química Física Experimental e Teórica, orientada pela Professora Doutora Ana Lúcia Lopes e pela Professora Doutora Marta Piñeiro apresentada ao Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra.

Setembro de 2023



Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra

**Transformações Mecanoquímicas de Furanos:  
Metodologias Sustentáveis para a Síntese de  
Compostos de Elevado Valor Acrescentado a  
partir de Biomassa**

Bruna Eliana Lima Nazaré Duarte

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

Orientação:  
Professora Doutora Ana Lúcia Lopes  
Professora Doutora Marta Piñeiro

Setembro de 2023





Agradecimentos

# Agradecimentos

Esta tese não seria realizada sem o apoio de várias pessoas, às quais deixo o meu agradecimento.

Às minhas orientadoras, sem as quais este trabalho não seria possível. À Professora Doutora Ana Lúcia Lopes gostaria de agradecer pela disponibilidade constante, pela simpatia e por todo o conhecimento transmitido este ano, e à Professora Doutora Marta Piñeiro por todo o apoio, orientação e boa disposição.

A todos os membros do grupo de Química Orgânica gostaria de agradecer pelo companheirismo e ajuda, pelo material emprestado e pelas dicas dadas.

Ao Mestre Pedro Cruz pela colaboração nos estudos de Ressonância Magnética Nuclear.

Ao Laboratório de Termodinâmica Molecular e Química do Estado Sólido (LTQES) agradeço a disponibilidade para trabalhar com o moinho de bolas.

A todos os amigos e colegas de Coimbra que me fizeram sentir em casa nesta cidade e aos amigos de Lisboa pelo apoio e amizade. Um agradecimento especial às minhas amigas de todas as ocasiões, Maria e Rita, não existem palavras suficientes para vos agradecer.

Por último, mas não menos importante, queria agradecer à minha família, especialmente ao meu pai, que tornou tudo isto possível, e ao meu irmão, o meu melhor amigo de todas as horas. Aos que já cá não estão, dizem que a pessoa que somos leva um pedaço de todos os que passam na nossa vida, da minha mãe e da minha tia Celmira, levo um pedaço enorme.



“For all those that have to fight for the respect that everyone else is given without question.”

— N.K. Jemisin, *The Fifth Season*





# Índice

Índice de Figuras.....	xiii
Índice de Tabelas .....	xv
Índice de Esquemas .....	xvii
Abreviaturas e Símbolos.....	xviii
Resumo .....	xxi
Abstract.....	xxiv
CAPÍTULO I .....	1
1. Introdução .....	2
1.1. Química Verde .....	2
1.1.1 Princípios da Química Verde.....	3
1.1.1.1 Métricas da Química Verde.....	4
1.1.1.2 Mecanoquímica .....	11
1.1.2. Mecanoquímica .....	11
1.2. Furanos .....	13
1.3. Reações de Diels-Alder.....	16
1.3.1. Reações de hetero-Diels-Alder de nitroso-alquenos .....	17
CAPÍTULO II.....	23
2. Reações de hetero-Diels-Alder de nitroso-alquenos .....	26
2.1. Síntese de precursores .....	26
2.1.1. Síntese das oximas.....	26
2.1.2. Síntese dos furanos.....	27
2.2. Reações hetero-Diels-Alder de nitroso-alquenos e furanos por ação mecânica... 29	
2.2.1. Reação hetero-Diels-Alder modelo .....	29
2.2.2. Aplicabilidade com outros nitroso-alquenos .....	31
2.2.3. Estudo da reatividade de outros derivados do furano.....	33
2.3. Reatividade das furo-oxazinas.....	41
2.4. Síntese de 6H-oxazinas e 2-acetilpiridinas por reação <i>one-pot</i> .....	44
2.5. Avaliação da sustentabilidade da reação modelo .....	47
2.5.1. Economia Atômica.....	48
2.5.2. Fator-E.....	48
2.5.3. EcoScale .....	49
2.5.4. Estrela Verde .....	52

## Índice

CAPÍTULO III .....	57
3. Conclusão .....	60
CAPÍTULO IV.....	63
4. Procedimento Experimental .....	66
4.1. Instrumentação .....	66
4.2. Solventes e Reagentes .....	66
4.2.1. Solventes .....	66
4.2.2. Reagentes.....	67
4.3. Síntese de Oximas .....	67
4.3.1. Síntese dos compostos bromados .....	67
4.3.2. Síntese de Oximas .....	68
4.4. Síntese de furanos e bisfuranos .....	70
4.5. Reações de hetero-Diels-Alder de nitroso-alquenos .....	71
4.6. Reações de hetero-Diels-Alder de nitroso-alquenos .....	75
CAPÍTULO V.....	77
5. Referências .....	79

# Índice de Figuras

<b>Figura 1.1</b> Gráfico Estrela Verde. Cada princípio é representado pela sua linha radial, identificada como P1 a P12 (P4 e P11 não estão incluídos). A pontuação correspondente a cada princípio é refletida pela distância ao centro da estrela e pode ser 1, 2, ou 3. Neste exemplo, cada princípio tem uma pontuação de 2. <sup>12</sup> .....	8
<b>Figura 1.2</b> Gráfico Estrela Verde de máxima (à esquerda) e mínima (à direita) sustentabilidade. ....	11
<b>Figura 1.3</b> Símbolo para as reações mecanoquímicas. <sup>16</sup> .....	12
<b>Figura 1.4</b> Imagens de (a) Moinho de bolas vibratório Retsch MM 400. <sup>22</sup> (b) Moinho de bolas planetário Retsch MM 100CM. <sup>23</sup> .....	13
<b>Figura 1.5</b> Estrutura de compostos contendo o anel furano (psoraleno <b>1.4</b> , nitrofurantoína <b>1.5</b> e prazosina <b>1.6</b> ). ....	15
<b>Figura 1.6</b> Tipos de reações Diels-Alder (adaptado). <sup>46</sup> .....	17
<b>Figura 1.7</b> Estrutura dos intermediários nitroso-alquenos. ....	18
<b>Figura 2.1</b> Estruturas dos furanos utilizados: o furano ( <b>2.4</b> ), o 2,5-dimetilfurano ( <b>2.5</b> ), o 2-hidroximetilfurano ( <b>2.6</b> ), o 2,2'-(propano-2,2-diil)difurano ( <b>2.7</b> ) e o bis(furan-2-ilmetil)sulfano ( <b>2.8</b> ). ....	27
<b>Figura 2.2</b> Espetro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>2.11a</b> . ....	32
<b>Figura 2.3</b> Espetro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>2.13a</b> . ....	35
<b>Figura 2.4</b> Espetro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>2.14d</b> . ....	37
<b>Figura 2.5</b> Espetro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>2.15a</b> . ....	39
<b>Figura 2.6</b> Espetro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>2.16a</b> . ....	41
<b>Figura 2.7</b> Espetro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>2.17</b> . ....	43
<b>Figura 2.8</b> Espetro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>2.18</b> . ....	44
<b>Figura 2.9</b> Estrela Verde para a reação convencional de síntese da furo-oxazina <b>2.11a</b> . ....	54
<b>Figura 2.10</b> Estrela Verde para a reação mecanoquímica de síntese da furo-oxazina <b>2.11a</b> . ....	55



# Índice de Tabelas

<b>Tabela 1.1</b> Pontos de penalização para calculo da EcoScale (adaptado). <sup>8</sup> .....	6
<b>Tabela 1.2</b> Riscos para a saúde humana e ambiente das substâncias envolvidas (adaptado). <sup>9</sup> .....	8
<b>Tabela 1.3</b> Risco de potencial acidente químico devido às substâncias envolvidas (adaptado). <sup>9</sup> .....	8
<b>Tabela 1.4</b> Degradabilidade e renovabilidade das substâncias envolvidas (adaptado). <sup>9</sup> .....	9
<b>Tabela 1.5</b> Critérios e pontuação (P) para construir a Estrela Verde (adaptado). <sup>9</sup> ..	9
<b>Tabela 1.6.</b> Reações de furo-oxazinas com DBU. <sup>51</sup> .....	20
<b>Tabela 2.1</b> Otimização das condições para a síntese de furo-oxazinas a partir do 2,5-dimetilfurano. ....	30
<b>Tabela 2.2</b> Reações de hetero-Diels-Alder dos nitroso-alquenos com o 2,5-dimetilfurano. ....	31
<b>Tabela 2.3</b> Reações de hetero-Diels-Alder dos nitroso-alquenos com o furano.....	33
<b>Tabela 2.4</b> Reações de hetero-Diels-Alder dos nitroso-alquenos com o bisfurano <b>2.7.</b> .....	34
<b>Tabela 2.5</b> Reações de hetero-Diels-Alder dos nitroso-alquenos com o bis(furan-2-ilmetil)sulfano.....	37
<b>Tabela 2.6</b> Reações de hetero-Diels-Alder dos nitroso-alquenos com o 2-hidroximetilfurano. ....	39
<b>Tabela 2.7</b> Reações das furo-oxazinas <b>2.11</b> com o DBU.....	42
<b>Tabela 2.8</b> Reações <i>one-pot</i> para síntese de 6 <i>H</i> -oxazinas e 2-acetilpiridinas a partir de oximas e do 2,5-dimetilfurano. ....	45
<b>Tabela 2.9</b> Parâmetros experimentais da reação hetero-Diels-Alder do nitroso-alqueno com o 2,5-dimetilfurano, mecanoquímica e convencional. ....	47
<b>Tabela 2.10</b> Cálculo da massa de resíduos para o método convencional e para o método mecanoquímica .....	49
<b>Tabela 2.11</b> Cálculo do Fator-E para o método convencional da literatura e para o método por ação mecânica. ....	49
<b>Tabela 2.12</b> Pontos de penalização para cálculo da EcoScale. ....	51

## Índice de Tabelas

**Tabela 2.13** Pontuações atribuídas às substâncias envolvidas na reação convencional e na reação mecanoquímica. .... 52

**Tabela 2.14** Pontuações atribuídas à reação convencional e à reação mecanoquímica para construção da Estrela Verde. .... 53

# Índice de Esquemas

<b>Esquema 1.1</b> Exemplos da reatividade do hidroximetilfurfural (adaptado). <sup>34</sup> .....	14
<b>Esquema 1.2</b> Exemplos da reatividade do furfural (adaptado). <sup>34</sup> .....	15
<b>Esquema 1.3</b> .....	16
<b>Esquema 1.4</b> .....	18
<b>Esquema 1.5</b> .....	18
<b>Esquema 1.6</b> .....	19
<b>Esquema 1.7</b> .....	19
<b>Esquema 1.8</b> .....	20
<b>Esquema 1.9</b> .....	21
<b>Esquema 1.10</b> .....	22
<b>Esquema 2.1</b> .....	26
<b>Esquema 2.2</b> .....	27
<b>Esquema 2.3</b> .....	28
<b>Esquema 2.4</b> .....	28
<b>Esquema 2.5</b> .....	29
<b>Esquema 2.6</b> .....	29
<b>Esquema 2.7</b> .....	46
<b>Esquema 2.8</b> .....	46
<b>Esquema 2.9</b> .....	47
<b>Esquema 2.10</b> .....	48

## Abreviaturas e Símbolos

AcOEt	Acetato de Etilo
AcOH	Ácido acético
d	Dubleto
dd	Duplo dubleto
DA	(Reação) Diels-Alder
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DMC	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EA	Economia Atômica
EMAR	Espetroscopia de Massa de Alta Resolução
Equiv	Equivalentes
EV	Estrela Verde
GDE	Grupo Dador de Eletrões
GAE	Grupo Atrator de Eletrões
HMF	5-hidroximetilfurfural
HOMO	Orbital Molecular ocupada de maior energia, do inglês <i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
IPE	Índice de Preenchimento da Estrela (Verde)
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada, do inglês <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
<i>J</i>	Constante de acoplamento
LUMO	Orbital Molecular não ocupada de menor energia, do inglês <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
m	Multiplete
p.e.	Ponto de ebulição
ppm	Partes por milhão
PTSA	Ácido <i>p</i> -toluenossulfónico, do inglês <i>p-toluenesulfonic acid</i>
Py	Piridina (do inglês <i>pyridine</i> )
q	Quarteto

## Abreviaturas e Símbolos

QV	Química Verde
RMN	Espetroscopia de Ressonância Magnética Nuclear
RMN <sup>13</sup> C	Espetroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
RMN <sup>1</sup> H	Espetroscopia de Ressonância Magnética Nuclear Protónica
s	Singleto
t	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
TLC	Cromatografia em Camada Fina, do inglês <i>Thin Layer Chromatography</i>
TMS	Tetrametilsilano
TOM	Teoria das Orbitais Moleculares



## Resumo

A indústria química tem um papel fundamental na vida humana. Desde o desenvolvimento de fármacos à preservação de alimentos, é evidente que esta ciência foi e é indispensável à melhoria da qualidade de vida de toda a população humana. Apenas nos anos setenta se começou a questionar o impacto que a produção, utilização e eliminação imprudente de produtos químicos poderia ter no meio ambiente e na saúde humana. As primeiras iniciativas ambientalistas pretendiam reduzir este impacto focando-se particularmente na remediação de problemas encontrados no final do processo químico (eliminação de resíduos, etc.), já a Química Verde, desde a sua definição por Paul Anastas e John Warner, propõem a reconsideração do processo químico no seu todo, com vista a minimizar/eliminar a utilização e produção de matérias-primas, produtos secundários e solventes tóxicos.

Enquanto geração que presencia em primeira mão uma emergência climática, é crucial procurar implementar os princípios da QV na investigação química. Particularmente na área da Química Orgânica é necessário repensar as sínteses químicas de modo a minimizar o seu impacto ecológico. Técnicas como a mecanoquímica, i.e., ativação de reações químicas por ação mecânica, têm sido empregues, não só por permitir a não utilização de solventes como pelo aumento dos rendimentos e diminuição dos tempos de reação.

Este trabalho centrou-se no estudo das reações hetero-Diels-Alder de nitroso-alquenos (heterodienos) com o furano e os seus derivados (dienófilos), por ação mecânica utilizando o moinho de bolas. Estes dienófilos foram escolhidos pela sua química diversa que permite que seja convertido numa gama variada de compostos de diversas classes com distintos grupos funcionais e por serem facilmente obtidos da biomassa. Os nitroso-alquenos são preparados *in situ* a partir da desidro-halogenação de oximas na presença de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Esta reatividade, um método inovador para a transformação dos furanos, foi estudada na mecanoquímica pela primeira vez.

No Capítulo 2 descrevem-se os estudos realizados no âmbito da síntese de furo-oxazinas, via reação hetero-Diels-Alder, e a reatividade destes compostos na presença de DBU. Inicialmente, foram sintetizados os precursores: as  $\alpha$ -bromo-oximas e os dienófilos. A reação da oxima de 2-bromo-1-(4-nitrofenil)etan-1-ona com o 2,5-dimetilfurano foi escolhida como reação modelo e parâmetros como o tempo, equivalentes de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  e massa de oxima foram otimizados. A partir de 100 mg de oxima, 1 equivalente de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  e 2

## Resumo

equivalentes de 2,5-dimetilfurano, foi possível obter a furo-oxazina correspondente em apenas 30 minutos, sem isolamento/purificação posterior e com rendimento de 97%. Ainda neste capítulo apresentam-se os resultados obtidos na extensão da reação otimizada a três outros nitroso-alquenos e a mais quatro dienófilos. Em todos os casos, a mecanoquímica é sinónimo de uma diminuição acentuada dos tempos de reação e um aumento geral dos rendimentos quando comparada com as reações realizadas em solução. Tudo isto traduz-se num aumento da sustentabilidade das reações. A reatividade de duas furo-oxazinas foi também explorada, obtendo-se a 6*H*-oxazina e a 2-acetilpiridina seletivamente, em apenas 30 minutos após tratamento com DBU. Foram ainda realizadas algumas tentativas de síntese destes dois últimos compostos partindo diretamente do nitroso-alqueno e do dienófilo, numa reação *one-pot*, no entanto em nenhum dos ensaios foi obtido o produto desejado.

Por último, foi avaliada e quantificada a sustentabilidade da reação modelo e da mesma reação realizada em solução, e foram comparados os resultados. Para esta análise foram utilizadas quatro métricas da Química Verde: a Economia Atómica, o Fator-E, o EcoScale e a Estrela Verde. A Economia Atómica por apenas considerar a equação estequiométrica da reação foi idêntica para ambos os métodos. As restantes métricas evidenciaram claramente a aproximação das reações mecanoquímicas aos princípios da Química Verde.



## Abstract

The chemical industry plays a fundamental role in human life. From the development of pharmaceuticals to food preservation, it is evident that this science has been and continues to be indispensable for improving the quality of life of the entire human population. Only in the seventies did we begin to question the impact that the production, use, and careless disposal of chemicals could have on the environment and human health. The early environmental initiatives aimed to reduce this impact by focusing particularly on remediating problems found at the end of the chemical process (waste disposal, etc.), while Green Chemistry, since its definition by Paul Anastas and John Warner, proposes a reconsideration of the entire chemical process, with the aim of minimizing/eliminating the use and production of raw materials, by-products, and toxic solvents.

As a generation witnessing a climate emergency firsthand, it is crucial to seek the implementation of the principles of Green Chemistry in chemical research. Particularly in the field of Organic Chemistry, it is necessary to rethink chemical syntheses to minimize their ecological impact. Techniques such as mechanochemistry, i.e., the activation of chemical reactions by mechanical action, have been employed, not due to the absence of solvents but also due to increased yields and reduced reaction times.

The present work focuses on the study of hetero-Diels-Alder reactions of nitroso-alkenes (hetero-dienes) with furan and its derivatives (dienophiles) by mechanical action using a ball mill. These dienophiles were chosen for their diverse chemistry, which allows them to be converted into a wide range of compounds from various classes with different functional groups and because they are easily obtained from biomass. The nitroso-alkenes are prepared in situ from the dehydrohalogenation of oximes in the presence of  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . This reactivity, an innovative method for the transformation of furans, was studied in mechanochemistry for the first time.

In Chapter 2, the studies conducted in the synthesis of furo-oxazines through the hetero-Diels-Alder reaction are described, as well as the reactivity of these compounds in the presence of DBU. Initially, the precursors were synthesized:  $\alpha$ -bromo-oximes and dienophiles. The reaction of 2-bromo-1-(4-nitrophenyl)ethan-1-one oxime with 2,5-dimethylfuran was chosen as the model reaction, and parameters such as time,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  equivalents, and oxime mass were optimized. Using 100 mg of oxime, 1 equivalent of  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , and 2 equivalents of 2,5-dimethylfuran, it was possible to obtain the corresponding furo-oxazine in just 30 minutes, without subsequent isolation/purification and with a yield

## Abstract

of 97%. In this chapter, the results obtained in the extension of the optimized reaction to three other nitroso-alkenes and four more dienophiles are also presented. In all cases, mechanochemistry led to a significant reduction in reaction times and a general increase in yields compared to reactions carried out in solution. All of this translates to increased reaction sustainability. The reactivity of two furo-oxazines was also explored, obtaining 6*H*-oxazine and 2-acetylpyridine selectively, within just 30 minutes after treatment with DBU. Some attempts were made to synthesize these last two compounds directly from nitroso-alkene and dienophile in a *one-pot* reaction; however, the desired product was not obtained in any of the trials.

Lastly, the sustainability of the model reaction was evaluated and quantified, and the results were compared to the same reaction carried out in solution. Four Green Chemistry metrics were used for this analysis: Atom Economy, E Factor, EcoScale, and Green Star. The Atom Economy, as it only considers the stoichiometric equation of the reaction, was identical for both methods. The other metrics clearly demonstrated the alignment of mechanochemical reactions with the principles of Green Chemistry.

# CAPÍTULO I

Introdução



# 1. Introdução

## 1.1. Química Verde

A indústria química tem tido um papel fundamental no desenvolvimento da Humanidade. Originou a revolução médica do século passado, na qual medicamentos, tal como os antibióticos, têm sido utilizados para curar doenças que devastaram a população humana durante milénios. O abastecimento alimentar mundial registou também um crescimento explosivo no século passado causado pelo desenvolvimento de produtos químicos que protegem as plantações e intensificam o seu crescimento. Estas vantagens, trazidas pela química, permitiram a melhoria da qualidade de vida de biliões de pessoas em quase todas as áreas e aspetos da vida, e conseqüentemente um aumento da esperança média de vida de 47 anos para 75 anos em cerca de noventa anos (de 1900 a 1990).<sup>1</sup>

Só a partir dos anos sessenta do século XX começaram a aparecer os primeiros movimentos ambientalistas/ecológicos,<sup>2</sup> e conceitos tal como o “Desenvolvimento Sustentável” começaram a ser discutidos<sup>3</sup> e definidos.<sup>4</sup> Na sequência destes movimentos surgem as preocupações com a Indústria Química e o impacto que a produção, utilização e eliminação dos produtos químicos poderia ter na saúde humana e no meio ambiente. A tomada de consciência destes acontecimentos impôs a necessidade de mudar o modo de atuação e desenvolvimento da indústria química, com vista a torná-la mais sustentável.

Historicamente, a consciência ambiental não tem sido uma prioridade na síntese química. Isto porque a investigação de novos métodos de produção de químicos se encontra no início do processo químico, enquanto os problemas ambientais são tradicionalmente identificados no final deste processo (na eliminação de resíduos, etc.). Tanto que a química ambiental se focava particularmente na monitorização e remediação destes problemas.

Atualmente, sabe-se que uma maior atenção nas questões ambientais relacionadas com os processos de síntese, pode ter efeitos positivos na resolução dos problemas ambientais. Quando um químico desenvolve uma síntese está automaticamente a tomar decisões, sobre a utilização de substâncias perigosas, sobre a necessidade de tratamento especial dos resíduos ou produtos secundários perigosos, etc. A Química Verde surge como uma nova forma de olhar para os produtos e processos químicos, e minimizar/eliminar a utilização e produção de matérias-primas, produtos secundários e solventes tóxicos, e

consequentemente diminuir os efeitos negativos que os processos químicos poderão ter para a saúde humana e para o ambiente.

Nos anos noventa, a Química Verde (QV) foi definida por Paul Anastas e John Warner como “a criação, desenvolvimento e aplicação de produtos químicos e processos que reduzem/eliminam a utilização e a formação de substâncias perigosas”,<sup>1</sup> uma definição adotada pela IUPAC.<sup>5</sup>

### **1.1.1 Princípios da Química Verde**

Ao longo dos anos chegou-se a um consenso acerca dos princípios da química verde. Os “Doze Princípios da Química Verde” propostos por Anastas e Warner,<sup>1</sup> servem como base para a implementação da Química Verde tanto na indústria química como no ensino e investigação. Estes estão enunciados abaixo:

#### **1. Prevenção**

É preferível evitar a formação de resíduos do que tratá-los após a sua formação.

#### **2. Economia atômica**

Os métodos sintéticos devem ser desenvolvidos de modo a incorporar o maior número possível de átomos dos reagentes no produto final.

#### **3. Sínteses menos perigosas**

Sempre que possível, devem ser desenvolvidos métodos sintéticos que utilizem e originem substâncias com pouca ou nenhuma toxicidade para a saúde humana e para o ambiente.

#### **4. Produtos menos tóxicos**

Os produtos químicos devem ser desenvolvidos de modo a preservar a sua eficácia e simultaneamente reduzir a toxicidade.

