

Andreia Sofia Rodrigues Oliveira

**COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS VIA  
REACÇÕES DE CICLO-ADIÇÃO DE  
ANIÕES METIL AZAFULVÉNIO**

Mestrado em Química

Departamento de Química

FCTUC

Julho 2014



Andreia Sofia Rodrigues Oliveira

**COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS VIA  
REACÇÕES DE CICLO-ADIÇÃO DE  
ANIÕES METIL AZAFULVÉNIO**

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

Professora Doutora Teresa Pinho e Melo

Doutora Maria Isabel Soares

**Julho 2014**

**Universidade de Coimbra**

# Agradecimentos

À Professora Doutora Teresa Margarida Vasconcelos Dias de Pinho e Melo, orientadora deste trabalho, gostaria de manifestar o meu agradecimento pela oportunidade de realizar este trabalho apresentado nesta dissertação no seu grupo de investigação, pela disponibilidade, incentivo e por todos os ensinamentos que sempre me transmitiu.

À Doutora Maria Isabel Soares, co-orientadora deste trabalho, agradeço toda a disponibilidade, paciência e pelo incansável apoio e amizade que sempre demonstrou.

A todos os elementos do grupo de Química Orgânica agradeço pelo companheirismo e amizade sempre presentes.

A todos os meus amigos em particular às minhas amigas Ana Cláudia, Ana Jorge e Carmo Sousa sempre presentes, desejo agradecer a amizade, incentivo, apoio e companheirismo que sempre demonstraram.

A toda a minha família, em especial às minhas primas Lili, Bela, Tina e Adriana que me apoiaram nesta grande caminhada.

Finalmente um agradecimento muito especial aos meus pais por todo o apoio, carinho e paciência.



# Índice

	<b>Pág.</b>
Abreviações	v
Resumo	vi
Abstract	viii
<b>Capítulo 1: Introdução</b>	<b>1</b>
1.1 Aniões Metil Azafulvénio e Diazafulvénio: Formação e reactividade	1
1.1.1 Estrutura dos aniões metil aza- e diazafulvénio	1
1.1.2 Formação e reactividade dos aniões metil aza- e diazafulvénio	2
1.2 Síntese de pirrolo[1,2- <i>c</i> ]tiazóis	11
1.2.1 Reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar intramolecular de <i>5H,7H</i> -tiazolo[3,4- <i>c</i> ]oxazol-4- <i>io</i> -1-olatos	12
<b>Capítulo 2: Resultados e Discussão</b>	<b>14</b>
2.1 Introdução	14
2.2 Síntese de 6,6-dioxo- <i>5H,7H</i> -furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2- <i>c</i> ]tiazóis	16
2.3 Síntese e Reactividade dos aniões metil azafulvénio	24
<b>Capítulo 3: Conclusões</b>	<b>31</b>
<b>Capítulo 4: Experimental</b>	<b>33</b>
4.1 Aparelhagem utilizada	33
4.2 Solventes e Reagentes	34
4.3 Procedimentos experimentais	35
4.3.1 Síntese de 1,3-tiazolidina-4-carboxilatos de metilo	35
4.3.2 Síntese do ácido prop-2-iniloxiacético	36
4.3.3 Síntese de <i>N</i> -aciltiazolidina-4-carboxilatos de metilo	36
4.3.4 Síntese de 1,1-dioxo- <i>N</i> -(prop-2-iniloxiacetil)-tiazolidina-4-carboxilato de metilo	38
4.3.5 Síntese dos ácidos <i>N</i> -aciltiazolidina-4-carboxílicos	39
4.3.6 Síntese dos 6,6-dioxo-1,3-di-hidro- <i>5H,7H</i> -furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2- <i>c</i> ]tiazóis	40

4.3.7 Síntese de tetra-hidropiraniil derivado do álcool propargílico	41
4.3.8 Síntese 4-(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-2-iloxi)but-2-inoato de metilo	41
4.3.9 Síntese de metil 4-hidroxi-2-butanoato	42
4.3.10 Reacção de ciclo-adição seguida de migração sigmatrópica	42
4.3.11 Formação do anião metil azafulvénio na ausência de dipolarófilos	43
<b>Capítulo 5: Bibliografia</b>	<b>44</b>

# Abreviações

BTMSA – Bis(trimetilsilil)acetileno

d – Dubleto

DCC – *N,N'*-diciclo-hexil-carbodiimida

DMAD – Acetileno dicarboxilato de dimetilo

DMAP – 4-(dimetilamino)piridina

DMSO- $d_6$  – Dimetilsulfóxido deuterado

ESI – do inglês *electropray*

FVP – Pirólise rápida de vácuo (do inglês *Flash Vacuum Pyrolysis*)

HMBC - do inglês *Heteronuclear Multiple Bond Connectivity*

HMQC - do inglês *Heteronuclear Multiple Quantum Coherence*

IE – Impacto Electrónico

IV – Espectroscopia de infra-vermelho

m – Multipleteo

M – Ião molecular

MCPBA – Ácido *m*-cloroperóxibenzóico

CD<sub>3</sub>OD – Metanol deuterado

NPM – *N*-fenilmaleimida

p.f. – Ponto de fusão

q – Quarteto

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

RMN <sup>1</sup>H – Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de protão

RMN <sup>13</sup>C – Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de carbono 13

s – Singuleto

sl – Singuleto alargado

t – Tripleto

t.a. – Temperatura ambiente

TCB – 1,2,4-Triclorobenzeno

THF – Tetra-hidrofurano

TLC – Cromatografia em camada fina

# Resumo

Este projecto teve como objectivo explorar a reactividade de novos intermediários reactivos, os aniões metil azafulvénio gerados a partir de 6,6-dioxo-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazóis. O estudo da reactividade química destes 1,7-dipolos transientes foi direccionado tendo como objectivo encontrar novas vias sintéticas para a obtenção de vinil-1*H*-furo[3,4-*b*]pirróis e heterocíclicos fundidos com o sistema furo[3,4-*b*]pirrole.

O trabalho teve início com a síntese de 6,6-dioxo-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazóis, precursores dos aniões metil azafulvénio. Foram preparadas as misturas de diastereoisómeros (2*R*,4*R*) e (2*S*,4*R*)-1,3-tiazolidina-4-carboxilatos de metilo substituídas na posição 2 com o grupo metilo e benzilo. Foi igualmente preparada a (4*R*)-tiazolidina-4-carboxilato de metilo não substituída em C-2. Seguidamente efectuou-se a acilação destas tiazolidinas com um cloreto de ácido contendo um alquino terminal. A mesma *N*-acilação foi também conseguida por reacção com o ácido prop-2-iniloxiacético utilizando como agente de acoplamento DCC e o catalisador DMAP. No caso das tiazolidinas substituídas em C-2 partiu-se de misturas diastereoisoméricas que conduziram à obtenção exclusiva do diastereoisómero (2*R*,4*R*) das respectivas tiazolidinas *N*-aciladas. A oxidação das tiazolidinas *N*-aciladas com peróxido de hidrogénio levou à obtenção das correspondentes sulfonas. A conversão do éster metílico a ácido carboxílico foi efectuada com iodeto de lítio seguida de tratamento com ácido clorídrico. Esta reacção conduziu à obtenção dos ácidos *N*-(prop-2-iniloxiacetil)-tiazolidina-4-carboxílicos. O aquecimento a 110 °C destes ácidos carboxílicos em anidrido acético gera as espécies mesoiónicas contendo um dipolarófilo interno. A ciclo-adição intramolecular destas espécies mesoiónicas conduziu à formação dos novos 6,6-dioxo-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazóis.

Os aniões metil azafulvénio foram gerados por eliminação térmica de dióxido de enxofre de 6,6-dioxo-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazóis em condições de pirólise rápida de vácuo ou através da irradiação de micro-ondas.

Os novos intermediários reactivos podem em princípio ser interceptados em reacções de ciclo-adição [ $4\pi + 2\pi$ ] ou [ $8\pi + 2\pi$ ] na presença de dipolarófilos. No entanto, as tentativas realizadas de formação destes intermediários reactivos em presença de *N*-fenilmaleimida,

acetileno dicarboxilato de dimetilo e bis(trimetilsilil)acetileno não conduziram à obtenção dos ciclo-aductos esperados.

A reacção de 7-benzil-6,6-dioxo-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazole em 1,2,4-triclorobenzeno sob irradiação de micro-ondas ou em condições de FVP conduziu à formação de 1-estiril-2-metil-4,6-di-hidro-1*H*-furo[3,4-*b*]pirrole. Este é obtido através da migração sigmatrónica [1,8]H do anião metil azafulvénio. No entanto, a termólise de 7-metil-6,6-dioxo-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazole não conduziu à obtenção do vinilpirrole correspondente.

O trabalho apresentado contribui para o conhecimento da reactividade dos aniões metil azafulvénio fundidos com o anel furano, uma área de investigação pouco explorada. Foi possível retirar informações úteis para a planificação de alterações estruturais a implementar para aumentar a reactividade destes intermediários reactivos e permitirem a sua participação em reacção de ciclo-adição.

# Abstract

The purpose of this project was to explore the reactivity of new reactive intermediates, the azafulvenium methides generated from 6,6-dioxo-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pyrrolo[1,2-*c*]thiazoles. The study of the chemical reactivity of these transient 1,7-dipoles was directed at finding new synthetic routes to obtain vinyl-1*H*-furo[3,4-*b*]pyrroles and heterocycles fused with the furo[3,4-*b*]pyrrole system.

The work began with the synthesis of 6,6-dioxo-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pyrrolo[1,2-*c*]thiazoles, precursors of the azafulvenium methides. Mixtures of diastereoisomers (2*R*,4*R*) and (2*S*,4*R*)-1,3-thiazolidine-4-carboxylates substituted in position 2 with methyl and benzyl groups were prepared. (4*R*)-thiazolidine-4-carboxylate unsubstituted at C-2 has also been prepared. Subsequently, the acylation of these thiazolidines with an acid chloride containing an terminal alkyne was carried out. The same *N*-acylation was also achieved by reaction with prop-2-iniloxiacetic acid using DCC as the coupling agent and DMAP as catalyst. In the case of thiazolidines substituted at C-2, we started with diastereoisomeric mixtures which led exclusively to diastereoisomer (2*R*,4*R*) of the respective *N*-acylated thiazolidines. The oxidation of *N*-acylated thiazolidines with hydrogen peroxide leads to the corresponding sulfones. The conversion of the methyl ester to the carboxylic acid was carried out with lithium iodide followed by treatment with hydrochloric acid. This reaction has led to the corresponding *N*-(prop-2-iniloxiacetil)thiazolidine-4-carboxylic acids. Heating to 110 °C these carboxylic acids in acetic anhydride generate the mesoionic species containing an internal dipolarophile. The intramolecular cyclo-addition of these mesoionic species led to the formation of new 6,6-dioxo-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3] pyrrolo[1,2-*c*]thiazoles.

The azafulvenium methides were generated by thermal elimination of sulfur dioxide from 6,6-dioxo-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pyrrolo[1,2-*c*]thiazoles under conditions of flash vacuum pyrolysis or by microwave irradiation.

The new reactive intermediates can in principle be intercepted in  $[4\pi + 2\pi]$  or  $[8\pi + 2\pi]$  cyclo-addition reactions in the presence of dipolarophiles. However, the attempts made at the formation of these reactive intermediates in the presence of *N*-phenylmaleimide, dimethyl

acetylene dicarboxylate and bis(trimethylsilyl)acetylene did not lead to the desired cyclo-adducts.

The reaction of 7-benzyl-6,6-dioxo-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pyrrolo[1,2-*c*]thiazole in 1,2,4-trichlorobenzene under microwave irradiation, or FVP conditions led to the formation of 1-styryl-2-methyl-4,6-dihydro-1*H*-furo[3,4-*b*]pyrrole. This is obtained by the [1,8]H sigmatropic migration of the azafulvenium methides. However, thermolysis of 7-methyl-6,6-dioxo-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pyrrolo[1,2-*c*]thiazole did not lead to the corresponding vinylpyrrole.

The work presented contributes to the knowledge of the reactivity of azafulvenium methide fused furan rings, an area of research not yet much explored. It was possible to draw useful information for planning structural changes to be implemented to increase the reactivity of these reactive intermediates and allow their participation in the reaction of cyclo-addition.

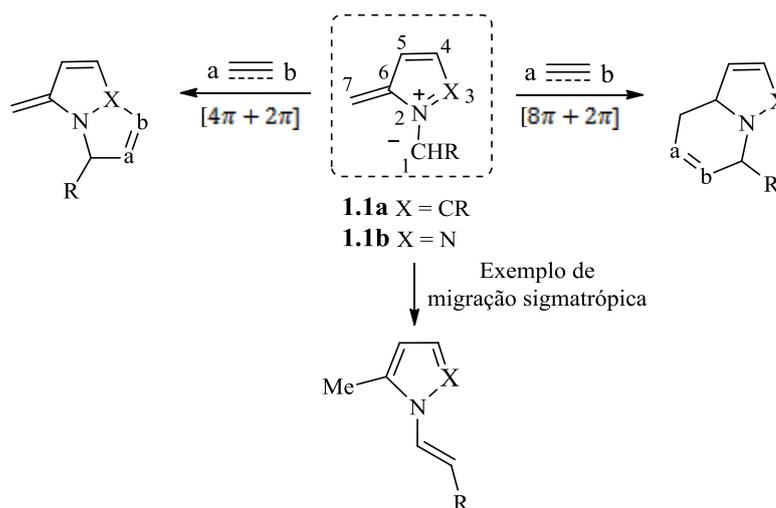
# Capítulo 1

## Introdução

### 1.1 Aniões Metil Azafulvénio e Diazafulvénio: Formação e reactividade

#### 1.1.1 Estrutura dos aniões metil aza- e diazafulvénio

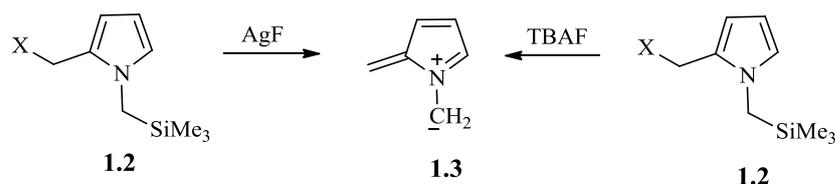
Aniões metil azafulvénio **1.1a** e diazafulvénio **1.1b** são dipolos que possuem um sistema conjugado de oito electrões  $\pi$  e podem ser considerados como ileto azometino conjugado e iminas azometinas conjugadas, respectivamente. Estes intermediários reactivos podem actuar como 1,3-dipolos em reacções de ciclo-adição  $[4\pi + 2\pi]$  ou 1,7-dipolos em ciclo-adições  $[8\pi + 2\pi]$  (Esquema 1.1). Esta reactividade depende da natureza dos grupos substituintes. Os aniões metil aza- e diazafulvénio podem também participar em outras reacções pericíclicas, nomeadamente migrações sigmatrópicas  $[1,8]H$  e electrociclizações-1,7 permitindo a obtenção de vinilpirróis e vinilpirazóis substituídos. Estes sistemas dipolares são blocos de construção muito versáteis para a síntese de pirróis e pirazóis funcionalizados [1-3].



Esquema 1.1

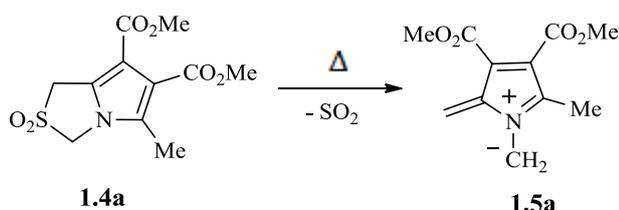
## 1.1.2 Formação e reactividade de aniões metil aza- e diazafulvénio

As primeiras tentativas de síntese dos aniões metil azafulvénio foram realizadas por Padwa e colaboradores. Estes autores tentaram gerar dipolos do tipo anião metil azafulvénio **1.2** por dessililação de *N*-trimetilsilanilmetil-pirróis **1.3** com fluoreto de prata ou fluoreto de tetrabutílamónio mas sempre sem sucesso (Esquema 1.2) [4].



Esquema 1.2

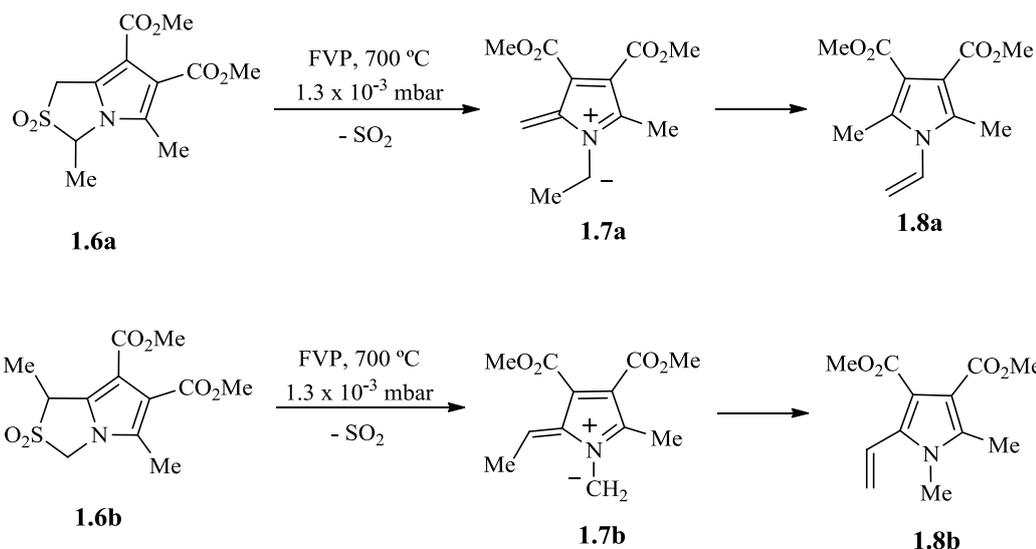
Alternativamente, Padwa e colaboradores tentaram gerar os aniões metil azafulvénio através de eliminação térmica de dióxido de enxofre de sulfonas heterocíclicas [4]. No entanto, as tentativas de eliminação de dióxido de enxofre do 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrólo[1,2-*c*]tiazole **1.4a**, através de termólise a 300 °C e de fotólise, não evidenciaram a formação do anião metil azafulvénio **1.5a** (Esquema 1.3).



