

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

NOVAS ABORDAGENS NA SÍNTESE DE HETEROCICLOS
COM POTENCIAL APLICAÇÃO NA SÍNTESE DE
MOLÉCULAS BIOATIVAS

Tânia Mara Ferreira Alves*

Tese apresentada como parte dos requisitos
para obtenção do título de DOUTORA EM
CIÊNCIAS, área de concentração: QUÍMICA
ORGÂNICA

Orientador: Prof. Dr. Marco Antonio Barbosa Ferreira

*** bolsista CAPES**

São Carlos - SP
2017



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Programa de Pós-Graduação em Química

Folha de Aprovação

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Tese de Doutorado da candidata Tânia Mara Ferreira Alves, realizada em 04/08/2017:

Prof. Dr. Marco Antonio Barbosa Ferreira
UFSCar

Prof. Dr. Luiz Carlos da Silva Filho
UNESP

Prof. Dr. Claudio Francisco Tormena
UNICAMP

Prof. Dr. Ricardo Samuel Schwab
UFSCar

Prof. Dr. Moacir Rossi Forim
UFSCar

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado saúde, disposição, fé e paciência para realizar o meu trabalho durante todo este período.

Ao Prof. Dr. Marco Antonio Barbosa Ferreira pela orientação.

Ao meu marido Luis Augusto pelo amor, amizade e companheirismo

Aos meus pais Maria Aparecida e Isaltino pelo apoio e incentivo

As minhas amigas Lilian e Natalie

A minha amiga Beatriz e ao Mateus pela contribuição durante a execução deste trabalho

À Profa. Dra Arlene Corrêa Gonçalves por permitir o uso do equipamento de micro-ondas.

À Luciana Vizotto (Lu) pela amizade e por me ajudar com as análises de RMN

Aos colegas de laboratório de Bio-orgânica pela convivência durante todo este período

Ao Programa de Pós-graduação em Química

À CAPES pela bolsa concedida

Lista de tabelas

Tabela 1.1. Ciclização oxidativa de Mukaiyama dos alquenóis 17a-c em condições de terminação redutiva.....	36
Tabela 1.2. Ciclização oxidativa de Mukaiyama dos alquenóis 17a-c em condições de terminação oxidativa	45
Tabela 1.3. Resultados da reação de ciclização dos compostos 32-34	50
Tabela 1.4. Resultados das reações “one- pot”.....	52
Tabela 2.1. Fatores de perda ou dissipação de alguns solventes orgânicos.....	108
Tabela 2.2. Otimização da reação de ciclização da nitrolefina 4a	120
Tabela 2.3. Otimização da reação de obtenção do nitrocromeno.....	124
Tabela 2.4. Resultados da otimização da etapa de cicloadição.....	125
Tabela 2.5. Resultados da reação “one-pot” para obtenção do triazol 5a	126
Tabela 2.6. Reação “one-pot” empregando-se diferentes solventes verdes.....	127
Tabela 2.7. Síntese do nitrocromeno via aquecimento por irradiação de micro-ondas e aquecimento convencional.....	130
Tabela 2.8. Síntese do triazol 5a via aquecimento por irradiação de micro-ondas e aquecimento convencional.....	131
Tabela 2.9. Síntese “one-pot” do triazol 5a empregando aquecimento por irradiação de micro-ondas e aquecimento convencional.....	131
Tabela 2.10. Otimização da reação de síntese da nitrocumarina 6	133
Tabela 2.11. Nova otimização das condições reacionais para a síntese da nitrocumarina 6	134
Tabela 2.12. Resultados da otimização da etapa de cicloadição da nitrocumarina 6	135

Lista de figuras

Figura 1.1. Exemplos de moléculas bioativas que possuem a unidade THF.....	3
Figura 1.2. Exemplos de métodos para preparação de THF funcionalizados.....	4
Figura 1.3. Modos de ativação para obtenção de THF funcionalizados.....	5
Figura 1.4. Mucocina.....	5
Figura 1.5. Orbitais moleculares do O ₂ no seu estado fundamental.....	8
Figura 1.6a. Influência da interação Co(II)-O na distribuição eletrônica de O ₂	9
Figura 1.6b Orbitais moleculares calculados para complexos de Co(tfa) ₂ (H ₂ O)(O ₂).....	10
Figura 1.7. Potenciais redox em que os complexos de Co(II) exercem atividade catalítica em reações de hidratação redox.....	11
Figura 1.8. Estrutura dos catalisadores de Co(II) de 1 ^a e 2 ^a Geração.....	12
Figura 1.9. Comparação entre os catalisadores de Co(II) de 1 ^a e 2 ^a geração.....	12
Figura 1.10. Moléculas naturais sintetizadas utilizando a ciclização oxidativa de Mukaiyama.....	13
Figura 1.11. Mecanismo da ciclização oxidativa proposto por Hartung e colaboradores.....	15
Figura 1.12. Etapa de regeneração do catalisador de Co(II).....	16
Figura 1.13. Mecanismo proposto para a ciclização em condições de terminação redutiva.....	18
Figura 1.14. Ocorrência de 2,5,5- THFs trissubstituídos em moléculas bioativas..	18
Figura 1.15. Comparação da diastereosseletividade observada na reação de Oxa-Michael e a Ciclização Oxidativa de Mukaiyama.....	21
Figura 1.16. Catalisador de Schrock (Mo).....	23
Figura 1.17. Catalisadores de Grubbs.....	23
Figura 1.18. Reatividade, principais características e exemplos de olefinas Tipo I-IV.....	25
Figura 1.19. Mecanismo geral proposto para a reação de metátese cruzada.....	28
Figura 1.20. Análise de NOEdiff do composto 21a	40
Figura 1.21. Análise de NOEdiff do composto 22a	40
Figura 1.22. Estudo cinético para o composto 21b	42
Figura 1.23. Estudo cinético para o composto 21h	42
Figura 2.1. Exemplos de triazóis com atividades biológicas.....	89

Figura 2.2. Compostos com atividade anti-HIV como exemplos de triazóis empregados em bioconjugação.....	90
Figura 2.3. Triazol mimetizando o grupo amida em peptídeos.....	90
Figura 2.4. Cromenos com atividades biológicas.....	91
Figura 2.5. Classificação das reações de cicloadição 1, 3-dipolar : Tipo I, II e III	92
Figura 2.6. Regiosseletividade para reações do Tipo I.....	93
Figura 2.7. Regiosseletividade para reação do Tipo II.....	95
Figura 2.8. Regiosseletividade para reação do Tipo III.....	95
Figura 2.9 Cicloadição de Huisgen.....	96
Figura 2.10. Reação Click.....	97
Figura 2.11. Proposta de mecanismo para obtenção do triazol 1,4-dissubstituído	98
Figura 2.12. Proposta de mecanismo para obtenção do triazol 1,5-dissubstituído	99
Figura 2.13. Espectro eletromagnético.....	106
Figura 2.14. Mecanismos de rotação de dipolo e condução iônica.....	107
Figura 2.15. Equipamento de micro-ondas doméstico e seu modo de funcionamento (multi-modo).....	109
Figura 2.16. Equipamento de micro-ondas mono-modo.....	110
Figura 2.17. Estrutura do polietilenoglicol (PEG).....	111

Lista de esquemas

Esquema 1.1. Metodologias para obtenção de 2,5-THFs.....	6
Esquema 1.2. Metodologia para obtenção de THFs-2,5-trans.....	7
Esquema 1.3. Ciclização Oxidativa de Mukaiyama.....	7
Esquema 1.4. Produtos observados na reação de hidratação redox.....	10
Esquema 1.5. Mecanismo proposto por Mukaiyama.....	14
Esquema 1.6. Funcionalização radicalar em condições de terminação oxidativa.	16
Esquema 1.7. Funcionalização radicalar em condições de terminação redutiva.	17
Esquema 1.8. THFs-2,5,5-trissubstituídos a partir de alquenóis terciários.....	19
Esquema 1.9. THFs-2,5,5-trissubstituídos a partir de alquenóis com duplas gem-dissubstituídas.....	19
Esquema 1.10. Reação de metátese cruzada.....	22
Esquema 1.11. Reação de homodimerização.....	24
Esquema 1.12. Reação de metátese cruzada entre olefinas Tipo I diferentes.....	26
Esquema 1.13. Reação de metátese cruzada entre olefinas Tipo I e Tipo II ou III	26
Esquema 1.14. Reação de metátese cruzada entre olefinas Tipo II e Tipo III.....	27
Esquema 1.15. Ciclização Oxidativa de Mukaiyama de diferentes substratos empregando condições de terminação oxidativa e redutiva.....	29
Esquema 1.16. Estudos de diastereosseletividade 2,5.....	29
Esquema 1.17. Etapa de ciclização oxidativa e proposta de processo “one-pot”..	30
Esquema 1.18. Rota sintética para preparação dos catalisadores 5 e 6	31
Esquema 1.19. Rota sintética para preparação do catalisador 10	32
Esquema 1.20. Rota sintética para preparação do catalisador 13	33
Esquema 1.21. Rota sintética comum empregada para obtenção dos substratos	34
Esquema 1.22. Preparação e ciclização oxidativa em condições de terminação redutiva da olefina trissubstituída 17a'	37
Esquema 1.23. Reação de ciclização oxidativa envolvendo aumento de cadeia.	38
Esquema 1.24. Resultados dos estudos de diastereosseletividade 2,5.....	39
Esquema 1.25. Experimento controle empregando o p-TSA como catalisador.....	43
Esquema 1.26. Proposta mecanística para obtenção dos produtos observados na reação de ciclização em condições de terminação oxidativa.....	46

Esquema 1.27. Exemplos de processos “one-pot” envolvendo metátese de olefinas.....	47
Esquema 1.28. Reações de metátese cruzada.....	48
Esquema 2.1. Mecanismo da reação de cicloadição 1,3-dipolar.....	91
Esquema 2.2. Obtenção de triazóis substituídos empregando enaminas.....	99
Esquema 2.3. Obtenção de triazóis substituídos empregando enolatos.....	100
Esquema 2.4. Obtenção de triazóis substituídos empregando alquenos ativados.....	100
Esquema 2.5. Obtenção de triazóis substituídos a partir de alquenos ativados envolvendo catálise ácida.....	101
Esquema 2.6. Exemplos de métodos de preparação de 1 <i>H</i> -1,2,3-triazol.....	102
Esquema 2.7. Preparação de 1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis a partir de nitrolefinas e azida de sódio.....	103
Esquema 2.8. Síntese de nitrocromenos empregando catálise básica.....	104
Esquema 2.9. Síntese de nitrocromenos empregando Al ₂ O ₃ neutra	104
Esquema 2.10. Síntese de nitrocromenos empregando ácido benzóico e pirrolidina como catalisador.....	105
Esquema 2.11. Exemplo de reação em que o PEG400 é utilizado como solvente.....	111
Esquema 2.12. Éter coroa e PEG400 como catalisadores de transferência de fase.....	112
Esquema 2.13. Exemplo de reação em Tandem, Dominó ou Cascata.....	113
Esquema 2.14. Reação de Mannich como exemplo de reação multicomponente.....	114
Esquema 2.15. Exemplo de reação “one-pot” ou sequencial.....	114
Esquema 2.16. Metodologia “one-pot” para obtenção de 1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis.....	115
Esquema 2.17. Metodologia proposta para obtenção de 1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis.....	117
Esquema 2.18. Rota sintética para preparação das nitrolefinas.....	118
Esquema 2.19. Escopo da reação de cicloadição a partir de nitrolefinas.....	121
Esquema 2.20. Proposta de mecanismo para a formação do 1 <i>H</i> -1,2,3-triazol.....	122
Esquema 2.21. Reação competitiva durante a formação do triazol.....	123
Esquema 2.22. Etapas exploradas individualmente.....	123
Esquema 2.23. Escopo da reação “one-pot” sequencial para obtenção dos triazóis 5a-p	128
Esquema 2.24. Síntese da nitrolefina 4a empregando-se as condições	

reacionais anteriormente otimizadas.....	129
Esquema 2.25. Reações “one-pot” a partir de nitrolefinas sintetizadas “in situ”....	129
Esquema 2.26. Síntese “one-pot” do triazol 7	132

Lista de abreviaturas

- AcOH:** ácido acético
- Ar:** aril
- Bn:** benzil
- CHD:** ciclohexadieno
- CSA:** ácido canforssulfônico
- dr:** razão diastereoisomérica
- DABCO:** 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
- DMF:** *N-N*-dimetilformamida
- DMSO:** dimetilsulfóxido
- Et:** etila
- EtOH:** etanol
- EWG:** grupo retirador de elétrons
- GDE:** grupo doador de elétrons
- GRE:** grupo retirador de elétrons
- Hex:** hexano
- HOMO:** Orbital ocupado de mais alta energia
- HRMS:** Espectro de massas de alta resolução
- i*-Pr:** *i*-propil
- i*-PrOH:** *i*-propanol
- IV:** infravermelho
- LiHMDS:** bis(trimetilsilil)amideto de lítio
- LUMO:** Orbital desocupado de menor energia
- Me:** metil
- MeOH:** metanol
- MW:** micro-ondas
- n*-Pr:** *n*-propil
- [O]:** oxidante
- PEG:** polietileglicol
- Ph:** fenil
- PTSA:** ácido *p*-toluenossulfônico
- Rf:** índice de retenção

RMN: ressonância magnética nuclear

TBDPS: *tert*-butildifenilsilila

***t*-Bu:** *tert*-butil

***t*-BuOK:** *tert*-butóxido de potássio

***t*-BuOOH:** *tert*-butilhidroperóxido

TBS: *tert*-butildimetilsilila

TFA: ácido trifluoroacético

THF: tetraidrofurano

Resumo

Novas abordagens na síntese de heterociclos com potencial aplicação na síntese de moléculas bioativas

Ciclização Oxidativa catalisada por cobalto de alquenóis conjugados *gem*-dissubstituídos: Nesta primeira etapa do trabalho empregamos a Ciclização Oxidativa de Mukaiyama em condições de terminação oxidativa e redutiva com o objetivo de preparar 2,5,5-THFs-*trans* trissubstituídos a partir de olefinas *gem*-dissubstituídas conjugadas a grupos aromáticos com diferentes propriedades eletrônicas. A unidade de interesse foi obtida apenas em condições de terminação redutiva, com rendimentos de 32-44%. Em condições de terminação oxidativa obteve-se apenas produtos provenientes de reações radicalares secundárias que competiam com a reação de ciclização oxidativa. Em uma etapa mais avançada deste trabalho avaliou-se a diastereosseletividade envolvida neste processo, os quais neste estudo foram obtidos com rendimentos de 17-46% e *dr* 2,5:1 para 5,4:1.

Preparação de 1*H*-1,2,3-triazol em condições mais sustentáveis: Nesta segunda parte do trabalho o objetivo foi desenvolver uma metodologia “one-pot” para a preparação de diferentes 1*H*-1,2,3-triazóis a partir de nitrolefinas. Esta metodologia encontra-se inserida em um conceito de uma química mais sustentável, visto que, a obtenção destes heterocíclicos foi realizada através de reações “metal-free”, na qual foi empregado o solvente verde PEG400 e foi feito o uso direto de azida de sódio. Os 1*H*-1,2,3-triazóis foram obtidos via reação “one-pot” em bons rendimentos (54-80%).

Abstract

New approaches in the synthesis of heterocycles with potencial application in the synthesis of bioactive molecules

Cobalt-catalyzed oxidative cyclization of *gem*-disubstituted conjugated alkenols: In this part of the work we applied the Mukaiyama Oxidative Cyclization under oxidative and reduced termination conditions aiming the preparation of trisubstituted 2,5,5-THFs-*trans* from *gem*-disubstituted aromatic conjugated olefins with different electronic properties. The THFs were obtained only under reduced termination conditions, with of 32-44% of yields. Under oxidative termination conditions, only products from secondary radical reactions that competed with the oxidative cyclization reaction were observed. In addition, the diastereoselectivity involved in this process was evaluated,, which in this case were obtained in 17-46% of yields and *dr* 2.5:1 to 5.4: 1.

Preparation of 1*H*-1,2,3-triazole under more sustainable conditions: In this second part of the work the main objective was to develop an one-pot methodology for the preparation of 1*H*-1,2,3-triazoles from nitroolefins. This methodology is inserted in a concept of a more sustainable chemistry, since the obtaining heterocyclics was carried out through a metal-free approach, using the green solvent PEG400, and the direct use of sodium azide. The 1*H*-1,2,3-triazoles were obtained via one-pot reaction in good yields (54-80%).

Índice

Capítulo 1: Ciclização Oxidativa catalisada por cobalto de alquenóis conjugados *gem*-dissubstituídos

1.1 Introdução	2
1.1.1. Moléculas bioativas contendo a unidade tetraidrofurano (THF).....	2
1.1.2. Métodos gerais empregados na preparação de tetraidrofuranos.....	3
1.1.2.1 A reação de ciclização oxidativa de Mukaiyama.....	7
1.1.2.1.1 Aspectos importantes sobre a reação de ciclização oxidativa de Mukaiyama.....	8
1.1.2.1.1.1 A utilização de $^3\text{O}_2$ como oxidante.....	8
1.1.2.1.1.2 Os catalisadores de Co(II).....	10
1.1.2.1.1.3 Aplicação da ciclização oxidativa de Mukaiyama na síntese de moléculas naturais.....	13
1.1.2.1.2 Mecanismo da reação de ciclização oxidativa de Mukaiyama.....	13
1.1.2.1.3 Variações da reação de ciclização oxidativa de Mukaiyama.....	16
1.1.3 Metodologias empregadas na obtenção 2,5,5-THFs trissubstituídos.....	18
1.1.4 Reação ciclização oxidativa de Mukaiyama empregando alquenóis contendo duplas eletrofílicas.....	20
1.1.4.1 Métodos de obtenção de alquenóis contendo duplas eletrofílicas.....	22
1.1.4.1.1 Reação de metátese cruzada.....	22
1.1.4.1.1.1 Os catalisadores empregados na reação de metátese cruzada.....	22
1.1.4.1.1.2 A reatividade e seletividade dos substratos olefínicos empregados na reação de metátese cruzada.....	24
1.1.4.1.1.3 O mecanismo da reação de metátese cruzada.....	27
1.2 Objetivos	29
1.3 Resultados e Discussão	31
1.3.1 Preparação dos catalisadores de Co (II).....	31
1.3.1.1 Preparação dos catalisadores 5 e 6	31
1.3.1.2 Preparação do catalisador 10	32
1.3.1.3 Preparação do catalisador 13	33
1.3.2 Preparação dos substratos.....	33

1.3.2.1 Preparação dos alquenóis para os estudos da reação de ciclização oxidativa em condições de terminação oxidativa e reductiva.....	33
1.3.3 Reações de ciclização oxidativa em condições de terminação reductiva.....	34
1.3.3.1 Clclização empregando olefina trissubstituída.....	36
1.3.3.2 Ciclização empregando substrato com maior cadeia carbônica.....	37
1.3.4 Estudos de diastereosseletividade 2,5.....	38
1.3.5 Estudos cinéticos.....	41
1.3.6 A importância do catalisador de Co(II) na diastereosseletividade.....	43
1.3.7 Reação de ciclização oxidativa em condições de terminação oxidativa.....	44
1.3.8 Obtenção de THFs-2,5-trans a partir de alquenóis contendo duplas eletrofílicas envolvendo processo “one-pot”.....	47
1.3.8.1 Obtenção dos alquenóis contendo duplas eletrofílicas a partir das reações de metátese cruzada.....	48
1.3.8.2 Reação de ciclização de oxidativa de Mukaiyama dos compostos 31-33	49
1.3.8.3 Reações “one-pot”	50
1.4 Conclusões.....	53
1.5 Parte experimental.....	54
1.5.1 Reagentes e solventes.....	54
1.5.2 Métodos cromatográficos	54
1.5.3 Métodos espectroscópicos e espectrométricos.....	54
1.5.4 Estudos cinéticos	55
1.5.5 Procedimentos experimentais	56
1.6 Referências bibliográficas.....	84

Capítulo 2: Preparação de 1*H*-1,2,3-triazol em condições mais sustentáveis

2.1 Introdução.....	89
2.1.1 Compostos heterocíclicos: Triazóis e cromenos.....	89
2.1.2 A cicloadição 1,3-dipolar.....	91
2.1.3 Metodologias empregadas para a síntese de triazóis.....	96
2.1.3.1 Reação Click: Método clássico para preparação de triazóis.....	96
2.1.3.2 Preparação de triazóis substituídos empregando enaminas e enolatos como dipolarófilos.....	99
2.1.3.3 Preparação de triazóis substituídos a partir de alquenos ativados como	

dipolarófilos.....	100
2.1.3.4 Preparação de 1- <i>H</i> -1,2,3-triazóis.....	102
2.1.4 Metodologias empregadas na preparação de nitrocromenos.....	104
2.1.5 Reações orgânicas em condições mais sustentáveis.....	105
2.1.5.1 Irradiação de micro-ondas: Uma alternativa com maior eficiência energética empregada em síntese orgânica.....	106
2.1.5.2 PEG400: Um solvente verde que pode ser empregado em diferentes reações orgânicas.....	111
2.1.5.3 Reações “one-pot”.....	112
2.2 Objetivos.....	117
2.3 Resultados e Discussão.....	118
2.3.1 Preparação das nitrolefinas.....	118
2.3.2 Reações de cicloadição a partir das nitrolefinas 4a-d e 4m-o	118
2.3.3 Reação “one-pot”: Obtenção dos triazóis 5a-p	123
2.3.4 Reações “one-pot” a partir de nitrolefinas sintetizadas “in situ”.....	128
2.3.5 Comparação de experimentos realizados empregando-se aquecimento convencional e irradiação de micro-ondas.....	130
2.3.6 Síntese de 1- <i>H</i> -1,2,3-triazóis a partir de nitrocumarinas.....	132
2.4 Conclusões.....	136
2.5 Parte Experimental.....	137
2.5.1 Reagentes e solventes.....	137
2.5.2 Métodos cromatográficos.....	137
2.5.3 Métodos espectroscópicos e espectrométricos.....	137
2.5.4 Métodos de aquecimento.....	138
2.5.5 Procedimentos experimentais.....	138
2.6 Referências Bibliográficas.....	149
Anexos.....	155

Capítulo 1: Ciclização Oxidativa catalisada por cobalto de alquenóis conjugados *gem*-dissubstituídos

1.1 Introdução

1.1.1 Moléculas bioativas contendo a unidade tetraidrofurano (THF)

As plantas, organismos marinhos e micro-organismos (bactérias e fungos) são fontes de moléculas bioativas com grande diversidade estrutural e as mais variadas aplicações terapêuticas.¹ Aproximadamente metade dos fármacos que foram licenciados em todo mundo nos últimos 25 anos são produtos naturais ou seus derivados sintéticos.² Logo, os mesmos podem servir como inspiração para a preparação de análogos sintéticos que possam exibir o mesmo efeito terapêutico ou ter esse efeito potencializado, além de poder está associado a menores efeitos adversos. Neste contexto, a busca por novas metodologias para serem empregadas na síntese de produtos naturais tem apresentado um crescimento contínuo nas últimas décadas.³

Em geral, as moléculas bioativas apresentam algum tipo de heterociclo em sua estrutura, dentre estes heterociclos o tetraidrofurano (THF) é comumente encontrado nas mesmas. Há vários exemplos na literatura de moléculas bioativas contendo esta unidade e que apresentam um amplo espectro de atividades biológicas (Figura 1.1). Como exemplos, pode-se citar: a mucocina (I) uma molécula natural, pertencente à classe das acetogeninas (Família Annonacea), isolada de folhas da planta *Rollinia mucosa* e assim como a grande maioria de compostos pertencentes a esta classe, a mesma apresenta atividade antitumoral.⁴ A Simparvolida C (II), uma molécula natural isolada em pequena quantidade das folhas de *Syncolostemon parviflorus*, apresenta um amplo espectro terapêutico, apresentando propriedades como: antimicrobiana, citotóxica, inibidora de apetite e antitumoral. A síntese total estereosseletiva desta molécula foi realizada pela primeira vez em 2013.⁵ A Avermectina (III), outro importante exemplo, trata-se de uma molécula que exibe uma excelente eficácia terapêutica frente a diversas doenças parasitárias, fato que levou aos pesquisadores desta molécula e seus derivados receberem o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina em 2015.⁶

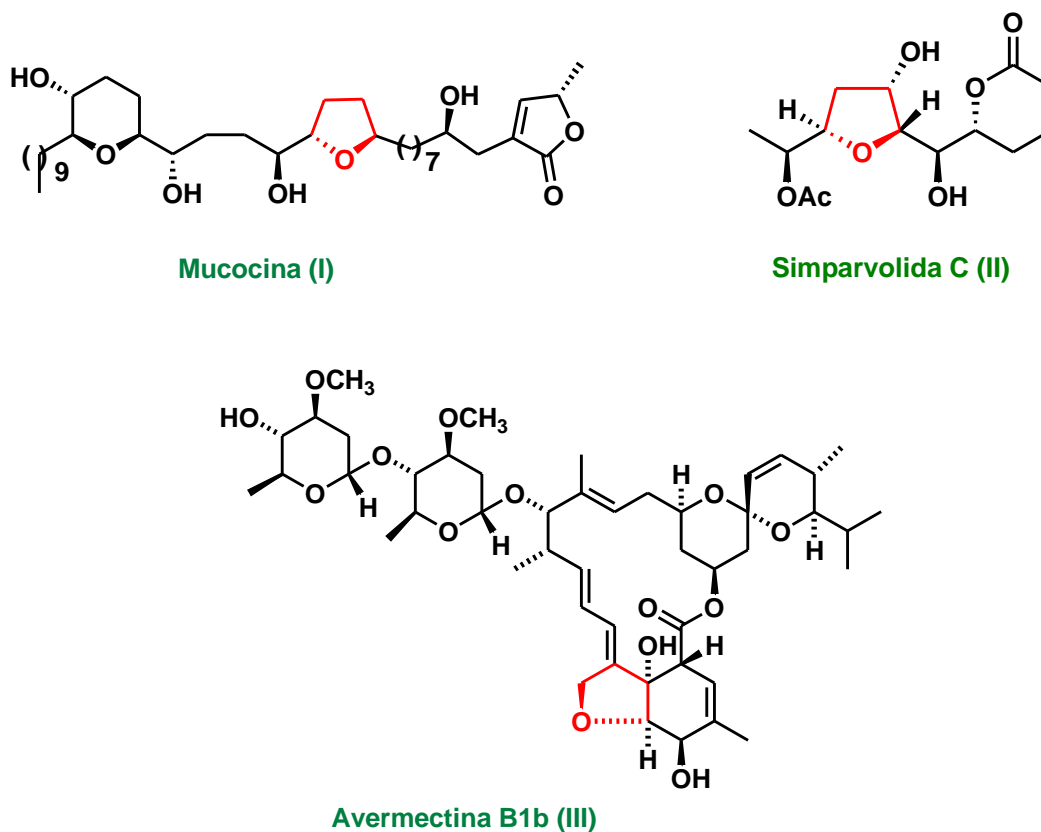


Figura 1.1. Exemplos de moléculas bioativas que possuem a unidade THF

1.1.2 Métodos gerais empregados na preparação de tetraidrofuranos

Na literatura estão descritos vários métodos para a preparação de tetraidrofuranos funcionalizados. Em geral, estes métodos utilizam diferentes estratégias as quais incluem reações de substituição nucleofílica intramolecular, cicloadições, ciclizações radiculares, metátese de olefinas entre outras. Na Figura 1.2 é mostrado apenas alguns exemplos desses métodos.⁷

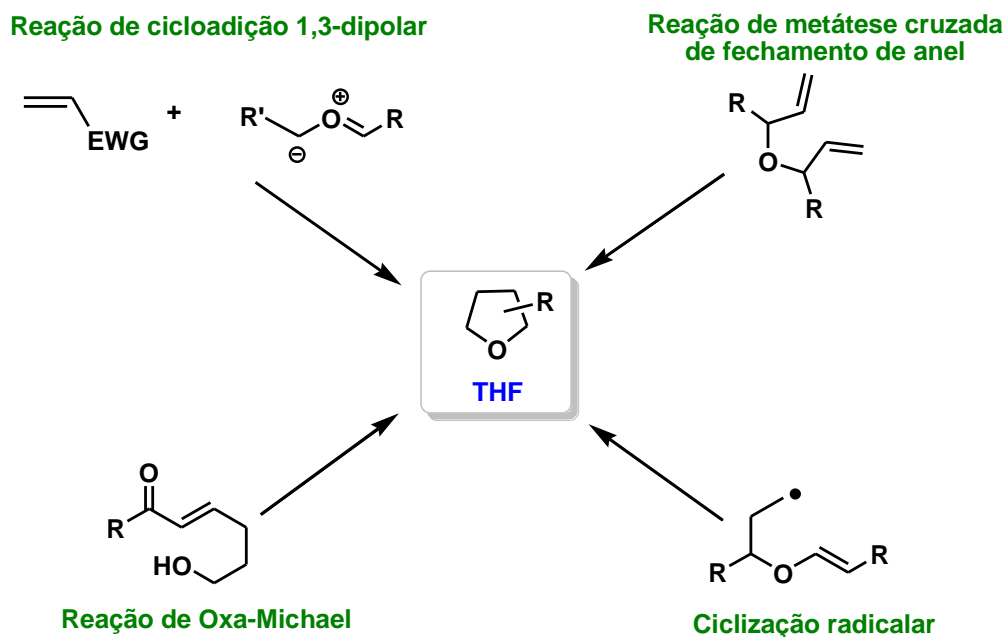


Figura 1.2. Exemplos de métodos para preparação de THF funcionalizados.

Dentre os vários tipos de substratos a partir dos quais é possível obter tetraidrofuranos funcionalizados, os alquenóis são considerados interessantes devido a sua relativa facilidade de obtenção. A transformação envolvendo estes substratos apresenta um pré-requisito importante, o qual consiste na utilização de um oxidante quimiosseletivo à ligação π olefínica. Esta estratégia pode ser aplicada utilizando diferentes modos de ativação, os quais em geral envolvem reações de carbociclicização ou reações oxidativas catalisadas por metais de transição. Na Figura 1.3 é mostrado três modos de ativação, no qual o modo de ativação I envolve uma reação de carbociclicização na qual é empregada halogênios como Br_2 e I_2 ou metais como Pd(II). E nos modos de ativação II e III envolve uma reação de ciclização oxidativa, na presença de um agente oxidante e de um metal de transição.⁸

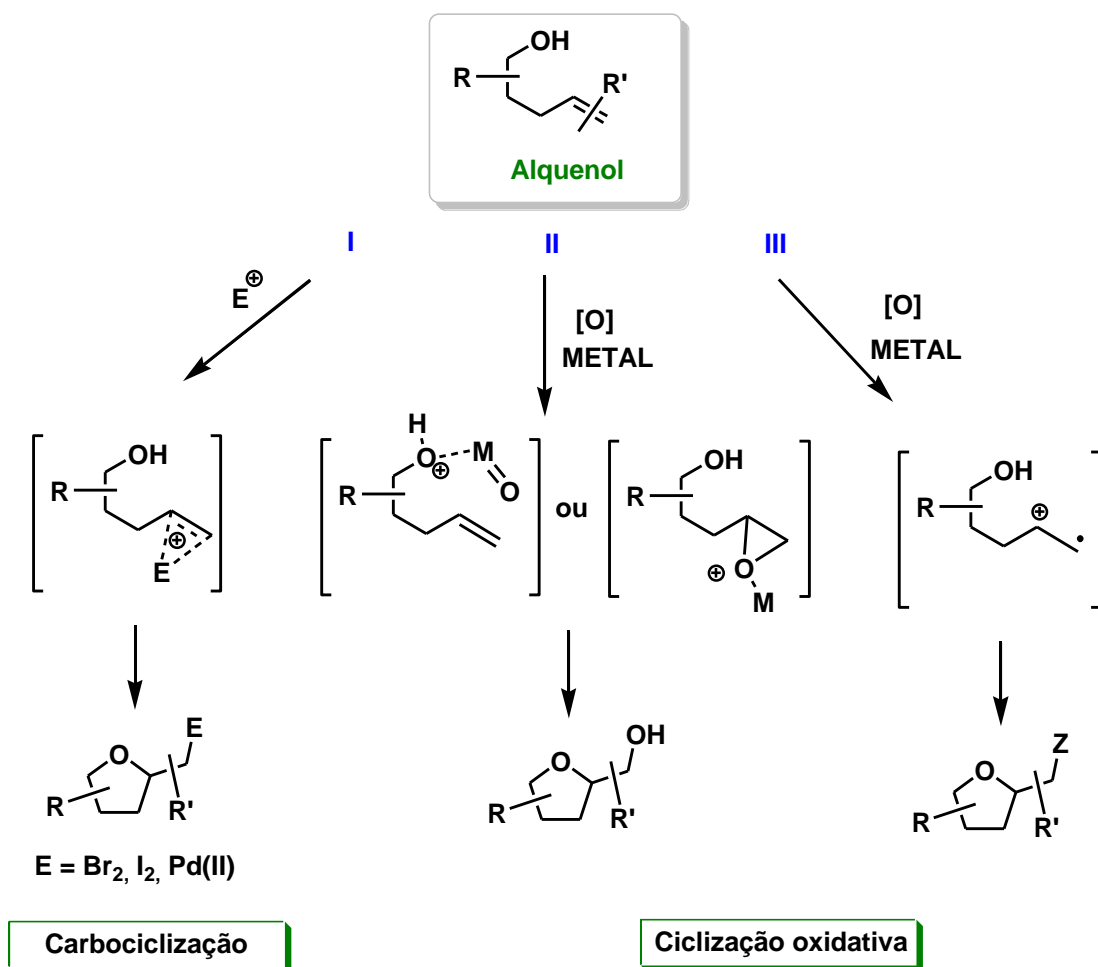


Figura 1.3. Modos de ativação para obtenção de THF funcionalizados

Dentre os vários tipos de substituições possíveis às unidades tetraidrofurano, as metodologias sintéticas empregadas na preparação de 2,5-THFs recebem grande atenção, pois esta unidade estrutural é comumente encontrado na estrutura de uma série de moléculas bioativas como por exemplo na mucocina (Figura 1.4), uma acetogenina que apresenta atividade antitumoral.⁹

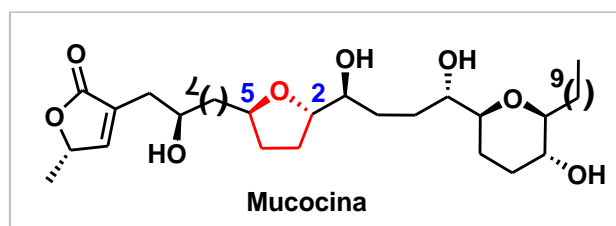
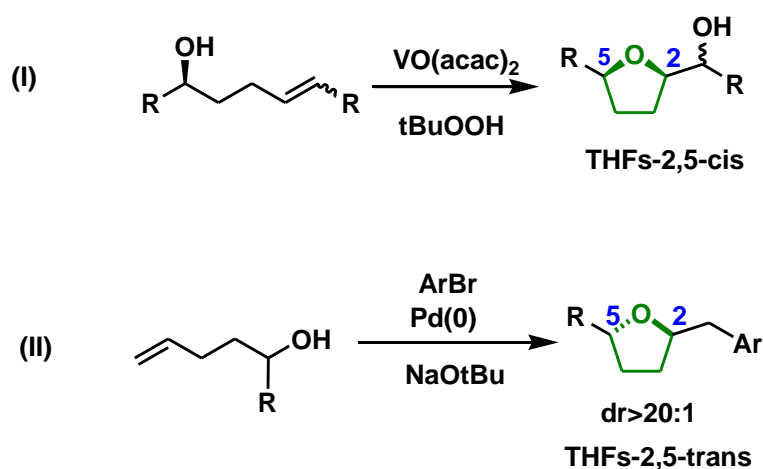


Figura 1.4. Mucocina

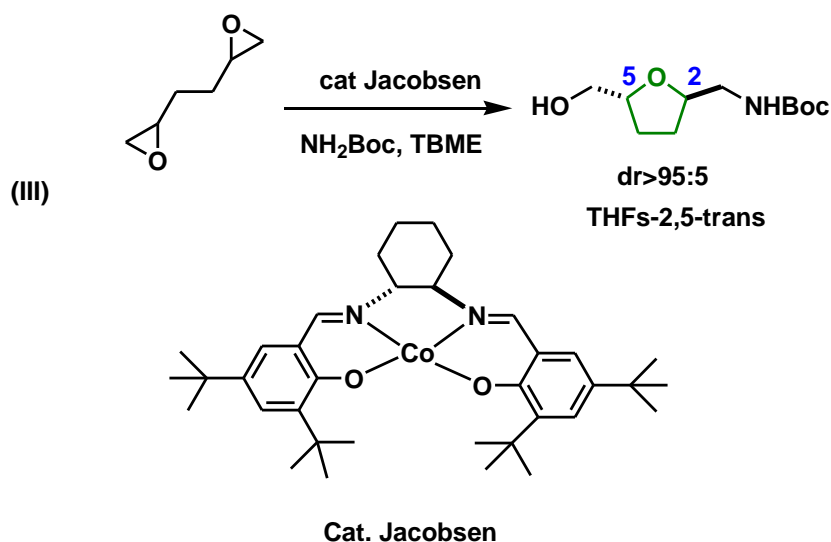
A obtenção desta unidade com excelentes níveis de diastereosseletividade, pode ocorrer a partir de reações que envolvem alquenóis substituídos na presença de catalisadores metálicos em condições oxidativas.

Em (I) os produtos THFs-2,5-*cis* são preparados utilizando o metal vanádio e o oxidante tertbutilhidroperóxido (tBuOOH). Na reação (II) catalisada por Pd (0), os produtos THF2,5-*trans* são obtidos com excelente nível de diastereosseletividade, conforme mostrado no Esquema 1.1.^{10, 11}



Esquema 1.1. Metodologias para obtenção de 2,5-THFs.

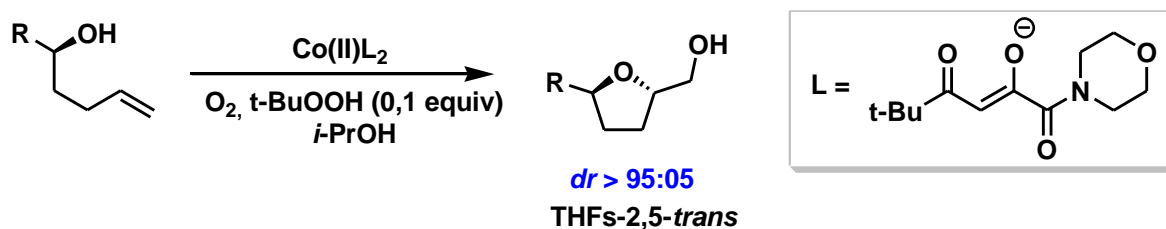
Na reação (III) os produtos 2,5-THFs-*trans* foram preparados com excelentes níveis de diastereosseletividade a partir de bis-epóxidos e catalisador de Jacobsen, conforme Esquema 1.2.¹²



Esquema 1.2. Metodologia para obtenção de THFs-2,5-*trans*.

1.1.2.1 A reação de ciclização oxidativa de Mukaiyama

A ciclização oxidativa de Mukaiyama é uma ferramenta sintética bastante poderosa, a qual é empregada para a obtenção de THFs-2,5-*trans* em excelentes níveis de diastereosseletividade e bons rendimentos. Neste tipo de transformação, a unidade THF é obtida a partir da reação de alquenóis substituídos, na presença de catalisadores de Co(II) e condições aeróbicas (Esquema 1.3).¹³



Esquema 1.3. Ciclização Oxidativa de Mukaiyama

1.1.2.1.1 Aspectos importantes sobre a reação de ciclização oxidativa de Mukaiyama

A ciclização oxidativa de Mukaiyama é realizada em condições reacionais que merecem ser destacadas, pois a mesma emprega a utilização de oxigênio molecular como oxidante, catalisadores de Co(II) que apresentam baixo custo e toxicidade e apresenta-se como uma ferramenta sintética muito poderosa que pode ser empregada na síntese de diversas moléculas bioativas.

1.1.2.1.1.1 A utilização de oxigênio molecular como oxidante

A utilização de oxigênio molecular como oxidante, em reações orgânicas permite que os processos sintéticos sejam mais sustentáveis. Entretanto, o oxigênio molecular encontra-se em seu estado fundamental como tripleto, no qual ele apresenta dois elétrons desemparelhados nos orbitais degenerados π_{2p}^* . Esta configuração eletrônica confere ao oxigênio molecular um caráter birradical, conseqüentemente ele reage com radicais ou íons metálicos paramagnéticos como por exemplo o Co(II). Portanto, o oxigênio molecular sem nenhum modo de ativação não seria reativo na maioria das reações orgânicas (Figura 1.5).

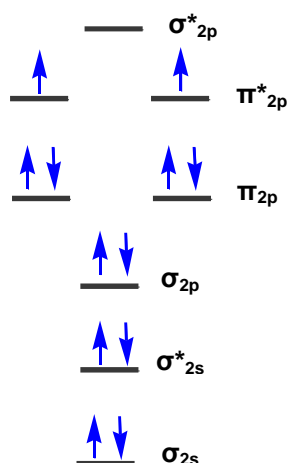


Figura 1.5. Orbitais moleculares do O₂ no seu estado fundamental.

Entretanto, a reação de ciclização oxidativa de Mukaiyama emprega complexos de Co(II) como catalisadores, e são eles que promovem a ativação do oxigênio. A complexação do Co(II) à molécula de O₂ promove a quebra da degenerescência dos orbitais π^*_{2p} do oxigênio, fazendo com que ocorra um aumento de energia destes orbitais. Como a energia de um dos orbitais torna-se muito alta, a mesma neste caso será superior a energia de emparelhamento, logo os dois elétrons irão ocupar um mesmo orbital molecular, havendo portanto o emparelhamento dos mesmos, esta configuração representa o estado excitado do oxigênio denominado como singleto (Figura 1.6a).¹⁴

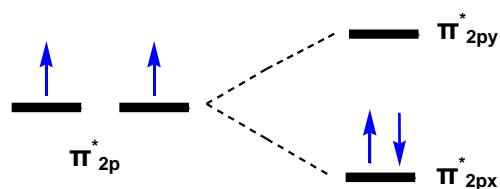


Figura 1.6a. Influência da interação Co(II)-O na distribuição eletrônica de O₂.

Para vários tipos conhecidos de complexos de Co(II), incluindo bases de Schiff e ligantes do tipo acac (acetilacetato), o metal apresenta seu elétron desemparelhado delocalizado com o ligante oxigênio e dessa forma adquire a configuração de um superóxido (Co^{III}O₂⁻). O cobalto neste novo complexo tem seu estado de oxidação alterado de +2 para +3. Logo, é gerado no meio reacional uma espécie altamente reativa e oxidante que irá atuar com eficiência no ciclo catalítico da ciclização oxidativa de Mukaiyama, conforme será mostrada mais a frente. Nesta situação, há o entendimento a partir de espectros de EPR destes complexos oxigenados de que o elétron desemparelhado do cobalto ocupa o orbital π^* do oxigênio. Um estudo teórico mostrou que, a maior densidade de spin nestes complexos oxigenados do tipo acac encontra-se distribuído sobre ambos os oxigênio do complexo (Figura 1.6b).¹⁵

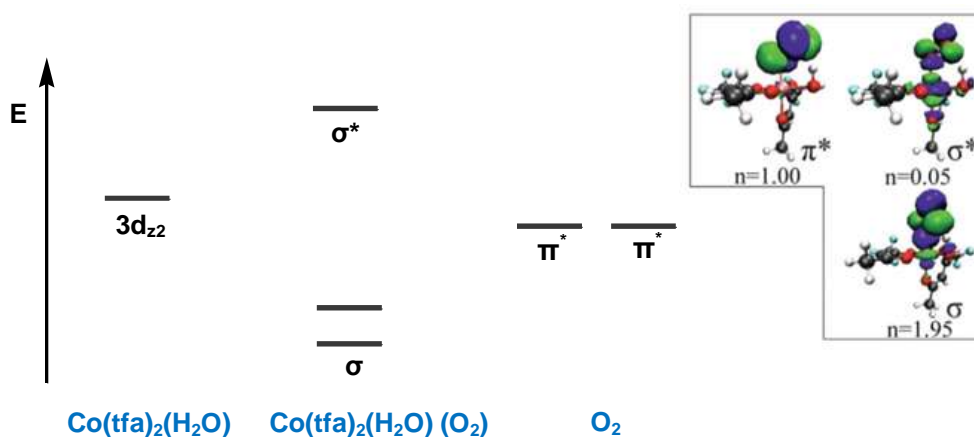
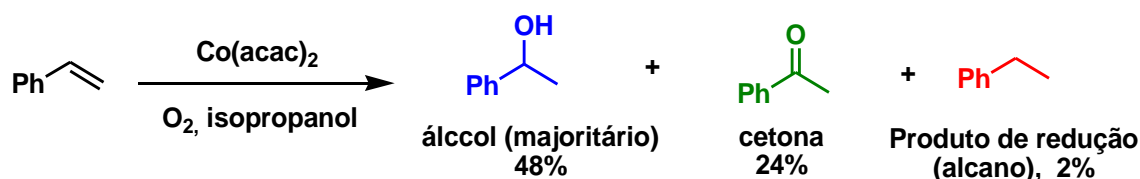


Figura 1.6b Orbitais moleculares calculados para complexos de $\text{Co(tfa)}_2(\text{H}_2\text{O})(\text{O}_2)$ (Figura modificada da ref 15).

1.1.2.1.1.2 Os catalisadores de Co(II)

A utilização destes complexos de Co(II) e oxigênio molecular em reações de oxidação não é algo recente. Em 1990, foi desenvolvido um trabalho em que investigou-se a utilização de complexos de Co (II), oxigênio molecular e solventes alcoólicos como o isopropanol em reações de hidratação redox, reação na qual tem-se a formação de uma mistura de álcool (produto majoritário), cetona e um produto de redução (alcano) dependendo das condições reacionais (Esquema 1.4).¹⁶



Esquema 1.4. Produtos observados na reação de hidratação redox.

Neste estudo também foram avaliados vários complexos de Co(II) e foi verificado experimentalmente que a natureza eletrônica dos ligantes influenciavam diretamente na atividade catalítica dos complexos.¹⁶

A maioria dos catalisadores atuam em uma estreita faixa de potencial redox que é de 0V a +0,5V, logo um complexo de cobalto que apresente um valor de potencial redox abaixo ou acima desse intervalo não conseguirá exercer a catálise na reação de hidratação redox, conforme Figura 1.7.¹⁶

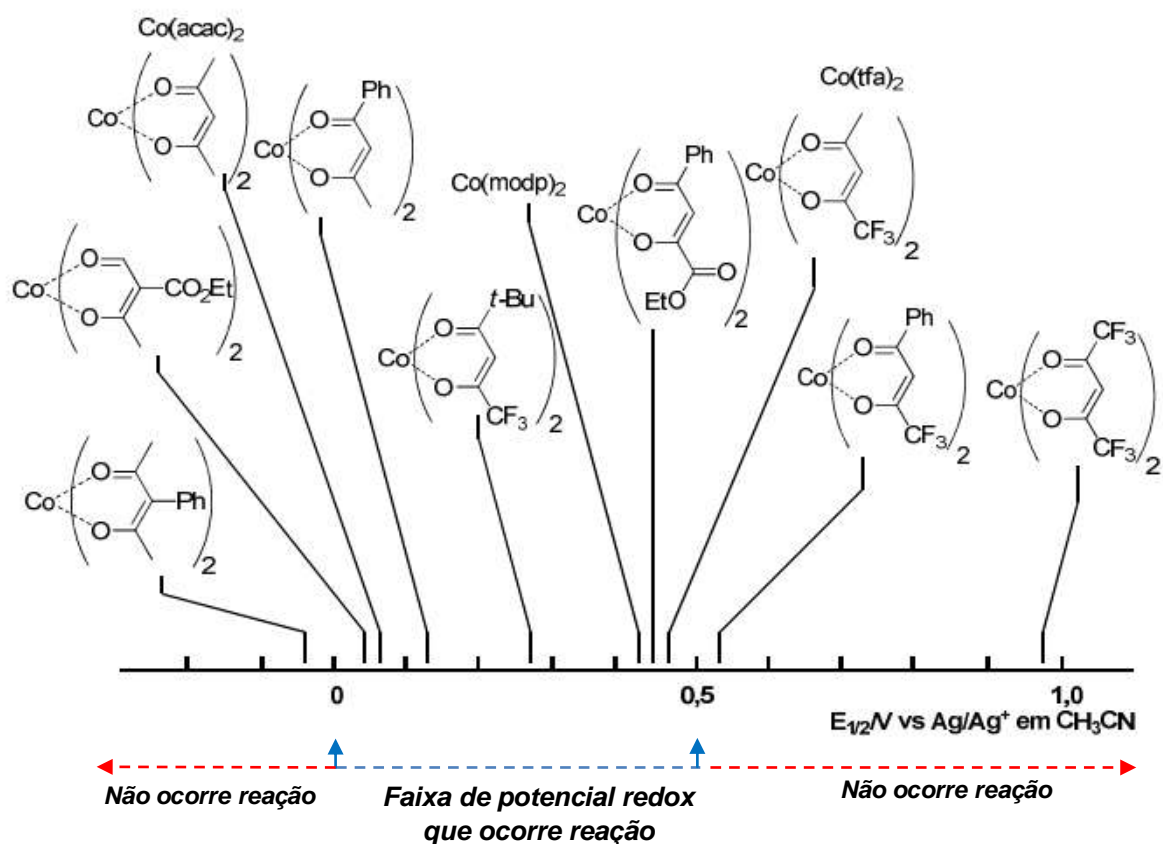


Figura 1.7. Potenciais redox em que os complexos de Co(II) exercem atividade catalítica em reações de hidratação redox. (Figura ref 16)

A reação de ciclização oxidativa de Mukaiyama, conforme mostrado anteriormente, também emprega complexos de Co(II) como catalisadores em condições aeróbicas. Dentre os catalisadores comumente empregados nesta transformação tem-se os de 1^a e 2^a geração (Figura 1.8), os quais já foram aplicados na síntese de importantes moléculas bioativas.¹⁷

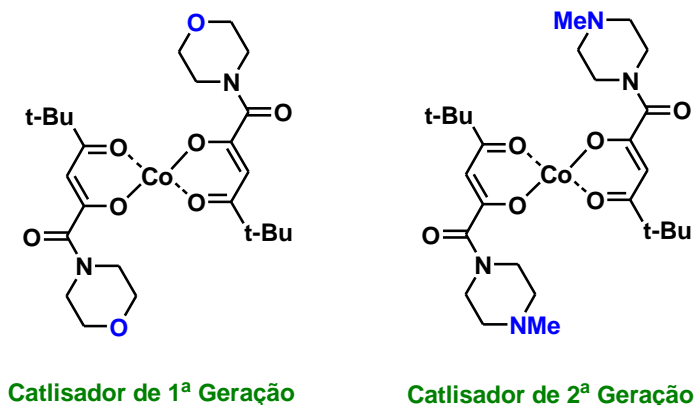


Figura 1.8. Estrutura dos catalisadores de Co(II) de 1ª e 2ª Geração

O grande avanço obtido com a síntese e aplicação do catalisador de 2ª geração frente ao de 1ª geração consiste na separação do mesmo na etapa de extração o que evita posteriormente a contaminação do produto final com resíduo do metal, fato comum a esta química em especial quando a catálise é realizada com o de 1ª geração (Figura 1.9).¹⁷

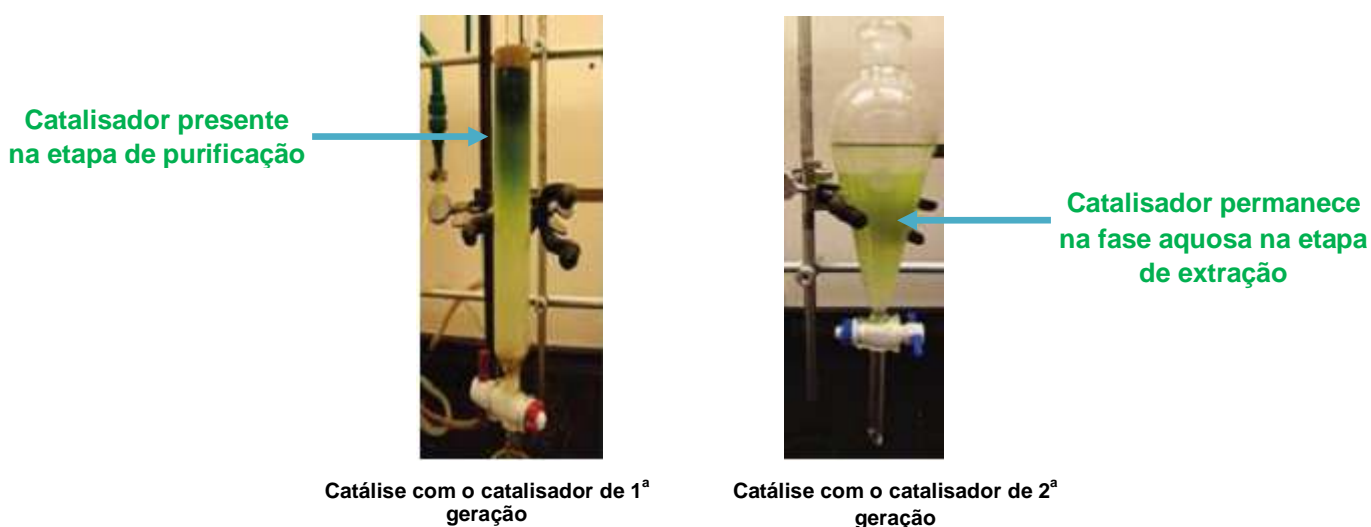


Figura 1.9. Comparação entre os catalisadores de Co(II) de 1ª e 2ª geração. (Figura modificada da ref 17).

1.1.2.1.1.3 Aplicação da ciclização oxidativa de Mukaiyama na síntese de moléculas naturais

A reação de ciclização oxidativa de Mukaiyama é uma estratégia sintética que já foi empregada na síntese de várias moléculas naturais que apresentam diferentes aplicações terapêuticas. Dentre estas moléculas tem-se: Mucocina⁴, Assimilobina¹⁸, Bulatacina¹⁹ e Aplisialeno²⁰, conforme na Figura 1.10.

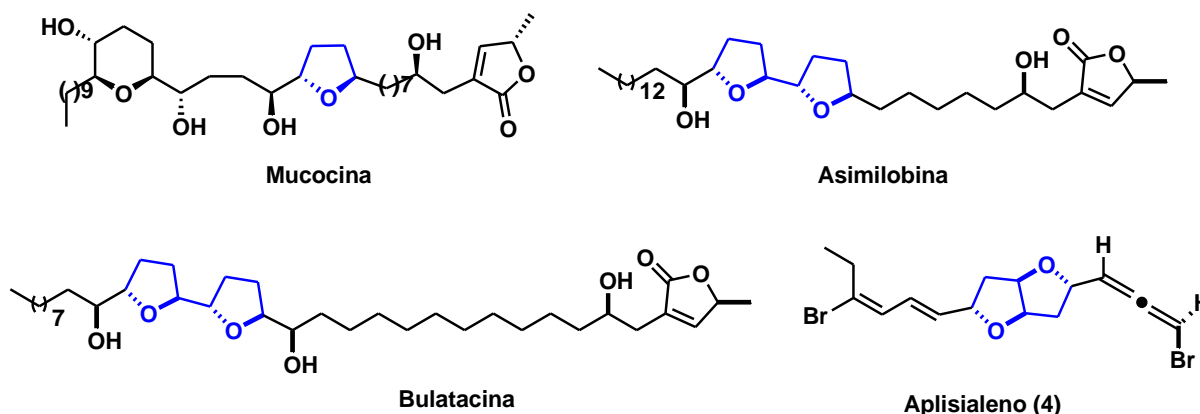
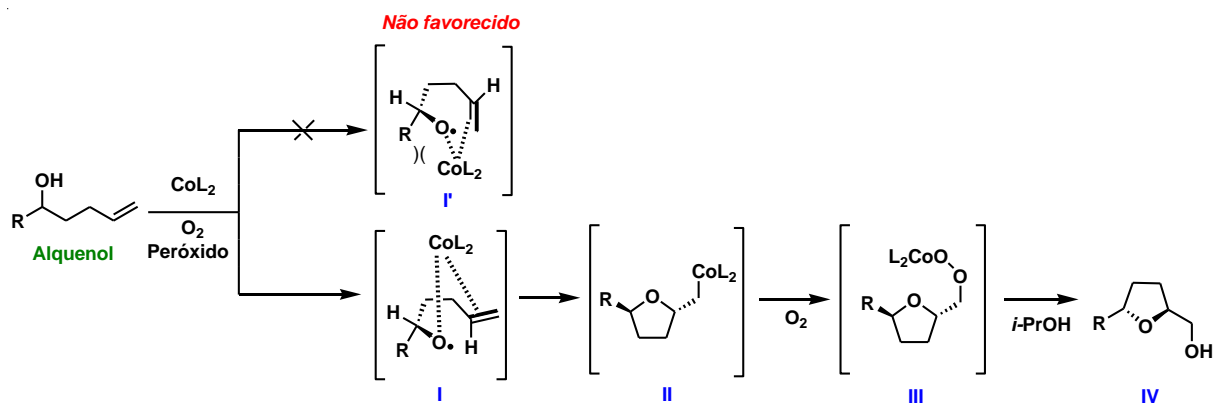


Figura 1.10. Moléculas naturais sintetizadas utilizando a ciclização oxidativa de Mukaiyama

1.1.2.1.2 Mecanismo da reação de ciclização oxidativa de Mukaiyama

O mecanismo inicialmente proposto por Mukaiyama¹³ para explicar a obtenção preferencialmente de THFs-2,5-*trans*, consistiu em considerar que o peróxido promoveria a formação de uma espécie radicalar que na presença do catalisador de Co(II) levaria à formação do intermediário (I) com relação *trans*. O intermediário (I) com relação *cis* devido a repulsões estéreas não é energeticamente favorecido, fato que explica a diastereosseletividade desta reação. Sequencialmente, o intermediário I sofre uma reação de ciclização radicalar, levando a formação do intermediário (II). Após a inserção de O₂ na ligação Co-C do intermediário (II), obtém-se o intermediário (III) que ao sofrer uma clivagem redutiva fornece o tetraidrofurano de interesse (IV), conforme Esquema 1.5.



Esquema 1.5. Mecanismo proposto por Mukaiyama

Uma nova proposta de mecanismo foi realizada em 2008 por Hartung e colaboradores,²¹ conforme mostrado na Figura 1.11. Nesta proposta, ocorre inicialmente a ativação do catalisador de cobalto (II) ($\text{L}_n\text{Co}^{\text{II}}$) pelo oxigênio molecular levando a formação da espécie reativa altamente oxidante (I). Nesta etapa ocorre a mudança do estado de oxidação do cobalto, pois ele passa de Co^{+2} para Co^{+3} . Sequencialmente a espécie reativa (I) complexa-se ao alquenol obtendo-se o intermediário (II) que levará à formação do intermediário cátion radical (III). Este intermediário (III) com relação *trans* adota uma conformação do tipo cadeira e fica em equilíbrio com o intermediário (III') com relação *cis* que adota uma conformação do tipo barco que é energeticamente menos favorecida. O ataque nucleofílico da hidroxila ao carbocátion do intermediário (III) leva à formação do intermediário radicalar (IV) e o mesmo levará a obtenção da unidade THF de interesse. Embora, este mecanismo proposto seja mais consistente que o de Mukaiyama, ainda é passível de discussão.

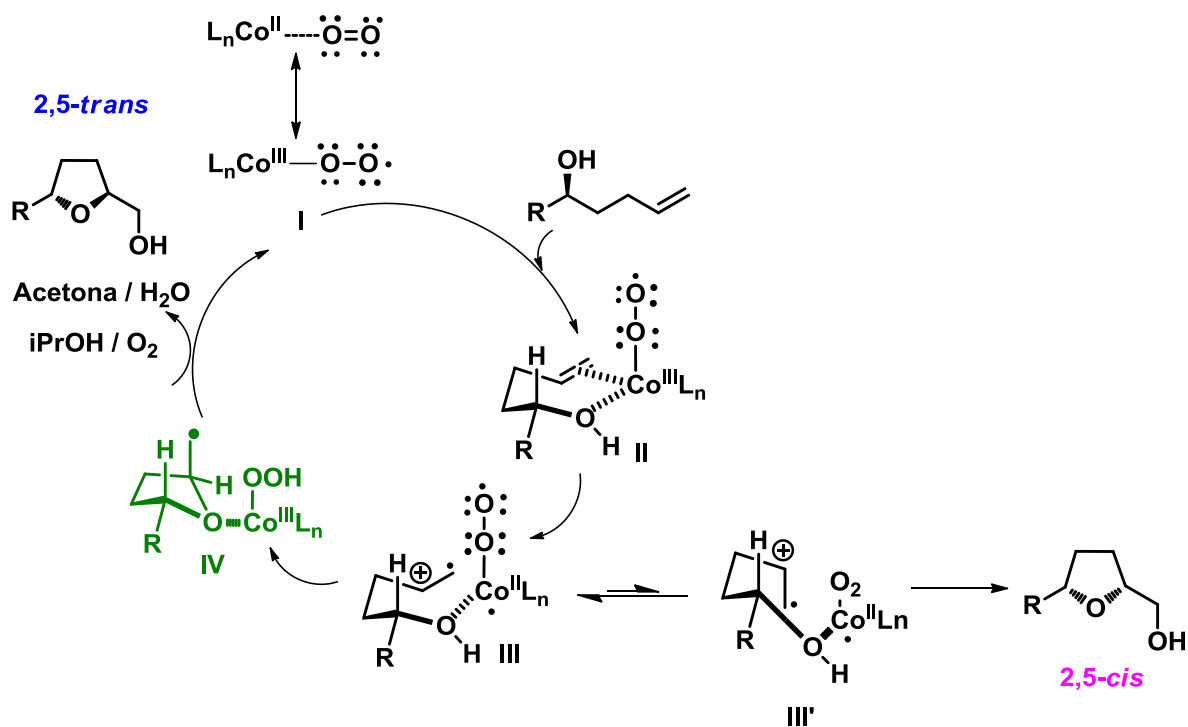


Figura 1.11. Mecanismo da ciclização oxidativa proposto por Hartung e colaboradores.

Nesta proposta de mecanismo, o isopropanol desempenha um papel fundamental na regeneração do catalisador de cobalto. No momento da formação do intermediário radicalar (IV) é formado simultaneamente o hidroxycobalto (I). O hidroxycobalto (I), na presença de isopropanol leva a formação do intermediário (II) e após a transferência de hidreto e a saída de água e acetona tem-se a formação do intermediário (III), o qual decompõem-se em peróxido na presença de oxigênio molecular, finalizando assim a regeneração do catalisador (Figura 1.12).

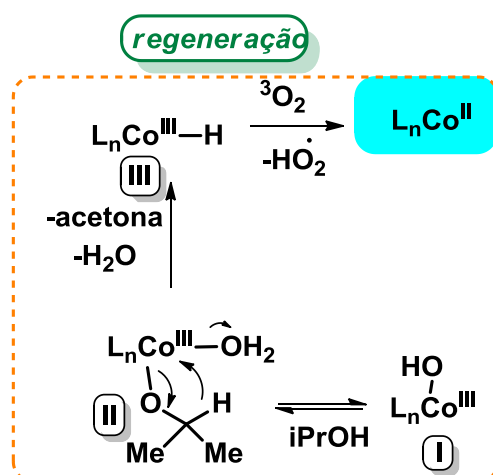
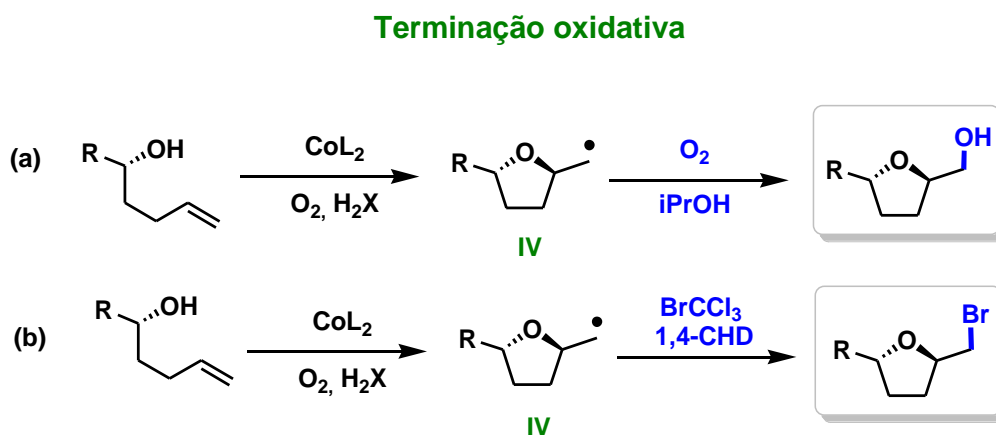


Figura 1.12. Etapa de regeneração do catalisador de Co(II).

1.1.2.1.3 Variações da reação de ciclização oxidativa de Mukaiyama

O intermediário radicalar (IV) apresentado anteriormente possibilita a criação de novos métodos de funcionalização de tetraidrofurano. Desta forma, foram desenvolvidos novos protocolos para reações de funcionalização radicalar, nos quais há a substituição do co-redutor *i*-PrOH pela espécie CHD (1,4-ciclohexadieno).

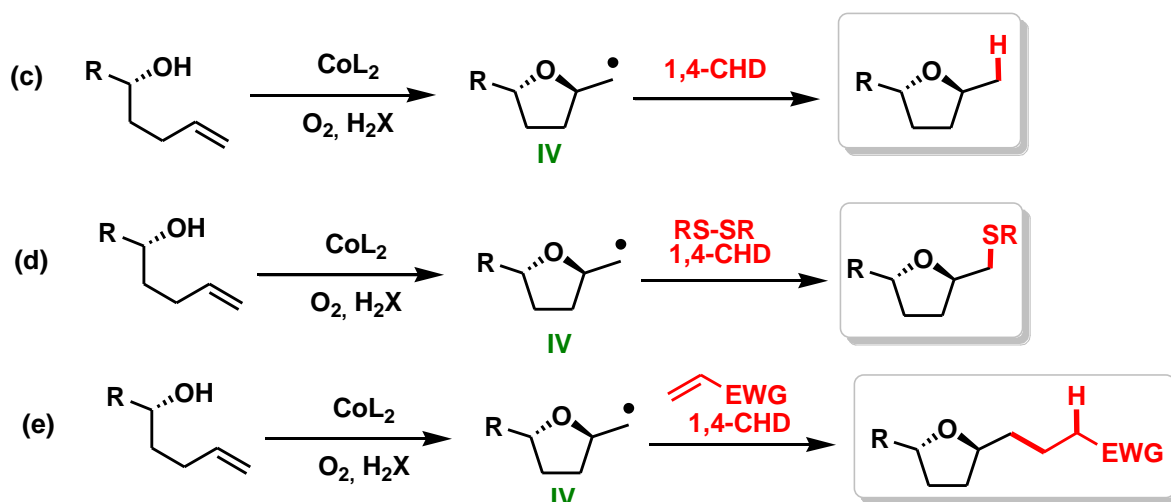
Nestas variações da reação de ciclização oxidativa de Mukaiyama é possível realizar funcionalizações radicalares e desta forma obter produtos com o carbono terminal oxidado (terminação oxidativa) como em a e b (Esquema 1.6).²²



Esquema 1.6. Funcionalização radicalar em condições de terminação oxidativa

Em outras condições reacionais há a possibilidade de realizar funcionalizações radiculares e obter produtos com carbono terminal reduzido (terminação redutiva) como em c, d, e, respectivamente (Esquema 1.7).²²

Terminação redutiva



Esquema 1.7. Funcionalização radicalar em condições de terminação redutiva.

O mecanismo proposto para reação de ciclização oxidativa em condições de terminação redutiva (Figura 1.13) é praticamente o mesmo. A alteração existe na etapa em que envolve a formação da unidade THF e simultaneamente a regeneração do catalisador. A regeneração do catalisador, no caso da ciclização em condições de terminação redutiva, até o momento não é descrito na literatura.

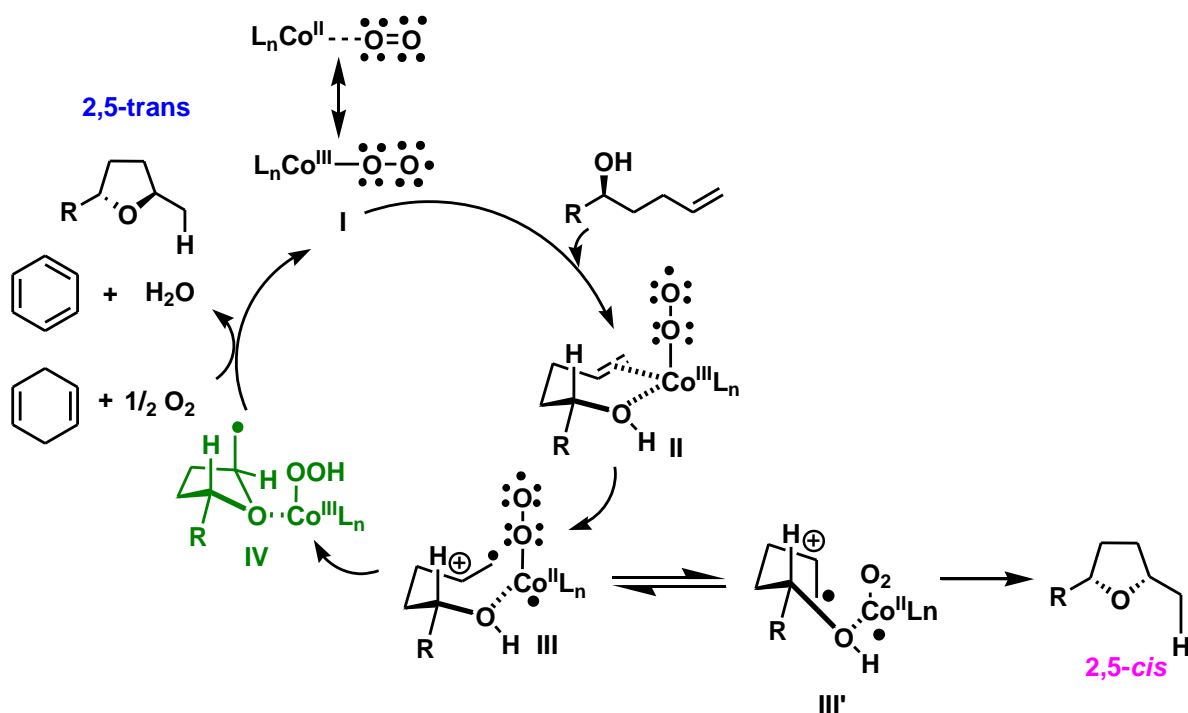


Figura 1.13. Mecanismo proposto para a ciclização em condições de terminação redutiva.

1.1.3 Metodologias empregadas na obtenção 2,5,5-THFs trissubstituídos

A ocorrência de 2,5,5-THFs em moléculas bioativas também é consideravelmente grande, como exemplo pode-se citar o SCH45009²³ e (7S,10S)-boivinianina B²⁴ (Figura 1.14).

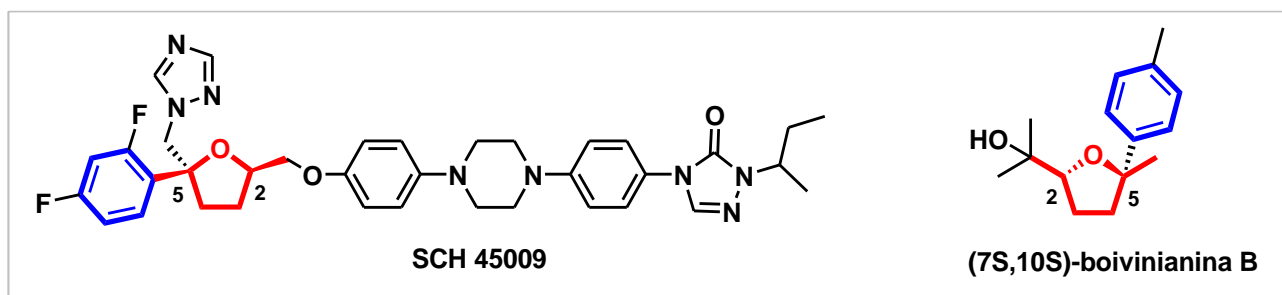
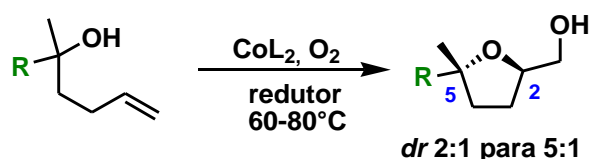


Figura 1.14. Ocorrência de 2,5,5-THFs trissubstituídos em moléculas bioativas

Em termos de metodologias sintéticas estereosseletivas que podem ser empregadas para obtenção deste tipo de unidade ainda há uma grande lacuna na literatura, não tendo assim uma grande variedade de procedimentos.

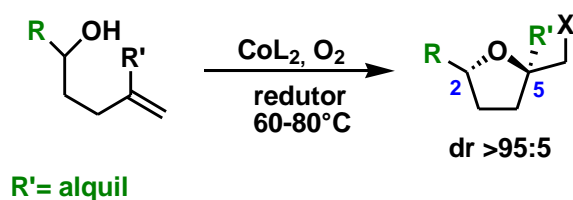
A ciclização oxidativa de Mukaiyama em condições de terminação redutiva é uma boa estratégia sintética para obter-se esta unidade. Neste contexto, a partir de alquenóis terciários com substituintes alquil, aril e alquinil obtém-se os produtos THFs-2,5,5-trissubstituídos, entretanto com diastereosseletividade de 2:1 para 5:1,²⁵ conforme Esquema 1.8.



$\text{R}' = \text{alquil, aril, alquinil}$

Esquema 1.8. THFs-2,5,5-trissubstituídos a partir de alquenóis terciários

Os produtos THFs-2,5,5, podem ser preparados em condições de terminação oxidativa ($X = \text{OH}$) ou redutiva ($X = \text{H}$) a partir de alquenóis com duplas *gem*-dissubstituídas, e $R = \text{alquil}$ (Esquema 1.9).¹³



Esquema 1.9. THFs-2,5,5-trissubstituídos a partir de alquenóis com duplas *gem*-dissubstituídas.

1.1.4 Reação ciclização oxidativa de Mukaiyama empregando alquenóis contendo duplas eletrofílicas

A reação de ciclização oxidativa de Mukaiyama também pode ser empregada na ciclização de alquenóis contendo duplas eletrofílicas com a finalidade de obter-se a unidade THF. Esta química foi explorada inicialmente por Hartung e colaboradores²⁶ e a metodologia foi recentemente aplicada no trabalho de Forsyth e Wu na síntese do anfidinólido C3.²⁷ Neste trabalho, foi investigada a ciclização do composto I primeiramente via reação de oxa-Michael (Figura 1.15), obtendo-se neste caso uma mistura 2:1 (THF-2,5-*trans* e THF-2,5-*cis*). Entretanto, quando este mesmo composto I foi submetido a ciclização empregando-se a ciclização oxidativa de Mukaiyama em condições de terminação redutiva, obteve-se apenas o produto THF-2,5-*trans*, em 73% de rendimento e excelente diastereosseletividade, em conjunto com o produto alfa-hidróxi epimérico.

Assim, os resultados obtidos mostraram novamente que, a reação de ciclização oxidativa de Mukaiyama pode ser empregada também em sistemas contendo duplas eletrofílicas, confirmando a versatilidade e aplicabilidade desta metodologia.

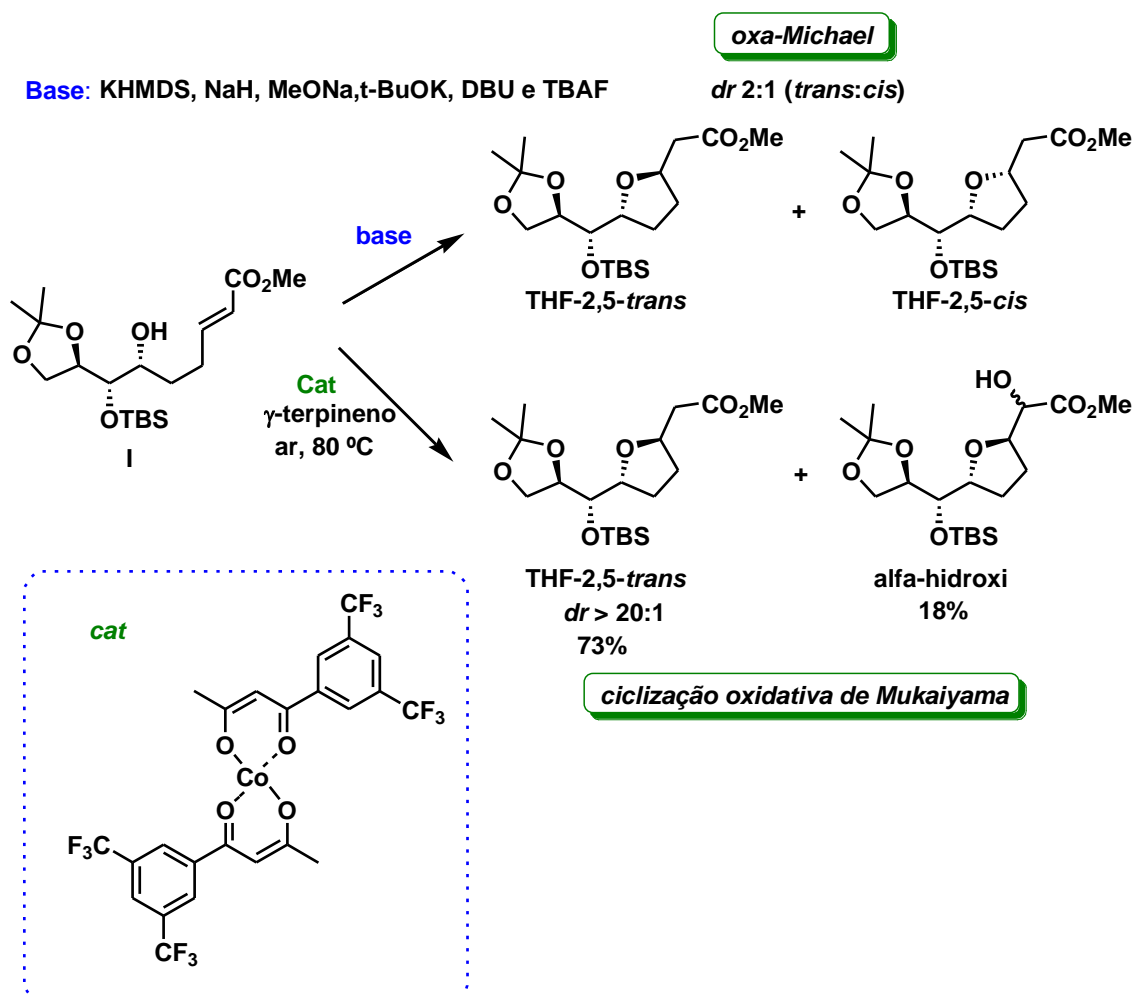
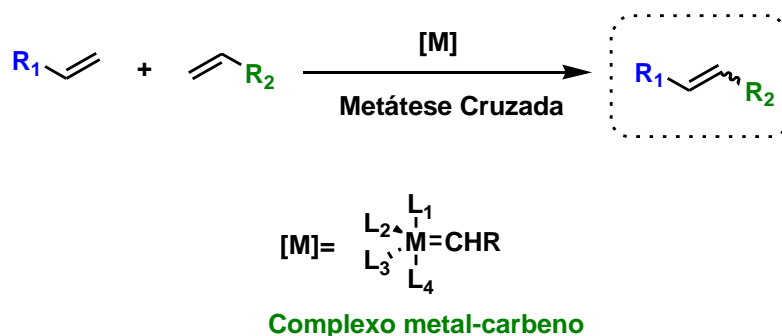


Figura 1.15. Comparação da diastereosseletividade observada na reação de Oxa-Michael e a Ciclização Oxidativa de Mukaiyama

1.1.4.1. Métodos de obtenção de alquenóis contendo duplas eletrofílicas

1.1.4.1.1 Reação de metátese cruzada

Os alquenóis contendo duplas eletrofílicas e uma grande variedade de olefinas altamente funcionalizadas podem ser preparados empregando-se a reação de metátese cruzada. As reações de metátese cruzada envolvem a reação entre dois alcenos (ou olefinas) ou entre um alceno e um alcino, sendo as mesmas catalisadas por diferentes complexos do tipo metal-carbeno²⁸, conforme mostrado no Esquema 1.10 a seguir.



Esquema 1.10. Reação de metátese cruzada.

1.1.4.1.1.1 Os catalisadores empregados na reação de metátese cruzada

Dentre os catalisadores que podem ser empregados neste tipo de transformação pode-se citar os catalisadores de Schrock e de Grubbs. O catalisador de Schrock (I) (Figura 1.16), é um complexo de molibdênio, muito reativo e estável. Este catalisador, pode ser empregado em reações de metátese envolvendo substratos com diferentes variações estéricas e eletrônicas, porém o mesmo apresenta bastante sensibilidade a determinados grupos funcionais polares, a umidade, a presença de oxigênio e a existência de impurezas nos solventes, limitando o seu uso a condições reacionais pouco convenientes.²⁹

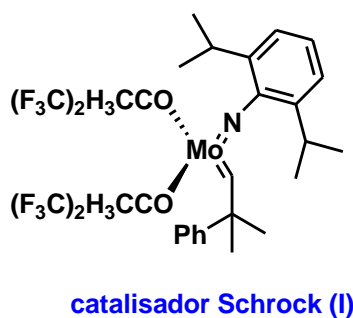


Figura 1.16. Catalisador de Schrock (Mo).

Os catalisadores de Grubbs são complexos de rutênio (Figura 1.17) atualmente bastante empregados neste tipo de transformação. O catalisador de Grubbs de 1ª geração, é tolerante a substratos com grupos funcionais polares possibilitando o emprego de novos substratos na reação de metátese cruzada de olefinas. Além disso, apresenta menor sensibilidade a algumas condições reacionais tais como: presença de oxigênio, água e determinadas impurezas. O catalisador de Grubbs, de 2ª geração, também é tolerante as mais variadas condições reacionais como umidade, oxigênio e determinadas impurezas, além disso apresenta maior estabilidade e reatividade que o catalisador de Grubbs de 1ª geração.³⁰ O catalisador de Hoveyda-Grubbs, sendo especialmente empregado em reações de metátese cruzada que envolvem olefinas impedidas estericamente ou funcionalizadas com grupos eletroretiradores.³¹

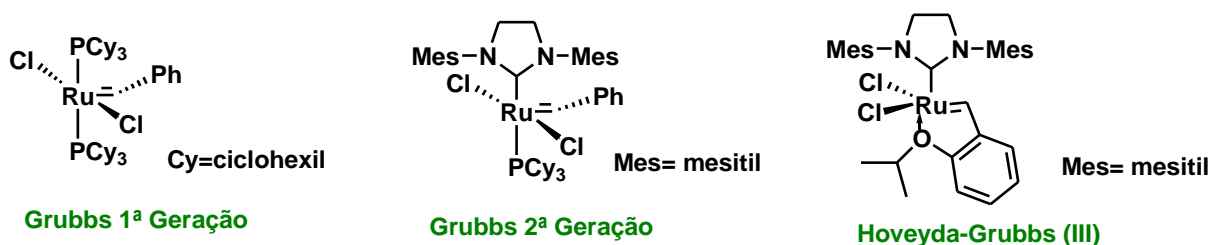
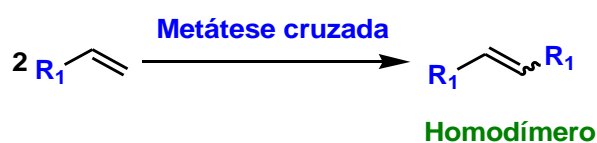


Figura 1.17. Catalisadores de Grubbs.

1.1.4.1.1.2 A reatividade e seletividade dos substratos olefínicos empregados na reação de metátese cruzada

As olefinas apresentam diferença de reatividade, e por isso as mesmas são classificadas em Tipos I, II, III e IV. Esta classificação dispõe as olefinas em grupos de acordo com a sua habilidade em homodimerizar. No Esquema 1.11 é mostrado uma reação de homodimerização genérica.



Esquema 1.11. Reação de homodimerização.

Porém, para classificar uma determinada olefina não é avaliada apenas a capacidade absoluta da mesma em sofrer homodimerização, mas sim sua habilidade de homodimerização em relação a outras olefinas, e com isso constrói-se um gradiente que mostra a propensão que determinados substratos olefínicos possuem em sofrer homodimerização e a susceptibilidade de seus homodímeros em sofrer reações de metáteses secundárias. Na Figura 1.18, é mostrado a ordem crescente de reatividade dos tipos de olefinas (I-IV) com suas principais características e também alguns exemplos categorizados pelo catalisador de Grubbs de 2^a geração.³²

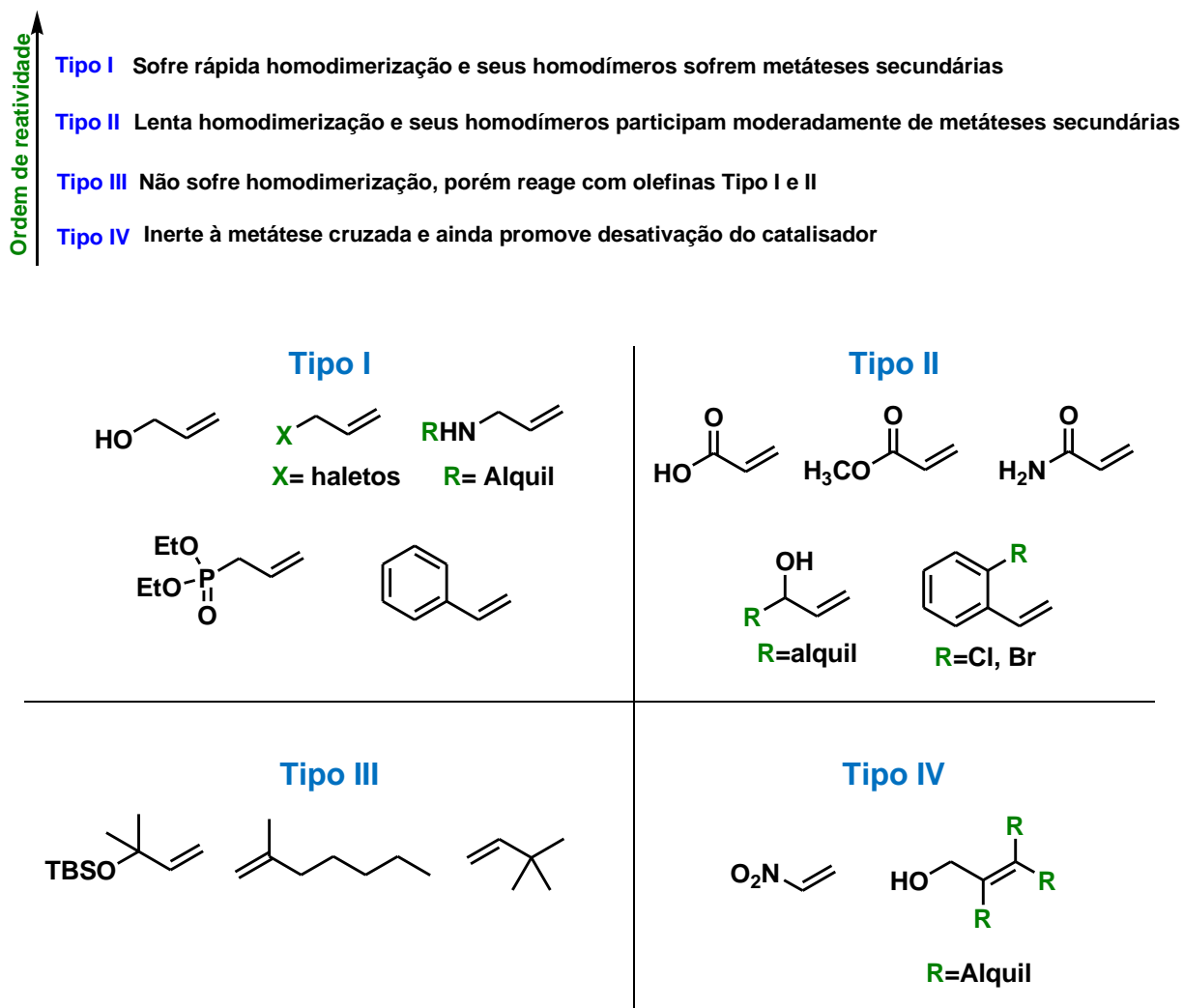
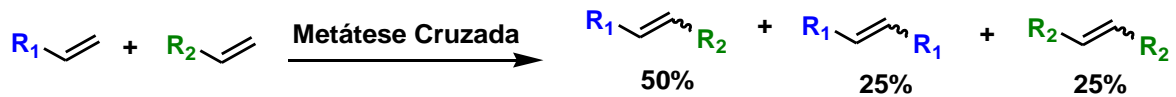


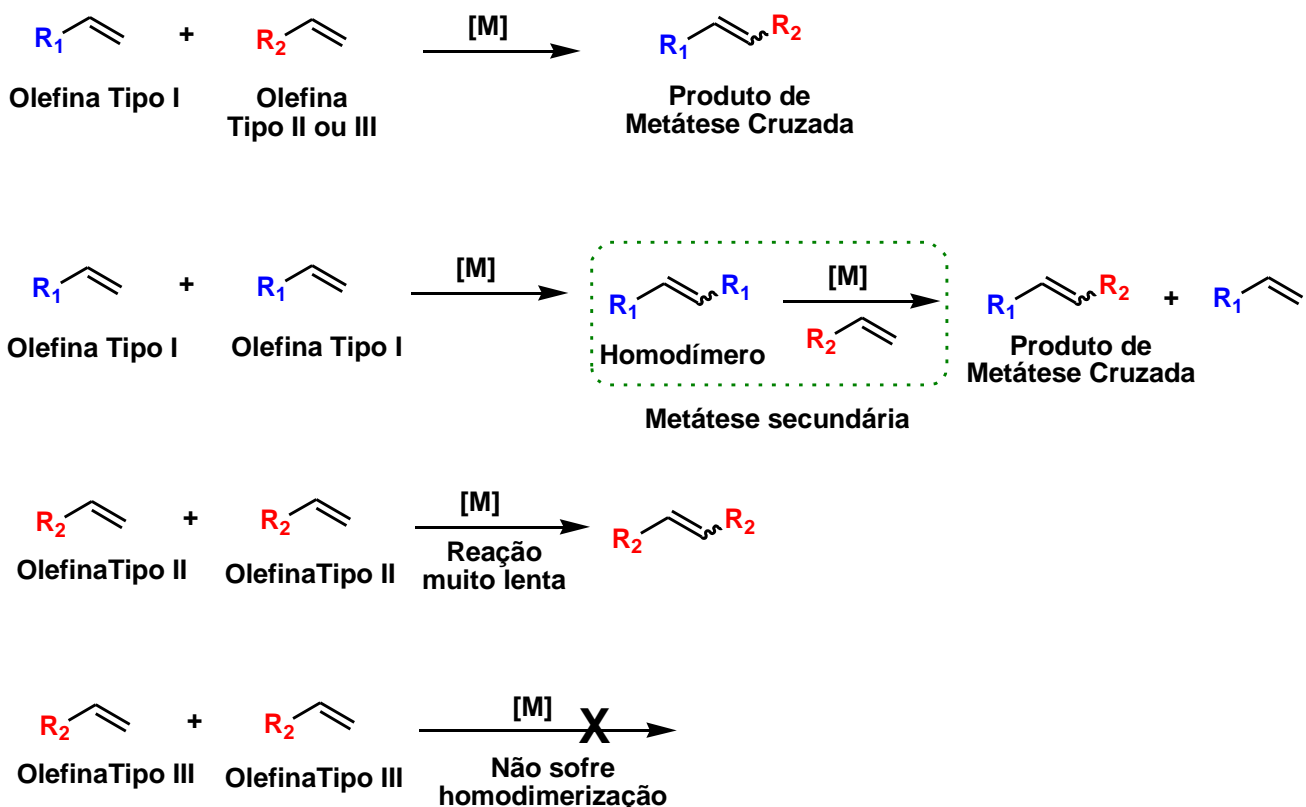
Figura 1.18. Reatividade, principais características e exemplos de olefinas Tipo I-IV

Os Tipos de olefinas que são empregadas nas reações de metátese cruzada podem influenciar diretamente na proporção dos produtos observados. Neste contexto, quando duas olefinas Tipo I diferentes são submetidas a esta transformação em geral há a obtenção do produto de metátese cruzada (cerca de 50%) e de homodímeros (25% de cada tipo de homodímero) em quantidades similares (Esquema 1.12). Isso ocorre devido ao fato das taxas de homodimerização das duas olefinas Tipo I e as reações de metátese cruzada serem semelhantes.