#### **5. Uso de solventes e auxiliares seguros**

A utilização de substâncias auxiliares como solventes, agentes de separação/purificação e agentes secantes deve ser evitada ao máximo; quando inevitável, estas substâncias devem ser inócuas.

#### **6. Eficiência energética**

Os impactos ambientais e económicos da energia utilizada num processo químico devem ser considerados e minimizados.

**7. Fontes de matéria-prima renováveis**

Sempre que seja tecnicamente e economicamente praticável, devem ser utilizadas matérias-primas renováveis.

**8. Evitar formação de derivados**

Sempre que possível devem ser evitados processos que requeiram grupos protetores, proteção/desproteção ou modificações temporárias.

**9. Catálise**

Os catalisadores devem ser preferidos aos reagentes estequiométricos.

**10. Produtos químicos degradáveis**

Os produtos devem ser desenvolvidos de modo que, após a sua utilização, não permaneçam no ambiente e se degradem em produtos inócuos.

**11. Análise em tempo real para prevenção da poluição**

Os métodos analíticos devem ser desenvolvidos de modo a viabilizar a monitorização e controlo em tempo real de um processo, e a deteção de substâncias perigosas.

**12. Química inerentemente mais segura para a prevenção de acidentes**

As substâncias, assim como as condições da substância, utilizadas num processo químico devem ser escolhidas com vista a minimizar o potencial para acidentes químicos (incluindo derrames, explosões e incêndios).

Fundamentalmente, estes princípios visam facilitar a criação de mecanismos para minimizar o impacto ambiental da Química, sem afetar o seu progresso, e são usados como guia para o desenvolvimento de processos e produtos benignos para o ambiente.

**1.1.1. Métricas da Química Verde**

Para que exista realmente desenvolvimento da Química Verde é essencial medir e comparar a sustentabilidade dos diferentes processos químicos. Nos últimos anos têm sido propostas várias métricas que permitem quantificar a sustentabilidade de um processo e a sua aproximação aos princípios da Química Verde. A Economia Atómica (%EA) e o Fator-E, as duas métricas mais antigas, são as mais simples e mais utilizadas.<sup>6,7</sup> Mais tarde surgiram

as métricas holísticas, mais complexas, que utilizam um procedimento sistémico para analisar os vários parâmetros da sustentabilidade, o EcoScale e a Estrela Verde.<sup>8-10</sup>

### **Economia Atómica (%EA)**

Esta métrica é definida como a razão entre a massa molar do produto final e a soma das massas molares de todos os reagentes estequiométricos. Este cálculo simples, baseado na equação estequiométrica, permite avaliar a incorporação dos átomos dos reagentes no produto final, como um rendimento químico teórico. Neste sentido, a %EA deve ser o mais próximo possível de 100% para maximizar a sustentabilidade e respeitar o 2º princípio da Química Verde.

$$\%EA = \frac{MM(\text{produto})}{\sum MM(\text{reagentes})} \times 100$$

A grande vantagem desta métrica encontra-se no facto de ser aplicável ainda na conceção de uma síntese, sem necessitar de experimentação. Por outro lado despreza os solventes e auxiliares químicos utilizados o que pode ser considerado uma desvantagem.<sup>7</sup>

### **Fator-E (do inglês, *Environmental Factor, E-Factor*)**

Este parâmetro foca-se globalmente na produção de desperdício e calcula-se pela razão entre a massa de resíduos gerados e a massa total do produto final. Logo um Fator-E alto implica maior quantidade de resíduos e conseqüentemente um maior impacto ambiental. Idealmente tem um valor igual a 0.

$$\text{Fator E} = \frac{m(\text{resíduos totais})}{m(\text{produto})}$$

Ao contrário da economia atómica que apenas pode ser aplicada a passos individuais, este fator pode facilmente ser aplicado a um processo com múltiplos passos.<sup>11</sup> Por outro lado, esta métrica apenas tem em conta a massa de resíduos produzidos, atribuindo o mesmo peso a todos os tipos de resíduos. Contudo, 1 kg de cloreto de sódio não tem o mesmo impacto ambiental que 1 kg de diclorometano, algo que se deve ter em consideração.<sup>11</sup>

### **EcoScale**

O EcoScale surgiu como uma ferramenta para a avaliação das condições de uma reação química à escala laboratorial.<sup>8</sup> Nesta métrica são analisados 6 parâmetros gerais (rendimento, preço, segurança, instalação técnica, temperatura/tempo, isolamento e purificação, de modo a englobar todas as possíveis situações na preparação de uma experiência em química orgânica, e são atribuídos diferentes pontos de penalização (**Tabela 1.1**) à medida que o processo se afasta do ideal da Química Verde. É utilizada uma escala de 0 a 100, onde 100 representa uma reação ideal e 0 representa uma reação que falhou completamente.

$$\text{EcoScale} = 100 - \text{soma das penalizações individuais}$$

**Tabela 1.1** Pontos de penalização para cálculo da EcoScale (adaptado).<sup>8</sup>

Parâmetro	Pontos de penalização
1. Rendimento	(100-%rendimento) /2
2. Preço dos componentes da reação (para obter 10 mmol do produto final)	
Pouco dispendioso (<\$10)	0
Dispendioso (>\$10 e <\$50)	3
Muito dispendioso (>\$50)	5
3. Segurança <sup>a</sup>	
N (perigoso para o ambiente)	5
T (tóxico)	5
F (altamente inflamável)	5
E (explosivo)	10
F+ (extremamente inflamável)	10
T+ (extremamente tóxico)	10
4. Instalação técnica	
Instalação comum	0
Instrumentos controlados para a adição de químicos <sup>b</sup>	1
Técnica de ativação não convencional <sup>c</sup>	2
Equipamento de pressão, > 1 atm <sup>d</sup>	3
Qualquer material de vidro especial adicional	1
Atmosfera de gás inerte	1
Caixa de luvas	3
5. Temperatura/tempo	
Temperatura ambiente, < 1 h	0
Temperatura ambiente, < 24 h	1
Aquecimento, < 1 h	2
Aquecimento, > 1 h	3
Arrefecimento a 0 °C	4
Arrefecimento, < 0 °C	5

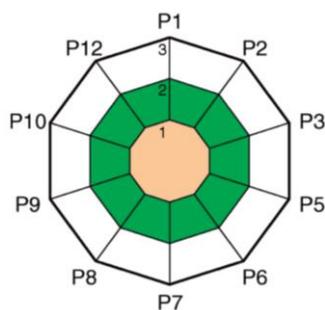
6. Isolamento e purificação	
Nenhum	0
Arrefecimento a temperatura ambiente	0
Adição de solvente	0
Filtração simples	0
Remoção do solvente com p.e. < 150 °C	0
Cristalização e filtração	1
Remoção do solvente com p.e. > 150 °C	2
Extração em fase sólida	2
Destilação	3
Sublimação	3
Extração líquido-líquido <sup>c</sup>	3
Cromatografia clássica	10

<sup>a</sup>Com base nos símbolos de risco. <sup>b</sup>Funil de adição, bomba de seringa, regulador de pressão, etc. <sup>c</sup>Irradiação de microondas, ativação fotoquímica ou por ultrassons, etc. <sup>d</sup>scCO<sub>2</sub>, equipamento de hidrogenação a alta pressão, etc. <sup>e</sup>Se aplicável, o processo inclui a secagem do solvente com um agente secante e filtração do mesmo.

Após o cálculo, as reações são classificadas segundo o valor obtido para o EcoScale: >75 (excelente), <50 (aceitável) e <50 (inadequado).

### Estrela Verde (EV)

Esta métrica semi-quantitativa foi apresentada em 2010, para a avaliação da sustentabilidade global de uma reação química para cada princípio da Química Verde através de critérios pré-definidos. Esta análise é seguida da representação gráfica dos resultados numa estrela, onde o número de pontas corresponde ao número de princípios considerados. Numa escala de 1 a 3 (valor mínimo a máximo de sustentabilidade, respetivamente) é atribuída uma “pontuação” ao cumprimento de cada um dos princípios considerados, que é representada por uma distância ao centro da estrela. A área da estrela indica a sustentabilidade do processo, logo num gráfico Estrela Verde quanto maior a área mais sustentável será a reação (**Figura 1.1**).<sup>9,12</sup>



**Figura 1.1** Gráfico Estrela Verde. Cada princípio é representado pela sua linha radial, identificada como P1 a P12 (P4 e P11 não estão incluídos). A pontuação correspondente a cada princípio é refletida pela distância ao centro da estrela e pode ser 1, 2, ou 3. Neste exemplo, cada princípio tem uma pontuação de 2.<sup>12</sup>

A construção da EV começa pela análise do protocolo e o registo de todas as substâncias envolvidas (matérias-primas, produtos, produtos secundários, substâncias auxiliares e, se possível, resíduos). De seguida, recolhem-se os símbolos de risco e informação que permita identificar se as substâncias são renováveis e se se degradam em produtos inócuos. A partir destes dados, cada substância é classificada numa escala de 1 a 3 através de critérios definidos (Ver **Tabela 1.2-Tabela 1.4**).

**Tabela 1.2** Riscos para a saúde humana e ambiente das substâncias envolvidas (adaptado).<sup>9</sup>

Riscos	Símbolos de Risco	Pontuação (P)
Saúde	C – corrosivo	3
	T – tóxico	
	T+ - muito tóxico	
	Xi – irritante	2
	Xn – nocivo	1
	Sem indicação	
Ambiente	N – perigoso para o ambiente	3
	Sem indicação	1

**Tabela 1.3** Risco de potencial acidente químico devido às substâncias envolvidas (adaptado).<sup>9</sup>

Riscos	Símbolos de Risco	Pontuação (P)
Saúde	C – corrosivo	3
	T – tóxico	
	T+ - muito toxico	
	Xi – irritante	2
	Xn – nocivo	1
	Sem indicação	
Inflamabilidade	F – altamente inflamável	3

	F+ - extremamente inflamável Sem indicação	1
Reatividade	E – explosivo	3
	O – agente oxidante	3
	Sem indicação	1

**Tabela 1.4** Degradabilidade e renovabilidade das substâncias envolvidas (adaptado).<sup>9</sup>

Características	Critério	Pontuação (P)
Degradabilidade	Não degradável e pode não ser tratado para tornar as substâncias degradáveis em produtos inócuos.	3
	Não degradável, mas pode ser tratado para tornar as substâncias degradáveis em produtos inócuos	2
Renovabilidade	Não renovável	3
	Renovável	1

A Estrela Verde é então construída atribuindo uma pontuação de 1, 2 ou 3 aos princípios com base nos parâmetros apresentados na **Tabela 1.5**. Os princípios 4 e 11 são frequentemente excluídos dos gráficos Estrela Verde uma vez que as experiências didáticas raramente incluem a preparação de produtos novos à qual estes princípios se aplicam, resultando assim numa estrela de 10 pontas. Em alguns casos, quando se tratam de experiências químicas que não envolvem as sínteses, na EV são excluídos os princípios 2, 3, 8 e 9, e o gráfico passa a ter 6 pontas.<sup>9</sup> Apesar de este trabalho não se tratar de uma experiência didática, a toxicidade dos novos compostos não foi testada, pelo que no cálculo da Estrela Verde tanto o princípio 4 como o princípio 11 são excluídos.

**Tabela 1.5** Critérios e pontuação (P) para construir a Estrela Verde (adaptado).<sup>9</sup>

Princípio da QV	Critério	P
P1 – prevenção	O desperdício é inócuo (S=1, <b>Tabela 1.2</b> )	3
	O desperdício envolve um risco moderado para a saúde humana e ambiente (S=2, <b>Tabela 1.2</b> , para pelo menos uma substância)	2
	O desperdício envolve um risco elevado para a saúde humana e ambiente (S=3, <b>Tabela 1.2</b> , para pelo menos uma substância)	1
P2 – economia atômica	Reações sem excesso de reagentes (<10%) e sem formação de produtos secundários	3
	Reações sem excesso de reagentes (<10%) e com formação de produtos secundários	2

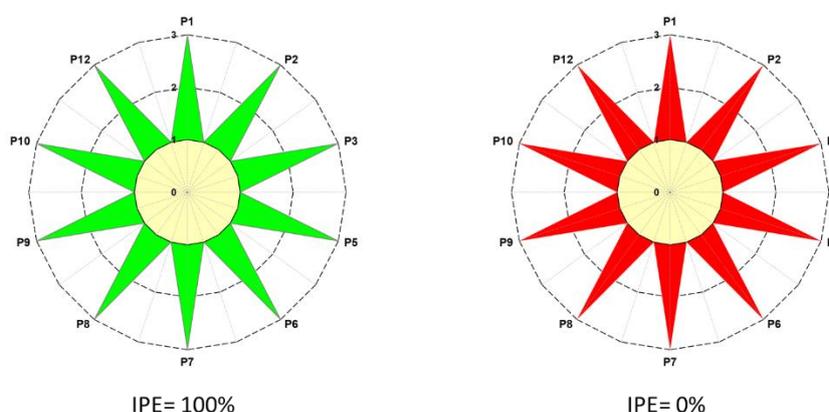
	Reações com excesso de reagentes (>10%) e sem formação de produtos secundários	2
	Reações com excesso de reagentes (>10%) e com formação de produtos secundários	1
P3 – sínteses químicas menos perigosas	Todas as substâncias envolvidas são inócuas (S=1, <b>Tabela 1.2</b> )	3
	Todas as substâncias envolvidas têm um risco moderado para a saúde humana e ambiente (S=2, <b>Tabela 1.2</b> , para pelo menos uma substância)	2
	Pelo menos uma das substâncias envolvidas tem um risco elevado para a saúde humana e ambiente (S=3, <b>Tabela 1.2</b> , para pelo menos uma substância)	1
P5 – solventes e substâncias auxiliares mais seguras	Os solventes e substâncias auxiliares não são utilizados, mas se forem são inócuos (S=1, <b>Tabela 1.2</b> )	3
	Os solventes ou/e substâncias auxiliares são utilizados, mas têm um risco moderado para a saúde humana e ambiente (S=2, <b>Tabela 1.2</b> , para pelo menos uma substância)	2
	Pelo menos um solvente ou substância auxiliar tem um alto risco para a saúde humana e ambiente (S=3, <b>Tabela 1.2</b> )	1
P6 – maior eficiência energética	Temperatura e pressão ambiente	3
	Pressão ambiente e temperatura entre 0 ° e 100 °C quando arrefecimento ou aquecimento é necessário	2
	Pressão diferente da pressão ambiente e /ou temperatura >100°C ou inferior a 0°C	1
P7 – utilizar matérias-primas reutilizáveis	Todas as substâncias envolvidas são renováveis (S=1, <b>Tabela 1.4</b> )	3
	Pelo menos uma das substâncias envolvidas é renovável, desprezando a água (S=1, <b>Tabela 1.4</b> )	2
	Nenhuma das substâncias é renovável, desprezando a água (S=3, <b>Tabela 1.4</b> )	1
P8 – reduzir derivados	Não são usadas derivatizações	3
	Apenas uma derivatização ou operação semelhante é utilizada	2
	Mais do que uma derivatização ou operações semelhantes são utilizadas	1
P9 - catalisadores	Os catalisadores não são utilizados e se forem são inócuos (S=1, <b>Tabela 1.2</b> )	3
	Os catalisadores são utilizados, mas têm um risco moderado para a saúde humana e ambiente (S=2, <b>Tabela 1.2</b> )	2
	Os catalisadores são utilizados e têm um risco elevado para a saúde humana e ambiente (S=3, <b>Tabela 1.2</b> )	1
P10 – produtos degradáveis	Todas as substâncias são degradáveis e quebram-se em produtos inócuos (S=1, <b>Tabela 1.4</b> )	3
	Todas as substâncias não degradáveis podem ser tratadas para se tornarem degradáveis em produtos inócuos (S=2, <b>Tabela 1.4</b> )	2

	Pelo menos uma substância é não degradável nem pode ser tratada para que se torne degradável em produtos inócuos (S=3, <b>Tabela 1.4</b> )	1
P12 – química segura para prevenção de acidentes	Substâncias têm um risco baixo de causar acidentes químicos (S=1, <b>Tabela 1.3</b> )	3
	Substâncias têm um risco moderado de causar acidentes químicos (S=2, <b>Tabela 1.3</b> , para pelo menos uma substância)	2
	Substâncias têm um risco elevado de causar acidentes químicos (S=3, <b>Tabela 1.3</b> , para pelo menos uma substância)	1

Para a comparação de diferentes Estrelas Verdes pode ser calculado o Índice de Preenchimento da Estrela (IPE), correspondente à percentagem de área verde na estrela relativamente à área máxima de uma de estrela.

$$\text{IPE} = (\text{área verde da estrela}/\text{área máxima da estrela verde}) \times 100$$

Na **Figura 1.2** estão representados os gráficos Estrela Verde de sustentabilidade máxima e de sustentabilidade mínima, e os respetivos IPE.

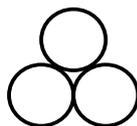


**Figura 1.2** Gráfico Estrela Verde de máxima (à esquerda) e mínima (à direita) sustentabilidade.

### 1.1.2. Mecanoquímica

Uma reação mecanoquímica é definida como “ uma reação química induzida pela absorção direta de energia mecânica”.<sup>13</sup> Assim, a mecanoquímica refere-se à área da química responsável pelo estudo destas reações,<sup>14,15</sup> em semelhança à fotoquímica, termoquímica e

eletroquímica, que se focam em reações induzidas por luz, calor ou potencial elétrico, respectivamente. A energia mecânica pode ser introduzida no sistema através de diferentes modos de ação mecânica (impacto, compressão, cisalhamento, fricção, moagem, etc.). O símbolo para a mecanoquímica nas equações químicas (**Figura 1.3**) foi proposto por Hanusa em 2020.<sup>16</sup>



**Figura 1.3** Símbolo para as reações mecanoquímicas.<sup>16</sup>

As primeiras referências históricas da utilização da mecanoquímica são encontradas em tecnologias primitivas, utilizadas para moer sementes e trigo, para processar materiais de construção, para preparar medicamentos, etc. O tradicional almofariz e pilão é um instrumento que aparece consistentemente na história da Humanidade. Este já utilizado na Idade da Pedra e ainda atualmente, é considerado um dos primeiros equipamentos de mecanoquímica.<sup>15,17,18</sup> No entanto, instrumentos como este estão dependentes de fatores humanos e ambientais, dificultando a reprodutibilidade dos resultados.<sup>19,20</sup>

De modo a contornar esta situação, foram criados processos/equipamentos automatizados, tal como o moinho de bolas, que consiste num vaso fechado com bolas no interior que levam a cabo o processo de moagem. Estes equipamentos podem ser classificados com base no tipo de moagem: os moinhos de bolas vibratórios, nos quais os vasos são agitados a uma dada frequência; e os moinhos de bolas planetários, nos quais os vasos giram em função de um eixo central e, ao mesmo tempo giram à volta do seu próprio eixo, criando forças centrífugas (**Figura 1.4**).<sup>21</sup>



**Figura 1.4** Imagens de (a) Moinho de bolas vibratório Retsch MM 400.<sup>22</sup> (b) Moinho de bolas planetário Retsch MM 100CM.<sup>23</sup>

Nos últimos anos, a mecanoquímica tem-se revelado uma tecnologia promissora na área da química. Em 2019, foi identificada pela IUPAC como uma das 10 tecnologias emergentes com potencial para tornar o planeta mais sustentável.<sup>24</sup> Nas áreas da química orgânica,<sup>25</sup> química inorgânica,<sup>18</sup> química dos organometálicos,<sup>16</sup> catálise, engenharia de cristais e química supramolecular<sup>26,27</sup> tem crescido o interesse pela aplicação da mecanoquímica.

Na área da síntese química, esta técnica é reconhecida, não só como um método para reduzir ou evitar completamente a utilização de solventes, mas também como uma ferramenta para a descoberta de produtos/processos que não são possíveis de obter nas reações em condições convencionais (i.e., utilizando solventes/em solução)<sup>28</sup>: modificar ou melhorar a seletividade,<sup>29</sup> encurtar o tempo de reação e aumentar o rendimento.<sup>30</sup>

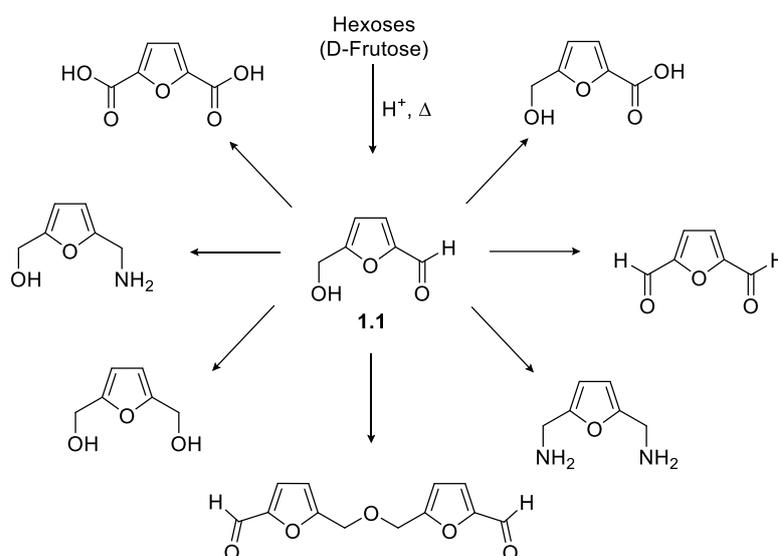
## 1.2. Furanos

O sétimo princípio da QV afirma que “devem ser utilizadas matérias-primas renováveis, sempre que seja técnica e economicamente praticável”, no entanto, a produção de produtos orgânicos a partir de matérias-primas renováveis é ainda hoje, com muito poucas exceções, impraticável tanto técnica com economicamente.

À medida que as reservas fósseis se esgotam e o impacto que estas têm no ambiente se acumula, é absolutamente necessário explorar novas fontes de matéria sustentáveis, como a biomassa.<sup>31,32</sup> A biomassa engloba uma ampla variedade de compostos, desde biopolímeros, a lípidos ou açúcares, tendo os últimos um papel significativo na formação dos furanos e derivados.<sup>33</sup>

O 5-hidroximetilfurfural (HMF) e o furfural, dois derivados do furano, podem ser obtidos a partir da desidratação de hexoses e pentoses, respetivamente.<sup>34</sup>

O processo de preparação do hidroximetilfurfural (**1.1**) envolve o tratamento ácido de polímeros de hexoses (tais como a frutose, glucose ou celulose) sob temperaturas relativamente elevadas, resultando na sua desidratação. Este composto é considerado uma das mais promissoras moléculas de plataforma,<sup>34,35</sup> particularmente para a síntese de dialdeídos, éteres, amino-álcoois, e outros intermediários orgânicos com interesse químico.<sup>33</sup> No **Esquema 1.1** encontram-se alguns exemplos de compostos obtidos a partir do HMF.



**Esquema 1.1** Exemplos da reatividade do hidroximetilfurfural (adaptado).<sup>34</sup>

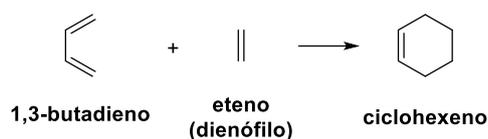
O processo de preparação do furfural (**1.2**), em semelhança ao HMF, envolve o tratamento ácido de polímeros de pentoses sob temperaturas elevadas, levando à sua desidratação. Estes polímeros são constituintes de múltiplos desperdícios agrícolas como as espigas de milho, cascas de aveia ou cavacos de madeira.