Esquema 1.3

Storr e colaboradores tentaram igualmente gerar estes sistemas dipolares conjugados via eliminação concertada de dióxido de enxofre de 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrólo[1,2-*c*]tiazóis com substituintes alquílicos e arílicos [5].

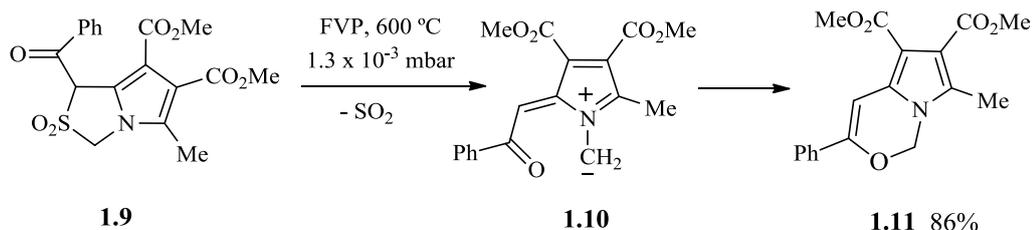
Estes autores estudaram a termólise das sulfonas **1.6a-b**, capazes de gerar aniões metil azafulvénio que pudessem ser interceptados em reacções intramoleculares durante o processo de termólise (Esquema 1.4).



A termólise dos 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis **1.6a** e **1.6b** conduziu à obtenção do *N*-vinilpirrole **1.8a** e *C*-vinilpirrole **1.8b**. A formação dos vinilpirróis foi explicada considerando a eliminação concertada de dióxido de enxofre e formação dos intermediários aniões metil azafulvénio, seguida de rearranjo através de migrações sigmatrópicas [1,8]H envolvendo o sistema de oito electrões  $\pi$  do 1,7-dipolo. Este exemplo representou a primeira evidência de formação de aniões metil azafulvénio e intercepção destes em reacções pericíclicas

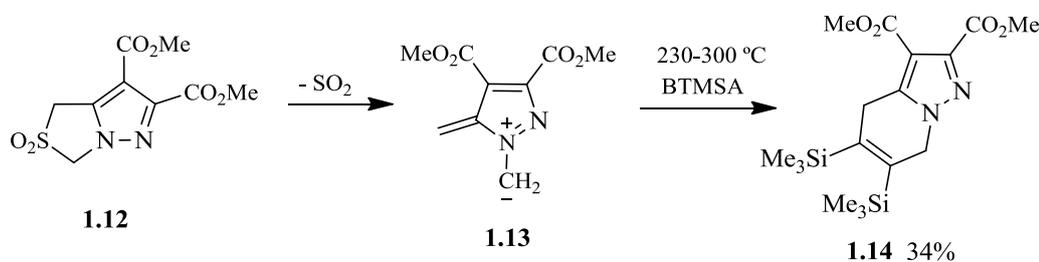
Para além das reacções intramoleculares, os autores fizeram também várias tentativas de interceptar estes dipolos com dipolarófilos em reacções de ciclo-adição. Contudo, as tentativas de interceptar o anião metil azafulvénio **1.5a** por ciclo-adição com dipolarófilos deficientes em electrões tais como metilvinilcetona, *N*-fenilmaleimida (NPM) ou acetileno dicarboxilato de dimetilo (DMAD) não levaram à formação dos ciclo-adtuctos correspondentes.

Apesar de não terem tido sucesso na síntese e intercepção de aniões metil azafulvénio conjugados com grupos arílicos, Storr e colaboradores tentaram gerar 1,7-dipolos conjugados com grupos carbonilo, de modo a obter sistemas dipolares com dez electrões  $\pi$  em que fosse possível a reacção de electrociclização envolvendo a ligação dupla heteronuclear. A termólise de 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **1.9** sob condições de pirólise rápida de vácuo (FVP) gerou o anião metil azafulvénio **1.10** que conduziu à obtenção de 1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazina **1.11** (Esquema 1.5). Este exemplo representou a primeira evidência de intercepção via electrociclização envolvendo os dez electrões  $\pi$  do ileto azometino conjugado **1.10**.



**Esquema 1.5**

O primeiro exemplo de síntese e intercepção de um anião metil diazafulvênio foi também descrito por Storr e colaboradores [5]. A metodologia sintética utilizada para gerar este sistema dipolar foi análoga à dos aniões metil azafulvênio, e envolveu a eliminação térmica de dióxido de enxofre do 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **1.12** (Esquema 1.6).



**Esquema 1.6**

O aquecimento da sulfona **1.12** em refluxo de 1,2,4-triclorobenzeno ou em tubo selado, na presença de NPM ou DMAD, dipolarófilos deficientes em electrões, não conduziu ao isolamento de quaisquer ciclo-adiuctos. Contudo com bis(trimetilsilil)acetileno (BTMSA), dipolarófilo rico em electrões, foi possível a intercepção destes sistemas dipolares conjugados em ciclo-adições [ $8\pi + 2\pi$ ]. Promovendo a reacção do 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazole **1.12** com BTMSA em refluxo de triclorobenzeno foi obtido a 4,7-di-hidro-pirazolo[1,5-*a*]piridina **1.14** via ciclo-adição do 1,7-dipolo **1.13** (Esquema 1.6).

O estudo da reactividade de sistemas de metil aza- e diazafulvênio é um dos interesses do grupo de investigação de Química Orgânica [1-3,6-10]. O trabalho já desenvolvido permitiu demonstrar que estes sistemas dipolares podem ser gerados através dos métodos convencionais, termólise em solução e tubo selado, ou sob condições de FVP e sob irradiação de micro-ondas.

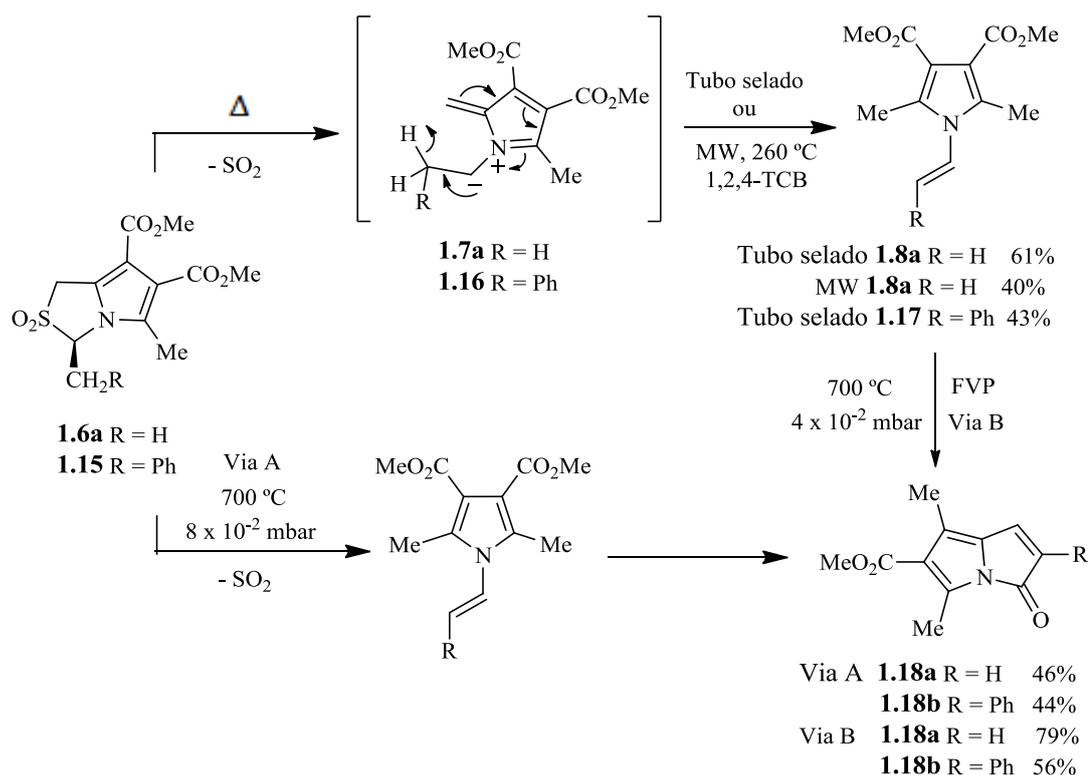
Os primeiros estudos realizados neste grupo demonstraram que o aniões metil azafulvênio, gerados por eliminação térmica de dióxido de enxofre de 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis, são importantes intermediários para a síntese de compostos heterocíclicos (Esquema 1.7). Os 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis contendo um grupo do tipo  $\text{CH}_2\text{R}$  na posição 3 conduzem

à obtenção de *N*-vinilpirróis em condições de tubo selado. A síntese deste heterociclo resulta da eliminação térmica de SO<sub>2</sub> da sulfona **1.6a** dando o anião metil azafulvénio **1.7a** seguido por uma migração sigmatrópica [1,8]H, tal como descrito por Storr e colaboradores. Sob condições de FVP, a pressão mais elevada do que a utilizada por Storr e colaboradores, estas sulfonas conduzem à obtenção de sistemas de anéis fundidos com o pirrole, 1,3-dimetil-5-oxo-5*H*-pirrolizina-2-carboxilato de metilo **1.18**. A síntese eficiente destes heterocíclicos foi também conseguida através de FVP dos *N*-vinilpirróis **1.8a** e **1.17**, confirmando que os vinilpirróis são intermediários na síntese dos compostos **1.18** [1].

A pirólise rápida de vácuo é uma técnica de termólise em fase gasosa particularmente indicada para a síntese e isolamento de intermediários reactivos. Uma das vantagens desta técnica relativamente à termólise em solução é a baixa concentração de substrato na zona quente, o que faz com que as moléculas individuais estejam em fase gasosa, isoladas do precursor e dos produtos. Esta característica torna a FVP uma técnica importante para as reacções intramoleculares como por exemplo as reacções pericíclicas.

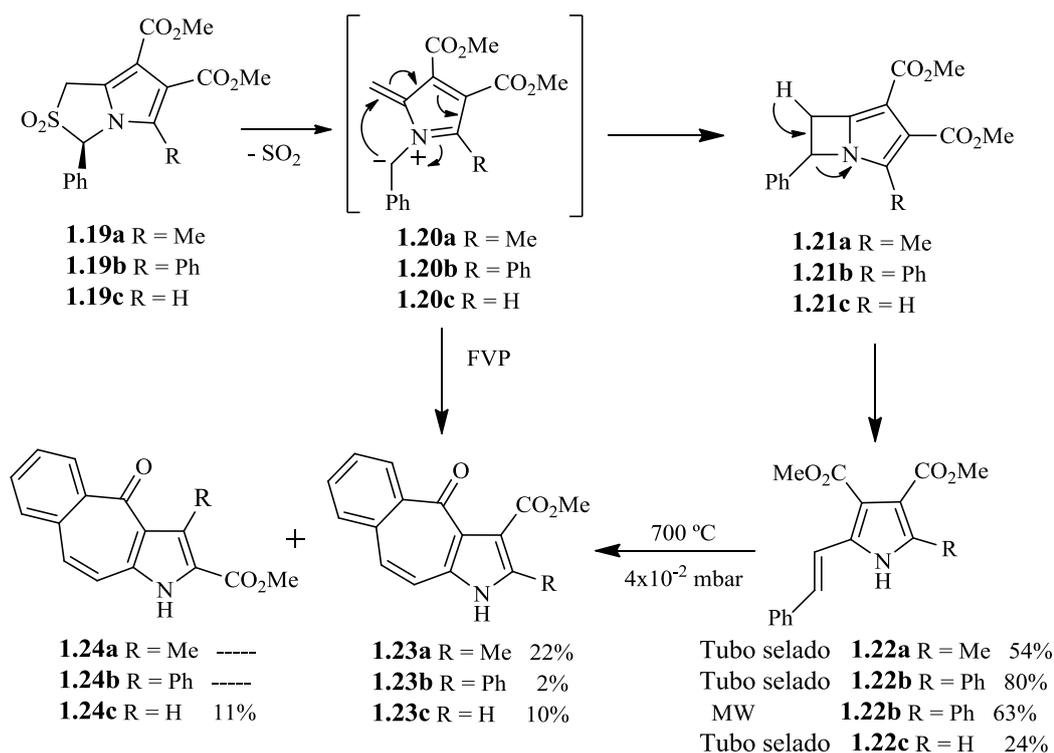
Os trabalhos já realizados no nosso grupo de investigação demonstraram que os aniões metil aza- e diazafulvénio também podem ser gerados por irradiação de micro-ondas [6]. A utilidade sintética da utilização de energia de micro-ondas em síntese orgânica tem aumentado consideravelmente nos últimos anos. Esta fonte de energia não convencional é capaz de reduzir os tempos de reacção química, aumentar a eficiência e, em alguns casos pode levar a um resultado diferente quando comparado com o aquecimento convencional.

A reacção de 3-metil-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **1.6a** em 1,2,4-triclorobenzeno sob irradiação de micro-ondas a 260 °C durante 20 minutos levou à formação do correspondente *N*-vinilpirrole **1.8a** (Esquema 1.7).



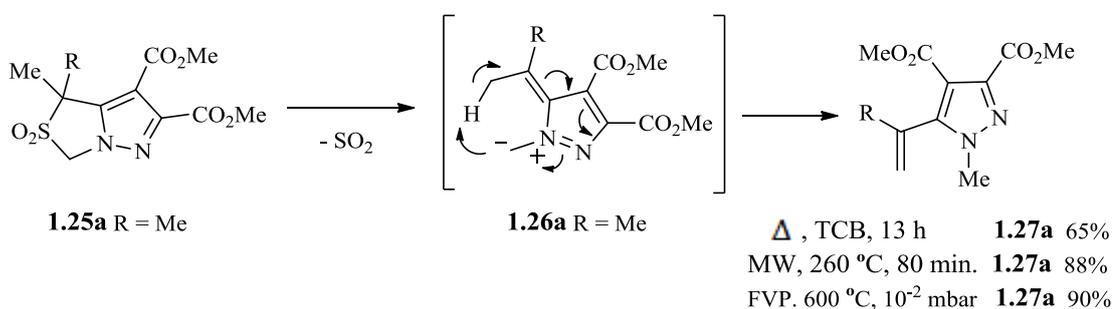
**Esquema 1.7**

Quando os 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis possuem o grupo fenilo na posição 3 observa-se uma reactividade diferente. Os aniões metil azafulvénio **1.20** gerados a partir de 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis **1.19** sofrem electrociclização-1,7 seguida de abertura de anel conduzindo à formação dos *C*-vinilpirróis **1.22**. O vinilpirrole **1.22b** pode também ser obtido por irradiação de micro-ondas a 260 °C da sulfona **1.19b** durante 10 minutos. Em condições de FVP os 4-oxo-1,4-di-hidro-1-azabenzof[*f*]azulenos **1.23** podem ser obtidos a partir de 2,2-dioxo-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis **1.19**. Os vinilpirróis **1.22** sob condições de FVP, são convertidos 4-oxo-1,4-di-hidro-1-azabenzof[*f*]azulenos **1.23**, o que demonstra que são intermediários na síntese dos compostos **1.23** (Esquema 1.8) [1,6].



**Esquema 1.8**

Os aniões metil diazafulvênio contendo grupos metilo em C-1 podem igualmente ser gerados através de termólise em solução, sob condições FVP e por irradiação de micro-ondas (Esquema 1.9) [2,6,7]. A termólise de 1-metil-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazole **1.25a** conduziu à obtenção o *C*-vinilpirazole **1.27a** via migração sigmatrópica [1,8]H do anião metil diazafulvênio substituído nas posições 4 e 5 com grupos metoxicarbonilo **1.26a**. Os resultados mostram que a termólise sob condições de micro-ondas e FVP é uma estratégia bastante eficiente para gerar os aniões metil diazafulvênio via migração sigmatrópica[1,8]H.

