

Fernanda Maria Ribeiro Laia

# REAÇÕES PERICÍCLICAS INTRAMOLECULARES NA SÍNTESE DE NOVOS CROMENOS

Tese de doutoramento em Química, ramo de especialização de Síntese Orgânica, orientada pela Professora Doutora Teresa Margarida Vasconcelos Dias de Pinho e Melo e apresentada ao Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra.

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA



Fernanda Maria Ribeiro Laia

# REAÇÕES PERICÍCLICAS INTRAMOLECULARES NA SÍNTESE DE NOVOS CROMENOS

Tese de doutoramento em Química, ramo de especialização de Síntese Orgânica, orientada pela Professora Doutora Teresa Margarida Vasconcelos Dias de Pinho e Melo e apresentada ao Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra.

Coimbra 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA



*À Leonor e ao Ricardo*



## **AGRADECIMENTOS**

A elaboração desta tese de doutoramento é o culminar de um longo percurso de aprendizagens, tanto académicas como intelectuais, durante o qual enfrentei inúmeros desafios, surpresas, decepções, incertezas, alegrias e vitórias. Trilhar este caminho sozinha teria sido uma tarefa impossível, e só com o apoio, colaboração, confiança, incentivo e amizade das várias pessoas presentes nesta etapa da minha vida, é que foi possível desenvolver este trabalho de investigação.

Gostaria de começar por expressar os meus sinceros agradecimentos à Professora Doutora Teresa Margarida Vasconcelos Dias de Pinho e Melo, orientadora deste trabalho, por todos os ensinamentos transmitidos, pela disponibilidade e incentivo que sempre me demonstrou. Agradeço também a oportunidade concedida de integrar e desenvolver no seu grupo de investigação o trabalho apresentado nesta tese.

Agradeço à Doutora Clara Gomes pela sua colaboração na determinação estrutural de alguns compostos por cristalografia de raios-X, pela amizade e disponibilidade demonstradas.

Ao Professor Doutor Rui Brito e ao Pedro Cruz pela colaboração na realização das experiências de espectroscopia de ressonância magnética nuclear.

À Doutora Elisa e à Doutora Dina pela constante disponibilidade, ensinamentos, amizade e carinho sempre demonstrados.

Um agradecimento especial às minhas amigas, Bruna, Isabel e Susana, por estarem sempre presentes, pela amizade, carinho, apoio e incentivo que sempre me demonstraram.

Aos meus amigos do grupo de Investigação de Química Orgânica, Ana Lúcia, Dora e Nelson, e aos diversos colegas de laboratório pelo companheirismo, apoio e amizade.

À D. Lurdes pela amizade, apoio e disponibilidade sempre demonstrados.

Agradeço à Fundação para a Ciência e Tecnologia pela atribuição de uma bolsa de investigação (Bolsa de Doutoramento SFRH/BD/69941/2010), cuja colaboração financeira permitiu a concretização do trabalho apresentado nesta tese.

Finalmente, um agradecimento muito especial à minha família, em particular aos meus pais e irmãos, cujo apoio e incentivo demonstrados ao longo destes anos, foram indispensáveis para a concretização deste projeto.

À Leonor e ao Ricardo, por me apoiarem incondicionalmente em todos os momentos desta etapa, cada um à sua maneira. Sem o vosso amor, carinho, paciência, preocupação, incentivo e alegria, nunca teria conseguido alcançar a meta desta longa caminhada.

# ÍNDICE

Resumo	i
Abstract	iii
Abreviaturas e Acrónimos	v
Nomenclatura	ix
Prefácio	xi
<b>CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
1.1 – Cromenos	3
1.2 – Síntese de 2 <i>H</i> - e 4 <i>H</i> -Cromenos e Cromanos	6
1.2.1 – Rearranjo de Claisen de éteres arílicos e propargílicos	6
1.2.2 – Reações de electrociclização-6 $\pi$ e Diels-Alder de <i>o</i> -quinona- metídeos	10
1.2.3 – Metátese de fecho de anel	14
1.2.4 – Reações de ciclização (envolvendo nucleófilos, electrófilos ou radicais)	18
1.3 – Síntese de Cromeno-pirróis e derivados	31
1.4 – Alenos	37
Referências	41
<b>CAPÍTULO 2 - REATIVIDADE DE AMINOÁCIDOS E DERIVADOS DO SALICILALDEÍDO NA SÍNTESE DE CROMENO-PIRRÓIS E CROMENO-PIRROLO[1,2-<i>c</i>]TIAZÓIS</b>	<b>57</b>
2.1 – Introdução	59
2.2 – Síntese de <i>O</i> -alquilsalicilaldeídos	61
2.3 – Síntese de cromeno[4,3- <i>b</i> ]pirróis e cromeno[3',4':4,5]pirrolo[1,2- <i>c</i> ]tiazóis a partir do <i>O</i> -propargilsalicilaldeído	63
2.4 – Síntese de 1 <i>H</i> -pirróis, cromeno[3',4':4,5]pirrolo[1,2- <i>c</i> ]tiazóis e 1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> - pirrolo[1,2- <i>c</i> ]tiazóis a partir do <i>O</i> -(3-etoxicarbonilprop-2- inil)salicilaldeído	70
2.5 – Síntese de cromano[4,3- <i>b</i> ]pirróis a partir do <i>O</i> -(buta-2,3- dienil)salicilaldeído	76

2.6 – Síntese de cromeno[2,3- <i>b</i> ]pirróis e cromeno[3',2':4,5]pirrolo[1,2- <i>c</i> ]tiazóis a partir do <i>O</i> -alenilsalicilaldeído	78
2.7 – Conclusão	89
Referências	91
<b>CAPÍTULO 3 - REAÇÕES PERICÍCLICAS DE ANIÕES METIL 1-AZAFULVÊNIO INCORPORANDO DIPOLARÓFILOS INTERNOS: SÍNTESE DE CROMENOS E CROMANOS</b>	<b>93</b>
3.1 – Introdução	95
3.2 – Síntese de 2,2-dioxo-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i> ]tiazóis	103
3.3 – Reações pericíclicas de aniões metil 1-azafulvênio incorporando dipolarófilos internos	113
3.4 – Conclusão	123
Referências	125
<b>CAPÍTULO 4 - SÍNTESE E REATIVIDADE DE AZIRIDINAS CONTENDO DIPOLARÓFILOS INTERNOS: UMA VIA PARA A SÍNTESE DE 1,4-DI-HIDROCROMENO[4,3-<i>b</i>]PIRRÓIS E 3-METILENOCROMANO[4,3-<i>b</i>]PIRRÓIS</b>	<b>127</b>
4.1 – Introdução	129
4.2 – Síntese de aziridinas	131
4.3 – Síntese de 1,4-di-hidrocromeno[4,3- <i>b</i> ]pirróis e 3-metilenocromano[4,3- <i>b</i> ]pirróis a partir de aziridinas	139
4.4 – Conclusão	148
Referências	150
<b>CAPÍTULO 5 - PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>151</b>
5.1 – Aparelhagem utilizada	153
5.2 – Solventes e reagentes	154
5.3 – Sínteses referentes ao Capítulo 2	155
5.3.1 – Síntese de derivados do salicilaldeído	155
5.3.2 – Procedimento geral para a condensação descarboxilativa da sarcosina e do ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico com os derivados do salicilaldeído	158
5.3.3 – Síntese do 1-metil-1,4-di-hidrocromeno[4,3- <i>b</i> ]pirrole (2.5)	163

5.4 – Sínteses referentes ao Capítulo 3	164
5.4.1 – Procedimento geral para a síntese de derivados do salicilaldeído	164
5.4.2 – Procedimento geral para a síntese de derivados do ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico	165
5.4.3 – Procedimento geral para a síntese de derivados do ácido 3-(3-trifluorometil-3-oxo-propenil)tiazolidina-4-carboxílico	166
5.4.4 – Procedimento geral para a síntese de 1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i> ]tiazóis	168
5.4.5 – Procedimento geral para a funcionalização de 3-[2-(prop-2-iniloxi)fenil]-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i> ]tiazóis	172
5.4.6 – Procedimento geral para a síntese de 2,2-dioxo-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i> ]tiazóis e 2-oxo-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i> ]tiazóis	173
5.4.7 – Procedimento geral para a termólise de 2,2-dioxo-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i> ]tiazóis	178
5.4.8 – Procedimento geral para a síntese dos 3-(2 <i>H</i> -cromen-8-il)-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i> ]tiazóis	183
5.5 – Sínteses referentes ao Capítulo 4	184
5.5.1 – Procedimentos para a síntese dos alquenos <b>4.14</b> e <b>4.19</b>	184
5.5.2 – Procedimentos para a alquilação dos álcoois <b>4.6</b> e <b>4.14</b>	185
5.5.3 – Procedimento geral para a síntese dos alenos <b>4.9</b> e <b>4.17</b>	186
5.5.4 – Procedimento geral para a síntese das aziridinas	187
5.5.5 – Procedimento geral para a termólise das aziridinas	191
5.5.6 – Síntese do 1-benzil-2-benzoil-3-metil-1,4-di-hidrocromeno[4,3- <i>b</i> ]pirrole ( <b>4.27</b> )	194
5.5.7 – Procedimento geral para a termólise das aziridinas <b>4.8a</b> e <b>4.10a</b> na presença de acetilenodicarboxilato de dimetilo	195
Referências	197
<b>APÊNDICES</b>	<b>199</b>
Informação cristalográfica dos compostos <b>2.26</b> , <b>3.87a</b> e <b>4.34</b>	200
<b>Apêndice 1</b>	202
Informação cristalográfica do 7a,8,10,11a-tetra-hidro-6 <i>H</i> -cromeno[3',4':4,5]pirrolo[1,2- <i>c</i> ]tiazole-7-carboxilato de etilo ( <b>2.26</b> )	

<b>Apêndice 2</b>	215
Informação cristalográfica do ( <i>E</i> )-2-[2-(2 <i>H</i> -cromen-8-il)vinil]-5-metil-1 <i>H</i> -pirrole-3,4-dicarboxilato de dimetilo ( <b>3.87a</b> )	
<b>Apêndice 3</b>	224
Informação cristalográfica do 2-fenilnafto[2,1- <i>d</i> ]oxazole-4-carboxilato de etilo ( <b>4.34</b> )	
Referências	232

## RESUMO

O trabalho apresentado nesta tese de doutoramento teve como objetivo a síntese de novos derivados de cromenos através de reações pericíclicas intramoleculares. A concretização deste objetivo foi conseguida através do estudo de reações de ciclo-adição 1,3-dipolar intramolecular de iletos azometinos, e de ciclo-adição 1,7- e 1,3-dipolar intramolecular de aniões metil 1-azafulvénio. Foi também explorada a síntese de derivados de cromenos via rearranjo de Claisen de éteres arílicos e propargílicos.

Na primeira parte deste trabalho foi explorada a síntese de derivados de cromeno-pirróis e cromeno-pirrolol[1,2-*c*]tiazóis, através da reação de ciclo-adição 1,3-dipolar intramolecular de iletos azometinos com dipolarófilos internos. Esses iletos azometinos foram gerados *in situ*, a partir da condensação descarboxilativa dos aminoácidos sarcosina e ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico com salicilaldeídos, contendo alquinos e alenos como grupos funcionais, e que atuaram como dipolarófilos internos. Os vários alquinos e alenos utilizados neste estudo, permitiram a formação de diferentes derivados de cromeno-pirróis e cromeno-pirrolol[1,2-*c*]tiazóis, incluindo tetra-hidrocromeno[4,3-*b*]pirróis, tetra-hidrocromeno[3',4':4,5]pirrolol[1,2-*c*]tiazóis, 3-metilenocromano[4,3-*b*]pirróis, tetra-hidrocromeno[2,3-*b*]pirróis e tetra-hidro-1*H*-cromeno[3',2':4,5]pirrolol[1,2-*c*]tiazóis. As reações do ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico apresentaram estereosseletividade, com o ciclo-aducto maioritário a resultar do dipolo com configuração *anti*.

Posteriormente, foi estudada a reatividade de aniões metil 1-azafulvénio, gerados *in situ* através da eliminação queletrópica de dióxido de enxofre de 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolol[1,2-*c*]tiazóis contendo dipolarófilos internos, a qual resultou na formação de novos derivados de cromenos. A fase inicial deste estudo consistiu na síntese de 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolol[1,2-*c*]tiazóis, substituídos em C-3 por grupos arílicos contendo ligações insaturadas. A termólise em condições de irradiação por micro-ondas dos 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolol[1,2-*c*]tiazóis permitiu a geração dos aniões metil 1-azafulvénio correspondentes. Pela primeira vez, foi descrita a intercepção de aniões metil 1-azafulvénio em reações de ciclo-adição intramolecular  $[8\pi+2\pi]$  e  $[4\pi+2\pi]$ . Estes atuaram como 1,7- e 1,3-dipolos originando derivados de 6*H*-cromeno[4,3-*e*]indolizinas e 6*H*-cromeno[3,4-*b*]pirrolizinas, respetivamente. Os aniões metil 1-azafulvénio

participaram também em reações de electrociclização-1,7 formando os respetivos *C*-estiril-1*H*-pirróis. Por outro lado, o rearranjo de Claisen dos éteres arílicos e propargílicos presentes nos *C*-estiril-1*H*-pirróis, nos 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis e nos 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis, levou à síntese de derivados de 2*H*-cromenos, incluindo derivados quirais.

Finalmente, a síntese de aziridinas derivadas do salicilaldeído, e o estudo da sua reatividade como via para a preparação de novos derivados de cromeno-pirróis, foi outro dos tópicos explorados no doutoramento. Foram preparadas 2-benzoil- e 2-(benziloxycarbonil)aziridinas, contendo alquinos e alenos, a partir de chalcones e fenilacrilatos, respetivamente. A abertura conrotatória das aziridinas por aquecimento gerou os iletos azometinos correspondentes, os quais participaram na reação de ciclo-adição 1,3-dipolar intramolecular, com os alquinos e os alenos a atuarem como dipolarófilos, originando 1,4-di-hidrocromeno[4,3-*b*]pirróis e 3-metilenocromano[4,3-*b*]pirróis.

Em síntese, as várias estratégias sintéticas estudadas ao longo do doutoramento permitiram a preparação de uma grande variedade de derivados de cromenos, incluindo cromenos quirais, uma classe de compostos com propriedades químicas e biológicas muito interessantes.

## ABSTRACT

The main objective of the work presented in this PhD thesis was the synthesis of new chromene derivatives via intramolecular pericyclic reactions. This goal was achieved by studying intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition reactions of azomethine ylides, and intramolecular 1,7- and 1,3-dipolar cycloaddition reactions of azafulvenium methides. The synthesis of chromene derivatives via Claisen rearrangement of aryl propargyl ethers was also studied.

In the first part of this work, the synthesis of chromeno-pyrroles and chromeno-pyrrolo[1,2-*c*]thiazoles via intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides with internal dipolarophiles was explored. These azomethine ylides were generated *in situ* from the decarboxylative condensation reaction of aminoacids sarcosine and 1,3-thiazolidine-4-carboxylic acid with salicylaldehydes bearing alkynes and allenes as functional groups, acting as internal dipolarophiles. Several alkynes and allenes used in this study allowed the formation of different chromeno-pyrrole and chromeno-pyrrolo[1,2-*c*]thiazole derivatives, including tetrahydrochromeno[4,3-*b*]pyrroles, tetrahydrochromeno[3',4':4,5]pyrrolo[1,2-*c*]thiazoles, 3-methylenechromano[4,3-*b*]pyrroles, tetrahydrochromeno[2,3-*b*]pyrroles and tetrahydro-1*H*-chromeno[3',2':4,5]pyrrolo[1,2-*c*]thiazoles. Stereoselectivity was observed when 1,3-thiazolidine-4-carboxylic acid was used as dipole precursor, with the major cycloadduct resulting from the dipole with *anti* configuration.

The reactivity of azafulvenium methides, generated by the chelotropic extrusion of sulfur dioxide from 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*c*]thiazoles bearing internal dipolarophiles, was subsequently studied, and allowed the formation of new chromene derivatives. Initially, this study involved the synthesis of 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*c*]thiazoles substituted at C-3 by aryl groups bearing unsaturated bonds. The microwave irradiation of 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*c*]thiazoles allowed the generation of the corresponding azafulvenium methides. For the first time, the interception of azafulvenium methides in intramolecular  $[8\pi+2\pi]$  and  $[4\pi+2\pi]$  cycloaddition reactions was described. These intermediates acted as 1,7- and 1,3-dipoles affording 6*H*-chromeno[4,3-*e*]indolizine and 6*H*-chromeno[3,4-*b*]pyrrolizine derivatives, respectively. The azafulvenium methides also participated in 1,7-electrocyclization

reactions forming the corresponding *C*-styryl-1*H*-pyrroles. On the other hand, the *C*-styryl-1*H*-pyrroles, 1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*c*]thiazoles and 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*c*]thiazoles bearing aryl propargyl ethers were converted into the corresponding 2*H*-chromenes via Claisen rearrangement.

Finally, the synthesis of aziridines, derived from salicylaldehyde, as well as the study of their reactivity as a route to new chromeno-pyrrole derivatives, was also explored. The 2-benzoyl- and 2-(benzyloxycarbonyl)aziridines bearing alkynes and allenes were prepared from chalcones and phenylacrilates, respectively. The thermal conrotatory ring opening of the aziridines generated the corresponding azomethine ylides. These participated in the intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition reaction with alkynes and allenes, acting as dipolarophiles, affording 1,4-dihydrochromeno[4,3-*b*]pyrroles and 3-methylenechromano[4,3-*b*]pyrroles.

In summary, the various synthetic strategies explored during this PhD allowed the preparation of a wide variety of chromene derivatives, including chiral chromenes, a class of compounds with very interesting chemical and biological properties.

## ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

1,2,4-TCB	1,2,4-Triclorobenzeno
Ac.	Acetil
ADDP	1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina
aq.	Aquosa
Ar	Aril
BINOL	1,1'-Bi-2-naftol
Bn	Benzil
Boc	<i>tert</i> -Butiloxicarbonil
Bu	Butil
cat.	Catalítico
Cbz	Benziloxicarbonil
conc.	Concentrado
COSY	do inglês <i>CORrelated SpectroscopY</i>
Cy	Ciclo-hexil
d	Dubleto
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
dba	Dibenzilidenoacetona
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	Diclorometano
DCE	1,2-Dicloroetano
dd	Duplo dubleto
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
<i>de</i>	Excesso diastereoisomérico
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
DFT	do inglês <i>Density Functional Theory</i>
DMA	<i>N,N</i> -Dimetilacetamida
DMAD	Acetilenodicarboxilato de dimetilo
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	Dimetilsulfóxido deuterado
dppb	1,4-Bis(difenilfosfino)butano

dppp	1,3-Bis(difenilfosfino)propano
dr	Razão diastereoisomérica
dt	Duplo tripleto
ee	Excesso enantiomérico
EMAR	Espectrometria de massa de alta resolução
equiv.	Equivalentes
ESI	do inglês <i>ElectroSpray</i>
Et	Etil
FVP	Pirólise rápida de vácuo, do inglês <i>Flash Vacuum Pyrolysis</i>
HMBC	do inglês <i>Heteronuclear Multiple-Bond Correlation</i>
HMPA	Hexametilfosforamida
HMQC	do inglês <i>Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation</i>
IBX	Ácido 2-iodoxibenzóico
IE	Impacto electrónico
IV	Espectroscopia de Infra-Vermelho
IUPAC	do inglês <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
LDA	Di-isopropilamida de lítio
LiHMDS	Hexametildisilazida de lítio
m	Multiplete
M	Ião molecular
<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>m</i> -cloroperoxibenzóico
Me	Metil
Mes	Mesitil
Ms	Mesil
MS	Peneiros moleculares
MW	Micro-ondas, do inglês <i>microwave</i>
NMO	<i>N</i> -Óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
NOESY	do inglês <i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
p.f.	Ponto de fusão
Ph	Fenil
PhthN	Ftalimida
PMP	<i>p</i> -Metoxifenil
ppm	Partes por milhão
Pr	Propil

q	Quarteto
RCM	Metátese de fecho de anel, do inglês <i>ring-closing metathesis</i>
RMN	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear
RMN <sup>13</sup> C	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de carbono treze
RMN <sup>19</sup> F	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de flúor dezanove
RMN <sup>1</sup> H	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear protónica
s	Singleto
sl	Singleto largo
sol.	Solução
t	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
TBS	<i>tert</i> -Butildimetilsilil
TES	Trietilsilil
Tf	Trifluorometanossulfonil
TFA	Ácido trifluoroacético
TFAA	Anidrido trifluoroacético
TGF-β	Fator beta de transformação do crescimento, do inglês <i>transforming growth factor beta</i>
THF	Tetra-hidrofurano
TIPS	Tri-isopropilsilil
TLC	Cromatografia em camada fina, do inglês <i>Thin Layer Chromatography</i>
TMS	Trimetilsilil
Ts	Tosil



## NOMENCLATURA

A nomenclatura utilizada nesta tese segue as regras gerais da IUPAC.<sup>a</sup> Foi utilizado o sistema Hantzsch-Widman para os heterociclos monocíclicos e o sistema de nomenclatura para anéis fundidos.<sup>b</sup> Em alguns casos foram utilizados os nomes triviais por uma questão de simplificação.

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

**EXEMPLO 1** – pirrole → pirróis; tiazole → tiazóis

A nomenclatura dos aniões metil azafulvénio e aniões metil diazafulvénio foi adaptada do inglês *azafulvenium methide* e *diazafulvenium methide*, considerando o catião azafulvénio ou diazafulvénio como um substituinte do anião metilo.

Nesta tese a designação de *o*-quinona-metídeo foi adaptada do inglês *o*-quinone *methide*.

<sup>a</sup>Fernandes, A. C.; Herold, B.; Maia, H.; Rauter, A. P.; Rodrigues, J. A. R. *Guia IUPAC para a Nomenclatura de Compostos Orgânicos*, LIDEL, Lisboa, **2002**.

<sup>b</sup>McNaught, A. D.; Smith, P. A. S. *Nomenclature of Heterocyclic Compounds*. In: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (Ed. Otto Meth-Cohn), Pergamon Press, Oxford, **1984**, vol. 1.



## PREFÁCIO

Os cromenos e seus derivados são moléculas de elevada importância devido às suas propriedades biológicas e aplicações terapêuticas, exibindo um vasto número de atividades biológicas como atividade anticancerígena, antibacteriana, antiviral, anti-HIV, entre outras. Por outro lado, as propriedades espectroscópicas de diversos derivados de cromenos conferem-lhes grande aplicabilidade como materiais fotocromicos e corantes em diferentes áreas, como a indústria oftalmológica (lentes oftálmicas) ou a cosmética (corante).

Nas últimas décadas têm sido desenvolvidas diferentes metodologias para a síntese de cromenos. No entanto as diferentes propriedades associadas a estes compostos impulsionam o desenvolvimento contínuo de métodos sintéticos para a obtenção de novos derivados de cromenos relevantes biologicamente. O trabalho desenvolvido durante o doutoramento teve esse propósito, tendo sido estudadas diferentes estratégias sintéticas para a preparação de derivados de cromenos com maior diversidade estrutural.

No primeiro capítulo foi dado destaque às várias propriedades exibidas por derivados de cromenos, e apresentados diferentes métodos de síntese de *2H*- e *4H*-cromenos e cromanos assim como de derivados de cromeno-pirróis, e que se encontram descritos na literatura. Foi também abordada a importância dos alenos como blocos de construção, tendo sido apresentados diversos exemplos de alenos a atuar como dipolarófilos em reações de ciclo-adição 1,3-dipolar intermolecular e intramolecular.

O segundo capítulo apresenta o estudo da reação de ciclo-adição 1,3-dipolar intramolecular de iletos azometinos, contendo alquinos e alenos, gerados a partir da condensação descarboxilativa de *O*-alquilsalicilaldeídos com aminoácidos. No capítulo 3 foram descritos os resultados obtidos do estudo de reações pericíclicas intramoleculares de aniões metil 1-azafulvénio, gerados por eliminação queletrópica de dióxido de enxofre de 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis. No quarto capítulo é apresentado o estudo de síntese de aziridinas contendo dipolarófilos internos, assim como os resultados alcançados da reação de ciclo-adição 1,3-dipolar intramolecular de iletos azometinos, gerados por abertura conrotatória das aziridinas.

Por último, no capítulo 5 estão descritos todos os procedimentos experimentais utilizados no decurso deste trabalho de investigação, bem como a caracterização de todos os compostos sintetizados.

Os resultados obtidos neste trabalho e que se encontram descritos nos capítulos 2, 3 e 4 levaram à publicação de três artigos em revistas de circulação internacional, com arbitragem científica. Esses resultados foram também apresentados em comunicações em painel em vários encontros científicos nacionais.

O trabalho apresentado nesta tese de doutoramento foi realizado entre janeiro de 2011 e abril de 2015 no Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra. Excepto quando devidamente referido, o trabalho é original e não foi submetido anteriormente para a obtenção de qualquer grau noutra universidade.

# **- CAPÍTULO 1 -**

## INTRODUÇÃO

---

1.1 – Cromenos	3
1.2 – Síntese de 2 <i>H</i> - e 4 <i>H</i> -Cromenos e Cromanos	6
1.2.1 – Rearranjo de Claisen de éteres arílicos e propargílicos	6
1.2.2 – Reações de electrociclização- $6\pi$ e Diels-Alder de <i>o</i> -quinona-metídeos	10
1.2.3 – Metátese de fecho de anel	14
1.2.4 – Reações de ciclização (envolvendo nucleófilos, electrófilos ou radicais)	18
1.3 – Síntese de Cromeno-pirróis e derivados	31
1.4 – Alenos	37
Referências	41

## 1.1 – CROMENOS

Os cromenos, também designados por benzopiranos, são compostos de oxigénio bicíclicos formados por um anel benzeno e um anel pirano. Os cromenos podem ser divididos em duas classes consoante a posição da ligação dupla no anel pirano: *2H*-cromeno (**1.1**) e *4H*-cromeno (**1.2**). Quando o anel pirano do cromeno se encontra saturado, este derivado é denominado por cromano (**1.3**) (Figura 1.1).<sup>1</sup>

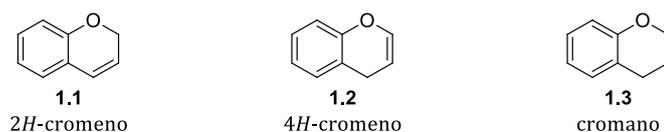


FIGURA 1.1 – Estrutura de *2H*-cromeno, *4H*-cromeno e cromano.

Na literatura estão descritos inúmeros e variados tipos de derivados de cromenos e que incluem cumarinas, cromonas, cromanonas, flavonas e flavanonas, que são compostos que possuem um grupo carbonilo no anel pirano, assim como diversos heterociclos formados por um cromeno fundido com diferentes compostos cíclicos, como sejam benzo-cromenos, cromeno-pirróis, pirano-cromenos, cromeno-piridinas, tieno-cromenos, indeno-cromenos, cromeno-imidazóis, entre outros.<sup>1,2,3</sup> A figura 1.2 apresenta alguns exemplos ilustrativos de estruturas gerais de derivados de cromenos.

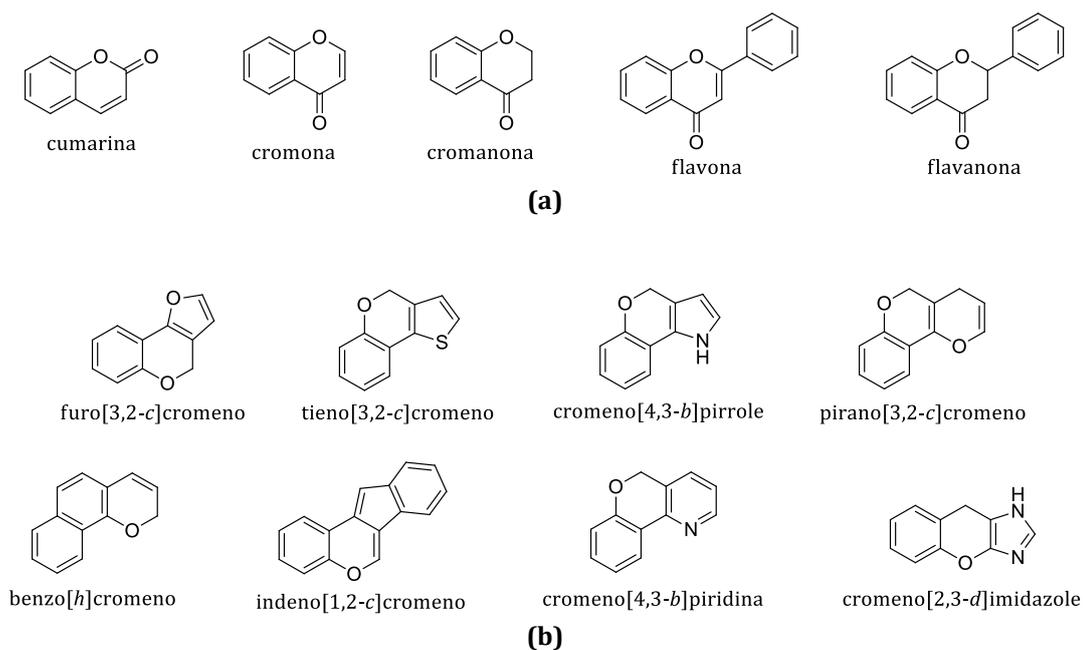


FIGURA 1.2 – Exemplos da estrutura geral de oxo-cromenos (a) e cromenos fundidos (b).

Os heterociclos 2*H*-cromeno (**1.1**), 4*H*-cromeno (**1.2**) e cromano (**1.3**) são o núcleo central de uma extensa variedade de produtos naturais encontrados em organismos marinhos, fungos e diversificadas plantas, incluindo chás, frutos e vegetais comestíveis (Figura 1.3).<sup>2e,4</sup> Ao longo dos anos, os derivados de cromenos naturais, bem como derivados sintéticos, têm despertado um grande interesse devido às suas propriedades biológicas e aplicações terapêuticas.<sup>1d,2c,5,6</sup> Como exemplos, os derivados de cromenos apresentam atividade anticancerígena,<sup>7</sup> antibacteriana,<sup>8</sup> antiviral,<sup>9</sup> anti-HIV,<sup>10</sup> antimicrobiana,<sup>11</sup> antidepressiva,<sup>12</sup> anti-hipertensiva,<sup>13</sup> anti-inflamatória e analgésica,<sup>14</sup> entre outras. São também utilizados no tratamento de doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer, Huntington e Parkinson e a esclerose lateral amiotrófica, assim como no tratamento da esquizofrenia.<sup>15</sup> O uso como pesticidas é outra das aplicações dos derivados de cromenos.<sup>16</sup> Na figura 1.3 são apresentados alguns exemplos de cromenos naturais e sintéticos com atividade biológica.

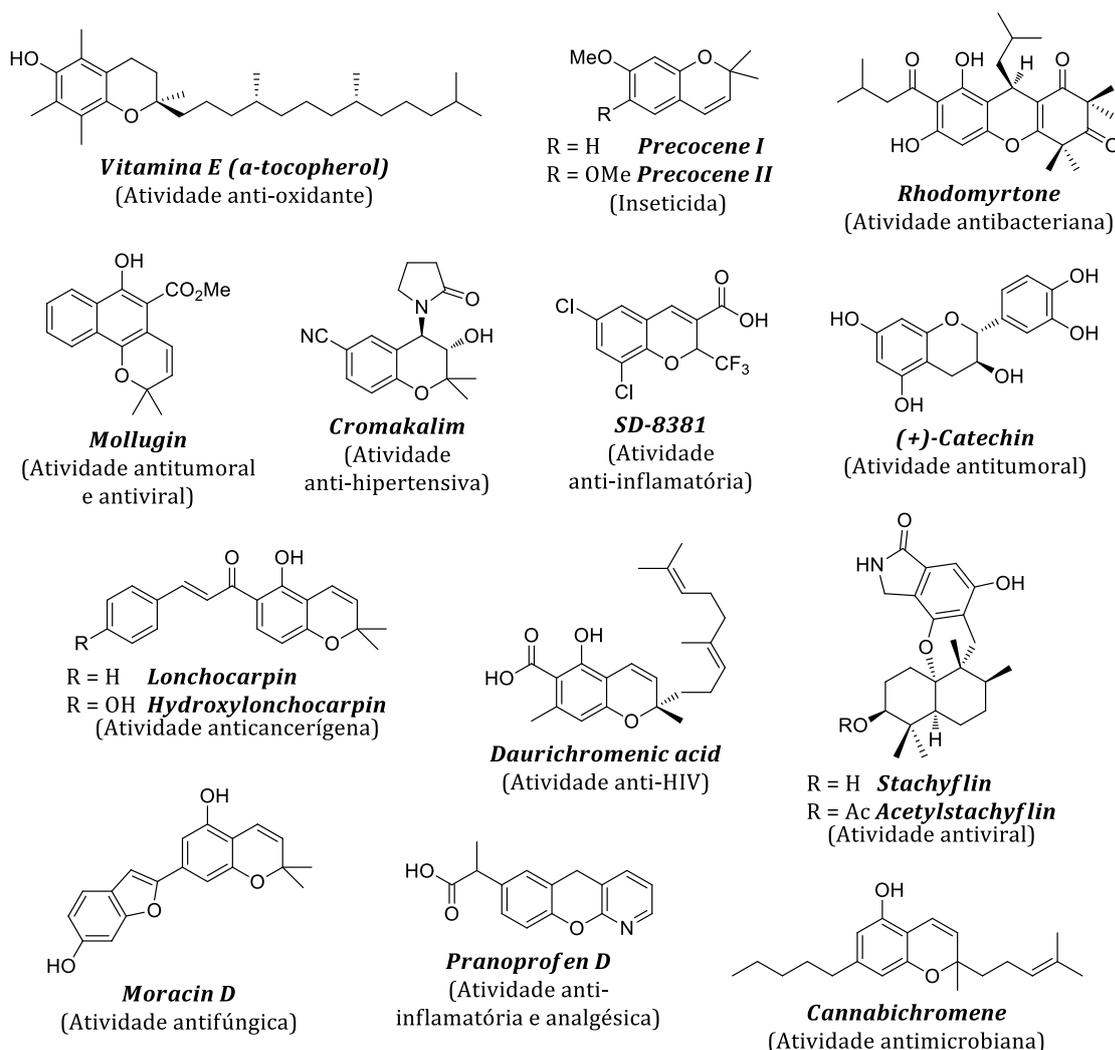
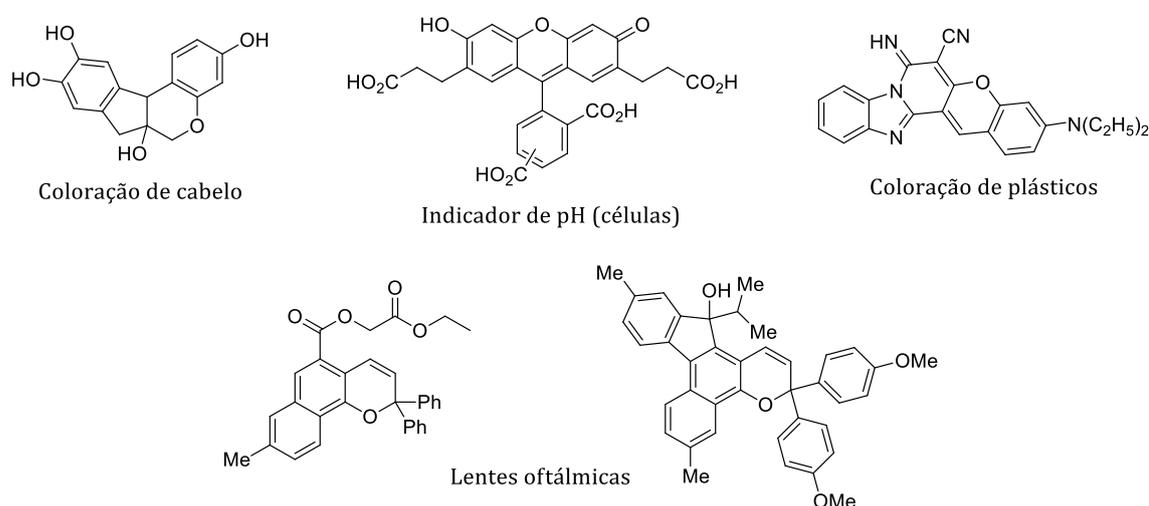


FIGURA 1.3 – Exemplos de cromenos naturais e sintéticos com atividade biológica.

As propriedades espectroscópicas de cromenos e derivados, como espiro-cromenos e benzo-cromenos, permitem que estes compostos tenham elevada aplicabilidade como materiais fotocromáticos e corantes em diversas áreas.<sup>1d,3p,17,18,19</sup> Como exemplos, os derivados de cromenos são utilizados em lentes oftálmicas (óculos de sol), em células solares, tecnologia laser, cosmética e como indicador de pH (em células). Antocianinas (compostos flavilium) e antoxantinas são exemplos de derivados de cromenos naturais fotocromáticos responsáveis pela coloração de muitas plantas.<sup>19f</sup> A Figura 1.4 apresenta alguns exemplos de derivados de cromenos com propriedades fotocromáticas. Os cromenos apresentam também grande importância a nível sintético, uma vez que são intermediários chave na síntese de muitos compostos bioativos.<sup>1b,2e,3e,14c,20</sup>



**FIGURA 1.4** – Exemplos de derivados de cromenos com propriedades fotocromáticas.

Na literatura estão descritas diferentes metodologias de síntese de cromenos e derivados, tendo alguns desses métodos recebido destaque em artigos de revisão. Wulff e colaboradores destacaram a síntese catalítica de *2H*-cromenos.<sup>21</sup> Por outro lado, Gong e Lee reportaram a síntese, em suporte sólido, de *2H*-cromenos e de vários cromenos fundidos.<sup>22</sup> O grupo de Ferreira descreveu a síntese de cromenos e cromanos a partir de reações de electrociclização e hetero-Diels-Alder de *o*-quinona-metídeos.<sup>23</sup> Também Bray e Willis destacaram a utilidade de *o*-quinona-metídeos na síntese de cromenos naturais.<sup>24</sup> A síntese de derivados de cromanos a partir da reação do salicilaldeído com enolatos e compostos equivalentes foi citada por Masesane e colaboradores.<sup>25</sup> O grupo de Shi escreveu um artigo de revisão salientando a síntese de derivados de cromenos a partir da reação de salicilaldeídos com compostos  $\alpha,\beta$ -insaturados.<sup>26</sup> Por último, Shen

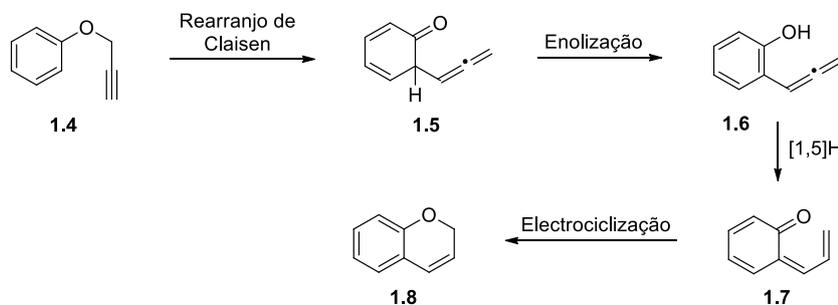
apresentou várias metodologias sintéticas para a preparação assimétrica de cromanos quirais.<sup>27</sup>

Como descrito anteriormente, o número e diversidade de derivados de cromenos presentes na literatura é vasto, e uma descrição abrangendo todas as metodologias de síntese dos diferentes derivados tornaria esta dissertação excessivamente extensa. Desta forma, de seguida serão apresentados os principais métodos utilizados nos últimos anos na preparação dos bicíclo *2H*- e *4H*-cromenos e cromanos, sendo excluídos desta descrição cumarinas, cromonas, cromanonas e flavenóides e respetivos derivados. Como exemplo de síntese de cromenos fundidos serão apresentados os derivados de cromeno-pirróis, embora pontualmente se descreva a preparação de outros derivados de cromenos fundidos.

## 1.2 – SÍNTESE DE *2H*- E *4H*-CROMENOS E CROMANOS

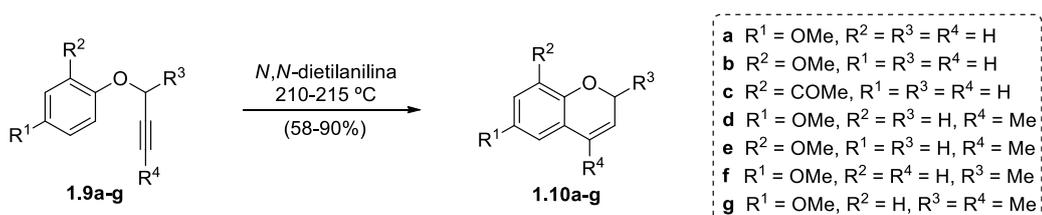
### 1.2.1 – Rearranjo de Claisen de éteres arílicos e propargílicos

O rearranjo de Claisen de éteres arílicos e propargílicos é um dos métodos frequentemente utilizados na síntese de *2H*-cromenos.<sup>28-38</sup> Tradicionalmente este método ocorre termicamente, e consiste no rearranjo de Claisen inicial (migração sigmatrópica [3,3]) do éter arílico e propargílico **1.4** originando um intermediário alénico **1.5**, que é convertido no 2-alenilfenol (**1.6**) por enolização. Este sofre migração sigmatrópica [1,5]H originando o intermediário *o*-quinona-metídeo **1.7**, no qual ocorre electrociclização- $6\pi$  formando o *2H*-cromeno **1.8** (Esquema 1.1).

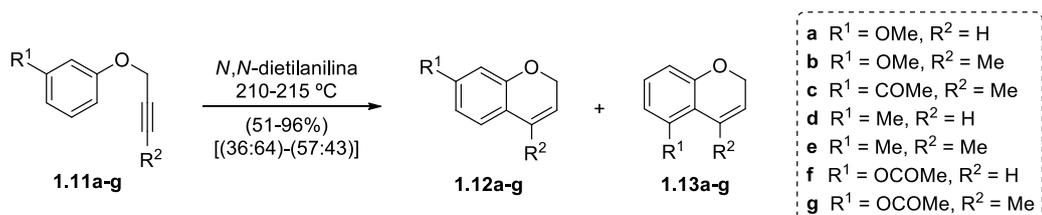


ESQUEMA 1.1

Um exemplo ilustrativo deste tipo de reação foi descrito por Anderson e colaboradores, que prepararam os 2*H*-cromenos **1.10**, **1.12** e **1.13**, com rendimentos moderados a bons, a partir dos éteres arílicos e propargílicos **1.9** e **1.11**, substituídos nas posições *orto*, *para* ou *meta* e também no grupo propargílico (Esquemas 1.2 e 1.3).<sup>28</sup> O rearranjo dos éteres *meta*-substituídos **1.11** originou mistura dos regioisômeros **1.12** e **1.13**, resultantes do rearranjo nas posições *orto* e *para* (relativamente ao substituinte), respetivamente (Esquema 1.3).

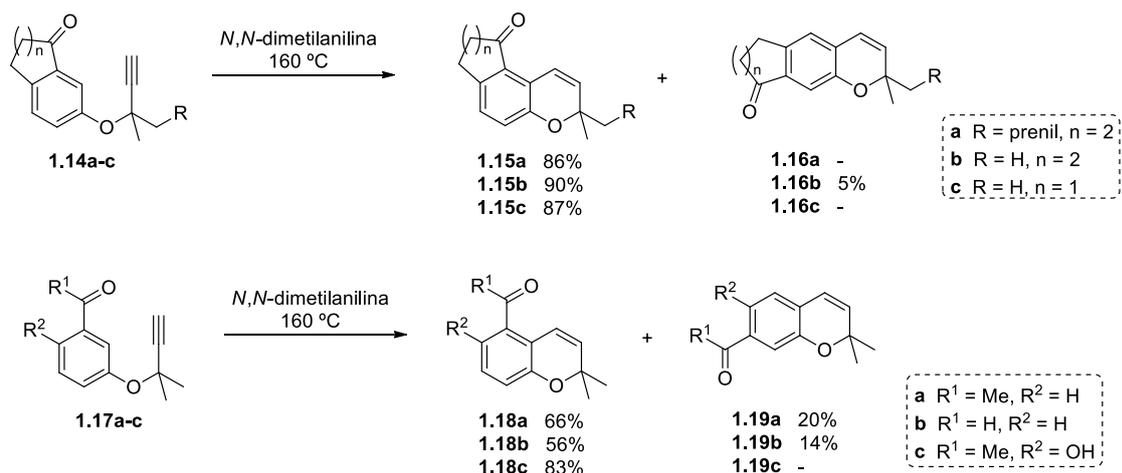


ESQUEMA 1.2



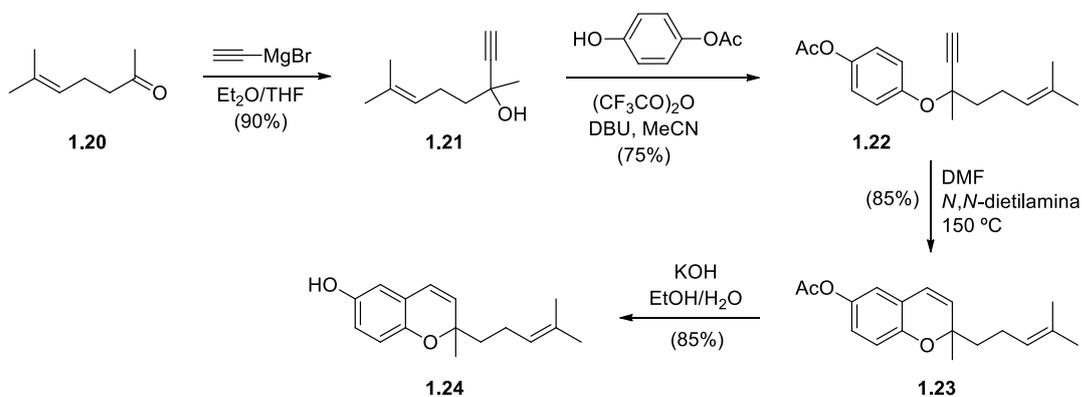
ESQUEMA 1.3

Yamaguchi e colaboradores também estudaram a síntese de 2*H*-cromenos a partir de éteres arílicos e propargílicos substituídos na posição *meta*, no entanto obtiveram um resultado diferente do descrito por Anderson.<sup>29</sup> Na verdade, estes autores verificaram que a reação é regioseletiva, sendo o cromeno resultante do rearranjo na posição *orto* claramente maioritário, e em algumas reações foi mesmo obtido como único produto (Esquema 1.4).

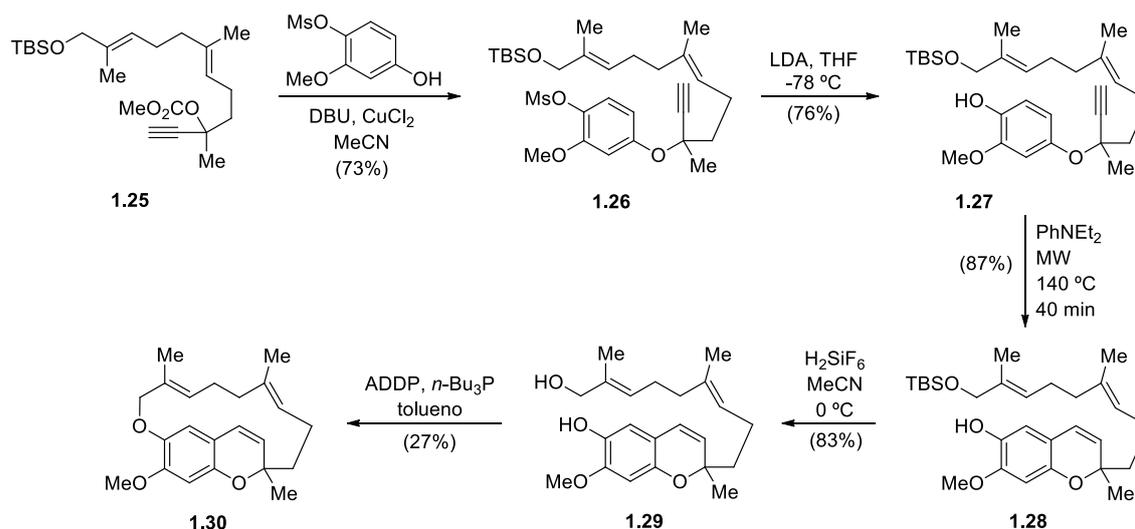


ESQUEMA 1.4

O rearranjo de Claisen é utilizado também na síntese de cromenos naturais.<sup>31,34,35,36</sup> Um exemplo é a síntese do *Cordiachromene* (**1.24**), obtido com bom rendimento a partir do respetivo éter arílico e propargílico **1.22**, descrita por Kahn e colaboradores (Esquema 1.5).<sup>35</sup> O grupo de Moody preparou o (±)-likonide B (**1.30**) (conhecido por *smenochromene D*), num processo no qual o rearranjo de Claisen ocorreu regioseletivamente e em condições de irradiação por micro-ondas (Esquema 1.6).<sup>36</sup>

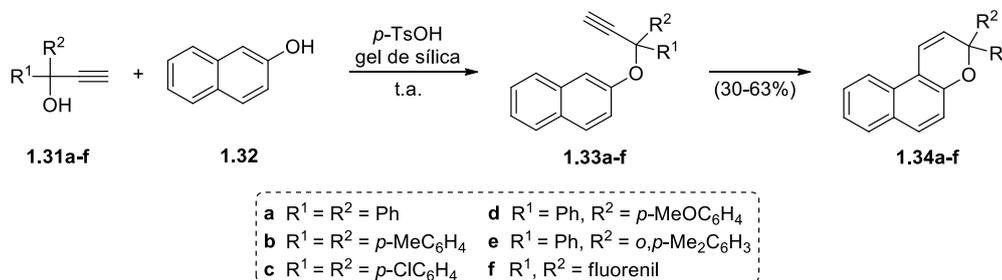


ESQUEMA 1.5



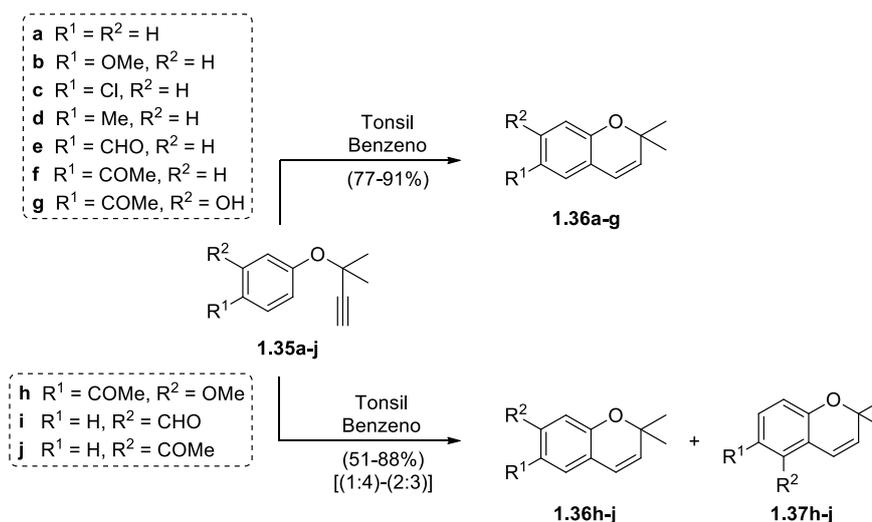
ESQUEMA 1.6

Tanaka e colaboradores descreveram a síntese em estado sólido de benzo-cromenos fotocromicos. Os autores demonstraram que uma mistura do 1,1-diaril-2-propin-1-ol **1.31** apropriado, 2-naftol (**1.32**), *p*-TsOH e gel de sílica, depois de moída com almofariz e pilão, resulta na formação dos benzo-cromenos **1.34** com rendimentos entre 30 e 63% (Esquema 1.7).<sup>37</sup>



ESQUEMA 1.7

A síntese dos 2,2-dimetil-2*H*-cromenos **1.36** e **1.37**, a partir dos éteres 1,1-dimetilpropargílicos **1.35**, via rearranjo de Claisen catalisado por *Mexican Bentonitic earth* (Tonsil), foi descrita por Cruz-Almanza e colaboradores (Esquema 1.8).<sup>38</sup> Este método revelou-se tão eficiente quanto o tradicional rearranjo térmico, com os 2*H*-cromenos a serem obtidos com rendimentos bons a excelentes, e idênticos aos verificados no rearranjo térmico. Mais uma vez, os éteres arílicos e propargílicos com substituintes na posição *meta* originaram mistura de regioisômeros, com exceção do composto **1.35g**, do qual resultou apenas a formação do produto *orto* **1.36g**.

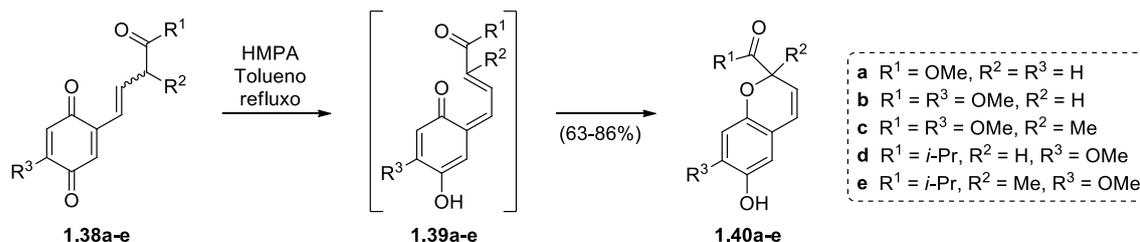


ESQUEMA 1.8

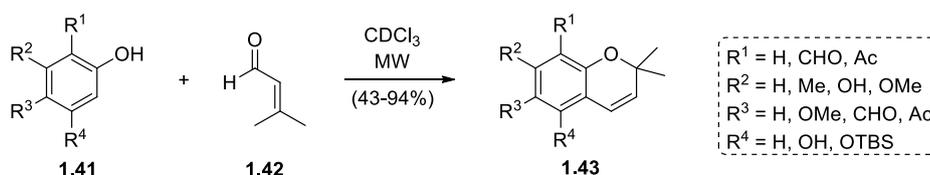
### 1.2.2 - Reações de electrociclização-6 $\pi$ e Diels-Alder de *o*-quinona-metídeos

Os *o*-quinona-metídeos são importantes intermediários sintéticos utilizados na síntese de diferentes compostos, incluindo derivados de cromenos.<sup>23,24,39</sup> Estas espécies reativas podem sofrer reações de electrociclização, ou, quando na presença de dienófilos, atuar como dienos em reações de Diels-Alder, originando derivados de cromenos. Na literatura encontram-se descritos diversos exemplos da síntese de cromenos a partir de *o*-quinona-metídeos, incluindo cromenos naturais.<sup>3d,40-60</sup> De seguida serão apresentados alguns exemplos da síntese de derivados de cromenos e cromanos utilizando esta metodologia.

A síntese de 2*H*-cromenos via electrociclização-6 $\pi$  de *o*-quinona-metídeos, gerados por enolização de vinil-quinonas, foi estudada por Parker e colaboradores (Esquema 1.9).<sup>40</sup> Por outro lado, Adler juntamente com Baldwin descreveu a síntese regioselectiva dos 2,2-dimetil-2*H*-cromenos **1.43**, a partir do fenol correspondente **1.41** e do 3-metil-2-butenal (**1.42**), em condições de irradiação por micro-ondas. Os autores mostraram ainda que este método pode ser aplicado à síntese de cromenos naturais, como sejam os *precocenes I e II*, obtidos com bons rendimentos (Esquema 1.10).<sup>41</sup>

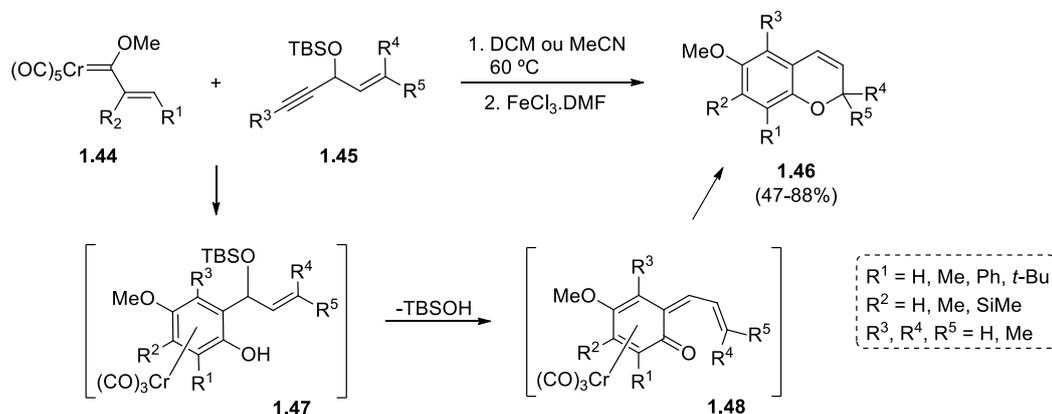


ESQUEMA 1.9



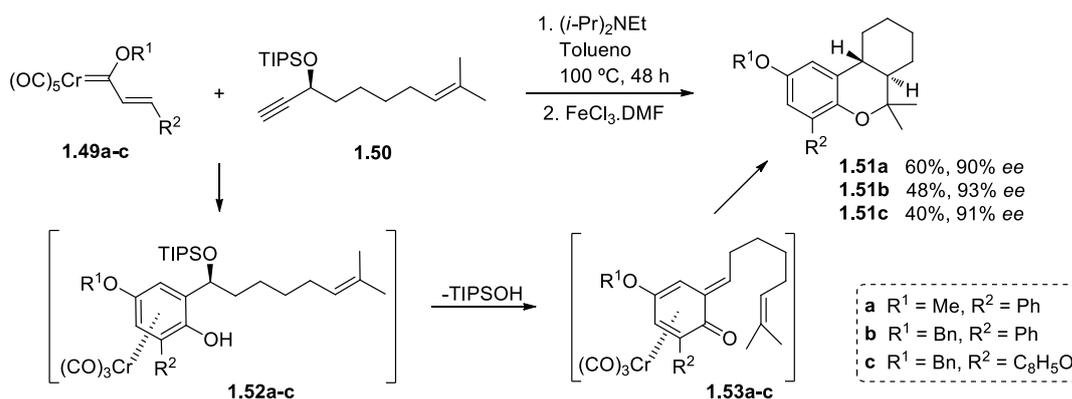
ESQUEMA 1.10

O grupo de Wulff preparou os 2H-cromenos **1.46** a partir da reação dos complexos de carbenos de Fischer **1.44** com os alcóxieninos **1.45**. Neste processo os dois anéis constituintes deste heterociclo são formados através de reações tandem: inicialmente ocorre a formação do anel benzene, seguida da formação do *o*-quinona-metídeo, que por último sofre reação de electrociclização originando o respetivo cromeno. (Esquema 1.11).<sup>42</sup>



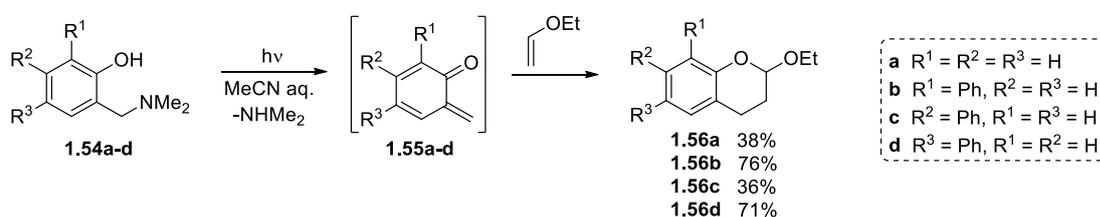
ESQUEMA 1.11

Estes autores demonstraram também que a reação dos complexos carbeno-crómio **1.49** com o enino **1.50**, na presença de base, origina os respetivos complexos *o*-quinona-metídeo-crómio **1.53**. Estes intermediários possuem na sua estrutura uma ligação dupla que atua como dienófilo na reação de ciclo-adição [4+2] intramolecular, formando os cromenos **1.51** (Esquema 1.12).<sup>45</sup>

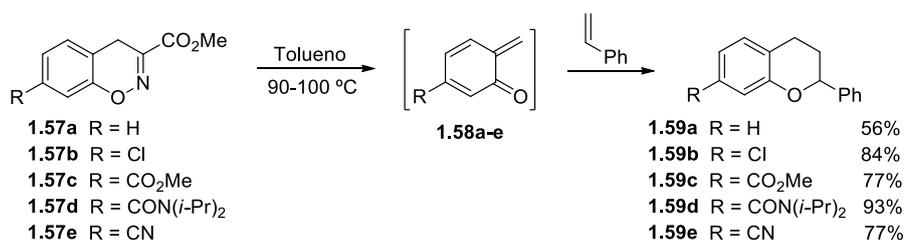


ESQUEMA 1.12

O grupo de Saito descreveu a síntese fotoquímica dos cromanos **1.56**, a partir da reação de Diels-Alder intermolecular do éter etílico e vinílico com os *o*-quinona-metídeos **1.55**, gerados a partir das bases de Mannich de derivados fenólicos **1.54** (Esquema 1.13).<sup>48</sup> Por outro lado, Ohwada e colaboradores demonstraram que a termólise das *4H*-1,2-benzoxiazinas **1.57** na presença de estireno leva à formação eficiente dos cromanos **1.59** (Esquema 1.14).<sup>49</sup>



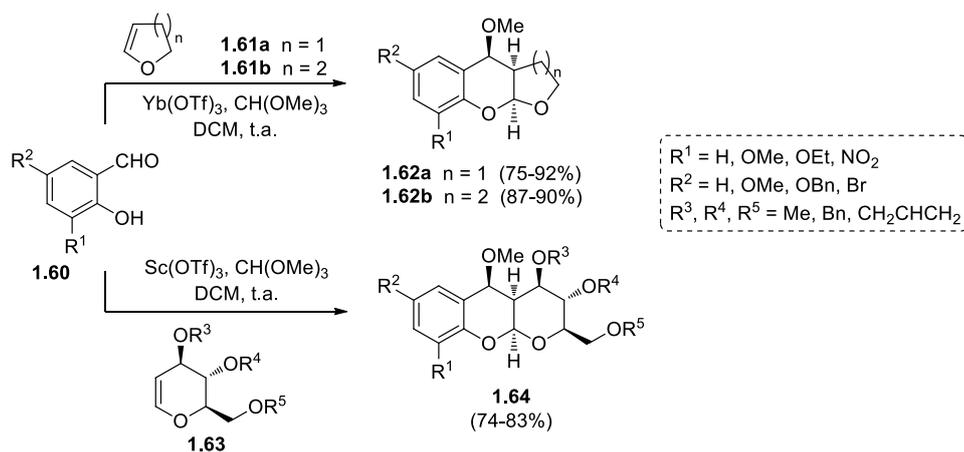
ESQUEMA 1.13



ESQUEMA 1.14

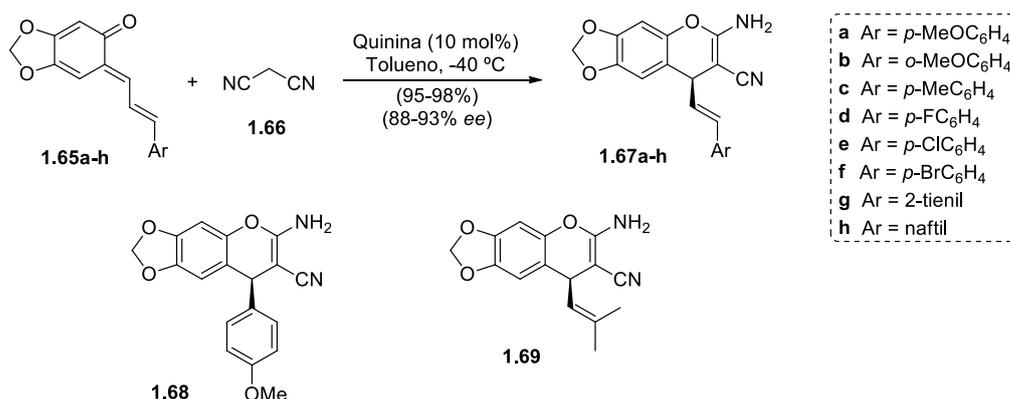
Yadav e colaboradores estudaram a síntese de furo- e pirano-cromenos a partir de salicilaldeídos, ortoformato de trimetilo e éteres enólicos cíclicos, usando triflato metálicos como catalisadores (Esquema 1.15).<sup>51,52</sup> Primeiro, os autores demonstraram que o triflato de itérbio é um catalisador eficiente da reação dos salicilaldeídos **1.60** com o 2,3-di-hidrofurano (**1.61a**) ou o 3,4-di-hidro-2*H*-pirano (**1.61b**), na presença de

ortoformato de trimetilo, da qual resultou a síntese diastereosseletiva dos furo- e pirano[2,3-*b*]cromenos **1.62**, com excelentes rendimentos.<sup>51</sup> Já os derivados de pirano[2,3-*b*]cromenos **1.64** foram eficiente e diastereosseletivamente preparados a partir da reação dos salicilaldeídos **1.60** com os *D*-glicais **1.63**, na presença de ortoformato de trimetilo, usando triflato de escândio como catalisador.<sup>52</sup>



ESQUEMA 1.15

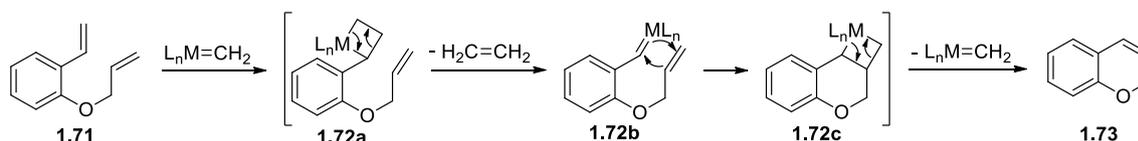
Incentivados pela atividade anticancerígena exibida por diferentes 2-amino-3-ciano-4*H*-cromenos, Han e colaboradores decidiram explorar a síntese de 4-arylvinil-, 4-aryl- e 4-vinil-2-amino-3-ciano-4*H*-cromenos a partir da ciclo-adição [4+2] formal de *o*-quinona-metídeos com malononitrilo, utilizando a quinina como catalisador (Esquema 1.16).<sup>53</sup> A reação dos *o*-quinona-metídeos **1.65** com malononitrilo (**1.66**), na presença de quinina em tolueno a  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ , originou os respectivos 4-arylvinil-2-amino-3-ciano-4*H*-cromenos **1.67**, com excelentes rendimentos e enantiosseletividades. Os autores demonstraram que estas condições podem ser igualmente aplicadas à síntese de 4-aryl- e 4-vinil-2-amino-3-ciano-4*H*-cromenos, tendo sido obtidos os respectivos derivados **1.68** e **1.69**, ambos com 98% de rendimento e com 90 e 91% *ee*, respectivamente.



ESQUEMA 1.16

### 1.2.3 – Metátese de fecho de anel

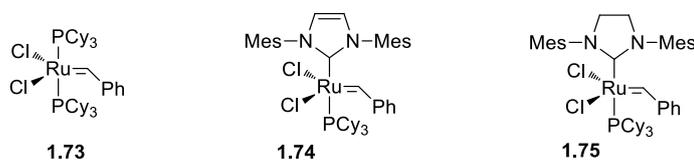
A metátese de fecho de anel é outro dos métodos utilizados na síntese de cromenos. Genericamente, e no caso concreto da síntese de cromenos, este método consiste na reação de ciclo-adição [2+2] entre duas ligações múltiplas, geralmente alquenos, catalisada por complexos metálicos, formando um ciclobutano metálico fundido com o cromano. Por fim, a abertura do ciclobutano origina o cromeno (Esquema 1.17). Na literatura estão descritos vários exemplos de síntese de *2H*- e *4H*-cromenos através deste método, sendo apresentado de seguida alguns exemplos ilustrativos.<sup>61-69</sup>



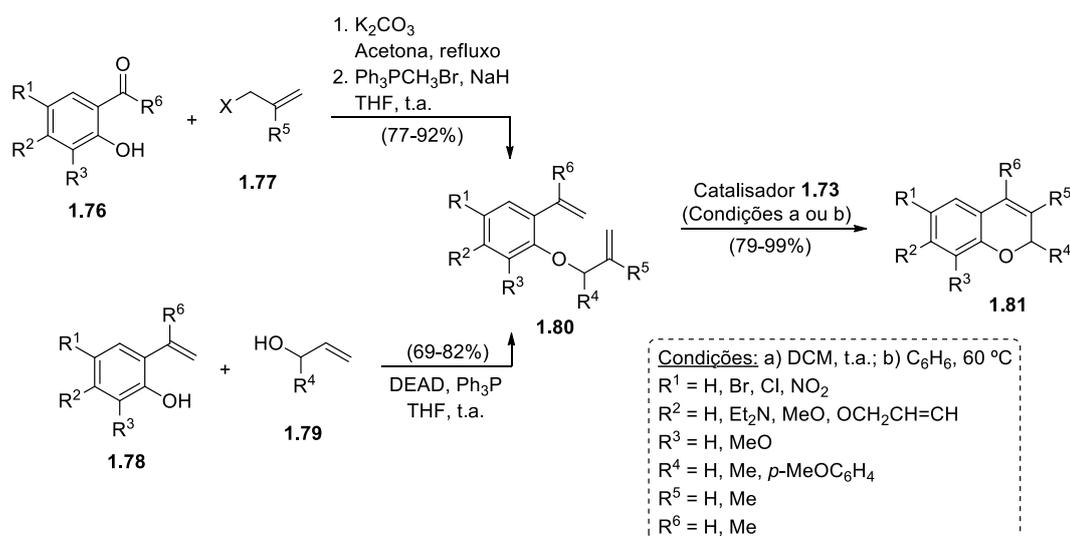
ESQUEMA 1.17

A metátese de olefinas é uma das áreas de interesse do grupo de Grubbs, tendo os seus estudos levado ao desenvolvimento de catalisadores de ruténio, conhecidos como catalisadores de Grubbs (Figura 1.5), os quais começaram a ser muito utilizados em processos de metátese por vários autores. Este grupo descreveu a síntese de *2H*-cromenos via metátese de fecho de anel de *o*-aliloxiestirenos, utilizando o complexo **1.73** como catalisador. Os *o*-aliloxiestirenos **1.80** foram preparados por alquilação dos salicilaldeídos **1.76**, seguida da reação de Wittig com brometos de fosfónio na presença de NaH, ou por reação de Mitsunobu dos 2-vinilfenóis **1.78** com os álcoois alílicos **1.79**. A metátese de fecho de anel dos compostos **1.80**, na presença do catalisador **1.73**, levou

à formação eficiente dos *2H*-cromenos **1.81** com rendimentos a variar entre 79 e 99% (Esquema 1.18).<sup>62</sup>

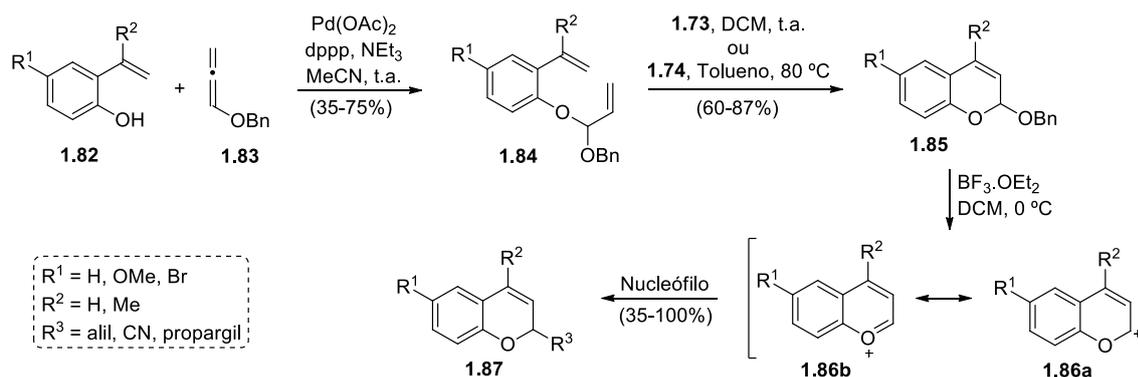


**FIGURA 1.5** – Exemplos de catalisadores de Grubbs utilizados na metátese de fecho de anel.



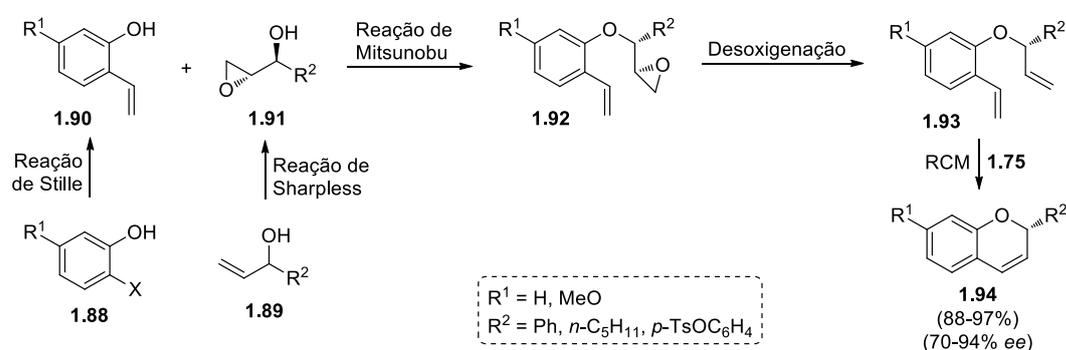
**ESQUEMA 1.18**

Hiemstra e colaboradores também descreveram a síntese de *2H*-cromenos via metátese de fecho de anel de *o*-aliloxiestirenos (Esquema 1.19). Os dienos **1.84** foram preparados a partir da reação dos fenóis **1.82** com benziloxi-1,2-propadieno (**1.83**), catalisada por acetato de paládio e na presença de trietilamina e 1,3-bis(difenilfosfino)propano (dppp). Os compostos **1.84** foram convertidos nos respectivos *2H*-cromenos **1.85** via metátese de fecho de anel, usando os catalisadores de Grubbs **1.73** e **1.74**. Os autores demonstraram ainda a funcionalização dos cromenos **1.85** na posição 2 via íões benzopirílium **1.86**.<sup>63</sup>



ESQUEMA 1.19

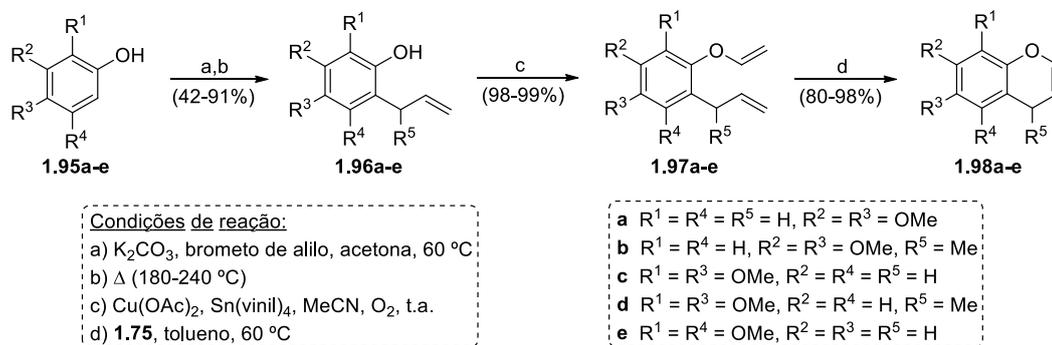
A síntese enantiosseletiva de *2H*-cromenos, a partir de *o*-vinilfenóis e epoxi-álcoois, foi descrita pelo grupo de Doris (Esquemas 1.20).<sup>64</sup> Inicialmente, os *o*-vinilfenóis **1.90** e os epoxi-álcoois **1.91** foram preparados pelas reações de Stille e Sharpless, respetivamente. A reação de Mitsunobu dos compostos **1.90** e **1.91** originou os epoxi-éteres **1.92**, que por desoxigenação foram convertidos nos dienos **1.93**. Finalmente, o complexo **1.75** catalisou a metátese de fecho de anel dos compostos **1.93**, que resultou na formação dos *2H*-cromenos quirais **1.94**.



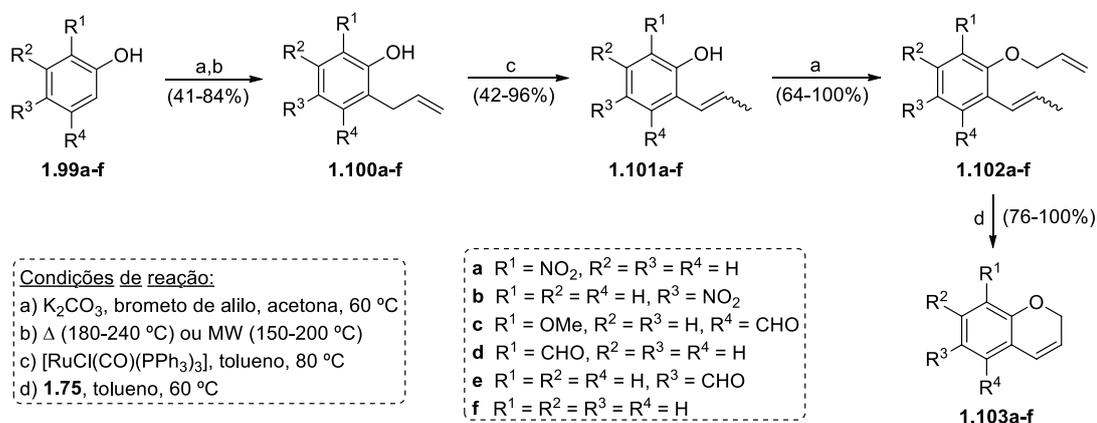
ESQUEMA 1.20

O grupo de van Otterlo explorou a síntese de *4H*-cromenos e *2H*-cromenos a partir de *o*-vinilfenóis.<sup>65</sup> Os *o*-vinilfenóis **1.96** foram obtidos a partir dos respetivos fenóis **1.95** via reação de *O*-alilação, seguida de rearranjo de Claisen. Estes por sua vez foram convertidos nos dienos **1.97** por reação com estanho tetravinílico, catalisada por acetato de cobre. A metátese de fecho de anel dos compostos **1.97** levou à formação dos *4H*-cromenos **1.98**, com excelentes rendimentos (Esquema 1.21). Por outro lado, a isomerização dos *o*-vinilfenóis **1.100** resultou nos compostos **1.101**, que por *O*-alilação

foram convertidos nos dienos **1.102**. Os *2H*-cromenos **1.103** foram obtidos por metátese de fecho de anel dos compostos **1.102** com bons rendimentos (Esquema 1.22).

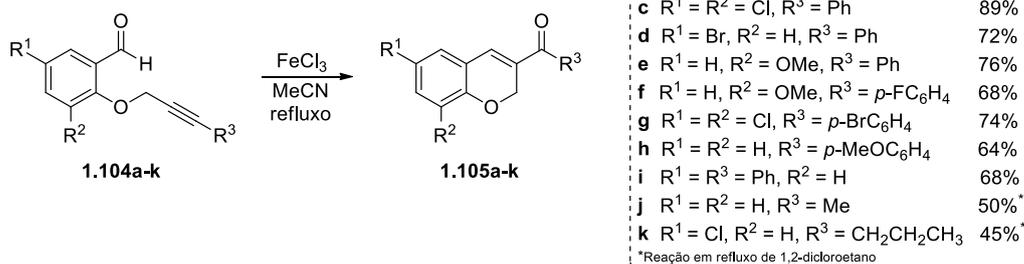


ESQUEMA 1.21



ESQUEMA 1.22

Jana e colaboradores demonstraram que cloreto de ferro (III) catalisa eficientemente a síntese de *2H*-cromenos, a partir da metátese intramolecular de alquinos com carbonilos de aldeídos (Esquema 1.23).<sup>66</sup> Nesta reação, a metátese ocorre via ciclo-adição [2+2] formal, seguida de cicloneversão, originando *2H*-cromenos substituídos em C-3 por cetonas. Os *2H*-cromenos **1.105** foram preparados a partir dos derivados do *O*-propargilsalicilaldeído **1.104**, na presença de cloreto de ferro (III), tendo as reações dos alquinos substituídos por grupos arílicos sido mais eficientes, comparativamente com os alquinos substituídos por grupos alquílicos. No caso do alquino não substituído não ocorreu reação.



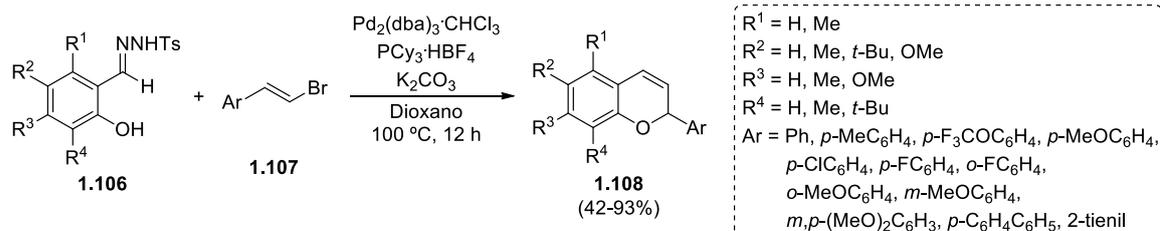
ESQUEMA 1.23

### 1.2.4 – Reações de ciclização (envolvendo nucleófilos, electrófilos ou radicais)

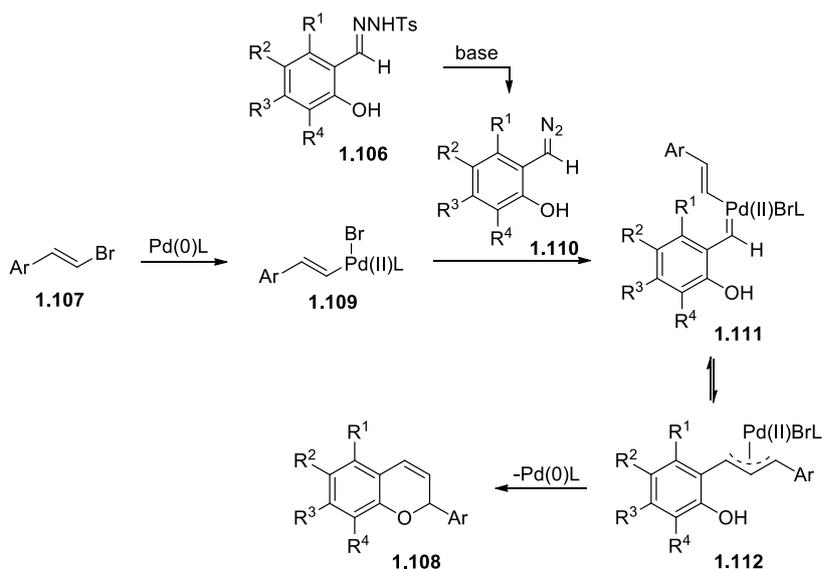
As reações de ciclização, nomeadamente ciclização envolvendo ataque de um nucleófilo ou electrófilo ou ciclização radicalar, são outros dos métodos utilizados para a síntese de derivados de cromenos.<sup>31,70-140</sup> Nesta secção será abordada a síntese de 2*H*- e 4*H*-cromenos e cromanos, via reações de ciclização nucleofílicas e electrofílicas, catalisadas por diferentes tipos de catalisadores: catálise por metais de transição,<sup>31,70-83</sup> catálise por ácidos/bases não metálicos de Brønsted ou de Lewis<sup>84-119</sup> e ainda organocatálise enantiosseletiva.<sup>120-136</sup> Serão ainda apresentados exemplos da aplicação da ciclização radicalar<sup>137-140</sup> como via para a síntese de derivados de cromenos.

Na literatura encontra-se descrita a síntese de derivados de cromenos a partir de reações de ciclização catalisada por diversos metais de transição, tais como paládio,<sup>31,70,71</sup> cobre,<sup>72</sup> índio,<sup>73</sup> ferro,<sup>74</sup> ouro<sup>75</sup> e ruténio,<sup>76</sup> entre outros.<sup>77-83</sup> De seguida serão apresentados alguns exemplos ilustrativos da aplicação dessas catálises na síntese de cromenos.

O paládio é um dos metais de transição muito utilizado como catalisador em reações de ciclização na síntese de cromenos.<sup>31,70,71</sup> Wang e colaboradores exploraram a síntese de 2-*aryl*-2*H*-cromenos a partir da reação de *N*-tosil-hidrazonas derivadas do salicilaldeído com β-bromoestirenos, catalisada por paládio (Esquema 1.24).<sup>70i</sup> Os autores descrevem um processo envolvendo inicialmente a adição oxidativa dos β-bromoestirenos **1.107** ao Pd(0), seguida da formação dos carbenos de paládio(II) **1.111**, resultantes da reação dos intermediários **1.109** com os compostos diazo **1.110**, gerados *in situ* a partir das *N*-tosil-hidrazonas **1.106**. A inserção migratória do grupo estirilo, seguido do ataque nucleofílico do grupo hidroxilo leva à formação dos respetivos 2-*aryl*-2*H*-cromenos **1.108** (Esquema 1.25).