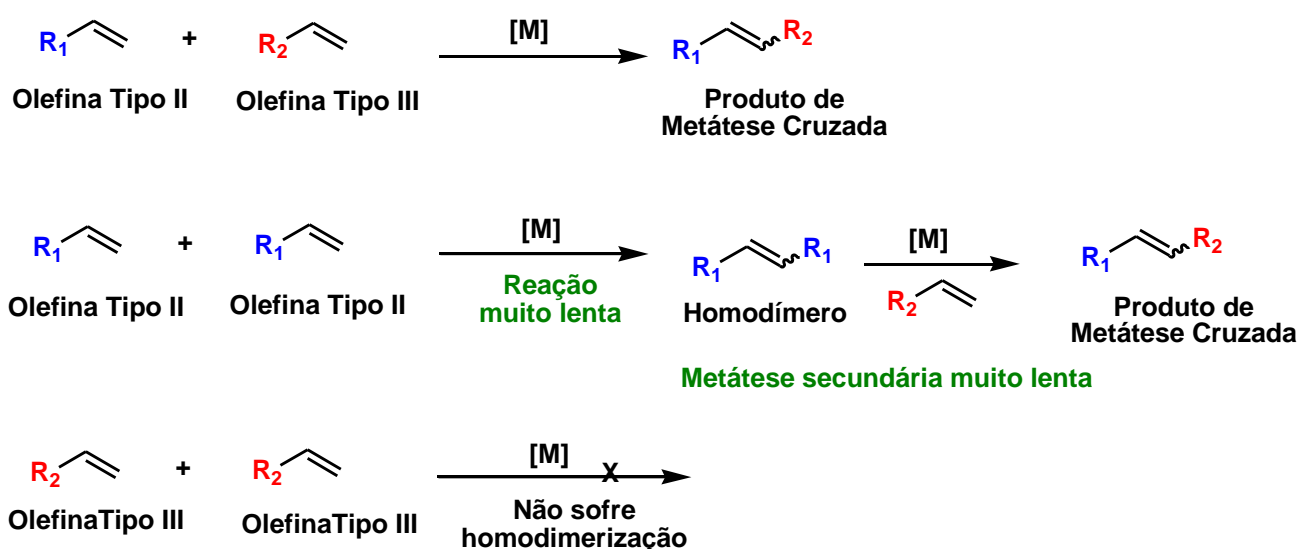
Esquema 1.12. Reação de metátese cruzada entre olefinas Tipo I diferentes

Ao considerar a reação de metátese entre uma olefina do Tipo I com uma do Tipo II ou III, o produto de metátese cruzada será obtido majoritariamente (Esquema 1.13). Conforme mostrado anteriormente a olefina do Tipo I pode facilmente homodimerizar, entretanto o homodímero obtido pode sofrer uma reação de metátese secundária que leva à formação do produto de metátese cruzada. As olefinas do Tipo II sofrem homodimerização lentamente, logo o homodímero das mesmas quase não é observado. No caso das olefinas do Tipo III, a homodimerização não ocorre, logo o homodímero das mesmas não é observado.³²



Esquema 1.13. Reação de metátese cruzada entre olefinas Tipo I e Tipo II ou III.

A reação de metátese cruzada entre uma olefina do Tipo II e uma olefina do Tipo III (Esquema 1.14) geralmente pode levar à formação do produto de metátese cruzada em bons rendimentos. O fato é que, a formação do produto de metátese cruzada se sobrepõe a t axa de dimerização das olefinas do Tipo II e de possíveis metáteses secundárias com as mesmas, pois estas reações são extremamente lentas. Para a olefina do Tipo III como não sofre dimerização a única possibilidade de reagir será com a olefina de Tipo II no meio reacional.³²



Esquema 1.14. Reação de metátese cruzada entre olefinas Tipo II e Tipo III.

1.1.4.1.1.3 O mecanismo da reação de metátese cruzada

O mecanismo geral proposto para esta reação (**Figura 1.19**) consiste inicialmente na coordenação da primeira olefina (II) ao complexo metal-carbeno (I), seguido de uma cicloadição [2+2], levando à formação do intermediário metalociclobutano (III). A cicloneversão do intermediário cíclico (III) leva a obtenção do intermediário (IV) e eliminação de eteno. Ao reagir o intermediário (IV) com a segunda olefina (V), é formado um novo intermediário metalociclobutano (VI) a partir de uma nova reação de cicloadição [2+2]. Por fim, a cicloneversão deste intermediário cíclico (VI), leva à obtenção do produto de metátese cruzada (VII) e ao complexo metal-carbeno regenerado (I).^{33, 34}

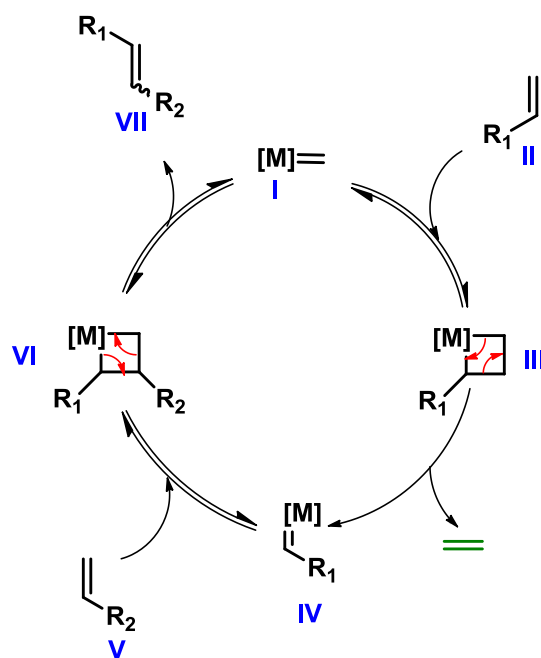
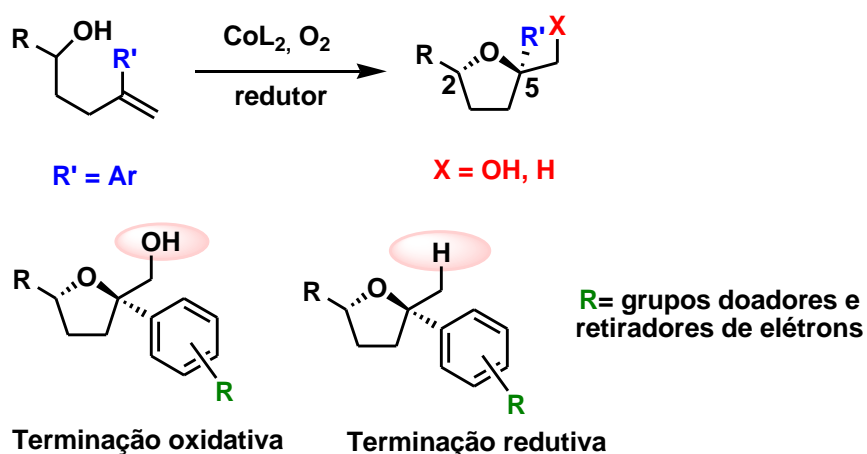


Figura 1.19. Mecanismo geral proposto para a reação de metátese cruzada.

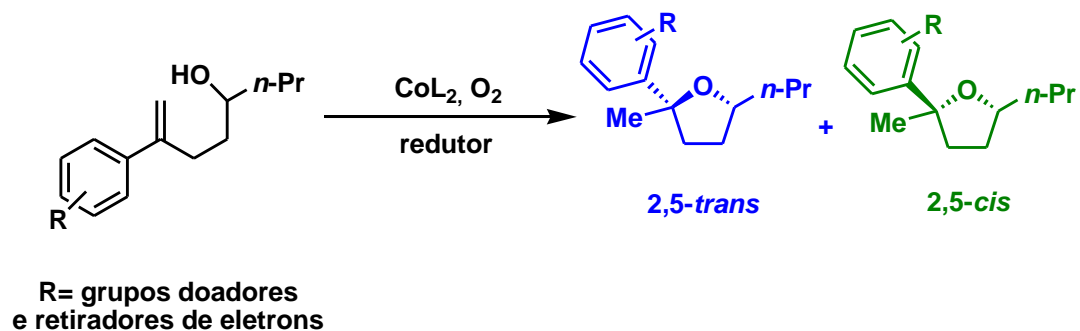
1.2. Objetivos

O objetivo inicial deste trabalho foi empregar a reação de Ciclização Oxidativa de Mukaiyama em condições de terminação oxidativa e redutiva utilizando olefinas *gem*-dissubstituídas contendo grupo aril com diferentes propriedades eletrônicas (grupos doadores e retiradores de densidade eletrônica), visto que, este tipo de olefina ainda não havia sido explorada anteriormente (Esquema 1.15).



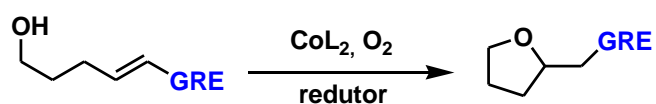
Esquema 1.15. Ciclização Oxidativa de Mukaiyama de diferentes substratos empregando condições de terminação oxidativa e redutiva.

Em uma outra etapa deste trabalho, o objetivo foi o estudo da diastereosseletividade 2,5 da ciclização oxidativa de Mukaiyama de diferentes alquenóis em condições de terminação redutiva, conforme Esquema 1.16.

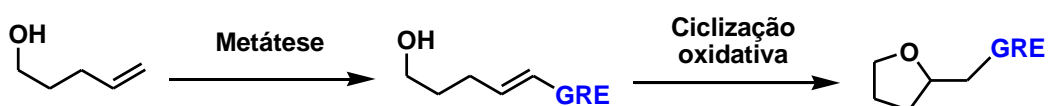


Esquema 1.16. Estudos de diastereosseletividade 2,5.

O objetivo final desta etapa do projeto foi realizar a ciclização oxidativa de alquenóis contendo duplas eletrofílicas, com posterior otimização para um processo “one-pot” (metátese/ciclização oxidativa) (Esquema 1.17).



Ciclização Oxidativa empregando alquenóis com duplas eletrofílicas



Processo "one-pot"

Esquema 1.17. Etapa de ciclização oxidativa e proposta de processo “one-pot”.

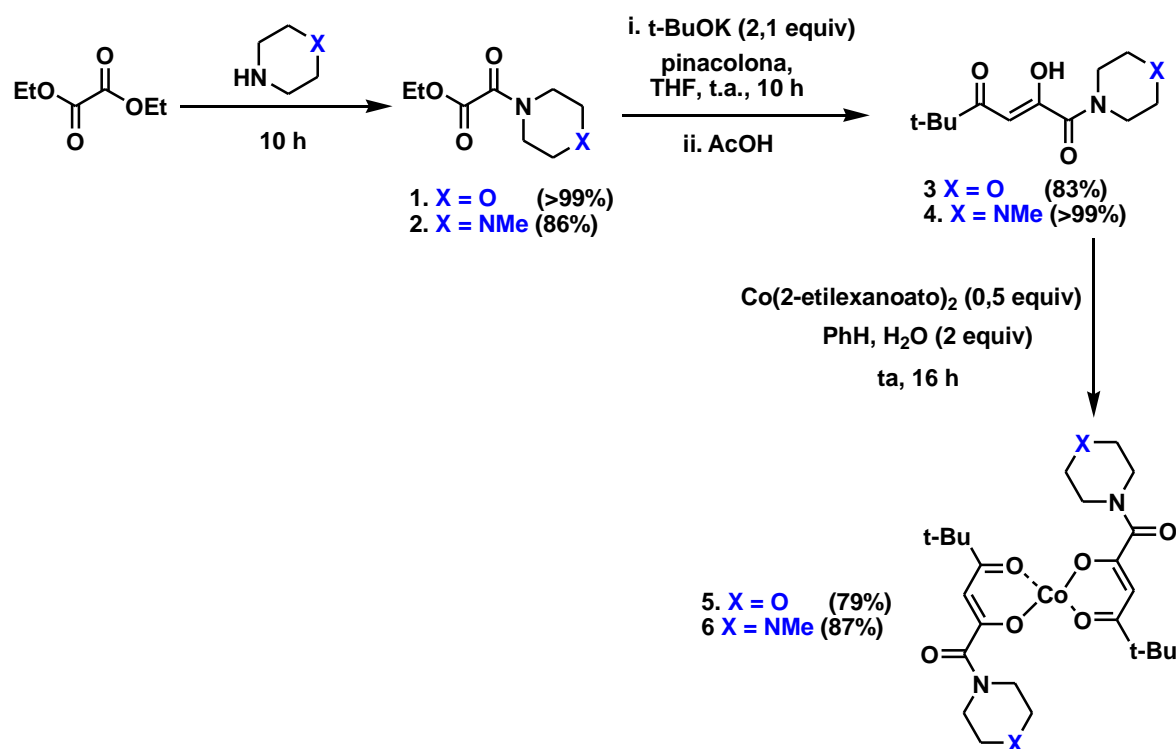
1.3 Resultados e Discussão

1.3.1 Preparação dos catalisadores de Co (II)

Os catalisadores de Co(II) **5**, **6**, **10** e **13** foram obtidos a partir de rotas sintéticas descritas na literatura.

1.3.1.1 Preparação dos catalisadores **5** e **6**

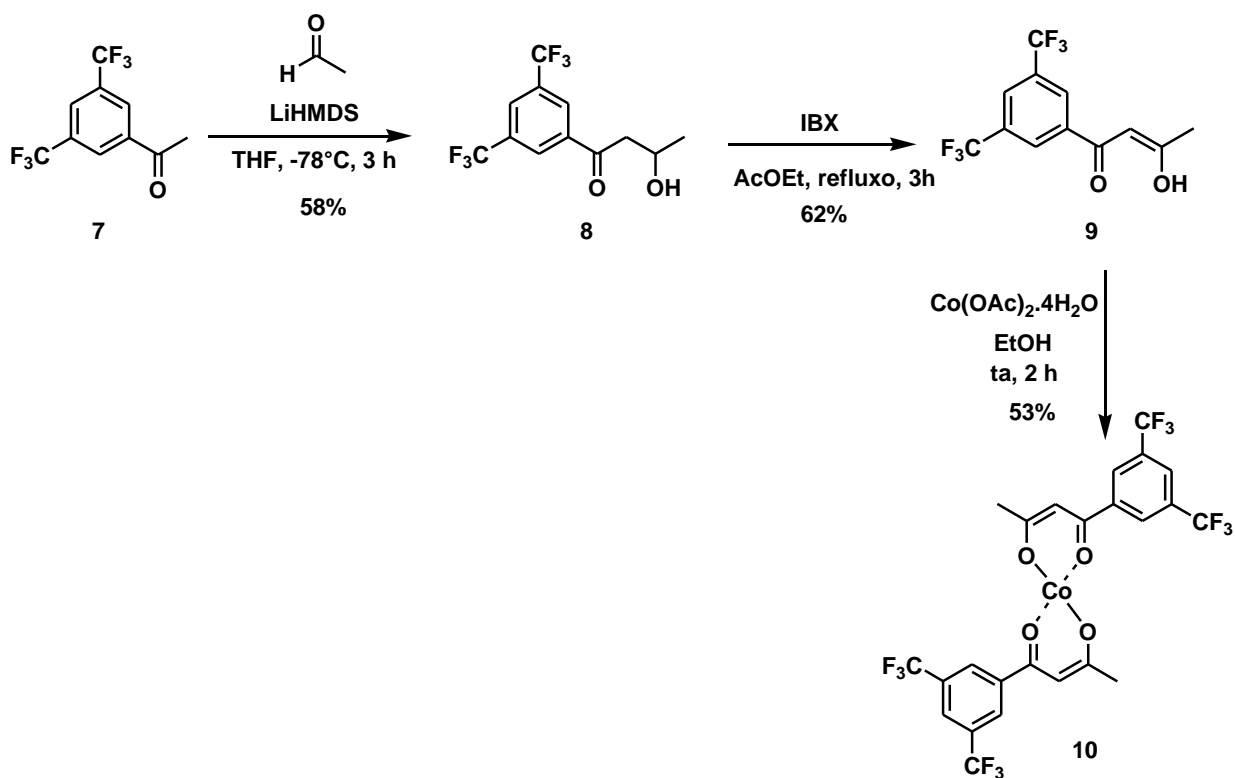
A preparação destes catalisadores segue o procedimento de Pagenkopf e colaboradores.¹⁷ A primeira etapa para a síntese do catalisador **5** consiste na reação do oxalato de dietila e morfolina obtendo-se o composto **1**. Este composto foi tratado com *t*-BuOK na presença de pinacolona e após o tratamento com ácido acético (AcOH), obteve-se o ligante **3**. Este ligante na presença de etilhexanoato de cobalto II (Co(2-etilhexanoato)₂), levou a formação do catalisador **5** com rendimento de 79%. A síntese do catalisador **6** foi obtido com 87% de rendimento, seguindo-se o mesmo procedimento com exceção da primeira etapa em que empregou-se metilpiperazina ao invés de morfolina. (Esquema 1.18).



Esquema 1.18. Rota sintética para preparação dos catalisadores **5** e **6**.

1.3.1.2 Preparação do catalisador 10

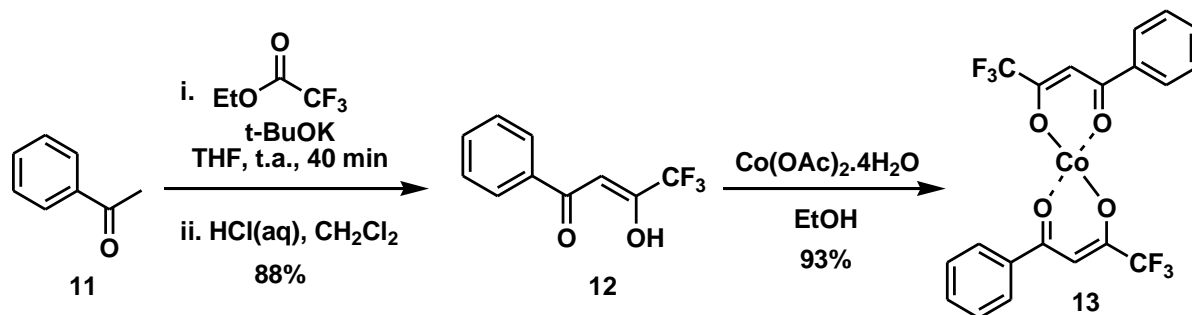
O catalisador **10**²⁷ foi preparado a partir da reação da cetona **7** na presença de acetaldeído e LiHMDS, levando a formação do composto **8**. Após a oxidação da hidroxila do composto **8**, foi obtido o ligante **9**. Este ligante tratado com acetato de cobalto II (Co(OAc)₂) levou a obtenção do catalisador **10** com rendimento de 53% (Esquema 1.19).



Esquema 1.19. Rota sintética para preparação do catalisador **10**.

1.3.1.3 Preparação do catalisador 13

O catalisador **13**³⁵ foi preparado a partir da reação entre acetofenona **11** e o trifluoroacetato de etila, na presença de *t*-BuOK, fornecendo o ligante **12** em 88% de rendimento. Após a reação do ligante **12** com Co(OAc)₂, obteve-se o catalisador **13** em 93% de rendimento (Esquema 1.20).



Esquema 1.20. Rota sintética para preparação do catalisador **13**.

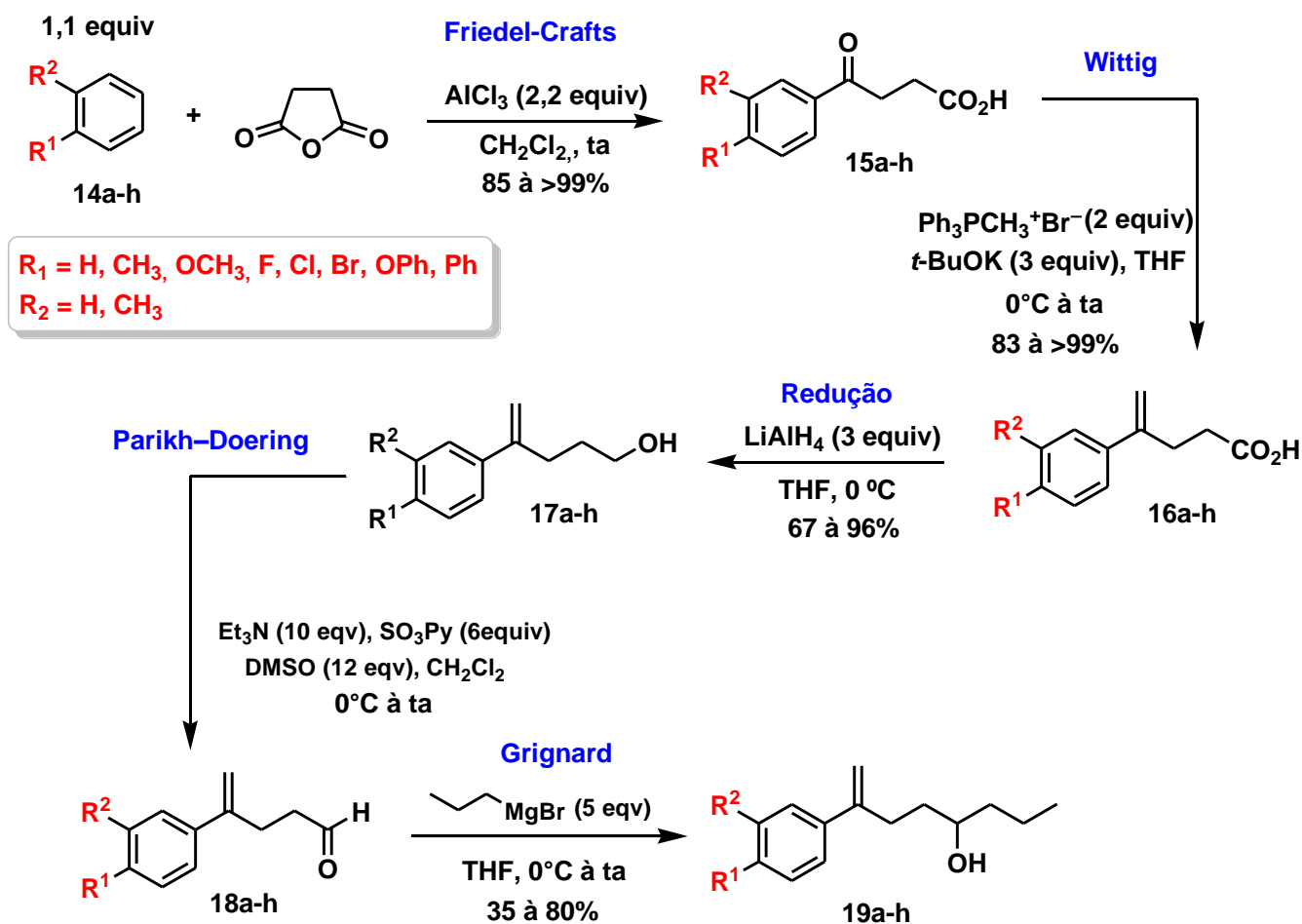
1.3.2 Preparação dos substratos

1.3.2.1 Preparação dos alquenóis para os estudos da reação de ciclização oxidativa em condições de terminação oxidativa e redutiva.

Os alquenóis foram preparados a partir de uma rota sintética comum, na qual os compostos **14a-h** através de uma reação de Friedel-Crafts³⁶ levaram a formação dos compostos **15a-h** com rendimentos de 85-99%. Na sequência, estes compostos **15a-h**, através de uma reação de Wittig³⁷, levaram a obtenção dos compostos **16a-h** com rendimentos de 83-99%. Após uma reação de redução³⁷, os mesmos levaram a formação dos alquenóis **17a-h** com rendimentos de 67-96%. Estes alquenóis foram empregados nos estudos da reação de ciclização oxidativa em condições de terminação oxidativa e redutiva.

Os substratos utilizados para os estudos de diastereosseletividade foram preparados a partir dos alquenóis **17a-h** através da oxidação dos mesmos nos seus respectivos aldeídos **18a-h** por meio da reação de oxidação de Parikh Doering. Estes produtos de oxidação sem etapa de purificação foram submetidos a uma

reação de Grignard, levando a formação dos alquenóis **19a-h** com rendimentos de 35-80%. (Esquema 1.21).



Esquema 1.21. Rota sintética comum empregada para obtenção dos substratos

1.3.3 Reações de ciclização oxidativa em condições de terminação redutiva

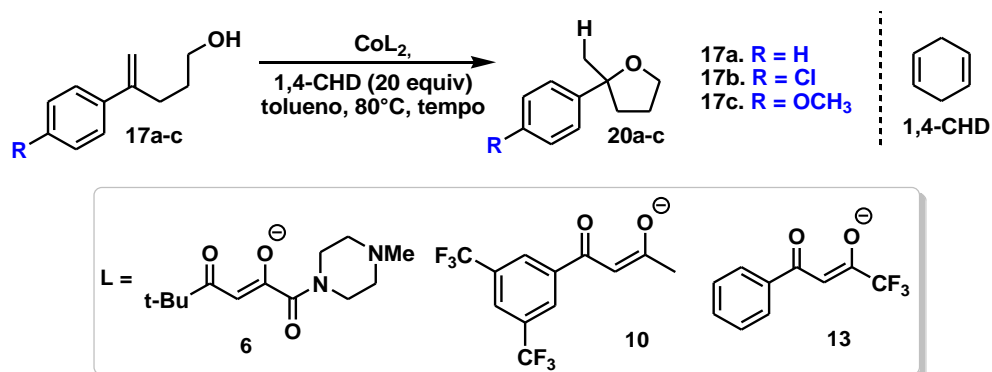
Após a preparação dos substratos, deu-se início a etapa de ciclização em condições de terminação redutiva. O substrato com qual iniciou-se foi o mais simples, ou seja, com o grupo arila sem nenhum grupo substituinte. Reações com substratos contendo grupo eletroretirador -Cl e com grupo eletrodoador -OCH₃ também foram avaliados, com a finalidade de verificar se a diferença na demanda eletrônica poderia influenciar de alguma maneira na etapa de ciclização.

Para esta etapa do estudo variou-se os catalisadores e a quantidade em mol% em que os mesmos foram utilizados. Avaliou-se também diferentes concentrações (0.04-0.6M) em que as reações foram submetidas.

Os resultados obtidos (Tabela 1.1) mostraram que os três catalisadores avaliados (**6**, **10** e **13**) levaram ao produto ciclizado de interesse **20a**, com rendimentos de 25-34% (entradas 1-3). Outro fato marcante é que houve uma variação significativa nos rendimentos reacionais em função da variação da concentração (entradas 3-7). Notadamente, a reação da entrada 6 foi conduzida sem solvente e neste caso obteve-se apenas uma mistura complexa. Esta escolha se baseou em trabalhos recentes de Hartung e col. que descrevem reações similares e obtém bons resultados sem o uso de solvente.^{26, 38} A melhor condição reacional para o substrato **17a** foi a da entrada 7, e por isso na entrada 8, utilizou-se as mesmas condições reacionais da entrada 7, porém com uma a quantidade menor do catalisador de Co(II) (15mol% para 7,5mol%). O produto de interesse neste caso foi obtido em menor rendimento (13%). Na entrada 9 não foi utilizado 1,4-ciclohexadieno (1,4-CHD), e o produto **20a** foi observado em pequena quantidade (<5%), mostrando a necessidade da espécie redutora e evidenciado o mecanismo reacional mostrado na Figura 1.13.

Nas reações em que foram utilizados os substratos **17b** (contendo -Cl) e o **17c** (contendo -OCH₃), houve uma pequena diferença de rendimento. O substrato com substituinte -Cl levou à formação do produto ciclizado **20b** com 32% de rendimento e o contendo grupo -OCH₃ levou à formação do produto ciclizado **20c** com rendimento de 44% o qual foi relativamente maior. Esta pequena diferença de rendimento pode ser atribuída ao fato de que, conforme mostrado anteriormente, no mecanismo de reação proposto por Hartung, há uma etapa em que há formação de carbocátion, logo um substrato como o **17c** contendo um grupo com maior capacidade doadora pode estabilizar melhor este carbocátion e dessa forma favorecer a obtenção do produto ciclizado.

Tabela 1.1 Ciclização oxidativa de Mukaiyama dos alquenóis **17a-c** em condições de terminação redutiva

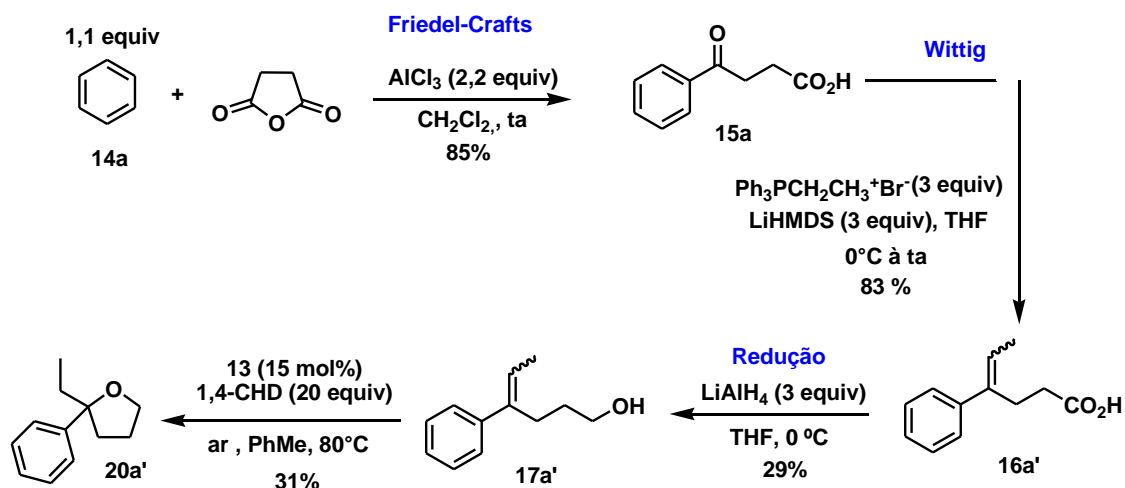


Entrada	CoL ₂	Alquenol	Concentração	Tempo	Rendimento ^a
1	6 (15mol%)	17a	0,04M	4h	30%
2	10 (15mol%)	17a	0,04M	4h	25%
3	13 (15mol%)	17a	0,04M	4h	31%
4	13 (15mol%)	17a	0,02M	16h	<5%
5	13 (15mol%)	17a	0,1M	3h	6%
6 ^b	13 (15mol%)	17a	0,6M	18h	Mistura complexa
7	13 (15mol%)	17a	0,06M	3h	34%
8	13 (7,5mol%)	17a	0,06M	18h	13%
9 ^c	13 (15mol%)	17a	0,06M	18h	<5%
10	13 (15mol%)	17b	0,06M	3h	32%
11	13 (15mol%)	17c	0,06M	3h	44%

^a Rendimento isolado. ^b Reação conduzida sem solvente. ^c Reação conduzida sem 1,4-CHD.

1.3.3.1 Ciclização empregando olefina trissubstituída

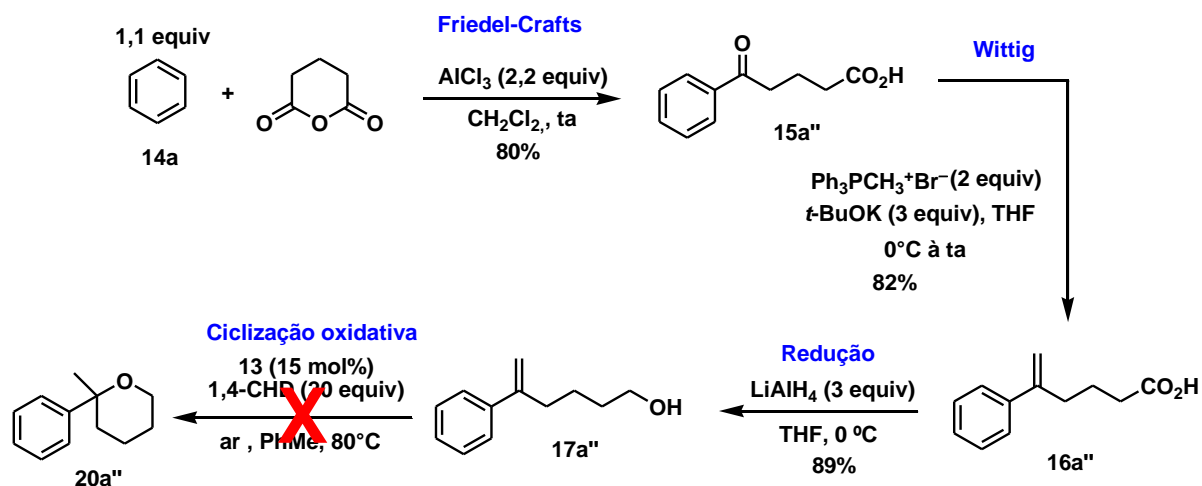
Avaliou-se a reação de ciclização em condições de terminação redutiva utilizando um exemplo de olefina trissubstituída **17a'**. Este substrato foi obtido praticamente pela mesma rota sintética mostrada anteriormente no Esquema 21, em algumas etapas houve apenas pequenas modificações nas condições reacionais. O produto ciclizado **20a'** foi obtido com rendimento de 31%, o qual foi similar aos demais rendimentos observados anteriormente em reações que envolviam as mesmas condições reacionais revelando baixa influência estérea no carbono olefínico terminal na curso desta reação (Esquema 1.22).



Esquema 1.22. Preparação e ciclização oxidativa em condições de terminação redutiva da olefina trissubstituída **17a'**.

1.3.3.2 Ciclização empregando substrato com maior cadeia carbônica

A reação de ciclização em condições de terminação redutiva também foi avaliada empregando-se o substrato **17a''** que apresenta uma cadeia carbônica maior que a dos exemplos anteriores, porém foi preparado de forma similar aos outros substratos. Neste caso, o produto ciclizado de interesse seria o tetraidropirano **20a''**, porém o mesmo não foi observado nas condições reacionais já otimizadas (Esquema 1.23).



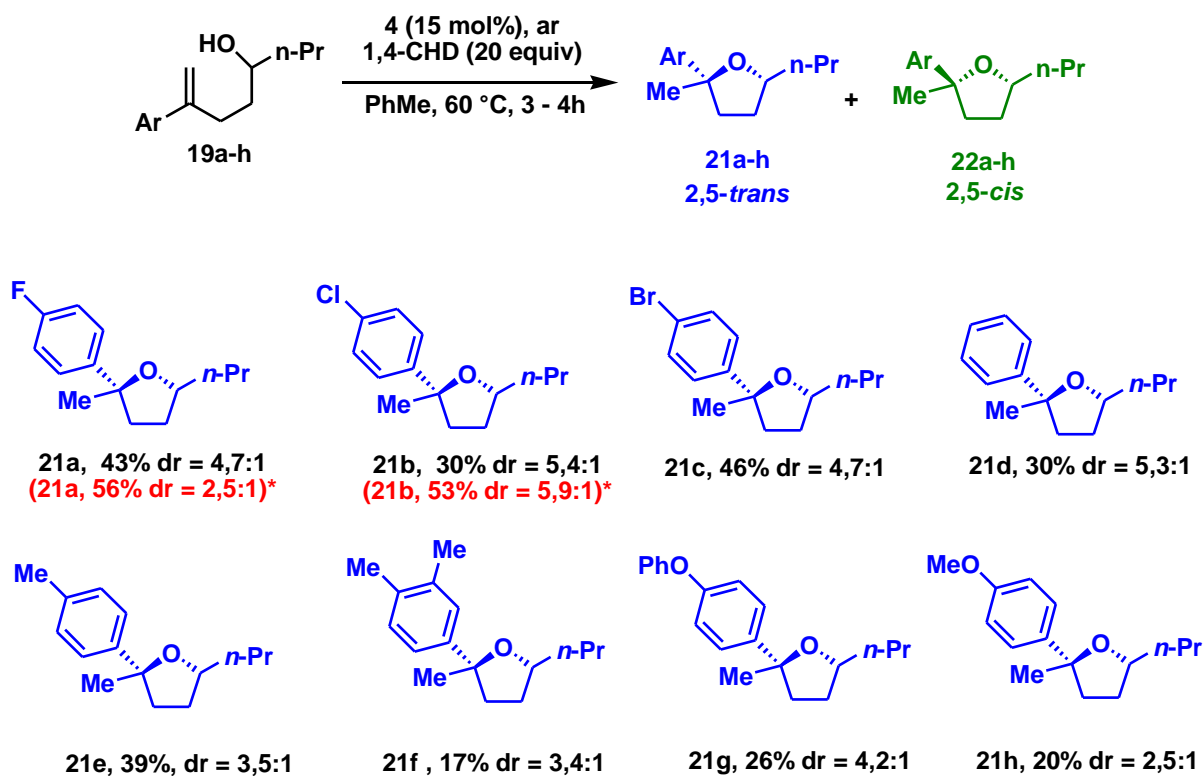
Esquema 1.23. Reação de ciclização oxidativa envolvendo aumento de cadeia.

1.3.4 Estudos de diastereosseletividade 2,5

Os estudos de diastereosseletividade 2,5 foram realizados com os alquenóis **19a-h**, inicialmente empregando-se as condições reacionais otimizadas anteriormente, levando a formação dos respectivos produtos ciclizados obtidos como mistura separável de 2,5-*trans* (**21a-h**) e 2,5-*cis* (**22a-h**) com rendimentos de 17-46% e *dr* 2,5:1 para 5,4:1.

Os primeiros experimentos foram realizados com os substratos **19a** e **19b** a 80°C obtendo-se os produtos ciclizados **21a** com rendimento de 56% e *dr* 2,5:1 e **21b** com rendimento de 53% e *dr* 5,9:1. Entretanto, decidiu-se conduzir estas reações a uma temperatura menor que foi de 60°C , a fim de obter melhores níveis de diastereosseletividades. Esta tentativa foi bastante válida, visto que, apesar dos rendimentos terem diminuído, em contrapartida a diastereosseletividade para o composto **21a** aumentou de 2,5:1 para 4,7:1 e para o composto **21b** não sofreu uma alteração muito grande (*dr* 5,9:1 para *dr* 5,4:1).

Assim, os experimentos realizados posteriormente foram todos conduzidos a 60°C ao invés de 80°C . No Esquema 1.24, estão todos os resultados obtidos neste estudo.



* Reação a 80°C

Esquema 1.24. Resultados dos estudos de diastereosseletividade 2,5.

A determinação da estereoquímica relativa dos compostos em questão foram feitas a partir dos compostos **21a** e **22a** através da análise de NOEdiff, conforme pode ser observado nos espectros das Figuras 1.20 e 1.21 Na Figura 1.20 é mostrado o experimento com o produto *cis* **21a**, neste caso o grupo mais próximo ao H irradiado é o grupo metila, sendo o sinal observado no espectro de NOEdiff. Na Figura 1.21, o experimento foi realizado com o produto *trans* **22a**, neste caso, o grupo mais próximo ao H irradiado é o aromático, logo o sinal observado no espectro foi do H do anel. A pequena intensidade do efeito NOE observada nos espectros pode ser explicada pela grande mobilidade conformacional do anel de cinco membros.

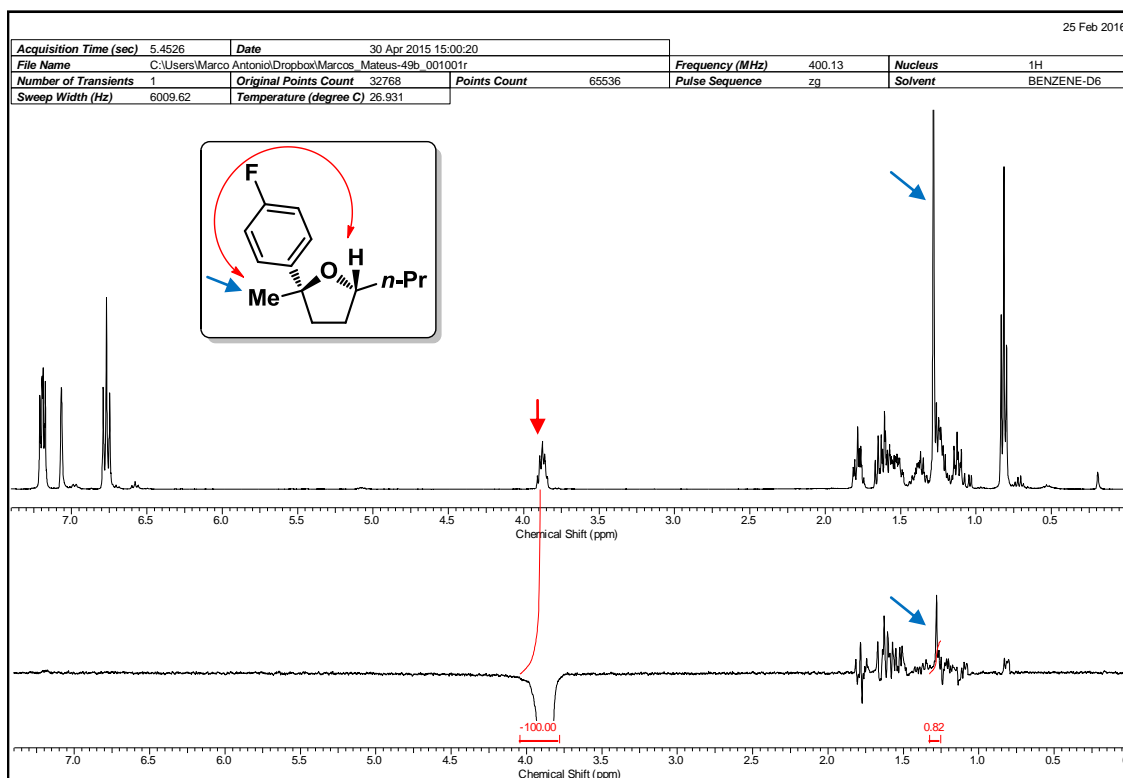


Figura 1.20. Análise de NOEdiff do composto 21a.

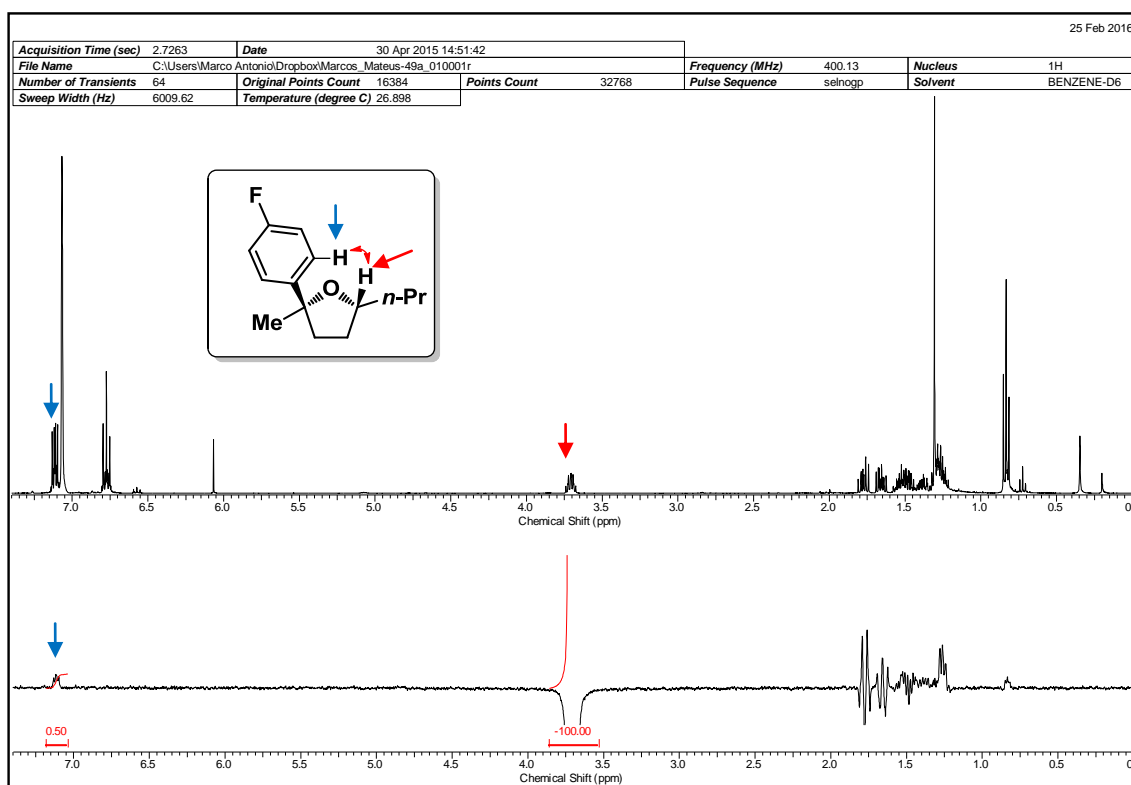


Figura 1.21. Análise de NOEdiff do composto 22a.

1.3.5 Estudos cinéticos

Em todas as reações realizadas foi observado que apesar de ter ocorrido o consumo quantitativo do material de partida, os rendimentos dos produtos isolados após a cromatografia em coluna, foram menores do que o esperado. Não foi possível investigar este problema com os rendimentos através da técnica de RMN com a utilização de padrão interno, pois o produto bruto (antes da etapa de purificação) contém resíduo do catalisador de cobalto, que é paramagnético. Este fato implicou no alargamento e/ou supressão de vários sinais nos espectros de RMN, comprometendo a análise de rendimento por esta técnica.

Neste contexto, uma alternativa para investigar melhor este problema, consistiu em coletar dados sobre a cinética da reação de ciclização dos alquenóis, via análise quantitativa por CG-MS a 60°C. Os alquenóis selecionados para este estudo foram o **19b** (substituinte -Cl) e **19h** (substituinte -OCH₃).

Os resultados mostraram que, o consumo do material de partida **19b** realmente ocorreu de forma quantitativa e à medida que o mesmo era consumido os respectivos produtos ciclizados **21b** e **22b** eram gerados no meio reacional. O rendimento total obtido por CG-MS foi de 49% sendo relativamente maior que o obtido anteriormente que foi de 30%. Em relação a diastereosseletividade uma pequena diferença foi observada (Figura 1.22).

O substrato **19h** apresentou o mesmo comportamento, sendo consumido de forma quantitativa e os produtos ciclizados foram formados como o esperado. O rendimento total foi de 54%, o qual também foi superior ao observado anteriormente (20%). A diastereosseletividade neste caso apresentou uma variação maior do que para o substrato anterior (Figura 1.23).

A possível explicação para esta diferença de rendimento observada nos dois casos consiste em considerar a hipótese de que, na etapa de purificação por cromatografia em coluna provavelmente ocorreu a decomposição dos produtos ciclizados formados, por meio da abertura de anel dos mesmos, através da formação de um carbocátion terciário que pode ser considerado relativamente estável. Outro problema relacionado ao balanço de massa nestas reações pode ser atribuído a elevada formação de subprodutos observados por TLC, mas que não foi possível sua caracterização.

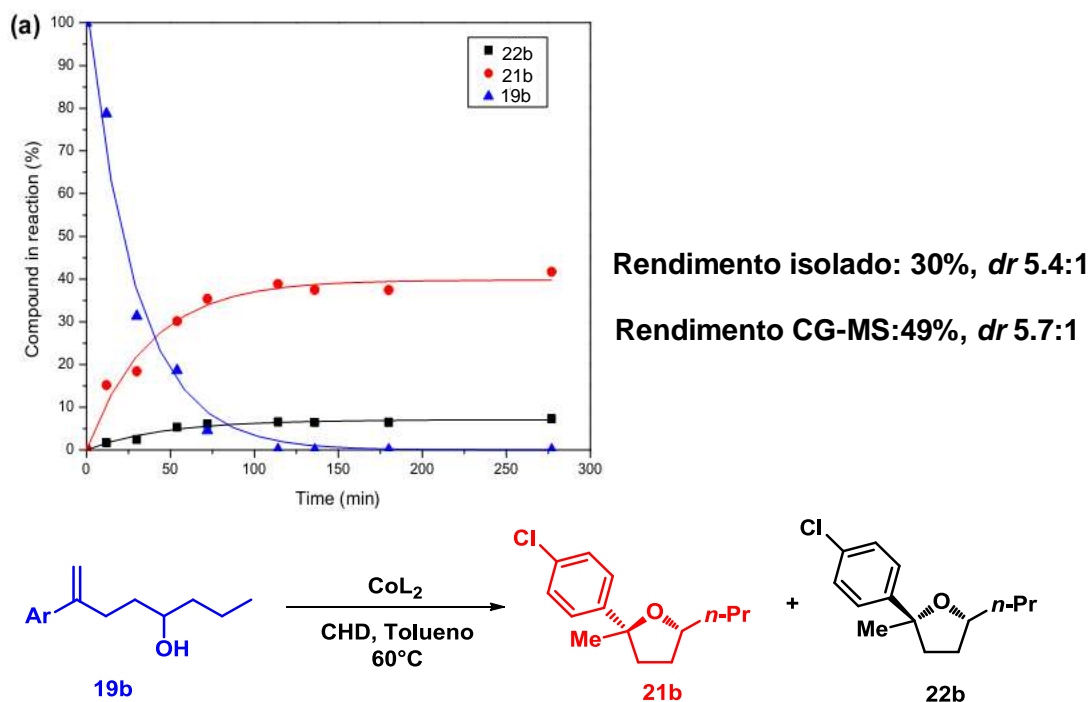


Figura 1.22. Estudo cinético para o composto 21b

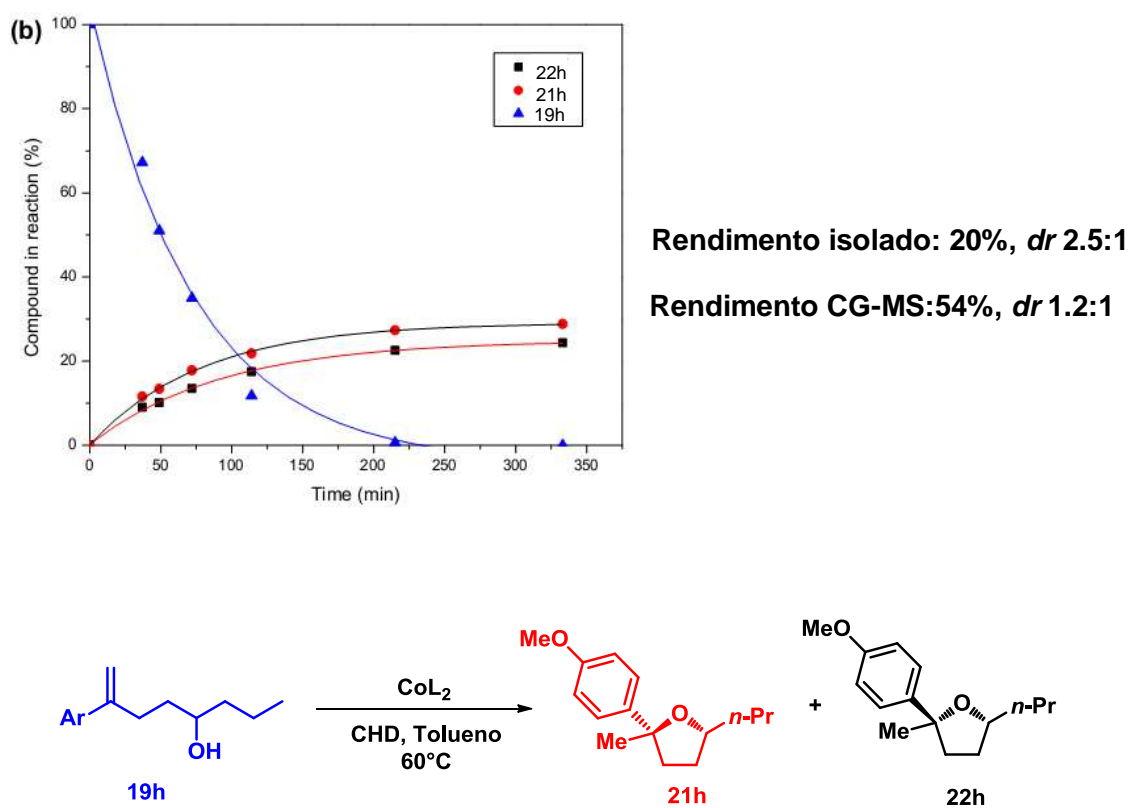
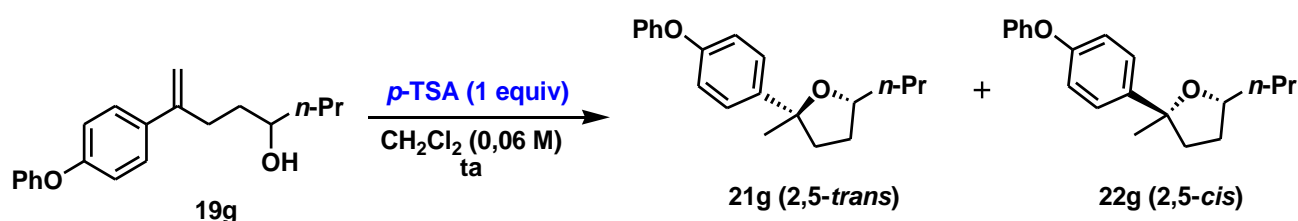


Figura 1.23. Estudo cinético para o composto 21h

1.3.6 A importância do catalisador de Co(II) na diastereosseletividade

Para verificar a importância do catalisador de Co(II) na diastereosseletividade da reação, foi realizado um experimento controle no qual empregou-se o *p*-TSA (ácido *p*-toluenossulfônico) como catalisador. A ciclização do alquenol **19g**, seguiu praticamente as mesmas condições reacionais em que as outras reações foram conduzidas, sendo que, a única alteração foi a substituição do solvente tolueno por diclorometano. A mistura dos compostos **21g-22g** foi separada por cromatografia em coluna fornecendo um rendimento total de 58% e uma *dr* 1:1. (Esquema 1.25).



Esquema 1.25. Experimento controle empregando o *p*-TSA como catalisador.

Os resultados obtidos, mostraram que a reação quando foi conduzida empregando-se o *p*-TSA como catalisador levou à formação dos mesmos produtos, porém não exibiu nenhuma diastereosseletividade, visto que, foi obtido uma *dr* 1:1.

Portanto, é possível inferir que, o catalisador de cobalto é responsável pela diastereosseletividade das reações de ciclização oxidativa de Mukaiyama em condições de terminação redutiva.

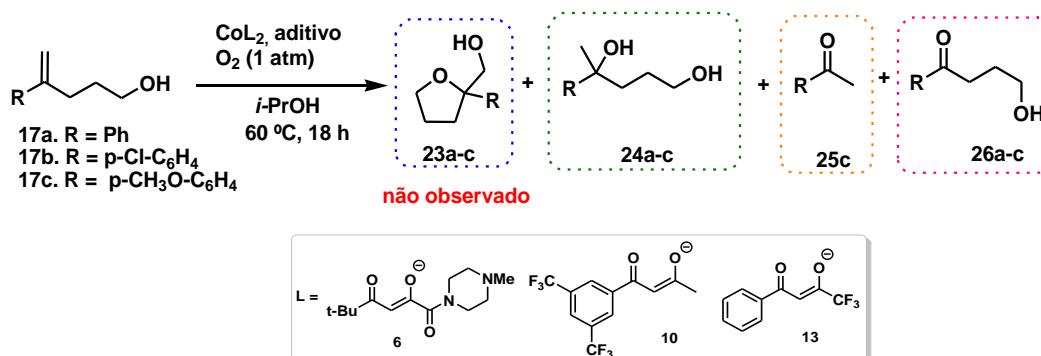
1.3.7 Reação de ciclização oxidativa em condições de terminação oxidativa

Em uma segunda etapa deste trabalho, foi explorada a reação de ciclização em condições de terminação oxidativa. No estudo sistemático foram empregados os catalisadores **5**, **6**, **10** e **13**, tertbutilidroperóxido (*t*-BuOOH) como aditivo, isopropanol como solvente e atmosfera de O₂ (1 atm).

Os resultados obtidos (Tabela 1.2) mostraram que, em nenhuma condição reacional avaliada os produtos ciclizados de interesse **23a-c** foram observados. Nas entradas 1, 4 e 7-9 com emprego de diferentes catalisadores e em alguns casos utilizando *t*-BuOOH como aditivo houve a formação dos produtos **24a** e **25a**. Em outras condições reacionais como das entradas 2, 3, 5 e 6 estes produtos não foram observados, obtendo-se apenas uma mistura complexa de difícil separação. Na entrada 8, foi utilizado peneira molecular 4Å e isopropanol seco, com objetivo de evitar a formação de um suposto produto de hidratação que seria o composto **24a**, sendo que, produtos de hidratação já haviam sido identificados por Hartung e colaboradores em reações envolvendo olefinas trissubstituídas.²¹ Porém, o resultado obtido foi similar aos observados nos experimentos em que foram conduzidos sem a utilização de condições anidras, logo concluiu-se que, o produto **24a** e os produtos **25a** e **26a** seriam provenientes de um mecanismo radicalar. Na entrada 9, foi empregada a pré-ativação do catalisador de Co(II) antes de adicioná-lo ao meio reacional contendo o alquenol, sendo este método anteriormente descrito por Pagenkopf e colaboradores.³⁹ Contudo, os produtos **24a** e **25a** foram novamente observados.

A próxima etapa deste estudo foi investigar esta reação usando substratos com grupos eletroretiradores (-Cl) e eletrodoadores (-OCH₃) usando os alquenóis **17b** e **17c** respectivamente (entradas 10 e 11). O objetivo em empregar substratos com estes substituintes foi de verificar se a diferença de demanda eletrônica poderia influenciar no curso reacional. Para o alquenol **17b** foi observado apenas a formação dos produtos **24b** e **25b**. Um resultado similar foi obtido para o substrato **17c**, e os produtos obtidos foram **24c**, **25c** e **26c**.

Tabela 1.2. Ciclização oxidativa de Mukaiyama dos alquenois **17a-c** em condições de terminação oxidativa



Entrada	CoL ₂	Alquenoil	Conversão ^a	Rendimento ^b		
1	6	17a	87%	22% (24a)	-	23% (25a)
2 ^c	6	17a	Mistura complexa	-	-	-
3	5	17a	Mistura complexa	-	-	-
4 ^c	5	17a	78%	13% (24a)	-	-
5	13	17a	Mistura complexa	-	-	-
6 ^c	13	17a	Mistura complexa	-	-	-
7	10	17a	Quantitativo	19% (24a)	-	-
8 ^d	6	17a	89%	21% (24a)	-	25% (25a)
9 ^{c, e}	6	17a	79%	15% (24a)	-	19% (25a)
10	6	17b	79%	21% (25b)	-	12% (25b)
11	6	17c	85%	15% (26c)	25% (26c)	12% (26c)

^a Conversão baseada na recuperação do material de partida

^b Rendimento do produto isolado

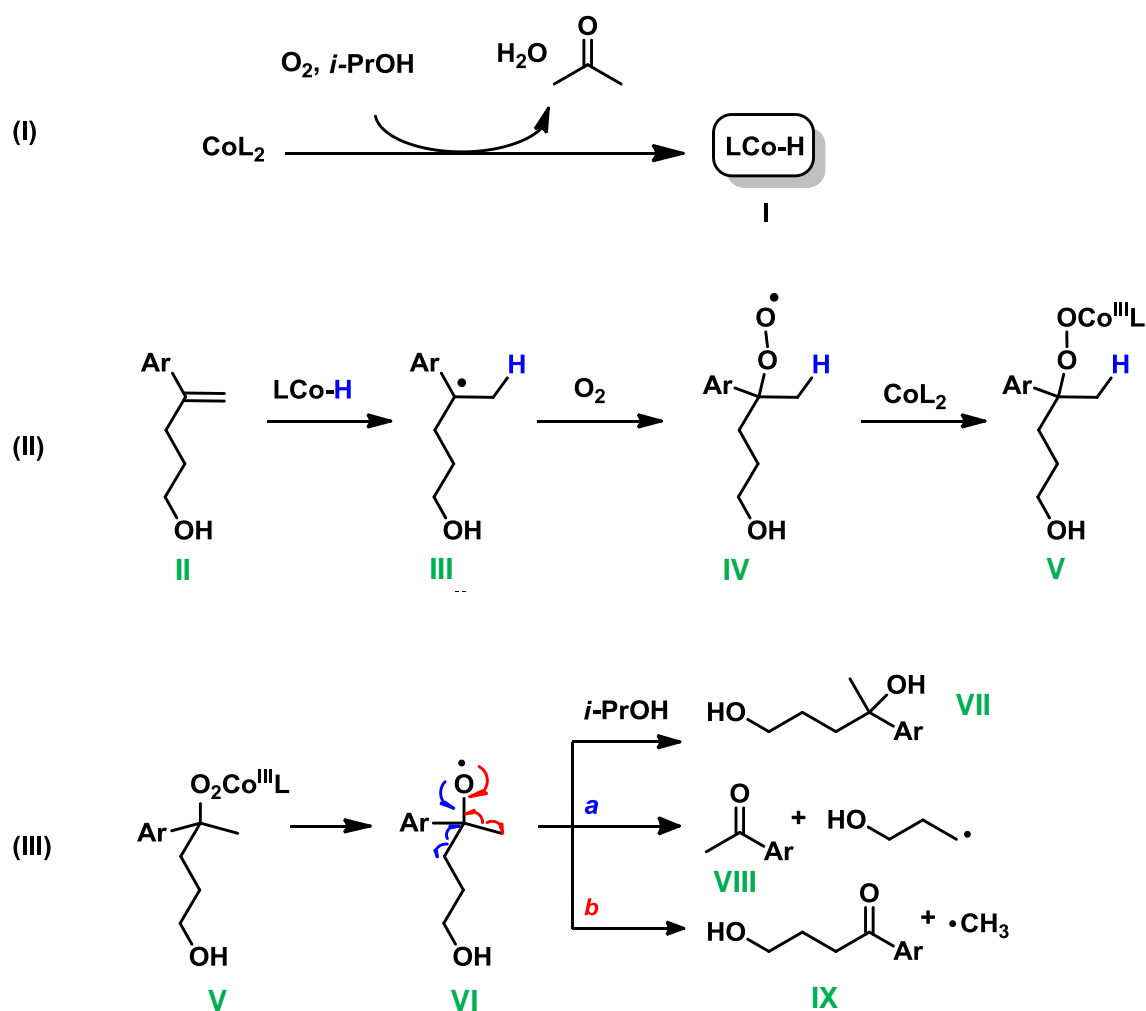
^c *t*-BuOOH (10mol%) foi usado como aditivo

^d Uso de peneira molecular 4[°]A e isopropanol seco

^e Catalisador foi pré-ativado

A proposta mecanística (Esquema 1.26) para explicar a formação de todos os produtos observados neste estudo, envolve uma série de reações radicalares já descritas na literatura^{16, 40}. Segundo a mesma, inicialmente o catalisador de CoL₂ na presença de oxigênio molecular e isopropanol, leva à formação do hidreto de cobalto I. Em seguida, ocorre uma reação de adição radicalar ao alquenoil II, obtendo-se o intermediário radicalar III. Este intermediário na presença de oxigênio molecular (O₂), leva à formação do intermediário IV, o qual reage com o catalisador de cobalto presente no meio reacional obtendo-se o intermediário V. Na sequência este intermediário sofre uma clivagem homolítica na ligação Co-O, tendo-se a formação do intermediário VI. Este intermediário VI ao reagir diretamente com o isopropanol

leva à formação do diol VII. Ao sofrer uma cisão-beta seguindo a movimentação eletrônica mostrada no caminho (a), ocorre a formação do composto carbonílico VIII. E ao seguir a movimentação eletrônica mostrada no caminho (b), a mesma leva à formação do composto carbonílico IX.

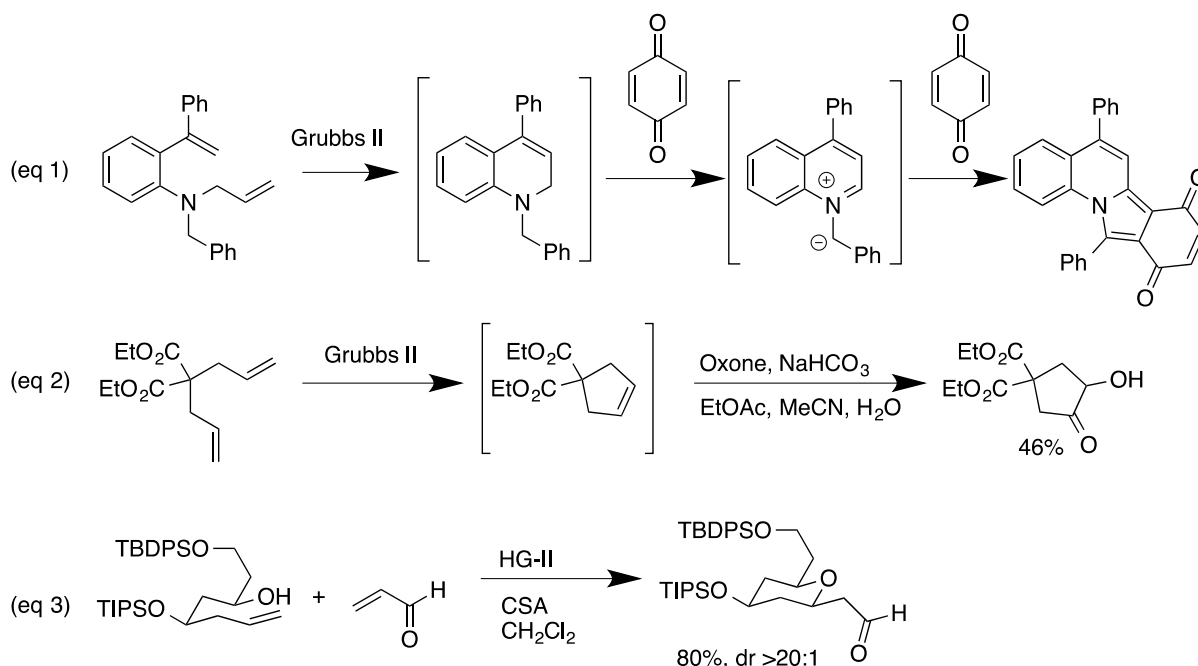


Esquema 1.26. Proposta mecanística para obtenção dos produtos observados na reação de ciclização em condições de terminação oxidativa

1.3.8 Obtenção de THFs-2,5-*trans* a partir de alquenóis contendo duplas eletrofílicas envolvendo processo “one-pot”

Esta parte do trabalho teve como objetivo a obtenção de THFs-2,5-*trans* a partir de um processo “one-pot”. Um processo “one-pot” é definido como sendo um processo no qual ocorre várias reações consecutivas em um mesmo vaso reacional e que apresenta uma única etapa de purificação. Este tipo de processo encontra-se inserido no conceito de uma química mais sustentável ou verde, visto que, o mesmo por suas características citadas anteriormente permite reduzir consideravelmente a quantidade de solvente e energia utilizado além de, diminuir a quantidade de resíduos gerados.⁴¹

Processos “one-pot” empregando metátese de olefinas já foram descritos na literatura para algumas reações orgânicas. Como exemplos tem-se: reações sigmatrópicas (eq 1),⁴² de oxidação (eq 2)⁴³ e reações de oxo-ciclização⁴⁴ em sistemas insaturados (eq 3), conforme Esquema 1.27.



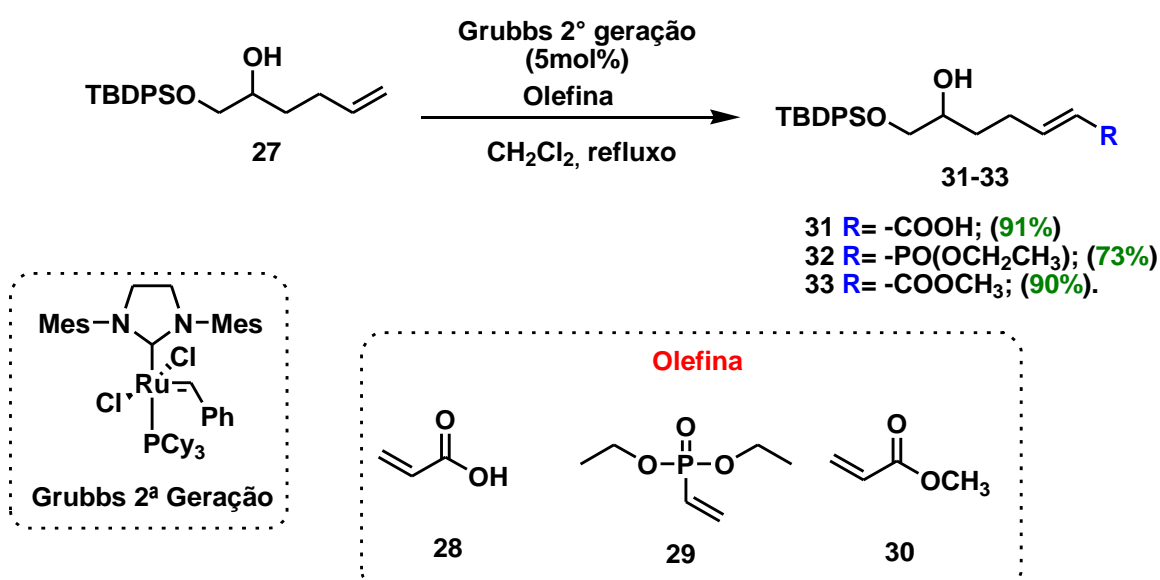
Esquema 1.27. Exemplos de processos “one-pot” envolvendo metátese de olefinas.

Logo, inicialmente buscou-se verificar a viabilidade das etapas envolvidas neste processo “one-pot” individualmente. Portanto, a princípio investigou-se a

viabilidade das reações de metátese, a qual seria a primeira etapa do processo “one-pot” e que levaria a formação de diferentes substratos contendo duplas eletrofílicas. E na sequência, investigou-se a viabilidade da reação de ciclização oxidativa de Mukaiyama em condições de terminação reductiva.

1.3.8.1 Obtenção dos alquenóis contendo duplas eletrofílicas a partir das reações de metátese cruzada

Nesta etapa realizou-se várias reações de metátese cruzada a partir da reação do alquenol **27** com as olefinas **28-30** (Esquema 1.28) seguindo as condições reacionais já descritas na literatura para reações destas olefinas com substratos similares ao alquenol **27**.³² Os produtos de metátese **31-33** foram obtidos com rendimentos de 91%, 73% e 90% respectivamente.



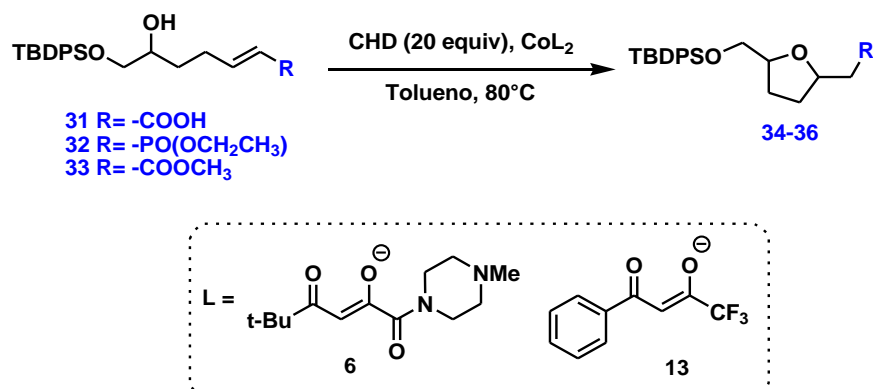
Esquema 1.28. Reações de metátese cruzada

1.3.8.2 Reação de ciclização de oxidativa de Mukaiyama dos compostos 31-33

Nesta etapa foi realizada a ciclização oxidativa dos produtos de metátese **31-33** empregando-se as condições de terminação redutiva (Tabela 1.3) similares as que já são descritas na literatura para o alquenol **33**.²⁷ Para os substratos **31** e **32** a ciclização ao empregar-se o catalisador **6** utilizando-se solvente (entradas 1 e 5) e sem solvente (2 e 6), observou-se ao final destas reações apenas os materiais de partida. Avaliou-se estes mesmos substratos **31** e **32**, porém empregando-se o catalisador **13**, também em condições reacionais em que houve a utilização de solvente (entradas 3 e 7) e sem a solvente (entradas 4 e 8). Em todos os casos, observou-se apenas a formação de uma mistura complexa. O substrato **33** foi ciclizado empregando-se o catalisador **13** e solvente (entrada 9), nestas condições reacionais o produto ciclizado **36** foi obtido em 91% de rendimento e *dr* > 20:1, sendo este resultado reproduzível ao descrito a literatura.²⁷

Uma vez que o objetivo desta parte do trabalho seria desenvolver a síntese de THF-2,5-dissubstituídos usando uma metodologia “one-pot” de metátese/ciclização de Mukaiyama, decidimos seguir apenas com o resultado envolvendo a metátese com o acrilato de metila **30**.

Tabela 1.3. Resultados da reação de ciclização dos compostos **31-33**



Entrada	Alquenol	CoL ₂	Tolueno	Tempo (h)	Rendimento ^a
1	31	6	0,6 M	16	-
2	31	6	-	16	-
3	31	13	0,6 M	16	Mistura complexa
4	31	13	-	16	Mistura complexa
5	32	6	0,6 M	16	-
6	32	6	-	16	-
7	32	13	0,6 M	16	Mistura complexa
8	32	13	-	16	Mistura complexa
9	33	13	-	16	36 (60%)
10	33	13	0,6 M	16	36 (91%)

^a Rendimento do produto isolado

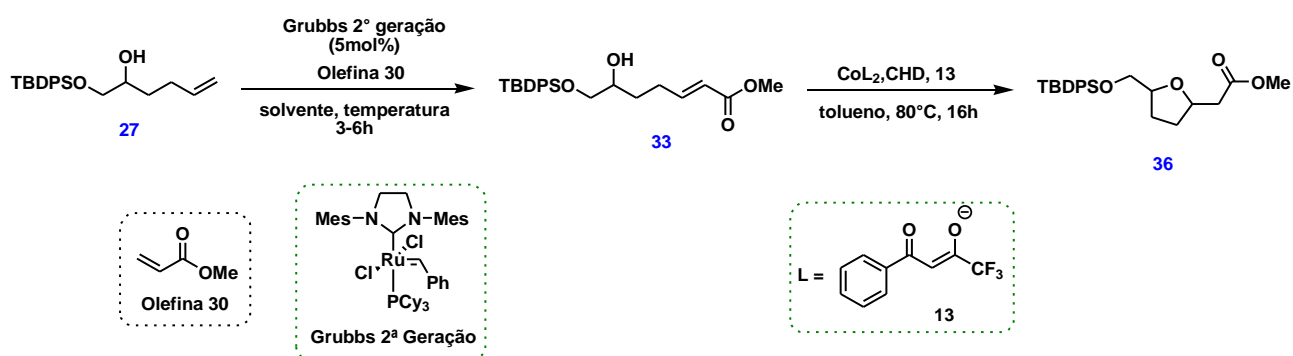
1.3.8.3 Reações “one-pot”

O processo “one-pot” envolveu duas etapas, sendo a primeira etapa a reação de metátese cruzada e a segunda etapa a ciclização oxidativa de Mukaiyama em condições de terminação redutiva. Conforme foi comentado anteriormente, a única olefina empregada nesta etapa do trabalho foi o acrilato de metila (**30**), pois para as demais olefinas avaliadas anteriormente as reações de ciclização não levaram aos produtos ciclizados de interesse, sendo esta portanto, a única que foi empregada nesta parte do trabalho.

A síntese “one-pot” do produto ciclizado **36** foi avaliada em várias condições reacionais (Tabela 1.4). Como a reação que apresentava maior sensibilidade em termos de solvente, concentração e temperatura era a reação de ciclização

oxidativa, empregou-se inicialmente condições reacionais que favorecessem a mesma. Logo nas entradas 1-4 a reação de metátese foi conduzida em tolueno e a temperatura de 80°C que são as condições reacionais empregadas na etapa de ciclização. Nestas entradas variou-se a quantidade em equivalentes empregados do acrilato de metila (**30**), pois acreditava-se que um grande excesso desta olefina poderia comprometer a etapa de ciclização, visto que, logo nos primeiros testes como nas entradas 1 (6 equiv da olefina **30**) e 2 (4 equiv da olefina **30**) não havia sido observado o produto de interesse. Entretanto, como mesmo na condição reacional em que utilizou-se o mínimo da olefina **30** (1,1 equiv, entrada 4) não houve a obtenção do produto de interesse esta hipótese foi descartada. Na entrada 5, trabalhou-se com um grande excesso do catalisador **13** (45mol%) e de 1,4-CHD (60 equiv) e neste caso o produto de interesse **36** foi obtido em 7% de rendimento. Na entrada 6, realizou-se a primeira etapa em diclorometano (DCM), o qual foi o solvente empregado nos estudos anteriores realizados para esta reação. E ao final da reação de metátese o diclorometano foi evaporado e o tolueno adicionado para realizar-se a ciclização. Porém, nestas condições o produto **36** não foi observado. Nas entradas 7-9, trabalhou-se com a hipótese de que, como na entrada 5 em que empregou-se um grande excesso de catalisador e de 1,4-CHD o produto **36** mesmo em baixo rendimento foi obtido, poderia ser que o catalisador de Grubbs ainda presente no meio reacional, estaria de alguma forma interferindo diretamente na etapa de ciclização através da desativação de algum dos reagentes nesta etapa empregados. Para investigar devidamente este fato, utilizou-se várias formas já previamente descritas na literatura para desativar o catalisador de Grubbs no meio reacional, tais como: inserir oxigênio (entrada 7)⁴⁵, acetato de chumbo IV (entrada 8)⁴⁶ e DMSO (entrada 9)⁴⁷, contudo em todas as condições avaliadas o produto **36** não foi observado.

Tabela 1.4. Resultados das reações “one-pot”



Entrada	Solvente (metátese)	Temp °C (metátese)	Olefina 30 (equiv)	“Quenching” metátese	13 (mol%)	CHD (mol%)	Rendimento ^a
1	Tolueno	80	6	-	15	20	-
2	Tolueno	80	4	-	15	20	-
3	Tolueno	80	1,5	-	15	20	-
4	Tolueno	80	1,1	-	15	20	-
5	Tolueno	80	4	-	45	60	36 (7%)
6	CH ₂ Cl ₂	40	4	Evaporar CH ₂ Cl ₂	15	20	-
7	CH ₂ Cl ₂	40	4	Evaporar CH ₂ Cl ₂ +O ₂	15	20	-
8	CH ₂ Cl ₂	40	4	Pb(OCH ₂ CH ₃) ₄	15	20	-
9	CH ₂ Cl ₂	40	4	DMSO	15	20	-

^a Rendimento do produto isolado

1.4 Conclusões

A partir de alquenóis com duplas *gem*-dissubstituídas foi possível obter 2,5,5-THFs-*trans* em condições de terminação redutiva em moderados rendimentos e diastereosseletividade. Nas reações de ciclização em condições de terminação oxidativa este tipo de unidade não foi observado em nenhuma condição reacional avaliada. Nesta ciclização, verificou-se a existência de vários mecanismos radicalares competitivos que levaram à formação de outros produtos e não a unidade de interesse.

Entretanto, estes estudos propiciaram uma contribuição para o escopo e para o mecanismo da reação de ciclização oxidativa de Mukaiyama, pois os substratos que foram empregados nas reações de ciclização em condições de terminação redutiva e oxidativa ainda não havia sido explorados. Além disso, foi possível averiguar com este estudo a presença de processos competitivos presentes neste tipo de reação a partir dos estudos aqui executados.

Na segunda parte deste trabalho, envolvendo as reações “one-pot” de metátese cruzada e de ciclização oxidativa de Mukaiyama em condições de terminação redutiva que visavam a preparação de diferentes 2,5,5-THFs não levaram à formação desta unidade de interesse. Porém, ainda há a possibilidade de explorar melhor esta transformação através da combinação de outros catalisadores e condições reacionais.

1.5 Parte experimental

1.5.1. Reagentes e solventes

Os reagentes e solventes disponíveis comercialmente quando necessário foram previamente purificados e secos conforme procedimentos descritos na literatura. Diclorometano (CH_2Cl_2) e trietilamina (Et_3N), foram destilados sobre CaH_2 . Dimetilsulfoxido (DMSO) foi destilados antes do uso a pressão reduzida sobre CaH_2 e armazenados em peneira molecular 4 Å. Tetrahidrofurano (THF) e éter dietílico (Et_2O) foram destilados sobre sódio/benzofenona. Os demais reagentes foram utilizados sem tratamento prévio. Quando executadas sob atmosfera inerte, as reações foram realizadas sob atmosfera de nitrogênio ou argônio.

1.5.2. Métodos Cromatográficos

Utilizou-se cromatografia de adsorção em coluna (cromatografia flash), cuja fase estacionária foi sílica-gel (200-400 Mesh), para a purificação dos compostos. Os eluentes empregados como fase móvel estão descritos nos procedimentos experimentais. O método utilizado para o acompanhamento das reações foi a cromatografia em camada delgada (TLC), utilizando placas obtidas a partir de cromatofolhas de alumínio impregnadas com sílica gel 60 F254 (Merck). As placas de TLC foram visualizadas com luz UV, visualizador químico (ácido fosfomolibdico, vanilina ou permanganato de potássio) seguido de aquecimento.

1.5.3. Métodos Espectroscópicos e Espectrométricos

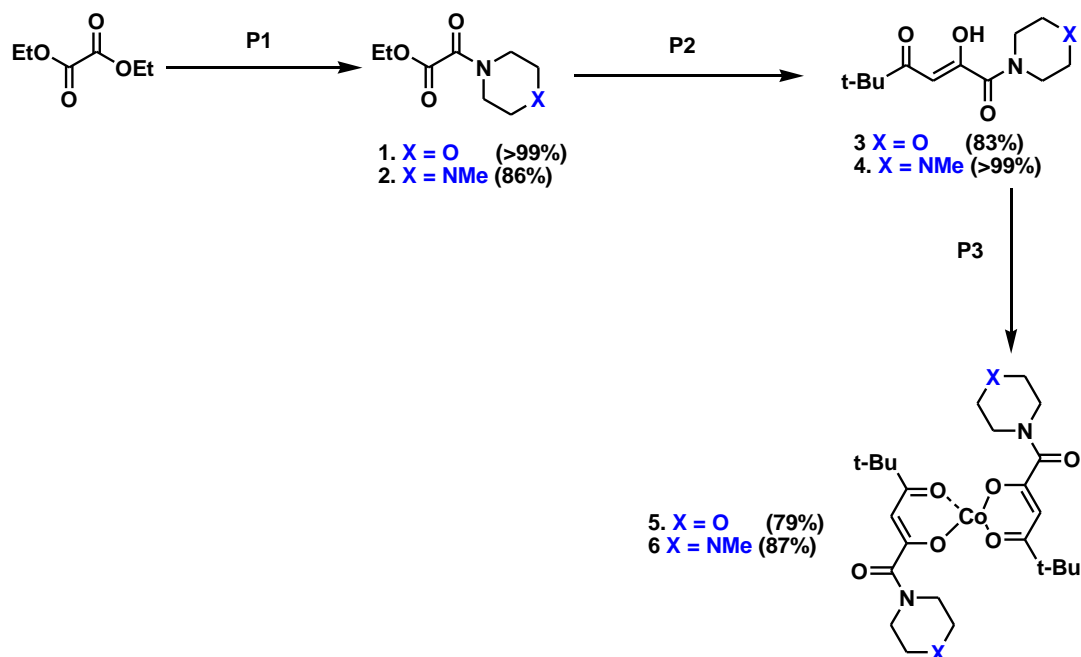
Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C foram obtidos no aparelho do tipo Bruker Avance 400 a 400,15 MHz, e 100,04 MHz respectivamente. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos por partes por milhão (ppm) tendo como referência interna TMS (0 ppm). Os dados de RMN foram descritos como se segue: s = singleto, sl = singleto largo, d = duplete, ad = aparente dublete, t = tripleto, q = quarteto, aq = aparente quarteto, dd = duplo dublete, dt = duplo tripleto, ddd = duplo duplo dublete, m = multiplete; constante de acoplamento em Hz; integração. Os espectros de massas de alta resolução foram realizados utilizando o equipamento do tipo Bruker Daltonics. Foi usado ionização por eletronspray (ESI). Os íons parentais foram listados como se segue: $[\text{M} + \text{H}]^+$, $[\text{M} + \text{Na}]^+$, $[\text{M} + \text{K}]^+$.

1.5.4. Estudos cinéticos

O estudo cinético utilizando Shimadzu QP20105 compreendendo um amostrador automático e um cromatógrafo de gás acoplado a espectrômetro de massa (GC-MS), empregando as seguintes condições: coluna capilar ZB-5MS 30 m x 0,25 mm, operando em modo de impacto eletrônico a 70 eV; o nitrogênio foi utilizado como gás transportador a um fluxo constante de 3,0 mL/min e volume de injeção de 0,1 µL EI (razão de separação de 14,2: 1), sendo a temperatura de injeção 110,00 °C; temperatura da fonte iônica 250,00 °C. A temperatura do forno foi programada a partir de 70,0 °C (isotérmico durante 1 min), com um aumento de 15,00 °C/min a 140,0 °C, 9,06 °C/min para 186,0 °C e 35,00 °C/min para 230,0 °C, terminando com uma temperatura de 40,00 °C/min a 280,0 °C e período de repouso de 15 segundos. Os espectros de massa foram obtidos a 70 eV em um intervalo de varredura de 0,5 s e fragmentos de 40 a 400 Da. Soluções de diferentes concentrações foram preparadas coletando-se 700 µL da mistura reacional, a qual passou por uma coluna cromatográfica de sílica gel para filtrar eventuais sólidos que foram formados. O solvente foi evaporado, diluído em acetato de etila (1 mL) e aplicado no CG-MS. A curva de calibração do material de partida e dos produtos foi construída variando-se a concentração 50,00-250,0 gL⁻¹, produzindo curvas de R² > 0,995.