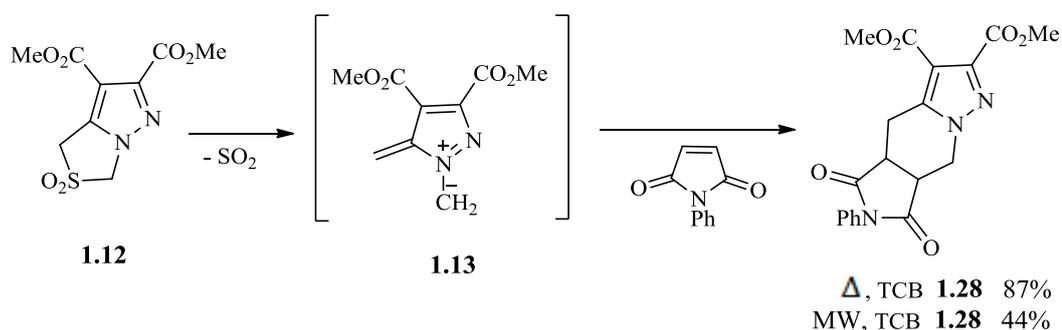


**Esquema 1.9**

Como referido anteriormente no esquema 1.6, o anião metil diazafulvênio **1.13** intercepta com BTMSA, dipolarófilo rico em electrões. No entanto com dipolarófilos deficientes em

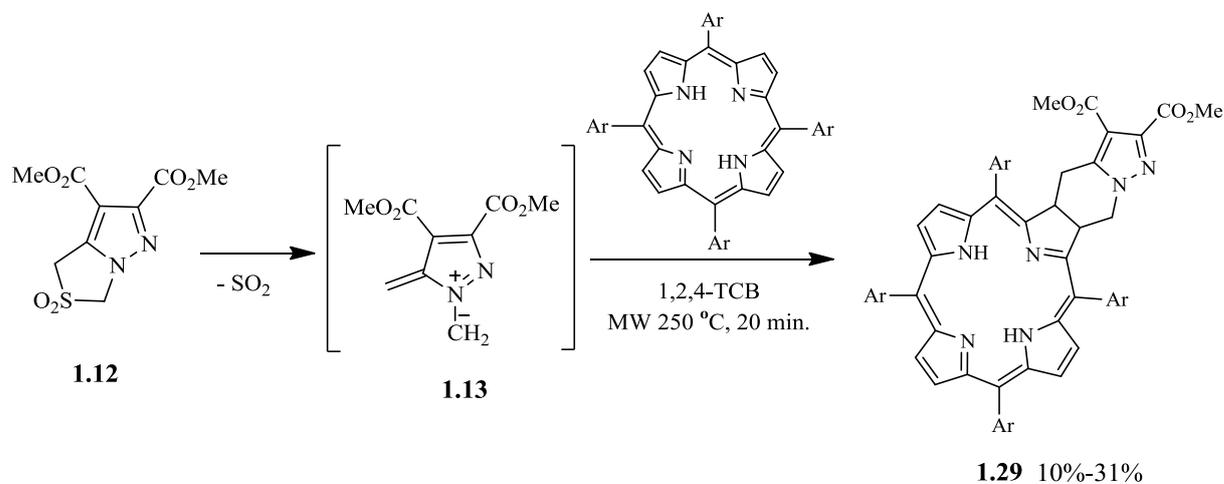
electrões os autores referem que não foi possível a intercepção destes sistemas dipolares em ciclo-adições [5].

No grupo de Química Orgânica foi demonstrado que os aniões metil diazafulvénio podem participar em ciclo-adições  $[8\pi + 2\pi]$  com dipolarófilos deficientes em electrões [2, 7, 8]. Por exemplo, a termólise de 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo-[1,5-*c*]tiazole **1.12** na presença de NPM em refluxo de TCB ou sob irradiação de micro-ondas conduz à formação do anião metil diazafulvénio **1.13**, que participa na ciclo-adição 1,7-dipolar dando o correspondente ciclo-ducto **1.28** (Esquema 1.10).



**Esquema 1.10**

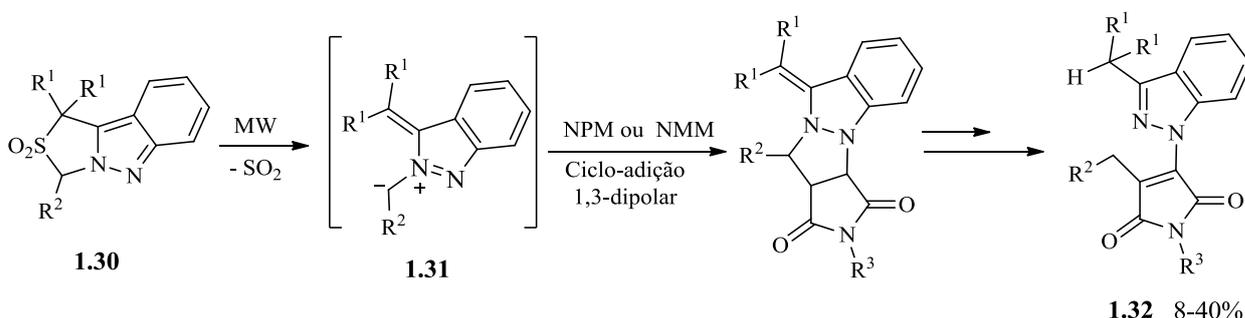
Também é possível interceptar os aniões metil diazafulvénio com porfirinas e clorinas através de ciclo-adições  $[8\pi+2\pi]$  sob condições de micro-ondas [3]. A ciclo-adição 1,7-dipolar de *meso*-tetrakis(aril)porfirinaa com o anião metil diazafulvénio **1.13** permite a preparação de várias clorinas **1.29**, compostos de grande importância em Química Medicinal (Esquema 1.11).



**Esquema 1.11**

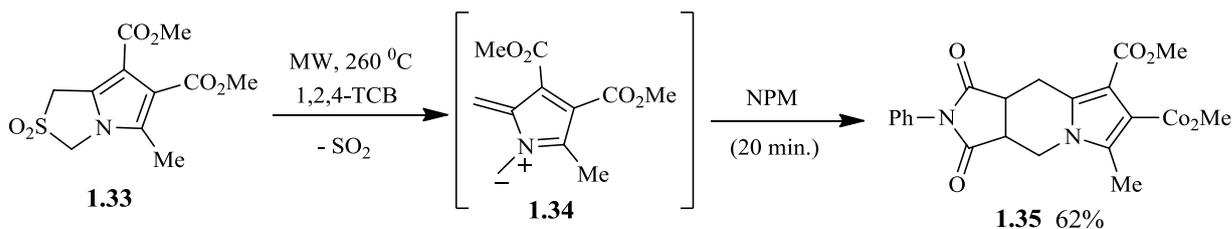
Recentemente foi descrita a síntese e a intercepção de uma nova classe de derivados aniões metil benzo-2,3-diazafulvénio **1.31** [3]. Estes sistemas dipolares comportam-se como 1,3-dipolos na presença de maleimidas *N*-substituídas em contraste com a reactividade previamente observada para os aniões metil diazafulvénio substituídos nas posições 4 e 5 com o grupo metoxycarbonilo, que participam exclusivamente em ciclo-adições 1,7-dipolar.

Os aniões metil benzo-2,3-diazafulvénio **1.31**, gerados a partir das sulfonas **1.30** sob irradiação de micro-ondas, são convertidos nos compostos heterocíclicos **1.32** em presença de maleimidas *N*-substituídas via ciclo-adição 1,3-dipolar (Esquema 1.12).



Os estudos já realizados demonstram que os aniões metil azafulvénio são menos reactivos do que os aniões metil diazafulvénio. Anteriormente não foi evidenciado a intercepção via ciclo-adições  $[8\pi+2\pi]$ , em condições de aquecimento convencional ou tubo selado, dos aniões metil azafulvénio substituídos nas posições 4 e 5 com o grupo metoxycarbonilo com dipolarófilos [5].

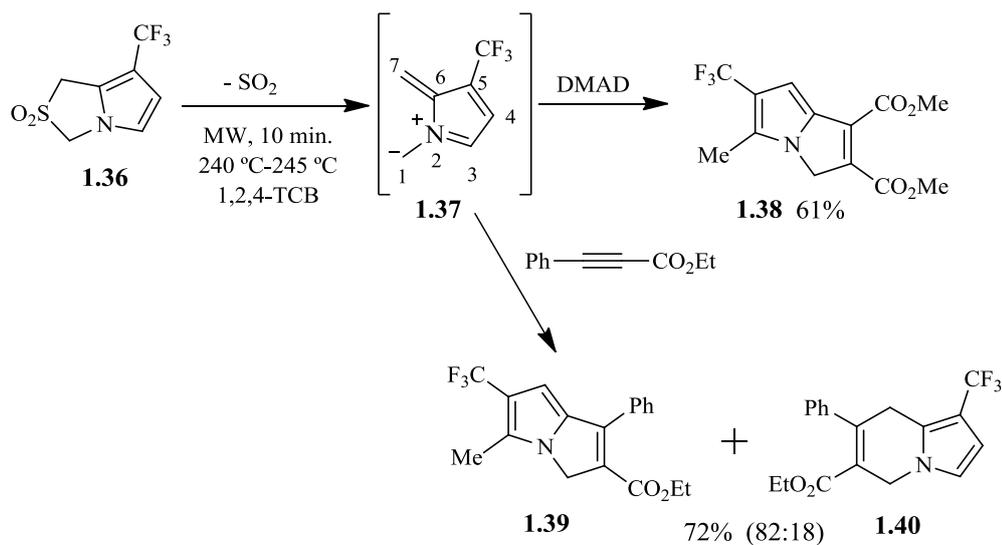
No entanto, promovendo a geração de aniões metil azafulvénio em presença de dipolarófilos e em condições de irradiação de micro-ondas obtém-se os correspondentes 1,8-ciclo-aductos. O anião metil azafulvénio **1.34**, gerado a partir de 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **1.33**, em presença de *N*-fenilmaleimida leva à formação do ciclo-aducto **1.35** com bom rendimento. Neste caso, o intermediário **1.34**, não substituído nas posições 1 e 7, não pode sofrer migração sigmatrópica [1,8]H observada para os aniões metil azafulvénio **1.7a** e **1.16** verificando-se que não há formação competitiva de *N*-vinilpirrole (Esquema 1.13).



Esquema 1.13

Outra classe de aniões metil azafulvénio, os aniões metil 5- trifluorometilazafulvénio, podem ser gerados quer por termólise em solução ou irradiação de micro-ondas e interceptados em reacções de ciclo-adição dipolar na presença de dipolarófilos. No entanto, estes sistemas dipolares mostram um comportamento químico um pouco diferente podendo participar em ciclo-adições 1,3- e 1,7-dipolares [6,10].

Por irradiação de micro-ondas em 1,2,4-triclorobenzeno, a sulfona **1.36** é convertida no anião 5-trifluorometil azafulvénio **1.37** (Esquema 1.14). Observou-se que este actua como 1,3-dipolo na presença de alguns dipolarófilos. O anião 5-trifluorometil azafulvénio reage com DMAD levando à formação do correspondente produto da ciclo-adição 1,3-dipolar **1.36** com rendimento de 61 %. A reacção do anião metil azafulvénio **1.37** com 3-fenilpropiolato de etilo conduziu à obtenção de uma mistura de ciclo-aductos, **1.39** e **1.40**, resultantes da adição-1,3 e adição-1,7, respectivamente. Deste modo, verifica-se que o intermediário reactivo **1.37** pode ser interceptado por dipolarófilos deficientes em electrões actuando como 1,3-dipolo ou 1,7-dipolo.



Esquema 1.14

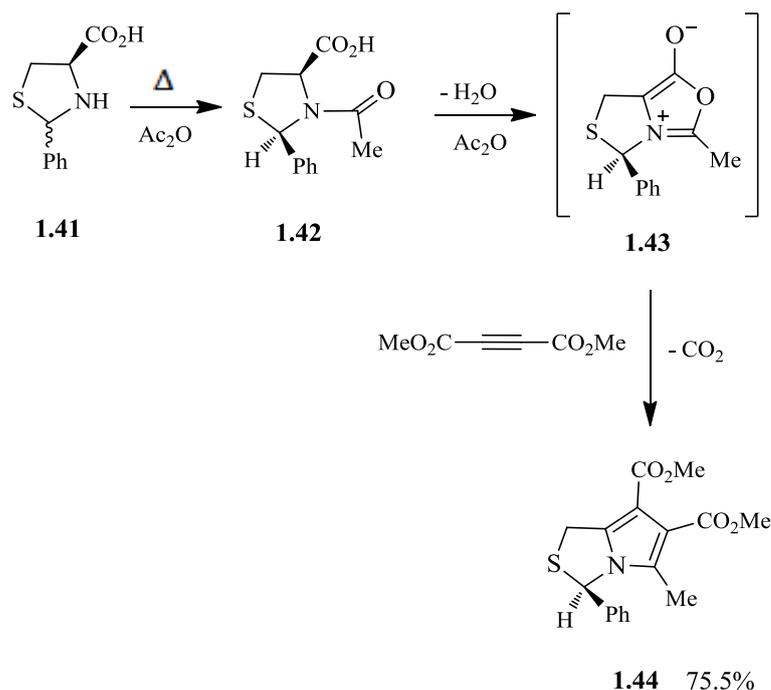
## 1.2 Síntese de pirrolo[1,2-*c*]tiazóis

A ciclo-adição 1,3-dipolar é um importante método de síntese de compostos heterocíclicos de cinco membros. Esta envolve a adição de um 1,3-dipolo, sistema de quatro electrões  $\pi$  deslocalizados por três átomos, em que pelo menos um é um heteroátomo, a um dipolarófilo. O dipolarófilo possui dois electrões  $\pi$  provenientes de ligações duplas ou triplas, contendo ou não heteroátomos.

A reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar pode ser do tipo intermolecular ou intramolecular. Na reacção de ciclo-adição intermolecular, o dipolarófilo e o 1,3-dipolo são moléculas diferentes. Esta reacção leva à formação de apenas um novo anel. Quando o dipolarófilo e o 1,3-dipolo fazem parte da mesma molécula a ciclo-adição é do tipo intramolecular e leva à formação de um sistema bicíclico.

Os 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis, precursores dos aniões metil aza- e diazafulvénio, podem ser preparados via reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar de espécies mesoiónicas 5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*c*]oxazol-4-*io*-1-olatos.

Um exemplo da reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar intermolecular é a síntese do 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **1.44** a partir do ácido 2-fenil-tiazolidina-4-carboxílico (**1.41**) (Esquema 1.15) [11]. O aquecimento de uma mistura de diastereoisómeros (2*R*,4*R*) e (2*S*,4*R*) da tiazolidina **1.41** com anidrido acético conduz à formação diastereoselectiva da tiazolidina acetilada **1.42**. Esta sofre desidratação conduzindo à formação *in situ* do sistema mesoiónico 5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*c*]oxazol-4-*io*-1-olato **1.43** que actua como 1,3-dipolo. A reacção com o dipolarófilo DMAD gera o ciclo-aducto correspondente que por eliminação de dióxido de carbono conduz à obtenção do composto 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **1.44** com configuração absoluta *R*. Na ciclo-adição verifica-se que o centro quiral C-4 da tiazolidina desaparece mas a configuração absoluta do centro quiral C-2 (C-3 no composto **1.44**) é retida.



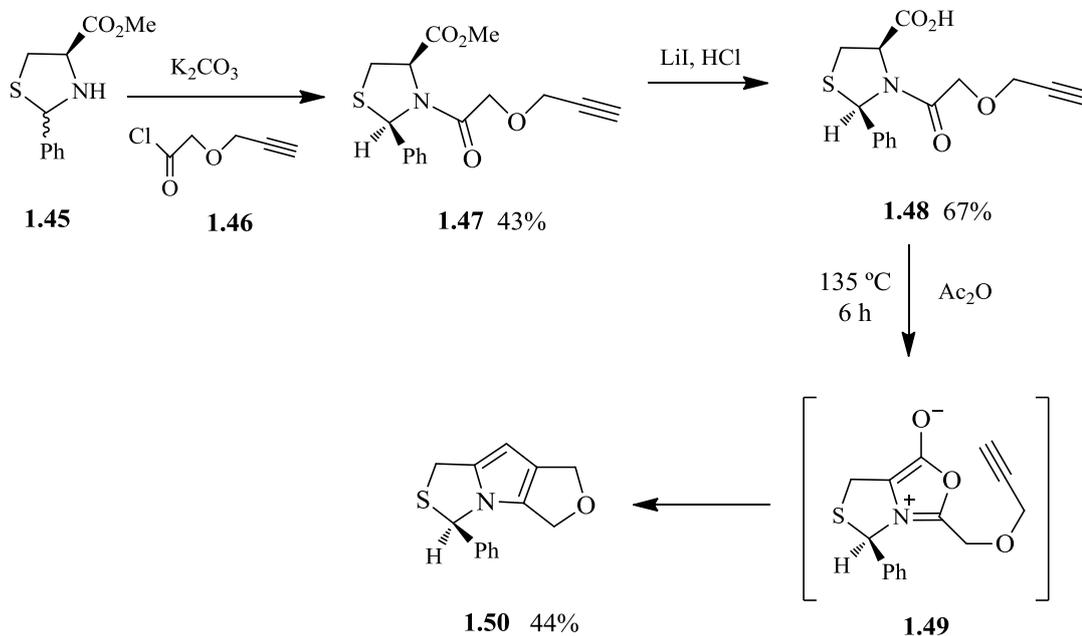
**Esquema 1.15**

## 1.2.1 Reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar intramolecular de *5H,7H*-tiazolo[3,4-*c*]oxazol-4-*io*-1-olatos

O estudo da reactividade de *5H,7H*-tiazolo[3,4-*c*]oxazol-4-*io*-1-olatos contendo dipolarófilos internos permitiu ao Grupo de Química Orgânica descrever os primeiros exemplos de ciclo-adição 1,3-dipolar intramolecular deste tipo de dipolos [12].

Para a síntese de *5H,7H*-tiazolo[3,4-*c*]oxazol-4-*io*-1-olato **1.47** foi preparado o ácido prop-2-iniloxiacético através da reacção de álcool propargílico com ácido cloroacético. A reacção deste ácido acetilénico com cloreto de tionilo conduz à formação do cloreto de ácido **1.44**, que é usado para acilar a mistura de diastereoisómeros de 2-feniltiazolidina-4-carboxilato de metilo (**1.43**). As condições de reacção utilizadas permitem a obtenção diastereosselectiva da tiazolidina acilada **1.47**. A conversão do éster ao ácido realizada com iodeto de lítio e posterior tratamento com ácido clorídrico conduz à obtenção da tiazolidina **1.48** com rendimento de 67%. O aquecimento da *N*-aciltiazolidina **1.48** em refluxo de anidrido acético durante 6 horas gera a espécie mesoiónica **1.49** que participa na reacção de ciclo-adição intramolecular com o dipolarófilo interno para dar, após eliminação de dióxido de carbono, o 3,7-dihidro-1*H*-

furo[3',4':4,5]pirrolo[1,2-*c*]tiazole **1.50** com rendimento de 44% (Esquema 1.16). Esta metodologia permitiu a síntese de uma série de 3,7-di-hidro-1*H*-furo[3',4':4,5]pirrolo[1,2-*c*]tiazóis quirais com configuração absoluta *R*.