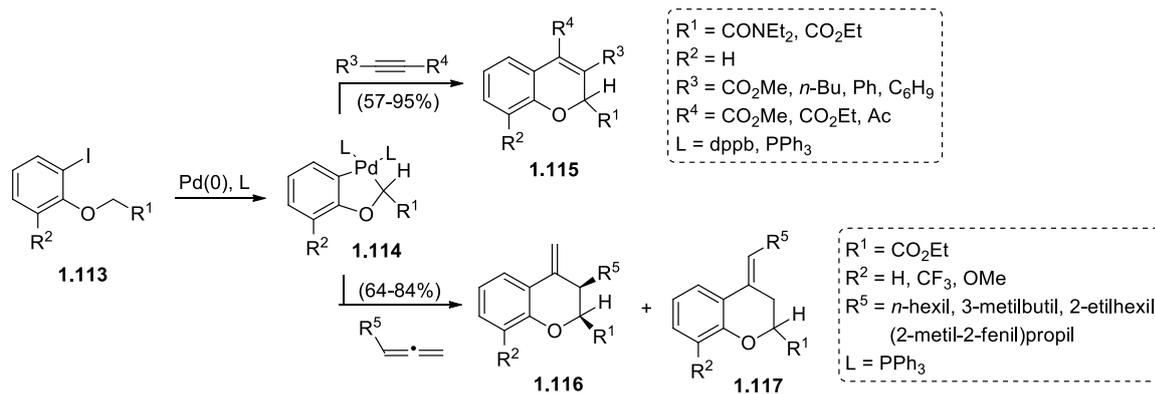


ESQUEMA 1.24

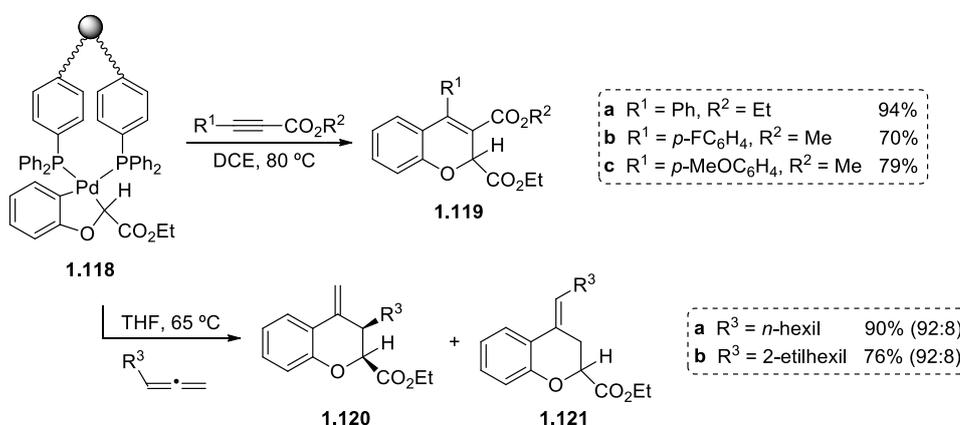


ESQUEMA 1.25

Como parte dos seus estudos da aplicação de ciclos de paládio na síntese de produtos naturais e de moléculas biologicamente ativas, Malinakova e colaboradores exploraram a síntese de derivados de cromenos a partir da inserção de alquinos e alenos com oxa-ciclos de paládio.<sup>71</sup> A reação dos complexos **1.114** com alquinos levou à formação regioseletiva dos 2*H*-cromenos **1.115**, com rendimentos a variar entre 57 e 95%. Por outro lado, os complexos **1.114** na presença de alenos originaram diastereosseletivamente os cromanos **1.116**, embora em alguns casos tenha sido identificado também o regioisómero **1.117** (Esquema 1.26).<sup>71a,71d</sup> Os autores descreveram também a síntese de derivados de cromenos a partir de oxa-ciclos de paládio imobilizados em suportes de poliestireno-divinilbenzeno, na presença de alquinos e alenos. Este método revelou-se mais eficiente que a síntese em fase homogénea (Esquema 1.27).<sup>71f</sup>

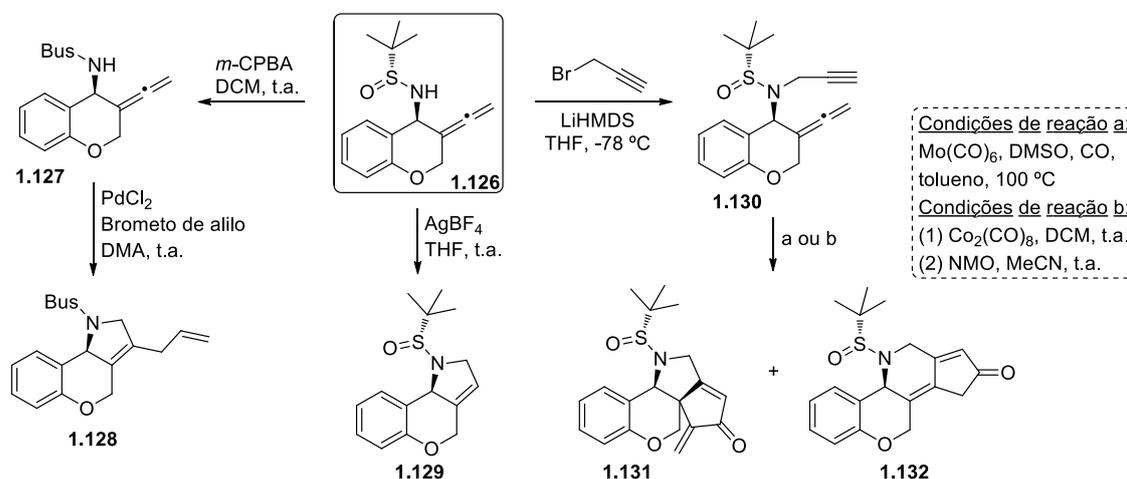
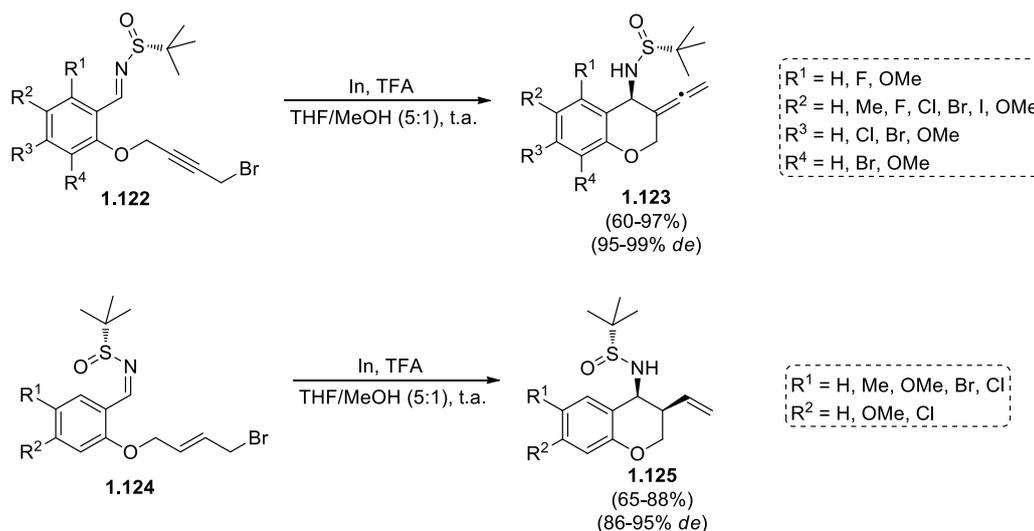


ESQUEMA 1.26

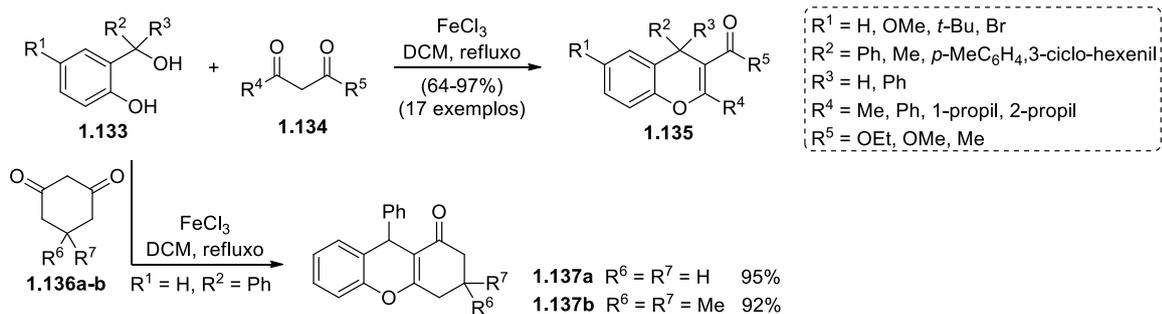


ESQUEMA 1.27

Xu e colaboradores desenvolveram um método de ciclização intramolecular diastereosseletiva, mediada por índio (In), para a preparação de 3-alenil- e 3-vinil-4-aminocromanos, a partir de *N-tert*-butanosulfiniliminas contendo alquinos e alquenos, respetivamente (Esquema 1.28).<sup>73b</sup> Os autores demonstraram que a alenilação intramolecular das *N*-sulfiniliminas **1.122** contendo um alquino originou os respetivos 3-alenil-4-aminocromanos **1.123**, com bons rendimentos (60-97%) e excelentes diastereosseletividades (95-99% *de*). As *N*-sulfiniliminas **1.124** contendo um alqueno foram convertidas nos 3-vinil-4-aminocromanos **1.125** correspondentes, também com bons rendimentos (65-88%) e diastereosseletividades (86-95% *de*). Os autores demonstraram ainda a importância e utilidade deste método a nível sintético, com os 4-aminocromanos resultantes a desempenharem o papel de intermediários na síntese de variados heterociclos policíclicos quirais (Esquema 1.29).

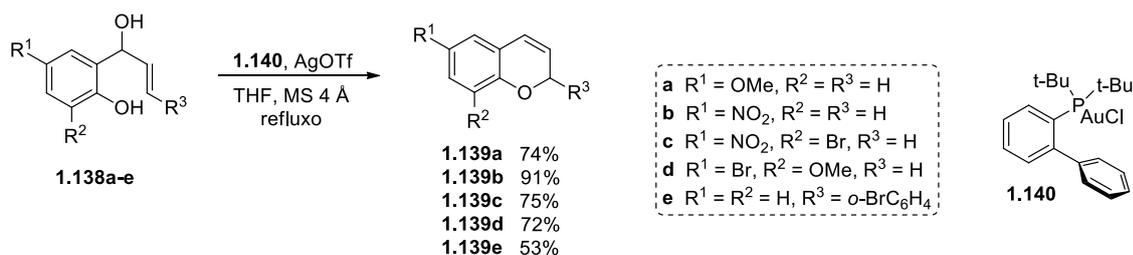


A síntese dos 4*H*-cromenos **1.135** e **1.137**, via reação tandem de benzilação/ciclização catalisada por cloreto de ferro (III), a partir dos 2-(hidroximetil)fenóis **1.133** e  $\beta$ -cetoésteres ou  $\beta$ -dicetonas, foi descrita por Wang e colaboradores (Esquema 1.30).<sup>74a</sup> Os autores testaram diferentes derivados de 2-(hidroximetil)fenóis assim como diferentes  $\beta$ -cetoésteres e  $\beta$ -dicetonas, incluindo as cetonas cíclicas **1.136**, tendo todas as reações levado à formação dos respectivos 4*H*-cromenos **1.135** e **1.137**, com rendimentos a variar entre 64 e 97%.



ESQUEMA 1.30

O ouro tem sido outro dos metais de transição utilizado como catalisador na síntese de derivados de cromenos.<sup>75</sup> Como exemplo ilustrativo, o grupo de Aponick descreveu a ciclização *endo*, catalizada pelo complexo de ouro **1.140**, dos *o*-(1-hidroxiálil)fenóis **1.138** que resultou na síntese eficiente dos derivados de 2*H*-cromenos **1.139** (Esquema 1.31).<sup>75a</sup>

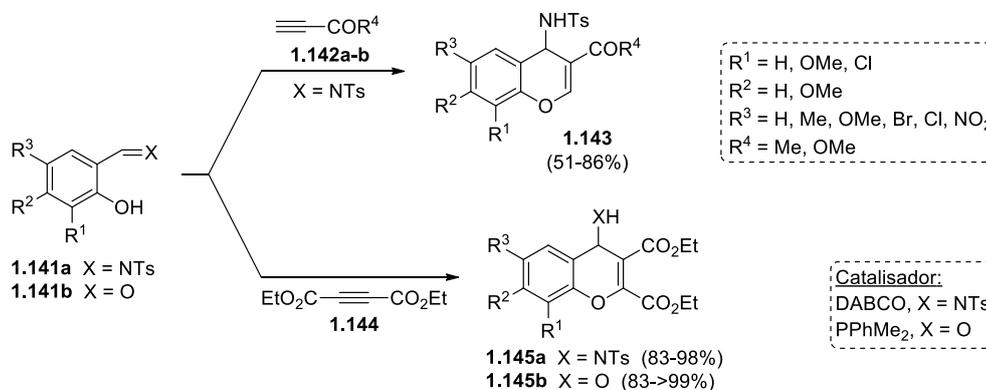


ESQUEMA 1.31

A síntese de derivados de cromenos catalisada por catalisadores livres de metais de transição está amplamente relatada na literatura.<sup>84-112</sup> Geralmente, neste tipo de catálise, a construção do cromeno resulta da conjugação de reações como a adição de Michael/reação aldólica e adição de Michael/reação de Henry<sup>87-93</sup> ou a partir da ciclização intramolecular de intermediários gerados a partir de reações do salicilaldeído ou derivados, como a reação de Baylis-Hillman,<sup>85,86</sup> a condensação de Knoevenagel<sup>94-101</sup> ou a reação de Petasis.<sup>102-105</sup>

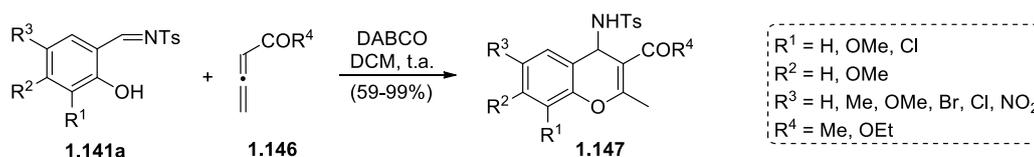
O grupo de Shi desenvolveu um extenso trabalho na síntese de derivados de cromenos a partir de salicilaldeídos e *N*-tosiliminas derivadas do salicilaldeído.<sup>84</sup> Os autores exploraram a reação das *N*-tosiliminas **1.141a** com but-3-in-2-ona (**1.142a**) e propiolato de metilo (**1.142b**), na presença de DABCO, a qual resultou na formação dos 4*H*-cromenos **1.143** com rendimentos a variar entre 51 e 86%. Por outro lado, as *N*-tosiliminas **1.141a** e os salicilaldeídos **1.141b** reagiram com acetilenodicarboxilato

de dietilo (**1.144**), na presença de DABCO e dimetilfenilfosfina (PPhMe<sub>2</sub>), respetivamente, originando os cromenos **1.145** com excelentes rendimentos (Esquema 1.32).<sup>84c,84d</sup>

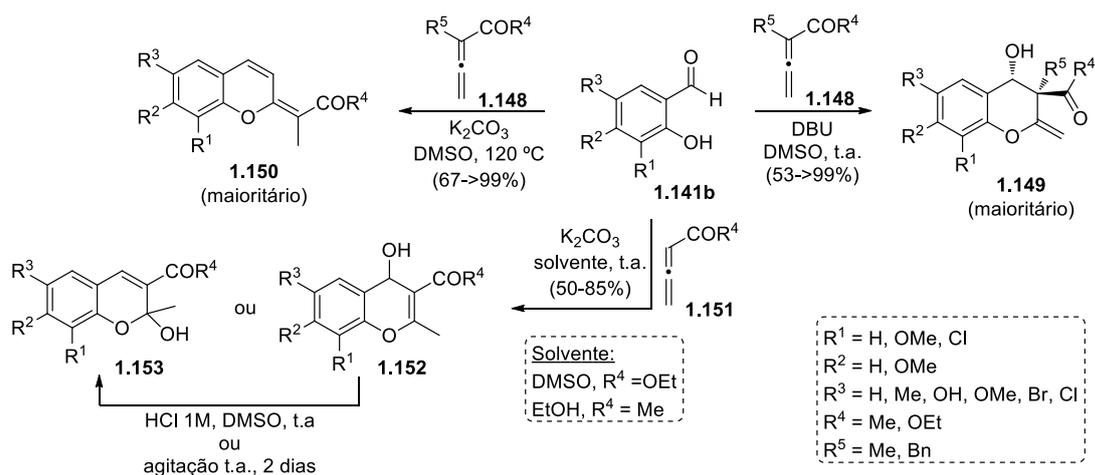


ESQUEMA 1.32

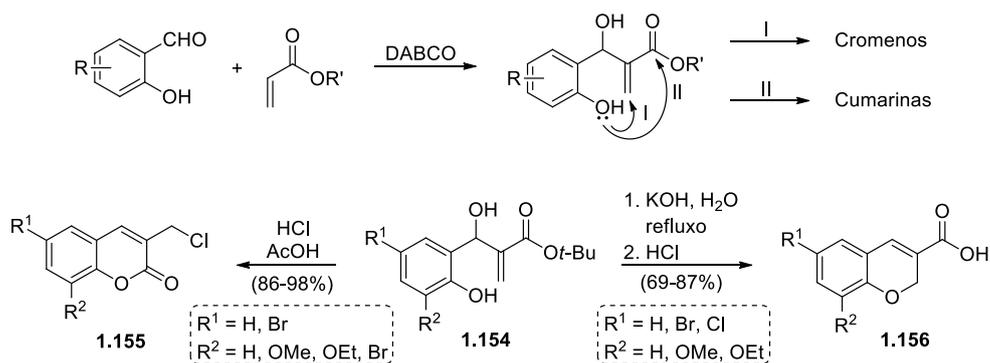
Os mesmos autores descreveram também a síntese de derivados de cromenos a partir da reação de derivados de salicilaldeído com alenos. Foi demonstrado que DABCO catalisa a reação das salicil-*N*-tosiliminas **1.141a** com os alenos **1.146** originando os *4H*-cromenos **1.147** com rendimentos bons a excelentes, num processo envolvendo adição de Michael seguida da reação de Mannich (Esquema 1.33).<sup>84a</sup> A variação do catalisador nas reações dos salicilaldeídos **1.141b** com alenos levou à formação de diferentes derivados de cromenos. A reação na presença de DBU originou os cromanos **1.149** como mistura de diastereoisómeros. Empregando o carbonato de potássio como catalisador, as reações com cetonas e ésteres alénicos substituídos no carbono- $\gamma$ , resultaram na formação dos *2H*-cromenos **1.150**, enquanto que os alenos não substituídos levaram à formação dos *2H*-cromenos **1.153** ou dos *4H*-cromenos **1.152**, dependendo da forma de purificação dos produtos (gel de sílica ou alumina, respetivamente). Os autores demonstraram ainda que os *4H*-cromenos **1.152** podem ser convertidos nos *2H*-cromenos **1.153**, recorrendo a agitação prolongada (2 dias) ou condições ácidas (Esquema 1.34).<sup>84b,84e,84f</sup>



ESQUEMA 1.33

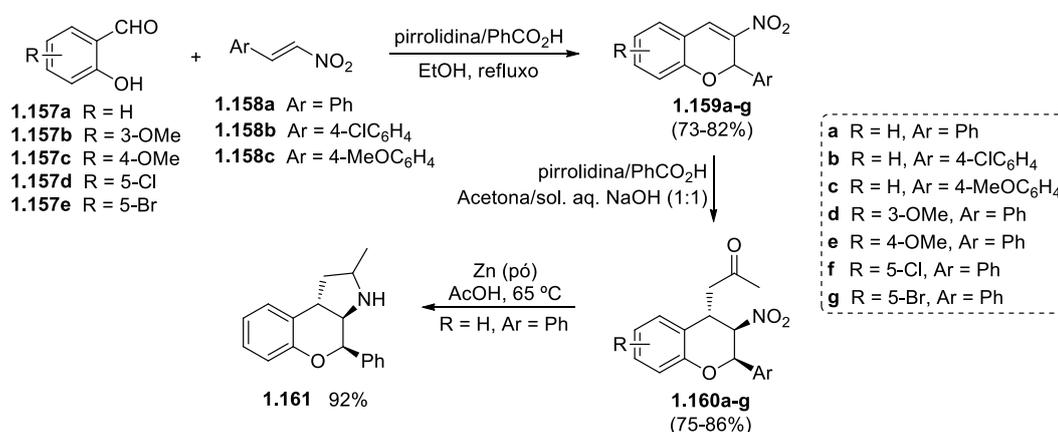


A síntese de derivados de cromenos via aductos de Baylis-Hillman tem sido uma das áreas de investigação do grupo de Kaye.<sup>85</sup> Aductos de Baylis-Hillman, preparados a partir de derivados do salicilaldeído com acrilatos, podem sofrer ciclização originando *2H*-cromenos ou cumarinas. Recentemente, os autores demonstraram que o tipo de catálise no passo de ciclização determina a quimiosseletividade na síntese destes dois tipos de derivados. A ciclização dos aductos de Baylis-Hillman **1.154** em condições ácidas levou à formação das cumarinas **1.155**, com excelentes rendimentos. Por outro lado, condições básicas originaram os *2H*-cromenos **1.156** com rendimentos a variar entre 69 e 87% (Esquema 1.35).<sup>85c,85d</sup>



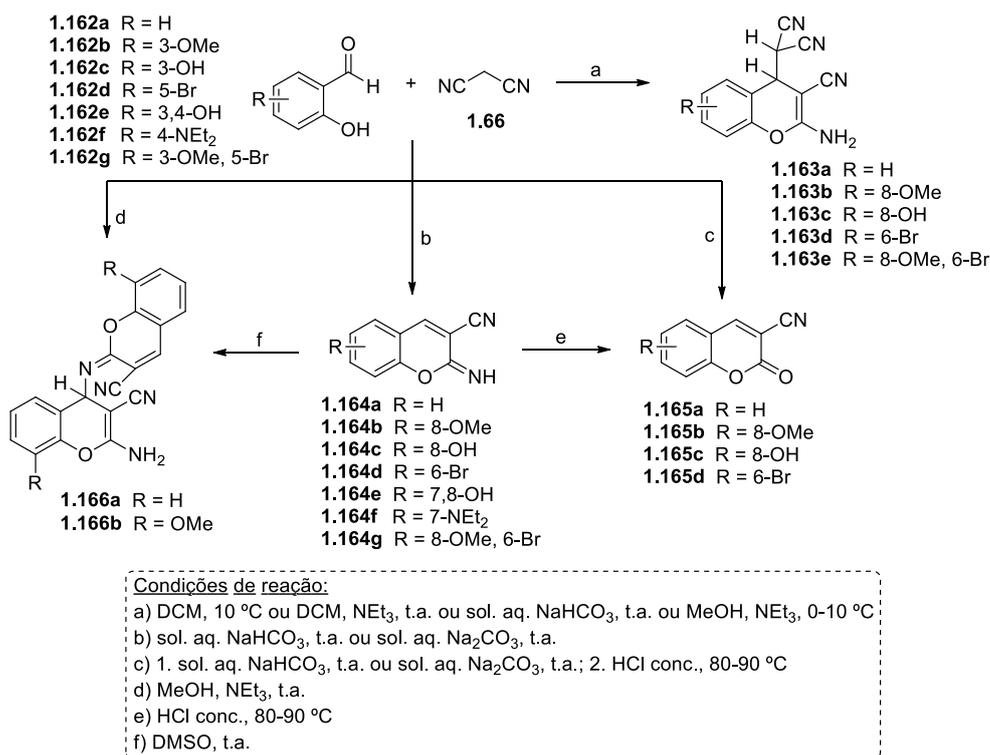
As reações tandem adição de Michael/reacção aldólica e adição de Michael/reacção de Henry de derivados do salicilaldeído com alquenos e  $\beta$ -nitroestirenos, respetivamente, são outra via para a síntese de derivados de cromenos.<sup>87-93</sup> Como exemplo ilustrativo, Wang e colaboradores descreveram a síntese

de 2-aryl-3-nitro-2*H*-cromenos **1.159** a partir da reação dos salicilaldeídos **1.157** com  $\beta$ -nitroestirenos **1.158**, utilizando uma combinação de pirrolidina-ácido benzoico como catalisador. Os autores demonstraram também que os 2-aryl-3-nitro-2*H*-cromenos **1.159**, quando na presença de acetona e utilizando o mesmo sistema catalítico, podem ser convertidos nos cromanos **1.160** estereosseletivamente, via adição de Michael. A presença dos grupos arilo, carbonilo e nitro nos cromanos **1.160** faz destes intermediários sintéticos interessantes, podendo ser utilizados como precursores na síntese de diversos heterociclos policíclicos relevantes biologicamente. Um exemplo desta aplicação foi descrita pelos autores, onde o cromano **1.160a** foi convertido no cromano[3,4-*b*]pirrole **1.161** eficientemente (92%), através de aminação redutiva com Zn/AcOH (Esquema 1.36).<sup>93</sup>



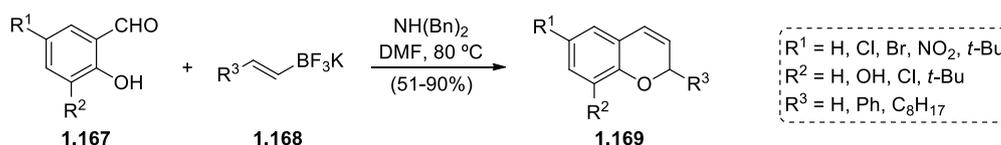
ESQUEMA 1.36

A síntese de derivados de cromenos envolvendo a condensação de Knoevenagel de salicilaldeídos e compostos com metilenos ativados tem sido descrita por vários autores.<sup>94-101</sup> Proença e colaboradores demonstraram que o controlo cuidadoso das condições experimentais da reação entre os salicilaldeídos **1.162** e malononitrilo (**1.66**) leva à formação de diferentes derivados de cromenos. A utilização de 1 ou 2 equivalentes de malononitrilo permitiu obter os 2-imino-2*H*-cromenos **1.164** e os 2-amino-4*H*-cromenos **1.163**, respetivamente. Os 2-imino-2*H*-cromenos **1.164** foram convertidos nas cumarinas **1.165**, por acidificação com aquecimento, ou nos dímeros **1.166**, por simples agitação em DMSO à temperatura ambiente. Os derivados **1.165** e **1.166** foram também preparados diretamente a partir dos respetivos salicilaldeídos e malononitrilo (Esquema 1.37).<sup>95a</sup>



ESQUEMA 1.37

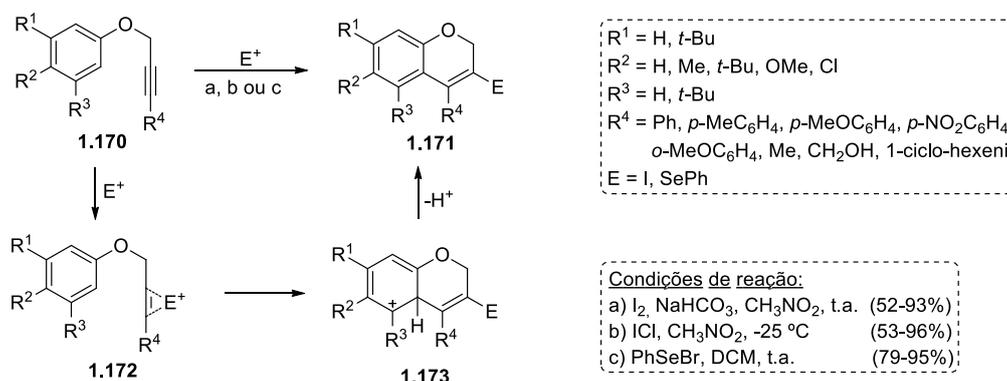
A ciclicação de intermediários gerados a partir da reação de Petasis de salicilaldeídos com ácidos borónicos ou com boratos é outro dos métodos descritos na literatura para a síntese de cromenos.<sup>102-105</sup> O desenvolvimento de pequenas moléculas, incluindo *2H*-cromenos, com potencial atividade de inibição de receptores TGF- $\beta$  (factor beta de transformação do crescimento) é uma das áreas de interesse do grupo de Das. Neste sentido, os autores exploraram a síntese dos *2H*-cromenos **1.169** a partir da reação dos salicilaldeídos **1.167** com os boratos de potássio **1.168**, na presença de dibenzilamina. A termólise a 80 °C em dimetilformamida levou à formação dos derivados de *2H*-cromenos **1.169** com rendimentos a variar entre 51 e 90% (Esquema 1.38).<sup>102</sup>



ESQUEMA 1.38

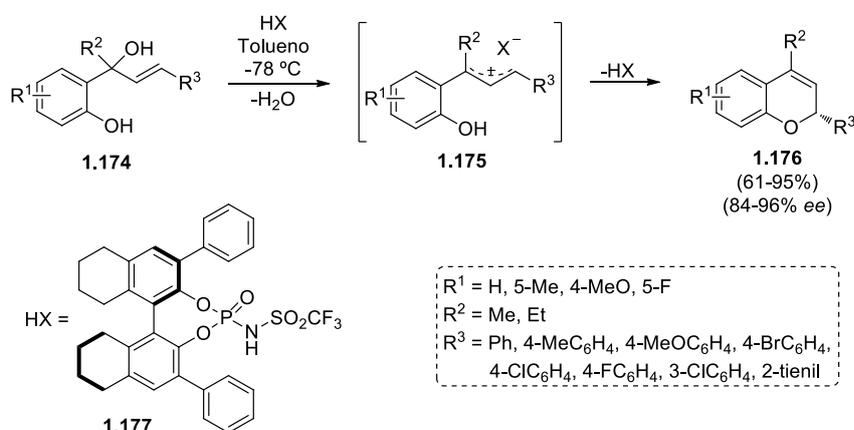
Larock e colaboradores prepararam, através de ciclicação electrofílica, os *2H*-cromenos **1.171** a partir dos éteres arílicos e propargílicos **1.170**, utilizando como

electrófilos  $I_2$ ,  $ICl$  e  $PhSeBr$ . Este método levou à preparação de *2H*-cromenos substituídos em C-2 e C-3, com bons rendimentos, e consiste na formação inicial de um catião iodônio ou selenônio, resultante do ataque do electrófilo à ligação tripla, seguida da ciclização por ataque electrofílico do anel aromático que origina o cromeno, após perda de um próton (Esquema 1.39).<sup>115</sup>



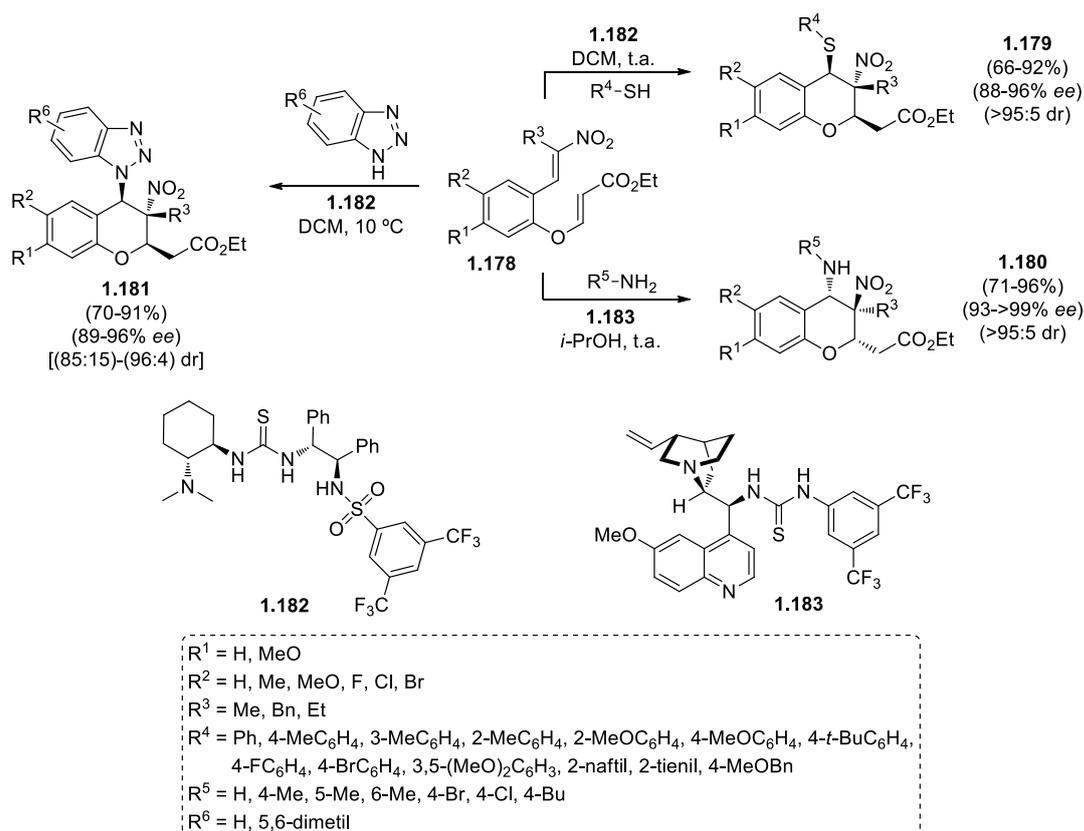
ESQUEMA 1.39

Na literatura encontram-se descritos vários exemplos de síntese enantiosseletiva de cromenos através de organocatálise.<sup>120-136</sup> Rueping e colaboradores exploraram a síntese de *2H*-cromenos quirais a partir de 2-alilfenóis, na presença de ácidos de Brønsted quirais, num processo em que a enantiosseletividade é induzida pelo emparelhamento do carbocátion alílico com o contra-anião do catalisador quiral. A substituição alílica intramolecular dos 2-alilfenóis **1.174**, catalisada pela BINOL-fosforamida **1.177**, conduziu à formação dos *2H*-cromenos **1.176** com bons rendimentos e excelentes enantiosseletividades (Esquema 1.40).<sup>120</sup>



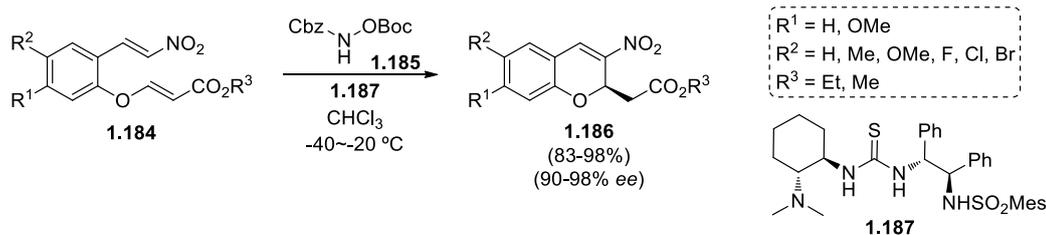
ESQUEMA 1.40

O grupo de Xiao demonstrou que a organocatálise de nitro-olefinas aromáticas contendo um acrilato com nucleófilos como tiofenóis, anilinas e benzotriazóis origina cromanos com três centros estereogênicos, incluindo um centro quaternário, com elevada enantiosseletividade e diastereosseletividade, num processo envolvendo dupla adição de Michael. Os cromanos quirais resultam da adição de Michael intermolecular do nucleófilo ativado pelo organocatalisador à nitro-olefina, seguida da adição de Michael intramolecular do intermediário resultante (Esquema 1.41).<sup>122a,122b,122d</sup>

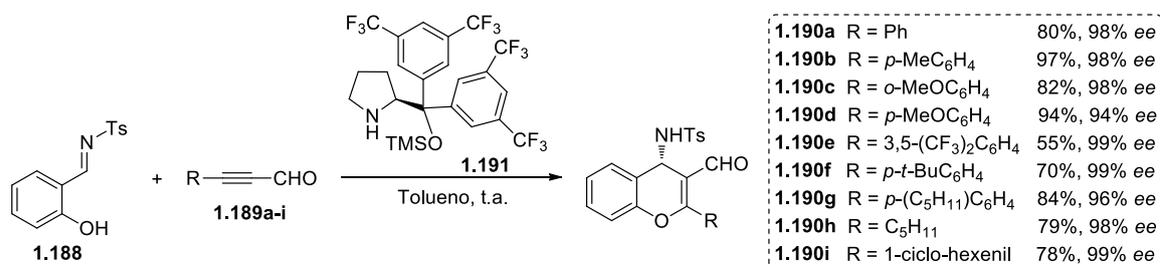


ESQUEMA 1.41

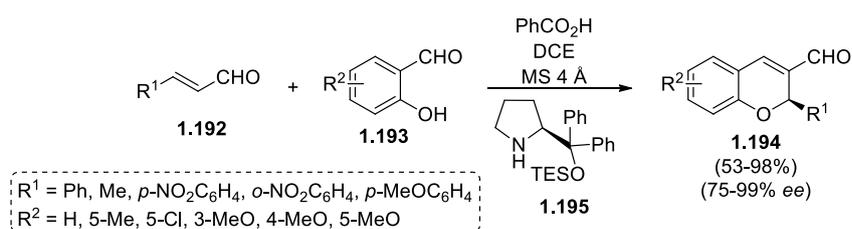
Os mesmos autores descreveram também a síntese de *2H*-cromenos via reação de Rauhut-Currier. Partindo das nitro-olefinas **1.184** e utilizando o carbamato **1.185** como nucleófilo, na presença do organocatalisador **1.187**, uma sequência de adições de Michael seguida da reação *retro*-Michael levou à formação dos *2H*-cromenos **1.186**, com excelentes rendimentos e enantiosseletividades (Esquema 1.42).<sup>122c</sup>



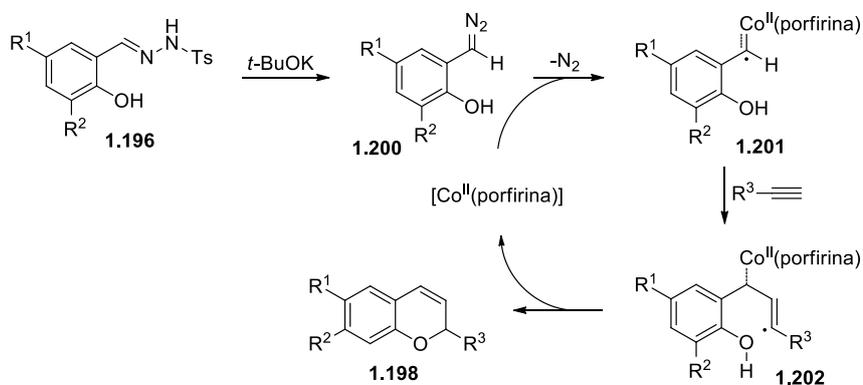
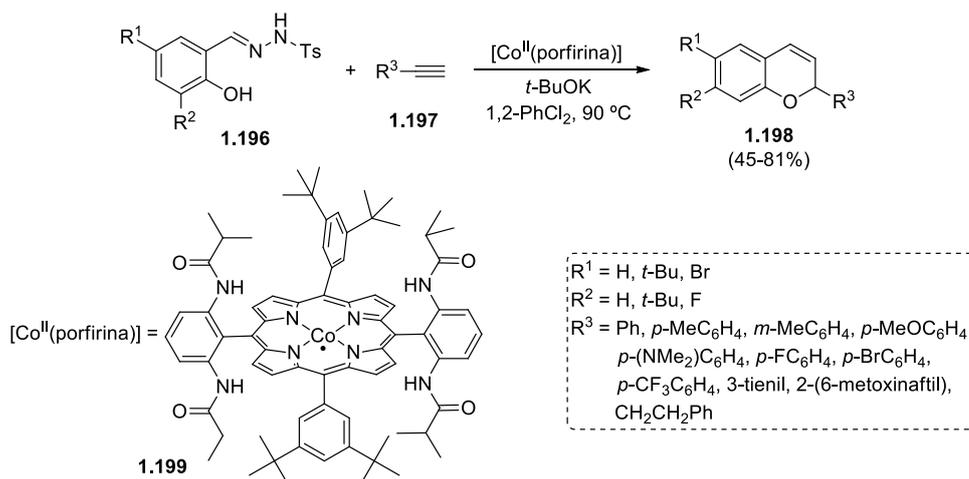
A síntese enantiosseletiva de 4-amino-4*H*-cromenos via reações tandem oxa-Michael/aza-Baylis-Hillman foi descrita por Alemán e colaboradores. A *N*-tosilimina **1.188** reagiu com os 2-alquinais **1.89**, na presença do organocatalisador **1.191**, originando os 4*H*-cromenos quirais **1.190** com rendimentos a variar entre 55 e 97% e com excelentes excessos enantioméricos (Esquema 1.43).<sup>128</sup>



Um método organocatalítico assimétrico bastante utilizado na síntese de derivados de cromenos envolve a reação oxa-Michael de compostos  $\alpha,\beta$ -insaturados com salicilaldeídos, seguida da reação aldólica dos intermediários resultantes, sendo vários os exemplos presentes na literatura que relatam esta metodologia.<sup>130-135</sup> Como exemplo ilustrativo, Wang e colaboradores demonstraram que o organocatalisador derivado do (*S*)-prolinol **1.195** promove, eficientemente e com enantiosseletividade elevada, a síntese dos 2*H*-cromenos **1.194**, a partir dos aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados **1.192** e dos salicilaldeídos **1.193** (Esquema 1.44).<sup>133</sup>



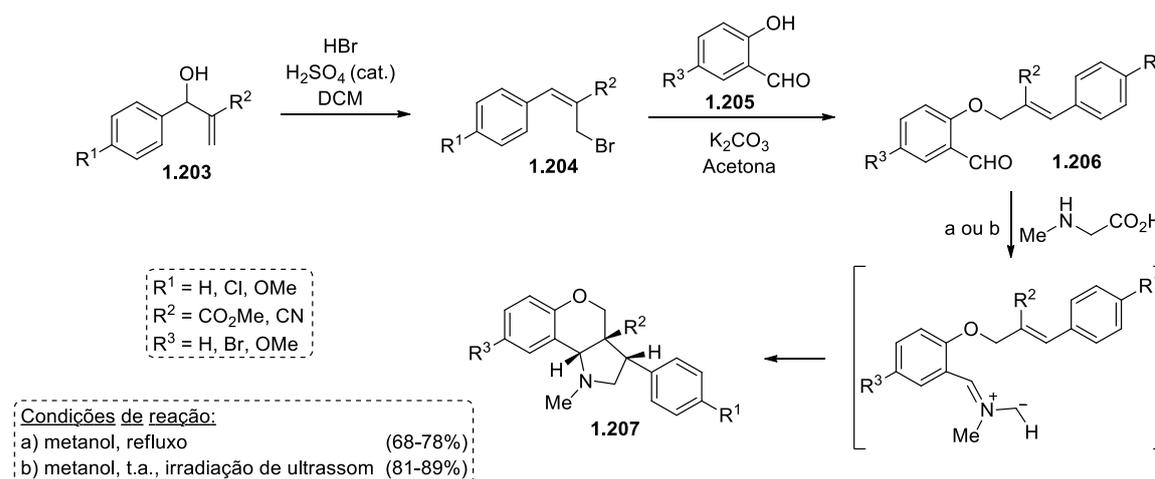
Na literatura também é possível encontrar alguns exemplos da síntese de derivados de cromenos através de ciclização radicalar.<sup>137-140</sup> Recentemente, de Bruin e colaboradores exploraram a síntese dos *2H*-cromenos **1.198** a partir das salicil-*N*-tosilhidrazonas **1.196** e dos alquinos **1.197**, através de um processo mediado pelo complexo de cobalto **1.199** (Esquema 1.45). Os autores propuseram um mecanismo radicalar para a síntese dos *2H*-cromenos **1.198**, o qual foi corroborado com cálculos teóricos. O tratamento das *N*-tosilhidrazonas **1.196** com base gerou os compostos diazo correspondentes **1.200**, que na presença do complexo [Co<sup>II</sup>(porfirina)] **1.199**, usado como catalisador, foram convertidos nos intermediários radicalares **1.201**. A adição radicalar aos alquinos originou os radicais vinílicos **1.202**, que por transferência de um átomo de hidrogénio originou os respetivos *2H*-cromenos **1.198** (Esquema 1.46).<sup>140</sup>



### 1.3 – SÍNTESE DE CROMENO-PIRRÓIS E DERIVADOS

Nesta secção serão apresentadas diferentes abordagens de síntese de derivados de cromeno-pirróis presentes na literatura,<sup>73b,117,141-168</sup> sendo que na maioria dos exemplos a síntese ocorre via ciclo-adição 1,3-dipolar intramolecular.

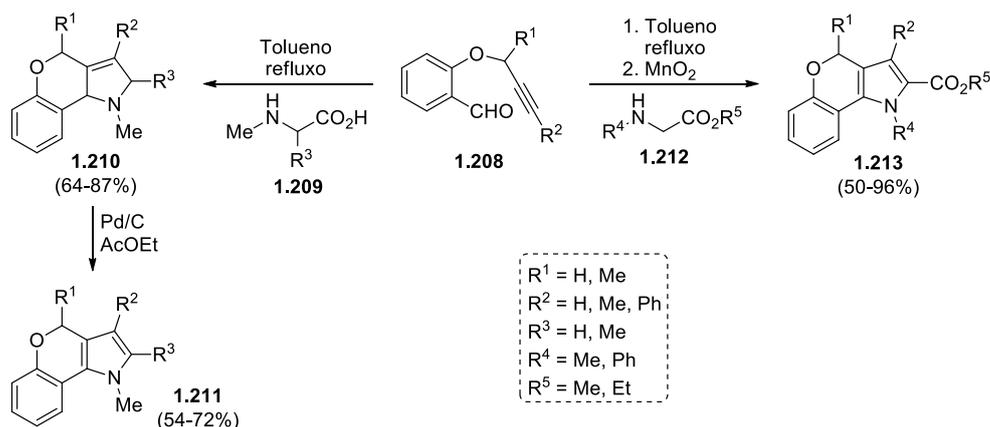
A condensação de éteres insaturados do salicilaldeído com aminoácidos<sup>141-148</sup> ou aminoésteres<sup>147-159</sup> seguida da ciclo-adição [3+2] intramolecular do ileto azometino gerado *in situ* por descarboxilação ou desprotonação e/ou prototropia, respetivamente, é um dos métodos utilizado na preparação de derivados de cromeno-pirróis. Raghunathan e colaboradores têm explorado a síntese de diversos derivados de cromeno-pirróis a partir da ciclo-adição 1,3-dipolar intramolecular de iletos azometinos, gerados pela condensação descarboxilativa de aminoácidos com aldeídos, utilizando como dipolarófilos derivados de aductos de Baylis-Hillman.<sup>144</sup> Os autores promoveram a reação entre a sarcosina e os derivados do salicilaldeído **1.206**, formados a partir dos salicilaldeídos **1.205** e dos aductos de Baylis-Hillman **1.203**, em condições de refluxo de metanol ou por irradiação de ultrassom. As reações realizadas sob irradiação de ultrassom levaram à formação dos cromeno-pirróis **1.207** com rendimentos mais elevados (81-89%), comparativamente com as reações em condições de termólise (68-78%) (Esquema 1.47).<sup>144a</sup>



ESQUEMA 1.47

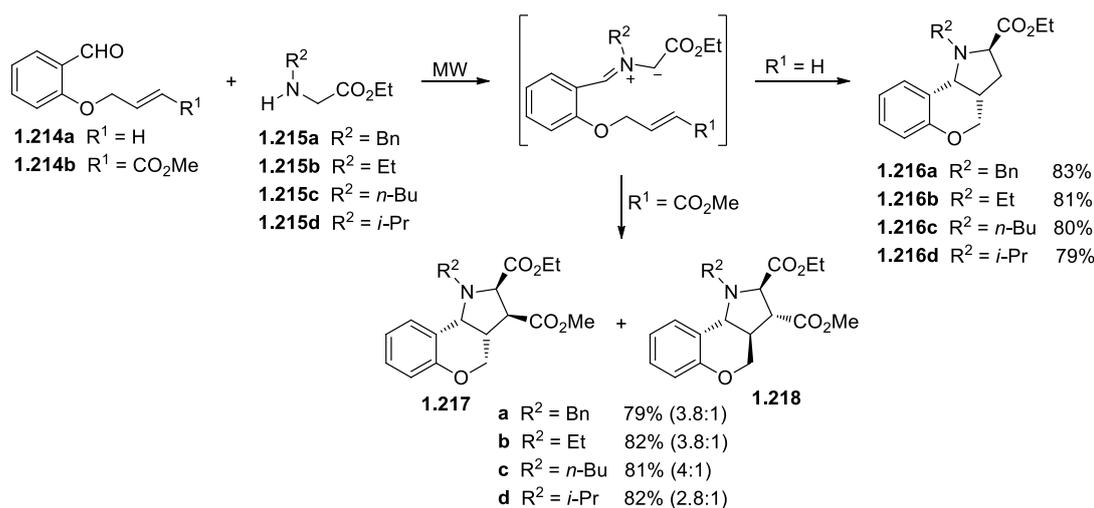
O grupo de Bashiardes descreveu a síntese de cromeno[4,3-*b*]pirróis a partir da reação de *O*-propargilsalicilaldeídos com aminoácidos e aminoésteres.<sup>147</sup> A reação de ciclo-adição [3+2] intramolecular dos iletos azometinos, gerados *in situ* a partir dos

*O*-propargilsalicilaldeídos **1.208** e dos aminoácidos **1.209**, levou à formação das respectivas cromeno-pirrolinas **1.210**, que por oxidação com Pd/C foram convertidas nos cromeno[4,3-*b*]pirróis **1.211**. Já os cromeno[4,3-*b*]pirróis **1.213** foram obtidos a partir da oxidação com dióxido de manganésio das cromeno-pirrolinas intermediárias, resultantes da reação entre os *O*-propargilsalicilaldeídos **1.208** e os aminoésteres **1.212** (Esquema 1.48).<sup>147a</sup>



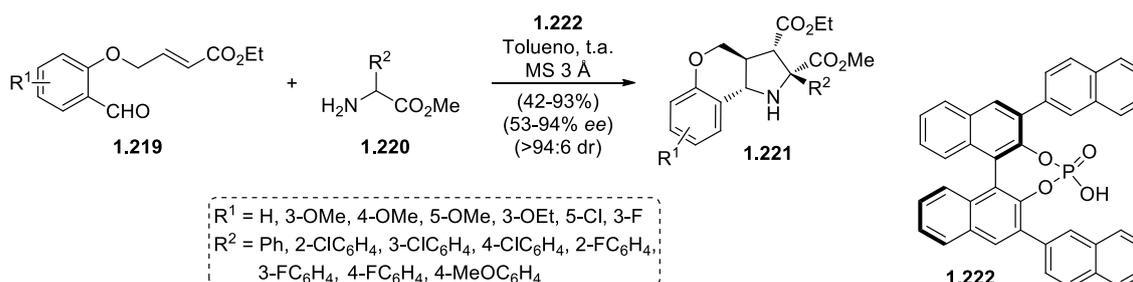
ESQUEMA 1.48

A síntese de hexa-hidrocromeno[4,3-*b*]pirróis em condições de irradiação por micro-ondas e sem solvente foi explorada por Potáček e colaboradores.<sup>156</sup> A irradiação a 200 °C do *O*-alilsalicilaldeído **1.214a** com os aminoésteres **1.215** levou à formação dos respectivos cromano[4,3-*b*]pirróis **1.216**, com rendimentos a variar entre 79 e 83%. Por outro lado, a ciclo-adição intramolecular do ileto azometino gerado a partir do *O*-alilsalicilaldeído **1.214b** e dos aminoésteres **1.215** originou mistura dos estereoisómeros **1.217** e **1.218** (Esquema 1.49). Os autores verificaram que o substituinte  $R^2$  do aminoéster tem influência na reatividade, não tendo ocorrido formação dos respectivos cromano-pirróis quando os aminoésteres eram substituídos pelos grupos fenilo, adamantilo ou *t*-butilo, em resultado de impedimentos estéreos e electrónicos.<sup>156a</sup>



ESQUEMA 1.49

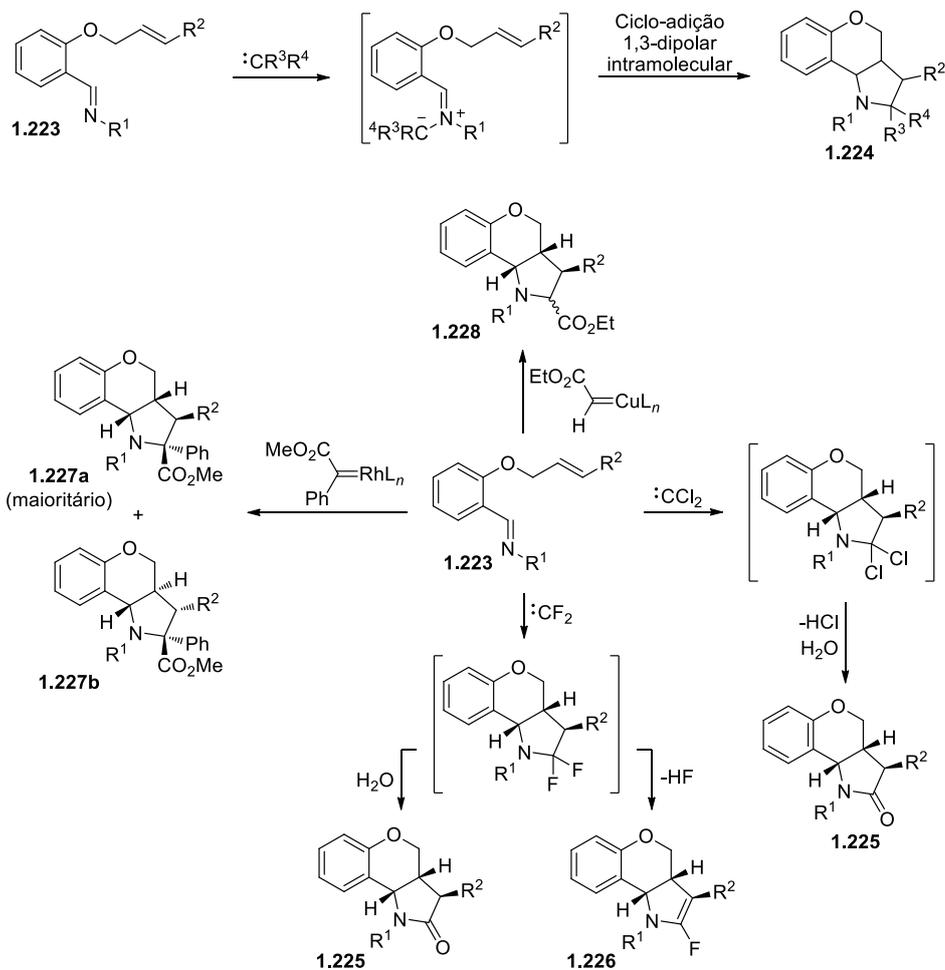
Gong e colaboradores descreveram a síntese assimétrica de hexa-hidrocromeno[4,3-*b*]pirrolidinas, através da ciclo-adição [3+2] intramolecular catalisada por ácidos fosfóricos quirais.<sup>158</sup> A reação dos *O*-alilsalicilaldeídos **1.219** com os aminoésteres **1.220**, na presença do organocatalisador **1.222**, resultou na formação das cromeno[4,3-*b*]pirrolidinas quirais **1.221** com rendimentos moderados a bons (Esquema 1.50). Neste processo os íletos azometinos gerados *in situ* foram ativados pelo ácido fosfórico **1.222**, formando íletos azometinos quirais cuja reação de ciclo-adição 1,3-dipolar intramolecular levou à formação das cromeno[4,3-*b*]pirrolidinas correspondentes, com boa seletividade.



ESQUEMA 1.50

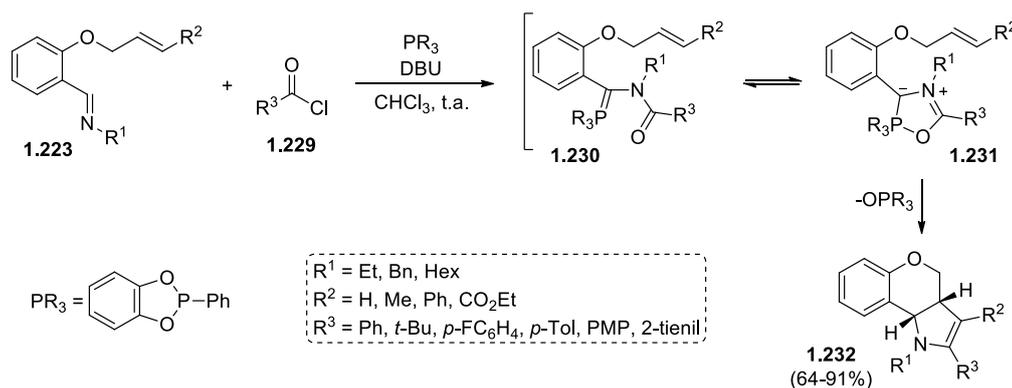
A síntese de derivados de cromeno-pirróis através da ciclo-adição [3+2] intramolecular de íletos azometinos gerados a partir de bases de Schiff e carbenos ou carbenóides foi descrita pelo grupo de Khlebnikov (Esquema 1.51).<sup>161</sup> Os autores demonstraram que quer halocarbenos<sup>161a-c</sup> (:CF<sub>2</sub> ou :CCl<sub>2</sub>) quer espécies carbenóides de ródio<sup>161d</sup> ou cobre,<sup>161e</sup> na presença de iminas, geram os íletos azometinos

correspondentes, que através de ciclo-adição [3+2] intramolecular originam os respetivos derivados de cromeno-pirróis. No caso dos ciclo-aductos resultantes dos carbenos de flúor ou cloro, a presença dos substituintes halogenados permitiu a sua conversão noutros derivados, como por exemplo, 2-oxo-cromeno-pirróis (obtidos por hidrólise do respetivo ciclo-aducto).



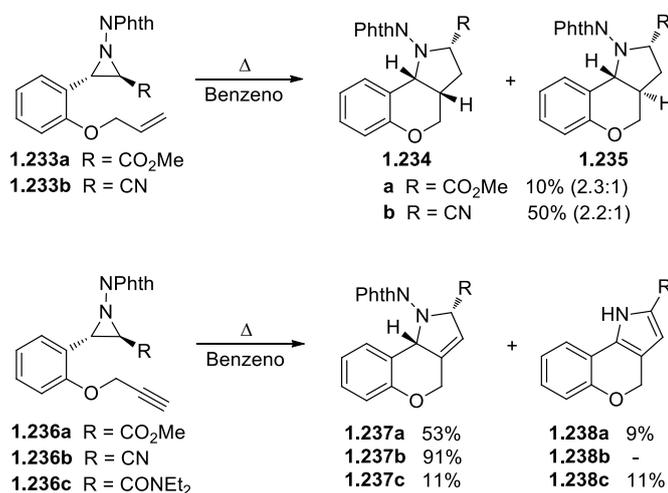
ESQUEMA 1.51

Arndtsen e colaboradores demonstraram que a reação das iminas **1.223** e dos cloretos de ácido **1.229**, mediada por 2-fenilbenzo[d][1,3,2]dioxafosfolo, levou à formação das cromeno[4,3-*b*]pirrolinas **1.232** com rendimentos a variar entre 64 e 91%. A formação dos heterociclos **1.232** resultou da ciclo-adição intramolecular do 1,3-dipolo **1.231**, contendo fósforo, gerado por tautomerismo do ileto de Wittig **1.230** (Esquema 1.52).<sup>162</sup>



ESQUEMA 1.52

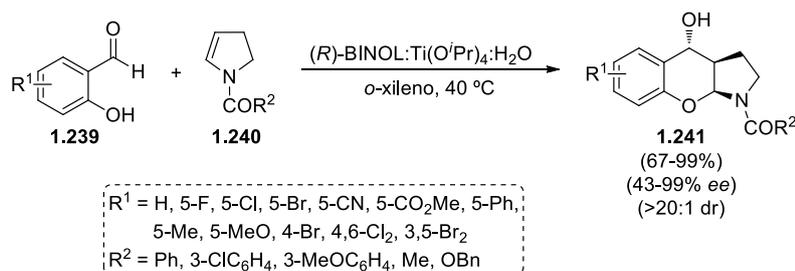
O grupo de Kuznetsov explorou a ciclo-adição 1,3-dipolar intramolecular de iletos azometinos gerados a partir da abertura conrotatória de *N*-ftalimido-aziridinas contendo alquenos ou alquinos.<sup>165</sup> A termólise das aziridinas **1.233**, possuindo um alqueno na sua estrutura, originou os cromano[4,3-*b*]pirróis **1.234** e **1.235**, como mistura de estereoisómeros. Por outro lado, a ciclo-adição intramolecular dos iletos azometinos gerados a partir das aziridinas **1.236** com o alquino terminal levou à formação das cromeno[4,3-*b*]pirrolinas correspondentes **1.237**. Em alguns casos os ciclo-aductos **1.237** foram obtidos como mistura com os cromeno[4,3-*b*]pirróis **1.238**, resultantes da perda do grupo ftalimida (Esquema 1.53).<sup>165a</sup>



ESQUEMA 1.53

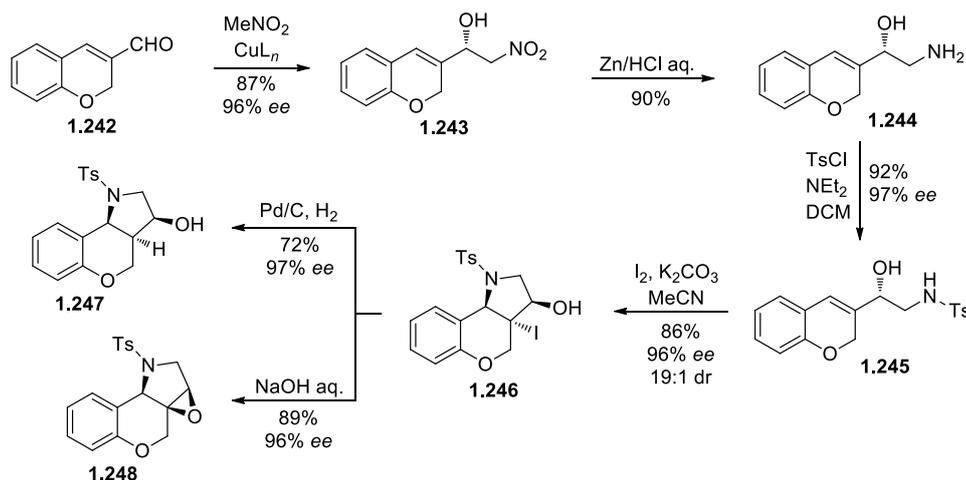
Na literatura também se encontra descrita a síntese de derivados de cromeno-pirróis através de métodos alternativos à ciclo-adição 1,3-dipolar intramolecular.<sup>73b,123,166-168</sup> Wang e colaboradores desenvolveram a síntese assimétrica de 4-hidroxi-cromano[2,3-*b*]pirróis a partir da reação entre aldeídos e enamidas

cíclicas, catalisada pelo complexo quiral BINOL-Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub>.<sup>166</sup> O processo envolve inicialmente a adição da enamida ao aldeído, seguida da ciclização intramolecular pelo ataque do grupo hidroxilo ao intermediário iminium. Os 4-hidroxi-cromano[2,3-*b*]pirróis **1.241** foram obtidos com rendimentos bons a excelentes e com enantiosseletividade e diastereosseletividade elevadas (Esquema 1.54).



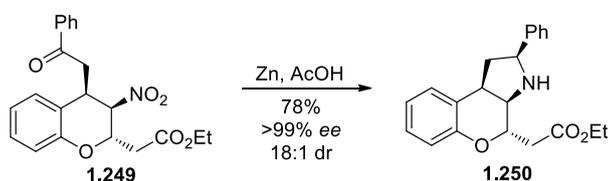
ESQUEMA 1.54

A síntese de derivados de cromeno-pirróis a partir de cromenos foi descrita por vários autores.<sup>73b,93,123,167,168</sup> Gong e colaboradores descreveram a síntese de cromano-pirróis quirais através de iodociclização de 2*H*-cromenos contendo amino-álcoois.<sup>167</sup> O 2*H*-cromeno-3-carbaldeído **1.242** foi convertido no nitro-álcool **1.243**, por reação de Henry com nitrometano, que posteriormente foi reduzido ao amino-álcool **1.244**. A proteção do grupo amina do composto **1.244** com cloreto de tosilo originou o composto **1.245**, que na presença de iodo sofreu ciclização electrófila formando o cromano[4,3-*b*]pirrole **1.246** com bom rendimento e seletividade elevada. Os autores estudaram ainda as potencialidades do heterociclo **1.246** como intermediário sintético, onde a reatividade do substituinte iodo permitiu a sua conversão nos derivados **1.247** e **1.248** (Esquema 1.55).



ESQUEMA 1.55

Na secção 1.2.4 foi apresentado o trabalho desenvolvido por Xu e colaboradores na síntese de 4-aminocromanos, a partir dos quais os autores prepararam vários derivados de cromeno-pirróis (ver Esquema 1.29).<sup>73b</sup> Do mesmo modo, o grupo de Luo demonstrou que a redução do 3-nitrocromano quiral **1.249**, com zinco e ácido acético, originou o 3-aminocromano correspondente, que por reação de condensação foi convertido no cromano[3,4-*b*]pirrole **1.250**, com 78% de rendimento e com diastereosseletividade e enantiosseletividade excelentes (Esquema 1.56).<sup>123</sup>



ESQUEMA 1.56

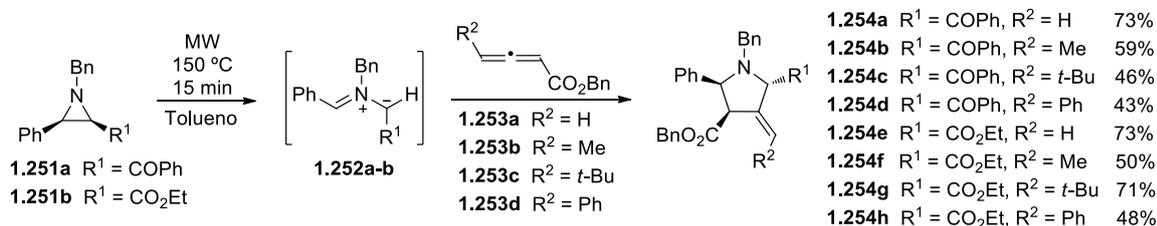
## 1.4 – ALENOS

Os alenos são uma classe de compostos com propriedades químicas únicas, fazendo destes unidades de construção de elevada importância e versatilidade em síntese orgânica. As diferentes reatividades associadas às duas duplas ligações cumuladas permitem a preparação de uma enorme variedade de compostos cíclicos e acíclicos, incluindo a síntese de produtos naturais.<sup>169</sup>

Um dos papéis que os alenos podem desempenhar em síntese orgânica é atuar como dipolarófilos em reações de ciclo-adição 1,3-dipolar. Na verdade, os alenos são

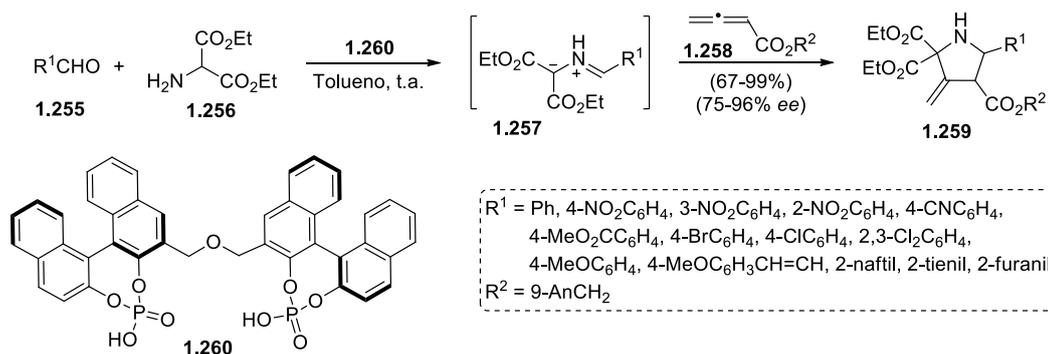
dipolarófilos interessantes, uma vez que possuem duas duplas ligações susceptíveis de sofrer ataque dipolar, o qual pode ocorrer em duas orientações diferentes. Deste modo, a ciclo-adição 1,3-dipolar de alenos poderá envolver tanto seletividade local, como regioseletividade. Na literatura encontra-se descrita a síntese de diferentes tipos de heterociclos resultantes da ciclo-adição [3+2] de alenos com diversos 1,3-dipolos, nomeadamente iletos azometinos, iminas azometinas, nitronas, óxidos de nitrilo, iletos de carbonilo, iminas de nitrilo, azidas e diazometanos.<sup>169</sup> De seguida são apresentados alguns exemplos ilustrativos de alenos a atuar como dipolarófilos, quer em processos intermoleculares quer em intramoleculares.

Pinho e Melo e colaboradores prepararam as 4-metileno-pirrolidinas **1.254** a partir das aziridinas **1.251** e dos alenoatos **1.253**, sob condições de irradiação por micro-ondas. O processo de formação das 4-metileno-pirrolidinas **1.254** envolve inicialmente a geração do ileto azometino **1.252**, por abertura conrotatória das aziridinas **1.251**, seguida da reação de ciclo-adição 1,3-dipolar intermolecular com os alenoatos **1.253** a atuar como dipolarófilos. Os ciclo-adtos **1.254** foram obtidos com rendimentos moderados a bons, com seletividade local e de forma estereo- e regioseletiva (Esquema 1.57).<sup>170</sup>



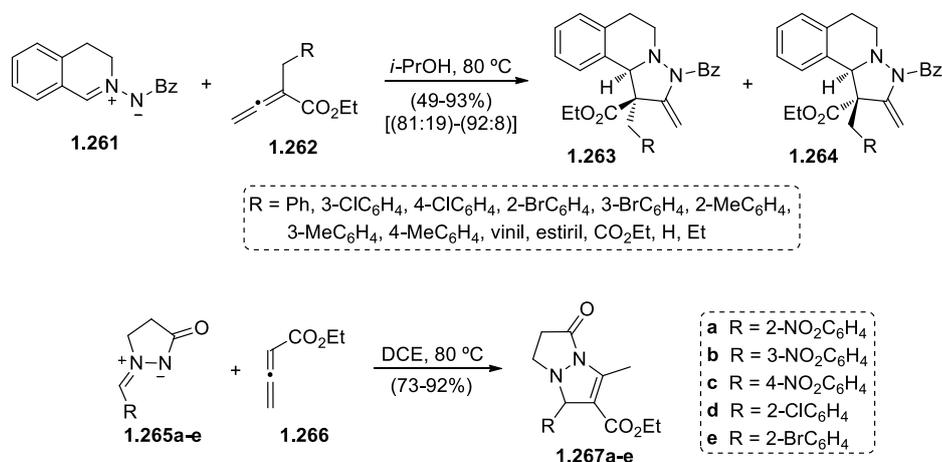
ESQUEMA 1.57

A síntese das 3-metileno-pirrolidinas quirais **1.259**, através da reação de ciclo-adição 1,3-dipolar intermolecular do 2,3-alenoato **1.258** com os iletos azometinos **1.257**, catalisada pelo ácido bifosfórico **1.260**, foi explorada pelo grupo de Gong. O organocatalisador **1.260** ativou os iletos azometinos **1.257**, gerados a partir da condensação dos aldeídos **1.255** com a amina **1.256**, levando à formação dos respetivos ciclo-adtos **1.259**, com enantiosseletividade elevada (Esquema 1.58).<sup>171</sup>



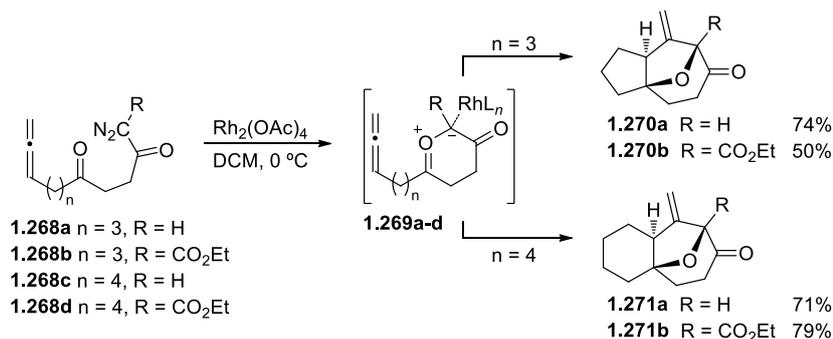
ESQUEMA 1.58

Guo e colaboradores descreveram a reação de ciclo-adição [3+2] de alenoatos com iminas azometinas *C,N*-cíclicas e *N,N*-cíclicas em condições térmicas. A reação da imina azometina *C,N*-cíclica **1.261** com os alenos **1.262** resultou na formação dos ciclo-aductos **1.263** e **1.264**, como mistura de diastereoisómeros, com o composto **1.263** como isómero maioritário. Por outro lado, o buta-2,3-dienoato **1.266** reagiu com as iminas azometinas **1.265** originando os pirazolo[1,2-*a*]pirazóis **1.267** com rendimentos a variar entre 73 e 92% (Esquema 1.59).<sup>172</sup>



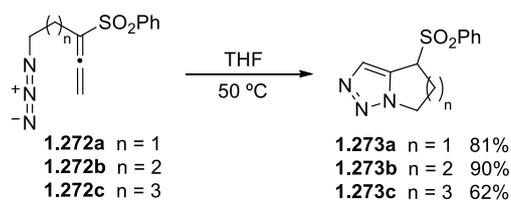
ESQUEMA 1.59

A ciclo-adição 1,3-dipolar intramolecular de alenos com iletos de carbonilo foi descrita por Chiu e colaboradores. A ciclização dos carbenos de ródio, gerados a partir dos compostos diazo **1.268**, resultou na formação dos iletos de carbonilo **1.269**, que sofreram ciclo-adição intramolecular com o aleno originando os ciclo-aductos **1.270** e **1.271** com bons rendimentos (Esquema 1.60).<sup>173</sup>



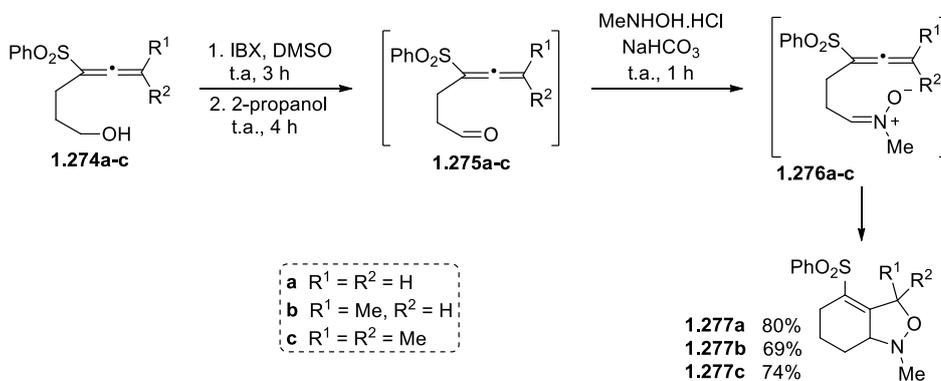
ESQUEMA 1.60

O grupo de Mukai demonstrou que as fenil-sulfonilaleno-azidas **1.272**, quando expostas a condições de aquecimento (50 °C) em THF, sofrem reação de ciclo-adição [3+2] intramolecular formando os compostos triazabíclicos **1.273** com bons rendimentos (Esquema 1.61).<sup>174a</sup>



ESQUEMA 1.61

Os mesmos autores exploraram também a ciclo-adição 1,3-dipolar intramolecular das fenil-sulfonilaleno-nitronas **1.276**. As nitronas foram geradas *in situ*, a partir da reação dos aldeídos correspondentes **1.275** com *N*-metil-hidroxilamina, e reagiram regioselectivamente com a dupla ligação carbono-carbono- $\beta,\gamma$  da estrutura alênica originando as isoxazolidinas **1.277** (Esquema 1.62).<sup>174b</sup>



ESQUEMA 1.62

## REFERÊNCIAS

1. (a) Ellis, G. P. *Chromenes, Chromanones and Chromones. In: The Chemistry of Heterocyclic Compounds* Wiley, New York, **1977**, Vol 31, cap. 1; (b) Phillips, A. J.; Henderson, J. A.; Jackson, K. L. *Pyrans and their Benzo Derivatives: Structure and Reactivity. In: Comprehensive Heterocyclic Chemistry III* (Eds.: Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K.), Elsevier, Oxford, **2008**, vol. 7, cap. 7.07; (c) Brimble, M. A.; Gibson, J. S.; Sperry, J. *Pyrans and their Benzo Derivatives: Synthesis. In: Comprehensive Heterocyclic Chemistry III* (Eds.: Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K.), Elsevier, Oxford, **2008**, vol. 7, cap. 7.08; (d) Fravel B. W. *Pyrans and their Benzo Derivatives: Applications. In: Comprehensive Heterocyclic Chemistry III* (Eds.: Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K.), Elsevier, Oxford, **2008**, vol. 7, cap. 7.09.
2. (a) Li, N.-G.; Shi, Z.-H.; Tang, Y.-P.; Ma, H.-Y.; Yang, J.-P.; Li, B.-Q.; Wang, Z.-J.; Song, S.-L.; Duan, J.-A. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, *47*, 785-799; (b) Jäger, A.-K.; Saaby, L. *Molecules* **2011**, *16*, 1471-1485; (c) Lozinskii, O. A.; Shokol, T. V.; Khilya, V. P. *Chem. Heterocyc. Compd.* **2011**, *47*, 1055-1077; (d) Venugopala, K. N.; Rashmi, V.; Odhav, B. *BioMed. Res. Int.* **2013**, *2013*, 963248; (e) Pratap, R.; Ram, V. J. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 10476-10526; (f) Singh, M.; Kaur, M.; Silakari, O. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *84*, 206-239; (g) Vekariya, R. H.; Patel, H. D. *Synthetic Commun.* **2014**, *44*, 2756-2788; (h) Yadav, P.; Parshad, B.; Manchanda, P.; Sharma, S. K. *Curr. Top. Med. Chem.* **2014**, *14*, 2552-2575; (i) Abu-Hashem, A.; El-Shazly, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *90*, 633-665; (j) Emami, S.; Ghanbarimasir, Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *93*, 539-563.
3. (a) Minami, T.; Matsumoto, Y.; Nakamura, S.; Koyanagi, S.; Yamaguchi, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 167-173; (b) Zhao, Q.; Han, F.; Romero, D. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3317-3322; (c) Sosnovskikh, V. Y.; Korotaev, V. Y.; Chizhov, D. L.; Kutyashev, I. B.; Yachevskii, D. S.; Kazheva, O. N.; Dyachenko, O. A.; Charushin, V. N. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4538-4543; (d) Lee, Y. R.; Li, X. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 1739-1745; (e) El-Saghier, A. M. M.; Naili, M. B.; Rammash, B. K.; Saleh, N. A.; Kredan, K. M. *ARKIVOC* **2007**, *xvi*, 83-91; (f) An, H.; Eum, S.-J.; Koh, M.; Lee, S. K.; Park, S. B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1752-1761; (g) Zhao, L.; Cheng, G.; Hu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *48*, 7364-7367; (h) Wang, Z.-Q.; Lei, Y.; Zhou, M.-B.; Chen, G.-X.; Song, R.-J.; Xie, Y.-X.; Li, J.-H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 14-17; (i) Costa, M.; Proença, F. *Tetrahedron* **2011**,

- 67, 1799-1804; (j) Mao, H.; Lin, A.; Tang, Y.; Shi, Y.; Hu, H.; Cheng, Y.; Zhu, C. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4062-4065; (k) Saidachary, G.; Prasad, K. V.; Sairam, M.; Raju, B. C. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4753-4757; (l) Hazeri, N.; Maghsoodlou, M. T.; Mir, F.; Kangani, M.; Saravani, H.; Molashahi, E. *Chin. J. Catal.* **2014**, *35*, 391-395; (m) Pan, X.; Chen, M.; Yao, L.; Wu, J. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 5891-5894; (n) Dimitriadou, E.; Stephanidou-Stephanatou, J.; Tsoleridis, C. A.; Hadjipavlou-Litina, D. J.; Kontogiorgis, C.; Kostakis, G. E. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2938-2943; (o) Bogza, Y. P.; Katsiel, A. L.; Sharypova, A. N.; Tolstikova, T. G.; Fisyuk, A. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *50*, 1712-1718; (p) Keskin, S.; Balci, M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 964-967; (q) Jiang, H.; Ferrara, G.; Zhang, X.; Oniwa, K.; Islam, A.; Han, L.; Sun, Y.-J.; Bao, M.; Asao, N.; Yamamoto, Y.; Jin, T. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4065-4070.
4. (a) González, A. G.; Aguiar, Z. E.; Grillo, T. A.; Luis, J. G.; Rivera, A.; Calle, J. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 1137-1139; (b) Corey, E. J.; Wu, L. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9327-9328; (c) Nicolaou, K. C.; Pfefferkorn, J. A.; Roecker, A. J.; Cao, G. Q.; Barluenga, S.; Mitchell, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9939-9953; (d) Nicolaou, K. C.; Pfefferkorn, J. A.; Cao, G. Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 734-739; (e) Lin, Y.; Wu, X.; Feng, S.; Jiang, G.; Luo, J.; Zhou, S.; Vrijmoed, L. L. P.; Jones, E. B. G.; Krohn, K.; Steingröver, K.; Zsila, F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6252-6256; (f) Kang, Y.; Mei, Y.; Du, Y.; Jin, Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4481-4484; (g) Jang, K. H.; Lee, B. H.; Choi, W.; Lee, H.-S.; Shin, J. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 716-723; (h) Jung, H. W.; Oh, J. S.; Lee, S. H.; Liang, J. L.; Kim, D. H.; Rahman, A. F. M. M.; Jahng, Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 1863-1866; (i) Lee, Y. R.; Wang, X.; Kim, Y. M.; Shim, J. J.; Kim, B. N.; Han, D. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 1735-1738; (j) Lee, Y. R.; Xia, L. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 1579-1584; (k) Yoo, S.-K.; Nahm, K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 481-484; (l) Yang, J. H.; Zhao, Y. M.; Ji, C. B. *Chinese Chem. Lett.* **2008**, *19*, 658-660; (m) Reddy, P.; Urban, S. *Phytochemistry* **2009**, *70*, 250-255; (n) Parra, J. E.; Delgado, W. A.; Cuca, L. E. *Phytochemistry* **2011**, *4*, 280-282; (o) Andrianasolo, E. H.; Haramaty, L.; Rosario-Passapera, R.; Vetriani, C.; Falkowski, P.; White, E.; Lutz, R. *Mar. Drugs* **2012**, *10*, 2300-2311; (p) Starks, C. M.; Williams, R. B.; Norman, V. L.; Rice, S. M.; O'Neil-Johnson, M.; Lawrence J. A.; Eldridge, G. R. *Phytochemistry* **2014**, *98*, 216-222; (q) Lin, Y.-C.; Chang, J.-C.; Cheng, S.-Y.; Wang, C.-M.; Jhan, Y.-L.; Lo, I.-W.; Hsu, Y.-M.; Liaw, C.-C.; Hwang, C.-C.; Chou, C.-H. *J. Agric. Food Chem.* **2015**, *63*, 2472-2478.

5. (a) Schmidt, T. J.; Khalid, S. A.; Romanha, A. J.; Alves, T. M. A.; Biavatti, M. W.; Brun, R.; Da Costa, F. B.; Castro, S. L.; Ferreira, V. F.; Lacerda, M. V. G.; Lago, J. H. G.; Leon, L. L.; Lopes, N. P.; Neves Amorim, R. C.; Niehues, M.; Ogungbe, I. V.; Pohlit, A. M.; Scotti, M. T.; Setzer, W. N.; Soeiro, M. N. C.; Steindel, M.; Tempone, A. G. *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19*, 2176-2228; (b) Thomas, N.; Zachariah, S. M. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* **2013**, *6*, suppl 2, 11-15; (c) Bano, M.; Barot, K. P.; Ahmed, S. M.; Nikolova, S.; Ivanov, I.; Ghate, M. D. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2013**, *13*, 1744-1760; (d) Patil, S. A.; Patil, R.; Pfeffer, L. M.; Miller, D. D. *Future Med. Chem.* **2013**, *5*, 1647-1660.
6. (a) Atwal, K. S.; Grover, G. J.; Ferrara, F. N.; Ahmed, S. Z.; Sleph, P. G.; Dzwonczyk, S.; Normandin, D. E. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1966-1973; (b) Zhi, L.; Tegley, C. M.; Marschke, K. B.; Mais, D. E.; Jones, T. K. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1466-1472; (c) Narender, T.; Shweta; Grupta, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3913-3916; (d) Lago, J. H. G.; Ramos, C. S.; Casanova, D. C. C.; Morandim, A. A.; Bergamo, D. C. B.; Cavalheiro, A. J.; Bolzani, V. S.; Furlan, M.; Guimarães, E. F.; Young, M. C. M.; Kato, M. J. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1783-1788; (e) Batista Jr., J. M.; Lopes, A. A.; Ambrósio, D. L.; Regasini, L. O.; Kato, M. J.; Bolzani, V. S.; Cicarelli, R. M. B.; Furlan, M. *Biol. Pharm. Bull.* **2008**, *31*, 538-540; (f) Dao, T. T.; Nguyen, P. H.; Thuong, P. T.; Kang, K. W.; Na, M.; Ndinteh, D. T.; Mbafor, J. T.; Oh, W. K. *Phytochemistry* **2009**, *70*, 2053-2057; (g) Torregroza, I.; Evans, T.; Das, B. C. *Chem. Biol. Drug Des.* **2009**, *73*, 339-345; (h) Funke, M.; Thimm, D.; Schiedel, A. C.; Müller, C. E. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 5182-5197; (i) Harel, D.; Schepmann, D.; Prinz, H.; Brun, R.; Schmidt, T. J.; Wünsch, B. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 7442-7448; (j) Chaudhari, S. S.; Kadam, A. B.; Khairatkar-Joshi, N.; Mukhopadhyay, I.; Karnik, P. V.; Raghuram, A.; Rao, S. S.; Vaiyapuri, T. S.; Wale, D. P.; Bhosale, V. M.; Gudi, G. S.; Sangana, R. R.; Thomas, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 6542-6553; (k) Thomas, A. A.; Hunt, K. W.; Newhouse, B.; Watts, R. J.; Liu, X.; Vigers, G.; Smith, D.; Rhodes, S. P.; Brown, K. D.; Otten, J. N.; Burkard, M.; Cox, A. A.; Do, M. K. G.; Dutcher, D.; Rana, S.; DeLisle, R. K.; Regal, K.; Wright, A. D.; Groneberg, R.; Liao, J.; Scarce-Lavie, K.; Siu, M.; Purkey, H. E.; Lyssikatos, J. P. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10112-10129.
7. (a) Quesada, A. R.; Gravalos, M. D. G.; Puentes, J. L. F. *Br. J. Cancer* **1996**, *74*, 677-682; (b) Weyant, M. J.; Carothers, A. M.; Dannenberg, A. J.; Bertagnolli, M. M. *Cancer Res.* **2001**, *61*, 118-125; (c) El-Agrody, A. M.; Fouda, A. M.; Khattab, E. S. A. E. H. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 6105-6120; (d) Kandeel, M. M.; Kamal, A. M.; Abdelall, E. K. A.; Elshemy, H. A. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *59*, 183-193; (e) Endo, S.; Hu, D.;

- Suyama, M.; Matsunaga, T.; Sugimoto, K.; Matsuya, Y.; El-Kabbani, O.; Kuwata, K.; Hara, A.; Kitade, Y.; Toyooka, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 6378-6384; (f) Murthy, Y. L. N.; Suhasini, K. P.; Pathania, A. S.; Bhushan, S.; Sastry, Y. N. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 545-555; (g) Hussain, M. K.; Ansari, M. I.; Yadav, N.; Gupta, P. K.; Gupta, A. K.; Saxena, R.; Fatima, I.; Manohar, M.; Kushwaha, P.; Khedgikar, V.; Gautam, J.; Kant, R.; Maulik, P. R.; Trivedi, R.; Dwivedi, A.; Kumar, K. R.; Saxena, A. K.; Hajela, K. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 8828-8845; (h) Qiang, D. Z.; Shi, J. B.; Song, B. A.; Liu, X. H. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 5607-5617; (i) Mallavadhani, U. V.; Prasad, C. V.; Shrivastava, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *83*, 84-91; (j) Choi, M.; Hwang, Y.-S.; Kumar, A. S.; Jo, H.; Jeong, Y.; Oh, Y.; Lee, J.; Yun, J.; Kim, Y.; Han, S.-B.; Jung, J.-K.; Cho, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2404-2407; (k) Reddy, K. R.; Rao, P. S.; Dev, G. J.; Poornachandra, Y.; Kumar, C. G.; Narsaiah, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 1661-1663; (m) Rahmani-Nezhad, S.; Safavi, M.; Pordeli, M.; Ardestani, S. K.; Khosravani, L.; Pourshojaei, Y.; Mahdavi, M.; Emami, S.; Foroumadi, A.; Shafiee, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *86*, 562-569; (n) Barlaam, B.; Cosulich, S.; Degorce, S.; Fitzek, M.; Green, S.; Hancox, U.; Brempt, C. L.-V. D.; Lohmann, J.-J.; Maudet, M.; Morgentin, R.; Pasquet, M.-J.; Péru, A.; Plé, P.; Saleh, T.; Vautier, M.; Walker, M.; Ward, L.; Warin, N. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 943-962.
8. Tanaka, H.; Atsumi, I.; Shirota, O.; Sekita, S.; Sakai, E.; Sato, M.; Murata, J.; Murata, H.; Darnaedi, D.; Chen, I.-S. *Chem. Biodivers.* **2011**, *8*, 476-482.
9. (a) Xu, Z.-Q.; Kern, E. R.; Westbrook, L.; Allen, L. B.; Buckheit, R. W.; Tseng, C. K.-H.; Jenta, T.; Flavin, M. T. *Antivir. Chem. Chemoth.* **2000**, *11*, 23-29; (b) Minagawa, K.; Kouzuki, S.; Yoshimoto, J.; Kawamura, Y.; Tani, H.; Iwata, T.; Terui, Y.; Nakai, H.; Yagi, S.; Hattori, N.; Fujiwara, T.; Kamigauchi, T. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 155-164; (c) Conti, C.; Desideri, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 6480-6488; (d) Zhang, Y.; Zhong, H.; Lv, Z.; Zhang, M.; Zhang, T. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 158-167; (e) Conti, C.; Monaco, L. P.; Desideri, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 1201-1207.
10. (a) Kashman, Y.; Gustafson, K. R.; Fuller, R. W.; Cardellina, J. H.; McMahon, J. B.; Currens, M. J.; Buckheit, R. W.; Hughes, S. H.; Cragg, G. M.; Boyd, M. R. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2735-2743; (b) Taylor, P. B.; Culp, J. S.; Debouck, C.; Johnson, R. K.; Patil, A. D.; Woolf, D. J.; Brooks, I.; Hertzberg, R. P. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 6325-6331; (c) Reddy, M. V. R.; Rao, M. R.; Rhodes, D.; Hansen, M. S. T.; Rubins, K.; Bushman, F. D.; Venkateswarlu, Y.; Faulkner, D. J. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1901-1907; (d) Kashiwada, Y.; Yamazaki, K.; Ikeshiro, Y.; Yamagishi, T.; Fujioka, T.; Mihashi, K.;

- Mizuki, K.; Cosentino, L. M.; Fowke, K.; Morris-Natschke, S. L.; Lee, K.-H. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1559-1563; (e) Wang, Y.; Huang, S.-X.; Xia, Y.; Yang, Z.-Y.; Kilgore, N.; Morris-Natschke, S. L.; Lee, K.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4316-4319.
11. (a) Eisohly, H. N.; Turner, C. E.; Clark, A. M.; Eisohly, M. A. *J. Pharm. Sci.* **1982**, *71*, 1319-1323; (b) Reddy, C. S.; Devi, M. V.; Kumar, G. R.; Rao, L. S.; Nagaraj, A. *J. Heterocyclic Chem.* **2011**, *48*, 176-182; (c) Jardosh, H. H.; Patel, M. P. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 905-915; (d) Ashok, D.; Lakshmi, B. V.; Ganesh, A.; Ravi, S.; Adam, S.; Murthy, S. D. S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2014**, *84*, 2234-2239.
12. (a) Vergel, N. E.; López, J. L.; Orallo, F.; Viña, D.; Buitrago, D. M.; Olmo, E.; Mico, J. A.; Guerrero, M. F. *Life Sci.* **2010**, *86*, 819-824; (b) Pan, Z.-X.; He, X.; Chen, Y.-Y.; Tang, W.-J.; Shi, J.-B.; Tang, Y.-L.; Song, B.-A.; Li, J.; Liu, X.-H. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *80*, 278-284.
13. Cassidy, F.; Evans, J. M.; Hadley, M. S.; Haladij, A. H.; Leach, P. E.; Stemp, G. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1623-1627.
14. (a) Akyol-Salman, I.; Leçe-Sertöz, D.; Baykal, O. *J. Ocul. Pharmacol. Th.* **2007**, *23*, 280-283; (b) Il'ina, I.; Mikhalchenko, O.; Pavlova, A.; Korchagina, D.; Tolstikova, T.; Volcho, K.; Salakhutdinov, N.; Pokushalov, E. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 5063-5073; (c) Ouf, N. H.; Sakran, M. I.; Amr, A. E.-G. E. *Res. Chem. Intermed.* **2015**, *41*, 2521-2536.
15. (a) Konkoy, C. S.; Fick, D. B.; Cai, S. X.; Lan, N. C.; Keana, J. F. W. *PCT Int. Appl. WO* 00 75123 **2000**; (b) Rao, J. M.; Bhimapaka, C. R.; Pullela, V. S.; Katragadda, S. B.; Yadav, J. S.; Kondapuram, V. R.; Singh, H. K.; Nath, C. *PCT Int. Appl. WO* 2007 107846 **2007**.
16. (a) Meepagala, K. M.; Osbrink, W.; Burandt, C.; Duke, S. O. *Pest. Manag. Sci.* **2011**, *67*, 1446-1450; (b) Meepagala, K. M.; Bernier, U. R.; Burandt, C.; Duke, S. O. *J. Agric. Food. Chem.* **2013**, *61*, 9293-9297.
17. (a) Crano, J. C.; Guglielmetti, R. J. *Organic Photochromic and Thermochemical Compounds: Main Photochromic Families* (Volume 1), Plenum Press, New York, **1999**, cap. 1 e 3; (b) Bamfield, P. *Chromic Phenomena: Technological Applications of Colour Chemistry*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2001**, cap. 1.
18. (a) Pozzo, J. L.; Guglielmetti, R.; Samat, A. *PCT Int. Appl. WO* 95 27716 **1995**; (b) Lalleman, B.; Lagrange, A. *PCT Int. Appl. WO* 2011 141462 **2011**.