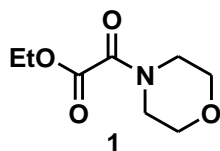
1.5.5 Procedimentos experimentais

Preparação dos catalisadores 5 e 6

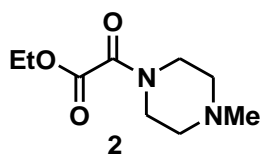


P1¹⁷: Adicionou-se a um balão a morfolina (44,9 mmol) para preparação do catalisador **5** ou metilpiperizina (44,9 mmol) para preparação do catalisador **6**, seguido do oxalato de dietila (44,9 mmol). A mistura foi mantida a temperatura ambiente por 10 minutos. O produto bruto **2** foi purificado em coluna cromatográfica com sílica flash empregando como eluente 1:1 (acetato de etila/metanol).

etil 2-morfolina-2-oxoacetato (1): Os dados espectroscópicos foram idênticos aos da referência ⁴⁸.

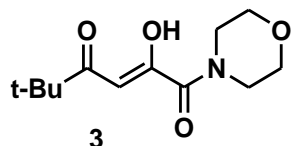


etil 2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoacetato (2): Óleo amarelo. Rf: 0,41(acet/MeOH 1:1). (8,5 g, 42,6 mmol). 95% de rendimento. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 4,32 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 3,67 – 3,61 (m, 2H); 3,48 – 3,39 (m, 2H); 2,45 – 2,40 (m, 4H); 2,31 (s, 3H); 1,35 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

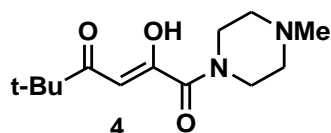


P2¹⁷: Em um balão contendo o composto **1** ou **2** (13,5 mmol), foi adicionado THF (13,5 mL) e pinacolona (1,7 mL, 13,5 mmol). Em outro balão adicionou-se *t*-BuOK (3,0 g, 27,0 mmol) seguido de THF (67,5 mL) que em seguida foi transferido para o balão contendo pinacolona e o composto **1** ou **2**, mantidos a 0°C. Após a transferência a reação foi mantida a temperatura ambiente por 16 horas sob vigorosa agitação. A reação foi finalizada com a adição de 30 mL de ácido acético 1 M. Em seguida a solução foi filtrada a vácuo, e o filtrado foi lavado com diclorometano e depois concentrado em rotaevaporador. O produto **4** foi utilizado na próxima etapa sem purificação.

(Z)-2-hidroxi-5,5-dimetil-1-morfolinohex-2-ene-1,4-diona (3): Os dados espectroscópicos foram idênticos aos da referência **48**.

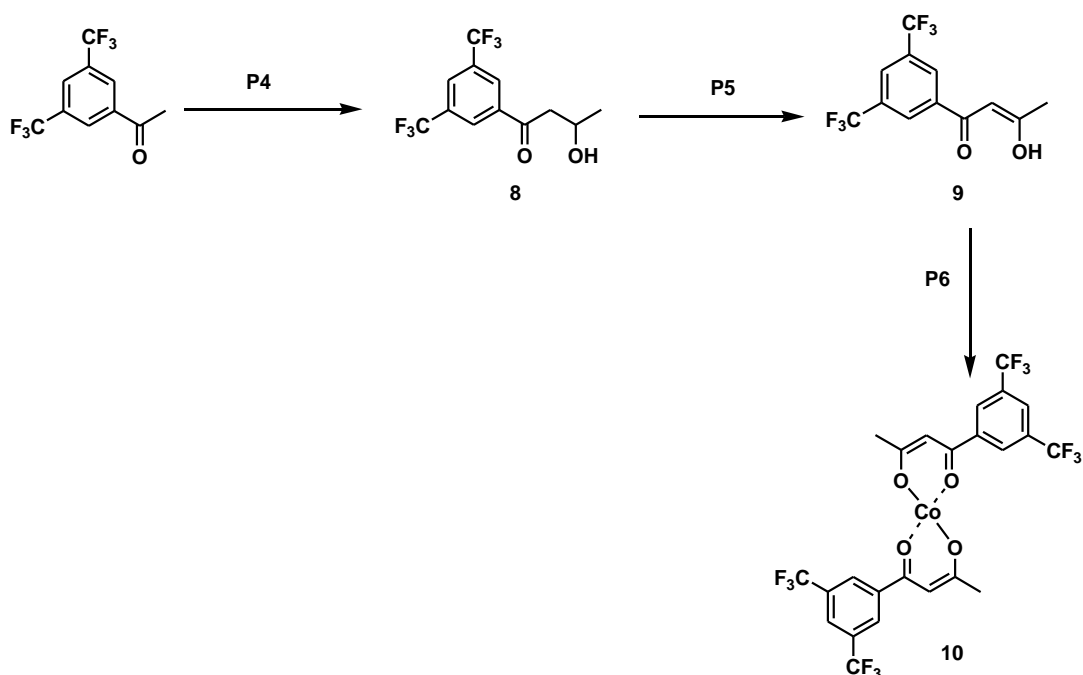


(Z)-2-hidroxi-5,5-dimetil-1-(4-metilpiperazin-1-il)hex-2-ene-1,4-diona (4): Óleo amarelo. **RMN¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 5,97 (s, 2H); 3,71 – 3,56 (m, 4H); 2,48 – 2,39 (m, 4H), 2,31 (s, 3H); 1,19 (s, 9H).



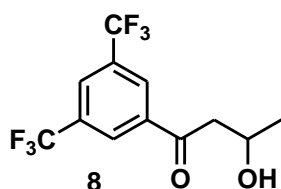
P3¹⁷: O composto **4** ou **5** (9,2 mmol) foi submetido a uma reação com uma solução de etil-hexanoato de Co(II) (65 wt%, 1,88 M em “mineral spirits”, 4,6 mmol) e benzeno (46 mL). Após 10 minutos foi adicionado ao balão água destilada (0,33 mL, 18,4 mmol). A reação foi mantida sobre agitação e a temperatura ambiente por 16 horas e após esse período a mesma foi finalizada com adição de hexano (200 mL) e houve então a formação de um precipitado marrom que correspondia ao catalisador **5** ou **6**. Este precipitado foi separado por filtração, e seco em vácuo dentro de um dessecador durante 12 h.

Preparação do catalisador 10



P4²⁷: Adicionou-se THF (1,5 mL) à 3,5-bis(trifluorometil) acetofenona (0,5 mL, 2,8 mmol). Em seguida uma solução de LiHMDS (1 M, 2,4 mL, 2,8 mmol) foi adicionado lentamente ao sistema que foi mantido a -78°C e sob agitação durante 45 minutos. Após este período, acetaldeído (0,5 mL 8,3 mmol) foi adicionado gota a gota ao sistema. A reação foi mantida a -78°C por 1 hora. A reação foi finalizada com adição de 20 mL de solução saturada de cloreto de amônio. A fase orgânica foi extraída com acetato de etila e seca com sulfato de sódio anidro. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando como eluente 8:2 (hexano/acetato de etila) obtendo o composto **8**.

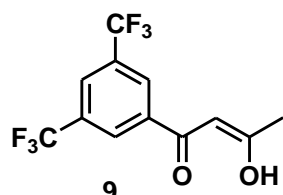
1-(3,5-bis(trifluorometil)phenil)-3-hidroxiutan-1-ona (8): Óleo amarelo. Rf: 0,66 (hex/acet 8:2). (0,65g, 2,2 mmol). 78% de rendimento.



RMN¹H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,38 (s, 2H); 8,08 (s, 1H); 4,51 – 4,40 (m, 1H); 3,16 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H); 1,34 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

P5²⁷: Ao composto **8** (200mg 0,66 mmol) foi adicionado IBX (740 mg, 2,64 mmol) em acetato de etila (10 mL) e mantidos a 77 °C por 4 horas. O produto bruto foi filtrado em uma coluna de sílica flash utilizando hexano/dietil éter (9:1) como eluente para obter-se o composto **9**.

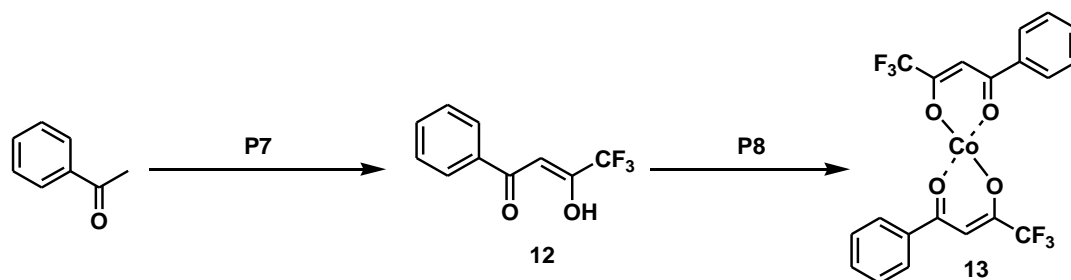
(Z)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenil)-3-hidroxi-but-2-en-1-ona (9): Sólido amarelo.



Rf:0,45 (hex/dietil éter 9:1). (122 mg, 0,40 mmol). 62% de rendimento. **RMN¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 15,93 (s, 1H); 8,29 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 6,22 (s, 2H); 2,27 (s, 3H).

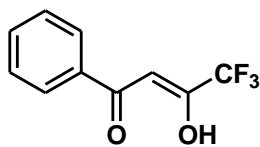
P6²⁷: Ao composto **9** (120 mg, 0,40 mmol) em etanol (3,5 mL) foi adicionado Co(OAc)₂·4H₂O (51 mg, 0,20 mmol) sendo o sistema mantido a temperatura ambiente por 2 horas obtendo-se um sólido que foi separado por filtração e seco em vácuo dentro de um dessecador durante 12 h, fornecendo o catalisador **10**, como um sólido amarelo (72 mg, 0,11 mmol, 53% de rendimento).

Preparação do catalisador 13



P7³⁵: Uma solução de *t*-BuOK (4,1 g, 35,9 mmol) em THF (33 mL) foi adicionada a uma solução de acetofenona (2 mL, 17,1 mmol) e triofluoracetato de etila (2,1 mL, 17,1 mmol) em THF (7 mL). Essa mistura reacional foi mantida a temperatura ambiente por 40 minutos. Após esse período foi adicionado HCl (3,5 mL) gota a gota, seguido de filtração. O filtrado foi lavado com diclorometano e seco com sulfato de sódio anidro para obter-se o composto **12**.

(Z)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1-fenilbut-2-en-1-ona (12): Óleo amarelo. Rf:0,4 (hex/acet 8:2). (3,3 g, 15,1 mmol). 88% de rendimento. **RMN**



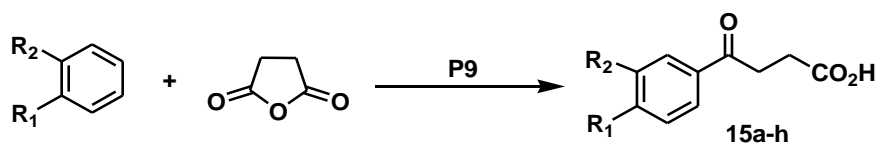
12

¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 15,10 (s, 1H); 8,00 – 7,92 (m, 2H); 7,67 – 7,60 (m, 1H); 7,55 – 7,49 (m, 2H); 6,58 (s, 1H).

P8³⁵: Ao composto **12** (3,3 g, 15,1 mmol) em etanol (60 mL) foi adicionado o Co(OAc)₂·4H₂O (1,9 g, 7,5 mmol) sendo o sistema mantido a temperatura ambiente por 2 horas obtendo-se um sólido que foi separado por filtração e seco em vácuo dentro de um dessecador durante 12 h, fornecendo o catalisador **13**, como um sólido amarelo (3,4 g, 6,9 mmol, 93% de rendimento).

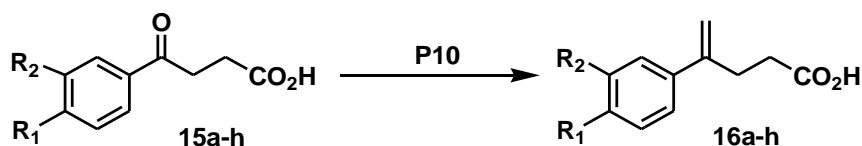
Preparação dos materiais de partida

Preparação dos compostos 15a-h



P9³⁶: Em um balão de 250 mL previamente seco contendo anidrido succinico (3,0 g, 30,0 mmol) e o composto aromático (1,1 equiv) em 100 mL de diclorometano, foi adicionado cloreto de alumínio (2,2 equiv) em pequenas porções a temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio por cerca de 5 minutos. O sistema foi mantido nestas condições até o término da reação. A reação foi resfriada a 0 °C e adicionado cuidadosamente uma solução de HCl 1 M, extraída com THF e acetato de etila (1:1) (2 x 200mL), a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada para dar o produto como um sólido que foi subsequente lavado com hexano e filtrado à vácuo para dar o produto de interesse que foi utilizado na próxima etapa sem purificação.

Preparação dos compostos 16a-h



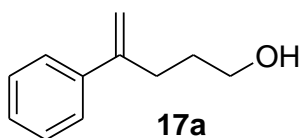
P10³⁷: Em um balão de 250 mL previamente seco foi adicionado a 0 °C terc-butóxido de potássio (3 equiv., 5,27 g, 47,0 mmol) em uma suspensão de brometo de metiltrifenilfosfônio (2 equiv, 11,2 g, 31,3 mmol) em THF (70 mL) sob atmosfera de argônio. A mistura foi mantida sob agitação nestas condições por 30 minutos. O ácido **15a-h** (1 equiv) foi adicionado à mistura reacional a 0 °C. A mistura foi mantida a temperatura ambiente e agitação por 16 horas. Depois da evaporação do THF o produto bruto foi diluído com NaOH (50 mL) 1 M. A fase aquosa foi lavada com diclorometano. em seguida, a fase aquosa foi tratada com 12 N HCl até o pH=2, extraída com diclorometano e seca com sulfato de sódio anidro. O produto **16a-h** foi usado na próxima etapa sem purificação.

Preparação dos compostos 17a-h



P11³⁷: O composto **16a-h** (1 equiv.; 12,2 mmol) foi dissolvido em THF (60 mL). Hidreto de lítio alumínio (3 equiv; 1,10g; 29,3 mmol) foi adicionado em pequenas porções a 0 °C e atmosfera de argônio. A mistura foi mantida sob agitação nestas condições por 30 minutos. Ao término da reação foi adicionado cuidadosamente gota a gota 1,1 mL de água, 1,1 mL de uma solução de hidróxido de sódio 15% e 3,3 mL de água. A mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 30 minutos e em seguida filtrada em celite. O resíduo foi purificado em cromatografia flash para dar o produto **16a-h**.

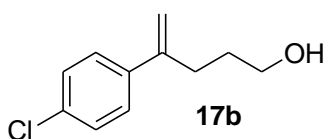
4-fenilpent-4-en-1-ol (17a): Óleo amarelo. Rf: 0,63 (hex/acet 1:1). (1,22 g, 7,56 mmol). 62% de rendimento. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ



17a

7,41 (dd, $J = 8,3, 1,2$ Hz, 2H); 7,32 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 7,29 – 7,23 (m, 1H); 5,32 – 5,27 (m, 1H); 5,12 – 5,06 (m, 1H); 3,65 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H); 2,60 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H); 1,83 – 1,60 (m, 2H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ: 148,00; 141,07; 128,37; 127,47; 126,15; 112,56; 62,27; 31,56; 31,14.

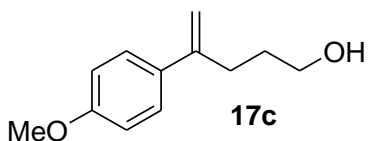
4-(4-clorofenil)pent-4-en-1-ol (17b): Óleo amarelo, Rf: 0,63 (hex/acet 1:1). (1,94 g, 9,86 mmol). 81% de rendimento. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ:



17b

7,35 – 7,30 (m, 2H); 7,31 – 7,26 (m, 2H); 5,31 – 5,24 (m, 1H); 5,13 – 5,07 (m, 1H); 3,64 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H); 2,56 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H); 1,74 (sl, 1H); 1,72 – 1,65 (m, 2H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ: 146,92; 139,53; 133,29; 128,56; 127,52; 113,16; 62,33; 31,53; 31,12.

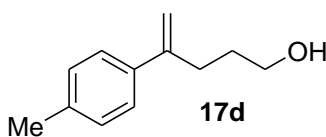
4-(4-metoxifenil)pent-4-en-1-ol (17c): Sólido branco. Rf: 0,60 (hex/acet 1:1). (2,25 g, 11,7 mmol). 96% de rendimento. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ:



17c

7,36 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 6,86 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 5,25 – 5,20 (m, 1H); 5,03 – 4,99 (m, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,65 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H); 2,57 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H); 1,77 – 1,67 (m, 2H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ: 159,22; 147,38; 133,52; 127,31; 113,82; 111,15; 62,58; 55,40; 31,74; 31,36.

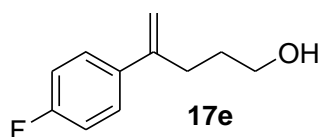
4-p-toluilpent-4-en-1-ol (17d): Óleo amarelo. Rf: 0,77 (hex/acet 1:1). (2,04 g, 11,6 mmol). 95% de rendimento. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ:



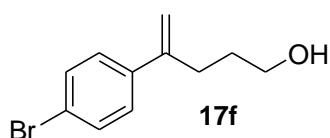
17d

7,30 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,12 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H); 5,26 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H); 5,06 – 5,01 (m, 1H); 3,63 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H); 2,57 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H); 2,33 (s, 3H); 1,77 (s, 1H); 1,75 – 1,66 (m, 2H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ: 147,87; 138,17; 137,26; 129,12; 126,08; 111,86; 62,47; 31,65; 31,30; 21,17.

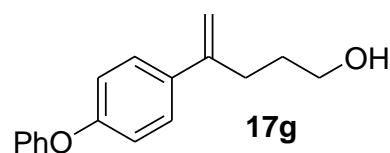
4-(4-fluorfenil)pent-4-en-1-ol (17e): Óleo amarelo. Rf: 0,64 (hex/acet 1:1). (1,71 g, 9,51 mmol). 78% de rendimento. **RMN¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 7,36 (dd, *J* = 8,9, 5,4 Hz, 2H); 7,00 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H); 5,28 - 5,19 (m, 1H); 5,10 - 5,03 (m, 1H); 3,64 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H); 2,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 1,85 (s, 1H); 1,76 - 1,59 (m, 2H). **RMN¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ: 163,59; 161,15; 147,03; 137,15; 137,13; 127,81; 127,73; 115,31; 115,10; 112,55; 62,33; 31,73; 31,13.



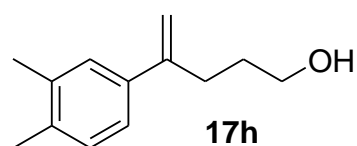
4-(4-bromofenil)pent-4-en-1-ol (17f): Óleo amarelo, Rf: 0,62 (hex/acet 1:1). (2,05 g, 8,50 mmol). 70% de rendimento. **RMN¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 7,44 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,27 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 5,31 - 5,26 (m, 1H); 5,12 - 5,09 (m, 1H); 3,63 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H); 2,62 - 2,51 (m, 2H); 1,78 (s, 1H); 1,74 - 1,65 (m, 2H). **RMN¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ: 146,98; 140,01; 131,51; 127,87; 121,44; 113,23; 62,31; 31,48; 31,11.



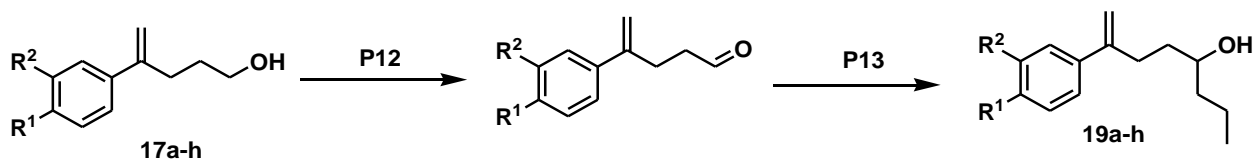
4-(4-fenoxifenil)pent-4-en-1-ol (17g): Óleo amarelo. Rf: 0,50 (hexano/acetato 1:1). (1,73 g, 6,80 mmol). 56% de rendimento. **RMN¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 7,42 - 7,27 (m, 4H); 7,14 - 7,05 (m, 1H); 7,04 - 6,98 (m, 2H); 6,98 - 6,91 (m, 2H); 5,26 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H); 5,04 - 5,08 (m, 1H); 3,65 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H); 2,57 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H); 1,77 - 1,68 (m, 2H). **RMN¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ: 157,19; 156,82; 147,20; 136,03; 129,86; 127,52; 123,43; 119,05; 118,64; 112,02; 62,47; 31,67; 31,24.



4-(3,4-dimetilfenil)pent-4-en-1-ol (17h): Óleo amarelo. Rf: 0,65 (hexano/acetato 1:1). (1,55 g, 8,14 mmol). 67% de rendimento. **RMN¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 7,22 - 7,04 (m, 3H); 5,25 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H); 5,06 - 4,99 (m, 1H); 3,63 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H); 2,57 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H); 2,25 (d, *J* = 5,9 Hz, 6H); 1,75 - 1,66 (m, 2H). **RMN¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ: 148,02; 138,70; 136,49; 135,99; 129,70; 127,51; 123,63; 111,77; 62,58; 31,70; 31,34; 19,99; 19,52.



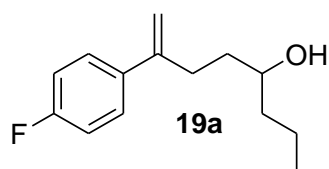
Preparação dos compostos 19a-h



P12: Em um balão de 50 mL previamente seco foi adicionado o alqueno **17a-h** em diclorometano (3,5 mL) em atmosfera de argônio. A mistura foi mantida a 0°C e trietilamina (10 equiv), dimetilsulfóxido (12 equiv) e o complexo de piridina trióxido de enxofre foram sucessivamente adicionados nesta ordem. A mistura foi mantida a temperatura ambiente por 6 horas. Ao término da reação foi adicionado diclorometano (10 mL) e solução saturada de bicarbonato de sódio (10 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (10 mL), água (10 mL), solução saturada de cloreto de sódio (10 mL) e seca com sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida e o aldeído foi usado na próxima etapa sem purificação.

P13: O aldeído anteriormente preparado foi adicionado em THF anidro (15 mL) a 0 °C em atmosfera de argônio. Em seguida, o brometo propilmagnésio (5 equiv, 2M solução em THF) foi adicionado gota a gota ao aldeído a 0 °C. Após a adição a mistura foi mantida a temperatura ambiente por 30 minutos. Ao término da reação foi adicionada uma solução saturada de cloreto de amônio (10 mL). A fase orgânica foi extraída com acetato etila (3 X 30 mL) e seca com sulfato de sódio anidro. O produto foi purificado por cromatografia flash usando como eluente hexano e acetato de etila (8:2) fornecendo o produto **19a-h**.

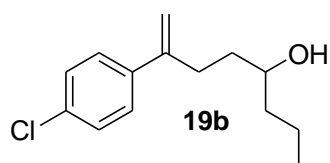
7-(4-fluorfenil)oct-7-en-4-ol (19a): Óleo amarelo. Rf: 0,56 (hexano/acetato 8:2).



(0,14 g, 0,63 mmol). 64% de rendimento. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 7,49 – 7,28 (m, 2H); 7,00 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H); 5,23 (s, 1H); 5,07 (s, 1H); 3,74 – 3,53 (m, 1H); 2,74 – 2,60 (m, 1H); 2,58 – 2,46 (m, 1H); 1,66 – 1,49 (m, 3H); 1,47 – 1,36 (m, 3H); 1,37 – 1,27 (m, 1H); 0,91 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ: 163,64; 161,19; 147,57; 137,33; 137,29; 127,87; 127,79; 115,36; 115,14; 112,44; 71,40; 39,88; 36,03; 31,79; 18,95; 14,20. **HRMS (ESI-TOF)** *m/z* [M+H]⁺ para

C₁₄H₂₀O_F calculado 223,14927, encontrado 223,14925. **IV filme (cm⁻¹):** 839, 896, 1161, 1232, 1508, 1602, 2872, 2931, 2956, 3350.

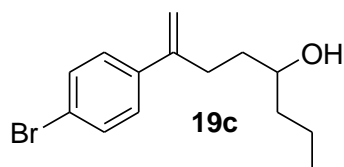
7-(4-clorofenil)oct-7-en-4-ol (19b): Óleo amarelo. Rf: 0,55 (hexano/acetato 8:2).



(0,19 g, 0,79 mmol). 80% de rendimento. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 7,39 – 7,31 (m, 2H); 7,31 – 7,26 (m, 2H); 5,27 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H); 5,14 – 5,06 (m, 1H); 3,71 – 3,54 (m, 1H); 2,72 – 2,63 (m, 1H); 2,57 – 2,47 (m, 1H); 1,65 –

1,49 (m, 2H); 1,46 – 1,38 (m, 4H); 1,36 – 1,27 (m, 1H); 0,91 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ: 147,43; 139,67; 133,29; 128,58; 127,56; 113,00; 71,35; 39,86; 35,97; 31,55; 26,38; 18,93; 14,19. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺** para C₁₄H₂₀OCl calculado 239,11972, encontrado 239,11966. **IV filme (cm⁻¹):** 835, 1012, 1093, 1492, 2872, 2931, 2956, 3354.

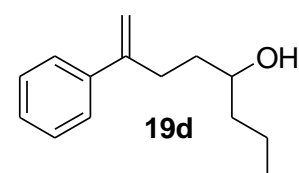
7-(4-bromofenil)oct-7-en-4-ol (19c): Óleo amarelo. Rf: 0.69 (hexano/acetato 8:2).



(0.16 g, 0.56 mmol). 58% de rendimento. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 7,53 – 7,35 (m, 2H); 7,36 – 7,24 (m, 2H); 5,27 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H); 5,14 – 5,08 (m, 1H); 3,71 – 3,55 (m, 1H); 2,73 – 2,62 (m, 1H); 2,59 – 2,46 (m, 1H); 1,65 –

1,48 (m, 2H); 1,47 – 1,33 (m, 4H); 1,35 – 1,20 (m, 1H); 0,91 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ: 147,50; 140,17; 131,55; 127,93; 121,46; 113,09; 71,35; 39,87; 35,98; 31,52; 18,94; 14,20. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺** for C₁₄H₂₀OBr calculado 283,06920, encontrado 283,06964. **IV filme (cm⁻¹):** 831, 898, 1008, 1489, 2870, 2929, 2956, 3342.

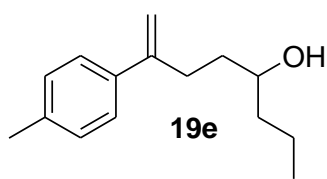
7-feniloct-7-en-4-ol (19d): Óleo amarelo. Rf: 0,53 (hexano/acetato 8:2). (0,071 g,



0,35 mmol). 35% de rendimento. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 7,47 – 7,37 (m, 2H); 7,36 – 7,29 (m, 2H); 7,29 – 7,24 (m, 1H); 5,28 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H); 5,12 – 5,06 (m, 1H); 3,69 – 3,60 (m, 1H); 2,76 – 2,65 (m, 1H); 2,61 – 2,51 (m, 1H); 1,71 – 1,48

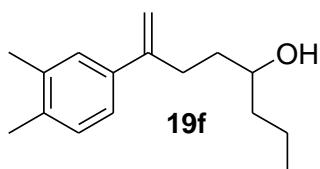
(m, 2H); 1,48 – 1,37 (m, 4H); 1,36 – 1,28 (m, 1H); 0,90 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ: 148,54; 141,22; 128,46; 127,54; 126,24; 112,53; 71,45; 39,81; 36,08; 31,66; 18,94; 14,21. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺** for C₁₄H₂₁O calculado 205,15869, encontrado 205,15932. **IV filme (cm⁻¹):** 704, 777, 894, 1452, 1627, 2870, 2929, 2956, 3385.

7-p-toluilooct-7-en-4-ol (19e): Óleo amarelo. Rf: 0,66 (hexano/acetato 8:2). (0,11 g, 0,50 mmol). 54% de rendimento. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 7,35 – 7,27 (m, 2H); 7,17 – 7,08(m, 2H); 5,25 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H); 5,06 – 5,03 (m, 1H); 3,67 – 3,59 (m, 1H); 2,74 – 2,62 (m, 1H); 2,59 – 2,47 (m, 1H); 2,34 (s, 3H); 1,65 – 1,51 (m, 2H); 1,49 – 1,35 (m, 4H); 1,35 – 1,26 (m, 1H); 0,90 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

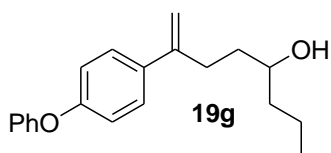


RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ: 148,32; 138,26; 137,24; 129,13; 126,09; 111,72; 71,44; 39,78; 36,13; 31,65; 21,20; 18,93; 14,19. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺** for C₁₅H₂₃O calculado 219.17434, encontrado 219.17455. **IV filme (cm⁻¹):** 825, 891, 1458, 1512, 2870, 2929, 2956, 3350.

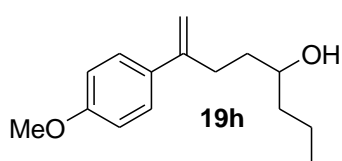
7-(3,4-dimetilfenil)oct-7-en-4-ol (19f): Óleo amarelo. Rf: 0,59 (hexano/acetato 8:2). (0,13 g, 0,56 mmol). 55% de rendimento. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 7,19 (sl, 1H); 7,14 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H); 7,08 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 5,24 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H); 5,04 – 5,01 (m, 1H); 3,70 – 3,56 (m, 1H); 2,73 – 2,61 (m, 1H); 2,58 – 2,47 (m, 1H); 2,25 (d, *J* = 5,9 Hz, 6H); 1,66 – 1,37 (m, 3H); 1,45 – 1,37 (m, 3H); 1,36 – 1,26 (m, 1H); 0,90 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ: 148,46; 138,79; 136,45; 135,92; 129,68; 127,48; 123,61; 111,54; 71,45; 39,75; 36,14; 31,65; 19,99; 19,52; 18,92; 14,19. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺** for C₁₆H₂₅O calculado 233,18999, encontrado 233,19017. **IV filme (cm⁻¹):** 823, 885, 1450, 1502, 2870, 2931, 2956, 3348.



7-(4-fenoxifenil)oct-7-en-4-ol (19g): Óleo amarelo. Rf: 0,63 (hexano/acetato 8:2). (0,27 g, 0,91 mmol). 90% de rendimento. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 7,42 – 7,29 (m, 4H); 7,15 – 7,07 (m, 1H); 7,07 – 6,99 (m, 2H); 6,99 – 6,93 (m, 2H); 5,26 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H); 5,10 – 5,02 (m, 1H); 3,74 – 3,57 (m, 1H); 2,76 – 2,61 (m, 1H); 2,60 – 2,48 (m, 1H); 1,67 – 1,54 (m, 2H); 1,49 – 1,36 (m, 4H); 1,35 – 1,28 (m, 1H); 0,91 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ: 157,26; 156,84; 147,72; 136,18; 129,89; 127,56; 123,45; 119,09; 118,68; 111,89; 71,47; 39,85; 36,12; 31,70; 18,96; 14,22. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺** for C₂₀H₂₅O₂ calculado 297,18491, encontrado 297,18469. **IV filme (cm⁻¹):** 692, 869, 1168, 1240, 1489, 1589, 2870, 2929, 2954, 3367.



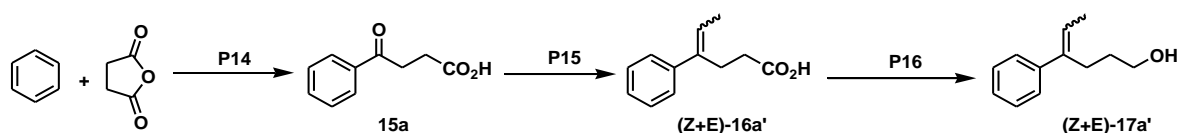
7-(4-methoxyphenyl)oct-7-en-4-ol (19h): Óleo amarelo. Rf: 0,68 (hexano/acetato 8:2). (0,18 g, 0,77 mmol). 78% de rendimento. **RMN ¹H**



(400 MHz, CDCl₃) δ: 7,39 – 7,32 (m, 2H); 6,89 – 6,83 (m, 2H); 5,22 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H); 5,05 – 4,97 (m, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,69 – 3,60 (m, 1H); 2,72 – 2,62 (m, 1H); 2,58 – 2,48

(m, 1H); 1,67 – 1,53 (m, 2H); 1,48 – 1,37 (m, 4H); 1,36 – 1,26 (m, 1H); 0,91 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **RMN¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ: 159,19; 147,83; 133,60; 127,31; 113,80; 110,98; 71,48; 55,40; 39,82; 36,17; 31,72; 18,95; 14,21. **HRMS (ESI-TOF) *m/z*** [M+H]⁺ for C₁₅H₂₃O₂ calculado 235,16926, encontrado 235,16968. **IR filme (cm⁻¹):** 835, 1033, 1180, 1247, 1512, 1606, 2870, 2931, 2954, 3367.

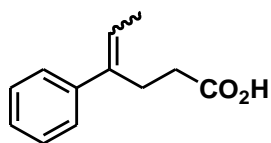
Síntese do composto (Z+E)-17a'



P14: O procedimento empregado nesta etapa foi o **P9** previamente descrito na preparação dos compostos **15a-h**.

P15: Em um balão de 250 mL foi adicionado a 0°C o LiHMDS (1 M, 17,0 mL, 17,0 mmol) em uma suspensão de brometo de etiltripenilfosfônio (3 equiv, 6,20 g, 170 mmol) em THF (30 mL) e atmosfera de argônio. A mistura foi mantida por 30 minutos. O ácido (1 equiv, 190 mg, 5,63 mmol) foi adicionado a mistura reacional a 0°C. A reação foi mantida a temperatura ambiente por 24 horas. Após, a evaporação do THF, o produto bruto foi tratado com HCl 12 N até pH=2, extraída com diclorometano e seca com sulfato de sódio anidro. O produto foi purificado por cromatografia flash usando como eluente hexano/acetato (6:4) para obter o produto **16a'**.

Ácido 4-fenilhex-4-enoic((Z+E)-16a'): Óleo amarelo. Rf: 0,46 (hex/acet 6:4). (307 mg, 1,63 mmol). 29% de rendimento, como mistura inseparável de isômeros *Z* e *E* (6:4). *Entre colchetes, os sinais duplicados do isômero de menor proporção.* **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz)** δ: [1,53 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)]; 1,82 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 2,33 – 2,40 (m, 2H); [2,64 – 2,70 (m, 2H)]; 2,83 – 2,88 (m, 4H); [5,58 – 5,65 (m, 1H)]; 5,70 – 5,85 (m, 1H); 7,13 – 7,36 (m, 10H).

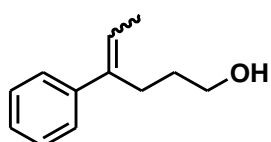


(Z+E)-16a'

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 14,68; 24,65; 34,18; 126,30; 128,2; 128,37; 128,58; 132,32; 138,82; 139,71; 139,94; 142,16.

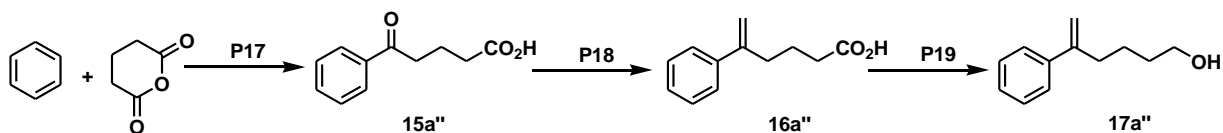
P16: O procedimento empregado nesta etapa foi o **P11** previamente descrito na preparação dos compostos **17a-h**.

4-Fenilhex-4-en-1-ol ((Z+E)-17a'): Óleo amarelo. Rf: 0,83 (hex/acet 6:4). (307mg, 1,74 mmol). 68% de rendimento como uma mistura inseparável de isômeros *Z* e *E*. *Entre colchetes, os sinais duplicados do isômero de menor proporção.* **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz)** δ: [1,56 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H)]; 1,50 – 1,65 (m, 2H); 1,81 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H); [2,40 – 2,45 (m, 2H)]; 2,6 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 3,6 (t, *J* = 6,5 Hz, 4H); [5,55 – 5,60 (m, 1H)]; 5,68 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H); 7,10 – 7,40 (m, 10H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz)** δ: 14,19; 14,67; 25,52; 31,26; 35,38; 62,56; 121,67; 123,44; 126,24; 126,48; 126,58; 128,11; 128,29; 128,54; 140,21; 140,70; 141,05; 143,07.



(Z+E)-17a'

Síntese do composto 17a''

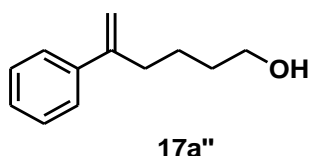


P17: O procedimento empregado nesta etapa foi o **P9** descrito anteriormente. O produto **15a''** foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

P18: O procedimento empregado nesta etapa foi o **P10** descrito anteriormente. O produto **16a''** foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

P19: O procedimento empregado nesta etapa foi o **P11**. O produto bruto foi purificado em cromatografia flash utilizando como eluente hex/acet (1:1), fornecendo o produto **17a''**.

5-Fenilhex-5-en-1-ol (17a''). Óleo amarelo. Rf: 0,60 (hex/acet 1:1). (41 mg, 0,23 mmol). 89% de rendimento. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ:



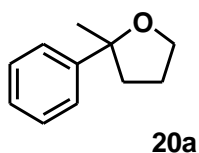
7,42 – 7,23 (m, 5H); 5,27 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H); 5,06 (q, *J* = 1,4 Hz, 1H); 3,62 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H); 2,54 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,68 – 1,44 (m, 4H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ:

148,45; 141,35; 128,41; 127,47; 126,25; 112,56; 62,92, 35,19; 32,47; 24,48.

Procedimento para ciclização oxidativa em condições de terminação reductiva: Síntese dos compostos 20a-c, 20a', 2,5 –trans-21a-h e 2,5-cis-22a-h.

Uma solução do alquenol **17a-c** ou **19a-h**, 1,4-ciclohexadieno (20 equiv), catalisador de cobalto II (15mol%) em tolueno (0,06 M) foi mantida 3-6 horas a 60°C. Após a conversão quantitativa do substrato, a mistura foi resfriada a temperatura ambiente. Os compostos voláteis foram evaporados e o produto purificado por cromatografia flash usando hexano e acetato de etila (8:2) como eluente para obter os produtos **20a-c** e **20a'** e hexano e dietiléter (9,5:0,5) para obter os produtos **2,5 –trans-21a-h** e **2,5-cis-22a-h**.

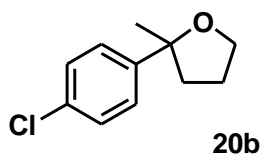
Tetraidro-2-metil-2-fenilfurano (20a): Óleo amarelo. Rf: 0,82 (8:2 hexano/acetato).



62% de rendimento. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 7,42 – 7,37 (m, 2H); 7,35 – 7,28 (m, 2H); 7,23 – 7,18 (m, 1H); 4,07– 3,96 (m, 1H); 3,95 – 3,86 (m, 1H); 2,25 – 2,15 (m, 1H); 2,06 – 1,91 (m, 2H), 1,87 – 1,75 (m, 1H); 1,52 (s, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz,**

CDCl₃) δ 148,19; 128,09; 126,32; 124,70; 84,26; 67,54; 39,49; 29,71; 25,77.

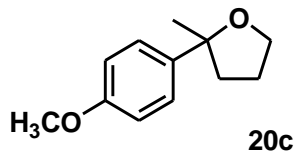
2-(4-Clorofenil)-tetraidro-2-metilfurano (20b): Óleo amarelo. Rf: 0,83 (8:2 hexano/acetato). 32% de rendimento. **RMN ¹H (400MHz,**



CDCl₃) δ: 7,36–7,30 (m, 2H); 7,30–7,25 (m, 2H); 4,05 – 3,95 (m, 1H); 3,94–3,84 (m, 1H); 2,19–2,09 (m, 1H); 2,05–1,93 (m, 2H); 1,84–1,73 (m, 1H); 1,49 (s, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ: 146,88; 132,19; 128,31; 126,35; 84,04;

67,73; 39,62; 29,69; 25,86.

Tetraidro-2-(4-metoxifenil)-2-metilfurano (20c): Óleo amarelo. Rf: 0,5 (8:2 hexano/acetato). 70% de rendimento. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,35–7,27 (m, 2H); 6,90–6,82 (m, 2H); 4,02–3,95

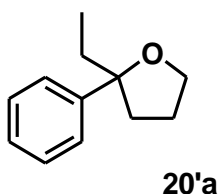


(m, 1H); 3,93–3,85 (m, 1H); 3,79 (s, 3H); 2,21–2,13 (m, 1H); 2,02–1,92 (m, 2H); 1,85–1,76 (m, 1H); 1,50 (s, 3H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ: 158,19; 140,36; 125,91;

113,50; 84,06; 67,51; 55,30; 39,53; 29,83; 25,85.

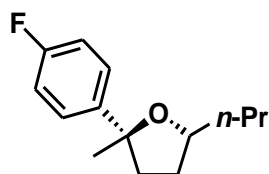
2-Etil-tetraidro-2-fenilfurano (20a’): Óleo amarelo. Rf: 0,83 (6:4 hexano/acetato).



(94,2 mg, 0,53 mmol). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,76 (t, J= 7,3 Hz, 3H); 1,70 – 1,75 (m, 3H); 1,90 – 1,95 (m, 1H); 2,0 – 2,10 (m, 1H); 2,14 – 2,21 (m, 1H); 3,84 – 4,01 (m, 2H); 7,18 – 7,37 (m, 5H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ: 8,80; 25,56; 35,11; 37,70; 67,46; 87,16; 125,40; 126,21; 127,93; 146,61.

(2RS,5RS)-2-(4-Fluorfenil)-2-metil-5-propiltetraidrofurano (21a) e (2RS,5SR)-2-(4-fluorfenil)-2-metil-5-propiltetraidrofurano (22a): 21a e 22a (43% rendimento total) foram obtidos com uma diastereosseletividade de 4.7:1 respectivamente.

(2RS,5RS)-2-(4-Fluorfenil)-2-metil-5-propiltetraidrofurano (21a): Óleo amarelo.



21a

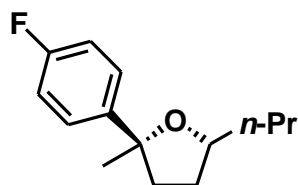
Rf: 0,58 (hexano/Et₂O 9,5:0,5). (32,9 mg, 0,150 mmol). **RMN**

¹H (400 MHz, C₆D₆) δ: 7,32–7,25 (m, 2H); 6,90–6,82 (m, 2H); 4,01–3,93 (m, 1H); 1,94–1,81 (m, 1H); 1,78–1,56 (m, 3H); 1,53–1,40 (m, 1H); 1,37 (s, 3H); 1,37–1,09 (m, 4H); 0,91 (t, J= 7,3 Hz, 3H). **RMN** **¹³C (101MHz, C₆D₆)** δ:

163,20; 160,78; 145,79; 126,92; 126,84; 114,93; 114,72; 83,70; 79,14; 40,36; 38,83; 31,95; 30,15; 20,07; 14,43. **HRMS (ESI-TOF)** m/z [M+H]⁺ para C₁₄H₂₀OF calculado 223,1492; encontrado 223,14964. **IV filme** (cm⁻¹): 835, 1014, 1078, 1220, 1508, 2872, 2929, 2962.

(2RS,5SR)-2-(4-Fluorfenil)-2-metil-5-propiltetraidrofurano (22a): Óleo amarelo.

Rf: 0,65 (hexano/Et₂O 9,5:0,5). (7,0 mg, 0,030 mmol). **RMN** **¹H (400 MHz, C₆D₆)** δ:



22a

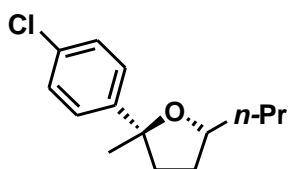
7,24–7,17 (m, 2H); 6,91– 6.82 (m, 2H); 3,84–3,76 (m, 1H); 1,94–1,79 (m, 1H); 1,79–1,69 (m, 1H), 1,65–1,53 (m, 2H); 1,40 (s, 3H); 1,40–1,29 (m, 3H); 0,93 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

RMN **¹³C (101 MHz, C₆D₆)** δ: 163,24; 145,27; 126,78; 126,70; 115,17; 114,96; 83,84; 78,84; 39,57; 39,10; 31,85; 31,45; 19,82; 14,47. **HRMS (ESI-TOF)** m/z [M+H]⁺ para

C₁₄H₂₀OF calculado 223,14927; encontrado 223,14964. **IV filme** (cm⁻¹): 837, 1014, 1087, 1220, 1508, 2872, 2929, 2960.

(2RS,5RS)-2-(4-chlorofenil)-2-metil-5-propiltetraidrofurano (21b) e **(2RS,5SR)-2-(4-chlorofenil)-2-metil-5-propiltetraidrofurano (22b)**: **21b** e **22b** (30% de rendimento total) foram obtidos com uma diastereosseletividade de 5,4:1 respectivamente.

(2RS,5RS)-2-(4-Clorofenil)-2-metil-5-propiltetraidrofurano (21b): Óleo amarelo.



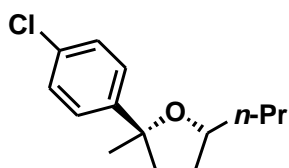
21b

Rf: 0,39 (hexano/Et₂O 9,5:0,5). (27,7 mg, 0,120 mmol).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,39–7,35 (m, 2H); 7,29–7,24 (m, 2H); 4,17–4,10 (m, 1H); 2,18–1,98 (m, 3H); 1,69–1,62 (m, 1H); 1,48 (s, 3H); 1,47–1,29 (m, 4H); 0,95 (t, J =7,2 Hz, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ: 148,02; 132,04; 128,11; 126,48; 83,75; 79,58; 40,30; 38,56; 31,78; 29,96; 19,70;

14,38. **HRMS (ESI-TOF)** m/z [M+H]⁺ para C₁₄H₂₀OCl calculado 239,11972, encontrado 239,12013. **IV filme** (cm⁻¹): 829, 1012, 1089, 1271, 1489, 2870, 2929, 2962.

(2RS,5SR)-2-(4-Clorofenil)-2-metil-5-propiltetraidrofurano (22b): Óleo amarelo.



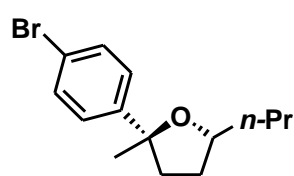
22b

Rf: 0,50 (hexano/Et₂O 9,5:0,5). (5,1mg, 0,020 mmol). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 7,35–7,30 (m, 2H); 7,29–7,25 (m, 2H); 3,97–3,90 (m, 1H); 2,19–2,09 (m,1H); 2,09–2,00 (m,1H); 1,93–1,81 (m,1H); 1,76–1,56 (m, 2H); 1,48 (s, 3H); 1,48–1,31 (m, 3H); 0,96 (t, J=7,2 Hz, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ: 131,08; 128,78; 128,34; 126,35; 83,85; 79,11;

39,52; 38,63; 31,57; 31,08; 29,86; 19,47; 14,38. **HRMS (ESI-TOF)** m/z [M+H]⁺ para C₁₄H₂₀OCl calculado 239,11972, encontrado 239,12001. **IV filme** (cm⁻¹): 759, 1014, 1091, 1273, 1462, 2854, 2924, 2958.

(2RS,5RS)-2-(4-Bromofenil)-2-metil-5-propiltetraidrofurano (21c) e **(2RS,5SR)-2-(4-Bromofenil)-2-metil-5-propiltetraidrofurano (22c)**: **21c** e **22c** (46% rendimento total) foram obtidos com uma diastereosseletividade de 4.7:1 respectivamente.

(2RS,5RS)-2-(4-Bromofenil)-2-metil-5-propiltetraidrofurano (21c): Óleo amarelo.



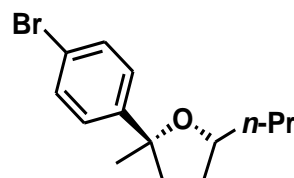
21c

Rf: 0,55 (hexano/Et₂O 9,5:0,5). (23,1 mg, 0,0801 mmol).

RMN ¹H (400 MHz, C₆D₆) δ: 7,36–7,30 (m, 2H); 7,18– 7,16 (m, 2H); 4,00–3,93 (m,1H); 1,88–1,79 (m,1H); 1,75–1,56 (m, 3H); 1,35 (s, 3H); 1,34–1,26 (m, 3H); 1,23– 1,13 (m, 1H); 0,92 (t, J= 7,2 Hz, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, C₆D₆)** δ: 149,05; 131,30; 127,17; 120,45; 83,68; 79,21; 40,20; 38,77; 31,90;

29,98; 20,05; 14,43. **HRMS (ESI-TOF)** m/z [M+H]⁺ para C₁₄H₂₀OBr calculado 283,06920, encontrado 283,06912. **IV filme (cm⁻¹)**: 821, 1008, 1078, 1392, 1487, 2870, 2927, 2960.

(2RS,5SR)-2-(4-Bromofenil)-2-metil-5-propiltetraidrofurano (22c): Óleo amarelo.



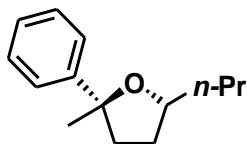
22c

Rf: 0,69 (hexano/Et₂O 9,5:0,5). (4,9 mg, 0,020 mmol). **RMN ¹H (400 MHz, C₆D₆)** δ: 7,36–7,29 (m, 2H); 7,10–7,05 (m, 2H); 3,80–3,72 (m, 1H); 1,85–1,77 (m,1H); 1,75–1,68 (m, 1H); 1,64–1,58 (m, 1H); 1,57–1,52 (m, 1H); 1,36 (s, 3H); 1,35–1,29 (m, 4H); 0,92 (t, J= 7,2 Hz, 3H). **RMN ¹³C (101MHz, C₆D₆)** δ: 148,57; 131,52; 127,03; 120,45; 83,82; 78,88; 39,39; 39,03; 31,77; 31,17; 19,79; 14,46. **HRMS (ESI-TOF)**

m/z [M+H]⁺ para C₁₄H₂₀OBr calculado 283,06920, encontrado 283,06921. **IV filme (cm⁻¹)**: 756, 1008, 1087, 1377, 1454, 2848, 2920, 2956.

(2RS,5RS)-2-Metil-2-fenil-5-propiltetraidrofurano (21d) e (2RS,5SR)-2-Metil-2-phenyl-5-propyltetrahydrofuran (22d): 21d e 22d (30% rendimento total) foram obtidos com uma diastereosseletividade de 5,3:1 respectivamente.

(2RS,5RS)-2-Metil-2-fenil-5-propiltetraidrofurano (21d): Óleo amarelo. Rf: 0,44

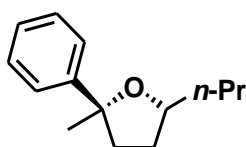


21d

(hexano/Et₂O 9,5:0,5). (36,0 mg, 0,180 mmol). **RMN¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 7,46 – 7,43 (m, 2H); 7,34 – 7,28 (m, 2H); 7,23 – 7,17 (m, 1H); 4,20 – 4,11 (m, 1H); 2,23 – 2,14 (m, 1H); 2,10 – 2,00 (m, 2H); 1,73 – 1,65 (m, 1H); 1,51 (s, 3H); 1,49 – 1,34 (m, 4H); 0,95 (t, J=7,2 Hz, 3H). **RMN¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ:

149,44; 128,02; 126,29; 124,96; 84,12; 79,46; 40,33; 38,60; 31,80; 30,06; 19,73; 14,41. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺** para C₁₄H₂₁O calculado 205,15979, encontrado 205,16034. **IV filme (cm⁻¹):** 700, 1026, 1105, 1273, 1462, 2848, 2916, 2956.

(2RS,5SR)-2-Metil-2-fenil-5-propiltetraidrofurano (22d): Óleo amarelo. Rf: 0,56 (hexano/Et₂O 9,5:0,5). (6,8 mg, 0,030 mmol). **RMN¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 7,45 – 7,36 (m, 2H); 7,34 – 7,28 (m, 2H); 7,23 – 7,17 (m, 1H); 4,01 – 3,92 (m, 1H); 2,25 – 2,15 (m, 1H); 2,11 – 2,02 (m, 1H); 1,93 – 1,82 (m, 1H); 1,72 – 1,59 (m, 2H); 1,51 (s, 3H); 1,50 – 1,37 (m, 3H); 0,96 (t, J=7,2 Hz, 3H). **RMN¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ:

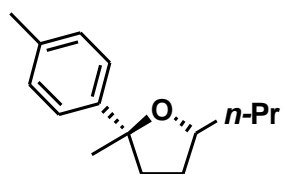


22d

149,43; 128,02; 126,29; 124,96; 84,11; 79,47; 40,33; 38,60; 31,79; 30,08; 19,73; 14,42. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺** para C₁₄H₂₁O calculado 205,15979, encontrado 205,15883. **IV filme (cm⁻¹):** 800, 1026, 1095, 1261, 1463, 2850, 2922, 2958.

(2RS,5RS)-2-Metil-5-propil-2-(p-tolil)tetraidrofurano (21e) e (2RS,5SR)-2-metil-5-propil-2-(p-tolil)tetraidrofurano (22e): 21e e 22e (39% rendimento total) foram obtidos com uma diastereosseletividade de 3,5:1 respectivamente.

(2RS,5RS)-2-Metil-5-propil-2-(p-tolil)tetraidrofurano (21e): Óleo amarelo. Rf:

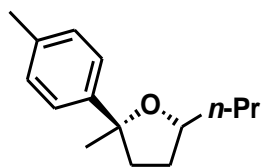


21e

0,50 (hexano/Et₂O 9,5:0,5). (24,5 mg, 0,110 mmol). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 7,36 – 7,30 (m, 2H); 7,15 – 7,09 (m, 2H); 4,18 – 4,09 (m, 1H); 2,33 (s, 3H); 2,21 – 2,13 (m, 1H); 2,08 – 1,98 (m, 2H); 1,72 – 1,66 (m, 1H); 1,49 (s, 3H); 1,48 – 1,31 (m, 4H); 0,94 (t, J=7,2 Hz, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ: 146,57; 135,76; 128,71; 124,90; 84,05; 79,43;

40,33; 38,65; 31,83; 30,17; 21,11; 19,72; 14,42. **HRMS (ESI-TOF)** m/z [M+H]⁺ para C₁₅H₂₃O calculado 219,17434, encontrado 219,17445. **IV filme** (cm⁻¹): 815, 1018, 1097, 1267, 1456, 2870, 2926, 2960.

(2RS,5SR)-2-Methyl-5-propyl-2-(p-tolyl)tetrahydrofuran (22e): Óleo amarelo. Rf:



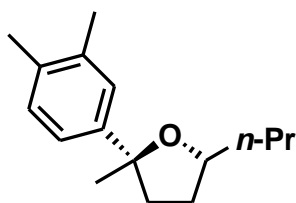
22e

0,57 (hexano/Et₂O 9,5:0,5). (7,1 mg, 0,030 mmol). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 7,30 – 7,27 (m, 2H); 7,15 – 7,10 (m, 2H); 3,99 – 3,90 (m, 1H); 2,33 (s,3H); 2,23 – 2,15 (m, 1H); 2,07 – 1,99 (m, 1H); 1,91 – 1,81 (m, 1H); 1,74 – 1,55 (m, 2H); 1,50 (s, 3H); 1,49 – 1,33 (m, 3H); 0,95 (t, J=7,2 Hz, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ: 146,05; 135,84; 128,94; 124,77; 84,10;

78,84; 39,47; 38,68; 31,58; 31,27; 29,86; 19,48; 14,41; **HRMS (ESI-TOF)** m/z [M+H]⁺ para C₁₅H₂₃O calculado 219,17434, encontrado 219,17456. **IV filme** (cm⁻¹): 815, 1018, 1093, 1259, 1454, 2854, 2926, 2958.

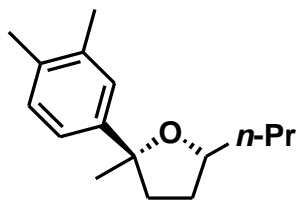
(2RS,5RS)-2-(3,4-Dimetilfenil)-2-metil-5-propiltetraidrofurano (21f) e (2RS,5SR)-2-(3,4-Dimetilfenil)-2-metil-5-propiltetraidrofurano (22f): 21f e 22f (17% rendimento total) foram obtidos com uma diastereosseletividade de 3,4:1 respectivamente.

(2RS,5RS)-2-(3,4-Dimetilfenil)-2-metil-5-propiltetraidrofurano (21f): Óleo amarelo. Rf: 0,33 (hexano/Et₂O 9,5:0,5). (27,0 mg, 0,120 mmol). **RMN ¹H (400 MHz, C₆D₆)** δ: 7,40 – 7,31 (m, 2H); 7,06 (d, J=7,6 Hz, 1H); 4,10 – 4,00 (m, 1H); 2,11 (s, 3H); 2,06 (s, 3H); 2,12 – 2,05 (m, 1H); 1,89 – 1,79 (m, 1H); 1,79 – 1,68 (m, 2H); 1,54 – 1,51 (m, 1H); 1,53 (s, 3H); 1,47 – 1,28 (m, 3H); 0,93 (t, J=7,3 Hz, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, C₆D₆)** δ: 147,74; 135,88; 134,19; 129,58; 126,66; 122,87; 84,11; 79,06; 40,42; 39,01; 32,11; 30,47; 20,15; 20,05; 19,33; 14,50. **HRMS (ESI-TOF)** m/z [M+H]⁺ para C₁₆H₂₅O calculado 233,18999, encontrado 233,19049. **IV filme (cm⁻¹):** 815, 898, 1020, 1101, 1450, 2870, 2929, 2962.



21f

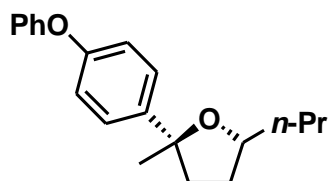
(2RS,5SR)-2-(3,4-Dimetilfenil)-2-metil-5-propiltetraidrofurano (22f): Óleo amarelo. Rf: 0,42 (hexano/Et₂O 9,5:0,5). (8,0 mg, 0,030 mmol). **RMN ¹H (400 MHz, C₆D₆)** δ: 7,33 (sl, 1H); 7,28 (dd, J=7,8, 1,8 Hz, 1H); 7,07 (d, J=7,8 Hz, 1H); 4,00 – 3,92 (m, 1H); 2,15 – 2,9 (m, 1H); 2,11 (s, 3H); 2,07 (s, 3H); 1,91 – 1,83 (m, 1H); 1,74 – 1,65 (m, 2H); 1,56 (s, 3H); 1,54 – 1,36 (m, 4H); 0,94 (t, J= 7,2 Hz, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, C₆D₆)** δ: 147,12; 136,15; 134,26; 129,80; 126,50; 122,69; 84,23; 78,67; 39,58; 39,26; 31,95; 31,69; 20,03; 19,86; 19,34; 14,51. **HRMS (ESI-TOF)** m/z [M+H]⁺ para C₁₆H₂₅O calculado 233,18999, encontrado 233,19019. **IV filme (cm⁻¹):** 815, 916, 1020, 1116, 1452, 2872, 2927, 2962.



22f

(2RS,5RS)-2-Metil-2-(4-fenoxifenil)-5-propiltetraidrofurano (21g) e (2RS,5SR)-2-Metil-2-(4-fenoxifenil)-5-propiltetraidrofurano (22g): 21g e 22g (26% rendimento total) foram obtidos com diastereosseletividade de 4,2:1 respectivamente.

(2RS,5RS)-2-Metil-2-(4-fenoxifenil)-5-propiltetraidrofurano (21g): Óleo amarelo.



21g

Rf: 0,52 (hexano/Et₂O 9,5:0,5). (33,6 mg, 0,110 mmol).

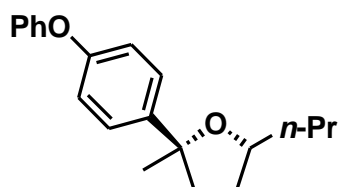
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,43 – 7,36 (m, 2H); 7,35 – 7,28 (m, 2H); 7,12 – 7,04 (m, 1H); 7,02 – 6,98 (m, 2H); 6,96 – 6,90 (m, 2H); 4,20 – 4,07 (m, 1H); 2,23 – 2,11 (m, 1H); 2,10 – 1,98 (m, 2H); 1,74 – 1,64 (m, 1H); 1,51 (s, 3H); 1,51 – 1,34 (m, 4H); 0,95 (t, J= 7,1 Hz, 3H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ: 157,60; 155,60; 144,41;

129,81; 126,36; 123,16; 118,90; 118,39; 83,87; 79,43; 40,42; 38,61; 31,86; 29,97; 19,73; 14,41. **HRMS (ESI-TOF)** m/z [M+H]⁺ para C₁₅H₂₃O calculado 297,18491, encontrado 297,18484. **IV filme** (cm⁻¹): 692, 1014, 1078, 1238, 1489, 2870, 2927, 2962.

(2RS,5SR)-2-Metil-2-(4-fenoxifenil)-5-propiltetraidrofurano (22g): Óleo amarelo.

Rf: 0,68 (hexano/Et₂O 9,5:0,5). (8,0 mg, 0,030 mmol). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ:



22g

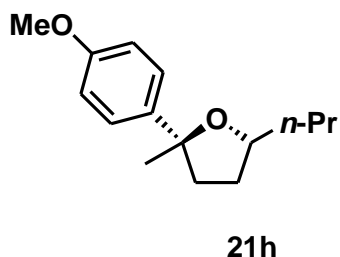
7,39 – 7,28 (m, 4H); 7,11 – 7,04 (m, 1H); 7,03 – 6,98 (m, 2H); 6,97 – 6,91 (m, 2H); 4,01 – 3,92 (m, 1H); 2,24 – 2,12 (m, 1H); 2,10 – 1,98 (m, 1H); 1,95 – 1,84 (m, 1H); 1,74 – 1,58 (m, 2H); 1,51 (s, 3H); 1,48 – 1,33 (m, 3H); 0,96 (t, J= 7,2 Hz, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ:

157,60; 155,61; 143,98; 129,81; 126,21; 123,16; 118,87; 118,62; 83,95; 79,01; 39,60; 38,70; 31,65; 31,22; 19,48;

14,40. **HRMS (ESI-TOF)** m/z [M+H]⁺ para C₂₀H₂₅O₂ calculado 297,18491, encontrado 297,18552. **IV filme** (cm⁻¹): 759, 1014, 1091, 1273, 1462, 2854, 2924, 2958.

(2RS,5RS)-2-(4-Metoxifenil)-2-metil-5-propiltetraidrofurano (21h) e (2RS,5SR)-2-(4-Metoxifenil)-2-metil-5-propiltetraidrofurano (22h): 21h e 22h (20% rendimento total) foram obtidos com uma diastereosseletividade de 2,5:1 respectivamente.

(2RS,5RS)-2-(4-Metoxifenil)-2-metil-5-propiltetraidrofurano (21h): Óleo amarelo.



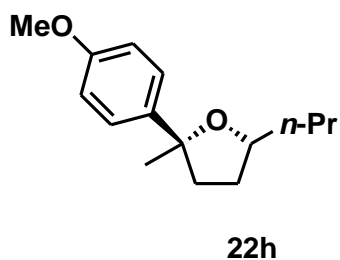
Rf: 0,43 (hexano/Et₂O 9,5:0,5). (25,0 mg, 0,110 mmol).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,40 – 7,31 (m, 2H); 6,91 – 6,70 (m, 2H); 4,27 – 4,00 (m, 1H); 3,80 (s, 3H); 2,21 – 2,11 (m, 1H); 2,09 – 1,96 (m, 2H); 1,76 – 1,62 (m, 1H); 1,49 (s, 3H); 1,49 – 1,31 (m, 4H); 0,94 (t, J=7,1 Hz, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ: 158,12; 141,69;

126,06; 113,35; 83,85; 79,39; 55,36; 40,35; 38,67; 31,87; 30,07; 19,71; 14,40.

HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₁₅H₂₃O₂ calculado 235,16926, encontrado 235,16957. **IV filme (cm⁻¹):** 831, 1035, 1093, 1246, 1510, 2870, 2927, 2960.

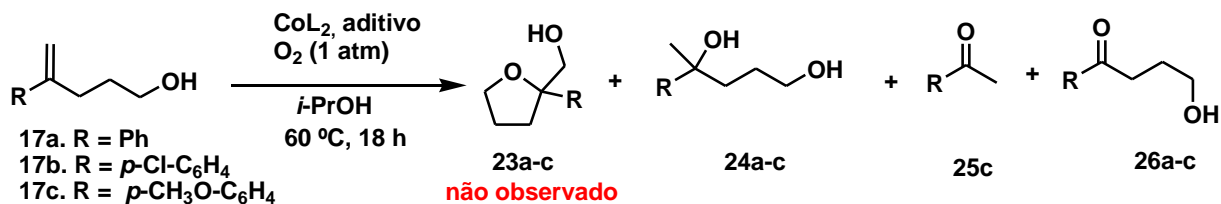
(2RS,5SR)-2-(4-Metoxifenil)-2-metil-5-propiltetraidrofurano (22h): Óleo amarelo.



Rf: 0,55 (hexano/Et₂O 9,5:0,5). (10,0 mg, 0,0401 mmol). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 7,37 – 7,28 (m, 2H); 6,89 – 6,80 (m, 2H); 4,02 – 3,86 (m, 1H); 3,80 (s, 3H); 2,25 – 2,11 (m, 1H), 2,08 – 1,96 (m, 1H); 1,93 – 1,80 (m, 1H); 1,74 – 1,59 (m, 2H); 1,49 (s, 3H); 1,49 – 1,33 (m, 3H); 0,95 (t, J= 7,1 Hz, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ: 158,16; 141,13; 125,93; 113,56; 83,92;

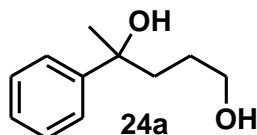
78,83; 55,37; 39,47; 38,72; 31,60; 31,25; 19,47; 14,39. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺** para C₁₅H₂₃O₂ calculado 235,16926, encontrado 235,16939. **IV filme (cm⁻¹):** 831, 1037, 1093, 1246, 1510, 2872, 2929, 2958.

**Procedimento para ciclização oxidativa em condições de terminação oxidativa:
Síntese dos compostos 23a-c, 24a-c, 25c e 26a-c.**



O alquenol **17a-c** (1 mmol), 5 mL de *i*-PrOH e Co(nmp)₂ (10 mol%) foram adicionados em um balão, seguido da adição do aditivo *t*-BuOOH (10 mol%) e mantidos sob 1 atm de O₂ (balão). A mistura foi aquecida a 60°C e mantida nesta temperatura por 24 horas. Após, este período foi adicionado a mistura uma solução saturada de cloreto de sódio (2 mL). A fase orgânica foi extraída com acetato de etila e seca com sulfato de sódio anidro. O produto bruto foi purificado em cromatografia de sílica flash usando como eluente hexano/acetato de etila (8:2) para obter-se os produtos **23a-c**, **24a-c**, **25c** e **26a-c**.

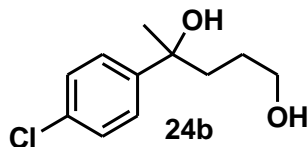
4-Fenilpentano-1,4-diol (24a): Óleo amarelo. Rf: 0,32 (hexano/acetato de etila 8:2).



(23,0 mg, 0,130 mmol). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 7,45 – 7,40 (m, 2H); 7,33 (t, J= 7,6 Hz, 2H); 7,25 – 7,20 (m, 1H); 3,62 – 3,56 (m, 2H); 2,71 – 2,63 (m, 2H); 1,99 (dt, J = 14,5, 7,3 Hz, 1H); 1,88 (dt, J= 14,5, 7,4 Hz, 1H); 1,56 (s, 3H); 1,53– 1,45 (m, 2H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ: 148,03; 128,31;

126,62; 124,97; 74,40; 71,25; 63,26; 41,24; 30,86; 27,39. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺** para C₁₁H₁₅O₂ calculado 179,10775 encontrado 179,10716. **IV filme (cm⁻¹):** 700, 765, 1008, 1028, 1373, 1446, 2873, 2933, 2947, 3369.

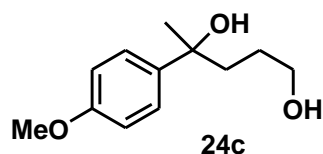
4-(4-Clorofenil)pentano-1,4-diol (24b): Sólido branco. Rf: 0,45 (hexano/acetato 1:1). (37,7 mg, 0,180 mmol). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)**



δ: 7,37 – 7,33 (m, 2H); 7,30 – 7,26 (m, 2H); 3,62 – 3,52 (m, 2H); 1,97 (dt, J= 14,4, 7,2 Hz, 1H); 1,85 (dt, J =14,4, 7,3 Hz, 1H); 1,52 (s, 3H); 1,50–1,43 (m, 2H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ: 146,63; 132,32; 128,33; 126,58;

74,10; 63,00; 41,29; 30,83; 27,11. **HRMS (ESI-TOF)** m/z $[M+Na]^+$ para $C_{11}H_{15}ClNaO_2$ calculado 237,0653, encontrado 237,0655. **IV filme** (cm^{-1}): 829, 931, 1012, 1095, 1396, 1489, 2875, 2947, 3354. M.P. 57.8 – 61.0 °C.

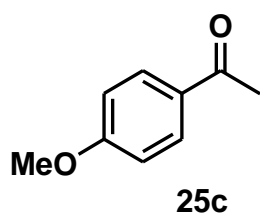
4-(4-Metoxifenil)pentano-1,4-diol (24c): Sólido branco. Rf: 0,25 (hexano/acetato 1:1). (30,3 mg, 0,170 mmol). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ : 7,37 – 7,31 (m, 2H); 6,89 – 6,83 (m, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,63 – 3,54 (m, 2H); 1,96 (dt, $J = 14,6, 7,3$ Hz, 1H);



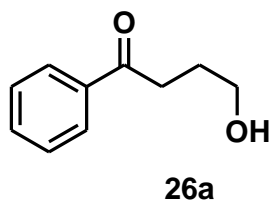
1,85 (dt, $J = 14,6, 7,4$ Hz, 1H); 1,54 (s, 3H); 1,52 – 1,45 (m, 2H). **RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$)** δ : 158,27; 140,22; 126,14; 113,58; 74,19; 63,22; 55,37; 41,29; 30,77; 27,43.

HRMS (ESI-TOF) m/z $[M+Na]^+$ para $C_{12}H_{18}NaO_3$ calculado 233,1148, encontrado 233,1147. **IV filme** (cm^{-1}): 831, 1031, 1247, 1512, 2848, 2916, 2951, 3336.

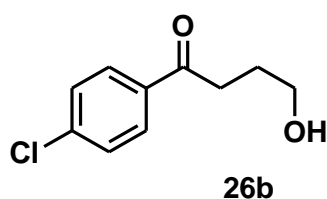
1-(4-Metoxifenil)ethanona (25c): Óleo amarelo. Rf: 0,85. (hex/acet 1:1). (8,0 mg, 0,050 mmol). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ : 7,97 – 7,92 (m, 2H); 6,95 – 6,92 (m, 2H); 3,87 (s, 3H); 2,56 (s, 3H). **RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$)** δ : 196,94; 163,64; 130,74; 126,66; 113,83; 55,61; 26,48.



1-Fenil-4-hidroxiбутан-1-ona (26a): Óleo amarelo. Rf: 0,65. (hex/acet 1:1). (15,0 mg, 0,0801 mmol). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ : 8,04 – 7,92 (m, 2H); 7,61 – 7,52 (m, 1H); 7,49 – 7,41 (m, 2H); 3,74 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H); 3,13 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H); 2,09 – 1,95 (m, 2H).

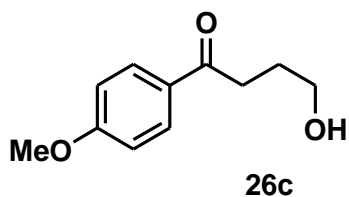


1-(4-Clorofenil)-4-hidroxiбутан-1-ona (26b): Óleo amarelo. Rf: 0,65 (hex/acet 1:1).



(15,0 mg, 0,0801 mmol). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ : 7,98 – 7,86 (m, 2H); 7,47 – 7,40 (m, 2H); 3,74 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H); 3,10 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); 2,05 – 1,97 (m, 2H); 1,90 (sl, 1H). **RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$)** δ : 199,40; 139,72; 135,29; 129,65; 129,06; 62,28; 35,34; 26,93.

4-Hidroxi-1-(4-metoxifenil)butan-1-ona (26c): Óleo amarelo. Rf: 0,32. (hex/acet 1:1). (15,1 mg, 0,0800 mmol). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 8,01 – 7,92 (m, 2H); 6,98 – 6,88 (m, 2H); 3,87 (s, 3H); 3,74 (t, J= 6,0 Hz, 2H); 3,09 (t, J= 6,9 Hz, 2H); 2,07 (sl, 1H); 2,04 – 1,96 (m, H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ: 199,36; 163,68; 130,53; 130,06; 113,87; 62,56; 55,61; 35,16; 27,22. P.F. 74,6– 77,8 °C.



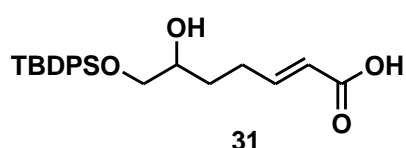
Síntese dos compostos 21g e 22g utilizando com o ácido *p*-toluenossulfônico

À solução do alquenol **19g** (0,05g, 0,17 mmol) em diclorometano (2 mL) foi adicionado o ácido *p*-toluenossulfônico (5 mol%). A mistura foi mantida a temperatura ambiente por 3 horas. A reação foi finalizada com a adição de uma solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi extraída com diclorometano e seca com sulfato de sódio anidro. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash utilizando com eluente hexano/éter (9,5:0,5) para dar a mistura separável **21g** e **22g** (*dr* = 1:1) em 58% de rendimento (0,029 g; 0,098 mmol).

Reações de metátese: Síntese dos compostos 31-33

O alquenol **27** (0,75 mmol) e a olefina (2-6 equiv) foram adicionados em diclorometano (4,5 mL), seguido da adição do catalisador de Grubbs de Segunda Geração (5mol%). O sistema foi mantido em atmosfera de argônio e a 40 °C por 4-6 horas. A mistura foi purificada utilizando hexano/acetato (8:2 a 1:1) para obter-se os compostos **31-33**.

Ácido (2E)-7-tert-butildifenilsililoxi-6-hidroxihept-2-enóico (31): Óleo amarelo.

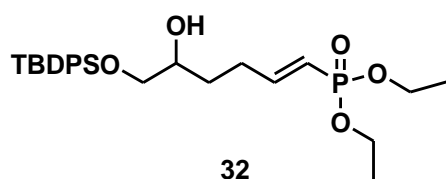


Rf: 0,65 (hex/acet 1:1). (272,0 mg, 6,82 mmol).

(91% de rendimento. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 7,70 - 7,61 (m, 4H); 7,46 - 7,36 (m, 6H); 7,06 (dt, *J* = 15,6, 6,9 Hz, 1H); 5,81 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H); 3,79

- 3,56 (m, 2H); 2,85 - 2,60 (m, 1H); 2,48 - 2,17 (m, 2H); 1,71 - 1,40 (m, 2H); 1,07 (s, 9H).

Dietil ((1E)-6-tert-butildifenilsililoxi-5-hidroxi-hex-1-en-1-il) fosfonato (32): Óleo

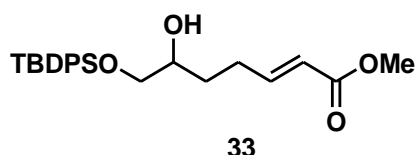


amarelo. Rf:0,60 (hex/acet 8:2). (268,0 mg, 5,48 mmol) .73% de rendimento. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ:

7,70 - 7,63 (m, 4H); 7,48 - 7,37 (m, 6H); 6,94 (dt, *J* = 15,6, 6,3 Hz, 1H); 5,73 (d, *J* = 15,9, 1H); 4,19 - 3,96 (m, 4H); 3,77 - 3,63 (m,

2H); 3,55 - 3,48 (m, 1H); 2,46 - 2,21 (m, 2H); 1,62 - 1,47 (m, 2H); 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H); 1,08 (s, 9H).

Metil (2E)-7-tert-butildifenilsililoxi-6-hidroxihept-2-enoato (33): Óleo amarelo. Rf:



0,58 (hex/acet 8:2). (253,0 mg, 61,5 mmol). 82% de

rendimento. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 7,57 - 7,50 (m, 4H); 7,39 - 7,34 (m, 6H); 6,97 (dt, *J* = 15,6, 6,9 Hz, 1H); 5,98 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H); 4,04 - 3,99 (m, 2H);

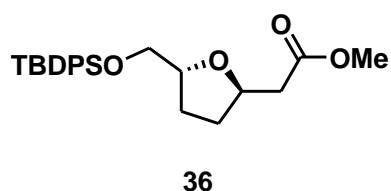
3,96 (s, 3H); 3,87 - 3,83 (m, 1H); 2,25 - 2,18 (m, 2H);

1,54 - 1,46 (m, 2H); 1,09 (s, 9H).

5.10 Ciclização oxidativa de Mukaiyama em condições de terminação redutiva do composto 33 para obtenção do produto 36.

O procedimento utilizado para esta reação de ciclização foi descrito anteriormente em 5.3.

Metil (5-*tert*-butildifenilsililoxymethyltetrahidrofurano-2-il) acetate (36): Óleo



amarelo. Rf: (hex/acet 1:1). (45,3 mg, 0,11 mmol).

91% de rendimento. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:

7,71 - 7,65 (m, 4H); 7,43 - 7,35 (m, 6H); 4,43 - 4,34

(m, 1H); 4,16 (dd, *J* = 12,8, 5,9 Hz, 1H); 3,68 (s, 3H);

3,65 - 3,62 (m, 2H); 2,61 (dd, *J* = 15,0, 7,2 Hz, 1H);

2,46 (dd, *J* = 15,0, 6,1 Hz, 1H); 2,18 - 2,09 (m, 1H);

2,07 - 1,98 (m, 1H); 1,94 - 1,84 (m, 1H); 1,64 - 1,59 (m, 1H); 1,05 (s, 9H).

5.11 Reação “one-pot”

A primeira etapa da reação “one-pot” consistiu na reação de metátese que seguiu o procedimento previamente descrito 5.9. E a segunda etapa consistiu na reação de ciclização, empregando-se o procedimento descrito 5.3.

1.6 Referências Bibliográficas

- 1 KOEHN, F. E & CARTER, G. T. "The evolving role of natural products in drug discovery". *Nature*. **4**, 206 (2005).
- 2 KENNEDY, D. O & WIGHTMAN, E. L. "Herbal Extracts and Phytochemicals: Plant Secondary Metabolites and the Enhancement of Human Brain Function". *Adv. Nutr.* **2**, 32-50 (2011).
- 3 VASCONCELLOS, M. L. A. A. "A reação de ciclização de Prins: Uma estratégia eficiente para síntese estereosseletiva de anéis tetraidropirânicos substituídos". *Química. Nova*. **29**, 834-839 (2006).
- 4 EVANS, P. A.; CUI, J.; GHARPURE J.S.; POLOSUKHIN, A. & ZHANG, H-R. "Enantioselective total synthesis of the potent antitumor agent (-)-Mucocin using a temporary silicon-tethered ring-closing metathesis cross-coupling reaction". *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 14702 -14703 (2003).
- 5 SABITHA, G.; SANDEEP, A.; RAO, A.L.; & YADAV, J.S. "The First Total Synthesis of Synparvolide C". **29**, 6702–6709 (2013).
- 6 TAMBO, E.; KHATER, E.I.M.; CHEN, J-H.; BERGQUIST, R. & ZHOU, X-N. "Nobel prize for the artemisinin and ivermectin discoveries: a great boost towards elimination of the global infectious diseases of poverty". *Infectious Diseases of Poverty*. **4**, 58 (2015).
- 7 PALMER, C.D.N. "Cobalt mediated oxidative cyclizations: The diastereoselective synthesis of trans-tetrahydrofuran rings. The University of Western Ontario, 2016. Thesis. Chapter 1.
- 8 WOLFE, J. P. & HAY, M. B. "Recent advances in the stereoselective synthesis of Tetrahydrofurans". *Tetrahedron*. **63**, 261–290 (2007).
- 9 ZHU, L. & MOOTOO, D. "Synthesis of the non-classical acetogenin mucocin: a modular approach based on olefinic coupling reactions". *Org. Biomol. Chem.* **3**, 2750–2754 (2005).
- 10 BLANC, A. & TOSTE, F.D. "Enantioselective synthesis of cyclic ethers through a vanadium-catalyzed resolution/ oxidative cyclization". *Angew. Chem. Int. Ed.* **45**, 2096 –2099 (2006).
- 11 HAY, M.B.; HARDIN, A.R. & WOLFE, J.P. "Palladium-catalyzed synthesis of tetrahydrofurans from γ -hydroxy terminal alkenes: Scope, limitations, and Stereoselectivity". *J. Org. Chem.* **70**, 3099 -3107 (2005).
- 12 VEIDENBERG, I.; TOOM, L.; VILLO, P. & VARES, L. "An efficient and highly stereoselective approach to 2,5-disubstituted-tetrahydrofuran and 2,6-disubstituted-tetrahydropyran derivatives". *Tetrahedron Letters*. **55**, 3569-3571 (2014).

-
- 13 INOKI, S. & MUKAIYAMA, T. "A Convenient method for the stereoselective preparation of *trans*-2-hydroxymethyltetrahydrofurans by the oxidative cyclization of 5-Hydroxy-1-alkenes with molecular oxygen catalyzed by cobalt(II) Complex". Chemistry Letters. **19**, 67-70 (1990).
- 14 HENRICI-OLIVD, G & OLIVK, S. "Activation of molecular oxygen". Angew. Chem. internar. Edit. **13**, 29-38 (1974). MARTINEZ, G.R.; MEDEIROS, M.H.G. & MASCIO, P.D. "Utilização de endoperóxidos de derivados de naftaleno como fontes químicas de oxigênio singlete em sistemas biológicos". Química Nova. **23**, 686 (2000).
- 15 KUBAS, A.; HARTUNG, J.; FINK, K. "How molecular oxygen binds to bis[trifluoroacetylacetonato(-1)]cobalt(II) – ab initio and density functional theory studies" Dalton Trans., **40**, 11289-11295 (2011).
- 16 KOJI, K.; YAMADA, T.; TAKAI, T.; INOKI, S. & ISAYAMA, S. "Catalytic oxidation-reduction hydration of olefin with molecular oxygen in the presence of bis(1,3-diketonato)cobalt(II) complexes". Bull. Chem. Soc. Jpn. **63**, 179-186 (1990).
- 17 PALMER, C.; MORRA, N.A.; STEVENS, A.C.; BAJTOS, B.; MACHIN, B.P. & PAGENKOPF, B.L. "Increased yields and simplified purification with a second-generation cobalt catalyst for the oxidative formation of *trans*-THF rings". Org. Lett. **11**, 5614-5617 (2009).
- 18 WANG, Z.-M.; TIAN, S.-K. & SHI, M. Tetrahedron Lett. **40**, 997–980 (1999).
- 19 ZHAO, H.; GORMAN, J. S. T. & PAGENKOPF, B. L. Org. Lett. **8**, 4379–4382 (2006).
- 20 WANG, J. & PAGENKOPF, B. L. Org. Lett. **9**, 3703–3706 (2007).
- 21 PÉREZ, B. M.; SCHUCH, D. & HARTUNG, "Activation of molecular oxygen and its use in stereoselective tetrahydrofuran-syntheses from *d,e*-unsaturated alcohols". J. Org. Biomol. Chem. **6**, 3532 (2008).
- 22 ALVES, T.M.F.; COSTA, M.O.; BISPO, B.A.D.; PEDROSA, F.L. & FERREIRA, M.A.B. "Cobalt-catalyzed oxidative cyclization of *gem*-disubstituted conjugated alkenols". Tetrahedron Lett., **57**, 3334 (2016).
- 23 LOVEY, R.G.; SAKSENA, A.K.; GIRIJAVALLABHAN, V.M.; BLUNDELL, P.; GUZIK, H.; LOEBENBERG, D.; PARMEGIANI, R.M. & CACCIAPUOTI, A. Bioorg. Med. Chem. Lett. **12**, 1739 (2002).
- 24 ABECASSIS, K. & GIBSON, S.E. "Synthesis of (+)- and (-)-Gossonorol and Cyclisation to Boivinianin B". Eur. J. Org. Chem. 2938–2944 (2010).

-
- 25 PHILLIPS, G.A.; PALMER, C.; STEVENS, A.C.; PIOTROWSKI, M.L.; DEKRUYF, D.S.R. & PAGENKOPF, B.L. "Oxidative cyclization of tertiary pentenol derivatives forming 2,5,5-trisubstituted THF rings and the total synthesis of cyclocapitelline". *Tetrahedron Letters*. **56**, 6052–6055 (2015).
- 26 SCHUCH, D.; FRIES, P.; DONGES, M.; PÉREZ, B.M. & HARTUNG, J. "Reductive and brominative termination of alkenol cyclization in aerobic cobalt-catalyzed reactions". *J. Am. Chem. Soc.* **131**, 12918–12920 (2009).
- 27 WU, D. & FORSYTH, C.J. "Syntheses of the C1–C14 and C15–C25 Fragments of Amphidinolide C". *Org. Lett.* **15**, 1178–1181 (2013).
- 28 CONNON, S.J. & BLECHERT, S. "Recent Developments in Olefin Cross-Metathesis". *Angew. Chem. Int. Ed.* **42**, 1900–1923 (2003).
- 29 KIRKLAND, T.A. & GRUBBS, R.H. "Effects of olefin substitution on the ring-closing metathesis of dienes". *J. Org. Chem.* **62**, 7310–7318 (1997).
- 30 SCHOLL, M.; DING, S.; LEE, C.W. & GRUBBS, R.H. "Synthesis and activity of a new generation of ruthenium-based olefin metathesis catalysts coordinated with 1,3-dimesityl-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene ligands". *Org. Lett.* **1**, 953–956 (1999).
- 31 STEWART, I.C.; DOUGLAS, C.J. & GRUBBS, R.H. "Increased efficiency in cross-metathesis reactions of sterically hindered olefins". *Org. Lett.* **10**, 441–444 (2008).
- 32 CHATTERJEE, A.K.; CHOI, T.L.; SANDERS, D.P. & GRUBBS, R.H. "A general model for selectivity in olefin cross metathesis". *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 11360–11370 (2003).
- 33 CALDERON, N.; OFSTEAD, E.; WARD, S. P.; JUDY, W. A. & SCOTT, K. W. "Olefin metathesis. I. Acyclic vinylenic hydrocarbons". *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 4133 (1968).
- 34 CLARCK, A. & COOK, C. & J. *Catal.* "The mechanism of propylene disproportionation". **15**, 420 (1969).
- 35 WANG, J.; MORRA, N.A.; ZHAO, H.; GORMAN, J.S.T.; LYNCH, V.; McDONALD, R.; REICHWEIN, J.F. & PAGENKOPF, B.L. "Synthesis and first X-ray structures of cobalt(II) and cobalt(III) complexes bearing 2,4-dioxo-alkanoic acid dialkylamide ligands". *Can. J. Chem.* **87**, 328–334 (2009).
- 36 PERRIN, D.D.; ARMATEGO, W.L.F. & PERRIN, D.R. "Purification of laboratory Chemicals". 2a Ed. Oxford, 1980.
- 37 TAKEMIYA, A. & HARTWIG, J.F. "Rhodium-catalyzed intramolecular, anti-Markovnikov hydroamination. Synthesis of 3-arylpiperidines". *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 6042–6043 (2006).

-
- 38 FRIES, P.; HALTER, D.; KLEINSCHEK, A. & HARTUNG, J. "Functionalized tetrahydrofurans from alkenols and olefins/alkynes via aerobic oxidation-radical addition cascades". *J. Am. Chem.* **133**, 3906 (2011).
- 39 MORRA, N.A. & PAGENKOPF, B.L. "BF₂ OBn·OEt₂ : A Lewis acid, its use in a regio- and stereoselective opening of trisubstituted epoxides, and its application towards Amphidinolide C and F". *Eur. J. Org. Chem.* 756-760 (2013).
- 40 MUKAIYAMA, T. & YAMADA, T. "Recent advances in aerobic oxygenation". *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 68,17-35 (1995).
- 41 HAYASHI, Y. "Pot economy and one-pot synthesis". *Chem. Sci.* **7**, 866 (2016).
- 42 ARISAWA, M.; FUJII, Y.; KATO, H.; FUKUDA, H.; MATSUMOTO, T.; ITO, M.; ABE, H.; ITO, Y.; SHUTO, S. "One-Pot ring-closing metathesis/1,3-dipolar cycloaddition through assisted Tandem ruthenium catalysis: Synthesis of a dye with Isoindolo[2,1-a]quinoline structure" *Angew. Chem. Int. Ed.* **52**, 1003 (2013).
- 43 SCHOLTE, A.A.; AN, M.H.; SNAPPER, M.L. "Ruthenium-catalyzed Tandem olefin metathesis-oxidations". *Org. Lett.* **8**, 4759 (2006).
- 44 FUWA, H.; NOGUCHI, T.; NOTO, K.; SASAKI, M. "Tandem catalysis in domino olefin cross-metathesis/intramolecular oxa-conjugate cyclization: concise synthesis of 2,6-cis-substituted tetrahydropyran derivatives". *Org. Biomol. Chem.* **10**, 8108 (2012).
- 45 TABER, D.F. & FRANKOWSKI, K.J. "Grubbs' Catalyst in paraffin: An air-stable preparation for alkene metathesis". *J. Org. Chem.* **68**, 6047-6048 (2003).
- 46 PAQUETTE, L.A.; SCHLOSS, J.D.; EFREMOV, I.; FABRIS, F.; GALLOU, F.; MÉNDEZ-ANDINO, J. & YANG, J. "A convenient method for removing all highly-colored byproducts generated during olefin metathesis reactions". *Org. Lett.*, **2**, 1259-1261 (2000).
- 47 AHN, Y.M.; YANG, K. & GEORG, G.I. "A convenient method for the efficient removal of ruthenium byproducts generated during olefin metathesis reactions". *Org. Lett.* **3**, 1411-1413 (2001).
- 48 FERREIRA, M.A.B. "Síntese total da (-)-Goniotrionina. Estudo teórico da influência estereoeletrônica na seletividade 1,5 em reações aldólicas envolvendo βalcoxi metilcetonas". Campinas, Unicamp, 2012. Tese de Doutorado. Cap 1.