A química do furfural é altamente explorada, permitindo a produção de uma ampla gama de produtos químicos versáteis através de reações simples e diretas (**Esquema 1.2**): (a) hidrogenação; (b) aminação reductiva; (c) oxidação; (d) reação de Perkin; (e) condensação aldólica; ou (f) descarbonilação.



### 1.3. Reações de Diels-Alder

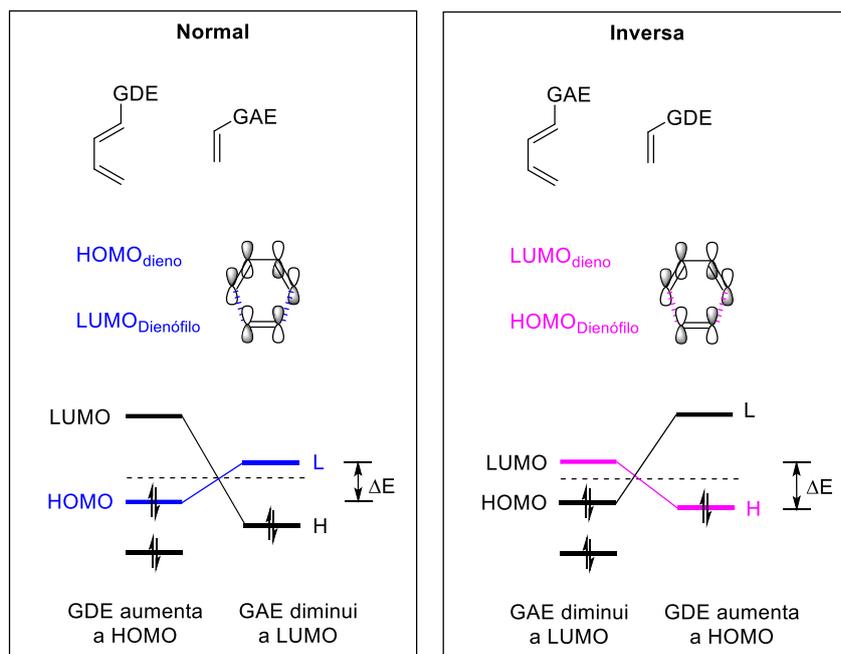
Formalmente a reação de Diels-Alder descreve a adição de um 1,3-dieno e um dienófilo para gerar um sistema de anel de seis membros (**Esquema 1.3**), com uma ou duas ligações duplas dependendo do dienófilo utilizado.<sup>43</sup>



**Esquema 1.3**

Esta reação é desde a sua primeira descrição, em 1928 por Otto Diels e Kurt Alder, um dos mais importantes métodos de síntese, devido à excelente quimio- e regioseletividade e alta eficiência atômica. Além disso, permite a síntese de moléculas complexas a partir de materiais de partida simples, especialmente nos casos em que o dieno e o dienófilo são formados *in situ*.<sup>43</sup>

As reações de Diels-Alder (DA) podem ser classificadas em dois tipos de cicloadições, segundo as energias relativas das orbitais moleculares fronteira do dieno e do dienófilo no modelo das orbitais moleculares de Hückel: (a) reação de DA normal, é favorecida pela presença de grupos substituintes dadores de elétrons (GDE) no dieno e grupos substituintes atratores de elétrons (GAE) no dienófilo. Segundo a Teoria das Orbitais Moleculares (TOM), esta cicloadição pode ser controlada pela interação  $\text{HOMO}_{\text{dieno}} - \text{LUMO}_{\text{dienófilo}}$  entre os dienos nucleófilos e os dienófilos eletrófilos; a reação de Diels-Alder inversa (b), favorecida por GAE no dieno e GDE no dienófilo, é dominada pela interação  $\text{LUMO}_{\text{dieno}} - \text{HOMO}_{\text{dienófilo}}$  (**Figura 1.6**).<sup>44,45</sup>



**Figura 1.6** Tipos de reações Diels-Alder (adaptado).<sup>46</sup>

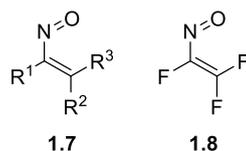
Através da inserção de heteroátomos (tais como o oxigénio, nitrogénio, enxofre, etc.) no componente  $4\pi$  (como no caso dos nitroso-alquenos) ou no componente  $2\pi$  podem ser obtidas uma gama variada de heterocíclos, através da designada reação de hetero-Diels-Alder. Quando o dienófilo e dieno são exclusivamente constituídos por carbono a reação é denominada homo-Diels-Alder.

Acima de tudo, o amplo alcance da reação de Diels-Alder permite sintetizar uma multitude de diferentes compostos com estruturas importantes, assim como intermediários muito úteis na síntese de sistemas cíclicos e acíclicos.

### 1.3.1. Reações de hetero-Diels-Alder de nitroso-alquenos

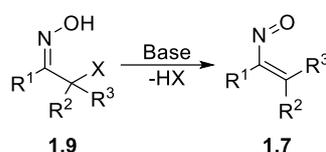
A reação de hetero-Diels-Alder de nitroso-alquenos é uma estratégia sintética que permite obter uma variedade de ciclo-adutos com diversos substituintes.

Os nitroso-alquenos (**1.7**) são espécies intermediárias que atuam como heterodienos devido ao seu carácter eletrófilo. Em consequência da sua instabilidade poucos nitroso-alquenos conseguem ser isolados, o 1,1,2-trifluoro-2-nitrosoeteno (**1.8**) foi a primeira espécie estável a ser isolada (**Figura 1.7**).



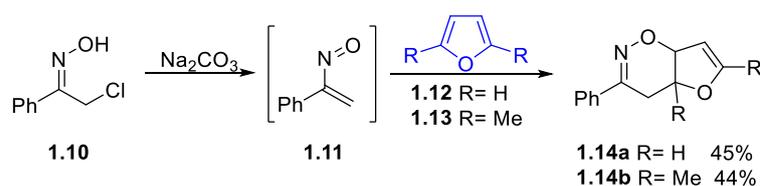
**Figura 1.7** Estrutura dos intermediários nitroso-alquenos.

Os nitroso-alquenos são gerados *in situ*, a estratégia mais utilizada é a desidrohalogenação de  $\alpha$ -halo-oximas na presença de uma base inorgânica como o carbonato de sódio (**Esquema 1.4**).



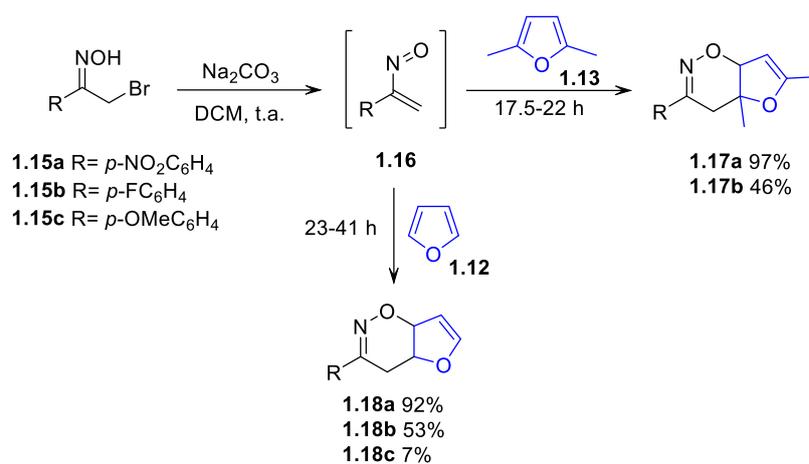
**Esquema 1.4**

Desde os anos 70 que as reações de hetero-Diels-Alder entre nitroso-alquenos e compostos heterocíclicos ou olefinas nucleofílicas têm sido extensivamente estudadas, com nitroso-alquenos contendo diversos grupos substituintes. O trabalho pioneiro de Gilchrist *et al.* em 1979 explorou as reações de cicloadição dos nitroso- e azo-alquenos, gerados *in situ* a partir de  $\alpha$ -cloro-oximas e carbonato de sódio, com o furano, o 2,5-dimetilfurano e outros dienos. Os ciclo-aductos, as furo-oxazinas (**1.14**), foram obtidos com rendimentos moderados (**Esquema 1.5**).<sup>47</sup>



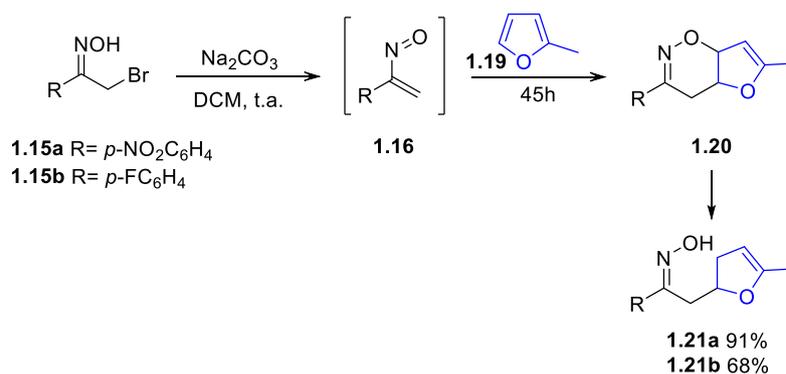
**Esquema 1.5**

Em 2017, Alves *et al.* descreveram a reação hetero-Diels-Alder de diferentes nitroso-alquenos (**1.16**) com o furano e com o 2,5-dimetilfurano. Em semelhança a Gilchrist *et al.*, os compostos **1.16** foram gerados *in situ* a partir de  $\alpha$ -bromo-oximas (**1.15**) e  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Partindo das oximas **1.15a**, **1.15b** e **1.15c** foram geradas as furo-oxazinas correspondentes (**1.17** e **1.18**) com bons rendimentos (**Esquema 1.6**).<sup>48</sup>



Esquema 1.6

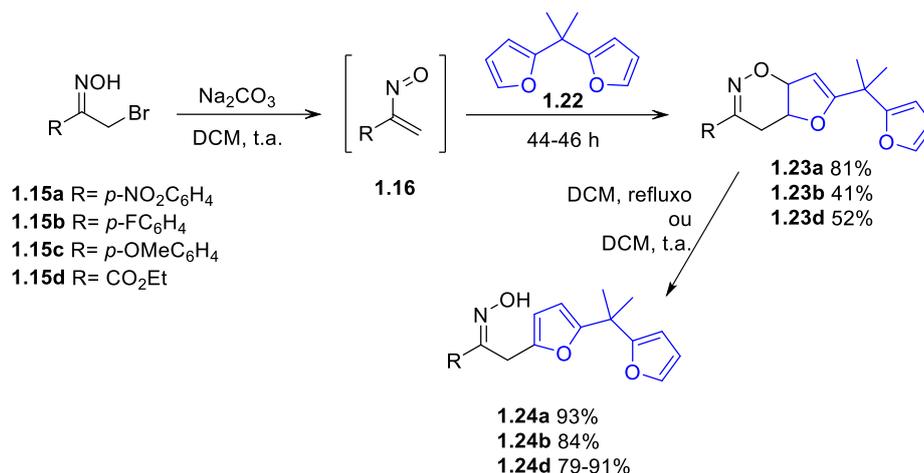
Estas reações têm se revelado um método de síntese eficaz para a obtenção, não só de furo-oxazinas, mas também de oximas de cadeia aberta, ambos intermediários sintéticos valiosos de vários compostos. Ainda no mesmo estudo de Alves *et al.*, a desidro-halogenação das oximas (**1.15**) na presença do 2-metilfurano (**1.19**) originou as furo-oxazinas esperadas **1.20**, no entanto, estes ciclo-aductos sofreram reações de abertura do anel com rearomatização do anel furano, resultando nas oximas de cadeia aberta (**1.21**), obtidas com bons rendimentos (**Esquema 1.7**).



Esquema 1.7

Em 2015, as reações de hetero-Diels-Alder de nitrosoalquenos foram estendidas a um outro dienófilo, o bisfurano **1.22**. Os bis-(furan-2-il)metanos são importantes moléculas de plataforma em síntese orgânica. Estes compostos constituídos por dois anéis furano unidos por uma ponte metilénica na posição  $\alpha$ , são sintetizados através da condensação da

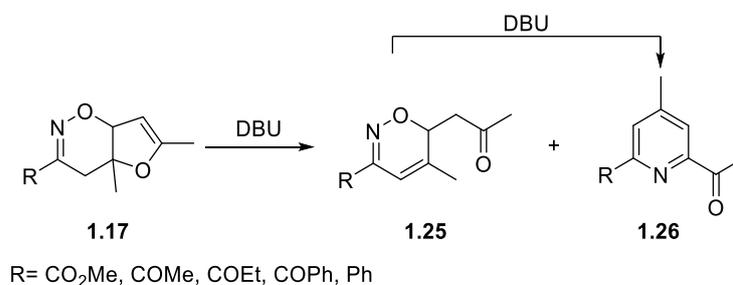
acetona com o furano com catalise ácida.<sup>49</sup> Sob condições de reação típicas, Lopes *et al.* obtiveram 1,2-furo-oxazinas (**1.23**), com rendimentos moderados a bons. Estes ciclo-adutos em diclorometano em agitação à temperatura ambiente, ou em refluxo, são transformados nas respetivas oximas de cadeia aberta (**1.24**) com rendimentos elevados, através da abertura do anel da 1,2-furo-oxazina e consequente rearomatização do anel furano.<sup>50</sup> Em 2017, o estudo foi expandido para diferentes nitroso-alquenos (**Esquema 1.8**).<sup>48</sup>



**Esquema 1.8**

Adicionalmente, existem vários estudos na literatura sobre a reatividade das furo-oxazinas. Em 1987, Gilchrist *et al.* exploraram a reatividade dos compostos heterocíclicos derivados do 2,5-dimetilfurano **1.17** com a base 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), resultando na formação de 6*H*-oxazinas (**1.25**), assim como 2-acetilpiridinas (**1.26**). (**Tabela 1.6**).<sup>51</sup>

**Tabela 1.6.** Reações de furo-oxazinas com DBU.<sup>51</sup>

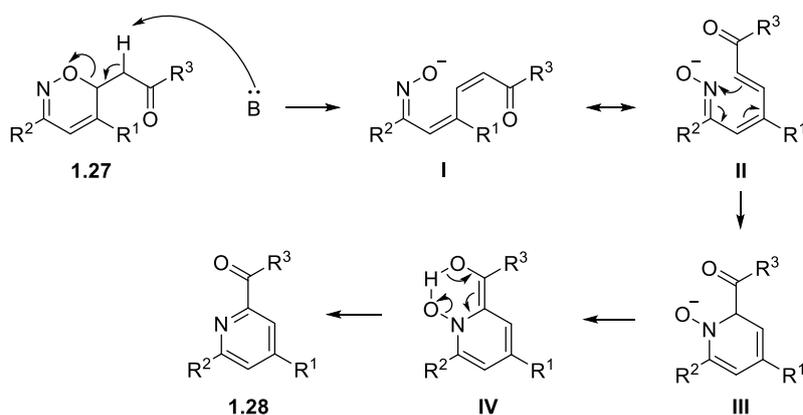


Reação	1.17	Condições de reação	Rendimento
			1.25
			1.26

1	<b>a</b> CO <sub>2</sub> Me	DCM, t.a., 16 h, N <sub>2</sub>	-	84-88%
2	<b>b</b> COMe	DCM, t.a., 16 h	-	83%
3	<b>c</b> COEt	DCM, t.a., 24 h	-	42%
4	<b>d</b> COPh	DCM, t.a., 24 h	-	69%
5	<b>e</b> Ph	DCM, refluxo, 72 h	63%	14%

Partindo de **1.17a-d**, foram isoladas as piridinas correspondentes (**1.26a-d**) com rendimentos moderados a elevados. Apenas a furo-oxazina **1.17e**, mais resistente à abertura de anel catalisada pela base, reagiu de modo diferente, originando uma mistura de produtos, a 6*H*-oxazina (**1.25e**) como produto maioritário e a piridina (**1.26e**), como produto minoritário.

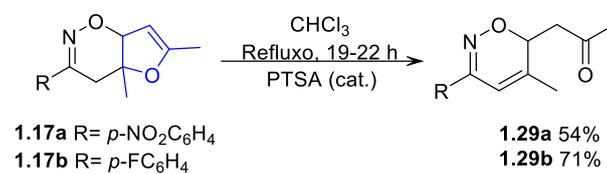
Após vários estudos, Gilchrist *et al.* identificaram as 6*H*-oxazinas (**1.25**) como compostos intermediários na conversão das furo-oxazinas (**1.17**) em piridinas (**1.26**). Esta afirmação foi fundamentada não só pelo isolamento do composto **1.25e**, como também pelo estudo da reação de **1.17a** com o ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA), que originou a respetiva 6*H*-oxazina (**1.25a**), que pôde então ser convertida na piridina (**1.26a**) por reação com DBU à temperatura ambiente. O mecanismo geral do rearranjo das 6*H*-oxazinas (**1.27**) em 2-acetilpiridinas (**1.28**) catalisado por base, proposto por Gilchrist e colaboradores, encontra-se representado no **Esquema 1.9**.



**Esquema 1.9**

Esta reatividade foi também estudada por Alves *et al.*, foi observado que as furo-oxazinas derivadas do 2,5-dimetilfurano (**1.17**), na presença de quantidades catalíticas de PTSA são transformadas nas 6*H*-oxazinas (**1.29**) correspondentes através de uma reação de

eliminação seguida de uma reação de abertura do anel furano, com rendimentos moderados a elevados (**Esquema 1.10**).<sup>48</sup>



**Esquema 1.10**

# CAPÍTULO II

## Resultados e Discussão

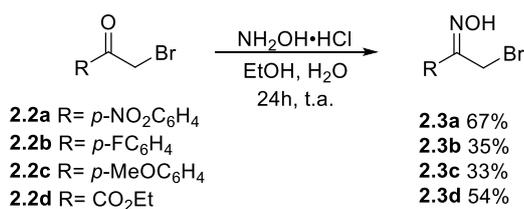






A síntese do composto bromado **2.2d** não foi necessária uma vez que este está disponível comercialmente.

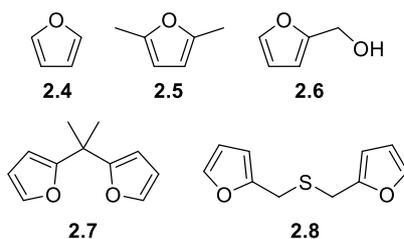
As oximas, precursores dos nitroso-alquenos, foram preparadas seguindo um procedimento descrito na literatura. A condensação dos compostos carbonílicos  $\alpha$ -bromados **2.2a**, **2.2b**, **2.2c** e **2.2d** em etanol, com o hidrocloreto de hidroxilamina em água, à temperatura ambiente durante 24 horas, originou as oximas correspondentes (**2.3a-d**) com rendimentos de 67%, 35%, 33% e 54%, respetivamente (**Esquema 2.2**).



**Esquema 2.2**

### 2.1.2. Síntese de furanos

Para o estudo das reações hetero-Diels-Alder dos nitroso-alquenos foram utilizados cinco furanos, representados na **Figura 2.1**: o furano (**2.4**), o 2,5-dimetilfurano (**2.5**), o 2-hidroximetilfurano (**2.6**), o 2,2'-(propano-2,2-diil)difurano (**2.7**) e o bis(furan-2-ilmetil)sulfano (**2.8**).

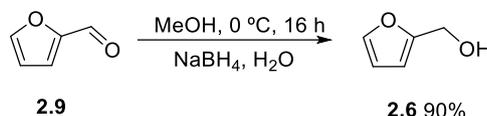


**Figura 2.1** Estruturas dos furanos utilizados: o furano (**2.4**), o 2,5-dimetilfurano (**2.5**), o 2-hidroximetilfurano (**2.6**), o 2,2'-(propano-2,2-diil)difurano (**2.7**) e o bis(furan-2-ilmetil)sulfano (**2.8**).

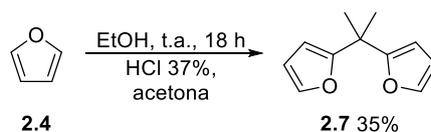
Os dois primeiros foram obtidos comercialmente e os restantes foram sintetizados seguindo métodos descritos na literatura.

O 2-hidroximetilfurano foi preparado a partir da adição lenta de boro-hidreto de sódio,  $\text{NaBH}_4$ , a uma solução de furfural (**2.9**) em metanol arrefecida num banho de gelo.

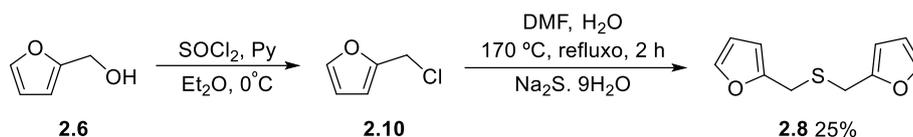
Após agitação à temperatura ambiente durante 16 horas, *quenching* com H<sub>2</sub>O, extração da fase orgânica com éter etílico e secagem com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, o composto **2.6** foi obtido com 90% de rendimento (**Esquema 2.3**).

**Esquema 2.3**

O bisfurano **2.7** foi sintetizado partindo de uma solução de furano em etanol à qual foi adicionada ácido clorídrico 37% e acetona. Após 18 horas em agitação à temperatura ambiente, a fase orgânica foi extraída com éter etílico e lavada com uma solução de NaHCO<sub>3</sub>, e posteriormente purificada por cromatografia em coluna. O composto **2.7** foi obtido com um rendimento de 35% (**Esquema 2.4**).

**Esquema 2.4**

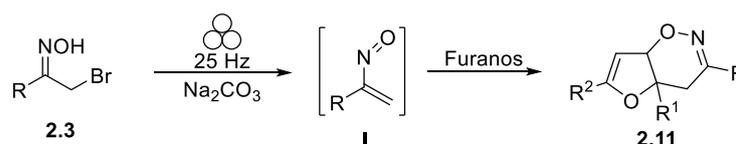
Por último, o bis(furan-2-ilmetil)sulfano foi sintetizado em 2 passos. No primeiro, a uma solução de 2-hidroxi-metilfurano (**2.6**) e piridina em éter etílico, arrefecida a 0 °C, foi adicionada uma solução de cloreto de tionilo em éter dietílico, gota a gota. Após 2 horas em agitação à temperatura ambiente, o sal de piridina foi filtrado e a solução reacional foi lavada com uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>. No segundo passo, a uma solução de dimetilformamida (DMF) a 170 °C adicionou-se simultaneamente, após remoção do aquecimento, uma solução de sulfeto de sódio em H<sub>2</sub>O aquecida e uma solução do furano clorometilado **2.10** obtido anteriormente em DMF. Após agitação em refluxo durante 2 horas, a fase orgânica foi extraída com acetato de etilo e lavada com uma solução saturada de NaCl. O composto **2.8** foi purificado por cromatografia em coluna e obtido com um rendimento de 25% (**Esquema 2.5**).