19. (a) Pozzo, J.-L.; Samat, A.; Guglielmetti, R.; Lokshin, V.; Minkin, V. *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 1649-1659; (b) Martins, C. I.; Coelho, P. J.; Carvalho, L. M.; Oliveira-Campos, A. M. F.; Samat, A.; Guglielmetti, R. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 570-578; (c) Paramonov, S. V.; Lokshin, V.; Fedorova, O. A. *J. Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev.* **2011**, *12*, 209-236; (d) Grachev, V. P.; Bakova, G. M.; Makhonina, L. I.; Yurieva, E. A.; Aldoshin, S. M.; Gorelik, A. M.; Barachevskii, V. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2011**, *60*, 1469-1475; (e) Harada, J.; Ueki, K.; Anada, M.; Kawazoe, Y.; Ogawa, K. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14111-14119; (f) Pina, F.; Melo, M. J.; Laia, C. A. T.; Parola, A. J.; Lima, J. C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 869-908; (g) Minaev, B. F.; Valiev, R. R.; Nikonova, E. N.; Gadirov, R. M.; Solodova, T. A.; Kopylova, T. N.; Tel'minov, E. N. *J. Phys. Chem. A* **2015**, *119*, 1948-1956.
20. (a) Narkhede, D. D.; Iyer, P. R.; Iyer, C. S. R. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2031-2034; (b) Engler, T. A.; Lynch, K. O.; Reddy, J. P.; Gregory, G. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 1229-1232; (c) Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9074-9075; (d) Nicolaou, K. C.; Cao, G.-Q.; Pfefferkorn, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 739-743; (e) Akagah, B.; Estour, F.; Vérité, P.; Seguin, E.; Tillequin, F.; Lafont, O. *J. Heterocyclic Chem.* **2005**, *42*, 1267-1272; (f) Appel, B.; Saleh, N. N. R.; Langer, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1221-1236; (g) Rawat, M.; Prutyay, V.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11044-11053; (h) Costa, M.; Areias, F.; Castro, M.; Brea, J., Loza, M. I.; Proença, F. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4242-4249; (i) Kumar, J. A.; Saidachary, G.; Mallesham, G.; Sridhar, B.; Jain, N.; Kalivendi, S. V.; Rao, V. J.; Raju, B. C. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *65*, 389-402.
21. Majumdar, N.; Paul, N. D.; Mandal, S.; Bruin, B.; Wulff, W. D. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 2329-2366.
22. Lee, T.; Gong, Y.-D. *Molecules* **2012**, *17*, 5467-5496.
23. Ferreira S. B.; Silva, F. C.; Pinto, A. C.; Gonzaga, D. T. G.; Ferreira, V. F. *J. Heterocyclic Chem.* **2009**, *46*, 1080-1097.
24. Willis, N. J.; Bray, C. D. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9160-9173.
25. Masesane, I. B.; Desta, Z. Y. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 2166-2175.
26. Shi, Y.-L.; Shi, M. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1499-1504.
27. Shen, H. C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3931-3952.
28. (a) Anderson, W. K.; La Voie, E. J. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3832-3835; (b) Anderson, W. K.; La Voie, E. J.; Whitkop, P. G. *J. Org. Chem.* **1974**, *38*, 881-884.

29. Yamaguchi, S.; Ishibashi, M.; Akasaka, K.; Yokoyama, H.; Miyazawa, M.; Hirai, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1091-1093.
30. Iwai, I.; Ide, J. *Chem. Pharm. Bull.* **1963**, *11*, 1042-1049.
31. Hlubucek, J.; Ritchie, E.; Taylor, W. C. *Aust. J. Chem.* **1971**, *24*, 2347-2354.
32. Rao, V. V. V. N. S. R.; Yadla, R.; Rao, P. S. *Synthetic Commun.* **2007**, *37*, 535-543.
33. Kenny, R. S.; Mashelkar, U. C.; Rane, D. M.; Bezawada, D. K. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9280-9288.
34. Yamaguchi, S.; Maekawa, M.; Murayama, Y.; Miyazawa, M.; Hirai, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6971-6973.
35. Kahn, P. H.; Cossy, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8113-8114.
36. Bruder, M.; Smith, S. J.; Blake, A. J.; Moody, C. J. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2127-2134.
37. Tanaka, K.; Aoki, H.; Hosomi, H.; Ohba, S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2133-2134.
38. Cruz-Almanza, R.; Pérez-Flores, F.; Breña, L.; Tapia, E.; Ojeda, R.; Fuentes, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 219-222.
39. Van De Water, R. W.; Pettus, T. R. R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5367-5405.
40. Parker, K. A.; Mindt, T. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3875-3878.
41. Adler, M. J.; Baldwin, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5075-5079.
42. Majumdar, N.; Korthals, K. A.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1357-1362.
43. Lumb, J.-P.; Trauner, D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5865-5868.
44. Silva, F. C.; Jorqueira, A.; Gouvêa, R. M.; Souza, M. C. B. V.; Howie, R. A.; Wardell, J. L.; Wardell, S. M. S. V.; Ferreira, V. F. *Synlett* **2007**, 3123-3126.
45. Korthals, K. A.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2898-2899.
46. Talley, J. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1695-1699.
47. Miyazaki, H.; Honda, Y.; Honda, K.; Inoue, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2643-2647.
48. Nakatani, K.; Higashida, N.; Saito, I. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5005-5008.
49. Nakamura, S.; Uchiyama, M.; Ohwada, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5282-5283.
50. Prado, S.; Janin, Y. L.; Bost, P.-E. *J. Heterocyclic Chem.* **2006**, *43*, 1605-1608.
51. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Aruna, M.; Venugopal, C.; Ramalingam, T.; Kumar, S. K.; Kunwar, A. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 165-171.
52. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Chandraiah, L.; Jagannadh, B.; Kumar, S. K.; Kunwar, A. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4527-4530.
53. Adili, A.; Tao, Z.-L.; Chen, D.-F.; Han, Z.-Y. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2247-2250.

54. Chiba, K.; Hirano, T.; Kitano, Y.; Tada, M. *Chem. Commun.* **1999**, 691-692.
55. Rodriguez, R.; Adlington, R. M.; Moses, J. E.; Cowley, A.; Baldwin, J. E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3617-3619.
56. Jones, R. M.; Selenski, C.; Pettus, T. R. R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6911-6915.
57. Marsini, M. A.; Huang, Y.; Lindsey, C. C.; Wu, K.-L.; Pettus, T. R. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1477-1480.
58. Bray, C. D. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2815-2819.
59. Yoshioka, E.; Kohtani, S.; Miyabe, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6638-6642.
60. El-Sepelgy, O.; Haseloff, S.; Alamsetti, S. K.; Schneider, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7923-7927.
61. Harrity, J. P. A.; La, D. S.; Cefalo, D. R.; Visser, M. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2343-2351.
62. Chang, S.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 864-866.
63. Doodeman, R.; Rutjes, F. P. J. T.; Hiemstra, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5979-5983.
64. Hardouin, C.; Burgaud, L.; Valleix, A.; Doris, E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 435-437.
65. van Otterlo, W. A. L.; Ngidi, E. L.; Kuzvidza, S.; Morgans, G. L.; Moleele, S. S.; de Koning, C. B. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9996-10006.
66. Bera, K.; Sarkar, S.; Biswas, S.; Maiti, S.; Jana, U. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3539-3544.
67. He, H.; Ye, K.-Y.; Wu, Q.-F.; Dai, L.-X.; You, S.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1084-1094.
68. Wipf, P.; Weiner, W. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5321-5324.
69. Gross, J. L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8563-8565.
70. (a) Labrosse, J.-R.; Poncet, C.; Lhoste, P.; Sinou, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1069-1078; (b) Torraca, K. E.; Kuwabe, S.-I.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12907-12908; (c) Labrosse, J.-R.; Lhoste, P.; Sinou, D. *Synthetic Commun.* **2002**, *32*, 3667-3674; (d) Trost, B. M.; Shen, H. C.; Dong, L.; Surivet, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9276-9277; (e) Youn, S. W.; Eom, J. I. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3355-3358; (f) Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1759-1764; (g) Hornillos, V.; van Zijl, A. W.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3712-3714; (h) Zeng, B.-S.; Yu, X.; Siu, P. W.; Scheidt, K. A. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2277-2281; (i) Xia, Y.; Xia, Y.; Zhang, Y.; Wang, J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9333-9336; (j) Li, S.; Li, F.; Gong, J.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1240-1243.

71. (a) Lu, G.; Malinakova, H. C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8266-8279; (b) Lu, G.; Portscher, J. L.; Malinakova, H. C. *Organometallics* **2005**, *24*, 945-961; (c) Hershberger, J. C.; Zhang, L.; Lu, G.; Malinakova, H. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 231-235.
72. (a) Fang, Y.; Li, C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6427-6431; (b) Malakar, C. C.; Schmidt, D.; Conrad, J.; Beifuss, U. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1972-1975.
73. (a) Anniyappan, M.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10301-10307; (b) Su, L.; Zhu, T.-S.; Xu, M.-H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4118-4121.
74. (a) Fan, J.; Wang, Z. *Chem. Commun.* **2008**, 5381-5383; (b) Xu, X.; Liu, J.; Liang, L.; Li, H.; Li, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2599-2604; (c) Calmus, L.; Corbu, A.; Cossy, J. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1381-1386.
75. (a) Aponick, A.; Biannic, B.; Jong, M. R. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6849-6851; (b) Menon, R. S.; Findlay, A. D.; Bissember, A. C.; Banwell, M. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8901-8903; (c) Lykakis, I. N.; Efe, C.; Gryparis, C.; Stratakis, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2334-2338; (d) Morán-Poladura, P.; Rubio, E.; González, J. M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2120-2128.
76. (a) Youn, S. W.; Pastine, S. J.; Sames, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 581-584; (b) Fukamizu, K.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10498-10499.
77. Hossaini, Z.; Sheikholeslami-Farahani, F.; Soltani, S.; Sayyed-Alangi, S. Z.; Sajjadi-Ghotabadi, H. *Chem. Heterocyc. Compd.* **2015**, *51*, 26-30.
78. Murase, H.; Senda, K.; Senoo, M.; Hata, T.; Urabe, H. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 317-322.
79. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Biswas, S. K.; Sengupta, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5798-5801.
80. El Kharrat, S.; Laurent, P.; Blancou, H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8637-8640.
81. Pastine, S. J.; Youn, S. W.; Sames, D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1055-1058.
82. Marcos, R.; Rodríguez-Escrich, C.; Herrerías, C. I.; Pericàs, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16838-16839.
83. Zeng, H.; Ju, J.; Hua, R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3926-3928.
84. (a) Shi, Y.-L.; Shi, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3057-3060; (b) Zhao, G.-L.; Shi, Y.-L.; Shi, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4527-4530; (c) Shi, Y.-L.; Shi, M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3374-3378; (d) Guo, Y.-W.; Shi, Y.-L.; Li, H.-B.; Shi, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5875-5882; (e) Shi, M.; Dai, L.-Z.; Shi, Y.-L.; Zhao, G.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 967-972; (f) Dai, L.-Z.; Shi, Y.-L.; Zhao, G.-L.; Shi, M. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3701-3706.

85. (a) Kaye, P. T.; Nocanda, X. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1331-1332; (b) Kaye, P. T.; Nocanda, X. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1318-1323; (c) Kaye, P. T.; Musa, M. A.; Nocanda, X. W.; Robinson, R. S. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1133-1138; (d) Faridooon; Olomola, T. O.; Tukulula, M.; Klein, R.; Kaye, P. T. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 4868-4873.
86. Ravichandran, S. *Synthetic Commun.* **2001**, *31*, 1233-1235.
87. (a) Kawase, Y.; Yamaguchi, S.; Horita, H.; Takeno, J.; Kameyama, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 1153-1155; (b) Yamaguchi, S.; Saitoh, T.; Kamiumezawa, M.; Enomoto, H.; Kawase, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1992**, *29*, 755-758.
88. Lanari, D.; Rosati, O.; Curini, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1752-1755.
89. Climent, M. J.; Iborra, S.; Sabater, M. J.; Vidal, J. D. *Appl. Catal. A-Gen.* **2014**, *481*, 27-38.
90. Das, B. C.; Mohapatra, S.; Campbell, P. D.; Nayak, S.; Mahalingam, S. M.; Evans, T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2567-2570.
91. Korotaev, V. Y.; Kutyashev, I. B.; Sosnovskikh, V. Y. *Heteroatom Chem.* **2005**, *16*, 492-496.
92. Stukan', E. V.; Makarenko, S. V.; Berestovitskaya, V. M. *Russ. J. Gen. Chem.* **2011**, *81*, 155-157.
93. Wang, P.-A.; Zhang, D.-X.; Liu, X.-Y. *ARKIVOC* **2014**, *v*, 408-419.
94. (a) Heravi, M. M.; Baghernejad, B.; Oskooie, H. A. *J. Chin. Chem. Soc.* **2008**, *55*, 659-662; (b) Heravi, M. M.; Poormohammad, N.; Beheshtiha, Y. S.; Baghernejad, B.; Malakooti, R. *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* **2010**, *24*, 273-276.
95. (a) Costa, M.; Areias, F.; Abrunhosa, L.; Venâncio, A.; Proença, F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1954-1962; (b) Proença, F.; Costa, M. *Green Chem.* **2008**, *10*, 995-998; (c) Costa, M.; Rodrigues, A. I.; Proença, F. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4869-4875.
96. Ghorbani-Vaghei, R.; Toghraei-Semiromi, Z.; Karimi-Nami, R. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 905-909.
97. Yu, N.; Aramini, J. M.; Germann, M. W.; Huang, Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6993-6996.
98. Raju, B. C.; Saidachary, G.; Kumar, J. A.; Sridhar, B. *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 248-253.
99. Xu, C.; Yang, G.; Wang, C.; Fan, S.; Xie, L.; Gao, Y. *Molecules* **2013**, *18*, 11964-11977.
100. Ou, S.; Jiang, M.; Liu, J.-T. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10820-10825.
101. Koussini, R.; Al-Shihri, A. S. *Jordan J. Chem.* **2008**, *3*, 103-107.

102. Liu, F.; Evans, T.; Das, B. C. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1578-1581.
103. Wang, Q.; Finn, M. G. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4063-4065.
104. Petasis, N. A.; Butkevich, A. N. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 1747-1753.
105. Candeias, N. R.; Cal, P. M. S. D.; André, V.; Duarte, M. T.; Veiros, L. F.; Gois, P. M. P. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2736-2745.
106. Nguyen, V. T. H.; Appel, B.; Langer, P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7674-7686.
107. Ye, L.-W.; Sun, X.-L.; Zhu, C.-Y. Tang, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3853-3856.
108. Lee, Y. R.; Choi, J. H.; Yoon, S. H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7539-7543.
109. Mazimba, O.; Masesane, I. B.; Majinda, R. R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6716-6718.
110. Gu, Y.; Li, F.; Hu, P.; Liao, D.; Tong, X. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1106-1109.
111. Alcaide, B.; Almendros, P.; Fernández, I.; Martínez del Campo, T.; Naranjo, T. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 1533-1541.
112. Wu, Y.-C.; Li, H.-J.; Liu, L.; Liu, Z.; Wang, D.; Chen, Y.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2868-2877.
113. Wang, F.; Qu, M.; Chen, F.; Li, L.; Shi, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 437-439.
114. Barluenga, J.; Trincado, M.; Marco-Arias, M.; Ballesteros, A.; Rubio, E.; González, J. M. *Chem. Commun.* **2005**, 2008-2010.
115. Worlikar, S. A.; Kesharwani, T.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1347-1353.
116. Godoi, B.; Sperança, A.; Back, D. F.; Brandão, R.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3469-3477.
117. Qiu, Y.-F.; Ye, Y.-Y.; Song, X.-R.; Zhu, X.-Y.; Yang, F.; Song, B.; Wang, J.; Hua, H.-L.; He, Y.-T.; Han, Y.-T.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3480-3487.
118. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Hashim, S. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3082-3084.
119. Padhi, B.; Reddy, D. S.; Mohapatra, D. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 542-547.
120. Rueping, M.; Uria, U.; Lin, M.-Y.; Atodiresei, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3732-3735.
121. Zhang, X.; Zhang, S.; Wang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1481-1484.
122. (a) Wang, X.-F.; Hua, Q.-L.; Cheng, Y.; An, X.-L.; Yang, Q.-Q.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8379-8383; (b) Wang, X.-F.; An, J.; Zhang, X.-X.; Tan, F.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 808-811; (c) Wang, X.-F.; Peng, L.; Na, J.; Li, C.; Yang, Q.-Q.; Lu, L.-Q.; Gu, F.-L.; Xiao, W.-J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6484-6491; (d) Lu, L.-Q.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Accounts Chem. Res.* **2012**, *45*, 1278-1293.

123. Jia, Z.-X.; Luo, Y.-C.; Cheng, X.-N.; Xu, P.-F.; Gu, Y.-C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6488-6494.
124. Miyaji, R.; Asano, K.; Matsubara, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 119-122.
125. Goujon, J.-Y.; Zammattio, F.; Chrétien, J.-M.; Beaudet, I. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4037-4049.
126. Xie, J.-W.; Huang, X.; Fan, L.-P.; Xu, D.-C.; Li, X.-S.; Su, H.; Wen, Y.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3077-3082.
127. Yang, G.; Luo, C.; Um, X.; Wang, T.; Liu, X.-Y. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5880-5882.
128. Alemán, J.; Núñez, A.; Marzo, L.; Marcos, V.; Alvarado, C.; Ruano, J. L. G. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9453-9456.
129. Xu, D.-Q.; Wang, Y.-F.; Luo, S.-P.; Zhang, S.; Zhong, A.-G.; Chen, H.; Xu, Z.-Y. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2610-2616.
130. Shen, H.; Yang, K.-F.; Shi, Z.-H.; Jiang, J.-X.; Lai, G.-Q.; Xu, L.-W. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5031-5038.
131. Govender, T.; Hojabri, L.; Moghaddam, F. M.; Arvidsson, P. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1763-1767.
132. Sundén, H.; Ibrahim, I.; Zhao, G.-L.; Eriksson, L.; Córdova, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 574-581.
133. Li, H.; Wang, J.; E-Nunu, T.; Zu, L.; Jiang, W.; Wei, S.; Wang, W. *Chem. Commun.* **2007**, 507-509.
134. Luo, S.-P.; Li, Z.-B.; Wang, L.-P.; Guo, Y.; Xia, A.-B.; Xu, D.-Q. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4539-4546.
135. Zhou, L.-H.; Wang, N.; Zhang, W.; Xie, Z.-B.; Yu, X.-Q. *J. Mol. Catal. B – Enzym.* **2013**, *91*, 37-43.
136. Chung, Y. K.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2225-2227.
137. Pavé, G.; Usse-Versluys, S.; Viaud-Massuard, M.-C.; Guillaumet, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4253-4256.
138. Hamamoto, H.; Hata, K.; Nambu, H.; Shiozaki, Y.; Tohma, H.; Kita, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2293-2295.
139. Nayak, S. K.; Bhatt, S.; Roy, K. *Synthetic Commun.* **2010**, *40*, 2969-2975.
140. Paul, N. D.; Mandal, S.; Otte, M.; Cui, X.; Zhang, X. P.; de Bruin, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1090-1096.
141. Bolognesi, M. L.; Andrisano, V.; Bartolini, M.; Minarini, A.; Rosini, M.; Tumiatti, V.; Melchiorre, C. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 105-109.

142. (a) Grigg, R.; Aly, M. F.; Sridharan, V.; Thianpatanagul, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 182-183; (b) Ardill, H.; Grigg, R.; Sridharan, V.; Surendrakumar, S. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4953-4966.
143. Bakthadoss, M.; Sivakumar, N.; Sivakumar, G.; Murugan, G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 820-823.
144. (a) Ramesh, E.; Raghunathan, R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1125-1128; (b) Kathiravan, S.; Vijayarajan, D.; Raghunathan, R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3065-3070; (c) Purushothaman, S.; Prasanna, R.; Niranjana, P.; Raghunathan, R.; Nagaraj, S.; Rengasamy, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7288-7291; (d) Kathiravan, S.; Raghunathan, R. *Synthetic Commun.* **2012**, *42*, 3068-3076; (e) Rajesh, R.; Raghunathan, R. *Synlett* **2013**, 2107-2113.
145. Snider, B. B.; O'Hare, S. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2455-2458.
146. Kato, H.; Wang, S.-Z.; Nakano, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1989**, 361-363.
147. (a) Bashiardes, G.; Safir, I.; Barbot, F.; Laduranty, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8417-8420; (b) Bashiardes, G.; Safir, I.; Barbot, F.; Laduranty, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1567-1570.
148. Kanemasa, S.; Sakamoto, K.; Tsuge, O. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 1960-1968.
149. Bashiardes, G.; Safir, I.; Mohamed, A. S.; Barbot, F.; Laduranty, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4915-4918.
150. Arumugam, N.; Raghunathan, R.; Almansour, A. I.; Karama, U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1375-1379.
151. Parmar, N. J.; Pansuriya, B. R.; Barad, H. A.; Kant, R.; Gupta, V. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4075-4079.
152. Confalone, P. N.; Huie, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7175-7178.
153. (a) Armstrong, P.; Grigg, R.; Jordan, M. W.; Malone, J. F. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3547-3558; (b) Barr, D. A.; Grigg, R.; Sridharan, V. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4727-4730; (c) Grigg, R.; Duffy, L. M.; Dorrity, M. J.; Malone, J. F.; Rajviroongit, S.; Thornton-Pett, M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2213-2230.
154. (a) Najdi, S.; Park, K.-H.; Olmstead, M. M.; Kurth, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1685-1688; (b) Gong, Y.-D.; Najdi, S.; Olmstead, M. M.; Kurth, M. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3081-3086.
155. Tsuge, O.; Ueno, K.; Oe, K. *Chem. Lett.* **1979**, 1407-1410.
156. (a) Pospíšil, J.; Potáček, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 710-716; (b) Pospíšil, J.; Potáček, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 337-346.

157. Zhang, W.; Lu, Y.; Geib, S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2269-2272.
158. Li, N.; Song, J.; Tu, X.-F.; Liu, B.; Chen, X.-H.; Gong, L.-Z. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2016-2019.
159. Saravanan, T.; Jana, S.; Chadha, A. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4682-4690.
160. Martin, S. F.; Cheavens, T. H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7017-7020.
161. (a) Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F.; Besedina, O. V.; Kostikov, R. R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *41*, 533-535; (b) Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F.; Voznyi, I. V.; Besedina, O. V.; Kostikov, R. R. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 361-369; (c) Khlebnikov, A. F.; Voznyi, I. V.; Novikov, M. S.; Kostikov, R. R. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 560-566; (d) Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Bespokoiev, A. A.; Kostikov, R. R.; Kopf, J.; Starikova, Z. A.; Antipin, M. Y. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 922-932; (e) Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Kostikov, R. R.; Kopf, J. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 1341-1348.
162. Morin, M. S. T.; Aly, S.; Arndtsen, B. A. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 883-885.
163. Tian, L.; Xu, G.-Q.; Li, Y.-H.; Liang, Y.-M.; Xu, P.-F. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2428-2430.
164. (a) Mantelingu, K.; Lin, Y.; Seidel, D. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5910-5913; (b) Chen, W.; Kang, YK.; Wilde, R. G.; Seidel, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5179-5182.
165. (a) Pankova, A. S.; Voronin, V. V.; Kuznetsov, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5990-5993; (b) Kuznetsov, M. A.; Pankova, A. S.; Voronin, V. V.; Vlasenko, N. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *47*, 1353-1366.
166. He, L.; Zhao, L.; Wang, D.-X.; Wang, M.-X. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5972-5975.
167. Zhou, Y.; Zhu, Y.; Yan, S.; Gong, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10265-10269.
168. Terzidis, M. A.; Tsiaras, V. G.; Drosos, N. M.; Kasapidou, P. M.; Stephanidou-Stephannatou, J.; Tsoleridis, C. A.; Buth, G.; Kostakis, G. E. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5601-5604.
169. (a) Krause, N.; Hashmi, A. S. K. *Modern Allene Chemistry* Eds. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co: KgaA, Weinheim, **2004**; (b) Ma, S. *Chem Rev.* **2005**, *105*, 2829-2871; (c) Ma, S. *Aldrichim. Acta* **2007**, *40*, 91-102; (d) Hassan, H. H. A. M. *Curr. Org. Synth.* **2007**, *4*, 413-439; (e) Pinho e Melo, T. M. V. D. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 1406-1431; (f) Pinho e Melo, T. M. V. D. *Monatsh. Chem.* **2011**, *142*, 681-697; (g) Yu, S.; Ma, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3074 – 3112.
170. Laia, F. M. R.; Cardoso, A. L.; Beja, A. M.; Silva, M. R.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8815-8822.

171. Yu, J.; He, L.; Chen, X.-H.; Song, J.; Chen, W.-J.; Gong, L.-Z. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4946-4949.
172. Na, R.; Liu, H.; Li, Z.; Wang, B.; Liu, J.; Wang, M.-A.; Wang, M.; Zhong, J.; Guo, H. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2349-2356.
173. Zhang, X.; Ko, R. Y. Y.; Li, S.; Miao, R.; Chiu, P. *Synlett* **2006**, 1197-1200.
174. (a) Mukai, C.; Kobayashi, M.; Kubota, S.; Takahashi, Y.; Kitagaki, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2128-2136; (b) Inagaki, F., Kobayashi, H.; Mukai, C. *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, *60*, 381-384.



# - CAPÍTULO 2 -

**RESUMO:** Neste capítulo será descrita a síntese de novos derivados de cromeno-pirróis e cromeno-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis a partir da ciclo-adição intramolecular de iletos azometinos gerados por condensação descarboxilativa da sarcosina e do ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico com *O*-alenil-, *O*-(buta-2,3-dienil)- e *O*-propargilsalicilaldeídos.

Os resultados apresentados neste capítulo levaram à publicação de um artigo numa revista de circulação internacional, com arbitragem científica:

Laia, F. M. R.; Gomes, C. S. B.; Pinho e Melo, T. M. V. D. Reactivity of sarcosine and 1,3-thiazolidine-4-carboxylic acid towards salicylaldehyde-derived alkynes and allenes, *Tetrahedron* **2013**, 69, 10081-10090.

## REATIVIDADE DE AMINOÁCIDOS E DERIVADOS DO SALICILALDEÍDO NA SÍNTESE DE CROMENO-PIRRÓIS E CROMENO-PIRROLO[1,2-*c*]TIAZÓIS

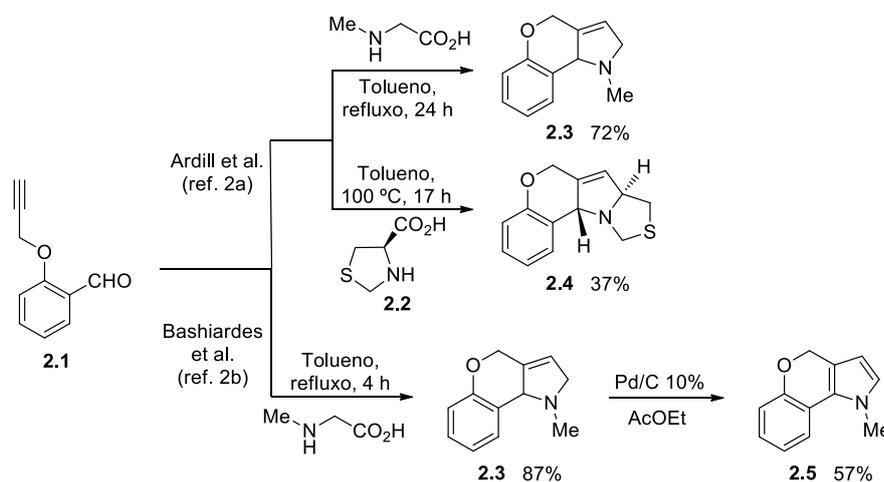
---

2.1 – Introdução	59
2.2 – Síntese de <i>O</i> -alquilsalicilaldeídos	61
2.3 – Síntese de cromeno[4,3- <i>b</i> ]pirróis e cromeno[3',4':4,5]pirrolo[1,2- <i>c</i> ]tiazóis a partir do <i>O</i> -propargilsalicilaldeído	63
2.4 – Síntese de 1 <i>H</i> -pirróis, cromeno[3',4':4,5]pirrolo[1,2- <i>c</i> ]tiazóis e 1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i> ]tiazóis a partir do <i>O</i> -(3-etoxicarbonilprop-2-inil)salicilaldeído	70
2.5 – Síntese de cromano[4,3- <i>b</i> ]pirróis a partir do <i>O</i> -(buta-2,3-dienil)salicilaldeído	76
2.6 – Síntese de cromeno[2,3- <i>b</i> ]pirróis e cromeno[3',2':4,5]pirrolo[1,2- <i>c</i> ]tiazóis a partir do <i>O</i> -alenilsalicilaldeído	78
2.7 – Conclusão	89
Referências	91

## 2.1 – INTRODUÇÃO

Os cromenos e os cromanos são estruturas que se encontram frequentemente em compostos naturais e compostos bioativos, e a sua importância a nível farmacológico e medicinal leva a que esta classe de compostos seja bastante estudada (ver ponto 1.1 do capítulo 1).<sup>1</sup>

Tal como apresentado no capítulo 1, existem descritos na literatura diversos métodos para a síntese de derivados de cromenos, incluindo cromeno-pirróis. A reação de ciclo-adição intramolecular de iletos azometinos, gerados a partir da condensação descarboxilativa de aminoácidos com salicilaldeídos contendo ligações insaturadas é um dos métodos conhecidos para a síntese deste tipo de derivados (ver ponto 1.3 do capítulo 1). Como exemplo ilustrativo, o Esquema 2.1 mostra a reação da sarcosina e do ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico (**2.2**) com o *O*-propargilsalicilaldeído (**2.1**), descritas por Ardill e Bashiardes e respectivos colaboradores, e que resultou na síntese do tetra-hidrocromeno[4,3-*b*]pirrole **2.3** e do cromeno-pirrole[1,2-*c*]tiazole **2.4**, respetivamente.<sup>2</sup> Bashiardes e colaboradores descreveram também que a oxidação do composto **2.3**, usando Pd/C em refluxo de acetato de etilo, leva à formação do cromeno[4,3-*b*]pirrole **2.5**, com 57% de rendimento (Esquema 2.1).<sup>2b</sup>



ESQUEMA 2.1

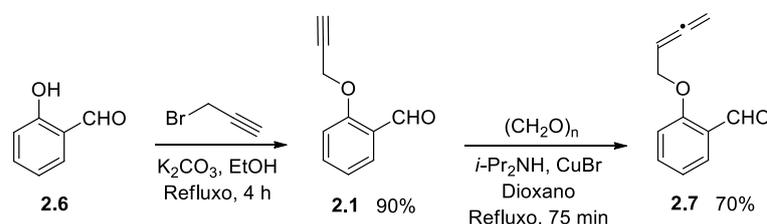
Embora a síntese de derivados de cromeno-pirróis já se encontre descrita na literatura a partir de diversificados precursores (ver capítulo 1), a importância farmacológica associada a este grupo de compostos continua a justificar o desenvolvimento de estratégias para a síntese de derivados com maior diversidade

estrutural. Neste contexto, pretendeu-se sintetizar novos derivados de cromeno-pirróis e cromeno-pirrolol[1,2-*c*]tiazóis a partir dos aminoácidos sarcosina e ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico com vários *O*-alquilsalicilaldeídos. Desta forma, um dos objetivos deste trabalho consistiu na síntese de derivados alénicos do salicilaldeído, a partir dos quais seriam gerados iletos azometinos contendo alenos na sua estrutura, esperando que estes últimos pudessem atuar como dipolarófilos na reação de ciclo-adição intramolecular. Não temos conhecimento que alenos tenham sido estudados como dipolarófilos na reação de ciclo-adição intramolecular de iletos azometinos, sendo portanto a primeira vez que este tema é explorado. Pretendeu-se ainda estender este estudo à ciclo-adição intramolecular de iletos azometinos contendo alquinos ativados.

## 2.2 – SÍNTESE DE *O*-ALQUILSALICILALDEÍDOS

A fase inicial deste trabalho consistiu na preparação de vários salicilaldeídos *O*-substituídos com cadeias alquílicas contendo alenos ou alquinos, com o objetivo de, enquanto precursores de iletos azometinos, possibilitarem a geração de estruturas dipolares contendo alenos ou alquinos, esperando que estes atuem como dipolarófilos internos na reação de ciclo-adição intramolecular.

Iniciou-se a síntese dos derivados do salicilaldeído preparando o *O*-propargilsalicilaldeído (**2.1**). Este aldeído foi obtido com 90% de rendimento a partir da reação de alquilação do salicilaldeído (**2.6**) com brometo de propargilo na presença de carbonato de potássio. Partindo do composto **2.1**, foi preparado o *O*-(buta-2,3-dienil)salicilaldeído (**2.7**), de acordo com um método conhecido na literatura de síntese de alenos a partir de alquinos terminais, a homologação de Crabbé.<sup>3</sup> Este método consistiu na reação do alquino do salicilaldeído **2.1** com paraformaldeído e *N,N'*-di-isopropilamina, catalisada por brometo de cobre (I), e permitiu obter o respetivo derivado alénico **2.7**, com um rendimento de 70% (Esquema 2.2).

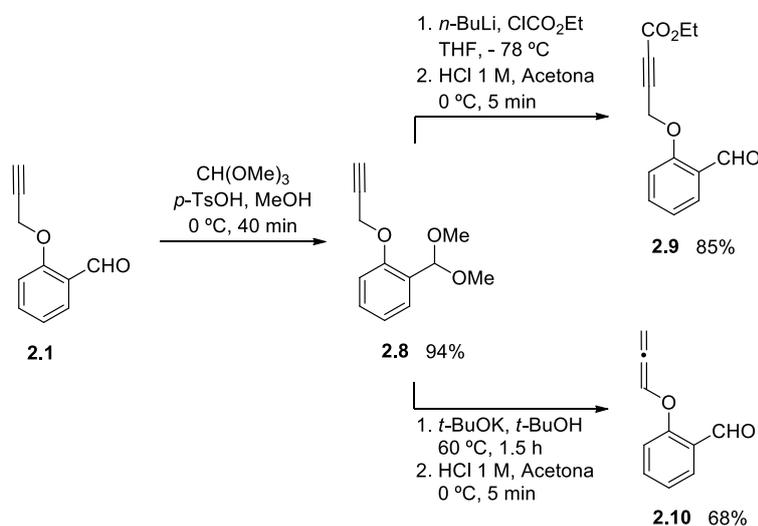


ESQUEMA 2.2

Partindo novamente do salicilaldeído **2.1**, foram preparados também o *O*-(3-etoxicarbonilprop-2-inil)salicilaldeído (**2.9**) e o *O*-alenilsalicilaldeído (**2.10**) (Esquema 2.3). Contudo para sintetizar estes dois aldeídos foi necessário proteger o grupo aldeído do composto **2.1**. A proteção do grupo aldeído foi baseada em procedimentos gerais descritos na literatura,<sup>4</sup> e consistiu no tratamento do composto **2.1** com uma solução de metanol-ortoformato de trimetilo na proporção de 5:1, na presença de ácido *p*-toluenossulfónico, permitindo obter o acetal **2.8** com excelente rendimento. De seguida procedeu-se à síntese do derivado do salicilaldeído incorporando um dipolarófilo ativado, o *O*-(3-etoxicarbonilprop-2-inil)salicilaldeído (**2.9**). A funcionalização do alquino terminal **2.8** com um grupo carboxilato consistiu no tratamento deste com *n*-butil-lítio a -78 °C, seguido da reação com cloroformato de etilo,

tal como descrito na literatura.<sup>5</sup> A hidrólise<sup>4b</sup> do grupo acetal levou à formação do salicilaldeído **2.9** com um rendimento de 85%.

Finalmente foi sintetizado o *O*-alenilsalicilaldeído (**2.10**) a partir da isomerização da ligação tripla do composto **2.8**, seguindo um procedimento da literatura modificado.<sup>6</sup> A reação do composto **2.8** com *tert*-butóxido de potássio em *tert*-butanol a 60 °C durante 1.5 h, seguida da desproteção<sup>4b</sup> do grupo acetal com HCl 1M a 0 °C, conduziu à formação do aleno esperado **2.10**, com 68% de rendimento. Inicialmente foi tentada a síntese do aldeído **2.10** a partir do composto **2.1**, também por isomerização do alquino, e seguindo um procedimento descrito por Padwa e seus colaboradores, em que não era necessário recorrer à proteção do aldeído, no entanto esta não foi bem-sucedida.<sup>7</sup>

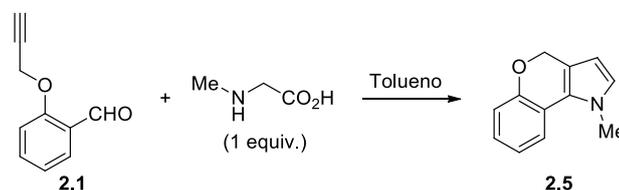


ESQUEMA 2.3

### 2.3 - SÍNTESE DE CROMENO[4,3-*b*]PIRRÓIS E CROMENO[3',4':4,5]PIRROLO[1,2-*c*]TIAZÓIS A PARTIR DO *O*-PROPARGILSALICILALDEÍDO

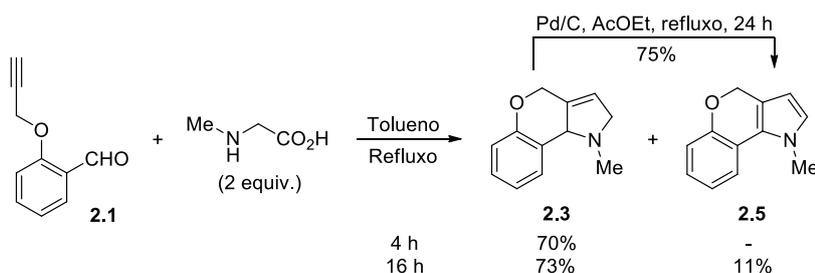
O estudo da reatividade de aminoácidos com derivados de salicilaldeídos foi iniciado reproduzindo a reação já conhecida da literatura, a reação entre a sarcosina e o *O*-propargilsalicilaldeído (**2.1**) (Tabela 2.1). Fez-se reagir a sarcosina com o salicilaldeído **2.1**, na proporção de 1:1, em refluxo de tolueno durante 4 horas, mas nestas condições a reação foi muito incompleta. O tetra-hidrocromeno[4,3-*b*]pirrole **2.5** foi isolado com rendimento muito baixo, e foi recuperado salicilaldeído de partida (Reação 1). Aumentando o tempo de reação para 20.5 horas foi possível aumentar o rendimento do ciclo-aducto **2.5** para 23%, embora se tenha recuperado novamente reagente de partida (Reação 2). A repetição da mesma reação, sob irradiação de micro-ondas, não levou à formação de qualquer produto (Reações 3 e 4).

**TABELA 2.1** - Reação de ciclo-adição intramolecular entre a sarcosina (1 equiv.) e o *O*-propargilsalicilaldeído (**2.1**) (1 equiv.).



Reação	Condições de reação	Rendimento isolado (%)
1	Refluxo, 4 h	7
2	Refluxo, 20.5 h	23
3	MW, 120 °C, 10 min	-
4	MW, 150 °C, 15 min	-

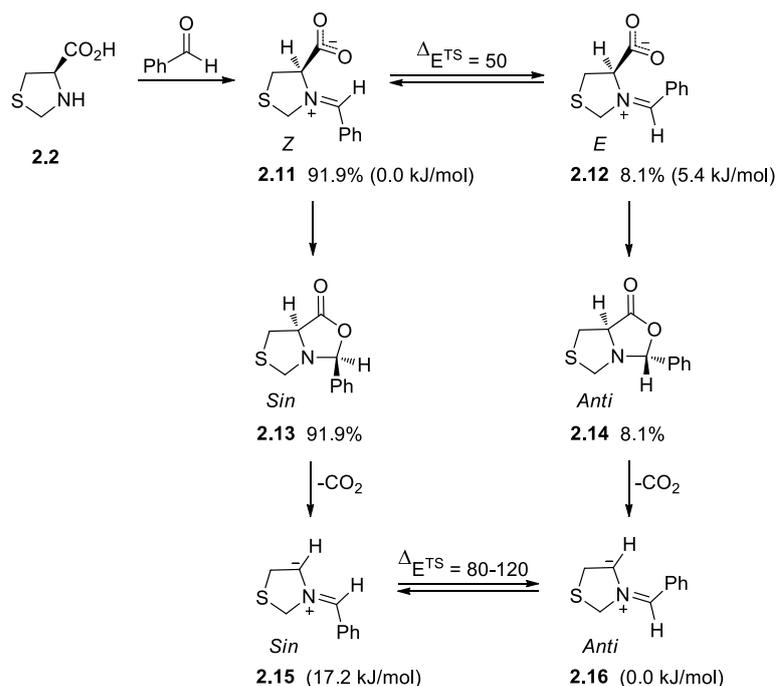
No entanto, partindo da sarcosina e do salicilaldeído **2.1** na proporção de 2:1, foi conseguido um resultado diferente (Esquema 2.4). Na verdade, a condensação do aldeído **2.1** com a sarcosina, em refluxo de tolueno durante 4 horas, conduziu à formação eficiente do 1,2,4,9b-tetra-hidrocromeno[4,3-*b*]pirrole **2.3** (70%). O aumento do tempo de reação para 16 horas, permitiu a obtenção do ciclo-aducto **2.3** com um rendimento de 73%, juntamente com o derivado aromatizado correspondente, o 1,4-di-hidrocromeno[4,3-*b*]pirrole **2.5**, com baixo rendimento (11%). A oxidação do composto **2.3**, usando Pd/C em refluxo de tolueno durante 24 horas, originou o heterociclo **2.5** com um rendimento de 75%.



ESQUEMA 2.4

De seguida foi explorada a ciclo-adição 1,3-dipolar intramolecular do ileto azometino gerado *in situ* a partir da condensação descarboxilativa do *O*-propargilsalicilaldeído (**2.1**) com o ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico (**2.2**). A versão intermolecular da reação de ciclo-adição 1,3-dipolar de iletos azometinos gerados *in situ*, via condensação descarboxilativa de ácidos 1,3-tiazolidina-4-carboxílicos com aldeídos, foi descrita por Pinho e Melo e colaboradores.<sup>8</sup> Neste estudo os autores recorreram a cálculos teóricos (método DFT) para explicar a seletividade *anti/sin* da condensação descarboxilativa.

A Figura 2.1 representa o esquema geral da formação dos confórmeros *anti* e *sin*, resultantes da condensação descarboxilativa do ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico (**2.2**) com benzaldeído, e onde se apresenta os valores obtidos, a partir dos cálculos teóricos, para as energias mínimas relativas (em kJ/mol), das barreiras de energia relevantes para as conversões conformacionais (em kJ/mol) e as abundâncias dos confórmeros (%) estimadas para a temperatura de 383K.



**FIGURA 2.1** – Esquema geral da sequência dos processos envolvidos na condensação descarboxilativa do ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico (**2.2**) com benzaldeído. As letras *Z* e *E* nos intermediários 1,3-tiazolidin-3-ilo-4-carboxilato betainas **2.11** e **2.12**, respetivamente, dizem respeito à conformação em relação à ligação dupla C=N. As designações *anti* e *sin* referem-se ao arranjo em torno da ligação C-N ou C=N nos restantes intermediários da figura.

Os cálculos teóricos em fase gasosa previram que a quantidade formada do 1,3-dipolo *sin* deveria ser significativamente maior (cerca de 92%) do que a do dipolo *anti* (cerca de 8%), uma vez que o conformero *Z* da 1,3-tiazolidin-3-ilo-4-carboxilato betaina **2.11** possui menor energia do que o correspondente isómero *E* **2.12**. Por outro lado, era esperado que o 1,3-dipolo *anti* fosse mais estável do que o dipolo *sin* cerca de 17 kJ/mol. Desta forma, depois do conformero *sin* se formar, é de esperar que este se converta parcialmente no conformero *anti*.

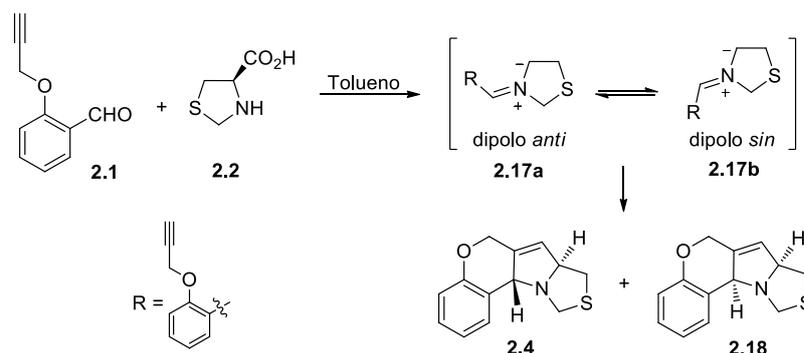
Estes resultados demonstram que na condensação descarboxilativa de tiazolidinas com aldeídos aromáticos são formados os dois conformeros *anti* e *sin*, esperando assim que no caso concreto da reação em estudo, a reação entre a tiazolidina **2.2** e o salicilaldeído **2.1**, se formem produtos resultantes da ciclo-adição dos dois dipolos.

Tal como apresentado na secção 2.1 deste capítulo, Ardill e colaboradores descreveram a reação do ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico (**2.2**) com o *O*-propargilsalicilaldeído (**2.1**).<sup>2a</sup> Contudo, os autores só isolaram o

cromeno-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.4**, resultante do dipolo *anti*, contrariando assim os resultados esperados com base nos cálculos descritos anteriormente.

Neste contexto, decidimos explorar também a reação de ciclo-adição 1,3-dipolar intramolecular do ileto azometino gerado *in situ* a partir da condensação descarboxilativa do ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico (**2.2**) com o salicilaldeído **2.1**, com o objetivo de estudar a possibilidade de formação de produtos resultantes da ciclo-adição quer do dipolo *anti* quer do dipolo *sin* (Tabela 2.2). Quando a reação foi realizada com condições semelhantes às usadas por Ardill e colaboradores (100 °C, 17 h), foi obtido um resultado diferente. De facto, o aquecimento da tiazolidina **2.2** e do aldeído **2.1**, a refluxo de tolueno durante 17 horas, levou à formação do cromeno-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.4** com 36% de rendimento, tal como descrito na literatura, mas foi isolado também o cromeno-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.18**, resultante da ciclo-adição do dipolo *sin* **2.17b**, com 16% de rendimento (Reação 1). Quando se fez reagir o ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico (**2.2**) com o salicilaldeído **2.1** com tempos de reação mais curtos (7 h ou 4 h), foi possível aumentar ligeiramente o rendimento da reação (Reações 2 e 3), tendo sido obtido o melhor resultado promovendo a reação a refluxo de tolueno durante 4 horas, onde os ciclo-aductos **2.4** e **2.18** foram isolados com 40% e 16% de rendimento, respetivamente (Reação 3). Em condições de irradiação por micro-ondas foi obtido, uma vez mais, o cromeno-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.4**, como produto maioritário, juntamente com o estereoisómero **2.18**, no entanto com rendimento global inferior. Nestas condições foi isolado também o respetivo ciclo-aducto aromatizado **2.19**, numa forma impura (Reação 4).

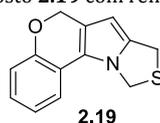
**TABELA 2.2** – Síntese dos cromeno[3',4':4,5]pirrolo[1,2-*c*]tiazóis **2.4** e **2.18** a partir da reação do ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico (**2.2**) com o *O*-propargilsalicilaldeído (**2.1**).



Reação	Condições de reação	Rendimento isolado (%)	
		2.4	2.18
1	Refluxo, 17 h <sup>a</sup>	36	16
2	Refluxo, 7 h <sup>a</sup>	37	18
3	Refluxo, 4 h <sup>a</sup>	40	16
4	MW, 150 °C, 15 min	19 <sup>b</sup>	6 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Dean-Stark.

<sup>b</sup>Foi isolado também o composto **2.19** com rendimento <10%.



A determinação das estruturas dos compostos **2.4** e **2.18** foi efetuada com base em espectros bidimensionais NOESY, HMQC e HMBC (400 MHz), e as atribuições dos sinais de ressonância correspondentes estão apresentadas nas Tabelas 2.3 e 2.4, respectivamente.

**TABELA 2.3** – Atribuições de sinais de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C do cromeno-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.4**.

Posição	δ (ppm) RMN <sup>1</sup> H	δ (ppm) RMN <sup>13</sup> C
8	2.85 (dd, <sup>2</sup> J = 11.2 Hz, <sup>3</sup> J = 2.4 Hz, 1H) 3.08 (dd, <sup>2</sup> J = 11.2 Hz, <sup>3</sup> J = 8.0 Hz, 1H)	39.1
10	4.33 (d, <sup>2</sup> J = 10.8 Hz, 1H) 4.42 (d, <sup>2</sup> J = 10.8 Hz, 1H)	62.9
7a	4.60-4.61 (m, 1H)	76.3
11a	4.69 (sl, 1H)	67.3
6	4.74 (d, <sup>2</sup> J = 13.2 Hz, 1H) 4.79 (d, <sup>2</sup> J = 13.2 Hz, 1H)	64.5
7	5.65 (sl, 1H)	123.7
Ar	6.82 (d, <sup>3</sup> J = 8.4 Hz, 1H)	117.0
Ar	6.94-6.98 (m, 1H)	121.3
Ar	7.12-7.15 (m, 1H)	128.3
Ar	7.37 (d, <sup>3</sup> J = 7.6 Hz, 1H)	126.0
11b	-	127.3
6a	-	136.4
4a	-	153.2

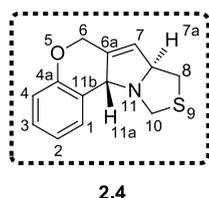
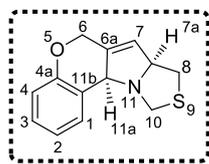


TABELA 2.4 – Atribuições de sinais de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do cromeno-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.18**.

Posição	$\delta$ (ppm) RMN $^1\text{H}$	$\delta$ (ppm) RMN $^{13}\text{C}$
8	3.08 (dd, $^2J = 11.2$ Hz, $^3J = 2.8$ Hz, 1H) 3.32 (dd, $^2J = 11.2$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz, 1H)	33.8
10	3.58 (d, $^2J = 8.6$ Hz, 1H) 3.65 (d, $^2J = 8.6$ Hz, 1H)	52.2
6	4.55-4.59 (m, 1H) 4.83 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 1H)	63.5
7a	4.75-4.78 (m, 1H)	72.8
11a	5.15 (sl, 1H)	63.3
7	5.69 (sl, 1H)	125.6
Ar	6.87 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1H)	116.7
Ar	6.97-7.00 (m, 1H)	120.5
Ar	7.16-7.20 (m, 1H)	127.8
Ar	7.40 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1H)	128.6
11b	-	120.3
6a	-	136.1
4a	-	154.6

**2.18**

A análise do espectro de HMQC do composto **2.4** permitiu atribuir os sinais correspondentes aos prótons H-7, H-7a e H-11a, tal como apresentado na Tabela 2.3. No espectro de HMBC do composto **2.4** o próton H-7 correlaciona com os carbonos C-7a (76.3 ppm), C-6a (136.4 ppm) e C-11a (67.3 ppm) e os prótons H-6 correlacionam com os carbonos C-7 (123.7 ppm), C-6a (136.4 ppm), C-4a (153.2 ppm) e C-11a (67.3 ppm). O espectro de HMBC também permitiu estabelecer que os carbonos quaternários com o desvio químico de 127.3 ppm e 136.4 ppm correspondem aos carbonos C-11b e C-6a, respetivamente, uma vez que se observa correlação entre o carbono C-11b e dois prótons aromáticos mas não se observa correlação entre estes prótons e o carbono C-6a. O mesmo tipo de análise espectroscópica foi realizado para o composto **2.18**, permitindo atribuir os sinais dos espectros protónico e de carbono  $^{13}\text{C}$  e elaborar a Tabela 2.4. Na Figura 2.2 são apresentadas as principais correlações observadas nos espectros de HMBC dos dois compostos.

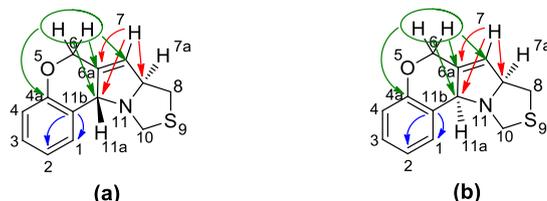
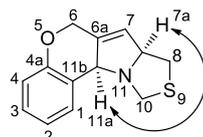


FIGURA 2.2 – Principais correlações observadas nos espectros de HMBC dos compostos **2.4** (a) e **2.18** (b).

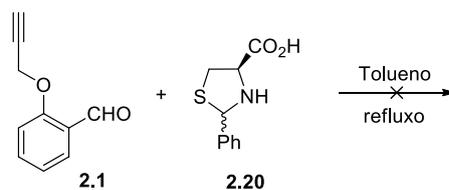
A estereoquímica dos compostos **2.4** e **2.18** foi determinada com base na análise dos respectivos espectros NOESY (Figura 2.3). No espectro NOESY do composto **2.4** não se observaram picos cruzados entre os prótons H-7a e H-11a, mostrando assim que estes se encontram para lados opostos do anel pirrolina. No caso do composto **2.18**, o espectro NOESY apresenta picos cruzados entre os referidos prótons, o que permitiu concluir que estes se encontram em posição *cis* entre si.



**FIGURA 2.3** – Principal correlação observada no espectro NOESY do composto **2.18**.

Os resultados obtidos da reação da tiazolidina **2.2** com o salicilaldeído **2.1** estão de acordo com os resultados esperados, com base nos cálculos descritos por Pinho e Melo e colaboradores. A partir desta reação foi possível isolar os cromeno-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis **2.4** e **2.18**, formados seletivamente a partir dos dipolos *anti* e *sin*, respetivamente, sendo o composto **2.4** o produto maioritário.

Finalmente foi tentada a reação entre o *O*-propargilsalicilaldeído (**2.1**) e o ácido 2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico (**2.20**) a refluxo de tolueno, e utilizando o Dean-Stark como colector da água formada na reação de condensação (Esquema 2.5). No entanto, a reação resultou em misturas complexas, não sendo possível a identificação dos produtos.

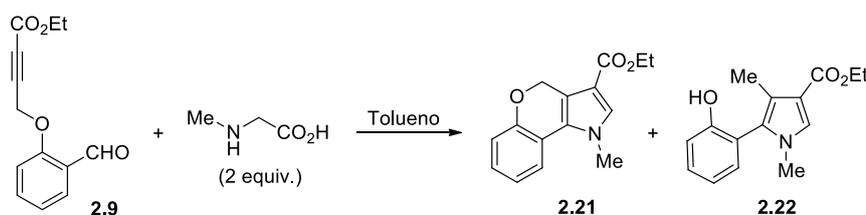


**ESQUEMA 2.5**

## 2.4 - SÍNTESE DE 1*H*-PIRRÓIS, CROMENO[3',4':4,5]PIRROLO[1,2-*c*]TIAZÓIS E 1*H*,3*H*-PIRROLO[1,2-*c*]TIAZÓIS A PARTIR DO *O*-(3-ETOXICARBONILPROP-2-*INIL*)SALICILALDEÍDO

O estudo foi estendido à reatividade da sarcosina com o *O*-(3-etoxicarbonilprop-2-inil)salicilaldeído (**2.9**) (Tabela 2.5). A realização da reação em refluxo de tolueno durante 1 hora não levou à formação do 1,2,4,9*b*-tetra-hidrocromeno[4,3-*b*]pirrole esperado **2.23** (Figura 2.4), mas em vez deste, foi isolado o 1*H*-pirrole **2.22** com 16% de rendimento (Reação 1). Aumentando o tempo de reação para 2 horas, o pirrole **2.22** foi isolado com um rendimento de 75%, juntamente com o 1,4-di-hidrocromeno[4,3-*b*]pirrole **2.21**, com baixo rendimento (Reação 2). Quando se fez reagir o aldeído **2.9** com a sarcosina em refluxo de tolueno durante 4 horas, foi possível isolar o pirrole **2.22** com 81% de rendimento (Reação 3). Tempos de reação mais longos não permitiram melhorar o rendimento do pirrole **2.22** (Reação 4), e por outro lado, temperaturas de reação mais baixas não favoreceram a formação do cromeno[4,3-*b*]pirrole **2.21** (Reação 5). A reação por irradiação de micro-ondas, a 150 °C durante 15 minutos, também levou à formação do pirrole **2.22** com um rendimento de 52% (Reação 7).

**TABELA 2.5** – Síntese do cromeno[4,3-*b*]pirrole **2.21** e do 1*H*-pirrole **2.22** a partir da reação da sarcosina com o salicilaldeído **2.9**.



Reação	Condições de reação	Rendimento isolado (%)	
		2.21	2.22
1	Refluxo, 1 h <sup>a</sup>	-	16
2	Refluxo, 2 h <sup>a</sup>	<5 <sup>b</sup>	75
3	Refluxo, 4 h <sup>a</sup>	<1 <sup>b</sup>	81
4	Refluxo, 15.5 h <sup>a</sup>	<3 <sup>b</sup>	81
5	95 °C, 4 h <sup>c</sup>	<3 <sup>b</sup>	15
6	MW, 120 °C, 5 min	-	-
7	MW, 150 °C, 15 min	<3 <sup>b</sup>	52

<sup>a</sup>Dean-Stark.

<sup>b</sup>Não foi possível isolar o composto **2.21** puro.

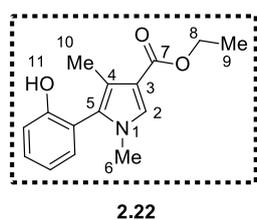
<sup>c</sup>Peneiros moleculares (4 Å).



**FIGURA 2.4** – Estrutura do 1,2,4,9b-tetra-hidrocromeno[4,3-*b*]pirrole esperado da reação da sarcosina com o salicilaldeído **2.9**.

A determinação da estrutura do pirrole **2.22** foi efetuada com base em espectros de RMN protónico (Figura 2.5) e carbono 13 (Figura 2.6) e confirmada pelo espectro bidimensional HMQC (Figura 2.7). A Tabela 2.6 apresenta as atribuições dos respetivos sinais de ressonância.

**TABELA 2.6** – Atribuições de sinais de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do pirrole **2.22**.



Posição	$\delta$ (ppm) RMN $^1\text{H}$	$\delta$ (ppm) RMN $^{13}\text{C}$
9	1.35 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H)	14.5
10	2.14 (s, 3H)	11.1
6	3.41 (s, 3H)	34.8
8	4.28 (q, $^3J = 7.2$ Hz, 2H)	59.4
11	5.32 (s, 1H)	-
2	7.40 (s, 1H)	128.9

<sup>a</sup>Os desvios químicos dos prótons aromáticos e dos carbonos quaternários não foram incluídos.

Pela análise do espectro de RMN protónico (Figura 2.5) foi possível verificar que o produto obtido não correspondia ao ciclo-aducto esperado **2.23**, no entanto os sinais observados no referido espectro eram concordantes com a estrutura do pirrole **2.22**, proposto como produto da reação. Na verdade, o espectro RMN  $^1\text{H}$  apresenta um singleto com desvio químico de 2.14 ppm correspondente aos prótons do grupo metilo 10, resultante da abertura do anel pirano, e que não seria de esperar no caso do ciclo-aducto **2.23**. Por outro lado, o espectro de RMN  $^1\text{H}$  do cromeno[4,3-*b*]pirrole **2.23** apresentaria sinais correspondentes a três grupos metileno: um do anel pirano, outro do anel pirrólico e ainda o do grupo éster, contudo no espectro obtido apenas se observa um sinal correspondente a um grupo metileno a 4.28 ppm, e que foi atribuído aos prótons H-8 do grupo metileno do éster do pirrole **2.22**.

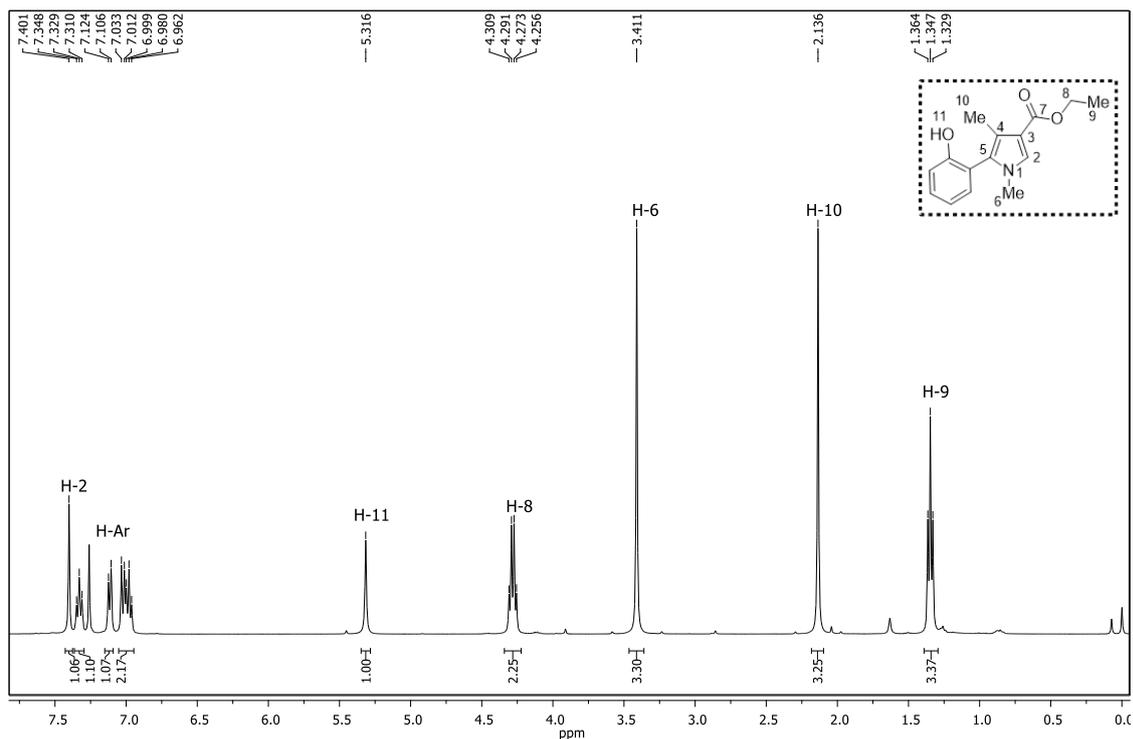


FIGURA 2.5 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H do pirrole 2.22 (CDCl<sub>3</sub>).

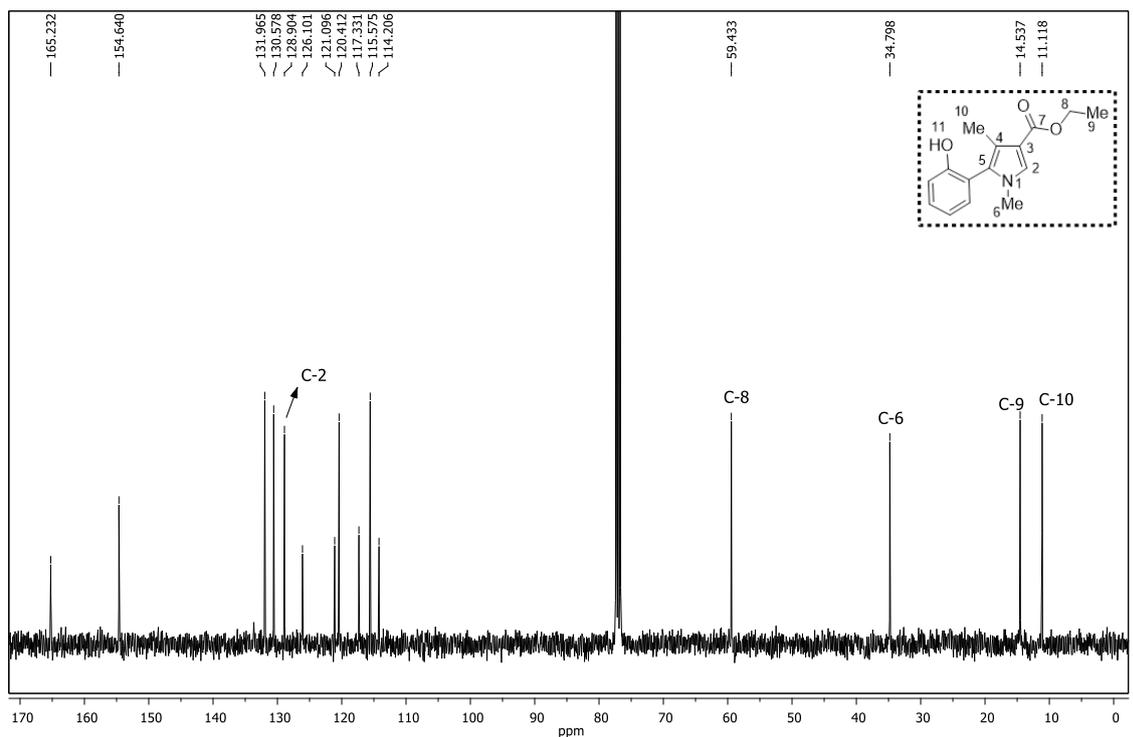


FIGURA 2.6 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C do pirrole 2.22 (CDCl<sub>3</sub>).

No espectro bidimensional HMQC (Figura 2.7) do composto 2.22 verificou-se que o próton com o desvio químico de 7.40 ppm apresenta correlação com o carbono com o desvio químico de 128.9 ppm, e que foi atribuído como correspondente ao

carbono C-2. Por outro lado, o próton com o desvio químico de 5.32 ppm não mostra correlação com nenhum carbono, confirmando que este pertence ao grupo hidroxilo.

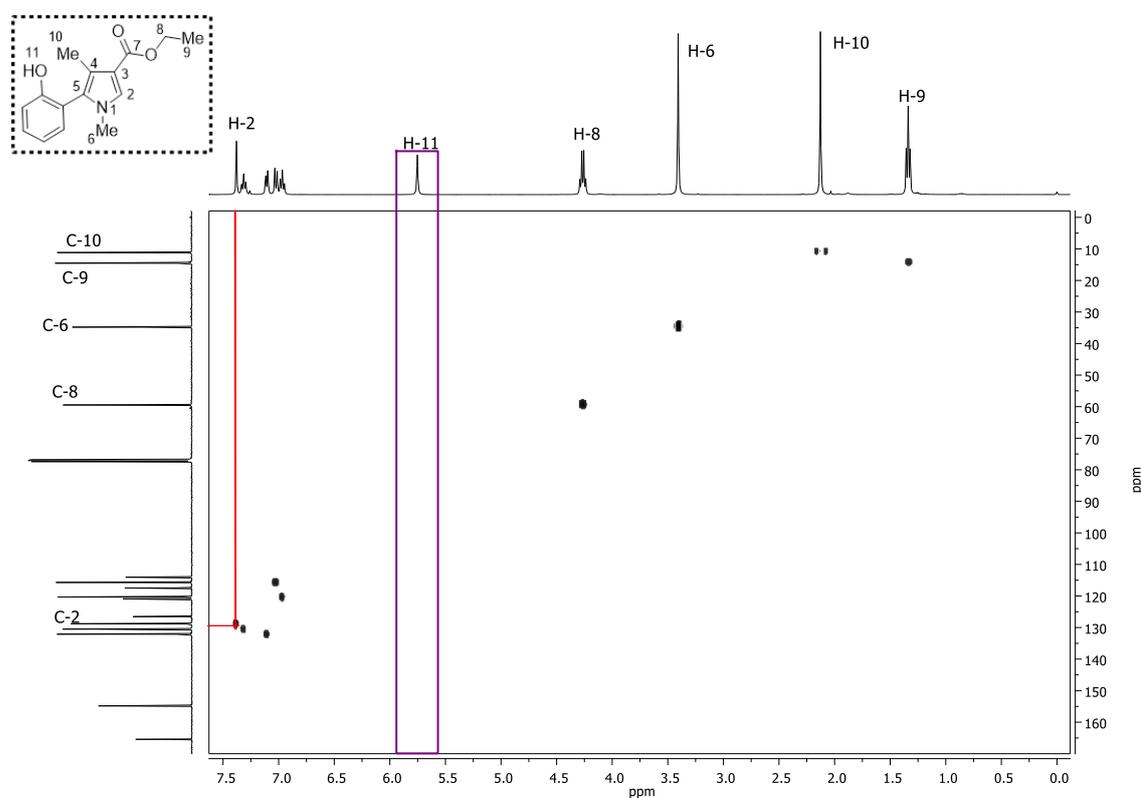
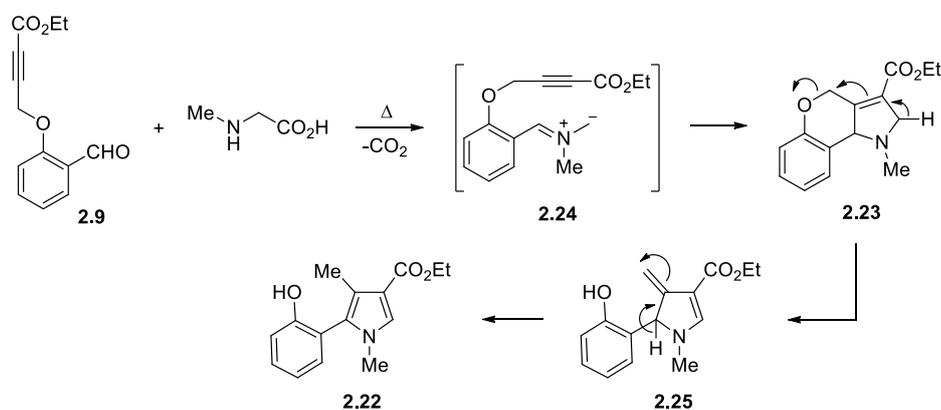


FIGURA 2.7 – Espectro de HMQC do pirrole **2.22** ( $\text{CDCl}_3$ ).

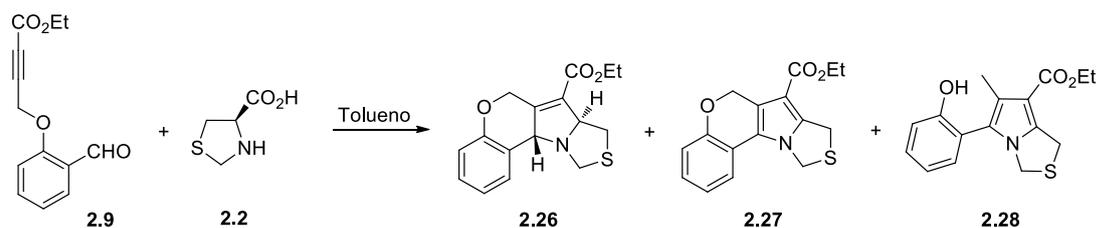
A síntese do pirrole **2.22** pode ser racionalizada tal como descrito no Esquema 2.6. A condensação descarboxilativa do aldeído **2.9** com a sarcosina gera o ileto azometino **2.24**, que por sua vez sofre ciclo-adição 1,3-dipolar intramolecular para dar o ciclo-aducto **2.23**. De seguida, a abertura do anel pirano do composto **2.23** origina o intermediário **2.25**, que é convertido no pirrole **2.22**, por prototropia.



ESQUEMA 2.6

De seguida, foi explorada a reatividade do salicilaldeído **2.9** com o ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico (**2.2**) (Tabela 2.7). Quando se efetuou a reação em refluxo de tolueno obtiveram-se três produtos: uma mistura dos cromeno-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis **2.26** e **2.27** e o pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.28** (Reação 1-3). O melhor resultado foi obtido quando se fez reagir a tiazolidina **2.2** com o salicilaldeído **2.9** durante 7 horas, resultando na mistura dos compostos **2.26** e **2.27** (94:6) com 73% de rendimento e no pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.28** com rendimento de 12% (Reação 2). A realização da reação a temperatura mais baixa originou a mistura dos compostos **2.26** e **2.27** (razão 80:20) com rendimento de 62% e o 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.28** com 4% de rendimento, não tendo sido favorecida assim a formação do composto **2.26** como era pretendido (Reação 4). A reação sob irradiação de micro-ondas levou à formação dos mesmos produtos, embora o processo neste caso tenha sido menos eficiente que a reação sob aquecimento convencional (Reação 5). Com o objectivo de obter só o ciclo-aducto aromatizado **2.27** foi tentada a oxidação da mistura dos compostos **2.26** e **2.27** com Pd/C e DDQ. No caso da oxidação com DDQ, a reação não foi bem-sucedida, uma vez que apenas se isolaram produtos de degradação. Quando se utilizou Pd/C como agente oxidante, e se promoveu a oxidação da mistura dos compostos **2.26** e **2.27** a refluxo de acetato de etilo durante 7 dias, foi isolada a referida mistura, embora neste caso na proporção de 67:33.

**TABELA 2.7** – Síntese dos cromeno[3',4':4,5]pirrolo[1,2-*c*]tiazóis **2.26** e **2.27** e do 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.28** a partir da reação entre o ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico (**2.2**) e o salicilaldeído **2.9**.



Reação	Condições de reação	Rendimento isolado (%)	
		(2.27/2.28) <sup>c</sup>	2.29
1	Refluxo, 16 h <sup>a</sup>	58 (96:4)	10
2	Refluxo, 7 h <sup>a</sup>	73 (94:6)	12
3	Refluxo, 5 h <sup>a</sup>	51 (96:4)	7
4	95 °C, 30 h <sup>b</sup>	62 (80:20)	4
5	MW, 150 °C, 15 min	42 (86:14)	15

<sup>a</sup>Dean-Stark.

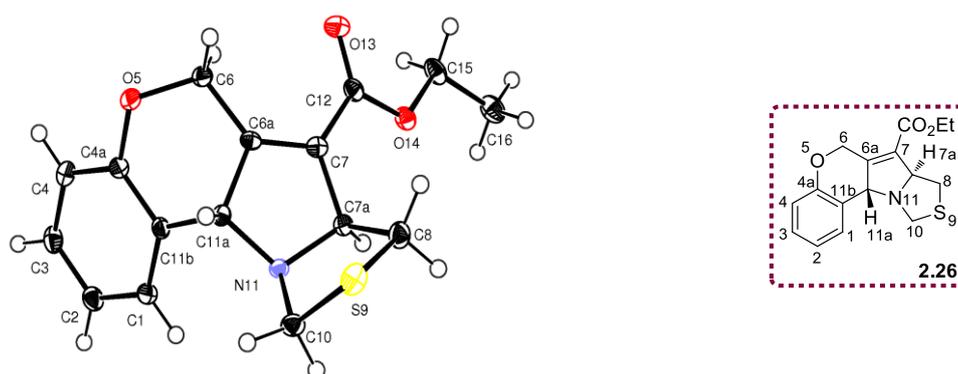
<sup>b</sup>Peneiros moleculares (4 Å).

<sup>c</sup>Porcentagem de compostos determinada por RMN <sup>1</sup>H.

Um facto interessante é a escolha seletiva do solvente de cristalização permitir a separação e isolamento dos compostos **2.26** e **2.27**. Na verdade, a cristalização da referida mistura com acetato de etilo/hexano permitiu isolar o ciclo-aducto **2.26** como um sólido branco cristalino, enquanto o composto **2.27** foi obtido como um sólido amarelo por cristalização com acetato de etilo/éter de petróleo.

A síntese do pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.28** pode ser explicada considerando um mecanismo semelhante ao apresentado para o pirrole **2.22** (ver Esquema 2.6). O ciclo-aducto inicialmente formado sofre abertura do anel pirano, seguida de prototropia para originar o respetivo pirrole **2.28**. Neste caso o processo de abertura do anel é menos favorável, indicando assim uma maior estabilidade do ciclo-aducto inicialmente formado, comparativamente ao ciclo-aducto resultante da reação com a sarcosina.

A estrutura do cromeno-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.26** foi determinada por cristalografia de raios-X (Figura 2.8). Este composto cristalizou como prismas incolores no sistema ortorrômbico dentro do grupo espacial  $Pca2_1$ , estando presentes na unidade assimétrica duas moléculas com quiralidade oposta (mistura racémica), as quais apresentavam dois centros estereogénicos, C-7a e C-11a. Os átomos de hidrogénio ligados a estes carbonos encontram-se em faces opostas do anel 3-pirrolina. Os resultados acima descritos permitiram observar mais uma vez que a ciclo-adução ocorre estereosseletivamente, uma vez que o produto maioritário resulta da reação do dipolo *anti*, não tendo sido isolado neste caso o estereoisómero correspondente resultante da ciclo-adução do dipolo *sin*.

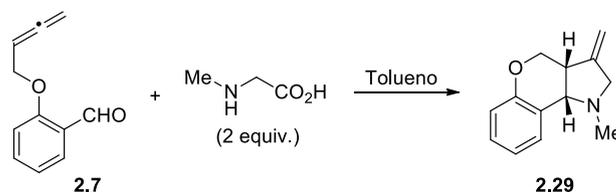


**FIGURA 2.8** – Estrutura do cromeno[3',4':4,5]pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.26** determinada por cristalografia de raios-X. Para uma melhor interpretação da estrutura, apenas se apresenta uma das moléculas presentes na unidade assimétrica.

## 2.5 - SÍNTESE DE CROMANO[4,3-*b*]PIRRÓIS A PARTIR DO *O*-(BUTA-2,3-DIENIL)SALICILALDEÍDO

A reatividade da sarcosina com o *O*-(buta-2,3-dienil)salicilaldeído (**2.7**) foi de seguida estudada (Tabela 2.8). A reação foi realizada em refluxo de tolueno com diferentes tempos de reação (Reações 1-4), tendo sido obtido o melhor resultado promovendo a reação durante 27 horas, permitindo isolar o 3-metilenocromano[4,3-*b*]pirrole **2.29** com 58% de rendimento (Reação 4). A reação induzida por micro-ondas levou também à formação do composto **2.29**, no entanto com rendimento muito baixo (Reação 5.)

**TABELA 2.8** – Síntese do 1-metil-3-metilenocromano[4,3-*b*]pirrole (**2.29**) a partir da reação da sarcosina com o *O*-(buta-2,3-dienil)salicilaldeído (**2.7**).



Reação	Condições de reação	Rendimento isolado (%)
1	Refluxo, 4 h <sup>a</sup>	28
2	Refluxo, 6 h <sup>a</sup>	31
3	Refluxo, 19.5 h <sup>a</sup>	56
4	Refluxo, 27 h <sup>a</sup>	58
5	MW, 150 °C, 15 min	6

<sup>a</sup>Dean-Stark.

A síntese do cromano[4,3-*b*]pirrole **2.29** pode ser explicada considerando que o correspondente ileto azometino, gerado *in situ*, participa na ciclo-adição 1,3-dipolar intramolecular com a ligação dupla carbono-carbono- $\alpha,\beta$  do aleno. A estereoquímica da fusão do anel foi determinada com base na análise dos espectros de RMN protónico e bidimensional NOESY. No espectro de RMN <sup>1</sup>H (Figura 2.9) observou-se um dubleto a 3.13 ppm correspondente ao protão H-9b, e que apresenta uma constante de acoplamento de 5.2 Hz, valor característico de uma configuração *cis*. Por outro lado, no espectro bidimensional NOESY foram observados picos cruzados entre os protões H-9b e H-3a, tal como representado na Figura 2.10.

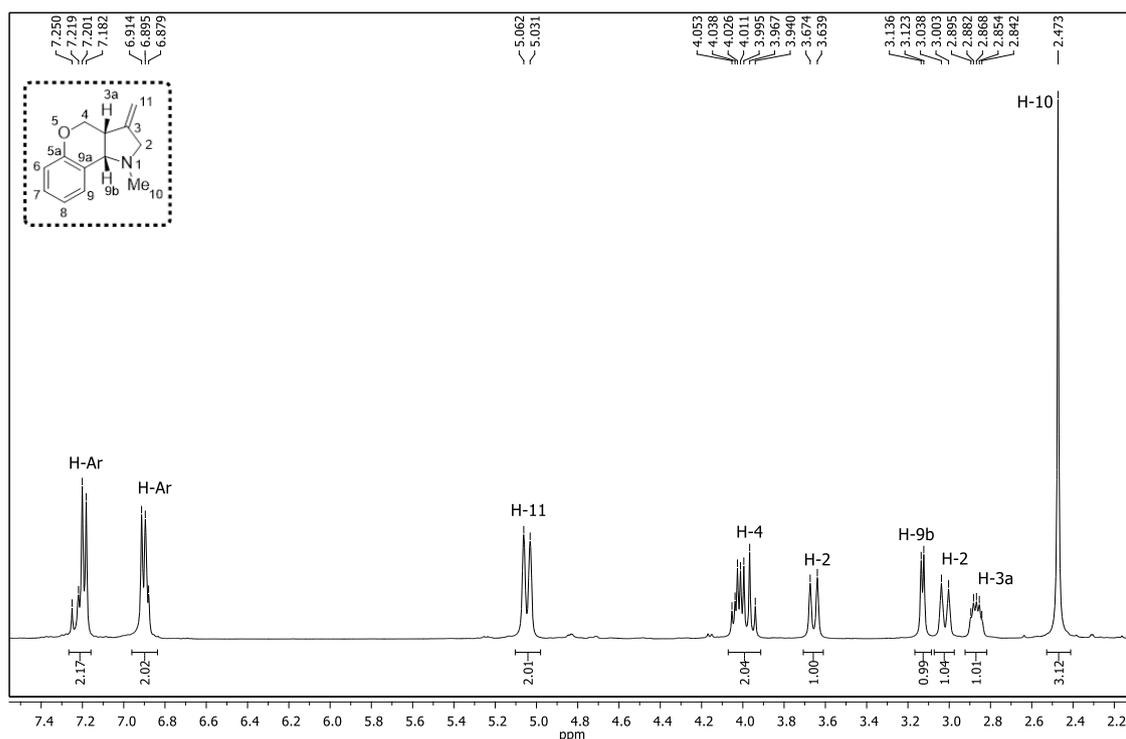


FIGURA 2.9 - Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do cromano[4,3-*b*]pirrole **2.29** ( $\text{CDCl}_3$ ).

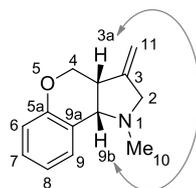
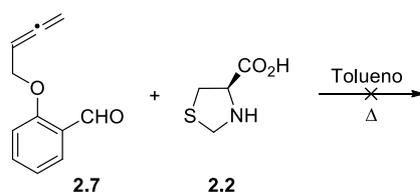


FIGURA 2.10 - Principal correlação observada no espectro NOESY (400 MHz) do composto **2.29**.

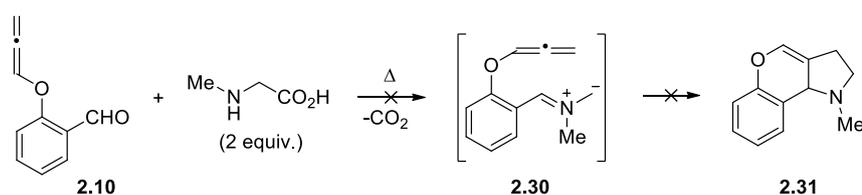
De seguida, pretendeu-se estudar a condensação descarboxilativa do ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico (**2.2**) com o *O*-(buta-2,3-dienil)salicilaldeído (**2.7**) (Esquema 2.7). Contudo, as tentativas efectuadas da referida reacção não foram bem-sucedidas. Foram testadas duas condições de reacção, refluxo de tolueno durante 2 horas, utilizando o Dean-Stark como coletor da água formada, e termólise em tolueno a  $95\text{ }^\circ\text{C}$  durante 30 horas, na presença de peneiros moleculares ( $4\text{ \AA}$ ), tendo ambas levado a misturas complexas.



ESQUEMA 2.7

## 2.6 - SÍNTESE DE CROMENO[2,3-*b*]PIRRÓIS E CROMENO[3',2':4,5]PIRROLO[1,2-*c*]TIAZÓIS A PARTIR DO *O*-ALENILSALICILALDEÍDO

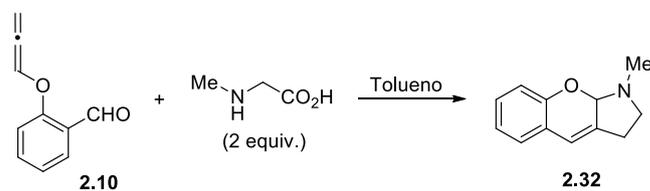
A síntese de derivados de cromenos a partir do *O*-alenilsalicilaldeído (**2.10**) foi também explorada. Inicialmente foi estudada a reatividade deste salicilaldeído na presença de sarcosina. Era esperado que a condensação descarboxilativa do aldeído **2.10** com a sarcosina levasse à síntese do tetra-hidrocromeno[4,3-*b*]pirrole **2.31**, num processo onde a ligação dupla carbono-carbono- $\beta,\gamma$ , iria atuar como dipolarófilo, reagindo com o ileto azometino **2.30**, gerado *in situ* (Esquema 2.8).