Capítulo 2: Preparação de 1*H*-1,2,3-triazol em condições mais sustentáveis

2.1 Introdução

2.1.1 Compostos heterocíclicos: Triazóis e cromenos

Os compostos heterocíclicos são alvo de grande interesse devido ao fato de estarem vinculados as mais diversas aplicações, principalmente em termos de atividades biológicas.¹

A maioria das moléculas bioativas naturais ou sintéticas possuem em sua estrutura algum heterociclo, o que torna a síntese do mesmo de extrema relevância. Dentre alguns heterociclos pode-se destacar os triazóis, que são de origem exclusivamente sintética e que exibem importantes propriedades terapêuticas, como os compostos exemplificados na **Figura 2.1** que possuem atividade antimicrobiana² e antitumoral.³

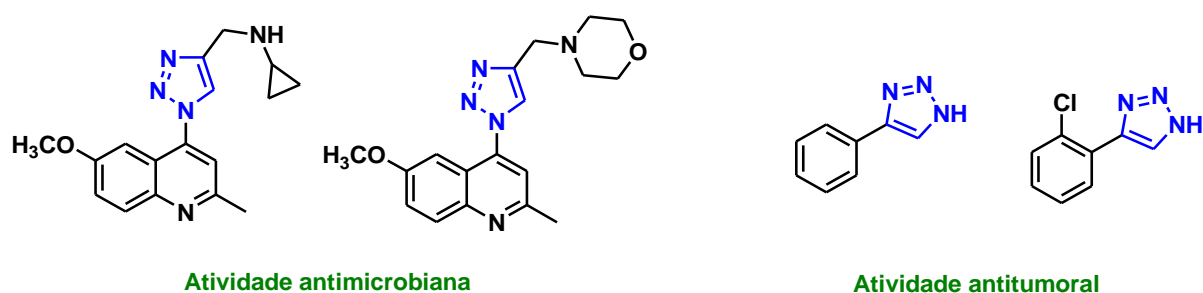


Figura 2.1. Exemplos de triazóis com atividades biológicas

Uma outra aplicação deste tipo de heterociclo seria na bioconjugação do mesmo a algumas moléculas orgânicas como por exemplo aos carboidratos. Na **Figura 2.2** é mostrado diferentes derivados que apresentam atividade anti-HIV e que exemplificam o emprego de triazóis em bioconjugação.⁴

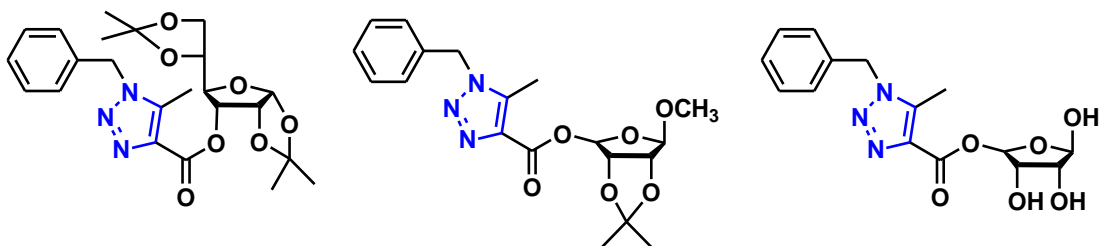


Figura 2.2. Compostos com atividade anti-HIV como exemplos de triazóis empregados em bioconjugação

Nesta mesma linha, triazóis podem ser inseridos em peptídeos (**Figura 2.3**) com a finalidade de melhorar o perfil biológico dos mesmos. Em peptídeos este heterociclo pode substituir o grupo amida pois, eles são considerados bioisósteros não-clássicos. Este tipo de substituição é bastante explorada na literatura principalmente em termos de planejamento de novos candidatos a fármacos, visto que, o triazol consegue mimetizar o grupo amida, além de ser menos sensível a atividade enzimática e mais resistente a degradação metabólica.⁵

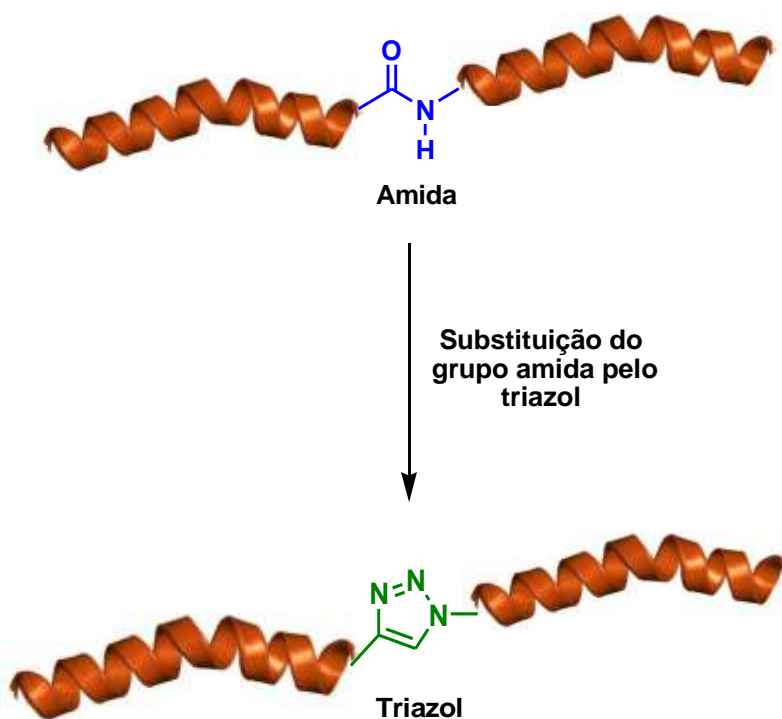


Figura 2.3. Triazol mimetizando o grupo amida em peptídeos.

Outra classe bastante interessante são os cromenos, que exibem uma grande diversidade estrutural, sendo de grande ocorrência em produtos naturais, bem como bastante explorados do ponto de vista sintético. Esta classe de moléculas torna-se bastante interessante principalmente pelo seu amplo espectro de propriedades biológicas. Dentre algumas atividades biológicas destes compostos pode-se citar: atividade anti-leishmania⁶ e citotóxica⁷ como mostrado na **Figura 2.4**.

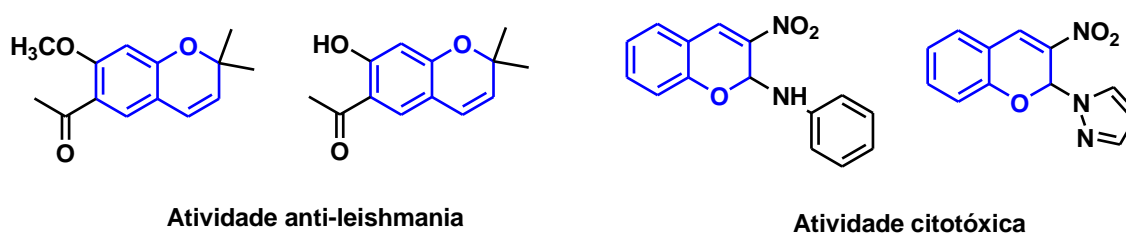
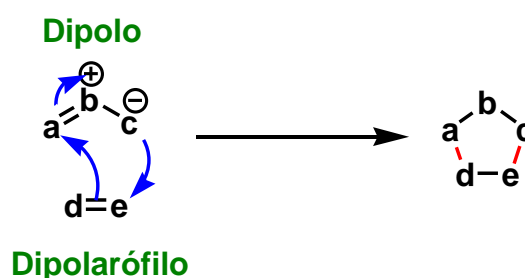


Figura 2.4. Cromenos com atividades biológicas.

2.1.2 A cicloadição 1,3-dipolar

A cicloadição 1,3-dipolar é um tipo de reação pericíclica bastante empregada para a obtenção de heterociclos de 5 membros. Esta transformação ocorre através da reação entre um dipolarófilo, que pode ser exemplificado por alquenos e alcinos e 1,3-dipolos que podem ser exemplificados por azidas, óxidos de nitrilas, ozônio dentre outros. Esta cicloadição segue um mecanismo concertado que envolve 2 elétrons no orbital π do dipolarófilo e 4 elétrons no orbital π do 1,3-dipolo conforme mostrado no **Esquema 2.1**.⁸



Esquema 2.1. Mecanismo da reação de cicloadição 1,3-dipolar.

Em termos de orbitais de fronteira, a reação de cicloadição 1,3-dipolar pode ocorrer tanto através da interação dos orbitais $\text{HOMO}_{\text{dipolo}}$ e o $\text{LUMO}_{\text{dipolarófilo}}$ quanto via interação $\text{HOMO}_{\text{dipolarófilo}}$ e o $\text{LUMO}_{\text{dipolo}}$, o que vai determinar será a energia existente entre os mesmos.⁹

Sustmann baseou-se nas energias relativas dos orbitais de fronteira do dipolo e do dipolarófilo para classificar a cicloadição 1,3-dipolar em três tipos (Figura 2.5):

Tipo I: Este tipo é comumente denominada de HOMO-controlada ou de demanda normal, neste caso a interação ocorre entre o $\text{HOMO}_{\text{dipolo}}$ e o $\text{LUMO}_{\text{dipolarófilo}}$.

Tipo II: Este tipo é também denominada de HOMO-LUMO controlada, e neste caso a interação pode ocorrer entre o HOMO ou LUMO tanto do 1,3-dipolo quanto do dipolarófilo, visto que, a energia dos orbitais de fronteira de ambos são similares.

Tipo III: Este tipo é também denominada de LUMO-controlada ou de demanda inversa, e neste caso haverá a interação entre o $\text{HOMO}_{\text{dipolarófilo}}$ e o $\text{LUMO}_{\text{dipolo}}$.¹⁰

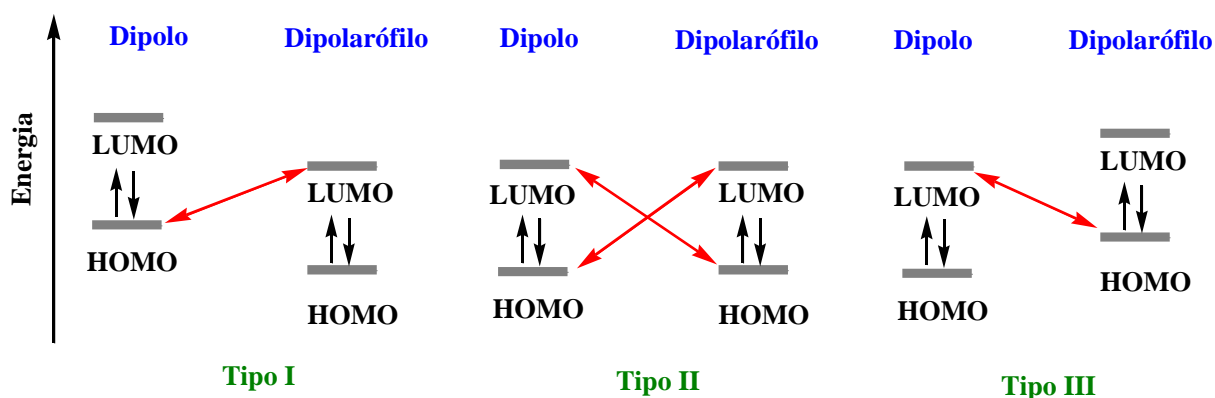


Figura 2.5. Classificação das reações de cicloadição 1,3-dipolar: Tipo I, II e III.

Na ausência de grupos doadores ou retiradores de elétrons ligados ao dipolo ou dipolarófilo, as energias dos orbitais de fronteira para os três tipos de cicloadição permanece como mostrado anteriormente. Entretanto, a inserção de ambos os tipos de substituintes pode ser empregada para modular a reatividade de dipolos e dipolarófilos, visto que, a mesma irá promover alteração nas energias dos orbitais de fronteira. Neste contexto, em reações do Tipo I a inserção de grupos retiradores de elétrons (GRE) ao dipolarófilo irá promover a diminuição da energia de seus orbitais

de fronteira e conseqüentemente o gap de energia existente entre o $\text{HOMO}_{\text{dipolo}}$ e o $\text{LUMO}_{\text{dipolarófilo}}$ será menor, logo a reação poderá ocorrer mais rápido. Para cicloadição do Tipo II, a reação pode ser acelerada com a inserção de grupos doadores (GDE) ou retiradores (GRE) de elétrons em ambos reagentes (dipolo e dipolarófilo). Em reações do Tipo III, uma das alternativas é inserir grupos doadores de elétrons (GDE) ao dipolarófilo, pois isto irá promover um aumento da energia de seus orbitais de fronteira, logo o gap de energia entre o $\text{HOMO}_{\text{dipolarófilo}}$ e $\text{LUMO}_{\text{dipolo}}$ será menor, permitindo que a reação seja acelerada.¹⁰

A regioselectividade da cicloadição 1,3-dipolar pode ser prevista baseada nestes orbitais de fronteiras do dipolo e do dipolarófilo mencionados até o momento. Desta forma, o dipolo e o dipolarófilo irão orientar-se para que a sobreposição orbitalar ocorra de maneira mais efetiva e assim leve à formação do regioisômero preferencial. Neste contexto, a sobreposição orbitalar mais efetiva será aquela que envolva os átomos com os maiores coeficientes orbitales.⁹

Estudos teóricos mostraram que, o HOMO da maioria dos dipolos possui coeficientes orbitales maiores na terminação c (aniônica) do que na terminação neutra a. Para os orbitais LUMO dos mesmos ocorre o contrário, pois é observado maiores coeficientes orbitales na terminação neutra a. Logo, para reações do Tipo I (HOMO-controlada), tem-se que a interação predominante ocorrerá entre o átomo c do dipolo e o carbono não-substituído do dipolarófilo, o qual possui o maior coeficiente orbitalar, para formar o regioisômero preferencial I, conforme Figura 2.6.¹¹

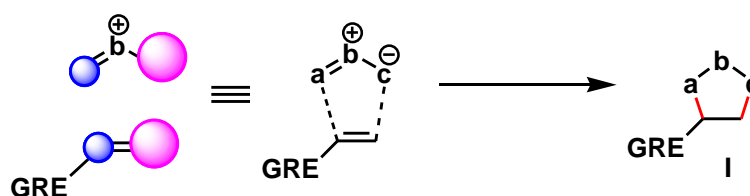


Figura 2.6. Regioselectividade para reações do Tipo I.

As reações do Tipo II conforme citado anteriormente são HOMO-LUMO controladas, e devido a isto algumas reações de cicloadição 1,3-dipolar podem apresentar baixa regioseletividade.

Para explicar melhor esta questão, pode-se utilizar como exemplo as reações entre a fenilazida (dipolo) e ácido acrílico (dipolarófilo) e da fenilazida (dipolo) com éter vinílico (dipolarófilo) conforme Figura 2.7. Neste primeiro caso, como tem-se um dipolarófilo conjugado, é esperado que a interação predominante ocorra entre o $\text{HOMO}_{\text{dipolo}}$ e o $\text{LUMO}_{\text{dipolarófilo}}$ que é representado pela interação A. Entretanto, devido a diferença de energia entre orbitais de fronteira do dipolo e dipolarófilo não ser consideravelmente grande a interação contrária também pode ocorrer, a qual corresponde a interação B ($\text{HOMO}_{\text{dipolarófilo}}$ e o $\text{LUMO}_{\text{dipolo}}$). Nas duas interações A ou B, os reagentes irão orientar-se para que a sobreposição ocorra entre os átomos que possuam maiores coeficientes orbitales. Assim, para a interação A os reagentes dirigem-se para formar o 1,4-triazol e na interação B eles dirigem-se de forma oposta para formar o 1,5-triazol. Isto reflete diretamente na regioseletividade, pois na maioria dos casos é verificado uma maior quantidade do produto 1,4-triazol, porém é observado uma baixa regioseletividade. No segundo caso, como tem-se um dipolarófilo com um grupo eletrodoador espera-se que a interação predominante ocorra entre $\text{HOMO}_{\text{dipolarófilo}}$ e o $\text{LUMO}_{\text{dipolo}}$ (interação C), entretanto de forma similar ao que foi mostrado anteriormente a interação oposta $\text{HOMO}_{\text{dipolo}}$ e o $\text{LUMO}_{\text{dipolarófilo}}$ (interação D) também pode ocorrer. Porém, neste caso nos dois tipos de interações (C e D) os reagentes irão orientar-se para levar a formação de um mesmo produto que é o 1,5-triazol. Assim, é esperada uma melhor regioseletividade para esta reação.¹²

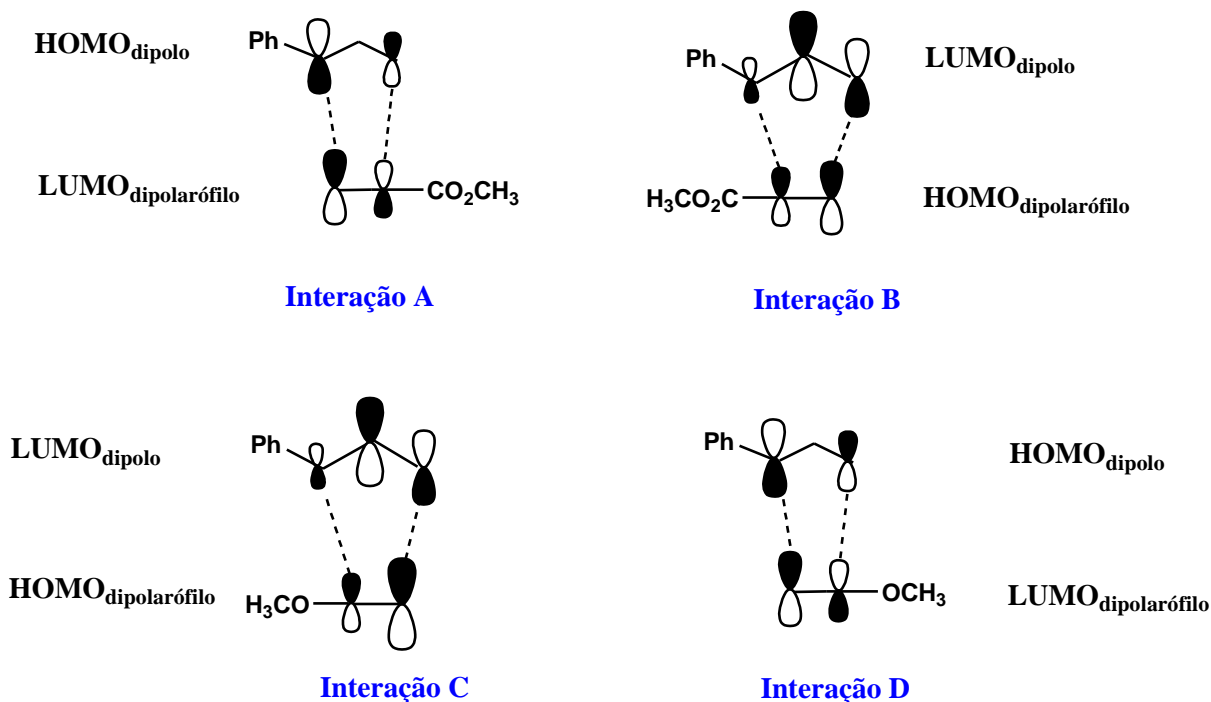


Figura 2.7. Regiosseletividade da reação de Tipo II.
(Figura adaptada da referência 12).

Para as reações de Tipo III (LUMO-controlada), a interação predominante será entre o $\text{HOMO}_{\text{dipolarófilo}}$ e o $\text{LUMO}_{\text{dipolo}}$. Os orbitais LUMO dos dipolos possuem maiores coeficientes orbitales na terminação neutra a e os orbitais HOMO dos dipolarófilos possuem os maiores coeficientes orbitales no carbono não-substituído. Logo, o regioisômero preferencial será aquele que contenha o grupo substituinte adjacente ao átomo c do dipolo, conforme Figura 2.8.¹¹

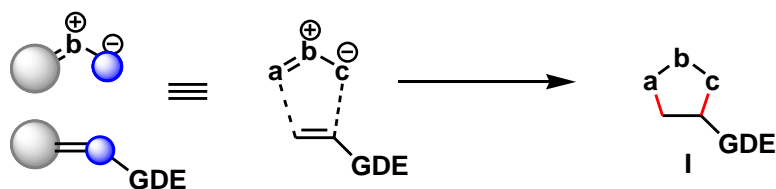


Figura 2.8. Regiosseletividade da reação do Tipo III.

2.13 Metodologias empregadas para a síntese de triazóis

2.1.3.1 Reação Click: Método clássico para preparação de triazóis

Um método clássico para obtenção de triazóis é a reação de cicloadição térmica 1,3-dipolar envolvendo azidas e alcinos terminais (Figura 2.9). Esta reação pericíclica desenvolvida por Huisgen apresenta alguns aspectos que prejudicam sua aplicabilidade. Dentre eles, pode-se citar o fato da mesma requerer um longo tempo reacional, a exigência de altas temperaturas e baixa regioseletividade nos produtos obtidos aproximadamente na mesma proporção (1:1).¹³

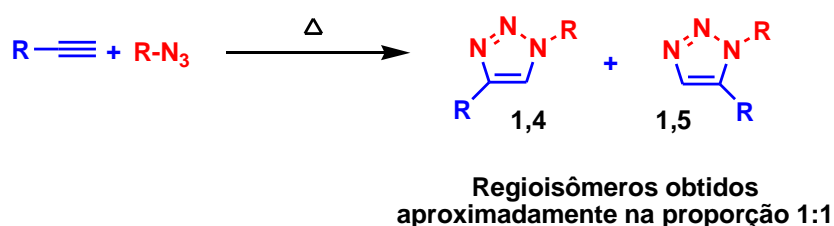


Figura 2.9. Cicloadição de Huisgen

A maior aplicabilidade desta metodologia começou a acontecer em decorrência de estudos realizados por Meldal¹⁴ e Sharpless¹⁵, pois a partir dos mesmos eles verificaram que o emprego de catalisadores de Cu(I), promovia a redução do tempo reacional, exigia condições reacionais mais brandas, poderia ser realizada nos mais variados solventes (aquosos e orgânicos) e conseqüentemente ser executada de maneira mais fácil. Além disso, uma outra característica importante da cicloadição catalisada era a obtenção exclusivamente do regioisômero triazol 1,4-dissubstituído. Esta reação que consiste em uma melhoria da reação de cicloadição de Huisgen por todas estas características citadas anteriormente foi denominada de Reação Click (Figura 2.10).¹⁶

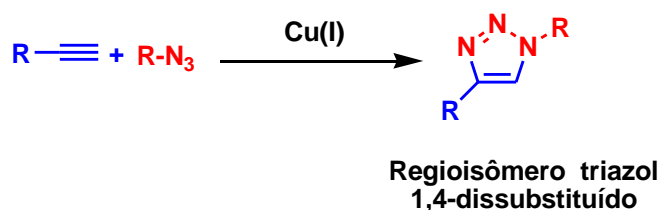


Figura 2.10. Reação Click.

A diferença de comportamento da cicloadição quando é promovida utilizando-se aquecimento e quando é empregado o catalisador de Cu(I), pode ser explicada pelo fato das mesmas seguirem mecanismos diferentes.

Estudos computacionais evidenciaram que, a cicloadição de Huisgen segue um mecanismo concertado. Esta reação é altamente exotérmica para a formação dos dois regioisômeros triazol 1,4-dissubstituído e 1,5-dissubstituído -60,8 kcal/mol e -60,6 kcal/mol respectivamente. A barreira de ativação para a formação de ambos regioisômeros também são semelhantes 25,7 kcal/mol (regioisômero 1,4) e 26,0 kcal/mol (regioisômero 1,5), este fato explica a obtenção da mistura dos mesmos na proporção 1:1.¹⁷

Na cicloadição em que utiliza-se o catalisador de Cu(I), a mesma deixa de seguir um mecanismo concertado e passa a seguir um mecanismo que envolve várias etapas rápidas. Estas etapas levam a formação de intermediários que definem a regioespecificidade observada e a energia de formação dos mesmos explica o fato da reação ser muito mais rápida. Este mecanismo ainda é bastante discutido, sendo que, desta forma o que existe descrito na literatura são propostas baseadas em observações experimentais e em cálculos teóricos. Na Figura 2.11 é mostrado uma proposta de mecanismo para explicar a obtenção do triazol 1,4-dissubstituído. Segundo a mesma, inicialmente ocorre a complexação π entre o catalisador de Cu(I) e o alcino terminal I para formar o intermediário II. Esta complexação, promove a diminuição do pKa do H da ligação C-H do alcino terminal em aproximadamente 9,8 unidades. Isto possibilita a desprotonação em um sistema aquoso mesmo sem o emprego de base, simultaneamente ocorre uma nova complexação de Cu(I), levando a formação do intermediário III. Este intermediário III coordena-se a azida formando-se o intermediário IV e logo após ocorre o ataque nucleofílico do carbono do acetileno metálico ao nitrogênio eletrofílico terminal da azida, obtendo-se o intermediário V. Na etapa seguinte, há a perda de um dos átomos de Cu (I), levando a formação do intermediário VI. A protonação do intermediário VI leva a obtenção do produto final VII e a regeneração do catalisador.¹⁸

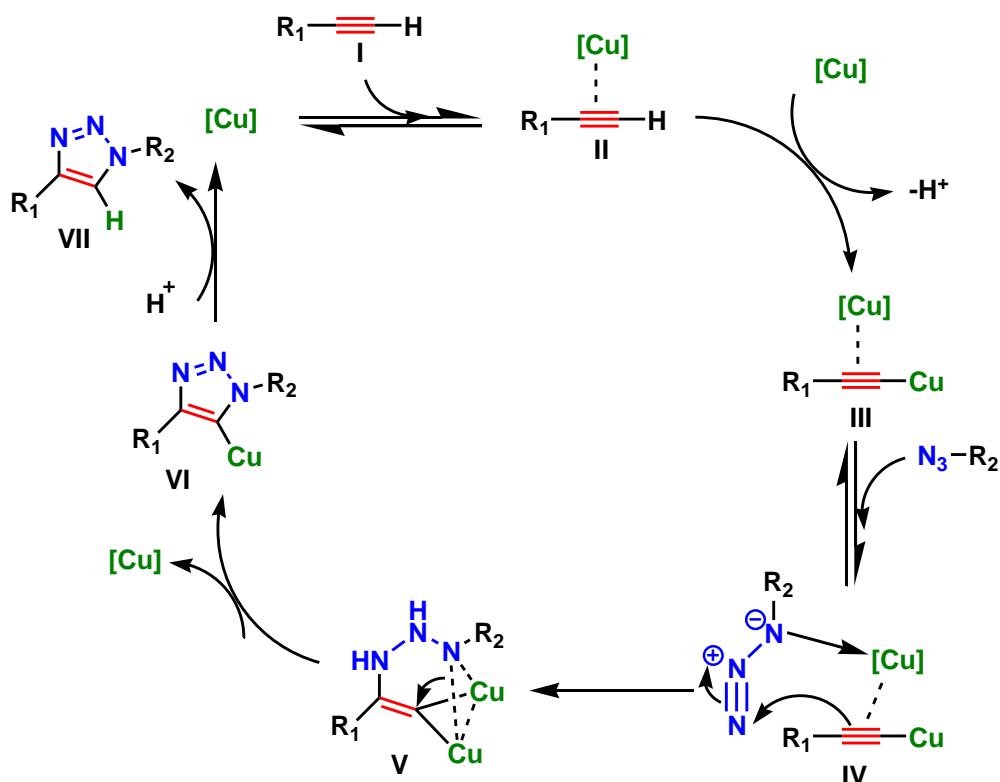


Figura 2.11. Proposta de mecanismo para obtenção do triazol 1,4-dissubstituído.

É possível sintetizar o regioisômero 1,5-dissubstituído empregando catalisadores de rutênio. Entretanto, a reação apresenta algumas limitações, pois este tipo de catalisador metálico é mais sensível a algumas condições reacionais, como: aos solventes e as características estéricas dos substratos (alcino e azida). Neste contexto, a partir de estudos teóricos o mecanismo proposto para esta reação catalisada por rutênio, consiste inicialmente na coordenação do alcino II e da azida III ao catalisador de rutênio I levando a formação do intermediário IV. Ao ocorrer o acoplamento oxidativo do alcino e da azida o intermediário V é obtido. O intermediário V sofre uma eliminação reductiva, obtendo-se o intermediário VI. Este intermediário leva a formação do triazol de interesse VII e ao catalisador regenerado (Figura 2.12).¹⁹

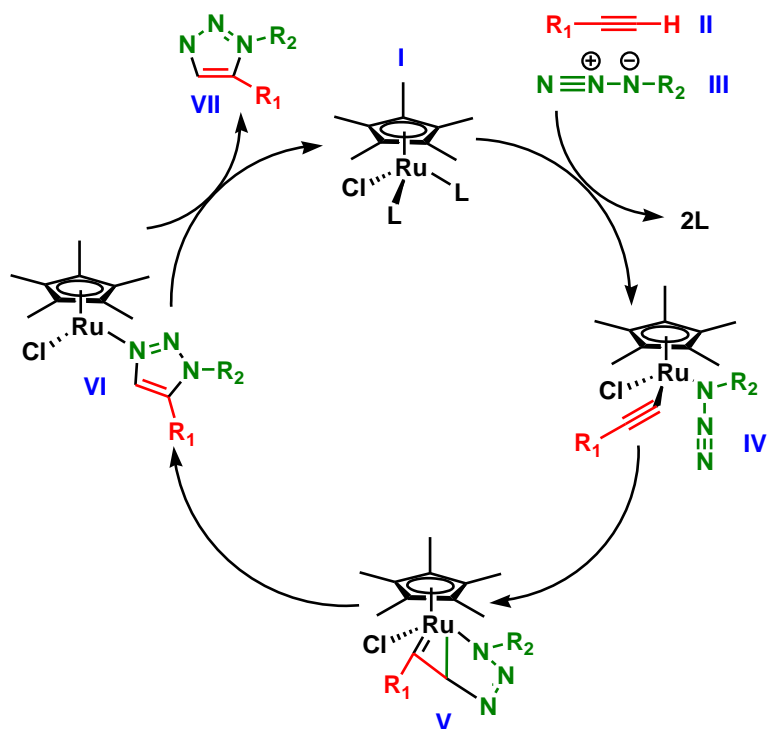
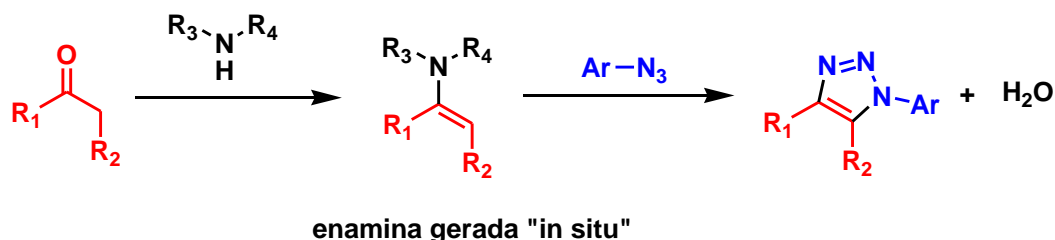


Figura 2.12. Proposta de mecanismo para obtenção do triazol 1,5-dissubstituído.

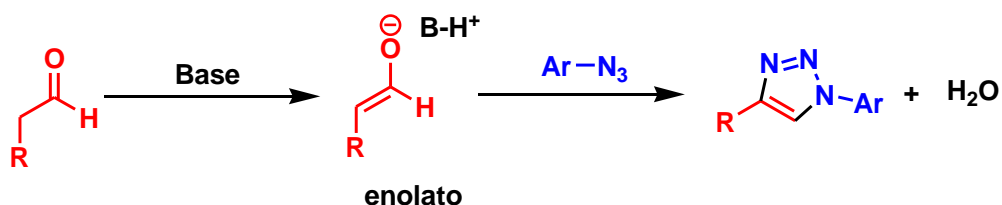
2.1.3.2 Preparação de triazóis substituídos empregando enaminas e enolatos como dipolarófilos

Uma das formas para a obtenção regioseletiva de 1,2,3-triazol substituídos é através da reação de cicloadição 1,3-dipolar de enaminas e azidas. Neste tipo de transformação, a enamina é gerada "in situ" a partir da reação de um composto carbonílico e diferentes aminas. Na sequência ocorre a cicloadição da mesma com a azida para levar a formação do triazol de interesse²⁰, conforme mostrado no Esquema 2.2.



Esquema 2.2. Obtenção de triazóis substituídos empregando enaminas.

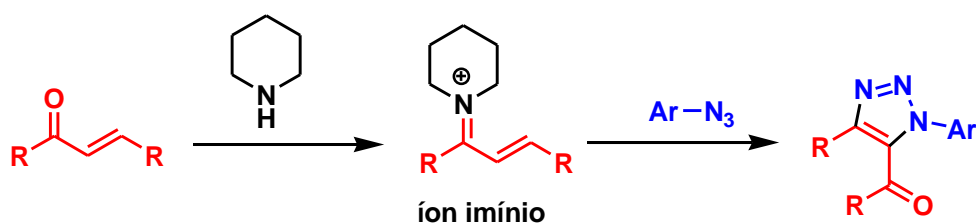
A cicloadição 1,3-dipolar de enolatos e azidas também permite a preparação de 1,2,3-triazóis substituídos de maneira bastante eficiente. Nesta transformação, o enolato é gerado a partir da reação de um aldeído com uma base, seguido da cicloadição 1,3-dipolar do mesmo com a azida para obter-se o triazol de interesse²⁰, conforme Esquema 2.3.



Esquema 2.3. Obtenção de triazóis substituídos empregando enolatos.

2.1.3.3 Preparação de triazóis substituídos a partir de alquenos ativados como dipolarófilos

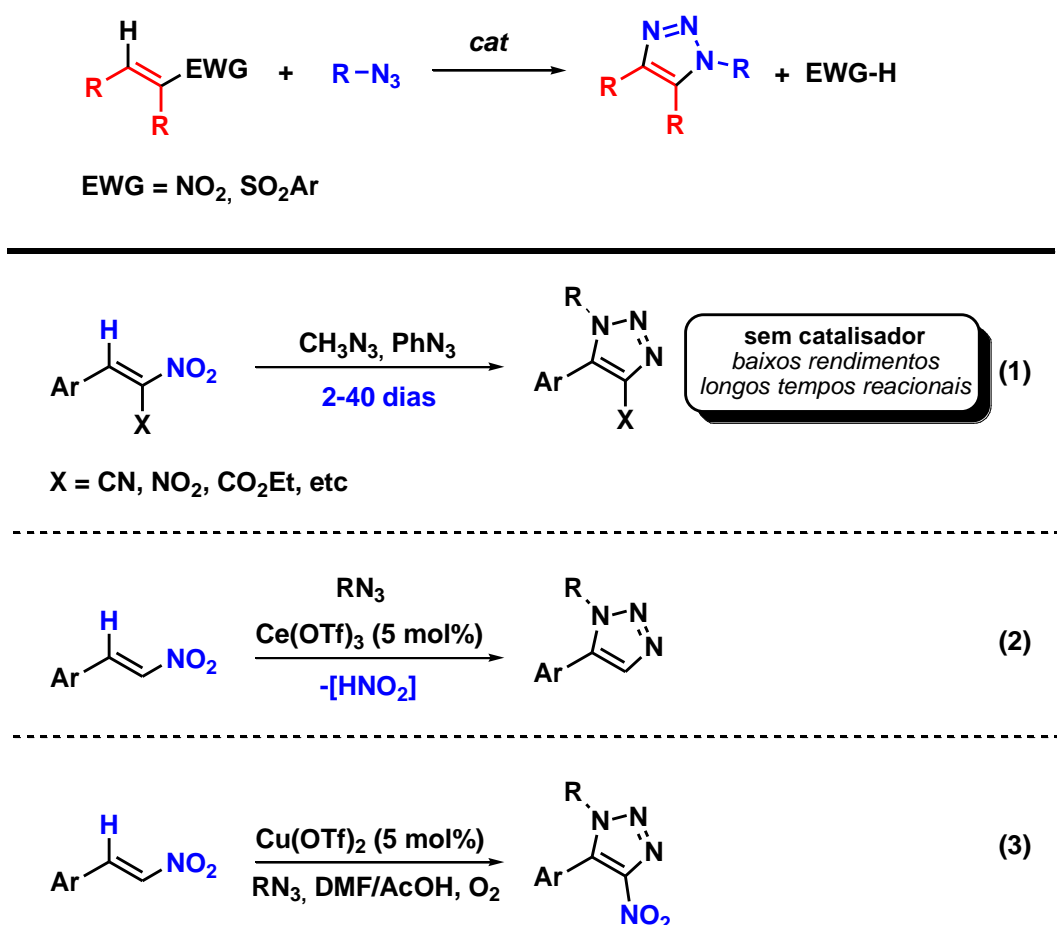
Uma outra alternativa para a preparação de triazóis substituídos é através do emprego de alquenos ativados em reações de cicloadição 1,3-dipolar com azidas. Os mesmos podem apresentar grupos eletroretiradores e dessa forma reagir por demanda normal ou grupos eletrodoadores para reagir por demanda inversa. Como exemplo deste tipo de transformação, pode-se citar a reação entre cetonas α,β -insaturadas, azida e piperidina. Neste caso há formação do íon imínio (alqueno ativado), seguido de uma reação de cicloadição 1,3-dipolar entre o mesmo e a azida para obter-se o triazol de interesse²¹ conforme Esquema 2.4.



Esquema 2.4. Obtenção de triazóis substituídos empregando alquenos ativados.

Um outro exemplo envolvendo alquenos ativados na preparação de triazóis substituídos, seria os mesmos contendo grupos eletroretiradores como NO_2 - ou SO_2Ar -, utilizando catálise ácida e azida²⁰, conforme Esquema 2.5. Vale ressaltar

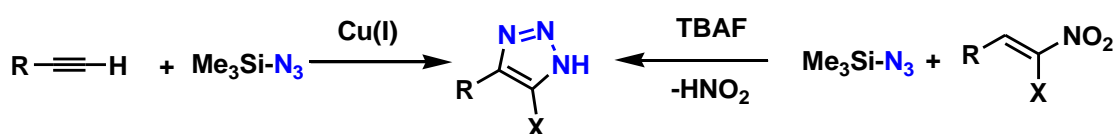
que o uso de nitrolefinas foi pouco investigada para esta finalidade. Alguns exemplos específicos também são mostrados no Esquema 2.5: reação de cicloadição utilizando-se azidas orgânicas fornecem 1,2,3-triazóis N-substituídos em baixos rendimentos e longos períodos reacionais (eq. 1);²² quando utilizado $\text{Ce}(\text{OTf})_3$ como catalisador ocorre um aumento da reatividade destes sistemas fornecendo seletivamente 1,2,3-triazóis 1,5-dissubstituídos (eq. 2);²³ Uso de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ na presença de oxigênio molecular fornece 1,2,3-triazóis NO_2 -substituídos (eq. 3).²⁴ Nestes trabalhos, a regioseletividade parece ser intrínseca ao sistema nitrolefínico e não está claro o papel do catalisador. Outro ponto é que não existe precedente para o isômero 1,4-dissubstituído usando nitrolefinas.



Esquema 2.5. Obtenção de triazóis substituídos a partir de alquenos ativados envolvendo catálise ácida.

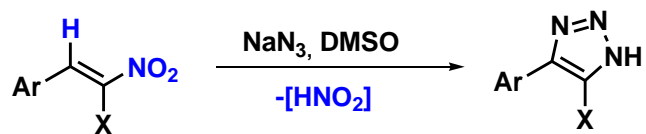
2.1.3.4 Preparação de 1H-1,2,3-triazóis

Na literatura há poucos trabalhos envolvendo a preparação de núcleos 1H-1,2,3-triazóis. Dentre eles, pode-se citar procedimentos que promovem a reação entre acetilenos e azidas substituídas com o grupo trimetilsilano (Me₃Si-N₃) através de reação click²⁵ ou utilizando uma nitrolefina e TBAF²⁶ conforme Esquema 2.6. Estas metodologias estão associadas a algumas desvantagens tais como: maior custo associado à preparação de acetilenos e a baixa economia atômica ao empregar-se este tipo de azida substituída.



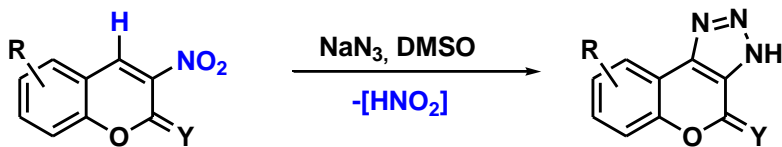
Esquema 2.6. Exemplos de métodos de preparação de 1H-1,2,3-triazol

Há metodologias que utilizam nitrolefinas e azida de sódio (NaN₃) para preparar este tipo de triazol (Esquema 2.7). Condições “catalyst-free” funcionam bem no caso de nitrolefinas trissubstituídas (eq. 1)²⁷ porém, no caso de nitrolefinas com dissustituição vicinal utiliza-se catálise ácida, como o ácido *p*-toluenossulfônico (*p*-TsOH)²⁸ (eq. 2), de forma a prevenir produtos provenientes de ciclotrimerização, porém, sem uma racionalização a respeito do papel do catalisador. Além disso, a desvantagem associada ao uso de *p*-TsOH é que no meio reacional este pode reagir com a azida de sódio, levando a formação de HN₃, o qual trata-se de um composto volátil, tóxico e explosivo sendo portanto perigoso ao trabalhar-se em escalas maiores. Em uma abordagem mais sustentável, nanopartículas de bismuto em água foram recentemente desenvolvidas (eq. 3)²⁹. Durante a escrita desta tese, o grupo de Zhang e col. demonstra o emprego de uma estratégia em “flow” usando ácido acético como catalisador, buscando condições mais seguras para a síntese de 1H-1,2,3-triazóis (eq. 4).³⁰

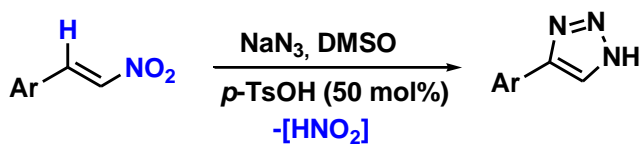


X = alquil, CN, CO₂Et, etc

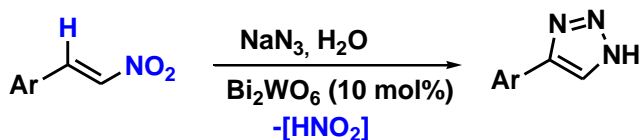
(1)



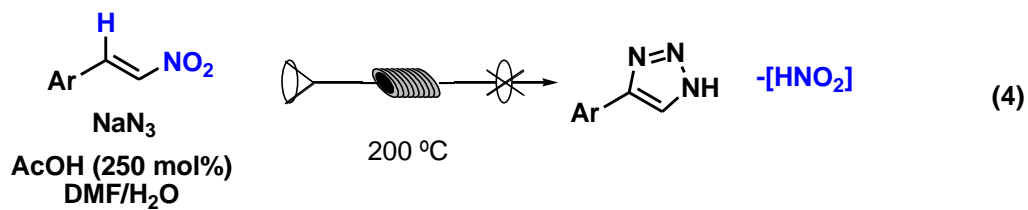
Y = R- e -H, =O



(2)



(3)

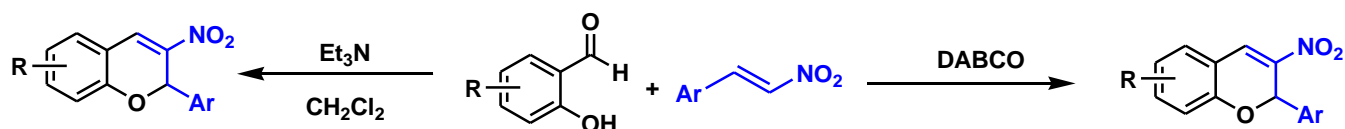


(4)

Esquema 2.7.Preparação de 1H-1,2,3-triazóis a partir de nitrolefinas e azida de sódio.

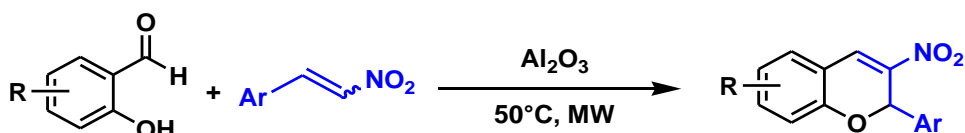
2.1.4 Metodologias empregadas na preparação de nitrocromenos

Os nitrocromenos podem ser preparados a partir de nitroalquenos conjugados e salicilaldeídos em bons rendimentos e em diferentes condições reacionais. Dentre as metodologias descritas na literatura para obtenção deste tipo de heterociclo pode-se citar como exemplos métodos em que é empregada a catálise básica através da utilização de DABCO³¹ ou trietilamina³² (Esquema 2.8). No primeiro caso a reação é conduzida sem solvente e no segundo é realizada em uma quantidade pequena de diclorometano. Entretanto, a maior desvantagem destas duas metodologias encontra-se associada à necessidade da utilização de um grande excesso do salicilaldeído (4-10 equiv).



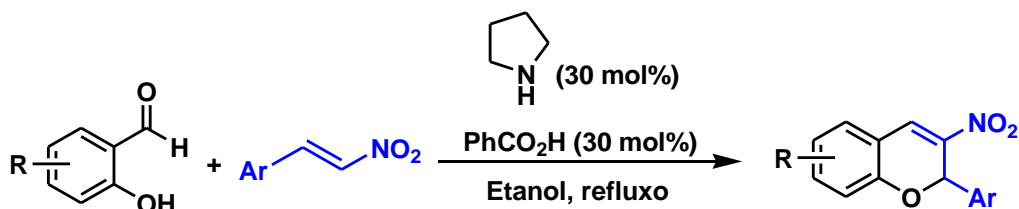
Esquema 2.8. Síntese de nitrocromenos empregando catálise básica

Outra metodologia para obter-se este heterociclo consiste em empregar a alumina neutra (Al₂O₃) como catalisador.³³ Neste caso, esta transformação pode ser considerada bastante interessante do ponto de vista sustentável. As principais vantagens deste procedimento são: a reação é realizada sem solvente, não há a necessidade da utilização de excesso de reagentes, o tempo reacional é curto, visto que, a mesma é realizada em micro-ondas (Esquema 2.9).



Esquema 2.9. Síntese de nitrocromenos empregando Al₂O₃ neutra

Uma metodologia mais recente descrita para preparação de diferentes nitrocromenos consiste na utilização combinada de ácido benzóico e pirrolidina como catalisador e etanol como solvente³⁴ (Esquema 2.10).



Esquema 2.10. Síntese de nitrocromenos empregando ácido benzóico e pirrolidina como catalisador.

2.1.5 Reações orgânicas em condições mais sustentáveis

Atualmente busca-se o desenvolvimento econômico dentro do contexto de sustentabilidade. O conceito de sustentabilidade não está apenas relacionado a tentativa de reduzir o impacto das atividades econômicas ao meio ambiente, mas sim em manter uma interação equilibrada entre a economia, meio ambiente e a sociedade atual e futura.³⁵

Com o surgimento da política de desenvolvimento sustentável, percebeu-se cada vez mais a necessidade em modificar alguns pontos principalmente referentes às indústrias químicas. Este tipo de indústria apesar de estar relacionada a fabricação de inúmeros produtos que trazem uma série de benefícios, simultaneamente é uma das que mais causam impactos ao meio ambiente através da emissão de compostos tóxicos, utilização de matérias-primas que apresentam toxicidade e a geração de resíduos.³⁶

Desta forma, nos últimos anos tem ocorrido uma busca constante pelo desenvolvimento de novos processos químicos que gerem cada vez menos impactos ao meio ambiente. Esta idéia de uma química que envolva tecnologias mais limpas, e portanto que seja mais sustentável ou verde, não ficou apenas restrita ao âmbito industrial sendo a mesma cada vez mais incorporada ao meio acadêmico.³⁷

Atualmente no meio acadêmico, muitas pesquisas visam empregar rotas sintéticas que estejam inseridas dentro deste conceito de uma química mais sustentável ou verde, através da utilização de metodologias que possibilitem a

menor formação de resíduos, envolva compostos menos tóxicos, sejam conduzidas com eficiência energética, e que empreguem solventes de baixa toxicidade.³⁸

2.1.5.1 Irradiação de micro-ondas: Uma alternativa com maior eficiência energética empregada em síntese orgânica

O emprego da irradiação de micro-ondas tem sido uma alternativa bastante empregada em síntese orgânica, com a finalidade de diminuir consideravelmente o tempo reacional, a formação de subprodutos e obter compostos em bons rendimentos quando comparado às reações conduzidas sob aquecimento convencional.³⁹

As micro-ondas são um tipo de radiação eletromagnética que apresenta uma frequência de 300 a 300.000 MHz. Estes valores correspondem a um comprimento de onda de 1 mm a 1 m no espectro eletromagnético, sendo portanto localizadas entre a região do infravermelho e de radiofrequência⁴⁰ (Figura 2.13).

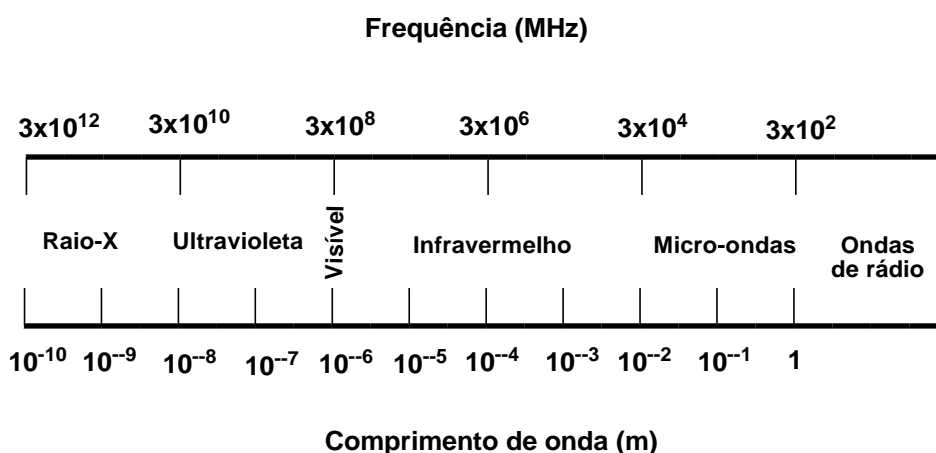


Figura 2.13. Espectro eletromagnético.

Existe uma diferença na forma em que os reagentes são aquecidos quando são submetidos a uma reação conduzida sob aquecimento convencional ou por micro-ondas. Em um aquecimento convencional, a transferência de energia sob a forma de calor provém de uma fonte externa que atinge inicialmente o recipiente que contém a mistura reacional e gradualmente a mesma é transferida para a mistura reacional propriamente dita. Este processo em geral é relativamente lento, pois

depende da condutividade térmica dos materiais envolvidos. Assim, pode ocorrer uma diferença de temperatura entre as paredes do recipiente e o meio reacional e desta forma pode comprometer diretamente o controle da temperatura durante a reação.

No aquecimento proveniente da irradiação de micro-ondas ou também denominado de aquecimento dielétrico, as mesmas incidem diretamente na mistura reacional (reagentes e solventes) sem depender da condutividade térmica de nenhum material. Logo, o aquecimento é promovido de forma instantânea e mais uniforme.⁴¹

Este processo de aquecimento ocorre através da transformação de energia eletromagnética em calor via dois mecanismos: rotação de dipolo e condução iônica (Figura 2.14). No primeiro mecanismo, as moléculas contendo dipolos alinham-se ao campo elétrico aplicado e como o mesmo oscila as moléculas tentam continuamente se realinharem a ele, e com isto ocorre a perda de energia sob a forma de calor. No segundo mecanismo, ocorre a migração de íons devido a influência do campo elétrico aplicado, e devido a isto ocorre a fricção entre os mesmos promovendo a perda de energia sob a forma de calor.⁴²

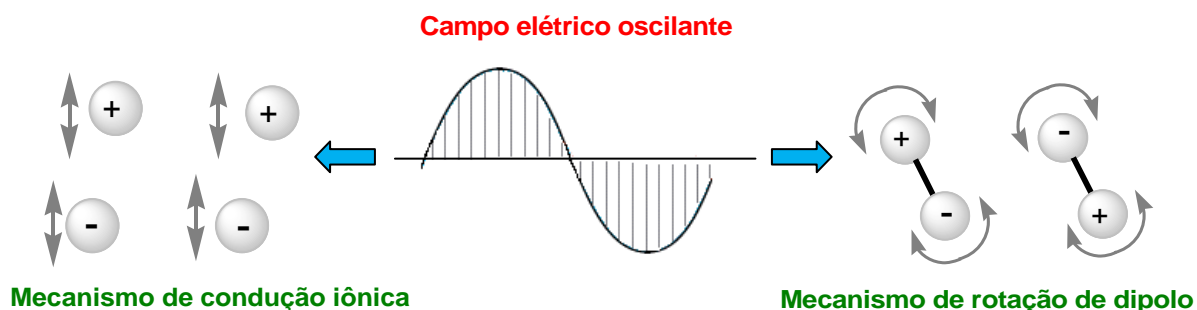


Figura 2.14. Mecanismos de rotação de dipolo e condução iônica (Figura adaptada da referência 43).

Independente dos mecanismos de aquecimento mostrados anteriormente, as reações orgânicas que são conduzidas empregando a irradiação de micro-ondas tem como uma das suas principais características exibirem um aquecimento rápido e eficiente dos reagentes ou solventes. Alguns reagentes e solventes apresentam maior susceptibilidade a irradiação de micro-ondas, de forma a apresentarem uma maior capacidade de converter radiação eletromagnética em calor. O parâmetro que mede esta capacidade é denominado de fator de perda ou de dissipação e é

representado por $\tan \delta$. Este fator é obtido pelo quociente entre $\tan \delta = \epsilon'' / \epsilon'$, onde ϵ'' é o fator de perda dielétrica que mede a eficiência de converter energia eletromagnética em calor, e ϵ' que é a constante dielétrica da substância em questão. Quanto maior o valor observado para $\tan \delta$, mais esta substância será aquecida por micro-ondas.⁴¹ Na Tabela 2.1, estão os fatores de perda ou dissipação de alguns solventes orgânicos comuns.

Tabela 2.1. Fatores de perda ou dissipação de alguns solventes orgânicos

Solvente	$\tan \delta$	Solvente	$\tan \delta$
Etilenoglicol	1,350	Metanol	0,659
1-propanol	0,757	THF	0,047
Água	0,123	Acetona	0,054
Acetonitrila	0,062	Hexano	0,020
Etanol	0,941	Tolueno	0,040
Acetato de etila	0,059	Ácido acético	0,174
DMSO	0,825	Diclorometano	0,042
DMF	0,161	Clorofórmio	0,091

Uma outra característica importante das reações que são conduzidas empregando a irradiação de micro-ondas é a de serem mais rápidas que as conduzidas sob aquecimento convencional o que promove uma redução bastante significativa do tempo reacional. Os efeitos para explicar este fato consistem em: efeitos térmicos, efeitos específicos de micro-ondas e efeitos não-térmicos de micro-ondas.

Os efeitos térmicos consideram que o aumento instantâneo da temperatura devido a irradiação de micro-ondas promove um número maior de colisões efetivas no meio reacional quando comparado ao aquecimento convencional, o que explica o aumento significativo da velocidade de reação e conseqüentemente a diminuição do tempo da mesma.⁴⁴

Os efeitos específicos de micro-ondas levam em consideração qualquer efeito térmico que promova um aumento da velocidade de reação, mas que não pode ser reproduzido através do aquecimento convencional, como por exemplo o superaquecimento de solventes a pressão atmosférica e aquecimento seletivo de reagentes.⁴⁵

Os efeitos não-térmicos consideram que o campo elétrico oscilante promove uma contínua mudança de orientação das moléculas presentes no meio reacional gerando um número maior de colisões efetivas. Desta forma, este fato contribui para que a reação ocorra com uma maior velocidade.⁴⁶

Em relação aos equipamentos de micro-ondas os mesmos podem apresentar dois modos de funcionamento, os quais são: multi-modo e mono-modo. Nos fornos micro-ondas multi-modo, como por exemplo os equipamentos de micro-ondas domésticos, as ondas eletromagnéticas geradas entram na cavidade do equipamento sendo refletidas nas paredes e depois atingem o recipiente. A agitação existente neste caso tem como objetivo espalhar estas ondas eletromagnéticas, para que o sistema sofra a influência das mesmas de maneira mais homogênea possível (Figura 2.15). A utilização deste tipo de equipamento em reações orgânicas pode não ser muito interessante do ponto de vista experimental, pois o mesmo não permite o controle das condições reacionais como temperatura, potência e agitação de forma adequada, e isto na maioria das vezes remete a ausência de reprodutibilidade dos experimentos.⁴⁷

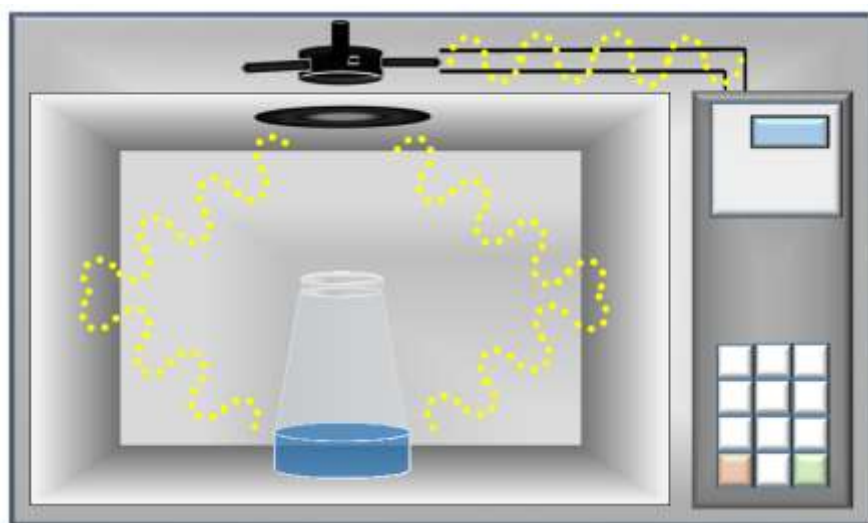


Figura 2.15. Equipamento de micro-ondas doméstico e seu modo de funcionamento (multi-modo).
(Figura adaptada referência 47)

Nos fornos de micro-ondas mono-modo como mostrado na Figura 2.16, as ondas eletromagnéticas entram na cavidade gerando um campo elétrico relativamente constante e uniforme e por isto o aquecimento promovido é mais homogêneo. A grande vantagem dos equipamentos mono-modo frente aos equipamentos multi-modo é que os mesmos possibilitam o controle das condições reacionais, porém em contrapartida é possível realizar apenas uma reação por vez e trabalhar com escalas relativamente menores.⁴⁷

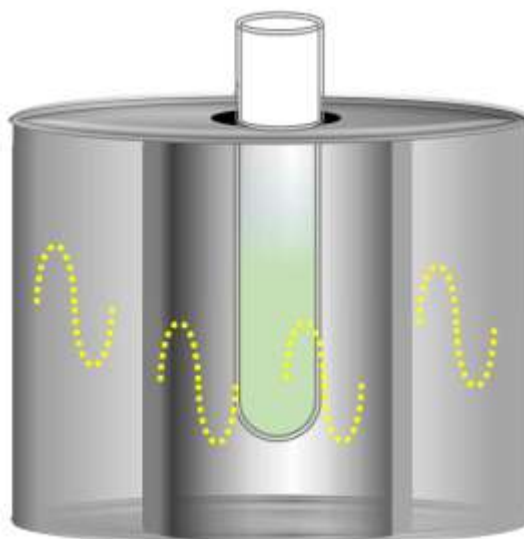


Figura 2.16. Equipamento de micro-ondas mono-modo.
(Figura adaptada referência 47).

2.1.5.2 PEG400: Um solvente verde que pode ser empregado em diferentes reações orgânicas

O polietilenoglicol ou PEG (Figura 2.17) é um poliéter obtido a partir da polimerização do óxido de etileno e que apresenta uma massa molar menor que 20000g/mol.

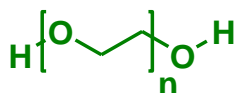
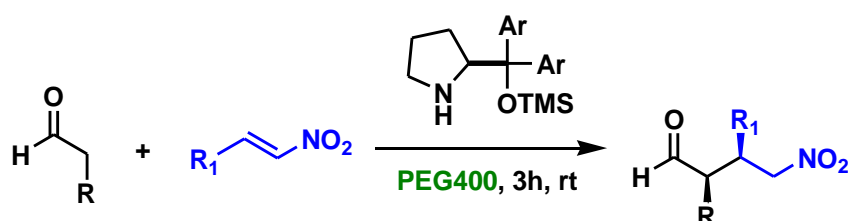


Figura 2.17. Estrutura do polietilenoglicol (PEG)

À medida que a massa molar destes polímeros torna-se maior, é observado um aumento da viscosidade dos mesmos. Neste caso, apenas os polímeros com massa molar abaixo de 2000g/mol são líquidos a temperatura ambiente.⁴⁸

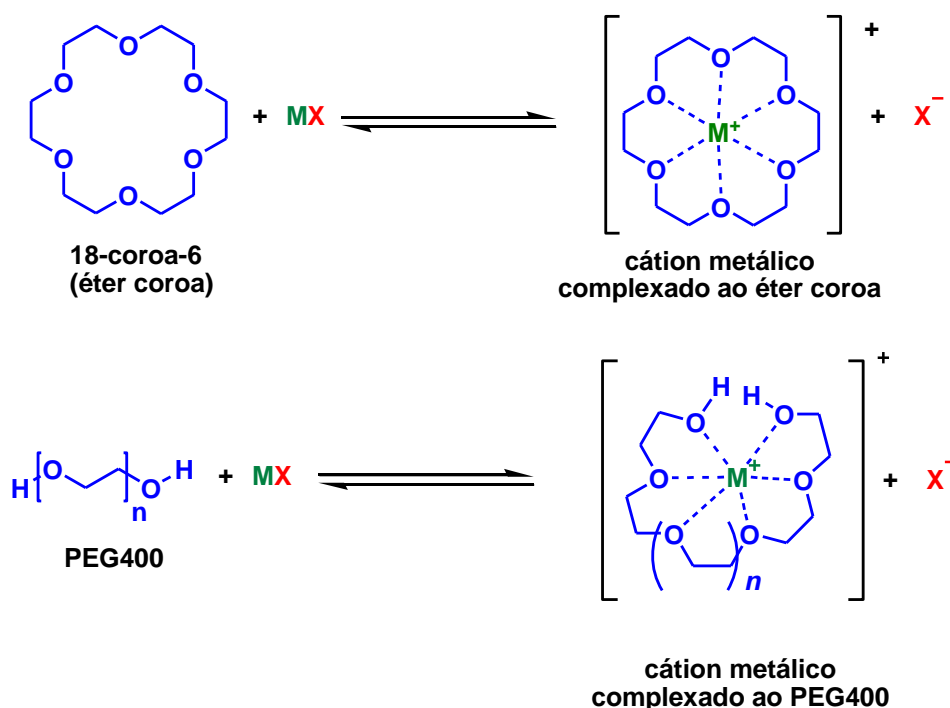
O PEG apresenta algumas características muito interessantes tais como: não é tóxico, apresenta baixo custo, não é volátil, possui estabilidade térmica, é biodegradável e há a possibilidade da reutilização do mesmo. Estas características permitem o emprego deste polímero de forma bastante abrangente, sendo utilizado como polímero biocompatível em fármacos, atua na catálise por transferência de fase e como solvente em reações orgânicas.⁴⁹

A utilização do PEG como solvente em reações orgânicas tem apresentado um crescimento contínuo. O PEG400 é um dos mais empregados em reações devido as suas características em termos de viscosidade, ou seja, ele é líquido a temperatura ambiente e por apresentar alta solubilidade em água e em diferentes solventes orgânicos polares. No Esquema 2.11 é apresentado um exemplo de reação de adição de Michael em que foi empregado o PEG400 como solvente.⁵⁰



Esquema 2.11. Exemplo de reação em que o PEG400 é utilizado como solvente.

O emprego do PEG400 como catalisador de transferência de fase é bastante relatado na literatura. Este polímero apresenta a capacidade de complexar com diferentes cátions metálicos⁵¹ atuando de forma similar a um éter coroa⁵² conforme mostrado na Esquema 2.12.



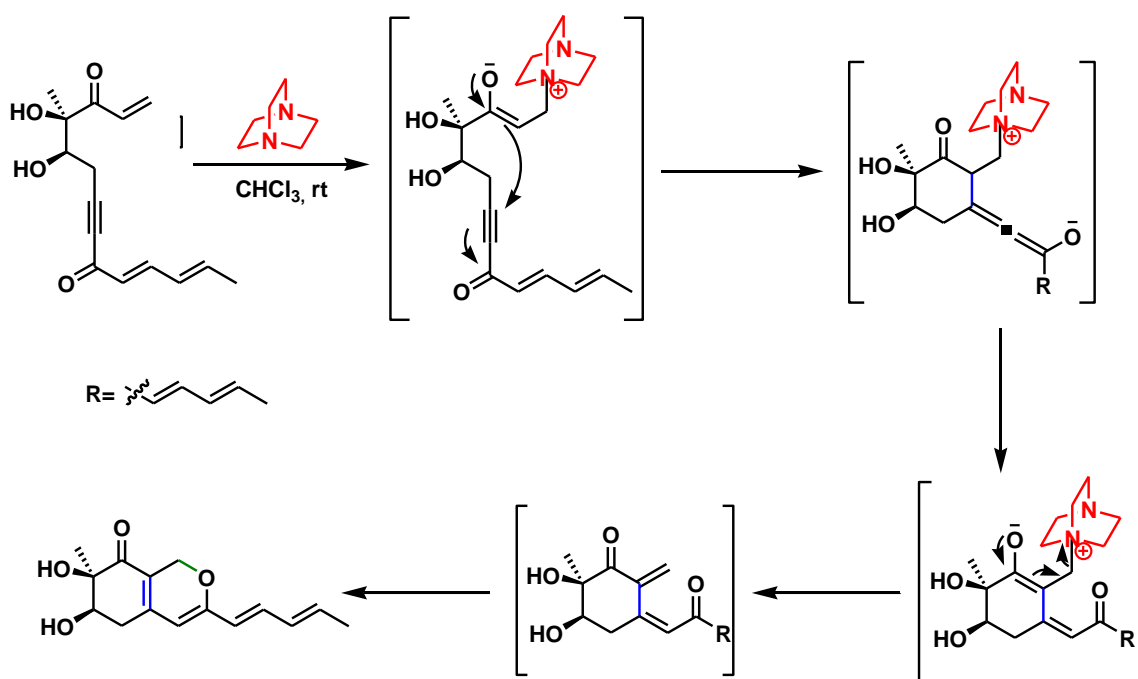
Esquema 2.12. Éter coroa e PEG400 como catalisadores de transferência de fase.

2.1.5.3 Reações “one-pot”

Uma transformação ou processo “one-pot” envolve duas ou mais reações consecutivas em um mesmo meio reacional e engloba uma única etapa de purificação. Este tipo de transformação ou processo pode ser exemplificado pelas reações Tandem que também podem ser denominadas de dominó ou cascata, as reações multicomponentes e as reações sequenciais.⁵³

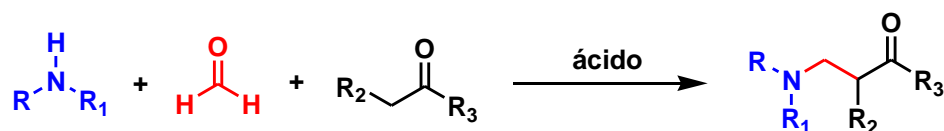
As reações em Tandem, Dominó ou Cascata consistem em duas ou mais transformações intramoleculares consecutivas que ocorrem em um mesmo meio reacional, sem alteração das condições reacionais e sem adição de reagentes após o término da primeira etapa deste processo. Neste caso, as etapas subsequentes

dependem da funcionalidade formada na etapa anterior.⁵⁴ No Esquema 2.13 é mostrado um exemplo deste tipo de transformação.



Esquema 2.13. Exemplo de reação em Tandem, Dominó ou Cascata.

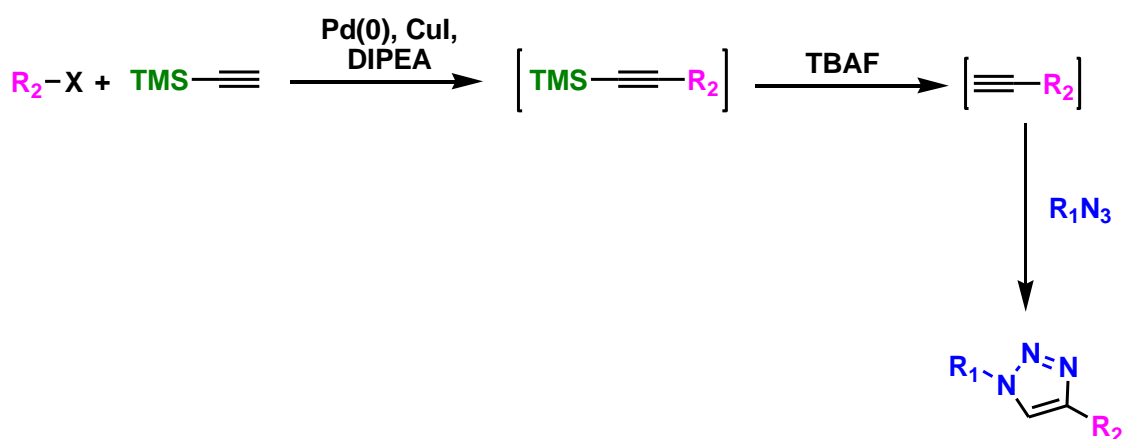
As reações multicomponentes consistem em transformações que ocorrem através de um processo “one-pot” nas quais três ou mais reagentes são incorporados ao produto final envolvendo uma única operação. Como envolve uma única operação as condições reacionais são as mesmas durante toda a transformação e não há a adição de outros reagentes até o término da mesma. Este tipo de transformação diferencia-se da reação em Tandem, Dominó ou Cascata, pois a mesma ocorre de forma intermolecular. Além disso, este processo se destaca pela alta economia atômica. Como exemplo deste tipo de transformação pode-se citar a reação de Mannich, uma reação de 3 componentes (Esquema 2.14).⁵⁵



Rⁿ = Aril, alquil, H. ácido: HCl, CSA, TFA, PTSA

Esquema 2.14. Reação de Mannich como exemplo de reação multicomponente.

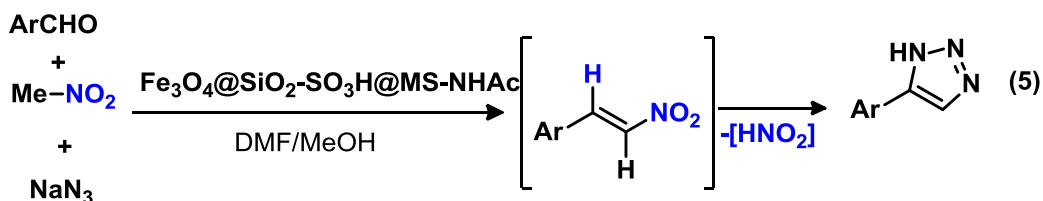
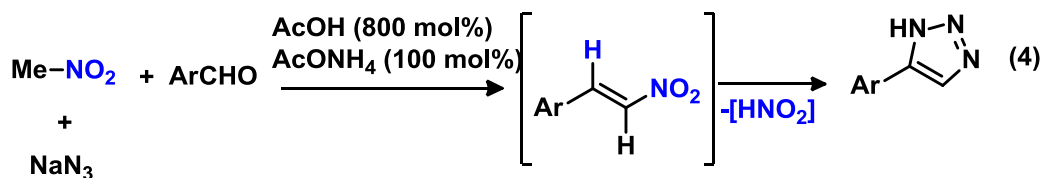
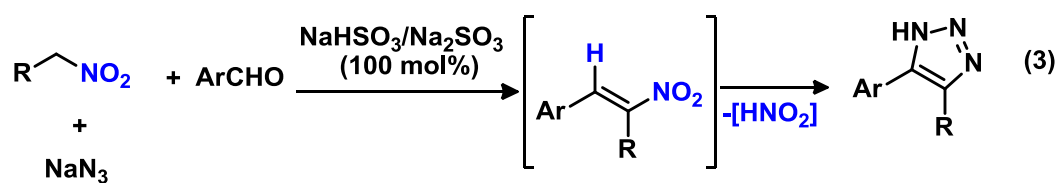
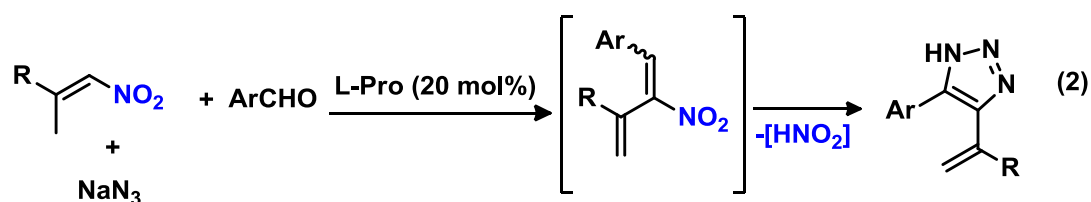
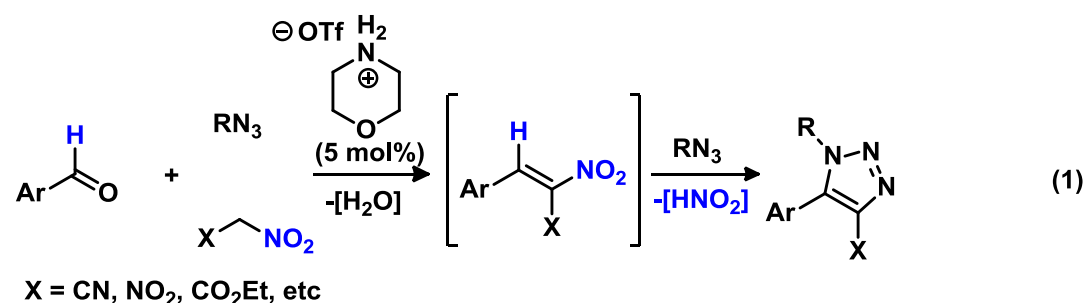
As reações sequenciais envolvem também várias etapas em um mesmo “pote reacional” e neste caso as condições reacionais como temperatura, solvente, concentração podem ser alteradas e pode haver a adição de reagentes a cada nova etapa reacional.⁵⁶ No Esquema 2.15 tem-se um exemplo de reação sequencial na síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos.⁵⁷



Esquema 2.15. Exemplo de reação “one-pot” ou sequencial.

Um trabalho recente de 2014 desenvolvido por Dehaen e col. mostra a preparação “in situ” da nitro-olefina, em uma versão tricomponente, com o sistema catalítico morfolina/TsOH, que permitiu a obtenção de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos em bons rendimentos e seletividades (Esquema 2.16, eq. 1).⁵⁸ Vale ressaltar que o catalisador, segundo os autores, atua apenas na etapa de formação do sistema nitrolefínico. Em uma linha semelhante, a síntese de 1*H*-1,2,3-triazóis foram exploradas por Shi e col. em 2008 (eq. 2),⁵⁹ Li e col. em 2016 (eq. 3),⁶⁰ Zhang e col. em 2017 (eq. 4)³⁰ e Sun e col. em 2017 (eq. 5),⁶¹ que reportam reações tricomponentes com formação da nitrolefinas “in situ”. A estas duas últimas, em

particular, as desvantagens evidentes envolvem o grande excesso de catalisadores e reagentes utilizados.



Esquema 2.16. Metodologias “one-pot” para obtenção de 1H-1,2,3-triazóis.

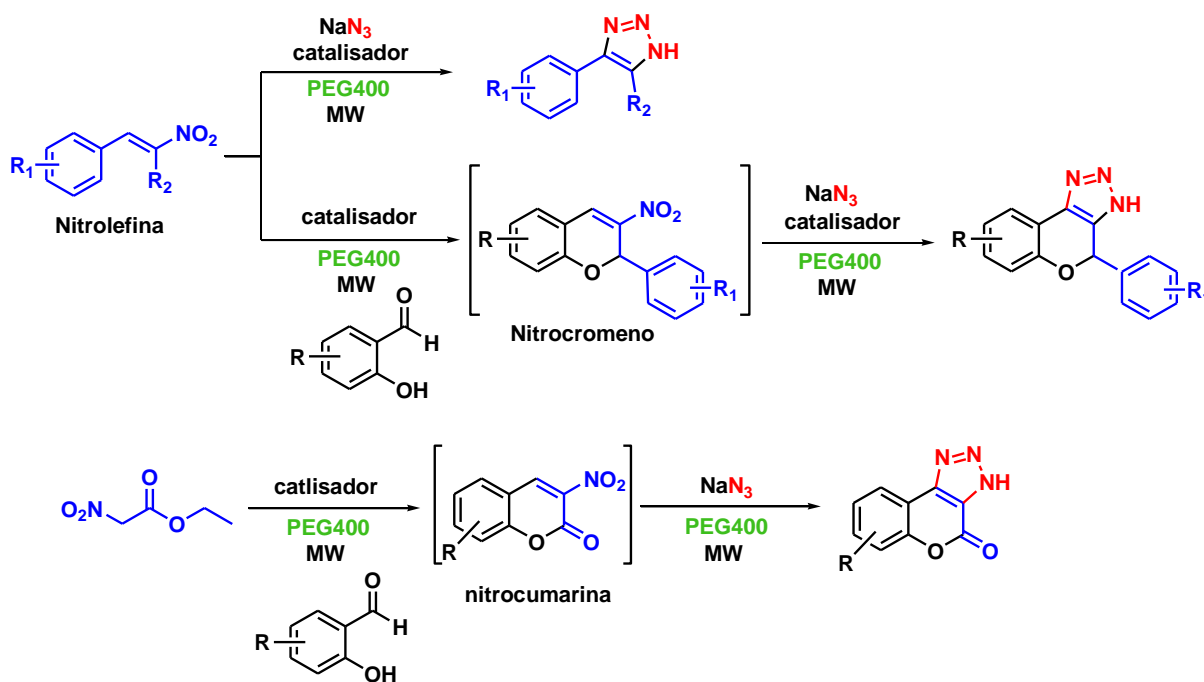
As reações citadas anteriormente, por envolverem um processo “one-pot”, tornam-se estratégias muito interessantes do ponto de vista do desenvolvimento de uma química mais sustentável, pois permitem a diminuição de processos de separação e purificação, o que implica em um gasto menor de solvente e energia.

Além disso, a quantidade de resíduos gerados será relativamente menor e há a possibilidade de obter melhores rendimentos.⁶²

2.2. OBJETIVOS

A busca por novas rotas sintéticas que estejam inseridas no conceito de sustentabilidade ou no emprego de uma química mais verde tem crescido continuamente. Dentro deste conceito de química verde ou sustentável, visa-se por exemplo a redução de riscos operacionais inerentes a utilização de reagentes tóxicos aos seres humanos e ao meio ambiente, priorizar rotas em que há economia atômica, empregar processos que possuam eficiência energética, utilizar solventes menos tóxicos ou não-tóxicos e diminuir a geração de resíduos.

Assim, o objetivo deste trabalho consistiu no desenvolvimento de uma metodologia “one-pot” sequencial para obtenção de diferentes 1*H*-1,2,3-triazóis a partir de nitrolefinas, nitrocromenos e nitrocumarinas substituídos em condições mais sustentáveis (Esquema 2.17). Estas condições mais sustentáveis englobam a utilização de catálise “metal-free”, o uso direto de azida de sódio que promove economia atômica em relação a outras azidas substituídas, o emprego do PEG400 como solvente, o qual é não-tóxico e biodegradável e conduzir a reação sobre a irradiação de micro-ondas, com a finalidade de ter um processo com maior eficiência energética. Além disso, buscou-se um sistema catalítico compatível as propriedades inerentes da azida de sódio no que tange sua degradação e toxicidade.

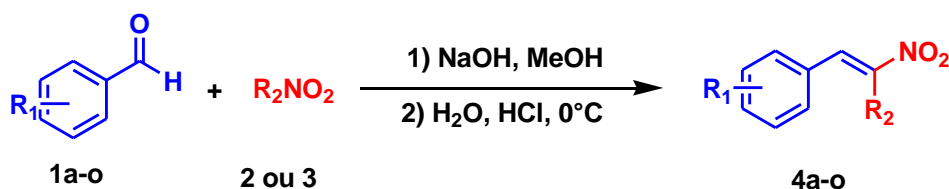


Esquema 2.17. Metodologia proposta para obtenção de 1*H*-1,2,3-triazóis.

2.3. Resultados e Discussão

2.3.1 Preparação das nitrolefinas

A preparação das diferentes nitrolefinas seguiu uma rota sintética comum já descrita na literatura⁶³, a qual consistia em uma reação entre aldeídos substituídos (**1a-o**) e nitrometano (**2**) ou nitroetano (**3**) em metanol. Inicialmente foi adicionado hidróxido de sódio à mistura reacional e posteriormente ácido clorídrico. Após a adição do mesmo foi obtido um precipitado que correspondia ao produto de interesse **4a-o** com rendimentos de 65-82% (Esquema 2.18).



Esquema 2.18. Rota sintética para preparação das nitrolefinas.

2.3.2 Reações de cicloadição a partir das nitrolefinas 4a-d e 4m-o

A preparação dos triazóis **5a'-d'** e **5m'-o'** seguiu inicialmente uma etapa de otimização das condições reacionais, empregando-se como modelo a nitrolefina **4a**. Nesta etapa, avaliou-se os parâmetros concentração (0,2-0,8 M), temperaturas (80-120°C) e catalisadores, sendo eles: ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA), ácido canforssulfônico (CSA), ácido trifluoroacético (TFA) e ácido benzóico ($PhCO_2H$). O aquecimento foi realizado através da irradiação de micro-ondas (Tabela 2.2).

Na entrada **1** com uma temperatura de $120^\circ C$, concentração de 0,2 M e sem o emprego de catalisador foi obtido apenas uma mistura complexa. Na entrada **2**, também não foi utilizado catalisador e manteve-se a concentração de 0,2 M, porém avaliou-se a temperatura de $80^\circ C$. Neste caso, obteve-se o produto **5a'** em 37% de rendimento. Com a temperatura de $80^\circ C$ e concentração de 0,2 M, variou-se os catalisadores empregados (entradas **3** e **4**), porém os rendimentos foram similares ao que foi obtido sem o emprego de catalisador. O produto **5a'** foi obtido em 40% de rendimento quando foi empregado o PTSA e em 30% de rendimento quando utilizou-se o CSA. Na entrada **5** avaliou-se a reação sem utilizar catalisador porém

com uma concentração de 0,4 M. Obteve-se o produto de interesse em 35% de rendimento. Nas entradas 6-9, realizou-se testes com a concentração de 0,4 M, temperatura de 80°C e diferentes catalisadores ácidos. O melhor rendimento observado foi na entrada 9, na qual o produto **5a'** foi obtido em 62% de rendimento utilizando-se PhCO₂H como catalisador. Como a melhor condição reacional encontrada após vários experimentos foi a da entrada 9, decidiu-se avaliar a influência da quantidade em mol% de PhCO₂H. Neste contexto, na entrada 10 empregou-se o PhCO₂H em 20 mol% e na entrada 11 em 30 mol%, e os rendimentos obtidos foram respectivamente de 58% e 48%. Nas entradas 12 e 13 utilizou-se PEG400 e etanol na proporção 8:2 e PEG400 e água na proporção 8:2 respectivamente, em ambos os casos foi observado apenas traços do produto de interesse. Na entrada 14, a reação foi conduzida em uma concentração de 0,8M e o rendimento novamente diminuiu (34%). Na entrada 15, testou-se a temperatura de 60°C e apenas traço do produto de interesse foi observado.

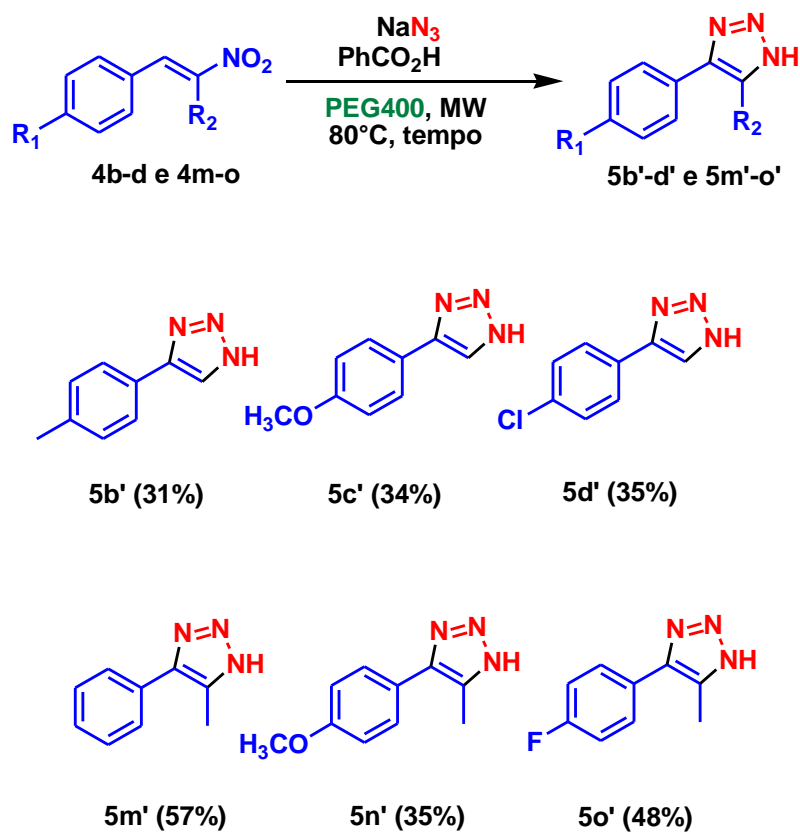
Tabela 2.2. Otimização da reação de ciclização da nitrolefina **4a**.



Entrada	Solvente	Temperatura °C	Tempo (min)	[nitroolefina] (M)	Catalisador	Rendimento ^a
1	PEG400	120	10	0,2	-	Mistura complexa
2	PEG400	80	20	0,2	-	37%
3	PEG400	80	20	0,2	PTSA (10mol%)	40%
4	PEG400	80	20	0,2	CSA (10mol%)	30%
5	PEG400	80	20	0,4	-	35%
6	PEG400	80	20	0,4	PTSA (10mol%)	48%
7	PEG400	80	20	0,4	CSA (10mol%)	54%
8	PEG400	80	20	0,4	TFA (10mol%)	30%
9	PEG400	80	25	0,4	PhCO ₂ H (10mol%)	62%
10	PEG400	80	25	0,4	PhCO ₂ H (20mol%)	58%
11	PEG400	80	25	0,4	PhCO ₂ H (30mol%)	48%
12	PEG400/ Etanol (8:2)	80	35	0,4	PhCO ₂ H (10mol%)	Traço
13	PEG400/ H ₂ O (8:2)	80	35	0,4	PhCO ₂ H (10mol%)	Traço
14	PEG400	80	20	0,8	PhCO ₂ H (10mol%)	34%
15	PEG400	60	35	0,4	PhCO ₂ H (10mol%)	Traço

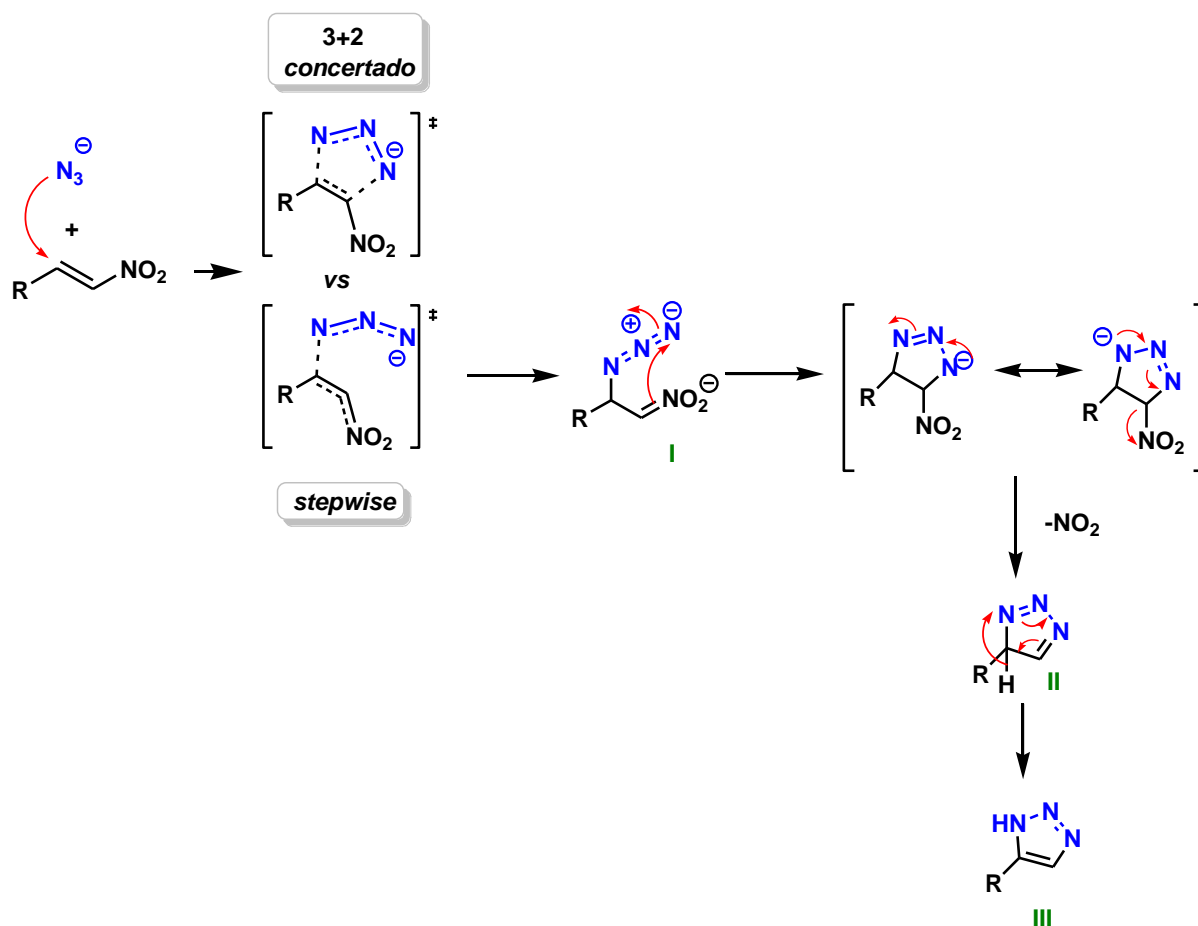
^a Rendimento isolado

Para os testes empregando-se as outras nitrolefinas **4b-d** e **4m-o** já utilizou-se a melhor condição reacional (Tabela 2.2, entrada 9). Os rendimentos obtidos foram de 31-57% conforme o Esquema 2.19, sendo a maioria deles significativamente menor comparado a nitrolefina **4a**.