Esquema 2.5

## 2.2. Reações hetero-Diels-Alder de nitroso-alquenos e furanos por ação mecânica

Após a preparação dos precursores para as reações de hetero-Diels-Alder, explorou-se a reatividade dos nitroso-alquenos com os furanos (**Esquema 2.6**). Os nitroso-alquenos (**I**) são preparados *in situ* através do tratamento das  $\alpha$ -bromo-oximas (**2.3**) com carbonato de sódio ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ).



Esquema 2.6

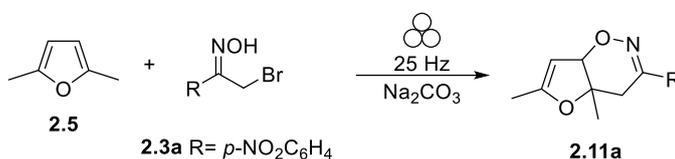
### 2.2.1. Reação hetero-Diels-Alder modelo

O primeiro desafio deste trabalho foi determinar as condições reacionais ideais para as sínteses sob ação mecânica no moinho de bolas. Esta reatividade em condições de mecanoquímica até à data nunca foi estudada, pelo que se procurou adaptar os procedimentos convencionais da literatura a esta técnica. Em 2017, Alves e colaboradores exploraram as reações de hetero-Diels-Alder das oximas **2.3a** e **2.3b** utilizando 2,5-dimetilfurano como dienófilo. As furo-oxazinas foram obtidas utilizando um excesso do derivado do furano (2 equivalentes) em diclorometano (DCM), ao qual foi adicionada a oxima (1 equiv.) e 5 equivalentes da base  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ .<sup>48</sup> Procurámos então aproximar estas reações aos princípios da Química Verde, e para além da eliminação de solventes, minimizar a quantidade de reagentes utilizados sem afetar significativamente o rendimento da reação.

Com este objetivo em mente, foram avaliados os rendimentos da reação hetero-Diels-Alder ao variar as quantidades de oxima, de base e o tempo de reação utilizando **2.3a** e o

2,5-metilfurano (**2.5**). Na **Tabela 2.1** apresentam-se as condições de reação e os rendimentos obtidos.

**Tabela 2.1** Otimização das condições para a síntese de furo-oxazinas a partir do 2,5-dimetilfurano.



Reação	Oxima	Massa de oxima (mg)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (equiv)	Tempo (min)	Freq (Hz)	η 2.11 (%)
1	<b>2.3a</b>	25	5	30	25	49
2	<b>2.3a</b>	100	5	30	25	96
3	<b>2.3a</b>	100	1	30	25	97

A furo-oxazina **2.6a** foi sintetizada com uma frequência de vibração de 25 Hz e utilizando um jarro de aço de 10 mL de capacidade e duas bolas de aço com 7 mm de diâmetro. Em todos os casos, após a adição de uma pequena quantidade de solvente (acetato de etilo) para remover o composto do jarro do moinho e uma filtração simples da base, o produto **2.11a** foi obtido sem purificação posterior (cromatografia em coluna). O controle das reações foi efetuado por TLC e após 30 minutos de reação verificou-se a existência de apenas uma mancha no TLC, correspondente ao produto, e o consumo completo da oxima de partida.

Numa primeira instância utilizaram-se 25 mg da oxima **2.3a** e 5 equivalentes da base Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, a furo-oxazina correspondente foi obtida com um rendimento de 49% (Reação 1, **Tabela 2.1**).

De seguida, utilizaram-se 100 mg de oxima e 5 equivalentes de base (Reação 2, **Tabela 2.1**). Nestas condições foi registado um aumento significativo do rendimento da reação, obtendo-se **2.11a** com um rendimento bastante elevado de 96%.

Sempre com o objetivo de tornar a reação o mais sustentável possível, mantiveram-se as 100 mg de oxima e foi reduzida a quantidade de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> para 1 equivalente (Reação 3, **Tabela 2.1**). Apesar da redução não foi observada uma alteração do rendimento da reação, tendo o composto **2.11a** sido obtido com um rendimento de 97%. Assim, estas condições reacionais foram escolhidas como a referência para as próximas reações hetero-Diels-Alder entre os nitroso-alquenos e os furanos, a realizar ao longo deste Capítulo. O controle das reações foi igualmente efetuado por TLC a cada 30 minutos de reação.

### 2.2.2. Aplicabilidade com outros nitroso-alquenos

Uma vez estabelecidas as condições reacionais de referência para as transformações mecanoquímicas, o próximo passo consistiu em avaliar a reatividade de outros nitroso-alquenos nas condições da reação modelo, **Tabela 2.2**. O controlo das reações foi efetuado por TLC a cada 30 minutos de reação, até observar-se o consumo completo da oxima de partida (reagente limitante).

**Tabela 2.2** Reações de hetero-Diels-Alder de nitroso-alquenos com o 2,5-dimetilfurano.

$\text{2.5} + \text{R-CH=NOH-CH}_2\text{-Br} \xrightarrow[\text{Na}_2\text{CO}_3]{25 \text{ Hz}}$ 
 $\text{2.11}$

**2.3b** R = *p*-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
**2.3c** R = *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
**2.3d** R = CO<sub>2</sub>Et

Reação	Oxima	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (equiv)	Tempo (min)	Freq (Hz)	η 2.11 (%)
1	<b>2.3b</b>	1	30	25	90
2	<b>2.3c</b>	1	30	25	[a]
3	<b>2.3c</b>	1	60	25	[a]
4	<b>2.3d</b>	1	30	25	98

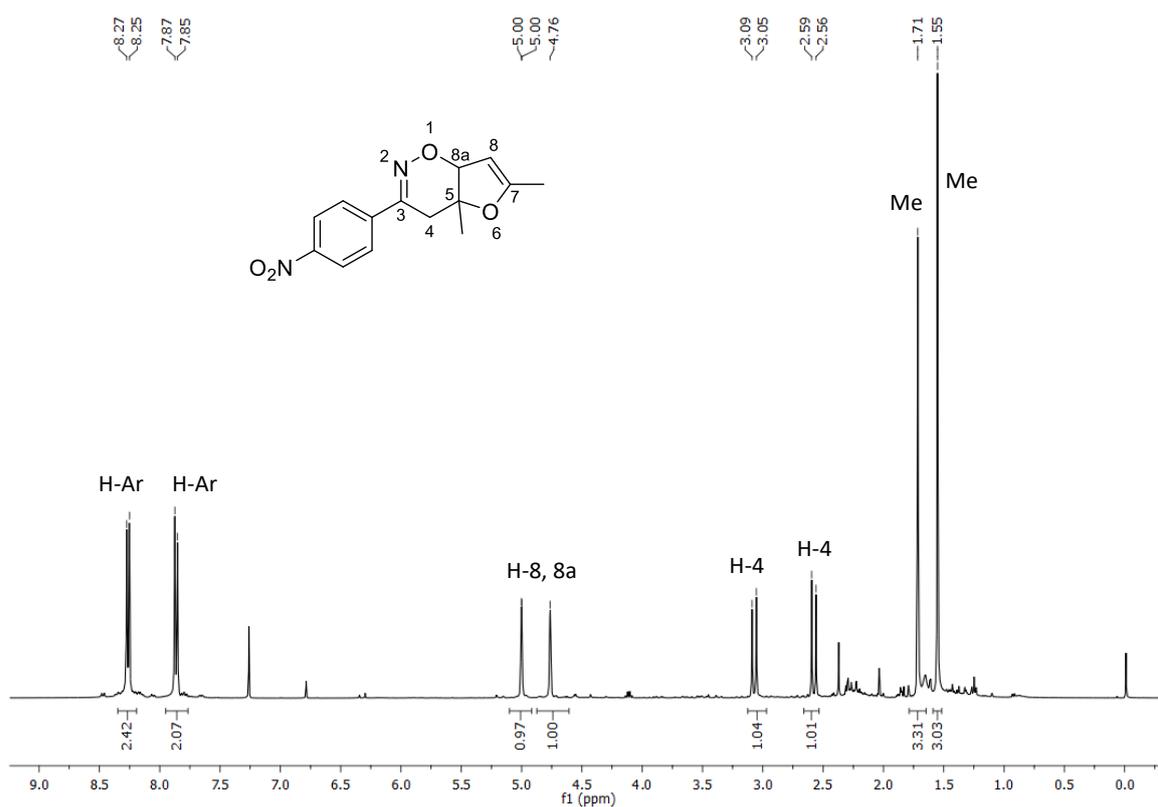
[a] evidência de produto.

Partindo das oximas **2.3b** e **2.3d**, os ciclo-adtos **2.11b** e **2.11d** foram obtidos com rendimentos bastante elevados, 90% e 98%, respetivamente. Ambos os produtos foram obtidos após 30 minutos, uma redução acentuada das 17.5 a 22 horas observadas quando estas reações de hetero-Diels-Alder foram realizadas em solução. Outra vantagem das reações em condições de mecanoquímica é o facto de não necessitarem de purificação por cromatografia em coluna, um processo relativamente dispendioso (solventes utilizados para o eluente, sílica, etc.), ao contrário das reações convencionais. Comparando estes resultados com as reações convencionais encontradas na literatura (mencionadas na Secção 1.3) observou-se um aumento significativo dos rendimentos de **2.11b** e **2.11d** (de 46% para 90% e de 63% para 98%, respetivamente).

Apenas a reação com o nitroso-alqueno gerado a partir da oxima contendo o substituinte *p*-metoxifenilo (**2.3c**) demonstrou uma menor reatividade. Este composto diferencia-se dos restantes nitroso-alquenos pela presença de um grupo arilo doador de eletrões. Na literatura são encontradas evidências de que a eficiência das reações dos nitroso-

alquenos depende da capacidade de remoção de elétrons do seu grupo substituinte.<sup>48</sup> Neste caso, após 30 minutos, ao contrário das reações anteriores, a oxima ainda não tinha reagido totalmente apesar de já existirem evidências de formação do produto. Foi estendido o tempo de reação para 60 minutos, mas no final ainda existia oxima por reagir.

Na **Figura 2.2** está representado um espectro de RMN protônico característico das furo-oxazinas **2.11**, o espectro do composto **2.11a**. Os prótons dos grupos metilo do furano são identificados facilmente, apresentando-se como dois singletos aos 1.55 ppm e 1.71 ppm. Na região de 2.56-2.59 ppm e 3.05-3.09 ppm podem ver-se os dois dubletos correspondentes aos prótons diastereotópicos (H-4). Na região dos 5 ppm encontram-se dois sinais, um deles corresponde ao próton da junção do anel (H-8a) e o outro ao próton vinílico acoplado (H-8). Os sinais na região dos 8 ppm, os dois dubletos, dizem respeito aos prótons do anel aromático com dois substituintes em posição *para*.



**Figura 2.2** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **2.11a**.

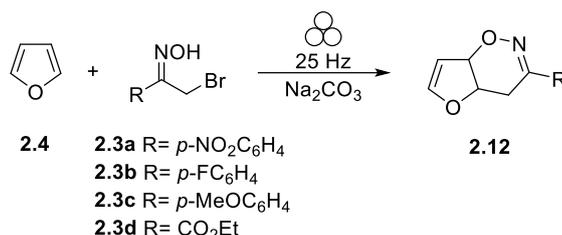
### 2.2.3. Estudo da reatividade de outros derivados do furano

Avaliada a eficiência do 2,5-dimetilfurano nas reações hetero-Diels-Alder com 4 diversos nitroso-alquenos, por ação mecânica, alargou-se o estudo a diferentes dienófilos: o furano (**2.4**) e o bis-(furan-2-il)metano (**2.7**), atualmente já estudados na literatura, assim como o 2-hidroximetilfurano (**2.6**) e o bis(furan-2-ilmetil)sulfano (**2.8**).

#### 2.2.3.1. Furano

Inicialmente, estudou-se a reatividade dos nitroso-alquenos com o furano (**2.4**). Tal como para o 2,5-dimetilfurano, o controlo das reações foi efetuado por TLC a cada 30 minutos de reação, até observar-se o consumo completo da oxima de partida (**Tabela 2.3**).

**Tabela 2.3** Reações de hetero-Diels-Alder dos nitroso-alquenos com o furano.



Reação	Oxima	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (equiv)	Tempo (min)	Freq (Hz)	η <b>2.12</b> (%)
1	<b>2.3a</b>	1	60	25	68
2	<b>2.3b</b>	1	60	25	63 <sup>[a]</sup>
3	<b>2.3c</b>	1	60	25	[b]
4	<b>2.3d</b>	1	30	25	96

[a] purificação por cromatografia em coluna;

[b] evidência de produto.

Os ciclo-adtos **2.12a**, **2.12b** e **2.12d** foram obtidos com rendimentos bons a elevados. O melhor resultado foi obtido na reação do nitroso-alqueno com o grupo CO<sub>2</sub>Et como substituinte, que originou a furo-oxazina **2.12d** com um rendimento de 96%, após 30 minutos de reação. Partindo da oxima **2.3a**, após 60 minutos de reação, a furo-oxazina **2.12a** esperada foi obtida com 68% de rendimento. Ambos os produtos foram obtidos sem necessitar de qualquer purificação posterior (para além da filtração simples dos resíduos de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). Por outro lado, na reação do nitroso-alqueno obtido a partir da oxima **2.3b**, após

60 minutos ainda eram observadas duas manchas no TLC (relativas à oxima e ao produto), pelo que foi realizada uma separação por cromatografia em coluna e o produto **2.12b** foi obtido com um rendimento de 63%.

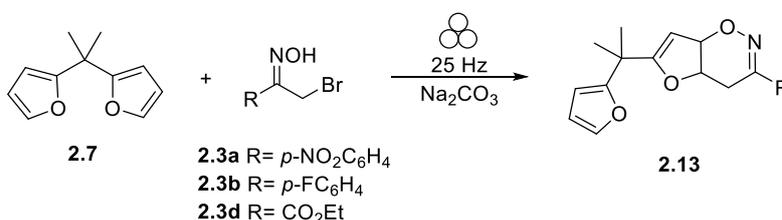
Apesar da Reação 2 necessitar de purificação por cromatografia em coluna, um processo que gera bastantes resíduos, todas estas reações correspondem a uma aproximação aos princípios da Química Verde. As reações convencionais para além de utilizarem solventes, que são eliminados nas reações mecanoquímicas, consomem 5 equivalentes de base inorgânica, em contraste ao 1 equivalente utilizado nas reações por ação mecânica. Adicionalmente, os métodos convencionais têm uma duração de 23 a 41 horas, em contraste com os 30 a 60 minutos destas reações.

Em estudos futuros seria pertinente variar parâmetros tais como o tempo, a frequência, o número de bolas e o seu tamanho, de modo a maximizar o rendimento da reação ou obter o produto desejado sem necessitar de uma purificação posterior, otimizando a reação.

### 2.2.3.2. 2,2'-(Propano-2,2-diil)difurano

De seguida foram estudadas as reações hetero-Diels-Alder com o bisfurano **2.7** (Tabela 2.4). Em semelhança aos dienófilos anteriores, o controlo das reações foi efetuado por TLC a cada 30 minutos de reação, até observar-se o desaparecimento da mancha correspondente ao reagente limitante, a oxima.

**Tabela 2.4** Reações de hetero-Diels-Alder dos nitroso-alquenos com o bisfurano **2.7**.



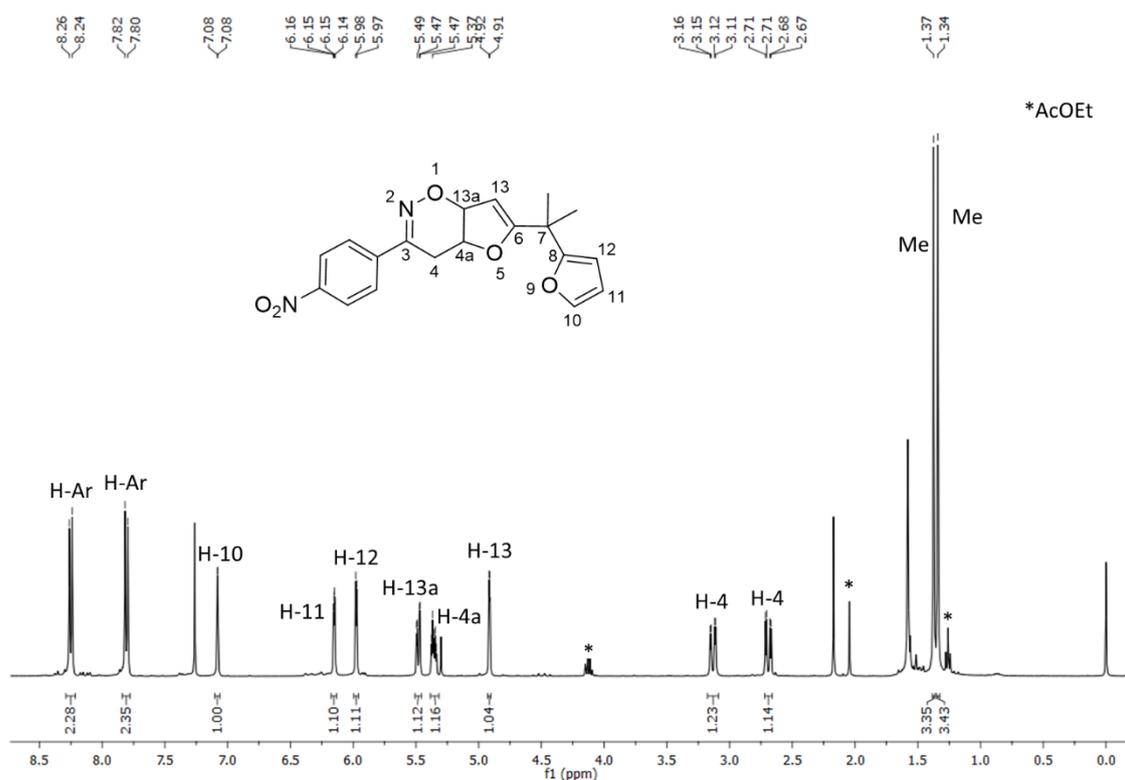
Reação	Oxima	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (equiv)	Tempo (min)	Freq (Hz)	η <b>2.13</b> (%)
1	<b>2.3a</b>	5	60	25	62 <sup>[a]</sup>
2	<b>2.3d</b>	5	60	25	<sup>[b]</sup>

[a] purificação por cromatografia em coluna;

[b] formação da oxima de cadeia aberta.

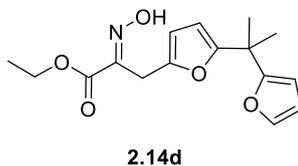
Partindo da oxima **2.3a**, a reação entre o nitroso-alqueno correspondente e o bisfurano **2.7**, originou o ciclo-adiuto **2.13a** com um rendimento de 62%. A mesma reação realizada convencionalmente originou o produto um rendimento superior (81%), no entanto, para além da utilização de solvente, foi realizada utilizando 5 equivalentes do dienófilo durante 44 horas, em contraste à reação em condições de mecanoquímica, realizada com apenas 2 equivalentes do dienófilo e concluída após 60 minutos.

O espectro protónico da furo-oxazina **2.13a** está representado na **Figura 2.3**. Pela análise do mesmo, podem observar-se os dois singletos relativos aos grupos metilo do bisfurano (1.34 e 1.37 ppm). Outros sinais, já referidos em espectros anteriores, são facilmente identificados: os duplos dubletos (2.69 ppm e 3.12 ppm) correspondentes aos prótons diastereotópicos (H-4), o sinal (4.92 ppm) do próton ligado ao carbono na ligação dupla (H-13) e os sinais referentes aos prótons da junção do anel (H-4a e H-13a) na região dos 5 ppm (5.36 ppm e 5.48 ppm). Por fim os sinais do outro anel furano: com desvios químicos menores, o dubleto dubleto (5.98 ppm) e o duplo dubleto (6.15 ppm) correspondentes aos prótons H-12 e H-11, respetivamente, e com desvio superior o sinal correspondente ao próton  $\alpha$  (7.08 ppm). Na região dos 8 ppm observam-se ainda os dois dubletos correspondentes aos prótons do anel aromático.



**Figura 2.3** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2.13a**.

Partindo da oxima **2.3d**, após 60 minutos de reação no moinho de bolas, foi isolado por cromatografia em coluna um produto posteriormente identificado como a oxima de cadeia aberta **2.14d**.



Este composto é tipicamente formado a partir da abertura do anel da furo-oxazina seguida da rearomatização do anel furano. Em reações convencionais (utilizando solventes) a sua formação, já descrita na literatura (ver Secção 1.3), ocorre quando os ciclo-adiuctos **2.15** são colocados em DCM em agitação à t.a., ou em refluxo, com altos rendimentos. O composto **2.14d** foi obtido com um rendimento de 38%, o seu espectro de RMN protónico está representado na **Figura 2.4**. À partida é logo possível identificar o tripleto correspondente ao grupo CH<sub>3</sub> do éster a 1.32 ppm e o quarteto correspondente ao grupo CH<sub>2</sub> do éster a 4.29 ppm. O singleto correspondente aos grupos metilo do bisfurano apresenta o desvio químico a 1.60 ppm. O singleto com desvio químico de 3.97 ppm corresponde aos dois prótons diastereotópicos (H-4). Na região dos 6 ppm observam-se vários sinais: um dubleto correspondente ao próton vinílico H-15 (5.80 ppm), dois dubletos correspondentes aos prótons H-13 e H-14 com desvio químico de 5.86 ppm e um multipletto referente ao próton H-12 (6.25-6.27 ppm). Por fim é possível observar o sinal correspondente ao próton  $\alpha$  do segundo anel furano (H-11), com um desvio químico de 7.30 ppm.