ESQUEMA 2.8

Contudo, foi obtido um resultado diferente. Na verdade, a reação do salicilaldeído **2.10** com a sarcosina levou à síntese do cromeno[2,3-*b*]pirrole **2.32**, em vez do esperado cromeno[4,3-*b*]pirrole **2.31** (Tabela 2.9). Quando a reação foi realizada em refluxo de tolueno durante 3 horas foi obtido o cromeno[2,3-*b*]pirrole **2.32** com 62% de rendimento (Reação 1). O aumento do tempo de reação para 4 horas permitiu isolar o composto **2.32** com o melhor rendimento, 66% (Reação 2). Por outro lado, em condições de irradiação por micro-ondas, o composto **2.32** foi obtido com 59% de rendimento (Reação 3).

TABELA 2.9 - Síntese do 1-metil-1,2,3,9a-tetra-hidrocromeno[2,3-*b*]pirrole (**2.32**) a partir da reação entre a sarcosina e o *O*-alenilsalicilaldeído (**2.10**).



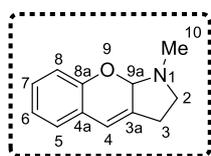
Reação	Condições de reação	Rendimento isolado (%)
1	Refluxo, 3 h <sup>a</sup>	62
2	Refluxo, 4 h <sup>a</sup>	66
3	MW, 150 °C, 15 min	59

<sup>a</sup>Dean-Stark.

A elucidação estrutural do composto **2.32** foi conseguida com recurso à espectroscopia de ressonância magnética nuclear. As Figuras 2.10 e 2.11 representam as expansões dos espectros de RMN protónico e de carbono  $^{13}$ , respetivamente, e a Tabela 2.10 apresenta as atribuições dos respectivos sinais de ressonância, efectuadas com base nos espectros bidimensionais HMQC e HMBC (400 MHz).

**TABELA 2.10** – Atribuições de sinais de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do cromeno[2,3-*b*]pirrole **2.32**.

Posição	$\delta$ (ppm) RMN $^1\text{H}$	$\delta$ (ppm) RMN $^{13}\text{C}$
10	2.64 (s, 3H)	37.9
3	2.66-2.67 (m, 2H)	25.6
2	2.97 (sl, 2H)	51.3
9a	4.92 (sl, 1H)	93.8
4	6.24 (sl, 1H)	117.2
Ar	6.86-6.92 (m, 2H)	120.6
		115.3
Ar	7.01 (d, $^3J = 7.2$ Hz, 1H)	125.2
Ar	7.06-7.10 (m, 1H)	127.1
4a	-	123.3
3a	-	135.5
8a	-	151.6



**2.32**

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  observou-se a presença de um multipeto (2.66-2.67 ppm) e de um singlete muito largo (2.97 ppm), correspondentes aos grupos metileno das posições 3 e 2, respetivamente. Foi possível identificar também os sinais correspondentes ao protão vinílico H-4 (6.24 ppm) e ao protão H-9a (4.92 ppm). No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  foram identificados três carbonos quaternários com desvios químicos de 123.3 ppm (C-4a), 135.5 ppm (C-3a) e 151.6 ppm (C-8a).

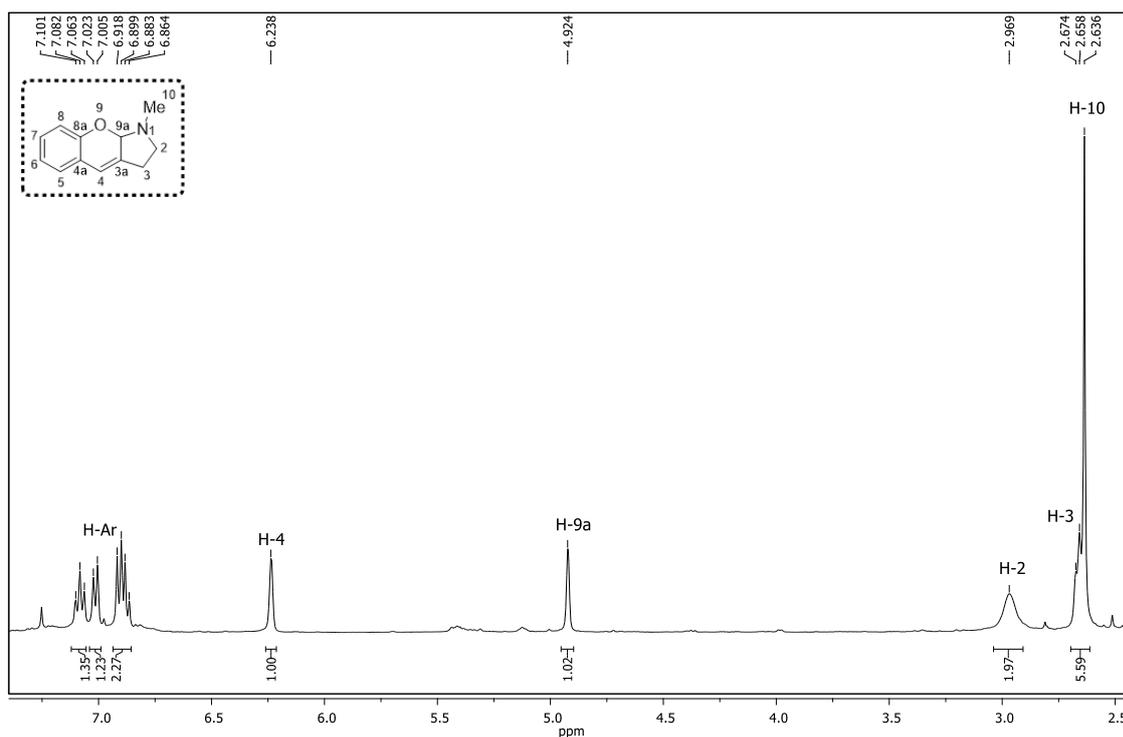


FIGURA 2.10 – Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup>H do cromeno[2,3-*b*]pirrole **2.32** (CDCl<sub>3</sub>).

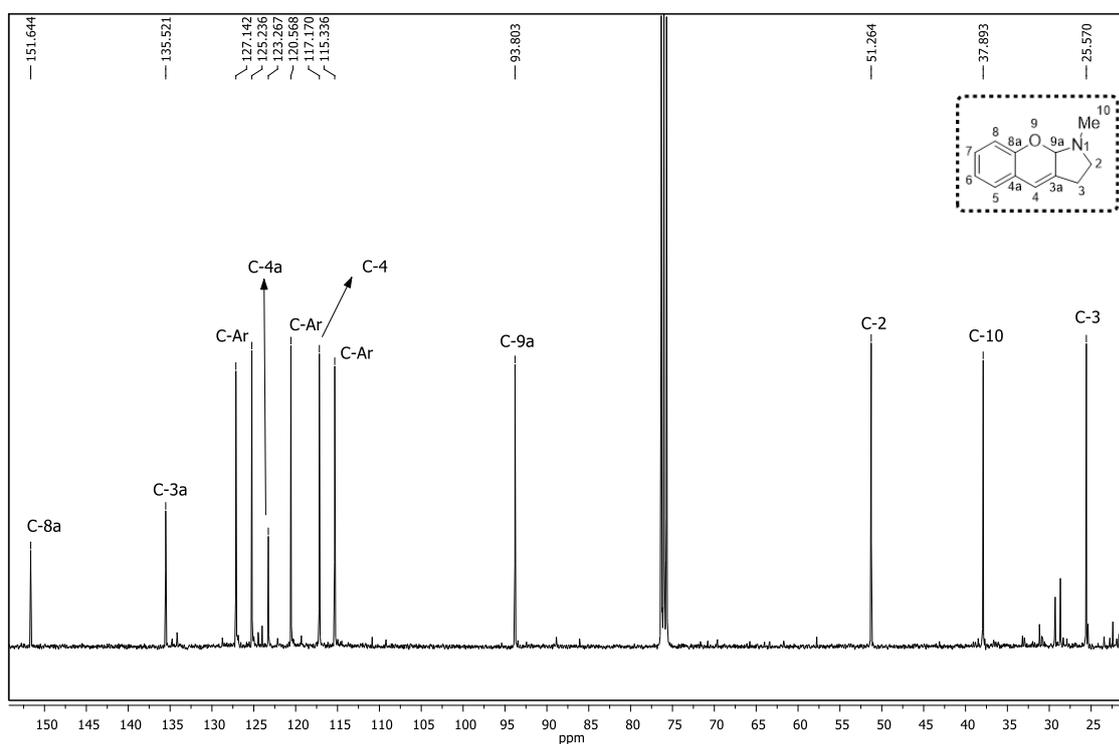


FIGURA 2.11 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C do cromeno[2,3-*b*]pirrole **2.32** (CDCl<sub>3</sub>).

A análise do espectro bidimensional HMQC (Figura 2.12) permitiu estabelecer que o carbono com o desvio químico de 117,2 ppm corresponde ao carbono C-4, uma vez que este apresenta correlação com o próton vinylico com desvio químico de 6,24

ppm (H-4). Observou-se que o carbono com desvio químico de 93.8 ppm está correlacionado com o próton a 4.92 ppm (H-9a), permitindo assim estabelecer que se trata do carbono C-9a. Por outro lado, os prótons dos dois grupos metilenos, observados no espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 2.66-2.67 ppm e 2.97 ppm, apresentam correlação com os carbonos com desvio químico de 25.6 ppm (C-3) e 51.3 ppm (C-2), respectivamente.

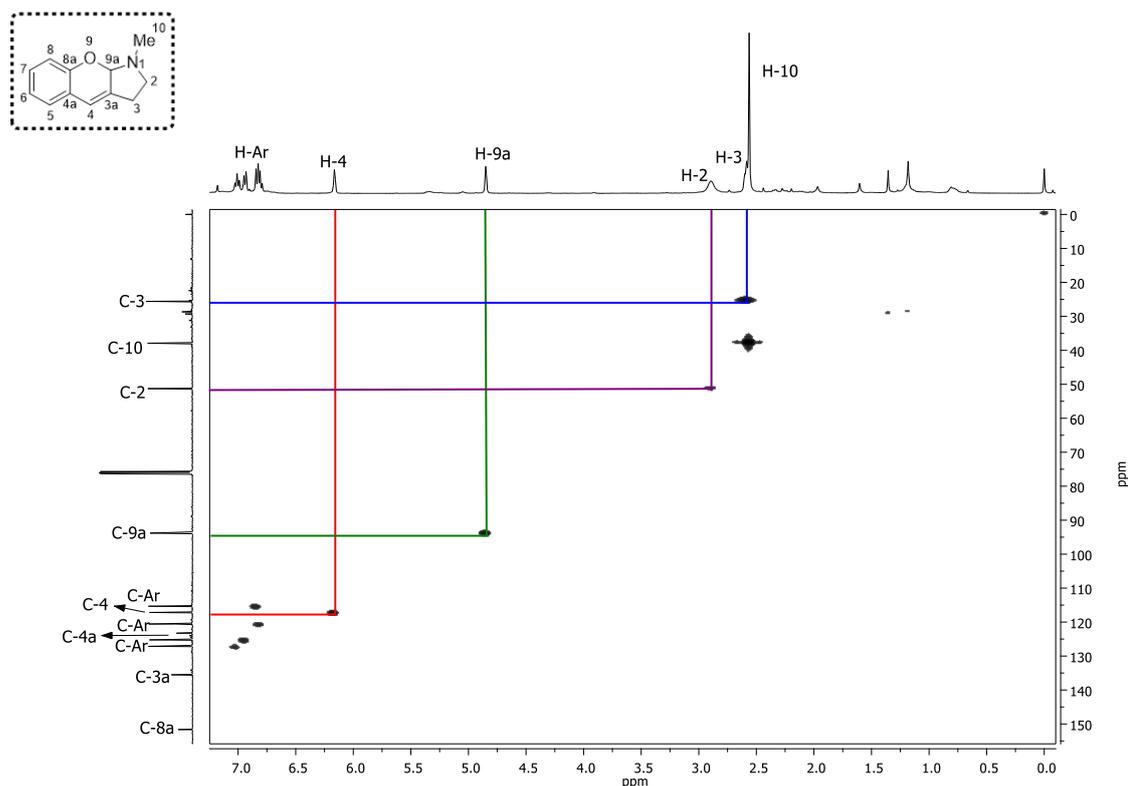


FIGURA 2.12 – Espectro de HMQC do cromeno[2,3-*b*]pirrole **2.32** ( $\text{CDCl}_3$ ).

No espectro bidimensional HMBC (Figura 2.13) observou-se que os prótons do grupo metilo correlacionam com o carbono C-2 (51.3 ppm) e com o carbono C-9a (93.8 ppm). Por outro lado, o próton H-4 correlaciona com os carbonos C-3 (25.6 ppm), C-9a (93.8 ppm), C-8a (151.6 ppm) e com o carbono aromático observado a 125.2 ppm. O espectro de HMBC também permitiu atribuir os carbonos quaternários com desvios químicos de 123.3 ppm e 135.5 ppm como sendo os carbonos C-4a e C-3a, respectivamente, uma vez que se observa correlação entre o carbono C-4a e dois prótons aromáticos, mas entre estes prótons e o carbono C-3a não se verifica qualquer correlação.

Por último, os valores de desvio químico observados para o carbono C-4 (117.2 ppm) e para o carbono C-3a (135.5 ppm) confirmam a atribuição estrutural do composto **2.32** e excluem a estrutura isomérica alternativa **2.31**.

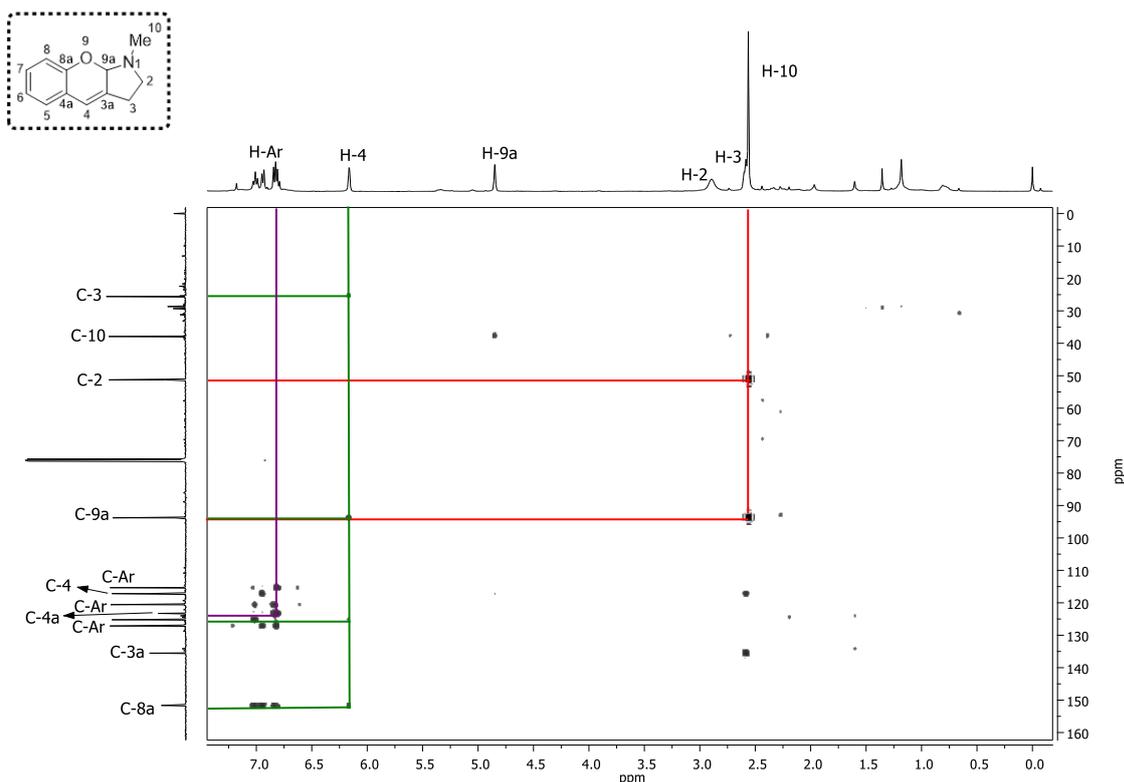
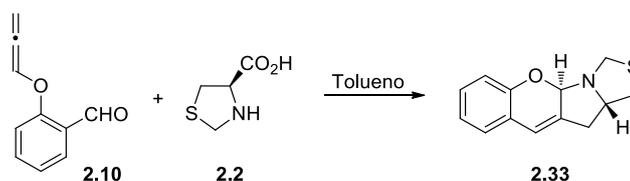


FIGURA 2.13 – Espectro de HMBC do cromeno[2,3-*b*]pirrole **2.32** (CDCl<sub>3</sub>).

Tal como observado na reação do *O*-alenilsalicilaldeído (**2.10**) com a sarcosina, também no caso da reação com a tiazolidina **2.2** se verificou a formação do tetra-hidro-1*H*-cromeno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.33** (Tabela 2.11), em vez do esperado 7a,8,10,11a-tetra-hidro-7*H*-cromeno[3',4':4,5]pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.34** (Figura 2.14).

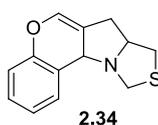
Quando se fez reagir a tiazolidina **2.2** com o salicilaldeído **2.10**, em refluxo de tolueno durante 17 horas, foi isolado o cromeno-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.33** com um rendimento de 42% (Reação 1). Com tempo de reação mais curto (7 h), o ciclo-aducto **2.33** foi obtido com o mesmo rendimento (42%) (Reação 2). Sob irradiação de micro-ondas também foi possível isolar o composto **2.33**, embora com rendimento muito baixo (Reação 3).

**TABELA 2.11** – Síntese do cromeno-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.33** a partir da reação do ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico (**2.2**) com o *O*-alenilsalicilaldeído (**2.10**).



Reação	Condições de reação	Rendimento isolado (%)
1	Refluxo, 17 h <sup>a</sup>	42
2	Refluxo, 7 h <sup>a</sup>	42
3	MW, 150 °C, 15 min	9

<sup>a</sup>Dean-Stark.

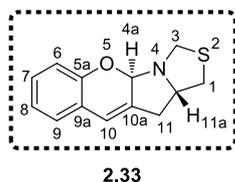


**FIGURA 2.14** – Estrutura do 7a,8,10,11a-tetra-hidro-7H-cromeno[3',4':4,5]pirrolo[1,2-*c*]tiazole esperado da reação da tiazolidina **2.2** com o salicilaldeído **2.10**.

A estrutura do cromeno-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.33** foi determinada recorrendo à análise dos espectros de RMN protónico e de carbono 13 e dos espectros bidimensionais HMQC, HMBC e NOESY. A Tabela 2.12 apresenta a atribuição dos sinais de ressonância dos espectros protónico (Figura 2.15) e carbono 13 (Figura 2.16), baseada na análise dos espectros bidimensionais HMQC (Figura 2.17) e HMBC (Figura 2.18) (400 MHz).

**TABELA 2.12** – Atribuições de sinais de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C do cromeno-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.33**.

Posição	$\delta$ (ppm) RMN <sup>1</sup> H	$\delta$ (ppm) RMN <sup>13</sup> C
11	2.52 (pseudo-d, <sup>2</sup> J = 17.2 Hz, 1H)	33.3
	3.06 (dd, <sup>2</sup> J = 17.2 Hz, <sup>3</sup> J = 6.8 Hz, 1H)	
1	2.62 (dd, <sup>2</sup> J = 11.2 Hz, <sup>3</sup> J = 6.0 Hz, 1H)	38.7
	3.14 (dd, <sup>2</sup> J = 11.2 Hz, <sup>3</sup> J = 7.0 Hz, 1H)	
11a	3.96-4.02 (m, 1H)	66.8
3	4.31 (d, <sup>2</sup> J = 10.4 Hz, 1H)	58.1
	4.42 (d, <sup>2</sup> J = 10.4 Hz, 1H)	
4a	5.34 (sl, 1H)	93.5
10	6.30 (sl, 1H)	119.5
Ar	6.88-6.92 (m, 2H)	116.4
		121.8
Ar	7.01 (d, <sup>2</sup> J = 7.2 Hz, 1H)	126.4
Ar	7.08-7.12 (m, 1H)	128.6
9a	-	123.5
10a	-	134.6
5a	-	152.4



No espectro de RMN  $^1\text{H}$  observou-se a presença de sinais correspondentes a três grupos metileno. Os prótons do grupo metileno da posição 11 apresentam-se sob a forma de um pseudo-dublete a 2.52 ppm e de um duplo dublete a 3.06 ppm. Do mesmo modo, os sinais correspondentes aos prótons H-1 aparecem como duplos dubletos, a 2.62 e 3.14 ppm, distinguindo-se assim, o acoplamento vicinal destes prótons com o próton H-11a (3.96-4.02 ppm). Neste espectro também se observou os sinais correspondentes ao próton vinílico H-10 (6.30 ppm) e ao próton H-4a (5.34 ppm). No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  foram identificados três carbonos quaternários com desvios químicos de 123.5 (C-9a), 134.6 (C-10a) e 152.4 ppm (C-5a).

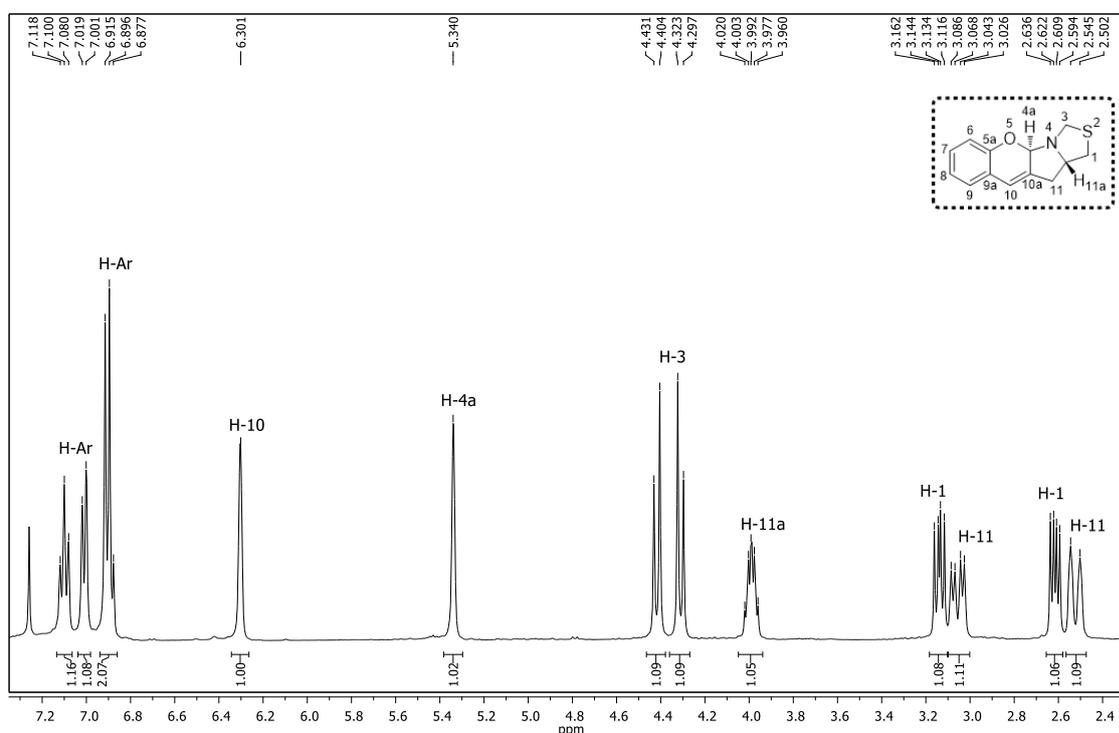


FIGURA 2.15 – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do cromeno-pirrolo[1,2-c]tiazole **2.33** ( $\text{CDCl}_3$ ).

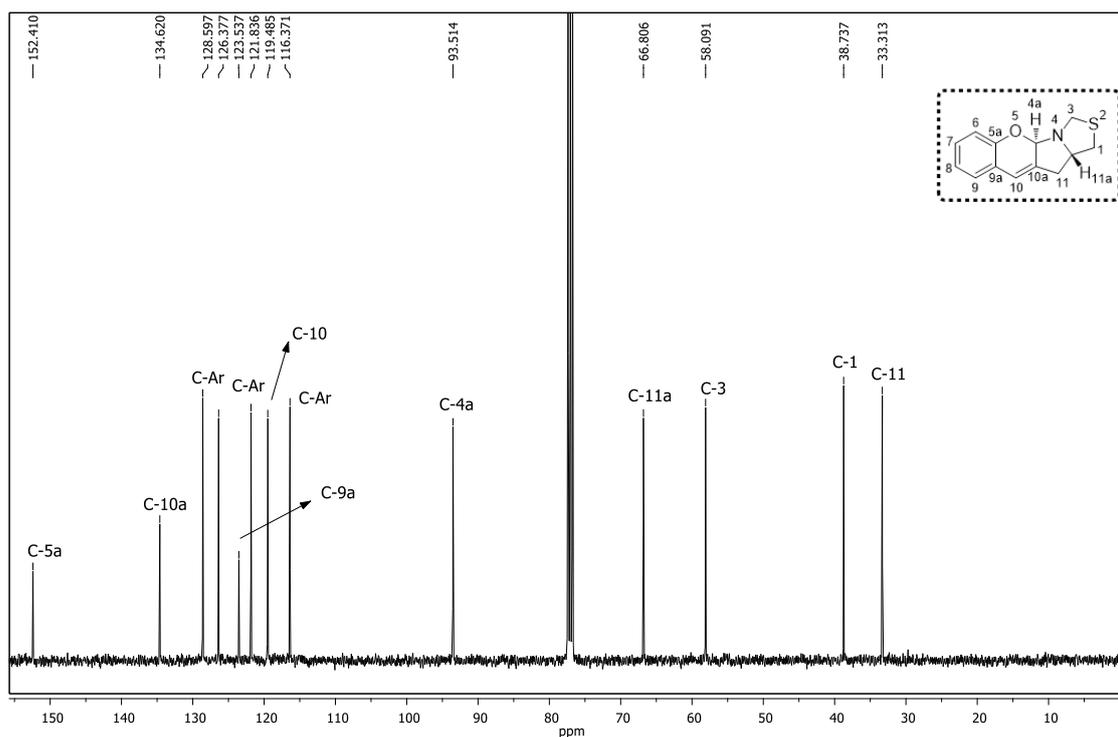


FIGURA 2.16 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do cromeno-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.33** ( $\text{CDCl}_3$ ).

A partir do espectro bidimensional HMQC (Figura 2.17) do composto **2.33** foi possível atribuir o carbono com desvio químico de 119.5 ppm como sendo o carbono C-10, uma vez que este apresenta correlação com o próton vinílico observado a 6.30 ppm. Por outro lado, o carbono com desvio químico de 93.5 ppm foi identificado como carbono C-4a, uma vez que se observa correlação deste com o próton a 5.34 ppm (H-4a). Observando o mesmo espectro, foi possível verificar que o carbono com desvio químico de 33.3 ppm corresponde ao carbono do grupo metileno do anel pirrolidina (C-11), pois este apresenta correlação com dois prótons com desvios químicos diferentes, 2.52 e 3.06 ppm. Foi identificado ainda o carbono com desvio químico a 38.7 ppm como sendo o carbono C-1, uma vez que está correlacionado com dois sinais diferentes (duplos dubletos) a 2.62 ppm e 3.14 ppm, correspondentes aos prótons da posição 1.

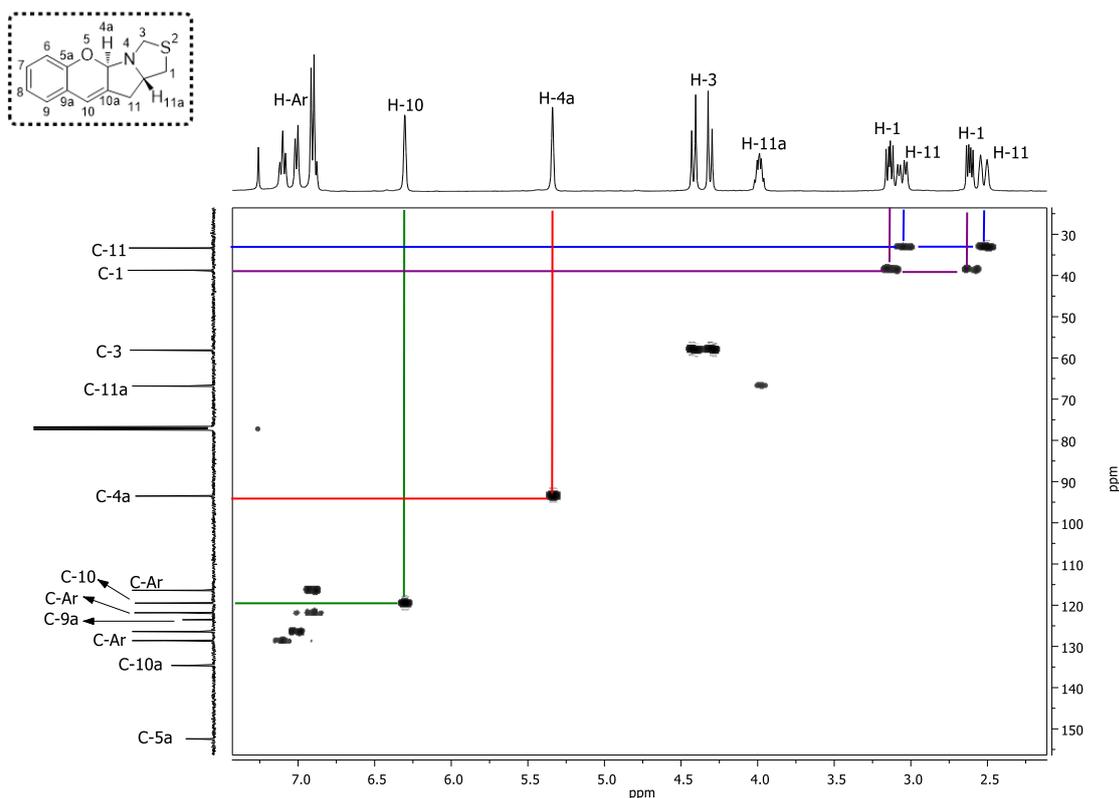


FIGURA 2.17 – Expansão do espectro de HMQC do cromeno-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.33** (CDCl<sub>3</sub>).

No espectro bidimensional HMBC (Figura 2.18) foi observado que o próton H-10 correlaciona com os carbonos C-11 (33.3 ppm), C-4a (93.5 ppm), C-5a (152.4 ppm) e com o carbono aromático com desvio químico de 126.4 ppm. Os prótons H-1 mostram correlação com os carbonos C-11 (33.3 ppm), C-11a (66.8 ppm) e C-3 (58.1 ppm). Por outro lado, o próton H-11 com desvio químico de 3.06 ppm correlaciona com os carbonos C-1 (38.7 ppm), C-11a (66.8 ppm), C-4a (93.5 ppm), C-10 (119.5 ppm) e C-10a (134.6 ppm). A partir do espectro HMBC foi também possível estabelecer que os carbonos quaternários com desvio químico de 123.5 ppm e 134.6 ppm correspondem aos carbonos C-9a e C-10a, respetivamente, uma vez que se observou correlação entre o carbono C-9a e dois prótons aromáticos, mas entre estes prótons e o carbono C-10a não se identificou qualquer correlação.

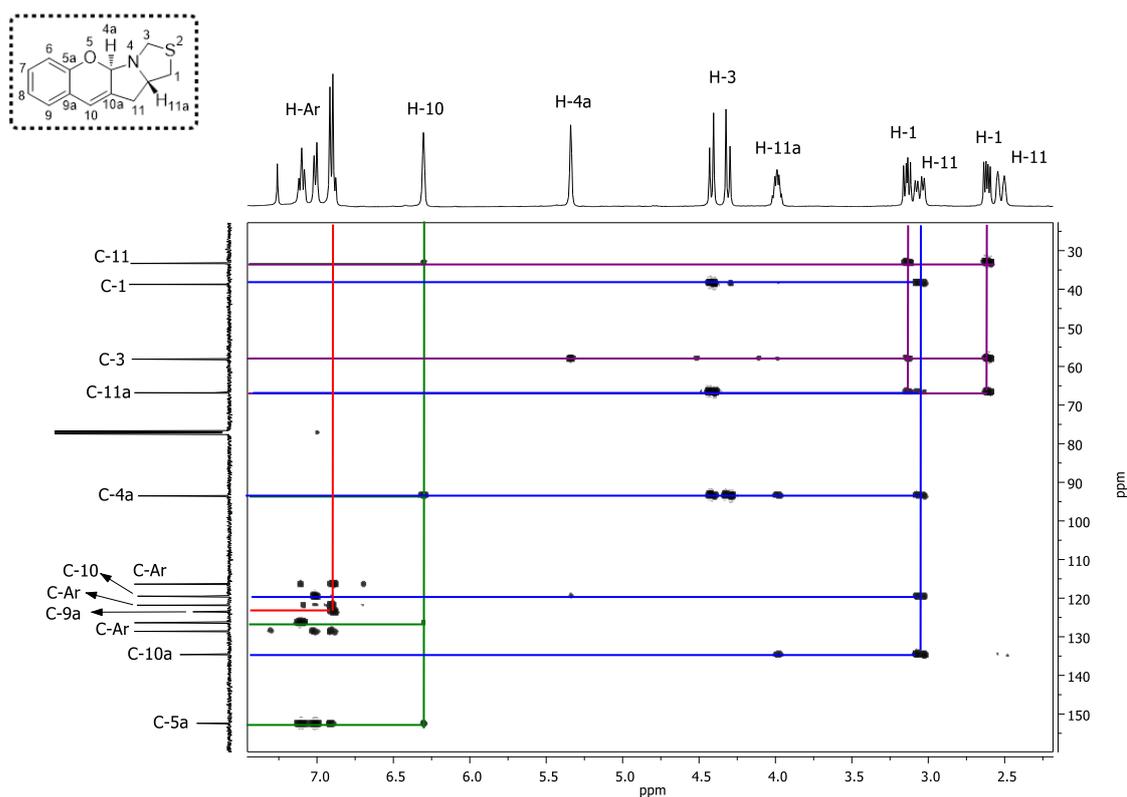
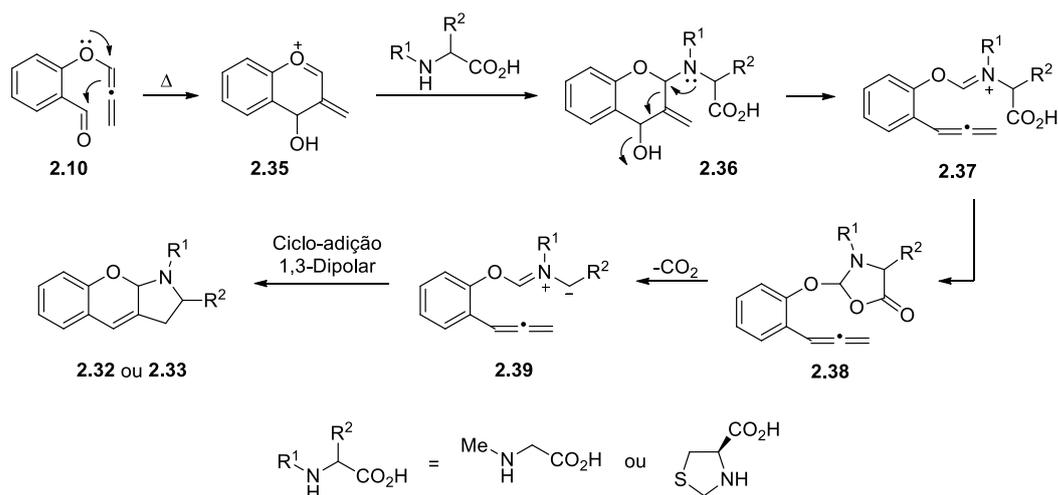


FIGURA 2.18 – Expansão do espectro de HMBC do cromeno-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.33** (CDCl<sub>3</sub>).

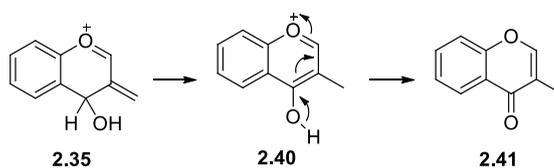
A partir da análise do espectro NOESY do cromeno-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.33** foi possível estabelecer que os prótons H-11a e H-4a se encontram para lados opostos relativamente ao plano do anel pirrolidina, uma vez que não se observaram picos cruzados entre estes dois prótons.

A análise dos dados obtidos a partir dos espectros de ressonância magnética nuclear dos compostos **2.32** e **2.33** permitiu verificar que estes dois derivados apresentam as mesmas características espectroscópicas. Esta observação permite depreender que os dois produtos resultam do mesmo tipo de reatividade. O Esquema 2.9 apresenta a proposta mecanística para a síntese do cromeno[2,3-*b*]pirrole **2.32** e do cromeno-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.33**. Inicialmente, o *O*-alenilsalicilaldeído (**2.10**) sofre reação de ciclização formando o intermediário **2.35**, que na presença do aminoácido leva à síntese do composto **2.36**, via adição nucleofílica. A abertura do anel pirano, seguida da eliminação de dióxido de carbono do composto **2.38**, gera o ileto azometino **2.39**, que contém um aleno na sua estrutura. Por fim, a reação de ciclo-adição 1,3-dipolar intramolecular, em que a ligação dupla carbono-carbono- $\beta,\gamma$  do aleno atua como dipolarófilo, permite obter os cromeno-pirróis **2.32** ou **2.33**.



ESQUEMA 2.9

Na reação do salicilaldeído **2.10** com a tiazolidina **2.2** foi isolada também a 3-metil-4*H*-cromen-4-ona (**2.41**), como produto secundário e com baixo rendimento (4-9%). Este composto já foi descrito por diferentes autores, e a sua estrutura foi estabelecida por comparação do espectro protónico obtido com a caracterização descrita na literatura.<sup>9</sup> O isolamento do composto **2.41** veio reforçar a proposta mecanística apresentada para a síntese do composto **2.33**, uma vez que a 4*H*-cromen-4-ona **2.41** deriva do intermediário **2.35**, por prototropia (Esquema 2.10).



ESQUEMA 2.10

## 2.7 - CONCLUSÃO

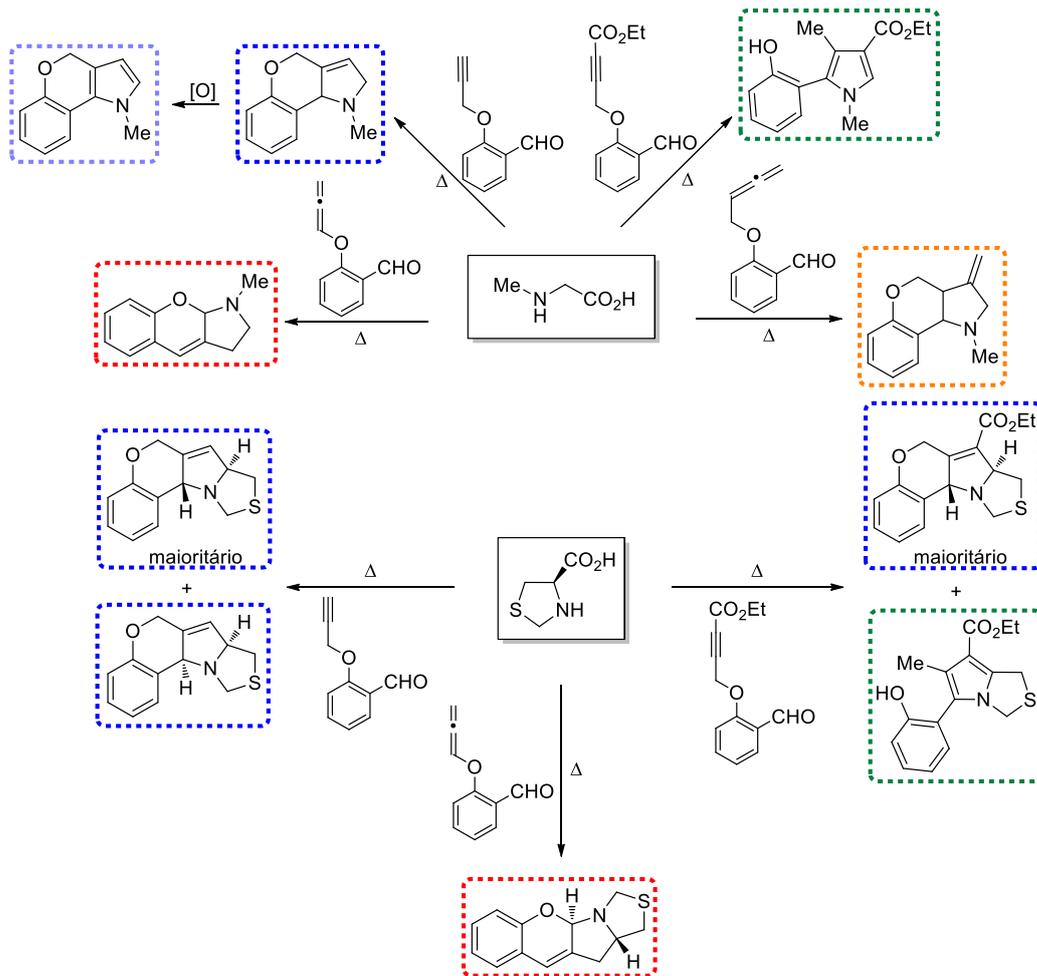
Neste capítulo foi descrita a ciclo-adição 1,3-dipolar intramolecular de iletos azometinos, gerados a partir da condensação descarboxilativa da sarcosina e do ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico com diversos *O*-alquilsalicilaldeídos (Esquema 2.11).<sup>10</sup>

A reação do *O*-propargilsalicilaldeído com a sarcosina e o ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico levou à síntese dos correspondentes tetra-hidrocromeno[4,3-*b*]pirróis e tetra-hidrocromeno[3',4':4,5]pirrolo[1,2-*c*]tiazóis, respetivamente. No caso específico do ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico, a reação foi estereosseletiva, com o ciclo-actucto maioritário a resultar do dipolo com configuração *anti*.

A condensação descarboxilativa da sarcosina com o 2-(3-etoxicarbonilprop-2-iniloxi)benzaldeído levou a um resultado diferente. Neste caso, o ciclo-actucto inicialmente formado sofre abertura do anel pirano, seguida de migração protónica originando um pirrole monocíclico. A reação deste salicilaldeído com o ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico originou o cromeno[3',4':4,5]pirrolo[1,2-*c*]tiazole esperado, que derivou do dipolo *anti* seletivamente, e cuja estrutura foi determinada por cristalografia de raios-X. No entanto, também se isolou o 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole resultante da abertura do anel pirano.

Neste capítulo também foi apresentada a síntese de um derivado de 3-metilenocromano[4,3-*b*]pirrole a partir da reação do *O*-(buta-2,3-dienil)salicilaldeído com a sarcosina, cuja formação resultou da ciclo-adição intramolecular do ileto azometino, gerado *in situ*, com a ligação dupla carbono-carbono- $\alpha,\beta$  da estrutura alénica. A reação com o ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico não originou o produto esperado.

Finalmente, foi descrita a síntese de um novo tipo de derivados de cromeno-pirróis, a partir da reação do *O*-alenilsalicilaldeído com os aminoácidos. O *O*-alenilsalicilaldeído reagiu com a sarcosina e com o ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico para dar o 1-metil-1,2,3,9a-tetra-hidrocromeno[2,3-*b*]pirrole e o 3,4a,11,11a-tetra-hidro-1*H*-cromeno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-*c*]tiazole, respetivamente.



ESQUEMA 2.11

## REFERÊNCIAS

1. (a) Nicolaou, K. C.; Pfefferkorn, J. A.; Roecker, A. J.; Cao, G. Q.; Barluenga, S.; Mitchell, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9939-9953; (b) Ferreira, S. B.; Silva, F. C.; Pinto, A. C.; Gonzaga, D. T. G.; Ferreira, V. F. *J. Heterocyclic Chem.* **2009**, *46*, 1080-1097; (c) Lozinskii, O. A.; Shokol, T. V.; Khilya, V. P. *Chem. Heterocyc. Compd.* **2011**, *47*, 1055-1077; (d) Lee, T.; Gong, Y. D. *Molecules* **2012**, *17*, 5467-5496; (e) Schmidt, T. J.; Khalid, S. A.; Romanha, A. J.; Alves, T. M. A.; Biavatti, M. W.; Brun, R.; Da Costa, F. B.; Castro, S. L.; Ferreira, V. F.; Lacerda, M. V. G.; Lago, J. H. G.; Leon, L. L.; Lopes, N. P.; Neves Amorim, R. C.; Niehues, M.; Ogungbe, I. V.; Pohlit, A. M.; Scotti, M. T.; Setzer, W. N.; Soeiro, M. N. C.; Steindel, M.; Tempone, A. G. *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19*, 2176-2228; (f) Bano, M.; Barot, K. P.; Ahmed, S. M.; Nikolova, S.; Ivanov, I.; Ghate, M. D. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2013**, *13*, 1744-1760; (g) Patil, S. A.; Patil, R.; Pfeffer, L. M.; Miller, D. D. *Future Med. Chem.* **2013**, *5*, 1647-1660; (h) Thomas, N.; Zachariah, S. M. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* **2013**, *6*, suppl 2, 11-15; (i) Pratap, R.; Ram, V. J. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 10476-10526.
2. (a) Ardill, H.; Grigg, R.; Sridharan, V.; Surendrakumar, S. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4953-4966; (b) Bashiardes, G.; Safir, I.; Barbot, F.; Laduranty, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8417-8420.
3. (a) Searles, S.; Li, Y.; Nassim, B.; Lopes, M.-T. R.; Tran, P. T.; Crabbé, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1984**, 747-751; (b) Barluenga, J.; Piedrafita, M.; Ballesteros, A.; Suárez-Sobrino, Á. L.; González, J. M. *Chem Eur. J.* **2010**, *16*, 11827-11831.
4. (a) Corey, E. J.; Su, W.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7534-7536; (b) Sakakibara, N.; Nakatsubo, T.; Suzuki, S.; Shibata, D.; Shimada, M.; Umezawa, T. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 802-815.
5. Vedachalam, S.; Wong, Q.-L.; Maji, B.; Zeng, J.; Ma, J.; Liu, X.-W. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 219-225.
6. Boerresen, S.; Crandall, J. K. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 678-681.
7. Padwa, A.; Meske, M.; Ni, Z. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 89-106.
8. Cardoso, A. L.; Kaczor, A.; Silva, A. M. S.; Fausto, R.; Pinho e Melo, T. M. V. D.; Gonsalves, A. M. d'A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9861-9871.
9. (a) Ambartsumyan, A. A.; Vasil'eva, T. T.; Chakhovskaya, O. V.; Mysova, N. E.; Tuskaev, V. A.; Khrustalev, V. N.; Kochetkov, K. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 451-

- 455; (b) Li, Q.-L.; Liu, Q.-L.; Ge, Z.-Y.; Zhu, Y.-M. *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 1304-1309.
10. Laia, F. M. R.; Gomes, C. S. B; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10081-10090.

# - CAPÍTULO 3 -

**RESUMO:** Neste capítulo é descrita a síntese de derivados de cromenos e cromanos a partir de reações pericíclicas de aniões metil 4,5-dimetoxicarbonil-, 4-etoxicarbonil-5-fenil- e 5-trifluorometil-azafulvénio substituídos em C-1 com grupos arílicos contendo ligações insaturadas. Serão apresentados os primeiros exemplos de ciclo-adição intramolecular  $[4\pi+2\pi]$  e  $[8\pi+2\pi]$  de aniões metil azafulvénio a atuar como 1,3- e 1,7-dipolos, respetivamente. Será igualmente descrita a síntese de cromenos quirais a partir de 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis substituídos em C-3 com éteres arílicos e propargílicos.

Os resultados apresentados neste capítulo levaram à publicação de um artigo numa revista de circulação internacional, com arbitragem científica:

Laia, F. M. R.; Soares, M. I. L.; Gomes, C. S. B.; Pinho e Melo, T. M. V. D. Pericyclic reactions of azafulvenium methides bearing internal dipolarophiles – Synthesis of chromene and chromane derivatives, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1341-1354.

**REAÇÕES PERICÍCLICAS DE ANIÕES METIL 1-AZAFULVÊNIO INCORPORANDO  
DIPOLARÓFILOS INTERNOS: SÍNTESE DE CROMENOS E CROMANOS**

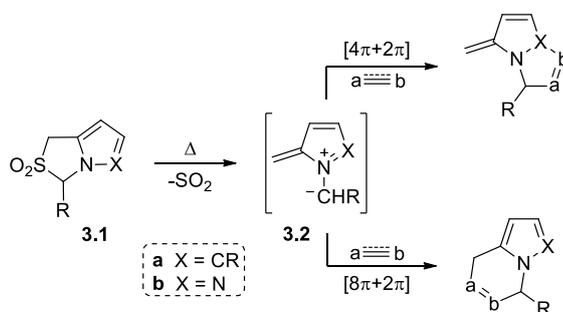
---

3.1 – Introdução	95
3.2 – Síntese de 2,2-dioxo-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i> ]tiazóis	103
3.3 – Reações pericíclicas de aniões metil 1-azafulvênio incorporando dipolarófilos internos	113
3.4 – Conclusão	123
Referências	125

### 3.1 – INTRODUÇÃO

O estudo da reatividade de aniões metil 1-azafulvénio, gerados a partir da eliminação queletrópica de dióxido de enxofre de 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis, substituídos em C-3 com grupos arílicos contendo ligações insaturadas susceptíveis de atuar como dipolarófilos internos, foi um dos tópicos explorados durante o doutoramento.

Os aniões metil 1-azafulvénio (**3.2a**) e 1,2-diazafulvénio (**3.2b**) são espécies dipolares que possuem na sua estrutura um sistema conjugado de 8 electrões  $\pi$ , podendo ser considerados iletos azometinos conjugados e iminas azometinas conjugadas, respetivamente. Estes dipolos são gerados a partir da eliminação queletrópica de dióxido de enxofre de 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis (**3.1a**) e 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazóis (**3.1b**). Uma característica particularmente interessante destes intermediários reativos é poderem atuar como 1,3-dipolos e 1,7-dipolos em reações de ciclo-adição  $[4\pi+2\pi]$  e  $[8\pi+2\pi]$ , respetivamente (Esquema 3.1). No entanto podem participar também noutras reações pericíclicas, nomeadamente migrações sigmatrópicas  $[1,8]H$  e electrociclização-1,7, dependendo do padrão de substituição.

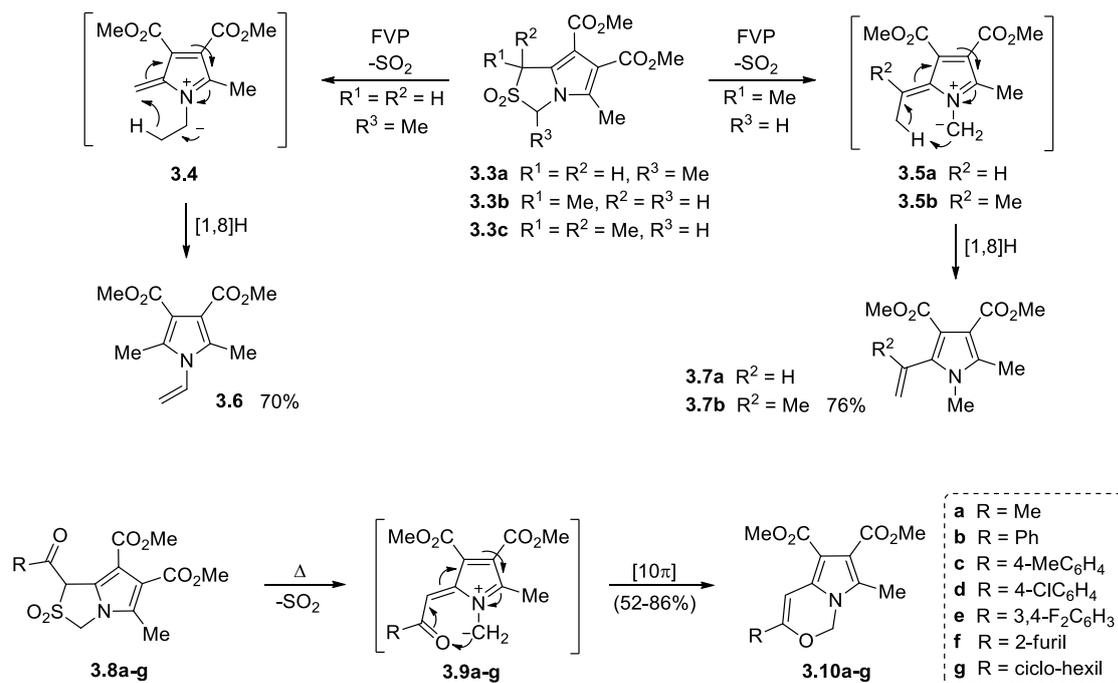


ESQUEMA 3.1

Padwa e colaboradores foram os primeiros a descrever a tentativa de geração de aniões metil azafulvénio a partir da eliminação queletrópica de dióxido de enxofre de 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis, tanto em condições de termólise (300 °C) como de fotólise, no entanto sem sucesso.<sup>1</sup>

Anos mais tarde, Storr e seus colaboradores estudaram igualmente a geração destes sistemas dipolares conjugados a partir da extrusão térmica de 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis sob condições de pirólise rápida de vácuo (FVP). Os autores

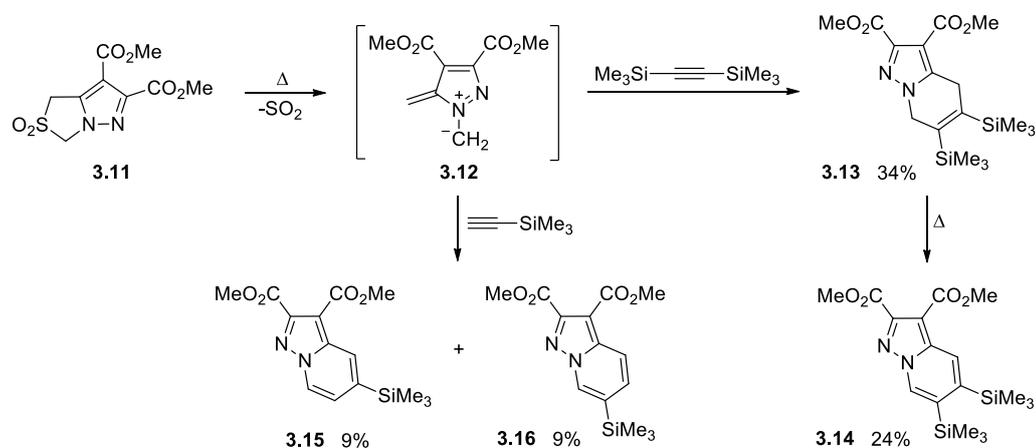
descreveram pela primeira vez a formação de aniões metil azafulvênio assim como a sua intercepção em reações pericíclicas. Os dipolos **3.4** e **3.5** sofreram migração sigmatrópica [1,8]H levando à formação do *N*-vinil-1*H*-pirrole **3.6** e dos *C*-vinil-1*H*-pirróis **3.7**, respetivamente. Por outro lado, os aniões metil azafulvênio **3.9**, substituídos em C-6 com grupos acilo, originaram as 1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazinas **3.10** via reação de electrociclização (Esquema 3.2).<sup>2</sup>



ESQUEMA 3.2

Storr e colaboradores foram também os primeiros a descrever a geração de aniões metil 1,2-diazafulvênio, a partir da extrusão térmica de dióxido de enxofre de 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazóis, bem como a sua intercepção em reações pericíclicas. Os autores verificaram que o anião metil 1,2-diazafulvênio **3.12** participa como 1,7-dipolo em reações de ciclo-adição [ $8\pi+2\pi$ ] com dipolarófilos ricos em electrões, como o bis(trimetilsilil)acetileno e o trimetilsililacetileno (Esquema 3.3). No entanto com os dipolarófilos deficientes em electrões, *N*-fenilmaleimida e acetilenodicarboxilato de dimetilo, não foi observada qualquer reação. Estes resultados levaram os autores a afirmar que os aniões metil diazafulvênio só eram interceptados em reações de ciclo-adição 1,7-dipolar por dipolarófilos ricos em electrões. Os autores verificaram ainda que a eliminação de dióxido de enxofre ocorre mais facilmente nos

2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazóis do que nos 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis, quer em condições de termólise em solução quer em condições de FVP.<sup>2</sup>

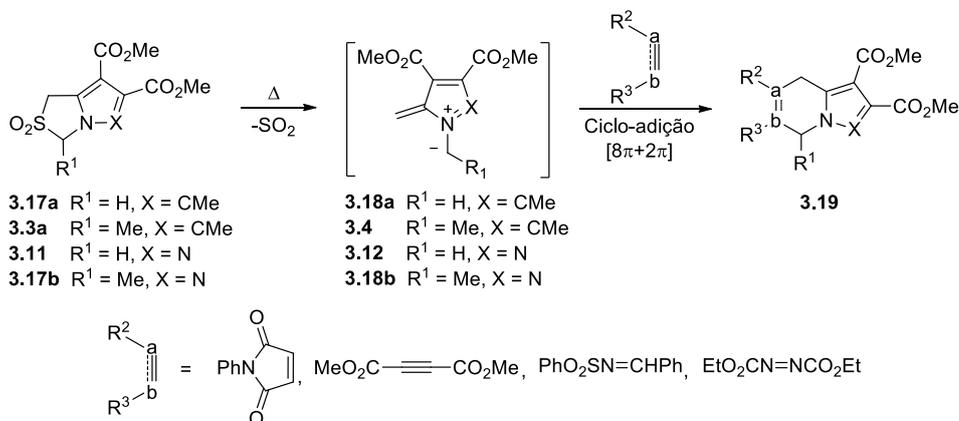


ESQUEMA 3.3

Posteriormente os aniões metil aza- e diazafulvénio despertaram o interesse do grupo de Química Orgânica da Universidade de Coimbra, levando-o a explorar a geração e reatividade deste tipo de sistemas dipolares conjugados. Tal como Storr e colaboradores, também Pinho e Melo e seus colaboradores puderam comprovar a geração de aniões metil 1-aza- e 1,2-diazafulvénio pela extrusão térmica de dióxido de enxofre de 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis e 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazóis, respetivamente, e isolar produtos resultantes da reatividade destes intermediários dipolares. Estes autores, além da termólise em solução e da pirólise rápida de vácuo, usaram também a irradiação por micro-ondas como método alternativo de termólise para gerar este tipo de intermediários reativos.

Pinho e Melo e colaboradores descreveram que tanto aniões metil azafulvénio como aniões metil diazafulvénio podem atuar como 1,7-dipolos na ciclo-adição  $[8\pi+2\pi]$ .<sup>3,4</sup> Contrariamente ao descrito anteriormente, Pinho e Melo e colaboradores demonstraram que estes dipolos reagem preferencialmente com dipolarófilos deficientes em electrões. Na verdade, os aniões metil 4,5-dimetoxicarbonil-1-azafulvénio **3.4** e **3.18a** e os 4,5-dimetoxicarbonil-1,2-diazafulvénio **3.12** e **3.18b** reagiram com dipolarófilos deficientes em electrões como *N*-fenilmaleimida, acetilenodicarboxilato de dimetilo, *N*-benzilidenobenzenossulfonamida e diazeno-1,2-dicarboxilato de dietilo originando exclusivamente ciclo-aductos resultantes da ciclo-adição  $[8\pi+2\pi]$  (Esquema 3.4). Por outro lado, o anião metil

diazafulvênio **3.12** na presença de bis(trimetilsilil)acetileno originou o respetivo 1,7-ciclo-adocto, confirmando assim os resultados obtidos por Storr e colaboradores.<sup>3a-d</sup>



ESQUEMA 3.4

Foi também demonstrado que aniões metil 1,2-diazafulvênio podem ser interceptados em reações de ciclo-adção  $[8\pi+2\pi]$  por esteroides, porfirinas e clorinas levando à formação de esteroides hexacíclicos quirais, clorinas e bacterioclorinas, respetivamente, que são moléculas de elevada importância em química medicinal (Figura 3.1).<sup>4</sup>

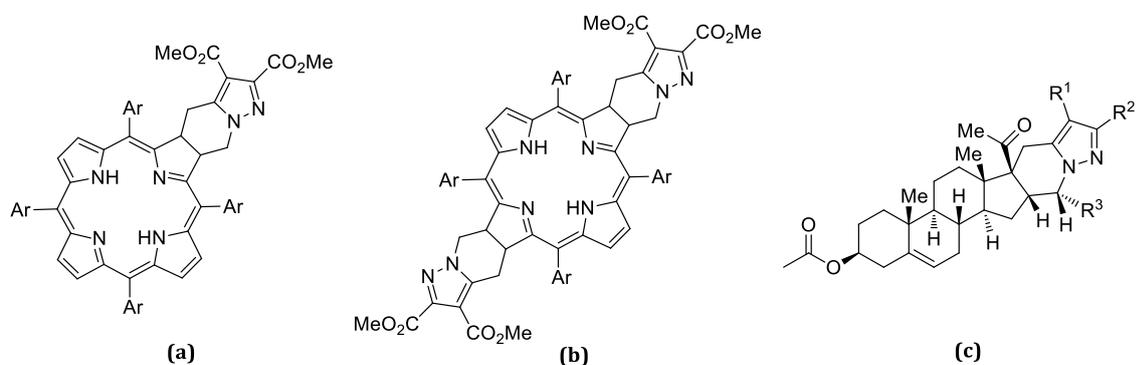
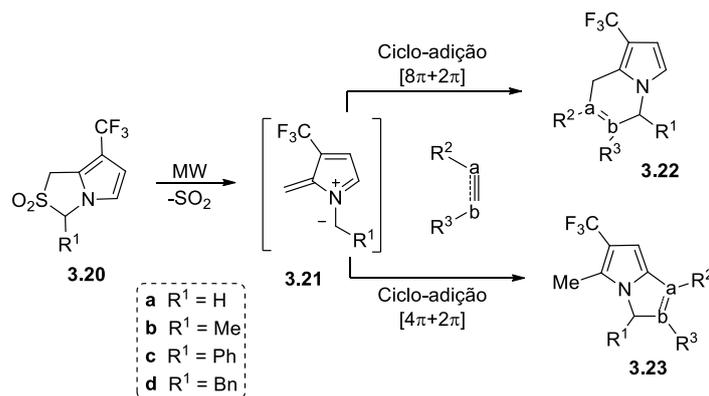


FIGURA 3.1 – Estrutura de clorinas (a), bacterioclorinas (b) e esteroides hexacíclicos quirais (c) obtidos a partir da ciclo-adção  $[8\pi+2\pi]$  de aniões metil 1,2-diazafulvênio.

Os resultados descritos mostram que aniões metil 1-aza- e 1,2-diazafulvênio, quando substituídos em C-4 e/ou C-5 com grupos carboxilato, participam exclusivamente em reações de ciclo-adção  $[8\pi+2\pi]$ .

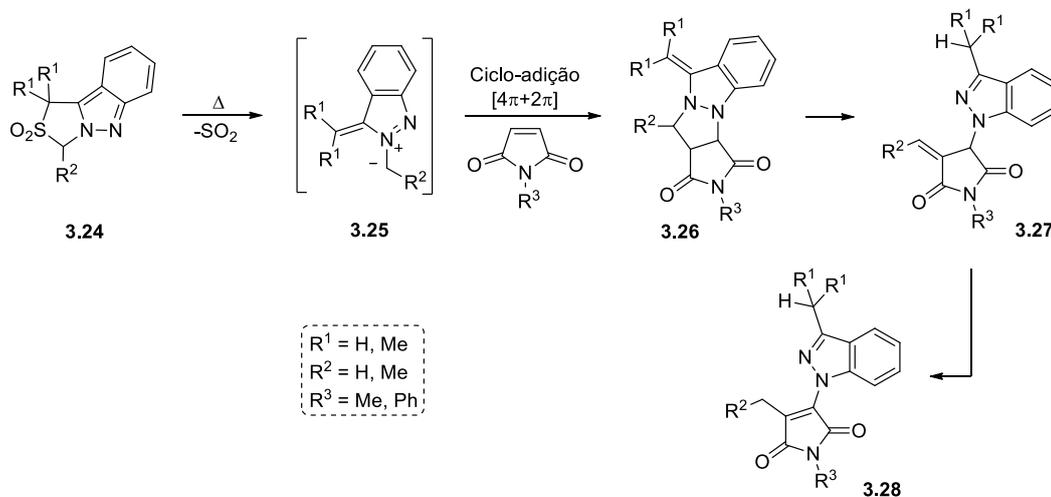
Por outro lado, aniões metil 5-trifluorometil-1-azafulvênio atuam quer como 1,3-dípolos quer como 1,7-dípolos nas reações de ciclo-adção intermolecular  $[4\pi+2\pi]$  e

$[8\pi+2\pi]$ , respetivamente (Esquema 3.5).<sup>5</sup> Foi descrito que os aniões metil 5-trifluorometil-1-azafulvénio **3.21** reagem com dipolarófilos deficientes em electrões, tais como *N*-fenil- e *N*-metilmaleimida, acetilenodicarboxilato de dimetilo e fenilpropiolato de etilo originando, na maioria dos casos, mistura dos 1,3- e 1,7-ciclo-aductos. Em algumas reações ocorreu a formação exclusiva do ciclo-aducto resultante da ciclo-adição 1,3-dipolar.



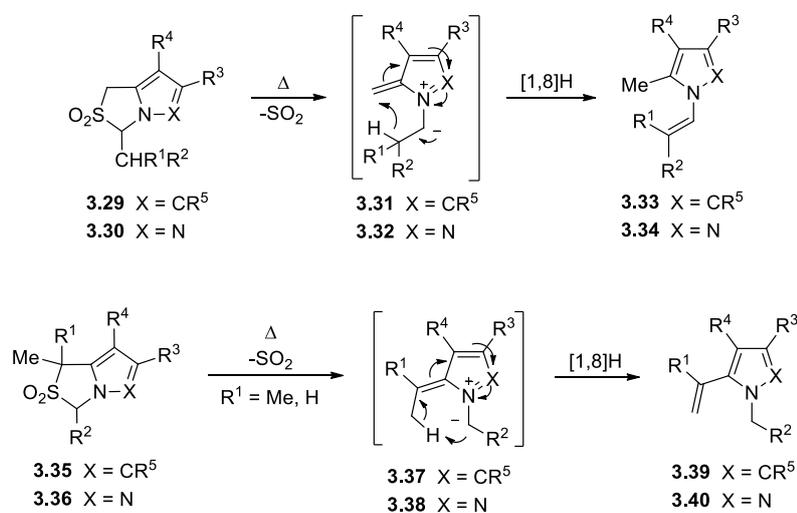
ESQUEMA 3.5

Recentemente, os mesmos autores descreveram que os aniões metil benzo-2,3-diazafulvénio **3.25**, quando na presença de *N*-fenil- e *N*-metilmaleimida, participam exclusivamente na ciclo-adição  $[4\pi+2\pi]$  levando à formação dos 1,3-ciclo-aductos **3.26**, que são convertidos nos respectivos indazóis **3.28** por abertura do anel pirazolidina, seguida da migração de um hidrogénio (Esquema 3.6).<sup>6</sup>



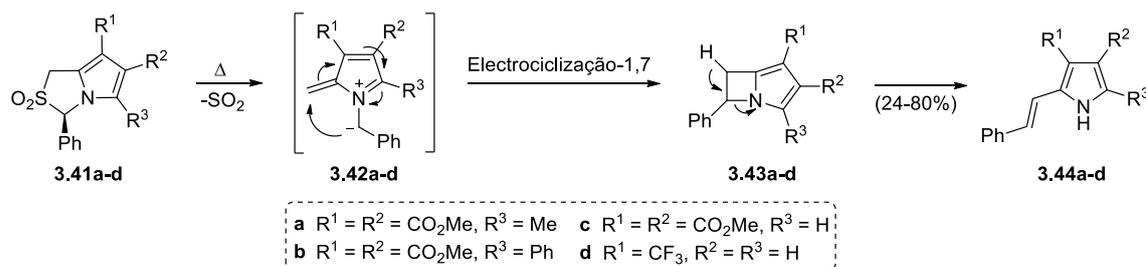
ESQUEMA 3.6

Aniões metil aza- e diazafulvênio, quando na ausência de dipolarófilos, participam em migrações sigmatrópicas [1,8]H ou na reação de electrociclização-1,7, dependendo do padrão de substituição em C-1 e C-7.<sup>3a-e,4c,5a-c,6,7a-d</sup> Aniões metil aza- e diazafulvênio, com substituintes do tipo CHR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> em C-1, sofrem migração sigmatrópica [1,8]H formando *N*-vinilpirróis **3.33** e *N*-vinilpirazóis **3.34**, respectivamente. Já os intermediários reativos substituídos em C-7 com um ou dois grupos metilo originam os *C*-vinilpirróis **3.39** e os *C*-vinilpirazóis **3.40**. A formação destes heterociclos ocorre em condições de termólise em solução, de pirólise rápida de vácuo e por irradiação de micro-ondas (Esquema 3.7).



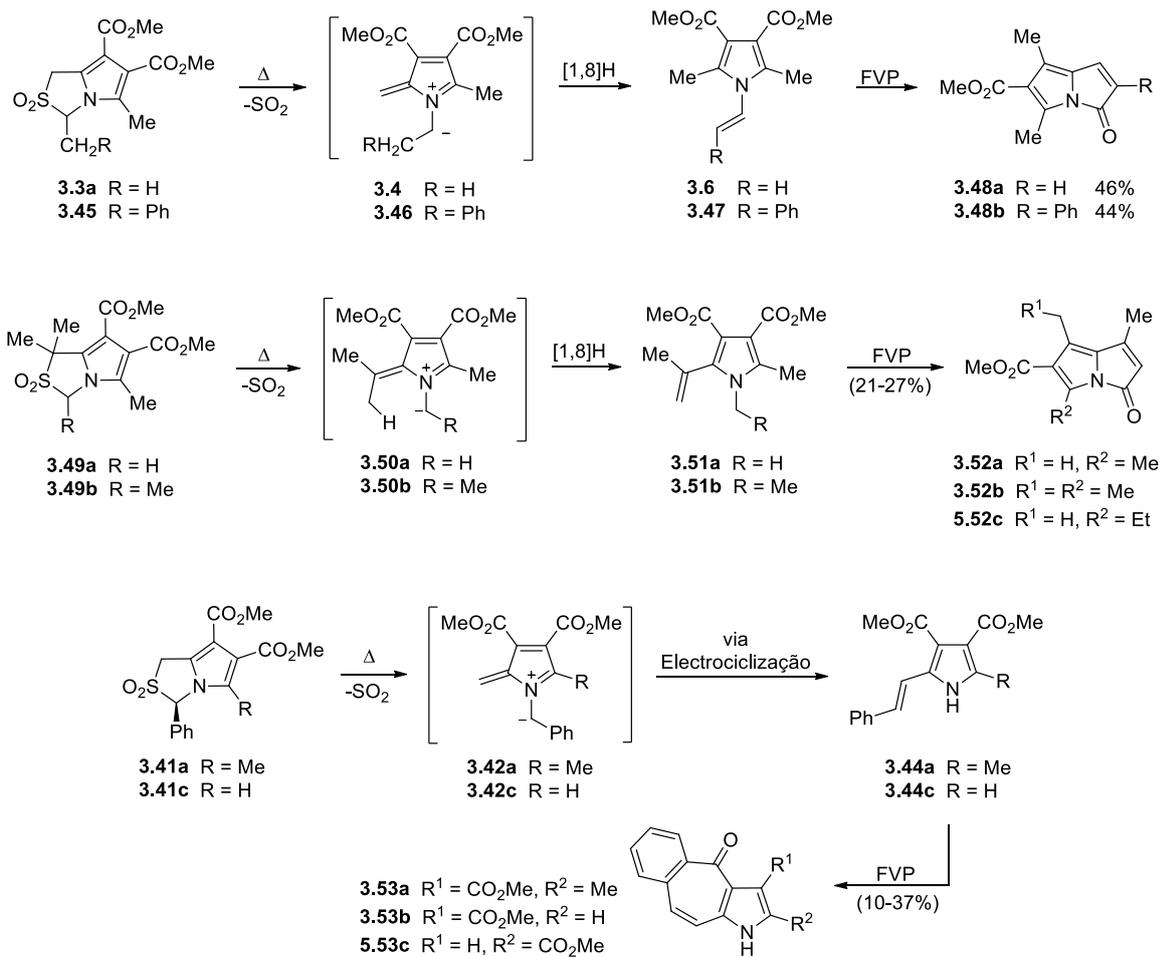
ESQUEMA 3.7

A reação de electrociclização-1,7 é outro tipo de reação pericíclica em que os aniões metil azafulvênio podem participar, quando substituídos com grupos arílicos em C-1. Pinho e Melo e colaboradores demonstraram que os aniões metil 4,5-dimetoxicarbonil- e 5-trifluorometil-1-azafulvênio **3.42**, substituídos em C-1 com o grupo fenilo, sofrem reação de electrociclização-1,7 formando os heterociclos bicíclicos **3.43**, que por abertura de anel originam os *C*-estiril-1*H*-pirróis **3.44** (Esquema 3.8).<sup>3c,5a,7a,7b</sup>



ESQUEMA 3.8

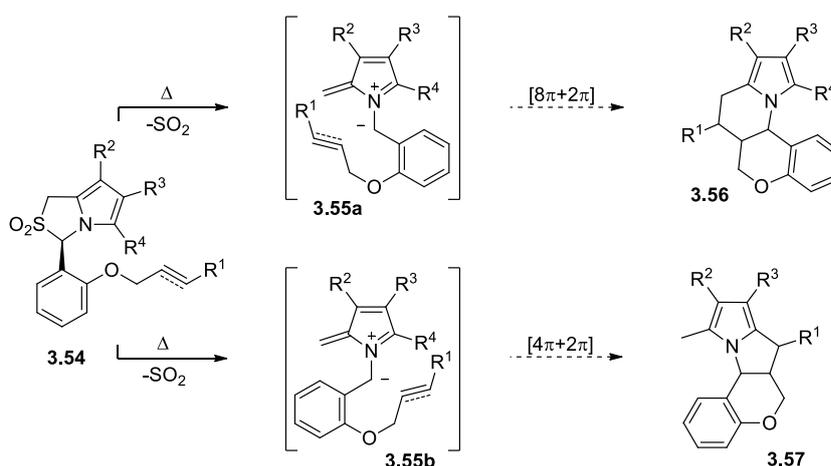
Os mesmos autores descreveram que, em condições de pirólise rápida de vácuo, aniões metil 4,5-dimetoxicarbonil-1-azafulvênio originam 5-oxo-pirrolizinas e 4-oxo-1,4-di-hidro-1-azabenzof]azulenos.<sup>7a-c</sup> Nestas condições, estes intermediários reativos sofrem migrações sigmatrópicas ou electrociclização-1,7 para originar os respectivos vinil-1*H*-pirróis **3.6**, **3.47** e **3.51** e estiril-1*H*-pirróis **3.44**, que através de sucessivos rearranjos são convertidos nas 5-oxo-pirrolizinas **3.48** e **3.52** e nos 4-oxo-1,4-di-hidro-1-azabenzof]azulenos **3.53**, respetivamente (Esquema 3.9). Em termólise em tubo selado apenas ocorre a formação dos vinil-1*H*-pirróis **3.6**, **3.47** e **3.51** e dos estiril-1*H*-pirróis **3.44**, mas quando estes são sujeitos a FVP são convertidos nos respetivos heterociclos.



ESQUEMA 3.9

### 3.2 – SÍNTESE DE 2,2-DIOXO-1*H*,3*H*-PIRROLO[1,2-*c*]TIAZÓIS

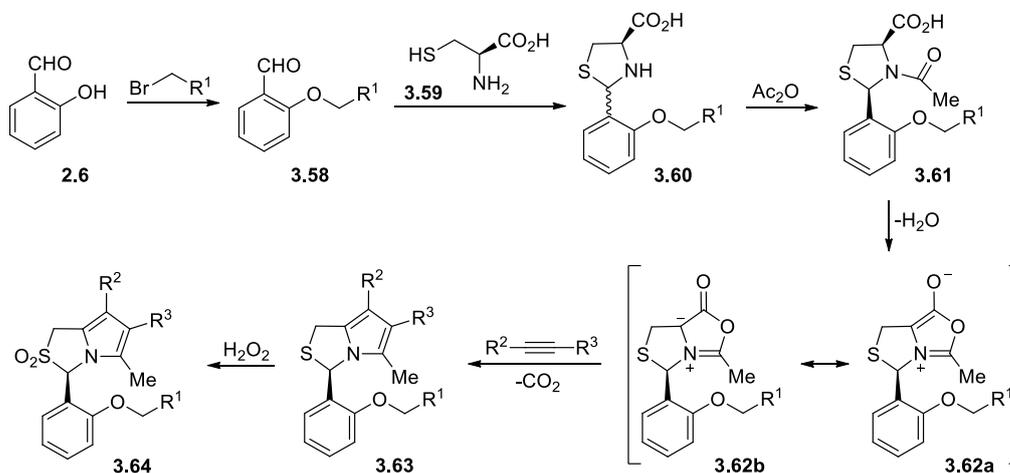
O estudo apresentado neste capítulo visou explorar a reatividade de aniões metil azafulvénio, nomeadamente a sua participação em reações de ciclo-adição intramolecular. Sendo estes intermediários reativos gerados a partir da eliminação queletrópica de SO<sub>2</sub> de 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis, e pretendendo que esses intermediários fossem interceptados em reações de ciclo-adição intramolecular, a primeira parte deste estudo consistiu na síntese de 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis, contendo cadeias laterais com ligações múltiplas no substituinte fenilo da posição 3. Os aniões metil azafulvénio gerados a partir destes compostos além do sistema dipolar possuem também uma ligação dupla ou tripla susceptível de atuar como dipolarófilo interno na ciclo-adição intramolecular [8π+2π] ou [4π+2π] (Esquema 3.10).



ESQUEMA 3.10

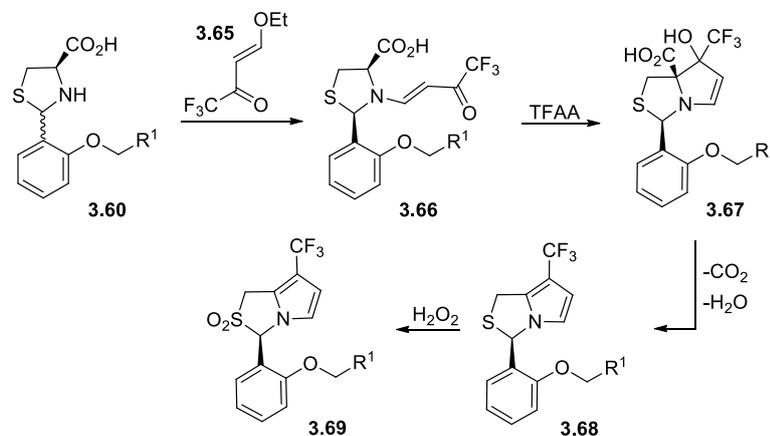
O Esquema 3.11 apresenta a estratégia sintética adotada para a síntese dos 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis-6-carboxilato. Inicialmente, os aldeídos **3.58**, preparados a partir da reação de alquilação do salicilaldeído (**2.6**) com brometos de alquilo, sofrem reação de condensação com *L*-cisteína (**3.59**) originando as tiazolidinas **3.60**, como mistura de diastereoisómeros. O aquecimento a refluxo das tiazolidinas **3.60** em anidrido acético, na presença de dipolarófilos, permite obter os 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis **3.63**. Nestas condições de reação as tiazolidinas **3.60** são aciladas *in situ* com anidrido acético originando as *N*-acetil-tiazolidinas **3.61** de forma diastereosseletiva, que por ciclo-desidratação geram os 5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*c*][1,3]oxazol-4-*io*-1-olatos **3.62**. Estas espécies mesoiónicas atuam como 1,3-dipolos na reação de

ciclo-adição 1,3-dipolar intermolecular com os dipolarófilos acetilênicos originando os ciclo-aductos quirais **3.63**, depois da eliminação de dióxido de carbono do ciclo-aducto inicialmente formado. Finalmente, os pirrolo[1,2-*c*]tiazóis **3.63** são convertidos nas respectivas sulfonas **3.64** por oxidação catalítica com peróxido de hidrogênio.



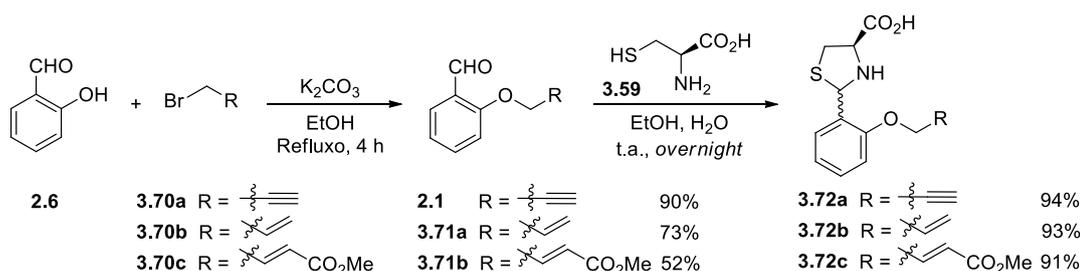
ESQUEMA 3.11

Os 2,2-dioxo-7-trifluorometil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis foram preparados seguindo uma estratégia sintética diferente (Esquema 3.12). Partindo das tiazolidinas **3.60**, e por reação de adição-eliminação com 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona (**3.65**), são obtidas as *N*-(3-trifluorometil-3-oxo-propenil)tiazolidinas **3.66**. Estas na presença de anidrido trifluoroacético sofrem reação de ciclização originando os heterociclos bicíclicos **3.67**, que são convertidos nos 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis **3.68** por descarboxilação e desidratação. A oxidação dos 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis **3.68** origina as respectivas sulfonas **3.69**.



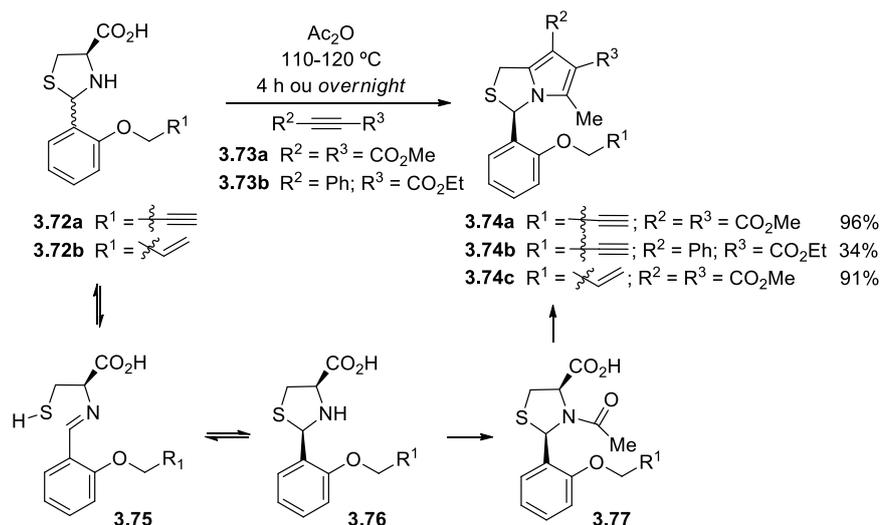
ESQUEMA 3.12

Inicialmente foram preparados vários aldeídos aromáticos substituídos na posição 2 com cadeias alquílicas insaturadas, susceptíveis de atuar como dipolarófilos internos. Os aldeídos **2.1** e **3.71** foram obtidos a partir da reação de alquilação do salicilaldeído (**2.6**) com os respectivos brometos de alquilo **3.70** a refluxo de etanol, na presença de carbonato de potássio. A condensação dos aldeídos **2.1** e **3.71** com *L*-cisteína (**3.59**) levou à formação dos ácidos 1,3-tiazolidina-4-carboxílico **3.72**, como mistura de diastereoisómeros, com rendimentos elevados (Esquema 3.13).



ESQUEMA 3.13

Os 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis **3.74** foram preparados por aquecimento da solução das tiazolidinas **3.72** em anidrido acético, na presença dos respectivos dipolarófilos (Esquema 3.14). As reações das tiazolidinas **3.72a** e **3.72b** com acetilendicarboxilato de dimetilo (**3.73a**) levaram à formação dos pirrolo[1,2-*c*]tiazóis **3.74a** e **3.74c** com 96% e 91% de rendimento, respetivamente. Por outro lado, o pirrolo[1,2-*c*]tiazole **3.74b** foi obtido como único regioisómero, a partir da reação da tiazolidina **3.72a** com o dipolarófilo assimétrico fenilpropiolato de etilo (**3.73b**). Os compostos **3.74** foram obtidos como únicos enantiómeros com configuração *R* no carbono C-3, tal como descrito para outros pirrolo[1,2-*c*]tiazóis.<sup>7b</sup> A seletividade observada nestas reações pode ser explicada considerando que durante a *N*-acilação as tiazolidinas **3.72** sofrem epimerização, ou seja, inversão seletiva no carbono C-2, num processo que envolve a abertura de anel com formação da base de Schiff correspondente **3.75**, sendo obtido no final da acilação um único diastereoisómero. Por outro lado, a presença do grupo acetilo na posição 3 das *N*-acil-tiazolidinas **3.77** impede que ocorra epimerização nas mesmas, permitindo assim a obtenção dos enantiómeros **3.74** puros. Nesta reação a quiralidade do carbono C-4 da tiazolidina é perdida, enquanto que a quiralidade no carbono C-2 (C-3 no pirrolo[1,2-*c*]tiazole) é mantida (Esquema 3.14).



ESQUEMA 3.14

A estrutura do composto **3.74b** foi determinada com base nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e espectros bidimensionais HMQC, HMBC e NOESY (400 MHz). As atribuições dos respectivos sinais de ressonância estão apresentadas na Tabela 3.1.

 TABELA 3.1 – Atribuições de sinais de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **3.74b**.

Posição	$\delta$ (ppm) RMN $^1\text{H}$	$\delta$ (ppm) RMN $^{13}\text{C}$
23	1.10 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H)	14.1
18	2.27 (s, 3H)	12.2
17	2.53 (sl, 1H)	76.1
1	3.90 (d, $^2J = 13.2$ Hz, 1H)	27.5
	4.20 (d, $^2J = 13.2$ Hz, 1H)	
22	4.09-4.16 (m, 2H)	59.4
15	4.79 (sl, 2H)	56.3
Ar	6.57 (d, $^3J = 7.2$ Hz, 1H)	125.1
3	6.61 (s, 1H)	58.6
Ar	6.91-6.94 (m, 1H)	122.0
Ar	7.04 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H)	112.4
Ar	7.24-7.38 (m, 6H)	126.2
		127.6
		129.5
		129.6
16	-	78.2
5	-	114.6
7	-	117.8
8	-	130.0
6	-	132.1
7a	-	132.4
24	-	135.6
9	-	153.6
19	-	165.6

O espectro de RMN protônico do composto **3.74b** (Figura 3.2) apresenta dois dubletos com desvio químico de 3.90 ppm e 4.20 ppm, correspondentes aos prótons do grupo metileno do anel tiazolidina (H-1). No mesmo espectro, o singlete observado a 2.27 ppm corresponde aos prótons do grupo metilo 18, e o singlete com o desvio químico de 6.61 ppm foi atribuído como sendo o próton H-3.