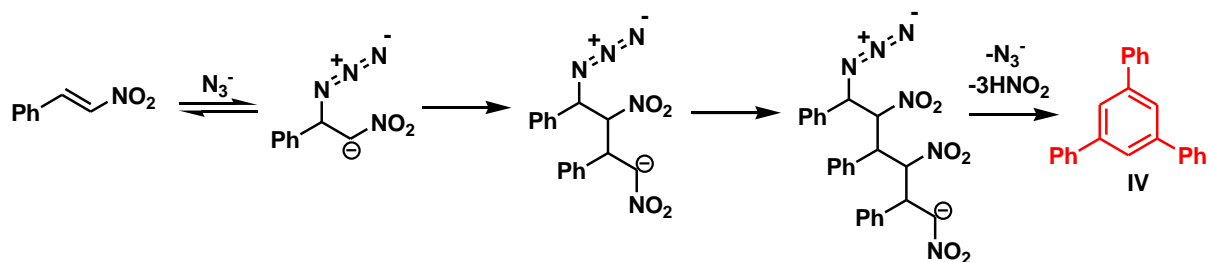
Esquema 2.19. Escopo da reação de cicloadição a partir de nitrolefinas

A formação do triazol pode ocorrer a partir de uma reação de cicloadição 3+2 seguindo um mecanismo concertado ou um mecanismo que envolva várias etapas (stepwise) via uma adição conjugada ao sistema nitrolefinico, conforme mostra o Esquema 2.20.



Esquema 2.20. Proposta de mecanismo para a formação do 1H-1,2,3-triazol.

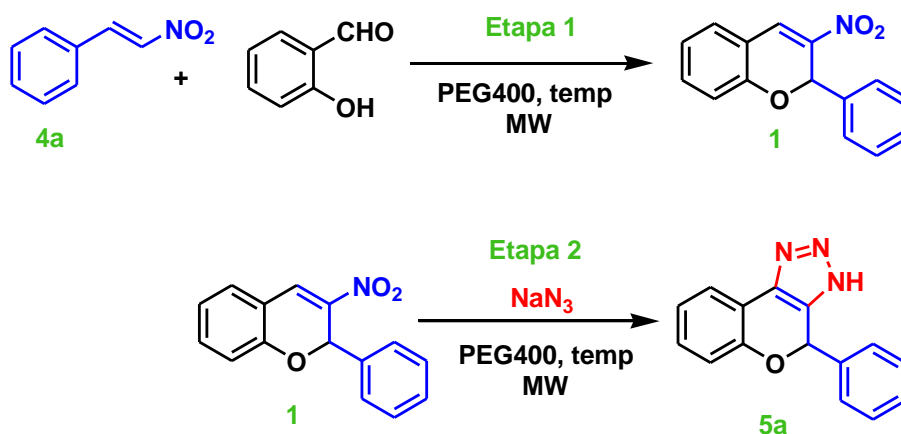
Na literatura é descrito algumas reações competitivas que podem ocorrer neste tipo de transformação (Esquema 2.21), dentre elas pode-se citar como exemplo reações de dimerização e/ou até trimerização, ao invés da mesma nitrolefina reagir com a azida, levando assim a formação do produto IV (trifenilbenzeno).⁶⁴ Apesar de não haver sido quantificado, este subproduto foi obtido em grande parte dos experimentos, além de diversas outros materiais visualizados por TLC. Este fato poderia explicar os baixos rendimentos obtidos.



Esquema 2.21. Reação competitiva durante a formação do triazol.

2.3.3 Reação “one-pot”: Obtenção dos triazóis 5a-p

A próxima etapa deste trabalho consistiu em investigar a obtenção de diferentes triazóis a partir da reação de cicloadição de nitrocromenos. Neste contexto, explorou-se as duas etapas envolvidas neste processo “one-pot” individualmente, empregando-se a nitrolefina **4a** como substrato. A etapa 1, corresponde a preparação do nitrocromeno **1** a partir da nitrolefina **4a** e o salicilaldeído, e a etapa 2 consiste na cicloadição do mesmo empregando-se azida de sódio (NaN_3) para obter-se o triazol **5a**, conforme **Esquema 2.22**.

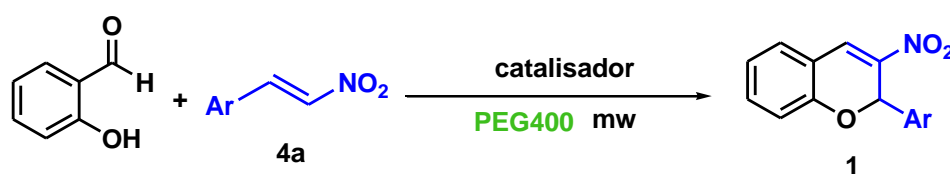


Esquema 2.22. Etapas exploradas individualmente.

Na etapa de otimização para preparação do nitrocromeno **1** a partir da nitrolefina **4a**, avaliou-se alguns ácidos que poderiam ser empregados como catalisadores nesta etapa e na etapa seguinte, visto que, o objetivo final era o processo “one-pot” (Tabela 2.3). Nas entradas 1-4 tem-se os resultados obtidos e os mesmos mostraram que, os

melhores rendimentos observados foram da entrada 2, na qual empregou-se o PhCO₂H/HN(CH₂CH₂)₂ com 81% de rendimento, e da entrada 3, na qual empregou-se o PTSA com 83% de rendimento.

Tabela 2.3. Otimização da reação de obtenção do nitrocromeno.



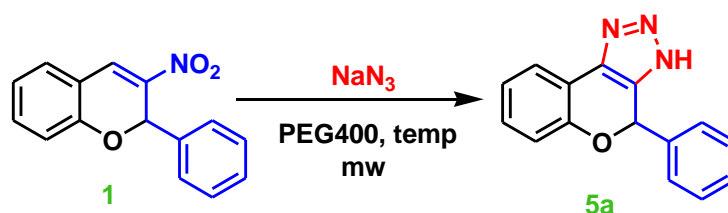
Entrada	Catalisador	Concentração (M)	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Rendimento ^a
1	Al ₂ O ₃ ácida (1g/mmol)	0,2	80	35	56%
2	PhCO ₂ H/HN(CH ₂ CH ₂) ₂ (30mol%)	0,2	80	20	81%
3	PTSA (30mol%)	0,2	80	25	83%
4	Prolina (20mol%)	0,2	80	25	52%

^aRendimento isolado

Na etapa de otimização da reação de cicloadição, foi avaliada temperaturas de 80-130°C, concentração de 0,2 M e os catalisadores que forneceram os melhores rendimentos (PhCO₂H e PTSA) para a primeira etapa (Tabela 2.4). Nas entradas 1 e 2 a uma temperatura de 130°C o produto de interesse **5a** foi observado em baixo rendimento para ambos os catalisadores PhCO₂H (34%) e PTSA (22%). Provavelmente o que ocorreu nestes casos foi que, o aquecimento relativamente alto pode ter promovido uma possível degradação do produto ou favorecido a formação de outros subprodutos, fato este observado pela coloração intensa das soluções obtidas ao fim desta etapa. Os melhores resultados foram observados a 110 °C, nas entradas 3 e 4, em 80% (PhCO₂H) e 78% (PTSA) de rendimento, respectivamente. Ao avaliar-se temperaturas menores como 90°C (entradas 5 e 6) e 80°C (entradas 7 e 8) houve uma drástica redução no rendimento, sendo a 80 °C observado o produto apenas em baixíssima quantidade. Nas entradas 9 e 10 avaliou-se o comportamento da reação ao diminuir-se a quantidade em mol% do catalisador PhCO₂H, empregando-se respectivamente 30mol% e 10mol% do mesmo. Observou-se uma diminuição de rendimento para ambos os casos sendo obtido o produto **5a** em 58% de rendimento

com 30mol% de PhCO₂H (entrada 9) e 46% com 10mol% de PhCO₂H (entrada 10). A diminuição da quantidade em mol% do catalisador PTSA também foi avaliada nas entradas 11 e 12. Na entrada 11 empregou-se o PTSA (30mol%) e o rendimento obtido foi de 52%. Na entrada 12 empregou-se este mesmo catalisador em 10mol% e o rendimento foi de 44%.

Tabela 2.4. Resultados da otimização da etapa de cicloadição.



Entrada	Aditivo (mol%)	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Rendimento ^a
1	PhCO ₂ H (50mol%)	130	5	34%
2	PTSA (50mol%)	130	5	22%
3	PhCO ₂ H (50mol%)	110	10	80%
4	PTSA (50mol%)	110	10	78%
5	PhCO ₂ H (50mol%)	90	30	64%
6	PTSA (50mol%)	90	30	48%
7	PhCO ₂ H (50mol%)	80	45	Traço
8	PTSA (50mol%)	80	45	Traço
9	PhCO ₂ H (30mol%)	110	10	58%
10	PhCO ₂ H (10mol%)	110	10	46%
11	PTSA (30mol%)	110	10	52%
12	PTSA (10mol%)	110	10	44%

^aRendimento isolado

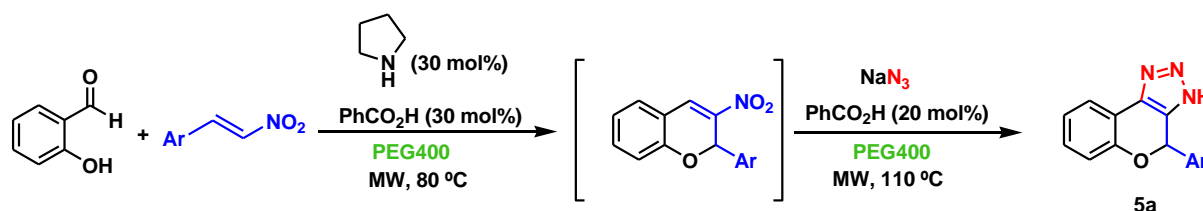
Assim, com estes experimentos conclui-se que, a quantidade em mol% dos catalisadores PhCO₂H e PTSA que levariam a melhores rendimentos do triazol **5a** seria a de 50mol% para ambos os ácidos.

Após a otimização das duas etapas, iniciou-se os testes “one-pot” (Tabela 2.5). Para a primeira etapa (formação do nitrocromeno) utilizou-se como catalisador pirrolidina 30mol% + PhCO₂H 30mol% ou PTSA (30mol%), e suas respectivas

condições ideais. Na segunda etapa (cicloadição) conduziu-se a reação a 110°C com a adição inicial de apenas 20mol% de cada catalisador para totalizar no meio reacional 50mol%. O tempo desta etapa foi controlado a partir da análise de TLC em intervalos regulares. Em reação “one-pot” o PhCO₂H levou a formação do triazol **5a** em 79% de rendimento e o PTSA em 46% de rendimento.

Além disso, foram avaliados outros catalisadores que poderiam ser interessantes para este processo “one-pot”. Nas entradas 3-7 estão os resultados obtidos com os catalisadores Al₂O₃ ácida, CSA, prolina, HAc e os rendimentos obtidos foram de 12-60% sendo todos eles inferiores ao obtido com PhCO₂H.

Tabela 2.5. Resultados da reação “one-pot” para obtenção do triazol **5a**.

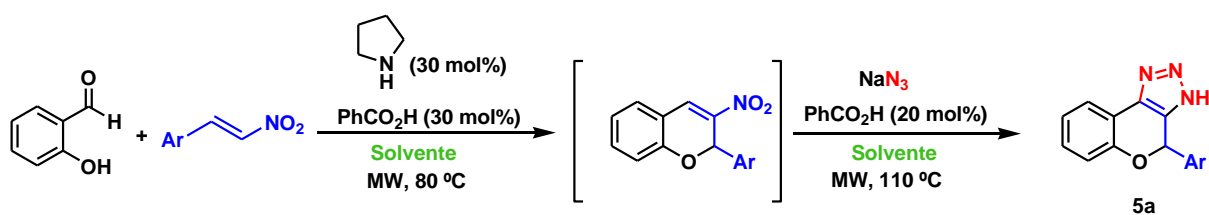


Entrada	Catalisador	Tempo Total (min)	Rendimento ^a
1	PTSA (50mol%)	55	46%
2	PhCO ₂ H (50mol%)	55	79%
3	Al ₂ O ₃ (50mol%)	50	60%
4	Al ₂ O ₃ (1g/mmol)	60	59%
5	CSA (50mol%)	60	45%
6	Prolina (20mol%)	55	43%
7	AcOH (50mol%)	60	12%

^aRendimento isolado

O PEG400 é uma opção de solvente verde bastante interessante devido a todas as características expostas anteriormente, e por isto ele foi selecionado para este trabalho. Entretanto, considerou-se importante investigar outros solventes verdes tais como: etanol, isopropanol, glicerol e água (Tabela 2.6). Nas entradas 1 e 2 o produto **5a** não foi observado, porém identificou-se a formação do nitrocromeno. Na entrada 3, observou-se a formação do produto **5a** em apenas 20% de rendimento. Na entrada 4, não foi observado nem mesmo a formação do nitrocromeno. Logo, pode-se concluir que, para esta metodologia o PEG400 foi a melhor opção.

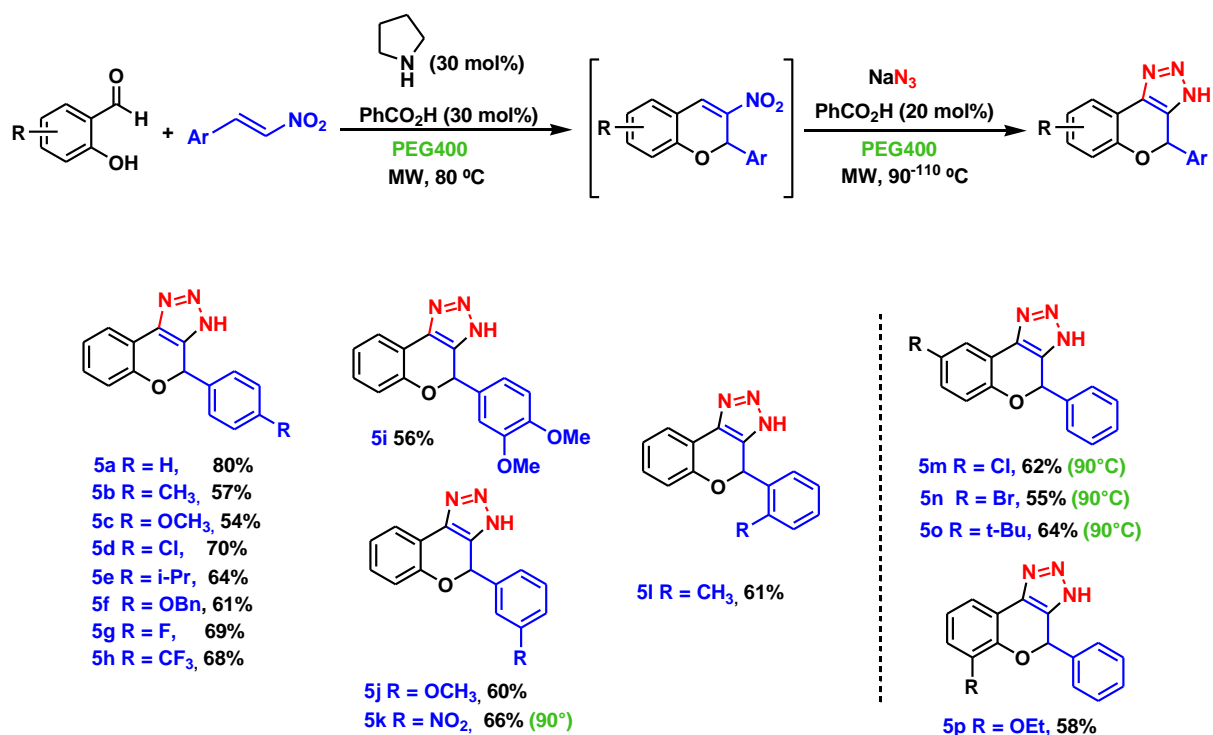
Tabela 2.6. Reação “one-pot” empregando-se diferentes solventes verdes



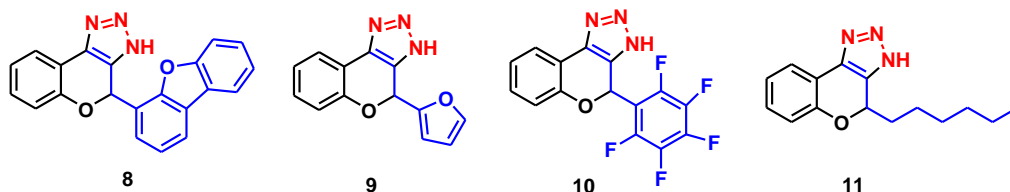
Entrada	Solvente	Tempo Total (min)	Rendimento ^a
1	Etanol	60	-
2	Isopropanol	60	-
3	Glicerol	55	20%
4	Água	60	-

^aRendimento isolado

A próxima etapa foi estudar o escopo reacional para obtenção de diferentes triazóis (Esquema 2.23) nas melhores condições anteriores. Em alguns casos, foi necessário reduzir a temperatura reacional da segunda etapa, pois observamos a decomposição parcial dos materiais de partida e produtos envolvidos, sendo estas temperaturas indicadas no Esquema 2.23. Os rendimentos observados para os diferentes triazóis obtidos variaram de 54-80%, sendo que demandas estéreas e eletrônicas dos derivados de salicilaldeído e benzaldeídos testados não afetaram significativamente os rendimentos da reação. O emprego de algumas nitrolefinas contendo substituintes como dibenzofurano, furano, alquil e fenilpentafluor não conduziram à formação dos produtos de interesse **8-11**. A etapa limitante para obtenção dos mesmos foi a de cicloadição, pois foi observado a formação dos respectivos nitrocromenos, conforme mostrado também no Esquema 2.23.



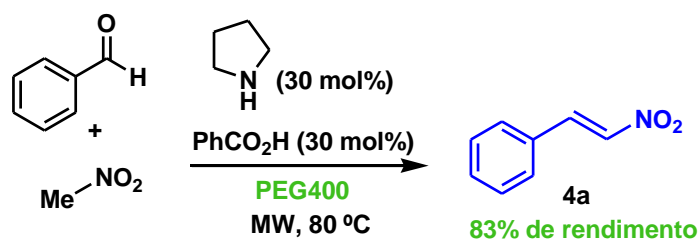
Produtos 8-11 não foram obtidos:



Esquema 2.23. Escopo da reação “one-pot” sequencial para obtenção dos triazóis **5a-p**

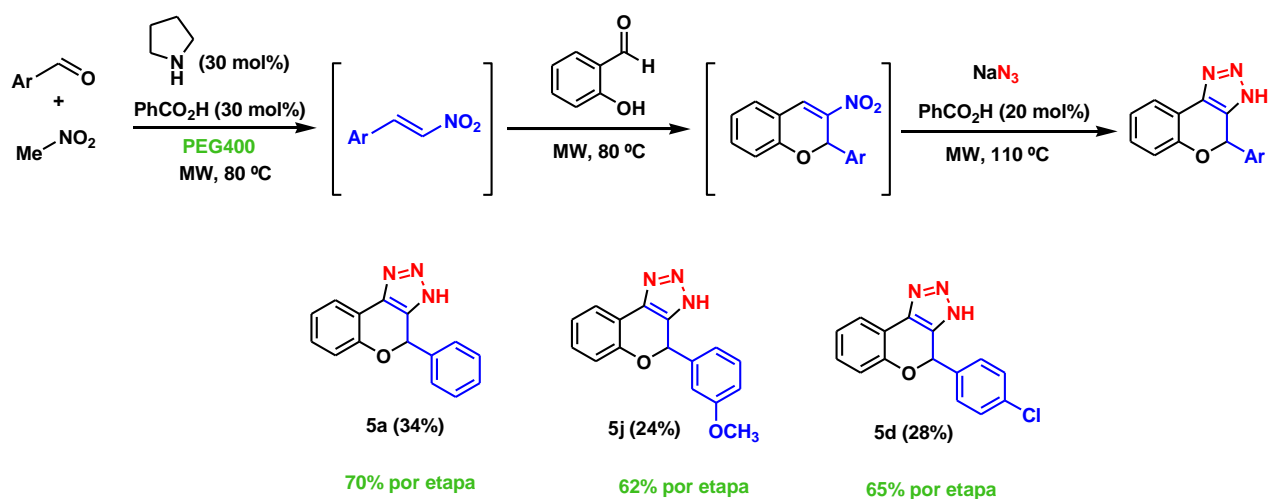
2.3.4 Reações “one-pot” a partir de nitrolefinas sintetizadas “in situ”

Nesta etapa do trabalho, avaliou-se a viabilidade de obter-se triazóis via reações “one-pot” sequenciais a partir de nitrolefinas geradas “in situ”. Neste contexto, primeiro foi importante identificar se a nitrolefina **4a** poderia ser sintetizada empregando-se as condições reacionais previamente otimizadas. Assim, realizou-se uma reação teste empregando-se como catalisadores pirrolidina (30mol%) e PhCO₂H (30mol%), PEG400 (0,2M), benzaldeído e nitrometano conforme Esquema 2.24. A nitrolefina **4a** foi obtida em 83% de rendimento, o que corresponde a um rendimento viável para testar a reação “one pot” sintetizando-se a mesma “in situ”.



Esquema 2.24. Síntese do nitrolefina **4a** empregando-se as condições reacionais anteriormente otimizadas.

A próxima etapa foi sintetizar os triazóis **5a**, **5d** e **5j** a partir da nitrolefina sintetizada “in situ” (Esquema 2.25). O rendimento global foi de 24-34%, obtendo-se em média de 62-70% de rendimento por etapa.

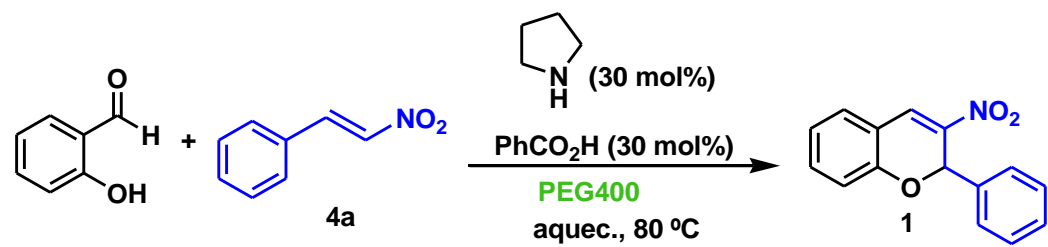


Esquema 2.25. Reações “one-pot” sequencial a partir de nitrolefinas sintetizadas “in situ”.

2.3.5 Comparação de experimentos realizados empregando-se aquecimento convencional e irradiação de micro-ondas.

A síntese do triazol **5a** também foi realizada empregando-se o aquecimento convencional. O objetivo foi comparar os resultados obtidos com os dois tipos de aquecimento (convencional e irradiação de micro-ondas). Neste contexto, inicialmente explorou-se separadamente as etapas de formação do nitrocromeno e de cicloadição. Analisando-se a primeira etapa (formação do nitrocromeno), verificou-se que, ao comparar com os dados obtidos utilizando-se irradiação de micro-ondas, a diferença observada consiste basicamente no tempo reacional, visto que, o rendimento é praticamente o mesmo (Tabela 2.7).

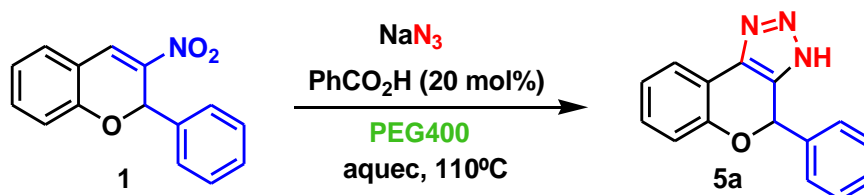
Tabela 2.7. Síntese do nitrocromeno via aquecimento por irradiação de micro-ondas e aquecimento convencional



Tipo de aquecimento	Tempo de reação	Rendiemnto ^a
Irradiação de micro-ondas	20min	81%
Convencional	2h30min	86%

Na segunda etapa (cicloadição), novamente observou-se apenas diferença no tempo reacional, pois não houve variação de rendimento ao compara-se as duas formas de aquecimento (Tabela 2.8).

Tabela 2.8. Síntese do triazol **5a** via aquecimento por irradiação de micro-ondas e aquecimento convencional.

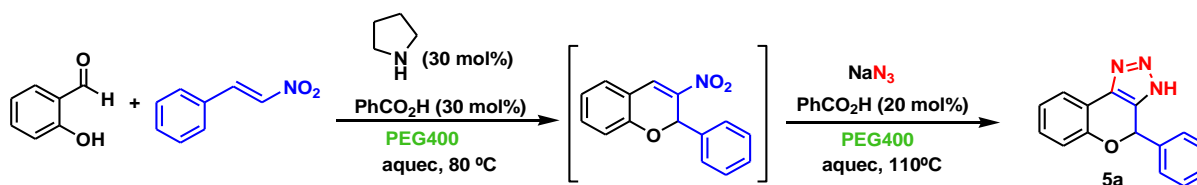


Tipo de aquecimento	Tempo de reação	Rendimento ^a
Irradiação de micro-ondas	10min	80%
Convencional	2h	81%

^aRendimento isolado.

Analisando-se a reação “one-pot” verificou-se uma grande diferença no tempo reacional quando comparou-se este processo conduzidos sob aquecimento via irradiação de micro-ondas e aquecimento convencional. Entretanto, de forma similar as reações analisadas anteriormente, o rendimento não sofreu alterações significativas frente ao tipo de aquecimento utilizado (Tabela 2.9).

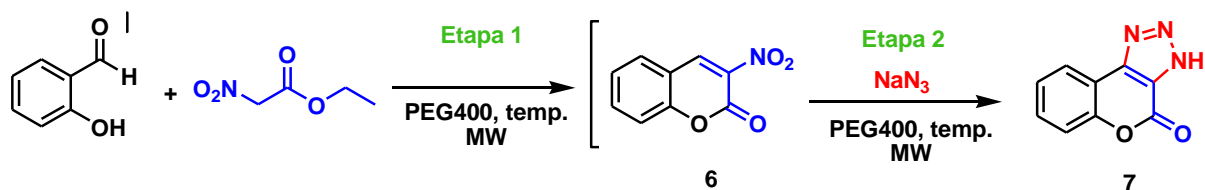
Tabela 2.9. Síntese one pot do triazol **5a** empregando aquecimento por irradiação de micro-ondas e aquecimento convencional.



Tipo de aquecimento	Tempo Total	Rendimento ^a
Irradiação de micro-ondas	30min	78%
Convencional	4h30min	80%

2.3.6 Síntese de 1*H*-1,2,3-triazóis a partir de nitrocumarinas

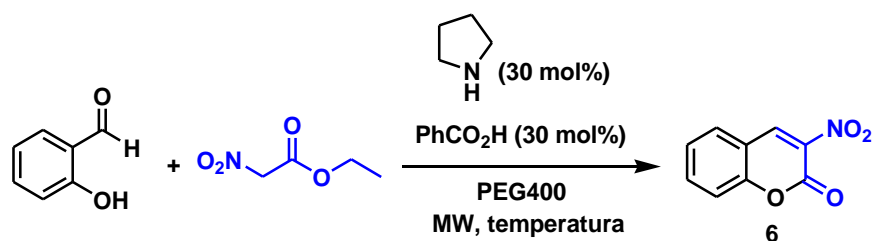
Nesta etapa do trabalho o objetivo foi sintetizar diferentes triazóis a partir de nitrocumarinas via reações “one-pot” sequencial seguindo-se a metodologia desenvolvida anteriormente. Neste contexto, explorou-se individualmente as etapas que compõem o processo “one-pot”, sendo a etapa 1 a síntese da nitrocumarina **6** e a etapa 2 a cicloadição da mesma para a obtenção do triazol **7** (Esquema 2.26).



Esquema 2.26. Síntese “one-pot” do triazol **7**.

As condições reacionais empregadas para síntese da nitrocumarina **6** foram as mesmas empregadas na síntese de outros derivados triazólicos mostrados anteriormente. Logo, utilizou-se como catalisadores a pirrolidina (30mol%) e PhCO_2H (30mol%), salicilaldeído e nitroacetato de etila (Tabela 2.10). Na entrada 1 em que a reação foi conduzida a 30°C o produto foi observado em traços. Nas entradas 2, 3 e 4 o produto foi obtido em rendimentos de 16-26%. Na entrada 5, quando utilizou-se um pequeno excesso de nitroacetato de etila (1,2 equiv) o rendimento foi de 34%. Nas entradas 6 e 7, nas quais as reações foram conduzidas a 100°C o rendimento também foi relativamente baixo sendo de 30% e 27% respectivamente. Nas entradas 8 e 9, nas quais trabalhou-se com uma temperatura de 120°C o produto foi obtidos em 45% e 40% de rendimento respectivamente. Na entrada 10, na temperatura de 140°C o rendimento diminuiu novamente sendo de apenas 25%.

Tabela 2.10. Otimização da reação de síntese da nitrocumarina **6**.



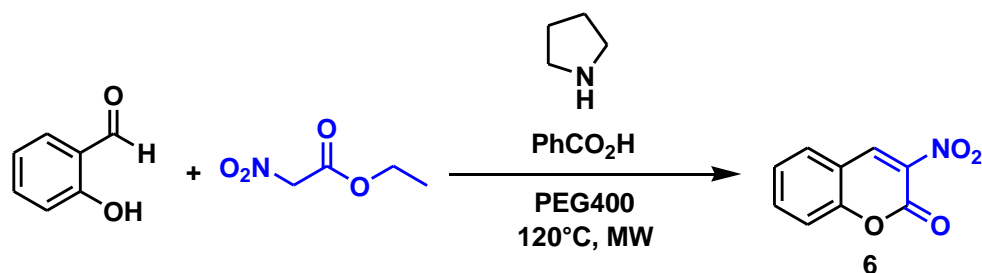
Entrada	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Rendimento ^a
1	30	45	Traço
2	60	45	21%
3	80	20	26%
4	80	35	16%
5	80	45	34%
6	100	30	30%
7	100	50	27%
8	120	30	45%
9	120	50	40%
10	140	30	25%

^aRendimento isolado

^bexcesso de nitroacetato de etila 1,2 equiv.

Com estes resultados iniciais, verificou-se a necessidade de alterar algumas condições reacionais, pois os melhores rendimentos obtidos ainda eram relativamente baixos. Neste contexto, fixou-se a temperatura de 120°C que anteriormente forneceu o produto em seu melhor rendimento, variando-se a quantidade em mol% dos catalisadores e a concentração do meio reacional (Tabela 2.11). Nas entradas 4 e 5, foram observados os melhores rendimentos 65% e 61% respectivamente. Entretanto foi empregado uma maior quantidade em mol% de catalisador em ambos os casos. Apesar destes rendimentos não serem os ideais, a segunda etapa do processo também foi avaliada.

Tabela 2.11. Nova otimização das condições reacionais para a síntese da nitrocumarina **6**.



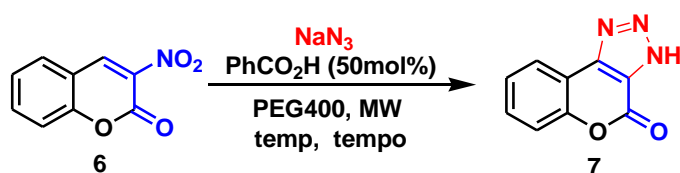
Entrada	Catalisador (mol%) ^a	Concentração (M)	Tempo (min)	Rendimento ^b
1	30	0,2	30	48%
2	30	0,3	35	36%
3	30	0,4	25	31%
4	40	0,2	30	65%
5	50	0,2	30	61%

^a Catalisador: pirrolidina+ácido benzóico (quantidade mol% para cada um deles).

^b Rendimento isolado.

A próxima etapa foi a de cicloadição da nitrocumarina **6** com a finalidade de obter o triazol **7** (Tabela 2.12). Na entrada 1, empregou-se as condições reacionais otimizadas anteriormente para reação de cicloadição dos nitrocromenos, e neste caso o triazol **7** não foi observado. Buscou-se variar a temperatura de 80-130°C conforme mostrado nas entradas 2-5, pois é relatado em um trabalho na literatura a influência da temperatura neste tipo de reação.⁶⁵ Entretanto, mesmo em temperaturas mais elevadas entradas 2-4 o produto de interesse não foi obtido. Na entrada 5 foi testada uma condição reacional similar a que já está descrita na literatura (80°C, sem catalisador), substituindo-se apenas o solvente. Na literatura o solvente empregado é o DMSO, o qual neste caso foi substituído por PEG400. Porém, novamente o triazol **7** não foi observado. Nas entradas 6 e 7, a reação foi conduzida sem catalisador e em temperaturas maiores (110°C e 130°C), e o produto de interesse também não foi observado. Logo, conclui-se com estes resultados que, provavelmente o solvente pode influenciar negativamente nesta reação, visto que, neste trabalho utilizou-se o PEG400 e nem traços do produto foi observado e na literatura é utilizado o DMSO e o mesmo é obtido em bons rendimentos.

Tabela 2.12. Resultados da otimização da etapa de cicloadição da nitrocumarina **6**



Entrada	Concentração (M)	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Rendimento ^a
1	0,2	110	30	-
2	0,2	130	30	-
3	0,3	110	30	-
4	0,3	130	30	-
5 ^b	0,2	80	35	-
6 ^b	0,2	110	30	-
7 ^b	0,2	130	30	-

^a Rendimento isolado

^b sem catalisador

Assim, como a etapa de cicloadição em PEG400 não levou a formação do triazol **7** em nenhuma condição reacional avaliada, não foi possível dar continuidade aos experimentos de obtenção deste produto via reação “one-pot”.

2.4 CONCLUSÕES

Neste trabalho foi desenvolvida uma nova metodologia para a preparação de diferentes 1-*H*-1,2,3-triazóis a partir diretamente de nitroestirenos e nitrocromenos via reação “one-pot” em condições mais sustentáveis. No primeiro caso, os heterociclos foram obtidos em rendimentos baixos a moderados (31-57%), e nos processos “one-pot” os triazóis foram obtidos em bons rendimentos globais (54-80%). Apesar dos bons resultados obtidos, ficou evidente que, este novo procedimento não é geral visto que, apresenta algumas limitações, não sendo possível obter 1-*H*-1,2,3-triazóis a partir de sistemas similares aos nitrocromenos como por exemplo as nitrocumarinas,

Contudo, acredita-se que este trabalho possa contribuir de forma bastante significativa com a literatura, pois esta nova metodologia além de estar inserida no conceito de uma química mais sustentável, ela se diferencia da literatura atual principalmente pelo emprego de menores tempos reacionais, uso de menor quantidade de catalisadores e reagentes, além é claro da conveniência sintética pelo uso de um processo “one-pot” sequencial.

2.5 Parte experimental

2.5.1. Reagentes e solventes

Os reagentes e solventes empregados nesta etapa do trabalho foram utilizados sem nenhum tratamento prévio, sendo os mesmos, utilizados na forma em que foram adquiridos da empresa Aldrich®.

2.5.2. Métodos Cromatográficos

Utilizou-se cromatografia de adsorção em coluna (cromatografia flash), cuja fase estacionária foi sílica-gel (200-400 Mesh), para a purificação dos compostos. Os eluentes empregados como fase móvel estão descritos nos procedimentos experimentais. O método utilizado para o acompanhamento das reações foi a cromatografia em camada delgada (TLC), utilizando placas obtidas a partir de cromatofolhas de alumínio impregnadas com sílica gel 60 F254 (Merck). As placas de TLC foram visualizadas com luz UV, visualizador químico (ácido fosfomolibdico, vanilina ou permanganato de potássio) seguido de aquecimento.

2.5.3. Métodos Espectroscópicos e Espectrométricos

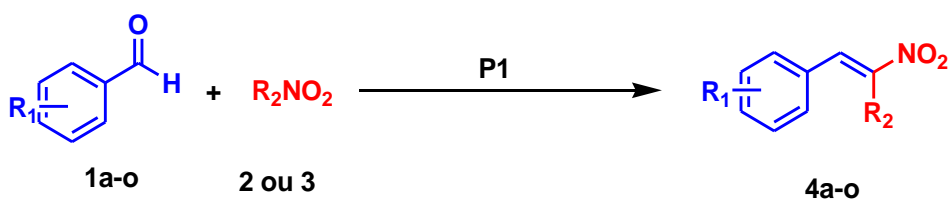
Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C foram obtidos no aparelho do tipo Bruker Avance 400 a 400,15 MHz, e 100,04 MHz respectivamente. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos por partes por milhão (ppm) tendo como referência interna TMS (0 ppm). Os dados de RMN foram descritos como se segue: s = singleto, sl = singleto largo, d = duplete, t = tripleto, q = quarteto, dd = duplo dubleto, dt = duplo tripleto, ddd = duplo duplo dubleto, h= hepteto, m = multiplete; constante de acoplamento em Hz; integração. Os espectros de massas de alta resolução foram realizados utilizando o equipamento do tipo Bruker Daltonics. Foi usado ionização por eletronspray (ESI). Os íons parentais foram listados como se segue: $[\text{M} + \text{H}]^+$, $[\text{M} + \text{Na}]^+$, $[\text{M} + \text{K}]^+$.

2.5.4. Métodos de aquecimento

O aquecimento convencional foi realizado em um banho termostático e o aquecimento via irradiação de micro-ondas foi realizado no equipamento modelo CEM-Discover, a uma potência máxima de 300W e a temperatura foi mantida constante, sendo a mesma ajustada para cada etapa.

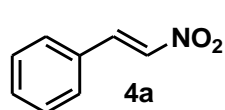
2.5.5 Procedimentos experimentais

Preparação das nitrolefinas 4a-o



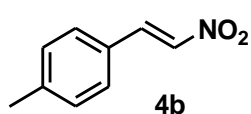
P1⁶³: Em um balão de 100 mL foi adicionado o aldeído **1a-o** (10mmol) e o nitrometano **2** ou nitroetano **3** (10mmol) em metanol (4mL). Em seguida, uma solução de NaOH 10,5M (2 mL) foi adicionada ao meio reacional gota a gota para que a temperatura fosse mantida a aproximadamente -5°C. A mistura foi agitada vigorosamente, pois após a adição da base houve a formação de um sólido branco ou amarelo. Após 15 minutos, foi adicionado ao sistema 7mL de água. Esta mistura reacional foi adicionada gota a gota a um erlenmeyer contendo uma solução de HCl 4M (6mL). Observou-se neste momento a formação de um precipitado amarelo, o qual tratava-se da nitrolefina de interesse. As nitrolefinas **4a-o** foram obtidas puras após o processo de recristalização com etanol (6 mL).

1-((E)-2-nitrovinil)benzeno (4a)⁶⁶: Sólido amarelo. 74% de rendimento. **RMN** ¹H



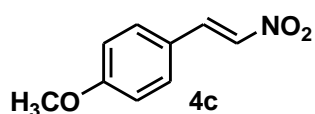
(400 MHz, CDCl₃) δ: 8,00 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H); 7,59 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H); 7,56 – 7,42 (m, 5H)

1-metil-4-((E)-2-nitrovinil)benzeno (4b)⁶⁶: Sólido amarelo. 75% de rendimento.



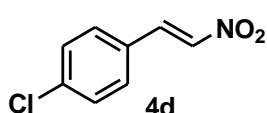
RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,98 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H); 7,57 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H); 7,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,28-7,24 (m, 2H); 2,41 (s, 3H).

1-metoxi-4-((E)-2-nitrovinil)benzeno (4c)⁶⁶: Sólido amarelo. 66% de rendimento.



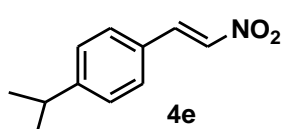
RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,98 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H); 7,53 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 7,48 – 7,44 (m, 2H); 7,00 – 6,92 (m, 2H); 3,87 (s, 3H).

1-cloro-4-((E)-2-nitrovinil)benzeno (4d)⁶⁶: Sólido amarelo. 72% de rendimento.



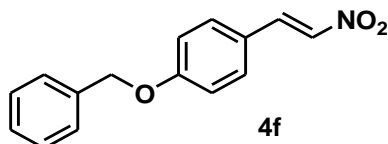
RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,96 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H); 7,56 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H); 7,52 – 7,41 (m, 4H).

1-isopropil-4-((E)-2-nitrovinil)benzeno (4e)⁶⁶: Sólido amarelo. 65% de rendimento.



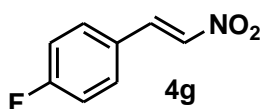
RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,99 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H); 7,57 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H); 7,61-7,53 (m, 2H); 7,34-7,29 (m, 2H); 3,01-2,92 (m, 1H); 1,27 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

1-((4-((E)-2-nitrovinil)fenoxi)metil)benzeno (4f)⁶⁶: Sólido amarelo. 78% de



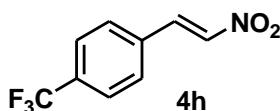
rendimento. **RMN¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,97 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H); 7,52 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H); 7,50 – 7,47 (m, 2H); 7,45 – 7,33 (m, 5H); 7,07 – 6,99 (m, 2H); 5,13 (s, 2H).

1-fluor-4-((E)-2-nitrovinil)benzeno (4g)⁶⁶: Sólido amarelo. 73% de rendimento.

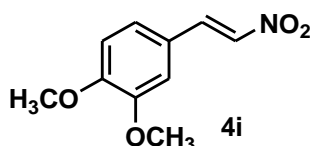


RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,98 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H); 7,57 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H); 7,54 – 7,50 (m, 2H); 7,19 - 7,12 (m, 2H).

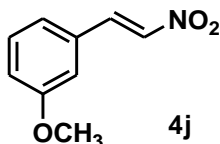
1-(trifluormetil)-4-((E)-2-nitrovinil)benzeno (4h)⁶⁶: Sólido amarelo. 68% de rendimento. **RMN¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,02 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H); 7,74 – 7,65 (m, 4H); 7,62 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H).



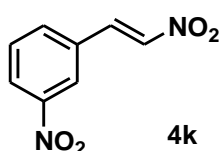
1,2-dimetoxi-4-((E)-2-nitrovinil)benzeno (4i)⁶⁶: Sólido amarelo. 79% de rendimento. **RMN¹H** (400 MHz, DMSO) δ: 8,20 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H); 8,05 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H); 7,50 – 7,46 (m, 1H); 7,44 – 7,38 (m, 1H); 7,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 3,81 (d, *J* = 5,4 Hz, 6H).



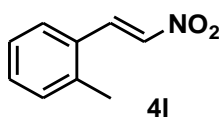
1-metoxi-3-((E)-2-nitrovinil)benzeno (4j)⁶⁶: Sólido amarelo. 82% de rendimento. **RMN¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,97 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H); 7,57 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H); 7,40 – 7,33 (m, 1H); 7,17 – 7,11 (m, 1H); 7,06 – 7,01 (m, 2H); 3,85 (s, 3H).



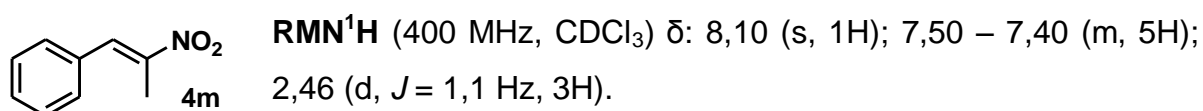
1-nitro-3-((E)-2-nitrovinil)benzeno (4k)⁶⁶: Sólido amarelo. 79% de rendimento. **RMN¹H** (400 MHz, DMSO) δ: 8,74 (s, 1H); 8,43 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H); 8,37 – 8,26 (m, 3H); 7,78 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H).



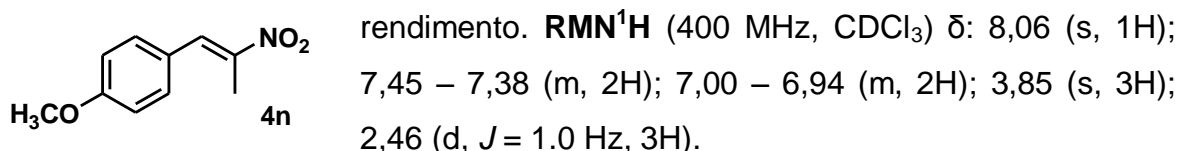
1-metil-2-((E)-2-nitrovinil)benzeno (4l)⁶⁶: Sólido amarelo. 70% de rendimento. **RMN¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,28 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,50-7,47 (m, 1H); 7,42 – 7,34 (m, 1H); 7,30 – 7,23 (m, 2H); 2,47 (s, 3H).



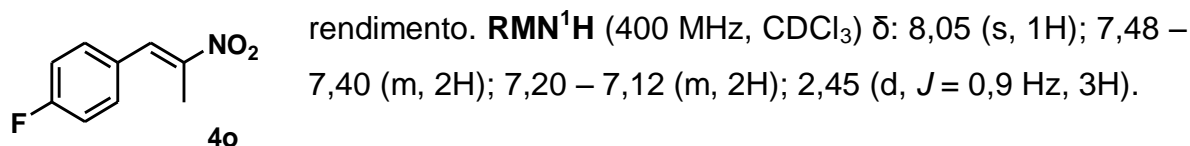
1-((E)-2-nitroprop-1-enil)benzeno (4m)⁶⁷: Sólido amarelo. 72% de rendimento.



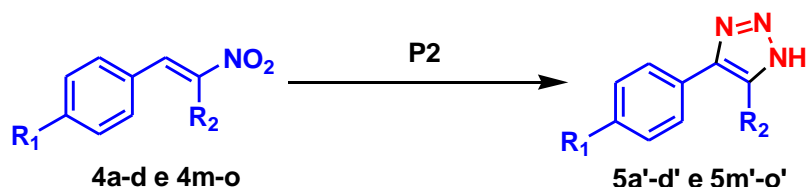
1-methoxi-4-((E)-2-nitroprop-1-enil)benzeno (4n)⁶⁷: Sólido amarelo. 67% de



1-fluor-4-((E)-2-nitroprop-1-enil)benzeno (4o)⁶⁷: Sólido amarelo. 74% de

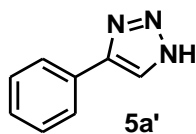


Reação de cicloadição: Obtenção dos triazóis 5a'-d' e 5m'-o'.

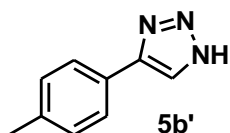


P2: Em um tubo próprio para micro-ondas foi adicionado a nitrolefina **4a-d** e **4m-o** (0,20 mmol), ácido benzóico (50mol%), azida de sódio (0,4mmol) em PEG400 (0,5 ml). A mistura foi submetida a irradiação de micro-ondas a uma potência máxima de 300W, a uma temperatura constante de 80°C por 20-25 minutos. A fase orgânica foi extraída com acetato de etila (3X10 mL), seca com Na₂SO₄ e concentrada em rotaevaporador. Os produtos brutos foram purificados em coluna cromatográfica utilizando como eluente hexano/acetato de etila (8:2) para obter-se os compostos **5a'-d'** e **5m'-o'**.

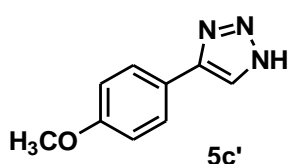
4-phenil-1H-1,2,3-triazol (5a')²⁸: Sólido branco. 62% de rendimento. **RMN¹H** (400 MHz, DMSO) δ : 15,03 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 7,87 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H); 7,47 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H); 7,35 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H).



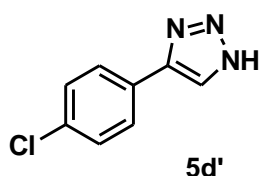
4-p-tolil-1H-1,2,3-triazol (5b')²⁸: Sólido branco. 31% de rendimento. **RMN¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ : 12,96 (s, 1H); 7,95 (s, 1H); 7,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,30 – 7,22 (m, 2H); 2,38 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).



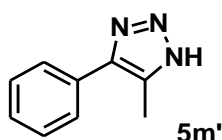
4-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol (5c')²⁸: Sólido branco. 34% de rendimento. **RMN¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ : 12,76 (s, 1H); 7,90 (s, 1H); 7,79 – 7,71 (m, 2H); 7,01 – 6,96 (m, 2H); 3,86 (s, 3H).



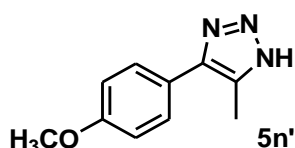
4-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol (5d')²⁸: Sólido branco. 35% de rendimento. **RMN¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ : 12,64 (s, 1H); 7,96 (s, 1H); 7,79 – 7,74 (m, 2H); 7,45 – 7,41 (m, 2H).



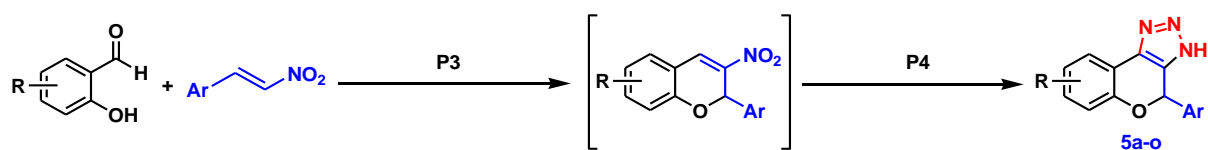
5-metil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (5m')²⁸: Sólido branco. 57% de rendimento. **RMN¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ : 12,15 (s, 1H); 7,74 – 7,69 (m, 2H); 7,50 – 7,44 (m, 2H); 7,42 – 7,36 (m, 1H); 2,55 (s, 3H).



4-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol (5n')²⁸: Sólido branco. 35% de rendimento. **RMN¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ : 12,34 (s, 1H); 7,67 – 7,60 (m, 2H); 7,02 – 6,96 (m, 2H); 3,86 (s, 3H); 2,52 (s, 3H).



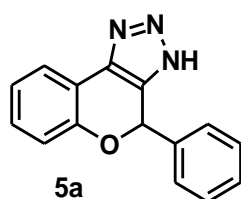
Reação “one pot”: Obtenção dos triazóis 5a-p



P3: Em um tubo para micro-ondas foi adicionado a nitrolefina **4a-l** (0,20 mmol), salicilaldeído (0,22mmol), os catalisadores pirrolidina (30mol%) e ácido benzóico (30mol%) em PEG400 (1mL). A mistura foi submetida a irradiação de micro-ondas a uma potência máxima de 300W, temperatura constante de 80°C por 10-25 minutos dependendo da nitrolefina.

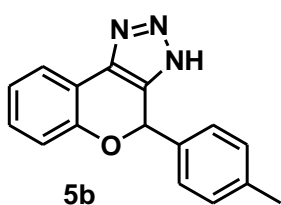
P4: Na sequência, foi adicionado mais 20mol% de ácido benzóico e a azida de sódio (0,40mmol). A temperatura desta etapa foi ajustada para 90-110°C, dependendo do substrato, por 10-25 minutos. A fase orgânica foi extraída com acetato de etila (3x10 mL), seca com Na₂SO₄ e concentrada em rotaevaporador. Os produtos foram purificados utilizando como solvente hexano/acetato (8:2).

3,4-diidro-4-fenilcromeno[3,4-d][1,2,3]triazol (5a)^{27a}: Sólido branco. 80% de



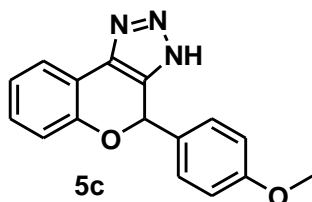
rendimento. **RMN¹H** (400 MHz, DMSO) δ: 15,14 (s, 1H); 7,68 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 7,39 – 7,35 (m, 5H); 7,30 – 7,25 (m, 1H); 7,09 – 7,03 (m, 2H); 6,77 (s, 1H). **RMN¹³C** (101 MHz, DMSO) δ: 152,50; 141,72; 138,91; 138,20; 139,08; 130,05; 128,58; 126,98; 122,59; 122,21; 117,42; 116,08; 75,35.

3,4-diidro-4-p-tolilcromeno[3,4-d][1,2,3]triazol (5b)^{27a}: Sólido branco. 57% de



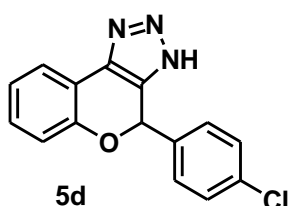
rendimento. **RMN¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 12,44 (s, 1H); 7,78 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,28 – 7,25 (m, 1H); 7,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,08 - 7,05 (m, 2H); 6,55 (s, 1H); 2,32 (s, 3H). **RMN¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ: 153,64; 142,38; 138,96; 138,80; 135,69; 130,63; 129,55; 127,23; 123,38; 122,41; 117,92; 115,79; 76,14; 21,35.

3,4-diidro-4-(4-metoxifenil)cromeno[3,4-d][1,2,3]triazol (5c)^{27a}: Sólido branco.



54% de rendimento. **RMN¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 12,17 (s, 1H); 7,78 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 7,36 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,30 – 7,27 (m, 1H); 7,08 – 7,02 (m, 2H); 6,93 – 6,87 (m, 2H); 6,53 (s, 1H); 3,79 (s, 3H). **RMN¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ: 160,23; 153,65; 148,27; 139,19; 130,64; 130,52; 128,89; 123,38; 122,41; 117,94; 115,85; 114,28; 76,04; 55,45.

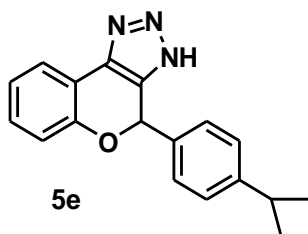
4-(4-clorofenil)-3,4-diidro-cromeno[3,4-d][1,2,3]triazol (5d)^{27a}: Sólido branco. 70%



75,68.

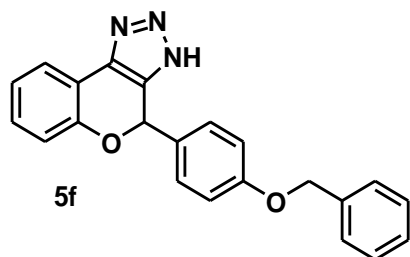
de rendimento. **RMN¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 11,92 (s, 1H); 7,77 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H); 7,41 – 7,34 (m, 4H); 7,32 – 7,27 (m, 1H); 7,10 – 7,04 (m, 2H); 6,57 (s, 1H). **RMN¹³C** (101 MHz, DMSO) δ: 151,07; 138,61; 137,89; 137,31; 133,30; 129,35; 128,62; 128,47; 126,93; 125,94; 121,81; 119,11;

3,4-diidro-4-(4-isopropilfenil)cromeno[3,4-d][1,2,3]triazol (5e): Sólido branco.



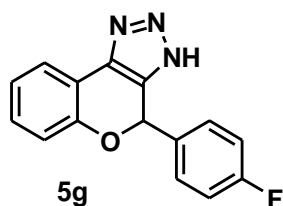
Rf:0,40 (hexano/acetato 8:2). (37,8mg, 0,13mmol). 64% de rendimento. Pf: 144-146°C. **RMN¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 12,88 (s, 1H); 7,78 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H); 7,36 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,28 – 7,19 (m, 3H); 7,07 – 7,01 (m, 2H); 6,55 (s, 1H); 2,94 – 2,80 (h, *J* = 6,9 Hz, 1H); 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). **RMN¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ: 153,67; 149,80; 142,26; 138,87; 135,98; 130,63; 127,29; 126,97; 123,39; 122,41; 117,89; 115,72; 76,18; 34,01; 23,99. **HRMS (ESI-TOF)** *m/z* [M+H]⁺ para C₁₈H₁₈N₃O calculado 292,144439 encontrado 292,144401. **IV** (KBr, cm⁻¹): 759,95; 817,82; 989,48; 1031,92; 1105,21; 1219,01; 1456,26; 1508,33; 1618,28; 2956,87; 3167,12.

4-(4-(benziloxi)fenil)-3,4-diidrocromeno[3,4-d][1,2,3]triazol (5f): Sólido branco. Rf:



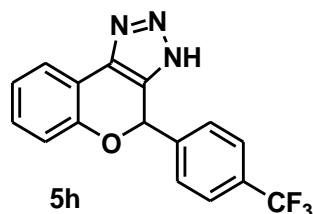
0,31 (hexano/acetato 8:2). (43,3mg, 0,12mmol). 61% de rendimento. Pf: 172-174°C. **RMN¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 11,73 (s, 1H); 7,77 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H); 7,43 – 7,26 (m, 8H); 7,09 – 7,01 (m, 2H); 6,99- 6,95 (m, 2H); 6,53 (s, 1H); 5,05 (s, 2H). **RMN¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ: 160,78; 159,47; 153,67; 136,95; 131,05; 130,65; 128,88; 128,76; 128,17; 127,59; 123,39; 122,41; 117,95; 115,21; 76,01; 70,21. **HRMS (ESI-TOF)** *m/z* [M+H]⁺ para C₂₂H₁₈N₃O₂ calculado 356,139353 encontrado 356,139227. **IV** (KBr, cm⁻¹): 744,52; 1109,07; 1238,30; 1512,19; 1610,56; 2912,51; 3132,40.

4-(4-fluorfenil)-3,4-diidrocromeno[3,4-d][1,2,3]triazol (5g): Sólido rosa claro. Rf:



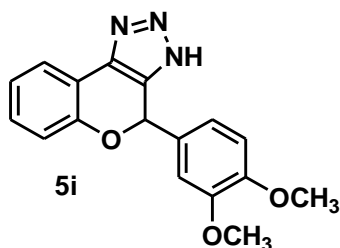
0,32 (hexano/acetato 8:2). (36,8mg, 0,13mmol). 69% de rendimento. Pf: 147-149°C. **RMN¹H** (400 MHz, DMSO) δ: 15,19 (s, 1H); 7,68 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,43 - 7,39 (m, 2H); 7,30 – 7,20 (m, 3H); 7,10 – 7,02 (m, 2H); 6,79 (s, 1H). **RMN¹³C** (101 MHz, DMSO) δ: 163,38; 160,95; 152,36; 135,30; 130,13; 129,42; 129,33 122,65; 122,35; 117,47; 115,62; 115,41; 74,73. **HRMS (ESI-TOF)** *m/z* [M+H]⁺ para C₁₅H₁₁FN₃O calculado 268,088067 encontrado 268,088113. **IV** (KBr, cm⁻¹): 758,02; 821,68; 995,27; 1028,06; 1107,14; 1226,73; 1458,18; 1508,33; 1604,77; 2916,37; 3155,54.

4-(4-(trifluormetil)fenil)-3,4-diidrocromeno[3,4-d][1,2,3]triazol (5h): Sólido branco.



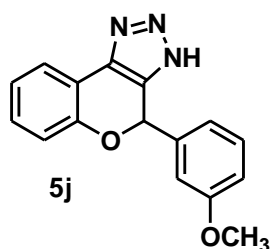
Rf:0,40 (hexano/acetato 8:2). (43,1mg, 0,14mmol). 68% de rendimento. Pf: 189-191°C. **RMN¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 11,99 (s, 1H), 7,78 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H); 7,65 – 7,59 (m, 4H); 7,34 – 7,29 (m, 1H); 7,12 – 7,07 (m, 2H); 6,65 (s, 1H). **RMN¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ: 153,27; 130,85; 127,34; 125,86; 123,52; 122,83; 117,89; 113,55; 75,31. **HRMS (ESI-TOF)** *m/z* [M+H]⁺ para C₁₆H₁₁F₃N₃O calculado 318,084873 encontrado 318,084850. **IV** (KBr, cm⁻¹): 759,95; 829,39; 1066,64; 1124,50; 1163,08; 1327,03; 1423,47; 1473,62; 1622,13; 3290,56.

3,4-diidro-4-(3,4-dimetoxifenil)cromeno[3,4-d][1,2,3]triazol (5i): Sólido branco.



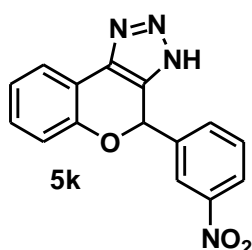
Rf:0,36 (hexano/acetato 8:2). (34,6mg, 0,11mmol). 56% de rendimento. **Pf:** 183-185°C. **RMN¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 11,92 (s, 1H); 7,78 (dd, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H); 7,31 – 7,27 (m, 1H); 7,11 – 7,03 (m, 2H); 7,01 – 6,95 (m, 2H); 6,87 – 6,84 (m, 1H); 6,52 (s, 1H); 3,86 (d, *J* = 10,5 Hz, 6H). **RMN¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ: 153,67; 149,71; 149,36; 142,51; 139,37; 131,03; 130,65; 123,40; 122,49; 120,09; 117,93; 115,94; 111,16; 110,49; 76,28; 56,03. **HRMS (ESI-TOF)** *m/z* [M+H]⁺ para C₁₇H₁₆N₃O₃ calculado 310,118618 encontrado 310,118373. **IV** (KBr, cm⁻¹): 748,38; 1024,20; 1139,93; 1228,66; 1265,30; 1465,90; 1516,05; 2937,59; 3284,77.

3,4-diidro-4-(3-metoxifenil)cromeno[3,4-d][1,2,3]triazol (5j): Sólido branco.



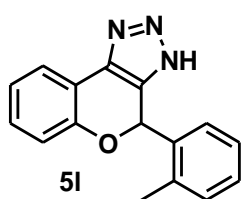
Rf:0,41 (hexano/acetato 8:2). (33,5mg, 0,12mmol). 60% de rendimento. **Pf:** 126-128°C. **RMN¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 12,76 (s, 1H); 7,78 (dd, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H); 7,31 – 7,25 (m, 2H); 7,08 – 7,00 (m, 4H); 6,86 (ddd, *J* = 8,3, 2,5, 0,9 Hz, 1H); 6,57 (s, 1H); 3,75 (s, 3H). **RMN¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ: 159,94; 153,54; 142,07; 140,16; 138,79; 130,68; 129,93; 123,42; 122,52; 119,42; 117,88; 115,70; 114,49; 112,73; 76,01; 55,37. **HRMS (ESI-TOF)** *m/z* [M+H]⁺ para C₁₆H₁₄N₃O₂ calculado 280,108053 encontrado 280,108310. **IV** (KBr, cm⁻¹): 754,17; 1029,99; 1161,15; 1211,30; 1267,23; 1458,18; 1489,05; 1598,99; 2918,30; 3155,54.

3,4-diidro-4-(3-nitrofenil)cromeno[3,4-d][1,2,3]triazol (5k): Sólido branco. **Rf:** 0,36



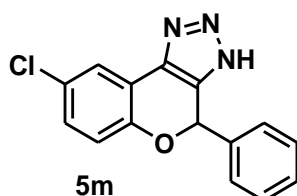
(hexano/acetato 8:2). (38,8mg, 0,13mmol). 66% de rendimento. **Pf:** 188-190°C. **RMN¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 12,38 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 8,21 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H); 7,89 – 7,74 (m, 2H); 7,57 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,36 – 7,29 (m, 1H); 7,15 – 7,07 (m, 2H); 6,69 (s, 1H). **RMN¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ: 152,89; 148,46; 141,17; 140,57; 138,77; 132,94; 130,85; 129,75; 123,68; 123,44; 122,92; 122,07; 117,78; 115,43; 74,69. **HRMS (ESI-TOF)** *m/z* [M+H]⁺ para C₁₅H₁₁N₄O₃ calculado 295,082567 encontrado 295,082575. **IV** (KBr, cm⁻¹): 731,02; 1031,92; 1105,21; 1217,08; 1352,10; 1527,62; 2862,36; 3408,22.

3,4-diidro-4-o-tolilcromeno[3,4-d][1,2,3]triazol (5l): Sólido branco. Rf: 0,30



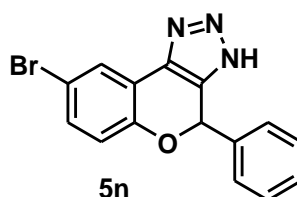
(hexano/acetato 8:2). (32,0 mg, 0,12mmol). 61% de rendimento. Pf: 155-157°C. **RMN¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 12,65 (s, 1H); 7,79 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H); 7,29 – 7,23 (m, 4H); 7,18 – 7,13 (m, 1H); 7,08 – 6,99 (m, 2H); 6,75 (s, 1H); 2,48 (s, 3H). **RMN¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ: 153,96; 142,07; 139,40; 136,67; 136,40; 131,15; 130,65; 129,14; 127,84; 126,34; 123,41; 122,43; 117,77; 115,77; 74,36; 19,50. **HRMS (ESI-TOF)** m/z [M+H]⁺ para C₁₆H₁₄N₃O calculado 264,113139 encontrado 264,112934. **IV** (KBr, cm⁻¹): 746,45; 997,20; 1111,00; 1213,23; 1458,18; 2897,08; 3153,61.

8-cloro-3,4-diidro-4-fenilcromeno[3,4-d][1,2,3]triazol (5m)^{27a}: Sólido branco. 62%



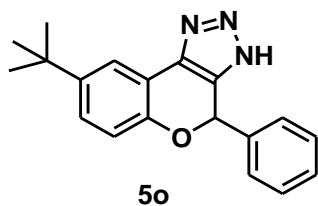
de rendimento. **RMN¹H** (400 MHz, DMSO) δ: 15,28 (s, 1H); 7,64 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 7,40 – 7,31 (m, 5H); 7,26 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 1H); 7,04 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 6,76 (s, 1H). **RMN¹³C** (101 MHz, DMSO) δ: 151,07; 138,61; 132,62; 130,68; 130,12; 129,35; 128,62; 128,47; 126,93; 125,94; 121,81; 119,11; 75,68.

8-bromo-3,4-diidro-4-fenilcromeno[3,4-d][1,2,3]triazol (5n): Sólido branco. Rf:



0,43 (hexano/acetato 8:2). (36,0 mg, 0,11mmol). 55% de rendimento. Pf: 162-164°C. **RMN¹H** (400 MHz, DMSO) δ: 15,35 (s, 1H); 7,79 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H); 7,43 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H); 7,41 – 7,33 (m, 5H); 7,02 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 6,82 (s, 1H). **RMN¹³C** (101 MHz, DMSO) δ: 151,62; 138,69; 132,49; 128,84; 128,69; 127,08; 124,73; 119,76; 113,61; 75,72. **HRMS (ESI-TOF)** m/z [M+H]⁺ para C₁₅H₁₁BrN₃O calculado 328,008001 encontrado 328,007910. **IV** (KBr, cm⁻¹): 696,30; 810,10; 995,27; 1122,57; 1211,30; 1458,18; 1489,05; 2910,58; 3149,76.

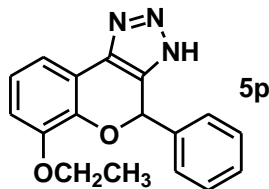
8-tert-butil-3,4-diidro-4-fenilcromeno[3,4-d][1,2,3]triazol (5o): Sólido branco. **Rf:**



0,42 (hexano/acetato 8:2). (39,0 mg, 0,13mmol). 64% de rendimento. Pf: 139-141°C. **RMN¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 13,33 (s, 1H); 7,89 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 7,51 – 7,46 (m, 2H); 7,39 – 7,32 (m, 4H); 7,02 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 6,59 (s, 1H); 1,35 (s, 9H). **RMN¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ: 151,43; 145,53; 142,38; 139,31; 138,82; 128,92; 128,83; 127,82;

127,21; 120,27; 117,32; 114,96; 76,10; 34,56; 31,56. **HRMS (ESI-TOF)** *m/z* [M+H]⁺ para C₁₉H₂₀N₃O calculado 306,160089 encontrado 306,159980. **IV** (KBr, cm⁻¹): 696,30; 827,46; 995,27; 1128,36; 1215,15; 1496,76; 2958,80; 3153,61.

6-etoxi-3,4-diidro-4-fenilcromeno[3,4-d][1,2,3]triazol (5p): Sólido branco. **Rf:**0,46



(hexano/acetato 8:2). (34,0mg, 0,12mmol). 58% de rendimento. Pf: 129-131°C. **RMN¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 11,96 (s, 1H); 7,49 – 7,44 (m, 2H); 7,39 – 7,28 (m, 4H); 7,01 – 6,96 (m, 1H); 6,92 (dd, *J* = 8,2, 1,5 Hz, 1H); 6,72 (s, 1H); 4,18 – 4,10 (m, 2H); 1,44 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **RMN¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ: 148,58; 142,99; 142,42; 138,72; 128,68; 128,64; 126,66;

122,42; 116,91; 115,49; 115,08; 75,70; 65,04; 15,00. **HRMS (ESI-TOF)** *m/z* [M+H]⁺ para C₁₇H₁₆N₃O₂ calculado 294,123703 encontrado 294,123579. **IV** (KBr, cm⁻¹): 694,37; 731,02; 983,70; 1045,42; 1271,09; 1452,40; 1589,34; 2980,02; 3284,77.

2.6 Referências Bibliográficas

- 1 MELO, J.O.F.; DONNICI, C.L.; AUGUSTI, R.; FERREIRA, V.F.; SOUZA, M.C.B.V.; FERREIRA, M.L.G. & CUNHA, A.C. "Heterociclos 1,2,3-triazólicos : Histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas". *Quím. Nova.* **29**, 569-579 (2006).
- 2 THOMAS, K.D.; ADHIKARI, A.V. & SHETTY, N. S. "Design, synthesis and antimicrobial activities of some new quinoline derivatives carrying 1,2,3-triazole moiety". *European Journal of Medicinal Chemistry.* **45**, 3803-3810 (2010).
- 3 QUAN, X-J.; REN, Z-H.; WANG, Y-Y. & GUAN, Z-H. "p-toluenesulfonic acid mediated 1,3-dipolar cycloaddition of nitroolefins with NaN_3 for synthesis of 4-Aryl-NH-1,2,3-triazoles". *Org. Lett.* **16**, 5728- 5731(2014).
- 4 SILVA, F.C.; SOUZA, M.C.B.V.; FRUGULHETTI, I.I.P.; CASTRO, H.C.C.; SOUZA, S.L.O.; SOUZA, T.M.L.; RODRIGUES, D.Q.; SOUZA, A.M.T.; ABREU, P.A.; PASSAMANI, F.; RODRIGUES, C.R. & FERREIRA, V.F. "Synthesis, HIV-RT inhibitory activity and SAR of 1-benzyl-1H -1,2,3-triazole derivatives of carbohydrates". *European Journal of Medicinal Chemistry.* **44**, 373-383 (2009).
- 5 ARAGÃO-LEONETI, V.; CAMPO, V.L.; GOMES, A.S.; FIELD, R.A. & CARVALHO, I. "Application of copper(I)-catalysed azide/alkyne cycloaddition (CuAAC) 'click chemistry' in carbohydrate drug and neoglycopolymer synthesis". *Tetrahedron.* **66**, 9475-9492 (2010).
- 6 LIMA, T.C.; SANTOS, A.D.C.; COSTA, D.T.M.; SOUZA, R.J.; BARISON, A.; STEINDEL, M. & BIAVATTI, M.W. "Chromenes from leaves of *Calea pinnatifida* and evaluation of their leishmanicidal activity". *Revista Brasileira de Farmacognosia.* **25**, 7-10 (2015).
- 7 PENELLA, F.W.; CHEN, S-F.; BEHRENS, J.D.L.; KALTENBACH, R.F. & SEITZ, S.P. "Phospholipase C inhibitors: A new class of cytotoxic agents". *J. Med. Chem.* **37**, 2232-2231 (1994).
- 8 HOUK, K. N.; SIMS, J.; DUKE, R. E.; Duke, STROZIER, R. W. & GEORGE, J.K. "Frontier molecular orbitals of 1,3- dipoles and dipolarophiles". *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 7287 (1973).
- 9 HOUK, K.N. "The frontier molecular orbital theory of cycloaddition reactions". *Acc. Chem. Res.* **8**, 361-369 (1975).
- 10 SUSTMANN, R. "Orbital energy control of cycloaddition reactivity". *Pure Appl. Chem.* **40**, 569 (1974).
- 11 HOUK, K. N.; SIMS, J.; WATTS, C.R. & LUSKUS, L.J. "The origin of reactivity, regioselectivity, and periselectivity in 1,3-dipolar cycloadditions". *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 7301 (1973).

12 HUISGEN, R. "The concerted nature of 1,3-dipolar cycloadditions and the question of diradical intermediates. *J. Org. Chem.* **41**, 414 (1976).

13 FREITAS, L.B.O.; RUELA, F.A.; PEREIRA, G.R.; ALVES, R.B.; FREITAS, R.P. & SANTOS, L.J. "A Reação "Click" na síntese de 1,2,3-triazóis: Aspectos químicos e aplicações". *Quim. Nova.* **34**, 1791-1804 (2011).

14 TORNOE, C.W.; CHRISTENSEN, C. & MELDAL, M. "Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-Triazoles by regiospecific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides". *J. Org. Chem.* **67**, 3057-3064 (2002).

15 ROSTOVTSEV, V.V.; GREEN, L.G.; FOKIN, V.V. & SHARPLESS, K.B. "A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective ligation of azides and terminal alkynes". *Angew. Chem. Int. Ed.* **41**, 2596-2599 (2002).

16 LUNDBERG, P.; HAWKER, C.J.; HULT, A. & MALKOCH, M. "Click assisted one-pot multi-step reactions in polymer science: Accelerated synthetic protocols". *Macromol. Rapid Commun.* **29**, 998-1015 (2008).

17 HIMO, F.; LOVELL, T.; HILGRAF, R.; ROSTOVTSEV, V.V.; NOODLEMAN, L.; SHARPLESS, K.B. & FOKIN, V.V. "Copper(I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates". *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 210-216, (2005).

18 WORRELL, B.T.; MALIK, J.A. & FOKIN, V.V. "Direct Evidence of a Dinuclear Copper Intermediate in Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions". *Science.* **340**, 459 (2013).

19 BOREN, B.C.; NARAYAN, S.; RASMUSSEN, L.K.; ZHANG, L.; ZHAO, H.; LIN, Z.; JIA, G. & FOKIN, V.V. "Ruthenium-catalyzed azide-alkyne cycloaddition: Scope and mechanism". *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 8923-8930 (2008).

20 LIMA, C.G.S.; ALI, A.; BERKEL, S.S.V.; WESTERMANN, B. & PAIXÃO, M.W. "Emerging approaches for the synthesis of triazoles: Beyond metal-catalyzed and strain-promoted azide-alkyne cycloaddition". *Chem. Commun.* **51**, 10784-10796 (2012).

21 LI, W.; DU, Z.; ZHANG, K. & WANG, J. "Organocatalytic 1,3-dipolar cycloaddition reaction of α,β -unsaturated ketones with azides through iminium catalysis". *Green. Chem.* **17**, 781-784 (2015).

22 (a) ZEFIROV, N. S.; HAPOVSKAYA, N. K. & KOLESNIKOVolesnikov, V. V. *Chem. Commun.* **1971**, 1001. (b) PIET, J. C.; Le, H. G.; CAILLEUX, P.; BENHAOUA, H. & CARRIE, R. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **105**, 33 (1996).

23 WANG, Y.-C.; XIE, Y.-Y.; QU, H.-E.; WANG, H.-S.; PAN, Y.-M. & HUANG, F.-P. J. Org. Chem. **79**, 4463 (2014).

24 CHEN, Y.; NIE, G.; SHAN, Q. Z.; LI, H. & HU, Q. Org. Lett. **17**, 1118-1121 (2015).

25 JIN, T.; KAMIJO, S. & YAMAMOTO, Y. "Copper-catalyzed synthesis of N-unsubstituted 1,2,3-triazoles from nonactivated terminal alkynes". Eur. J. Org. Chem. 3789-3791 (2004).

26 AMANTINI, D.; FRINGUELLI, F.; PIERMATTI, O.; PIZZO, F.; ZUNINO, E. & VACCARO, L. "Synthesis of 4-aryl-1 H-1,2,3-triazoles through TBAF-catalyzed [3+2] cycloaddition of 2-aryl-1-nitroethenes with TMSN₃ under solvent-free conditions". J. Org. Chem. **70**, 6526 -6529 (2005).

27 (a) HABIB, P. M.; RAJU, B. R.; KAVALA, V.; KUO, C.-W. & YAO, C. F. "Catalyst-free 1,3-dipolar cycloaddition of 3-nitrochromen with sodium azide: a facile method for the synthesis of 4-aryl-1,4-dihydrochromeno-[4,3-d][1,2,3]triazole derivatives". Tetrahedron. **65**, 5799 (2009). (b) WANG, T.; HU, X.-C.; HUANG, X.-J.; LI, X.-S. & XIE, J.-W. "Efficient Synthesis of Functionalized 1,2,3-Triazoles by Catalyst-Free 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitroalkenes with Sodium Azide". J. Braz. Chem. Soc. **23**, 1119 (2012).

28 QUAN, X.-J.; REN, Z.-H.; WANG, Y.-Y. & GUAN, Z.-H. "p-toluenesulfonic acid mediated 1,3-dipolar cycloaddition of nitroolefins with NaN₃ for synthesis of 4-aryl-NH-1,2,3-triazoles". Org. Lett. **16**, 5728– 5731 (2014).

29 PAPLAL, B.; NAGARAJU, S.; PALAKOLLU, V.; KANVAH, S.; KUMAR, B.V. & KASHINATH, D. "Synthesis of functionalized 1,2,3-triazoles using Bi₂WO₆ nanoparticles as efficient and reusable heterogeneous catalyst in aqueous medium". RSC Adv. **5**, 57842–57846 (2015).

30 LI, D.; LIU, L.; TIAN, Y.; AI, Y.; TANG, Z. & SUN, H.-B. "A flow strategy for the rapid, safe and scalable synthesis of N-H 1, 2, 3-triazoles via acetic acid mediated cycloaddition between nitroalkene and NaN₃". **73**, 3959–3965 (2017).

31 YAN, M.-C.; JANG, Y.-J. & YAO, C.-F. "An easy and efficient method for the synthesis of 2,2-dialkyl-3-nitrochromene". Tetrahedron Letters. **42**, 2717–2721(2001).

32 VARMA, R.S.; KADKHODAYAN, M. & KABALKA, G.W. "The synthesis of 2-naphthyl-3-nitro-2H-1-benzopyrans". Synthesis. **6**, 486-488 (1986).

33 BALLINI, R.; BOSICA, G.; FIORINI, D. & PALMIERI, A. "Neutral alumina catalysed synthesis of 3-nitro-1,2-dihydroquinolines and 3-nitrochromenes, under solvent-free conditions, via tandem process". Green Chem. **7**, 825–827 (2005).

-
- 34 WANG, P-A.; ZHANG, D-X.; & LIU, X-Y. "Facile access to 2-aryl-3-nitro-2H -chromenes and 2,3,4-trisubstituted chromanes". *Arkivoc.* 408-419 (2014).
- 35 SILVA, F.M.; LACERDA, P.S.B. & JUNIOR, J.J." Desenvolvimento sustentável e Química Verde". *Quim. Nova.* **28**, 103-110 (2005).
- 36 COLLINS, T. "Toward sustainable chemistry". *Science.* **291**, 48-49 (2001).
- 37 COLLINS, T.J. "Introducing Green Chemistry in Teaching and Research". *J. Chem. Educ.* **72**, 965 (1995).
- 38 LENARDÃO, E.J.; FREITAG, R.A.; DABDOUB, M.J.; BATISTA, A.C.F. & SILVEIRA, C.C. "Green Chemistry- Os 12 princípios da Química Verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa". *Quim. Nova.* **26**, 123-129 (2003).
- 39 SANSEVERINO, A.M. "Micro-ondas em síntese orgânica". *Quim. Nova.* **25**, 660-667 (2002).
- 40 ZLOTORZYNSKI, A. "The application of microwave radiation to analytical and environmental chemistry". *Crit. Rev. Anal. Chem.* **25**, 43 (1995).
- 41 KAPPE, C.O. "Controlled microwave heating in modern organic synthesis". *Angew. Chem. Int. Ed.* **43**, 6250–6284 (2004).
- 42 SOUZA, R.O.M.A. & MIRANDA, L.S.M. "Irradiação de micro-ondas aplicada à síntese orgânica: Uma história de sucesso no Brasil". *Quim. Nova.* **34**, 497, (2011).
- 43 CORRÊA, A.G & ZUIN, V.G. "Química Verde: fundamentos e aplicações". 1ª Ed. São Carlos:EdUFSCar, 2012. p72.
- 44 HOZ, A.L.; DÍAZ-ORTIZ, A. & MORENO, A. "Microwaves in organic synthesis. Thermal and non-thermal microwave effects". *Chem. Soc. Ver.* **34**, 164–178 (2005).
- 45 LANGA, F.; CRUZ, P.L.; HOZ, A.L.; DÍAZ-ORTIZ, A. & DÍEZ-BARRA, E. "Microwave irradiation: more than just a method for accelerating reactions". *Contemporary Organic Synthesis.* **4**, 373-386 (1997).
- 46 KAPPE, C.O.; PIEBER, B. & DALLINGER, D. "Microwave effects in organic synthesis : Myth or reality?". *Angew. Chem. Int. Ed.* **52**, 1088–1094 (2013).
- 47 MISHRA, A.; VATS, T. & CLARK, J.H. "Cap 1 Microwave Radiations: Theory and Instrumentation". *Microwave-Assisted Polymerization.* RSC. 2015. p1-18.
- 48 DICKERSON, T.J.; REED, N.N. & JANDA, K.D." Soluble Polymers as Scaffolds for Recoverable Catalysts and Reagents". *Chem. Rev.* **102**, 3325–3344 (2002).
- 49 ANDRADE, C.K.Z. & ALVES, L.M. "Environmentally benign solvents in organic synthesis: Current topics". *Curr. Org. Chem.* **9**, 195-218 (2005).

-
- 50 FEU, K.S.; TORRE, A.F.; SILVA, S.; MORAES JUNIOR, M.A.F.; CORRÊA, A.G. & PAIXÃO, M.W. "Polyethylene glycol (PEG) as a reusable solvent medium for asymmetric organocatalytic Michael Addition. Application to the synthesis of bioactive compounds". *Green Chem.* **16**, 3169-3174 (2014).
- 51 CHEN, J.; SPEAR, S.K.; HUDDLESTON, J.G. & ROGERS, R.D. "Polyethylene glycol and solutions of polyethylene glycol as green reaction media". *Green. Chem.* **7**, 64–82 (2005).
- 52 LIN, W.O. & BRITO NETO, J.T.X. "Agentes complexantes: Podante, coronante e criptante classificação e nomenclatura". *Quím. Nova.* **21**, 630 (1998).
- 53 HAYASHI, Y. "Pot economy and one-pot synthesis". *Chem. Sci.* **7**, 866-880 (2016).
- 54 PELLISSIER, H. "Asymmetric domino reactions. Part A: Reactions based on the use of chiral auxiliaries". *Tetrahedron.* **62**, 1619–1665 (2006).
- 55 MARQUES, M.V.; BISOL, T.B. & SÁ, M.M. "Reações multicomponentes de Biginelli e de Mannich nas aulas de química orgânica experimental. Uma abordagem didática de conceitos da Química Verde". *Quim. Nova.* **35**, 1696-1699 (2012).
- 56 TIETZE, L.F. & BEIFUSS, U. "Sequential transformations in organic chemistry: A synthetic strategy with a future". *Angew. Chmi. Inr. Ed. Enzl.* **32**, 132–133 (1993).
- 57 FRISCOURT, F. & BOONS, G-J. "One-Pot three-step synthesis of 1,2,3-triazoles by copper-catalyzed cycloaddition of azides with alkynes formed by a Sonogashira cross-coupling and desilylation". *Org. Lett.* **12**, 4936-4939 (2010).
- 58 THOMAS, J.; PAREKH, N. & DEHAEN, W. "A Metal-Free Three-Component Reaction for the Regioselective Synthesis of 1,4,5-Trisubstituted 1,2,3-Triazoles". *Ang. Chem., Int. Ed.* **126**, 10319 (2014).
- 59 SENGUPTA, S; DUAN, H.; LU, W.; PETERSEN, L. & Shi. X. "One Step Cascade Synthesis of 4,5-Disubstituted-1,2,3-(NH)-Triazoles". *Org. Lett.* **10**, 1493 (2008).
- 60 Wu, L.; Wang, X.; Chen, Y.; Huang, Q.; Lin, Q.; Wu, M. "4-Aryl-NH-1,2,3-Triazoles via Multicomponent Reaction of Aldehydes, Nitroalkanes, and Sodium Azide". *Synlett.* **27**, 437 (2016).
- 61 LIU, L.; AI, Y.; LI, D.; QI, L.; ZHOU, J.; TANG, Z.; SHAO, Z.; LIANG, Q. & SUN, H-B. "Recyclable Acid-Base Bifunctional Core-Shell-Shell Nanosphere Catalyzed Synthesis of 5-Aryl-NH-1,2,3-triazoles via "One-Pot" Cyclization of Aldehyde, Nitromethane and NaN_3 ". DOI: 10.1002/cctc.201700401 (2017).
- 62 FERREIRA, V. F.; DA ROCHA, D. R. & DA SILVA, F. C. "Química Verde, economia sustentável e qualidade de vida". *Rev. Virtual Quim.* **6**, 85-111 (2014).
- 63 FURNISS, B.S.; HANNAFORD, A.J.; SMITH, P.W.G. & TATCHELL, A.R. Vogel's "Practical organic chemistry". 5^a Ed. New York: Longman scientific & technical, 1989, p1035-1036.

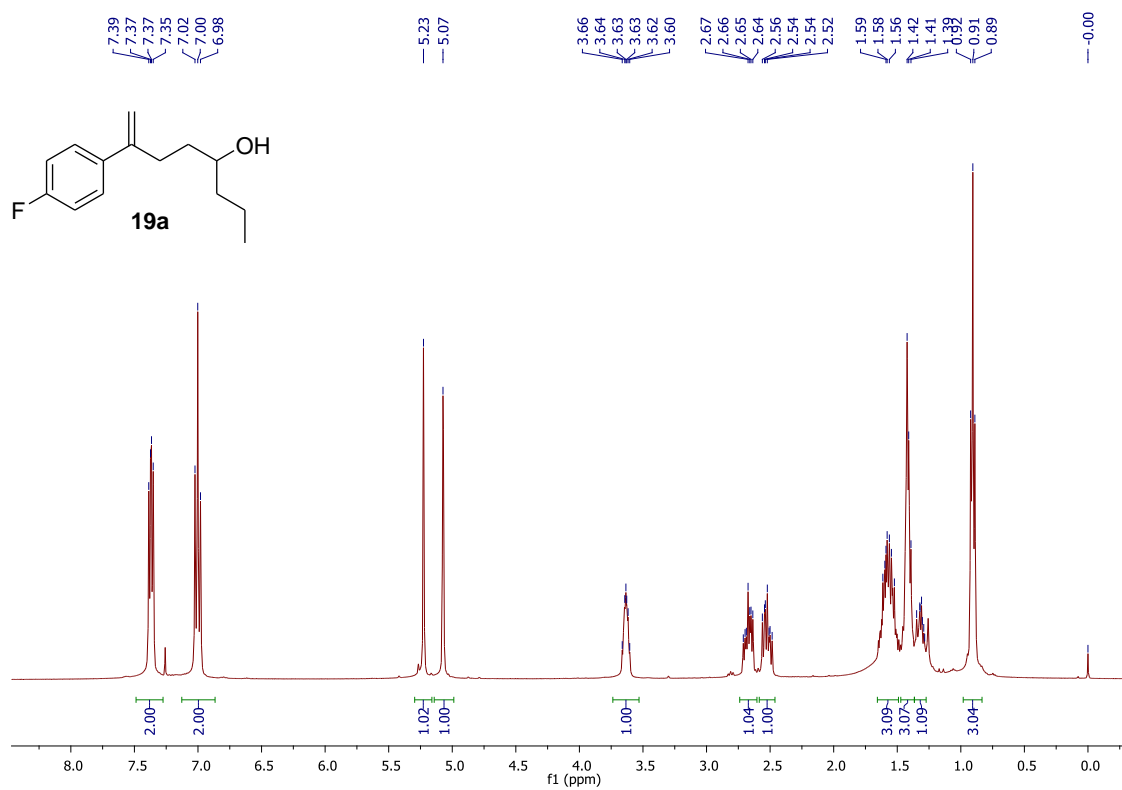
64 QUICLET-SIRE, B. & ZARD, S.Z. "The synthesis of 1,2,3-triazoles from nitroalkenes – Revisited". *Synthesis*. **19**, 3319–3326 (2005).