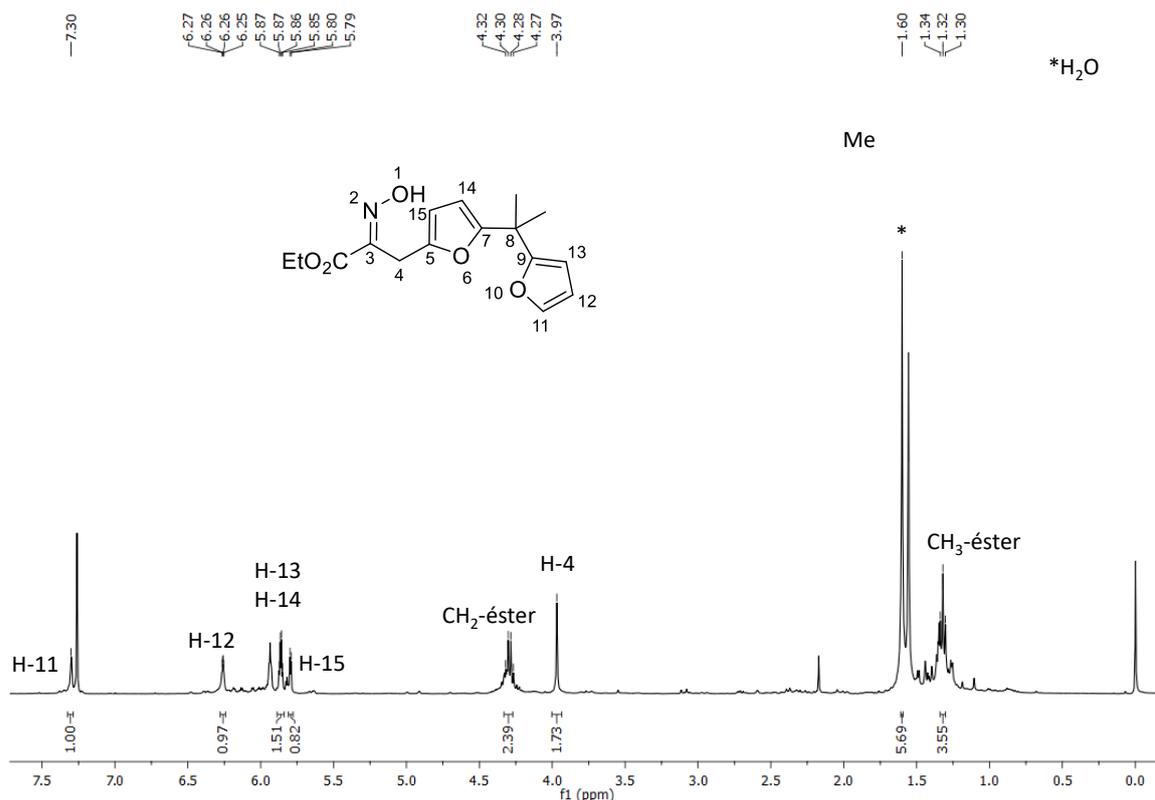
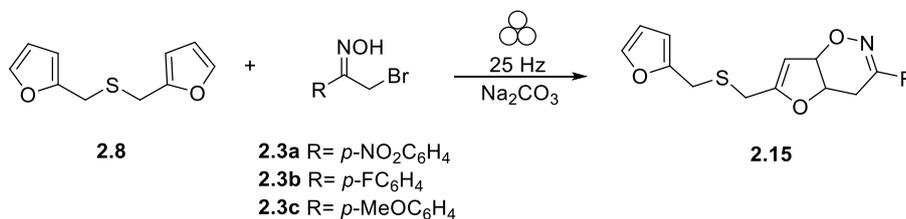


Figura 2.4 Espetro de RMN <sup>1</sup>H do composto 2.14d.

### 2.2.3.3. Bis(furan-2-ilmetil)sulfano

Foi também explorada a reatividade dos nitroso-alquenos com outro bisfurano, o bis(furan-2-ilmetil)sulfano (2.8) (Tabela 2.5). O controlo das reações foi efetuado por TLC a cada 30 minutos de reação, nos mesmos moldes das reações com o bisfurano anterior.

Tabela 2.5 Reações de hetero-Diels-Alder dos nitroso-alquenos com o bis(furan-2-ilmetil)sulfano.



Reação	Oxima	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (equiv)	Tempo (min)	Freq (Hz)	η 2.15 (%)
1	2.3a	1	60	25	11 <sup>[a]</sup>
2	2.3a	5	60	25	46 <sup>[a]</sup>
3	2.3b	5	60	25	6 <sup>[a]</sup>

4	<b>2.3c</b>	5	60	25	-
---	-------------	---	----	----	---

---

[a] purificação por cromatografia em coluna.

Partindo da oxima **2.3a**, utilizando as condições otimizadas de 1 equiv de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , obteve-se a furo-oxazina **2.15a** com um rendimento muito baixo, de apenas 11%. Com o objetivo de melhorar o rendimento, aumentou-se a quantidade de base para 5 equivalentes, tendo sido observado um aumento do rendimento para 46%. Tendo em conta este resultado, as restantes reações foram também realizadas utilizando 5 equiv de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Partindo da oxima **2.3b**, a reação entre o nitroso-alqueno correspondente e o bisfurano originou o ciclo-aducto **2.15b** com um rendimento muito baixo, de apenas 6%. A reação do nitroso-alqueno obtido a partir da oxima **2.15c** com este bisfurano não originou o produto desejado.

Os rendimentos obtidos nas reações hetero-Diels-Alder com este dienófilo são significativamente inferiores às reações com os restantes derivados do furano. Existe uma hipótese para esta observação: o facto de o composto **2.8** ser um sólido, em contraste com os restantes furanos que são líquidos, pode implicar que as reações mecanoquímicas com este dienófilo necessitem de uma otimização diferente. O aumento da frequência do moinho de bolas ou utilização de bolas de aço com um diâmetro maior do que as utilizadas (7 mm) poder-se-iam traduzir em rendimentos superiores.

Atualmente não existem estudos na literatura da utilização do bisfurano **2.8** como dienófilo na reação Diels-Alder com nitroso-alquenos, o que não permite que sejam comparados os resultados das reações mecanoquímicas com os das reações convencionais.

Na **Figura 2.5** está apresentado o espetro de RMN protónico do composto **2.15a**. Alguns sinais são semelhantes aos identificados em furo-oxazinas anteriores: os duplos dubletos (2.77 ppm e 3.20 ppm) correspondentes aos prótons diastereotópicos (H-4), o dubleto (5.07 ppm) do próton vinílico (H-15) e na região dos 5 ppm (5.39-5.43 ppm e 5.47-5.50 ppm) os dois multipletos correspondentes aos prótons da junção do anel (H-4a e H-15a). Os sinais dos prótons do outro anel furano têm um desvio químico de 6.04 ppm e 6.24 ppm (H-13 e H-12, respetivamente) e o sinal do próton  $\alpha$  observa-se aos 7.29 ppm. Aos 3.06 ppm é identificado o dubleto correspondente aos prótons H-8 do grupo  $\text{CH}_2$  do bisfurano e aos 3.46 ppm e 3.57 ppm os sinais correspondentes aos prótons H-7 do outro grupo  $\text{CH}_2$ . Na região dos 8 ppm observam-se os dois dubletos correspondentes aos prótons do anel aromático (7.90 ppm e 8.26 ppm).

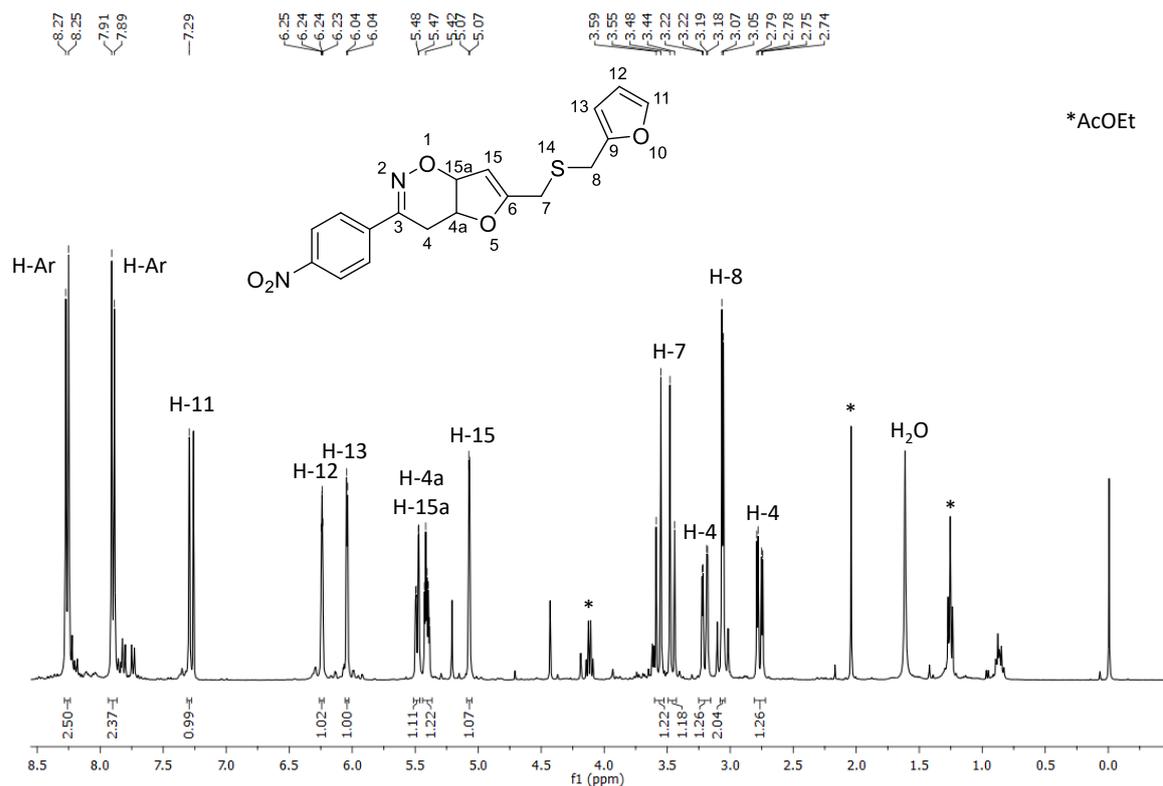
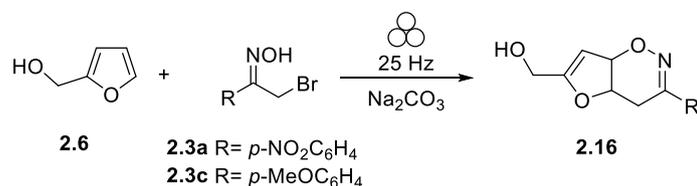


Figura 2.5 Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 2.15a.

### 2.2.3.4. 2-Hidroximetilfurano

Por fim a reatividade dos nitroso-alquenos com o 2-hidroximetilfurano foi estudada, em condições análogas às reações de hetero-Diels-Alder já realizadas (Tabela 2.6). O controlo das reações foi efetuado por TLC a cada 30 minutos de reação.

Tabela 2.6 Reações de hetero-Diels-Alder dos nitroso-alquenos com o 2-hidroximetilfurano.



Reação	Oxima	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (equiv)	Tempo (min)	Freq (Hz)	η 2.16 (%)
1	<b>2.3a</b>	1	60	25	26 <sup>[a]</sup>
2	<b>2.3a</b>	5	60	25	84 <sup>[a]</sup>
3	<b>2.3c</b>	5	x	25	-

[a] purificação por cromatografia em coluna.

Numa primeira abordagem, partindo da oxima **2.3a**, a reação de Diels-Alder foi levada a cabo com apenas 1 equivalente da base  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , originando a furo-oxazina **2.16a**, mas com um rendimento baixo, de apenas 26%. Repetiu-se então esta reação utilizando 5 equiv de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  e observou-se um aumento significativo do rendimento para 84%. Partindo da oxima **2.3c**, muito menos reativa, nestas condições de reação, não foi possível obter o ciclo-aducto desejado.

Tal como para o dienófilo anterior, atualmente não existem estudos que utilizem o hidroximetilfurano **2.8** como dienófilo na reação Diels-Alder com nitroso-alquenos, logo não existem dados para uma possível comparação entre as reações mecanoquímicas com as reações convencionais.

Para demonstrar um espectro típico destes produtos, na **Figura 2.6** encontra-se representado o espectro da furo-oxazina **2.16a**. Os dois duplos dupletos relativos aos prótons diastereotópicos (H-4) têm um desvio químico de 2.82 ppm e 3.13 ppm. O singlete observado a 4.09 ppm corresponde aos prótons do grupo  $\text{CH}_2$  (H-8) e o próton ligado ao carbono saturado (H-9) apresenta-se como um dubleto a 5.14 ppm. Os restantes sinais na região dos 5 ppm correspondem aos prótons da junção do anel (H-4a e H-13a). Por fim, na região dos 8 ppm encontram-se ainda os dois dubletos correspondentes aos prótons do anel aromático.

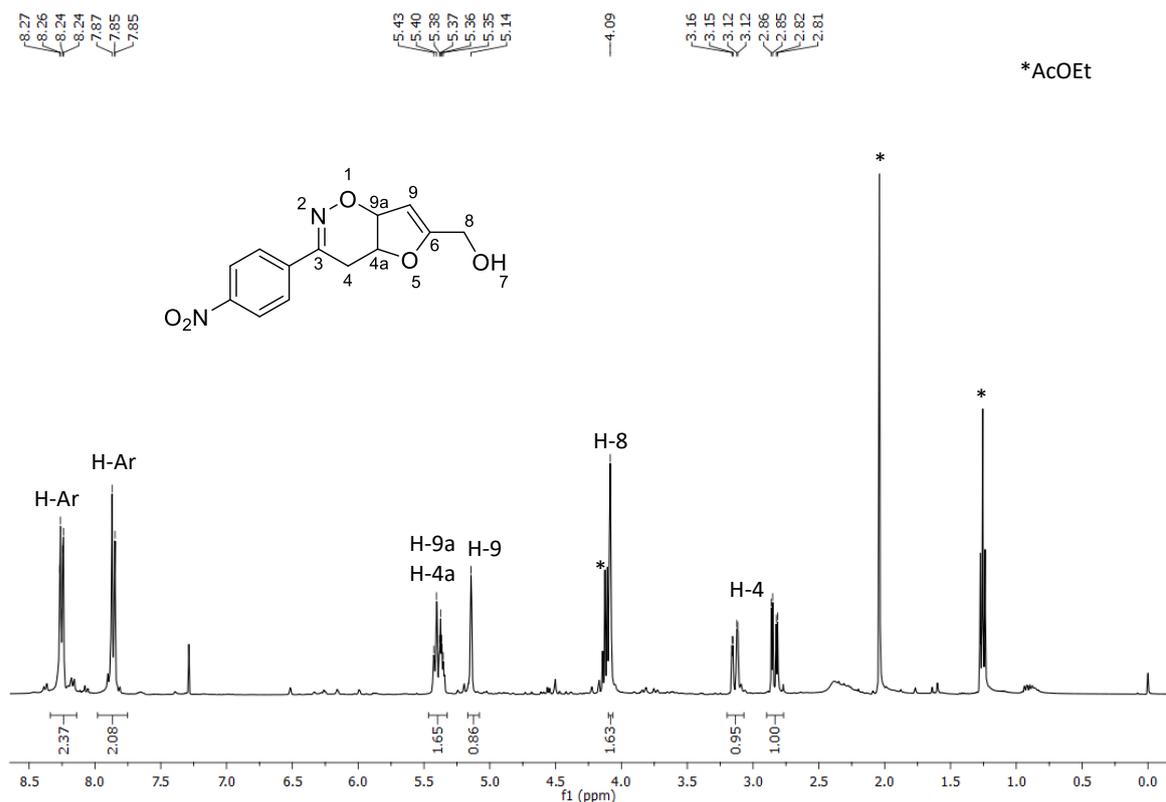
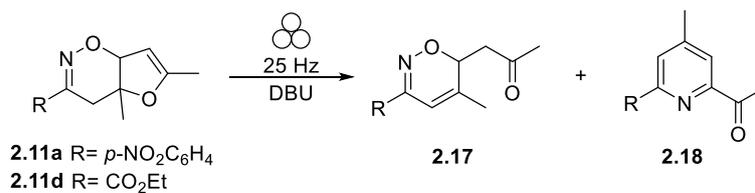


Figura 2.6 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2.16a**.

### 2.3. Reatividade das furo-oxazinas

No seguimento do estudo das reações hetero-Diels-Alder entre os nitroso-alquenos e os furanos que originaram a formação de furo-oxazinas, foi explorada a reatividade destes produtos, por ação mecânica utilizando o moinho de bolas. De acordo com a literatura, o tratamento da furo-oxazina com DBU, em reações convencionais, origina dois tipos de compostos heterocíclicos distintos, as *6H*-oxazinas e as 2-acetilpiridinas, com rendimentos moderados a elevados.

A reação dos bicíclis **2.11a** e **2.11b**, previamente preparados a partir dos respetivos nitroso-alquenos, e o 2,5-dimetilfurano em condições de mecanoquímica, com 1 equivalente de DBU foram estudadas (**Tabela 2.7**).

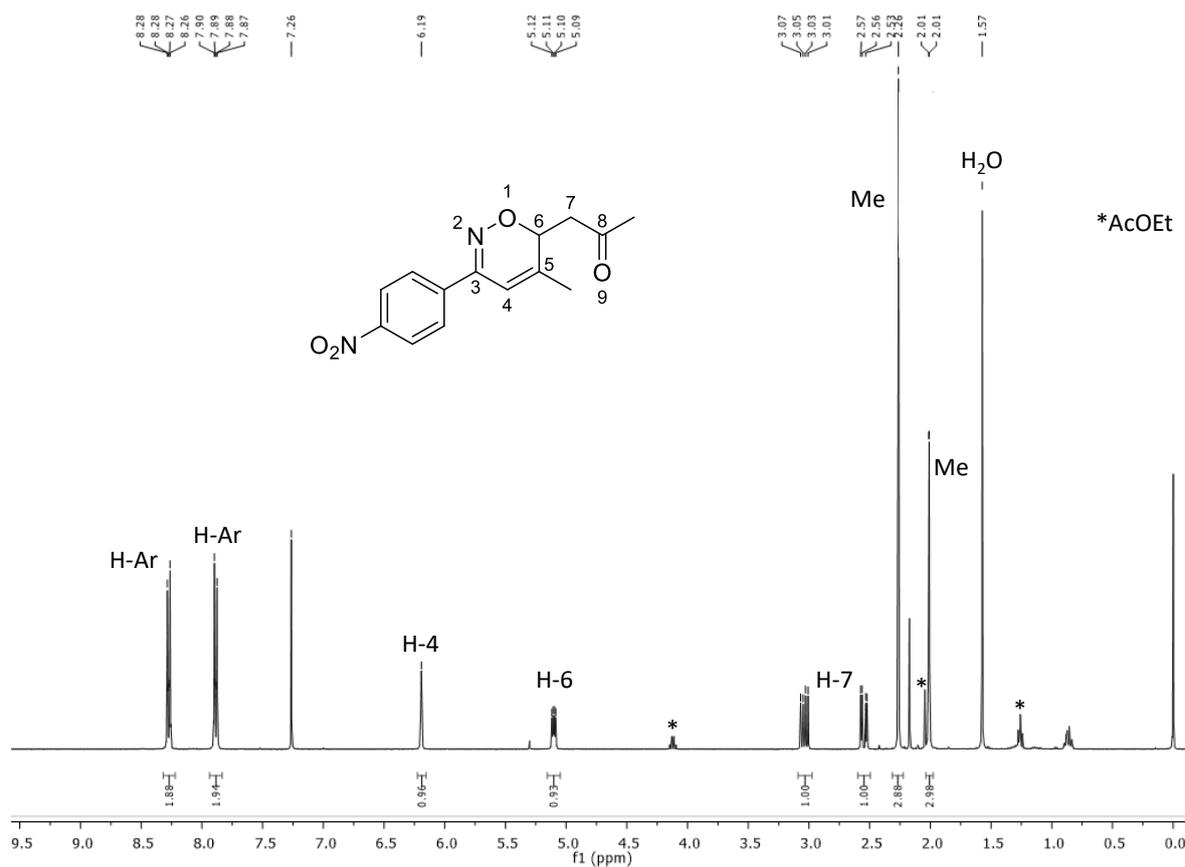
**Tabela 2.7** Reações das furo-oxazinas **2.11** com o DBU.

Entrada	Reagente	DBU (equiv)	Tempo (min)	Freq (Hz)	2.17 (%)	2.18 (%)
1	<b>2.11a</b>	1	30	25	98 <sup>[a]</sup>	-
2	<b>2.11d</b>	1	30	25	-	41 <sup>[a]</sup>

[a] purificação por cromatografia em coluna.

Utilizando a furo-oxazina **2.11a**, com um grupo nitro na posição *para* do anel aromático, após 30 minutos de reação, foi isolado um produto que foi identificado como a 6*H*-oxazina **2.17**, obtida com um rendimento de 98%.

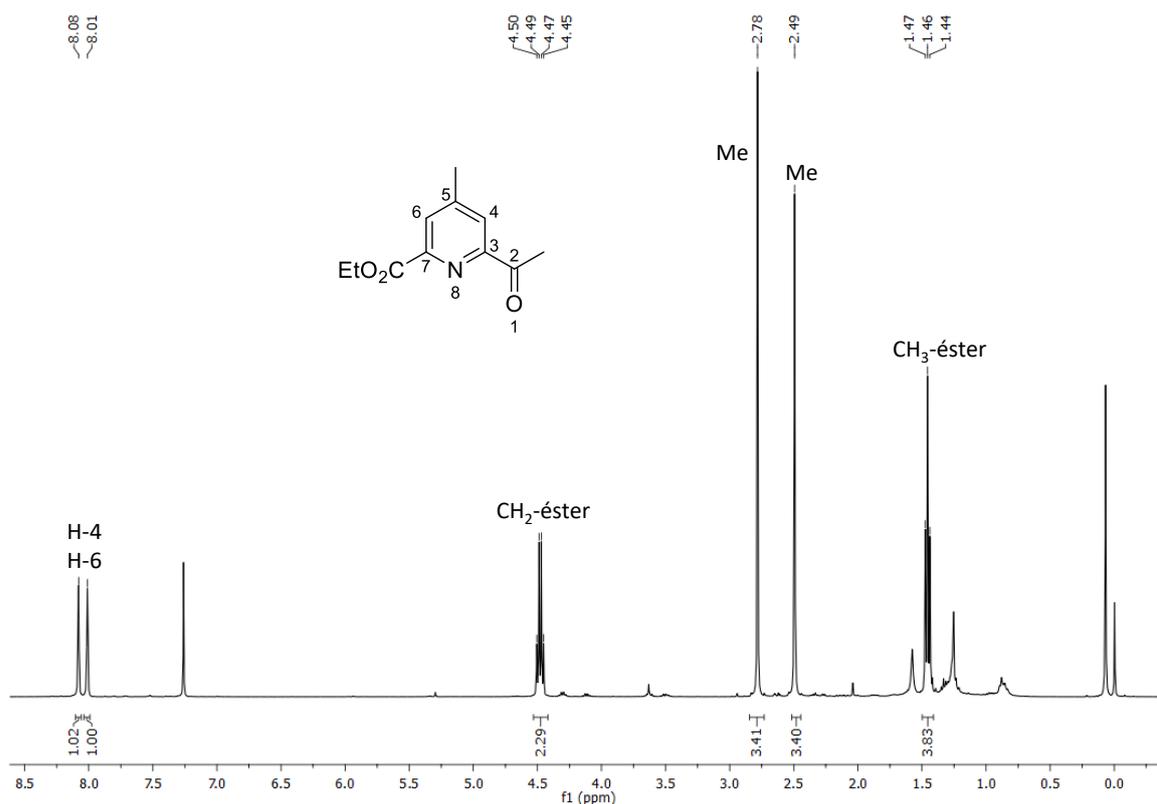
O espectro de RMN protónico suporta a proposta de estrutura para este composto (**Figura 2.7**). Os sinais presentes no espectro podem ser facilmente atribuídos aos prótons correspondentes. É possível identificar os dois singletos (2.01 ppm e 2.26 ppm) correspondentes aos dois grupos metilo da molécula. Os dois duplos dubletos com desvio químico de 2.53-2.57 ppm e 3.01-3.07 ppm correspondem aos dois prótons diastereotópicos (H-7). Na região dos 5 ppm é observado um duplo dubleto (5.10 ppm) relativo ao próton H-6 e aos 6.19 ppm existe um singleto correspondente ao próton vinílico (H-4). Por fim, os dois sinais com maior desvio químico entre 7 e 8 ppm são referentes aos prótons do anel aromático.