**Esquema 1.16**

O plano de trabalho que deu origem a esta tese tinha como objectivo o estudo da reactividade de novos aniões metil azafulvénio, sistemas dipolares de oito electrões  $\pi$ , em reacções intramoleculares e intermoleculares. Pretendia-se que estes intermediários reactivos gerados a partir de 6,6-dioxo-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazóis possam participar em ciclo-adições e migrações sigmatrópicas [1,8]H para a obtenção de novos vinil-1*H*-furo[3,4-*b*]pirróis e heterocíclicos fundidos com o sistema furo[3,4-*b*]pirrole.

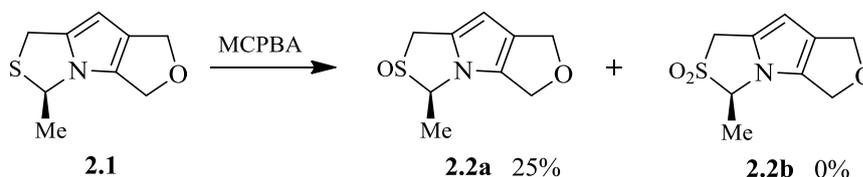
# Capítulo 2

## Resultados e Discussão

### 2.1 Introdução

Neste capítulo são apresentadas as sínteses de 6,6-dioxo-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazóis, potenciais precursores dos novos aniões metil azafulvénio, e o estudo da reactividade química destes intermediários.

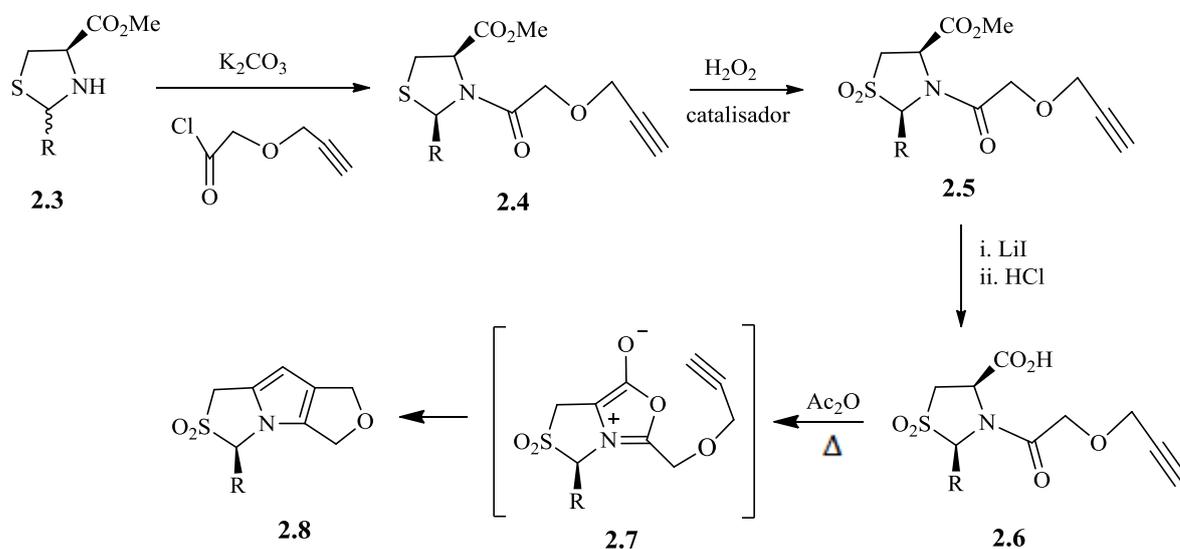
Nos estudos realizados previamente neste grupo de investigação, as tentativas de preparação de 6,6-dioxo-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazóis foram realizadas sempre através da oxidação de 3,7-di-hidro-1*H*-furo[3',4':4,5]pirrolo[1,2-*c*]tiazóis. No entanto, a oxidação dos 3,7-di-hidro-1*H*-furo[3',4':4,5]pirrolo[1,2-*c*]tiazóis (por exemplo o composto **2.1**) com MCPBA apenas levou à formação dos sulfóxidos (**2.2a**) com rendimentos moderados sem evidência de formação da sulfonas pretendidas (**2.2b**) (Esquema 2.1) [12]. Efectuando a reacção catalítica com peróxido de hidrogénio houve evidência da formação do sulfóxido **2.2a**, contudo o prolongamento do tempo de reacção apenas conduziu à degradação da mistura reaccional.



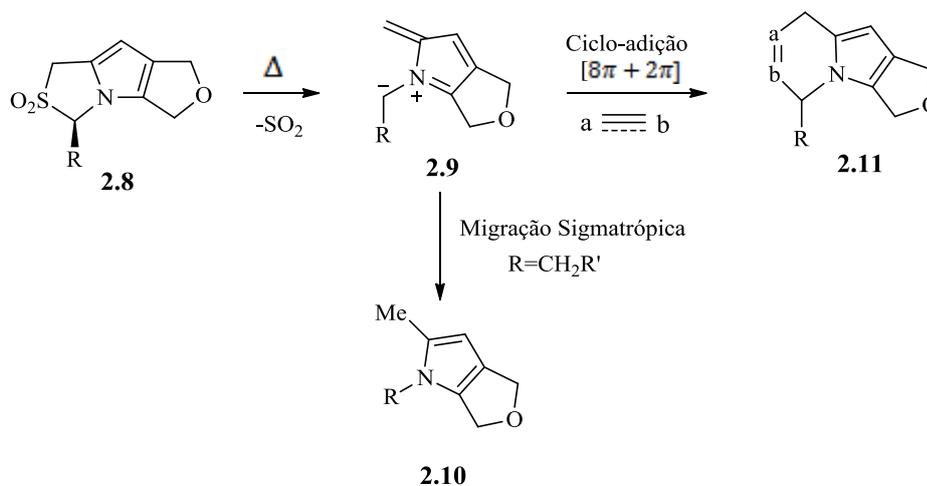
Esquema 2.1

Como alternativa para a síntese de 5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazóis pretende-se utilizar a metodologia sintética descrita no esquema 2.2. Partindo da tiazolidina **2.3** como mistura (2*R*,4*R*) e (2*S*,4*R*) pretende-se efectuar a acilação com o cloreto de ácido que conduzirá à síntese diastereosselectiva da tiazolidina **2.4**. A oxidação da *N*-aciltiazolidina será realizada com peróxido de hidrogénio, para prevenir oxidar a ligação tripla, que levará à obtenção da sulfona **2.5**. A conversão do éster metílico a ácido carboxílico será efectuada com iodeto de lítio seguida de tratamento com ácido clorídrico que conduzirá à formação do composto **2.4**. Com o aquecimento a 110 °C da tiazolidina **2.6** em anidrido acético pretende-se gerar a espécie

mesoiónica **2.7** que participa na ciclo-adição intramolecular para dar o 6,6-dioxo-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazole pretendido **2.8** (Esquema 2.1).

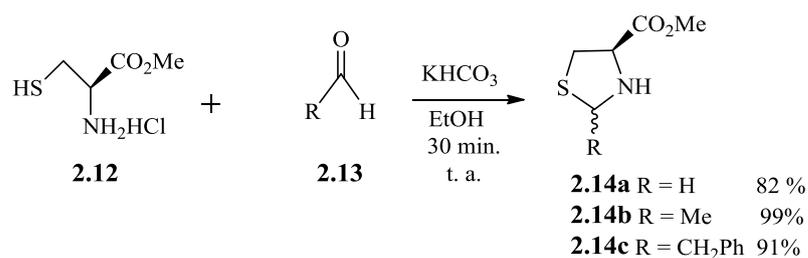


Os 6,6-dioxo-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazóis **2.8** serão usados para a geração dos intermediários reactivos, os aniões metil azafulvénio com a estrutura geral **2.9**. O estudo da reactividade química destes 1,7-dipolos foi direccionado tendo como objectivo encontrar novas vias sintéticas para a obtenção vinil-1*H*-furo[3,4-*b*]pirróis **2.10** e furo[3,4-*b*]indolizinas **2.11** (Esquema 2.3).



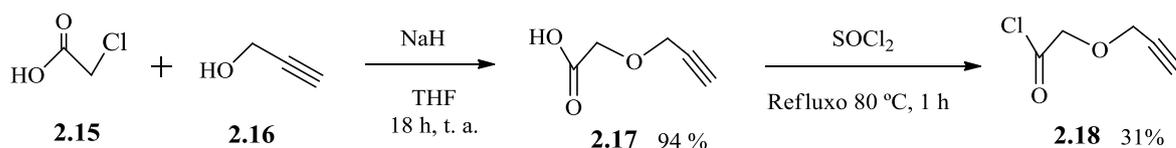
## 2.2 Síntese de 6,6-dioxo-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazóis

O trabalho teve início com a síntese dos tiazolidina-4-carboxilatos de metilo **2.14** por reacção de hidrocloreto de éster metílico de *L*-cisteína **2.12** com o aldeído correspondente **2.13** (Esquema 2.4) [13]. As reacções foram realizadas à temperatura ambiente e permitiram a obtenção das tiazolidinas **2.14** como mistura de diastereoisómeros (*2R,4R*) e (*2S,4R*) com rendimentos elevados.



Esquema 2.4

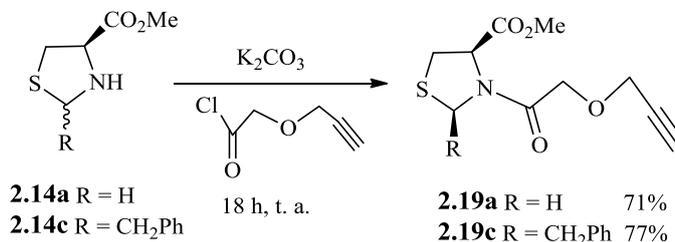
O ácido prop-2-iniloxiacético **2.17** foi preparado através da reacção do ácido cloroacético (**2.15**) com o álcool propargílico (**2.16**) com rendimento elevado. Efectuando a reacção do ácido prop-2-iniloxiacético com cloreto de tionilo obtém-se o cloreto de ácido **2.18** com rendimento de 31% (Esquema 2.5).



Esquema 2.5

De seguida procedeu-se à *N*-acilação das tiazolidinas **2.14a** e **2.14c** com o cloreto de ácido acetilénico **2.18**. A reacção efectuada à temperatura ambiente durante 18 horas, na presença de carbonato de potássio, conduz à obtenção das tiazolidinas **2.19** com bom rendimento (Esquema 2.6). Este composto permitirá gerar a correspondente espécie mesoiónica contendo um dipolarófilo interno. A reacção de acilação é diastereosselectiva, ou seja a acilação com o cloreto de ácido **2.18** conduz à obtenção exclusiva do diastereoisómero (*2R,4R*) da tiazolidina *N*-acilada **2.19c**. Em trabalhos já desenvolvidos neste grupo de investigação foi confirmada a configuração absoluta (*2R,4R*) por comparação do espectro de RMN protónico com analogias da literatura. O

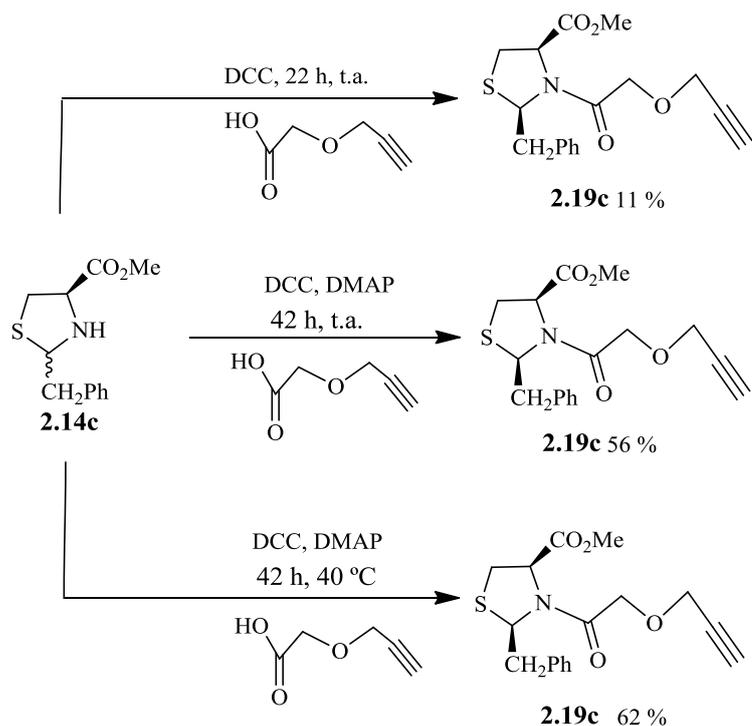
espectro de RMN protónico de tiazolidinas *N*-aciladas à temperatura ambiente têm um aspecto complexo, devido à existência de isómeros rotacionais mas a temperaturas superiores à ambiente o espectro é simplificado [14].



**Esquema 2.6**

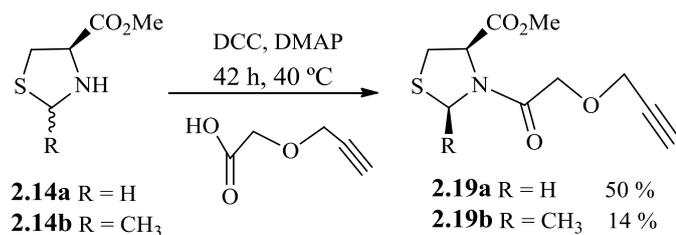
O baixo rendimento da síntese do cloreto ácido levou a optar por outra estratégia de acilação. Assim efectuou-se a *N*-acilação da tiazolidina **2.14c** com o ácido acetilénico **2.17** utilizando *N,N'*-diciclo-hexil-carbodiimida (DCC), como agente de acoplamento [15]. A reacção à temperatura ambiente e durante 22 horas conduziu à formação do composto **2.19c** com rendimento de 11%, e recuperação de algum material de partida (Esquema 2.7). Como a reacção não foi completa, as condições de reacção foram alteradas prolongando-se o tempo de reacção para 42 horas e utilizando um catalisador, a 4-(dimetilamino)piridina (DMAP). Nestas condições obteve-se o composto **2.19c** com rendimento de 56% e foi recuperado algum reagente. Aumentando a temperatura de reacção para 40 °C, a *N*-aciltiazolidina **2.19c** foi obtida com rendimento de 62% e consumo de todo o reagente.

Com as condições da reacção optimizadas, procedeu-se à acilação das tiazolidinas **2.14a** e **2.14b** (Esquema 2.8). Partindo da tiazolidina **2.14a** e efectuando a acilação nas condições anteriores obteve-se a tiazolidina *N*-acilada **2.19a** com rendimento de 50%. Enquanto que a acilação da tiazolidina substituída na posição 2 com o grupo metilo conduziu à formação da tiazolidina *N*-acilada **2.19b** com baixo rendimento devido à possibilidade de degradação de reagente de partida.



**Esquema 2.7**

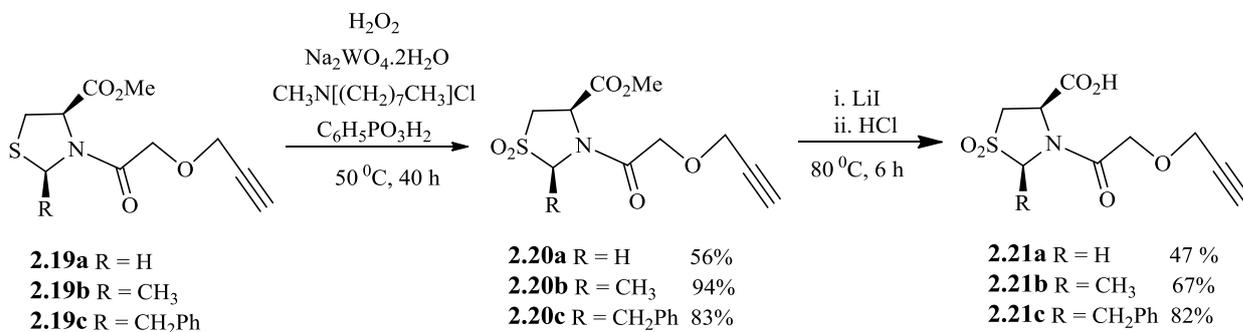
O espectro RMN  $^1\text{H}$  da tiazolidina acilada **2.19c** obtida nestas condições de acilação foi comparado com o espectro da tiazolidina **2.19c** obtida através da acilação nas condições descritas no esquema 2.6. Verificou-se que os espectros são iguais o que leva a concluir que a acilação efectuada nas novas condições também é diastereosselectiva.



**Esquema 2.8**

Posteriormente efectuou-se a oxidação das *N*-aciltiazolidinas-4-carboxilatos de metilo **2.19** por reacção catalítica com peróxido de hidrogénio (Esquema 2.9). As sulfonas oxidadas **2.20** foram obtidas com bons rendimentos verificando-se que não houve evidência da formação de sulfóxidos, o que permitiu concluir que a metodologia sintética descrita no esquema 2.2 foi eficiente.

As 1,1-dioxo-tiazolidinas-4-carboxilatos de metilo **2.20** foram convertidas nos correspondentes ácidos carboxílicos **2.21** por reacção com iodeto de lítio seguida de tratamento com ácido clorídrico (Esquema 2.9).