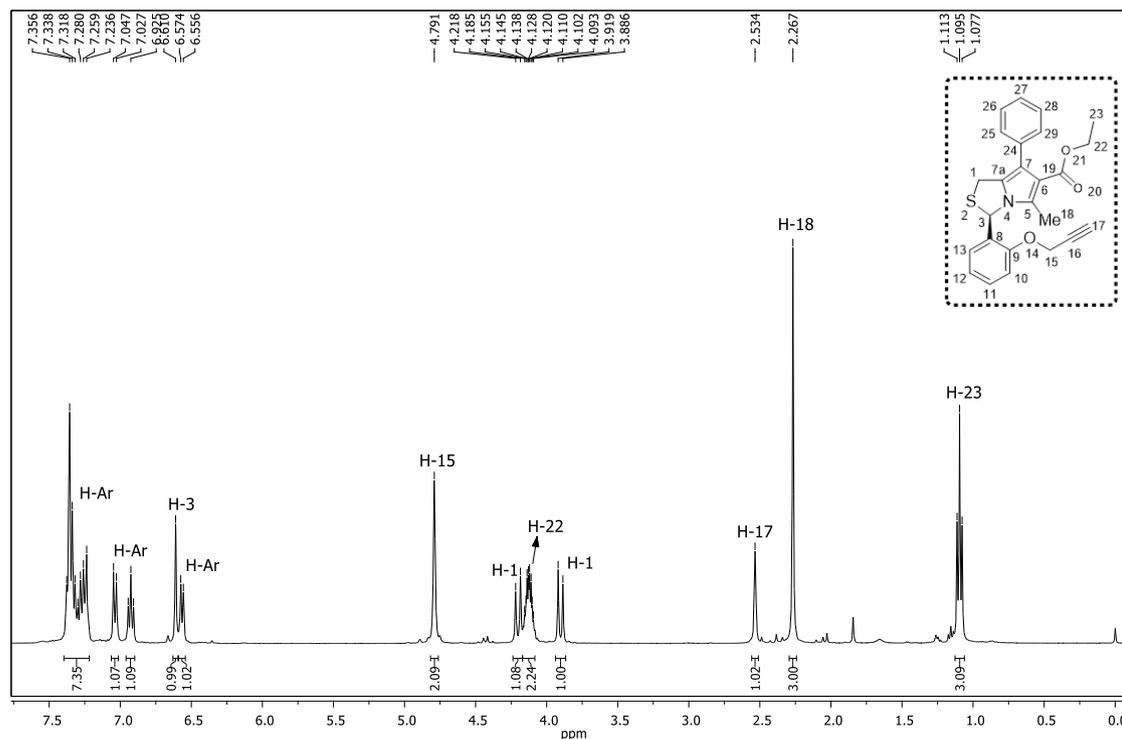


FIGURA 3.2 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **3.74b** ( $\text{CDCl}_3$ ).

Na Figura 3.3 estão representadas as principais interações observadas nos espectros de HMBC e NOESY do pirrolo[1,2-*c*]tiazole **3.74b**. No espectro de HMBC foi observado que os prótons H-18 do grupo metilo têm correlação com os carbonos C-5 (114.6 ppm) e C-6 (132.1 ppm) e com o carbono carbonílico do grupo éster com desvio químico de 165.6 ppm. Por outro lado, os prótons do grupo fenilo correlacionam com o carbono C-7 (117.8 ppm). A partir do mesmo espectro foi possível atribuir os carbonos quaternários com desvios químicos de 117.8 ppm e 132.1 ppm como sendo os carbonos C-7 e C-6, respectivamente, uma vez que se observou correlação entre o carbono C-7 e os prótons H-1 do grupo metileno, mas entre estes prótons e o carbono C-6 não se verificou qualquer correlação. Finalmente, no espectro NOESY foi possível observar pico cruzado entre os prótons do grupo metileno (H-1) e prótons do grupo fenilo.

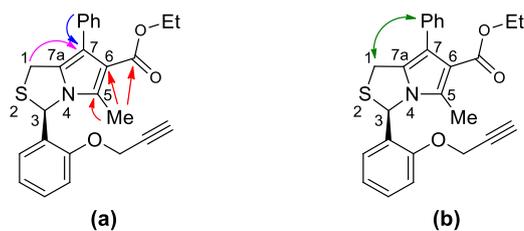
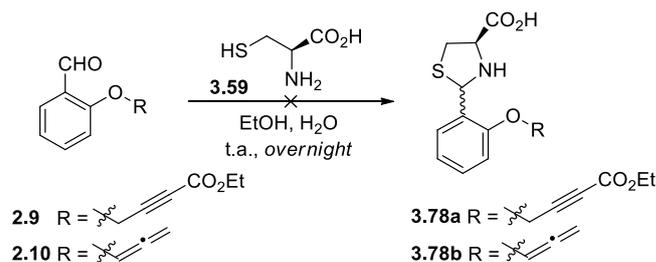


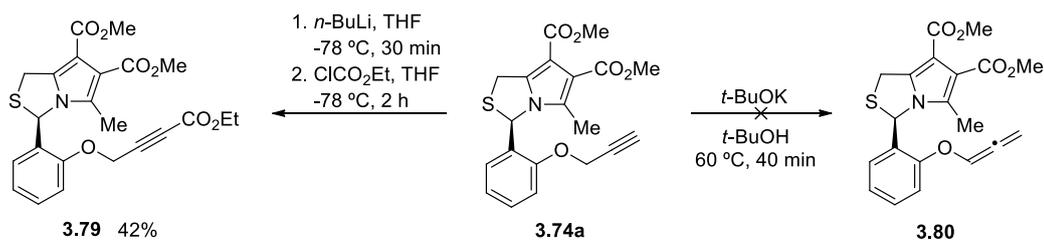
FIGURA 3.3 – Principais correlações observadas nos espectros HMBC (a) e NOESY (b) do 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **3.74b**.

Procedeu-se também à tentativa de síntese das tiazolidinas **3.78a** e **3.78b** incorporando uma ligação tripla ativada e um aleno, respetivamente, no entanto sem sucesso (Esquema 3.15). A estratégia de síntese consistiu em promover a condensação dos aldeídos **2.9** e **2.10**, sintetizados tal como descrito no capítulo 2, com *L*-cisteína (**3.59**). Em ambas as reações foi isolado um sólido, no entanto, por análise de RMN  $^1\text{H}$  não foi possível identificar o produto esperado em nenhuma das amostras.



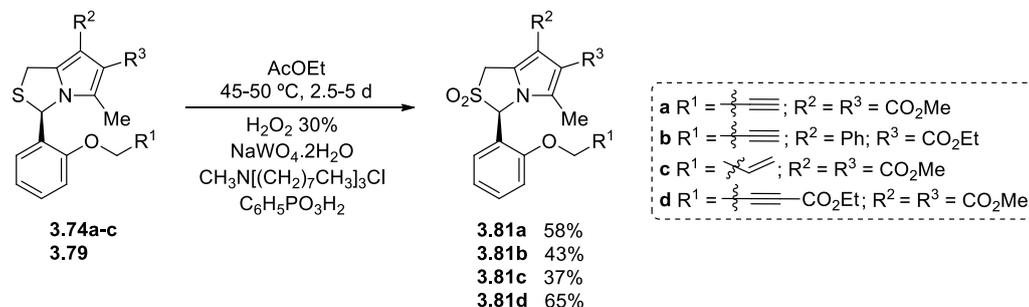
ESQUEMA 3.15

Uma vez que as tentativas para sintetizar as tiazolidinas **3.78** foram infrutíferas, optou-se por uma estratégia alternativa para tentar obter pirrolo[1,2-*c*]tiazóis contendo um alquino ativado ou um aleno (Esquema 3.16). Seguindo um procedimento descrito na literatura,<sup>8</sup> procedeu-se à funcionalização da ligação tripla terminal com um grupo carboxilato do 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **3.74a**. Esta reação consistiu no tratamento do composto **3.74a** com *n*-butil-lítio a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , seguido da reação com cloroformato de etilo que permitiu obter o 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **3.79** com um rendimento de 42%. Por outro lado, foi tentada a isomerização da ligação tripla a aleno do composto **3.74a**, modificando um procedimento conhecido para a isomerização de alquinos.<sup>9</sup> Contudo, o aquecimento a  $60\text{ }^\circ\text{C}$  de uma solução do pirrolo[1,2-*c*]tiazole **3.74a** em *t*-BuOH, na presença de *tert*-butóxido de potássio, não originou o produto esperado **3.80**, levando apenas a uma mistura de produtos de degradação.



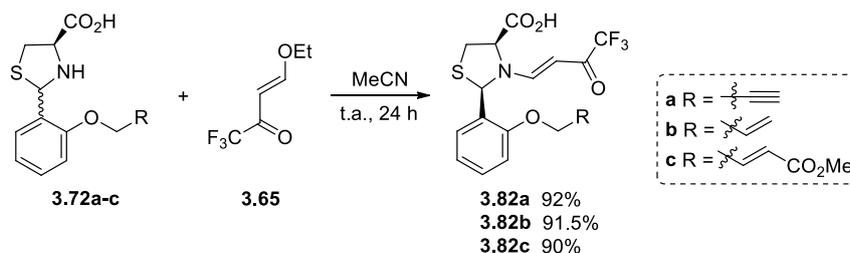
ESQUEMA 3.16

Finalmente, a oxidação dos 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis **3.74** e **3.79** com peróxido de hidrogénio, na presença de tungstato de sódio, levou à formação dos 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis **3.81** com rendimentos a variar entre 37 e 65% (Esquema 3.17). No caso específico da síntese da sulfona **3.81a** foi observada a formação do correspondente sulfóxido em quantidade vestigial.



ESQUEMA 3.17

Foram também preparados 2,2-dioxo-7-trifluorometil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis seguindo um método geral descrito na literatura,<sup>5a</sup> e conforme ilustrado anteriormente no Esquema 3.12. As *N*-(3-trifluorometil-3-oxo-propenil)tiazolidinas **3.82** foram preparadas com excelentes rendimentos a partir da reação de adição-eliminação das tiazolidinas **3.72** com a 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona (**3.65**) (Esquema 3.18).



ESQUEMA 3.18

À temperatura ambiente, os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  das tiazolidinas **3.82** mostram a presença de dois rotâmeros, facto que foi corroborado com a realização dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto **3.82a** a 100 °C, onde se observa um único conjunto de sinais (Figuras 3.4 e 3.5). De salientar que esta reação é diastereosseletiva, sendo obtido um único diastereoisómero com configuração *R* em C-2 e C-4.

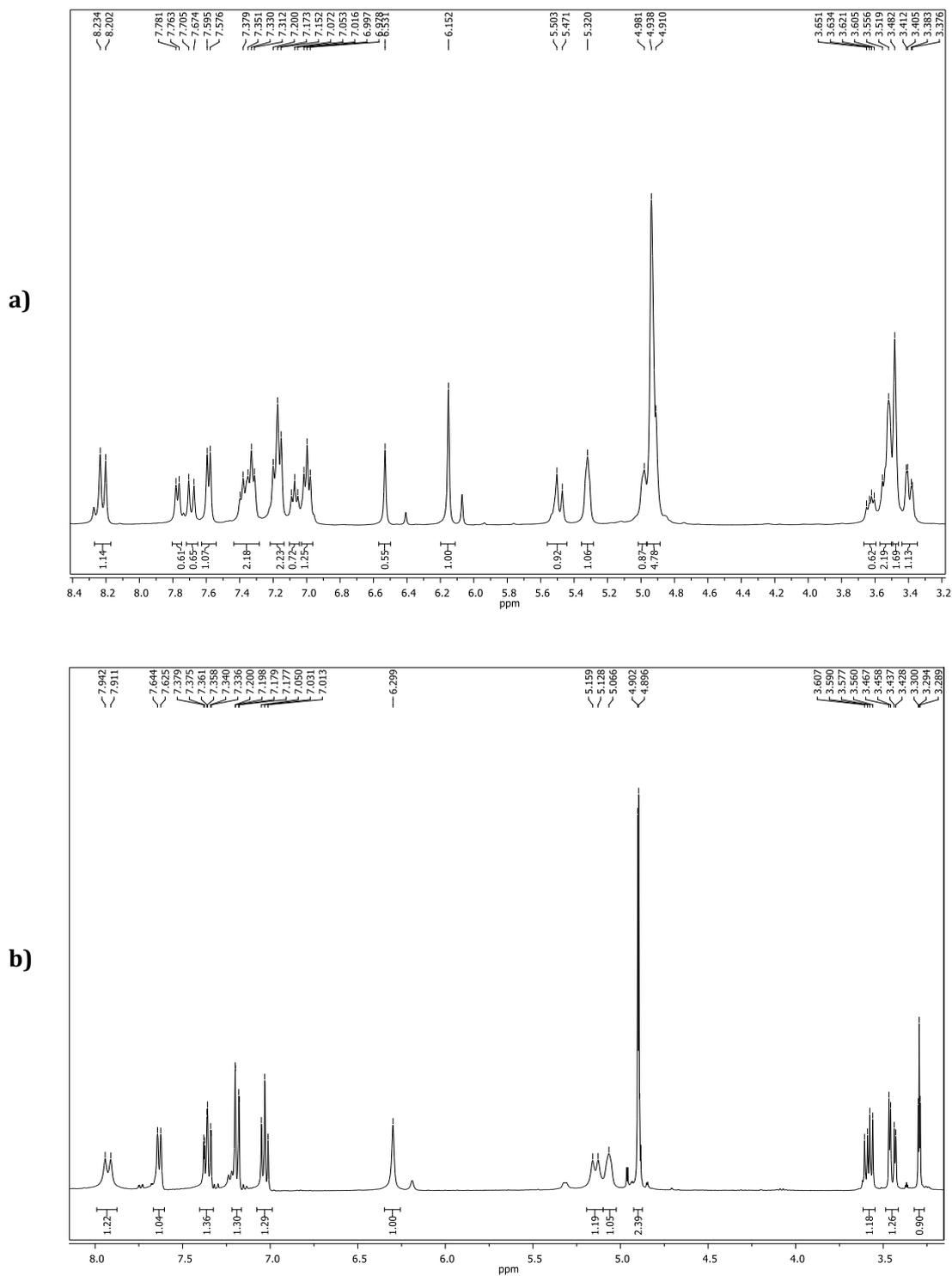


FIGURA 3.4 – Expansão dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  a 25 °C (a) e a 100 °C (b) da tiazolidina **3.82a**.

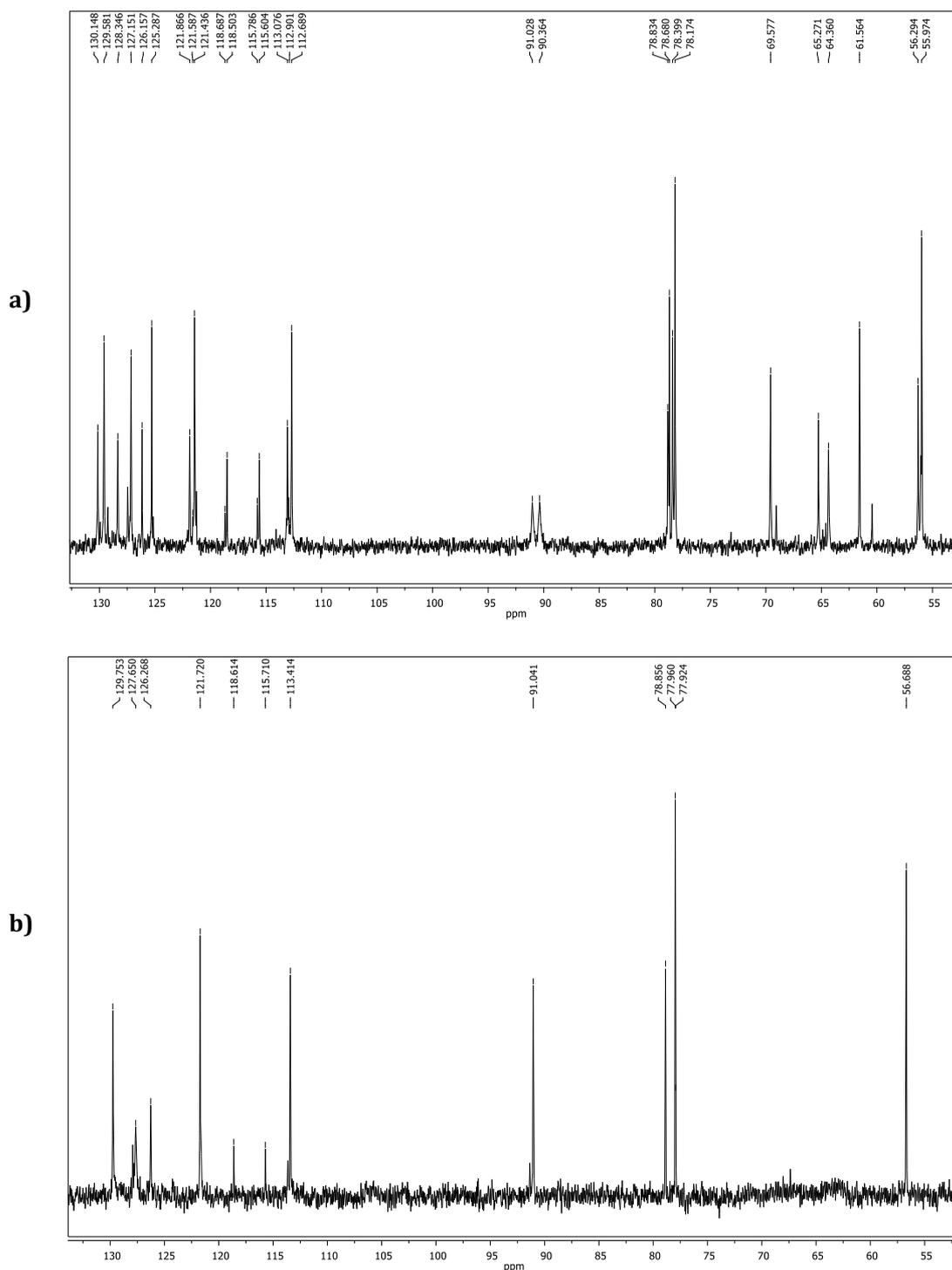
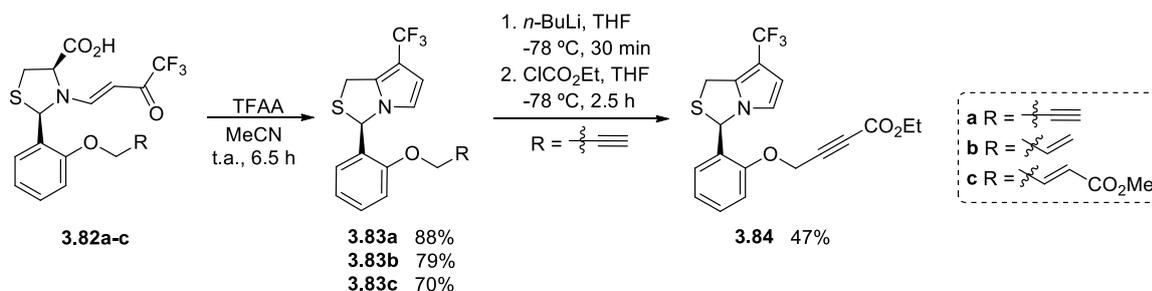


FIGURA 3.5 – Expansão dos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  a 25 °C (a) e a 100 °C (b) da tiazolidina **3.82a**.

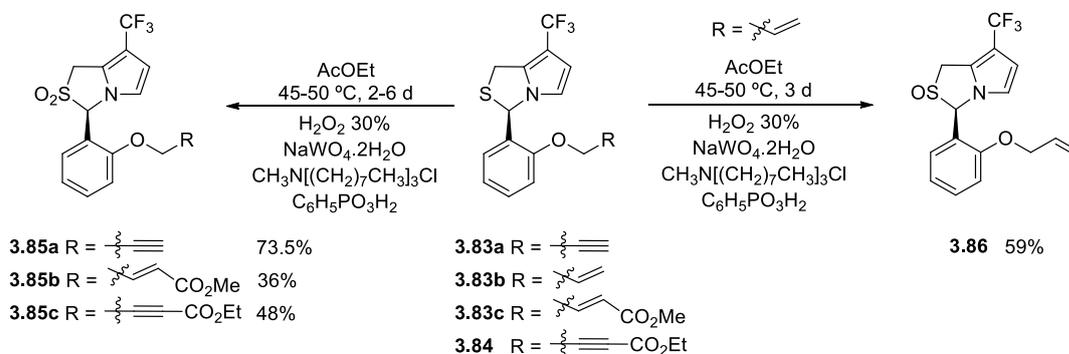
Os 7-trifluorometil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis **3.83** foram preparados a partir da reação de ciclização das *N*-(3-trifluorometil-3-oxo-propenil)tiazolidinas **3.82**, na presença de anidrido trifluoroacético à temperatura ambiente, e foram obtidos como únicos enantiômeros com bons rendimentos (70 a 88%). A estereoquímica dos compostos **3.83** foi estabelecida por comparação com a estrutura do

(*R*)-3-fenil-7-trifluorometil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole, preparado pelo mesmo método e cuja configuração absoluta em C-3 foi inequivocamente determinada por cristalografia de raios-X.<sup>5a</sup> O tratamento do composto **3.83a** com *n*-butil-lítio a -78 °C, seguido da reação com cloroformato de etilo permitiu obter o 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **3.84**, incorporando uma ligação tripla ativada, com 47% de rendimento (Esquema 3.19).



ESQUEMA 3.19

Por fim, foram preparados os 2,2-dioxo-7-trifluorometil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis **3.85** por oxidação catalítica dos pirrolo[1,2-*c*]tiazóis **3.83** e **3.84** com peróxido de hidrogênio (Esquema 3.20). O aquecimento dos compostos **3.83** e **3.84** com o oxidante, na presença de tungstato de sódio, levou à formação exclusiva das sulfonas **3.85** com rendimentos moderados a bons (36 a 73.5%). Partindo do composto **3.83b** não foi possível obter a sulfona esperada, tendo sido isolado o sulfóxido correspondente **3.86** como único produto, com rendimento de 59%. Com o intuito de favorecer a formação da respectiva sulfona, ao fim de dois dias de reação foi adicionada nova quantidade de peróxido de hidrogênio e de catalisador, contudo ao fim de três dias de reação não havia qualquer evidência de formação da sulfona esperada.

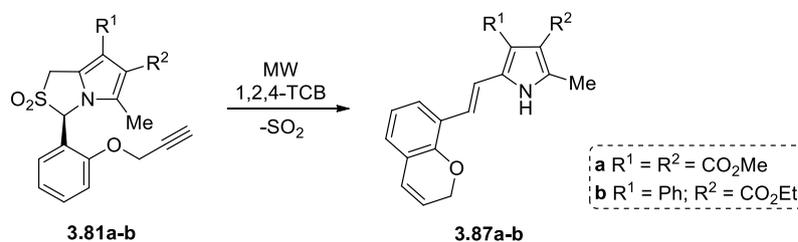


ESQUEMA 3.20

### 3.3 – REAÇÕES PERICÍCLICAS DE ANIÕES METIL 1-AZAFULVÊNIO INCORPORANDO DIPOLARÓFILOS INTERNOS

O estudo da reatividade de aniões metil azafulvênio incorporando dipolarófilos internos foi iniciado explorando a termólise das sulfonas **3.81a** e **3.81b** em condições de irradiação por micro-ondas (Tabela 3.2). A sulfona **3.81a** foi irradiada a 240 e 250 °C durante 10 minutos originando o 2-[2-(2*H*-cromen-8-il)vinil]-1*H*-pirrole **3.87a** com rendimento de 44 e 47%, respectivamente (Reações 1 e 2). Com o mesmo tempo de reação, mas aumentando a temperatura para 260 °C, o produto **3.87a** foi obtido com rendimento inferior e numa forma impura (Reação 3). A irradiação por micro-ondas da sulfona **3.81a** a 240 °C durante 15 minutos permitiu melhorar o rendimento da síntese do 1*H*-pirrole **3.87a** para 54% (Reação 4). Em todas estas reações foi possível identificar o isômero *Z* do composto **3.87a**, mas sempre em quantidade vestigial. Quando irradiada a 240 °C durante 15 minutos, a sulfona **3.81b** originou o 2-[2-(2*H*-cromen-8-il)vinil]-1*H*-pirrole **3.87b** com 18% de rendimento (Reação 5). Foi possível aumentar ligeiramente o rendimento da síntese do 1*H*-pirrole **3.87b** (21%) irradiando a sulfona **3.81b** a 260 °C durante 10 ou 15 minutos (Reações 6 e 7).

TABELA 3.2 – Síntese dos 2-[2-(2*H*-cromen-8-il)vinil]-1*H*-pirróis **3.87**.



Reação	Sulfona	Condições de reação	Rendimento isolado (%)
1	<b>3.81a</b>	240 °C, 10 min	<b>3.87a</b> , 44
2	<b>3.81a</b>	250 °C, 10 min	<b>3.87a</b> , 47
3	<b>3.81a</b>	260 °C, 10 min	<b>3.87a</b> , <34
4	<b>3.81a</b>	240 °C, 15 min	<b>3.87a</b> , 54
5	<b>3.81b</b>	240 °C, 15 min	<b>3.87b</b> , 18
6	<b>3.81b</b>	260 °C, 10 min	<b>3.87b</b> , 21
7	<b>3.81b</b>	260 °C, 15 min	<b>3.87b</b> , 21

A estrutura do 2-[2-(2*H*-cromen-8-il)vinil]-1*H*-pirrole **3.87a** foi determinada por cristalografia de raios-X (Figura 3.6). Este composto cristalizou como prismas incolores no sistema ortorrômbico dentro do grupo espacial *Pbca*, mostrando uma molécula por unidade assimétrica. A estrutura apresenta uma conformação *E* em torno da ligação

dupla C6-C7, e todas as distâncias e ângulos estão de acordo com os valores espectáveis para compostos semelhantes.<sup>10</sup>

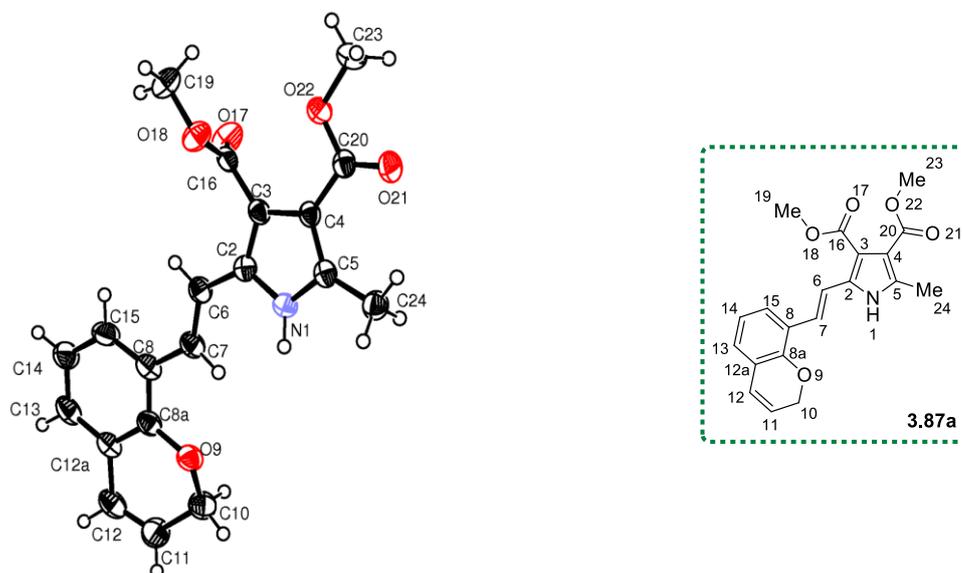
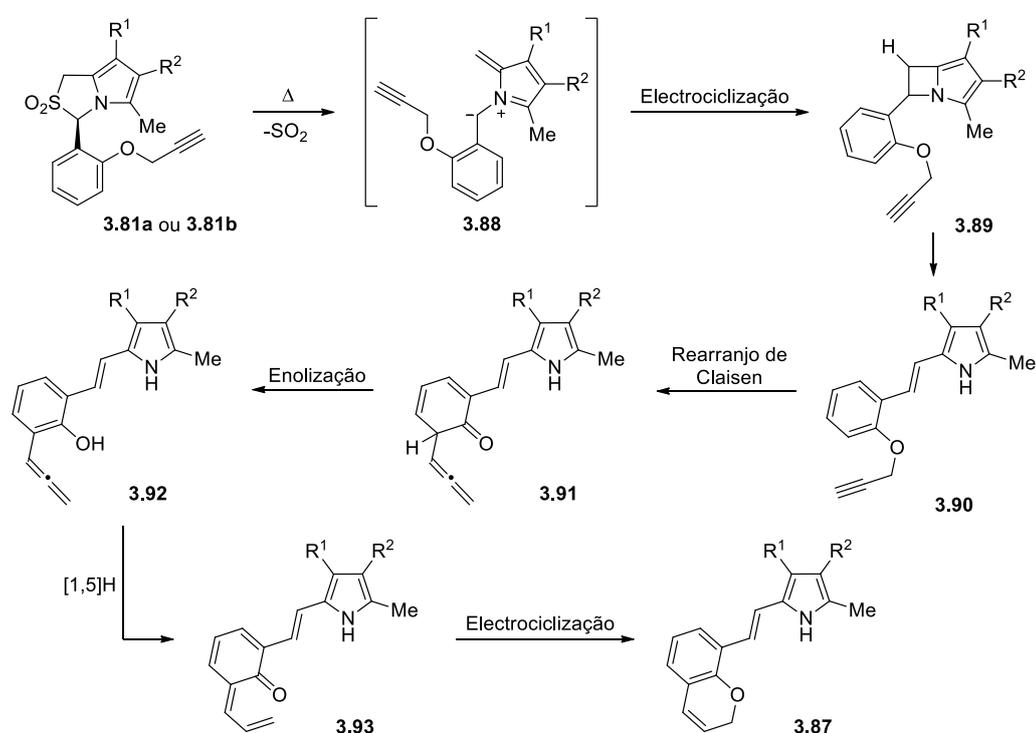


FIGURA 3.6 – Estrutura do 2-[2-(2*H*-cromen-8-il)vinil]-1*H*-pirrole **3.87a** determinada por cristalografia de raios-X.

No Esquema 3.21 está ilustrado o mecanismo proposto para a síntese dos 2-[2-(2*H*-cromen-8-il)vinil]-1*H*-pirróis **3.87**. Os aniões metil 1-azafulvênio **3.88** são gerados por extrusão térmica de SO<sub>2</sub> das sulfonas **3.81a** e **3.81b**. Estes intermediários reativos sofrem electrociclização-1,7, seguida de abertura de anel para originar os *C*-estiril-1*H*-pirróis **3.90**, tal como observado para outros 3-*aril*-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis.<sup>3c,5a,7a,7b</sup> Os *C*-estirilpirróis **3.90**, que possuem um éter fenílico e propargílico na sua estrutura, são convertidos nos produtos finais **3.87** num processo que envolve inicialmente o rearranjo de Claisen do substituinte éter fenílico e propargílico formando os alenos **3.91**. Os compostos **3.91** sofrem enolização, seguida da migração sigmatrópica [1,5]H levando aos pirróis **3.93**. Estes por sua vez originam os produtos finais, os 2-[2-(2*H*-cromen-8-il)vinil]-1*H*-pirróis **3.87**, via reação de electrociclização.

Como apresentado no capítulo 1 (secção 1.2.1), a ciclização térmica de éteres arílicos e propargílicos tem sido descrita ao longo dos anos por vários autores, como uma estratégia para a síntese de derivados de cromenos, incluindo síntese de produtos naturais bioativos.<sup>11</sup> Recentemente, Lee e colaboradores apresentaram estudos teóricos, utilizando métodos DFT, do rearranjo de éteres arílicos e propargílicos a cromenos.<sup>12</sup> Os

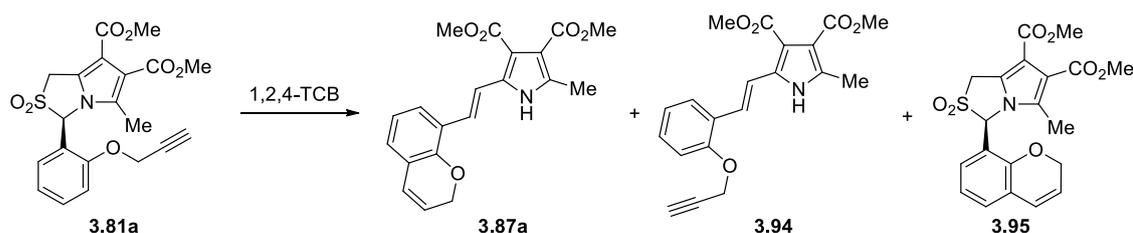
autores verificaram que a via mais favorável envolve inicialmente a migração sigmatrópica [3,3], seguida da transferência de um próton. Por fim, a migração sigmatrópica [1,5]H precede a ciclização que origina o cromeno. Os cálculos demonstraram que a migração sigmatrópica [3,3] é o passo determinante do processo de síntese do cromeno, e que a transferência de próton intermolecular é energeticamente mais favorável que a transferência de próton intramolecular. Os resultados obtidos nestes estudos confirmam a proposta mecanística apresentada para a conversão dos *C*-estiril-1*H*-pirróis **3.90** nos 2-[2-(2*H*-cromen-8-il)vinil]-1*H*-pirróis **3.87**.



ESQUEMA 3.21

No mecanismo apresentado para a síntese dos compostos **3.87** pressupõe-se que os *C*-estiril-1*H*-pirróis **3.90** sejam intermediários na síntese dos 2-[2-(2*H*-cromen-8-il)vinil]-1*H*-pirróis **3.87**. Desta forma, com o objectivo de isolar este intermediário, foi estudada a termólise da sulfona **3.81a** sob irradiação de micro-ondas a temperaturas mais baixas (Tabela 3.3, Reações 1-4). A irradiação da sulfona **3.81a** a 200 °C durante 20 minutos permitiu isolar o *C*-estirilpirrole **3.94**, embora com rendimento muito baixo (4%) (Reação 1). O aumento da temperatura de reação para 210 °C levou novamente à formação do produto alvo **3.94**, juntamente com o

2-[2-(2*H*-cromen-8-il)vinil]-1*H*-pirrole **3.87a** como uma mistura inseparável e em quantidade vestigial, mas foi obtido também um produto inesperado, o 3-(cromen-8-il)-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **3.95** com 24% de rendimento (Reação 2). A formação deste heterociclo ocorre via rearranjo de Claisen do éter fenílico e propargílico presente na sulfona **3.81a**, tal como na síntese do 1*H*-pirrole **3.87a**. Estes resultados mostram que a eliminação de SO<sub>2</sub> por irradiação de micro-ondas a 200-210 °C é muito desfavorável, o que permitiu a formação, e posterior isolamento, do 3-(2*H*-cromen-8-il)-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **3.95**. Foi estudada ainda a irradiação do composto **3.81a** a 220 e 230 °C durante 10 minutos, e que levou à formação da sulfona **3.95**, juntamente com a mistura dos 1*H*-pirróis **3.87a** e **3.94**, com rendimento global de 58 e 64%, respectivamente (Reações 3 e 4). A formação dos 1*H*-pirróis **3.87a** e **3.94** nestas condições, vem mostrar que a extrusão de dióxido de enxofre a estas temperaturas já é mais favorável, permitindo assim a geração do anião metil 1-azafulvênio. Todos estes resultados vêm reforçar o mecanismo proposto para a síntese dos 2-[2-(2*H*-cromen-8-il)vinil]-1*H*-pirróis **3.87**. Foi explorada também a termólise em tubo selado a 220 e 250 °C da sulfona **3.81a** (Tabela 3.3, Reações 5-7). Em todas as condições testadas foi obtida a sulfona **3.95** com rendimentos a variar entre 24 e 34%, no entanto ocorreu também a formação dos 1*H*-pirróis **3.87a** e **3.94** em quantidades vestigiais. Mais uma vez, nestas condições reacionais, a geração do anião metil azafulvênio pela extrusão térmica de SO<sub>2</sub> é muito desfavorável. Em todas as reações estudadas, o 3-(2*H*-cromen-8-il)-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **3.95** foi isolado como mistura com a sulfona de partida **3.81a**, no entanto foi possível obter uma amostra pura que permitiu caracterizar convenientemente o composto **3.95**.

TABELA 3.3 – Termólises do 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **3.81a**.

Reação	Condições de reação	Rendimento isolado (%)		
		3.87a	3.94	3.95 <sup>a,b</sup>
1	MW, 200 °C, 20 min	-	4	-
2	MW, 210 °C, 20 min	vestigial	vestigial	24
3	MW, 220 °C, 10 min	27 (64:36) <sup>b</sup>		31
4	MW, 230 °C, 10 min	46 (74:26) <sup>b</sup>		18
5	Tubo selado, 220 °C, 5 h	vestigial	vestigial	34
6	Tubo selado, 250 °C, 1 h	vestigial	vestigial	24
7	Tubo selado, 250 °C, 3 h	vestigial	vestigial	25

<sup>a</sup>Obtido juntamente com a sulfona **3.81a** em várias quantidades. <sup>b</sup>Rendimento determinado por RMN.

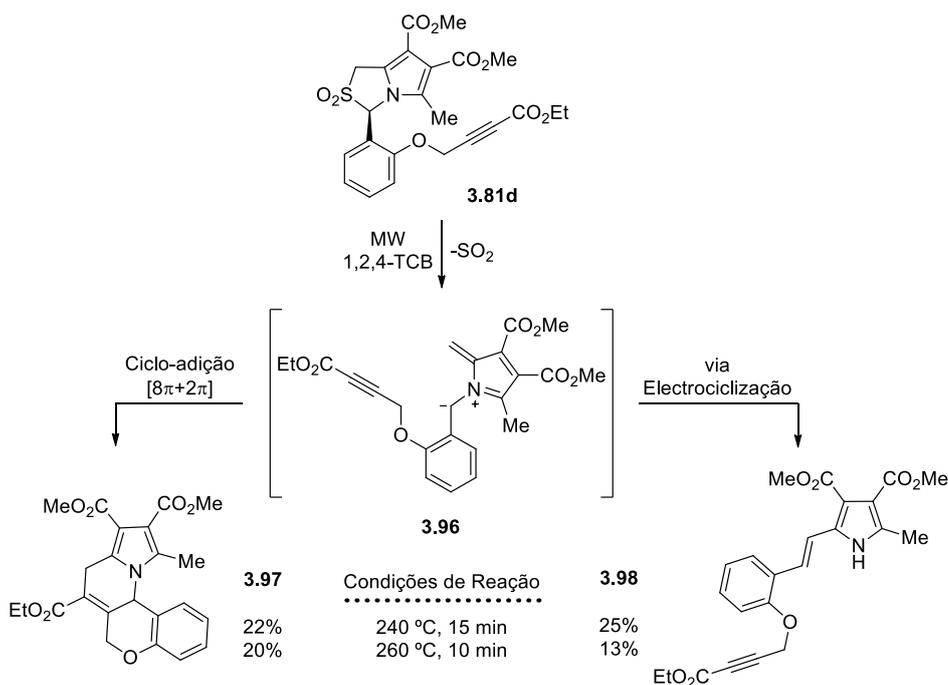
A sulfona **3.81b** também foi irradiada a 220 °C durante 15 minutos, contudo foi obtida uma mistura complexa, tendo sido possível identificar, no respetivo espectro de RMN protónico, alguns sinais do 2-[2-(2*H*-cromen-8-il)vinil]-1*H*-pirrole **3.87b** e da sulfona substituída em C-3 com o cromeno, resultante do rearranjo do éter fenílico e propargílico do composto **3.81b**.

O objetivo principal deste estudo era promover a ciclo-adição intramolecular [8 $\pi$ +2 $\pi$ ] de aniões metil 1-azafulvénio substituídos com um grupo arílico contendo ligações insaturadas susceptíveis de poderem atuar como dipolarófilos. No entanto, as termólises das sulfonas **3.81a** e **3.81b** não levaram à formação de qualquer ciclo-aducto, mostrando que a ligação tripla não está suficientemente ativada para funcionar como dipolarófilo, uma vez que se demonstrou que os 1,7-dipolos foram gerados *in situ*.

A reatividade do anião metil azafulvénio gerado a partir do 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **3.81c**, incorporando um alqueno terminal foi também estudada. Todavia, quando o composto **3.81c** foi irradiado a 240 °C durante 10 minutos, apenas se detetaram produtos de degradação.

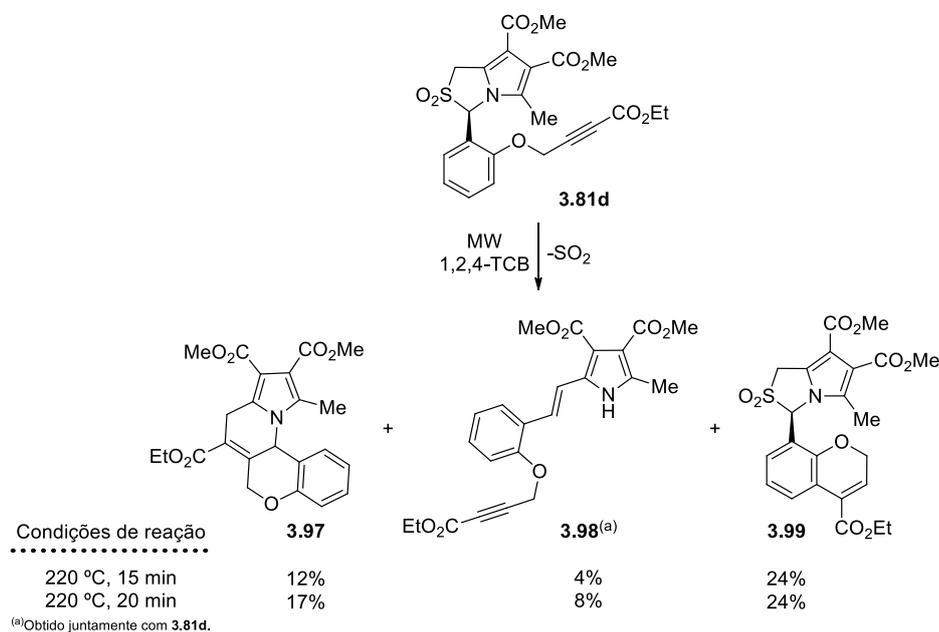
Com o intuito de averiguar se um anião metil azafulvénio, incorporando uma ligação tripla ativada, poderia participar em reações de ciclo-adição intramolecular, foi explorada posteriormente a termólise por irradiação de micro-ondas do 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **3.81d** (Esquema 3.22). Inicialmente, a sulfona

**3.81d** foi irradiada a 240 °C durante 15 minutos originando o ciclo-aducto **3.97** e o 1*H*-pirrole **3.98** com 22 e 25% de rendimento, respectivamente. Com irradiação a 260 °C durante 10 minutos foram obtidos os mesmos produtos, mas com rendimentos inferiores. Nestas reações foi possível observar pela primeira vez um anião metil 1-azafulvênio a atuar como 1,7-dipolo na ciclo-adição intramolecular  $[8\pi+2\pi]$ . Efetivamente, o anião metil azafulvênio **3.96**, gerado por eliminação de dióxido de enxofre da sulfona **3.81d**, participou na ciclo-adição 1,7-dipolar intramolecular com a ligação tripla ativada, que atuou como dipolarófilo, originando a 6*H*-cromeno[4,3-*e*]indolizina **3.97**. Estes resultados também permitiram concluir que o rearranjo de Claisen de éteres arílicos e propargílicos é mais favorável com alquinos terminais do que com alquinos substituídos com grupos éster, uma vez que partindo da sulfona **3.81d** não foi possível obter o 2-[2-(2*H*-cromen-8-il)vinil]-1*H*-pirrole correspondente.



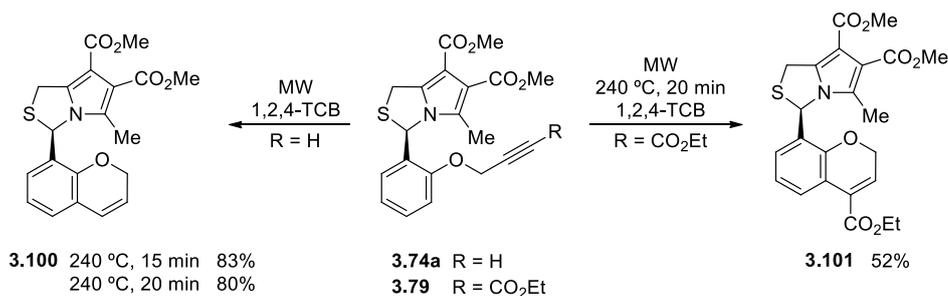
A irradiação da sulfona **3.81d** a 220 °C levou à formação de três produtos: o ciclo-aducto **3.97** e o 1*H*-pirrole **3.98**, obtidos anteriormente, e o 3-(2*H*-cromen-8-il)-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **3.99**, obtido como produto maioritário via rearranjo de Claisen (Esquema 3.23). Tal como observado para a sulfona

**3.81a**, também no caso da sulfona **3.81d** foi possível verificar que a 220 °C a geração do anião metil azafulvênio **3.96** é menos favorável.



**ESQUEMA 3.23**

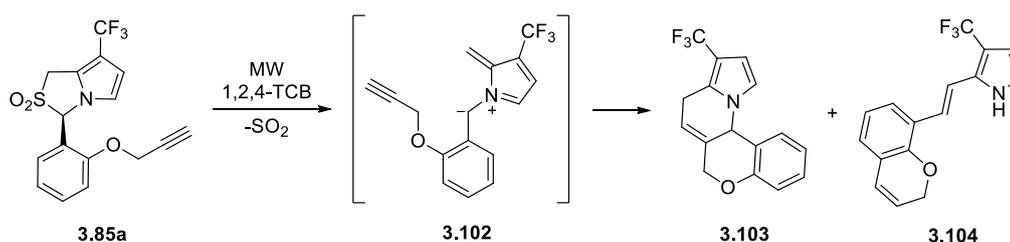
A formação de sulfonas substituídas com cromenos anteriormente descrita, assim como a importância associada aos compostos derivados de cromenos, motivaram a exploração da reatividade de 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis sob irradiação de micro-ondas. Com este estudo pretendia-se sintetizar 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis substituídos em C-3 com um cromeno (Esquema 3.24). No caso destes heterociclos, como não há possibilidade de ocorrer eliminação de dióxido de enxofre como reação de competição, é de esperar que o rearranjo de Claisen ocorra mais favoravelmente. Efetivamente, a irradiação a 240 °C do 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **3.74a** levou à formação do 3-(2*H*-cromen-8-il)-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole quiral **3.100** com bons rendimentos (80-83%) e como único produto. Partindo do composto **3.79** também foi possível isolar o respectivo 3-(2*H*-cromen-8-il)-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole quiral **3.101** com 52% de rendimento. Mais uma vez, foi possível concluir que o rearranjo de Claisen é mais favorável em derivados que possuem alquinos terminais do que alquinos substituídos com o grupo etoxicarbonilo.



ESQUEMA 3.24

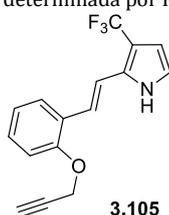
Seguidamente foi explorada a reatividade de aniões metil 5-trifluorometil-1-azafulvênio. Estes intermediários, comparativamente com os derivados substituídos em C-4 e C-5 com grupos metoxicarbonilo, apresentam uma distribuição de densidade electrónica diferente, consequência da elevada electronegatividade do grupo trifluorometilo, levando a diferenças na reatividade destes dois tipos de aniões metil azafulvênio, tal como descrito na secção 3.1 deste capítulo.

Primeiro foi explorada a geração e reatividade do anião metil 5-trifluorometil-azafulvênio **3.102** (Tabela 3.4). A irradiação por micro-ondas da sulfona **3.85a** a 220, 240 e 260 °C permitiu obter em todas as reações a 6*H*-cromeno[4,3-*e*]indolizina **3.103**, como produto maioritário, juntamente com o 2-[2-(2*H*-cromen-8-il)vinil]-1*H*-pirrole **3.104**. Com irradiação a 220 °C durante 15 minutos foi isolado o 1,7-ciclo-adiucto **3.103**, com 23% de rendimento, e uma mistura inseparável do 2-[2-(2*H*-cromen-8-il)vinil]-1*H*-pirrole **3.104** e do *C*-estiril-1*H*-pirrole correspondente **3.105**, com rendimento de 12% (Reação 1). O melhor resultado foi obtido com irradiação a 240 °C durante 15 minutos, permitindo isolar os produtos **3.103** e **3.104** com rendimento de 33 e 16%, respetivamente (Reação 2). Com estes resultados foi possível concluir que, a presença do grupo trifluorometilo no anião metil azafulvênio **3.102**, o torna suficientemente reativo para atuar como 1,7-dipolo na ciclo-adição intramolecular [8π+2π] com alquinos terminais não ativados.

TABELA 3.4 – Reatividade do anião metil 5-trifluorometil-1-azafulvénio **3.102**.

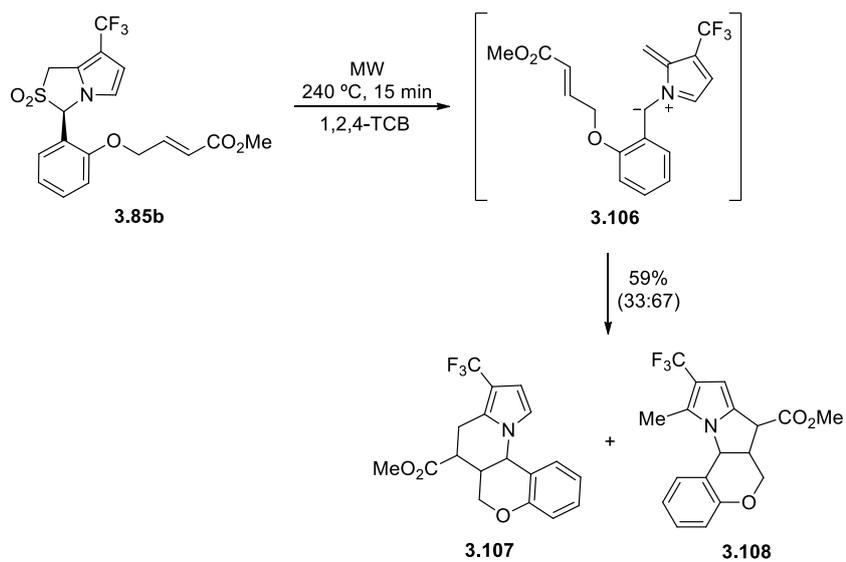
Reação	Condições de reação	Rendimento isolado (%)	
		3.103	3.104
1	220 °C, 15 min	23	<sup>a</sup>
2	240 °C, 15 min	33	16
3	260 °C, 10 min	21	13

<sup>a</sup>Rendimento isolado da mistura (**3.104**:**3.105**): 12%, (razão 67:33).  
 Percentagem dos compostos determinada por RMN  $^1\text{H}$ .



Seguidamente foi explorada a termólise do 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **3.85c**, incorporando uma ligação tripla ativada. No entanto, as reações realizadas a 220 (10 minutos) e 240 °C (15 minutos) apenas conduziram à obtenção de misturas complexas.

Por último, foi estudado o comportamento do anião metil 5-trifluorometil-azafulvénio **3.106**, que possui um alqueno ativado (Esquema 3.25). A irradiação por micro-ondas da sulfona **3.85b** a 240 °C durante 15 minutos mostrou que o intermediário gerado **3.106** apresenta uma reatividade diferente da observada para o dipolo **3.102**. De facto, nestas condições foi obtida uma mistura dos ciclo-actos **3.107** e **3.108** (33:67) com 59% de rendimento, formados via ciclo-adção intramolecular [ $8\pi+2\pi$ ] e [ $4\pi+2\pi$ ], respetivamente. Esta foi a primeira vez que se observou um anião metil 1-azafulvénio a participar na ciclo-adção 1,3-dipolar intramolecular. Por outro lado, os resultados obtidos indicam que a reação de electrociclização-1,7 no dipolo **3.106** é muito desfavorável uma vez que não se observou a formação de qualquer produto resultante desta reação. A sulfona **3.85b** foi também irradiada a 220 °C durante 15 minutos, contudo nestas condições apenas se teve evidência da formação de produtos resultantes da ciclo-adção 1,3-dipolar intramolecular.



ESQUEMA 3.25

### 3.4 – CONCLUSÃO

No presente capítulo foi apresentado o estudo da reatividade de aniões metil 1-azafulvênio, gerados por extrusão térmica de dióxido de enxofre de 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis substituídos em C-3 com grupos prop-2-iniloxifenilo e aliloxifenilo (Esquema 3.26).<sup>13</sup> Neste estudo foi demonstrado que estes intermediários reativos participam em reações pericíclicas, nomeadamente reações de ciclo-adição intramolecular e electrociclização-1,7, para formar novos derivados de cromenos e cromanos. Foram descritos os primeiros exemplos de aniões metil 1-azafulvênio a atuar como 1,3- e 1,7-dipolos nas reações de ciclo-adição intramolecular  $[4\pi+2\pi]$  e  $[8\pi+2\pi]$ , respetivamente.

Os aniões metil 4,5-dimetoxicarbonil- e 4-etoxicarbonil-5-fenil-azafulvênio, substituídos com um éter fenílico e propargílico, não participam em reações de ciclo-adição, contudo sofrem reação de electrociclização-1,7 originando *C*-estiril-1*H*-pirróis, que por rearranjo do éter fenílico e propargílico via rearranjo de Claisen, são convertidos nos respetivos 2-[2-(2*H*-cromen-8-il)vinil]-1*H*-pirróis.

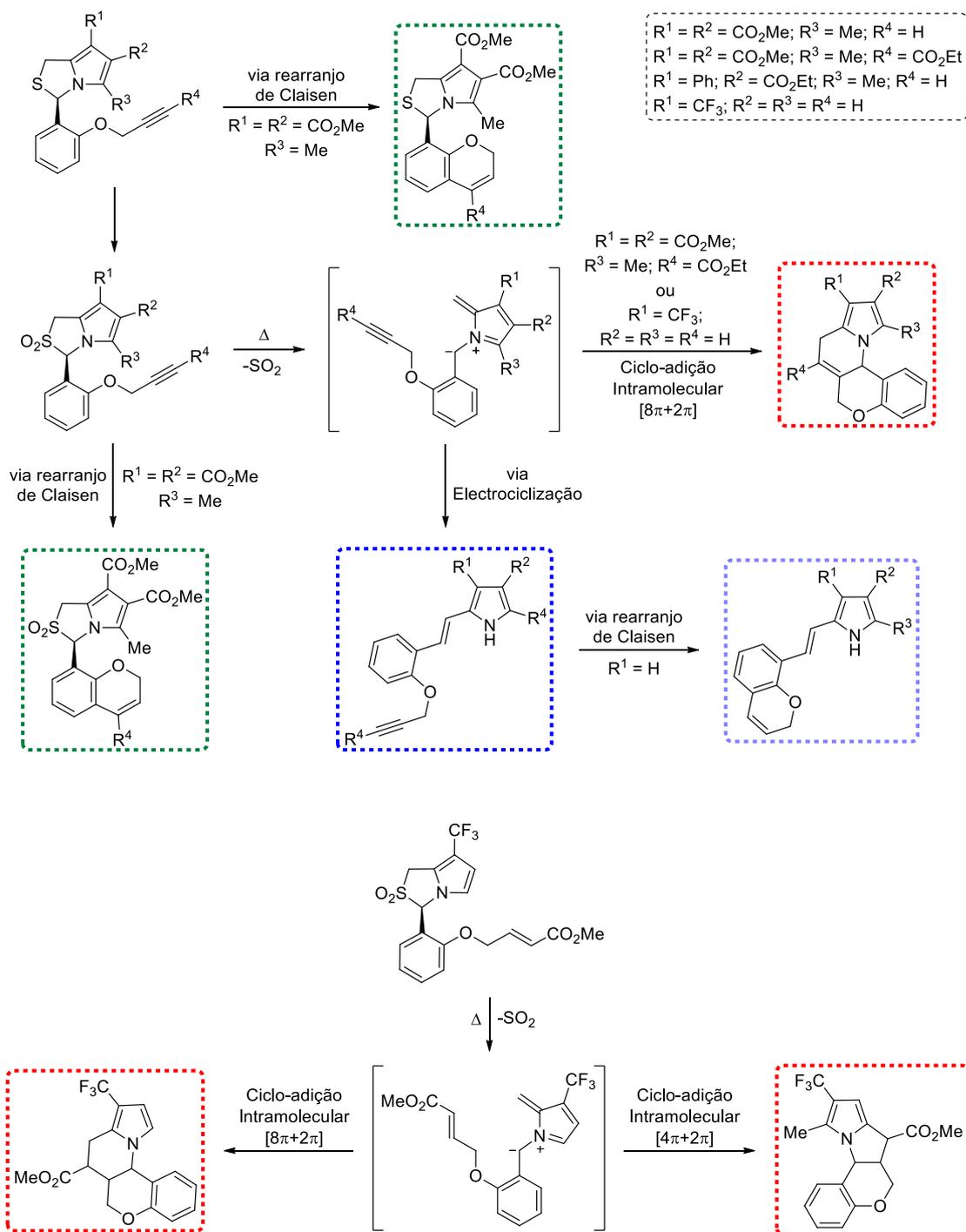
Foram sintetizados derivados de 8,12a-di-hidro-6*H*-cromeno[4,3-*e*]indolizinas a partir da reação de ciclo-adição 1,7-dipolar intramolecular do anião metil 4,5-dimetoxicarbonil-azafulvênio, substituído em C-1 com o grupo 3-etoxicarbonilprop-2-iniloxifenilo, e do anião metil 5-trifluorometil-azafulvênio contendo um grupo prop-2-iniloxifenilo. No caso do anião metil 4,5-dimetoxicarbonil-azafulvênio é necessário que o dipolarófilo esteja ativado para que ocorra ciclo-adição intramolecular. Por outro lado, os resultados obtidos com o anião metil 5-trifluorometil-azafulvênio mostraram que um dipolo mais ativado atua como 1,7-dipolo na presença de dipolarófilos menos ativados, como seja o alquino terminal. A partir destes dois intermediários foi também possível isolar os respetivos *C*-estiril-1*H*-pirróis resultantes da electrociclização-1,7.

Os 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole-6,7-dicarboxilatos de dimetilo, em condições de reação mais suaves, sofrem uma sequência de rearranjos no substituinte éter fenílico e propargílico originando 3-(2*H*-cromeno-8-il)-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis quirais.

Foi ainda descrito que o anião metil 5-trifluorometil-azafulvênio, incorporando um grupo [(3-metoxicarbonilprop-2-enil)oxi]fenilo, participa em reações de ciclo-adição intramolecular  $[4\pi+2\pi]$  e  $[8\pi+2\pi]$  originando derivados de

10-metil-9-trifluorometil-6,6a,7,11a-tetra-hidro-6*H*-cromeno[3,4-*b*]pirrolizina e de 6a,7,8,12a-tetra-hidro-6*H*-cromeno[4,3-*e*]indolizina, respectivamente.

Finalmente, foi demonstrado que por irradiação de micro-ondas os 3-[2-(prop-2-iniloxi)fenil]-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole-6,7-dicarboxilatos de dimetilo podem ser convertidos eficientemente em 3-(2*H*-cromeno-8-il)-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis quirais, via rearranjo de Claisen.



ESQUEMA 3.26

## REFERÊNCIAS

1. Padwa, A.; Fryxell, G. E.; Gasdaska, J. R.; Venkatramanan, M. K.; Wong, G. S. K. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 644-653.
2. (a) Sutcliffe, O. B.; Storr, R. C.; Gilchrist, T. L.; Rafferty, P.; Crew, A. P. A. *Chem. Commun.* **2000**, 675-676; (b) Sutcliffe, O. B.; Storr, R. C.; Gilchrist, T. L.; Rafferty, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1795-1806.
3. (a) Pinho e Melo, T. M. V. D.; Soares, M. I. L.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 791-794; (b) Pinho e Melo, T. M. V. D.; Nunes, C. M.; Soares, M. I. L.; Paixão, J. A.; Matos Beja, A.; Ramos Silva, M. J. *Org. Chem.* **2007**, *72*, 4406-4415; (c) Soares, M. I. L.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4889-4893; (d) Soares, M. I. L.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Curr. Microw. Chem.* **2014**, *1*, 22-32; (e) Soares, M. I. L.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 4227-4235.
4. (a) Pereira, N. A. M.; Serra, A. C.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6539-6543; (b) Pereira, N. A. M.; Fonseca, S. M.; Serra, A. C.; Pinho e Melo, T. M. V. D.; Burrows, H. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3970-3979; (c) Lopes, S. M. M.; Correia, C. F. O.; Nunes, S. C. C.; Pereira, N. A. M.; Ferreira, A. R. F.; Sousa, E. P.; Gomes, C. S. B.; Salvador, J. A. R.; Pais, A. A. C. C.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9127-9139.
5. (a) Nunes, C. M.; Ramos Silva, M.; Matos Beja, A.; Fausto, R.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 411-414; (b) Peláez, W. J.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3646-3655; (c) Peláez, W. J.; Pepino, A. J.; Argüello, G. A.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2933-2941.
6. Soares, M. I. L.; Nunes, C. M.; Gomes, C. S. B.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 628-637.
7. (a) Pinho e Melo, T. M. V. D.; Soares, M. I. L.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A.; McNab, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3889-3893; (b) Pinho e Melo, T. M. V. D.; Soares, M. I. L.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A.; Paixão, J. A.; Matos Beja, A.; Ramos Silva, M. J. *Org. Chem.* **2005**, *70*, 6629-6638; (c) Pinho e Melo, T. M. V. D.; Soares, M. I. L.; Nunes, C. M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1833-1841; (d) Soares, M. I. L.; Lopes, S. M. M.; Cruz, P. F.; Brito, R. M. M.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9745-9753.
8. Vedachalam, S.; Wong, Q.-L.; Maji, B.; Zeng, J.; Ma, J.; Liu, X.-W. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 219-225.

9. Boerresen, S.; Crandall, J. K. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 678-681.
10. Allen, F. H. *Acta Crystallogr., Sect. B* **2002**, *58*, 380-388.
11. (a) Anderson, W. K.; La Voie, E. J. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3832-3835; (b) Anderson, W. K.; La Voie, E. J.; Whitkop, P. G. *J. Org. Chem.* **1974**, *38*, 881-884; (c) Kahn, P. H.; Cossy, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8113-8114; (d) Yamaguchi, S.; Ishibashi, M.; Akasaka, K.; Yokoyama, H.; Miyazawa, M.; Hirai, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1091-1093; (e) Yamaguchi, S.; Maekawa, M.; Murayama, Y.; Miyazawa, M.; Hirai, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6971-6973; (f) Nicolaou, K. C.; Xu, H.; Wartmann, M. *Angew, Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 756-761; (g) Bruder, M.; Smith, S. J.; Blake, A. J.; Moody, C. J. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2127-2134; (h) Majumdar, K. C.; Kumar Nandi, R. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6921-6957.
12. Srinivasadesikan, V.; Dai, J.-K.; Lee, S.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4163-4171.
13. Laia, F. M. R.; Soares, M. I. L.; Gomes, C. S. B.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1341-1354.

# - CAPÍTULO 4 -

**RESUMO:** Neste capítulo será descrita a síntese de aziridinas contendo dipolarófilos internos a partir de 2-(prop-2-iniloxi)- e 2-(buta-2,3-dieniloxi)chalcones e de 2-(prop-2-iniloxi)- e 2-(buta-2,3-dieniloxi)fenilacrilatos. Serão também apresentados os resultados obtidos no estudo da reatividade dessas aziridinas como precursores de íletos azometinos, que participaram em reações de ciclo-adição 1,3-dipolar intramolecular, levando à formação de 1,4-di-hidrocromeno[4,3-*b*]pirróis e 3-metilenocromano[4,3-*b*]pirróis.

---

Os resultados apresentados neste capítulo levaram à publicação de um artigo numa revista de circulação internacional, com arbitragem científica:

Laia, F. M. R.; Pinho e Melo, T. M. V. D. Synthesis and reactivity of aziridines with internal dipolarophiles: an approach to 1,4-dihydrochromeno[4,3-*b*]pyrroles and 3-methylenechromano[4,3-*b*]pyrroles, *Synthesis* **2015**, 47, 2781-2790.

**SÍNTESE E REATIVIDADE DE AZIRIDINAS CONTENDO DIPOLARÓFILOS INTERNOS:  
UMA VIA PARA A SÍNTESE DE 1,4-DI-HIDROCROMENO[4,3-*b*]PIRRÓIS E  
3-METILENOCROMANO[4,3-*b*]PIRRÓIS**

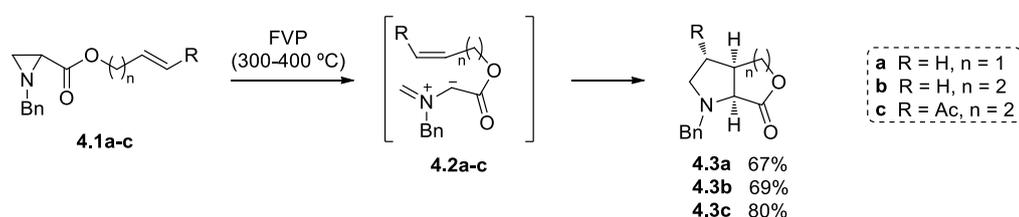
---

4.1 – Introdução	129
4.2 – Síntese de aziridinas	131
4.3 – Síntese de 1,4-di-hidrocromeno[4,3- <i>b</i> ]pirróis e 3-metilenocromano[4,3- <i>b</i> ]pirróis a partir de aziridinas	139
4.4 – Conclusão	148
Referências	150

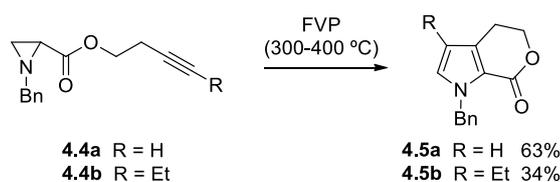
## 4.1 – INTRODUÇÃO

Um dos temas de investigação do projeto de doutoramento tinha como objetivo explorar a síntese e reatividade de aziridinas contendo dipolarófilos internos. Pretendeu-se gerar iletos azometinos a partir da abertura conrotatória de aziridinas, com o intuito de estes dipolos participarem na ciclo-adição 1,3-dipolar intramolecular formando novos derivados de cromenos, nomeadamente cromeno[4,3-*b*]pirróis e cromano[4,3-*b*]pirróis.

A ciclo-adição 1,3-dipolar intramolecular de iletos azometinos gerados a partir de aziridinas tem sido descrita ao longo dos anos por vários autores.<sup>1-7</sup> A maioria dos exemplos citados demonstram apenas a reação de ciclo-adição intramolecular de iletos azometinos com alquenos, sendo poucos os exemplos que descrevem a referida reação com alquinos a atuar como dipolarófilos internos. Como exemplo ilustrativo, DeShong e colaboradores demonstraram que as aziridinas **4.1**, substituídas com um grupo éster contendo uma ligação dupla, quando sujeitas a condições de pirólise rápida de vácuo (300-400 °C) originam os respetivos heterociclos bicíclicos **4.3**, resultantes da reação de ciclo-adição intramolecular do ileto azometino **4.2**, tendo a ligação dupla atuado como dipolarófilo (Esquema 4.1).<sup>2</sup>

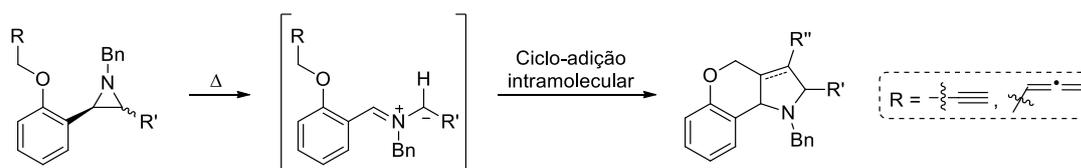


Os mesmos autores prepararam ainda os pirano[3,4-*b*]pirróis **4.5** a partir da reação dos iletos azometinos, gerados pela abertura conrotatória das aziridinas **4.4**, com os alquinos presentes nos mesmos (Esquema 4.2).<sup>2</sup>



No capítulo 1 desta tese já foi demonstrado que os derivados de cromenos são compostos de elevada importância, com diferentes aplicabilidades no mundo atual, levando a um contínuo desenvolvimento de metodologias para a síntese de novos derivados desta classe de compostos. No mesmo capítulo foi descrita a síntese de cromenos a partir de aziridinas, no entanto os exemplos presentes na literatura descrevendo esta metodologia são muito limitados, sendo conhecido até à data apenas o trabalho desenvolvido por Kuznetsov e colaboradores (ver Esquema 1.53).<sup>7</sup>

Neste contexto, decidimos explorar a síntese e reatividade de aziridinas como precursores de cromenos e derivados. Para tal foram sintetizadas aziridinas substituídas em C-3 com grupos 2-(prop-2-inoxi)fenilo e 2-(buta-2,3-dienoxi)fenilo, tendo sido explorada de seguida a reação de ciclo-adição intramolecular dos íletos azometinos gerados a partir dessas aziridinas por abertura conrotatória do anel. Neste estudo pretendia-se que os alquinos e os alenos presentes nos íletos azometinos atuassem como dipolarófilos na reação de ciclo-adição 1,3-dipolar intramolecular para formar novos derivados de cromeno-pirróis (Esquema 4.3).

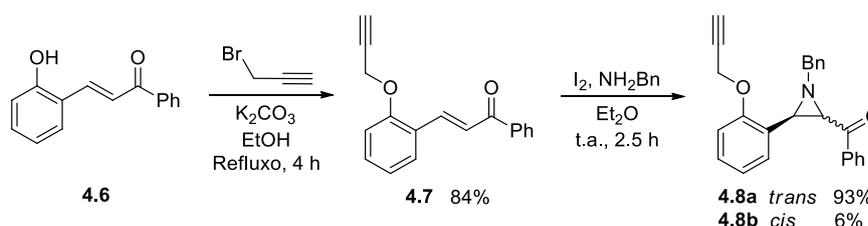


ESQUEMA 4.3

## 4.2 – SÍNTESE DE AZIRIDINAS

Para o estudo a que nos propusemos, foram preparadas 1-benzil-2-benzoilaziridinas e 1-benzil-2-(benziloxycarbonil)aziridinas substituídas em C-3 com grupos arílicos contendo alquinos e alenos.

Inicialmente foram preparadas as 1-benzil-2-benzoil-3-[2-(prop-2-iniloxi)fenil]aziridinas (**4.8**) a partir do 2-hidroxichalcone (**4.6**) (Esquema 4.4). A reação de *O*-alquilação do 2-hidroxichalcone (**4.6**) com brometo de propargilo a refluxo de etanol, na presença de carbonato de potássio, originou o 2-(prop-2-iniloxi)chalcone (**4.7**) com 84% de rendimento. De seguida, as aziridinas **4.8** foram preparadas seguindo um procedimento descrito na literatura,<sup>8</sup> e que consistiu na reação do composto **4.7** com iodo e benzilamina em éter etílico à temperatura ambiente. A partir desta reação foi isolada a aziridina **4.8a**, como produto maioritário com 93% de rendimento, juntamente com o isómero *cis* **4.8b**, com 6% de rendimento.



ESQUEMA 4.4

A estereoquímica das aziridinas **4.8** foi determinada com base nos espectros de RMN protónico e nos espectros bidimensionais NOESY (400 MHz) dos dois compostos. No espectro de RMN  $^1H$  do isómero **4.8a** os sinais correspondentes aos prótons H-2 e H-3 do anel da aziridina apresentam-se como dubletos, com uma constante de acoplamento média de 2.0 Hz, que é o valor característico da configuração *trans* neste tipo de compostos (Figura 4.1). No espectro NOESY desta aziridina não se observa picos cruzados entre estes dois prótons, confirmando-se assim que estes se encontram para lados opostos do anel. Por outro lado, no espectro de RMN protónico da aziridina **4.8b** (Figura 4.2) os dubletos correspondentes aos prótons H-2 e H-3 apresentam uma constante de acoplamento de 7.2 Hz, e o espectro NOESY mostra picos cruzados entre estes dois prótons. Estas observações permitiram estabelecer que o composto **4.8a** é o isómero *trans* e o composto **4.8b** o isómero *cis*. A Figura 4.3 apresenta a principal correlação observada no espectro NOESY da aziridina **4.8b**.

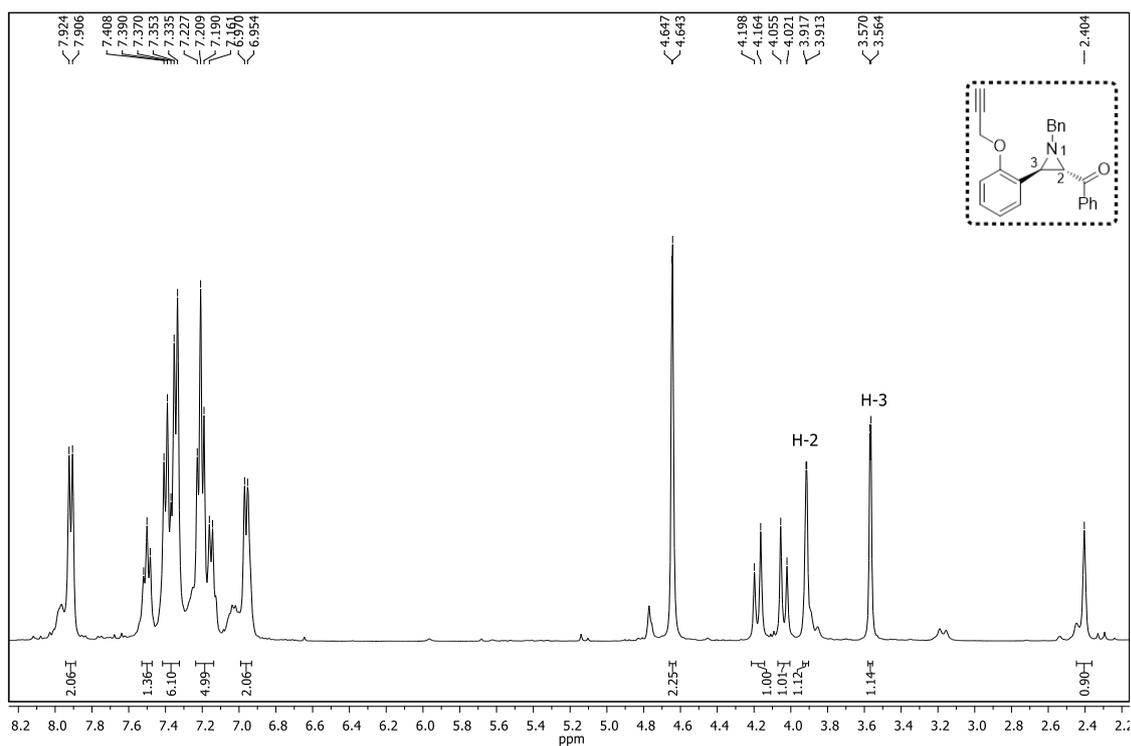


FIGURA 4.1 – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  da aziridina **4.8a** ( $\text{CDCl}_3$ ).

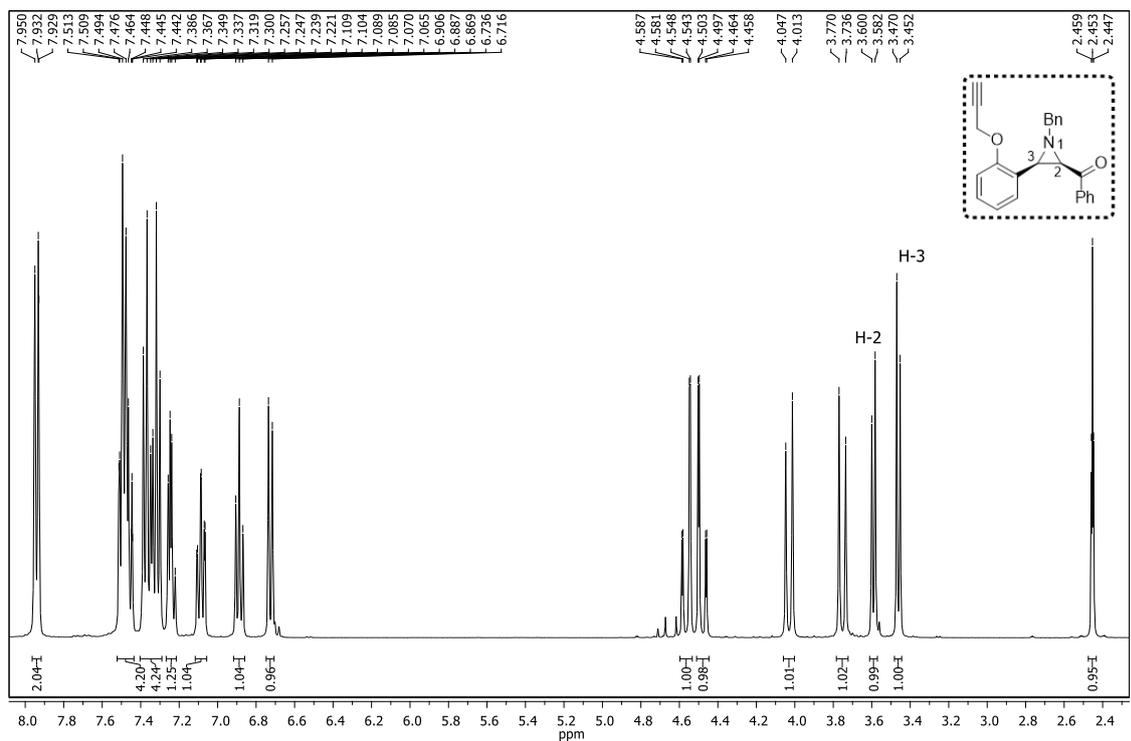


FIGURA 4.2 – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  da aziridina **4.8b** ( $\text{CDCl}_3$ ).

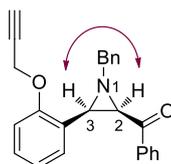
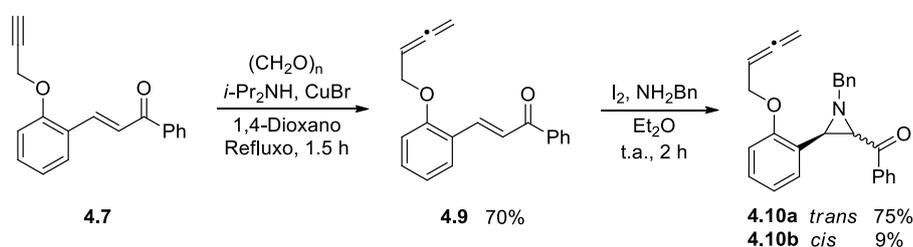


FIGURA 4.3 – Principal correlação observada no espectro NOESY da aziridina **4.8b**.

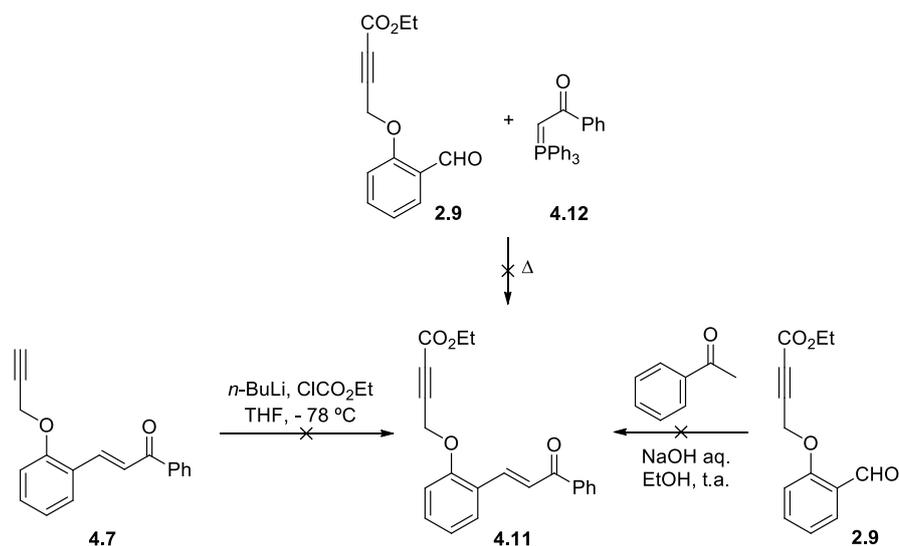
De seguida, o chalcone **4.9**, incorporando um aleno, foi preparado através da reação de Crabbé.<sup>9</sup> Esta síntese consistiu na reação do composto **4.7** com paraformaldeído e *N,N'*-di-isopropilamina, na presença de brometo de cobre (I), originando o 2-(buta-2,3-dieniloxi)chalcone (**4.9**) com 70% de rendimento. A reação do composto **4.9** com iodo e benzilamina à temperatura ambiente levou à formação das aziridinas isoméricas **4.10a** e **4.10b**, com 75 e 9% de rendimento, respetivamente (Esquema 4.5). A estereoquímica destas aziridinas foi determinada por comparação com as estruturas dos compostos **4.8**. No espectro de RMN <sup>1</sup>H da aziridina **4.10a** os dubletos correspondentes aos prótons do anel da aziridina apresentam uma constante de acoplamento de 2.6 Hz, enquanto no caso da aziridina **4.10b** a mesma constante de acoplamento tem um valor de 7.0 Hz. Desta forma, foi estabelecido que os compostos **4.10a** e **4.10b** correspondem aos isómeros *trans* e *cis*, respetivamente.



ESQUEMA 4.5

No decorrer deste trabalho pretendeu-se sintetizar também uma aziridina contendo o grupo (3-etoxicarbonilprop-2-iniloxi)fenilo em C-3, a partir do 2-(3-etoxicarbonilprop-2-iniloxi)chalcone (**4.11**), e estudar a reação de ciclo-adição intramolecular do respetivo ileto azometino com o dipolarófilo ativado (Esquema 4.6). Contudo as várias tentativas de síntese do chalcone **4.11** não foram bem-sucedidas, não tendo sido assim possível obter a aziridina alvo. Inicialmente foi tentada a síntese do composto **4.11** através da funcionalização da ligação tripla do composto **4.7**, seguindo um procedimento descrito na literatura.<sup>10</sup> Este consistiu no tratamento do composto **4.7** com *n*-butil-lítio a -78 °C, seguido da reação com cloroformato de etilo. No entanto esta

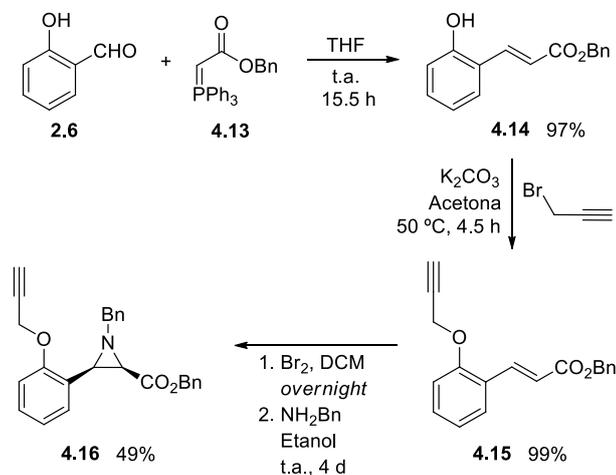
reação não levou ao produto esperado, tendo resultado apenas na degradação do composto de partida. Foi explorada então a síntese do referido chalcone via reação de Wittig do derivado do salicilaldeído **2.9** com o ileto de fósforo **4.12**. Quando se fez reagir os compostos **2.9** e **4.12** em THF à temperatura ambiente ou a 50 °C durante alguns dias, não houve qualquer evidência de reação, tendo sido recuperado o aldeído de partida. A mesma reação a refluxo de tolueno durante 22 horas levou a misturas complexas. Foi ainda tentada a síntese do chalcone **4.11** a partir da reação de condensação do aldeído **2.9** com acetofenona em meio básico à temperatura ambiente. Nestas condições nunca foi possível identificar o produto esperado, tendo sido isolados sempre produtos de degradação. Apenas se tentou a reação de condensação à temperatura ambiente, contudo poderiam ter sido realizados mais ensaios com outras condições reacionais, nomeadamente a reação com aquecimento.



ESQUEMA 4.6

As aziridinas substituídas na posição 2 com um grupo carboxilato foram preparadas por um método diferente. Inicialmente foi preparado o acrilato **4.14**, com 97% de rendimento, a partir da reação de Wittig do salicilaldeído (**2.6**) com o ileto de fósforo **4.13**. De seguida a reação de alquilação do composto **4.14** com brometo de propargilo em acetona a 50 °C, na presença de carbonato de potássio, originou o alqueno **4.15** com excelente rendimento. Todavia, a reação do alqueno **4.15** com iodo e benzilamina não levou à formação da aziridina esperada. Foi então adoptado um método alternativo descrito na literatura<sup>11</sup> para preparar a aziridina **4.16**, e que consiste na formação da aziridina a partir de um composto dibromado. A reação do

alqueno **4.15** com bromo originou o correspondente produto dibromado, que na presença de benzilamina, conduziu à obtenção da aziridina **4.16** com 49% de rendimento (Esquema 4.7).



ESQUEMA 4.7

A estereoquímica da aziridina **4.16** foi determinada com recurso à análise dos espectros de RMN protónico (Figura 4.4) e bidimensional NOESY (Figura 4.5). No espectro de RMN  $^1\text{H}$  os dubletos correspondentes aos protões H-2 e H-3 do anel da aziridina apresentam uma constante de acoplamento de 6.8 Hz, mostrando assim que a aziridina **4.16** apresenta uma configuração *cis*. Por outro lado, a análise do espectro NOESY veio corroborar esta atribuição, uma vez que se observaram picos cruzados entre os sinais dos protões H-2 e H-3.

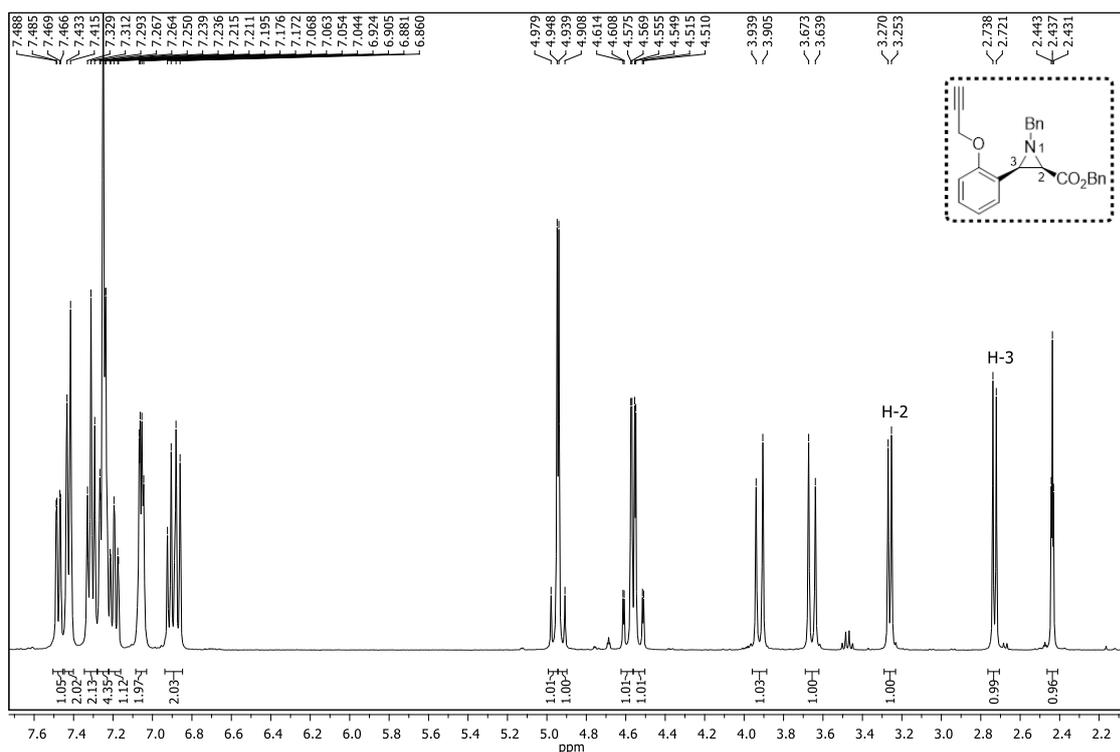


FIGURA 4.4 – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  da aziridina 4.16 ( $\text{CDCl}_3$ ).