**Figura 2.7** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2.17**.

Por outro lado, partindo do ciclo-aducto **2.11d** observou-se uma seletividade diferente para esta reação. Após 30 minutos de reação, o composto isolado foi identificado com a piridina correspondente **2.18**, com um rendimento de 41%. No entanto esta reação foi realizada a partir de 55 mg de furo-oxazina, ao contrário de 100 mg na síntese da 6*H*-oxazina, o que pode justificar o rendimento moderado. Na otimização da reação modelo observou-se um aumento dos rendimentos com o aumento da massa de reagente.

Na **Figura 2.8** encontra-se o seu espectro de RMN protónico. Pela análise do espectro é possível identificar os sinais que corroboram a estrutura proposta para este produto: os dois singletos com desvio químico de 2.49 ppm e 2.78 ppm correspondentes aos prótons dos grupos metilo, os dois singletos (8.01 e 8.08 ppm) relativos a um próton cada (H-4 e H-6). Os restantes sinais observados estão relacionados com os prótons do grupo éster, o tripleto (1.46 ppm) corresponde ao grupo  $\text{CH}_3$  e o quarteto (4.47 ppm) correspondente ao grupo  $\text{CH}_2$ .



**Figura 2.8** Espetro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2.18**.

A seletividade observada nas reações das duas furo-oxazinas é também encontrada na literatura. As reações convencionais de furo-oxazinas contendo grupos fortemente atratores de elétrons ( $\text{R} = \text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{COMe}$ , entre outros substituintes) com DBU originam exclusivamente as piridinas correspondentes, com rendimentos moderados a bons (42-88%). Em contrapartida, a furo-oxazina com um grupo fenilo ( $\text{R} = \text{Ph}$ ) originou preferencialmente a 6*H*-oxazina correspondente com 63% de rendimento, assim como a acetilpiridina, esta com baixo rendimento (14%) após a reação da furo-oxazina e DBU, em condições de refluxo, em diclorometano durante 3 dias.<sup>51</sup>

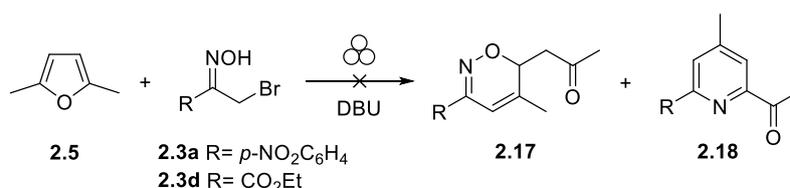
## 2.4. Síntese de 6*H*-oxazinas e 2-acetilpiridinas por reação *one-pot*

No seguimento dos estudos apresentados nas duas secções anteriores do presente capítulo, foi brevemente explorada a hipótese de sintetizar 6*H*-oxazinas (**2.17**) e 2-

acetilpiridinas (**2.18**) diretamente a partir do nitroso-alqueno e do derivado do furano. A este tipo de reações em que todos os passos da reação ocorrem num único recipiente denomina-se de reação *one-pot*. Estas reações são vantajosas porque permitem simplificar o processo, eliminar a necessidade de purificação intermediária e consequentemente economizar tempo e recursos.

O objetivo seria promover a reação hetero-Diels-Alder entre o nitroso-alqueno e o dienófilo, e posteriormente a transformação da furo-oxazina em 6*H*-oxazina e/ou 2-acetilpiridina, utilizando apenas como base a DBU. Na secção anterior observou-se que as furo-oxazinas, obtidas a partir das oximas **2.3a** e **2.3d**, reagem com o DBU seletivamente, originando os compostos **2.17** e **2.18**, respetivamente. Neste sentido, utilizaram-se estas mesmas oximas para os estudos *one-pot* com o 2,5-dimetilfurano e a DBU (**Tabela 2.8**).

**Tabela 2.8** Reações *one-pot* para síntese de 6*H*-oxazinas e 2-acetilpiridinas a partir de oximas e do 2,5-dimetilfurano.



Reação	Oxima	DBU (equiv)	Tempo (min)	Freq (Hz)	2.17 (%)	2.18 (%)
1	<b>2.3a</b>	1	30	25	-	-
2	<b>2.3a</b>	1	90	25	-	-
3	<b>2.3d</b>	1	30	25	[a]	-

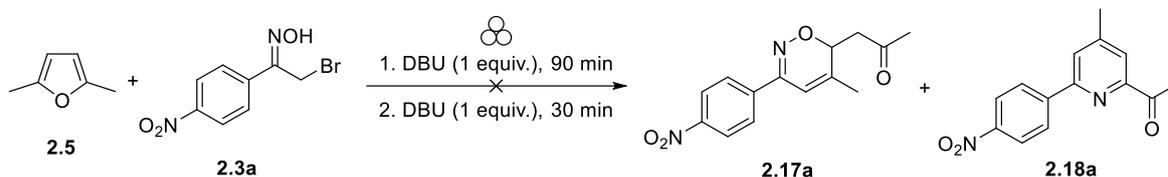
[a] evidência de produto.

Após 30 minutos de reação, foram separadas as manchas observadas no TLC por cromatografia em coluna, no entanto não foi possível obter nenhum dos produtos desejados, tanto partindo da oxima **2.3a** como da oxima **2.3d**.

Alternativamente, estendeu-se o tempo de reação para 90 minutos. Partindo da oxima **2.3a**, o produto foi isolado por cromatografia em coluna. No espectro de RMN este produto foi possível identificar os sinais correspondentes à 6*H*-oxazina **2.17**.

Em seguimento deste resultado, foram replicadas as condições da Reação 3 (**Tabela 2.8**), com uma pequena modificação: após os 90 minutos de reação foi adicionado mais 1 equivalente de DBU, com a intenção de obter-se uma quantidade de 6*H*-oxazina

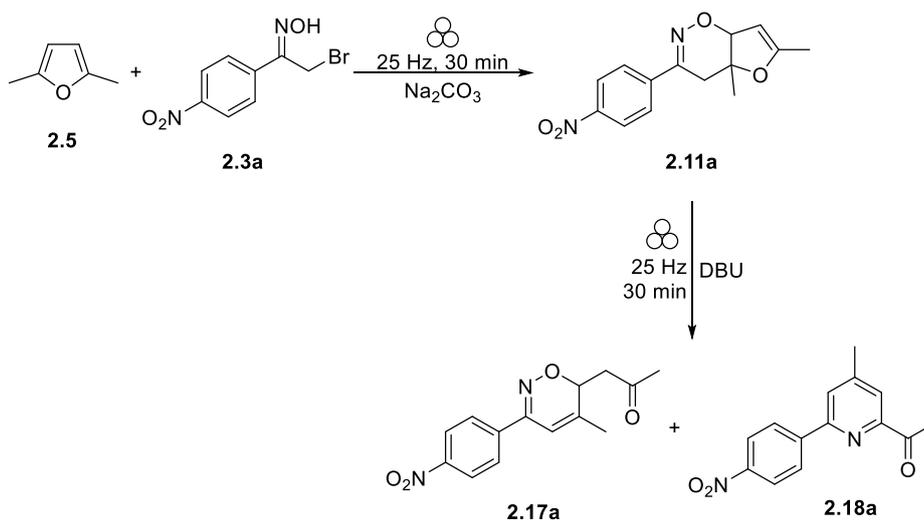
quantificável. Esta mistura reacional foi colocada no moinho de bolas durante mais 30 minutos (**Esquema 2.7**).



**Esquema 2.7**

Também neste caso não foi observada formação de nenhum dos produtos desejados. Estes resultados demonstram que a DBU não é a base mais adequada para gerar os nitrosoalquenos *in situ* de forma eficiente para que ocorra a reação de hetero-Diels-Alder com o furano, dando origem à formação das furo-oxazinas precursoras dos compostos **2.17** e **2.18**.

Alternativamente, foi testada a reação *one-pot* utilizando ambas as bases,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  e DBU. Num primeiro passo da reação introduziu-se a oxima com o 2,5-dimetilfurano e a base  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  no moinho de bolas, utilizando as condições da reação modelo otimizada. Após 30 minutos adicionou-se o DBU, sem isolar a furo-oxazina (**Esquema 2.8**). Ainda assim não foram obtidos nenhum dos produtos desejados.

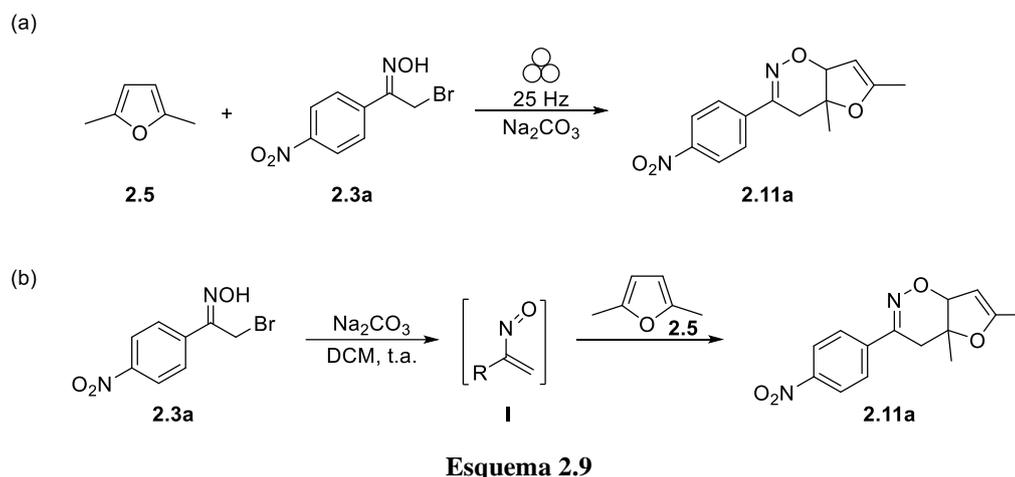


**Esquema 2.8**

## 2.5. Avaliação da sustentabilidade da reação modelo

O objetivo deste trabalho é expandir a química dos furanos e aproximar as reações hetero-Diels-Alder dos nitroso-alquenos com os furanos aos princípios da Química Verde. A otimização das condições da reação modelo mecanoquímica permitiu eliminar a utilização de solventes e minimizar a quantidade de reagentes utilizados sem afetar significativamente o rendimento da reação, resultando em reações na sua generalidade mais sustentáveis.

De modo a quantificar este aumento da sustentabilidade, neste Capítulo foram aplicadas as métricas da Química Verde à reação modelo, realizada por ação mecânica (a), e a reação convencional (b), **Esquema 2.9**, e foram comparados os resultados. As métricas utilizadas foram a Economia Atômica, o Fator-E, o EcoScale e a Estrela Verde.



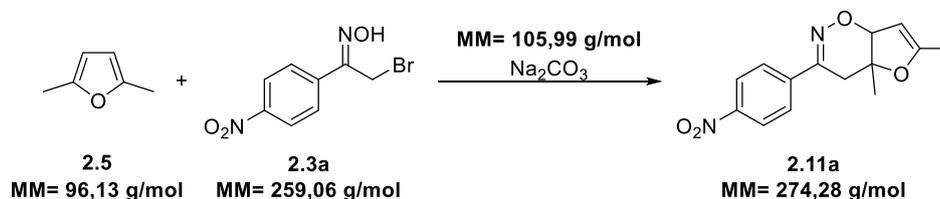
Os parâmetros considerados para a reação convencional foram obtidos na literatura.<sup>48</sup> Na **Tabela 2.9** encontram-se resumidos alguns parâmetros experimentais de ambos os métodos.

**Tabela 2.9** Parâmetros experimentais da reação hetero-Diels-Alder do nitroso-alqueno com o 2,5-dimetilfuran, mecanoquímica e convencional.

Método	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (equiv)	Furano (equiv)	Tempo (h)	Solventes	Cromatografia em coluna	Rendimento (%)
Mecanoquímica	1	2	0.5	Não	Não	97
Convencional	5	2	17.5	Sim	Sim	97

### 2.5.1. Economia Atômica

A Economia Atômica é calculada com base na equação estequiométrica da reação (Esquema 2.10).



Esquema 2.10

Sendo que esta métrica não tem em consideração o procedimento experimental, é obtida simplesmente através das massas molares dos reagentes, que são os mesmos tanto para a reação por ação mecânica como para a reação convencional, e a massa molar do produto, o cálculo é idêntico para ambas, **Equação 1**.

$$\%EA = \frac{MM(\text{produto})}{\sum MM(\text{reagentes})} \times 100 = \frac{274,28}{96,13+259,06+105,99} \times 100 = 59\% \text{ (Eq. 1)}$$

Oteve-se então uma economia atômica de 59%, confirmando que esta reação incorpora grande parte dos átomos dos reagentes no produto final. A eliminação do bromo, um átomo com elevada massa molecular, é o principal responsável pelo valor obtido.

### 2.5.2. Fator-E

O Fator-E foca-se na produção de desperdício e pode ser determinado a partir da **Equação 2**.

$$\text{Fator E} = \frac{m(\text{resíduos totais})}{m(\text{produto})} \text{ (Eq. 2)}$$

O estudo considerado para o método convencional partiu de 1 equivalente (0.965 mmol, 250 mg) de oxima **2.3a**, 2 equivalentes de 2,5-dimetilfurano e 5 equivalentes de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , em 30 mL de diclorometano.<sup>48</sup> O estudo mecanoquímico partiu de 1 equivalente

(0.384 mmol, 100 mg) de oxima **2.3a**, 2 equivalentes de 2,5-dimetilfurano e 1 equivalente de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. A massa dos resíduos foi determinada através da **Equação 3**, onde se considera todos os reagentes, solventes, etc., como componentes da reação. Na **Tabela 2.10**, encontram-se apresentados os parâmetros utilizados para este cálculo.

$$m(\text{resíduos totais}) = m(\text{componentes da reação}) - m(\text{produto}) \text{ (Eq. 3)}$$

**Tabela 2.10** Cálculo da massa de resíduos para o método convencional e para o método mecanoquímica

Método	m <sub>componentes</sub>				m <sub>produto</sub> (g)	m <sub>resíduos</sub> (g)
	m <sub>oxima</sub> (g)	m <sub>base</sub> (g)	m <sub>DMF</sub>	m <sub>DCM</sub> (g)		
Convencional	0.250	0.5114	0.1806	39.75	0.257	40.435
Mecanoquímica	0.100	0.0407	0.07383	-	0.102	0.11233

Pelo método convencional foram obtidas 0.257 g de produto e com o método da mecanoquímica foram obtidas 0.1022 g. Na **Tabela 2.11** encontram-se os parâmetros utilizados para o cálculo do Fator-E, e o valor obtido para cada método de síntese.

**Tabela 2.11** Cálculo do Fator-E para o método convencional da literatura e para o método por ação mecânica.

Método	Rendimento	m <sub>resíduos</sub> (g)	m <sub>produto</sub> (g)	Fator-E
Convencional	97	40.435	0.257	157
Mecanoquímica	97	0.11233	0.102	1.10

Através da eliminação dos solventes e da redução da quantidade de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> utilizados, observou-se uma diminuição do Fator-E, de 157 para o método convencional para 1.10 no método mecanoquímico, e conseqüente aproximação do valor ideal de 0.

### 2.5.3. EcoScale

A Economia Atômica e o Fator-E permitem-nos aferir muito superficialmente a sustentabilidade das reações. Ao focarem-se na incorporação dos reagentes no produto final e na produção de resíduos, acabam por ficar aquém, uma vez que no processo completo de síntese de um composto existem mais parâmetros que podem afetar a sua sustentabilidade,

como por exemplo a toxicidade dos reagentes, o isolamento e a purificação, que não são tidos em consideração nas métricas anteriores.

O EcoScale é determinado com base na avaliação de 6 parâmetros e a atribuição de pontos de penalização de acordo com a **Tabela 1.1** apresentada na Introdução, que são subtraídos ao valor inicial de 100 pontos, o valor máximo da sustentabilidade nesta métrica (**Equação 4**).

$$\text{EcoScale} = 100 - \text{soma das penalizações} \quad (\text{Eq. 4})$$

O primeiro parâmetro é o rendimento. Tanto a reação convencional como a reação mecanoquímica tiveram um rendimento de 97%, pelo que os pontos de penalização obtidos são 1.5.

O parâmetro seguinte é o preço dos componentes da reação. Em ambos os métodos, os reagentes utilizados foram os mesmos. O 2,5-dimetilfurano foi obtido comercialmente na Sigma-Aldrich tem um custo de 53.20€/25mL,<sup>52</sup> também o carbonato de sódio foi obtido comercialmente com um custo de 51.70€/500g,<sup>53</sup> pelo que foram atribuídas pontuações de 5 a cada um. O valor dos reagentes e solventes foi considerado em euros, sem fazer a conversão para dólares (unidade considerada na tabela original). Já a oxima **2.3a** foi preparada experimentalmente pelo que, por aproximação, vai ser considerada como um reagente “dispendioso” com uma penalização de 3 pontos. Os solventes comuns são considerados como pouco dispendiosos pelo que a utilização do diclorometano não é penalizada neste parâmetro.

Para o terceiro parâmetro, a segurança, os pontos de penalização foram atribuídos a partir das Fichas de Informação de Segurança de Produto Químico. O 2,5-dimetilfurano é classificado como altamente inflamável pelo que foi atribuída uma penalização de 5 pontos, já o carbonato de sódio não apresenta riscos de segurança graves, logo não foi atribuída penalização. O solvente diclorometano, utilizado no método convencional, é considerado um carcinogénico, segundo os parâmetros disponíveis foi considerado como extremamente tóxico e foi então atribuída uma penalização de 10 pontos. Por último, a oxima preparada neste trabalho não foi avaliada quanto a sua segurança pelo que se atribuem 0 pontos.

Os dois métodos em análise têm instalações técnicas bastante distintas. A reação convencional é realizada utilizando o que é considerado *setup* comum (um balão e uma placa de agitação) logo não é atribuída penalização. Por outro lado, a reação mecanoquímica é levada a cabo utilizando o moinho de bolas que, segundo os parâmetros desta métrica, é

considerado uma técnica de ativação não convencional pelo que são dados 2 pontos de penalização.

Para o parâmetro de temperatura/tempo, ambas as reações foram realizadas à temperatura ambiente, a reação convencional com uma duração de 17.5 horas e a reação mecanoquímica com uma duração de 30 minutos, os pontos atribuídos foram 1 e 0, respetivamente.

Por último, para o isolamento e purificação do produto na reação convencional foi necessária uma filtração simples do  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , remoção do solvente com p.e. < 150 °C (DCM), cromatografia clássica e novamente remoção de solventes com p.e. < 150 °C (acetato de etilo e hexano), assim a penalização atribuída foram 10 pontos. Para a reação mecanoquímica foi necessária a adição de uma pequena quantidade de solvente para remover o composto do equipamento, uma filtração simples e remoção do solvente com p.e. < 150 °C (AcOEt), assim sendo não foram atribuídas penalizações.

Na **Tabela 2.12** encontram-se resumidos os pontos de penalização atribuídos aos dois métodos e o resultado do cálculo do EcoScale.

**Tabela 2.12** Pontos de penalização para cálculo da EcoScale.

Parâmetros	Convencional Mecanoquímica	
	Pontos de penalização	
1. Rendimento	1.5	1.5
2. Preço dos componentes		
2,5-Dimetilfurano	5	5
Oxima	3	3
$\text{Na}_2\text{CO}_3$	5	5
DCM	0	-
3. Segurança		
2,5-Dimetilfurano	5 (F)	5 (F)
Oxima	0	0
$\text{Na}_2\text{CO}_3$	0	0
DCM	10 (T+)	-
4. Instalação técnica	0	2
5. Temperatura/tempo	1	0
6. Isolamento e purificação	10	0
Total	41	22

<b>EcoScale</b>	59	78
-----------------	----	----

Ao método convencional de síntese da furo-oxazina **2.11a** foi atribuído um total de 41 pontos de penalização e, portanto, um valor de 59 no EcoScale, pelo que esta reação é considerada aceitável. Por outro lado, ao método da mecanoquímica foram atribuídos 22 pontos de penalização, aproximadamente metade do método anterior. A reação mecanoquímica obteve um valor de 78 no EcoScale, e é considerada excelente, o que demonstra a aproximação ao ideal da sustentabilidade desta métrica.

## 2.5.4. Estrela Verde

Para a construção dos gráficos Estrela Verde começou-se por analisar as substâncias envolvidas (reagentes, produtos, substâncias auxiliares e resíduos) nesta síntese segundo o seu risco tanto para a saúde humana como para o ambiente, assim como a sua degradabilidade e renovabilidade. Os parâmetros de segurança das substâncias foram obtidos das Fichas de Informação de Segurança de Produto Químico correspondentes. A oxima **2.3a** e o produto **2.11a** não foram avaliados quanto à sua segurança pelo que foi atribuída a classificação mínima nas pontuações de perigo. A **Tabela 2.13** apresenta as pontuações atribuídas aos perigos das substâncias no caso da reação convencional e da reação mecanoquímica.

**Tabela 2.13** Pontuações atribuídas às substâncias envolvidas na reação convencional e na reação mecanoquímica.

Substâncias	Perigos			
	Saúde	Ambiente	Físico	Códigos de perigo
Reagentes estequiométricos				
2,5-dimetilfurano	2	1	3	H225, H302, H315, H317, H319, H335
Oxima <b>2.3a</b>	1	1	1	(não foi avaliado)
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	2	1	1	H319
Solventes e outras substâncias auxiliares				
Diclorometano	3	1	1	H315, H319, H336, H351
Produto				
Furo-oxazina	1	1	1	(não foi avaliado)
Resíduos				
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	2	1	1	H319

Diclorometano	3	1	1	H315, H319, H336, H351
---------------	---	---	---	---------------------------

Com estes dados foram então atribuídas pontuações aos princípios da Química Verde (excluindo os princípios 4 e 11). Na **Tabela 2.14** encontram-se resumidas estas atribuições.

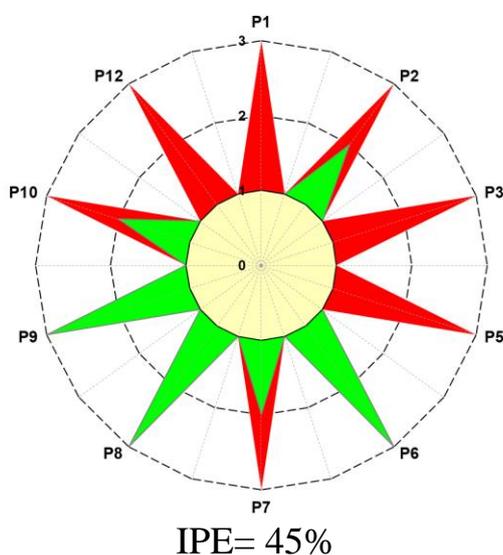
**Tabela 2.14** Pontuações atribuídas à reação convencional e à reação mecanoquímica para construção da Estrela Verde.