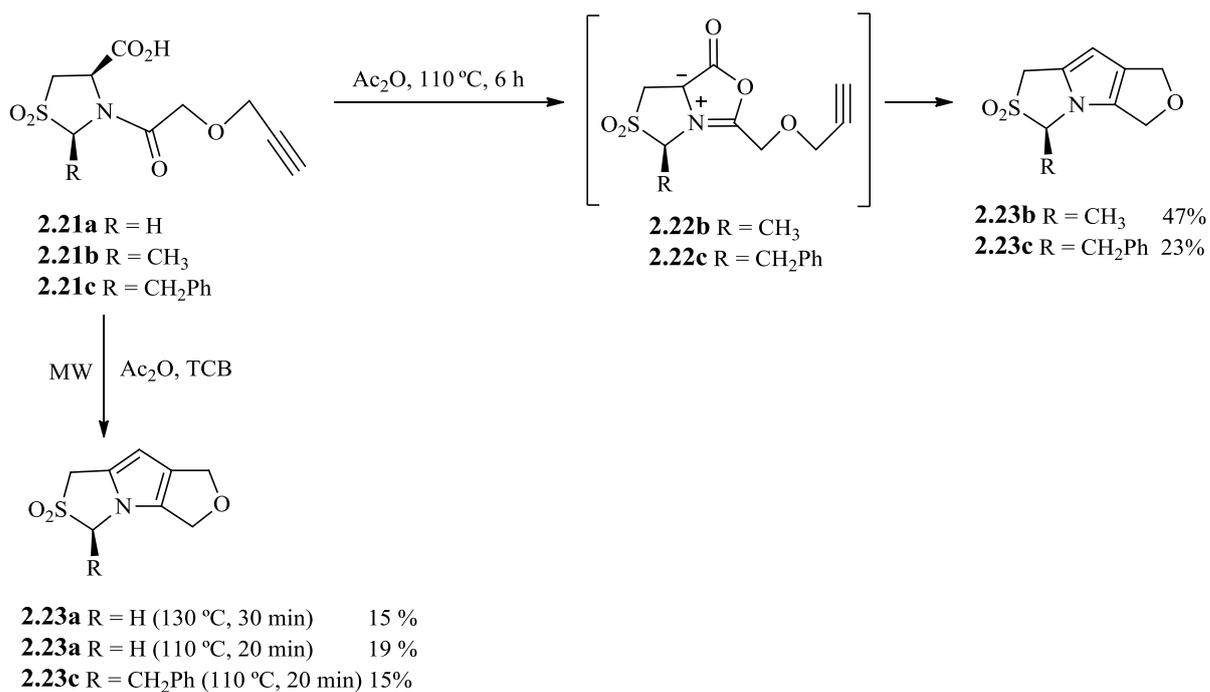
**Esquema 2.9**

Com o objectivo de sintetizar as sulfonas heterocíclicas procedeu-se à reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar intramolecular dos compostos **2.21**, mediante aquecimento em anidrido acético. Nestas condições as espécies mesoiónicas 5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*c*][1,3]oxazol-4-*io*-1-olatos **2.22** contendo um dipolarófilo interno são geradas *in situ*.

As reacções de ciclo-adição dos compostos **2.21b** e **2.21c** foram efectuadas mediante aquecimento a 110 °C durante 6 horas, tendo conduzido à obtenção das sulfonas **2.23b** e **2.23c** com rendimentos de 47% e 23%, respectivamente (Esquema 2.10).

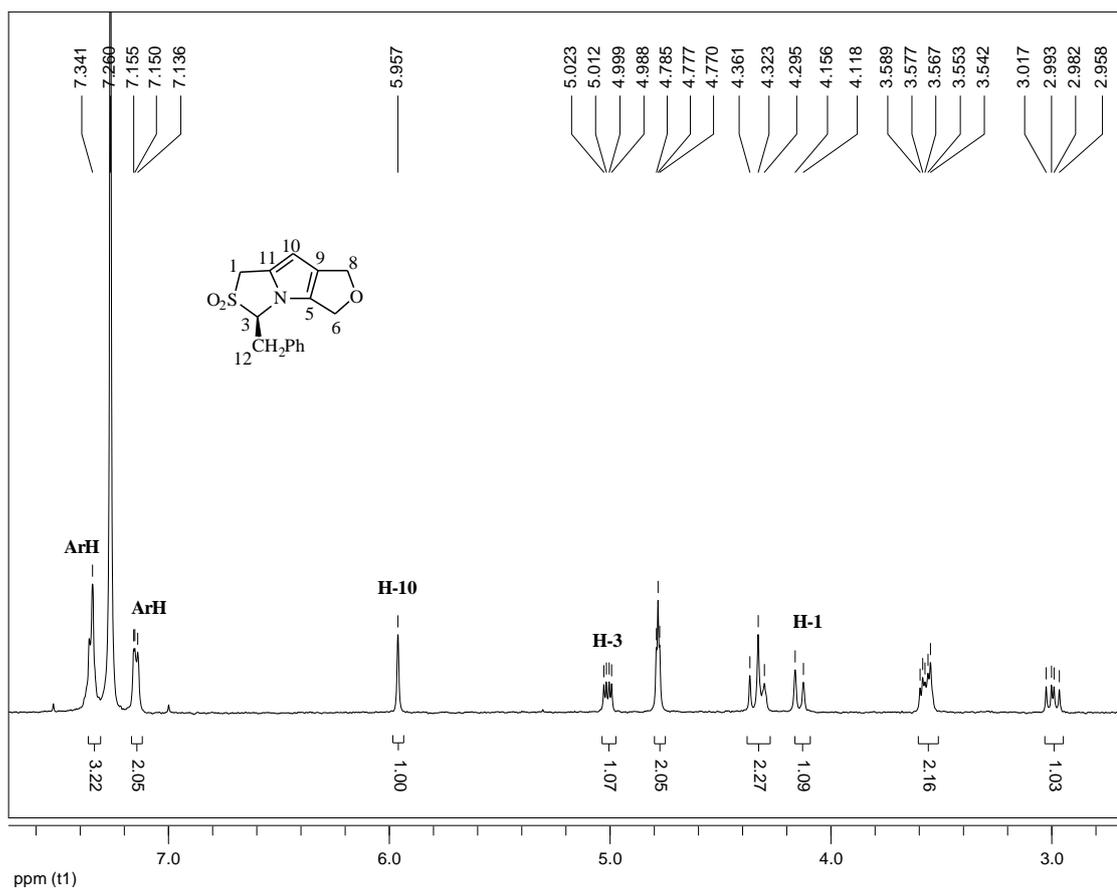
De modo a melhorar o rendimento da ciclo-adição intramolecular do ácido carboxílico **2.21c**, a reacção de ciclo-adição foi efectuada sob irradiação de micro-ondas a 110 °C durante 20 minutos, o que levou à formação da sulfona **2.23c** com rendimento de 15%. Este resultado mostra que esta reacção é mais eficiente utilizando aquecimento convencional.

Em condições de micro-ondas, a 130 °C durante 30 minutos, a ciclo-adição 1,3-dipolar do composto **2.21a** conduz à obtenção de 6,6-dioxo-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.23a** com rendimento de 15%. No entanto, a sulfona **2.23a** pode também ser gerada em micro-ondas a 110 °C durante 20 minutos.



### Esquema 2.10

A estrutura do composto **2.23c** foi confirmada por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C). No espectro de RMN <sup>1</sup>H podemos identificar os sinais correspondentes aos prótons metilênicos H-1a e H-1b do anel da tiazolidina que constituem um sistema AB. Os sinais surgem como dubletos a 4.14 e 4.31 ppm. Este último encontra-se sobreposto com o sinal (multipletto) de um dos prótons do anel furano. O sinal correspondente ao próton H-3 surge a 5.00 ppm como um duplo dubleto devido ao acoplamento com os prótons H-12. A 5.96 ppm podemos identificar um singuleto correspondente ao próton H-10. Os cinco prótons aromáticos do grupo fenilo surgem como dois multipletos, 7.14-7.15 e 7.34-7.36 ppm, de intensidades 2 e 3, respectivamente (Figura 1).



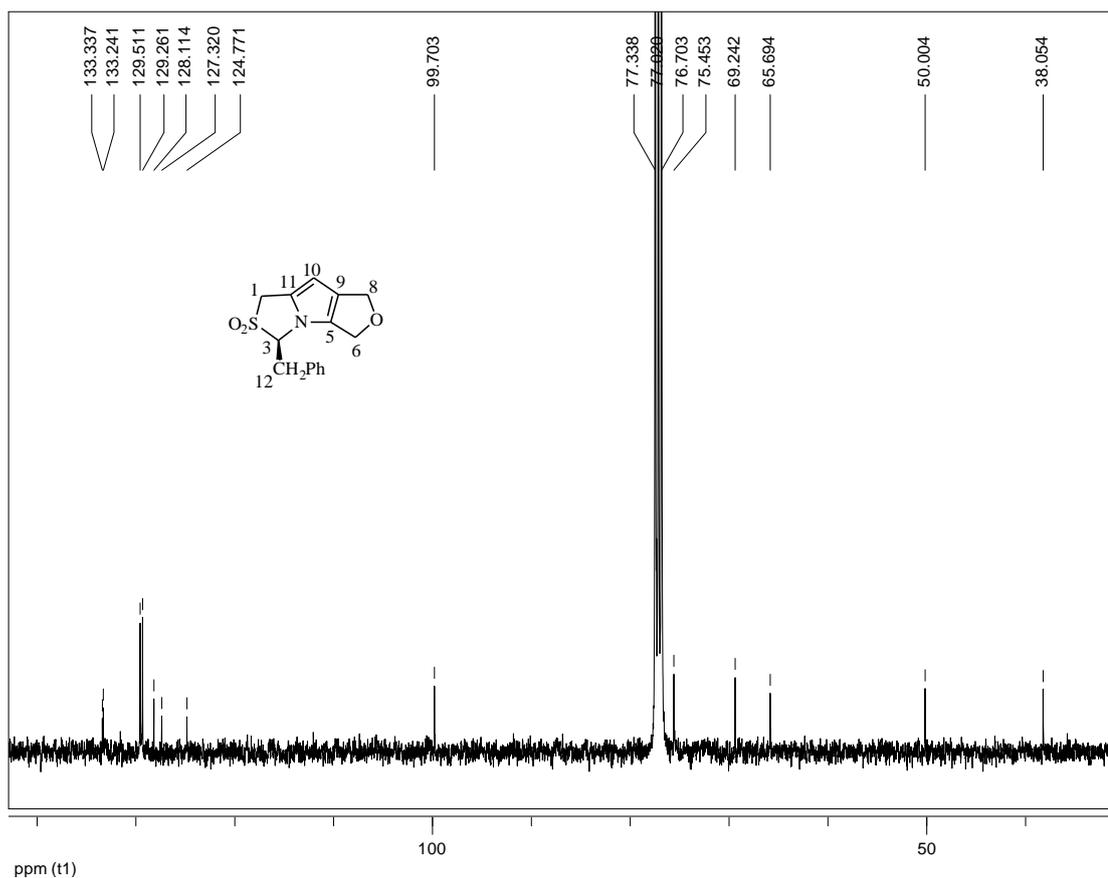
**Figura 1** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de (2*R*,4*R*)-7-benzil-6,6-dioxo-1,3-di-hidro-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.23c**.

O espectro RMN  $^{13}\text{C}$  está representado na figura 2 e os valores dos desvios químicos dos carbonos estão indicados na tabela 1.

**Tabela 1** – Valores de desvios químicos (ppm) do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de (2*R*,4*R*)-7-benzil-6,6-dioxo-1,3-di-hidro-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.23c**.

C	RMN $^{13}\text{C}$
C-12	38.05
C-1	50.00
C-8	65.69
C-6	69.24
C-3	75.45
C-10	99.70

<sup>a</sup>Os desvios químicos dos carbonos do sistema aromático do pirrolo, com exceção de C-10, e do fenilo não foram incluídos.



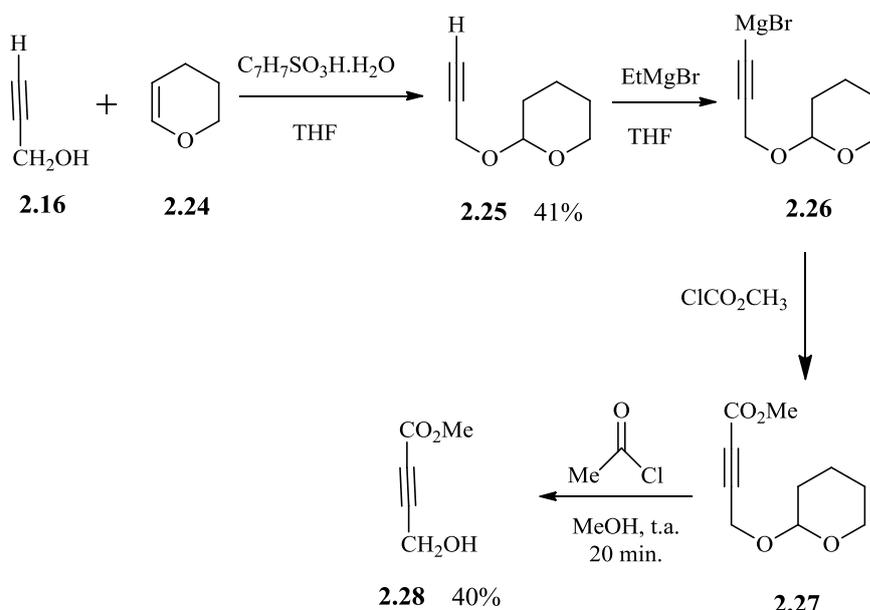
**Figura 2** - Espectro de RMN <sup>13</sup>C de (2*R*,4*R*)-7-benzil-6,6-dioxo-1,3-di-hidro-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.23c**.

Com o objectivo de melhorar a eficiência da reacção de ciclo-adicção intramolecular decidiu-se tentar introduzir um grupo atractor de electrões na ligação tripla do ácido acetilénico **2.17**. Desta forma, com a introdução de um grupo deficiente em electrões pretendíamos activar o dipolarófilo interno para a reacção intramolecular e melhorar o rendimento da reacção de ciclo-adicção. Por outro lado, a introdução deste grupo atractor de electrões permitiria aumentar a reactividade do anião metil azafulvénio melhorando a eficiência da reacção pericíclica.

Neste sentido foi preparado o metil 4-hidroxi-2-butanoato (**2.28**) de acordo com um procedimento descrito na literatura [16]. A reacção do álcool propargílico (**2.16**) com o dihidropirano **2.24** na presença do ácido *p*-toluenossulfónico permitiu obter o tetra-hidropiranyl derivado do álcool propargílico **2.25** com rendimento de 41%. Seguidamente procedeu-se à reacção deste com o brometo de etilmagnésio que levou à formação do composto protegido **2.26** que reagiu com o clorofornato de metilo formando-se o composto **2.27** (Esquema 2.11). Para se fazer a desprotecção dissolveu-se o composto **2.27** em metanol seco e adicionou-se a resina

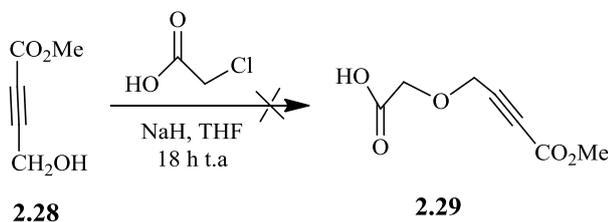
Dowex 50 deixando a mistura em agitação durante 1.5 horas à temperatura de 25 °C. Contudo, não foi possível obter o álcool desprotegido.

A desprotecção foi conseguida utilizando o cloreto de acetilo, segundo um procedimento geral descrito na literatura [17], obtendo-se o metil 4-hidroxi-2-butanoato **2.28** com rendimento de 40% (Esquema 2.11).



**Esquema 2.11**

Alguns ensaios preliminares foram realizados para sintetizar o ácido acetilénico **2.29**. A reacção do ácido cloroacético com o álcool **2.28** conduziu apenas à recuperação do reagente de partida (Esquema 2.12). No entanto, a optimização desta reacção permitirá a obtenção do composto **2.29**.



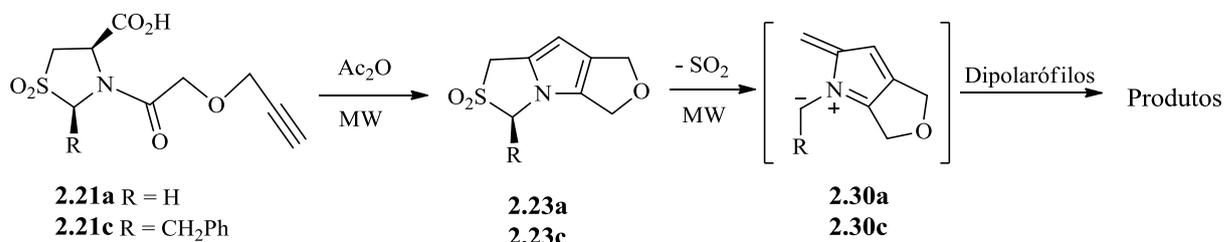
**Esquema 2.12**

## 2.3 Síntese e Reactividade dos aniões metil azafulvénio

Um dos objectivos deste trabalho foi a síntese e reactividade de aniões metil azafulvénio que podem ser gerados sob condições de micro-ondas e FVP.

De modo a estudar a reactividade do anião metil azafulvénio **2.30c** na presença de dipolarófilos, efectuou-se a termólise da sulfona **2.23c** em 1,2,4-triclorobenzeno na presença de *N*-fenilmaleimida sob condições de micro-ondas durante 15 minutos e à temperatura de 220 °C. Observou-se que não houve formação do ciclo-aducto esperado. Seguidamente, fez-se outro ensaio utilizando mais quantidade de dipolarófilo e alterando o tempo de reacção para 20 minutos no entanto não foi novamente possível observar a formação de qualquer produto.

Como os rendimentos das reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar dos compostos **2.21** foram baixos (Esquema 2.10), optou-se por uma metodologia alternativa para a síntese dos aniões metil azafulvénio **2.30**. Esta consistiu na realização da reacção de ciclo-adição em micro-ondas logo seguida da termólise da sulfona gerada *in situ*. Para isso fez-se reagir o ácido **2.21c** com anidrido acético sob irradiação de micro-ondas para formar o composto **2.23c**. Seguidamente, a mistura reaccional foi novamente irradiada sob micro-ondas a uma temperatura superior na presença de dipolarófilos. Os vários ensaios efectuados estão indicados na tabela 2.