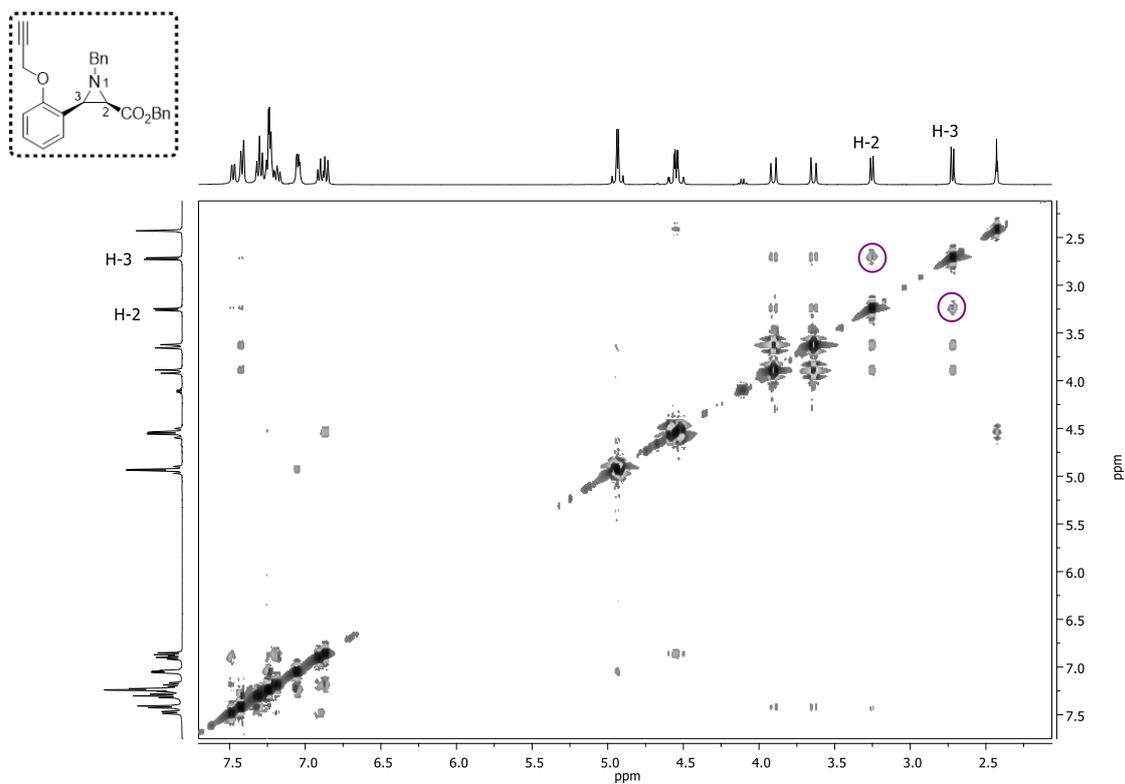
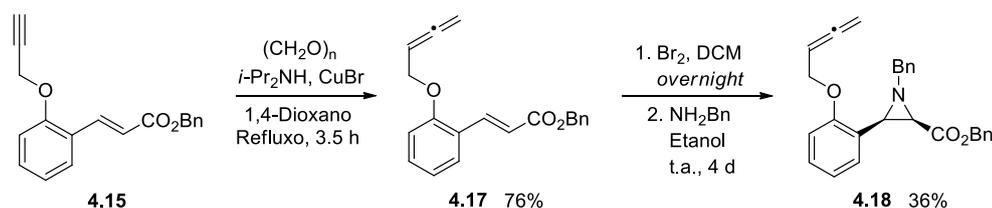


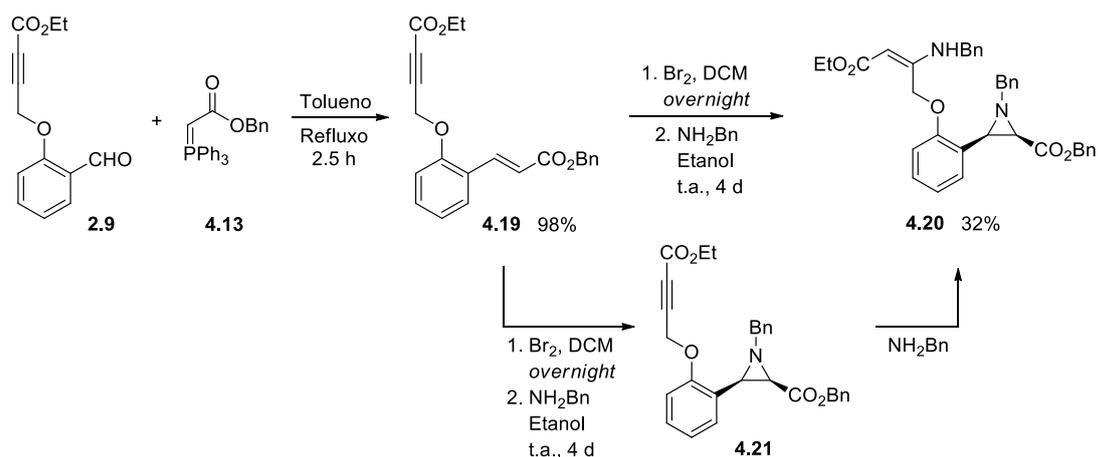
FIGURA 4.5 – Expansão do espectro de NOESY da aziridina 4.16 ( $\text{CDCl}_3$ ).

De seguida foi preparada a aziridina **4.18**, possuindo um aleno na sua estrutura (Esquema 4.8). Tal como o composto **4.9** (ver Esquema 4.5), também o aleno **4.17** foi preparado via reação de Crabbé,<sup>9</sup> tendo sido obtido com bom rendimento (76%). A reação do composto **4.17** com bromo, seguida da reação com benzilamina<sup>11</sup> levou à formação da *cis*-aziridina **4.18** com 36% de rendimento. A estereoquímica deste heterociclo foi determinada por comparação do valor da constante de acoplamento dos sinais dos prótons do anel aziridina ( $^3J = 6.8$  Hz), com os valores apresentados pela aziridina **4.16**.



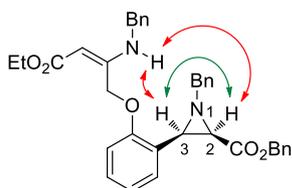
ESQUEMA 4.8

Finalmente pretendeu-se sintetizar também a 2-(benziloxicarbonil)aziridina **4.21**, incorporando um alquino ativado (Esquema 4.9). Para tal foi preparado o alqueno **4.19**, a partir da reação de Wittig do aldeído **2.9** com o ileto de fósforo **4.13** a refluxo de tolueno, tendo o mesmo sido obtido com excelente rendimento. No entanto, quando se efetuou a síntese da respetiva aziridina a partir da bromação do composto **4.19**, seguida da reação com benzilamina, não se isolou a aziridina esperada **4.21**. Na verdade ocorre formação da aziridina **4.21**, mas esta sofre adição conjugada de uma molécula de benzilamina, originando a aziridina **4.20** com 32% de rendimento. A formação da aziridina **4.20** pode ser justificada pelo uso de benzilamina em excesso (4.0 equiv.). A realização da reação utilizando uma quantidade menor de amina poderia levar à formação da aziridina alvo **4.20**, no entanto este ensaio não foi realizado.



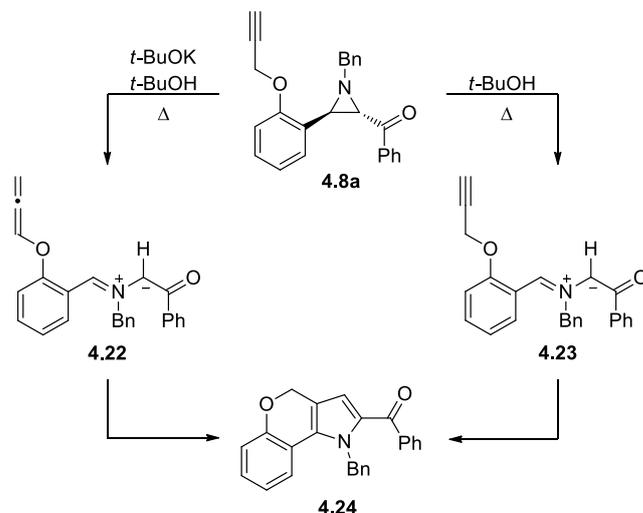
ESQUEMA 4.9

A constante de acoplamento dos sinais dos prótons H-2 e H-3 da aziridina **4.20** tem o valor de 6.8 Hz, mostrando assim que se trata do isômero *cis*, dado que foi confirmado pelo espectro bidimensional NOESY. A partir deste espectro foi também possível estabelecer que a ligação dupla apresenta uma conformação *E*, uma vez que não se observaram picos cruzados entre os prótons dos grupos éster e amina. Por outro lado, o próton NH mostra correlação com os prótons H-2 e H-3 do anel aziridina. Na Figura 4.6 são apresentadas as principais correlações observadas no espectro NOESY da aziridina **4.20**.


 FIGURA 4.6 - Principais correlações observadas no espectro NOESY da aziridina **4.20**.

### 4.3 - SÍNTESE DE 1,4-DI-HIDROCROMENO[4,3-*b*]PIRRÓIS E 3-METILENOCROMANO[4,3-*b*]PIRRÓIS A PARTIR DE AZIRIDINAS

Inicialmente foi explorada a reatividade da aziridina **4.8a** em *tert*-butanol, na presença e ausência de *tert*-butóxido de potássio (Tabela 4.1, Reações 1-8). Era de esperar que, na presença de *tert*-butóxido de potássio, fosse gerado *in situ* o aleno, via isomerização da ligação tripla, e que a ligação dupla carbono-carbono- $\beta,\gamma$  da estrutura alénica atuasse como dipolarófilo na reação 1,3-dipolar intramolecular do ileto azometino **4.22**, gerado *in situ*. A termólise da aziridina **4.8a**, na presença de *tert*-butóxido de potássio, foi estudada a diferentes temperaturas e com diferentes quantidades de base, levando sempre à formação do 1,4-di-hidrocromeno[4,3-*b*]pirrole **4.24** (Reações 1-5). O melhor resultado foi obtido promovendo a reação a 60 °C durante 47 horas e utilizando 1 equivalente de *tert*-butóxido de potássio, permitindo isolar o composto **4.24** com 54% de rendimento (Reação 4). Quando se realizou a termólise da aziridina **4.8a**, na ausência de *tert*-butóxido de potássio, foi obtido igualmente o cromeno[4,3-*b*]pirrole **4.24** como único produto (Reações 6-8). O aquecimento a refluxo de *tert*-butanol com tempos de reação curtos (3.5 e 5 horas) levou à síntese do produto **4.24**, com rendimento moderado (32%) (Reações 6 e 7). No entanto prolongando o tempo de reação para 27 horas, foi possível isolar o heterociclo **4.24** com um rendimento de 64% (Reação 8). Foi estudada ainda a termólise da aziridina **4.8a**, na ausência de base, em condições de refluxo de tolueno (27 horas) e sob irradiação de micro-ondas (150 °C, 15 min), usando também o tolueno como solvente (Tabela 4.1, Reações 9 e 10). Ambas as condições conduziram à formação do cromeno[4,3-*b*]pirrole **4.24**, contudo com rendimento moderado (29%).

**TABELA 4.1** – Síntese do 1,4-di-hidrocromeno[4,3-*b*]pirrole **4.24** a partir da termólise da aziridina **4.8a**.

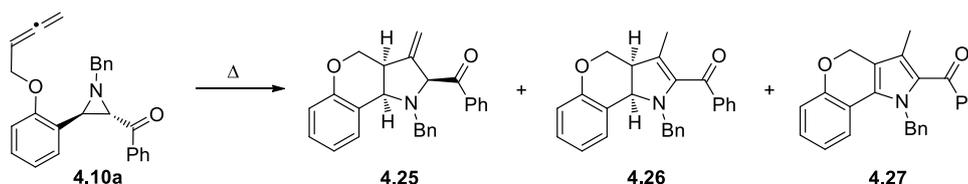
Reação	Base	Solvente	Condições de reação	Rendimento isolado <b>4.24</b> (%)
1	<i>t</i> -BuOK (0.5 equiv.)	<i>t</i> -BuOH	60 °C, 27.5 h	42
2	<i>t</i> -BuOK (0.5 equiv.)	<i>t</i> -BuOH	Refluxo, 5 h	38
3	<i>t</i> -BuOK (0.5 equiv.)	<i>t</i> -BuOH	MW, 80 °C, 20 min	26
4	<i>t</i> -BuOK (1.0 equiv.)	<i>t</i> -BuOH	60 °C, 47 h	54
5	<i>t</i> -BuOK (2.0 equiv.)	<i>t</i> -BuOH	60 °C, 24 h	36
6	-	<i>t</i> -BuOH	Refluxo, 3.5 h	32
7	-	<i>t</i> -BuOH	Refluxo, 5 h	32
8	-	<i>t</i> -BuOH	Refluxo, 27 h	64
9	-	Tolueno	Refluxo, 27 h	29
10	-	Tolueno	MW, 150 °C, 15 min	29

Estes resultados mostram que, quer o aleno gerado *in situ* quer o alquino terminal, podem atuar como dipolarófilos na reação de ciclo-adição intramolecular do íleto azometino gerado a partir da aziridina **4.8a**, para formar o 1,4-di-hidrocromeno[4,3-*b*]pirrole **4.24**, resultante da aromatização do ciclo-aducto inicialmente formado.

O estudo foi depois estendido à reatividade da aziridina **4.10a**, que possui um aleno na sua estrutura (Tabela 4.2). Este estudo foi iniciado utilizando as melhores condições obtidas para a aziridina **4.8a** (refluxo de *tert*-butanol). No entanto, quando se efetuou o aquecimento do composto **4.10a** a refluxo de *tert*-butanol durante 4 horas, não se verificou a formação de qualquer produto (Reação 1). A termólise a refluxo de tolueno durante 3 horas levou à formação de três produtos: o ciclo-aducto **4.25**, com 22% de rendimento, e uma mistura do derivado tautomérico correspondente **4.26** e do 1,4-di-hidrocromeno[4,3-*b*]pirrole **4.27** (52:48), com rendimento de 14% (Reação 2). O aumento do tempo de reação para 21 horas originou apenas a mistura dos compostos

**4.26 e 4.27** (55:45) com 40% de rendimento (Reação 3). A irradiação por micro-ondas da aziridina **4.10a** também originou os compostos **4.25**, **4.26** e **4.27**, embora com rendimento global baixo (Reação 4).

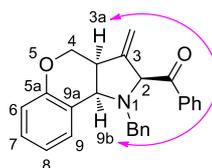
**TABELA 4.2** – Síntese do 3-metilenocromano[4,3-*b*]pirrole **4.25**, do 1,3a,4,9b-tetra-hidrocromeno[4,3-*b*]pirrole **4.26** e do 1,4-di-hidrocromeno[4,3-*b*]pirrole **4.27** a partir da termólise da aziridina **4.10a**.



Reação	Condições de reação	Rendimento isolado (%)	
		4.25	(4.26/4.27) <sup>a</sup>
1	<i>t</i> -BuOH, refluxo, 4 h	-	-
2	Tolueno, refluxo, 3 h	22	14 (52:48)
3	Tolueno, refluxo, 21 h	-	40 (55:45)
4	Tolueno, MW, 150 °C, 15 min	<4	18 (43:57)

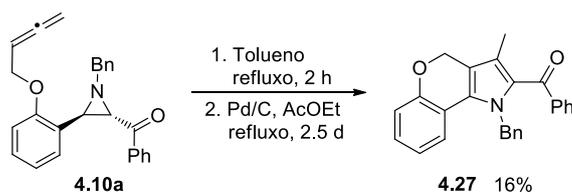
<sup>a</sup>Obtidos juntamente com o alqueno **4.9**, precursor da aziridina **4.10a**, em quantidades variáveis. Rendimento e percentagem dos compostos determinados por RMN <sup>1</sup>H.

A estereoquímica do 3-metilenocromano[4,3-*b*]pirrole **4.25** foi determinada recorrendo à análise dos espectros de RMN protónico e bidimensional NOESY. A partir do espectro de RMN <sup>1</sup>H foi estabelecido que os prótons H-3a e H-9b se encontram em posição *cis*, uma vez que o sinal correspondente ao próton H-9b se apresenta sob a forma de um dubleto, resultante do acoplamento com o próton H-3a, e cuja constante de acoplamento tem o valor de 5.2 Hz, que é o valor esperado para uma configuração *cis*. Esta atribuição foi confirmada pela análise do espectro NOESY, onde se observaram picos cruzados entre os prótons H-3a e H-9b (Figura 4.7). Relativamente aos prótons H-2 e H-9b, estes também se encontram em posição *cis*, tendo esta configuração resultado da ciclo-adição intramolecular do dipolo *sin*, gerado por abertura conrotatória da *trans*-aziridina **4.10a**.



**FIGURA 4.7** – Principal correlação observada no espectro NOESY do 3-metilenocromano[4,3-*b*]pirrole **4.25**.

Com o objectivo de obter um único produto da reação da aziridina **4.10a**, foi realizada a oxidação dos compostos obtidos (Esquema 4.10). Inicialmente foi efetuada a termólise da aziridina **4.10a** a refluxo de tolueno para formar os respetivos produtos obtidos anteriormente. De seguida foi promovida a oxidação dos produtos utilizando o dióxido de manganésio como agente oxidante. Contudo, as tentativas de reação à temperatura ambiente ou sob irradiação de micro-ondas a 90 °C foram infrutíferas, tendo sido isolados apenas produtos de degradação. Foi utilizado então paládio em carvão ativado como agente oxidante. Quando se realizou o aquecimento da aziridina **4.10a** em refluxo de tolueno durante 2 horas, seguido da reação de oxidação com Pd/C em refluxo de acetato de etilo durante 2.5 dias, foi possível isolar o 1,4-di-hidrocromeno[4,3-*b*]pirrole **4.27** como único produto, no entanto com um rendimento global de apenas 16% (rendimento determinado por RMN <sup>1</sup>H), e numa forma impura em mistura com o alqueno **4.9**, resultante da eliminação de benzilamina da aziridina **4.10a**.

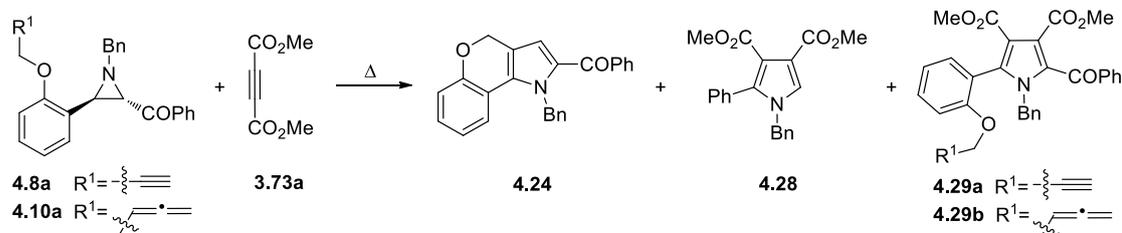


ESQUEMA 4.10

De seguida foi explorada a reatividade das aziridinas **4.8a** e **4.10a** na presença de acetilenodocarboxilato de dimetilo (**3.73a**), com o intuito de verificar se os correspondentes iletos azometinos são gerados eficazmente nas condições de reação estudadas (Tabela 4.3). Para tal, foi efetuado o aquecimento da aziridina **4.8a** a refluxo de *tert*-butanol e a refluxo de tolueno durante 23 horas (Reações 1 e 2). Em ambas as condições foram obtidos três produtos: o 1*H*-pirrole **4.29a** e o 1,4-di-hidrocromeno[4,3-*b*]pirrole **4.24**, resultantes das ciclo-adições inter- e intramolecular, respetivamente, e ainda o 1*H*-pirrole **4.28**. O melhor resultado foi obtido a refluxo de *tert*-butanol, tendo sido obtidos os compostos **4.24** e **4.29a**, com 38% de rendimento cada, e o pirrole **4.28** com rendimento muito baixo (4%) (Reação 1). O aquecimento a refluxo de *tert*-butanol da aziridina **4.10a** durante 23 horas levou à formação dos pirróis **4.29b** e **4.28** com 74% e 10% de rendimento, respetivamente (Reação 3). A reação do composto **4.10a** a refluxo de tolueno durante 3 horas originou os mesmos produtos, no entanto nestas condições ambos os compostos foram obtidos

numa forma impura. O pirrole **4.28** foi obtido também, com baixo rendimento, a partir da termólise do pirrole **4.29b** em tubo selado a 240 °C durante 4 horas, mostrando que este heterociclo deriva dos pirróis **4.29**.

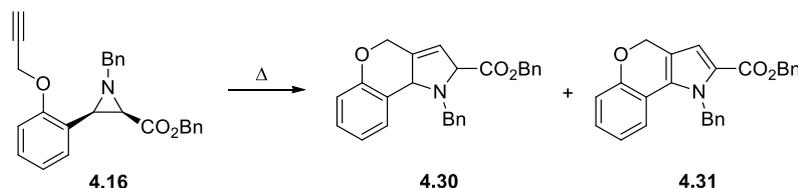
**TABELA 4.3** –Reatividade das aziridinas **4.8a** e **4.10a** na presença de acetilenodicarboxilato de dimetilo (**3.73a**).



Reação	Aziridina	Condições de reação	Rendimento isolado (%)		
			4.24	4.28	4.29
1	<b>4.8a</b>	<i>t</i> -BuOH, refluxo, 23 h	38	4	<b>a</b> , 38
2	<b>4.8a</b>	Tolueno, refluxo, 23 h	24	7	<b>a</b> , 30
3	<b>4.10a</b>	<i>t</i> -BuOH, refluxo, 23 h	-	10	<b>b</b> , 74

Os resultados descritos mostram que o alquino terminal da aziridina **4.8a** é um dipolarófilo mais ativado que o aleno da aziridina **4.10a**. Na presença de acetilenodicarboxilato de dimetilo (**3.73a**) o dipolo gerado a partir da aziridina **4.8a** participa nas ciclo-adições intra- e intermolecular, enquanto que partindo da aziridina **4.10a** apenas se forma o produto resultante da ciclo-adição intermolecular.

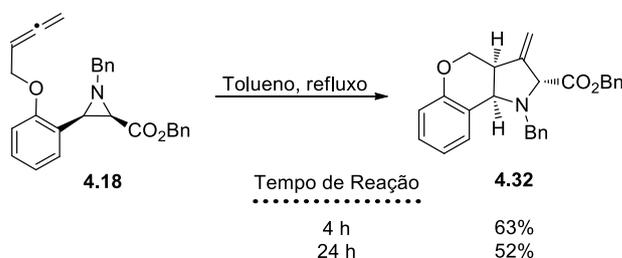
O trabalho foi depois alargado ao estudo da reatividade de aziridinas contendo um grupo carboxilato em substituição do grupo benzoílo, com o intuito de averiguar se um dipolo mais ativado levaria à formação mais eficiente de derivados de cromenos. O estudo foi iniciado explorando a reatividade da aziridina **4.16**, incorporando um alquino terminal (Tabela 4.4). O aquecimento a refluxo de *tert*-butanol durante 2 horas não conduziu à formação de qualquer produto, mas quando se aumentou o tempo de reação para 18 horas foi obtida uma mistura dos compostos **4.30** e **4.31** (razão 69:31), com 39% de rendimento (Reações 1 e 2). Realizando a reação a refluxo de tolueno durante 2 horas foi possível aumentar o rendimento da mistura (razão 54:46) para 54% (Reação 3). O aumento do tempo de reação para 29 horas levou a um resultado interessante, o 1,4-di-hidrocromeno[4,3-*b*]pirrole **4.31** foi obtido como único produto e com excelente rendimento (94%) (Reação 4).

TABELA 4.4 – Síntese dos derivados de cromeno[4,3-*b*]pirrole **4.30** e **4.31** a partir da aziridina**4.16.**

Reação	Condições de reação	Rendimento isolado (%)	
		4.30	4.31
1	<i>t</i> -BuOH, refluxo, 2 h	-	-
2	<i>t</i> -BuOH, refluxo, 18 h	39 (69:31) <sup>a</sup>	
3	Tolueno, refluxo, 2 h	54 (54:46) <sup>a</sup>	
4	Tolueno, refluxo, 29 h	-	94

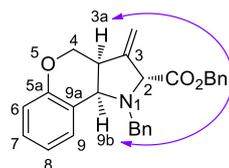
<sup>a</sup>Percentagem dos compostos determinada por RMN <sup>1</sup>H.

Seguidamente foi explorada a ciclo-adição intramolecular do ileto azometino gerado a partir da aziridina-2-carboxilato **4.18**, que contém um aleno na sua estrutura (Esquema 4.11). A reação foi realizada a refluxo de tolueno com diferentes tempos de reação, tendo sido obtido o 3-metilenocromano[4,3-*b*]pirrole **4.32** como único produto em todas as condições testadas. O melhor resultado foi obtido promovendo a termólise da aziridina **4.18** durante 4 horas, levando à formação do ciclo-adocto **4.32** com 63% de rendimento.



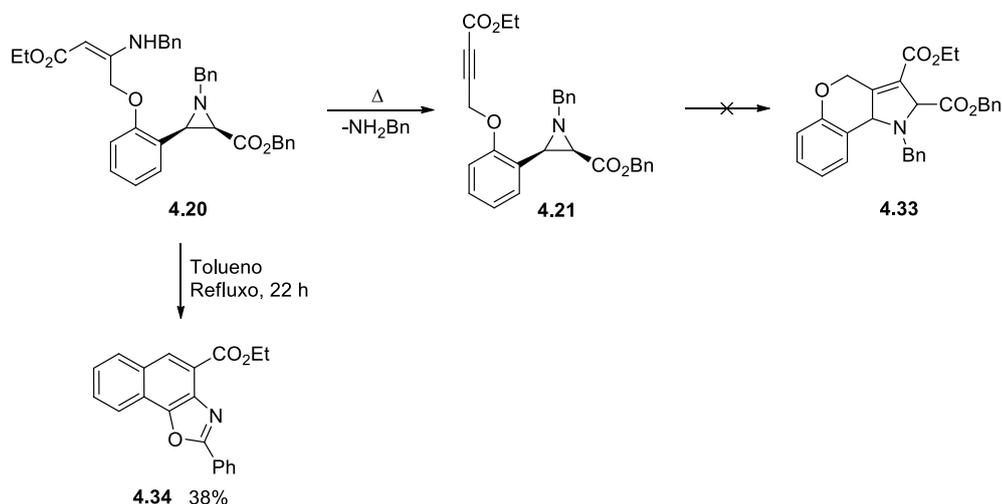
ESQUEMA 4.11

Na estrutura do composto **4.32** foi possível estabelecer que os prótons H-2 e H-9b se encontram em posição *trans*, uma vez que o dipolo gerado por abertura conrotatória da *cis*-aziridina **4.18** apresenta configuração *anti*. Por outro lado, tal como observado para o derivado **4.25**, a fusão dos anéis na ciclo-adição intramolecular levou à formação do ciclo-adocto com estereoquímica *cis*. Este dado foi confirmado pela análise do espectro de RMN protónico, onde o duplete correspondente ao próton H-9b apresenta uma constante de acoplamento de 4.8 Hz, e do espectro bidimensional NOESY (Figura 4.8) onde se observaram picos cruzados entre os prótons H-3a e H-9b.



**FIGURA 4.8** – Principal correlação observada no espectro NOESY do 3-metilenocromano[4,3-*b*]pirrole **4.32**.

Por último foi estudada a reatividade da aziridina **4.20** com a expectativa de que o aquecimento da mesma levasse à eliminação do grupo amina presente na ligação dupla, regenerando o alquino ativado, que iria atuar como dipolarófilo na ciclo-adição intramolecular, originando o tetra-hidrocromeno[4,3-*b*]pirrole **4.33** (Esquema 4.12). Porém, quando se realizou o aquecimento da aziridina **4.20** a refluxo de tolueno durante 22 horas não se formou o ciclo-aducto esperado **4.33**, e em vez deste foi isolado o nafto[2,1-*d*]oxazole **4.34** com 38% de rendimento (Esquema 4.12). Na tentativa de isolar algum intermediário que pudesse comprovar a síntese e que esclarecesse o mecanismo de formação do composto **4.34**, procedeu-se ao aquecimento da aziridina **4.20** com um tempo de reação mais curto (4 h). No entanto, nestas condições, não foi possível identificar qualquer intermediário nem houve evidência de formação do produto **4.34**.



A estrutura molecular do composto **4.34** foi determinada por cristalografia de raios-X. Este composto cristalizou como placas amarelas no sistema monoclinico dentro do grupo espacial  $P2_1/c$ , mostrando uma molécula por unidade assimétrica. A molécula

apresenta uma estrutura planar composta por um anel oxazole fundido com naftaleno, e possui um grupo fenilo e um éster etílico nas posições C-2 e C-4, respectivamente. Todas as distâncias e ângulos estão de acordo com os valores espectáveis para compostos semelhantes.<sup>12</sup>

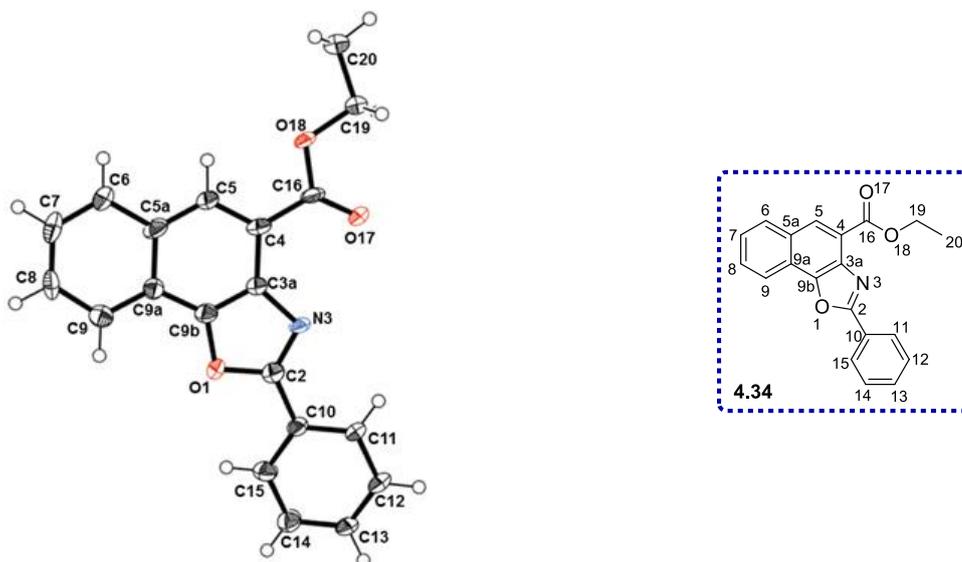


FIGURA 4.9 – Estrutura do 2-fenilnafto[2,1-*d*]oxazole-4-carboxilato de etilo (**4.34**) determinada por cristalografia de raios-X.

Até à conclusão desta tese não foi possível ter dados suficientes que expliquem o mecanismo de formação do composto **4.34**. A determinação da estrutura do nafto[2,1-*d*]oxazole **4.34** por cristalografia de raios-X, veio corroborar a proposta de estrutura do composto **4.34** estabelecida a partir dos espectros de RMN protónico e de carbono 13 do produto obtido, os quais não estão de acordo com a estrutura do ciclo-aducto **4.33**, esperado inicialmente. No espectro de RMN <sup>1</sup>H não se observa qualquer sinal correspondente a grupos metileno, o que seria de esperar no caso do composto **4.33** (Figura 4.10). Por outro lado, o mesmo espectro apresenta um singletto vinílico com desvio químico de 8.52 ppm correspondente ao protão H-5 do nafto[2,1-*d*]oxazole **4.34**. Já no espectro de RMN <sup>13</sup>C é visível a presença de um sinal a 163.3 ppm característico de um carbono imina e que corresponde ao carbono C-2 (Figura 4.11). Além deste sinal (163.3 ppm), é possível identificar ainda mais sete carbonos quaternários, o que está de acordo com o número de carbonos quaternários esperado para o composto **4.34**.

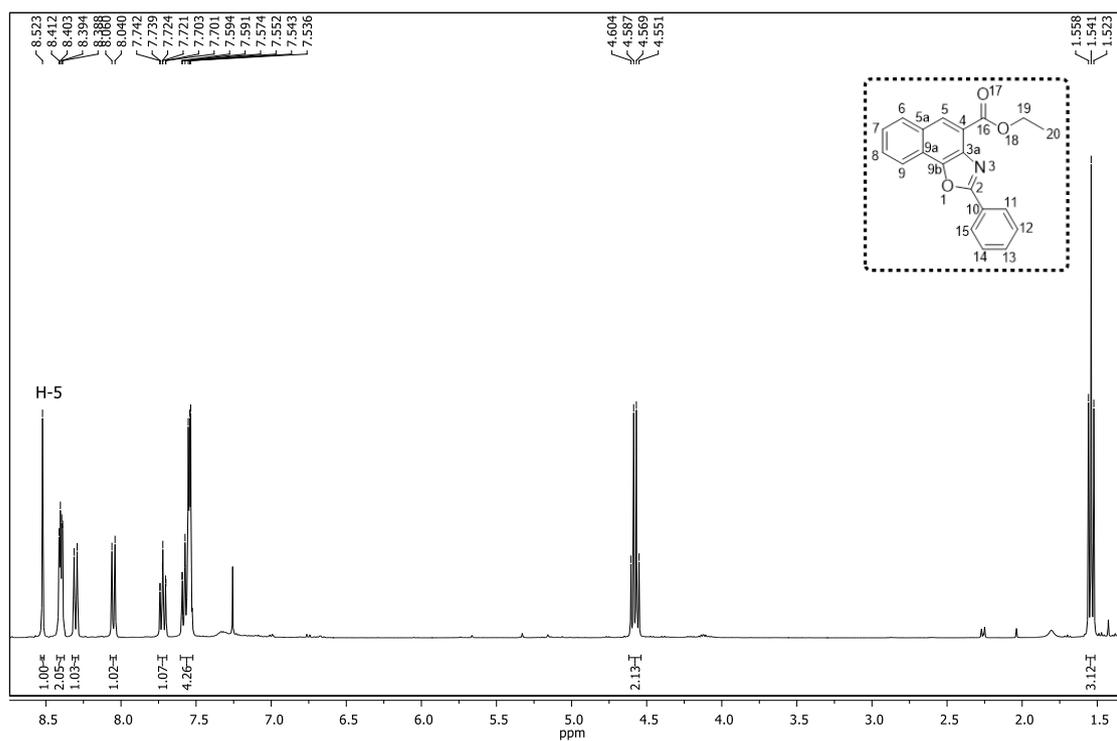


FIGURA 4.10 – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do nafto[2,1-*d*]oxazole 4.34 ( $\text{CDCl}_3$ ).

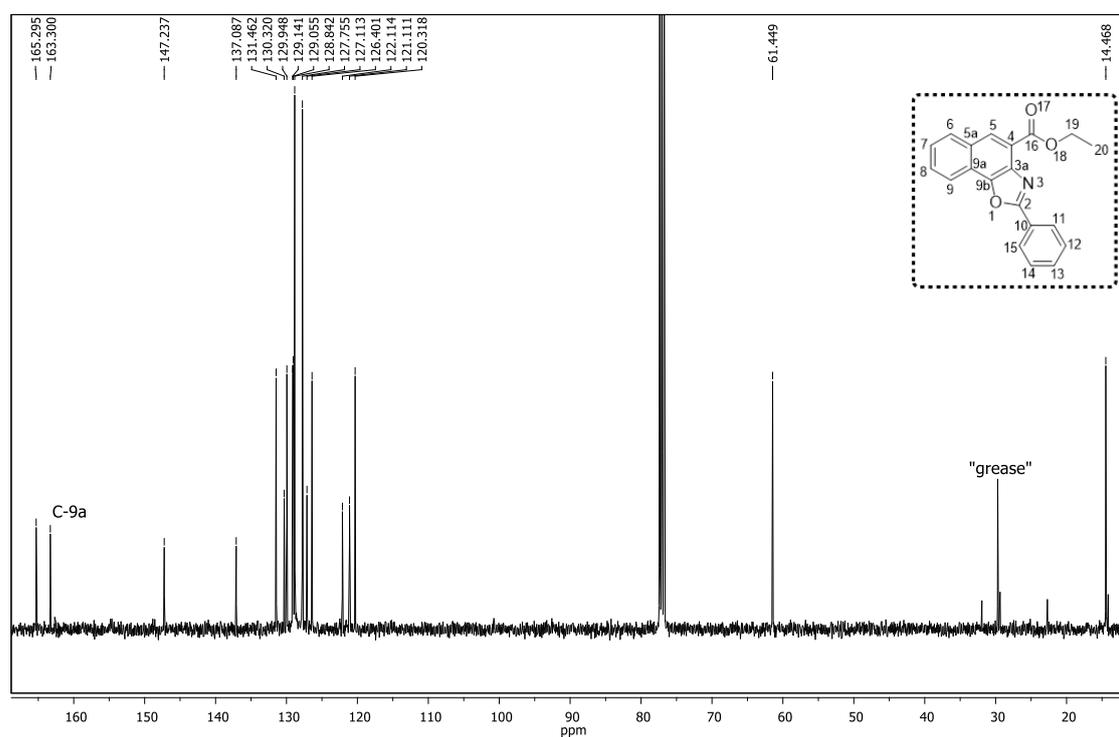


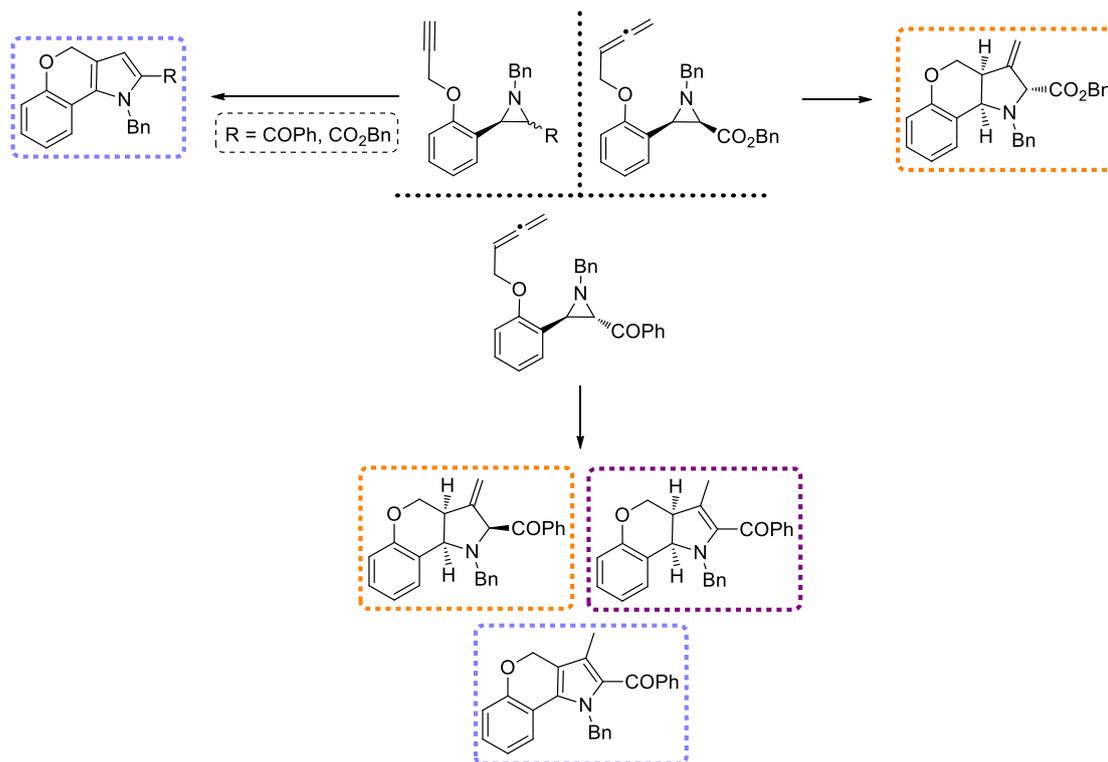
FIGURA 4.11 – Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do nafto[2,1-*d*]oxazole 4.34 ( $\text{CDCl}_3$ ).

#### 4.4 - CONCLUSÃO

Neste capítulo foi descrita a síntese de aziridinas a partir de derivados do salicilaldeído *O*-substituídos com cadeias alquílicas contendo alquinos ou alenos. Foi igualmente descrita a síntese de cromeno[4,3-*b*]pirróis e cromano[4,3-*b*]pirróis a partir da ciclo-adição intramolecular dos iletos azometinos, gerados a partir das aziridinas por abertura conrotatória do anel (Esquema 4.13).<sup>13</sup>

As reações das aziridinas contendo o alquino terminal levaram à formação dos correspondentes 1,4-di-hidrocromeno[4,3-*b*]pirróis, após aromatização do ciclo-aducto inicialmente formado. Por outro lado, as aziridinas que continham um aleno na sua estrutura foram convertidas estereosseletivamente nos respectivos 3-metilenocromano[4,3-*b*]pirróis. No entanto, as reações da 2-benzoilaziridina contendo o aleno terminal resultaram também na síntese dos respectivos 1,3a,4,9b-tetra-hidrocromeno[4,3-*b*]pirrole e 1,4-di-hidrocromeno[4,3-*b*]pirrole.

Os resultados apresentados demonstraram que aziridina-2-carboxilatos originam derivados de cromeno[4,3-*b*]pirróis com rendimentos mais elevados, comparativamente com as 2-benzoilaziridinas. Por outro lado, na ciclo-adição 1,3-dipolar intramolecular, a ligação tripla revelou-se um dipolarófilo mais ativado, resultado que foi corroborado pela reação das 2-benzoilaziridinas na presença de acetileno dicarboxilato de dimetilo.



ESQUEMA 4.13

## REFERÊNCIAS

1. Padwa, A.; Ku, H. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 255-261.
2. DeShong, P.; Kell, D. A.; Sidler, D. R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2309-2315.
3. (a) Takano, S.; Iwabuchi, Y.; Ogasawara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5523-5524;  
(b) Takano, S.; Samizu, K.; Ogasawara, K. *Chem. Lett.* **1990**, 1239-1242.
4. Henke, B. R.; Kouklis, A. J.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7056-7066.
5. Sisko, J.; Henry, J. R.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4945-4951.
6. Dogan, O.; Garner, P. P. *Turk. J. Chem.* **2000**, *24*, 59-66.
7. (a) Pankova, A. S.; Voronin, V. V.; Kuznetsov, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5990-5993; (h) Kuznetsov, M. A.; Pankova, A. S.; Voronin, V. V.; Vlasenko, N. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *47*, 1353-1366.
8. Padwa, A.; Eisenhardt, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1400-1408.
9. Searles, S.; Li, Y.; Nassim, B.; Lopes, M.-T. R.; Tran, P. T.; Crabbé, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1984**, 747-751.
10. Vedachalam, S.; Wong, Q.-L.; Maji, B.; Zeng, J.; Ma, J.; Liu, X.-W. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 219-225.
11. Cromwell, N. H.; Babson, R. D.; Harris, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 312-315.
12. Allen, F. H. *Acta Crystallogr. Section B-Structural Science* **2002**, *58*, 380-388.
13. Laia, F. M. R.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Synthesis* **2015**, *47*, 2781-2790.

# - CAPÍTULO 5 -

**RESUMO:** Neste capítulo são apresentados os procedimentos experimentais utilizados nas sínteses descritas ao longo deste trabalho. Os compostos foram caracterizados através de ponto de fusão (p.f.), espectroscopia de infravermelho (IV), espectroscopia de ressonância magnética nuclear de próton (RMN  $^1\text{H}$ ), de carbono 13 (RMN  $^{13}\text{C}$ ) e flúor 19 (RMN  $^{19}\text{F}$ ), espectrometria de massa de alta resolução (EMAR) e rotação específica ( $[\alpha]$ ).

## PARTE EXPERIMENTAL

---

5.1 – Aparelhagem utilizada	153
5.2 – Solventes e reagentes	154
5.3 – Sínteses referentes ao Capítulo 2	155
5.3.1 – Síntese de derivados do salicilaldeído	155
5.3.2 – Procedimento geral para a condensação descarboxilativa da sarcosina e do ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico com os derivados do salicilaldeído	158
5.3.3 – Síntese do 1-metil-1,4-di-hidrocromeno[4,3- <i>b</i> ]pirrole ( <b>2.5</b> )	163
5.4 – Sínteses referentes ao Capítulo 3	164
5.4.1 – Procedimento geral para a síntese de derivados do salicilaldeído	164
5.4.2 – Procedimento geral para a síntese de derivados do ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico	165
5.4.3 – Procedimento geral para a síntese de derivados do ácido 3-(3-trifluorometil-3-oxo-propenil)tiazolidina-4-carboxílico	166
5.4.4 – Procedimento geral para a síntese de 1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i> ]tiazóis	168
5.4.5 – Procedimento geral para a funcionalização de 3-[2-(prop-2-iniloxi)fenil]-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i> ]tiazóis	172
5.4.6 – Procedimento geral para a síntese de 2,2-dioxo-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i> ]tiazóis e 2-oxo-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i> ]tiazóis	173
5.4.7 – Procedimento geral para a termólise de 2,2-dioxo-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i> ]tiazóis	178
5.4.8 – Procedimento geral para a síntese dos 3-(2 <i>H</i> -cromen-8-il)-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i> ]tiazóis	183
5.5 – Sínteses referentes ao Capítulo 4	184
5.5.1 – Procedimentos para a síntese dos alquenos <b>4.14</b> e <b>4.19</b>	184
5.5.2 – Procedimentos para a alquilação dos álcoois <b>4.6</b> e <b>4.14</b>	185
5.5.3 – Procedimento geral para a síntese dos alenos <b>4.9</b> e <b>4.17</b>	186
5.5.4 – Procedimento geral para a síntese das aziridinas	187
5.5.5 – Procedimento geral para a termólise das aziridinas	191
5.5.6 – Síntese do 1-benzil-2-benzoil-3-metil-1,4-di-hidrocromeno[4,3- <i>b</i> ]pirrole ( <b>4.27</b> )	194
5.5.7 – Procedimento geral para a termólise das aziridinas <b>4.8a</b> e <b>4.10a</b> na presença de acetilenodicarboxilato de dimetilo	195
Referências	30

## 5.1 – APARELHAGEM UTILIZADA

### ***Pontos de fusão***

Os pontos de fusão foram determinados num microscópio de placa aquecida Leitz Wetzlar modelo 799 ou em capilares de vidro aberto num aparelho de fase aquecida Reichert ou Falc R132467.

### ***Espectroscopia de Infra-Vermelho***

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

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

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  e RMN  $^{19}\text{F}$ ) foram obtidos num espectrómetro Bruker Avance III, operando a 400 MHz ( $^1\text{H}$ ), 100 MHz ( $^{13}\text{C}$ ) e 376 MHz ( $^{19}\text{F}$ ).

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

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

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos num espectrómetro de massa Waters-Micromass Autospec M. com ionização por impacto electrónico (IE) ou num espectrómetro de massa Bruker FTMS APEXIII com ionização por *electrospray* (ESI).

### ***Rotação Específica***

Os valores da rotação específica foram determinados num polarímetro Optical Activity AA-5.

### ***Micro-ondas***

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

### ***Difracção de Raios-X***

A análise estrutural por difracção de raios-X foi efectuada num difractómetro Bruker AXS-KAPPA APEX II.

### ***Cromatografia***

Nas reacções cuja evolução foi acompanhada por cromatografia em camada fina utilizaram-se placas de sílica 60 F254 em suporte de alumínio fornecidas pela Merck.

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

Alguns compostos foram purificados por cromatografia em camada fina, usando gel de sílica 60 F254 fornecida pela Aldrich.

## **5.2 – SOLVENTES E REAGENTES**

### ***Acetato de Etilo***

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

### ***Acetona***

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

### ***Acetonitrilo***

Foi refluxado na presença de pentóxido de fósforo durante 2.5 horas, destilado e armazenado sobre peneiros moleculares 4 Å.

### ***Diclorometano***

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

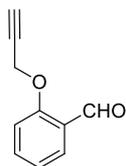
***Etanol e Metanol***

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

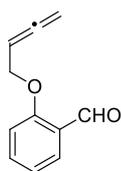
***Éter Etílico, Hexano, Tolueno, Tetra-hidrofurano e 1,4-Dioxano***

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

Todos os outros solventes e reagentes foram fornecidos pela Aldrich, Alfa-Aesar, Acros, Merck ou Fluka e utilizados diretamente, sem qualquer tipo de purificação adicional.

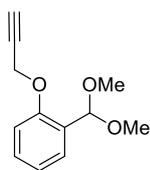
**5.3 – SÍNTESES REFERENTES AO CAPÍTULO 2*****5.3.1 – Síntese de derivados do salicilaldeído*****2-(Prop-2-iniloxi)benzaldeído (2.1)**

O benzaldeído **2.1** foi preparado com base num procedimento da literatura modificado.<sup>1</sup> A uma solução de salicilaldeído (11.13 mL, 100 mmol) em etanol (60 mL) foi adicionado carbonato de potássio (15.20 g, 110 mmol), e a mistura resultante foi agitada durante 5 minutos à temperatura ambiente. Depois da formação do sólido amarelo, foi adicionado brometo de propargilo (80% em tolueno, 11.85 mL, 110 mmol) e a mistura reacional foi aquecida a refluxo durante 4 horas, sob atmosfera inerte. Após arrefecimento da mistura reacional, foi adicionada água e a fase aquosa foi extraída com éter etílico. A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente evaporado. O composto **2.1** foi purificado por recristalização em éter etílico e obtido como um sólido branco (14.36 g, 90%). p.f. 67.7-69.6 °C (lit.<sup>1</sup> 64-66 °C) (éter etílico). IV (KBr) 3264, 2855, 1681, 1592, 1449, 1287, 1219, 1191, 1006 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H δ 2.58 (t, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, 1H), 4.83 (d, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, 2H), 7.07-7.13 (m, 2H, Ar-H), 7.55-7.59 (m, 1H, Ar-H), 7.86 (dd, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, <sup>4</sup>J = 1.2 Hz, 1H, Ar-H), 10.49 (s, 1H) ppm. RMN <sup>13</sup>C δ 56.3, 76.7, 77.7, 113.2, 121.6, 125.3, 128.4, 135.8, 159.7, 189.4 ppm. EMAR (IE): calculada para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 160.0524; encontrada: 160.0526.



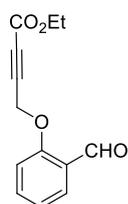
### 2-(Buta-2,3-dieniloxi)benzaldeído (2.7)

O benzaldeído **2.7** foi preparado de acordo com um procedimento descrito na literatura.<sup>2</sup> Uma mistura do aldeído **2.1** (2.50 g, 15.62 mmol), paraformaldeído (1.17 g, 39.05 mmol), *N,N'*-di-isopropilamina (4.38 mL, 31.24 mmol) e brometo de cobre anidro (1.12 g, 7.81 mmol) em 1,4-dioxano (25 mL) foi refluxada durante 75 minutos. Após arrefecimento à temperatura ambiente, foi adicionada solução aquosa saturada de cloreto de sódio e a fase aquosa foi extraída com éter etílico. A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente evaporado. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:6)] originou o composto **2.7** (1.90 g, 70%) como um líquido amarelo. IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1957, 1689, 1238 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H δ 4.68-4.69 (m, 2H), 4.88-4.91 (m, 2H), 5.38-5.45 (m, 1H), 6.98-7.05 (m, 2H, Ar-H), 7.51-7.55 (m, 1H, Ar-H), 7.82-7.85 (m, 1H, Ar-H), 10.51 (s, 1H) ppm. RMN <sup>13</sup>C δ 66.2, 77.1, 86.6, 113.1, 120.9, 125.3, 128.4, 135.7, 160.8, 189.8, 209.5 ppm. EMAR (ESI): calculada para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>NaO<sub>2</sub> [MNa]<sup>+</sup>: 197.05730; encontrada: 197.05743.



### 1-(Dimetoximetil)-2-(prop-2-inoxi)benzeno (2.8)

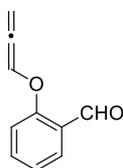
O acetal **2.8** foi preparado de acordo com procedimentos gerais descritos na literatura.<sup>3</sup> Uma mistura do aldeído **2.1** (5.0 g, 31.24 mmol) e de ortoformato de trimetilo (20.50 mL, 187.0 mmol) em 100 mL de metanol seco foi arrefecida a 0 °C sob atmosfera inerte. De seguida foi adicionado ácido *p*-toluenossulfónico (0.30 g, 1.56 mmol) e a mistura resultante foi agitada a 0 °C durante 40 minutos. Foi adicionada solução aquosa saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e a fase aquosa foi extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com água, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente foi removido a pressão reduzida para originar o produto puro. O composto **2.8** (5.96 g, 94%) foi obtido como um sólido de baixo ponto de fusão. IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 2120, 1222 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H δ 2.51 (t, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, 1H), 3.37 (s, 6H), 4.73 (d, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, 2H), 5.68 (s, 1H), 7.00-7.04 (m, 2H, Ar-H), 7.28-7.32 (m, 1H, Ar-H), 7.54-7.57 (m, 1H, Ar-H) ppm. RMN <sup>13</sup>C δ 48.3, 51.0, 70.4, 73.4, 93.7, 107.3, 116.0, 121.8, 122.2, 124.2, 149.8 ppm. EMAR (ESI): calculada para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>NaO<sub>3</sub> [MNa]<sup>+</sup>: 229.0835; encontrada: 229.0832.



### 2-(3-Etoxicarbonilprop-2-inoxi)benzaldeído (2.9)

O aldeído **2.9** foi preparado de acordo com procedimentos descritos na literatura.<sup>1,3a</sup> Uma solução do acetal **2.8** (1.63 g, 7.90 mmol) em THF seco (42 mL) foi agitada a -78 °C durante 10 minutos sob atmosfera inerte. Foi

adicionado *n*-butil-lítio (2.5 M em hexano, 4.74 mL, 11.85 mmol) gota-a-gota ao longo de 40 minutos, e a mistura resultante foi agitada durante 30 minutos à mesma temperatura. De seguida foi adicionado cloroformato de etilo (1.28 mL, 13.43 mmol) lentamente e a solução resultante foi agitada por mais 40 minutos a -78 °C. Depois da mistura reacional aquecer até à temperatura ambiente, foi adicionada solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (80 mL) e a solução resultante foi diluída com acetato de etilo (200 mL). A fase orgânica foi lavada com água (3x200 mL), com solução aquosa saturada de NaCl (2x40 mL), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente foi evaporado a pressão reduzida. O resíduo foi depois dissolvido em acetona (25 mL) e a solução resultante arrefecida a 0 °C. Foi adicionada solução aquosa de HCl 1M (56.40 mL) gota-a-gota, e a mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 5 minutos. De seguida foi adicionada solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> e a fase aquosa foi extraída com diclorometano e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O solvente foi evaporado e o resíduo purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:5)] originando o composto **2.9** (1.55 g, 85%) como um sólido branco. p.f. 49.0-51.0 °C (lit.<sup>1</sup> 50-52 °C) (acetato de etilo/hexano). RMN <sup>1</sup>H δ 1.31 (t, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 3H), 4.25 (q, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 7.06-7.14 (m, 2H, Ar-H), 7.57-7.60 (m, 1H, Ar-H), 7.86-7.88 (m, 1H, Ar-H), 10.47 (s, 1H) ppm.



### 2-(Propa-1,2-dieniloxi)benzaldeído (**2.10**)

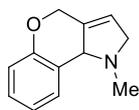
O aleno **2.10** foi preparado de acordo com um procedimento da literatura modificado.<sup>4,3a</sup> Uma solução do acetal **2.8** (2.50 g, 12.10 mmol) em *tert*-butanol (7 mL) foi adicionada gota-a-gota a uma solução de *tert*-butóxido de potássio (0.54 g, 4.80 mmol) em *tert*-butanol (2.5 mL). A mistura resultante foi aquecida a 60 °C durante 1.5 horas. Após arrefecimento à temperatura ambiente, foi adicionada água à mistura reacional e a fase aquosa foi extraída com éter etílico, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente evaporado. O resíduo foi dissolvido em acetona (30 mL) e a solução resultante arrefecida a 0 °C. Foi adicionada gota-a-gota solução aquosa de HCl 1M (116 mL) e a mistura resultante foi agitada a 0 °C durante 5 minutos. De seguida foi adicionada solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> e a fase aquosa foi extraída com diclorometano e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:5)] originando o composto **2.10** (1.32 g, 68%) como um líquido amarelo. IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1964, 1691, 1230 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H δ 5.49 (d, <sup>4</sup>J = 6.0 Hz, 2H), 6.91 (t, <sup>4</sup>J = 6.0 Hz, 1H), 7.13-7.21 (m, 2H, Ar-H), 7.54-7.59 (m, 1H, Ar-H), 7.87 (dd, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz,

$^4J = 1.2$  Hz, 1H, Ar-H), 10.47 (s, 1H) ppm. RMN  $^{13}C$   $\delta$  90.6, 116.7, 118.0, 123.1, 126.2, 128.4, 135.6, 159.4, 189.2, 202.6 ppm. EMAR (ESI): calculada para  $C_{10}H_8NaO_2$  [MNa] $^+$ : 183.04165; encontrada: 183.04100.

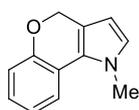
### 5.3.2 - Procedimento geral para a condensação descarboxilativa da sarcosina e do ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico com os derivados do salicilaldeído

*Método A:* Uma solução do aldeído apropriado e da sarcosina ou do ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico<sup>5</sup> em tolueno (10 mL) foi aquecida a refluxo, utilizando o Dean-Stark, excepto quando indicado, durante o tempo indicado em cada caso. A reação foi controlada por TLC. Após a reação estar completa, o solvente foi removido a pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em diclorometano. A fase orgânica foi lavada com água, seca com  $Na_2SO_4$  anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano].

*Método B:* Uma solução do aldeído apropriado e da sarcosina ou do ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico<sup>5</sup> em tolueno (1-1.5 mL) foi irradiada num reator de micro-ondas com uma temperatura de 150 °C. O solvente foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em diclorometano. A fase orgânica foi lavada com água e seca com  $Na_2SO_4$  anidro. O solvente foi removido por evaporação a pressão reduzida e o produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano].



#### **1-Metil-1,2,4,9b-tetra-hidrocromeno[4,3-*b*]pirrole (2.3) e 1-metil-1,4-di-hidrocromeno[4,3-*b*]pirrole (2.5)**



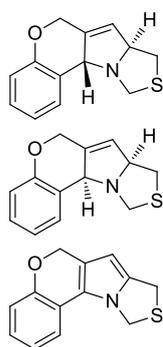
Preparados pelo método A a partir do aldeído **2.1** (160 mg, 1.0 mmol) e da sarcosina (178 mg, 2.0 mmol) usando peneiros moleculares 4 Å. A mistura reacional foi agitada durante 16 horas. A purificação por cromatografia em

coluna [acetato de etilo/hexano (1:2), (1:1), (2:1) e depois acetato de etilo (100%)] deu por ordem de eluição, o composto **2.5** (21 mg, 11%) como um sólido branco e o composto **2.3** (137 mg, 73%) como um sólido branco.

**Composto 2.3:** p.f. 63.0-65.0 °C (acetato de etilo/hexano). IV (KBr) 1235, 1222  $cm^{-1}$ . RMN  $^1H$   $\delta$  2.81 (s, 3H), 3.48-3.51 (m, 1H), 4.04-4.07 (m, 1H), 4.43 (sl, 1H), 4.64-4.68 (m, 1H), 4.74 (d,  $^2J = 12.8$  Hz, 1H), 5.71 (sl, 1H), 6.83 (d,  $^3J = 8.4$  Hz, 1H, Ar-H), 6.93-6.96 (m,

1H, Ar-H), 7.12-7.15 (m, 1H, Ar-H), 7.37 (d,  $^3J = 7.6$  Hz, 1H, Ar-H) ppm. RMN  $^{13}C$   $\delta$  44.0, 64.3, 65.0, 67.1, 117.3, 121.4, 121.6, 126.2, 127.5, 128.3, 135.7, 153.8 ppm. EMAR (ESI): calculada para  $C_{12}H_{14}NO$   $[MH]^+$ : 188.10699; encontrada: 188.10642.

**Composto 2.5:** p.f. 62.0-64.0 °C (acetato de etilo/hexano). IV (KBr) 1224, 1185  $cm^{-1}$ . RMN  $^1H$   $\delta$  3.89 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 5.95 (d,  $^3J = 2.0$  Hz, 1H), 6.60 (d,  $^3J = 2.0$  Hz, 1H), 6.93-6.97 (m, 2H, Ar-H), 7.05-7.09 (m, 1H, Ar-H), 7.43 (d,  $^3J = 7.6$  Hz, 1H, Ar-H) ppm. RMN  $^{13}C$   $\delta$  36.7, 66.2, 103.1, 116.6, 117.3, 119.9, 120.2, 121.5, 123.9, 125.0, 126.6, 153.1 ppm. EMAR (ESI): calculada para  $C_{12}H_{12}NO$   $[MH]^+$ : 186.09134; encontrada: 186.09178.



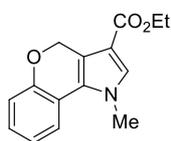
**7a,8,10,11a-Tetra-hidro-6H-cromeno[3',4':4,5]pirrolo[1,2-c]tiazole (2.4), 7a,8,10,11a-tetra-hidro-6H-cromeno[3',4':4,5]pirrolo[1,2-c]tiazole (2.18) e 8,10-di-hidro-6H-cromeno[3',4':4,5]pirrolo[1,2-c]tiazole (2.19)**

Preparados pelo método A a partir do aldeído **2.1** (120 mg, 0.75 mmol) e do ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico (**2.2**) (200 mg, 1.5 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 7 horas. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4), (1:2), (1:1), (2:1) e depois acetato de etilo (100%)] deu por ordem de eluição, o composto **2.4** (65 mg, 37%) como um sólido amarelo pálido e o composto **2.18** (30 mg, 18%) como um óleo laranja. Os produtos foram preparados também pelo método B a partir do aldeído **2.1** (120 mg, 0.75 mmol) e do ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico (**2.2**) (200 mg, 1.5 mmol) em tolueno (1 mL). A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4), (1:2), (1:1), (2:1) e depois acetato de etilo (100%)] deu por ordem de eluição, o composto **2.19** (<10%) como um óleo laranja, o composto **2.4** (32.5 mg, 19%) e o composto **2.18** (10 mg, 6%).

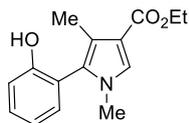
**Composto 2.4:** p.f. 87-89 °C (éter etílico/éter de petróleo). IV (KBr) 1223, 1109, 754  $cm^{-1}$ . RMN  $^1H$   $\delta$  2.85 (dd,  $^2J = 11.2$  Hz,  $^3J = 2.4$  Hz, 1H, H-8), 3.08 (dd,  $^2J = 11.2$  Hz,  $^3J = 2.4$  Hz, 1H, H-8), 4.33 (d,  $^2J = 10.8$  Hz, 1H, H-10), 4.42 (d,  $^2J = 10.8$  Hz, 1H, H-10), 4.60-4.61 (m, 1H, H-7a), 4.69 (sl, 1H, H-11a), 4.74 (d,  $^2J = 13.2$  Hz, 1H, H-6), 4.79 (d,  $^2J = 13.2$  Hz, 1H, H-6), 5.65 (sl, 1H, H-7), 6.82 (d,  $^3J = 8.4$  Hz, 1H, Ar-H), 6.94-6.98 (m, 1H, Ar-H), 7.12-7.15 (m, 1H, Ar-H), 7.37 (d,  $^3J = 7.6$  Hz, 1H, Ar-H) ppm. RMN  $^{13}C$   $\delta$  39.1, 62.9, 64.5, 67.3, 76.3, 117.0, 121.3, 123.7, 126.0, 127.3, 128.3, 136.4, 153.2 ppm. EMAR (IE): calculada para  $C_{13}H_{13}NOS$   $[M]^+$ : 231.0718; encontrada: 231.0717.

**Composto 2.18:** IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1224, 1112, 759 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H δ 3.08 (dd, <sup>2</sup>J = 11.2 Hz, <sup>3</sup>J = 2.8 Hz, 1H, H-8), 3.32 (dd, <sup>2</sup>J = 11.2 Hz, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 1H, H-8), 3.58 (d, <sup>2</sup>J = 8.6 Hz, 1H, H-10), 3.65 (d, <sup>2</sup>J = 8.6 Hz, 1H, H-10), 4.55-4.59 (m, 1H, H-6), 4.75-4.78 (m, 1H, H-7a), 4.83 (d, <sup>2</sup>J = 12.4 Hz, 1H, H-6), 5.15 (sl, 1H, H-11a), 5.69 (sl, 1H, H-7), 6.87 (d, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.97-7.00 (m, 1H, Ar-H), 7.16-7.20 (m, 1H, Ar-H), 7.40 (d, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 1H, Ar-H) ppm. RMN <sup>13</sup>C δ 33.8, 52.2, 63.3, 63.5, 72.8, 116.7, 120.2, 120.5, 125.6, 127.8, 128.6, 136.1, 154.6 ppm. EMAR (IE): calculada para C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NOS [M]<sup>+</sup>: 231.0718; encontrada: 231.0720.

**Composto 2.19:** RMN <sup>1</sup>H δ 4.07 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.73 (s, 1H), 6.89-6.92 (m, 2H, Ar-H), 7.02-7.05 (m, 1H, Ar-H), 7.21-7.23 (m, 1H, Ar-H) ppm. EMAR (IE): calculada para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NOS [M]<sup>+</sup>: 229.0561; encontrada: 229.0561.



**1-Metil-1,4-di-hidrocromeno[4,3-*b*]pirrole-3-carboxilato de etilo (2.21) e 5-(2-hidroxifenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirrole-3-carboxilato de etilo (2.22)**



Preparados pelo método A a partir do aldeído **2.9** (232 mg, 1.0 mmol) e da sarcosina (178 mg, 2.0 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 4 horas. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4)] deu por ordem de eluição, o composto **2.21** (<1%) como um óleo amarelo e o composto **2.22** (211 mg, 81%) como um sólido branco. Os produtos foram

preparados também pelo método B a partir do aldeído **2.9** (116 mg, 0.5 mmol) e da sarcosina (89 mg, 1.0 mmol) em tolueno (1 mL). A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4)] deu por ordem de eluição, o composto **2.21** (<3%) e o composto **2.22** (68 mg, 52%).

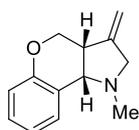
**Composto 2.21:** RMN <sup>1</sup>H δ 1.34 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 3H), 3.90 (s, 1H), 4.26 (q, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 6.92-6.97 (m, 2H, Ar-H), 7.08-7.12 (m, 1H, Ar-H), 7.23 (s, 1H), 7.40-7.42 (m, 1H, Ar-H) ppm. EMAR (IE): calculada para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 257.1052; encontrada: 257.1063.

**Composto 2.22:** p.f. 130.0-132.0 °C (acetato de etilo/hexano). IV (KBr) 3342, 1691, 1252, 1233 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H δ 1.35 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.14 (s, 3H, C-Me), 3.41 (s, 3H, N-Me), 4.28 (q, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.32 (s, 1H, OH), 6.96-7.03 (m, 2H, Ar-H), 7.12 (d, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.31-7.35 (m, 1H, Ar-H), 7.40 (s, 1H, H-2) ppm. RMN <sup>13</sup>C δ 11.1, 14.5, 34.8, 59.4, 114.2, 115.6, 117.3, 120.4, 121.1, 126.1, 128.9, 130.6,



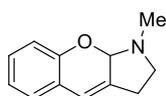
121.0, 121.4, 127.7, 142.8, 152.7, 164.1 ppm. EMAR (IE): calculada para  $C_{16}H_{15}NO_3S$   $[M]^+$ : 301.0773; encontrada: 301.0775.

**Composto 2.28:** p.f. 175-177 °C (acetato de etilo/hexano). IV (KBr): 3390, 1682, 1108, 757  $cm^{-1}$ . RMN  $^1H$   $\delta$  1.34 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 3H), 2.17 (s, 3H), 4.28 (q,  $^3J = 7.2$  Hz, 2H), 4.35-4.40 (m, 2H), 4.78 (d,  $^2J = 8.4$  Hz, 1H), 4.88 (d,  $^2J = 8.4$  Hz, 1H), 5.62 (sl, 1H), 6.95-7.01 (m, 2H, Ar-H), 7.15 (d,  $^3J = 6.8$  Hz, 1H, Ar-H), 7.29-7.32 (m, 1H, Ar-H) ppm. RMN  $^{13}C$   $\delta$  11.8, 14.6, 31.2, 48.5, 59.6, 107.5, 115.9, 117.2, 120.6, 121.5, 124.8, 130.5, 131.4, 141.8, 154.2, 165.0 ppm. EMAR (IE): calculada para  $C_{16}H_{17}NO_3S$   $[M]^+$ : 303.0929; encontrada: 303.0931.



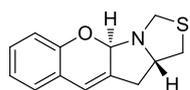
**1-Metil-3-metileno-1,2,3,3a,4,9b-hexa-hidrocromeno[4,3-*b*]pirrole (2.29)**

Preparado pelo método A a partir do aldeído **2.7** (270 mg, 1.56 mmol) e da sarcosina (278 mg, 3.12 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 27 horas e a purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:6)] originou o composto **2.29** (181 mg, 58%) como um óleo laranja. IV ( $CH_2Cl_2$ ) 1261, 1231  $cm^{-1}$ . RMN  $^1H$   $\delta$  2.47 (s, 3H), 2.84-2.90 (m, 1H), 3.02 (d,  $^2J = 14.0$  Hz, 1H), 3.13 (d,  $^3J = 5.2$  Hz, 1H), 3.66 (d,  $^2J = 14.0$  Hz, 1H), 3.94-4.05 (m, 2H), 5.03 (sl, 1H), 5.06 (sl, 1H), 6.88-6.91 (m, 2H, Ar-H), 7.18-7.25 (m, 2H, Ar-H) ppm. RMN  $^{13}C$   $\delta$  39.9, 41.2, 60.3, 62.6, 66.3, 107.1, 117.1, 119.9, 120.4, 129.0, 131.5, 146.5, 154.9 ppm. EMAR (ESI): calculada para  $C_{13}H_{16}NO$   $[MH]^+$ : 202.12264; encontrada: 202.12247.



**1-Metil-1,2,3,9a-tetra-hidrocromeno[2,3-*b*]pirrole (2.32)**

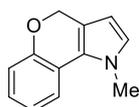
Preparado pelo método A a partir do aldeído **2.10** (237 mg, 1.48 mmol) e da sarcosina (264 mg, 2.96 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 4 horas e a evaporação do solvente a pressão reduzida originou o composto **2.32** (184 mg, 66%) como um óleo vermelho. O composto **2.32** foi preparado também pelo método B com 59% de rendimento (165 mg) a partir do aldeído **2.10** (237 mg, 1.48 mmol) e da sarcosina (264 mg, 2.96 mmol). IV ( $CH_2Cl_2$ ) 1229, 1207  $cm^{-1}$ . RMN  $^1H$   $\delta$  2.64 (s, 3H, N-Me), 2.66-2.67 (m, 2H, H-3), 2.97 (m, 2H, H-2), 4.92 (sl, 1H, H-9a), 6.24 (sl, 1H, H-4), 6.86-6.92 (m, 2H, Ar-H), 7.01 (d,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H, Ar-H), 7.06-7.10 (m, 1H, Ar-H) ppm. RMN  $^{13}C$   $\delta$  25.6, 37.9, 51.3, 93.8, 115.3, 117.2, 120.6, 123.3, 125.2, 127.1, 135.5, 151.6 ppm. EMAR (ESI): calculada para  $C_{12}H_{14}NO$   $[MH]^+$ : 188.10699; encontrada: 188.10694.



### 3,4a,11,11a-Tetra-hidro-1H-cromeno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-c]tiazole (2.33)

Preparado pelo método A a partir do aldeído **2.10** (120 mg, 0.75 mmol) e do ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico (**2.2**) (200 mg, 1.50 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 7 horas. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4)] originou o composto **2.33** (73 mg, 42%) como um óleo amarelo. O produto foi preparado também pelo método B a partir do aldeído **2.10** (120 mg, 0.75 mmol) e do ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico (**2.2**) (200 mg, 1.5 mmol) em tolueno (1 mL). A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4)] originou o composto **2.33** (17 mg, 9%). IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1230, 1204, 755 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H δ 2.52 (pseudo-d, <sup>2</sup>J = 17.2 Hz, 1H, H-11), 2.62 (dd, <sup>2</sup>J = 11.2 Hz, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 1H, H-1), 3.06 (dd, <sup>2</sup>J = 17.2 Hz, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 1H, H-11), 3.14 (dd, <sup>2</sup>J = 11.2 Hz, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 1H, H-1), 3.96-4.02 (m, 1H, H-11a), 4.31 (d, <sup>2</sup>J = 10.4 Hz, 1H, H-3), 4.42 (d, <sup>2</sup>J = 10.4 Hz, 1H, H-3), 5.34 (sl, 1H, H-4a), 6.30 (sl, 1H, H-10), 6.88-6.92 (m, 2H, Ar-H), 7.01 (d, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.08-7.12 (m, 1H, Ar-H) ppm. RMN <sup>13</sup>C δ 33.3, 38.7, 58.1, 66.8, 93.5, 116.4, 119.5, 121.8, 123.5, 126.4, 128.6, 134.6, 152.4 ppm. EMAR (IE): calculada para C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NOS [M]<sup>+</sup>: 231.0718; encontrada: 231.0719.

### 5.3.3 – Síntese do 1-metil-1,4-di-hidrocromeno[4,3-b]pirrole (2.5)

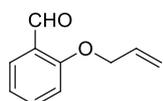


A uma solução do tetra-hidrocromeno[4,3-*b*]pirrole **2.3** (135 mg, 0.72 mmol) em acetato de etilo (10 mL) foi adicionado Pd/C 10% (14 mg, 10 wt%). A solução resultante foi aquecida a refluxo durante 24 horas. Após arrefecimento à temperatura ambiente, a mistura reacional foi filtrada sobre celite para remover o oxidante e o solvente evaporado a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] originando o composto **2.5** (100 mg, 75%) como um sólido branco. O di-hidrocromeno[4,3-*b*]pirrole **2.5** foi identificado por comparação com o composto preparado anteriormente (ver acima).

## 5.4 – SÍNTESES REFERENTES AO CAPÍTULO 3

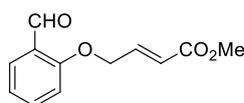
### 5.4.1 – Procedimento geral para a síntese de derivados do salicilaldeído

A uma solução de salicilaldeído (**2.6**) em etanol foi adicionado carbonato de potássio (1.1 equiv.) e a mistura resultante foi agitada durante 5 minutos à temperatura ambiente. Depois da formação do sólido amarelo, foi adicionado o brometo de alilo apropriado e a mistura reacional foi aquecida a refluxo durante 4 horas, sob atmosfera inerte. Após arrefecimento da mistura reacional, foi adicionada água e a fase aquosa foi extraída com éter etílico. A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente evaporado.



#### 2-Aliloxi-benzaldeído (**3.71a**)<sup>6</sup>

Preparado a partir do salicilaldeído (**2.6**) (6.10 mL, 57.24 mmol) e do brometo de alilo (**3.70b**) (5.20 mL, 60.09 mmol) em etanol (30 mL). O composto **3.71a** (8.83 g, 99%) foi obtido como um óleo amarelo pálido. IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 2862, 1684, 1300, 1295, 1238, 1220, 1190, 1158, 1012, 1008, 994, 989, 756 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H δ 4.65 (d, <sup>3</sup>J = 2.8 Hz, 2H), 5.33 (d, <sup>3</sup>J = 10.4 Hz, 1H), 5.45 (d, <sup>3</sup>J = 17.2 Hz, 1H), 6.02-6.12 (m, 1H), 6.96-7.03 (m, 2H, Ar-H), 7.50-7.54 (m, 1H, Ar-H), 7.83 (d, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 10.53 (s, 1H) ppm. RMN <sup>13</sup>C δ 69.1, 112.9, 118.0, 120.8, 125.1, 128.4, 132.4, 135.9, 160.9, 189.7 ppm. EMAR (IE): calculada para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 162.0681; encontrada: 162.0685.

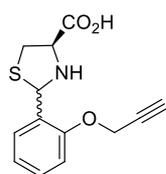


#### (*E*)-2-(3-Metoxicarbonilprop-2-eniloxi)benzaldeído (**3.71b**)

Preparado a partir do salicilaldeído (**2.6**) (1.93 mL, 18.08 mmol) e do *trans*-4-bromo-2-butenato de metilo (**3.70c**) (1.97 mL, 16.45 mmol) em etanol (10 mL). A recristalização em éter etílico originou o composto **3.71b** (2.25 g, 62%) como um sólido branco. p.f. 61.6-63.8 °C (éter etílico). IV (KBr) 2952, 2871, 1720, 1684, 1662, 1597, 1485, 1442, 1308, 1292, 1242, 1192, 1169, 1018 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H δ 3.76 (s, 3H), 4.83 (sl, 2H), 6.23 (d, <sup>3</sup>J = 15.6 Hz, 1H), 6.95 (d, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.04-7.08 (m, 1H, Ar-H), 7.08-7.14 (m, 1H), 7.52-7.56 (m, 1H, Ar-H), 7.82-7.84 (m, 1H, Ar-H), 10.52 (s, 1H) ppm. RMN <sup>13</sup>C δ 51.7, 66.8, 112.6, 121.4, 122.0, 125.0, 128.7, 135.9, 141.6, 160.1, 166.2, 189.1 ppm. EMAR (ESI): calculada para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub> [MH]<sup>+</sup>: 221.08084; encontrada: 221.08147.

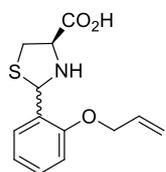
### 5.4.2 - Procedimento geral para a síntese de derivados do ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico

Uma solução do aldeído apropriado em etanol foi adicionada a uma solução de *L*-cisteína em água. A mistura reacional foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. O sólido resultante foi filtrado e lavado com éter etílico. O sólido obtido encontrava-se suficientemente puro para ser utilizado diretamente na reação seguinte.



#### Ácido (4R)-2-[2-(prop-2-inoxi)fenil]tiazolidina-4-carboxílico (3.72a)

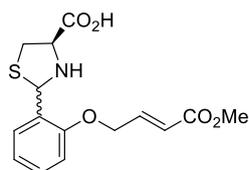
Preparado a partir do aldeído **2.1** (6.40 g, 40.0 mmol) em etanol (30 mL) e de *L*-cisteína (**3.59**) (4.80 g, 40.0 mmol) em água (40 mL). O composto **3.72a** (9.90 g, 94%) foi obtido como um sólido branco. IV (KBr) 3226, 1605, 1552, 1403, 1365, 1256  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$ : Dois diastereoisómeros (62:38), isómero maioritário:  $\delta$  2.96-3.03 (m, 1H), 3.19-3.23 (m, 1H), 3.56 (sl, 1H), 4.16-4.19 (m, 1H), 4.84 (sl, 2H), 5.88 (s, 1H), 6.95-7.06 (m, 2H, Ar-H), 7.22-7.26 (m, 1H, Ar-H), 7.43 (d,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H, Ar-H); isómero minoritário:  $\delta$  2.96-3.03 (m, 1H), 3.33-3.37 (m, 1H), 3.56 (sl, 1H), 3.86-3.90 (m, 1H), 4.84 (sl, 2H), 5.71 (s, 1H), 6.95-7.06 (m, 1H, Ar-H), 7.11 (d,  $^3J = 8.4$  Hz, 1H, Ar-H), 7.30-7.34 (m, 1H, Ar-H), 7.56 (d,  $^3J = 7.6$  Hz, 1H, Ar-H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$ : isómero maioritário:  $\delta$  37.2, 55.7, 64.8, 65.0, 78.2, 79.2, 112.2, 120.9, 125.5, 128.1, 130.8, 154.1, 172.8; isómero minoritário:  $\delta$  38.1, 55.9, 65.4, 65.9, 78.4, 79.1, 112.8, 121.3, 127.2, 127.5, 129.1, 154.6, 172.3 ppm. EMAR (IE): calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{S}$   $[\text{M}]^+$ : 262.0538; encontrada: 262.0549.



#### Ácido (4R)-2-[2-(aliloxi)fenil]tiazolidina-4-carboxílico (3.72b)

Preparado a partir do aldeído **3.71a** (4.880 g, 30.08 mmol) em etanol (24 mL) e de *L*-cisteína (**3.59**) (3.644 g, 30.08 mmol) em água (30 mL). O composto **3.72b** (7.423 g, 93%) foi obtido como um sólido branco. IV (KBr) 2915, 1598, 1487, 1286, 1241  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$ : Dois diastereoisómeros (62:38), isómero maioritário:  $\delta$  2.92-2.98 (m, 1H), 3.17-3.21 (m, 1H), 4.13-4.16 (m, 1H), 4.60-4.61 (m, 2H), 5.26 (d,  $^3J = 10.4$  Hz, 1H), 5.49 (d,  $^3J = 16.0$  Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 6.01-6.10 (m, 1H), 6.90-6.99 (m, 2H, Ar-H), 7.19-7.23 (m, 1H, Ar-H), 7.40 (d,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H, Ar-H); isómero minoritário:  $\delta$  2.92-2.98 (m, 1H), 3.33-3.37 (m, 1H), 3.84-3.88 (m, 1H), 4.60-4.61 (m, 2H), 5.26 (d,  $^3J = 10.4$  Hz, 1H), 5.45 (d,  $^3J = 16.0$  Hz, 1H), 5.72 (s, 1H),

6.01-6.10 (m, 1H), 6.90-6.99 (m, 1H, Ar-H), 7.03 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, Ar-H), 7.27-7.31 (m, 1H, Ar-H), 7.50 (d,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H, Ar-H) ppm. RMN  $^{13}C$ : isómero maioritário:  $\delta$  37.2, 65.1, 65.1, 68.1, 111.8, 116.7, 120.3, 125.1, 128.1, 130.7, 133.5, 155.0, 172.8; isómero minoritário:  $\delta$  38.2, 65.5, 66.7, 68.5, 112.5, 117.3, 120.7, 126.8, 127.4, 129.2, 133.4, 155.6, 172.3 ppm. EMAR (ESI): calculada para  $C_{13}H_{16}NO_3S$   $[MH]^+$ : 266.08454; encontrada: 266.08352.

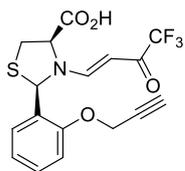


**Ácido (4R)-2-(2-{{(E)-3-metoxycarbonylprop-2-enil}oxi}fenil)tiiazolidina-4-carboxílico (3.72c)**

Preparado a partir do aldeído **3.71b** (1.350 g, 6.13 mmol) em etanol (5 mL) e de *L*-cisteína (**3.59**) (0.743 g, 6.13 mmol) em água (6 mL). O composto **3.72c** (1.807 g, 91%) foi obtido como um sólido branco. IV (KBr) 3066, 1705, 1600, 1442, 1376, 1280, 1241  $cm^{-1}$ . RMN  $^1H$ : Dois diastereoisómeros (65:35), isómero maioritário:  $\delta$  2.89-2.99 (m, 1H), 3.18-3.23 (m, 1H), 3.64 (sl, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.11 (t,  $^3J = 6.6$  Hz, 1H), 4.84 (sl, 2H), 5.97 (s, 1H), 6.28 (d,  $^3J = 16.0$  Hz, 1H), 6.94-7.09 (m, 3H), 7.20-7.23 (m, 1H, Ar-H), 7.41 (d,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H, Ar-H); isómero minoritário:  $\delta$  3.35-3.39 (m, 1H), 3.42-3.48 (m, 1H), 3.64 (sl, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.87-3.91 (m, 1H), 4.86 (sl, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.22 (d,  $^3J = 16.0$  Hz, 1H), 6.94-7.09 (m, 3H), 7.28-7.32 (m, 1H, Ar-H), 7.53 (d,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H, Ar-H) ppm. RMN  $^{13}C$ : isómero maioritário:  $\delta$  37.3, 51.4, 65.1, 65.2, 66.1, 111.6, 120.2, 120.6, 124.9, 128.1, 131.1, 143.8, 154.4, 165.8, 172.7; isómero minoritário:  $\delta$  38.1, 51.4, 65.5, 66.4, 66.5, 112.3, 120.6, 121.0, 127.0, 127.3, 129.2, 143.6, 155.0, 165.8, 172.4 ppm. EMAR (ESI): calculada para  $C_{15}H_{18}NO_5S$   $[MH]^+$ : 324.09002; encontrada: 324.08996.

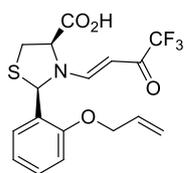
**5.4.3 - Procedimento geral para a síntese de derivados do ácido 3-(3-trifluorometil-3-oxo-propenil)tiiazolidina-4-carboxílico**

A 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona (**3.65**) foi adicionada gota a gota a uma solução do ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico apropriado em acetonitrilo à temperatura ambiente. Após agitação durante 24 horas, a solução foi filtrada e o solvente removido a pressão reduzida. Foram adicionados éter etílico e água e as duas fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída diversas vezes com éter etílico. A fase orgânica foi seca com  $Na_2SO_4$  anidro e o solvente foi evaporado a pressão reduzida. O sólido resultante encontrava-se suficientemente puro para ser utilizado na reação seguinte.



**Ácido (2R,4R,E)-2-[2-(prop-2-iniloxi)fenil]-3-(3-trifluorometil-3-oxo-propenil)tiiazolidina-4-carboxílico (3.82a)**

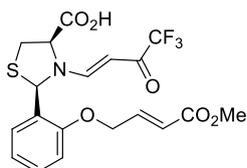
Preparado a partir da 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona (**3.65**) (1.277 g, 7.60 mmol) e da tiiazolidina **3.72a** (2.0 g, 7.60 mmol) em acetonitrilo (40 mL). O composto **3.82a** (2.688 g, 92%) foi obtido como um sólido laranja. p.f. 121.0-123.0 °C (éter etílico). IV (KBr) 3278, 2920, 1743, 1543, 1531, 1460, 1265, 1228, 1190, 1149, 1093, 930, 760 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H: Dois confórmeros (65:35 a T = 25 °C), confórmero maioritário: δ 3.39 (dd, <sup>2</sup>J = 11.6 Hz, <sup>3</sup>J = 2.8 Hz, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.52-3.56 (m, 1H), 4.91-4.94 (m, 3H), 5.32 (sl, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H, Ar-H), 7.15-7.17 (m, 1H, Ar-H), 7.31-7.35 (m, 1H, Ar-H), 7.59 (d, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 8.22 (d, <sup>3</sup>J = 12.8 Hz, 1H); confórmero minoritário: δ 3.52-3.56 (m, 2H), 3.61-3.65 (m, 1H), 4.91-4.94 (m, 2H), 4.98 (sl, 1H), 5.49 (d, <sup>3</sup>J = 12.6 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.05-7.09 (m, 1H, Ar-H), 7.17-7.20 (m, 1H, Ar-H), 7.35-7.40 (m, 1H, Ar-H), 7.69 (d, <sup>3</sup>J = 12.6 Hz, 1H), 7.77 (d, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 1H, Ar-H) ppm. RMN <sup>13</sup>C: confórmero maioritário: δ 31.7, 56.0, 61.6, 69.6, 78.2, 78.7, 90.4, 112.7, 117.1 (q, J<sub>C-F3</sub> = 290 Hz), 121.4, 125.3, 127.2, 129.6, 153.8, 153.8, 170.9, 175.6 (q, J<sub>C-CF3</sub> = 31.6 Hz); confórmero minoritário: δ 33.4, 56.3, 64.4, 65.3, 78.4, 78.8, 91.0, 113.1, 117.2 (q, J<sub>C-F3</sub> = 290 Hz), 121.9, 126.2, 128.3, 130.1, 152.4, 155.0, 169.6, 175.6 (q, J<sub>C-CF3</sub> = 31.6 Hz) ppm. EMAR (IE): calculada para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>4</sub>F<sub>3</sub>S [M]<sup>+</sup>: 385.0596; encontrada: 385.0592.