Princípios da Química Verde	Pontuação	
	Reação convencional	Reação mecanoquímica
P1 – prevenção	<b>1</b> (O desperdício envolve um risco elevado para a saúde humana e ambiente)	<b>2</b> (O desperdício envolve um risco moderado para a saúde humana e ambiente)
P2 – economia atômica	<b>2</b> (Reações com excesso de reagentes (>10%) e sem formação de produtos secundários)	<b>2</b> (Reações com excesso de reagentes (>10%) e sem formação de produtos secundários)
P3 – sínteses químicas menos perigosas	<b>1</b> (Pelo menos uma das substâncias envolvidas tem um risco elevado para a saúde humana e ambiente)	<b>2</b> (Todas as substâncias/pelo menos uma das substâncias envolvidas têm um risco moderado para a saúde humana e ambiente)
P5 – solventes e substâncias auxiliares mais seguras	<b>1</b> (Pelo menos um solvente ou substância auxiliar tem um alto risco para a saúde humana e ambiente)	<b>3</b> (Os solventes e as substâncias auxiliares não existem ou são inócuos)
P6 – maior eficiência energética	<b>3</b> (Temperatura e pressão ambiente)	<b>3</b> (Temperatura e pressão ambiente)
P7 – utilizar matérias-primas reutilizáveis	<b>2</b> (Pelo menos uma das substâncias envolvidas é renovável, desprezando a água)	<b>2</b> (Pelo menos uma das substâncias envolvidas é renovável, desprezando a água)
P8 – reduzir derivados	<b>3</b> (Não são usadas derivatizações)	<b>3</b> (Não são usadas derivatizações)
P9 – catalisadores	<b>3</b> (Os catalisadores não são utilizados e se forem são inócuos)	<b>3</b> (Os catalisadores não são utilizados e se forem são inócuos)
P10 – produtos degradáveis	<b>2</b> (Todas as substâncias não degradáveis podem ser tratadas para se tornarem degradáveis em produtos inócuos)	<b>2</b> (Todas as substâncias não degradáveis podem ser tratadas para se tornarem degradáveis em produtos inócuos)

P12 – química segura para prevenção de acidentes	<b>1</b> (Substâncias tinham um risco elevado de causar acidentes químicos)	<b>1</b> (Substâncias tinham um risco elevado de causar acidentes químicos)
--	---	---

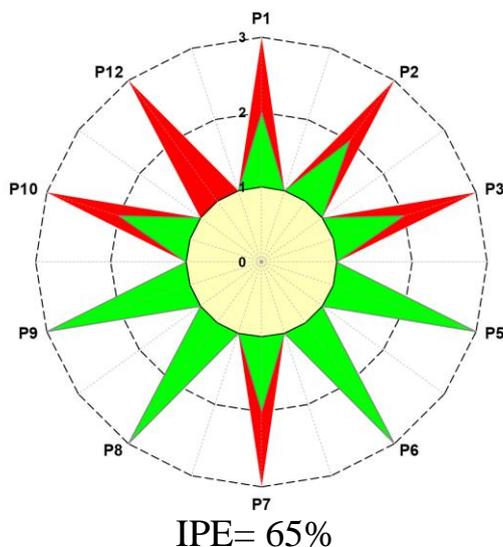
A partir destas atribuições construíram-se os gráficos Estrela Verde e foi calculado o Índice de Preenchimento da Estrela (IPE) para cada um dos métodos.

A Estrela Verde para a reação convencional hetero-Diels-Alder entre o nitrosoalqueno obtido *in situ* a partir da oxima **2.3a**, na presença de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  e o 2,5-dimetilfurano, originando o produto **2.11a** está apresentada na **Figura 2.9**.



**Figura 2.9** Estrela Verde para a reação convencional de síntese da furo-oxazina **2.11a**.

E a Estrela Verde da reação mecanoquímica encontra-se apresentada na **Figura 2.10**.



**Figura 2.10** Estrela Verde para a reação mecanoquímica de síntese da furo-oxazina **2.11a**.

Enquanto métrica visual, a Estrela Verde permite aferir a sustentabilidade de um processo químico em primeira instância sem que se realizem cálculos. A partir da análise dos gráficos EV é evidente que a reação mecanoquímica apresenta uma maior área verde relativamente à reação convencional, o que se traduz numa maior sustentabilidade. As classificações dos princípios 2, 6, 7, 8, 9, 10 e 12 têm valores idênticos para ambos os métodos. Apenas as classificações dos princípios 1, 3 e 5, relativos à prevenção, sínteses menos perigosas, e solventes e substâncias auxiliares mais seguras, apresentam valores distintos. Ainda assim, a introdução da mecanoquímica nesta síntese corresponde a um aumento de 20% do IPE da Estrela Verde. A reação convencional obteve um Índice de Preenchimento da Estrela de 45%, enquanto a reação mecanoquímica obteve 65%.



# **CAPÍTULO III**

Conclusão





### 3. Conclusão

Neste trabalho a mecanoquímica foi explorada como técnica para o aumento da sustentabilidade da síntese de furo-oxazinas a partir da reação hetero-Diels-Alder de nitroso-alquenos, gerados *in situ* a partir de  $\alpha$ -bromo-oximas, com diferentes furanos.

Descrevem-se os estudos iniciais que envolveram a adaptação das condições experimentais desta reatividade à mecanoquímica, e posteriormente a otimização da reação modelo de modo a aproximá-la aos princípios da Química Verde sem comprometer significativamente o seu rendimento. Variando alguns parâmetros experimentais, foi possível otimizar a reação modelo na qual partindo de 100 mg de oxima de 2-bromo-1-(4-nitrofenil)etan-1-ona, 2 equivalentes de 2,5-dimetilfurano e 1 equivalente de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  foi obtida a furo-oxazina correspondente com um rendimento de 97% em apenas 30 minutos, sem necessitar de purificação/isolamento. Estas condições reacionais foram escolhidas como referência para as restantes reações hetero-Diels-Alder a realizar no trabalho.

A reação modelo foi estendida a outros nitroso-alquenos. Os melhores resultados foram obtidos com rendimentos iguais ou superiores a 90%, em apenas 30 minutos. De seguida as reações foram estendidas a outros dienófilos: o furano, o 2,2'-(propano-2,2-dil)difurano, o bis(furan-2-ilmetil)sulfano e o 2-hidroximetilfurano. Foram sintetizadas novas furo-oxazinas e uma oxima de cadeia aberta, com rendimentos a variar entre 6% e 97%. A reatividade das furo-oxazinas 4a,6-dimetil-3-(*p*-nitrofenil)-4a,7a-dihidro-4*H*-furo-[2,3-*e*][1,2]oxazina e 4a,6-dimetil-4a,7a-dihidro-4*H*-furo[2,3-*e*][1,2]oxazina-3-carboxilato de etilo com o DBU foi explorada. Partindo da primeira foi obtida a 6*H*-oxazina, com um rendimento de 98% e partindo da segunda foi obtida a 2-acetilpiridina com um rendimento de 41%.

Por fim, são descritas as métricas da Química Verde que foram utilizadas para avaliar a sustentabilidade das reações mecanoquímicas. Estas métricas foram aplicadas à reação modelo e à mesma reação realizada em solução, e os resultados obtidos foram comparados. Do cálculo da Economia Atómica obteve-se o valor de 59% para ambos os métodos. Já o Fator-E, centrado na produção de resíduos, foi substancialmente inferior para a reação mecanoquímica, devido à ausência de solventes e à utilização de uma menor quantidade de base. O EcoScale permitiu comparar o impacto do procedimento experimental na sustentabilidade de uma reação, para a reação mecanoquímica foi obtido um valor de 78 e para a reação convencional foi obtido 59. Por último, foram construídos os gráficos Estrela Verde, onde o valor do Índice de Preenchimento da Estrela (IPE), 65% para a reação

mecanoquímica e 45% para a reação em solução indica o aumento da sustentabilidade devido à otimização das condições de reação.

Em suma, a reatividade dos nitroso-alquenos em reações hetero-Diels-Alder com diferentes dienófilos derivados do furano, obtido de uma fonte renovável, foi estudada na mecanoquímica pela primeira vez. A sustentabilidade do método sintético, diretamente relacionada com a ausência de solventes e diminuição da quantidade de reagentes, foi corroborada pelas métricas da Química Verde. Na maioria dos casos, foi possível manter ou melhorar a eficiência das reações e aumentar a sustentabilidade.



# **CAPÍTULO IV**

Procedimento Experimental





## 4. Procedimento Experimental

### 4.1. Instrumentação

#### Moinho de bolas

As reações sob ação mecânica foram realizadas no aparelho Retsch MM 400, com monitorização constante da frequência e do tempo. Foram utilizados jarros de aço inoxidável de 10 mL e duas bolas de aço com 7 mm de diâmetro.

#### Espetroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ ) foram obtidos nos espectrômetros Bruker Avance III, operando a 400 MHz ( $^1\text{H}$ ) e a 100 MHz ( $^{13}\text{C}$ ). O solvente utilizado foi clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) ou dimetilsulfóxido deuterado (DMSO); 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.

#### Cromatografia

Para a cromatografia de camada fina, TLC (do inglês *Thin Layer Chromatography*), utilizaram-se placas de sílica 60, com suporte de alumínio. Para a cromatografia em coluna foi utilizado gel de sílica 60 (0,040-0,063 mm) fornecido pela *Merck*.

### 4.2. Solventes e Reagentes

#### 4.2.1. Solventes

##### Diclorometano

Foi refluxado na presença de cloreto de cálcio durante 3 horas e, posteriormente, destilado e guardado sobre peneiros moleculares de 4 Å.

##### Acetato de Etilo

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

### Hexano e éter etílico

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

### Etanol e metanol

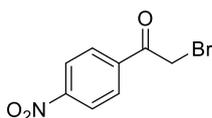
Foram aquecidos a refluxo durante 2 horas com magnésio na presença de palhetas de iodo, seguindo-se a destilação a partir do alcóxido de sódio, e guardados sobre peneiros moleculares 3 Å.

## 4.2.2. Reagentes

Todos os reagentes neste trabalho foram adquiridos comercialmente e utilizados diretamente, sem qualquer tipo de purificação adicional.

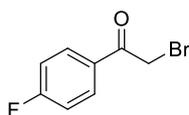
## 4.3. Síntese de Oximas

### 4.3.1. Síntese dos compostos bromados

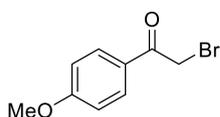


#### 2-Bromo-1-(4-nitrofenil)etan-1-ona (2.2a)

O composto foi sintetizado através da adaptação de um método descrito na literatura.<sup>54</sup> A uma solução de *p*-nitroacetofenona (1 equiv, 59.4 mmol, 10 g) em ácido acético glacial (44 mL), é adicionada, gota a gota, uma solução de bromo (1 equiv, 59.4 mmol, 3.1 mL) em ácido acético glacial (14 mL). A mistura reacional é colocada em agitação, à temperatura ambiente, até à formação de um precipitado, o produto mono-bromado. O composto **2.2a** foi obtido como um sólido branco, com 39% de rendimento. RMN <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.45 (s, 2H), 8.14 – 8.20 (m, 2H), 8.33 – 8.37 (m, 2H).

**2-Bromo-1-(4-fluorfenil)etan-1-ona (2.2b)**

O composto foi sintetizado através da adaptação de um método descrito na literatura.<sup>54</sup> A uma solução de *p*-fluoracetofenona (1 equiv, 36.2 mmol, 5 g) em ácido acético glacial (22 mL), é adicionada, gota a gota, uma solução de bromo (1 equiv, 36.2 mmol, 1.9 mL) em ácido acético glacial (9 mL). A mistura reacional é colocada em agitação, à temperatura ambiente. Após 48h sem formação de precipitado, foi adicionada à mistura reacional água destilada e extraiu-se com AcOEt (3 x 50 mL). Após secagem das frações orgânicas, filtração e evaporação do solvente, o composto **2.2b** foi obtido como um sólido branco, com 56% de rendimento. RMN <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.41 (s, 2H), 7.12 – 7.21 (m, 2H), 7.99 – 8.06 (m, 2H).

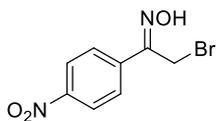
**2-Bromo-1-(4-metoxifenil)etan-1-ona (2.2c)**

O composto foi sintetizado através da adaptação de um método descrito na literatura.<sup>55</sup> A uma solução de *p*-metoxiacetofenona (1 equiv, 13.3 mmol, 2g) em clorofórmio (23 mL), é adicionado bromo (1 equiv, 20 mmol, 0.68 mL). A mistura reacional é colocada em agitação durante 15 minutos a 40 °C. Diluir a mistura reacional com éter etílico. Lavar com uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>, extrair a fase orgânica, secar com agente secante e evaporar o solvente. O composto é purificado por cromatografia em coluna [clorofórmio/hexano (1:2)] O composto **2.2c** foi obtido como um sólido branco, com 79% de rendimento. RMN <sup>1</sup>H (400 Hz, DMSO): δ 3.89 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 6.94 – 6.98 (m, 2H), 7.95 – 7.99 (m, 2H).

### 4.3.2. Síntese de Oximas

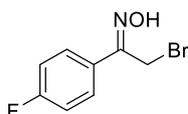
#### Procedimento geral:

Os compostos **2.3a**, **2.3b** e **2.3c** foram sintetizados através da adaptação de um método descrito na literatura.<sup>47</sup> A uma solução do composto bromado **2.2a**, **2.2b** e **2.2c** (1 equiv) em etanol é adicionada a solução de hidrocloreto de hidroxilamina (3 equiv) em água. A mistura é colocada em agitação, à temperatura ambiente. É evaporado o solvente e o produto é precipitado com água e filtrado.



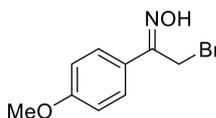
### Oxima de 2-bromo-1-(4-nitrofenil)etan-1-ona (2.3a)

O composto foi preparado seguindo o procedimento geral, partindo de **2.2a** (23.3 mmol, 5.696 g) em etanol (45 mL) e  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (69.9 mmol, 4.857 g) em água (20 mL), e com um tempo de reação de 72h. O composto **2.3a** foi obtido como um sólido amarelo, com um rendimento de 67%. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4.64 (s, 1H), 7.79 – 7.798 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.22 – 8.34(s, 1H).



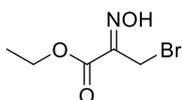
### Oxima de 2-bromo-1-(4-fluorfenil)etan-1-ona (2.3b)

O composto foi preparado seguindo o procedimento geral. O composto foi preparado seguindo o procedimento geral, partindo de **2.2b** (12.9, 3 g) em etanol (23 mL) e  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (38.7 mmol, 2.689 g) em água (20 mL), e com um tempo de reação de 48 horas. O composto **2.3b** foi obtido como um sólido branco, com um rendimento de 35%. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  4.73 (s, 1H), 7.27 (pseudo t, 2H), 7.75 (dd,  $J = 8.8, 5.5$  Hz, 2H), 12.08 (s, 1H).



### Oxima de 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etan-1-ona (2.3c)

O composto foi preparado seguindo o procedimento geral, partindo de **2.2c** (15.9 mmol, 3.6327 g) em etanol (23 mL) e  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (47.7 mmol, 3.315 g) em água (20 mL), e com um tempo de reação de 24 horas. O composto **2.3c** foi obtido como um sólido branco, com um rendimento de 33%. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  3.95 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 6.89– 6.93 (m, 2H), 7.93 – 7.97 (m, 2H).

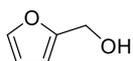


### 3-Bromo-2-(hidroximino)propanoato de etilo (2.3d)<sup>56</sup>

O composto foi preparado seguindo um procedimento descrito na literatura.<sup>56</sup> A uma solução de bromopiruvato (1 equiv, 3.2 mmol, 2 mL) em etanol (50 mL) é adicionada o hidrocloreto de hidroxilamônio (3 equiv, 9.6 mmol, 0.334 g) dissolvido em  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL). A mistura é colocada em agitação à temperatura ambiente durante 24 horas. Após evaporação do solvente, é adicionada uma pequena quantidade de água ao resíduo e extraídas as fases orgânicas com  $\text{AcOEt}$ . Após secagem com agente secante, filtração e

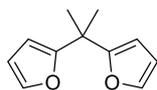
evaporação do solvente, o óleo obtido é cristalizado utilizando éter de petróleo. O composto **2.3d** foi obtido como um sólido branco, com um rendimento de 54%. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.36 (t, 3H), 4.27 (s, 2H), 4.39 (q, 2H), and 9.48 (s, 1H, OH)

#### 4.4. Síntese de furanos e bisfuranos



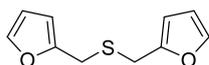
##### 2-Hidroximetilofurano (2.6)

O composto foi preparado seguindo um procedimento descrito na literatura. A uma solução de furfural (1 equiv, 93,66 mmol) em metanol (400 mL), arrefecida num banho de gelo, é adicionado  $\text{NaBH}_4$  (1 equiv, 93,66 mmol) lentamente. A mistura reacional é colocada em agitação à temperatura ambiente durante 16 horas. *Quenching* com água e concentrar o volume da mistura a pressão reduzida (evaporador). Extrair a fase orgânica com éter etílico, secar e evaporar o solvente. O composto **2.6** foi obtido como um líquido amarelo/castanho, com 90% de rendimento. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.91 (s, 2H), 6.22 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 6.29 (t, 1H), 7.34 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H).



##### 2,2'-(Propano-2,2-di-il)difurano (2.7)

O composto **2.7** foi sintetizado através da adaptação de um método descrito na literatura.<sup>49</sup> A uma solução de furano (1 equiv, 0.275 mol) em etanol, arrefecida a 10 °C, foi adicionado ácido clorídrico (37%) e acetona (0.5 equiv, 0.137 mol). A mistura reacional é deixada em agitação a esta temperatura durante 18 horas. Para o isolamento, extrair a fase orgânica com éter etílico e lavar com uma solução de 5% de  $\text{NaHCO}_3$ . Secar com sulfato de sódio e evaporar o solvente. O resíduo é purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:5)]. O composto **2.7** foi obtido como um óleo incolor/amarelo, com 35% de rendimento. . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.64 (s, 6H), 6.01 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 6.26 (dd,  $J = 3.2$  e 1.9 Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H).

**Bis(furan-2-ylmetil)sulfano (2.8)**

O composto **2.8** foi sintetizado através da adaptação de um método descrito na literatura, em dois passos: preparação do clorometilado<sup>57</sup> e preparação do bisfurano.<sup>58</sup>

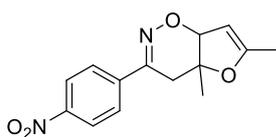
No primeiro passo, é preparada uma solução de 2-hidroxi metilfurano (5.77g, 59 mmol) e piridina (1 equiv, 4.7 mL, 59 mmol) em éter dietílico (59 mL). A mistura é arrefecida a 0 °C e é adicionada, gota a gota, uma solução de SOCl<sub>2</sub> (1 equiv, 4.28 mL, 59 mmol) em éter dietílico (15 mL). A mistura reacional é colocada em agitação à temperatura ambiente durante 2 horas. Filtrar e lavar o filtrado com uma solução aquosa de NaHCO<sub>3</sub>. Secar, filtrar e evaporar o solvente. O 2-(clorometil)furano é obtido como um óleo amarelo (4.16g, 35.7 mmol) e utilizado diretamente no passo seguinte sem purificação.

No segundo passo, a uma solução de DMF (12 mL) aquecido previamente a 170 °C, num balão de 3 tubuladuras, são adicionadas, simultaneamente duas soluções: Na<sub>2</sub>S (1.1 equiv, 3.07 g, 39.3 mmol) em H<sub>2</sub>O aquecida (5.2 mL) e o 2-(clorometil)furano (4.16g, 35.7 mmol) em DMF (3.2 mL). A mistura reacional é colocada a agitar em refluxo durante 2 horas. Após o arrefecimento, extrair a fase orgânica com AcOEt, lavar com solução aquosa saturada de NaCl (2 x 50 mL) e com H<sub>2</sub>O (2 x 50 mL), secar com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrar e evaporar. O composto é purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4)]. O composto **2.8** foi obtido como um óleo castanho, com 25% de rendimento. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.69 (s, 4H), 6.20 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 6.36 – 6.28 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 27.7, 107.8, 110.4, 142.3, 151.3 ppm.

## 4.5. Reações de hetero-Diels-Alder de nitroso-alquenos

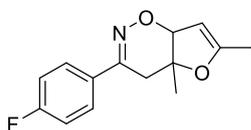
### Procedimento geral:

As reações de hetero-Diels-Alder foram realizadas através da adaptação de um método descrito na literatura.<sup>48</sup> As furo-oxazinas foram sintetizadas sob ação mecânica no moinho de bolas com uma frequência de vibração de 25 Hz e utilizando 2 bolas de 7 mm de diâmetro, sendo controladas por TLC a cada 30 minutos de reação. O mistura reacional foi recolhida do vaso por solubilização com acetato de etilo, filtrada e evaporada.



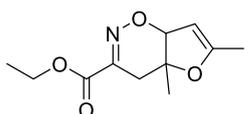
**4a,6-Dimetil-3-(*p*-nitrofenil)-4a,7a-dihidro-4H-furo-[2,3-*e*][1,2]oxazina (2.11a)**<sup>48</sup>

O composto foi preparado seguindo o procedimento geral com um tempo de reação de 30 minutos. O composto **2.11a** foi obtido como um sólido branco com um rendimento de 49% (partindo de 25 mg de oxima e 5 equiv de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), de 96% (partindo de 100 mg de oxima e de 5 equiv Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) e de 97% (partindo de 100 mg de oxima e 1 equiv de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.55 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 2.58 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.07 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 5.00 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.26 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H).



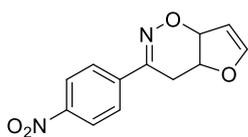
**3-(4-Fluorofenil)-4a,6-dimetil-4a,7a-dihidro-4H-furo[2,3-*e*][1,2]oxazina (2.11b)**<sup>48</sup>

O composto foi preparado seguindo o procedimento geral com um tempo de reação de 30 minutos e utilizando 1 equiv de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. O composto **2.11b** foi obtido como um sólido branco com um rendimento de 90%. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.49 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 2.56 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 7.66-7.69 (m, 2H).

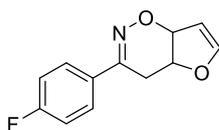


**4a,6-Dimetil-4a,7a-dihidro-4H-furo[2,3-*e*][1,2]oxazina-3-carboxilato de etilo (2.11d)**

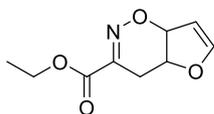
O composto foi preparado seguindo o procedimento geral com um tempo de reação de 30 minutos e utilizando 1 equiv de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. O composto **2.11d** foi obtido como um sólido amarelo com um rendimento de 98%. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.38 (t, *J* = 3.2 Hz, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 2.31 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.08 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.30-4.40 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.91 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 13.9, 14.1, 25.1, 29.6, 62.3, 87.9, 89.7, 95.7, 161.4, 162.3, 162.5 ppm; EMAR (ESI) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>N [M+H]<sup>+</sup> 226.1065, obtido 226.1068.


**3-(4-Nitrofenil)-4a,7a-dihidro-4H-furo[2,3-][1,2]oxazina (2.12a)<sup>48</sup>**

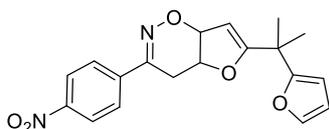
O composto foi preparado seguindo o procedimento geral com um tempo de reação de 60 minutos e utilizando 1 equiv de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. O composto **2.12a** foi obtido como um sólido amarelo com um rendimento de 68%. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.80 (dd, *J* = 14.8 e 4.3 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 14.8 e 3.5 Hz, 1H), 5.18 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.28 (dt, *J* = 8.3 e 4.0 Hz, 1H), 5.44 (ddd, *J* = 8.7, 2.4 e 0.9 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.84 – 7.88 (m, 2H), 8.22 – 8.25 (m, 2H).