Esquema 2.13

**Tabela 2** – Condições de reacção e produtos referentes ao Esquema 2.13.

Composto de partida	Dipolarófilo (eq.)	Temperatura, tempo de reacção	Produtos
<b>2.30c</b>	NPM (1.5)	220 °C, 15 min	-----
<b>2.30c</b>	DMAD (1.5)	220 °C, 20 min	<sup>a</sup>
<b>2.30c</b>	DMAD (2)	220 °C, 20 min	<sup>a</sup>
<b>2.30c</b>	Propiolato de metilo (2)	220 °C, 20 min	-----
<b>2.30c</b>	BTMSA (1.5)	220 °C, 20 min	-----
<b>2.30a</b>	NPM (1.5)	220 °C, 15 min	-----
<b>2.30a</b>	NPM (1.5)	240 °C, 10 min	-----
<b>2.30a</b>	DMAD (1.5)	240 °C, 10 min	-----

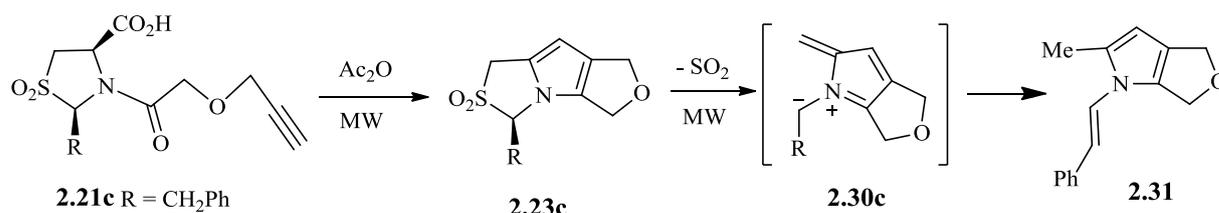
<sup>a</sup> Houve evidência de formação de um ciclo-adiucto.

As tentativas de interceptar os anião metil azafulvénio **2.30a** e **2.30c** com dipolarófilos deficientes em electrões (*N*-fenilmaleimida e acetileno de dicarboxilato de dimetilo) e ricos em electrões (bis(trimetilsilil)acetileno) não conduziram à obtenção de qualquer produto da reacção de ciclo-adição. Apenas na reacção do anião metil azafulvénio **2.30c** com DMAD houve evidência de formação de um ciclo-adiucto. Contudo não foi possível esclarecer a estrutura do composto por ressonância magnética nuclear nem através dos espectros bidimensionais de correlação heteronuclear, HMBC e HMQC e GC-MS.

Os resultados obtidos demonstram que os aniões metil azafulvénio **2.30a** e **2.30c** são pouco reactivos. Este resultado confirma que a presença de grupos atractores de electrões parece ser crucial para a activação destes dipolos. Anteriormente foi ilustrado que os aniões metil azafulvénio substituídos nas posições 4 e 5 com o grupo metoxicarbonilo **1.34** (Esquema 1.13) são mais reactivos.

Também se utilizou a mesma metodologia de formação dos aniões metil azafulvénio na ausência de dipolarófilos via reacção de ciclo-adição seguida de migração sigmatrópica (Tabela 3).

**Tabela 3** – Reacção de ciclo-adição seguida de migração sigmatrópica.

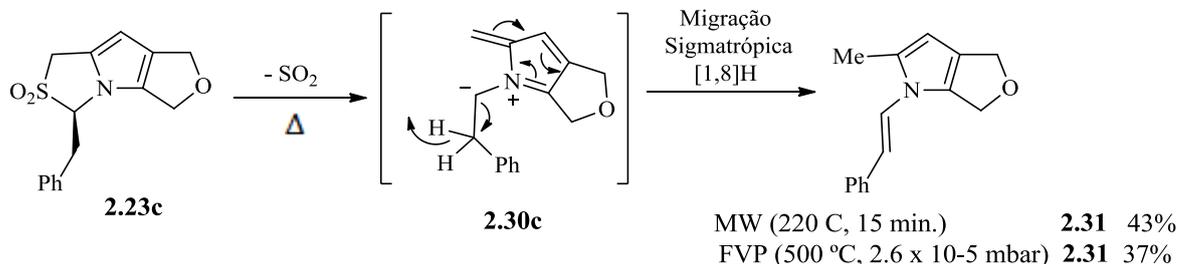


Composto de partida	Condições de reacção <sup>a</sup>	Produtos	Rendimento
<b>2.21c</b>	110 °C, 10 min., 1 equiv. Ac <sub>2</sub> O	-----	-----
<b>2.21c</b>	130 °C, 10 min., 1 equiv. Ac <sub>2</sub> O	-----	-----
<b>2.21c</b>	130 °C, 10 min., 2 equiv. Ac <sub>2</sub> O + 220 °C, 15 min.	<b>2.23c</b>	<sup>b</sup>
		<b>2.31</b>	<sup>c</sup>
<b>2.21c</b>	130 °C, 40 min., 2 equiv. Ac <sub>2</sub> O + 220 °C, 15 min.	<b>2.31</b>	11%
<b>2.21c</b>	130 °C, 30 min., 2 equiv. Ac <sub>2</sub> O + 220 °C, 20 min.	<b>2.31</b>	7%

<sup>a</sup>Solvente: 1,2,4-triclorobenzeno; <sup>b</sup> Não isolado, confirmada a sua formação com controlo por TLC; <sup>c</sup> Não quantificado devido à reacção não ter sido completa.

A termólise de 7-benzil-6,6-dioxo-1,3-di-hidro-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazóis (**2.23c**) em 1,2,4-triclorobenzeno em micro-ondas durante 10 minutos à temperatura de 200 °C conduziu à formação do *N*-vinilpirrole **2.31** com recuperação de composto de partida. Aumentando a temperatura de reacção para 220 °C durante 10 minutos observou-se que a reacção foi novamente incompleta. Repetiu-se a mesma reacção a 220 °C durante 15 minutos obtendo-se o *N*-vinilpirrole **2.31** com rendimento de 43% (Esquema 2.14). A síntese deste composto resulta da eliminação de dióxido de enxofre da sulfona **2.23c**, formando-se o anião metil azafulvénio **2.30c** que sofre migração sigmatrópica [1,8]H. Este rearranjo sigmatrópico envolve a migração de uma ligação  $\sigma$  adjacente a uma estrutura electrónica  $\pi$  e ocorre num só passo, uma vez que não envolve a formação de intermediários, mas só um estado de transição [18]. Também se realizou a mesma reacção em condições FVP (500 °C,  $2.6 \times 10^{-5}$  mbar) obtendo-se o composto **2.31** com rendimento de 37% (Esquema 2.14). Verifica-se que os valores dos rendimentos obtidos para a migração sigmatrópica do anião metil azafulvénio **2.30c** em condições de micro-ondas e em FVP são próximos.

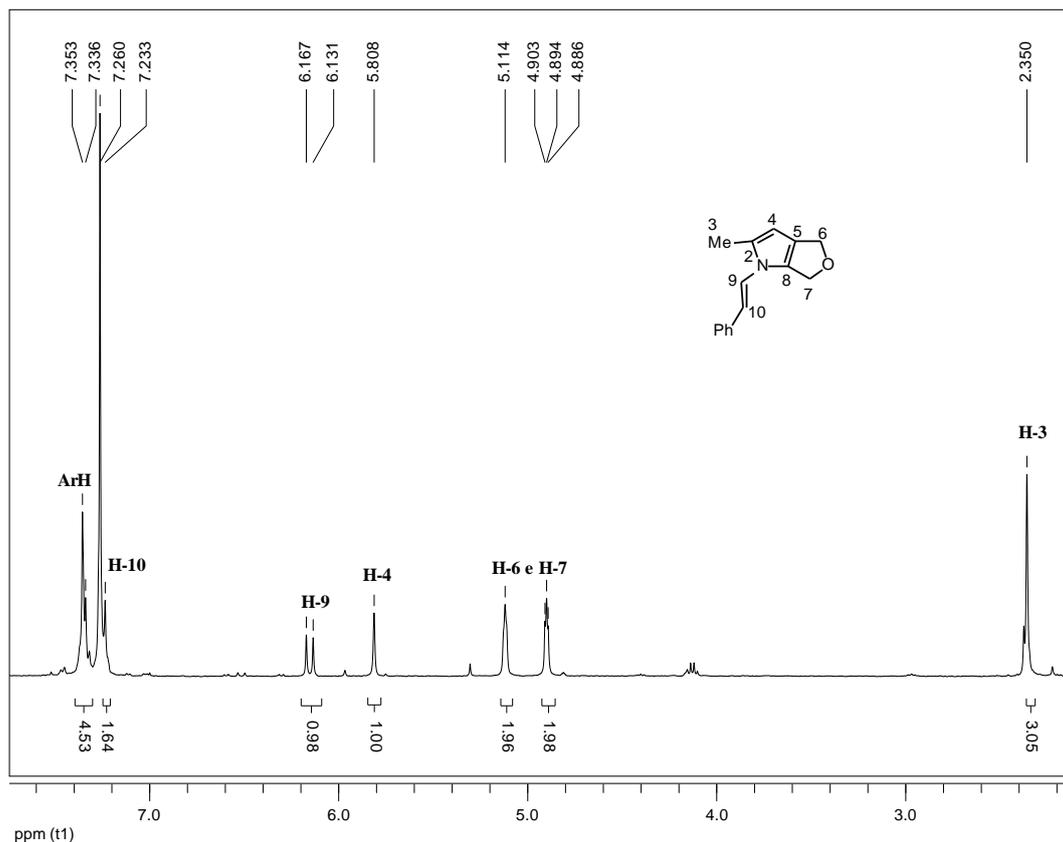
A termólise da sulfona contendo um grupo metilo na posição 7 (**2.23b**) nas mesmas condições de FVP não conduziu à formação do produto esperado resultante da migração sigmatrópica [1,8]H.



### Esquema 2.14

Os resultados alcançados permitiram mostrar que a metodologia alternativa leva à formação do 1-estiril-2-metil-4,6-di-hidro-1*H*-furo[3,4-*b*]pirrole (**2.31**) num só passo, evitando o isolamento da sulfona **2.23c**, com rendimento de 11%. Neste caso, a quantidade de solvente e o tempo de reacção é menor o que torna o processo mais rentável. Enquanto as condições de reacção utilizadas anteriormente envolvem a reacção de síntese da sulfona **2.23c** a partir do ácido **2.21c** e posterior migração sigmatrópica do anião metil azefulvénio **2.30c** conduzindo à obtenção do *N*-vinilpirrole **2.31** com rendimento global de 10%.

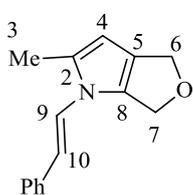
A estrutura do composto **2.31** foi confirmada por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C). No espectro de RMN <sup>1</sup>H podemos identificar o sinal correspondente aos protões do grupo metilo H-3 que surge como singuleto a 2.35 ppm. Os protões do anel furano surgem como pseudo-triplete e singuleto a 4.89 e 5.11 ppm, respectivamente. A 5.81 ppm podemos identificar um singuleto correspondente ao protão H-4. Os sinais correspondentes aos protões H-9 e H-10 surgem a 6.15 e 7.23-7.26 ppm como dubleto e multiplete, respectivamente. Os cinco protões aromáticos surgem como multiplete a 7.34-7.35 ppm (Figura 3).



**Figura 3** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 1-estiril-2-metil-4,6-di-hidro-1*H*-furo[3,4-*b*]pirrole **2.31**.

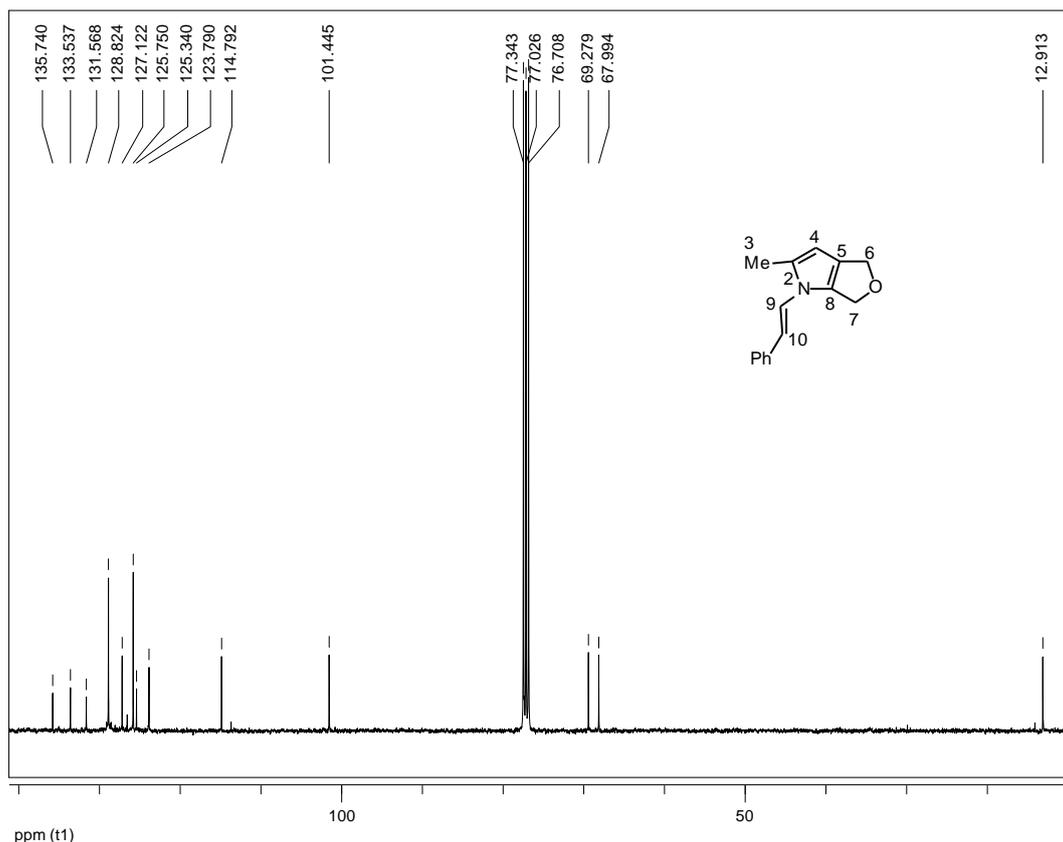
O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2.31** está representado na figura 4 e valores dos desvios químicos dos carbonos estão indicados na tabela 4.

**Tabela 4** – Valores de desvios químicos (ppm) do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de 1-estiril-2-metil-4,6-di-hidro-1*H*-furo[3,4-*b*]pirrole **2.31**.



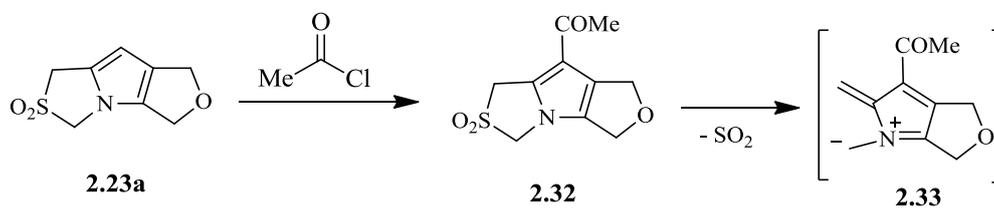
C	RMN $^{13}\text{C}$
C-3	12.91
C-6	67.99
C-7	69.28
C-4	101.44

<sup>a</sup>Os desvios químicos dos carbonos do pirrole, do sistema aromático e C-9, C-10 não foram incluídos.



**Figura 4** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de 1-estiril-2-metil-4,6-di-hidro-1H-furo[3,4-b]pirrole **2.31**.

Futuramente, pretende-se introduzir um grupo atrator de electrões no pirrole (Esquema 2.15). Como teste preliminar, foi feita a tentativa de acilação da sulfona **2.23a** na presença de cloreto de acetilo e óxido de alumínio sob irradiação de micro-ondas, segundo um procedimento descrito na literatura [19]. Contudo, não se conseguiu sintetizar o composto pretendido **2.32**, precursor do anião metil azafulvénio **2.33**.



**Esquema 2.15**

Também se pretende sintetizar o ácido acetilénico **2.29** por reacção do ácido cloroacético com o álcool **2.28** já preparado. As tiazolidinas aciladas por reacção com o composto **2.29** deverão conduzir à construção do sistema tricíclico 1,3-di-hidro-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazole de forma mais eficiente permitindo aumentar a reactividade do anião metil azafulvénio. Deste modo, estes intermediários reactivos poderão interceptar eficientemente com dipolarófilos conduzindo à obtenção de novos heterocíclicos fundidos com o sistema furo[3,4-*b*]pirrole.

## Capítulo 3

### Conclusões

Neste trabalho pretendeu-se desenvolver métodos de síntese e reactividade de aniões metil azafulvénio. Demonstrámos que aniões metil azafulvénio podem ser gerados por eliminação térmica de dióxido de enxofre de 6,6-dioxo-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazóis.

A síntese destas sulfonas envolveu a *N*-acilação da tiazolidina-4-carboxilato de metilo não substituída na posição 2 e dos derivados contendo o grupo metilo e benzilo em C-2. A reacção de acilação foi realizada com o cloreto de ácido prop-2-iniloxiacético e carbonato de potássio, contudo, devido ao baixo rendimento da síntese do cloreto de ácido, optou-se por outras condições de acilação. Deste modo utilizou-se o ácido acetilénico, DCC como agente de acoplamento e DMAP como catalisador. Estas condições de reacção levaram à formação das tiazolidinas *N*-aciladas com rendimentos moderados. A oxidação catalítica destas com peróxido de hidrogénio conduziu à obtenção das correspondentes sulfonas, que por reacção com iodeto de lítio foram convertidas nos respectivos ácidos carboxílicos. A reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar intramolecular dos ácidos 1,1-dioxo-*N*-(prop-2-iniloxiacetil)-1,3-tiazolidina-4-carboxílicos em refluxo de anidrido acético conduziu à obtenção de 6,6-dioxo-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazóis.