**Ácido (2R,4R,E)-2-[2-(aliloxi)fenil]-3-(3-trifluorometil-3-oxo-propenil)tiiazolidina-4-carboxílico (3.82b)**

Preparado a partir da 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona (**3.65**) (0.542 g, 3.22 mmol) e da tiiazolidina **3.72b** (0.855 g, 3.22 mmol) em acetonitrilo (17 mL). O composto **3.82b** (1.142 g, 91.5%) foi obtido como um sólido amarelo. p.f. 143.0-143.4 °C (éter etílico). IV (KBr) 2929, 1747, 1558, 1554, 1456, 1261, 1236, 1186, 1140, 1099 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H: Dois confórmeros (67:33 a T = 25 °C), confórmero maioritário: δ 3.38 (dd, <sup>2</sup>J = 11.8 Hz, <sup>3</sup>J = 3.2 Hz, 1H), 3.54 (dd, <sup>2</sup>J = 11.8 Hz, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 1H), 4.70 (sl, 2H), 4.89 (d, <sup>3</sup>J = 12.8 Hz, 1H), 5.29 (d, <sup>3</sup>J = 10.4 Hz, 1H), 5.32-5.34 (m, 1H), 5.45 (d, <sup>3</sup>J = 16.8 Hz, 1H), 6.02-6.11 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.94-6.97 (m, 1H, Ar-H), 7.07-7.09 (m, 1H, Ar-H), 7.29-7.33 (m, 1H, Ar-H), 7.53 (d, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 8.20 (d, <sup>3</sup>J = 12.8 Hz, 1H), 13.58 (sl, 1H); confórmero minoritário: δ 3.45-3.48 (m, 1H), 3.61-3.65 (m, 1H), 4.70 (sl, 2H), 4.99-5.00 (m, 1H), 5.29 (d, <sup>3</sup>J = 10.4 Hz, 1H), 5.43-5.48 (m, 2H), 6.02-6.11 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.00-7.04 (m, 1H, Ar-H), 7.09-7.11 (m,

1H, Ar-H), 7.33-7.38 (m, 1H, Ar-H), 7.68-7.71 (m, 2H), 13.58 (sl, 1H) ppm. RMN <sup>13</sup>C: confórmero maioritário:  $\delta$  31.9, 61.6, 68.5, 69.5, 90.2, 112.3, 117.1 (q,  $J_{C-F_3} = 290$  Hz), 117.2, 120.8, 124.8, 127.1, 129.7, 133.1, 153.8, 154.7, 170.9, 175.4 (q,  $J_{C-CF_3} = 31.6$  Hz); confórmero minoritário:  $\delta$  33.3, 64.3, 65.5, 68.6, 90.9, 112.5, 117.3 (q,  $J_{C-F_3} = 290$  Hz), 117.4, 121.0, 125.8, 128.0, 130.1, 133.2, 152.6, 155.8, 169.6, 175.4 (q,  $J_{C-CF_3} = 31.6$  Hz) ppm. EMAR (IE): calculada para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub>F<sub>3</sub>S [M]<sup>+</sup>: 387.0752; encontrada: 387.0760.



**Ácido (2R,4R,E)-2-{2-[(3-metoxicarbonilprop-2-enil)oxi]fenil}-3-(3-trifluorometil-3-oxo-propenil)tiazolidina-4-carboxílico (3.82c)**

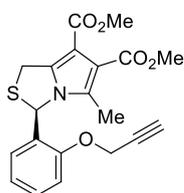
Preparado a partir da 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona (3.65) (0.884 g, 5.26 mmol) e da tiazolidina 3.72c (1.70 g, 5.26 mmol) em acetonitrilo (28 mL). O composto 3.82c (2.106 g, 90%) foi obtido como um sólido amarelo pálido. p.f. 176.0-176.5 °C (éter etílico). IV (KBr) 2952, 1747, 1709, 1523, 1458, 1277, 1267, 1238, 1192, 1138, 1109, 1095, 920 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H: Dois confórmeros (67:33 a T = 25 °C), confórmero maioritário:  $\delta$  3.36 (dd, <sup>2</sup>J = 11.8 Hz, <sup>3</sup>J = 3.4 Hz, 1H), 3.56 (dd, <sup>2</sup>J = 12.0 Hz, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.89-4.92 (m, 3H), 5.34-5.36 (m, 1H), 6.21-6.24 (m, 2H), 6.96-7.00 (m, 1H, Ar-H), 7.06-7.11 (m, 2H, Ar-H), 7.30-7.38 (m, 1H, Ar-H), 7.53 (d, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 1H), 8.22 (d, <sup>3</sup>J = 12.8 Hz, 1H), 13.73 (sl, 1H); confórmero minoritário:  $\delta$  3.44-3.47 (m, 1H), 3.62-3.65 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.92 (sl, 2H), 5.00-5.01 (m, 1H), 5.49 (d, <sup>3</sup>J = 12.4 Hz, 1H), 6.21-6.24 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.06-7.11 (m, 3H), 7.30-7.38 (m, 1H, Ar-H), 7.72-7.77 (m, 2H, Ar-H), 13.73 (sl, 1H) ppm. RMN <sup>13</sup>C: confórmero maioritário:  $\delta$  31.6, 51.4, 61.7, 66.4, 69.5, 90.3, 112.1, 117.1 (q,  $J_{C-F_3} = 290$  Hz), 120.5, 121.1, 124.8, 127.1, 129.8, 143.4, 154.0, 154.2, 165.7, 170.9, 175.4 (q,  $J_{C-CF_3} = 31.6$  Hz); confórmero minoritário:  $\delta$  33.2, 51.4, 64.5, 65.7, 66.5, 90.9, 112.3, 117.2 (q,  $J_{C-F_3} = 290$  Hz), 120.5, 121.3, 126.4, 127.7, 130.1, 143.5, 152.9, 155.2, 165.8, 169.6, 175.4 (q,  $J_{C-CF_3} = 31.6$  Hz) ppm. EMAR (ESI): calculada para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>F<sub>3</sub>S [MH]<sup>+</sup>: 446.08797; encontrada: 446.08780.

#### 5.4.4 – Procedimento geral para a síntese de 1H,3H-pirrolol[1,2-c]tiazóis

*Método A:* Uma solução do ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico apropriado, acetilenodicarboxilato de dimetilo ou 3-fenilpropiolato de etilo (1.5 equiv.) e anidrido acético foi aquecida a 110-120 °C durante 4 horas, excepto quando indicado. Após

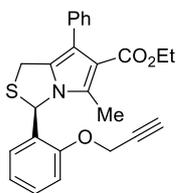
arrefecimento à temperatura ambiente, a mistura reacional foi diluída com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e com água, seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e o solvente evaporado a pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano].

*Método B:* Uma solução do ácido 3-(3-trifluorometil-3-oxo-propenil)tiiazolidina-4-carboxílico apropriado em acetonitrilo, sob atmosfera inerte, foi arrefecida a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  e de seguida foi adicionado anidrido trifluoroacético gota a gota. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 6.5 horas, e o solvente evaporado a pressão reduzida. O óleo resultante foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano].



**(3R)-5-Metil-3-[2-(prop-2-iniloxi)fenil]-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole-6,7-dicarboxilato (3.74a)**

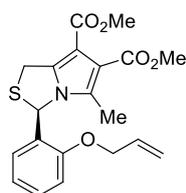
Preparado pelo método A a partir da tiiazolidina **3.72a** (1.317 g, 5.0 mmol) e do acetilenodicarboxilato de dimetilo (**3.73a**) (0.92 mL, 7.5 mmol) em anidrido acético (20 mL). A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3), (1:2) e (1:1)] originou o composto **3.74a** (1.850 g, 96%) como um sólido branco. p.f.  $93.3\text{-}95.2\text{ }^\circ\text{C}$  (éter etílico). IV (KBr) 3270, 2946, 1725, 1702, 1443, 1295, 1230, 1094  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  2.09 (s, 3H), 2.56 (sl, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.27 (d,  $^2J = 15.0\text{ Hz}$ , 1H), 4.36 (d,  $^2J = 15.0\text{ Hz}$ , 1H), 4.78 (d,  $^4J = 2.0\text{ Hz}$ , 2H), 6.51 (d,  $^3J = 7.2\text{ Hz}$ , 1H, Ar-H), 6.60 (s, 1H), 6.89-6.93 (m, 1H, Ar-H), 7.03 (d,  $^3J = 8.4\text{ Hz}$ , 1H, Ar-H), 7.27-7.31 (m, 1H, Ar-H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  11.3, 29.5, 51.3, 51.5, 56.3, 59.2, 76.2, 78.0, 107.0, 112.5, 116.9, 122.1, 125.2, 129.1, 129.8, 130.8, 141.1, 153.7, 164.1, 165.3 ppm. EMAR (IE): calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$   $[\text{M}]^+$ : 385.0984; encontrada: 385.0982.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +290$  ( $c = 1$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).



**(3R)-7-Fenil-5-metil-3-[2-(prop-2-iniloxi)fenil]-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole-6-carboxilato de etilo (3.74b)**

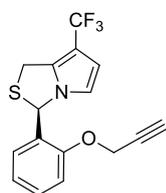
Preparado pelo método A a partir da tiiazolidina **3.72a** (1.760 g, 6.68 mmol) e do 3-fenilpropiolato de etilo (**3.73b**) (1.65 mL, 10.02 mmol) em anidrido acético (27 mL). A reação foi agitada durante a noite e a purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4)] originou o composto **3.74b** (0.949 g, 34%) como um óleo amarelo. IV ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 3284, 2979, 1697, 1489, 1294, 1159,

1107, 1022, 754, 700  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1.10 (t,  $^2J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.27 (s, 3H, Me), 2.53 (sl, 1H,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 3.90 (d,  $^2J = 13.2$  Hz, 1H, H-1), 4.09-4.16 (m, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.20 (d,  $^2J = 13.2$  Hz, 1H, H-1), 4.79 (sl, 2H, O- $\text{CH}_2$ ), 6.57 (d,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H, Ar-H), 6.61 (s, 1H, H-3), 6.91-6.94 (m, 1H, Ar-H), 7.04 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, Ar-H), 7.24-7.38 (m, 6H, Ar-H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  12.2, 14.1, 27.5, 56.3, 58.6, 59.4, 76.1, 78.2, 112.4, 114.6, 117.8, 122.0, 125.1, 126.2, 127.6, 129.5, 129.6, 130.0, 132.1, 132.4, 135.6, 153.6, 165.6 ppm. EMAR (IE): calculada para  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$   $[\text{M}]^+$ : 417.1399; encontrada: 417.1395.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +250$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).



**(3R)-3-[2-(Aliloxi)fenil]-5-metil-1H,3H-pirrólo[1,2-c]tiazole-6,7-dicarboxilato de dimetilo (3.74c)**

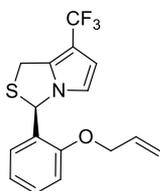
Preparado pelo método A a partir da tiazolidina **3.72b** (5.307 g, 20.0 mmol) e do acetilenodicarboxilato de dimetilo (**3.73a**) (3.69 mL, 30.0 mmol) em anidrido acético (80 mL). A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] originou o composto **3.74c** (7.074 g, 91%) como um sólido branco. p.f. 65.8-67.6  $^{\circ}\text{C}$  (éter etílico/hexano). IV (KBr) 1731, 1725, 1452, 1295, 1205, 1091  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  2.10 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.26 (d,  $^2J = 15.2$  Hz, 1H), 4.34 (d,  $^2J = 15.2$  Hz, 1H), 4.62 (d,  $^3J = 4.8$  Hz, 2H), 5.32 (d,  $^3J = 10.4$  Hz, 1H), 5.43 (d,  $^3J = 17.6$  Hz, 1H), 6.00-6.10 (m, 1H), 6.48 (d,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H, Ar-H), 6.61 (s, 1H), 6.84-6.91 (m, 2H, Ar-H), 7.24-7.28 (m, 1H, Ar-H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  11.4, 29.5, 51.3, 51.5, 59.5, 69.0, 107.0, 112.0, 116.8, 117.9, 121.2, 124.9, 128.6, 129.8, 130.9, 132.6, 141.2, 154.6, 164.1, 165.4 ppm. EMAR (IE): calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}$   $[\text{M}]^+$ : 387.1140; encontrada: 387.1142.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +330$  ( $c = 1$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).



**(3R)-3-[2-(Prop-2-iniloxi)fenil]-7-trifluorometil-1H,3H-pirrólo[1,2-c]tiazole (3.83a)**

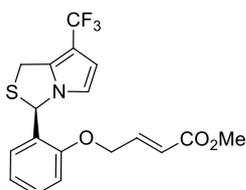
Preparado pelo método B a partir da tiazolidina **3.82a** (1.180 g, 3.06 mmol) e de anidrido trifluoroacético (0.51 mL, 3.67 mmol) em acetonitrilo (25 mL). A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] originou o composto **3.83a** (0.868 g, 88%) como um sólido laranja pálido. p.f. 86.4-88.4  $^{\circ}\text{C}$  (acetato de etilo/hexano). IV (KBr) 3321, 1493, 1257, 1136, 1095  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  2.54 (sl, 1H), 4.17 (d,  $^2J = 13.6$  Hz, 1H), 4.28 (d,  $^2J = 13.6$  Hz, 1H), 4.77 (sl, 2H), 6.45 (sl, 1H), 6.47 (sl, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.82 (d,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H, Ar-H), 6.94-6.97 (m, 1H, Ar-H), 7.03 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, Ar-H), 7.29-7.33 (m, 1H, Ar-H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  28.2, 56.3, 60.2, 76.1, 78.0, 106.4 (q,  $J_{\text{C-CF}_3}$  = 37.2 Hz), 111.4 (q,  $J_{\text{C-C-CF}_3}$  = 2.9 Hz), 112.3, 115.9, 122.0, 124.0 (q,  $J_{\text{C-F}_3}$  = 264 Hz), 126.3, 129.0, 129.9, 135.1 (q,  $J_{\text{C-C-CF}_3}$  = 4.0 Hz), 154.3 ppm. RMN  $^{19}\text{F}$   $\delta$  -56.38 ppm. EMAR (IE): calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NOSF}_3$   $[\text{M}]^+$ : 323.0592; encontrada: 323.0596.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  = +175 ( $c$  = 1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).



**(3R)-3-[2-(Aliloxi)fenil]-7-(trifluorometil)-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole (3.83b)**

Preparado pelo método B a partir da tiazolidina **3.82b** (0.900 g, 2.32 mmol) e de anidrido trifluoroacético (0.39 mL, 2.79 mmol) em acetonitrilo (18 mL). A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4)] originou o composto **3.83b** (0.599 g, 79%) como um óleo amarelo. IV ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 2924, 1489, 1257, 1119, 1105, 980, 752  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  4.15 (d,  $^2J$  = 13.8 Hz, 1H), 4.25 (d,  $^2J$  = 13.8 Hz, 1H), 4.59-4.60 (m, 2H), 5.31 (d,  $^3J$  = 10.4 Hz, 1H), 5.43 (d,  $^3J$  = 17.2 Hz, 1H), 5.99-6.08 (m, 1H), 6.44 (d,  $^3J$  = 2.2 Hz, 1H), 6.47 (d,  $^3J$  = 2.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.77-6.79 (m, 1H, Ar-H), 6.88-6.91 (m, 2H, Ar-H), 7.25-7.28 (m, 1H, Ar-H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  28.2, 60.6, 69.1, 106.4 (q,  $J_{\text{C-CF}_3}$  = 37.2 Hz), 111.4 (q,  $J_{\text{C-C-CF}_3}$  = 2.8 Hz), 112.0, 116.0, 117.9, 121.2, 124.1, (q,  $J_{\text{C-F}_3}$  = 264 Hz), 126.1, 128.6, 130.0, 132.7, 135.3 (q,  $J_{\text{C-C-CF}_3}$  = 3.9 Hz), 155.4 ppm. RMN  $^{19}\text{F}$   $\delta$  -56.42 ppm. EMAR (IE): calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NOF}_3\text{S}$   $[\text{M}]^+$ : 325.0748; encontrada: 325.0745.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  = +255 ( $c$  = 1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).



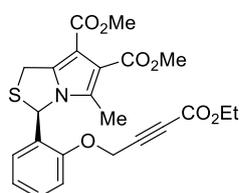
**(3R,E)-3-{2-[(3-Metoxicarbonilprop-2-enil)oxi]fenil}-7-trifluorometil-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole (3.83c)**

Preparado pelo método B a partir da tiazolidina **3.82c** (2.0 g, 5.22 mmol) e de anidrido trifluoroacético (0.87 mL, 6.26 mmol) em acetonitrilo (40 mL). A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] originou o composto **3.83c** (1.394 g, 70%) como um sólido laranja. p.f. 109.4-111.1  $^{\circ}\text{C}$  (acetato de etilo/hexano). IV (KBr) 1712, 1495, 1444, 1277, 1261, 1246, 1119, 1097, 1043, 980, 754  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  3.74 (s, 3H), 4.15 (d,  $^2J$  = 13.6 Hz, 1H), 4.23 (d,  $^2J$  = 13.6 Hz, 1H), 4.76 (sl, 2H), 6.21 (d,  $^3J$  = 15.6 Hz, 1H), 6.46 (sl, 1H), 6.48 (sl, 1H), 6.74-6.78 (m, 2H), 6.86 (d,  $^3J$  = 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 6.90-6.94 (m, 1H, Ar-H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H, Ar-H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  28.0, 51.7, 60.4, 66.7, 106.4 (q,  $J_{\text{C-CF}_3}$  = 37.2 Hz), 111.5 (q,  $J_{\text{C-C-CF}_3}$  = 3.0 Hz), 111.7, 116.0, 121.7, 121.8, 124.0 (q,  $J_{\text{C-F}_3}$  = 264 Hz), 126.0, 128.7, 130.0, 135.2 (q,  $J_{\text{C-C-CF}_3}$  = 4.0 Hz), 141.9, 154.6, 166.3 ppm. RMN  $^{19}\text{F}$

$\delta$  -56.52 ppm. EMAR (IE): calculada para  $C_{18}H_{16}NO_3F_3S$   $[M]^+$ : 383.0803; encontrada: 383.0808.  $[\alpha]_D^{25} = +247$  ( $c = 1$ ,  $CH_2Cl_2$ ).

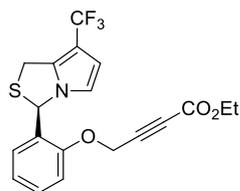
#### 5.4.5 - Procedimento geral para a funcionalização de 3-[2-(prop-2-iniloxi)fenil]-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazóis

Uma solução do pirrolo[1,2-c]tiazole apropriado em THF seco foi agitada a  $-78$  °C durante 10 minutos sob atmosfera inerte. Foi adicionado lentamente *n*-butil-lítio (2.5 M em hexano) durante um período de 30 minutos e a solução resultante foi agitada durante 30 minutos à mesma temperatura. Foi adicionado lentamente cloroformato de etilo e a mistura reacional foi agitada mais 2 horas a  $-78$  °C. Após aquecimento à temperatura ambiente, foi adicionada solução aquosa saturada de  $NH_4Cl$  à mistura reacional e a mesma foi diluída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com água e depois com solução saturada de NaCl, e seca com  $Na_2SO_4$  anidro. O solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano].



#### (3R)-3-{2-[(3-Etoxicarbonilprop-2-inil)oxi]fenil}-5-metil-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole-6,7-dicarboxilato de dimetilo (3.79)

Preparado a partir do pirrolo[1,2-c]tiazole **3.74a** (0.385 g, 1.0 mmol), *n*-BuLi (0.60 mL, 1.50 mmol) e cloroformato de etilo (0.16 mL, 1.7 mmol) em THF (6 mL). A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] originou o composto **3.79** (0.194 g, 42%) como um óleo amarelo. IV ( $CH_2Cl_2$ ) 2951, 1716, 1446, 1252, 1225, 1095  $cm^{-1}$ . RMN  $^1H$   $\delta$  1.31 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.22-4.37 (m, 4H), 4.92 (s, 2H), 6.50 (d,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H, Ar-H), 6.59 (s, 1H), 6.92-6.96 (m, 1H, Ar-H), 7.00 (d,  $^3J = 8.4$  Hz, 1H, Ar-H), 7.27-7.33 (m, 1H, Ar-H) ppm. RMN  $^{13}C$   $\delta$  11.4, 14.0, 29.4, 51.4, 51.5, 56.0, 59.0, 62.5, 79.1, 80.8, 107.0, 112.3, 117.0, 122.6, 125.3, 129.3, 129.9, 130.8, 141.0, 152.7, 153.4, 164.0, 165.3 ppm. EMAR (IE): calculada para  $C_{23}H_{23}NO_7S$   $[M]^+$ : 457.1195; encontrada: 457.1191.  $[\alpha]_D^{25} = +220$  ( $c = 1$ ,  $CH_2Cl_2$ ).

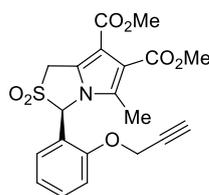


**(3R)-3-{2-[(3-Etoxicarbonilprop-2-inoxi)fenil]-7-trifluorometil-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole (3.84)**

Preparado a partir do pirrolo[1,2-c]tiazole **3.83a** (1.0 g, 3.09 mmol), *n*-BuLi (1.9 mL, 4.64 mmol) e cloroformato de etilo (0.50 mL, 5.25 mmol) em THF (20 mL). A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4)] originou o composto **3.84** (0.577 g, 47%) como um óleo laranja. IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1716, 1489, 1257, 1223, 1107 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H δ 1.31 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 3H), 4.18 (d, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, 1H), 4.22-4.30 (m, 3H), 4.85-4.94 (m, 2H), 6.45 (d, <sup>3</sup>J = 2.4 Hz, 1H), 6.48 (d, <sup>3</sup>J = 2.4 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.81 (d, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 1H, Ar-H), 6.97-7.00 (m, 2H, Ar-H), 7.30-7.34 (m, 1H, Ar-H) ppm. RMN <sup>13</sup>C δ 14.0, 28.2, 56.1, 60.0, 62.4, 79.1, 80.9, 106.4 (q, J<sub>C-CF<sub>3</sub></sub> = 37.2 Hz), 111.5 (q, J<sub>C-C-CF<sub>3</sub></sub> = 2.9 Hz), 112.2, 116.0, 122.5, 123.9 (q, J<sub>C-F<sub>3</sub></sub> = 264 Hz), 126.5, 129.2, 130.1, 135.1 (q, J<sub>C-C-CF<sub>3</sub></sub> = 3.9 Hz), 152.8, 154.0 ppm. RMN <sup>19</sup>F δ -56.50 ppm. EMAR (IE): calculada para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>F<sub>3</sub>S [M]<sup>+</sup>: 395.0803; encontrada: 395.0814. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +145 (c = 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**5.4.6 – Procedimento geral para a síntese de 2,2-dioxo-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazóis e 2-oxo-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazóis**

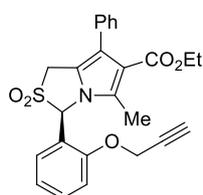
Uma mistura de Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (solução aq. 1M), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> (solução aq. 1M), CH<sub>3</sub>N[(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>]<sub>3</sub>Cl (solução em metanol 1M) e solução aquosa de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a 30% foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente durante 10 minutos. De seguida foi adicionada lentamente uma solução do pirrolo[1,2-c]tiazole apropriado em acetato de etilo e a mistura resultante foi aquecida a 45-50 °C. Durante a reação foi adicionada novamente a mesma quantidade do catalisador e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e a mistura foi agitada à mesma temperatura, excepto quando indicado. A reação foi controlada por TLC. Depois da reação estar completa, a mistura reacional foi arrefecida à temperatura ambiente e foi adicionada solução aquosa de bissulfito de sódio 40% (w/v). A fase orgânica foi separada e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente evaporado a pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano].



**(3R)-2,2-Dioxo-5-metil-3-[2-(prop-2-inoxi)fenil]-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole-6,7-dicarboxilato de dimetilo (3.81a)**

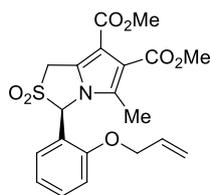
Preparado a partir do pirrolo[1,2-c]tiazole **3.74a** (2.150 g, 5.58 mmol), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1.55 mL, 16.74 mmol), Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (5.58 μL, 5.58

$\mu\text{mol}$ ),  $\text{C}_6\text{H}_5\text{PO}_3\text{H}_2$  (5.58  $\mu\text{L}$ , 5.58  $\mu\text{mol}$ ) e  $\text{CH}_3\text{N}[(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3]_3\text{Cl}$  (5.58  $\mu\text{L}$ , 5.58  $\mu\text{mol}$ ) em acetato de etilo (7 mL). Após um dia de reação foi adicionada nova quantidade do catalisador e  $\text{H}_2\text{O}_2$  e a mistura reacional foi agitada durante mais 4 dias. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:1)] originou o composto **3.81a** (1.358 g, 58%) como um sólido branco. p.f. 187.7-189.7 °C (éter etílico). IV (KBr) 3297, 1704, 1445, 1332, 1296, 1239, 1164, 1108  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  2.17 (s, 3H), 2.58 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.38 (sl, 1H), 4.69 (d,  $^2J = 16.0$  Hz, 1H), 4.81 (sl, 2H), 6.36 (sl, 2H), 6.98-7.01 (m, 1H, Ar-H), 7.18 (sl, 1H, Ar-H), 7.42-7.46 (m, 1H, Ar-H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  11.3, 50.7, 51.7, 51.8, 56.8, 73.4, 76.5, 77.6, 113.2, 115.7, 119.5, 122.3, 125.3, 128.2, 129.0, 132.0, 133.7, 156.1, 163.2, 164.8 ppm. EMAR (IE): calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_7\text{S}$   $[\text{M}]^+$ : 417.0882; encontrada: 417.0894.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +115$  ( $c = 1$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).



**(3R)-2,2-Dioxo-7-fenil-5-metil-3-[2-(prop-2-iniloxi)fenil]-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole-6-carboxilato de etilo (3.81b)**

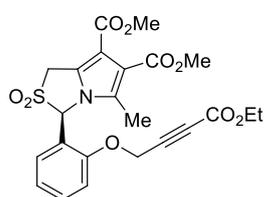
Preparado a partir do pirrolo[1,2-c]tiazole **3.74b** (0.950 g, 2.28 mmol),  $\text{H}_2\text{O}_2$  (0.70 mL, 6.84 mmol),  $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (2.28  $\mu\text{L}$ , 2.28  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{C}_6\text{H}_5\text{PO}_3\text{H}_2$  (2.28  $\mu\text{L}$ , 2.28  $\mu\text{mol}$ ) e  $\text{CH}_3\text{N}[(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3]_3\text{Cl}$  (2.28  $\mu\text{L}$ , 2.28  $\mu\text{mol}$ ) em acetato de etilo (8 mL). A mistura reacional foi agitada durante 5 dias. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] originou o composto **3.81b** (0.436 g, 43%) como um sólido amarelo pálido de baixo ponto de fusão. IV ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 3282, 2979, 1697, 1338, 1128  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1.10 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.57 (s, 1H), 4.11-4.31 (m, 4H), 4.79-4.89 (m, 2H), 6.41 (sl, 1H), 6.63 (m, 1H, Ar-H), 7.01-7.04 (m, 1H, Ar-H), 7.19-7.21 (m, 1H, Ar-H), 7.28-7.38 (m, 5H, Ar-H), 7.43-7.47 (m, 1H, Ar-H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  12.3, 14.0, 49.2, 56.9, 59.8, 74.0, 76.4, 77.9, 113.2, 113.7, 119.3, 120.5, 122.3, 123.0, 127.0, 127.9, 129.5, 129.6, 131.7, 134.1, 135.2, 156.1, 164.9 ppm. EMAR (ESI): calculada para  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{NO}_5\text{S}$   $[\text{MH}]^+$ : 450.13680; encontrada: 450.13697.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +110$  ( $c = 1$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).



**(3R)-3-[2-(Aliloxi)fenil]-2,2-dioxo-5-metil-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole-6,7-dicarboxilato de dimetilo (3.81c)**

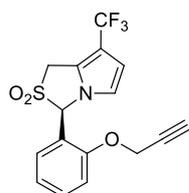
Preparado a partir do pirrolo[1,2-c]tiazole **3.74c** (2.0 g, 5.17 mmol),  $\text{H}_2\text{O}_2$  (1.80 mL, 15.51 mmol),  $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (5.17  $\mu\text{L}$ , 5.17  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{C}_6\text{H}_5\text{PO}_3\text{H}_2$  (5.17  $\mu\text{L}$ , 5.17  $\mu\text{mol}$ ) e  $\text{CH}_3\text{N}[(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3]_3\text{Cl}$  (5.17  $\mu\text{L}$ , 5.17  $\mu\text{mol}$ ) em acetato de etilo (6.5 mL). A mistura reacional foi agitada durante 65 horas. A purificação por

cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:1)] originou o composto **3.81c** (0.80 g, 37%) como um sólido branco. p.f. 146.6-148.4 °C (éter etílico). IV (KBr) 2987, 1709, 1446, 1335, 1254, 1234, 1211, 1167, 1132 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H δ 2.18 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.34 (pseudo-d, <sup>2</sup>J = 16.0 Hz, 1H), 4.67-4.71 (m, 3H), 5.33 (pseudo-d, <sup>3</sup>J = 10.4 Hz, 1H), 5.47 (pseudo-d, <sup>3</sup>J = 16.8 Hz, 1H), 6.06 (sl, 1H), 6.39 (sl, 2H), 6.92-6.96 (m, 1H, Ar-H), 7.01 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.39-7.43 (m, 1H, Ar-H) ppm. RMN <sup>13</sup>C δ 11.4, 50.6, 51.8, 51.8, 69.6, 73.6, 77.3, 111.9, 112.8, 115.7, 118.4, 119.0, 121.4, 125.2, 127.9, 132.0, 132.2, 133.7, 157.0, 163.2, 164.8 ppm. EMAR (IE): calculada para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>7</sub>S [M]<sup>+</sup>: 419.1039; encontrada: 419.1047. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +155 (c = 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).



**(3R)-2,2-Dioxo-3-{2-[(3-ethoxycarbonylprop-2-ynil)oxi]fenil}-5-metil-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole-6,7-dicarboxilato de dimetilo (3.81d)**

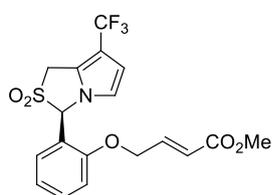
Preparado a partir do pirrolo[1,2-c]tiazole **3.79** (0.689 g, 1.51 mmol), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.42 mL, 4.53 mmol), Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (1.51 μL, 1.51 μmol), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> (1.51 μL, 1.51 μmol) e CH<sub>3</sub>N[(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>]<sub>3</sub>Cl (1.51 μL, 1.51 μmol) em acetato de etilo (6 mL). Após dois dias de reação foi adicionada nova quantidade do catalisador e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e a mistura reacional foi agitada durante mais um dia. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:1)] originou o composto **3.81d** (0.481 g, 65%) como um sólido branco de baixo ponto de fusão. IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1716, 1252, 1227, 1211, 1132 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H δ 1.31 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.25 (q, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2H), 4.32-4.36 (m, 1H), 4.70 (d, <sup>2</sup>J = 16.4 Hz, 1H), 4.90-4.98 (m, 2H), 6.36 (sl, 2H), 7.01-7.05 (m, 1H, Ar-H), 7.15-7.17 (m, 1H, Ar-H), 7.44-7.48 (m, 1H, Ar-H) ppm. RMN <sup>13</sup>C δ 11.4, 14.0, 50.5, 51.8, 51.9, 56.6, 62.4, 73.3, 77.3, 79.4, 112.1, 113.2, 115.8, 119.7, 122.8, 125.7, 127.7, 132.1, 133.7, 152.7, 155.9, 163.1, 164.8 ppm. EMAR (ESI): calculada para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>9</sub>S [MH]<sup>+</sup>: 490.11663; encontrada: 490.11640. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +125 (c = 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).



**(3R)-2,2-Dioxo-3-[2-(prop-2-yniloxi)fenil]-7-trifluorometil-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole (3.85a)**

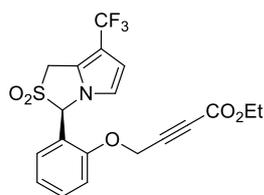
Preparado a partir do pirrolo[1,2-c]tiazole **3.83a** (0.50 g, 1.55 mmol), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.43 mL, 4.65 mmol), Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (1.55 μL, 1.55 μmol), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> (1.55 μL, 1.55 μmol) e CH<sub>3</sub>N[(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>]<sub>3</sub>Cl (1.55 μL, 1.55 μmol) em acetato de etilo (6 mL). Após 2 dias de reação foi adicionada nova quantidade do catalisador e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e a mistura reacional foi agitada durante mais 4 dias. A purificação por

cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4)] originou o composto **3.85a** (0.405 g, 73.5%) como um sólido branco. p.f. 111.5-113.3 °C (acetato de etilo/hexano). IV (KBr) 3300, 3282, 1342, 1284, 1254, 1194, 1117, 1105 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H δ 2.57 (sl, 1H), 4.37 (d, <sup>2</sup>J = 15.6 Hz, 1H), 4.51 (d, <sup>2</sup>J = 15.6 Hz, 1H), 4.76 (dd, <sup>2</sup>J = 15.8 Hz, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, 1H), 4.83 (dd, <sup>2</sup>J = 15.8, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.58 (d, <sup>3</sup>J = 2.8 Hz, 1H), 6.63-6.65 (m, 1H, Ar-H), 6.71 (d, <sup>3</sup>J = 2.8 Hz, 1H), 7.01-7.04 (m, 1H, Ar-H), 7.16 (d, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.44-7.47 (m, 1H, Ar-H) ppm. RMN <sup>13</sup>C δ 49.7, 56.7, 74.8, 76.5, 77.7, 109.8 (q, J<sub>C-CF<sub>3</sub></sub> = 2.6 Hz), 111.3 (q, J<sub>C-CF<sub>3</sub></sub> = 37.6 Hz), 112.9, 119.1, 119.6, 122.1, 122.3 (q, J<sub>C-CF<sub>3</sub></sub> = 3.8 Hz), 123.2 (q, J<sub>C-F<sub>3</sub></sub> = 265 Hz), 127.5, 132.0, 156.3 ppm. RMN <sup>19</sup>F δ -57.0 ppm. EMAR (ESI): calculada para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>F<sub>3</sub>S [MH]<sup>+</sup>: 356.05627; encontrada: 356.05639. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +95 (c = 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).



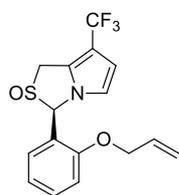
**(3R,E)-2,2-Dioxo-3-{2-[(3-metoxycarbonilprop-2-enil)oxi]fenil}-7-trifluorometil-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole**  
**(3.85b)**

Preparado a partir do pirrolo[1,2-c]tiazole **3.83c** (1.10 g, 2.87 mmol), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.88 mL, 8.61 mmol), Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (2.87 μL, 2.87 μmol), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> (2.87 μL, 2.87 μmol) e CH<sub>3</sub>N[(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>]<sub>3</sub>Cl (2.87 μL, 2.87 μmol) em acetato de etilo (8 mL). Após 2 dias de reação foi adicionada nova quantidade do catalisador e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e a mistura reacional foi agitada durante mais 1 dia. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] originou o composto **3.85b** (0.433 g, 36%) como um sólido amarelo. p.f. 111.5-113.5 °C (acetato de etilo/hexano). IV (KBr) 1732, 1335, 1311, 1282, 1255, 1190, 1173, 1113 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H δ 3.75 (s, 3H), 4.32 (d, <sup>2</sup>J = 15.6 Hz, 1H), 4.52 (d, <sup>2</sup>J = 15.6 Hz, 1H), 4.76-4.87 (m, 2H), 6.28 (d, <sup>3</sup>J = 16.0 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.59-6.61 (m, 2H), 6.75 (d, <sup>3</sup>J = 2.8 Hz, 1H), 6.96-7.02 (m, 2H, Ar-H), 7.08 (dt, <sup>3</sup>J = 16.0 e 3.6 Hz, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H, Ar-H) ppm. RMN <sup>13</sup>C δ 48.5, 50.8, 66.2, 73.7, 108.9 (q, J<sub>C-CF<sub>3</sub></sub> = 2.7 Hz), 110.4 (q, J<sub>C-CF<sub>3</sub></sub> = 37.6 Hz), 111.3, 118.1, 118.3, 120.9, 121.2, 122.1 (q, J<sub>C-F<sub>3</sub></sub> = 264 Hz), 126.0, 131.0, 140.3, 155.6, 165.4 ppm. RMN <sup>19</sup>F δ -57.09 ppm. EMAR (ESI): calculada para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>F<sub>3</sub>S [MH]<sup>+</sup>: 416.07740; encontrada: 416.07792. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +140 (c = 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).



**(3R)-2,2-Dioxo-3-{2-[(3-ethoxycarbonylprop-2-ynil)oxi]fenil}-7-trifluorometil-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole (3.85c)**

Preparado a partir do pirrolo[1,2-c]tiazole **3.84** (0.530 g, 1.34 mmol), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.41 mL, 4.02 mmol), Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (1.34 μL, 1.34 μmol), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> (1.34 μL, 1.34 μmol) e CH<sub>3</sub>N[(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>]<sub>3</sub>Cl (1.34 μL, 1.34 μmol) em acetato de etilo (5 mL). A mistura reacional foi agitada durante 2 dias. A purificação por cromatografia em camada fina [acetato de etilo/hexano (1:4)] originou o composto **3.85c** (0.273 g, 48%) como um sólido branco. p.f. 152.2-154.1 °C (acetato de etilo/hexano). IV (KBr) 1718, 1335, 1250, 1190, 1119 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H δ 1.32 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 3H), 4.25 (q, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2H), 4.36 (d, <sup>2</sup>J = 15.6 Hz, 1H), 4.52 (d, <sup>2</sup>J = 15.6 Hz, 1H), 4.89 (d, <sup>2</sup>J = 16.8 Hz, 1H), 4.99 (d, <sup>2</sup>J = 16.8 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.60 (d, <sup>3</sup>J = 2.8 Hz, 1H), 6.63 (d, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 6.75 (d, <sup>3</sup>J = 2.8 Hz, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H, Ar-H), 7.13 (d, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.45-7.49 (m, 1H, Ar-H) ppm. RMN <sup>13</sup>C δ 12.9, 48.5, 55.5, 61.4, 73.5, 78.3, 79.6, 108.8, (q, J<sub>C-CF<sub>3</sub></sub> = 2.6 Hz), 110.3 (q, J<sub>C-CF<sub>3</sub></sub> = 37.6 Hz), 111.9, 118.2, 118.8, 121.2 (q, J<sub>C-CF<sub>3</sub></sub> = 3.9 Hz), 121.6, 122.2 (q, J<sub>C-F<sub>3</sub></sub> = 265 Hz), 126.5, 131.1, 151.7, 155.0 ppm. RMN <sup>19</sup>F δ -57.0 ppm. EMAR (ESI): calculada para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>F<sub>3</sub>S [MH]<sup>+</sup>: 428.07740; encontrada: 428.07855. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +35 (c = 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).



**(3R)-2-Oxo-3-[2-(aliloxi)fenil]-7-trifluorometil-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole (3.86)**

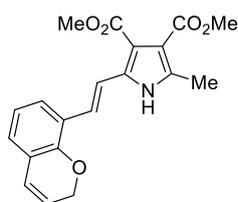
Preparado a partir do pirrolo[1,2-c]tiazole **3.83b** (1.861 g, 5.72 mmol), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1.75 mL, 17.16 mmol), Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (5.72 μL, 5.72 μmol), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> (5.72 μL, 5.72 μmol) e CH<sub>3</sub>N[(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>]<sub>3</sub>Cl (5.72 μL, 5.72 μmol) em acetato de etilo (10 mL). Após 2 dias de reação foi adicionada nova quantidade do catalisador e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e a mistura reacional foi agitada durante mais 1 dia. A recristalização em acetato de etilo/hexano originou o composto **3.86** (1.199 g, 59%) como um sólido branco. p.f. 140.0-141.7 °C (acetato de etilo/hexano). IV (KBr) 1286, 1257, 1119, 1092, 1057, 758 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H δ 4.01 (d, <sup>2</sup>J = 16.4 Hz, 1H), 4.16 (d, <sup>2</sup>J = 16.4 Hz, 1H), 4.68-4.69 (m, 2H), 5.36 (d, <sup>3</sup>J = 10.4 Hz, 1H), 5.47 (d, <sup>3</sup>J = 17.2 Hz, 1H), 6.02-6.12 (m, 1H), 6.27 (d, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 6.35 (s, 1H), 6.57 (d, <sup>3</sup>J = 2.4 Hz, 1H), 6.68 (d, <sup>3</sup>J = 2.4 Hz, 1H), 6.88-6.92 (m, 1H, Ar-H), 6.96 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.34-7.38 (m, 1H, Ar-H) ppm. RMN <sup>13</sup>C δ 49.5, 69.3, 83.5, 109.9 (q, J<sub>C-CF<sub>3</sub></sub> = 37.5 Hz), 111.9, 112.3 (q, J<sub>C-CF<sub>3</sub></sub> = 2.6 Hz), 117.5, 118.5, 119.8, 121.5, 123.6 (q, J<sub>C-F<sub>3</sub></sub> = 264 Hz), 126.1, 131.4, 131.7 (q, J<sub>C-CF<sub>3</sub></sub> = 3.9

Hz), 132.1, 155.6 ppm. RMN  $^{19}\text{F}$   $\delta$  -56.82 ppm. EMAR (ESI): calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{F}_3\text{S}$   $[\text{MH}]^+$ : 342.07701; encontrada: 342.07781.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +325$  ( $c = 1, \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

#### 5.4.7 - Procedimento geral para a termólise de 2,2-dioxo-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazóis

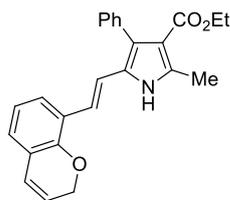
*Método A:* Uma suspensão do 2,2-dioxo-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole apropriado em 1,2,4-triclorobenzeno (1 mL) foi irradiada num reator de micro-ondas à temperatura e durante o tempo indicados em cada caso. Após arrefecimento à temperatura ambiente, a mistura foi purificada por cromatografia em coluna [hexano] para remover o 1,2,4-triclorobenzeno, seguida de eluição com acetato de etilo/hexano para obter os produtos correspondentes.

*Método B:* Uma suspensão do 2,2-dioxo-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole apropriado em 1,2,4-triclorobenzeno (1 mL) foi aquecida em tubo selado à temperatura e durante o tempo indicados em cada caso. Após arrefecimento à temperatura ambiente, a mistura foi purificada por cromatografia em coluna [hexano] para remover o 1,2,4-triclorobenzeno, seguida de eluição com acetato de etilo/hexano para obter os produtos correspondentes.



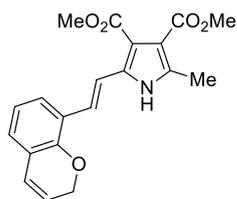
#### (E)-2-[2-(2H-Cromen-8-il)vinil]-5-metil-1H-pirrole-3,4-dicarboxilato de dimetilo (3.87a)

Preparado pelo método A a partir do 2,2-dioxo-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole **3.81a** (100 mg, 0.24 mmol). O composto **3.81a** foi irradiado a 240 °C durante 15 minutos. A purificação por cromatografia em coluna [hexano e depois acetato de etilo/hexano (1:2)] originou o composto **3.87a** (45.8 mg, 54%) como um sólido laranja. p.f. 185.2-187.2 °C (acetato de etilo/hexano). IV (KBr) 3257, 1712, 1699, 1446, 1227, 1200, 1099  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  2.39 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.79 (sl, 2H), 5.73-5.78 (m, 1H), 6.39 (d,  $^3J = 10.0$  Hz, 1H), 6.79-6.85 (m, 2H, Ar-H), 7.07 (d,  $^3J = 17.2$  Hz, 1H), 7.32-7.36 (m, 2H), 9.21 (sl, 1H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  12.7, 51.4, 51.7, 65.6, 113.0, 114.1, 116.7, 121.2, 121.5, 121.9, 122.6, 124.2, 124.7, 125.8, 126.2, 132.8, 135.6, 151.2, 165.6, 165.8 ppm. EMAR (IE): calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_5$   $[\text{M}]^+$ : 353.1263; encontrada: 353.1263.

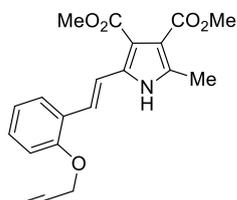


**(E)-2-[2-(2H-Cromen-8-il)vinil]-4-fenil-5-metil-1H-pirrole-3-carboxilato de etilo (3.87b)**

Preparado pelo método A a partir do 2,2-dioxo-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole **3.81b** (90 mg, 0.20 mmol). O composto **3.81b** foi irradiado a 260 °C durante 10 minutos. A purificação por cromatografia em coluna [hexano e depois acetato de etilo/hexano (1:3)] originou o composto **3.87b** (16.0 mg, 21%) como um sólido laranja. p.f. 224.3-226.1 °C (acetato de etilo/hexano). IV (KBr) 3282, 1664, 1431, 1161, 1095 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H δ 1.07 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 4.10 (q, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2H), 4.84-4.85 (m, 2H), 5.77-5.81 (m, 1H), 6.41 (dt, <sup>3</sup>J = 9.6 Hz, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, 1H), 6.74-6.82 (m, 3H), 6.87 (d, <sup>3</sup>J = 16.8 Hz, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H, Ar-H), 7.30-7.38 (m, 5H, Ar-H), 8.54 (sl, 1H) ppm. RMN <sup>13</sup>C δ 14.0, 14.0, 59.3, 65.6, 112.1, 117.1, 117.5, 121.2, 121.8, 122.6, 124.8, 124.9, 125.2, 125.4, 126.4, 126.5, 127.0, 127.4, 130.8, 135.1, 136.8, 150.7, 165.4 ppm. EMAR (IE): calculada para C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 385.1678; encontrada: 385.1685.



**(E)-2-[2-(2H-Cromen-8-il)vinil]-5-metil-1H-pirrole-3,4-dicarboxilato de dimetilo (3.87a), (E)-2-metil-5-[2-(prop-2-iniloxi)estiril]-1H-pirrole-3,4-dicarboxilato de dimetilo (3.94) e (3R)-3-(2H-cromen-8-il)-2,2-dioxo-5-metil-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole-6,7-dicarboxilato de dimetilo (3.95)**



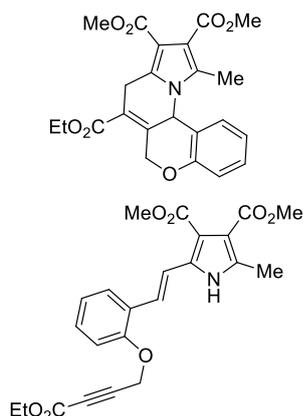
Preparados pelos métodos A e B a partir do 2,2-dioxo-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole **3.81a** (100 mg, 0.24 mmol). A purificação por cromatografia em coluna [hexano e depois acetato de etilo/hexano (1:2)] deu, por ordem de eluição, a mistura dos compostos **3.87a** e **3.94** e a sulfona **3.95**. As condições de reação e os rendimentos dos compostos estão especificados na Tabela 3.3 (Capítulo 3).

**Composto 3.87a:** Identificado por comparação com o 1H-pirrole preparado anteriormente (ver acima).

**Composto 3.94:** Obtido como um óleo amarelo. RMN <sup>1</sup>H δ 2.48 (s, 3H), 2.54 (sl, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.76 (d, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, 2H), 6.99-7.03 (m, 2H, Ar-H), 7.12 (d, <sup>3</sup>J = 17.0 Hz, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H, Ar-H), 7.38 (d, <sup>3</sup>J = 17.0 Hz, 1H), 7.61 (d, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 8.63 (sl, 1H) ppm. EMAR (IE): calculada para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup>: 353.1263; encontrada: 353.1262.

**Composto 3.95:** Obtido como um sólido branco. p.f. 237.1-239.0 °C (acetato de etilo/hexano). IV (KBr) 2958, 2925, 1732, 1703, 1448, 1342, 1211, 1132 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H δ

2.21 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.33 (d,  $^2J = 16.4$  Hz, 1H), 4.69 (d,  $^2J = 16.4$  Hz, 1H), 4.94 (sl, 2H), 5.84-5.88 (m, 1H), 6.21 (sl, 2H), 6.44 (d,  $^3J = 10.0$  Hz, 1H), 6.81-6.85 (m, 1H, Ar-H), 7.03 (d,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H, Ar-H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  11.4, 50.8, 51.8, 51.9, 66.3, 73.7, 111.9, 115.6, 117.3, 121.3, 121.8, 123.1, 123.2, 123.6, 127.9, 128.7, 133.7, 152.8, 163.2, 164.8 ppm. EMAR (ESI): calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_7\text{S}$   $[\text{MH}]^+$ : 418.09550; encontrada: 418.09465.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +200$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

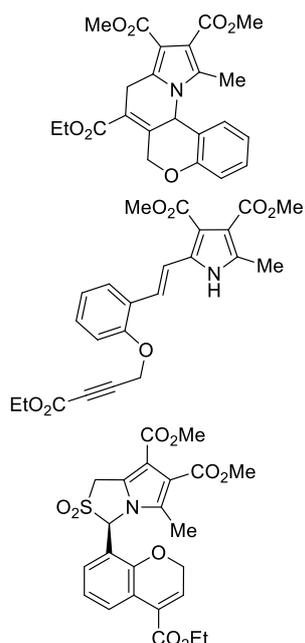


**11-Metil-8,12a-di-hidro-6H-cromeno[4,3-e]indolizina-7,9,10-tricarboxilato de 9,10-dimetilo 7-etilo (3.97) e (E)-2-{2-[(3-etoxicarbonilprop-2-inil)oxi]estiril}-5-metil-1H-pirrole-3,4-dicarboxilato de dimetilo (3.98)**

Preparados pelo método A a partir do 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **3.81d** (100 mg, 0.20 mmol). O composto **3.81d** foi irradiado a 240 °C durante 15 minutos. A purificação por cromatografia em coluna [hexano e depois acetato de etilo/hexano (1:3)] deu, por ordem de eluição, o composto **3.97** (18.9 mg, 22%) como um óleo amarelo e o composto **3.98** (21.3 mg, 25%) como um óleo amarelo.

**Composto 3.97:** IV ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1718, 1444, 1201, 1103  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1.01 (t,  $^3J = 7.0$  Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.06 (d,  $^2J = 14.0$  Hz, 1H), 3.18 (d,  $^2J = 14.0$  Hz, 1H), 3.83-3.85 (m, 8H), 4.05 (d,  $^2J = 10.0$  Hz, 1H), 4.85 (d,  $^2J = 10.0$  Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.95 (d,  $^3J = 8.4$  Hz, 1H, Ar-H), 7.03-7.07 (m, 1H, Ar-H), 7.25-7.28 (m, 1H, Ar-H), 7.53 (d,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H, Ar-H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  12.1, 13.6, 37.6, 51.3, 51.5, 61.2, 63.6, 71.8, 105.2, 114.3, 116.4, 117.0, 117.9, 122.6, 125.7, 130.6, 134.4, 143.7, 145.0, 151.8, 163.7, 165.5, 167.5 ppm. EMAR (IE): calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_7$   $[\text{M}]^+$ : 425.1475; encontrada: 425.1480.

**Composto 3.98:** IV ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 3444, 1712, 1448, 1221, 1099  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1.35 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.30 (q,  $^3J = 7.2$  Hz, 2H), 4.77-4.78 (m, 2H), 6.78-6.80 (m, 1H, Ar-H), 6.89-6.92 (m, 1H, Ar-H), 7.04 (d,  $^3J = 17.0$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $^3J = 17.0$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $^3J = 7.6$  Hz, 1H, Ar-H), 7.76 (d,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H, Ar-H), 9.20 (sl, 1H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  11.8, 13.2, 50.4, 50.7, 60.1, 63.7, 75.7, 76.2, 115.9, 119.0, 120.3, 120.5, 123.7, 125.0, 125.3, 126.7, 130.3, 131.4, 134.3, 150.2, 163.8, 164.4, 164.6 ppm. EMAR (IE): calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_7$   $[\text{M}]^+$ : 425.1475; encontrada: 425.1473.

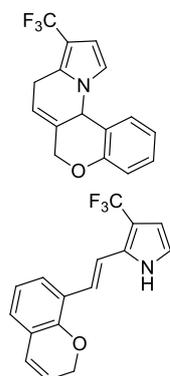


**11-Metil-8,12a-di-hidro-6H-cromeno[4,3-e]indolizina-7,9,10-tricarboxilato de 9,10-dimetilo 7-etilo (3.97), (E)-2-[[3-etoxicarbonilprop-2-ínil]oxi]estiril}-5-metil-1H-pirrole-3,4-dicarboxilato de dimetilo (3.98) e (3R)-2,2-dioxo-3-[4-(etoxicarbonil)-2H-cromen-8-il]-5-metil-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole-6,7-dicarboxilato de dimetilo (3.99)**

Preparados pelo método A a partir do 2,2-dioxo-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole **3.81d** (100 mg, 0.20 mmol). A purificação por cromatografia em coluna [hexano e depois acetato de etilo/hexano (1:3)] deu, por ordem de eluição, os compostos **3.97**, **3.98** e **3.99**. As condições de reação e os rendimentos dos compostos estão especificados no Esquema 3.23 (Capítulo 3).

**Compostos 3.97 e 3.98:** Identificados por comparação com a 6H-cromeno[4,3-e]indolizina e o 1H-pirrole, respetivamente, preparados anteriormente (ver acima).

**Composto 3.99:** Obtido como um sólido branco. p.f. 189.0-190.6 °C (acetato de etilo/hexano). IV (KBr) 1736, 1716, 1699, 1460, 1448, 1335, 1238, 1213, 1196, 1132  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1.37 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 3H), 2.20 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.30-4.36 (m, 3H), 4.70 (d,  $^2J = 16.4$  Hz, 1H), 4.96 (sl, 2H), 6.23 (sl, 2H), 6.92-6.96 (m, 2H, Ar-H), 8.05 (d,  $^3J = 7.6$  Hz, 1H, Ar-H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  11.4, 14.2, 50.6, 51.8, 51.9, 61.2, 65.3, 73.6, 112.1, 115.7, 118.1, 120.7, 122.2, 124.9, 126.6, 127.7, 128.8, 132.7, 133.6, 152.8, 163.1, 164.2, 164.8 ppm. EMAR (ESI): calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}_9\text{S}$   $[\text{MH}]^+$ : 490.11663; encontrada: 490.11737.  $[\alpha]_D^{25} = +130$  ( $c = 1$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).



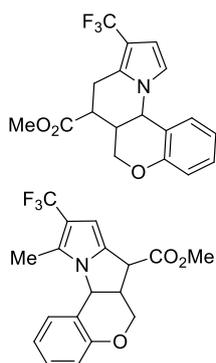
**9-Trifluorometil-8,12a-di-hidro-6H-cromeno[4,3-e]indolizina (3.103) e (E)-2-[2-(2H-cromen-8-il)vinil]-3-trifluorometil-1H-pirrole (3.104)**

Preparados pelo método A a partir do 2,2-dioxo-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole **3.85a** (100 mg, 0.28 mmol). O composto **3.85a** foi irradiado a 240 °C durante 15 minutos. A purificação por cromatografia em coluna [hexano e depois acetato de etilo/hexano (1:4)] deu, por ordem de eluição, o composto **3.103** (27.2 mg, 33%) como um óleo amarelo e o composto **3.104** (13.0 mg, 16%) como um óleo laranja.

**Composto 3.103:** IV ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1483, 1236, 1119, 1099  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  3.49 (pseudo-d,  $^2J = 22.0$  Hz, 1H), 3.62 (pseudo-d,  $^2J = 22.0$  Hz, 1H), 4.75 (d,  $^2J = 12.0$  Hz, 1H), 4.92 (d,

$^2J = 12.0$  Hz, 1H), 5.72 (sl, 1H), 5.99 (sl, 1H), 6.53 (d,  $^3J = 2.8$  Hz, 1H), 6.86-6.91 (m, 3H), 7.12 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, Ar-H), 7.18-7.22 (m, 1H, Ar-H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  23.1, 53.0, 70.5, 107.1 (q,  $J_{\text{C-C-F}_3} = 3.0$  Hz), 109.5 (q,  $J_{\text{C-F}_3} = 36.0$  Hz), 117.3, 118.4, 120.1, 121.1, 124.1, 124.5 (q,  $J_{\text{C-F}_3} = 265$  Hz), 125.7 (q,  $J_{\text{C-C-F}_3} = 3.6$  Hz), 125.8, 128.0, 129.4, 153.6 ppm. RMN  $^{19}\text{F}$   $\delta$  -55.92 ppm. EMAR (IE): calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NOF}_3$   $[\text{M}]^+$ : 291.0871; encontrada: 291.0872.

**Composto 3.104:** IV ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 3419, 1132, 1101  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  4.87-4.88 (m, 2H), 5.79-5.83 (m, 1H), 6.42-6.45 (m, 2H), 6.75 (sl, 1H), 6.87-6.89 (m, 2H, Ar-H), 7.02 (d,  $^3J = 16.8$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $^3J = 16.8$  Hz, 1H), 7.38-7.40 (m, 1H, Ar-H), 8.66 (sl, 1H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  65.7, 108.5 (q,  $J_{\text{C-C-F}_3} = 3.2$  Hz), 112.8 (q,  $J_{\text{C-F}_3} = 35.7$  Hz), 116.2, 118.4, 120.8, 121.3, 122.0, 122.7, 124.1, 124.3 (q,  $J_{\text{C-F}_3} = 265$  Hz), 124.7, 125.7, 126.3, 129.8 (q,  $J_{\text{C-C-F}_3} = 3.5$  Hz), 151.2 ppm. RMN  $^{19}\text{F}$   $\delta$  -55.00 ppm. EMAR (IE): calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NOF}_3$   $[\text{M}]^+$ : 291.0871; encontrada: 291.0875.

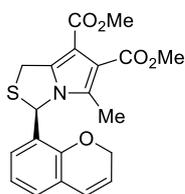


**9-Trifluorometil-6a,7,8,12a-tetra-hidro-6H-cromeno[4,3-e]indolizina-7-carboxilato de metilo (3.107) e 10-metil-9-trifluorometil-6,6a,7,11a-tetra-hidrocromeno[3,4-b]pirrolizina-7-carboxilato de metilo (1.108)**

Preparados pelo método A a partir do 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **3.85b** (100 mg, 0.24 mmol). O composto **3.85b** foi irradiado a 240 °C durante 15 minutos. A purificação por cromatografia em coluna [hexano e depois acetato de etilo/hexano (1:3)] originou a mistura dos compostos **3.107** e **3.108** (33:67) (49.9 mg, 59%) como um óleo amarelo. RMN  $^1\text{H}$ : *Composto 3.107* (maioritário):  $\delta$  2.77-2.86 (m, 2H), 3.06-3.12 (m, 1H), 3.20-3.26 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.03-4.09 (m, 1H), 4.20-4.25 (m, 1H), 5.21 (d,  $^3J = 4.4$  Hz, 1H), 6.35 (d,  $^3J = 2.6$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $^3J = 2.6$  Hz, 1H), 6.87-6.89 (m, 1H, Ar-H), 6.92-6.96 (m, 1H, Ar-H), 7.16-7.26 (m, 2H, Ar-H) ppm; *Composto 3.108* (minoritário):  $\delta$  2.54 (s, 3H), 3.55-3.59 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.20-4.25 (m, 2H), 4.37 (dd,  $^2J = 12.0$  Hz,  $^3J = 2.8$  Hz, 1H), 5.48 (d,  $^3J = 7.6$  Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.87-6.89 (m, 1H, Ar-H), 6.92-6.96 (m, 1H, Ar-H), 7.16-7.26 (m, 1H, Ar-H), 7.34 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, Ar-H) ppm.

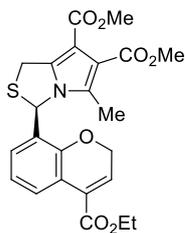
### 5.4.8 – Procedimento geral para a síntese dos 3-(2H-cromen-8-il)-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazóis

Uma solução do 1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole apropriado em 1,2,4-triclorobenzeno (1mL) foi irradiada num reator de micro-ondas a 240 °C durante o tempo indicado em cada caso. Após arrefecimento à temperatura ambiente, a mistura foi purificada por cromatografia em coluna [hexano] para remover o 1,2,4-triclorobenzeno, seguida de eluição com acetato de etilo/hexano para obter os produtos correspondentes.



#### (3R)-3-(2H-Cromen-8-il)-5-metil-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole-6,7-dicarboxilato de dimetilo (3.100)

Preparado a partir do 1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole **3.74a** (100 mg, 0.26 mmol). O composto **3.74a** foi irradiado durante 15 minutos. A purificação por cromatografia em coluna [hexano e depois acetato de etilo/hexano (1:2)] originou o composto **3.100** (82.7 mg, 83%) como um sólido amarelo pálido. p.f. 130.9-133.3 °C (éter etílico). IV (KBr) 2949, 1732, 1701, 1446, 1221, 1205, 1161, 1095 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H δ 2.12 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.28 (d, <sup>2</sup>J = 14.8 Hz, 1H), 4.36 (d, <sup>2</sup>J = 14.8 Hz, 1H), 4.90 (sl, 2H), 5.79-5.83 (m, 1H), 6.35 (d, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 6.41-6.43 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.74-6.78 (m, 1H, Ar-H), 6.90 (d, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 1H, Ar-H) ppm. RMN <sup>13</sup>C δ 11.3, 29.6, 51.4, 51.5, 58.8, 65.9, 106.9, 116.9, 121.6, 122.4, 122.5, 124.1, 124.7, 126.9, 127.1, 130.8, 141.1, 150.1, 164.1, 165.4 ppm. EMAR (IE): calculada para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup>: 385.0984; encontrada: 385.0986. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +310 (c = 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).



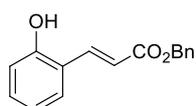
#### (3R)-3-[4-(Etoxicarbonil)-2H-cromen-8-il]-5-metil-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole-6,7-dicarboxilato de dimetilo (3.101)

Preparado a partir do 1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole **3.79** (120 mg, 0.26 mmol). O composto **3.79** foi irradiado durante 20 minutos. A purificação por cromatografia em coluna [hexano e depois acetato de etilo/hexano (1:2)] originou o composto **3.101** (62.3 mg, 52%) como um óleo amarelo. IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1718, 1444, 1228, 1194, 1097 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H δ 1.36 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 3H), 2.11 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.26-4.37 (m, 4H), 4.86-4.95 (m, 2H), 6.42 (d, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 1H, Ar-H), 6.50 (s, 1H), 6.85-6.89 (m, 2H), 7.88 (d, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 1H, Ar-H) ppm. RMN <sup>13</sup>C δ 10.3, 13.2, 28.5, 50.4, 50.5, 58.1, 60.1, 63.9, 106.0, 115.9, 119.0, 120.9, 124.2, 125.8,

126.2, 126.7, 129.7, 130.7, 140.0, 149.2, 163.0, 163.4, 164.3 ppm. EMAR (IE): calculada para  $C_{23}H_{23}NO_7S$   $[M]^+$ : 457.1195; encontrada: 457.1211.  $[\alpha]_D^{25} = +250$  ( $c = 1$ ,  $CH_2Cl_2$ ).

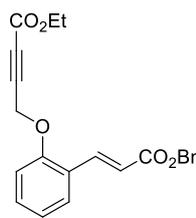
## 5.5 – SÍNTESES REFERENTES AO CAPÍTULO 4

### 5.5.1 – Procedimentos para a síntese dos alquenos 4.14 e 4.19



#### **(E)-3-(2-Hidroxifenil)acrilato de benzilo (4.14)**

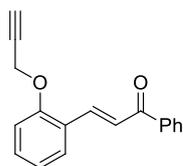
A uma solução do ileto **4.13**<sup>7</sup> (6.0g, 14.62 mmol) em THF (100 mL) foi adicionado salicilaldeído (**2.6**) (1.56 mL, 14.62 mmol) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 15.5 horas. O solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3) e depois (1:2)]. O composto **4.14** (3.603 g, 97%) foi obtido como um sólido branco. p.f. 86.1-88.0 °C (acetato de etilo/hexano). IV (KBr) 3213, 1674, 1628, 1448, 1379, 1300, 1277, 1174  $cm^{-1}$ . RMN  $^1H$   $\delta$  5.28 (s, 2H), 6.72 (d,  $^3J = 16.0$  Hz, 1H), 6.78-6.80 (m, 1H, Ar-H), 6.86-6.90 (m, 1H, Ar-H), 7.13 (sl, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H, Ar-H), 7.33-7.45 (m, 6H, Ar-H), 8.11 (d,  $^3J = 16.0$  Hz, 1H) ppm. RMN  $^{13}C$   $\delta$  66.6, 116.5, 117.8, 120.6, 121.6, 128.3, 128.3, 128.7, 129.4, 131.6, 136.0, 141.7, 155.8, 168.7 ppm. EMAR (IE): calculada para  $C_{16}H_{14}O_3$   $[M]^+$ : 254.0943; encontrada: 254.0944.



#### **(E)-3-[2-(3-Etoxicarbonilprop-2-inoxi)fenil]acrilato de benzilo (4.19)**

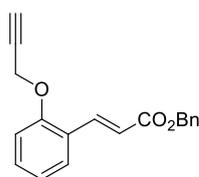
A uma solução do ileto **4.13**<sup>7</sup> (0.542 g, 1.32 mmol) em tolueno (7 mL) foi adicionado o aldeído **2.9** (0.205 g, 0.88 mmol) e a mistura resultante foi refluxada durante 2.5 horas. O solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4)]. O composto **4.19** (0.314 g, 98%) foi obtido como um óleo incolor. IV ( $CH_2Cl_2$ ) 2243, 1712, 1255, 1161  $cm^{-1}$ . RMN  $^1H$   $\delta$  1.29 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 3H), 4.23 (q,  $^3J = 7.2$  Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.55 (d,  $^3J = 16.4$  Hz, 1H), 6.99-7.05 (m, 2H, Ar-H), 7.33-7.43 (m, 6H, Ar-H), 7.54 (dd,  $^3J = 7.6$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, 1H, Ar-H), 8.03 (d,  $^3J = 16.4$  Hz, 1H) ppm. RMN  $^{13}C$   $\delta$  14.0, 55.7, 62.3, 66.3, 79.0, 81.1, 112.5, 119.0, 122.1, 124.1, 128.2, 128.3, 128.6, 128.9, 131.5, 136.2, 139.9, 152.8, 155.8, 167.1 ppm. EMAR (IE): calculada para  $C_{22}H_{20}O_5$   $[M]^+$ : 364.1311; encontrada: 364.1313.

### 5.5.2 – Procedimentos para a alquilação dos álcoois 4.6 e 4.14



#### 2-(Prop-2-iniloxi)chalcone (4.7)

A uma solução do álcool **4.6** (2.0 g, 8.92 mmol) em etanol (20 mL) foi adicionado  $K_2CO_3$  (1.356 g, 9.81 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 5 minutos. De seguida foi adicionado brometo de propargilo (80% em tolueno, 1.46 mL, 13.54 mmol) e a solução resultante foi aquecida a refluxo durante 4 horas, sob atmosfera inerte. Após arrefecimento à temperatura ambiente, foi adicionada água à mistura reacional e a fase aquosa foi extraída com diclorometano. A fase orgânica foi seca com  $Na_2SO_4$  e o solvente evaporado a pressão reduzida. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4)] originou o composto **4.7** (1.968 g, 84%) como um sólido amarelo. p.f. 63.0-64.6 °C (acetato de etilo/hexano). IV (KBr) 3249, 2116, 1655, 1601, 1570, 1277, 1217, 1020  $cm^{-1}$ . RMN  $^1H$   $\delta$  2.55 (t,  $^4J = 2.2$  Hz, 1H), 4.79 (d,  $^4J = 2.2$  Hz, 2H), 7.02-7.06 (m, 2H, Ar-H), 7.35-7.40 (m, 1H, Ar-H), 7.47-7.51 (m, 2H, Ar-H), 7.55-7.58 (m, 1H, Ar-H), 7.64-7.65 (m, 1H, Ar-H), 7.66 (d,  $^3J = 16.0$  Hz, 1H), 8.02-8.04 (m, 2H, Ar-H), 8.09 (d,  $^3J = 16.0$  Hz, 1H) ppm. RMN  $^{13}C$   $\delta$  56.3, 76.0, 78.2, 112.8, 121.7, 123.4, 124.6, 128.5, 128.6, 129.5, 131.5, 132.6, 138.4, 140.0, 156.7, 191.0 ppm. EMAR (IE): calculada para  $C_{18}H_{14}O_2$   $[M]^+$ : 262.0994; encontrada: 262.0990.



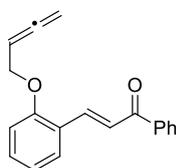
#### (E)-3-[2-(Prop-2-iniloxi)fenil]acrilato de benzilo (4.15)

A uma solução do álcool **4.14** (2.650 g, 10.42 mmol) em acetona (25 mL) foi adicionado  $K_2CO_3$  (1.584 g, 11.46 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 5 minutos. De seguida foi adicionado brometo de propargilo (80% em tolueno, 1.23 mL, 11.46 mmol) e a solução resultante foi aquecida a 50 °C durante 4.5 horas, sob atmosfera inerte. Após arrefecimento à temperatura ambiente, foi adicionada água à mistura reacional e a fase aquosa foi extraída com diclorometano. A fase orgânica foi seca com  $Na_2SO_4$  e o solvente evaporado a pressão reduzida. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4)] originou o composto **4.15** (3.025 g, 99%) como um sólido branco. p.f. 37.5-39.2 °C (acetato de etilo/hexano). IV (KBr) 3224, 2114, 1705, 1628, 1308, 1275, 1219, 1167  $cm^{-1}$ . RMN  $^1H$   $\delta$  2.54 (t,  $^4J = 2.4$  Hz, 1H), 4.77 (d,  $^4J = 2.4$  Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.60 (d,  $^3J = 16.2$  Hz, 1H), 7.00-7.07 (m, 2H, Ar-H), 7.33-7.46 (m, 6H, Ar-H), 7.54 (dd,  $^3J = 7.8$  Hz,  $^4J = 1.4$  Hz, 1H, Ar-H), 8.09 (d,  $^3J = 16.2$  Hz, 1H) ppm. RMN  $^{13}C$   $\delta$  56.1, 66.2, 76.1, 78.2,

112.8, 118.8, 121.7, 124.0, 128.2, 128.3, 128.6, 129.0, 131.4, 136.3, 140.3, 156.3, 167.2 ppm. EMAR (IE): calculada para  $C_{19}H_{16}O_3$   $[M]^+$ : 292.1099; encontrada: 292.1088.

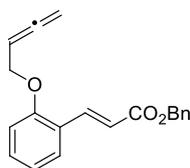
### 5.5.3 – Procedimento geral para a síntese dos alenos 4.9 e 4.17

Os alenos **4.9** e **4.17** foram preparados de acordo com um procedimento descrito na literatura.<sup>2a</sup> Uma mistura do alquino apropriado, paraformaldeído, *N,N'*-di-isopropilamina e brometo de cobre anidro em 1,4-dioxano foi refluxada durante o tempo indicado em cada caso. Após arrefecimento à temperatura ambiente, a mistura reacional foi filtrada e o precipitado foi lavado com éter etílico. A solução orgânica foi evaporada a pressão reduzida originando um resíduo que foi tratado com solução aquosa de HCl 1M para ajustar o pH a 2-3. A mistura foi extraída com éter etílico e os vários extratos orgânicos foram lavados com água até neutralizar e depois com solução aquosa saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com  $Na_2SO_4$ , o solvente evaporado a pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano].



#### 2-(Buta-2,3-dieniloxi)chalcone (**4.9**)

Preparado a partir do alquino **4.7** (2.004 g, 7.64 mmol), paraformaldeído (0.574 g, 19.10 mmol), *i*-Pr<sub>2</sub>NH (2.14 mL, 15.28 mmol) e CuBr (0.548 g, 3.82 mmol) em 1,4-dioxano (12 mL). A mistura foi agitada durante 1.5 horas. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4)] originou o composto **4.9** (1.486 g, 70%) como um óleo amarelo. IV ( $CH_2Cl_2$ ) 3062, 1957, 1660, 1600, 1213, 1017  $cm^{-1}$ . RMN <sup>1</sup>H  $\delta$  4.66-4.68 (m, 2H), 4.86-4.89 (m, 2H), 5.41-5.47 (m, 1H), 6.95 (d, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.98-7.02 (m, 1H, Ar-H), 7.33-7.37 (m, 1H, Ar-H), 7.47-7.51 (m, 2H, Ar-H), 7.55-7.59 (m, 1H, Ar-H), 7.62-7.69 (m, 2H), 8.01-8.03 (m, 2H, Ar-H), 8.11 (d, <sup>3</sup>J = 15.6 Hz, 1H) ppm. RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  66.3, 76.9, 86.9, 112.8, 121.1, 123.2, 124.4, 128.5, 129.5, 131.6, 132.5, 138.6, 140.5, 157.7, 191.2, 209.5 ppm. EMAR (IE): calculada para  $C_{19}H_{16}O_2$   $[M]^+$ : 276.1150; encontrada: 276.1155.



#### (*E*)-3-[2-(Buta-2,3-dieniloxi)fenil]acrilato de benzilo (**4.17**)

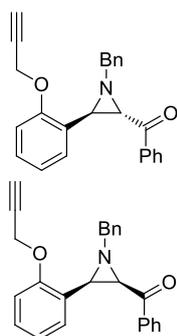
Preparado a partir do alquino **4.15** (1.165 g, 3.99 mmol), paraformaldeído (0.299 g, 9.96 mmol), *i*-Pr<sub>2</sub>NH (1.12 mL, 7.98 mmol) e CuBr (0.287 g, 2.0 mmol) em 1,4-dioxano (15 mL). A mistura foi agitada

durante 3.5 horas. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4)] originou o composto **4.17** (0.929 g, 76%) como um óleo amarelo. IV ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1957, 1711, 1161  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  4.61-4.64 (m, 2H), 4.85-4.88 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 5.36-5.42 (m, 1H), 6.60 (d,  $^3J = 16.4$  Hz, 1H), 6.89-6.97 (m, 2H, Ar-H), 7.29-7.43 (m, 6H, Ar-H), 7.48-7.51 (m, 1H, Ar-H), 8.05 (d,  $^3J = 16.4$  Hz, 1H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  66.1, 66.2, 77.0, 86.9, 112.7, 118.5, 121.0, 123.8, 128.2, 128.3, 128.6, 129.1, 131.4, 136.3, 140.7, 157.2, 167.4, 209.4 ppm. EMAR (IE): calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_3$   $[\text{M}]^+$ : 306.1256; encontrada: 306.1254.

#### **5.5.4 – Procedimento geral para a síntese das aziridinas**

*Método A:* Uma solução de benzilamina (4.7 equiv.) em éter etílico foi lentamente adicionada a uma solução de iodo (1.1 equiv.) e do chalcone apropriado em éter etílico. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante o tempo indicado em cada caso. A reação foi controlada por TLC, e depois de estar completa, a mistura foi filtrada e a solução lavada várias vezes com água. A fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , o solvente evaporado a pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano].

*Método B:* A uma solução do alqueno apropriado em diclorometano arrefecida a  $0^\circ\text{C}$  foi adicionado bromo gota-a-gota, e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Foi adicionada solução aquosa de bissulfito de sódio 40% (w/v), a fase orgânica foi separada, seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , o solvente evaporado. O dibromado resultante foi dissolvido em etanol (5 mL/mmol), foi adicionada benzilamina (4 equiv.) e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 4 dias. Após a reação estar completa (TLC), foi adicionada água e a fase aquosa foi extraída com diclorometano. A fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e o solvente evaporado a pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano].

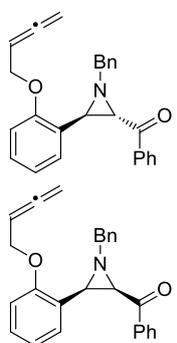


***trans*-1-Benzil-2-benzoil-3-[2-(prop-2-iniloxi)fenil]aziridina (4.8a)**  
**e *cis*-1-benzil-2-benzoil-3-[2-(prop-2-iniloxi)fenil]aziridina (4.8b)**

Preparadas pelo método A a partir de iodo (1.426 g, 5.62 mmol) e do chalcone **4.7** (1.340 g, 5.11 mmol) em éter etílico (30 mL) e benzilamina (2.62 mL, 24.02 mmol) em éter etílico (4 mL). A mistura reacional foi agitada durante 2.5 horas. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4)] deu, por ordem de eluição, o composto **4.8a** (1.747 g, 93%) como um óleo amarelo e o composto **4.8b** (0.120 g, 6%) como um sólido branco.

**Composto 4.8a:** IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 3292, 2121, 1668, 1493, 1452, 1228, 1024 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H δ 2.40 (sl, 1H), 3.57 (d, <sup>3</sup>J = 2.0 Hz, 1H), 3.92 (d, <sup>3</sup>J = 2.0 Hz, 1H), 4.04 (d, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, 1H), 4.18 (d, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, 1H), 4.65 (d, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, 2H), 6.95-6.97 (m, 2H, Ar-H), 7.14-7.23 (m, 4H, Ar-H), 7.34-7.41 (m, 5H, Ar-H), 7.48-7.52 (m, 1H, Ar-H), 7.91-7.92 (m, 2H, Ar-H) ppm. RMN <sup>13</sup>C δ 45.1, 46.9, 55.1, 56.2, 75.6, 78.7, 112.1, 121.6, 126.9, 127.1, 127.9, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 128.5, 133.1, 138.4, 139.4, 156.1, 195.3 ppm. EMAR (IE): calculada para C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 367.1572; encontrada: 367.1575.

**Composto 4.8b:** p.f. 102.7-103.8 °C (etanol). IV (KBr) 3282, 2129, 1680, 1450, 1242, 1230 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H δ 2.45 (t, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, 1H), 3.46 (d, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 1H), 3.59 (d, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 1H), 3.75 (d, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, 1H), 4.03 (d, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, 1H), 4.48 (dd, <sup>2</sup>J = 15.6 Hz, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, 1H), 4.57 (dd, <sup>2</sup>J = 15.6 Hz, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, 1H), 6.73 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 6.87-6.91 (m, 1H, Ar-H), 7.07-7.11 (m, 1H, Ar-H), 7.22-7.26 (m, 1H, Ar-H), 7.30-7.39 (m, 4H, Ar-H), 7.44-7.51 (m, 4H, Ar-H), 7.93-7.95 (m, 2H, Ar-H) ppm. RMN <sup>13</sup>C δ 46.1, 50.6, 55.7, 63.9, 75.5, 78.5, 110.6, 121.3, 123.6, 127.2, 128.0, 128.3, 128.4, 129.6, 132.8, 137.1, 138.2, 155.7, 193.4 ppm. EMAR (IE): calculada para C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 367.1572; encontrada: 367.1580.



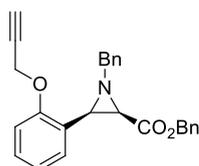
***trans*-1-Benzil-2-benzoil-3-[2-(buta-2,3-dieniloxi)fenil]aziridina (4.10a)**  
**e *cis*-1-benzil-2-benzoil-3-[2-(buta-2,3-dieniloxi)fenil]aziridina (4.10b)**

Preparadas pelo método A a partir de iodo (0.276 g, 1.09 mmol) e do chalcone **4.9** (0.272 g, 0.99 mmol) em éter etílico (6 mL) e benzilamina (0.51 mL, 4.65 mmol) em éter etílico (0.5 mL). A mistura reacional foi agitada durante 2 horas. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4)] deu, por ordem de eluição, o composto **4.10a** (0.285 g,

75%) como um óleo amarelo e o composto **4.10b** (0.035 g, 9%) como um sólido amarelo pálido.

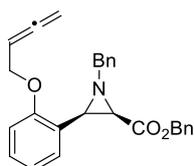
**Composto 4.10a:** IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1957, 1668, 1493, 1452, 1230 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H δ 3.58 (d, <sup>3</sup>J = 2.6 Hz, 1H), 3.92 (d, <sup>3</sup>J = 2.6 Hz, 1H), 4.06 (d, <sup>2</sup>J = 13.8 Hz, 1H), 4.21 (d, <sup>2</sup>J = 13.8 Hz, 1H), 4.55-4.56 (m, 2H), 4.77-4.79 (m, 2H), 5.25-5.32 (m, 1H), 6.85 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 6.91-6.95 (m, 1H, Ar-H), 7.15-7.25 (m, 4H, Ar-H), 7.31-7.37 (m, 3H, Ar-H), 7.41-7.45 (m, 2H, Ar-H), 7.52-7.56 (m, 1H, Ar-H), 7.93-7.94 (m, 2H, Ar-H) ppm. RMN <sup>13</sup>C δ 45.5, 46.8, 55.1, 65.9, 76.7, 87.2, 111.8, 120.9, 126.9, 127.0, 127.7, 128.2, 128.3, 128.5, 128.6, 133.1, 138.5, 139.5, 156.9, 195.4, 209.2 ppm. EMAR (ESI): calculada para C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup>: 382.18042; encontrada: 382.18016.

**Composto 4.10b:** p.f. 88.6-90.3 °C (etanol). IV (KBr) 1959, 1682, 1244, 1227 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H δ 3.45 (d, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 1H), 3.59 (d, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 1H), 3.76 (d, <sup>2</sup>J = 13.8 Hz, 1H), 4.03 (d, <sup>2</sup>J = 13.8 Hz, 1H), 4.35-4.41 (m, 1H), 4.46-4.52 (m, 1H), 4.82-4.87 (m, 2H), 5.24-5.30 (m, 1H), 6.65 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 6.83-6.87 (m, 1H, Ar-H), 7.05-7.09 (m, 1H, Ar-H), 7.22-7.26 (m, 1H, Ar-H), 7.30-7.37 (m, 4H, Ar-H), 7.45-7.50 (m, 4H, Ar-H), 7.92-7.95 (m, 2H, Ar-H) ppm. RMN <sup>13</sup>C δ 46.3, 50.6, 64.0, 65.5, 76.7, 87.2, 110.5, 120.5, 123.3, 127.1, 128.0, 128.2, 128.2, 128.3, 128.4, 129.5, 132.7, 137.2, 138.2, 156.4, 193.4, 209.2 ppm. EMAR (IE): calculada para C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 381.1729; encontrada: 381.1726.



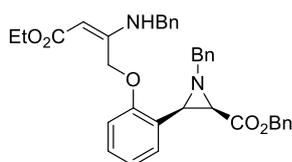
***cis*-1-Benzil-3-[2-(prop-2-inoxil)fenil]aziridina-2-carboxilato de benzilo (4.16)**

Preparado pelo método B a partir do alqueno **4.15** (0.246 g, 0.84 mmol) e bromo (0.05 mL, 0.88 mmol) em diclorometano (5 mL). A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4)] originou o composto **4.16** (0.164 g, 49%) como um sólido branco. p.f. 86.6-87.8 °C (acetato de etilo/hexano). IV (KBr) 3253, 2129, 1734, 1194, 1169 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H δ 2.44 (t, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, 1H), 2.73 (d, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 1H), 3.26 (d, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 1H), 3.66 (d, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, 1H), 3.92 (d, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, 1H), 4.53 (dd, <sup>2</sup>J = 15.6 Hz, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, 1H), 4.59 (dd, <sup>2</sup>J = 15.6 Hz, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, 1H), 4.92 (d, <sup>2</sup>J = 12.4 Hz, 1H), 4.96 (d, <sup>2</sup>J = 12.4 Hz, 1H), 6.86-6.92 (m, 2H, Ar-H), 7.04-7.07 (m, 2H, Ar-H), 7.17-7.22 (m, 1H, Ar-H), 7.24-7.27 (m, 4H, Ar-H), 7.29-7.33 (m, 2H, Ar-H), 7.42-7.43 (m, 2H, Ar-H), 7.47-7.49 (m, 1H, Ar-H) ppm. RMN <sup>13</sup>C δ 44.3, 45.2, 56.0, 63.7, 66.3, 75.4, 78.7, 111.5, 121.2, 124.1, 127.3, 127.9, 128.1, 128.1, 128.3, 128.4, 128.4, 129.8, 135.8, 137.9, 156.0, 168.3 ppm. EMAR (IE): calculada para C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 397.1678; encontrada: 397.1683.



***cis*-1-Benzil-3-(2-(buta-2,3-dieniloxi)fenil)aziridina-2-carboxilato de benzilo (4.18)**

Preparado pelo método B a partir do alqueno **4.17** (0.90 g, 2.94 mmol) e bromo (0.17 mL, 3.23 mmol) em diclorometano (16 mL). A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4)] originou o composto **4.18** (0.430 g, 36%) como um óleo incolor. IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1957, 1749, 1720, 1495, 1454, 1184, 1167 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H δ 2.72 (d, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 1H), 3.26 (d, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 1H), 3.66 (d, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, 1H), 3.92 (d, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, 1H), 4.40-4.51 (m, 2H), 4.80-4.83 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 5.25-5.32 (m, 1H), 6.75 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 6.85-6.89 (m, 1H, Ar-H), 7.03-7.06 (m, 2H, Ar-H), 7.15-7.19 (m, 1H, Ar-H), 7.23-7.27 (m, 4H, Ar-H), 7.29-7.33 (m, 2H, Ar-H), 7.42-7.47 (m, 3H, Ar-H) ppm. RMN <sup>13</sup>C δ 44.5, 45.3, 63.8, 65.9, 66.3, 76.5, 87.3, 111.3, 120.5, 123.9, 127.3, 127.9, 128.1, 128.3, 128.4, 128.4, 129.5, 135.8, 138.0, 156.8, 168.4, 209.2 ppm. EMAR (ESI): calculada para C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub> [MH]<sup>+</sup>: 412.19072; encontrada: 412.19074.



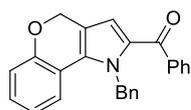
***(E)*-1-Benzil-3-{2-[(2-benzilamino-3-metoxicarbonilprop-2-enil)oxi]fenil}aziridina-2-carboxilato de benzilo (4.20)**

Preparado pelo método B a partir do alqueno **4.19** (0.50 g, 1.37 mmol) e bromo (0.08 mL, 1.51 mmol) em diclorometano (8 mL). A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4)] originou o composto **4.20** (0.250 g, 32%) como um sólido branco. p.f. 132.2-133.3 °C (acetato de etilo/hexano). IV (KBr) 3421, 1749, 1666, 1599, 1155 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H δ 1.27 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 3H), 2.24 (d, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 1H), 2.98 (d, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 1H), 3.53 (d, <sup>2</sup>J = 13.2 Hz, 1H), 3.69 (d, <sup>2</sup>J = 13.2 Hz, 1H), 4.01 (dd, <sup>2</sup>J = 14.4 Hz, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, 1H), 4.08-4.17 (m, 3H), 4.63 (s, 1H), 4.73 (d, <sup>2</sup>J = 12.0 Hz, 1H), 4.85 (d, <sup>2</sup>J = 12.0 Hz, 1H), 5.03 (d, <sup>2</sup>J = 15.6 Hz, 1H), 5.43 (d, <sup>2</sup>J = 15.6 Hz, 1H), 6.18 (t, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, 1H), 6.84 (d, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.86-6.89 (m, 1H, Ar-H), 6.92-6.94 (m, 2H, Ar-H), 7.17-7.37 (m, 15H, Ar-H) ppm. RMN <sup>13</sup>C δ 14.7, 44.3, 44.5, 47.1, 58.7, 63.6, 65.6, 66.6, 81.1, 111.2, 121.2, 123.4, 126.9, 127.4, 127.7, 127.9, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 128.7, 128.8, 129.7, 135.4, 137.3, 137.5, 155.6, 157.6, 168.3, 168.7 ppm. EMAR (ESI): calculada para C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [MH]<sup>+</sup>: 577.26970; encontrada: 577.26954.