65 WANG,T.; HU, X-C.; HUANG, X-J.; LI, X-S. & XIE, J-W. "Efficient synthesis of functionalized 1,2,3-Triazoles by catalyst-free 1,3-dipolar cycloaddition of nitroalkenes with sodium azide". *J. Braz. Chem. Soc.* **23**, 1119-1123 (2012).

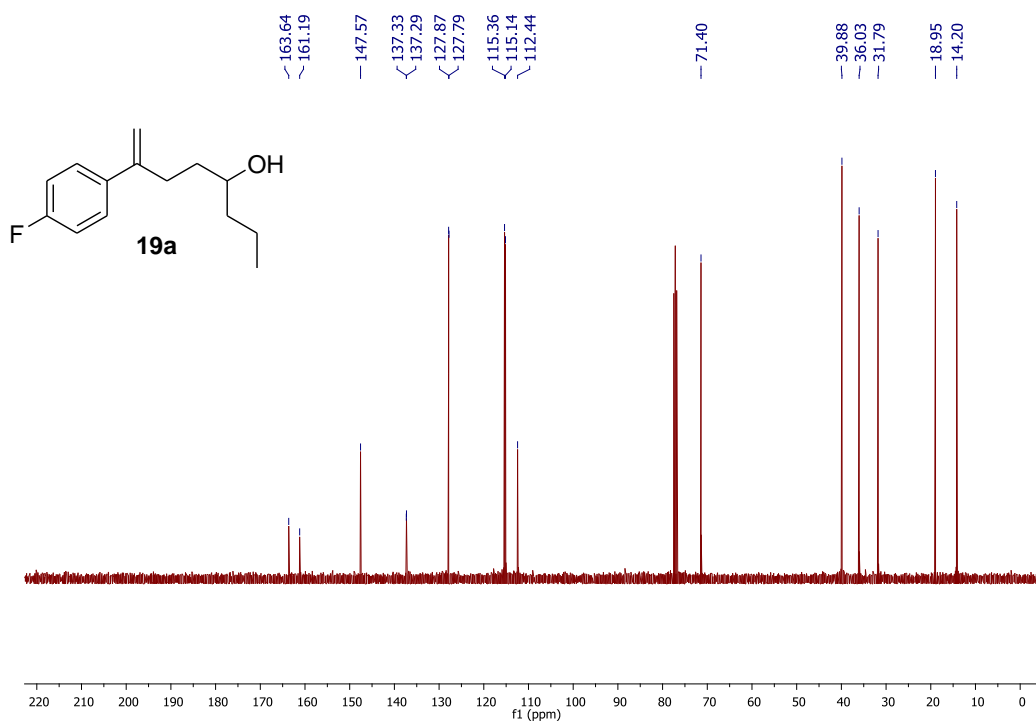
66 CHEN, H.; HAN, X.; QIN, N.; WEI, L.; YANG, Y.; RAO, L.; CHI, B.; FENG, L.; REN, Y. & WAN, J. "Synthesis and biological evaluation of novel inhibitors against 1,3,8-trihydroxynaphthalene reductase from *Magnaporthe grisea*". *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **24**, 1225–1230 (2016).

67 ROKADE, B.V. & PRABHU, K.R. "Synthesis of substituted nitroolefins: A copper catalyzed nitrodecarboxylation of unsaturated carboxylic acids". *Org. Biomol. Chem.* **11**, 6713-6716 (2013).

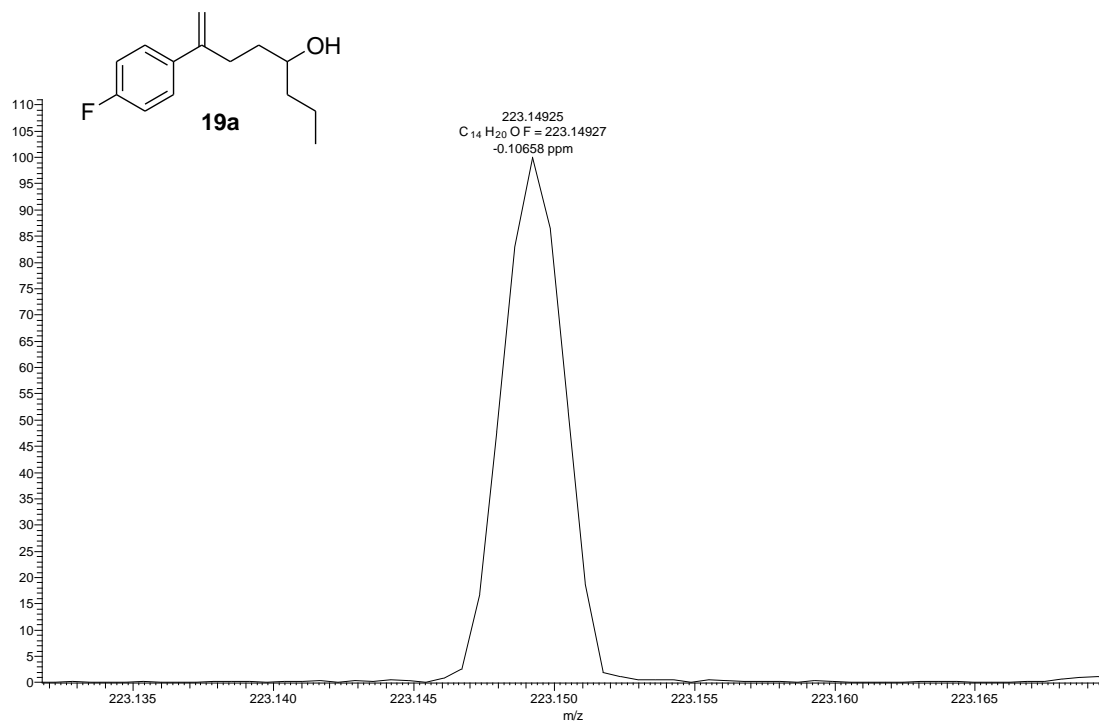
ANEXOS



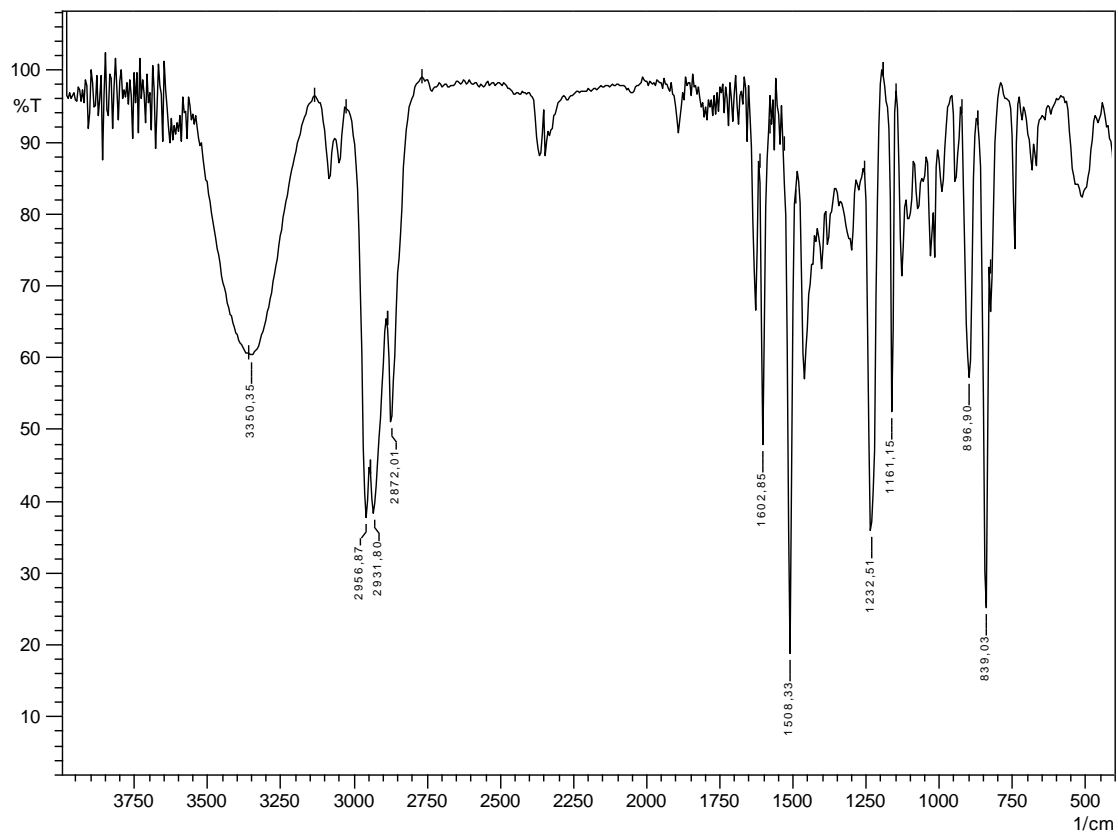
RMN¹H de **19a** (400 MHz, CDCl₃).



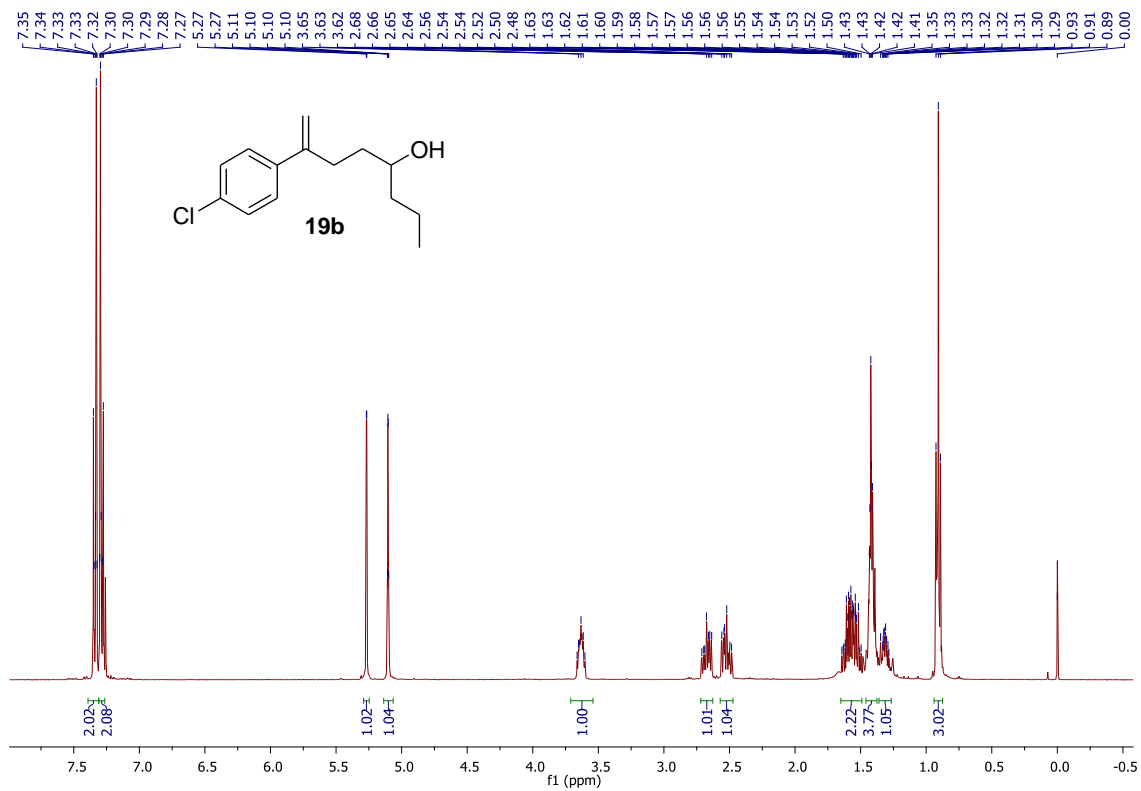
RMN¹³C de **19a** (100 MHz, CDCl₃).



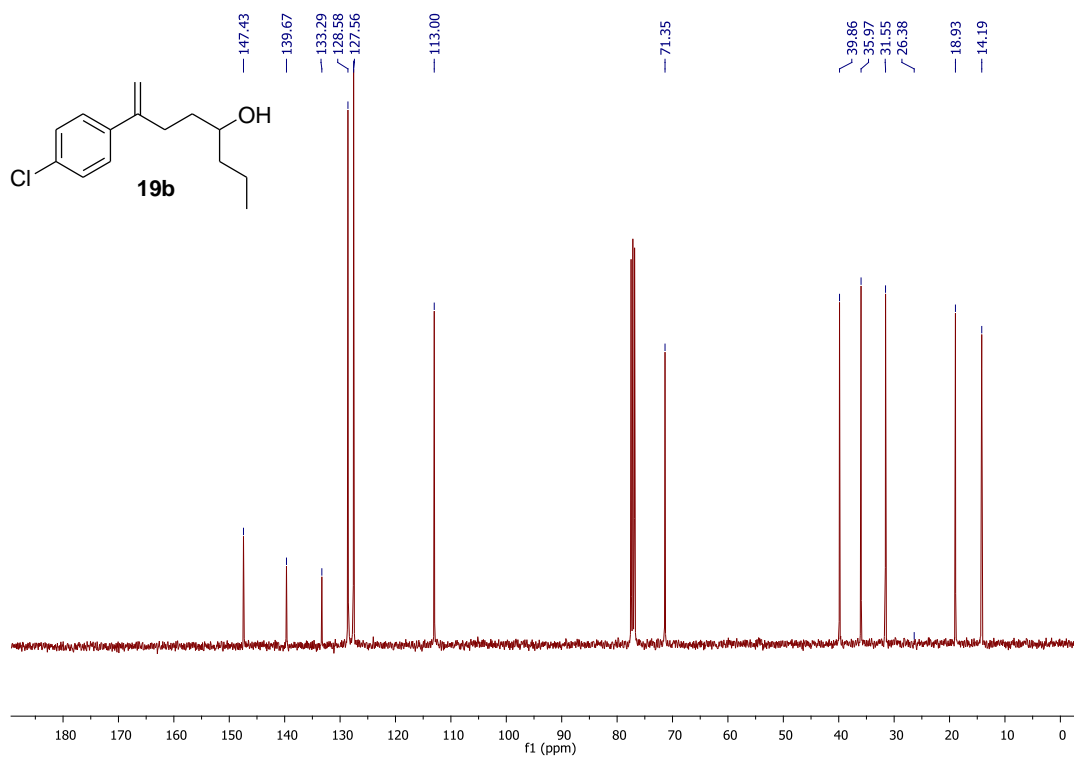
HRMS (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$ para $C_{14}H_{20}OF$ de **19a**.



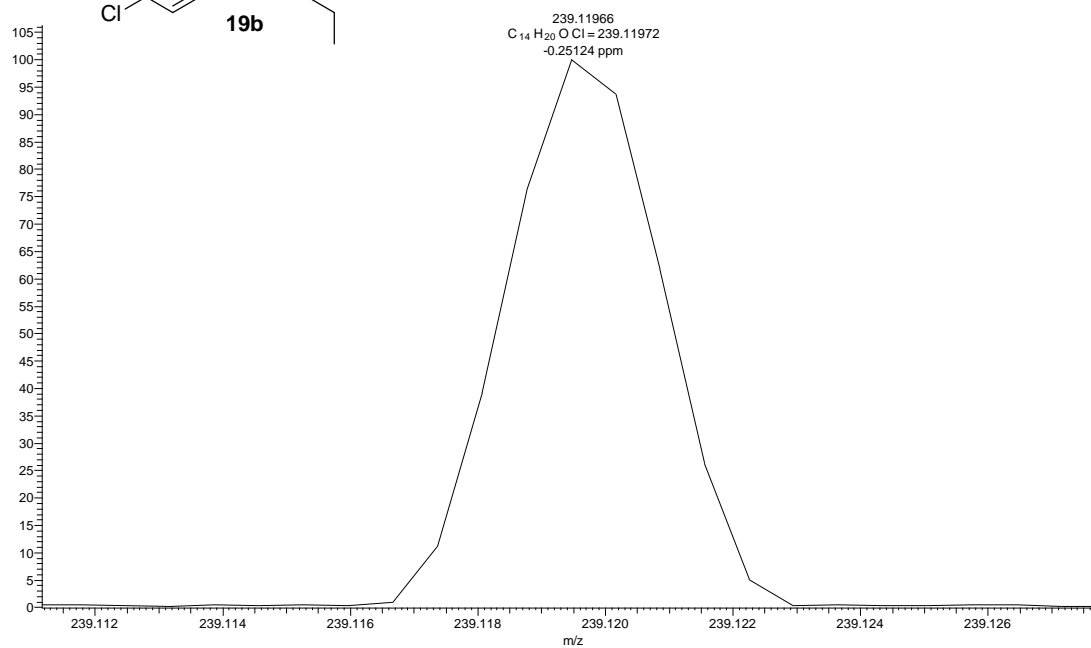
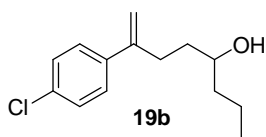
IV (filme) de **19a**.



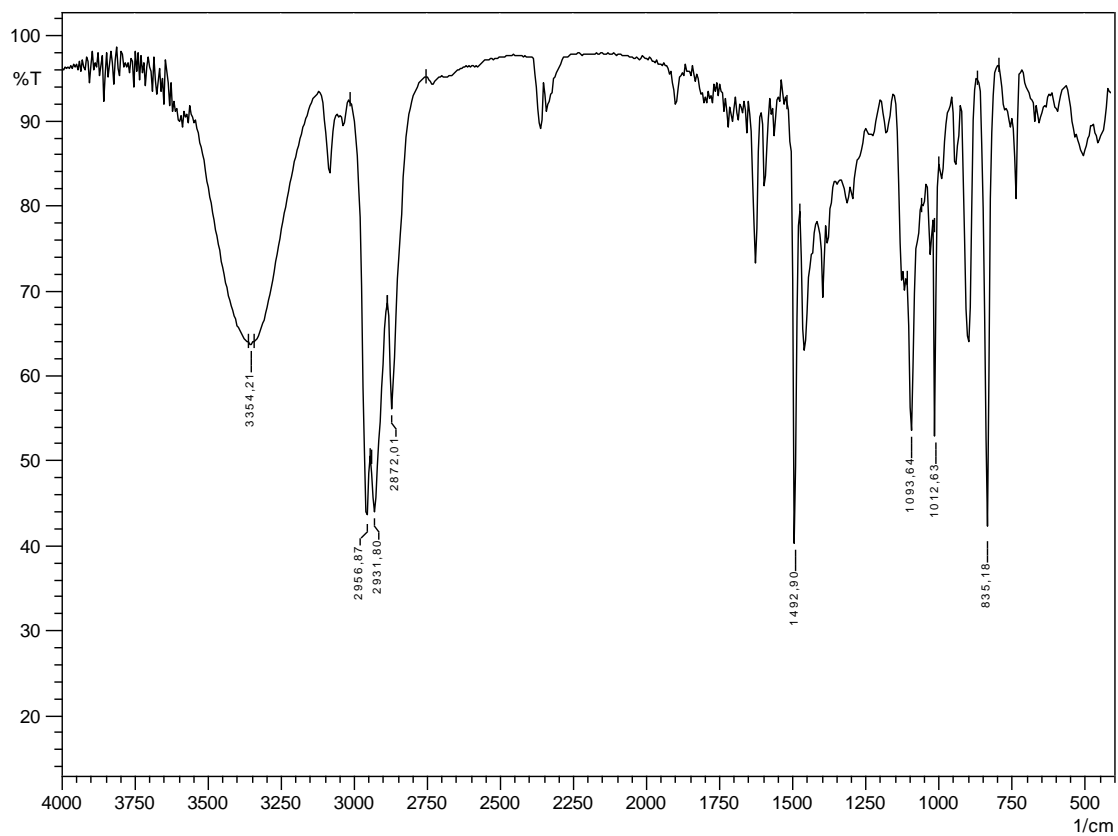
RMN¹H de **19b** (400 MHz, CDCl₃).



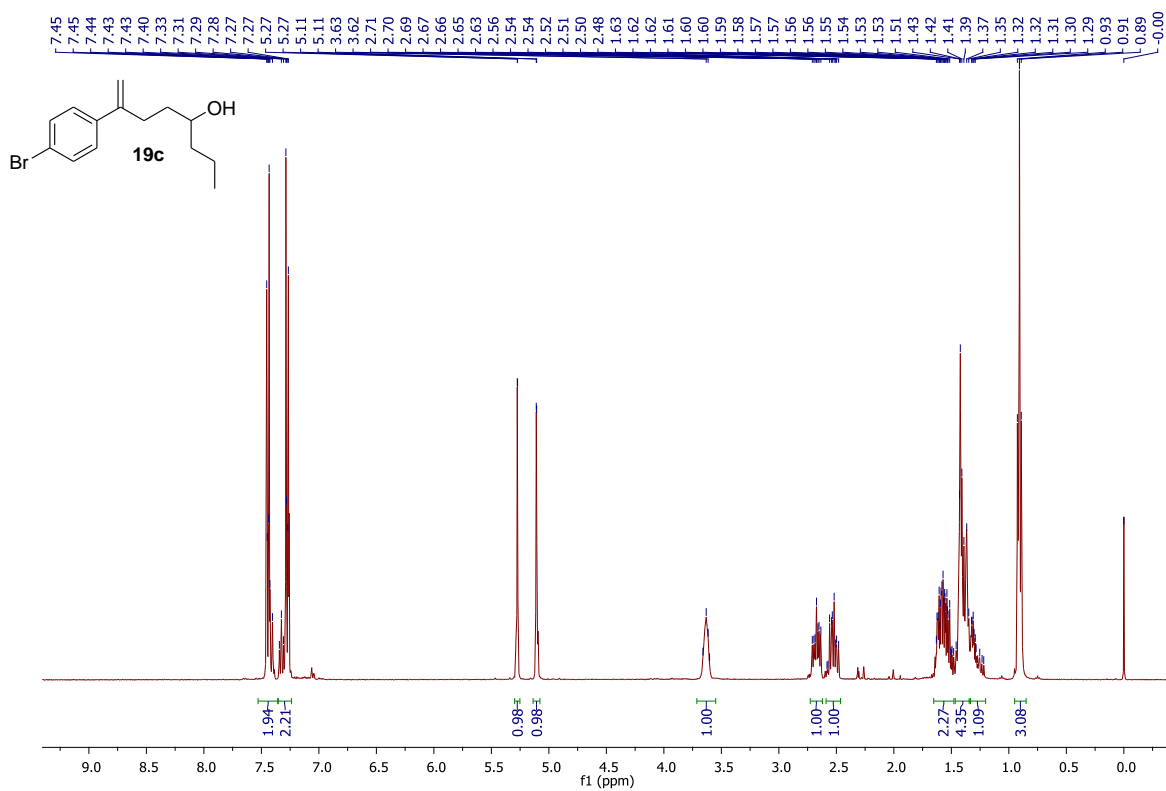
RMN¹³C de **19b** (100 MHz, CDCl₃).



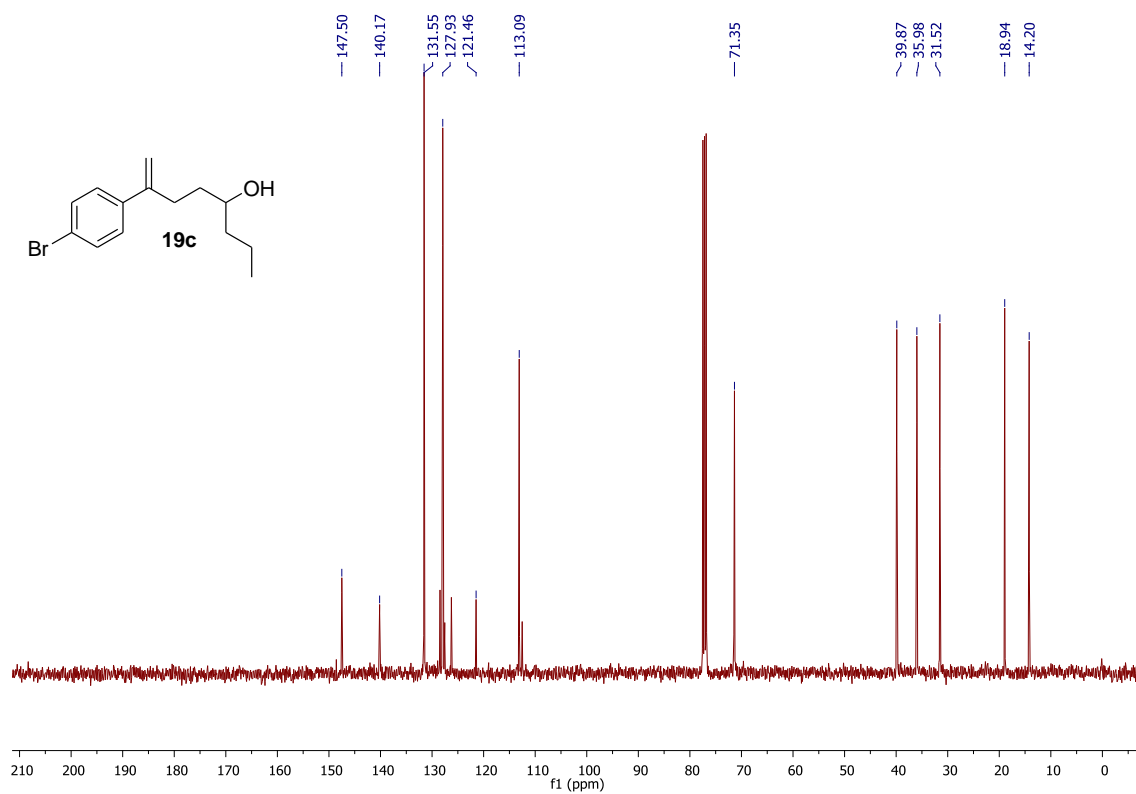
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₁₄H₂₀OCl de **19b**.



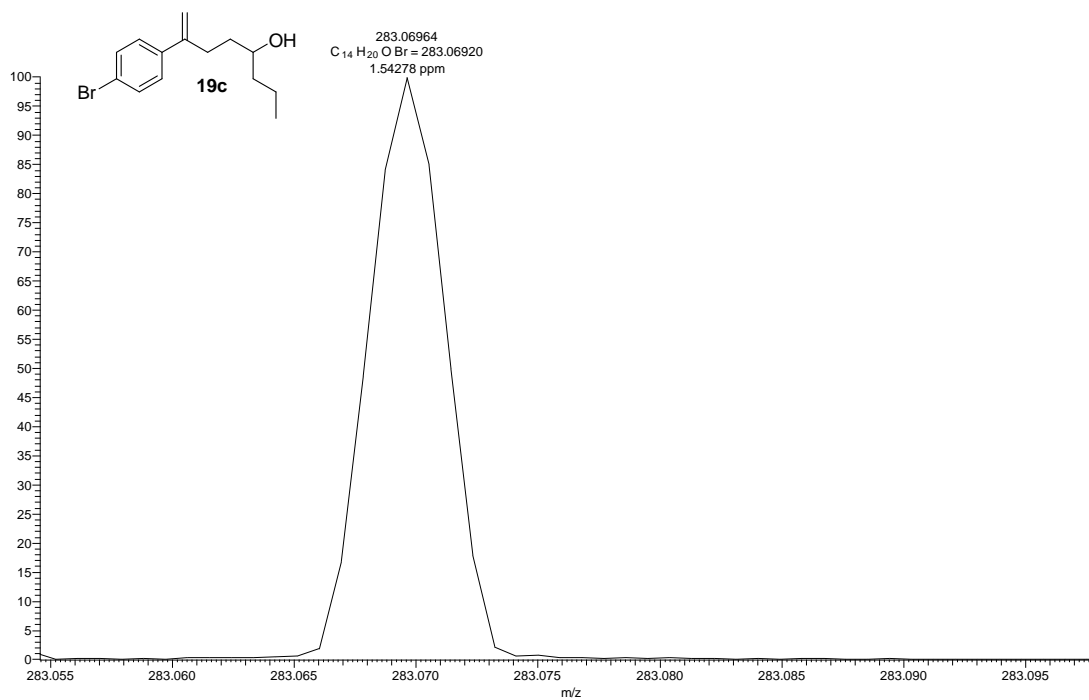
IV (filme) de **19b**.



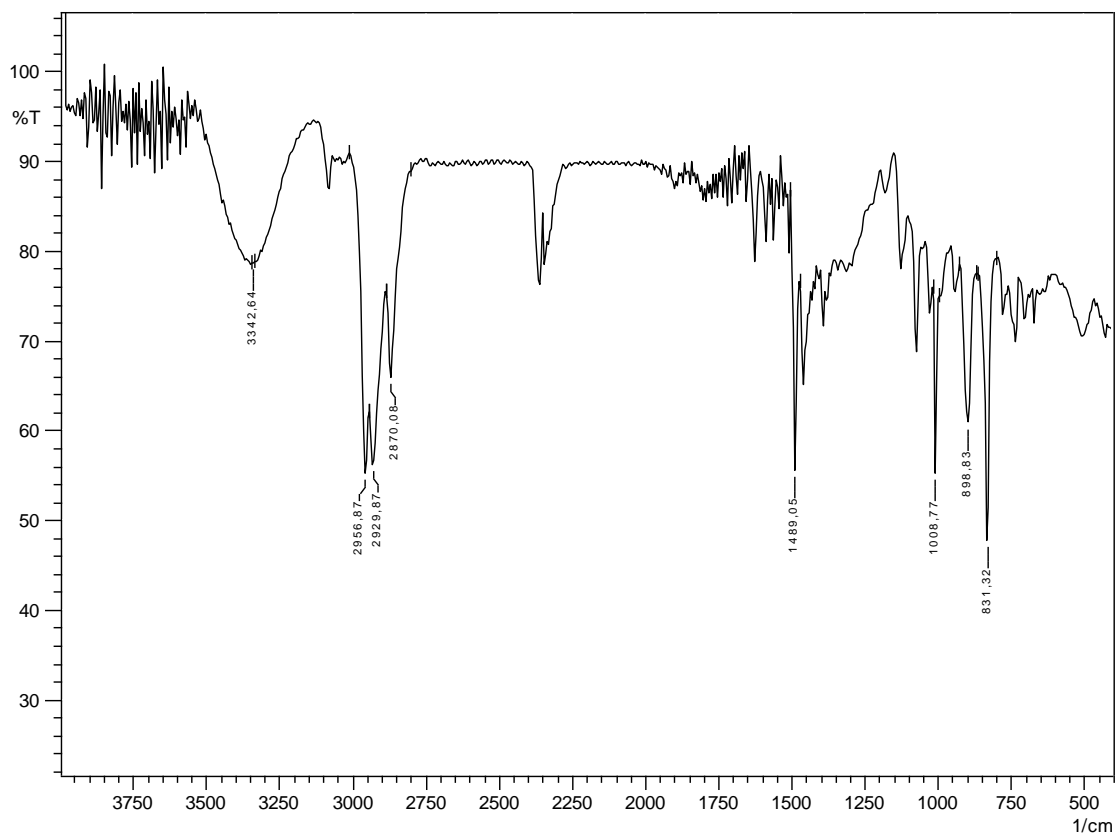
RMN¹H de **19c** (400 MHz, CDCl₃).



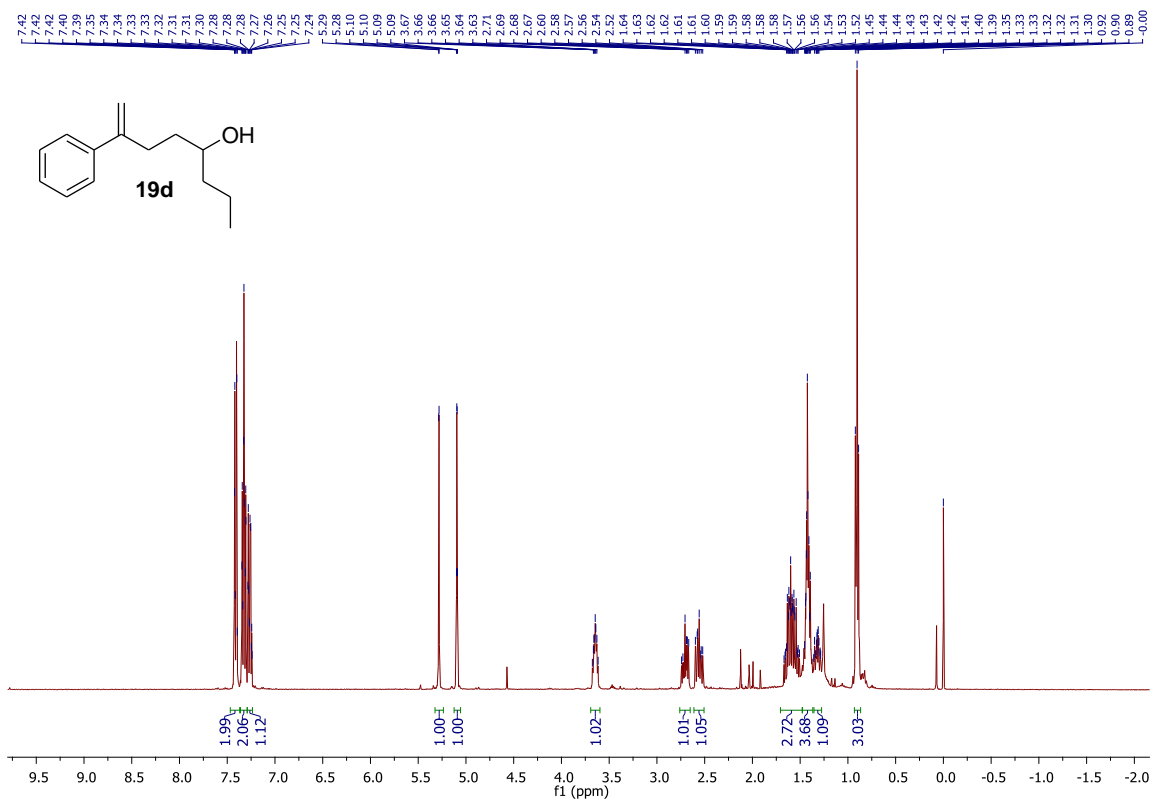
RMN¹³C de **19c** (100 MHz, CDCl₃).



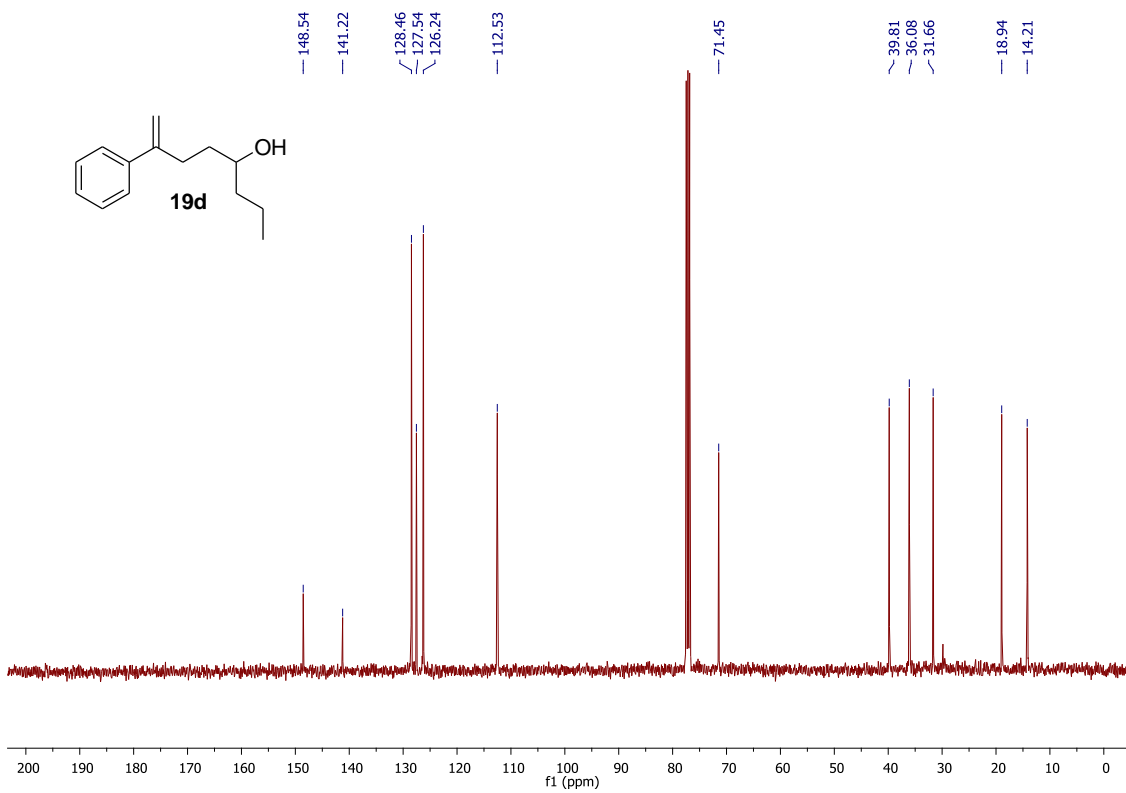
HRMS (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$ para $C_{14}H_{20}OBr$ de **19c**.



IV (filme) de **19c**.

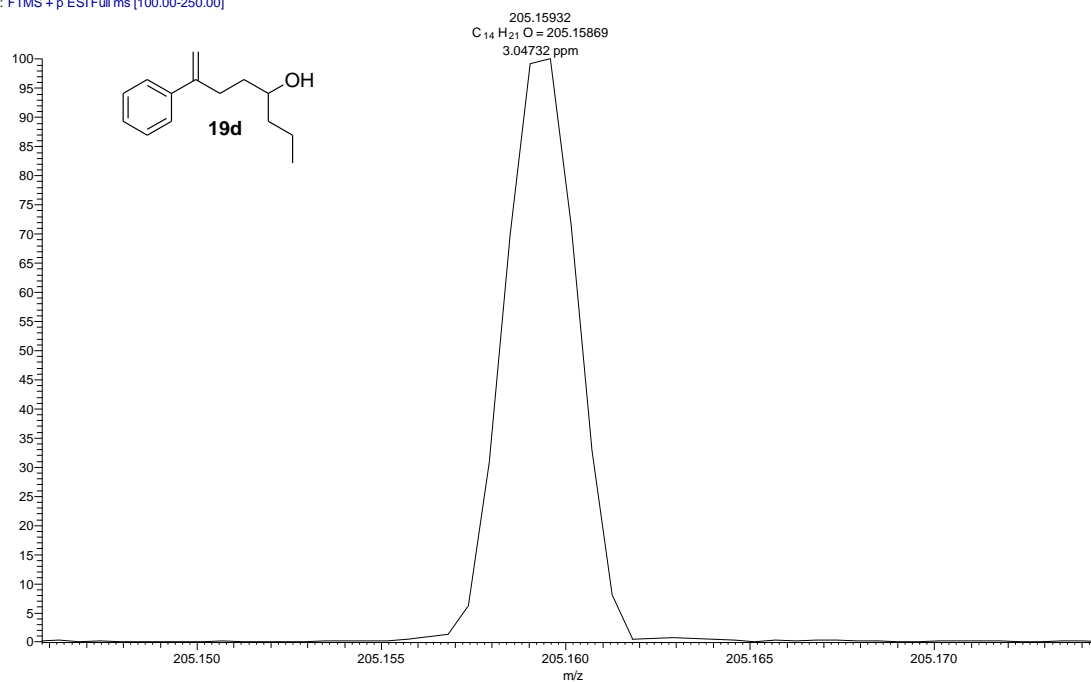


RMN¹H de **19d** (400 MHz, CDCl₃).

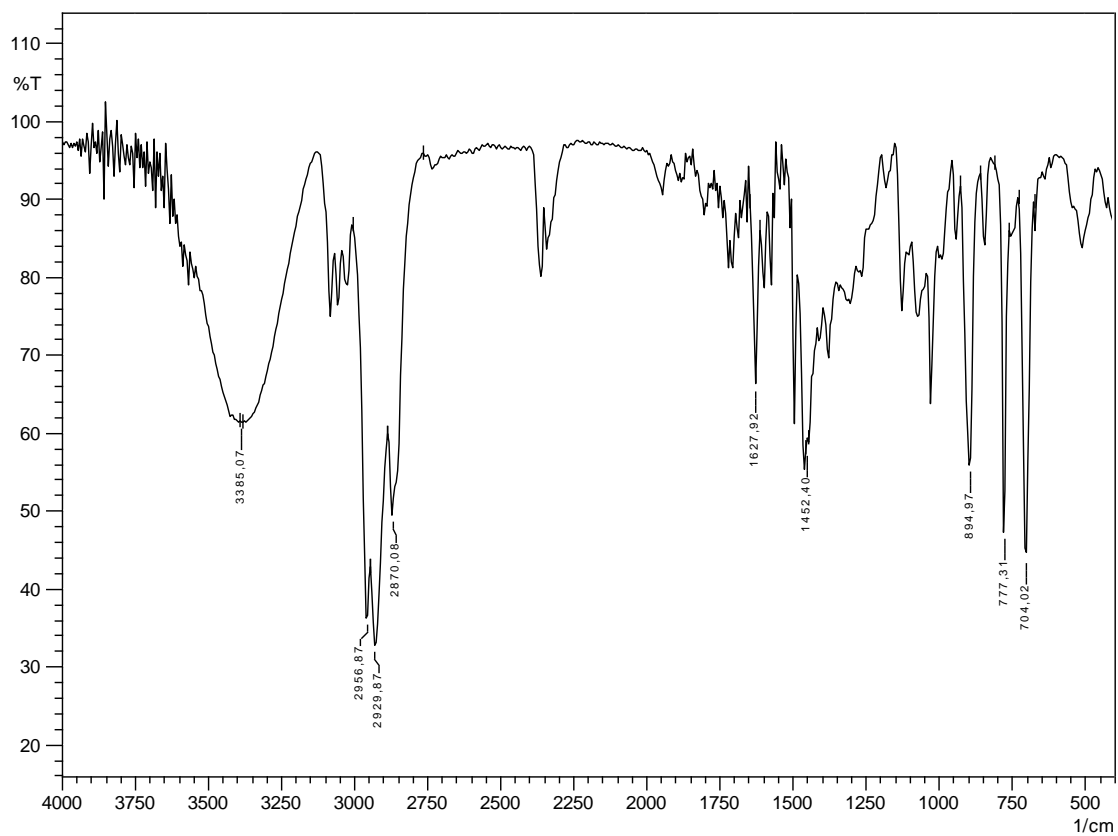


RMN¹³C de **19d** (100 MHz, CDCl₃).

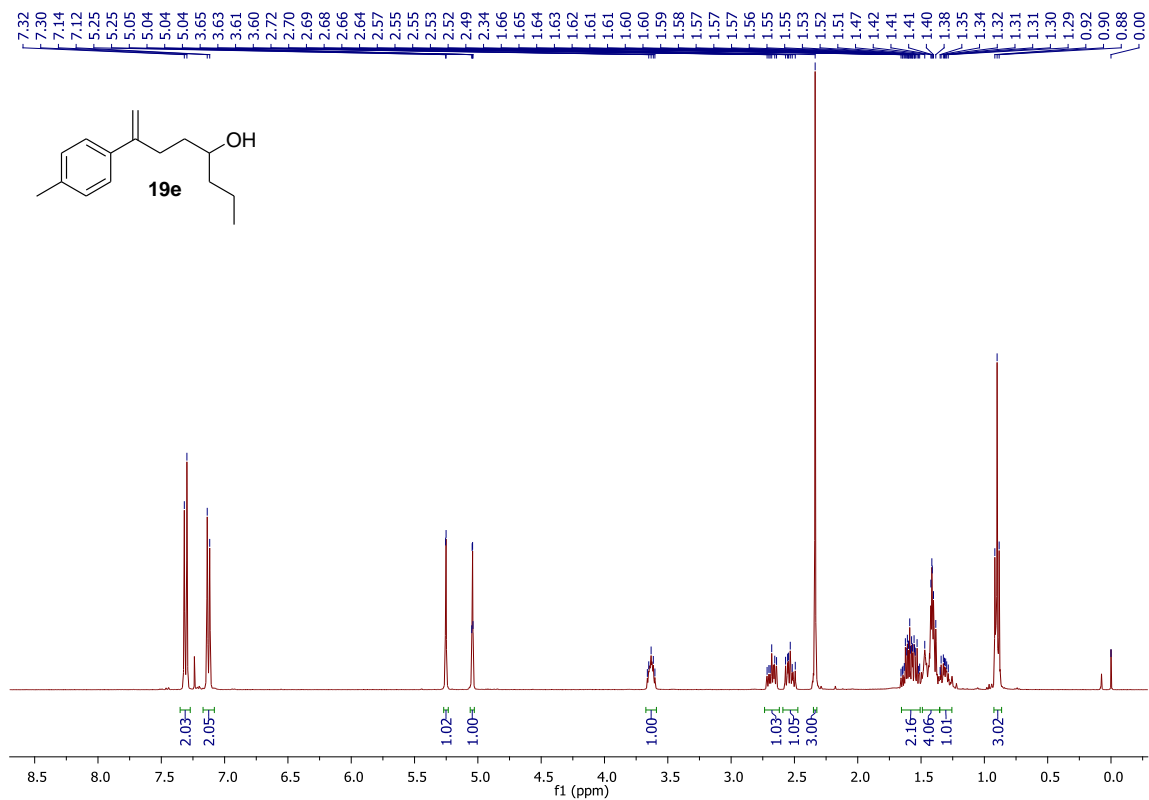
Mateus_60_Mateus_60 #1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 7.86E4
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-250.00]



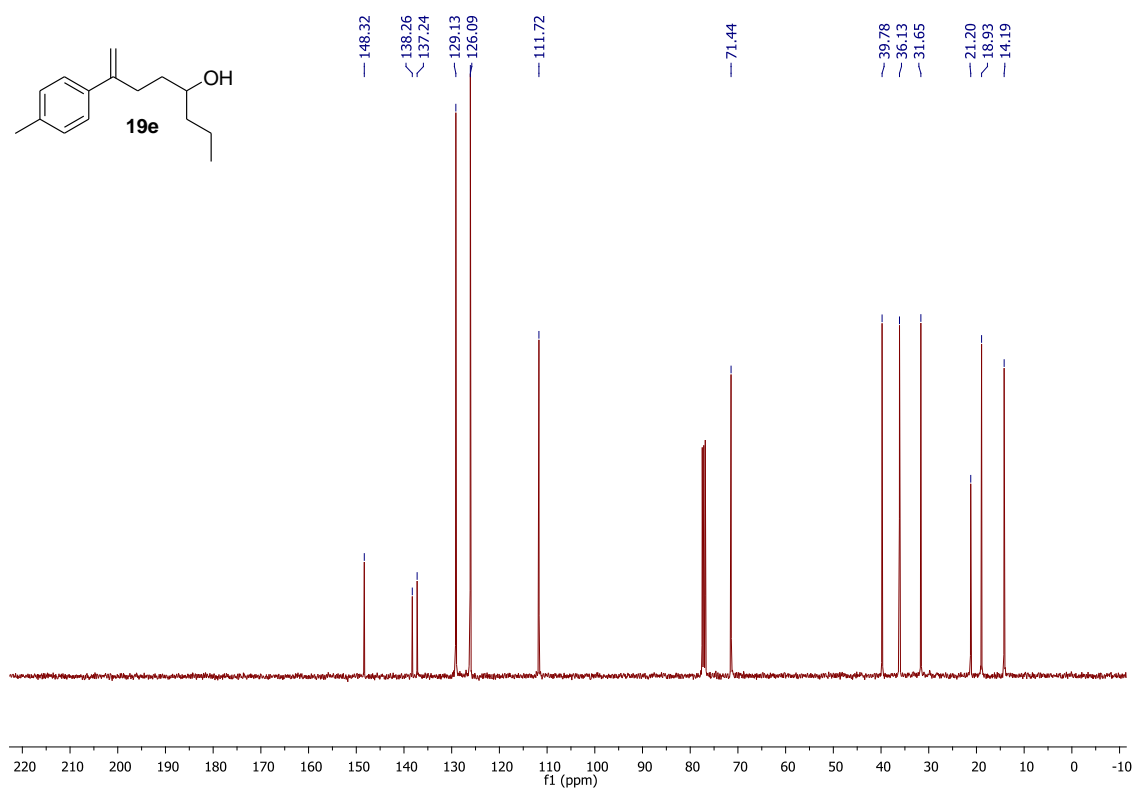
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₁₄H₂₁O de **19d**.



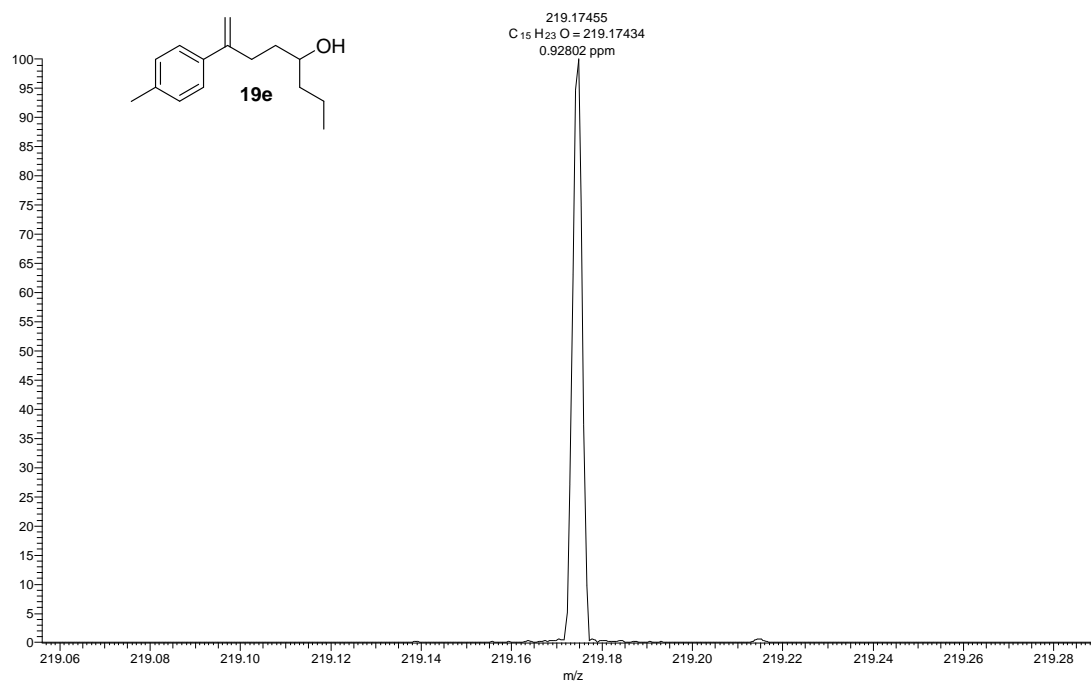
IV (filme) de **19d**.



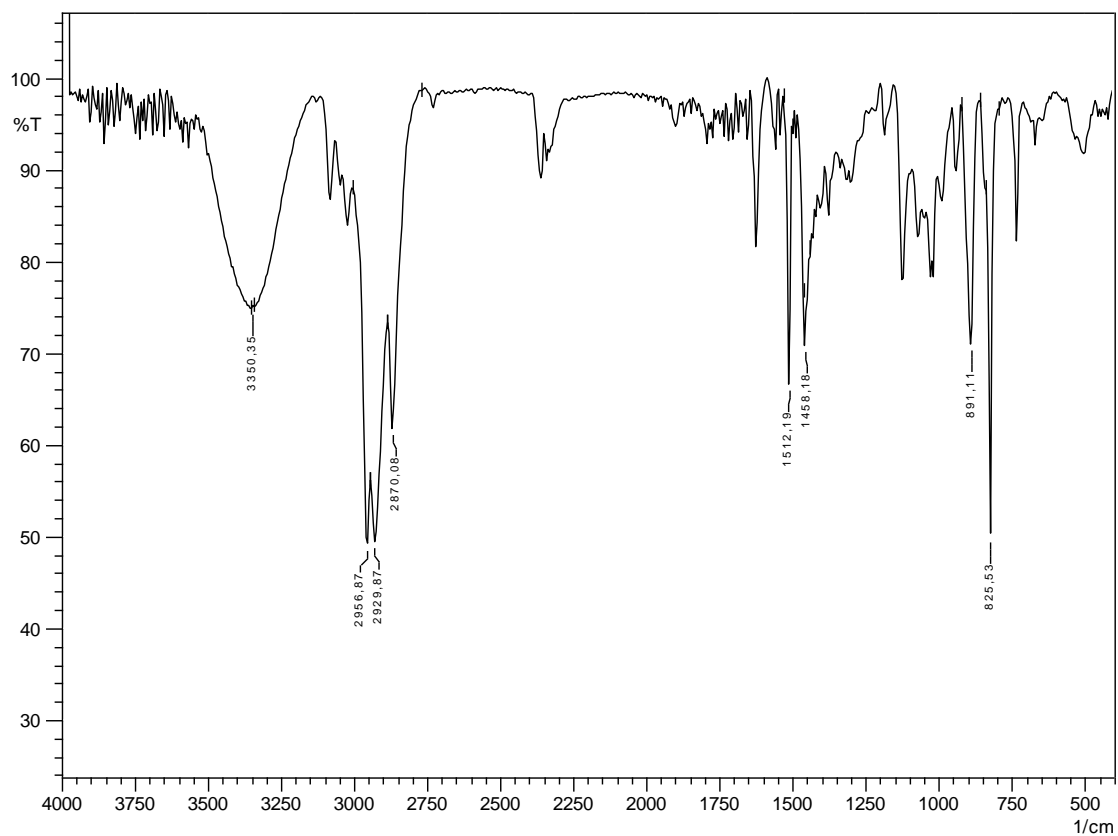
RMN¹H de **19e** (400 MHz, CDCl₃).



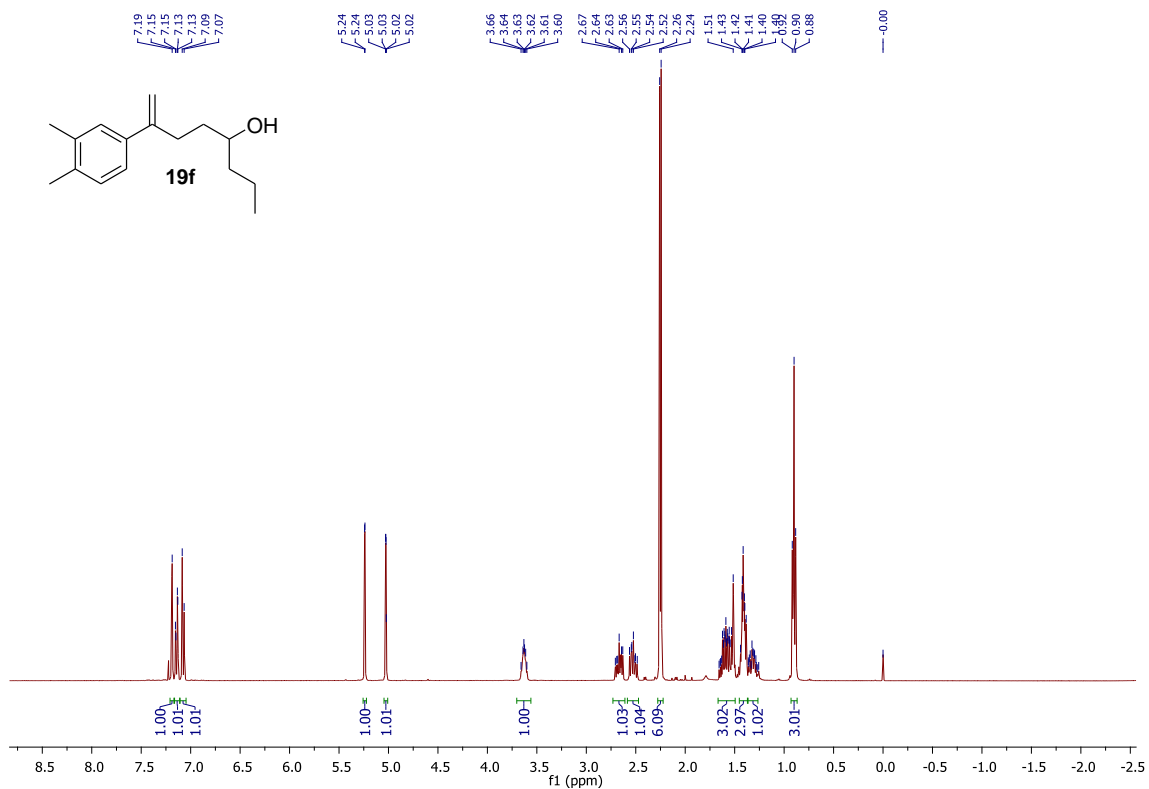
RMN¹³C de **19e** (100 MHz, CDCl₃).



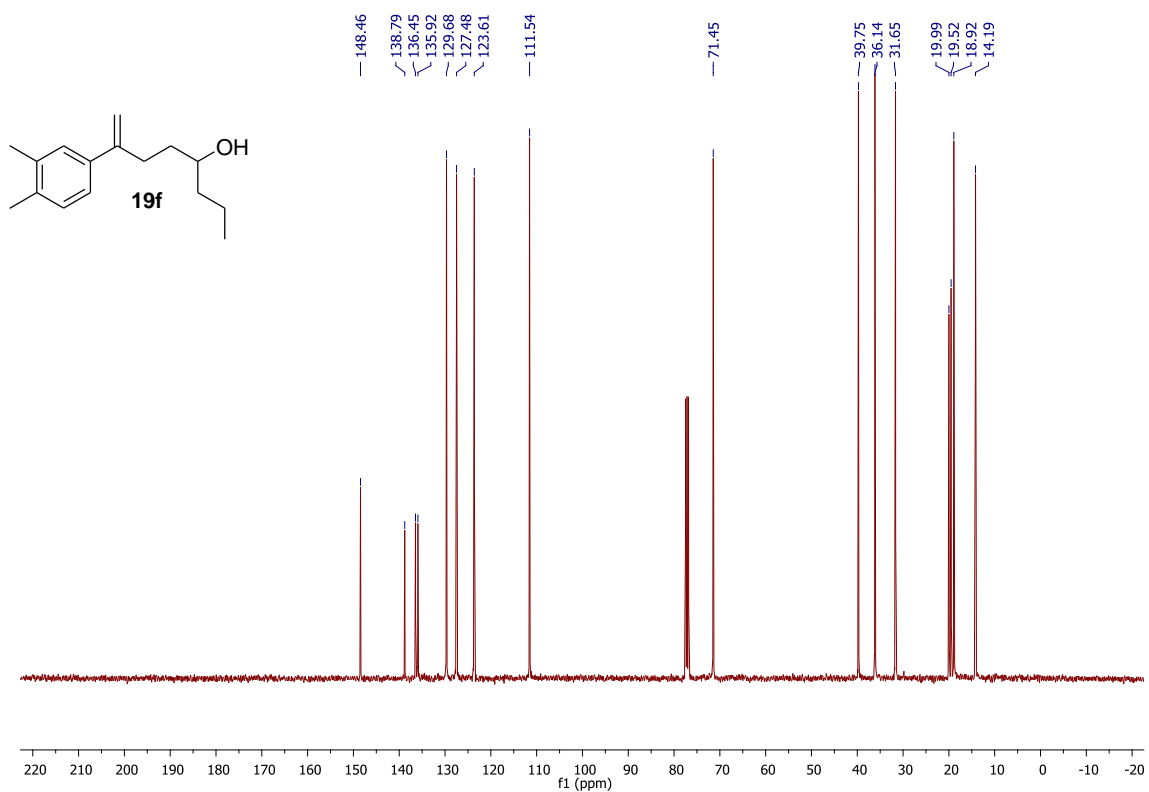
HRMS (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$ para $C_{15}H_{23}O$ de **19e**.



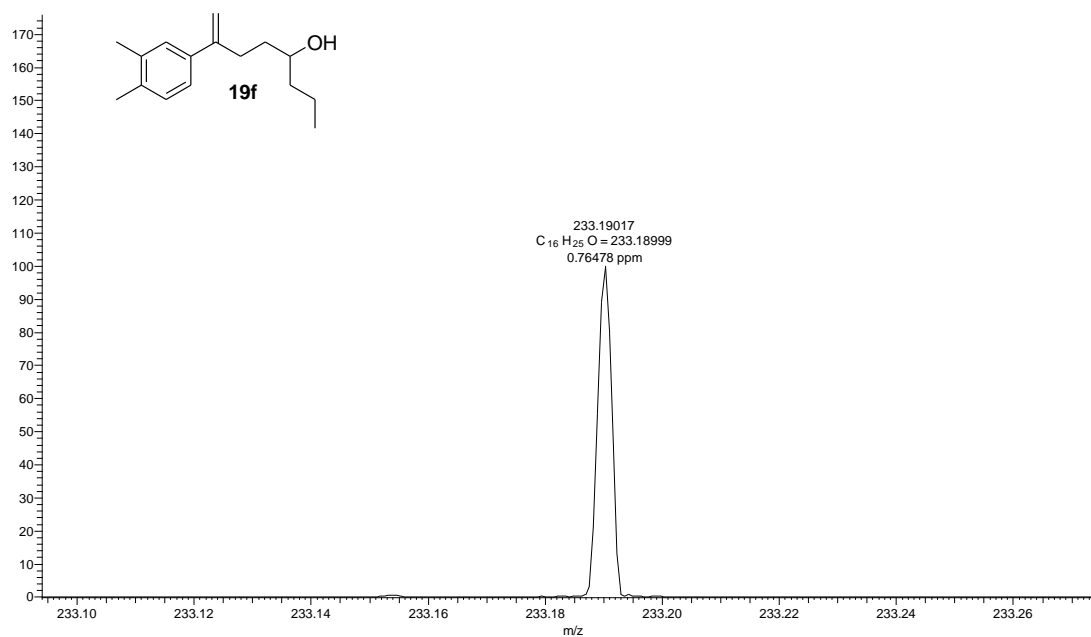
IV (filme) de **19e**.



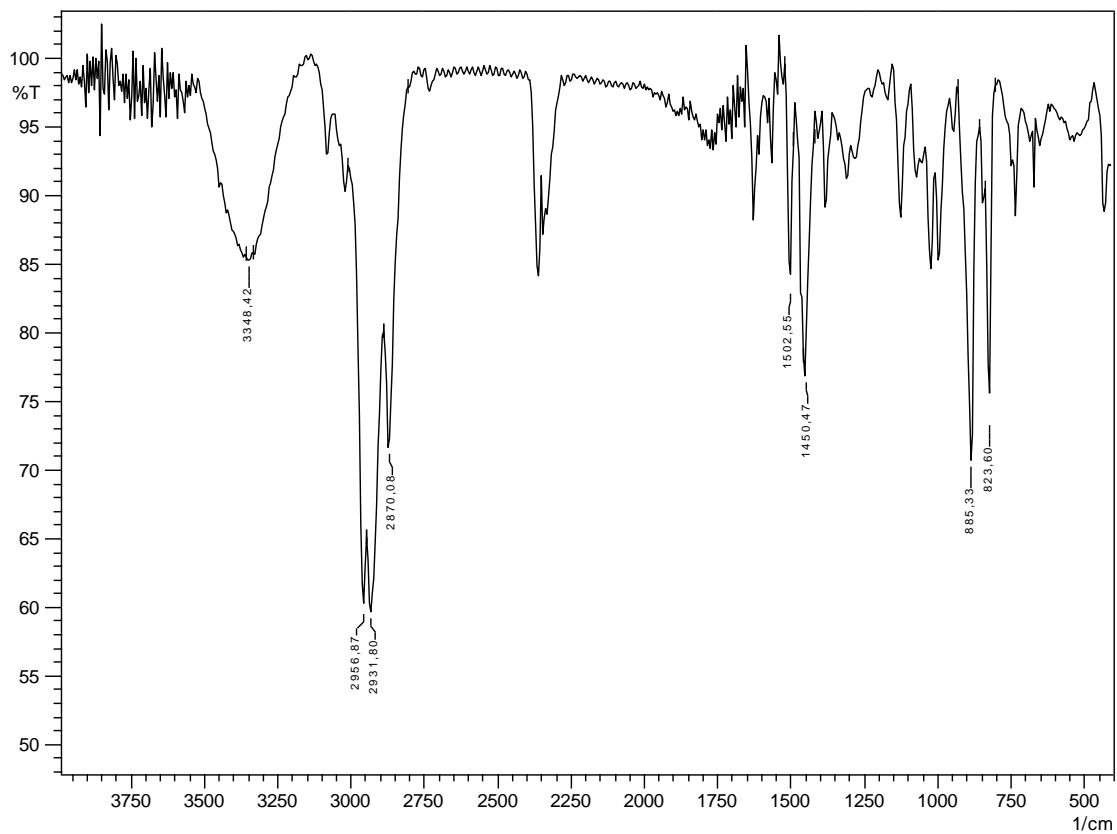
RMN¹H de **19f** (400 MHz, CDCl₃).



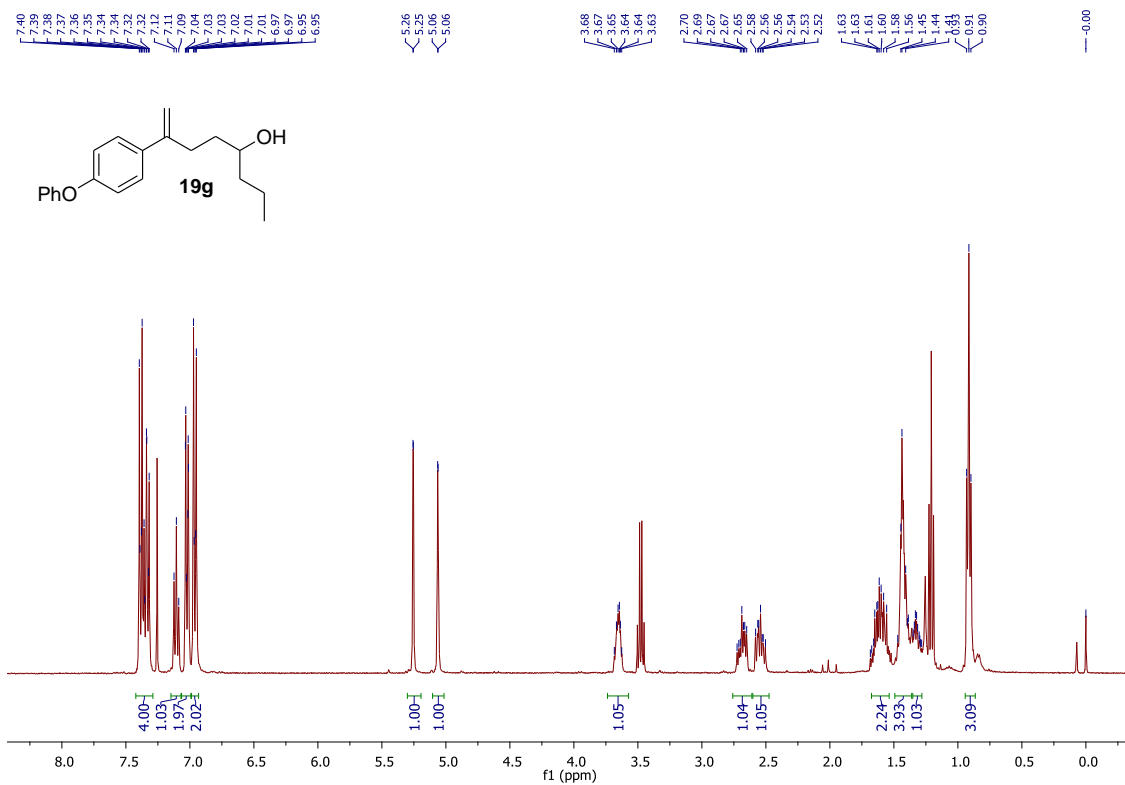
RMN¹³C de **19f** (100 MHz, CDCl₃).



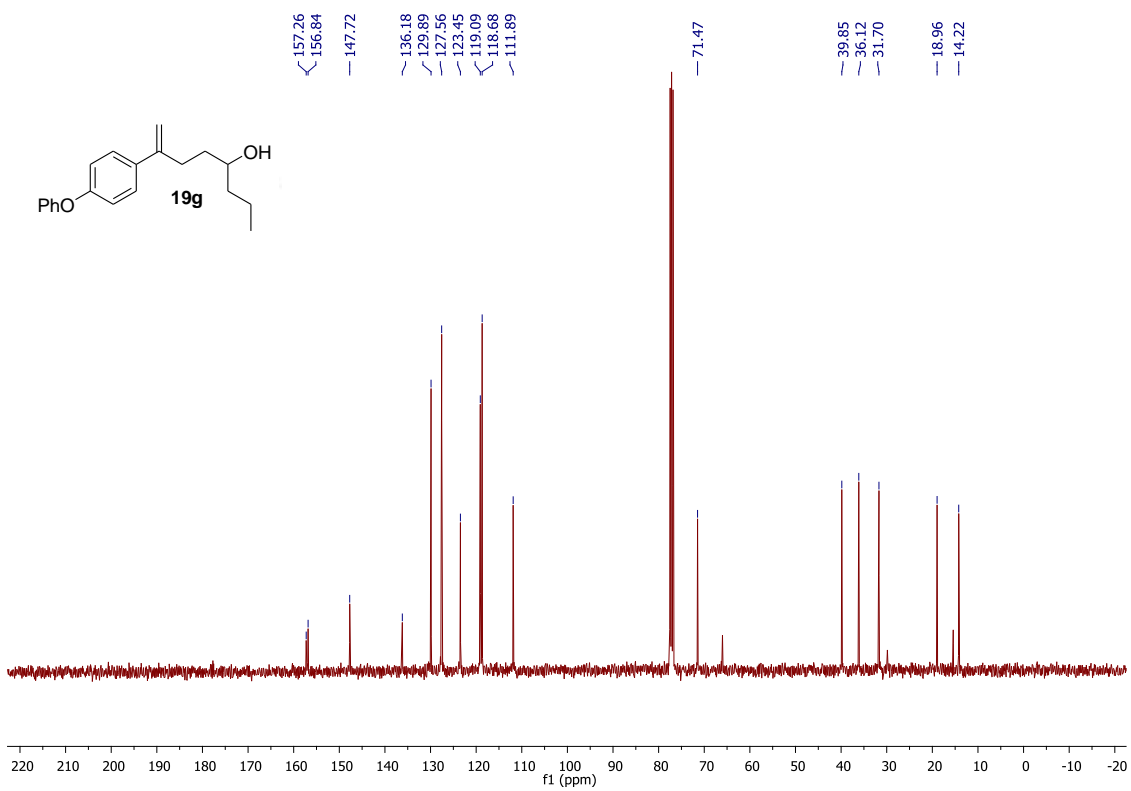
HRMS (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$ para $C_{16}H_{25}O$ de **19f**.



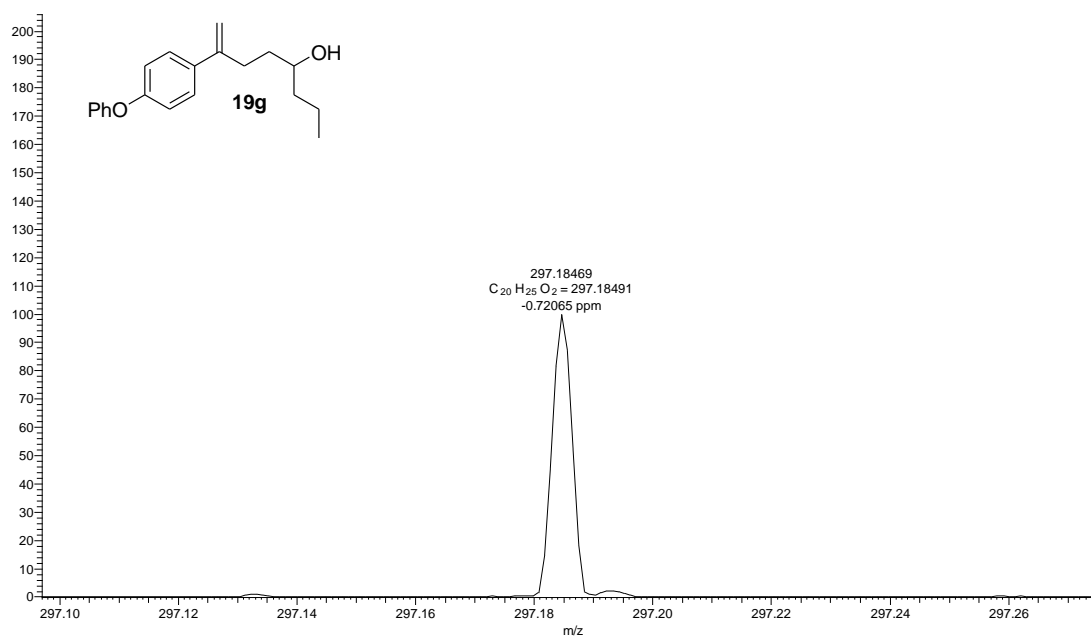
IV (filme) de **19f**.



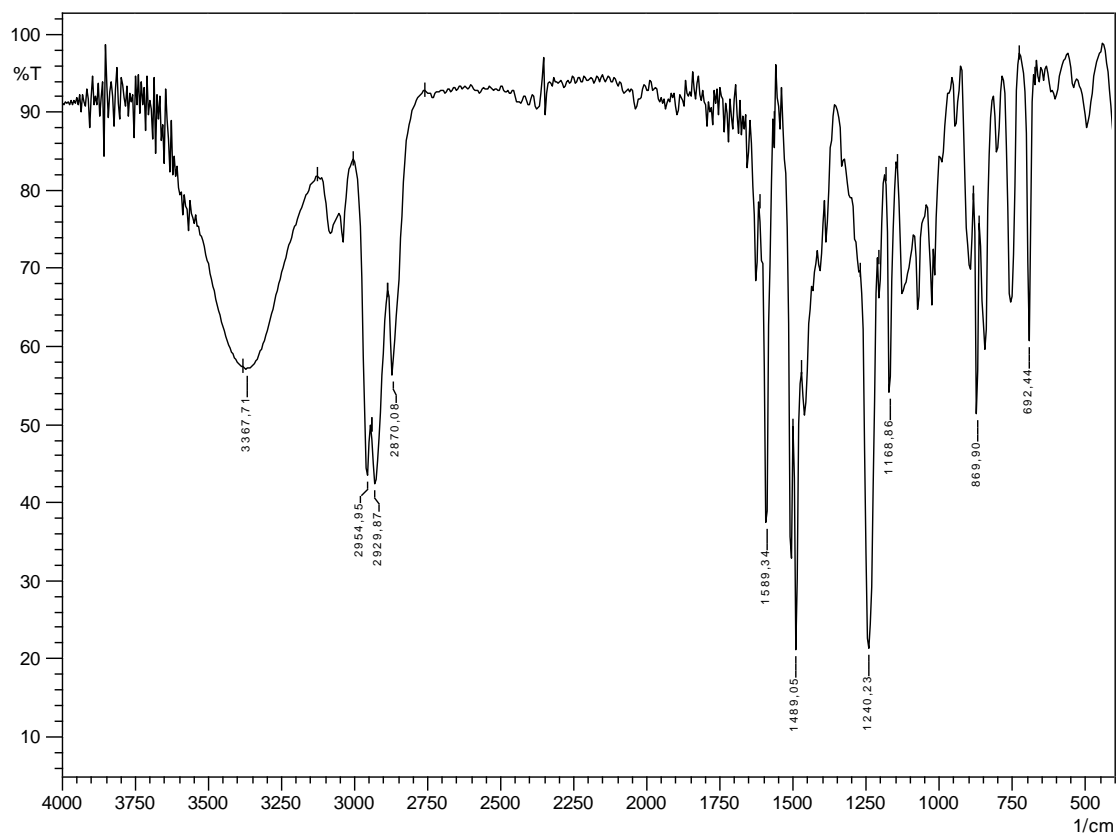
RMN¹H de **19g** (400 MHz, CDCl₃).



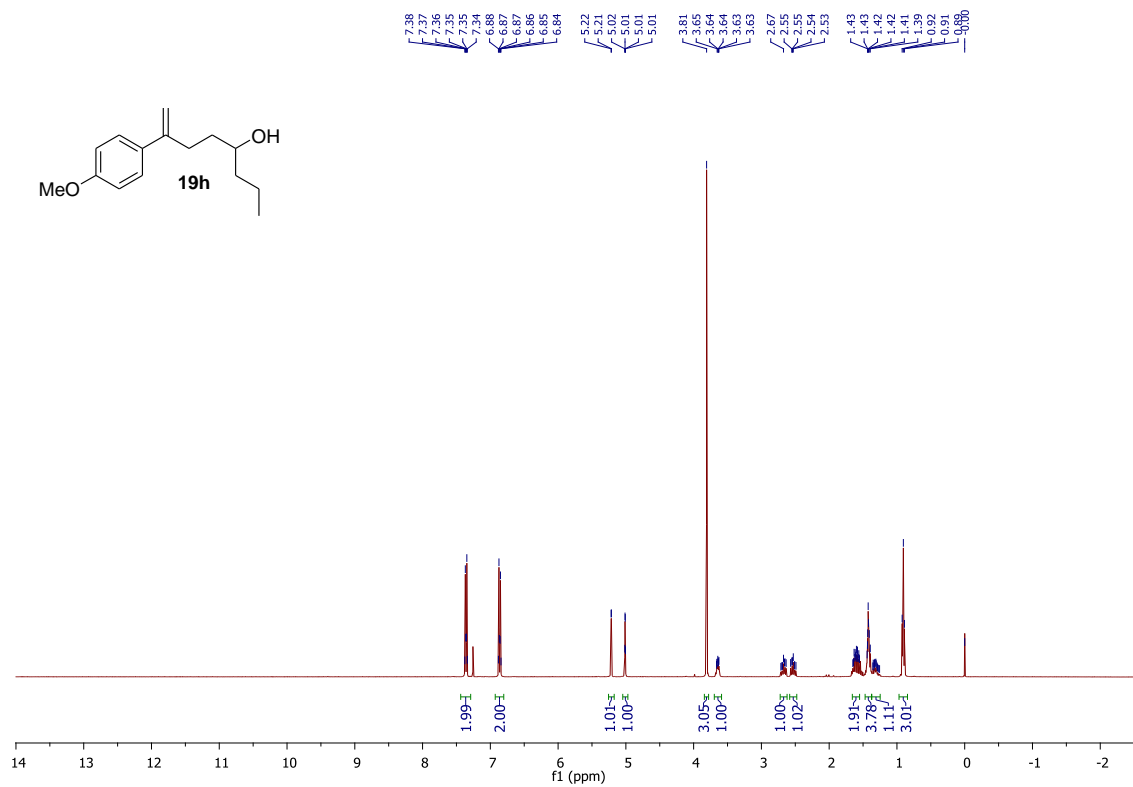
RMN¹³C de **19g** (100 MHz, CDCl₃).



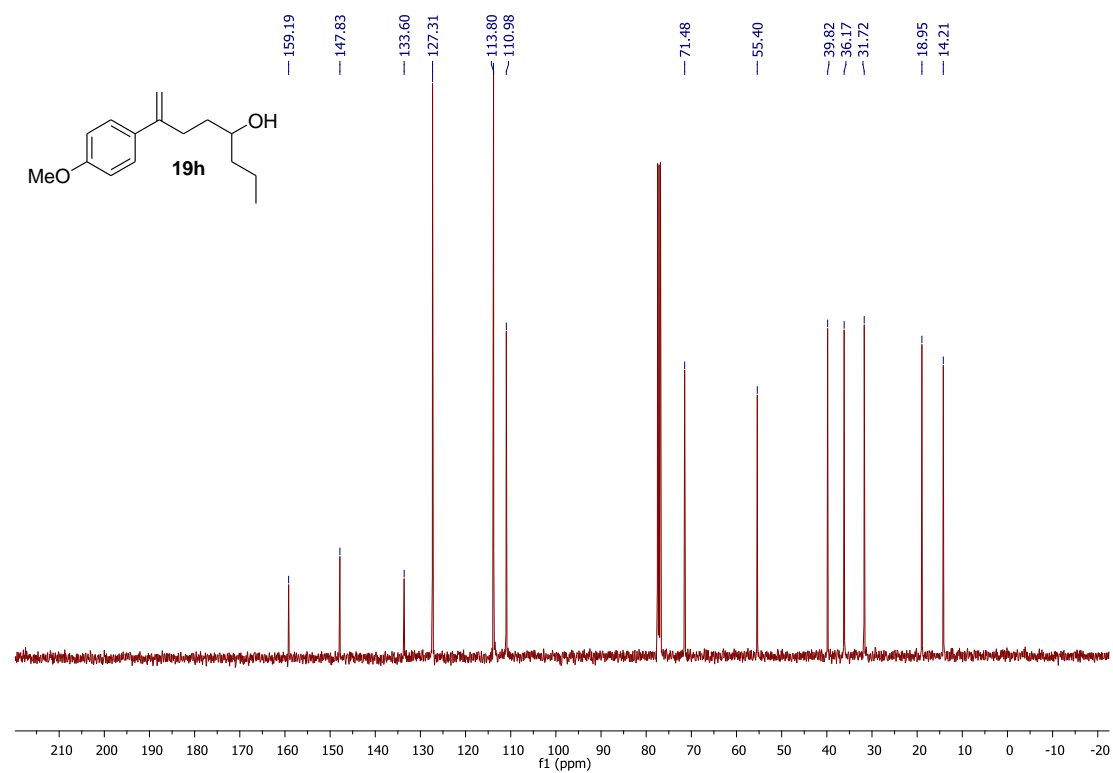
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₂₀H₂₅O₂ de **19g**.



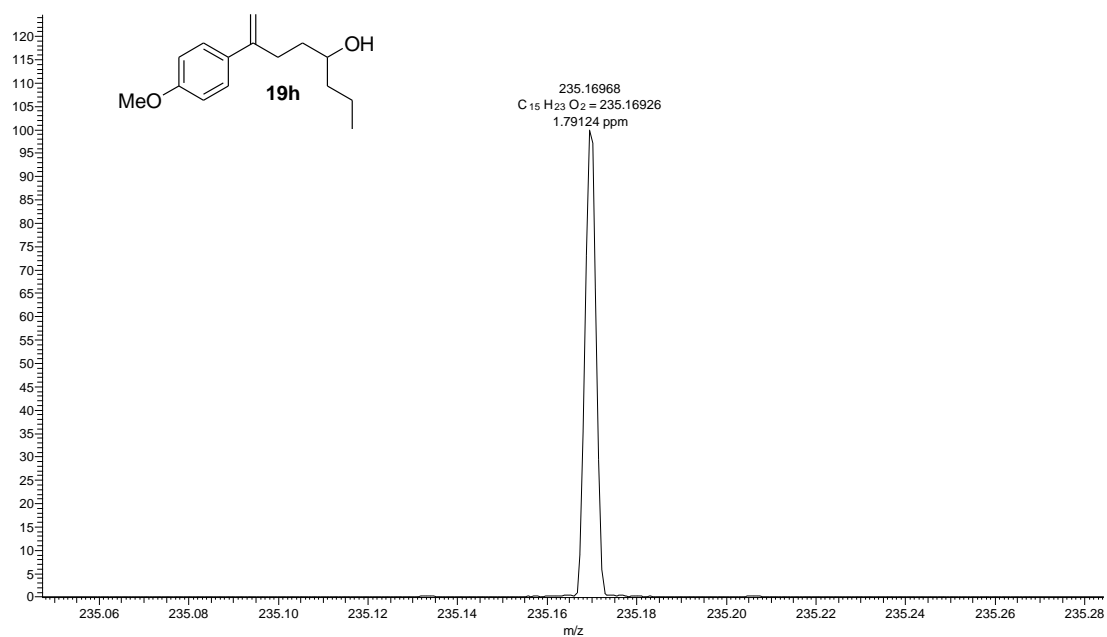
IV (filme) de **19g**.



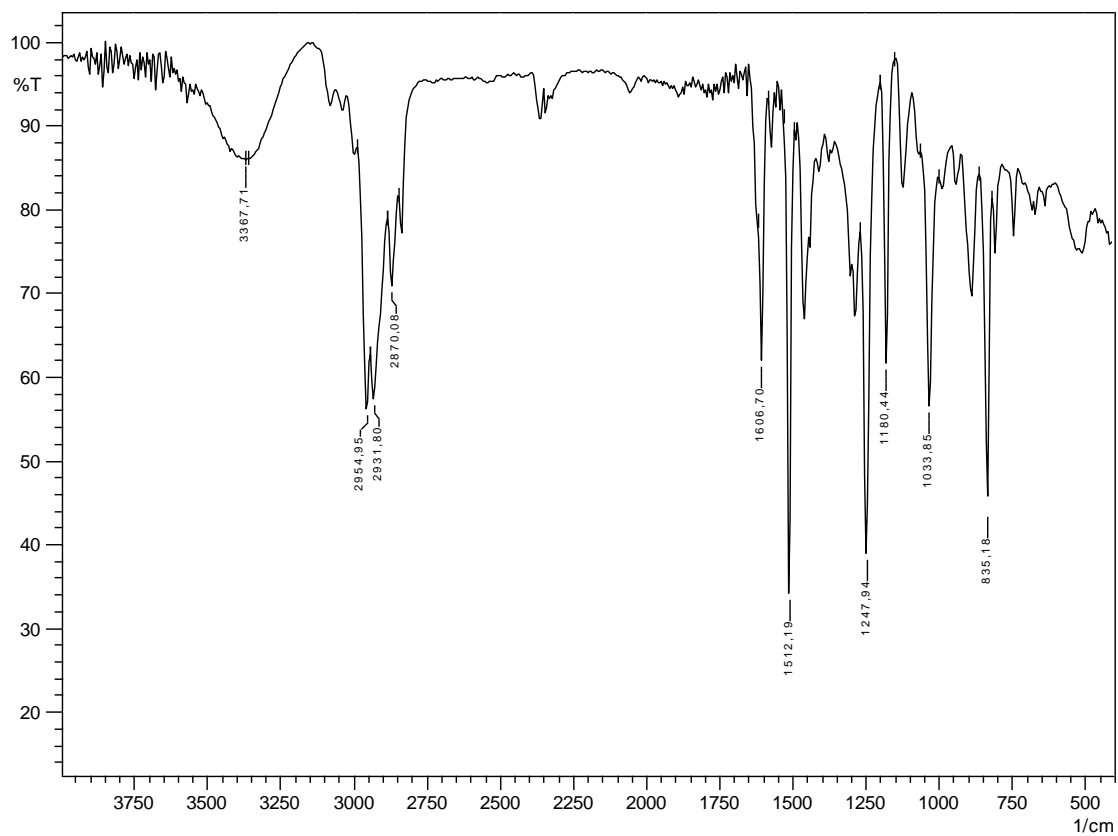
RMN¹H de **19h** (400 MHz, CDCl₃).



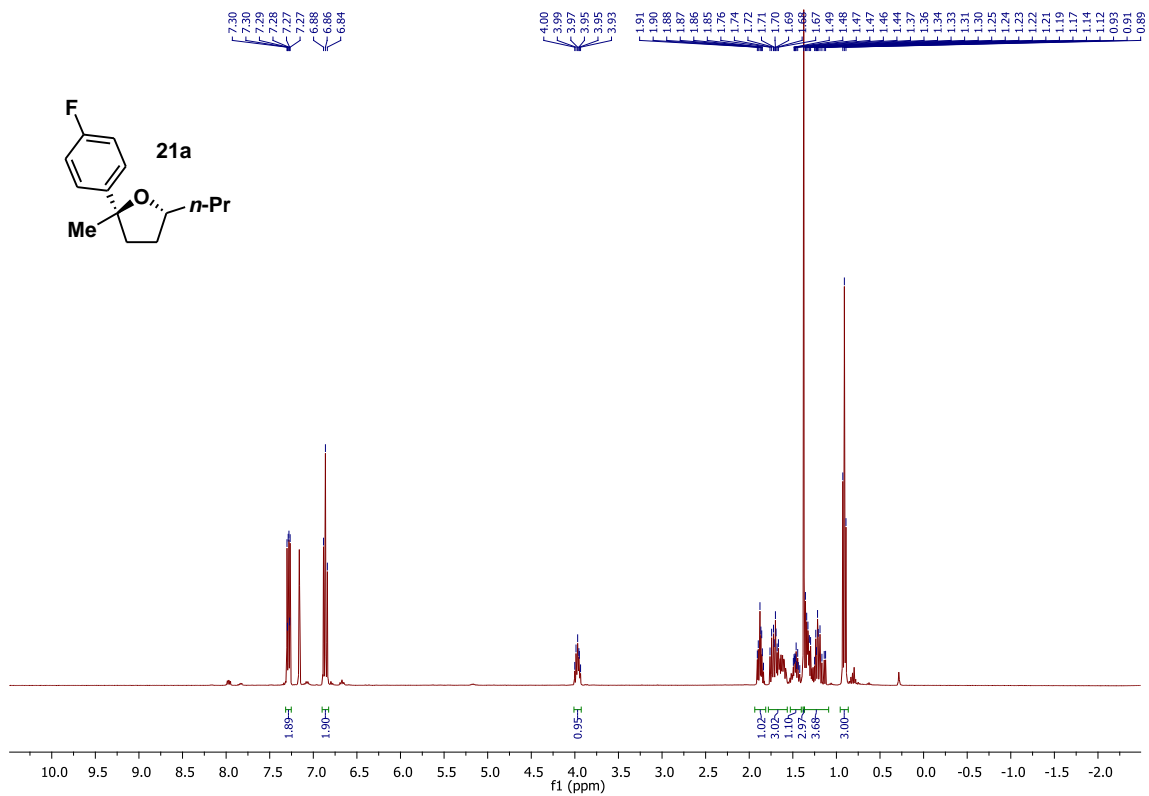
RMN¹³C de **19h** (100 MHz, CDCl₃).