Os aniões metil azafulvénio foram interceptados intramolecularmente em reacções pericíclicas, nomeadamente migrações sigmatrópicas [1,8]H. Com o objectivo estudar a reactividade destes dipolos em reacções de ciclo-adição procedeu-se à reacção dos aniões metil azafulvénio **2.24a** e **2.24c** na presença de dipolarófilos ricos e deficientes em electrões. Contudo não houve evidência de formação dos ciclo-aductos correspondentes.

Através do estudo realizado sobre a reactividade, na ausência de dipolarófilos, de 6,6-dioxo-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazóis foi possível obter a conversão de 7-benzil-6,6-dioxo-1,3-di-hidro-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazole no correspondente 1-estiril-2-metil-4,6-di-hidro-1*H*-furo[3,4-*b*]pirrole em condições de micro-ondas e FVP, com rendimentos de 43% e 37% respectivamente. No entanto, a reacção de 7-metil-6,6-dioxo-1,3-di-hidro-5*H*,7*H*-

furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazole em condições de micro-ondas e FVP não conduziu à formação do vinilpirrole esperado.

Como os rendimentos das reacções para construção do sistema tricíclico 1,3-di-hidro-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazole foram baixos optou-se por uma metodologia alternativa. Esta consistiu na síntese das sulfonas *in situ*, sob radiação de micro-ondas, seguida de eliminação de dióxido de enxofre para gerar os aniões metil azafulvénio. Esta estratégia de síntese permitiu melhorar o rendimento global (10%) das reacções levando à formação do 1-estiril-2-metil-4,6-di-hidro-1*H*-furo[3,4-*b*]pirrole com rendimento de 11%. Enquanto que utilizando as condições anteriores são necessários dois passos de reacção para obter o vinilpirrole, o que torna o processo mais dispendioso.

Para que a reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar e posteriormente a reacção pericíclica sejam mais eficientes, pretende-se introduzir um grupo atrator de electrões na ligação tripla do ácido prop-2-inoxiacético. Deste modo, o anião metil azafulvénio será mais reactivo e poderá participar eficientemente em ciclo-adições  $[8\pi + 2\pi]$  conduzindo a novos heterocíclicos fundidos com o sistema furo[3,4-*b*]pirrole.

# Capítulo 4

## Experimental

Neste capítulo serão descritos os procedimentos experimentais das sínteses efectuadas ao longo deste trabalho. A caracterização dos compostos foi efectuada através de ponto de fusão, espectroscopia de ressonância magnética nuclear protónica (RMN  $^1\text{H}$ ) e de carbono (RMN  $^{13}\text{C}$ ), espectroscopia de infravermelho (IV), espectrometria de massa de alta resolução (EMAR).

### 4.1 Aparelhagem utilizada

#### Pontos de fusão

Os pontos de fusão foram determinados num aparelho de ponto de fusão Falc pelo método de capilares de vidro abertos.

#### Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

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

O solvente utilizado foi clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ), excepto nos casos indicados; os valores dos desvios químicos são apresentados em ppm 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 (EMAR) foram obtidos num espectrómetro de massa VG Autospect M. Os métodos de ionização utilizados foram o impacto electrónico (IE) e ionização por *electrospray* no modo positivo (ES+).

#### Espectroscopia de infravermelho

Os espectros de infravermelho foram obtidos num espectrómetro Nicolet 6700 FTIR.

## **Cromatografia**

Nas reacções cuja evolução foi acompanhada por cromatografia em camada fina, utilizaram-se placas de sílica 60 F<sub>254</sub> em suporte de alumínio fornecida 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.

## **4.2 Solventes e Reagentes**

### **Acetato de etilo**

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

### **Diclorometano**

Foi refluxado na presença de cloreto de cálcio, durante 3 horas e em seguida destilado.

### **Éter etílico, Hexano, Tolueno e Tetra-hidrofurano**

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

### **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.

Todos os reagentes foram fornecidos pela Aldrich, Alfa Aesar e utilizados directamente, sem qualquer purificação adicional.

## **4.3 Procedimentos experimentais**

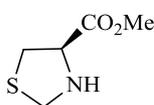
### **4.3.1 Síntese de 1,3-tiazolidina-4-carboxilatos de metilo**

#### Procedimento geral

Os 1,3-tiazolidina-4-carboxilatos de metilo foram preparados usando o procedimento geral descrito na literatura [13]. A uma solução de hidrocloreto de éster metílico de cisteína (3.4 g; 20.00 mmol) em água (15 mL) adicionar hidrogenocarbonato de potássio (2.0 g, 20.00 mmol) seguido de uma solução do aldeído apropriado (22.00 mmol) em etanol (15 mL). Agitar a

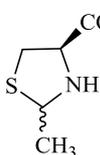
mistura reaccional à temperatura ambiente durante 30 min. Adicionar água e extrair com diclorometano. Secar a fase orgânica, filtrar e evaporar.

### 1,3-Tiazolidina-4-carboxilato de metilo 2.14a



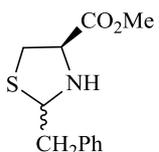
A tiazolidina foi purificada por cromatografia em coluna [acetato de etilo-hexano (1:2), acetato de etilo-hexano (1:1)], obtendo-se um óleo incolor (82%). RMN  $^1\text{H}$  2.90 (1H, dd,  $J = 6.4$  e  $8.4$  Hz, ABX), 3.26 (1H, dd,  $J = 5.6$  e  $8.4$  Hz, ABX), 3.80 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.87 (1H, pseudo-t,  $J = 6.0$  Hz, ABX), 4.14 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 4.39 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz).

### 2-Metil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo 2.14b



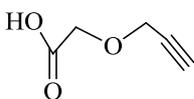
A tiazolidina foi purificada por cromatografia em coluna [acetato de etilo-hexano (1:2), acetato de etilo-hexano (1:1)], obtendo-se um óleo incolor (99%). O espectro de RMN  $^1\text{H}$  mostra a presença de dois diastereoisómeros (razão 69:41): (isómero maioritário) 1.61 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 2.25 (1H, sl, NH), 2.94 (1H, pseudo-t,  $J = 9.8$  Hz, ABX), 3.33-3.37 (1H, m, ABX), 3.79 (3H, s), 3.84-3.85 (1H, m, ABX), 4.58 (1H, sl, CHCH<sub>3</sub>); (isómero minoritário) 1.51 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 2.25 (1H, sl, NH), 3.11 (1H, dd,  $J = 6.0$  e  $10.4$  Hz, ABX); 3.33-3.37 (1H, m, ABX), 3.77 (3H, s), 4.20 (1H, pseudo-t,  $J = 6.6$  Hz, ABX); 4.78 (1H, q,  $J = 6.0$  Hz, CHCH<sub>3</sub>).

### 2-Benzil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo 2.14c



A tiazolidina foi purificada por cromatografia em coluna [acetato de etilo-hexano (1:1)] obtendo-se um óleo incolor (91%). O espectro de RMN  $^1\text{H}$  mostra a presença de dois diastereoisómeros (razão 59:41): 2.85-2.88 (1H, m), 3.04-3.07 (1H, m), 3.27-3.31 (2H, m), 3.76 e 3.77 (3H, 2 x s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.84 e 4.15 (1H, 2 x t,  $J = 3.8$  e  $J = 6.4$  Hz), 4.76 e 4.92 (1H, 2 x t,  $J = 6.0$  e  $J = 3.8$  Hz, CHBn), 7.26-7.29 (5H, m, ArH); RMN  $^{13}\text{C}$  37.7, 38.1, 41.5, 43.7, 52.5, 64.0, 65.2, 70.4, 71.6, 126.8, 126.9, 128.4, 128.6, 129.0, 129.4, 137.6, 137.9, 171.7, 172.1.

### 4.3.2 Síntese do ácido prop-2-iniloxiacético 2.17



O ácido prop-2-iniloxiacético foi preparado por reacção de álcool propargílico (10.0 mL; 0.17 mol) com ácido cloroacético (18.0 g; 0.19 mol) de acordo com um procedimento descrito na literatura [13]. RMN  $^1\text{H}$  2.52 (1H, t,  $J = 2.0$  Hz), 4.15 (2H, s), 4.33 (2H, d,  $J = 2.0$  Hz), 9.01 (1H, sl, CO<sub>2</sub>H).

### 4.3.3 Síntese de *N*-aciltiazolidina-4-carboxilatos de metilo

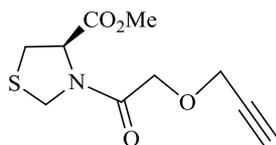
#### Procedimento 1

O produto foi preparado de acordo com um procedimento descrito na literatura [13]. Preparar uma solução de ácido prop-2-iniloxiacético **2.17** (10.0 g, 87.81 mmol) em cloreto de tionilo (47 mL). Refluxar 1h em atmosfera de azoto. Arrefecer à temperatura ambiente e evaporar o solvente. Adicionar tolueno ao resíduo e evaporar o solvente orgânico para obter o cloreto de ácido **2.18** que é utilizado directamente sem purificação. Dissolver a tiazolidina **2.14** (12.9 g, 87.81 mmol) em diclorometano (250 mL) e adicionar carbonato de potássio (18.2 g; 131.72 mmol). Seguidamente adicionar a solução de cloreto de ácido **2.18** em diclorometano (80 mL). Agitar a mistura 18 horas à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto. Adicionar água e extrair com diclorometano. Secar a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrar e evaporar o solvente.

#### Procedimento 2

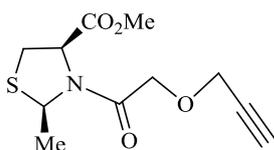
O produto foi preparado de acordo com um procedimento descrito na literatura [14]. A uma solução de ácido prop-2-iniloxiacético **2.17** (1.96 g; 17.20 mmol) em diclorometano seco (6,3 mL) adiciona-se a solução de DCC (3.55 g; 17.20 mmol) em diclorometano seco (13 mL) e DMAP (0.19 g; 1.56 mmol). Depois de 30 minutos de agitação a 0 °C, adicionar lentamente a solução de tiazolidina **2.14** (4.08; 17.20 mmol) em diclorometano seco (9 mL). Agitar a mistura reaccional durante 21 horas à temperatura de 40 °C. Adicionar mais um equivalente de ácido prop-2-iniloxiacético (1.96 g; 17.20 mmol) em diclorometano seco (6.3 mL), seguida de uma solução de DCC (3.55 g; 17.20 mmol) em diclorometano seco (13 mL) e DMAP (0.19 g; 1.56 mmol). Agitar a mistura reaccional durante 21 horas à temperatura de 40 °C. Filtrar o sólido e lavar com uma solução de HCl 0.5M, solução de NaHCO<sub>3</sub> a 4%, água e solução saturada de NaCl. Secar a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrar e evaporar o solvente.

#### ***N*-(prop-2-iniloxiacetil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo **2.19a****



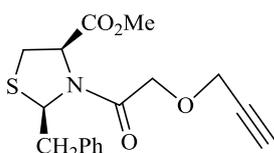
O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo-hexano (1:1) e acetato de etilo-hexano (2:1)] e foi obtido como um óleo (50%). RMN <sup>1</sup>H 2.49-2.50 (1H, m, C≡CH), 3.21-3.38 (2H, m, ABX), 3.77-3.79 (3H, m, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.04-4.23 (2H, m), 4.31 (2H,s), 4.54-4.83 (2H, m), 5.11-5.15 (1H, m, ABX); RMN <sup>13</sup>C 32.4, 32.7, 34.4, 34.7, 41.6, 47.9, 48.5, 48.9, 52.8, 52.9, 58.2, 58.5, 61.4, 61.7, 68.4, 69.6, 167.2, 170.1; EMAR (ESI) *m/z*: calculado para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>4</sub>S [M<sup>+</sup>] 244.0638, encontrado 244.0636.

## 2-Metil-*N*-(prop-2-iniloxiacetil)-tiazolidina-4-carboxilato de metilo **2.19b**



O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo-hexano (1:2)] e foi obtido como um óleo (14%). RMN  $^1\text{H}$  1.63 e 1.68 (2 x d,  $J = 6.0$  e  $J = 6.0$  Hz), 2.50 e 2.52 (2 x s,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 3.31-3.36 (2H, m), 3.80 e 3.83 (3H, 2 x s), 4.24-4.33 (4H, m), 5.03-5.07 (1H, m), 5.32 e 5.49 (1H, 2 x q,  $J = 6.0$  e  $J = 5.6$  Hz); IV (filme) 1664, 1745  $\text{cm}^{-1}$ .

## 2-Benzil-*N*-(prop-2-iniloxiacetil)-tiazolidina-4-carboxilato de metilo **2.19c**



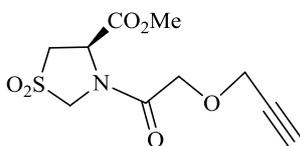
O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo-hexano (1:3), acetato de etilo-hexano (1:2)] e foi obtido como um óleo (77%). RMN  $^1\text{H}$  2.45-2.49 (1H, m,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 2.99-3.04 (1H, m), 3.36-3.38 (2H, m), 3.65 (1H, d,  $J = 14.0$  Hz), 3.76-3.78 (1H, m), 3.84 (3H, s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.94 (1H, d,  $J = 14.4$  Hz), 4.19-4.23 (2H, m), 4.99-5.04 (1H, m), 5.26-5.30 e 5.55-5.58 (1H, 2 x m,  $\text{CHBn}$ ), 7.30-7.36 (5H, m, ArH); RMN  $^{13}\text{C}$  31.2, 33.6, 41.8, 44.3, 52.8, 53.0, 58.4, 62.3, 63.1, 65.5, 66.9, 68.0, 69.8, 126.9, 127.3, 128.4, 128.0, 129.5, 129.8, 137.1, 167.2, 170.6, 171.1; IV (filme) 1120, 1176, 1203, 1408, 1437, 1660, 1747, 3282  $\text{cm}^{-1}$ ; EMAR (ESI)  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{S}$  [ $\text{M}^+$ ] 334.1108, encontrado 334.1100.

### 4.3.4 Síntese de 1,1-dioxo-*N*-(prop-2-iniloxiacetil)-tiazolidina-4-carboxilato de metilo

#### Procedimento geral

Preparar uma mistura de  $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  1M ( $\text{H}_2\text{O}$ ) (1.15  $\mu\text{mol}$ ; 1.15  $\mu\text{L}$ ),  $\text{CH}_3\text{N}[(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3]_3\text{Cl}$  1M (EtOH) (1.15  $\mu\text{mol}$ ; 1.15  $\mu\text{L}$ ),  $\text{C}_6\text{H}_5\text{PO}_3\text{H}_2$  1M ( $\text{H}_2\text{O}$ ) (1.15  $\mu\text{mol}$ ; 1.15  $\mu\text{L}$ ) e uma solução aquosa de  $\text{H}_2\text{O}_2$  a 30% (0.50 mL; 3.45 mmol). Colocar sob agitação vigorosa à temperatura ambiente durante 10 minutos. De seguida, adicionar gota a gota uma solução de éster metílico de *N*-aciltiazolidina **2.19** (1.15 mmol) em acetato de etilo (3 mL). Agitar a mistura reaccional a 50 °C durante 48 horas. Separar a fase orgânica com acetato de etilo e lavar com uma solução aquosa de bissulfito de sódio a 10% (m/v). Secar a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrar e evaporar o solvente.

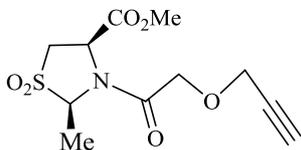
## 1,1-dioxo-*N*-(prop-2-iniloxiacetil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo **2.20a**



O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo-hexano (1:1), acetato de etilo-hexano (2:1)]. Obteve-se um óleo (41%). RMN  $^1\text{H}$  2.55 (1H, s), 3.48-3.57 (2H, m), 3.82 (3H, s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 4.11-

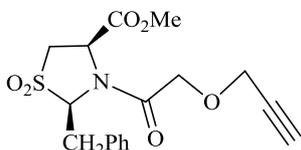
4.20 (1H, m), 4.28-4.30 (3H, m), 4.52-4.59 (1H, m), 4.91-4.94 (1H, m), 5.43-5.47 (1H, m); IV (filme) 1122, 1144, 1334, 1414, 1439, 1680, 1749  $\text{cm}^{-1}$ .

### 2-Metil-1,1-dioxo-*N*-(prop-2-iniloxiacetil)-tiazolidina-4-carboxilato de metilo **2.20b**



O produto foi obtido como um óleo (94%). RMN  $^1\text{H}$  1.61-1.62 (3H, m,  $\text{CHCH}_3$ ), 2.49 (1H, s,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 3.31-3.33 (1H, m), 3.53-3.56 (1H, m), 3.74 (3H, s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 4.21-4.27 (4H, m), 4.94-4.95 (1H, m), 5.14-5.32 (1H, m,  $\text{CHCH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  17.6, 20.4, 46.3, 53.4, 53.7, 58.6, 58.7, 68.3, 68.8, 168.2, 169.0; EMAR (ESI)  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_6\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  312.0512, encontrado 312.0513.

### 2-Benzil-1,1-dioxo-*N*-(prop-2-iniloxiacetil)-tiazolidina-4-carboxilato de metilo **2.20c**



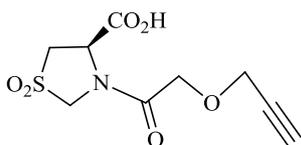
O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo-hexano (1:2)] e foi obtido como um óleo (83%). RMN  $^1\text{H}$  2.42 (1H, s,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 3.04-3.07 (1H, m), 3.30-3.32 (3H, m), 3.47-3.48 (1H, m), 3.61-3.63 (1H, m), 3.87 (3H, s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.89-3.91 (1H, m), 4.03-4.07 (2H, m), 5.14-5.16 (2H, m), 7.38-7.45 (5H, m); RMN  $^{13}\text{C}$  38.0, 46.7, 53.4, 54.2, 58.3, 67.8, 72.9, 76.0, 77.9, 128.0, 129.4, 129.8, 134.6, 169.1, 169.4; IV (filme) 1117, 1138, 1334, 1678, 1753, 3280  $\text{cm}^{-1}$ ; EMAR (ESI)  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_6\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  388.0825, encontrado 388.0814.