### 5.5.5 – Procedimento geral para a termólise das aziridinas

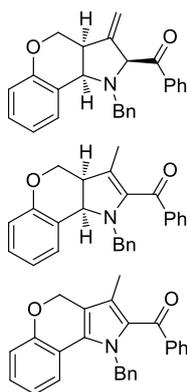
*Método A:* Uma solução da aziridina apropriada em *tert*-butanol ou tolueno foi refluxada durante o tempo indicado em cada caso. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano] ou por cromatografia em camada fina [acetato de etilo/hexano].

*Método B:* Uma solução de *tert*-butóxido de potássio (1.0 equiv.) em *tert*-butanol (2 mL) foi adicionada gota-a-gota a uma solução da aziridina apropriada em *tert*-butanol (8 mL). A mistura foi aquecida a 60 °C durante 47 horas sob atmosfera inerte. Após arrefecimento à temperatura ambiente, foi adicionada água e a fase aquosa foi extraída com éter etílico. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente evaporado a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano].



#### **1-Benzil-2-benzoil-1,4-di-hidrocromeno[4,3-*b*]pirrole (4.24)**

Preparado pelo método A a partir da aziridina **4.8a** (78 mg, 0.21 mmol) em *t*-BuOH (8 mL). A mistura reacional foi agitada durante 27 horas. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:5)] originou o composto **4.24** (50 mg, 64%) como um sólido laranja. O produto foi preparado também pelo método B a partir da aziridina **4.8a** (78 mg, 0.21 mmol) e de *t*-BuOK (24 mg, 0.21 mmol). A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:5)] originou o composto **4.24** (42 mg, 54%). p.f. 104.9-106.5 °C (éter etílico/éter de petróleo). IV (KBr) 1630, 1464, 1392, 1275, 725 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H δ 5.16 (s, 2H), 5.98 (sl, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.83-6.87 (m, 1H, Ar-H), 7.01 (dd, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J = 1.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.13-7.18 (m, 3H, Ar-H), 7.22-7.35 (m, 4H, Ar-H), 7.40-7.44 (m, 2H, Ar-H), 7.49-7.53 (m, 1H, Ar-H), 7.75-7.77 (m, 2H, Ar-H) ppm. RMN <sup>13</sup>C δ 50.4, 65.2, 116.9, 117.6, 118.0, 118.4, 122.1, 122.9, 125.7, 127.2, 128.0, 128.9, 129.3, 129.4, 131.4, 132.0, 132.8, 138.3, 140.2, 155.1, 185.7 ppm. EMAR (ESI): calculada para C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup>: 366.14886; encontrada: 366.14873.

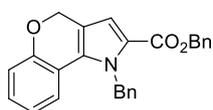


**1-Benzil-2-benzoil-3-metileno-1,2,3,3a,4,9b-hexa-hidrocromeno [4,3-*b*]pirrole (4.25), 1-benzil-2-benzoil-3-metil-1,3a,4,9b-tetra-hidrocromeno[4,3-*b*]pirrole (4.26) e 1-benzil-2-benzoil-3-metil-1,4-di-hidrocromeno[4,3-*b*]pirrole (4.27)**

Preparados pelo método A a partir da aziridina **4.10a** (100 mg, 0.26 mmol) em tolueno (12 mL). A mistura reacional foi agitada durante 3 horas. A purificação por cromatografia em camada fina [acetato de etilo/hexano (1:4)] deu, por ordem de eluição, o composto **4.25** (21.9 mg, 22%) como um óleo laranja e a mistura dos compostos **4.26** e **4.27** (52:48) (13.9 mg, 14%) como um óleo laranja.

**Composto 4.25:** IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1658, 1610, 1489, 1450, 1257, 1223 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H δ 3.02-3.07 (m, 1H), 3.98 (d, <sup>2</sup>J = 12.4 Hz, 1H), 4.05-4.17 (m, 2H), 4.35 (d, <sup>2</sup>J = 12.4 Hz, 1H), 4.71-4.72 (m, 1H), 4.79 (d, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, 1H), 5.01 (sl, 1H), 5.07-5.08 (m, 1H), 6.92-6.98 (m, 2H, Ar-H), 7.10-7.14 (m, 5H, Ar-H), 7.22-7.26 (m, 1H, Ar-H), 7.30-7.34 (m, 2H, Ar-H), 7.38 (dd, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.42-7.44 (m, 2H, Ar-H), 7.46-7.50 (m, 1H, Ar-H) ppm. RMN <sup>13</sup>C δ 40.9, 49.8, 56.8, 63.0, 65.8, 109.7, 116.0, 117.0, 119.4, 126.0, 127.2, 127.5, 128.0, 128.1, 131.7, 131.8, 136.2, 137.7, 145.6, 154.0, 199.9 ppm. EMAR (IE): calculada para C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 381.1729; encontrada: 381.1733.

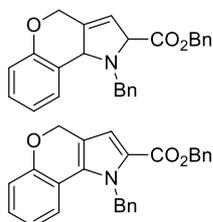
**Mistura dos compostos 4.26 e 4.27:** RMN <sup>1</sup>H: *Composto 4.26* (maioritário): δ 1.75 (s, 3H), 2.99-3.03 (m, 1H), 3.94 (d, <sup>2</sup>J = 15.6 Hz, 1H), 4.01-4.07 (m, 3H), 4.24 (d, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 1H), 6.75-7.48 (m, 12H, Ar-H), 7.70-7.72 (m, 2H, Ar-H) ppm; *Composto 4.27* (minoritário): δ 1.70 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 5.77 (s, 2H), 6.84-6.87 (m, 1H, Ar-H), 7.01 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.06-7.08 (m, 2H, Ar-H), 7.12-7.16 (m, 1H, Ar-H), 7.18-7.22 (m, 1H, Ar-H), 7.25-7.30 (m, 3H, Ar-H), 7.38-7.42 (m, 2H, Ar-H), 7.48-7.52 (m, 1H, Ar-H), 7.63-7.65 (m, 2H, Ar-H) ppm.



**1-Benzil-1,4-di-hidrocromeno[4,3-*b*]pirrole-2-carboxilato de benzilo (4.31)**

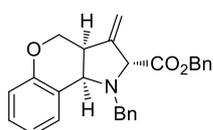
Preparado pelo método A a partir da aziridina **4.16** (100 mg, 0.25 mmol) em tolueno (5 mL). A mistura reacional foi agitada durante 29 horas. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4)] originou o composto **4.31** (93 mg, 94%) como um sólido amarelo pálido. p.f. 115.0-116.6 °C (acetato de etilo/hexano). IV (KBr) 1703, 1697, 1271, 1211, 1184 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H δ 5.15 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.88 (sl, 2H), 6.79-6.83 (m, 1H, Ar-H), 6.98-7.00 (m, 2H), 7.07-7.13

(m, 3H, Ar-H), 7.17-7.19 (m, 1H, Ar-H), 7.22-7.34 (m, 8H, Ar-H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  50.0, 65.3, 65.7, 113.9, 116.7, 117.9, 118.0, 122.0, 122.2, 123.7, 125.6, 127.2, 128.0, 128.1, 128.6, 128.8, 128.9, 131.3, 136.3, 138.1, 154.8, 160.5 ppm. EMAR (IE): calculada para  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{NO}_3$   $[\text{M}]^+$ : 395.1521; encontrada: 395.1524.



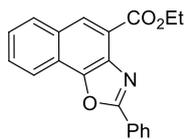
**1-Benzil-1,2,4,9b-tetra-hidrocromeno[4,3-*b*]pirrole-2-carboxilato de benzilo (4.30) e 1-benzil-1,4-dihidrocromeno[4,3-*b*]pirrole-2-carboxilato de benzilo (4.31)**

Preparados pelo método A a partir da aziridina **4.16** (80 mg, 0.20 mmol) em tolueno (5 mL). A mistura reacional foi agitada durante 2 horas. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4)] originou a mistura dos compostos **4.30** e **4.31** (54:46) (43 mg, 54%) como um óleo amarelo. RMN  $^1\text{H}$ : *Composto 4.30* (maioritário):  $\delta$  4.30 (d,  $^2J = 14.0$  Hz, 1H), 4.50 (sl, 1H), 4.59 (d,  $^2J = 14.0$  Hz, 1H), 4.73 (d,  $^2J = 13.8$  Hz, 1H), 4.83 (d,  $^2J = 13.8$  Hz, 1H), 5.01-5.08 (m, 2H), 5.17 (sl, 1H), 5.66 (sl, 1H), 6.90 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, Ar-H), 6.94-6.98 (m, 1H, Ar-H), 7.07-7.33 (m, 11H, Ar-H), 7.46 (d,  $^3J = 7.6$  Hz, 1H, Ar-H) ppm; *Composto 4.31* (minoritário):  $\delta$  5.15 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.88 (sl, 2H), 6.79-6.83 (m, 1H, Ar-H), 6.98-7.00 (m, 2H), 7.07-7.13 (m, 3H, Ar-H), 7.17-7.19 (m, 1H, Ar-H), 7.22-7.34 (m, 8H, Ar-H) ppm.



**1-Benzil-3-metileno-1,2,3,3a,4,9b-hexa-hidrocromeno[4,3-*b*]pirrole-2-carboxilato de benzilo (4.32)**

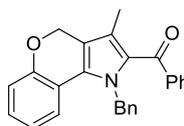
Preparado pelo método A a partir da aziridina **4.18** (90 mg, 0.22 mmol) em tolueno (5 mL). A mistura reacional foi agitada durante 4 horas. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:8)] originou o composto **4.32** (57 mg, 63%) como um óleo incolor. IV ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1732, 1153, 1119, 1045  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  2.94-3.00 (m, 1H), 3.87 (d,  $^2J = 12.8$  Hz, 1H), 4.00-4.04 (m, 2H), 4.06 (s, 1H), 4.29 (d,  $^2J = 12.8$  Hz, 1H), 4.52 (d,  $^3J = 4.8$  Hz, 1H), 5.10 (d,  $^2J = 12.0$  Hz, 1H), 5.15-5.18 (m, 2H), 5.22-5.23 (m, 1H), 6.89-6.95 (m, 2H, Ar-H), 7.04-7.06 (m, 2H, Ar-H), 7.15-7.17 (m, 3H, Ar-H), 7.20-7.40 (m, 7H, Ar-H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  39.9, 49.5, 56.5, 62.8, 65.3, 65.6, 109.8, 116.0, 118.9, 118.9, 126.0, 127.2, 127.3, 127.4, 127.5, 127.6, 128.1, 131.7, 134.7, 137.5, 144.5, 154.0, 170.1 ppm. EMAR (ESI): calculada para  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{NO}_3$   $[\text{MH}]^+$ : 412.19072; encontrada: 412.19039.



### 2-Fenilnafto[2,1-*d*]oxazole-4-carboxilato de etilo (4.34)

Preparado pelo método A a partir da aziridina **4.20** (90 mg, 0.16 mmol) em tolueno (5 mL). A mistura reacional foi agitada durante 22 horas. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4)] originou o composto **4.34** (19 mg, 38%) como um sólido laranja. p.f. 122.5-123.2 °C (acetato de etilo/hexano). IV (KBr) 1712, 1643, 1238, 1205, 1053 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H δ 1.54 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 3H), 4.58 (q, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2H), 7.54-7.59 (m, 4H, Ar-H), 7.70-7.74 (m, 1H, Ar-H), 8.05 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 8.30 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 8.39-8.41 (m, 2H, Ar-H), 8.52 (s, 1H) ppm. RMN <sup>13</sup>C δ 14.5, 61.4, 120.3, 121.1, 122.1, 126.4, 127.1, 127.8, 128.8, 129.1, 129.1, 129.9, 130.3, 131.5, 137.1, 147.2, 163.3, 165.3 ppm. EMAR (IE): calculada para C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 317.1052; encontrada: 317.1051.

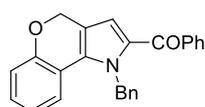
### 5.5.6 - Síntese do 1-benzil-2-benzoil-3-metil-1,4-di-hidrocromeno[4,3-*b*]pirrole (4.27)



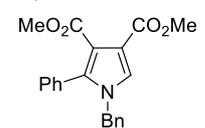
Uma solução da aziridina **4.10a** (110 mg, 0.29 mmol) em tolueno (5 mL) foi refluxada durante 2 horas. Após arrefecimento à temperatura ambiente, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em acetato de etilo (5 mL) sendo adicionado de seguida Pd/C 5% (62 mg, 0.03 mmol). A mistura resultante foi refluxada durante 2.5 dias. Após arrefecimento à temperatura ambiente, a mistura foi filtrada sob celite para remover o oxidante e o solvente foi evaporado a pressão reduzida. A purificação por cromatografia em camada fina [acetato de etilo/hexano (1:6)] originou o composto **4.27** (17 mg, 16%) como um óleo amarelo. IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1616, 1450, 1396 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H δ 1.70 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 5.77 (s, 2H), 6.84-6.87 (m, 1H, Ar-H), 7.01 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.06-7.08 (m, 2H, Ar-H), 7.12-7.16 (m, 1H, Ar-H), 7.18-7.22 (m, 1H, Ar-H), 7.25-7.30 (m, 3H, Ar-H), 7.38-7.42 (m, 2H, Ar-H), 7.48-7.52 (m, 1H, Ar-H), 7.63-7.65 (m, 2H, Ar-H) ppm. RMN <sup>13</sup>C δ 11.8, 50.0, 64.2, 117.4, 117.8, 122.0, 122.7, 123.9, 125.7, 127.1, 128.4, 128.6, 128.8, 128.9, 129.1, 130.9, 131.6, 131.9, 138.7, 140.8, 155.0, 187.9 ppm. EMAR (ESI): calculada para C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup>: 380.16451; encontrada: 380.16491.

### 5.5.7 – Procedimento geral para a termólise das aziridinas 4.8a e 4.10a na presença de acetileno dicarboxilato de dimetilo

Uma solução da aziridina apropriada e acetileno dicarboxilato de dimetilo (1.5 equiv.) em *tert*-butanol (15 mL) foi refluxada durante 23 horas. O solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano].

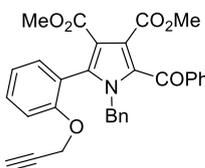


**1-Benzil-2-benzoil-1,4-di-hidrocromeno[4,3-*b*]pirrole (4.24),**



**1-benzil-2-fenil-1H-pirrole-3,4-dicarboxilato de dimetilo (4.28) e**

**1-benzil-2-benzoil-5-[2-(prop-2-iniloxi)fenil]-1H-pirrole-3,4-dicarboxilato de dimetilo (4.29a)**

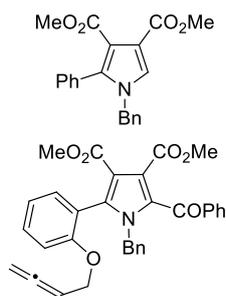


Preparados a partir da aziridina **4.8a** (100 mg, 0.27 mmol) e DMAD (0.05 mL, 0.41 mmol). A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4)] deu, por ordem de eluição, o composto **4.24** (38 mg, 38%), o composto **4.28** (3.0 mg, 4%) como um óleo amarelo e o composto **4.29a** (52 mg, 38%) como um óleo laranja escuro.

**Composto 4.24:** Identificado por comparação com o di-hidrocromeno[4,3-*b*]pirrole preparado anteriormente (ver acima).

**Composto 4.28:** IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1730, 1711, 1263, 1209 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H δ 3.80 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.53 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.18-7.19 (m, 2H, Ar-H), 7.23-7.39 (m, 8H, Ar-H) ppm. RMN <sup>13</sup>C δ 51.8, 52.4, 52.5, 121.1, 122.3, 124.1, 125.7, 127.0, 127.3, 127.4, 127.9, 128.6, 128.8, 133.3, 136.9, 160.7, 167.3 ppm. EMAR (IE): calculada para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup>: 349.1314; encontrada: 349.1314.

**Composto 4.29a:** IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 3286, 2121, 1724, 1213 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H δ 2.48 (t, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 4.65 (d, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, 2H), 5.13 (d, <sup>2</sup>J = 15.4 Hz, 1H), 5.40 (d, <sup>2</sup>J = 15.4 Hz, 1H), 6.83-6.85 (m, 2H, Ar-H), 7.01-7.08 (m, 4H, Ar-H), 7.12 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.25-7.27 (m, 1H, Ar-H), 7.33-7.37 (m, 2H, Ar-H), 7.41-7.50 (m, 2H, Ar-H), 7.60-7.62 (m, 2H, Ar-H) ppm. RMN <sup>13</sup>C δ 49.3, 51.5, 51.7, 55.8, 75.9, 78.3, 112.5, 113.6, 119.2, 121.2, 123.8, 127.0, 127.4, 128.1, 128.3, 129.0, 130.7, 131.1, 132.7, 132.9, 137.0, 138.6, 139.1, 155.5, 163.6, 164.8, 188.1 ppm. EMAR (ESI): calculada para C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>6</sub> [MH]<sup>+</sup>: 508.17546; encontrada: 508.17568.



**1-Benzil-2-fenil-1H-pirrole-3,4-dicarboxilato de dimetilo (4.28) e 1-benzil-2-benzoil-5-[2-(buta-2,3-dieniloxi)fenil]-1H-pirrole-3,4-dicarboxilato de dimetilo (4.29b)**

Preparados a partir da aziridina **4.10a** (200 mg, 0.52 mmol) e DMAD (0.1 mL, 0.79 mmol). A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4)] deu, por ordem de eluição, o composto **4.28** (19 mg, 10%) e o composto **4.29b** (202 mg, 74%) como um óleo amarelo.

**Composto 4.28:** Identificado por comparação com o 1H-pirrole preparado anteriormente (ver acima).

**Composto 4.29b:** IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1957, 1722, 1647, 1454, 1209, 1165 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H δ 3.20 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 4.53-4.56 (m, 2H), 4.83-4.86 (m, 2H), 5.12 (d, <sup>2</sup>J = 15.4 Hz, 1H), 5.20-5.27 (m, 1H), 5.38 (d, <sup>2</sup>J = 15.4 Hz, 1H), 6.84-6.86 (m, 2H, Ar-H), 6.96-7.02 (m, 2H, Ar-H), 7.05-7.11 (m, 3H, Ar-H), 7.26-7.28 (m, 1H, Ar-H), 7.33-7.42 (m, 3H, Ar-H), 7.46-7.50 (m, 1H, Ar-H), 7.59-7.61 (m, 2H, Ar-H) ppm. RMN <sup>13</sup>C δ 49.4, 51.4, 51.7, 65.8, 76.9, 86.9, 112.5, 113.4, 119.1, 120.6, 123.9, 127.0, 127.4, 128.1, 128.3, 129.0, 130.5, 131.1, 132.6, 132.9, 137.1, 138.6, 139.7, 156.4, 163.6, 164.9, 188.1, 209.2 ppm. EMAR (ESI): calculada para C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>6</sub> [MH]<sup>+</sup>: 522.19111; encontrada: 522.19127.

## REFERÊNCIAS

1. Vedachalam, S.; Wong, Q.-L.; Maji, B.; Zeng, J.; Ma, J.; Liu, X.-W. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 219-225.
2. (a) Searles, S.; Li, Y.; Nassim, B.; Lopes, M.-T. R.; Tran, P. T.; Crabbé, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1984**, 747-751.
3. (a) Sakakibara, N.; Nakatsubo, T.; Suzuki, S.; Shibata, D.; Shimada, M.; Umezawa, T. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 802-815; (b) Corey, E. J.; Su, W.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7534-7536.
4. Boerresen, S.; Crandall, J. K. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 678-681.
5. Sutcliffe, O. B.; Storr, R. C.; Gilchrist, T. L.; Rafferty, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1795-1806.
6. Shimizu, T.; Yoshiyuki, H.; Kitora, Y.; Teramura, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 2450-2455.
7. Giese, B.; Schoch, J.; Rüchardt, C. *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 1395-1403.



# - APÊNDICES -

Informação cristalográfica dos compostos <b>2.26</b> , <b>3.87a</b> e <b>4.34</b>	200
<b>Apêndice 1</b>	202
Informação cristalográfica do 7a,8,10,11a-tetra-hidro-6H-cromeno[3',4':4,5]pirrolo[1,2-c]tiazole-7-carboxilato de etilo ( <b>2.26</b> )	
<b>Apêndice 2</b>	215
Informação cristalográfica do ( <i>E</i> )-2-[2-(2H-cromen-8-il)vinil]-5-metil-1H-pirrole-3,4-dicarboxilato de dimetilo ( <b>3.87a</b> )	
<b>Apêndice 3</b>	224
Informação cristalográfica do 2-fenilnafto[2,1- <i>d</i> ]oxazole-4-carboxilato de etilo ( <b>4.34</b> )	
Referências	232

INFORMAÇÃO CRISTALOGRÁFICA DO **7a,8,10,11a-TETRA-HIDRO-6H-CROMENO[3',4':4,5]PIRROLO[1,2-c]TIAZOLE-7-CARBOXILATO DE ETILO (2.26)**, DO (*E*)-**2-[2-(2H-CROMEN-8-IL)VINIL]-5-METIL-1H-PIRROLE-3,4-DICARBOXILATO DE DIMETILO (3.87a)** E DO **2-FENILNAFTO[2,1-d]OXAZOLE-4-CARBOXILATO DE ETILO (4.34)**

Os cristais dos compostos **2.26**, **3.87a** e **4.34** foram selecionados, cobertos com óleo polifluoréter e colocados num *loop* de *nylon*. A informação cristalográfica dos três compostos foi recolhida no IST com radiação Mo-K $\alpha$  ( $\lambda=0.71073$  Å) grafite monocromada num difractómetro Bruker AXS-KAPPA APEX II equipado com um crióstato Oxford Cryosystem com fluxo aberto de azoto, a 150 K. Os parâmetros da célula foram obtidos usando *software* Bruker SMART e refinados pelo uso de Bruker SAINT em todas as reflexões observadas. As correções de absorção foram aplicadas pelo uso de SADAABS.<sup>1</sup> A estrutura em solução e o seu refinamento foram determinadas pelo uso de métodos diretos com os programas SIR2004<sup>2</sup> ou SIR2014<sup>3</sup> incluindo o pacote de programas WINGX-Version 1.80.05,<sup>4</sup> WINGX-Version 2014.1<sup>5</sup> e SHELXL.<sup>6</sup>

Todas as estruturas cristalinas foram refinadas até à convergência, no entanto os compostos **3.87a** e **4.34** apresentam fraca qualidade, apresentando um valor de  $R_{int}$  (0.1208 e 0.0950, respetivamente) relativamente elevado e baixa percentagem de reflexões observadas/únicas. Com exceção do hidrogénio do grupo NH do composto **3.87a**, todos os átomos de hidrogénio foram inseridos em posições idealizadas e permitiu o refinamento nos respetivos átomos de carbono com distâncias C-H de 0.95 Å, 0.98 Å, 0.99 Å e 1.0 Å para átomos de hidrogénio aromáticos, metilo, metileno e metino, respetivamente, e com  $U_{iso}(H) = 1.2U_{eq}(C)$ . As apresentações gráficas foram preparadas com ORTEP-III.<sup>7</sup>

**TABELA 1** – Informação cristalográfica para os compostos **2.26**, **3.87a** e **4.34**.

Composto	2.26	3.87a	4.34
Fórmula empírica	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> S	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub>
Massa molar ( <i>M</i> )	303.375	353.36	317.33
$\lambda$ (Å)	0.71073	0.71073	0.71073
<i>T</i> (K)	150(2)	150(2)	150(2)
Grupo cristalino	Ortorrômico	Ortorrômico	Monoclínico
Grupo de espaço	<i>Pca</i> 2 <sub>1</sub>	<i>Pbca</i>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>
<i>a</i> (Å)	23.4004(6)	27.6057(17)	6.578(2)
<i>b</i> (Å)	6.9636(2)	11.7279(8)	19.685(7)
<i>c</i> (Å)	17.3619(4)	10.7752(7)	12.125(5)
$\alpha$ (°)	90	90	90
$\beta$ (°)	90	90	97.998(13)
$\gamma$ (°)	90	90	90
<i>V</i> (Å <sup>3</sup> )	2829.14(13)	3488.5(4)	1554.8(10)
<i>Z</i>	8	8	4
$\rho_{calc}$ (g.cm <sup>-3</sup> )	1.424	1.346	1.356
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	0.239	0.097	0.092
Dimensões do cristal	0.50×0.40×0.20	0.20×0.10×0.08	0.18×0.10×0.06
Cor do cristal	Incolor	Incolor	Amarelo
Descrição do cristal	Prismas	Prismas	Placas
$\theta_{max}$ (°)	30.34	25.97	25.681
Reflexões totais	32535	37675	9696
Reflexões únicas	8484	1912	2784
<i>R</i> <sub>int</sub>	0.0472	0.1208	0.0950
<i>R</i> [ <i>I</i> >2 $\sigma$ ( <i>I</i> )]	0.0366	0.0646	0.1317
<i>R</i> <sub>w</sub>	0.0860	0.1562	0.3612
GooF	1.043	1.053	1.163
$\rho_{min}$	-0.235	-0.245	-0.379
$\rho_{max}$	0.315	0.363	0.687

## APÊNDICE 1

Informação cristalográfica do 7a,8,10,11a-tetra-hidro-6H-cromeno[3',4':4,5]pirrolo[1,2-c]tiazole-7-carboxilato de etilo (**2.26**)

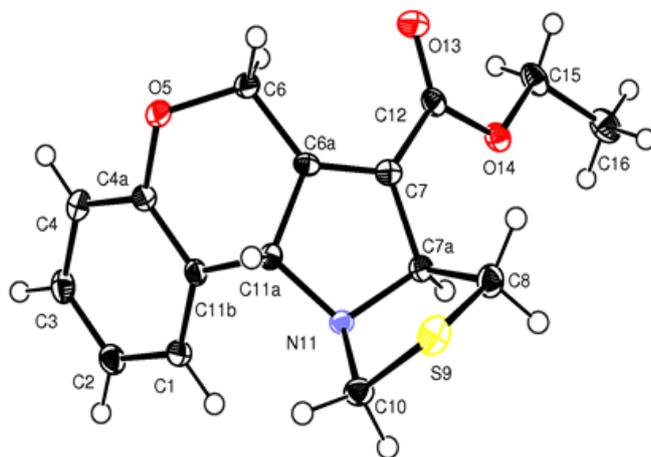


FIGURA 1 - Diagrama ORTEP-3 do composto **2.26**.

**TABELA 2** – Informação cristalográfica e refinamento da estrutura do composto **2.26**.

Fórmula empírica	$C_{16}H_{17}NO_3S$	
Massa molar	303.37	
Temperatura	150(2) K	
Comprimento de onda	0.71073 Å	
Grupo cristalino	Ortorrômbico	
Grupo de espaço	P c a 21	
Dimensões da célula	a = 23.4004(6) Å	$\alpha = 90^\circ$ .
	b = 6.9636(2) Å	$\beta = 90^\circ$ .
	c = 17.3619(4) Å	$\gamma = 90^\circ$ .
Volume da célula unitária	2829.14(13) Å <sup>3</sup>	
Z	8	
Densidade (calculada)	1.424 Mg/m <sup>3</sup>	
Coefficiente de absorção	0.239 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1280	
Dimensões do cristal	0.50 x 0.40 x 0.20 mm <sup>3</sup>	
Intervalo de medição de $\theta$	2.10 a 30.34°.	
Limite dos índices	-32 <= h <= 33, -9 <= k <= 9, -24 <= l <= 24	
Reflexões adquiridas	32535	
Reflexões independentes	8484 [R(int) = 0.0472]	
Integralidade para $\theta = 30.34^\circ$	99.9 %	
Correção de absorção	Semi-empírica	
Transmissão max. e min.	0.9538 e 0.8900	
Método de refinamento	Mínimos-quadrados da matriz total em F2	
Reflexões / restrições / parâmetros	8484 / 1 / 381	
GooF em F2	1.043	
Índices finais R [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0366, wR2 = 0.0860	
Índices R (total)	R1 = 0.0444, wR2 = 0.0892	
Parâmetros de estruturas absolutos	0.04(4)	
Maior pico e buraco de difração	0.315 e -0.235 e.Å <sup>-3</sup>	

**TABELA 3** – Parâmetros de posição do composto **2.26**.

	x	y	z	U(eq)
S(9)	848(1)	-6856(1)	5178(1)	22(1)
S(25)	1746(1)	2249(1)	3036(1)	23(1)
O(5)	-462(1)	-17(2)	5961(1)	20(1)
O(13)	1297(1)	145(2)	6784(1)	26(1)

---

O(14)	1944(1)	-668(2)	5875(1)	18(1)
O(21)	3010(1)	-4624(2)	2232(1)	21(1)
O(29)	1262(1)	-4486(2)	1398(1)	23(1)
O(30)	608(1)	-3566(2)	2277(1)	18(1)
N(11)	643(1)	-3378(2)	4640(1)	14(1)
N(27)	1939(1)	-1225(2)	3588(1)	14(1)
C(10)	588(1)	-5340(2)	4388(1)	18(1)
C(8)	1419(1)	-5150(2)	5328(1)	20(1)
C(7A)	1186(1)	-3139(2)	5078(1)	14(1)
C(7)	1019(1)	-1846(2)	5735(1)	14(1)
C(6A)	452(1)	-1637(2)	5772(1)	13(1)
C(6)	100(1)	-358(2)	6277(1)	15(1)
C(4A)	-481(1)	178(2)	5164(1)	17(1)
C(4)	-814(1)	1618(3)	4851(1)	21(1)
C(3)	-856(1)	1759(3)	4051(1)	21(1)
C(2)	-559(1)	486(3)	3580(1)	21(1)
C(1)	-219(1)	-932(2)	3904(1)	17(1)
C(11B)	-183(1)	-1112(2)	4698(1)	14(1)
C(11A)	168(1)	-2632(2)	5110(1)	13(1)
C(12)	1421(1)	-719(2)	6202(1)	17(1)
C(15)	2350(1)	668(3)	6219(1)	22(1)
C(16)	2917(1)	371(3)	5829(1)	26(1)
C(26)	2014(1)	746(2)	3826(1)	19(1)
C(24)	1159(1)	588(2)	2938(1)	21(1)
C(23A)	1391(1)	-1424(2)	3157(1)	14(1)
C(23)	1552(1)	-2659(2)	2482(1)	13(1)
C(22A)	2113(1)	-2940(2)	2441(1)	14(1)
C(22)	2452(1)	-4211(2)	1924(1)	16(1)
C(20A)	3029(1)	-4896(2)	3024(1)	17(1)
C(20)	3352(1)	-6389(3)	3312(1)	20(1)
C(19)	3398(1)	-6598(2)	4108(1)	22(1)
C(18)	3113(1)	-5343(3)	4599(1)	21(1)
C(17)	2781(1)	-3867(2)	4299(1)	17(1)
C(27B)	2742(1)	-3611(2)	3506(1)	14(1)
C(27A)	2408(1)	-2025(2)	3119(1)	14(1)
C(28)	1140(1)	-3644(2)	1985(1)	16(1)
C(31)	183(1)	-4648(3)	1853(1)	22(1)
C(32)	-360(1)	-4640(3)	2312(1)	29(1)

---

**TABELA 4** – Comprimentos de ligação [Å] do composto **2.26**.

S(9)-C(8)	1.8057(17)
S(9)-C(10)	1.8355(17)
S(25)-C(24)	1.8037(17)
S(25)-C(26)	1.8359(18)
O(5)-C(4A)	1.392(2)
O(5)-C(6)	1.4443(19)
O(13)-C(12)	1.210(2)
O(14)-C(12)	1.3493(19)
O(14)-C(15)	1.4576(19)
O(21)-C(20A)	1.389(2)
O(21)-C(22)	1.4398(19)
O(29)-C(28)	1.2098(19)
O(30)-C(28)	1.3454(19)
O(30)-C(31)	1.4481(19)
N(11)-C(10)	1.441(2)
N(11)-C(11A)	1.4728(19)
N(11)-C(7A)	1.4889(19)
N(27)-C(26)	1.444(2)
N(27)-C(27A)	1.4740(19)
N(27)-C(23A)	1.4904(19)
C(10)-H(10A)	0.9900
C(10)-H(10B)	0.9900
C(8)-C(7A)	1.564(2)
C(8)-H(8A)	0.9900
C(8)-H(8B)	0.9900
C(7A)-C(7)	1.504(2)
C(7A)-H(7A)	1.0000
C(7)-C(6A)	1.337(2)
C(7)-C(12)	1.469(2)
C(6A)-C(6)	1.497(2)
C(6A)-C(11A)	1.497(2)
C(6)-H(6A)	0.9900
C(6)-H(6B)	0.9900
C(4A)-C(4)	1.381(2)
C(4A)-C(11B)	1.394(2)
C(4)-C(3)	1.395(2)
C(4)-H(4)	0.9500
C(3)-C(2)	1.392(2)

C(3)-H(3)	0.9500
C(2)-C(1)	1.388(2)
C(2)-H(2)	0.9500
C(1)-C(11B)	1.386(2)
C(1)-H(1)	0.9500
C(11B)-C(11A)	1.520(2)
C(11A)-H(11A)	1.0000
C(15)-C(16)	1.504(3)
C(15)-H(15A)	0.9900
C(15)-H(15B)	0.9900
C(16)-H(16A)	0.9800
C(16)-H(16B)	0.9800
C(16)-H(16C)	0.9800
C(26)-H(26A)	0.9900
C(26)-H(26B)	0.9900
C(24)-C(23A)	1.550(2)
C(24)-H(24A)	0.9900
C(24)-H(24B)	0.9900
C(23A)-C(23)	1.502(2)
C(23A)-H(23A)	1.0000
C(23)-C(22A)	1.329(2)
C(23)-C(28)	1.465(2)
C(22A)-C(22)	1.489(2)
C(22A)-C(27A)	1.507(2)
C(22)-H(22A)	0.9900
C(22)-H(22B)	0.9900
C(20A)-C(20)	1.380(2)
C(20A)-C(27B)	1.398(2)
C(20)-C(19)	1.395(2)
C(20)-H(20)	0.9500
C(19)-C(18)	1.391(3)
C(19)-H(19)	0.9500
C(18)-C(17)	1.389(2)
C(18)-H(18)	0.9500
C(17)-C(27B)	1.391(2)
C(17)-H(17)	0.9500
C(27B)-C(27A)	1.511(2)
C(27A)-H(27A)	1.0000
C(31)-C(32)	1.501(2)
C(31)-H(31A)	0.9900

C(31)-H(31B)	0.9900
C(32)-H(32A)	0.9800
C(32)-H(32B)	0.9800
C(32)-H(32C)	0.9800

**TABELA 5** – Ângulos de ligação [°] do composto **2.26**.

C(8)-S(9)-C(10)	88.57(8)
C(24)-S(25)-C(26)	87.99(8)
C(4A)-O(5)-C(6)	114.98(11)
C(12)-O(14)-C(15)	115.81(13)
C(20A)-O(21)-C(22)	115.02(11)
C(28)-O(30)-C(31)	114.92(12)
C(10)-N(11)-C(11A)	115.77(12)
C(10)-N(11)-C(7A)	109.79(12)
C(11A)-N(11)-C(7A)	108.75(11)
C(26)-N(27)-C(27A)	115.29(12)
C(26)-N(27)-C(23A)	109.63(12)
C(27A)-N(27)-C(23A)	109.15(11)
N(11)-C(10)-S(9)	106.70(11)
N(11)-C(10)-H(10A)	110.4
S(9)-C(10)-H(10A)	110.4
N(11)-C(10)-H(10B)	110.4
S(9)-C(10)-H(10B)	110.4
H(10A)-C(10)-H(10B)	108.6
C(7A)-C(8)-S(9)	106.94(11)
C(7A)-C(8)-H(8A)	110.3
S(9)-C(8)-H(8A)	110.3
C(7A)-C(8)-H(8B)	110.3
S(9)-C(8)-H(8B)	110.3
H(8A)-C(8)-H(8B)	108.6
N(11)-C(7A)-C(7)	103.46(12)
N(11)-C(7A)-C(8)	109.80(12)
C(7)-C(7A)-C(8)	114.63(13)
N(11)-C(7A)-H(7A)	109.6
C(7)-C(7A)-H(7A)	109.6
C(8)-C(7A)-H(7A)	109.6
C(6A)-C(7)-C(12)	123.37(14)
C(6A)-C(7)-C(7A)	111.05(13)

C(12)-C(7)-C(7A)	124.96(14)
C(7)-C(6A)-C(6)	129.75(14)
C(7)-C(6A)-C(11A)	110.65(13)
C(6)-C(6A)-C(11A)	118.76(13)
O(5)-C(6)-C(6A)	112.14(12)
O(5)-C(6)-H(6A)	109.2
C(6A)-C(6)-H(6A)	109.2
O(5)-C(6)-H(6B)	109.2
C(6A)-C(6)-H(6B)	109.2
H(6A)-C(6)-H(6B)	107.9
C(4)-C(4A)-O(5)	118.69(14)
C(4)-C(4A)-C(11B)	121.41(16)
O(5)-C(4A)-C(11B)	119.86(14)
C(4A)-C(4)-C(3)	118.83(16)
C(4A)-C(4)-H(4)	120.6
C(3)-C(4)-H(4)	120.6
C(2)-C(3)-C(4)	120.34(15)
C(2)-C(3)-H(3)	119.8
C(4)-C(3)-H(3)	119.8
C(1)-C(2)-C(3)	120.04(15)
C(1)-C(2)-H(2)	120.0
C(3)-C(2)-H(2)	120.0
C(11B)-C(1)-C(2)	120.11(15)
C(11B)-C(1)-H(1)	119.9
C(2)-C(1)-H(1)	119.9
C(1)-C(11B)-C(4A)	119.24(14)
C(1)-C(11B)-C(11A)	124.23(14)
C(4A)-C(11B)-C(11A)	116.53(13)
N(11)-C(11A)-C(6A)	104.69(11)
N(11)-C(11A)-C(11B)	113.23(12)
C(6A)-C(11A)-C(11B)	106.19(12)
N(11)-C(11A)-H(11A)	110.8
C(6A)-C(11A)-H(11A)	110.8
C(11B)-C(11A)-H(11A)	110.8
O(13)-C(12)-O(14)	123.76(15)
O(13)-C(12)-C(7)	124.94(15)
O(14)-C(12)-C(7)	111.19(13)
O(14)-C(15)-C(16)	107.63(14)
O(14)-C(15)-H(15A)	110.2
C(16)-C(15)-H(15A)	110.2

O(14)-C(15)-H(15B)	110.2
C(16)-C(15)-H(15B)	110.2
H(15A)-C(15)-H(15B)	108.5
C(15)-C(16)-H(16A)	109.5
C(15)-C(16)-H(16B)	109.5
H(16A)-C(16)-H(16B)	109.5
C(15)-C(16)-H(16C)	109.5
H(16A)-C(16)-H(16C)	109.5
H(16B)-C(16)-H(16C)	109.5
N(27)-C(26)-S(25)	106.65(11)
N(27)-C(26)-H(26A)	110.4
S(25)-C(26)-H(26A)	110.4
N(27)-C(26)-H(26B)	110.4
S(25)-C(26)-H(26B)	110.4
H(26A)-C(26)-H(26B)	108.6
C(23A)-C(24)-S(25)	106.80(11)
C(23A)-C(24)-H(24A)	110.4
S(25)-C(24)-H(24A)	110.4
C(23A)-C(24)-H(24B)	110.4
S(25)-C(24)-H(24B)	110.4
H(24A)-C(24)-H(24B)	108.6
N(27)-C(23A)-C(23)	103.27(11)
N(27)-C(23A)-C(24)	109.94(12)
C(23)-C(23A)-C(24)	114.44(13)
N(27)-C(23A)-H(23A)	109.7
C(23)-C(23A)-H(23A)	109.7
C(24)-C(23A)-H(23A)	109.7
C(22A)-C(23)-C(28)	123.33(14)
C(22A)-C(23)-C(23A)	111.93(13)
C(28)-C(23)-C(23A)	124.29(13)
C(23)-C(22A)-C(22)	130.29(14)
C(23)-C(22A)-C(27A)	110.34(13)
C(22)-C(22A)-C(27A)	118.57(13)
O(21)-C(22)-C(22A)	112.27(13)
O(21)-C(22)-H(22A)	109.2
C(22A)-C(22)-H(22A)	109.2
O(21)-C(22)-H(22B)	109.2
C(22A)-C(22)-H(22B)	109.2
H(22A)-C(22)-H(22B)	107.9
C(20)-C(20A)-O(21)	118.61(14)

---

C(20)-C(20A)-C(27B)	121.90(16)
O(21)-C(20A)-C(27B)	119.43(14)
C(20A)-C(20)-C(19)	118.69(16)
C(20A)-C(20)-H(20)	120.7
C(19)-C(20)-H(20)	120.7
C(18)-C(19)-C(20)	120.32(16)
C(18)-C(19)-H(19)	119.8
C(20)-C(19)-H(19)	119.8
C(17)-C(18)-C(19)	120.27(16)
C(17)-C(18)-H(18)	119.9
C(19)-C(18)-H(18)	119.9
C(18)-C(17)-C(27B)	120.12(15)
C(18)-C(17)-H(17)	119.9
C(27B)-C(17)-H(17)	119.9
C(17)-C(27B)-C(20A)	118.67(14)
C(17)-C(27B)-C(27A)	124.60(14)
C(20A)-C(27B)-C(27A)	116.73(14)
N(27)-C(27A)-C(22A)	104.52(12)
N(27)-C(27A)-C(27B)	114.56(13)
C(22A)-C(27A)-C(27B)	105.98(12)
N(27)-C(27A)-H(27A)	110.5
C(22A)-C(27A)-H(27A)	110.5
C(27B)-C(27A)-H(27A)	110.5
O(29)-C(28)-O(30)	123.88(14)
O(29)-C(28)-C(23)	124.52(14)
O(30)-C(28)-C(23)	111.56(13)
O(30)-C(31)-C(32)	108.03(14)
O(30)-C(31)-H(31A)	110.1
C(32)-C(31)-H(31A)	110.1
O(30)-C(31)-H(31B)	110.1
C(32)-C(31)-H(31B)	110.1
H(31A)-C(31)-H(31B)	108.4
C(31)-C(32)-H(32A)	109.5
C(31)-C(32)-H(32B)	109.5
H(32A)-C(32)-H(32B)	109.5
C(31)-C(32)-H(32C)	109.5
H(32A)-C(32)-H(32C)	109.5
H(32B)-C(32)-H(32C)	109.5

---

**TABELA 6** –Disposições atômicas anisotrópicas ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) do composto **2.26**.

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
S(9)	24(1)	13(1)	29(1)	5(1)	5(1)	1(1)
S(25)	26(1)	14(1)	29(1)	4(1)	4(1)	-1(1)
O(5)	17(1)	30(1)	14(1)	0(1)	2(1)	6(1)
O(13)	26(1)	32(1)	20(1)	-9(1)	-2(1)	0(1)
O(14)	16(1)	17(1)	20(1)	-2(1)	-3(1)	-4(1)
O(21)	16(1)	30(1)	16(1)	0(1)	3(1)	5(1)
O(29)	23(1)	28(1)	16(1)	-7(1)	-1(1)	2(1)
O(30)	16(1)	20(1)	17(1)	-5(1)	-2(1)	-4(1)
N(11)	16(1)	12(1)	12(1)	-1(1)	0(1)	1(1)
N(27)	13(1)	15(1)	14(1)	-2(1)	2(1)	-2(1)
C(10)	20(1)	15(1)	19(1)	-3(1)	-1(1)	-1(1)
C(8)	19(1)	16(1)	24(1)	0(1)	-2(1)	3(1)
C(7A)	14(1)	14(1)	15(1)	0(1)	0(1)	-1(1)
C(7)	18(1)	11(1)	13(1)	3(1)	1(1)	-1(1)
C(6A)	18(1)	11(1)	9(1)	2(1)	-1(1)	-1(1)
C(6)	16(1)	16(1)	14(1)	0(1)	0(1)	1(1)
C(4A)	14(1)	21(1)	14(1)	-1(1)	0(1)	0(1)
C(4)	15(1)	23(1)	23(1)	-1(1)	2(1)	4(1)
C(3)	16(1)	25(1)	23(1)	6(1)	-1(1)	3(1)
C(2)	18(1)	28(1)	16(1)	4(1)	-1(1)	0(1)
C(1)	16(1)	21(1)	16(1)	-2(1)	0(1)	-1(1)
C(11B)	11(1)	17(1)	15(1)	1(1)	-1(1)	-1(1)
C(11A)	12(1)	13(1)	14(1)	1(1)	2(1)	-1(1)
C(12)	18(1)	16(1)	16(1)	3(1)	-3(1)	1(1)
C(15)	21(1)	19(1)	27(1)	-1(1)	-10(1)	-4(1)
C(16)	22(1)	31(1)	24(1)	5(1)	-3(1)	-7(1)
C(26)	21(1)	18(1)	18(1)	-5(1)	0(1)	-1(1)
C(24)	19(1)	18(1)	25(1)	-2(1)	0(1)	3(1)
C(23A)	13(1)	16(1)	13(1)	0(1)	2(1)	-3(1)
C(23)	16(1)	13(1)	11(1)	2(1)	1(1)	-2(1)
C(22A)	19(1)	12(1)	11(1)	2(1)	1(1)	-2(1)
C(22)	18(1)	16(1)	14(1)	0(1)	1(1)	3(1)
C(20A)	13(1)	21(1)	17(1)	1(1)	2(1)	-1(1)
C(20)	14(1)	20(1)	26(1)	0(1)	1(1)	1(1)
C(19)	15(1)	20(1)	30(1)	6(1)	-4(1)	-1(1)
C(18)	18(1)	25(1)	19(1)	4(1)	-4(1)	-5(1)
C(17)	15(1)	20(1)	18(1)	-1(1)	0(1)	-3(1)

C(27B)	11(1)	16(1)	17(1)	2(1)	-2(1)	-3(1)
C(27A)	14(1)	14(1)	13(1)	0(1)	1(1)	-1(1)
C(28)	17(1)	15(1)	14(1)	2(1)	-1(1)	0(1)
C(31)	19(1)	23(1)	23(1)	-8(1)	-5(1)	-3(1)
C(32)	22(1)	37(1)	28(1)	-7(1)	-2(1)	-12(1)

TABELA 7 – Ângulos de torção [°] do composto 2.26.

C(11A)-N(11)-C(10)-S(9)	-84.35(13)
C(7A)-N(11)-C(10)-S(9)	39.23(14)
C(8)-S(9)-C(10)-N(11)	-40.58(11)
C(10)-S(9)-C(8)-C(7A)	29.73(11)
C(10)-N(11)-C(7A)-C(7)	-139.55(13)
C(11A)-N(11)-C(7A)-C(7)	-11.96(15)
C(10)-N(11)-C(7A)-C(8)	-16.75(17)
C(11A)-N(11)-C(7A)-C(8)	110.84(14)
S(9)-C(8)-C(7A)-N(11)	-13.32(15)
S(9)-C(8)-C(7A)-C(7)	102.62(13)
N(11)-C(7A)-C(7)-C(6A)	10.20(16)
C(8)-C(7A)-C(7)-C(6A)	-109.33(15)
N(11)-C(7A)-C(7)-C(12)	-161.00(14)
C(8)-C(7A)-C(7)-C(12)	79.47(18)
C(12)-C(7)-C(6A)-C(6)	-2.3(2)
C(7A)-C(7)-C(6A)-C(6)	-173.66(14)
C(12)-C(7)-C(6A)-C(11A)	166.87(13)
C(7A)-C(7)-C(6A)-C(11A)	-4.50(17)
C(4A)-O(5)-C(6)-C(6A)	-37.50(18)
C(7)-C(6A)-C(6)-O(5)	158.53(15)
C(11A)-C(6A)-C(6)-O(5)	-9.89(19)
C(6)-O(5)-C(4A)-C(4)	-136.76(15)
C(6)-O(5)-C(4A)-C(11B)	45.50(19)
O(5)-C(4A)-C(4)-C(3)	-176.92(15)
C(11B)-C(4A)-C(4)-C(3)	0.8(2)
C(4A)-C(4)-C(3)-C(2)	-1.0(3)
C(4)-C(3)-C(2)-C(1)	-0.1(3)
C(3)-C(2)-C(1)-C(11B)	1.4(2)
C(2)-C(1)-C(11B)-C(4A)	-1.7(2)
C(2)-C(1)-C(11B)-C(11A)	178.98(14)
C(4)-C(4A)-C(11B)-C(1)	0.6(2)

O(5)-C(4A)-C(11B)-C(1)	178.26(14)
C(4)-C(4A)-C(11B)-C(11A)	179.96(14)
O(5)-C(4A)-C(11B)-C(11A)	-2.4(2)
C(10)-N(11)-C(11A)-C(6A)	133.77(13)
C(7A)-N(11)-C(11A)-C(6A)	9.65(15)
C(10)-N(11)-C(11A)-C(11B)	-111.01(15)
C(7A)-N(11)-C(11A)-C(11B)	124.87(13)
C(7)-C(6A)-C(11A)-N(11)	-3.22(16)
C(6)-C(6A)-C(11A)-N(11)	167.29(12)
C(7)-C(6A)-C(11A)-C(11B)	-123.26(13)
C(6)-C(6A)-C(11A)-C(11B)	47.25(17)
C(1)-C(11B)-C(11A)-N(11)	23.8(2)
C(4A)-C(11B)-C(11A)-N(11)	-155.56(13)
C(1)-C(11B)-C(11A)-C(6A)	138.11(15)
C(4A)-C(11B)-C(11A)-C(6A)	-41.23(17)
C(15)-O(14)-C(12)-O(13)	-6.2(2)
C(15)-O(14)-C(12)-C(7)	170.13(13)
C(6A)-C(7)-C(12)-O(13)	18.9(2)
C(7A)-C(7)-C(12)-O(13)	-170.98(16)
C(6A)-C(7)-C(12)-O(14)	-157.42(14)
C(7A)-C(7)-C(12)-O(14)	12.7(2)
C(12)-O(14)-C(15)-C(16)	174.49(14)
C(27A)-N(27)-C(26)-S(25)	85.71(13)
C(23A)-N(27)-C(26)-S(25)	-37.91(14)
C(24)-S(25)-C(26)-N(27)	41.37(11)
C(26)-S(25)-C(24)-C(23A)	-32.34(11)
C(26)-N(27)-C(23A)-C(23)	136.09(13)
C(27A)-N(27)-C(23A)-C(23)	8.93(15)
C(26)-N(27)-C(23A)-C(24)	13.56(16)
C(27A)-N(27)-C(23A)-C(24)	-113.59(14)
S(25)-C(24)-C(23A)-N(27)	17.04(15)
S(25)-C(24)-C(23A)-C(23)	-98.61(13)
N(27)-C(23A)-C(23)-C(22A)	-7.76(16)
C(24)-C(23A)-C(23)-C(22A)	111.72(15)
N(27)-C(23A)-C(23)-C(28)	164.80(13)
C(24)-C(23A)-C(23)-C(28)	-75.72(18)
C(28)-C(23)-C(22A)-C(22)	0.3(2)
C(23A)-C(23)-C(22A)-C(22)	172.96(15)
C(28)-C(23)-C(22A)-C(27A)	-169.09(13)
C(23A)-C(23)-C(22A)-C(27A)	3.56(17)

---

C(20A)-O(21)-C(22)-C(22A)	38.21(18)
C(23)-C(22A)-C(22)-O(21)	-159.27(15)
C(27A)-C(22A)-C(22)-O(21)	9.40(19)
C(22)-O(21)-C(20A)-C(20)	136.77(15)
C(22)-O(21)-C(20A)-C(27B)	-45.92(19)
O(21)-C(20A)-C(20)-C(19)	176.38(14)
C(27B)-C(20A)-C(20)-C(19)	-0.9(2)
C(20A)-C(20)-C(19)-C(18)	1.3(2)
C(20)-C(19)-C(18)-C(17)	-0.2(2)
C(19)-C(18)-C(17)-C(27B)	-1.4(2)
C(18)-C(17)-C(27B)-C(20A)	1.8(2)
C(18)-C(17)-C(27B)-C(27A)	-178.24(14)
C(20)-C(20A)-C(27B)-C(17)	-0.6(2)
O(21)-C(20A)-C(27B)-C(17)	-177.86(14)
C(20)-C(20A)-C(27B)-C(27A)	179.36(14)
O(21)-C(20A)-C(27B)-C(27A)	2.1(2)
C(26)-N(27)-C(27A)-C(22A)	-131.01(13)
C(23A)-N(27)-C(27A)-C(22A)	-7.13(15)
C(26)-N(27)-C(27A)-C(27B)	113.45(15)
C(23A)-N(27)-C(27A)-C(27B)	-122.67(13)
C(23)-C(22A)-C(27A)-N(27)	2.25(16)
C(22)-C(22A)-C(27A)-N(27)	-168.56(13)
C(23)-C(22A)-C(27A)-C(27B)	123.64(13)
C(22)-C(22A)-C(27A)-C(27B)	-47.17(17)
C(17)-C(27B)-C(27A)-N(27)	-23.9(2)
C(20A)-C(27B)-C(27A)-N(27)	156.13(13)
C(17)-C(27B)-C(27A)-C(22A)	-138.56(15)
C(20A)-C(27B)-C(27A)-C(22A)	41.45(17)
C(31)-O(30)-C(28)-O(29)	2.6(2)
C(31)-O(30)-C(28)-C(23)	-174.94(13)
C(22A)-C(23)-C(28)-O(29)	-15.8(2)
C(23A)-C(23)-C(28)-O(29)	172.48(15)
C(22A)-C(23)-C(28)-O(30)	161.74(14)
C(23A)-C(23)-C(28)-O(30)	-10.0(2)
C(28)-O(30)-C(31)-C(32)	172.11(15)

---

## APÊNDICE 2

Informação cristalográfica do (*E*)-2-[2-(2*H*-cromen-8-il)vinil]-5-metil-1*H*-pirrole-3,4-dicarboxilato de dimetilo (**3.87a**)

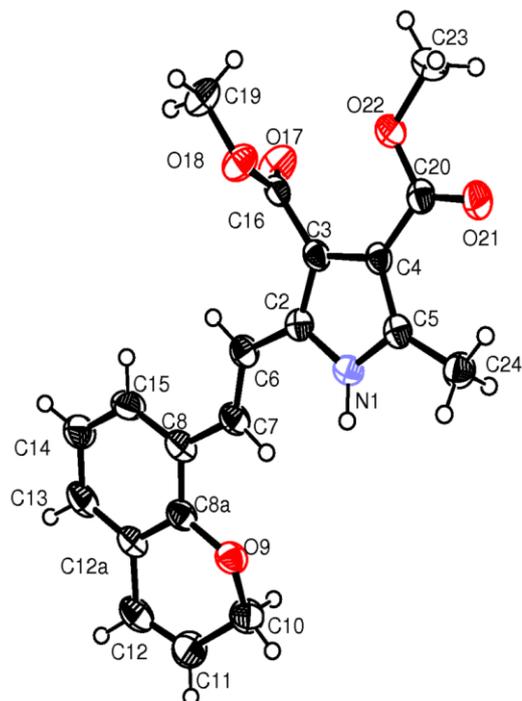


FIGURA 2 – Diagrama ORTEP-3 do composto **3.87a**.

**TABELA 8** – Informação cristalográfica e refinamento da estrutura do composto **3.87a**.

Fórmula empírica	$C_{20}H_{19}NO_5$	
Massa molar	353.36	
Temperatura	150(2) K	
Comprimento de onda	0.71073 Å	
Grupo cristalino	Ortorrômbico	
Grupo de espaço	P b c a	
Dimensões da célula	a = 27.6057(17) Å	$\alpha = 90^\circ$ .
	b = 11.7279(8) Å	$\beta = 90^\circ$ .
	c = 10.7752(7) Å	$\gamma = 90^\circ$ .
Volume da célula unitária	3488.5(4) Å <sup>3</sup>	
Z	8	
Densidade (calculada)	1.346 Mg/ m <sup>3</sup>	
Coefficiente de absorção	0.097 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1488	
Dimensões do cristal	0.20 x 0.10 x 0.08 mm <sup>3</sup>	
Intervalo de medição de $\theta$	1.48 a 25.97°.	
Limite dos índices	-32<=h<=33, -14<=k<=14, -13<=l<=13	
Reflexões adquiridas	37675	
Reflexões independentes	3371 [R(int) = 0.1208]	
Integralidade para $\theta = 25.97^\circ$	98.5 %	
Correção de absorção	Semi-empírica	
Transmissão max. e min.	0.9923 e 0.9808	
Método de refinamento	Mínimos-quadrados da matriz total em F2	
Reflexões / restrições / parâmetros	3371 / 0 / 242	
GooF em F2	1.053	
Índices finais R [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0646, wR2 = 0.1562	
Índices R (total)	R1 = 0.1342, wR2 = 0.1789	
Maior pico e buraco de difração	0.363 e -0.245 e.Å <sup>-3</sup>	

**TABELA 9** – Parâmetros de posição do composto **3.87a**.

	x	y	z	U(eq)
O(9)	-2211(1)	-4207(2)	6314(2)	41(1)
O(17)	-963(1)	-778(2)	1360(2)	53(1)
O(18)	-903(1)	715(2)	2582(2)	44(1)
O(21)	619(1)	-842(2)	3853(2)	47(1)
O(22)	137(1)	-43(2)	2435(2)	42(1)

N(1)	-732(1)	-2196(2)	5062(3)	33(1)
C(2)	-1015(1)	-1716(3)	4143(3)	32(1)
C(3)	-709(1)	-1057(3)	3437(3)	31(1)
C(4)	-233(1)	-1157(3)	3938(3)	29(1)
C(5)	-259(1)	-1881(3)	4939(3)	32(1)
C(6)	-1529(1)	-1929(3)	4045(3)	35(1)
C(7)	-1782(1)	-2610(3)	4783(3)	37(1)
C(8A)	-2508(1)	-3667(3)	5478(3)	36(1)
C(10)	-2356(1)	-5318(3)	6728(4)	49(1)
C(8)	-2302(1)	-2834(3)	4722(3)	38(1)
C(11)	-2881(1)	-5400(3)	6953(4)	53(1)
C(12)	-3185(1)	-4746(3)	6336(3)	47(1)
C(12A)	-3004(1)	-3896(3)	5461(3)	37(1)
C(13)	-3296(1)	-3283(3)	4665(3)	46(1)
C(14)	-3105(1)	-2447(4)	3903(4)	51(1)
C(15)	-2612(1)	-2236(3)	3933(3)	46(1)
C(16)	-866(1)	-385(3)	2354(3)	31(1)
C(19)	-1034(1)	1427(3)	1544(4)	53(1)
C(20)	218(1)	-685(3)	3447(3)	33(1)
C(23)	567(1)	432(3)	1851(4)	55(1)
C(24)	114(1)	-2333(3)	5812(3)	41(1)

**TABELA 10** – Comprimentos de ligação [Å] do composto **3.87a**.

O(9)-C(8A)	1.374(4)
O(9)-C(10)	1.434(4)
O(17)-C(16)	1.196(4)
O(18)-C(16)	1.317(4)
O(18)-C(19)	1.441(4)
O(21)-C(20)	1.203(4)
O(22)-C(20)	1.344(4)
O(22)-C(23)	1.454(4)
N(1)-C(5)	1.363(4)
N(1)-C(2)	1.382(4)
N(1)-H(1)	0.94(4)
C(2)-C(3)	1.374(4)
C(2)-C(6)	1.443(4)
C(3)-C(4)	1.427(4)
C(3)-C(16)	1.474(5)

C(4)-C(5)	1.375(4)
C(4)-C(20)	1.462(4)
C(5)-C(24)	1.492(5)
C(6)-C(7)	1.326(5)
C(6)-H(6)	0.9500
C(7)-C(8)	1.463(4)
C(7)-H(7)	0.9500
C(8A)-C(8)	1.393(5)
C(8A)-C(12A)	1.396(4)
C(10)-C(11)	1.472(5)
C(10)-H(10B)	0.9900
C(10)-H(10A)	0.9900
C(8)-C(15)	1.395(5)
C(11)-C(12)	1.317(5)
C(11)-H(11)	0.9500
C(12)-C(12A)	1.460(5)
C(12)-H(12)	0.9500
C(12A)-C(13)	1.379(5)
C(13)-C(14)	1.383(5)
C(13)-H(13)	0.9500
C(14)-C(15)	1.383(5)
C(14)-H(14)	0.9500
C(15)-H(15)	0.9500
C(19)-H(19A)	0.9800
C(19)-H(19B)	0.9800
C(19)-H(19C)	0.9800
C(23)-H(23A)	0.9800
C(23)-H(23B)	0.9800
C(23)-H(23C)	0.9800
C(24)-H(24A)	0.9800
C(24)-H(24B)	0.9800
C(24)-H(24C)	0.9800

---

**TABELA 11** – Ângulos de ligação [°] do composto **3.87a**.

C(8A)-O(9)-C(10)	117.1(3)
C(16)-O(18)-C(19)	116.2(3)
C(20)-O(22)-C(23)	115.4(3)
C(5)-N(1)-C(2)	111.2(3)
C(5)-N(1)-H(1)	127(2)
C(2)-N(1)-H(1)	122(2)
C(3)-C(2)-N(1)	106.1(3)
C(3)-C(2)-C(6)	131.3(3)
N(1)-C(2)-C(6)	122.5(3)
C(2)-C(3)-C(4)	108.1(3)
C(2)-C(3)-C(16)	123.9(3)
C(4)-C(3)-C(16)	127.9(3)
C(5)-C(4)-C(3)	107.4(3)
C(5)-C(4)-C(20)	124.3(3)
C(3)-C(4)-C(20)	128.1(3)
N(1)-C(5)-C(4)	107.1(3)
N(1)-C(5)-C(24)	120.3(3)
C(4)-C(5)-C(24)	132.6(3)
C(7)-C(6)-C(2)	125.3(3)
C(7)-C(6)-H(6)	117.4
C(2)-C(6)-H(6)	117.4
C(6)-C(7)-C(8)	126.8(3)
C(6)-C(7)-H(7)	116.6
C(8)-C(7)-H(7)	116.6
O(9)-C(8A)-C(8)	117.6(3)
O(9)-C(8A)-C(12A)	120.4(3)
C(8)-C(8A)-C(12A)	121.8(3)
O(9)-C(10)-C(11)	112.8(3)
O(9)-C(10)-H(10B)	109.0
C(11)-C(10)-H(10B)	109.0
O(9)-C(10)-H(10A)	109.0
C(11)-C(10)-H(10A)	109.0
H(10B)-C(10)-H(10A)	107.8
C(8A)-C(8)-C(15)	117.3(3)
C(8A)-C(8)-C(7)	120.0(3)
C(15)-C(8)-C(7)	122.7(3)
C(12)-C(11)-C(10)	120.3(4)
C(12)-C(11)-H(11)	119.8

C(10)-C(11)-H(11)	119.8
C(11)-C(12)-C(12A)	120.4(3)
C(11)-C(12)-H(12)	119.8
C(12A)-C(12)-H(12)	119.8
C(13)-C(12A)-C(8A)	118.7(3)
C(13)-C(12A)-C(12)	123.9(3)
C(8A)-C(12A)-C(12)	117.3(3)
C(12A)-C(13)-C(14)	121.1(3)
C(12A)-C(13)-H(13)	119.4
C(14)-C(13)-H(13)	119.4
C(15)-C(14)-C(13)	119.2(3)
C(15)-C(14)-H(14)	120.4
C(13)-C(14)-H(14)	120.4
C(14)-C(15)-C(8)	121.8(3)
C(14)-C(15)-H(15)	119.1
C(8)-C(15)-H(15)	119.1
O(17)-C(16)-O(18)	121.8(3)
O(17)-C(16)-C(3)	124.6(3)
O(18)-C(16)-C(3)	113.5(3)
O(18)-C(19)-H(19A)	109.5
O(18)-C(19)-H(19B)	109.5
H(19A)-C(19)-H(19B)	109.5
O(18)-C(19)-H(19C)	109.5
H(19A)-C(19)-H(19C)	109.5
H(19B)-C(19)-H(19C)	109.5
O(21)-C(20)-O(22)	122.3(3)
O(21)-C(20)-C(4)	126.4(3)
O(22)-C(20)-C(4)	111.3(3)
O(22)-C(23)-H(23A)	109.5
O(22)-C(23)-H(23B)	109.5
H(23A)-C(23)-H(23B)	109.5
O(22)-C(23)-H(23C)	109.5
H(23A)-C(23)-H(23C)	109.5
H(23B)-C(23)-H(23C)	109.5
C(5)-C(24)-H(24A)	109.5
C(5)-C(24)-H(24B)	109.5
H(24A)-C(24)-H(24B)	109.5
C(5)-C(24)-H(24C)	109.5
H(24A)-C(24)-H(24C)	109.5
H(24B)-C(24)-H(24C)	109.5

**TABELA 12** –Disposições atômicas anisotrópicas ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) do composto **3.87a**.

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
O(9)	34(1)	46(2)	45(2)	5(1)	2(1)	-8(1)
O(17)	77(2)	40(2)	41(2)	-7(1)	-13(1)	10(1)
O(18)	57(2)	28(1)	47(2)	-1(1)	-4(1)	2(1)
O(21)	28(1)	51(2)	61(2)	9(1)	-2(1)	1(1)
O(22)	28(1)	44(1)	55(2)	12(1)	3(1)	-4(1)
N(1)	33(2)	33(2)	33(2)	1(1)	2(1)	-4(1)
C(2)	32(2)	30(2)	34(2)	-3(2)	-1(2)	0(2)
C(3)	29(2)	26(2)	39(2)	-2(2)	6(2)	0(1)
C(4)	27(2)	25(2)	35(2)	-3(2)	2(1)	1(1)
C(5)	31(2)	28(2)	36(2)	-6(2)	1(2)	0(1)
C(6)	30(2)	38(2)	36(2)	-3(2)	0(2)	-2(2)
C(7)	30(2)	43(2)	39(2)	-2(2)	2(2)	-6(2)
C(8A)	33(2)	44(2)	29(2)	-4(2)	2(2)	-4(2)
C(10)	45(2)	44(2)	57(2)	5(2)	4(2)	-6(2)
C(8)	33(2)	48(2)	34(2)	-4(2)	4(2)	-6(2)
C(11)	41(2)	51(2)	67(3)	10(2)	0(2)	-10(2)
C(12)	34(2)	58(2)	49(2)	-7(2)	7(2)	-13(2)
C(12A)	32(2)	44(2)	35(2)	-4(2)	6(2)	-5(2)
C(13)	28(2)	66(3)	43(2)	-6(2)	5(2)	-6(2)
C(14)	33(2)	74(3)	47(2)	13(2)	-1(2)	0(2)
C(15)	37(2)	58(2)	41(2)	11(2)	4(2)	-8(2)
C(16)	23(2)	32(2)	37(2)	-2(2)	5(2)	0(1)
C(19)	61(2)	37(2)	61(3)	12(2)	-2(2)	8(2)
C(20)	31(2)	24(2)	44(2)	-4(2)	1(2)	0(1)
C(23)	40(2)	62(3)	63(3)	22(2)	9(2)	-7(2)
C(24)	37(2)	41(2)	45(2)	3(2)	-3(2)	1(2)

**TABELA 13** –Ângulos de torção [ $^\circ$ ] do composto **3.87a**.

C(5)-N(1)-C(2)-C(3)	-1.4(3)
C(5)-N(1)-C(2)-C(6)	178.8(3)
N(1)-C(2)-C(3)-C(4)	0.6(3)
C(6)-C(2)-C(3)-C(4)	-179.6(3)
N(1)-C(2)-C(3)-C(16)	-179.6(3)
C(6)-C(2)-C(3)-C(16)	0.2(5)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	0.3(4)
C(16)-C(3)-C(4)-C(5)	-179.5(3)

C(2)-C(3)-C(4)-C(20)	174.8(3)
C(16)-C(3)-C(4)-C(20)	-5.0(5)
C(2)-N(1)-C(5)-C(4)	1.6(4)
C(2)-N(1)-C(5)-C(24)	-178.0(3)
C(3)-C(4)-C(5)-N(1)	-1.1(3)
C(20)-C(4)-C(5)-N(1)	-175.9(3)
C(3)-C(4)-C(5)-C(24)	178.4(3)
C(20)-C(4)-C(5)-C(24)	3.7(6)
C(3)-C(2)-C(6)-C(7)	178.6(3)
N(1)-C(2)-C(6)-C(7)	-1.7(5)
C(2)-C(6)-C(7)-C(8)	179.1(3)
C(10)-O(9)-C(8A)-C(8)	-156.2(3)
C(10)-O(9)-C(8A)-C(12A)	28.2(4)
C(8A)-O(9)-C(10)-C(11)	-40.4(4)
O(9)-C(8A)-C(8)-C(15)	-175.9(3)
C(12A)-C(8A)-C(8)-C(15)	-0.4(5)
O(9)-C(8A)-C(8)-C(7)	3.7(5)
C(12A)-C(8A)-C(8)-C(7)	179.2(3)
C(6)-C(7)-C(8)-C(8A)	173.1(3)
C(6)-C(7)-C(8)-C(15)	-7.4(6)
O(9)-C(10)-C(11)-C(12)	28.0(5)
C(10)-C(11)-C(12)-C(12A)	-2.7(6)
O(9)-C(8A)-C(12A)-C(13)	175.8(3)
C(8)-C(8A)-C(12A)-C(13)	0.4(5)
O(9)-C(8A)-C(12A)-C(12)	-1.6(5)
C(8)-C(8A)-C(12A)-C(12)	-177.0(3)
C(11)-C(12)-C(12A)-C(13)	171.3(4)
C(11)-C(12)-C(12A)-C(8A)	-11.4(5)
C(8A)-C(12A)-C(13)-C(14)	-0.6(5)
C(12)-C(12A)-C(13)-C(14)	176.6(3)
C(12A)-C(13)-C(14)-C(15)	0.8(6)
C(13)-C(14)-C(15)-C(8)	-0.8(6)
C(8A)-C(8)-C(15)-C(14)	0.6(5)
C(7)-C(8)-C(15)-C(14)	-179.0(3)
C(19)-O(18)-C(16)-O(17)	-3.9(5)
C(19)-O(18)-C(16)-C(3)	177.3(3)
C(2)-C(3)-C(16)-O(17)	-75.2(4)
C(4)-C(3)-C(16)-O(17)	104.6(4)
C(2)-C(3)-C(16)-O(18)	103.5(4)
C(4)-C(3)-C(16)-O(18)	-76.7(4)

---

C(23)-O(22)-C(20)-O(21)	1.1(5)
C(23)-O(22)-C(20)-C(4)	-177.9(3)
C(5)-C(4)-C(20)-O(21)	-1.6(5)
C(3)-C(4)-C(20)-O(21)	-175.2(3)
C(5)-C(4)-C(20)-O(22)	177.4(3)
C(3)-C(4)-C(20)-O(22)	3.7(5)

---

## APÊNDICE 3

Informação cristalográfica do 2-fenilnafto[2,1-*d*]oxazole-4-carboxilato de etilo (4.34)

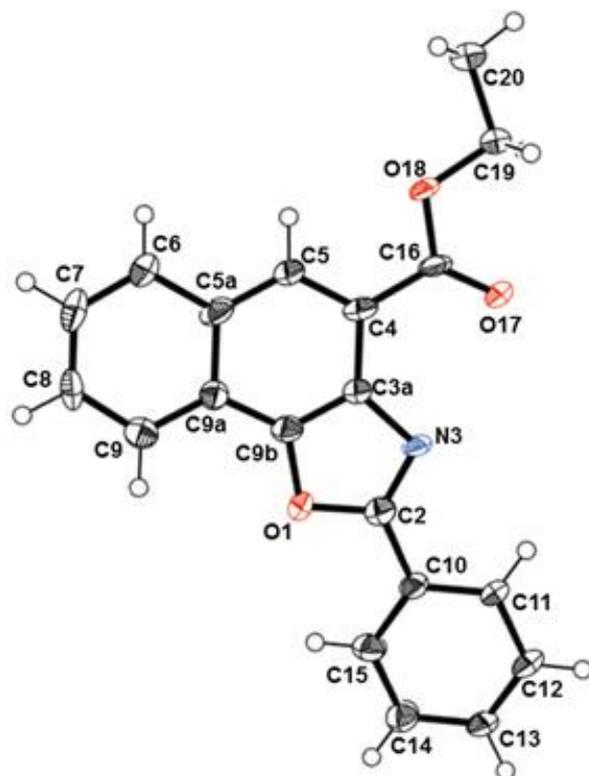


FIGURA 3 - Diagrama ORTEP-3 do composto 4.34.

**TABELA 14** – Informação cristalográfica e refinamento da estrutura do composto **4.34**.

Fórmula empírica	$C_{20}H_{15}NO_3$	
Massa molar	317.33	
Temperatura	150(2) K	
Comprimento de onda	0.71073 Å	
Grupo cristalino	Monoclínico	
Grupo de espaço	P 21/c	
Dimensões da célula	$a = 6.578(2)$ Å	$\alpha = 90^\circ$ .
	$b = 19.685(7)$ Å	$\beta = 97.998(13)^\circ$ .
	$c = 12.125(5)$ Å	$\gamma = 90^\circ$ .
Volume	$1554.8(10)$ Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Densidade (calculada)	1.356 Mg/ m <sup>3</sup>	
Coefficiente de absorção	0.092 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	664	
Dimensões do cristal	0.180 x 0.100 x 0.060 mm <sup>3</sup>	
Intervalo de medição de $\theta$	2.676 a 25.681°.	
Limite dos índices	$-7 \leq h \leq 6, -24 \leq k \leq 23, -14 \leq l \leq 14$	
Reflexões adquiridas	9696	
Reflexões independentes	2784 [R(int) = 0.0950]	
Integralidade para $\theta = 25.242^\circ$	94.7 %	
Correção de absorção	Semi-empírica	
Transmissão max. e min.	0.995 e 0.984	
Método de refinamento	Mínimos-quadrados da matriz total em F2	
Reflexões / restrições / parâmetros	2784 / 0 / 218	
GooF em F2	1.163	
Índices finais R [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.1317, wR2 = 0.3612	
Índices R (total)	R1 = 0.1862, wR2 = 0.3776	
Coefficiente de extinção	0.102(18)	
Maior pico e buraco de difração	0.687 e -0.379 e. Å <sup>-3</sup>	

**TABELA 15** – Parâmetros de posição do composto **4.34**.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	2557(8)	-1066(2)	9108(4)	26(1)
O(17)	2454(10)	-234(2)	5203(4)	41(2)
O(18)	2445(9)	900(2)	5442(4)	34(2)
N(3)	2597(10)	-1077(3)	7248(5)	27(2)

---

C(2)	2600(13)	-1441(4)	8151(6)	31(2)
C(3A)	2500(12)	-400(3)	7621(6)	26(2)
C(4)	2437(13)	228(3)	7033(6)	32(2)
C(5)	2334(13)	806(3)	7664(6)	30(2)
C(5A)	2341(13)	799(3)	8824(6)	32(2)
C(6)	2290(14)	1418(4)	9436(6)	36(2)
C(7)	2336(14)	1397(4)	10569(7)	40(2)
C(8)	2453(12)	798(4)	11141(6)	35(2)
C(9)	2498(12)	175(4)	10585(6)	31(2)
C(9A)	2453(12)	168(3)	9426(6)	26(2)
C(9B)	2514(12)	-402(3)	8753(6)	28(2)
C(10)	2646(13)	-2180(3)	8236(6)	29(2)
C(11)	3043(13)	-2551(3)	7302(6)	32(2)
C(12)	3090(14)	-3262(3)	7362(7)	38(2)
C(13)	2742(13)	-3587(4)	8317(6)	33(2)
C(14)	2326(13)	-3216(4)	9246(7)	36(2)
C(15)	2300(12)	-2516(4)	9192(6)	32(2)
C(16)	2434(13)	256(3)	5810(6)	30(2)
C(19)	2552(14)	983(3)	4256(6)	32(2)
C(20)	2352(14)	1740(4)	4025(7)	37(2)

---

**TABELA 16** - Comprimentos de ligação [ $\text{\AA}$ ] do composto **4.34**.

---

O(1)-C(9B)	1.376(8)
O(1)-C(2)	1.379(9)
O(17)-C(16)	1.214(8)
O(18)-C(16)	1.344(8)
O(18)-C(19)	1.458(9)
N(3)-C(2)	1.308(9)
N(3)-C(3A)	1.411(8)
C(2)-C(10)	1.460(9)
C(3A)-C(9B)	1.371(10)
C(3A)-C(4)	1.426(9)
C(4)-C(5)	1.378(10)
C(4)-C(16)	1.484(11)
C(5)-C(5A)	1.405(11)
C(5)-H(5)	0.9500
C(5A)-C(6)	1.429(9)
C(5A)-C(9A)	1.438(9)

---

---

C(6)-C(7)	1.370(11)
C(6)-H(6)	0.9500
C(7)-C(8)	1.363(11)
C(7)-H(7)	0.9500
C(8)-C(9)	1.403(10)
C(8)-H(8)	0.9500
C(9)-C(9A)	1.401(10)
C(9)-H(9)	0.9500
C(9A)-C(9B)	1.391(10)
C(10)-C(15)	1.380(10)
C(10)-C(11)	1.402(10)
C(11)-C(12)	1.401(9)
C(11)-H(11)	0.9500
C(12)-C(13)	1.369(11)
C(12)-H(12)	0.9500
C(13)-C(14)	1.402(11)
C(13)-H(13)	0.9500
C(14)-C(15)	1.380(10)
C(14)-H(14)	0.9500
C(15)-H(15)	0.9500
C(19)-C(20)	1.519(9)
C(19)-H(19A)	0.9900
C(19)-H(19B)	0.9900
C(20)-H(20A)	0.9800
C(20)-H(20B)	0.9800
C(20)-H(20C)	0.9800

---

**TABELA 17** – Ângulos de ligação [°] do composto **4.34**.

---

C(9B)-O(1)-C(2)	104.3(5)
C(16)-O(18)-C(19)	115.9(5)
C(2)-N(3)-C(3A)	104.1(6)
N(3)-C(2)-O(1)	114.5(6)
N(3)-C(2)-C(10)	127.1(7)
O(1)-C(2)-C(10)	118.4(6)
C(9B)-C(3A)-N(3)	108.9(6)
C(9B)-C(3A)-C(4)	119.9(6)
N(3)-C(3A)-C(4)	131.1(6)
C(5)-C(4)-C(3A)	116.0(7)

---

C(5)-C(4)-C(16)	122.1(6)
C(3A)-C(4)-C(16)	121.9(6)
C(4)-C(5)-C(5A)	123.7(6)
C(4)-C(5)-H(5)	118.2
C(5A)-C(5)-H(5)	118.2
C(5)-C(5A)-C(6)	121.0(6)
C(5)-C(5A)-C(9A)	120.6(6)
C(6)-C(5A)-C(9A)	118.4(7)
C(7)-C(6)-C(5A)	119.8(7)
C(7)-C(6)-H(6)	120.1
C(5A)-C(6)-H(6)	120.1
C(8)-C(7)-C(6)	121.8(7)
C(8)-C(7)-H(7)	119.1
C(6)-C(7)-H(7)	119.1
C(7)-C(8)-C(9)	121.0(7)
C(7)-C(8)-H(8)	119.5
C(9)-C(8)-H(8)	119.5
C(9A)-C(9)-C(8)	119.4(7)
C(9A)-C(9)-H(9)	120.3
C(8)-C(9)-H(9)	120.3
C(9B)-C(9A)-C(9)	126.7(6)
C(9B)-C(9A)-C(5A)	113.7(6)
C(9)-C(9A)-C(5A)	119.6(6)
C(3A)-C(9B)-O(1)	108.2(6)
C(3A)-C(9B)-C(9A)	126.0(6)
O(1)-C(9B)-C(9A)	125.7(6)
C(15)-C(10)-C(11)	120.0(6)
C(15)-C(10)-C(2)	122.1(7)
C(11)-C(10)-C(2)	117.8(7)
C(10)-C(11)-C(12)	118.9(7)
C(10)-C(11)-H(11)	120.6
C(12)-C(11)-H(11)	120.6
C(13)-C(12)-C(11)	120.4(7)
C(13)-C(12)-H(12)	119.8
C(11)-C(12)-H(12)	119.8
C(12)-C(13)-C(14)	120.6(7)
C(12)-C(13)-H(13)	119.7
C(14)-C(13)-H(13)	119.7
C(15)-C(14)-C(13)	119.1(7)
C(15)-C(14)-H(14)	120.5

C(13)-C(14)-H(14)	120.5
C(10)-C(15)-C(14)	121.0(7)
C(10)-C(15)-H(15)	119.5
C(14)-C(15)-H(15)	119.5
O(17)-C(16)-O(18)	123.2(7)
O(17)-C(16)-C(4)	125.3(6)
O(18)-C(16)-C(4)	111.5(6)
O(18)-C(19)-C(20)	106.1(6)
O(18)-C(19)-H(19A)	110.5
C(20)-C(19)-H(19A)	110.5
O(18)-C(19)-H(19B)	110.5
C(20)-C(19)-H(19B)	110.5
H(19A)-C(19)-H(19B)	108.7
C(19)-C(20)-H(20A)	109.5
C(19)-C(20)-H(20B)	109.5
H(20A)-C(20)-H(20B)	109.5
C(19)-C(20)-H(20C)	109.5
H(20A)-C(20)-H(20C)	109.5
H(20B)-C(20)-H(20C)	109.5

**TABELA 18** – Disposições atômicas anisotrópicas ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) do composto **4.34**.

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
O(1)	35(3)	20(2)	26(3)	-4(2)	5(2)	1(2)
O(17)	78(5)	16(3)	29(3)	-3(2)	10(3)	7(3)
O(18)	60(4)	11(2)	29(3)	-1(2)	0(3)	1(2)
N(3)	42(4)	12(3)	26(3)	0(2)	-2(3)	-1(3)
C(2)	37(5)	23(4)	33(4)	2(3)	8(3)	1(3)
C(3A)	33(5)	20(3)	26(4)	2(3)	7(3)	1(3)
C(4)	41(5)	17(3)	37(4)	5(3)	6(4)	1(3)
C(5)	42(5)	17(3)	32(4)	1(3)	9(3)	-2(3)
C(5A)	37(5)	17(3)	40(4)	-2(3)	-3(4)	-4(3)
C(6)	48(6)	25(4)	34(4)	-8(3)	4(4)	-2(4)
C(7)	42(6)	38(5)	40(5)	-21(4)	9(4)	-5(4)
C(8)	34(5)	48(5)	21(4)	-14(3)	3(3)	5(4)
C(9)	30(5)	31(4)	32(4)	3(3)	3(3)	0(3)
C(9A)	28(5)	26(4)	26(4)	-1(3)	3(3)	1(3)
C(9B)	32(5)	21(3)	31(4)	3(3)	7(3)	-4(3)
C(10)	40(5)	17(3)	26(4)	-3(3)	-2(3)	1(3)

C(11)	47(6)	19(4)	31(4)	0(3)	7(3)	11(3)
C(12)	57(6)	17(4)	39(5)	-3(3)	7(4)	8(4)
C(13)	50(6)	16(3)	34(4)	1(3)	3(4)	1(3)
C(14)	46(6)	25(4)	39(5)	0(3)	13(4)	-4(4)
C(15)	38(5)	26(4)	33(4)	7(3)	7(3)	0(3)
C(16)	43(5)	14(3)	32(4)	4(3)	-1(3)	3(3)
C(19)	45(5)	21(4)	29(4)	3(3)	6(3)	4(3)
C(20)	50(6)	25(4)	38(4)	6(3)	8(4)	6(4)

**TABELA 19** - Ângulos de torção [°] do composto **4.34**.

C(3A)-N(3)-C(2)-O(1)	-1.3(9)
C(3A)-N(3)-C(2)-C(10)	178.8(8)
C(9B)-O(1)-C(2)-N(3)	0.3(9)
C(9B)-O(1)-C(2)-C(10)	-179.8(7)
C(2)-N(3)-C(3A)-C(9B)	1.9(9)
C(2)-N(3)-C(3A)-C(4)	-179.5(8)
C(9B)-C(3A)-C(4)-C(5)	-1.8(12)
N(3)-C(3A)-C(4)-C(5)	179.7(8)
C(9B)-C(3A)-C(4)-C(16)	179.5(8)
N(3)-C(3A)-C(4)-C(16)	1.0(14)
C(3A)-C(4)-C(5)-C(5A)	1.6(13)
C(16)-C(4)-C(5)-C(5A)	-179.7(8)
C(4)-C(5)-C(5A)-C(6)	178.2(8)
C(4)-C(5)-C(5A)-C(9A)	-0.2(13)
C(5)-C(5A)-C(6)-C(7)	-178.8(9)
C(9A)-C(5A)-C(6)-C(7)	-0.4(12)
C(5A)-C(6)-C(7)-C(8)	0.8(14)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-1.0(13)
C(7)-C(8)-C(9)-C(9A)	1.0(12)
C(8)-C(9)-C(9A)-C(9B)	179.1(8)
C(8)-C(9)-C(9A)-C(5A)	-0.6(12)
C(5)-C(5A)-C(9A)-C(9B)	-1.0(11)
C(6)-C(5A)-C(9A)-C(9B)	-179.4(7)
C(5)-C(5A)-C(9A)-C(9)	178.8(8)
C(6)-C(5A)-C(9A)-C(9)	0.4(12)
N(3)-C(3A)-C(9B)-O(1)	-1.7(9)
C(4)-C(3A)-C(9B)-O(1)	179.4(7)
N(3)-C(3A)-C(9B)-C(9A)	179.4(7)

---

C(4)-C(3A)-C(9B)-C(9A)	0.6(13)
C(2)-O(1)-C(9B)-C(3A)	0.9(8)
C(2)-O(1)-C(9B)-C(9A)	179.7(8)
C(9)-C(9A)-C(9B)-C(3A)	-179.0(8)
C(5A)-C(9A)-C(9B)-C(3A)	0.8(12)
C(9)-C(9A)-C(9B)-O(1)	2.4(13)
C(5A)-C(9A)-C(9B)-O(1)	-177.8(7)
N(3)-C(2)-C(10)-C(15)	-168.9(8)
O(1)-C(2)-C(10)-C(15)	11.2(12)
N(3)-C(2)-C(10)-C(11)	10.6(13)
O(1)-C(2)-C(10)-C(11)	-169.3(7)
C(15)-C(10)-C(11)-C(12)	-0.3(12)
C(2)-C(10)-C(11)-C(12)	-179.8(8)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	0.3(13)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	0.3(14)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-0.9(13)
C(11)-C(10)-C(15)-C(14)	-0.4(13)
C(2)-C(10)-C(15)-C(14)	179.1(8)
C(13)-C(14)-C(15)-C(10)	1.0(13)
C(19)-O(18)-C(16)-O(17)	-2.0(12)
C(19)-O(18)-C(16)-C(4)	176.9(7)
C(5)-C(4)-C(16)-O(17)	-177.4(8)
C(3A)-C(4)-C(16)-O(17)	1.1(14)
C(5)-C(4)-C(16)-O(18)	3.7(12)
C(3A)-C(4)-C(16)-O(18)	-177.7(7)
C(16)-O(18)-C(19)-C(20)	175.1(7)

---

**REFERÊNCIAS**

1. Sheldrick, G. M. *SADABS, Program for Empirical Absorption Correction*; University of Göttingen: Göttingen, Germany, 1996.
2. SIR2004 - Burla, M. C.; Caliandro, R.; Camalli, M.; Carrozzini, B.; Cascarano, G. L.; De Caro, L.; Giacovazzo, C.; Polidori, G.; Spagna, R. *J. Appl. Cryst.* **2005**, *38*, 381-388.
3. Burla, M. C.; Caliandro, R.; Carrozzini, B.; Cascarano, G. L.; Cuocci, C.; Giacovazzo, C.; Mallamo, M.; Mazzone, A.; Polidori, G. *J. Appl. Cryst.* **2015**, *48*, 306-309.
4. Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, *32*, 837-838.
5. Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.* **2012**, *45*, 849-854.
6. (a) Sheldrick, G. M. *SHELX97 - Programs for Crystal Structure Analysis (Release 97-2)*, Institut für Anorganische Chemie der Universität, Tammanstrasse 4, D-3400 Göttingen, Germany, 1998; (b) Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112-122.
7. Farrugia, L. J. *ORTEP-3 for Windows, J. Appl. Crystallogr.* **1997**, *30*, 565.