**3-(4-Fluorofenil)-4a,7a-dihidro-4H-furo[2,3-*e*][1,2]oxazina (2.12b)<sup>48</sup>**

O composto foi preparado seguindo o procedimento geral com um tempo de reação de 60 minutos e utilizando 1 equiv de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. O composto **2.12b** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um sólido branco com um rendimento de 68%. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.79 (dd, *J* = 14.6 e 4.4 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J* = 14.6 e 3.8 Hz, 1H), 5.17 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.25 – 5.19 (m, 1H), 5.38 (dd, *J* = 8.6 e 1.5 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.14 – 7.08 (m, 2H), 7.73 – 7.68 (m, 1H).

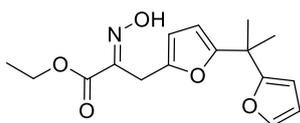

**4a,7a-Dihidro-4H-furo[2,3-*e*][1,2]oxazina-3-carboxilato de etilo (2.12d)<sup>51</sup>**

O composto foi preparado seguindo o procedimento geral com um tempo de reação de 30 minutos e utilizando 1 equiv de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. O composto **2.12d** foi obtido como um óleo branco com um rendimento de 26% (1 equiv de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) e de 96% (5 equiv de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.57 (dd, *J* = 15.8 e 5.2 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J* = 15.8 e 3.2 Hz, 1H), 4.33-4.36 (m, 2H), 5.10-5.15 (m, 1H), 5.17 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.30 (dd, *J* = 8.2 e 1.8 Hz, 1H).


**6-(2-(Furan-2-il)propan-2-il)-3-(4-nitrofenil)-4a,7a-dihidro-4H-furo[2,3-*e*][1,2]oxazina (2.13a)<sup>48</sup>**

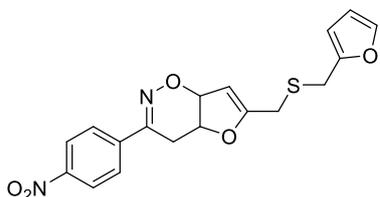
O composto foi preparado seguindo o procedimento geral com um tempo de reação de 60 minutos e utilizando 5 equiv de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. O composto **2.13a** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido como um

óleo castanho com um rendimento de 62%. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.34 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 2.69 (dd,  $J = 14.7$  e 3.9 Hz, 1H), 3.12 (dd,  $J = 14.6$  e 3.1 Hz, 1H), 4.92 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 5.36 (dt,  $J = 8.6$  e 3.6 Hz, 1H), 5.48 (dd,  $J = 8.7$  e 2.4 Hz, 1H), 5.98 (dd,  $J = 3.2$  e 0.4 Hz, 1H), 6.15 (dd,  $J = 3.2$  e 1.9 Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 8.25 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H).



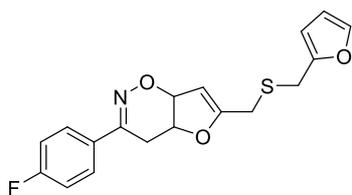
**(E)-3-(5-(2-(Furan-2-yl)propan-2-yl)furan-2-yl)-2-(hidroxiimino)propanoato de etilo (2.14d)**<sup>50</sup>

O composto foi preparado seguindo o procedimento geral com um tempo de reação de 60 minutos e utilizando 5 equiv de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . O composto **2.14b** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e foi obtido como um sólido branco com um rendimento de 38%. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.60 (s, 6H), 3.97 (s, 2H), 4.29 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 5.80 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 5.85 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 5.87 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 6.25-6.27 (m, 1H), 7.30 (s, 1H).



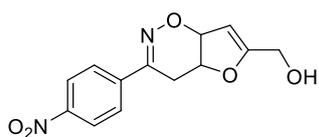
**6-(((Furan-2-ylmetil)tio)metil)-3-(4-nitrofenil)-4a,7a-dihidro-4H-furo[2,3-*e*][1,2]oxazina (2.15a)**

O composto foi preparado seguindo o procedimento geral com um tempo de reação de 60 minutos. O composto **2.15a** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido como um óleo amarelo/castanho com um rendimento de 11% (partindo de 1 equiv  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) e de 46% (partindo de 5 equiv  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.77 (dd,  $J = 16.0$  e 4.1 Hz, 1H), 3.06 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 3.20 (dd,  $J = 4.1$  e 16.0 Hz, 1H), 3.46 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 3.57 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.39-5.43 (m, 1H), 5.47-5.50 (m, 1H), 6.04 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 6.24 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.90 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 8.26 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  26.3, 27.4, 27.6, 81.4, 83.0, 99.0, 107.9, 110.3, 123.9, 127.1, 140.5, 142.3, 149.0, 150.7, 161.3, 167.0 ppm; EMAR (ESI) calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{NS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  372.0852, obtido 373.0849.



**3-(4-Fluorofenil)-6-(((furan-2-ilmetil)tio)metil)-4a,7a-dihidro-4H-furo[2,3-*e*][1,2]oxazina (2.15b)**

O composto foi preparado seguindo o procedimento geral com um tempo de reação de 60 minutos e utilizando 5 equiv de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . O composto **2.15b** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um óleo amarelo/castanho com um rendimento de 6%. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.73 (dd,  $J = 14.7, 4.2$  Hz, 1H), 3.04 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 3.09 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 3.14 (dd,  $J = 3.6$  e 14.8 Hz, 1H), 3.47 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 3.58 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 5.33-5.36 (m, 1H), 5.40-5.42 (m, 1H), 6.04 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.25 (dd,  $J = 2.0$  e 3.2 Hz, 1H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.31 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.71-7.75 (m, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  26.5, 27.4, 27.5, 81.5, 82.4, 98.9, 107.9, 110.3, 115.7, (d,  $J = 22$  Hz), 128.2 (d,  $J = 9$  Hz), 130.9, 142.3, 150.8, 161.0, 164.3 (d,  $J = 249$  Hz), 167.7 ppm; EMAR (ESI) calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{NFS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  346.0907, obtido 346.0905.



**6-Hidroximetil-3-(4-nitrofenil)-4a,7a-dihidro-4H-furo[2,3-*e*][1,2]oxazina (2.16a)**

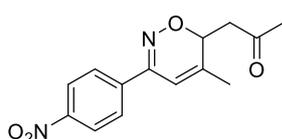
O composto foi preparado seguindo o procedimento geral com um tempo de reação de 60 minutos. O composto **2.16a** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:1)] e obtido como um óleo amarelo/castanho com um rendimento de 26% (partindo de 1 equiv  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) e de 84% (partindo de 5 equiv  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ).  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) (ATR) 1373, 1524, 1740, 2984; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.82 (dd,  $J = 14.9, 4.3$  Hz, 1H), 3.13 (dd,  $J = 14.9$  e 3.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 5.14 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 5.33-5.38 (m, 1H), 5.41 (dd,  $J = 8.4$  e 2.4 Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 8.25 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.26, 21.11, 26.25, 57.83, 60.54, 81.48, 82.71, 96.95, 124.03, 127.05, 140.70, 149.07, 164.60.

## 4.6. Reações de hetero-Diels-Alder de nitroso-alquenos

### Procedimento geral:

A 6H-oxazina e a piridina foram sintetizadas sob ação mecânica utilizando um vaso de aço inoxidável de 10,0 mL e duas bolas de aço inoxidável de 7 mm de diâmetro. À furo-

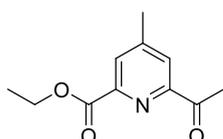
oxazina adiciona-se DBU (1 equivalente) e a mistura é submetida a ação mecânica no moinho de bolas com uma frequência de vibração de 25 Hz durante o tempo indicado. O produto é recolhido do vaso com auxílio de diclorometano e isolado por cromatografia em coluna.



**1-(5-Metil-3-(4-nitrofenil)-6H-1,2-oxazin-6-il)propan-2-ona (2.17)<sup>48</sup>**

O composto foi preparado seguindo o procedimento geral, partindo de 0.100 g de furo-oxazina **2.11a**, com um tempo de reação de 30 minutos. O composto **2.17** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um sólido branco, com um rendimento de 96%.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.01 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.55 (dd, *J* = 4.0 e 16.0 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 8.0 e 16.0 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 4.0 e 8.0 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 19.6, 30.9, 43.7, 72.6, 110.0, 123.9, 126.8, 139.7, 143.7, 148.6, 154.3, 205.3.



**6-Acetil-4-metilpiridina-2-carboxilato de etilo (2.18)**

O composto foi preparado seguindo o procedimento geral, partindo de 0.055 g de furo-oxazina **2.11d**, com um tempo de reação de 30 minutos. O composto **2.18** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um sólido branco, com um rendimento de 41%. RMN <sup>1</sup>H (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 4.47 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.09 (s, 1H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.3, 21.1, 25.8, 62.0, 125.1, 129.0, 147.8, 149.6, 153.6, 164.9, 200.1; EMAR (ESI) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>N [M+H]<sup>+</sup> 208.0968, obtido 208.0963.

# **CAPÍTULO V**

Referências



## 5. Referências

- (1) Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: Oxford [England]; New York, 1998.
- (2) Carson, R. *Silent Spring*, Houghton Mifflin Company.; New York, 1962.
- (3) World Commission on Environment and Development. *Our Common Future*; 1987.
- (4) Appell, R.; Gala, D.; Sanghvi, Y. S. Sustainable Process Chemistry. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15* (4), 898–899. <https://doi.org/10.1021/op200135v>.
- (5) Tundo, P.; Anastas, P.; Black, D. S.; Breen, J.; Collins, T. J.; Memoli, S.; Miyamoto, J.; Polyakoff, M.; Tumas, W. Synthetic Pathways and Processes in Green Chemistry. Introductory Overview. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72* (7), 1207–1228. <https://doi.org/10.1351/pac200072071207>.
- (6) Constable, D. J. C.; Curzons, A. D.; Cunningham, V. L. Metrics to ‘Green’ Chemistry—Which Are the Best? *Green Chem* **2002**, *4* (6), 521–527. <https://doi.org/10.1039/B206169B>.
- (7) Sheldon, R. A. Metrics of Green Chemistry and Sustainability: Past, Present, and Future. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2018**, *6* (1), 32–48. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.7b03505>.
- (8) Van Aken, K.; Streckowski, L.; Patiny, L. EcoScale, a Semi-Quantitative Tool to Select an Organic Preparation Based on Economical and Ecological Parameters. *Beilstein J. Org. Chem.* **2006**, *2* (3). <https://doi.org/10.1186/1860-5397-2-3>.
- (9) Ribeiro, M. G. T. C.; Costa, D. A.; Machado, A. A. S. C. “Green Star”: A Holistic Green Chemistry Metric for Evaluation of Teaching Laboratory Experiments. *Green Chem. Lett. Rev.* **2010**, *3* (2), 149–159. <https://doi.org/10.1080/17518251003623376>.
- (10) Ribeiro, M. G. T. C.; Yunes, S. F.; Machado, A. A. S. C. Assessing the Greenness of Chemical Reactions in the Laboratory Using Updated Holistic Graphic Metrics Based on the Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals. *J. Chem. Educ.* **2014**, *91* (11), 1901–1908. <https://doi.org/10.1021/ed400421b>.
- (11) Sheldon, R. A. The E Factor 25 Years on: The Rise of Green Chemistry and Sustainability. *Green Chem.* **2017**, *19* (1), 18–43. <https://doi.org/10.1039/C6GC02157C>.
- (12) Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C. Metal–Acetylacetonate Synthesis Experiments: Which Is Greener? *J. Chem. Educ.* **2011**, *88* (7), 947–953. <https://doi.org/10.1021/ed100174f>.
- (13) *The IUPAC Compendium of Chemical Terminology: The Gold Book*, 2nd ed.; McNaught, A. D., Wilkinson, A., Eds.; International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC): Research Triangle Park, NC, 2019. <https://doi.org/10.1351/goldbook>.
- (14) Mateti, S.; Mathesh, M.; Liu, Z.; Tao, T.; Ramireddy, T.; Glushenkov, A. M.; Yang, W.; Chen, Y. I. Mechanochemistry: A Force in Disguise and Conditional Effects towards Chemical Reactions. *Chem. Commun.* **2021**, *57* (9), 1080–1092. <https://doi.org/10.1039/D0CC06581A>.
- (15) Takacs, L. The Historical Development of Mechanochemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42* (18), 7649–7659. <https://doi.org/10.1039/c2cs35442j>.

- (16) Rightmire, N. R.; Hanusa, T. P. Advances in Organometallic Synthesis with Mechanochemical Methods. *Dalton Trans.* **2016**, 45 (6), 2352–2362. <https://doi.org/10.1039/C5DT03866A>.
- (17) Howard, J. L.; Cao, Q.; Browne, D. L. Mechanochemistry as an Emerging Tool for Molecular Synthesis: What Can It Offer? *Chem. Sci.* **2018**, 9 (12), 3080–3094. <https://doi.org/10.1039/C7SC05371A>.
- (18) Tan, D.; García, F. Main Group Mechanochemistry: From Curiosity to Established Protocols. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, 48 (8), 2274–2292. <https://doi.org/10.1039/C7CS00813A>.
- (19) Andersen, J.; Mack, J. Mechanochemistry and Organic Synthesis: From Mystical to Practical. *Green Chem.* **2018**, 20 (7), 1435–1443. <https://doi.org/10.1039/C7GC03797J>.
- (20) James, S. L.; Adams, C. J.; Bolm, C.; Braga, D.; Collier, P.; Friščić, T.; Grepioni, F.; Harris, K. D. M.; Hyett, G.; Jones, W.; Krebs, A.; Mack, J.; Maini, L.; Orpen, A. G.; Parkin, I. P.; Shearouse, W. C.; Steed, J. W.; Waddell, D. C. Mechanochemistry: Opportunities for New and Cleaner Synthesis. *Chem Soc Rev* **2012**, 41 (1), 413–447. <https://doi.org/10.1039/C1CS15171A>.
- (21) André, V.; Duarte, M. T.; Gomes, C. S. B.; Sarraguça, M. C. Mechanochemistry in Portugal—A Step towards Sustainable Chemical Synthesis. *Molecules* **2021**, 27 (1), 241. <https://doi.org/10.3390/molecules27010241>.
- (22) *Moinho de bolas MM 400 - RETSCH - impacto e fricção.* <https://www.retsch.pt/pt/produtos/trituracao/moinhos-planetarios-e-de-bolas/mm-400/> (accessed 2023-05-14).
- (23) *Moinho de bolas planetário PM 100 CM - RETSCH - suavidade.* <https://www.retsch.pt/pt/produtos/trituracao/moinhos-planetarios-e-de-bolas/pm-100-cm/> (accessed 2023-05-14).
- (24) Gomollón-Bel, F. Ten Chemical Innovations HTheadt Will Change Our World. **2019**.
- (25) Wang, G.-W. Mechanochemical Organic Synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42 (18), 7668–7700. <https://doi.org/10.1039/C3CS35526H>.
- (26) Solares-Briones, M.; Coyote-Dotor, G.; Páez-Franco, J. C.; Zermeño-Ortega, M. R.; de la O Contreras, C. M.; Canseco-González, D.; Avila-Sorrosa, A.; Morales-Morales, D.; Germán-Acacio, J. M. Mechanochemistry: A Green Approach in the Preparation of Pharmaceutical Cocrystals. *Pharmaceutics* **2021**, 13 (6), 790. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13060790>.
- (27) Delori, A.; Friščić, T.; Jones, W. The Role of Mechanochemistry and Supramolecular Design in the Development of Pharmaceutical Materials. *CrystEngComm* **2012**, 14 (7), 2350–2362. <https://doi.org/10.1039/C2CE06582G>.
- (28) Do, J.-L.; Friščić, T. Mechanochemistry: A Force of Synthesis. *ACS Cent. Sci.* **2017**, 3 (1), 13–19. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.6b00277>.
- (29) Hernández, J. G.; Bolm, C. Altering Product Selectivity by Mechanochemistry. *J. Org. Chem.* **2017**, 82 (8), 4007–4019. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02887>.
- (30) Friščić, T.; Mottillo, C.; Titi, H. M. Mechanochemistry for Synthesis. *Angew. Chem.* **2020**, 132 (3), 1030–1041. <https://doi.org/10.1002/ange.201906755>.
- (31) *Biobased Industrial Products: Research and Commercialization Priorities*; National Academies Press: Washington, D.C., 2000. <https://doi.org/10.17226/5295>.
- (32) Okkerse, C.; Van Bekkum, H. From Fossil to Green. *Green Chem.* **1999**, 1 (2), 107–114. <https://doi.org/10.1039/a809539f>.

- (33) Tong, X.; Ma, Y.; Li, Y. Biomass into Chemicals: Conversion of Sugars to Furan Derivatives by Catalytic Processes. *Appl. Catal. Gen.* **2010**, *385* (1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2010.06.049>.
- (34) Lichtenthaler, F. W. Unsaturated *O* - and *N* -Heterocycles from Carbohydrate Feedstocks. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35* (9), 728–737. <https://doi.org/10.1021/ar010071i>.
- (35) Van Putten, R.-J.; Van Der Waal, J. C.; De Jong, E.; Rasrendra, C. B.; Heeres, H. J.; De Vries, J. G. Hydroxymethylfurfural, A Versatile Platform Chemical Made from Renewable Resources. *Chem. Rev.* **2013**, *113* (3), 1499–1597. <https://doi.org/10.1021/cr300182k>.
- (36) Kottke, R. H. Furan Derivatives. In *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*; John Wiley & Sons, Ltd, 2000. <https://doi.org/10.1002/0471238961.0621180111152020.a01>.
- (37) Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*, 5th ed.; Wiley-Blackwell, 2010.
- (38) Keay, B. A.; Hopkins, J. M.; Dibble, P. W. Furans and Their Benzo Derivatives: Applications. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Elsevier: Oxford, 2008; Vol. 3, pp 571–623.
- (39) Ren, Y.; Song, X.; Tan, L.; Guo, C.; Wang, M.; Liu, H.; Cao, Z.; Li, Y.; Peng, C. A Review of the Pharmacological Properties of Psoralen. *Front. Pharmacol.* **2020**, *11*, 571535. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.571535>.
- (40) Zuma, N. H.; Aucamp, J.; N'Da, D. D. An Update on Derivatisation and Repurposing of Clinical Nitrofurans Drugs. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2019**, *140*, 105092. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.105092>.
- (41) Organization, W. H. *World Health Organization Model List of Essential Medicines: 21st List 2019*; Technical documents; World Health Organization, 2019; p 60 p.
- (42) Kung, S.; Espinel, Z.; Lapid, M. I. Treatment of Nightmares With Prazosin: A Systematic Review. *Mayo Clin. Proc.* **2012**, *87* (9), 890–900. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.05.015>.
- (43) Tietze, L. F.; Ketschau, G. Hetero Diels-Alder Reactions in Organic Chemistry. In *Stereoselective Heterocyclic Synthesis I*; Metz, P., Ed.; de Meijere, A., Houk, K. N., Lehn, J.-M., Ley, S. V., Thiem, J., Trost, B. M., Vögtle, F., Yamamoto, H., Series Eds.; Topics in Current Chemistry; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 1997; Vol. 189, pp 1–120. <https://doi.org/10.1007/BFb0119240>.
- (44) Gilchrist, T. L. *Heterocyclic Chemistry*, 3rd ed.; Pearson College Div: London, 1997.
- (45) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. The Diels-Alder Reaction in Total Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (10), 1668–1698. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020517\)41:10<1668::AID-ANIE1668>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020517)41:10<1668::AID-ANIE1668>3.0.CO;2-Z).
- (46) Oliveira, B. L.; Guo, Z.; Bernardes, G. J. L. Inverse Electron Demand Diels–Alder Reactions in Chemical Biology. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46* (16), 4895–4950. <https://doi.org/10.1039/C7CS00184C>.
- (47) Faragher, R.; Gilchrist, T. L. Cycloaddition Reactions of Nitrosoalkenes and Azoalkenes with Cyclopentadiene and Other Dienes. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1979**, 249. <https://doi.org/10.1039/p19790000249>.
- (48) Alves, A. J. S.; Lopes, S. M. M.; Henriques, M. S. C.; Paixão, J. A.; Pinho e Melo, T. M. V. D. Hetero-Diels-Alder and Ring-Opening Reactions of Furans Applied to the Synthesis of Functionalized Heterocycles: Hetero-Diels-Alder and Ring-Opening Reactions of Furans Applied to the Synthesis of Functionalized

- Heterocycles. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017 (27), 4011–4025. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201700453>.
- (49) Faust, R.; Hadjikyriacou, S. E.; Suzuki, T. Silyl-Functional Living Cationic Polymers. 6,051,657.
- (50) Lopes, S. M. M.; Henriques, M. S. C.; Paixão, J. A.; Pinho e Melo, T. M. V. D. Exploring the Chemistry of Furans: Synthesis of Functionalized Bis(Furan-2-Yl)Methanes and 1,6-Dihydropyridazines: Exploring the Chemistry of Furans. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015 (28), 6146–6151. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201500878>.
- (51) Gilchrist, T. L.; Hughes, D.; Stretch, W.; Chrystal, E. J. T. Formation of 2-Acetylpyridines by the Base-Catalysed Ring Opening of Dihydro-4H-Furo[2,3-e]Oxazines. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1987**, 2505–2509. <https://doi.org/10.1039/p19870002505>.
- (52) 2,5-Dimethylfuran. Sigma-Aldrich. <https://www.sigmaaldrich.com/PT/en/product/aldrich/177717> (accessed 2023-08-05).
- (53) Sodium carbonate. Sigma-Aldrich. <https://www.sigmaaldrich.com/PT/en/substance/sodiumcarbonate10599497198> (accessed 2023-08-05).
- (54) Drake, N. L.; Bronitsky, J. Para-Phenylphenacyl Bromide, a Reagent for Identifying Organica Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, 52 (9), 3715–3720. <https://doi.org/10.1021/ja01372a045>.
- (55) Choi, T.; Ma, E. Simple and Regioselective Bromination of 5,6-Disubstituted-Indan-1-Ones with Br<sub>2</sub> Under Acidic and Basic Conditions. *Mol. J. Synth. Chem. Nat. Prod. Chem.* **2007**, 12 (1), 74–85. <https://doi.org/10.3390/12010074>.
- (56) Gilchrist, T. L.; Roberts, T. G. Addition and Cycloaddition Reactions of the Electrophilic Vinyl Nitroso Compounds 3-Nitrosobut-3-En-2-One, 2-Nitrosopropenal, and Ethyl 2-Nitrosopropenoate. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1983**, 1283–1292. <https://doi.org/10.1039/p19830001283>.
- (57) Winberg, H. E.; Fawcett, F. S.; Mochel, W. E.; Theobald, C. W. Dimethylenedihydroheteroaromatic Compounds and Heterocyclophanes by 1,6-Hofmann Elimination Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82 (6), 1428–1435. <https://doi.org/10.1021/ja01491a037>.
- (58) Simões, C. J. V.; Almeida, Z. L.; Costa, D.; Jesus, C. S. H.; Cardoso, A. L.; Almeida, M. R.; Saraiva, M. J.; Pinho e Melo, T. M. V. D.; Brito, R. M. M. A Novel Bis-Furan Scaffold for Transthyretin Stabilization and Amyloid Inhibition. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 121, 823–840. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.02.074>.