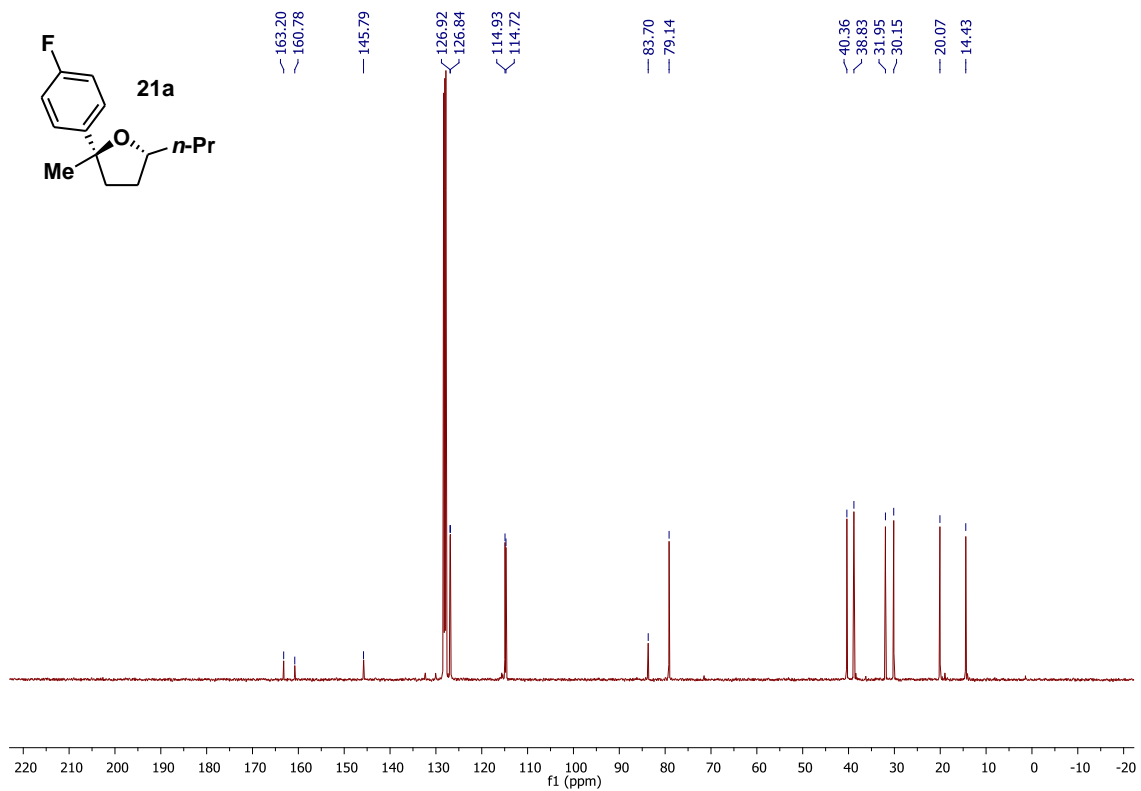
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₁₅H₂₃O₂ de **19h**.



IV (filme) de **19h**.

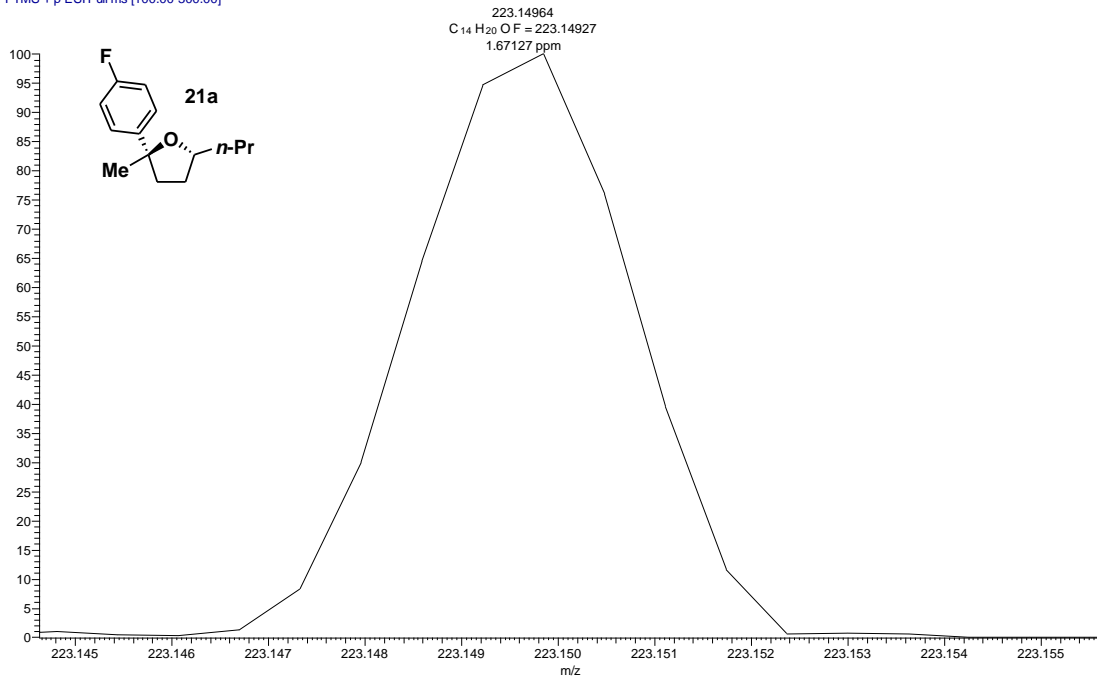


RMN¹H de 21a (400 MHz, C₆D₆).

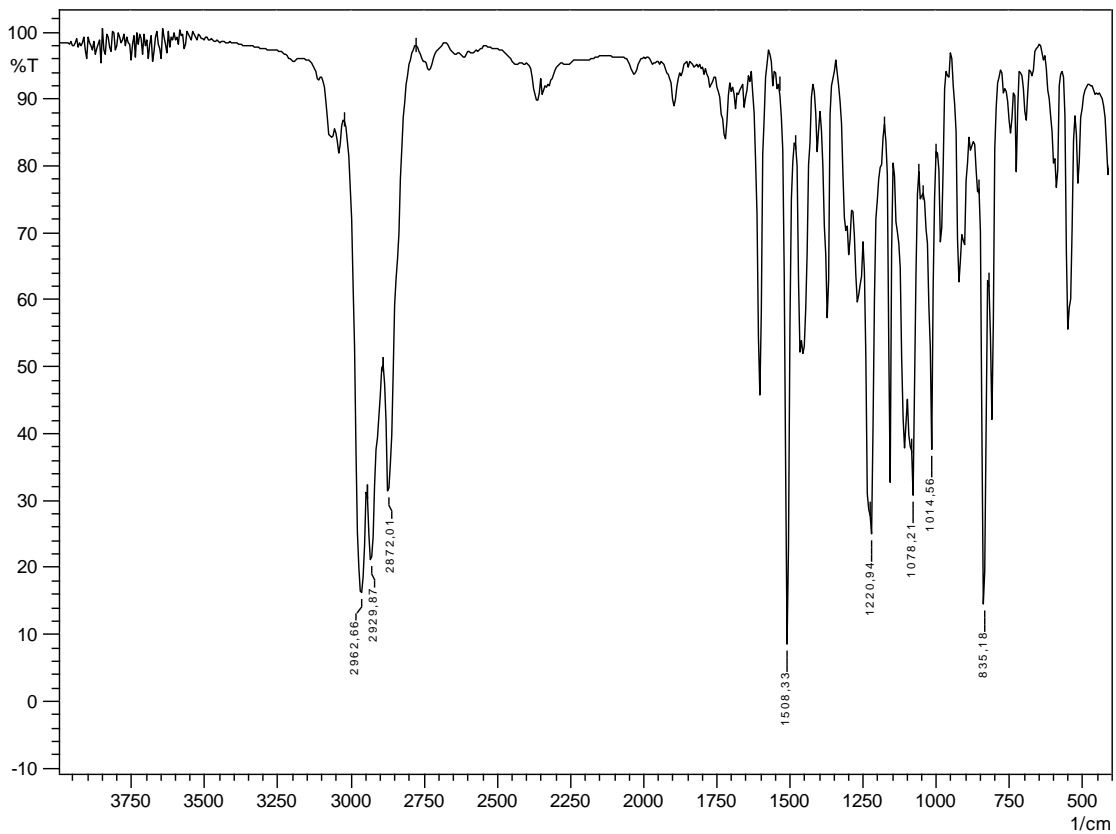


RMN¹³C de 21a (100 MHz, C₆D₆).

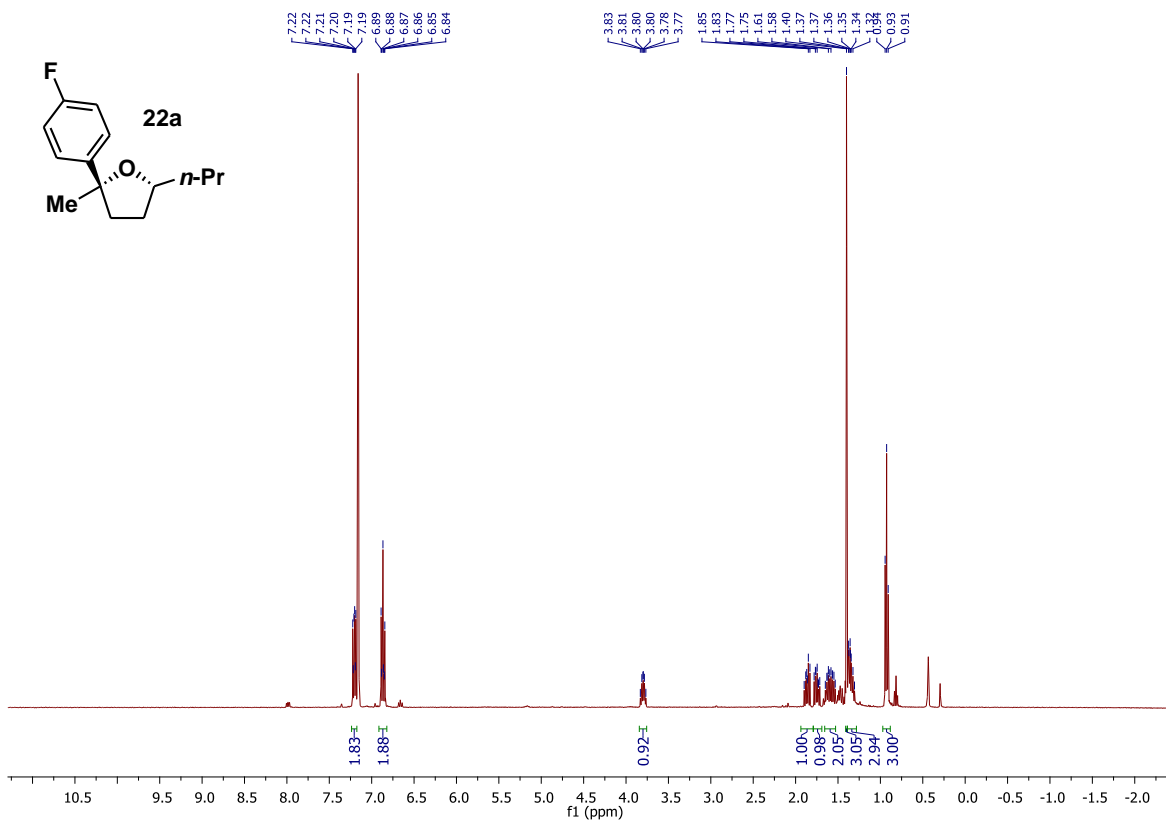
Mateus_49b_Mateus_49b #1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 3.08E4
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-300.00]



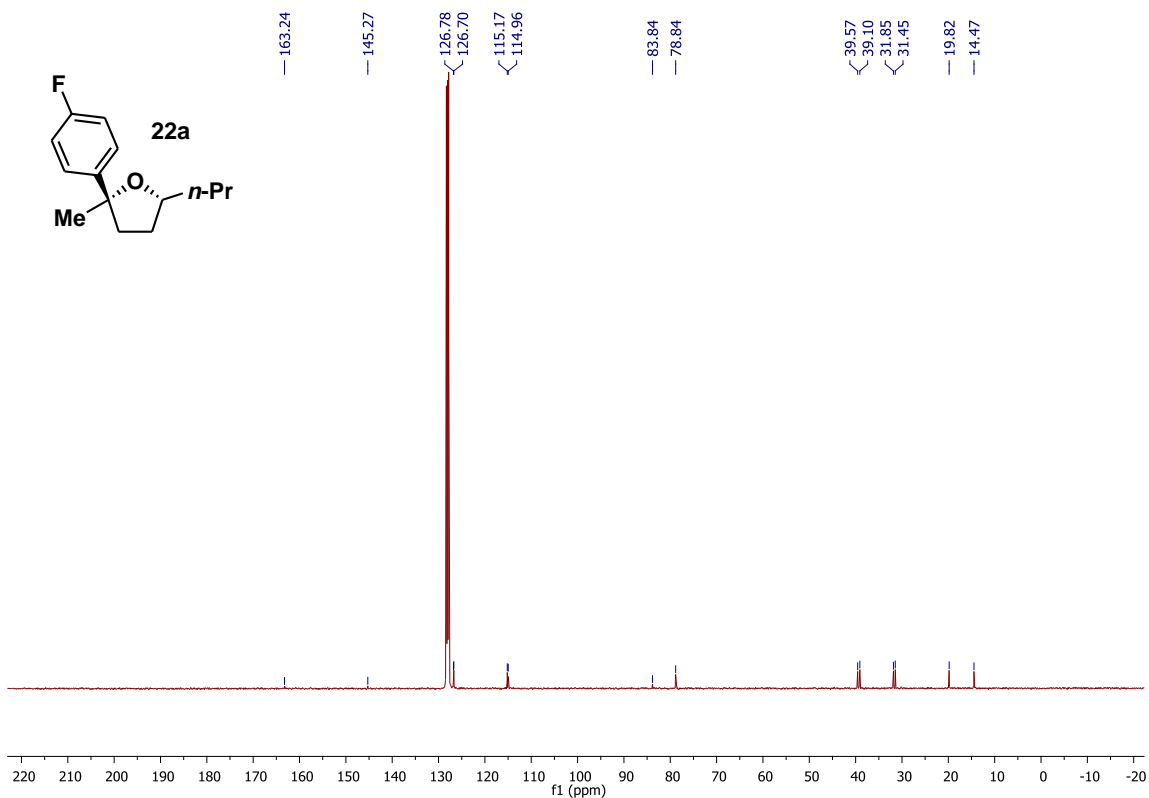
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₁₄H₂₀OF de **21a**.



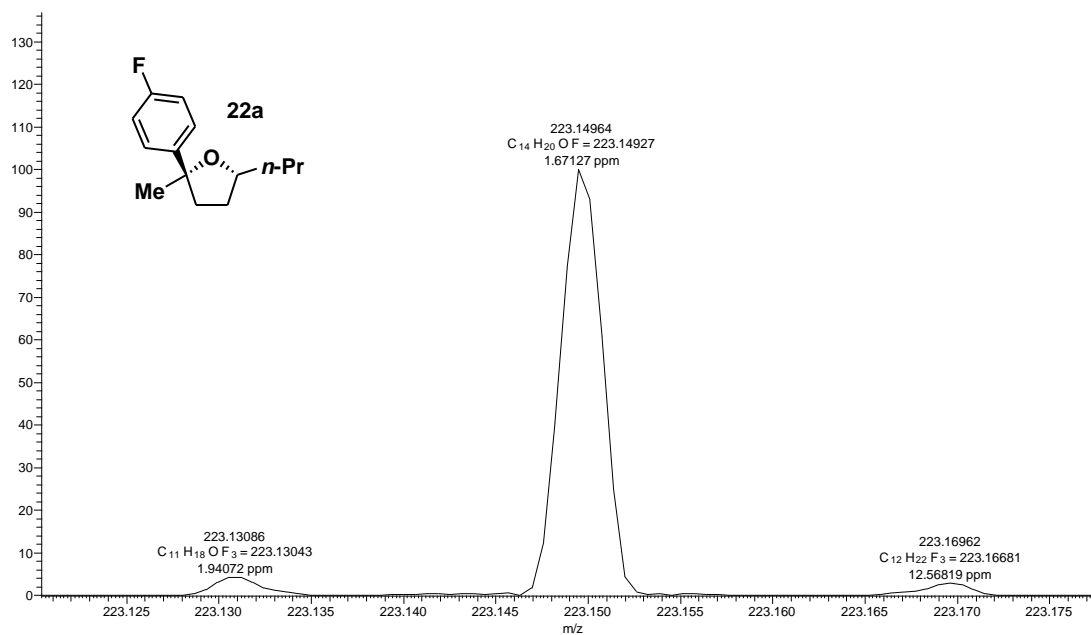
IV (filme) of **21a**.



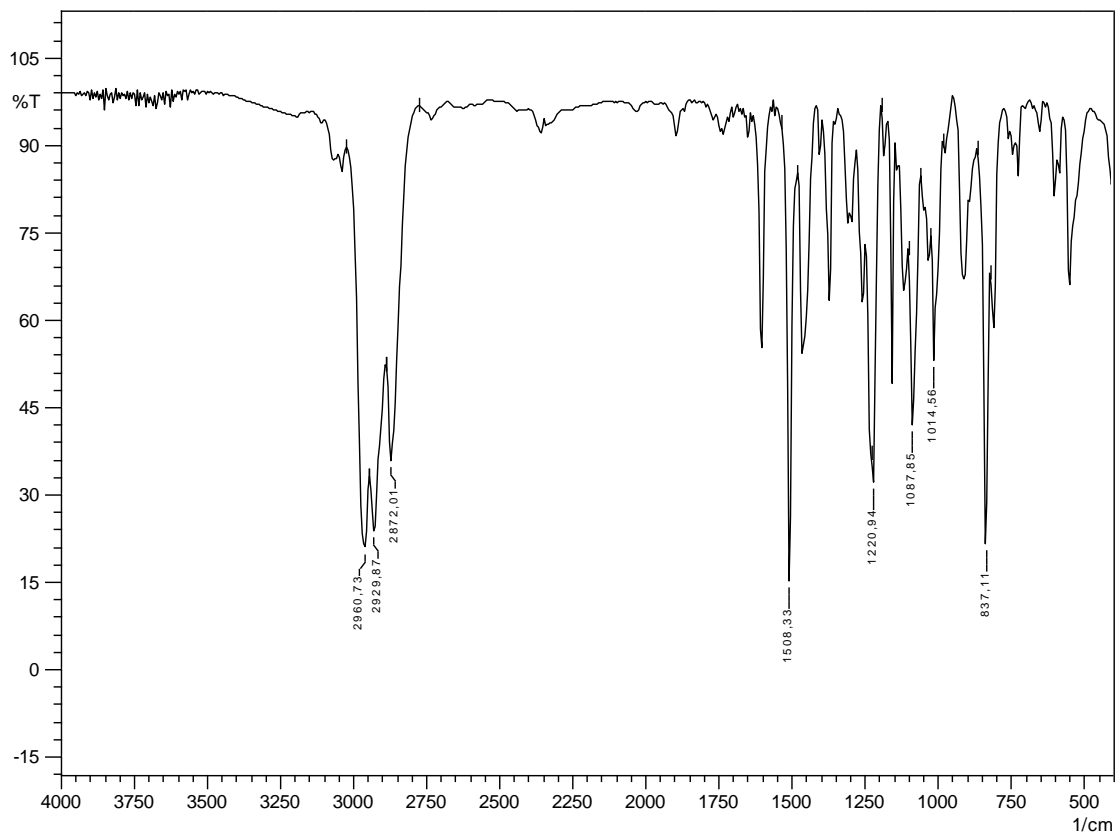
RMN¹H de **22a** (400 MHz, C₆D₆).



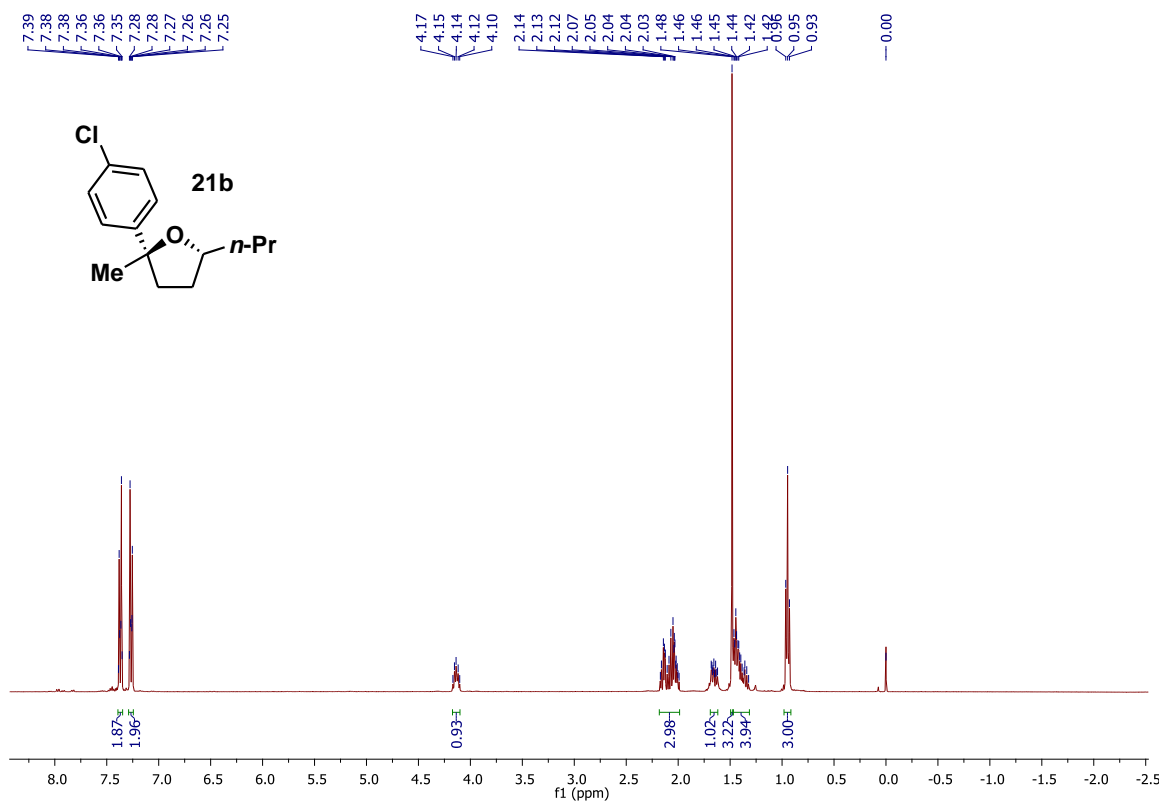
RMN¹³C de **22a** (100 MHz, C₆D₆).



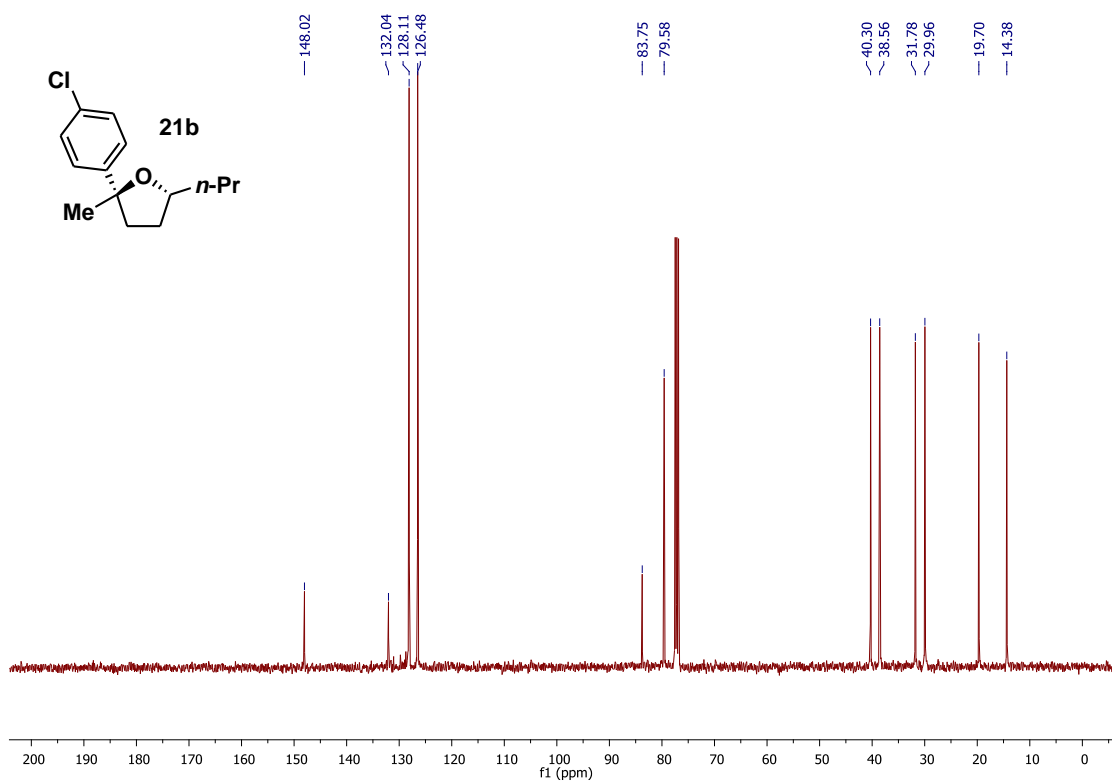
HRMS (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$ para C₁₄H₂₀OF de **22a**.



IV (filme) de **22a**.

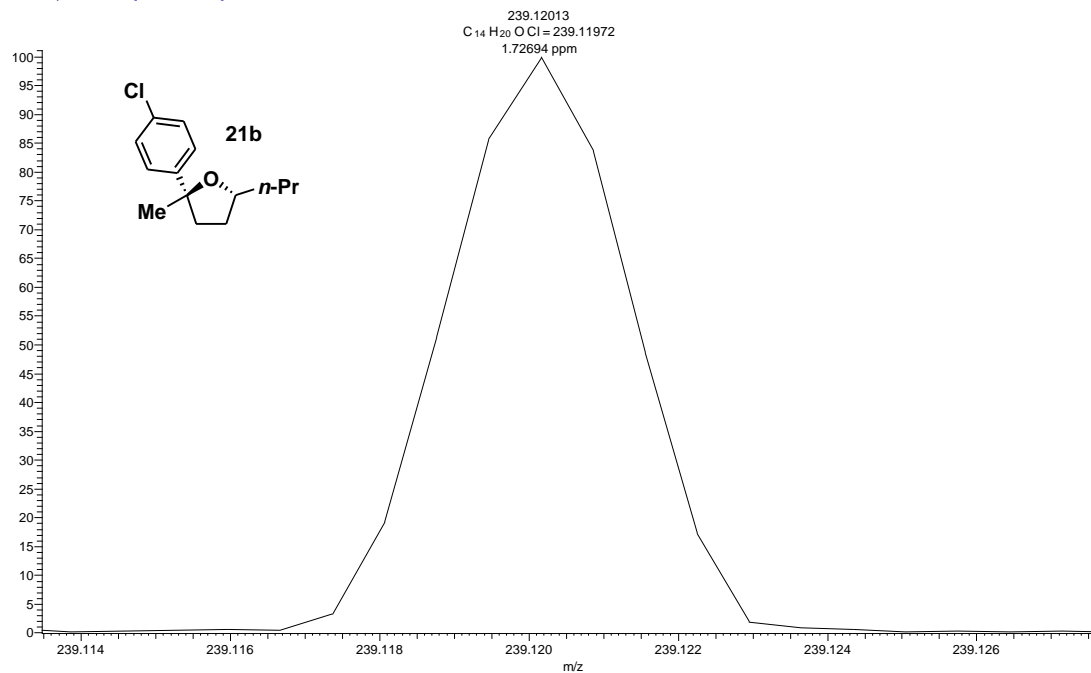


RMN¹H de **21b** (400 MHz, CDCl₃).

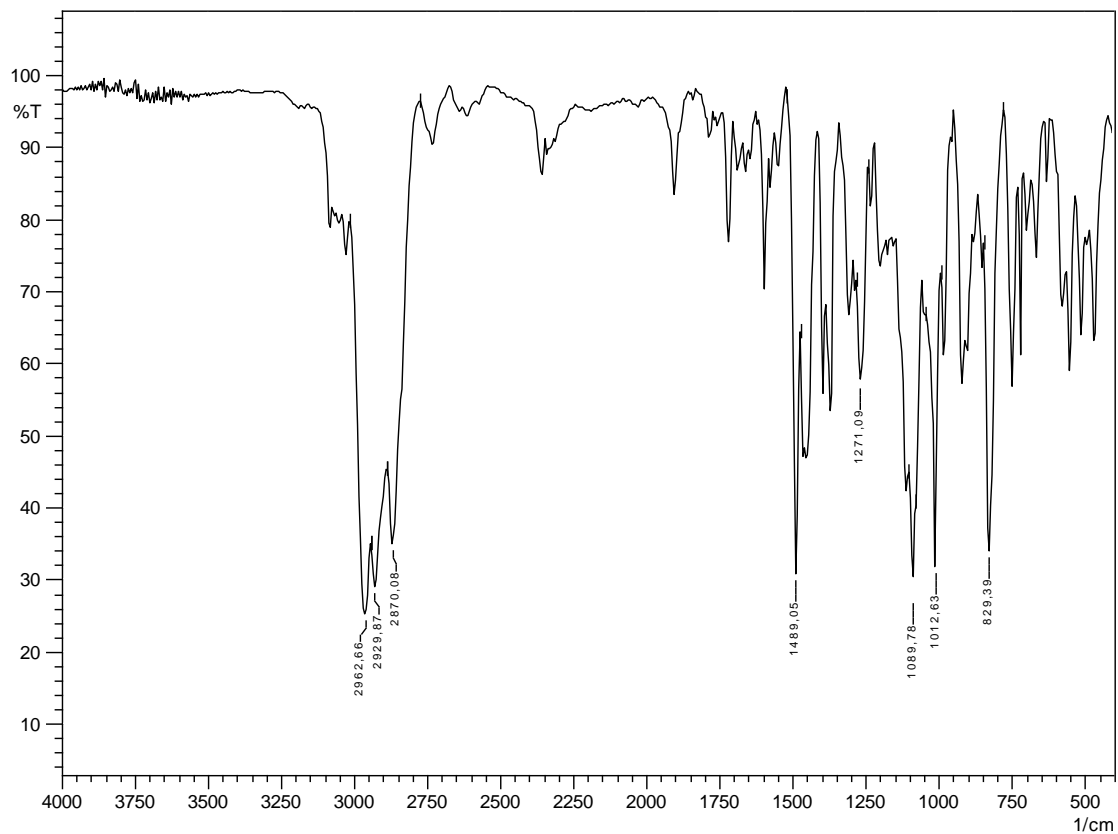


RMN¹³C de **21b** (100 MHz, CDCl₃).

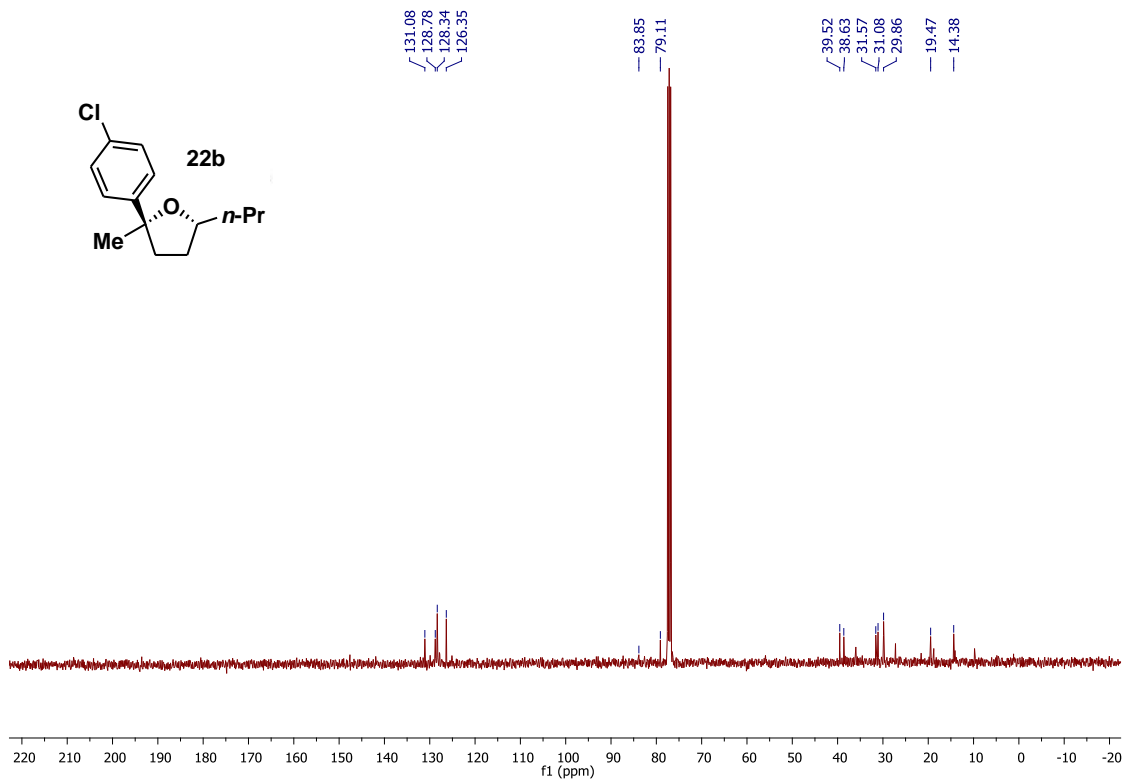
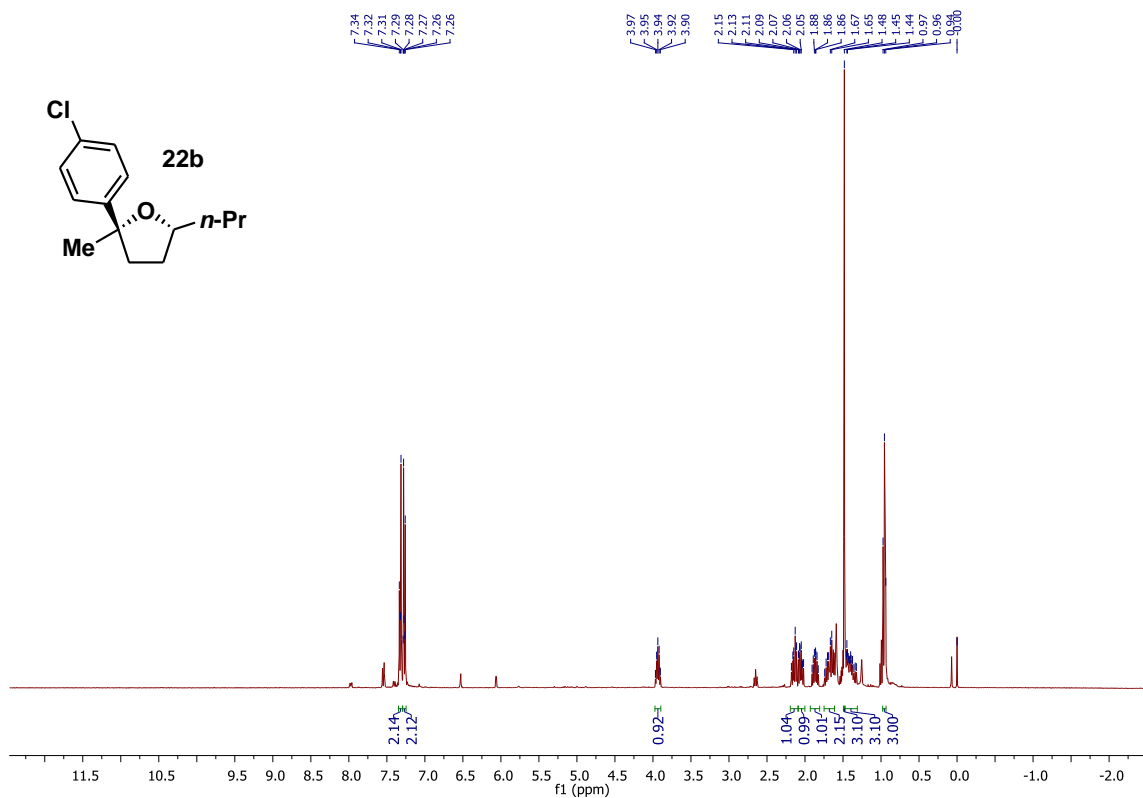
Mateus_37b_Mateus_37b #1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 9.03E5
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-350.00]

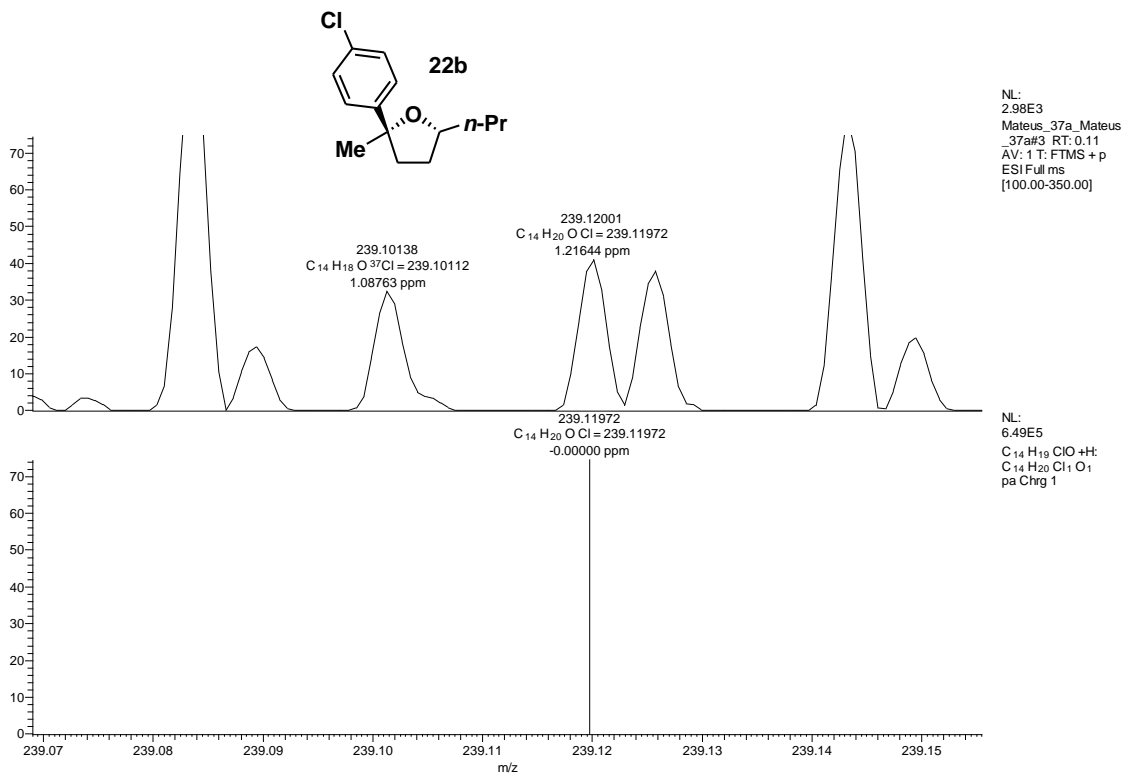


HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₁₄H₂₀OCl de **21b**.

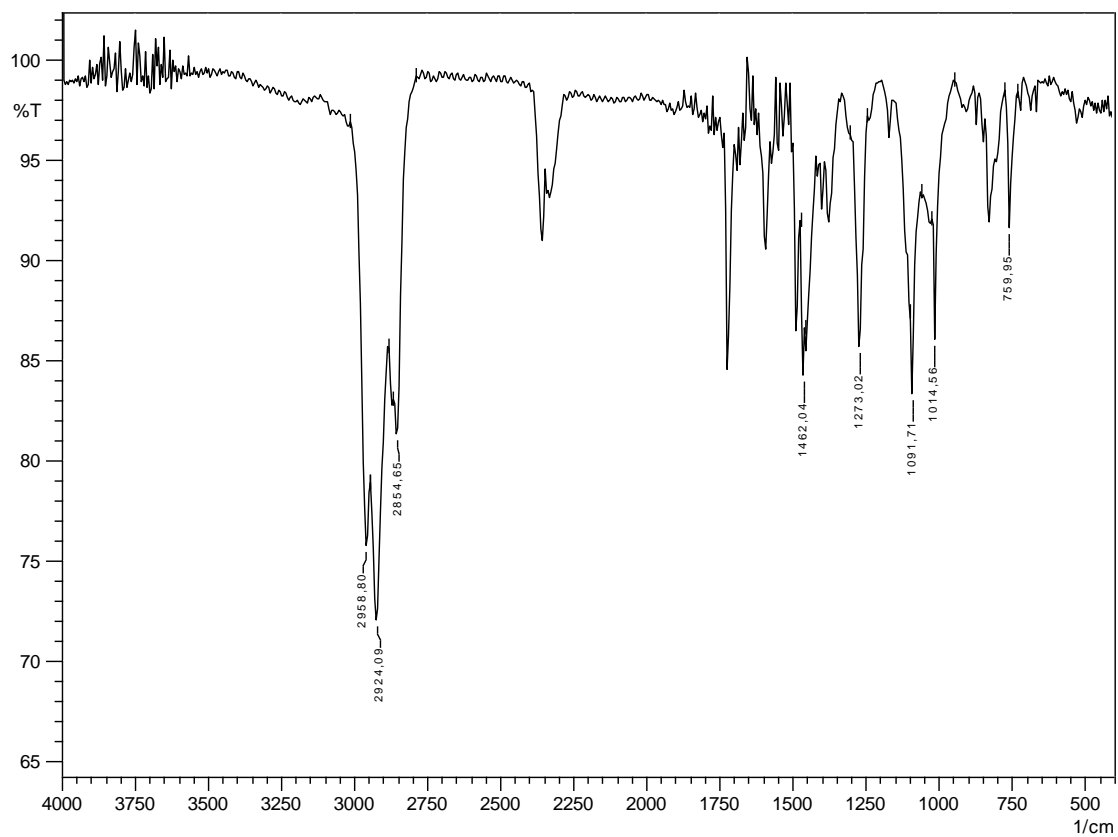


IV (filme) of **21b**.

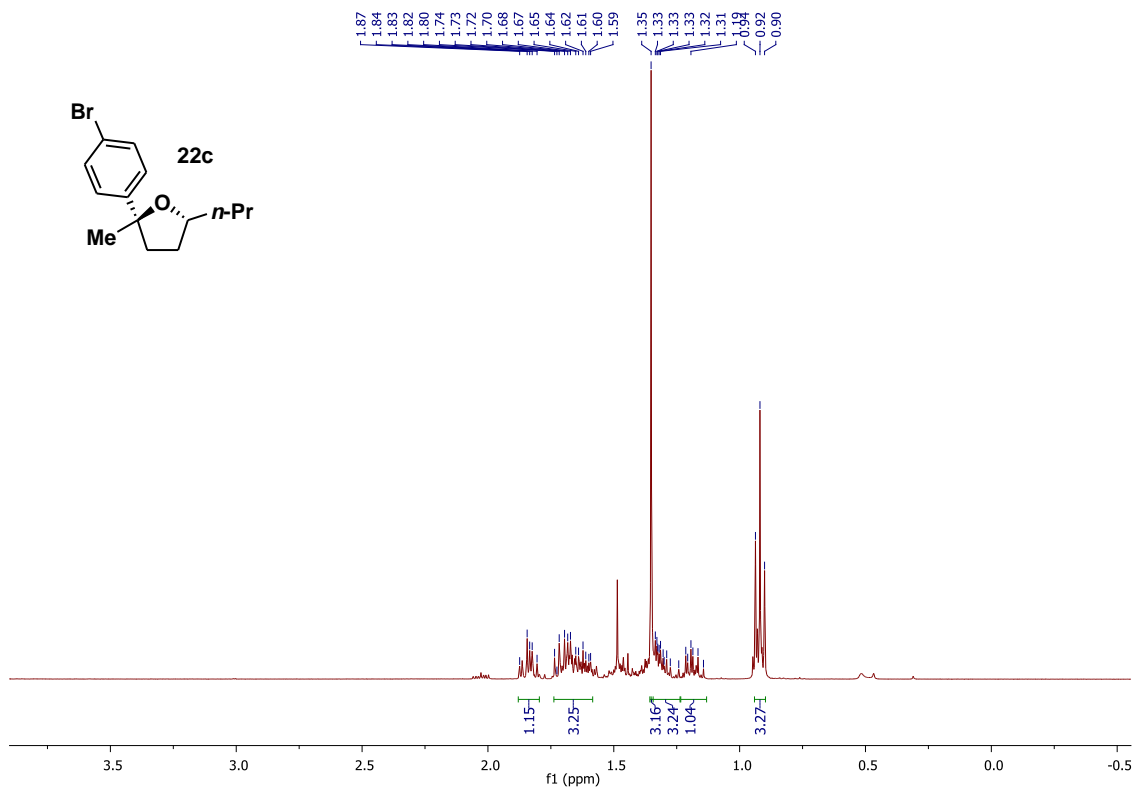




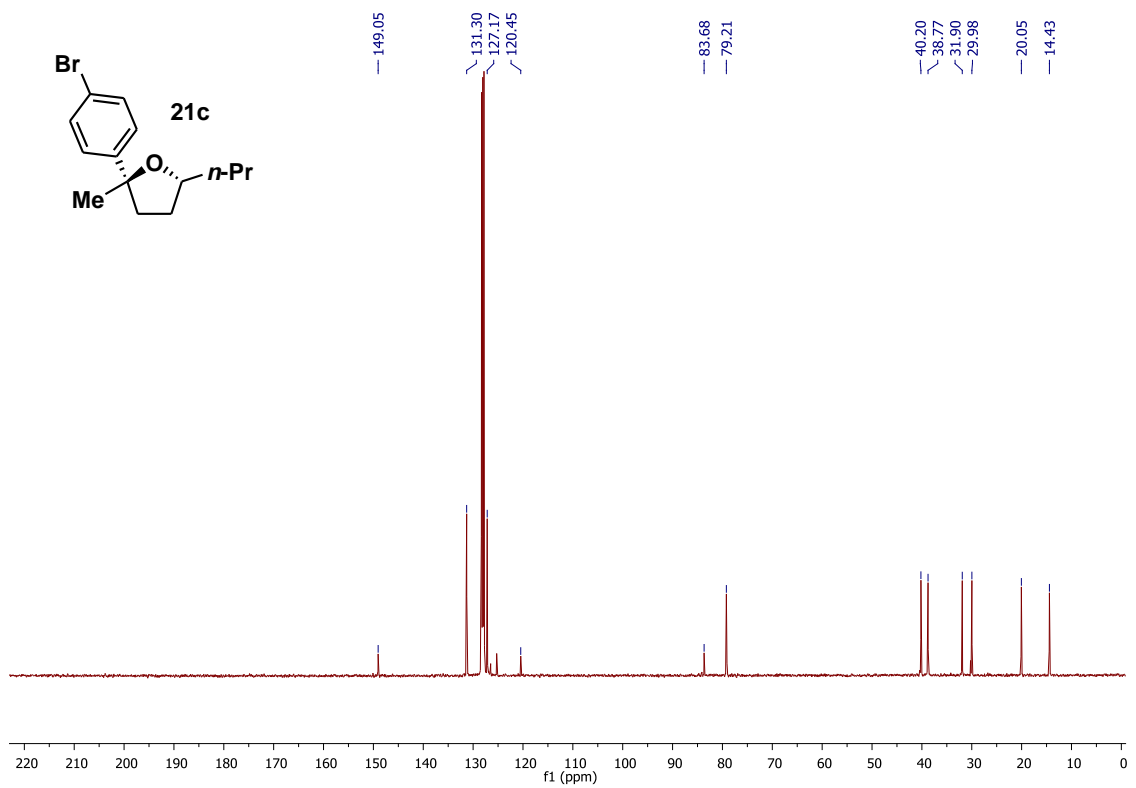
HRMS (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$ para $C_{14}H_{20}Cl$ de **22b**.



IV (filme) de **22b**.

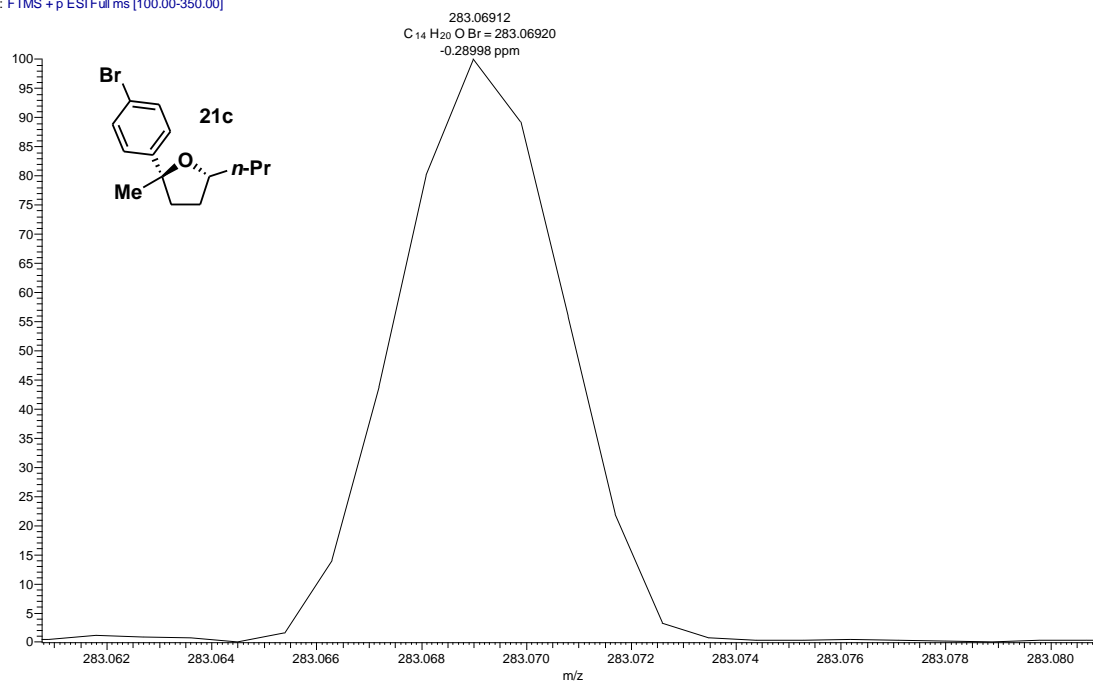


RMN¹H de **21c** (400 MHz, C₆D₆).

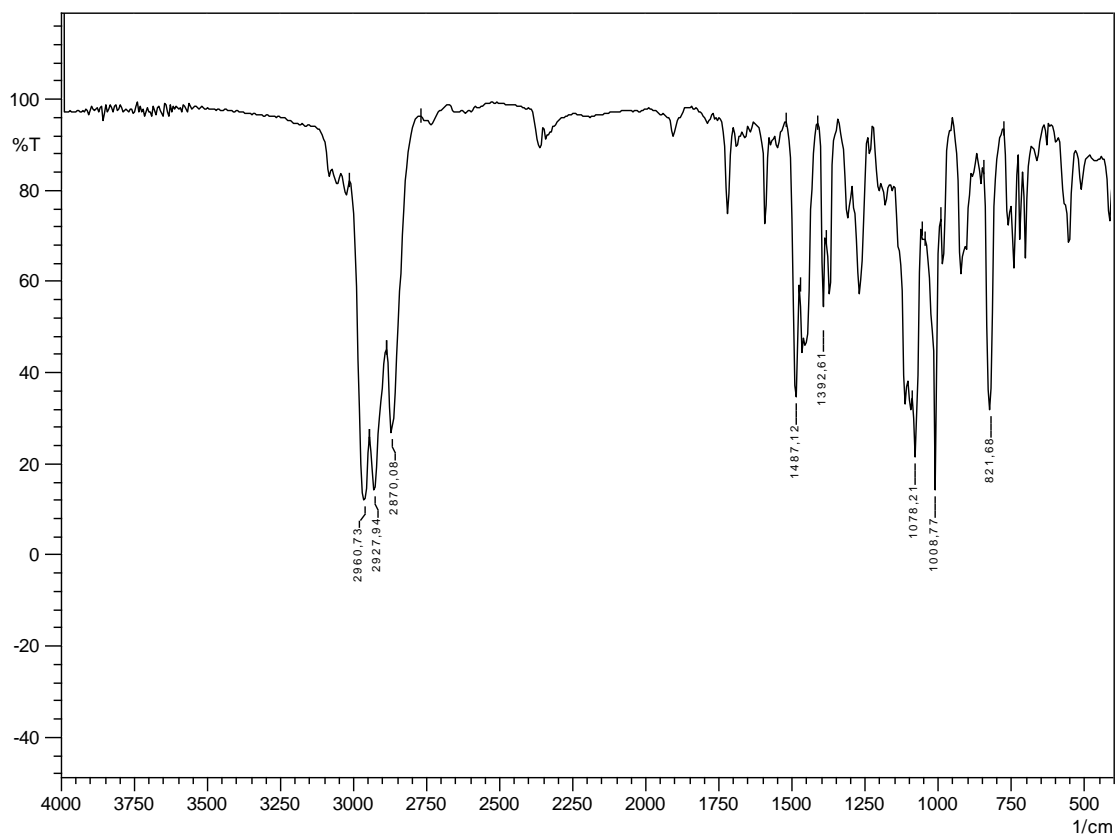


RMN¹³C de **21c** (100 MHz, C₆D₆).

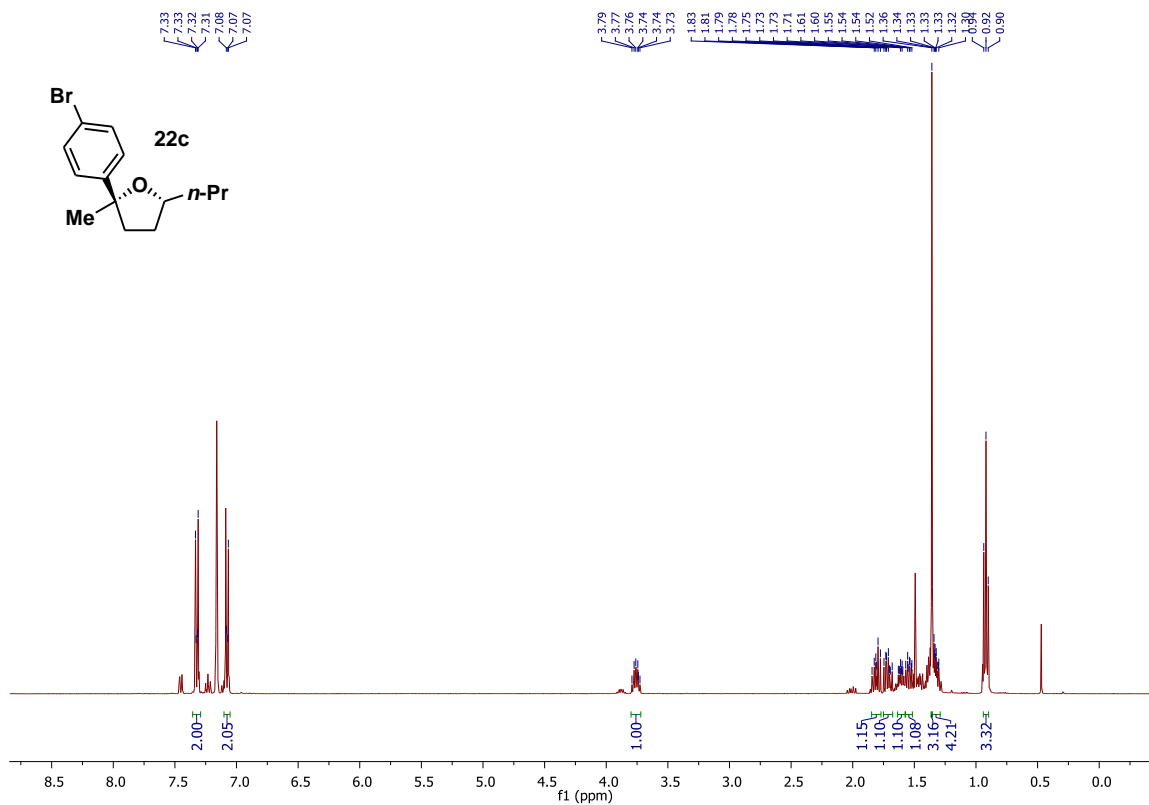
Mateus_46b_Mateus_46b #1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 1.84E5
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-350.00]



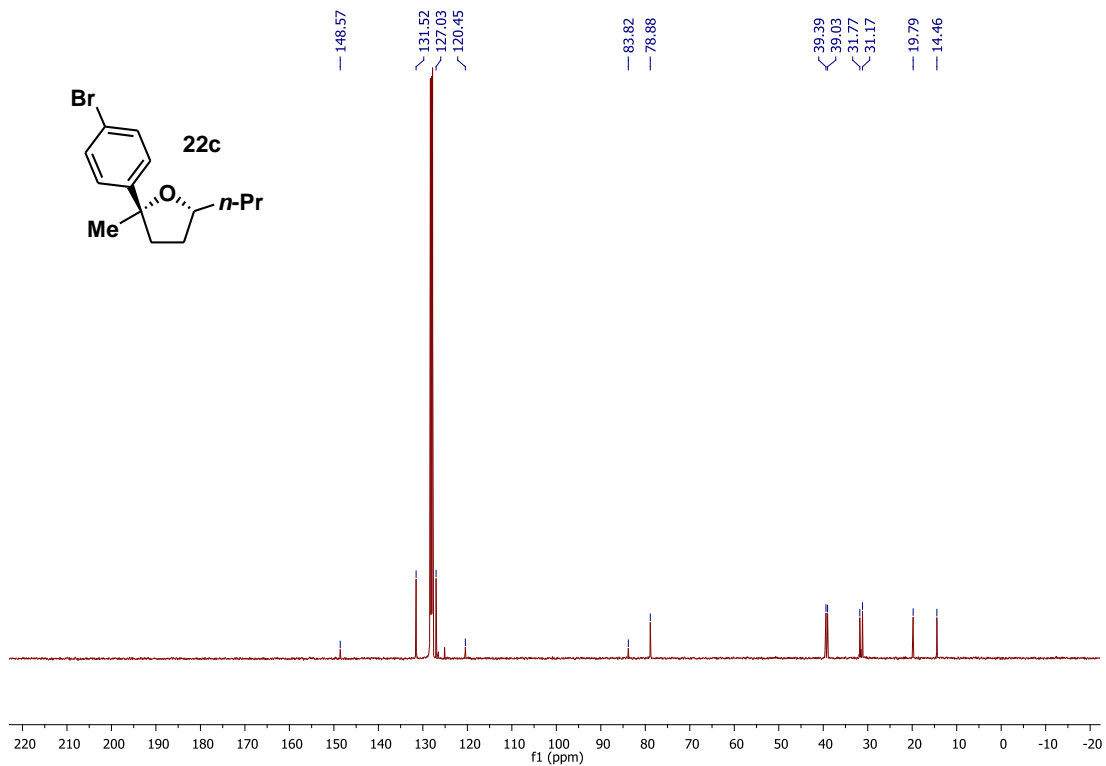
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₁₄H₂₀OBr de **21c**.



IV (filme) de **21c**.

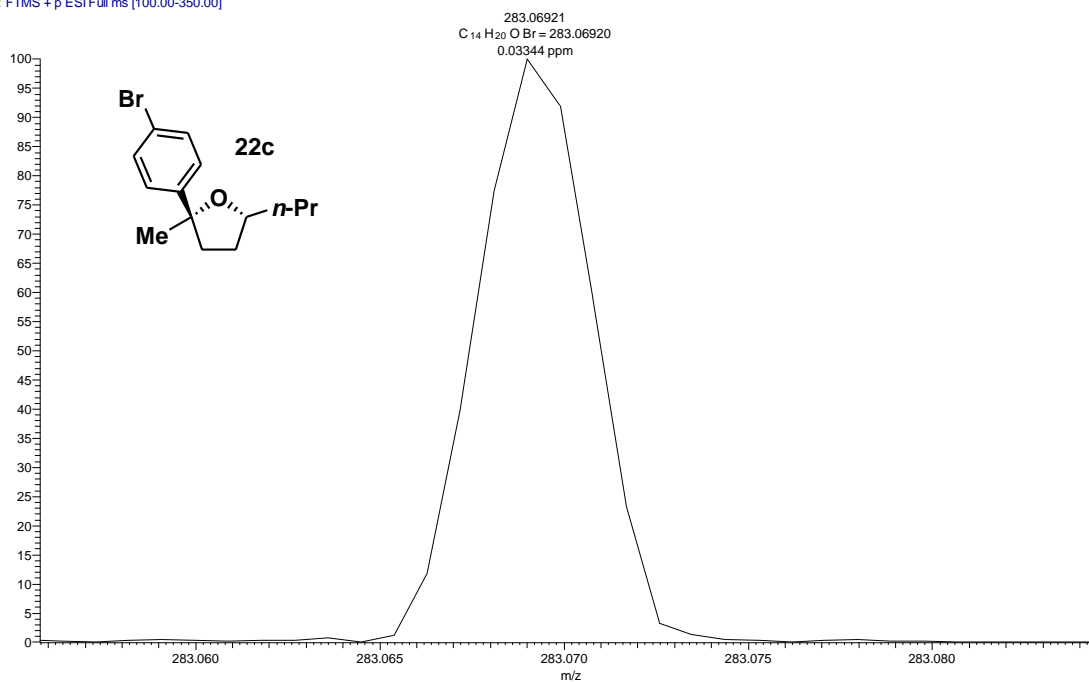


RMN¹H de **22c** (400 MHz, C₆D₆).

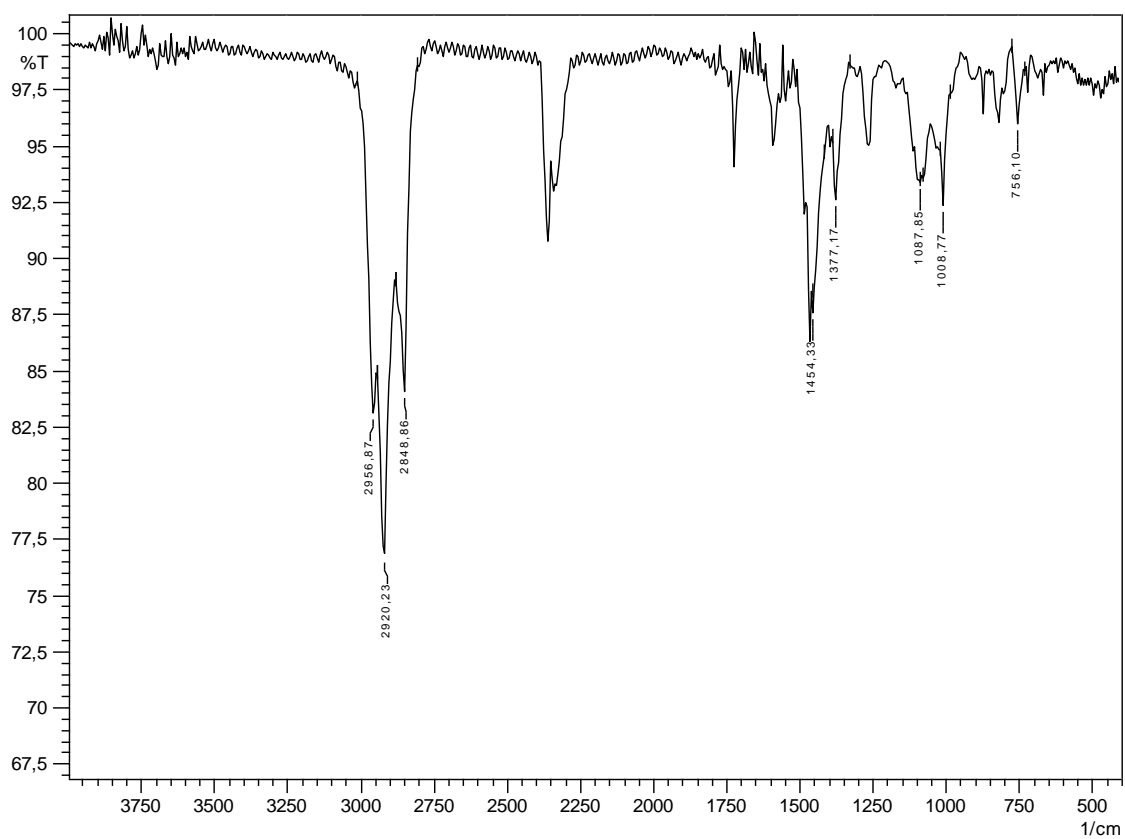


RMN¹³C de **22c** (100 MHz, C₆D₆).

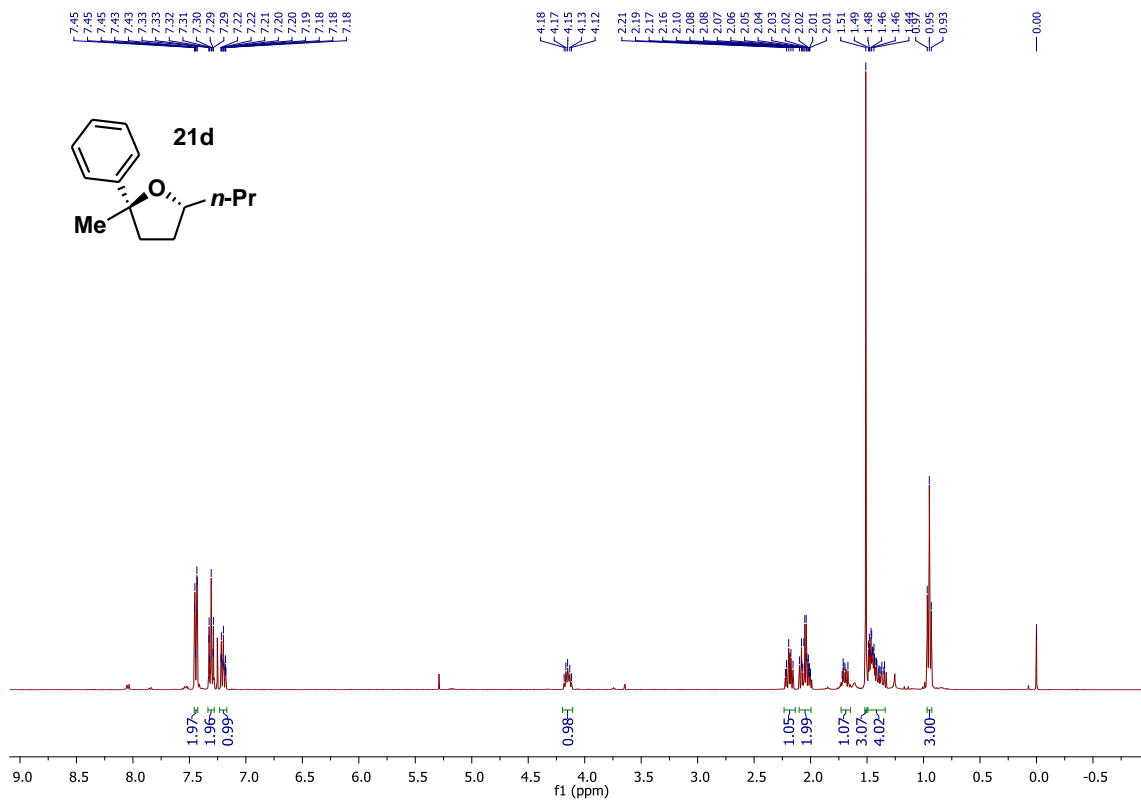
Mateus_46a_Mateus_46a #1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 2.17E5
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-350.00]



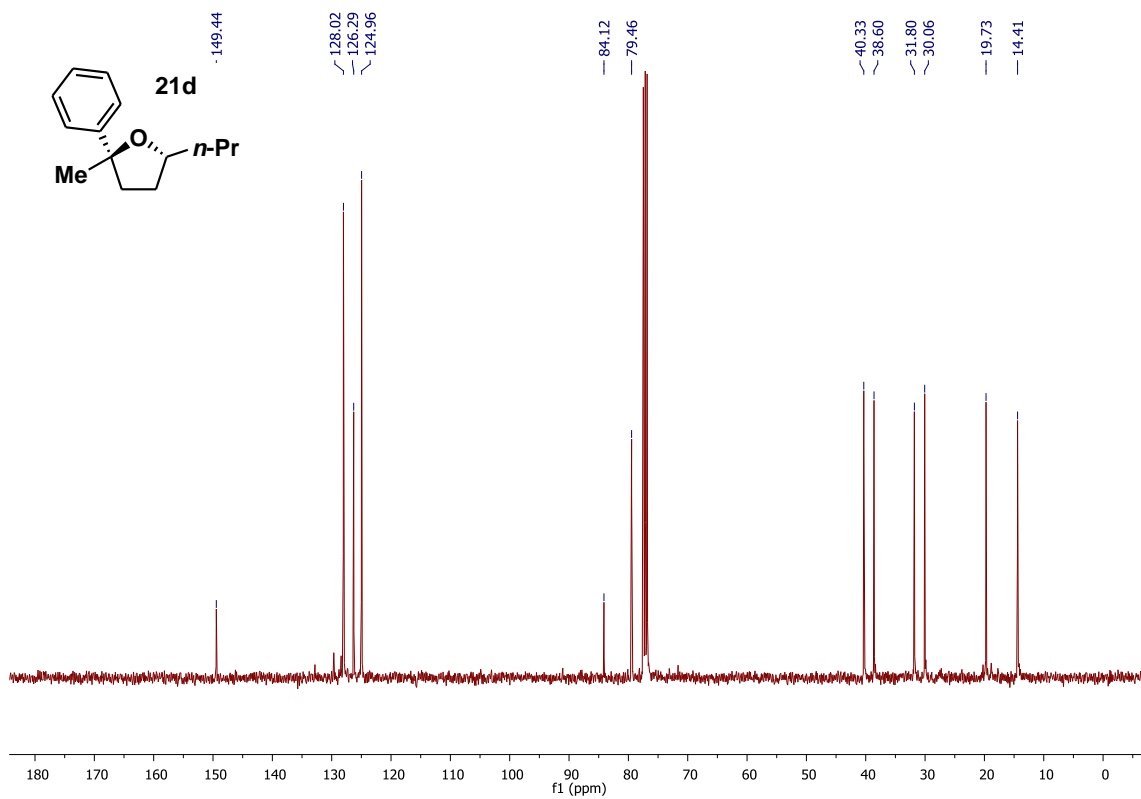
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₁₄H₂₀OBr de **22c**.



IV (filme) de **22c**.

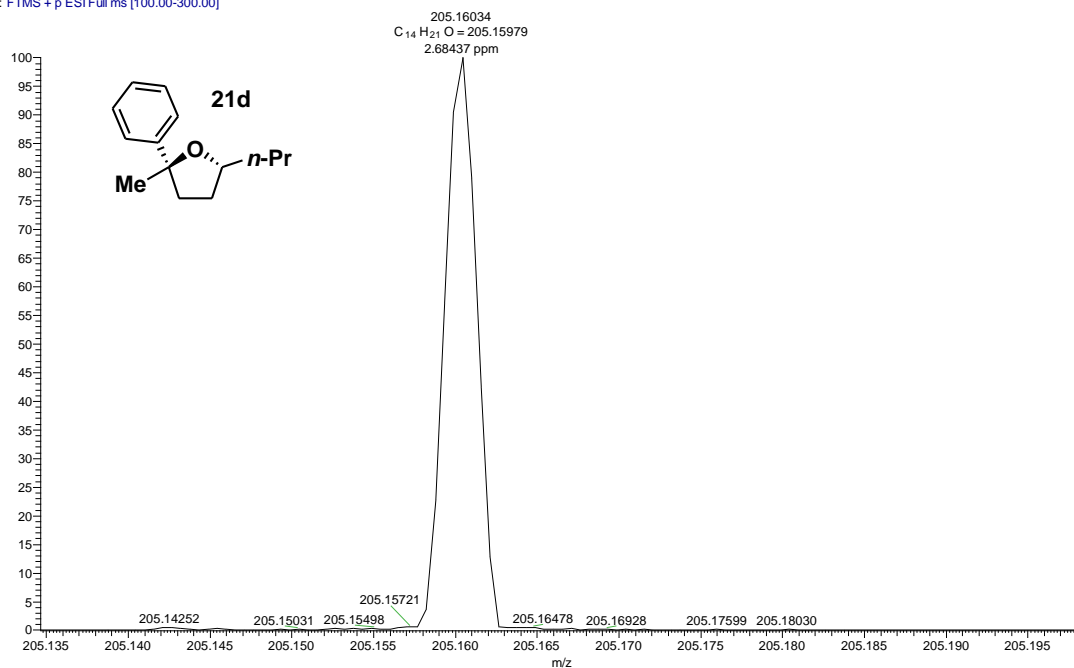


RMN¹H de **21d** (400 MHz, CDCl₃).

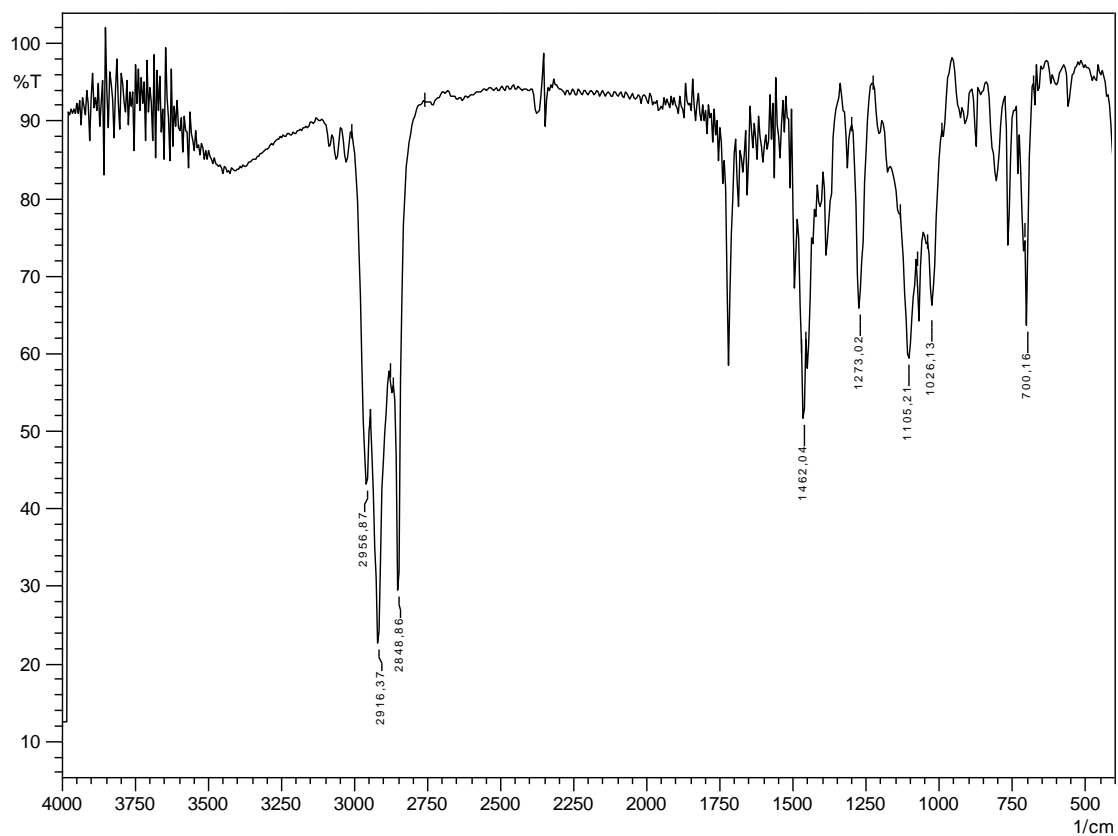


RMN¹³C de **21d** (100 MHz, CDCl₃).

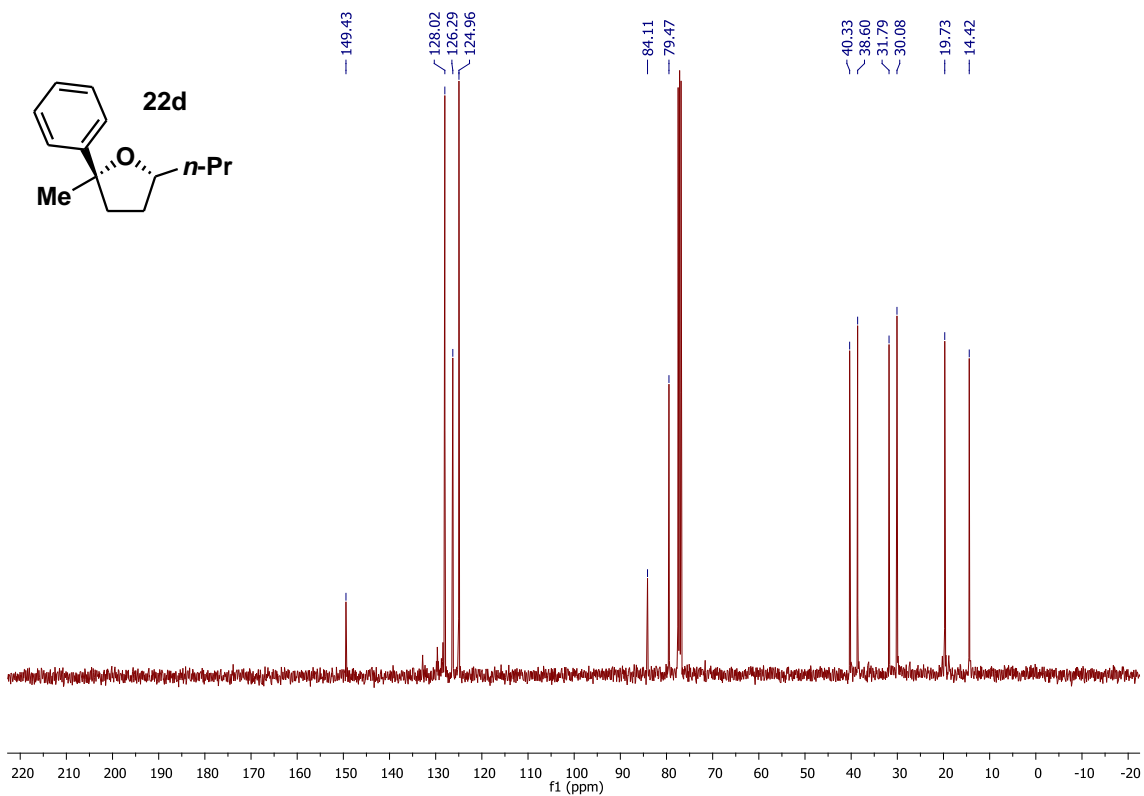
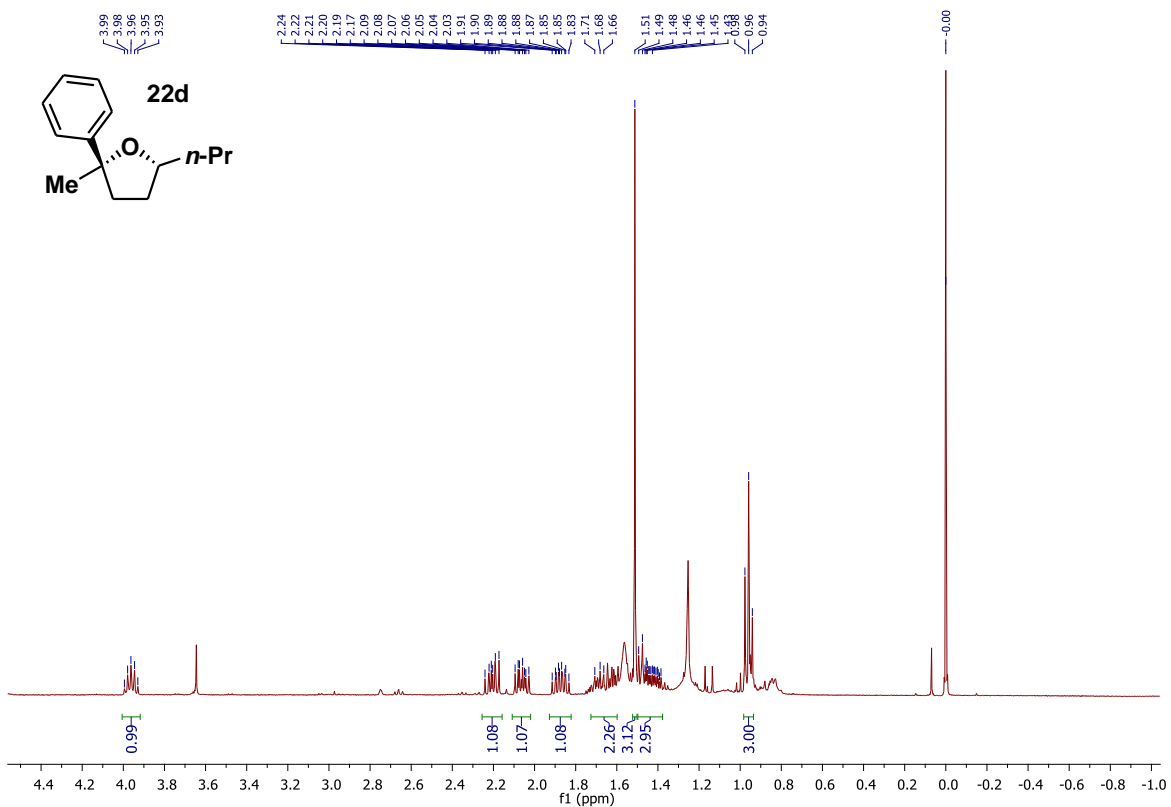
Tania_10(2)b#2 RT: 0.06 AV: 1 NL: 7.36E4
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-300.00]



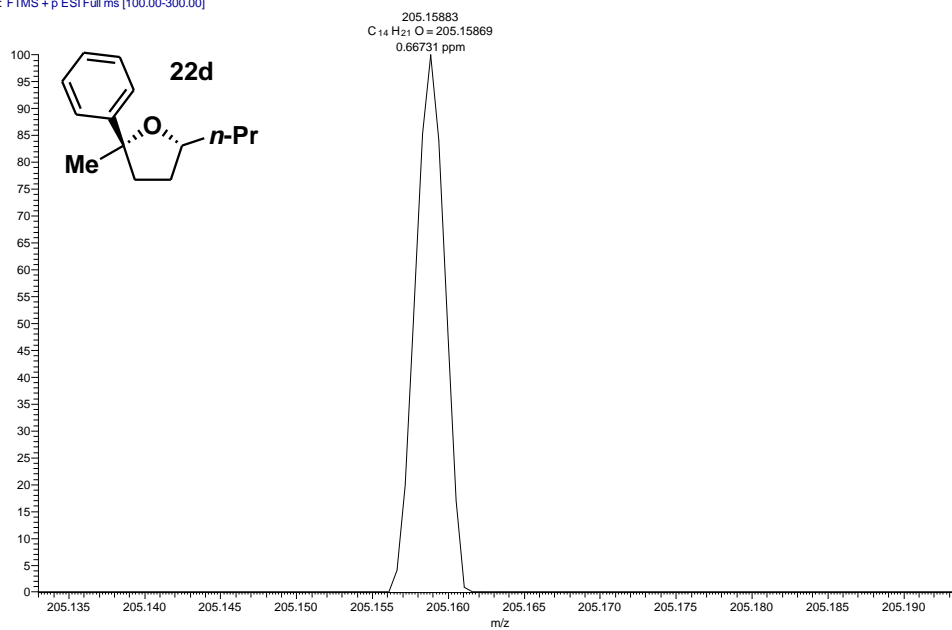
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₁₄H₂₁O de **21d**.



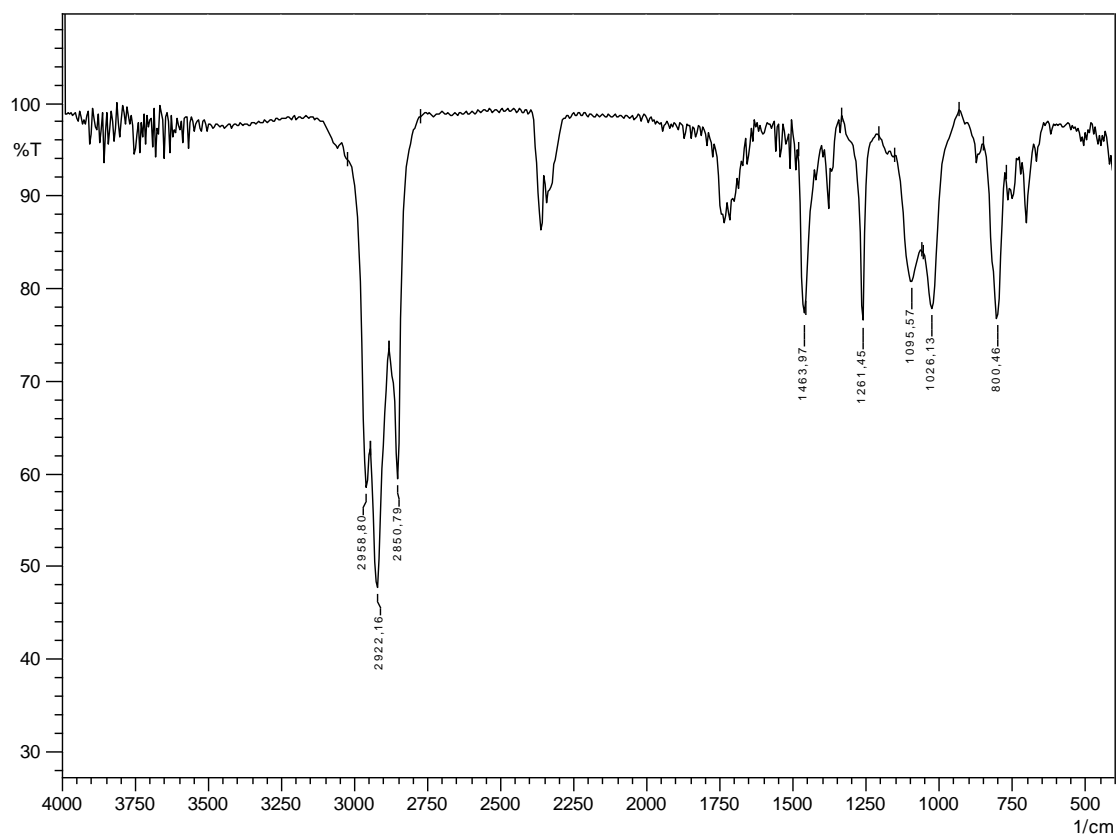
IV (filme) de **21d**.