## 4.3.5 Síntese dos ácidos *N*-aciltiazolidina-4-carboxílicos

### Procedimento geral

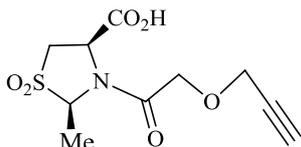
Os ácidos *N*-aciltiazolidina-4-carboxílicos foram preparados de acordo com um procedimento descrito na literatura [13]. Preparar uma solução de *N*-aciltiazolidina-4-carboxílico de metil **2.20** (1.9 g, 7.98 mmol) e iodeto de lítio (4 equivalentes, 31.92 mmol) em acetato de etilo (12 mL). Proteger da luz e refluxar durante 6 horas em atmosfera de azoto. Adicionar água (40 mL), acidificar com solução aquosa de ácido clorídrico 1M e extrair com acetato de etilo. Lavar a fase orgânica com água e solução saturada de cloreto de sódio. Evaporar o solvente, adicionar ao resíduo solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e lavar com diclorometano. Acidificar a fase aquosa com solução concentrada de HCl e extrair com acetato de etilo. Secar a fase orgânica sulfato de magnésio anidro e evaporar o solvente para obter o ácido.

### Ácido 1,1-dioxo-*N*-(prop-2-inoxiacetil)-1,3-tiazolidina-4-carboxílico 2.21a



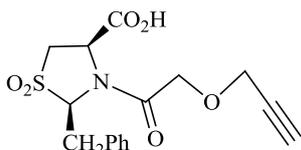
O produto foi obtido como um óleo (47%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 2.94 (1H, s,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 3.59-3.60 (1H, m), 3.72-3.75 (2H, m), 4.29-4.33 (4H, m), 4.52-4.55 (1H, m), 5.31-5.34 (1H, m); EMAR (ESI)  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_6\text{S}$  [ $\text{M}^+$ ] 262.038, encontrado 262.0379.

### Ácido 2-metil-1,1-dioxo-*N*-(prop-2-inoxiacetil)-tiazolidina-4-carboxílico 2.21b



O produto foi obtido como um óleo (67%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 1.56-1.67 (3H, m,  $\text{CHCH}_3$ ), 2.95-2.98 (1H, m,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 3.33 (1H, s), 3.80-3.82 (2H, m), 4.29-4.39 (4H, m), 5.10-5.12 (2H, m); RMN  $^{13}\text{C}$  17.7, 47.1, 55.0, 59.1, 69.2, 69.3, 77.3, 79.5, 170.7, 171.5; IV (filme) 1120, 1327, 1676, 3126  $\text{cm}^{-1}$ ; EMAR (ESI)  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_6\text{SNa}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]  $^+$  298.0356, encontrado 298.0356.

### Ácido 2-benzil-1,1-dioxo-*N*-(prop-2-inoxiacetil)-tiazolidina-4-carboxílico 2.21c



O produto foi obtido como um óleo (82%). RMN  $^1\text{H}$  2.46 (1H, s,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 2.89 (1H, m), 3.33-3.39 (2H, m), 3.49-3.53 (1H, m), 3.57-3.63 (2H, m), 3.79-3.82 (1H, m), 3.90-3.93 (1H, m) 5.21-5.25 (2H, m), 7.29-7.37 (5H, m, ArH); RMN  $^{13}\text{C}$  30.9, 37.6, 46.1, 54.6, 58.4, 67.8, 72.7, 128.1, 129.5, 129.7, 134.1, 169.8, 171.1; EMAR (ESI)  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_6\text{S}$  [ $\text{M}^+$ ] 352.0849, encontrado 352.0846.

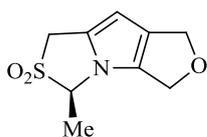
## 4.3.6 Síntese dos 6,6-dioxo-1,3-di-hidro-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazóis

### 4.3.6.1 Reacção em aquecimento convencional

#### Procedimento geral

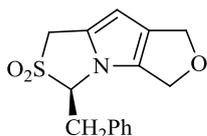
Dissolver o ácido *N*-aciltiazolidina-4-carboxílico **2.21** (3.47 mmol, 0.95 g) em anidrido acético (28 mL). Aquecer a mistura reaccional a 110 °C durante 6 horas. Deixar arrefecer à temperatura ambiente e dissolver em diclorometano. Lavar a fase orgânica com uma solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e água. Secar a fase orgânica sulfato de magnésio anidro e evaporar o solvente.

### 7-Metil-6,6-dioxo-1,3-di-hidro-5H,7H-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-c]tiazole 2.23b



O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo-hexano (1:2), acetato de etilo-hexano (1:1)]. Obteve-se um óleo (47%); RMN  $^1\text{H}$  1.70 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 4.34 (1H, m), 4.90 (5H, m), 5.97 (1H, s); RMN  $^{13}\text{C}$  13.6, 50.3, 65.9, 69.2, 70.0, 99.3, 124.8, 127.5, 131.2; IV (filme) 1136, 1323, 1338  $\text{cm}^{-1}$ .

### 7-Benzil-6,6-dioxo-1,3-di-hidro-5H,7H-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-c]tiazole 2.23c

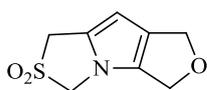


O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo-hexano (1:2)]. Obteve-se um sólido (23%). p.f.: 182-184 °C (com degradação); RMN  $^1\text{H}$  2.99 (1H, dd,  $J = 9.6$  e  $J = 14.0$  Hz), 3.54-3.59 (2H, m), 4.14 (1H, d,  $J = 15.2$  Hz), 4.32-4.36 (2H, m), 4.77-4.78 (2H, m), 5.00 (1H, dd,  $J = 4.4$  e  $J = 9.6$  Hz), 5.96 (1H, s), 7.14-7.15 (2H, m, ArH), 7.34-7.36 (3H, m, ArH); RMN  $^{13}\text{C}$  38.0, 50.0, 65.7, 69.2, 75.4, 99.7, 124.8, 127.3, 128.1, 129.3, 129.5, 133.2, 133.3; IV (KBr) 1134, 1321  $\text{cm}^{-1}$ ; EMAR (ESI-TOF)  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}$  [ $\text{M}^+$ ] 290.0845, encontrado 290.0848.

#### 4.3.6.2 Reacção em condições de micro-ondas

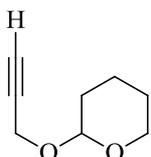
Preparar uma solução de ácido 1,1-dioxo-*N*-(prop-2-iniloxiacetil)-1,3-tiazolidina-4-carboxílico **2.21a** (0.10 g; 0.38 mmol) em anidrido acético (2 equivalentes; 0.76 mol) e 1,2,4-triclorobenzeno (1.4 mL) e irradiar no reactor de micro-ondas a 130 °C durante 30 minutos. Deixar arrefecer à temperatura ambiente.

### 6,6-dioxo-1,3-di-hidro-5H,7H-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-c]tiazole 2.23a



O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo-hexano (1:1)]. Obteve-se um sólido (15%). p.f.: > 220 °C (com degradação); RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) 4.51 (2H, s), 4.77-4.78 (4H, m), 5.20 (2H, s), 5.99 (1H, s); RMN  $^{13}\text{C}$  50.7, 64.1, 65.6, 68.5, 98.4, 125.6, 127.5, 132.3; IV (KBr) 1134, 1323, 1333  $\text{cm}^{-1}$ ; EMAR (EI)  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}$  199.0303, encontrado 199.0307.

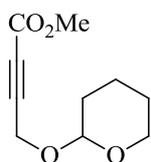
#### 4.3.7 Síntese de Tetra-hidropiranyl derivado do álcool propargílico 2.25



Adicionar ácido monohidratado *p*-toluenosulfónico a di-hidropirano (0.17 mol; 16.3 mL) a um balão com três tubuladuras, que deve conter um termómetro, um funil de adição e um condensador com tubo de secagem, num banho de água a 60 °C. Adicionar lentamente o álcool propargílico (0.16 mol; 9.5 mL). Controlar e manter a temperatura entre 60 a 65 °C. Depois da adição estar completa, a temperatura é controlada

durante mais 30 minutos. A mistura reaccional é agitada durante 1.5 horas. Adicionar NaHCO<sub>3</sub> (0.03 g). Agitar a mistura reaccional durante mais 1 hora. Filtrar e destilar. O produto foi obtido como um líquido (41%); RMN <sup>1</sup>H 1.54-1.84 (6H, m), 2.43 (1H, t, C≡CH), 3.52-3.85 (2H, m), 4.20-4.27 (2H, m), 4.81-4.83 (1H, t).

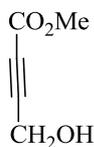
#### 4.3.8 Síntese 4-(Tetra-hidro-2H-piran-2-iloxi)but-2-inoato de metilo 2.27



Num balão de fundo redondo com três tubuladuras equipado com funil de adição, septo, e condensador com torre de secagem, colocar o brometo de etilmagnésio (0.044 mol; 44 mL) e iniciar a agitação. Adicionar a solução de tetra-hidropiranyl derivado do álcool propargílico (6.13 g; 0.044 mol) em THF seco (25 mL). Agitar durante mais 1.5 horas à temperatura de 30 °C. Preparar outro balão com três tubuladuras equipado com funil de adição, termómetro digital e torneira com atmosfera inerte e colocar a solução de cloroformato de metilo (0.048 mol; 3.7 mL) em THF seco (61 mL). Transferir reagente de Grignard **2.26** sob atmosfera inerte para o funil de adição através de uma cânula. Adicionar gota a gota à temperatura de -15 a -20 °C. Após a adição estar completa, a mistura de cor castanha clara é agitada mais 30 minutos a -15 °C, seguida por mais 1.5 horas à temperatura de 0 °C. Armazenar a mistura sem agitação durante 12 horas.

Remover os sais de magnésio por filtração e lavar com 3 porções de tolueno seco a 0 °C e de seguida reduzir o volume da solução evaporando algum solvente. Lavar 5 vezes a solução castanha escura com uma solução saturada de NaCl seguida de secagem com sulfato de sódio anidro e evaporar o tolueno.

#### 4.3.9 Síntese de metil 4-hidroxi-2-butanoato 2.28

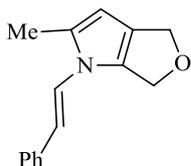


Preparar uma solução do derivado de tetrahidropirano **2.27** (0.448 g; 2.26 mmol) em metanol seco (2.3 mL). Adicionar o cloreto de acetilo (0.0452 mmol; 32 µL) à temperatura ambiente sob atmosfera inerte. A mistura reaccional é agitada durante 20 minutos. De seguida adicionar trietilamina (1 mL) e evaporar o solvente. O produto é purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo-hexano (1:2) e acetato de etilo-hexano (1:1)] e foi obtido como um líquido (40%); RMN <sup>1</sup>H 3.13 (1H,s), 3.79 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.41 (2H, d, *J* = 5.2 Hz).

#### 4.3.10 Reacção de ciclo-adição seguida de migração sigmatrópica

Preparar uma suspensão de 6,6-dioxo-1,3-di-hidro-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.21** (0.1008 g; 0.29 mmol) em 1,2,4-triclorobenzeno (1.4 mL) e anidrido acético (2 equivalentes; 0.58 mmol) e irradiar no reactor de micro-ondas a 130 °C durante 40 minutos. Aumentar a temperatura a 220 °C durante 15 minutos. Arrefecer à temperatura ambiente.

#### 1-estiril-2-metil-4,6-di-hidro-1*H*-furo[3,4-*b*]pirrole **2.31**



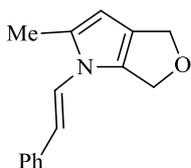
O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo-hexano (1:4), acetato de etilo-hexano (1:3)]. Obteve-se um óleo (11%). RMN <sup>1</sup>H 2.36 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 4.89 (2H, pseudo-t, *J* = 3.4 Hz), 5.11 (2H, s), 5.81 (1H, s), 6.15 (1H, d, *J* = 14.4 Hz), 7.23-7.26 (1H, m), 7.34-7.35 (5H, m, ArH); RMN <sup>13</sup>C 12.9, 67.9, 69.3, 101.4, 114.8, 123.8, 125.3, 125.7, 126.5, 127.1, 128.8, 131.6, 133.5, 135.7; EMAR (EI) *m/z*: calculado para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO 225.1154, encontrado 225.1151.

#### 4.3.11 Formação do anião metil azafulvénio na ausência de dipolarófilos

##### 4.3.11.1 Reacção em condições de micro-ondas

Preparar uma suspensão de 7-benzil-6,6-dioxo-1,3-di-hidro-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.23c** (0.057 g) em 1,2,4-triclorobenzeno (0.8 mL) e irradiar no reactor de micro-ondas a 220 °C durante 15 minutos. Arrefecer à temperatura ambiente.

#### 1-estiril-2-metil-4,6-di-hidro-1*H*-furo[3,4-*b*]pirrole **2.31**

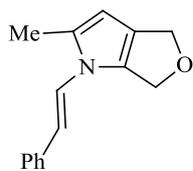


O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo-hexano (1:4), acetato de etilo-hexano (1:3)]. Obteve-se um óleo (43%). O produto foi identificado por comparação com o composto previamente descrito

##### 4.3.11.2 Reacção em condições de FVP

Colocar o 7-benzil-6,6-dioxo-1,3-di-hidro-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.23c** (0.02 g; 7.05x10<sup>-5</sup> mol) no aparelho de pirólise à temperatura de 500 °C e à pressão de 2.6x10<sup>-5</sup> mbar durante 45 minutos. Recolher o produto numa superfície arrefecida a -196 °C. Aquecer à temperatura ambiente e remover os produtos com diclorometano. Evaporar o solvente.

**1-estiril-2-metil-4,6-di-hidro-1*H*-furo[3,4-*b*]pirrole 2.31**



O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo-hexano (1:4)]. Obteve-se um óleo (37%). O produto foi identificado por comparação com o composto previamente descrito.

# Bibliografia

- [1] T.M.V.D. Pinho e Melo, M.I.L. Soares, A.M.d'A. Rocha Gonsalves, J.A. Paixão, A.M. Beja, M.R. Silva, *The Journal of Organic Chemistry*, **70**, 2005, 6629-6638.
- [2] T.M.V.D. Pinho e Melo, C.M. Nunes, M.I.L. Soares, J.A. Paixão, A.M. Beja, M.R. Silva, *The Journal of Organic Chemistry*, **72**, 2007, 4406-4415.
- [3] M.I.L. Soares, C.M. Nunes, C.S.B. Gomes, T.M.V.D. Pinho e Melo, *The Journal of Organic Chemistry*, **78**, 2013, 628-637.
- [4] A. Padwa, G.E. Fryxell, J.R. Gadaska, M.K. Venkatramanan, G.S.K. Wong, *The Journal of Organic Chemistry*, **54**, 1989, 644-653.
- [5] O.B. Sutcliffe, R.C. Storr, T.L. Gilchrist, P. Rafferty, A.P.A. Crew, *Chem. Commun.*, 2000, 675-676.
- [6] T.M.V.D. Pinho e Melo, M.I.L. Soares, *Tetrahedron Letters*, **49**, 2008, 4889-4893
- [7] M.I.L. Soares, T.M.V.D. Pinho e Melo, *Current Microwave Chemistry*, **1**, 2014, 22-32.
- [8] T.M.V.D. Pinho e Melo, M.I.L. Soares, A.M.d'A. Rocha Gonsalves, *Tetrahedron Letters*, **47**, 2006, 791-794.
- [9] N.A.M. Pereira, A.C. Serra, T.M.V.D. Pinho e Melo, *Eur. J. Org. Chemistry*, 2010, 6539-6543.
- [10] C.M. Nunes, M.R. Silva, A.M. Beja, R. Fausto, T.M.V.D. Pinho e Melo, *Tetrahedron Letters*, **51**, 2010, 411-414.
- [11] T.M.V.D. Pinho e Melo, M.I.L. Soares, D.M. Barbosa, A.M.d'A. Rocha Gonsalves, A.M. Beja, J.A. Paixão, M.R. Silva, L.A. Da Veiga, *Tetrahedron*, **56**, 2000, 3419-3424.
- [12] M. I. L. Soares; *Tese de Doutoramento: A Química de dipolos conjugados na síntese Pirróis e pirazóis*, Departamento de Química da Universidade de Coimbra, 2007.
- [13] T.M.V.D. Pinho e Melo, D.M. Barbosa, P.J.R.S. Ramos, A.M.d'A. Rocha Gonsalves, T.L. Gilchrist, A.M. Beja, J.A. Paixão, M.R. Silva, L.A. da Veiga, *Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1999, 1219-1223.
- [14] L. Szilágyi, Z.Gyorgydeák, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 1979, 427.
- [15] M. Asami, *The Chemical Society of Japan*, **63**, 1990, 721-727.
- [16] R.A. Eart, L.B. Townsend, *Organic Syntheses*, **7**, 1990, 334.
- [17] C.E. Yeom, Y.J. Shin, B.M. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **28**, 2007, 103-107.

- [18] T. M. V. Pinho e Melo, *Mecanismos de Reações Orgânicas*, LIDEL-Edições Técnicas, Coleção Química – SPQ, 2005.
- [19] Q.Y. Lai, R.S. Liao, S.Y. Wu, J.X. Zang, X.H. Duan, *New J. Chem.*, **37**, 2013, 4069-4076.