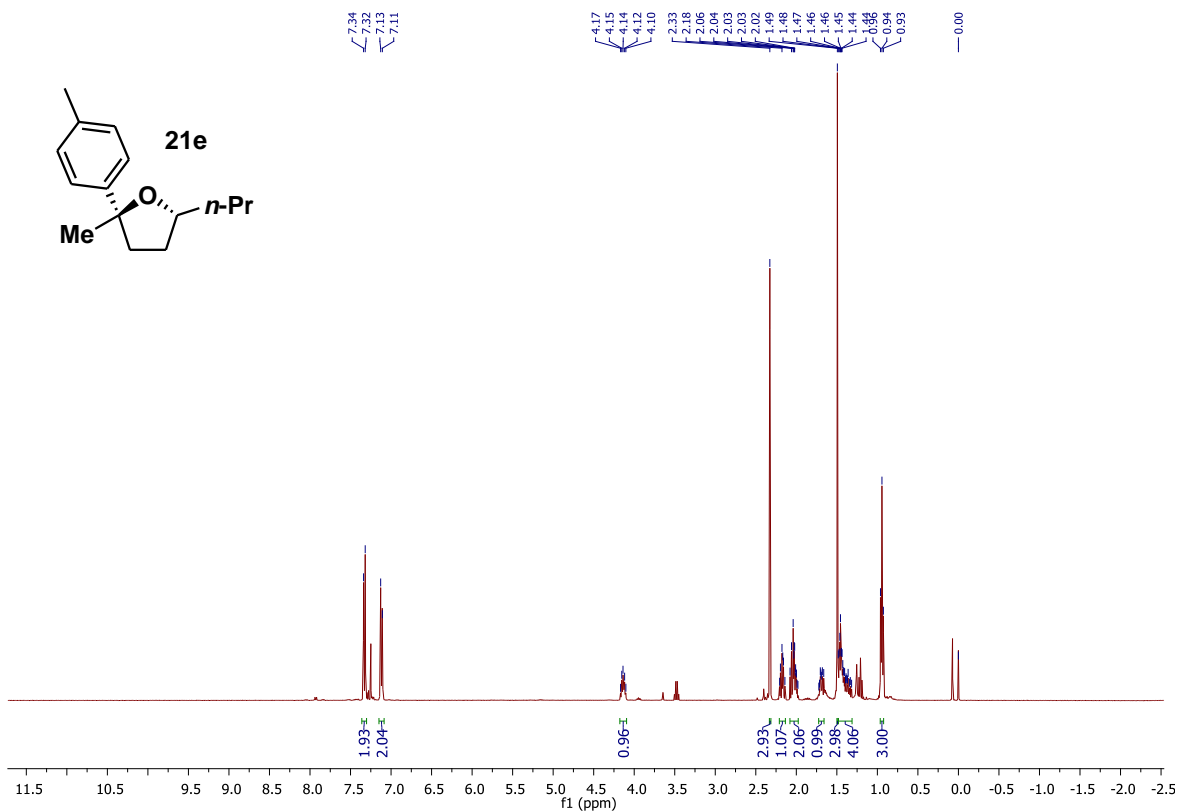
Taria_10(2)a #1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 1.41E3
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-300.00]



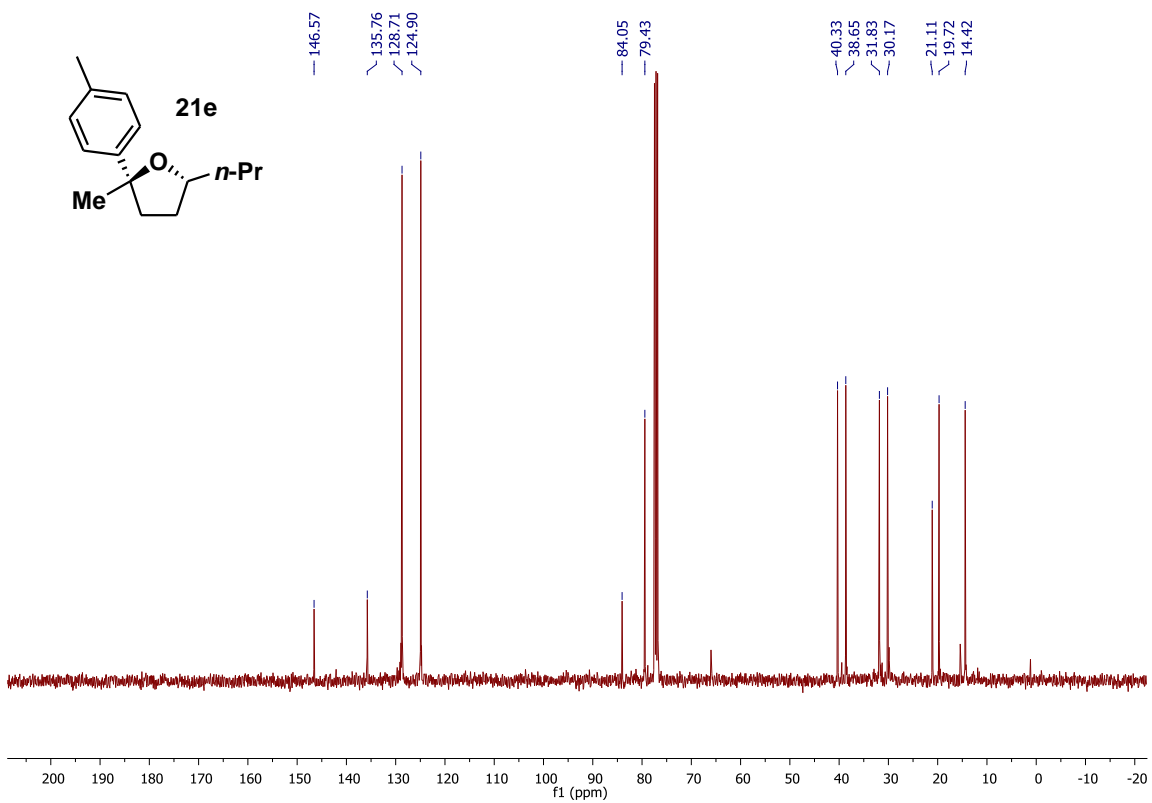
HRMS (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$ para C₁₄H₂₁O de **22d**.



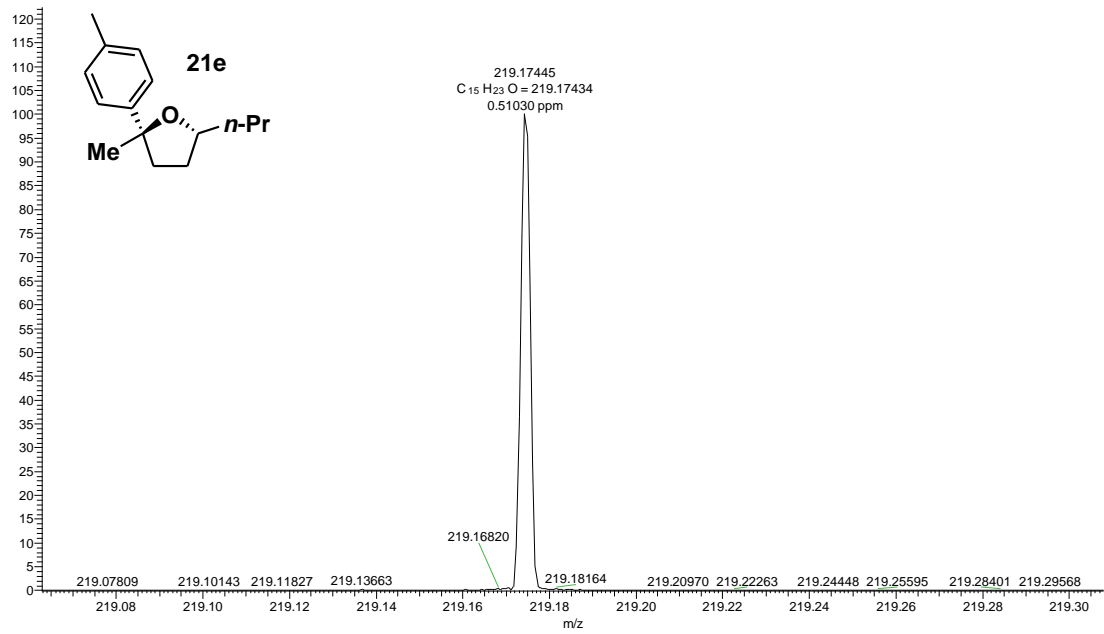
IV (filme) de **22d**.



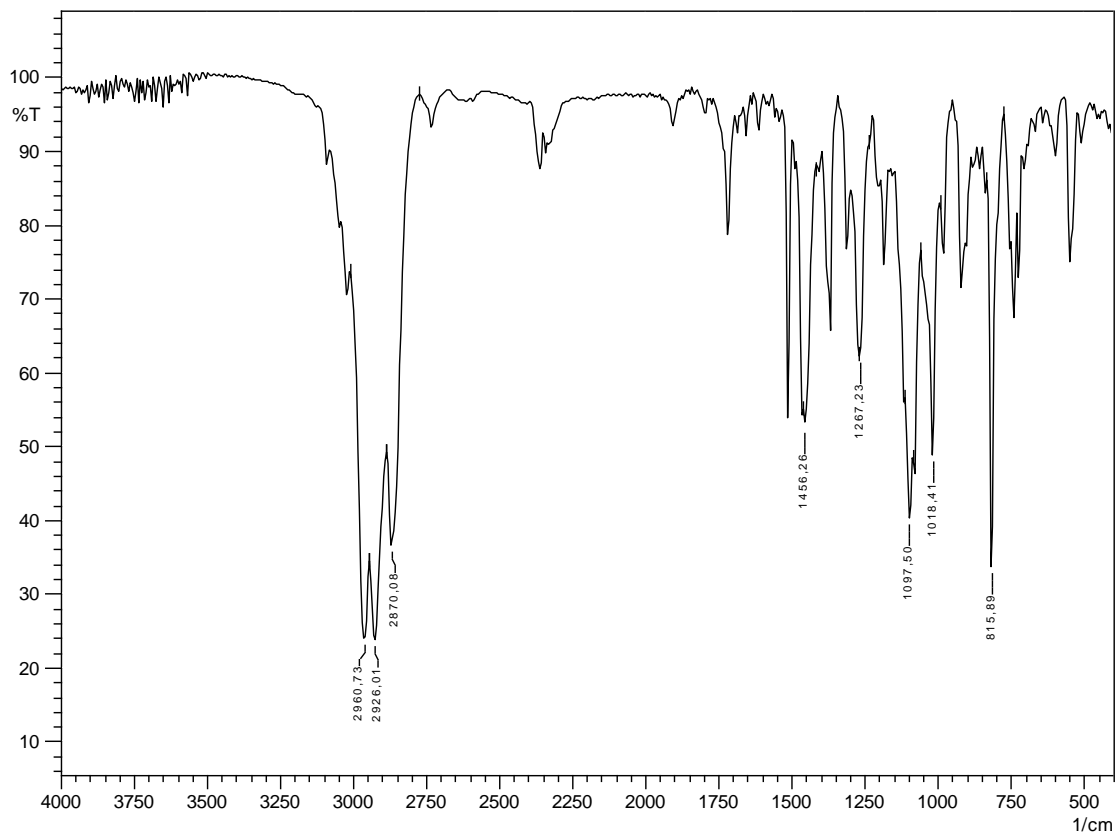
RMN¹H de **21e** (400 MHz, CDCl₃).



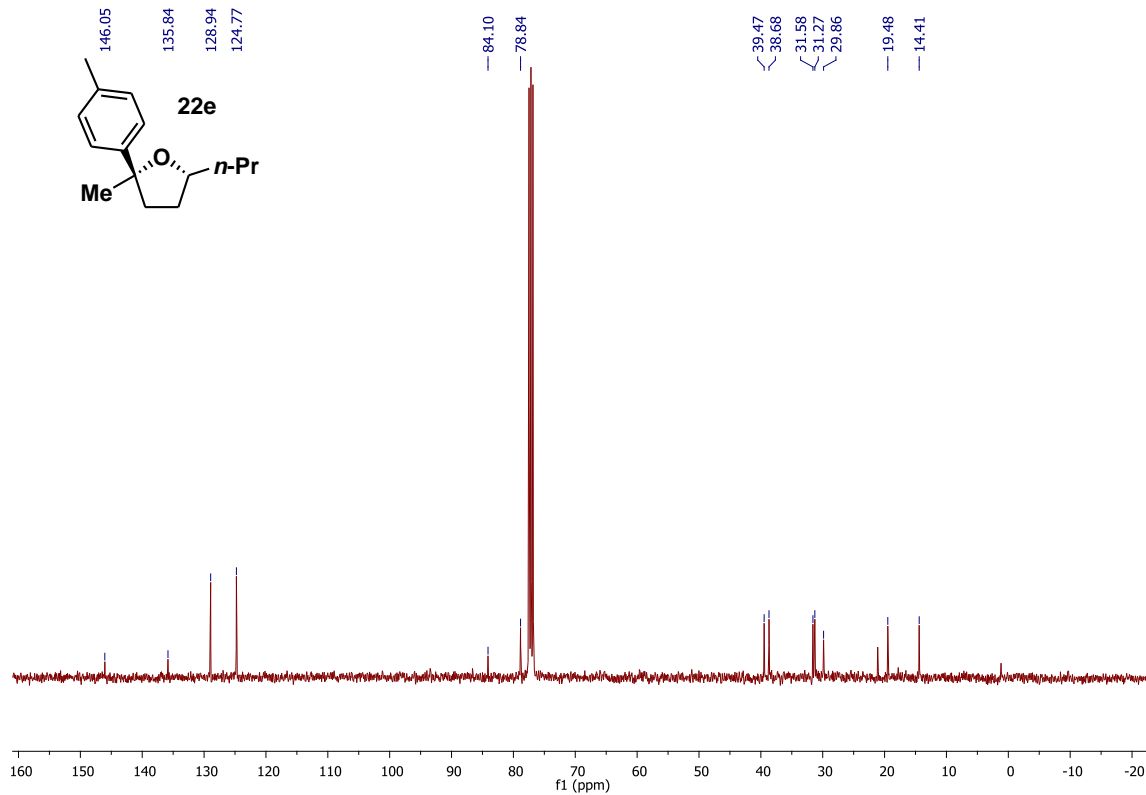
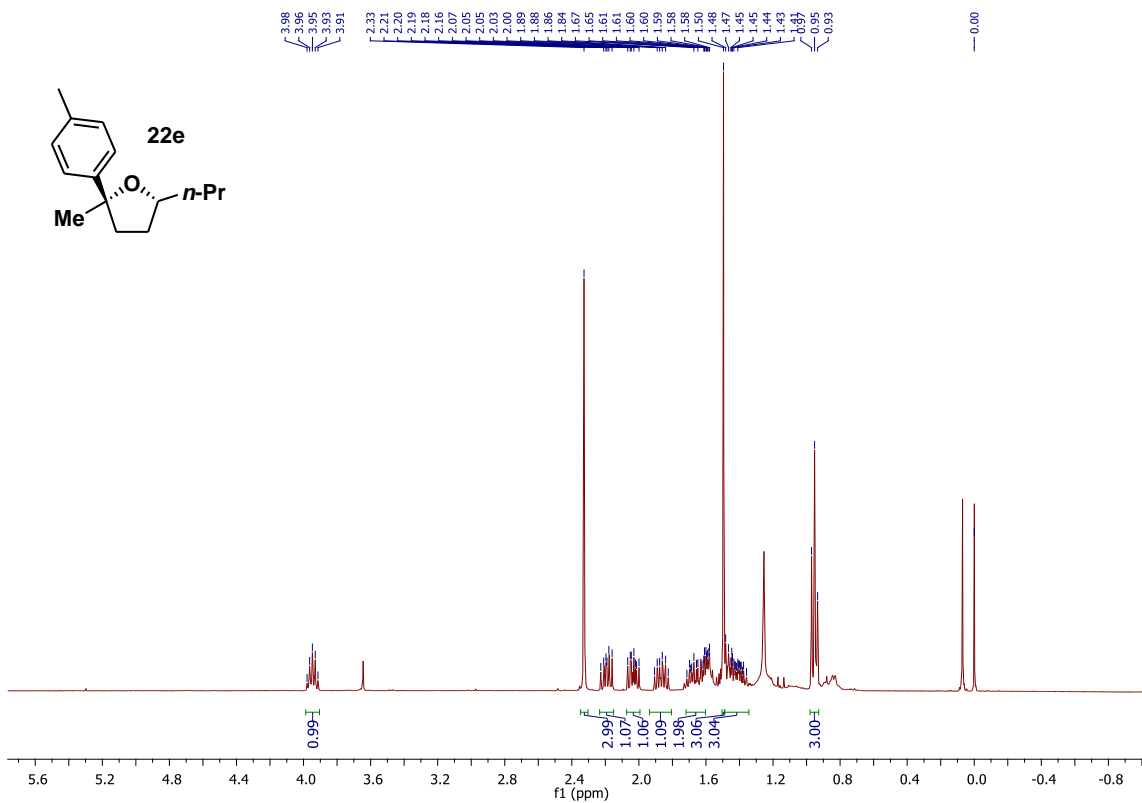
RMN¹³C de **21e** (100 MHz, CDCl₃).



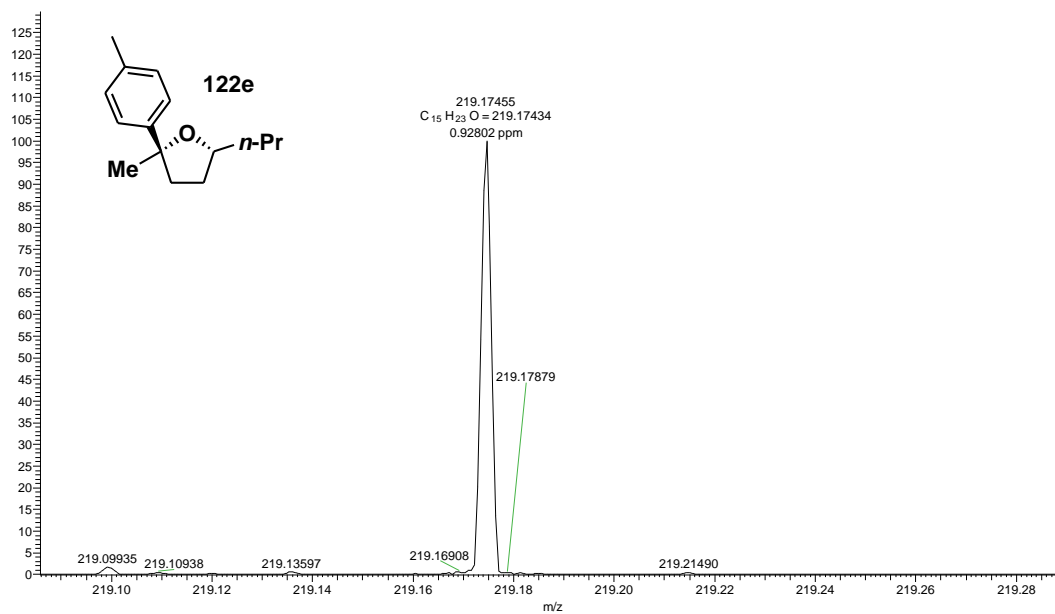
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₁₅H₂₃O de **21e**.



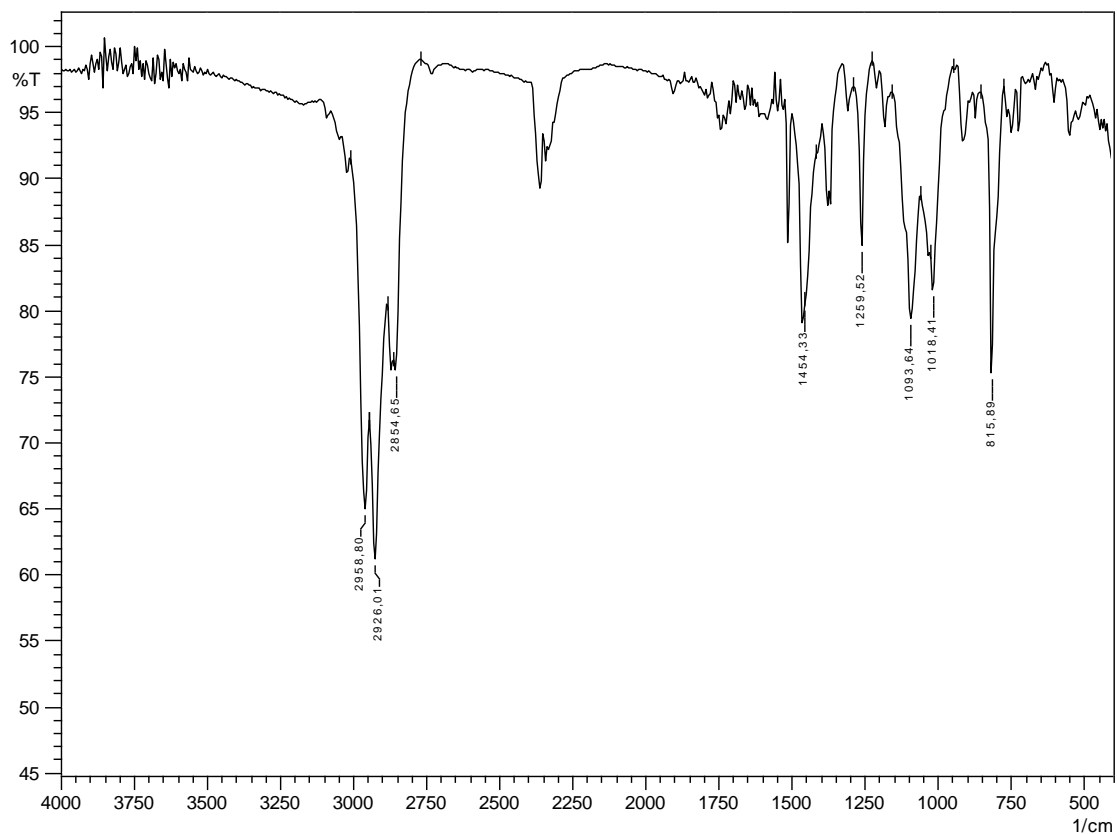
IV (filme) de **21e**.



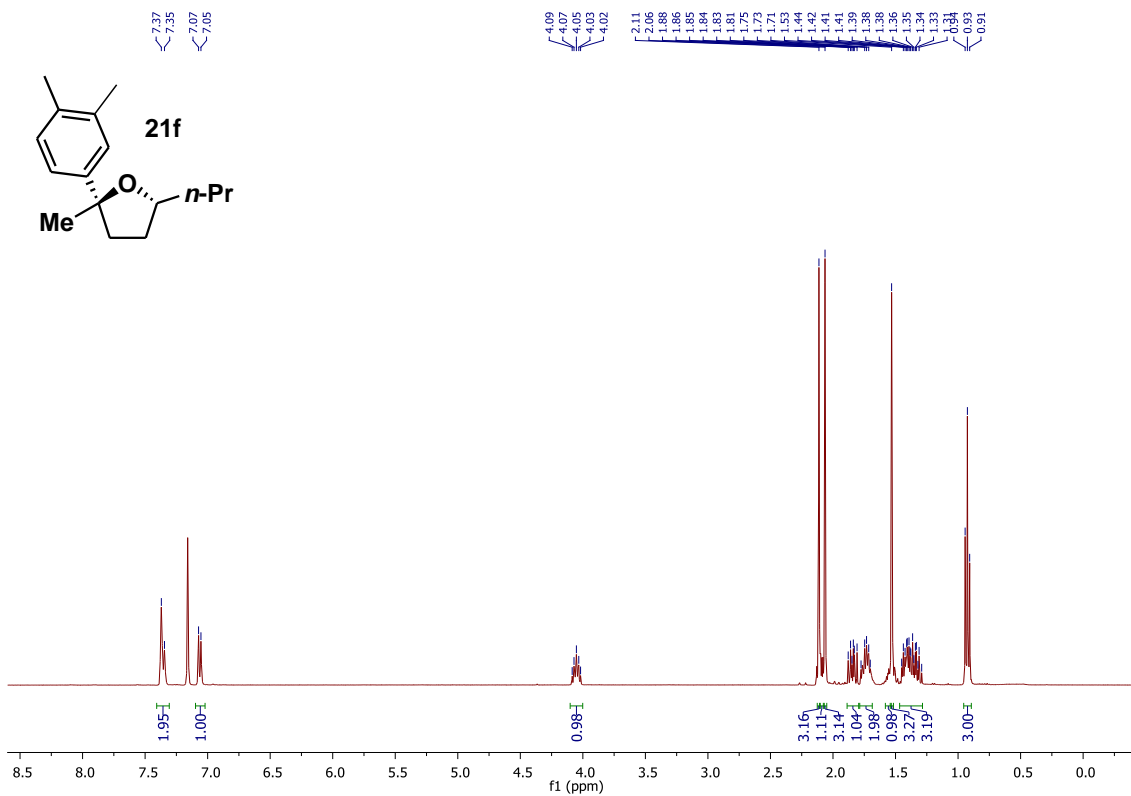
Tania_186a #1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 6.70E4
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-300.00]



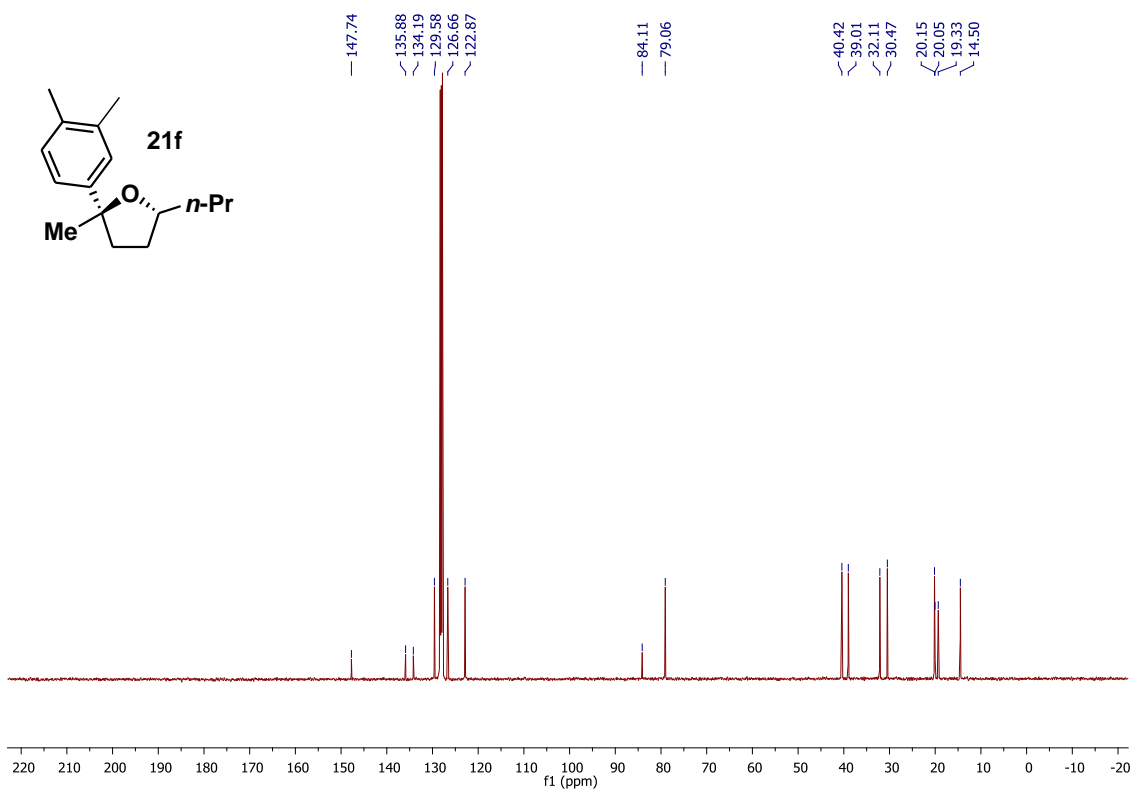
HRMS (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$ para $C_{15}H_{23}O$ de **22e**.



IV (filme) de **22e**.

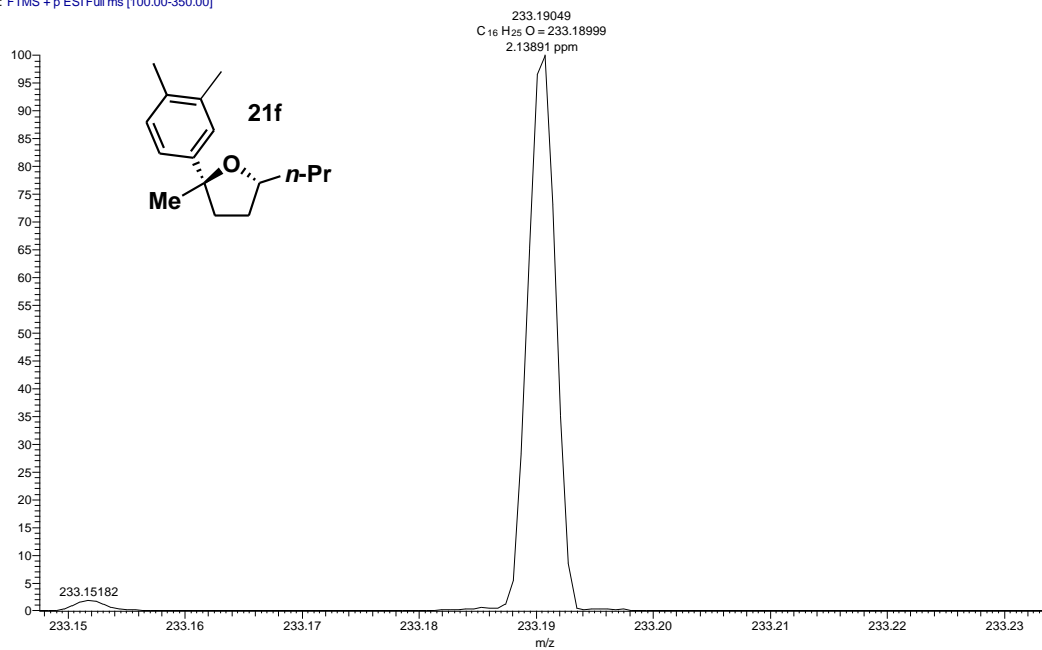


RMN¹H de **21f** (400 MHz, C₆D₆).

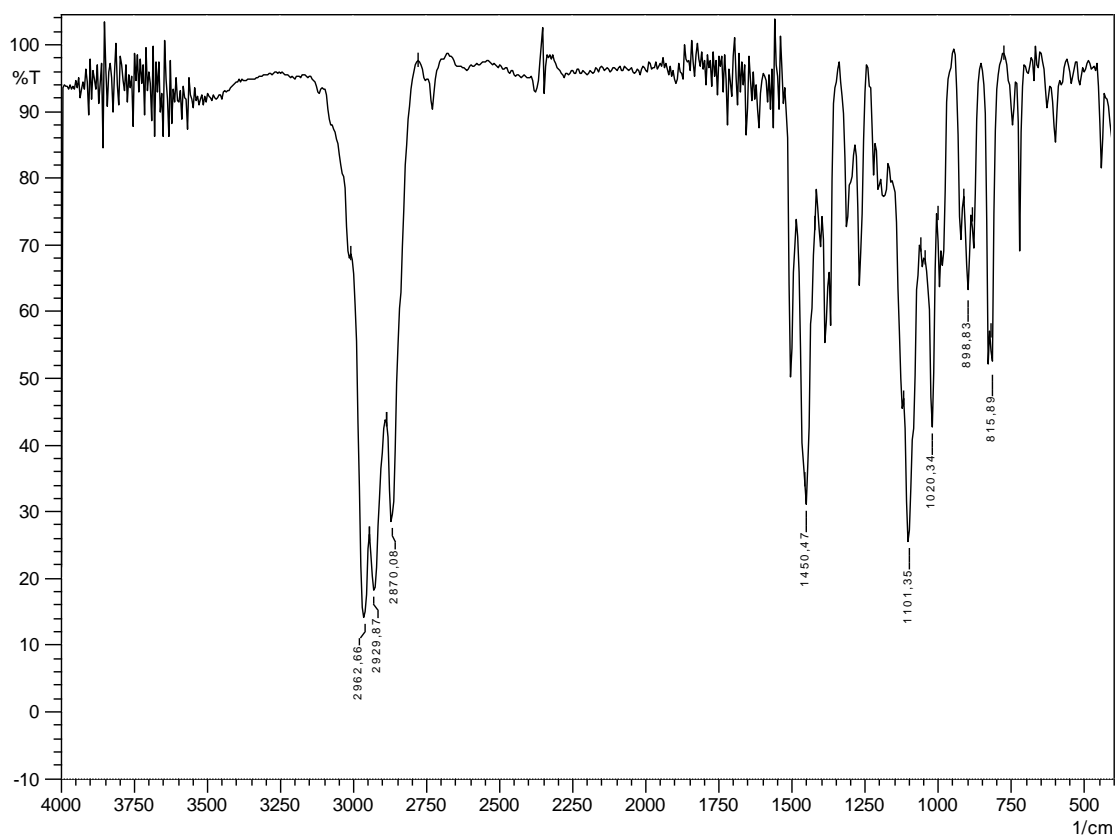


RMN¹³C de **21f** (100 MHz, C₆D₆).

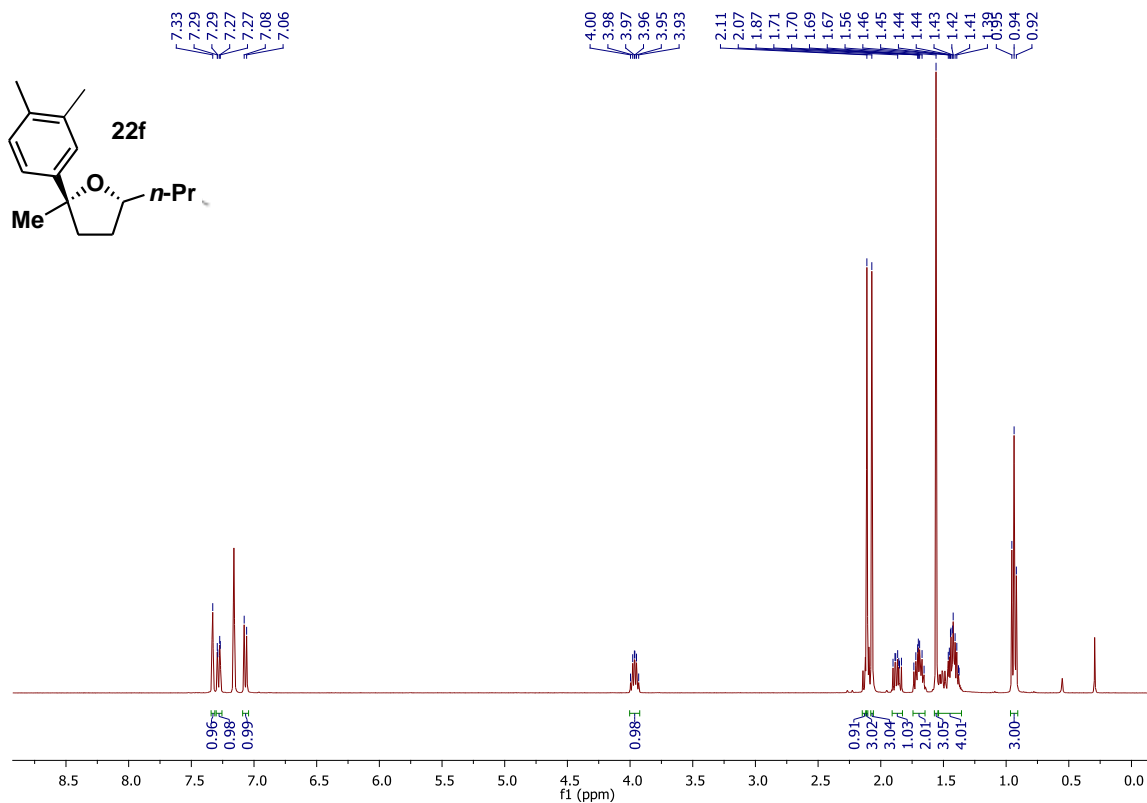
Mateus_45b_Mateus_45b #1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 3.07E4
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-350.00]



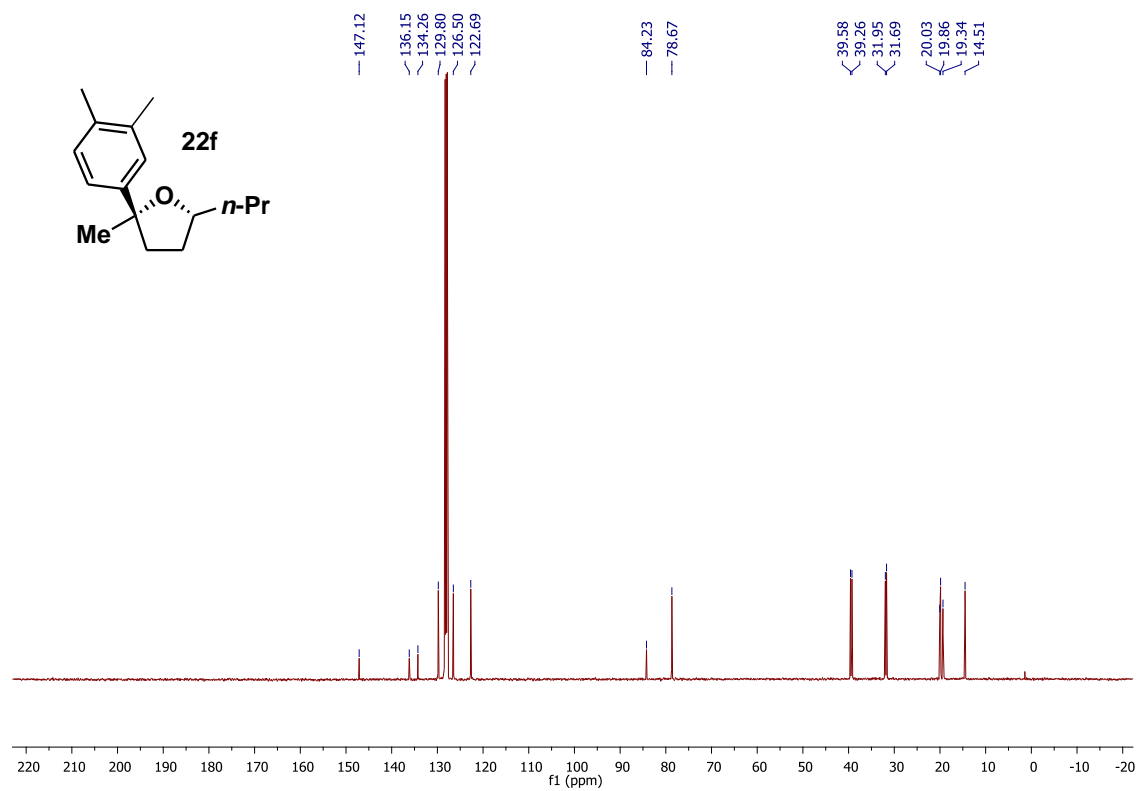
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₁₆H₂₅O de **21f**.



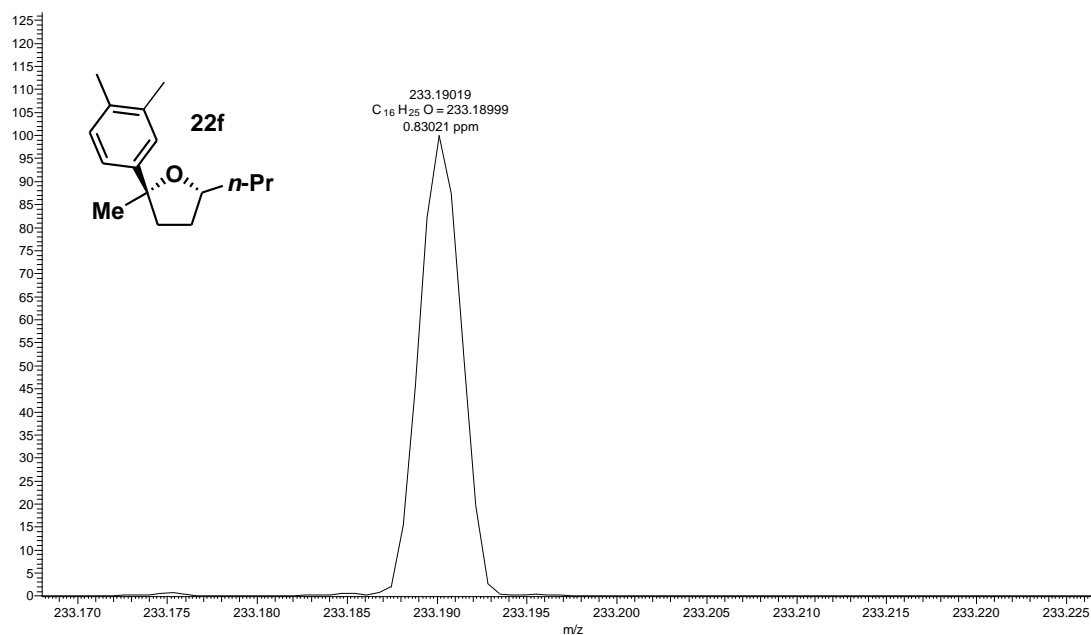
IV (filme) de **21f**.



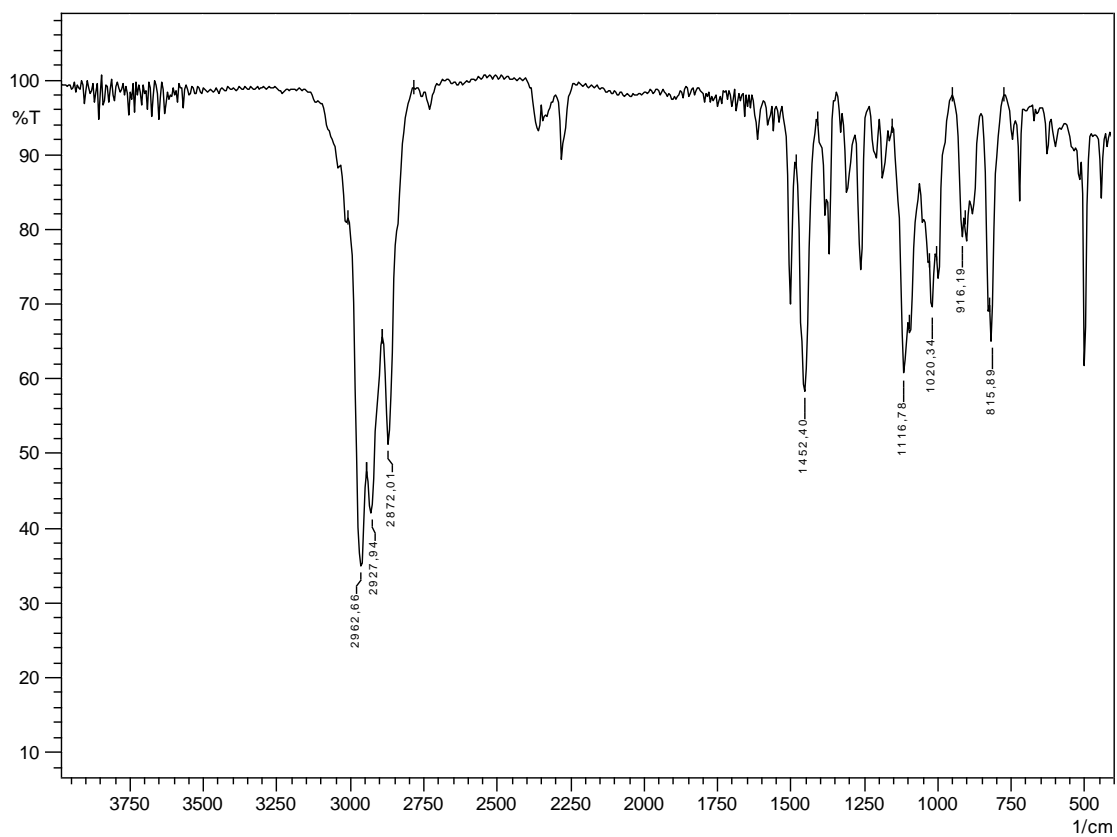
RMN¹H de **22f**(400 MHz, C₆D₆).



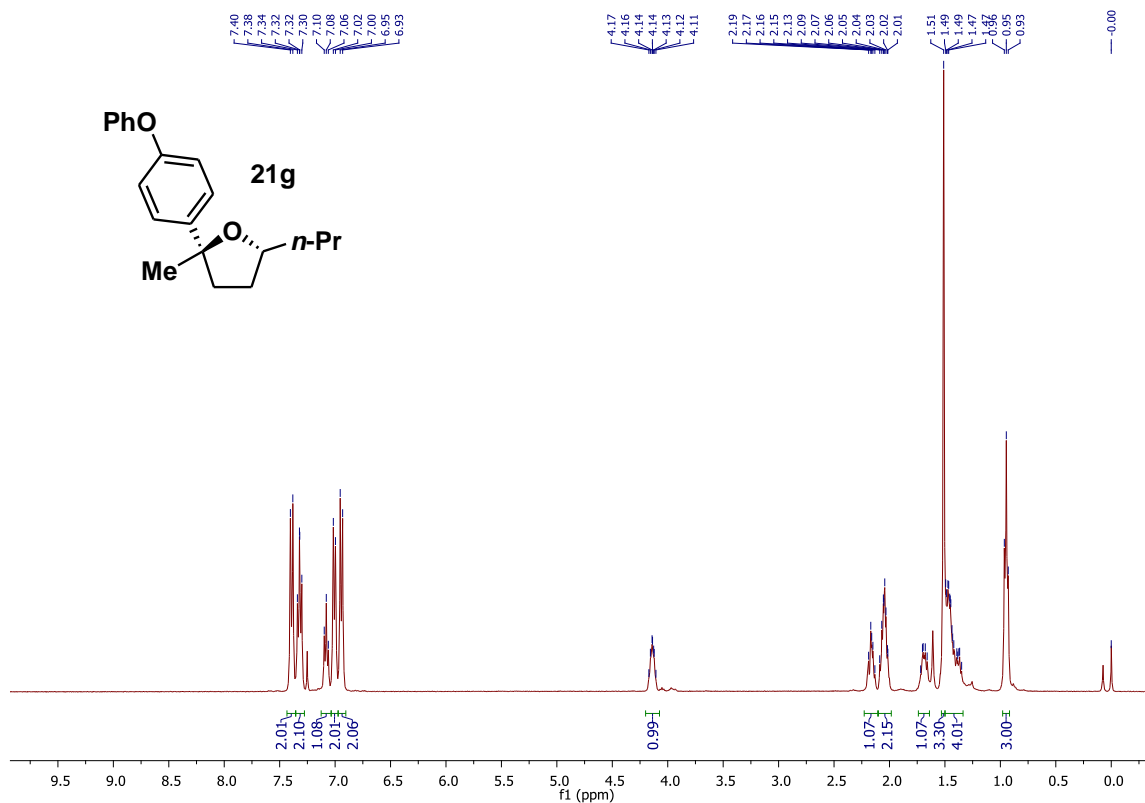
RMN¹³C de **22f** (100 MHz, C₆D₆).



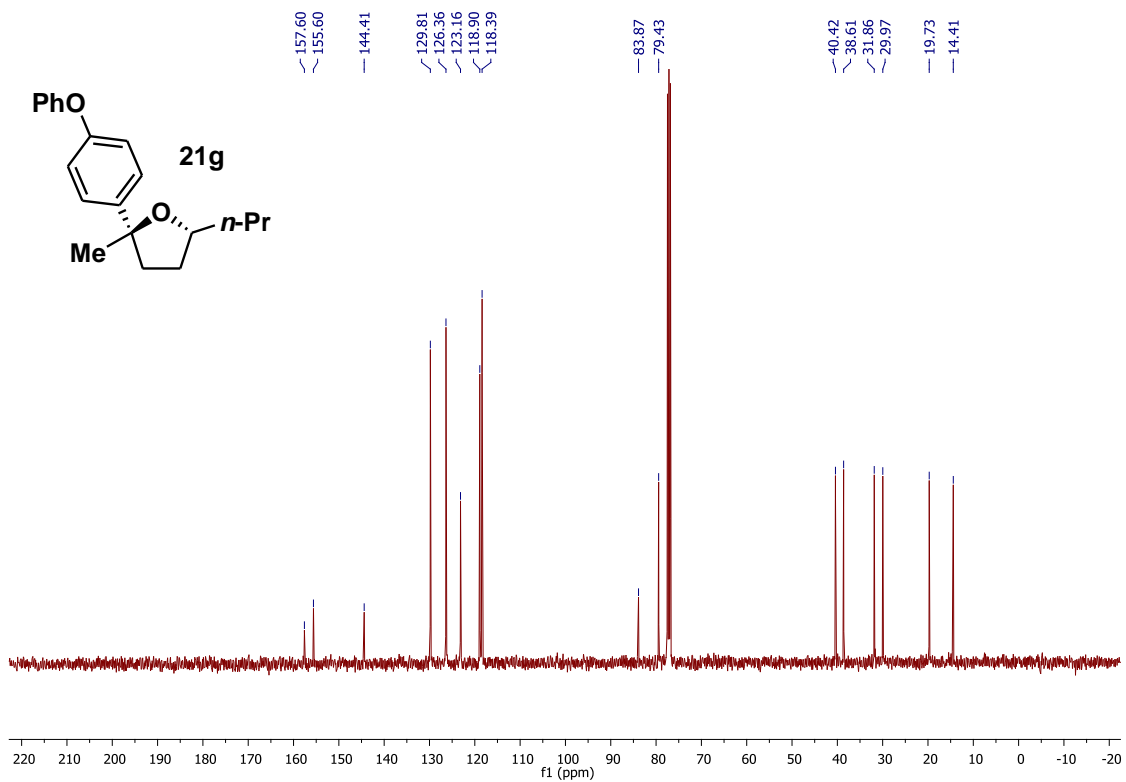
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₁₆H₂₅O de **22f**.



IV (filme) de **22f**.

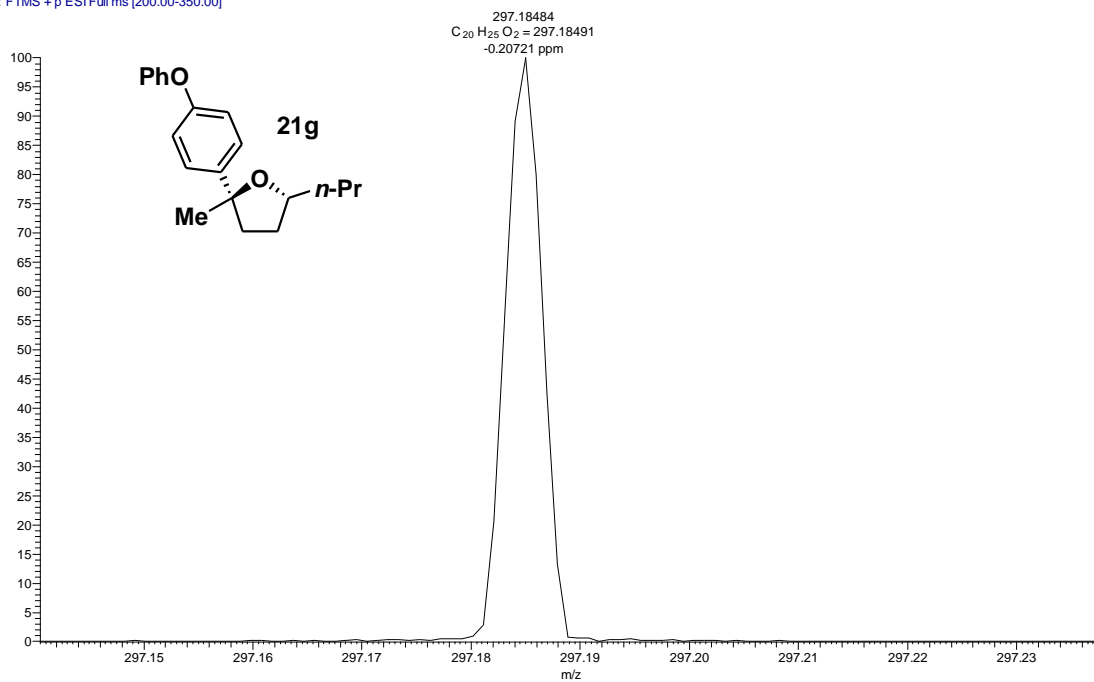


RMN¹H de **21g** (400 MHz, CDCl₃).

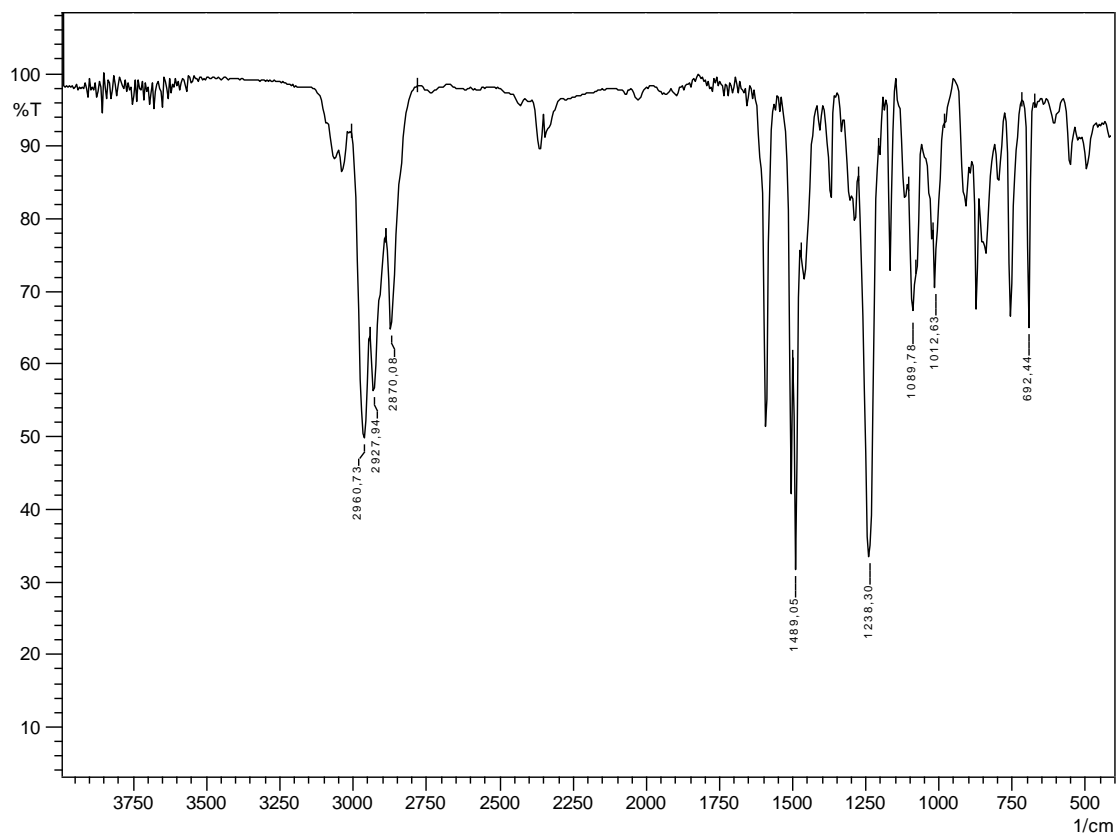


RMN¹³C de **21g** (100 MHz, CDCl₃).

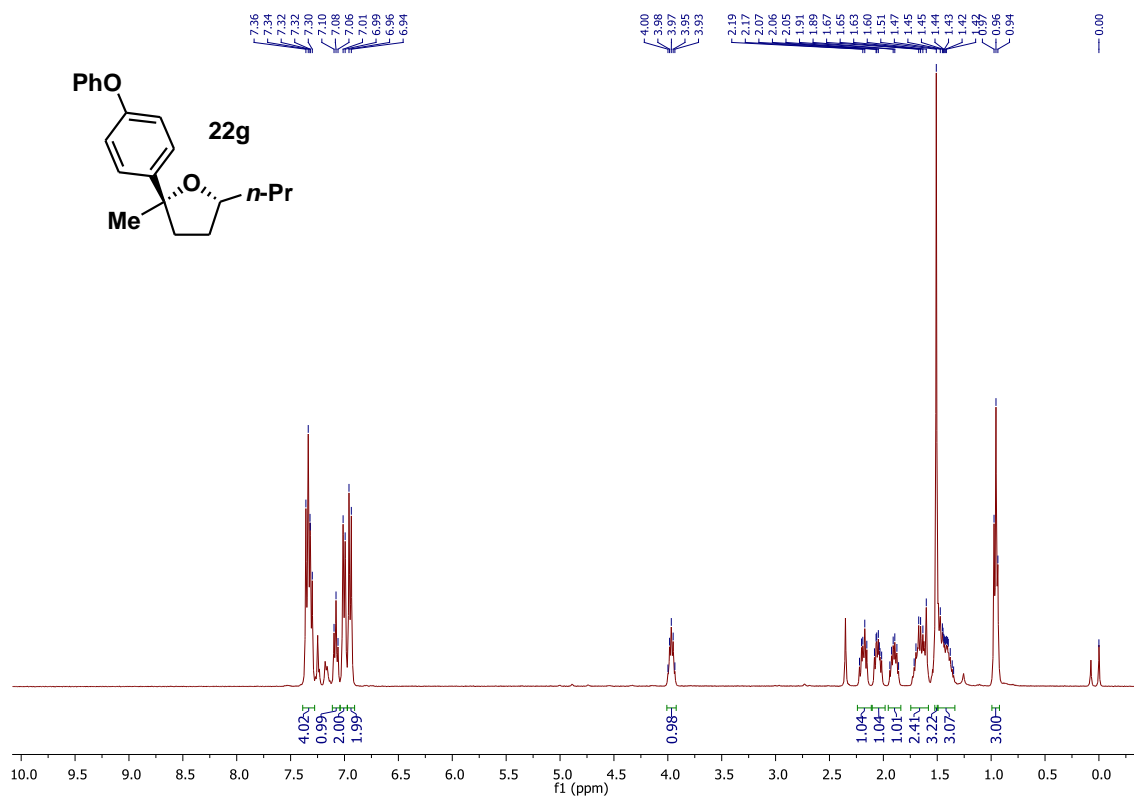
Tania_183b_Tania_183b #1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 8.24E5
T: FTMS + p ESI Full ms [200.00-350.00]



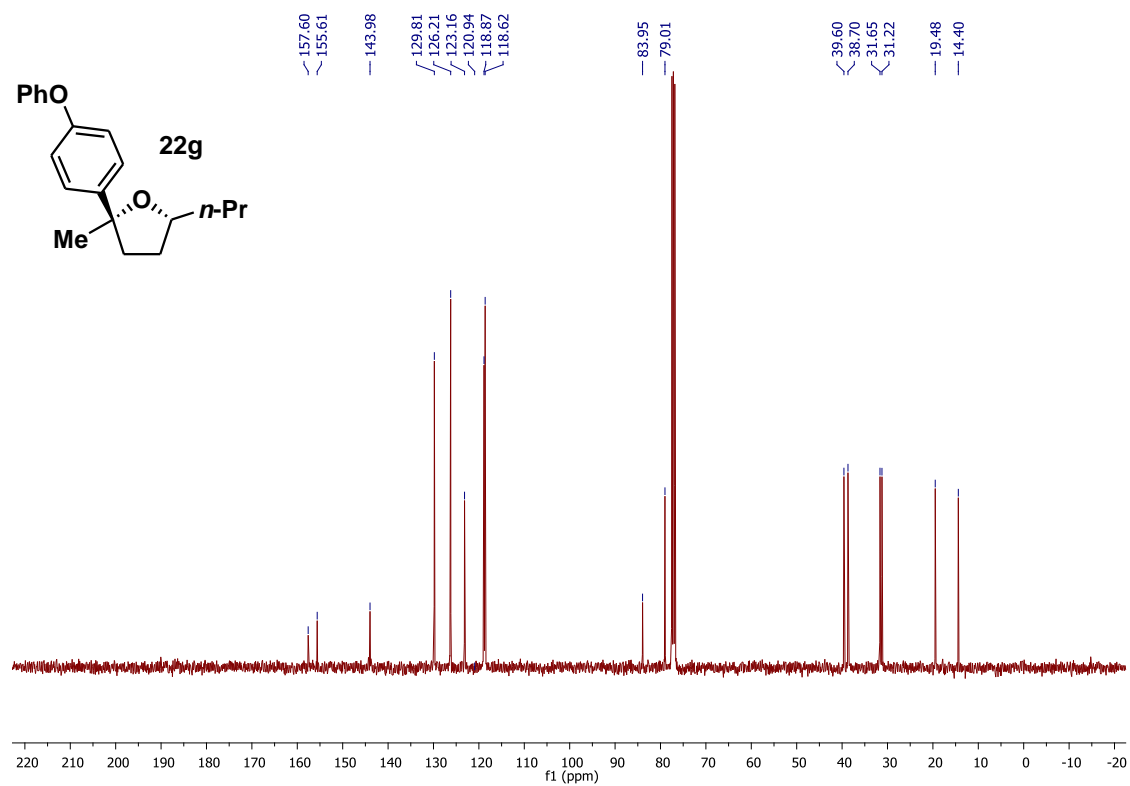
HRMS (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$ para $C_{20}H_{25}O_2$ de **21g**.



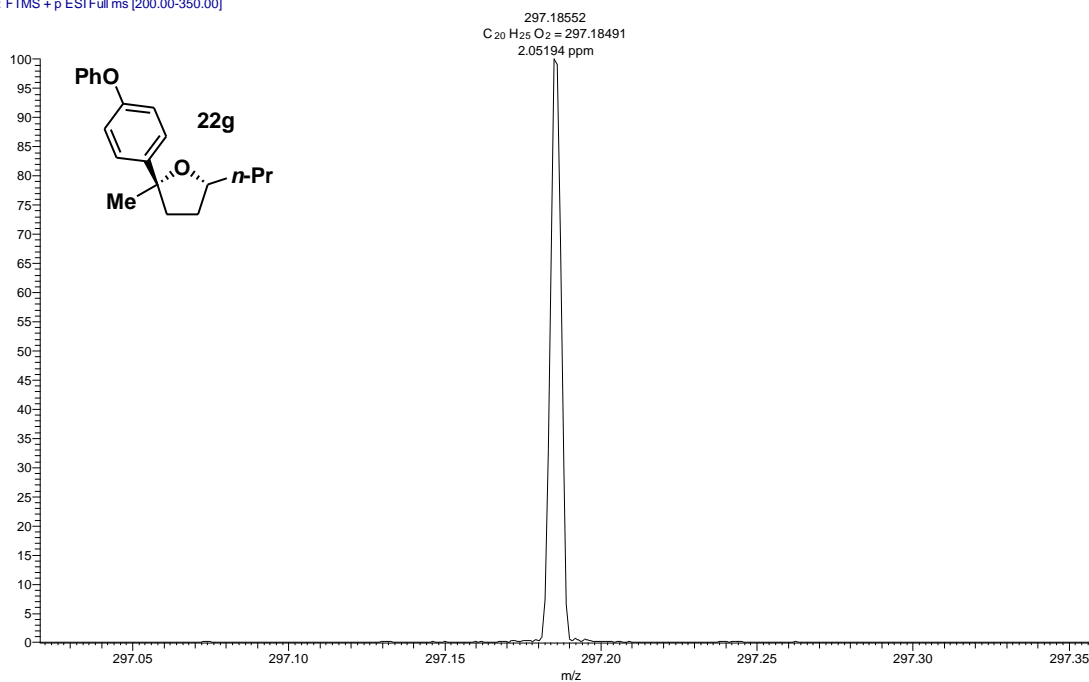
IV (film) de **21g**.



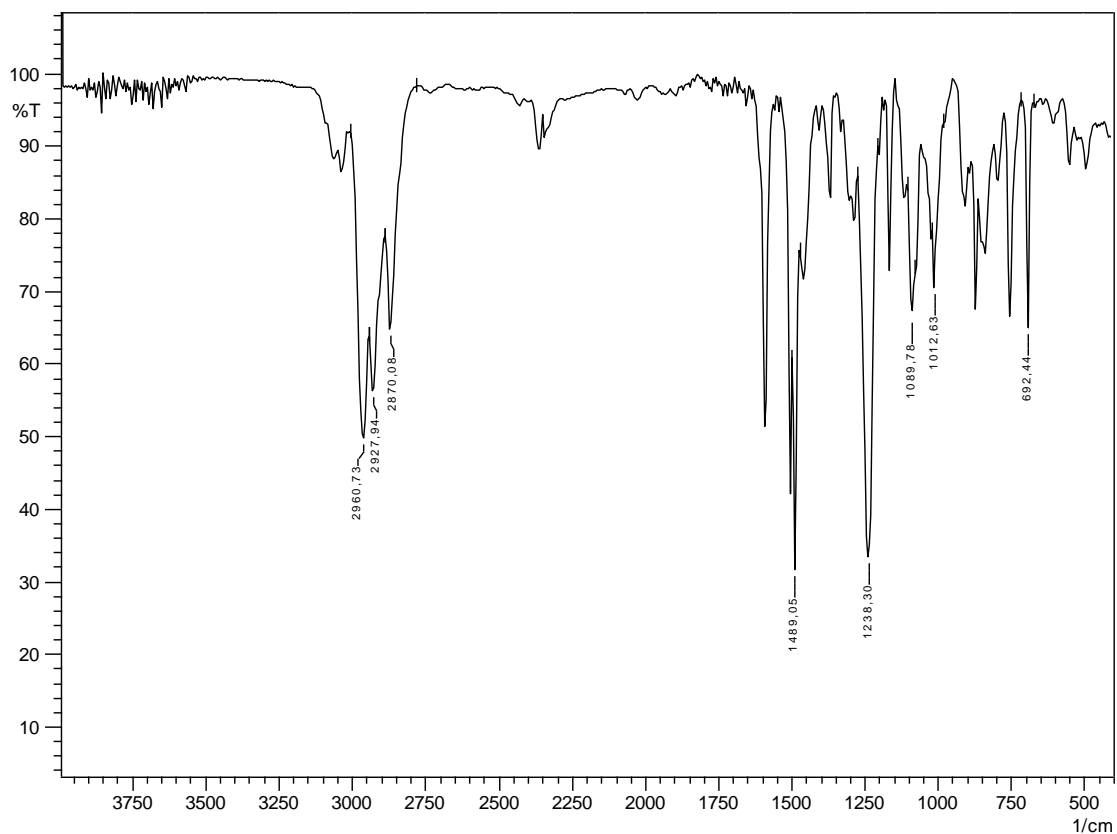
RMN¹H de **22g** (400 MHz, CDCl₃).



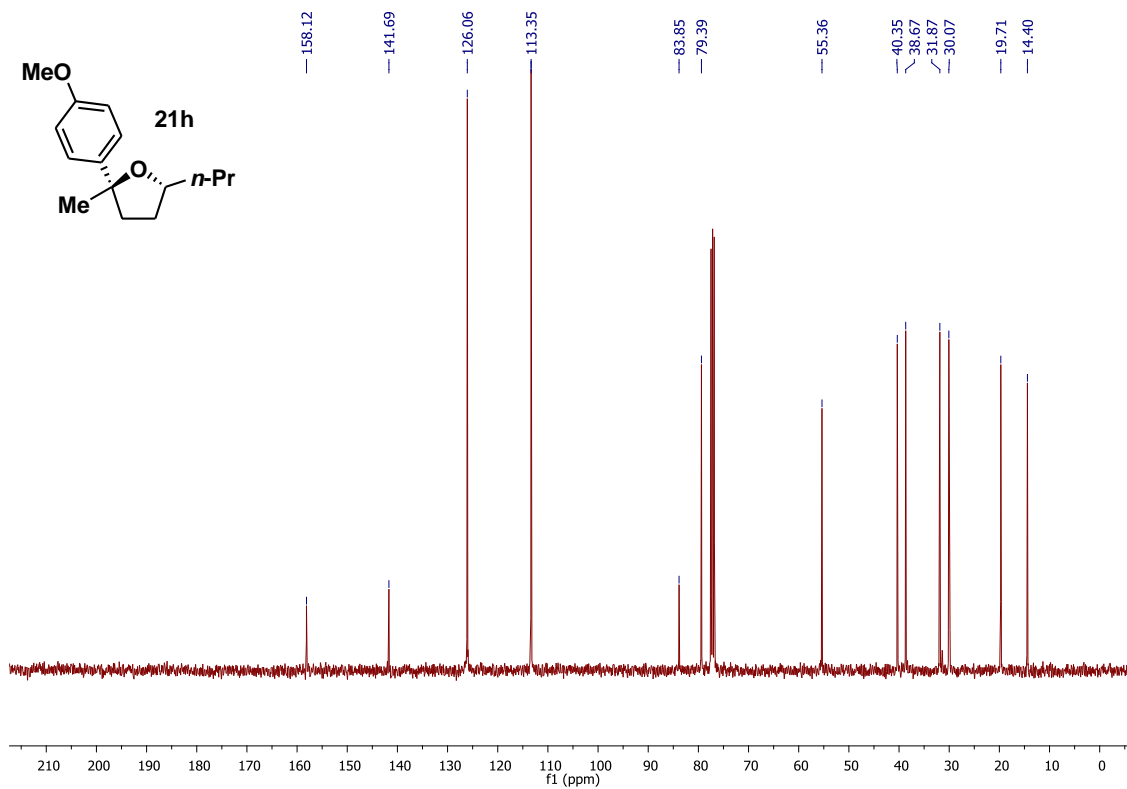
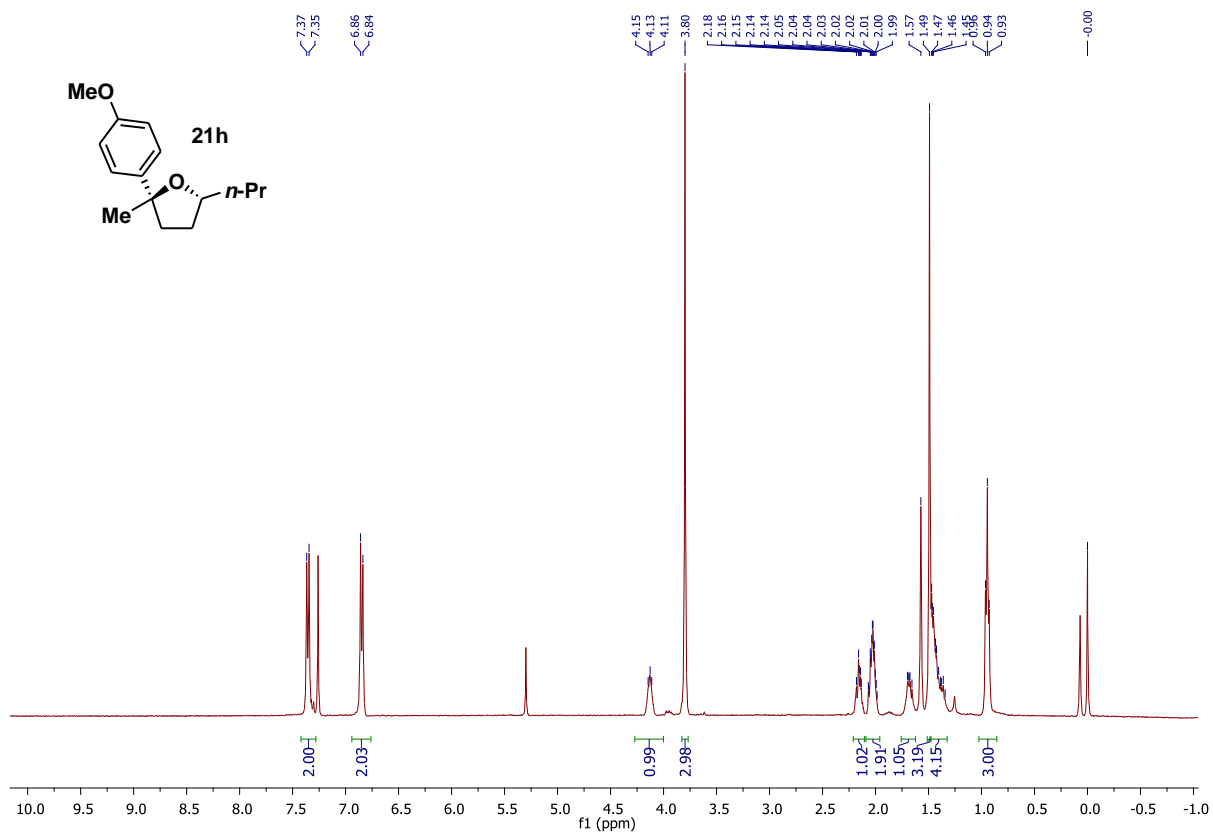
RMN¹³C de **22g** (100 MHz, CDCl₃).

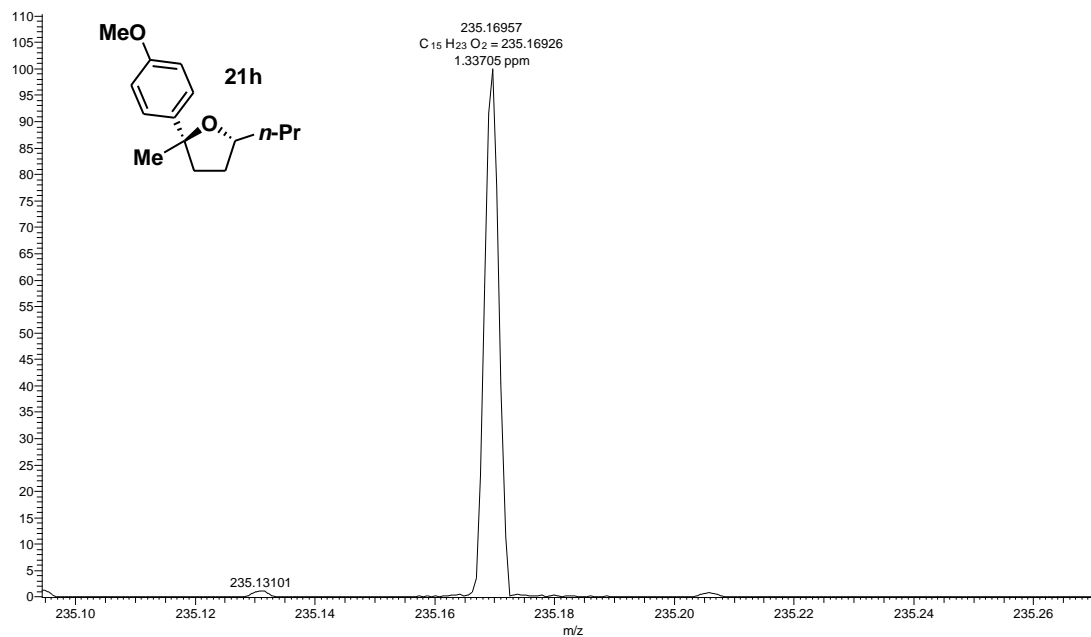


HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₂₀H₂₅O₂ de **22g**.

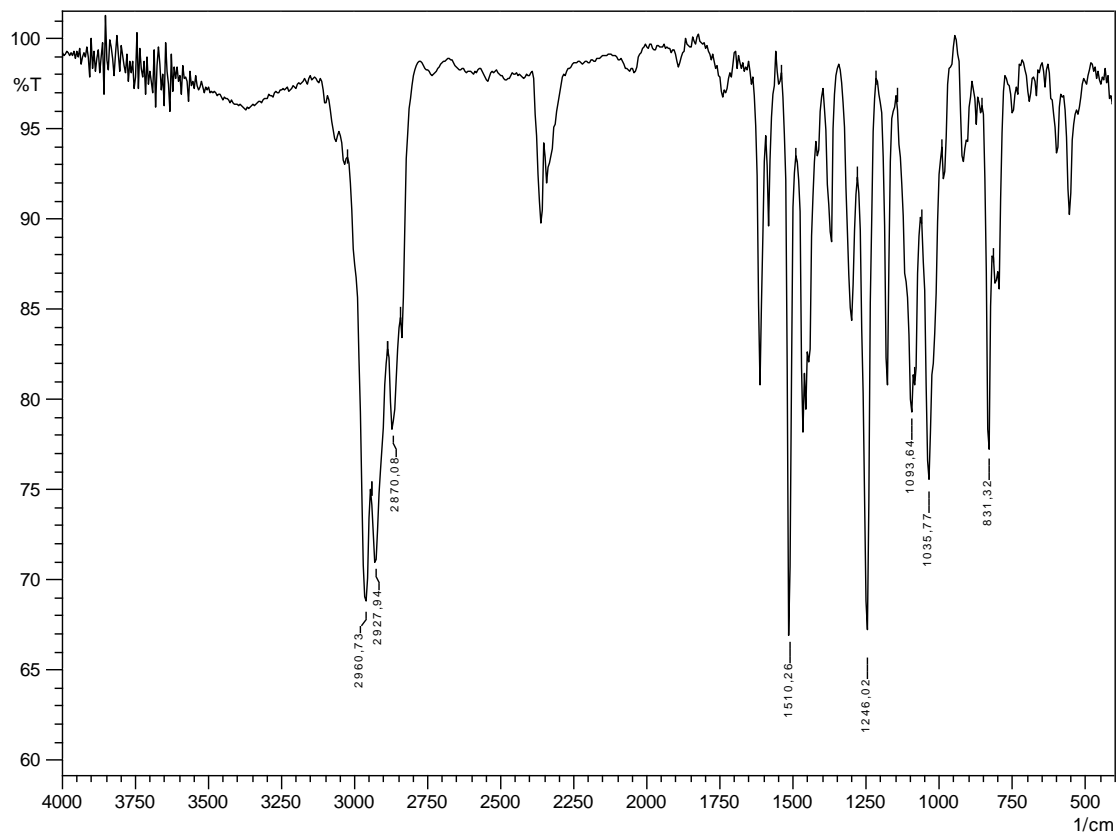


IV (filme) de **22g**.

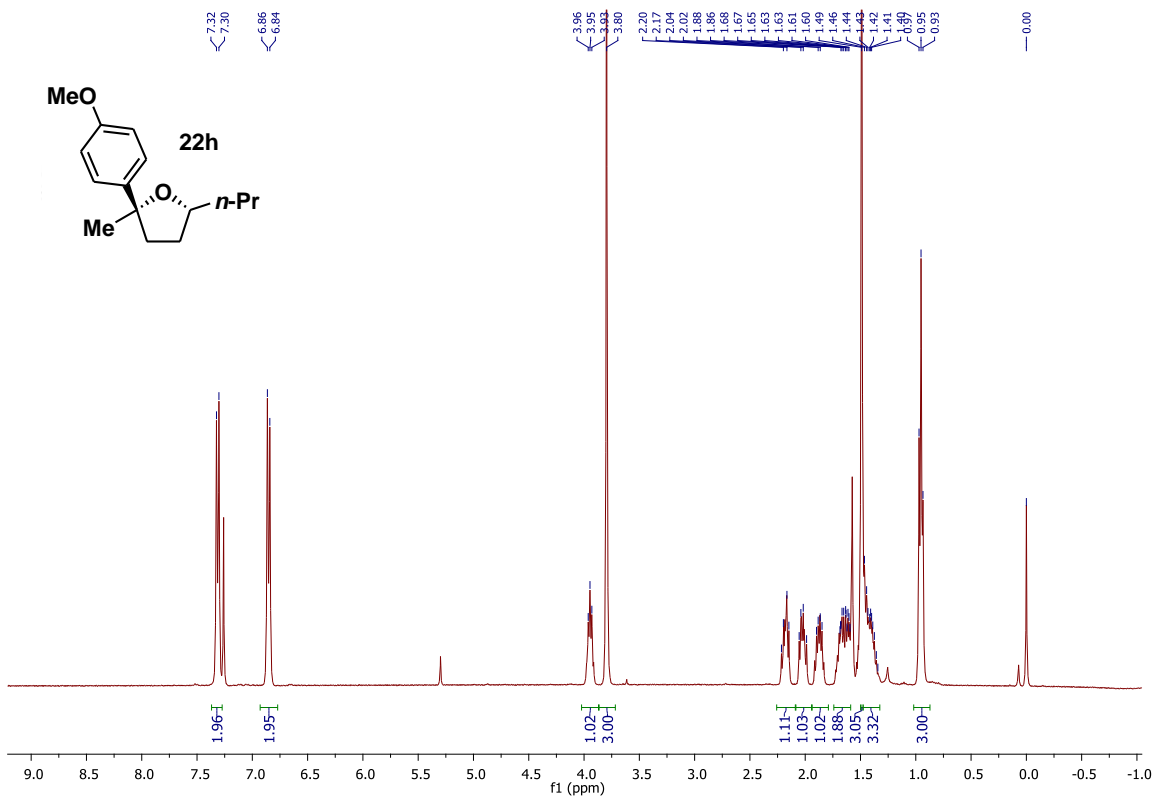




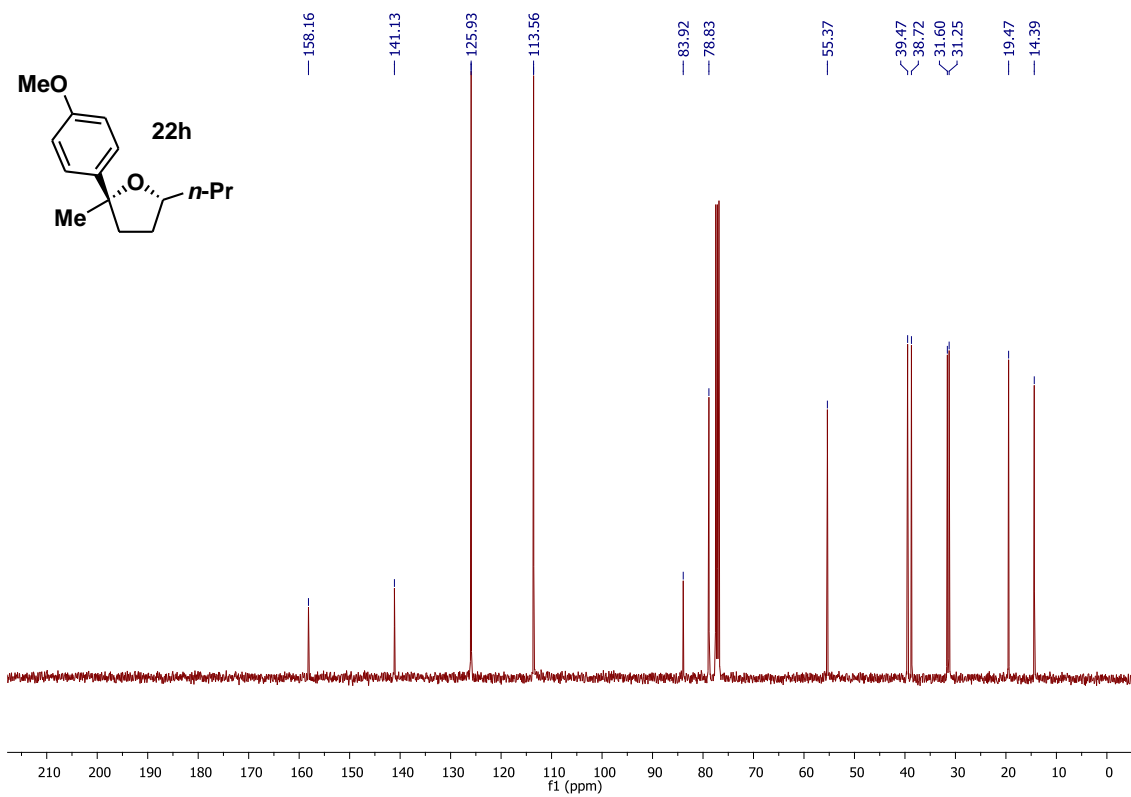
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₁₅H₂₃O₂ de **21h**.



IV (filme) de **21h**.

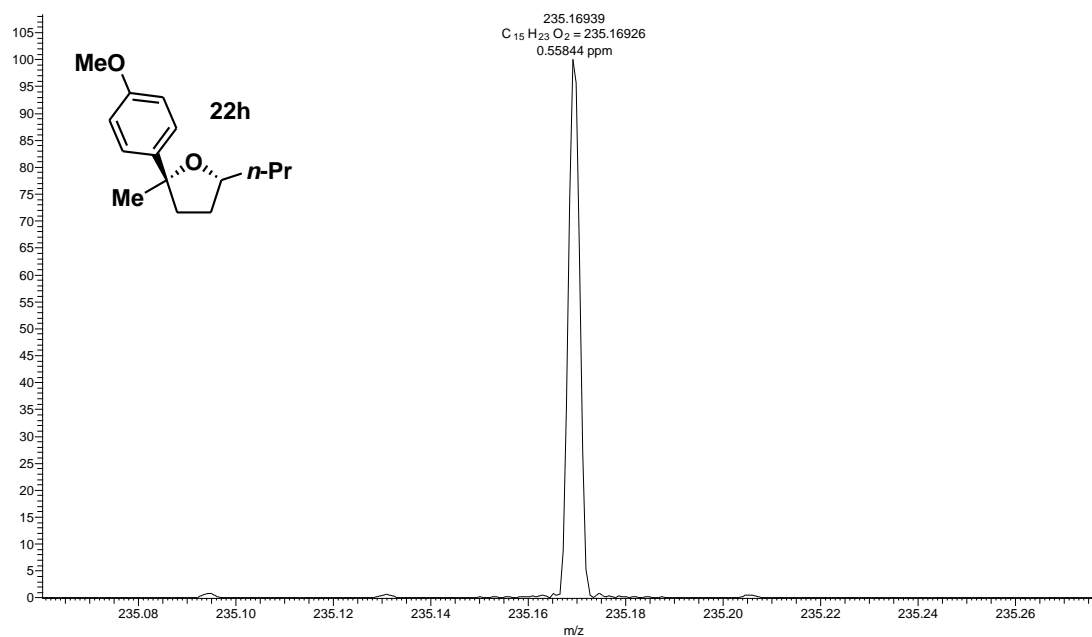


RMN¹H de **22h** (400 MHz, CDCl₃).

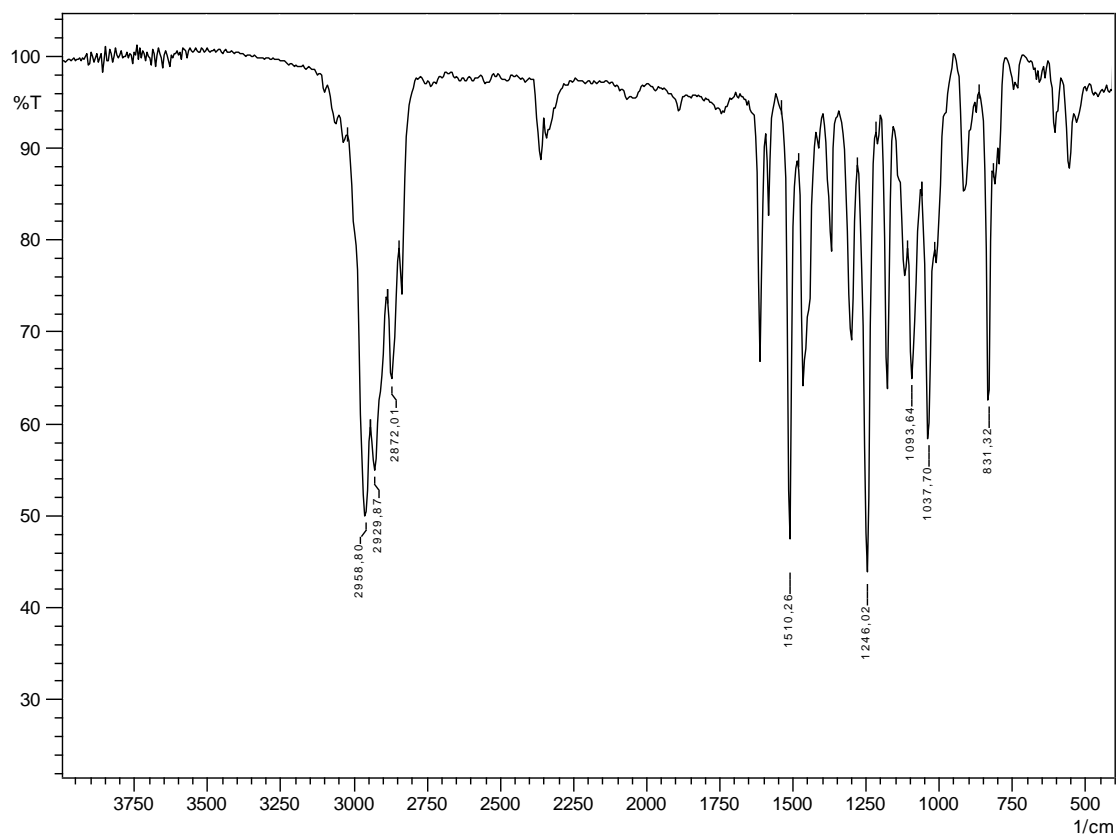


RMN¹³C de **22h** (100 MHz, CDCl₃).

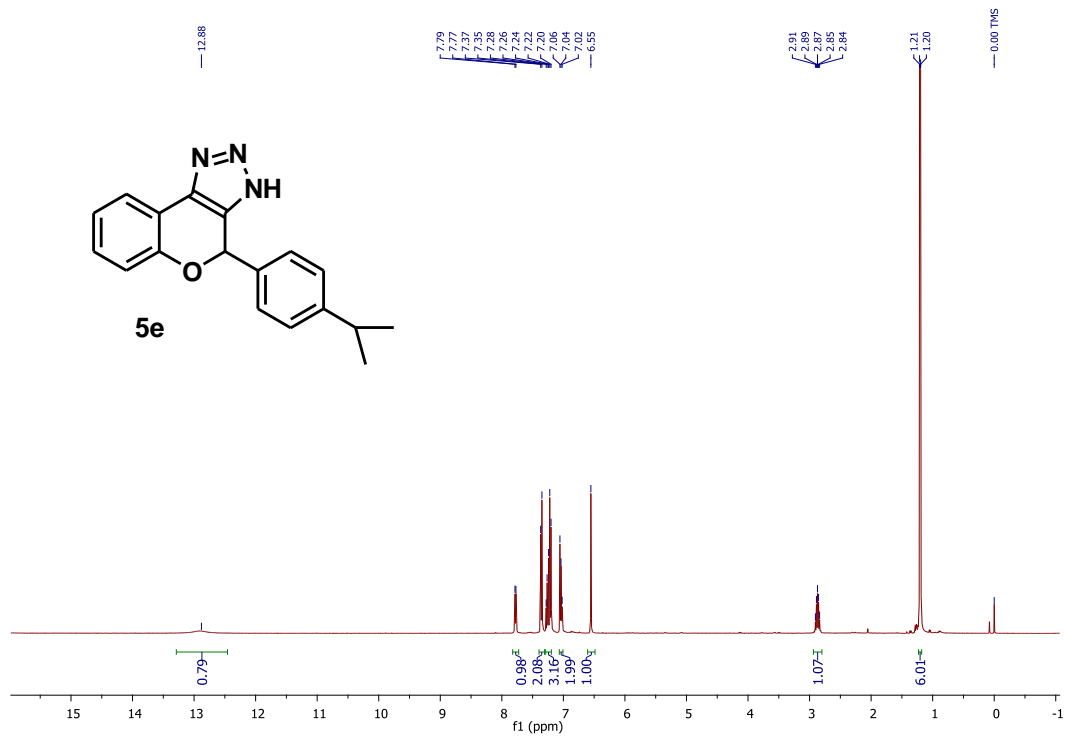
Tania_180a_Tania_180a #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 3.93E5
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-300.00]



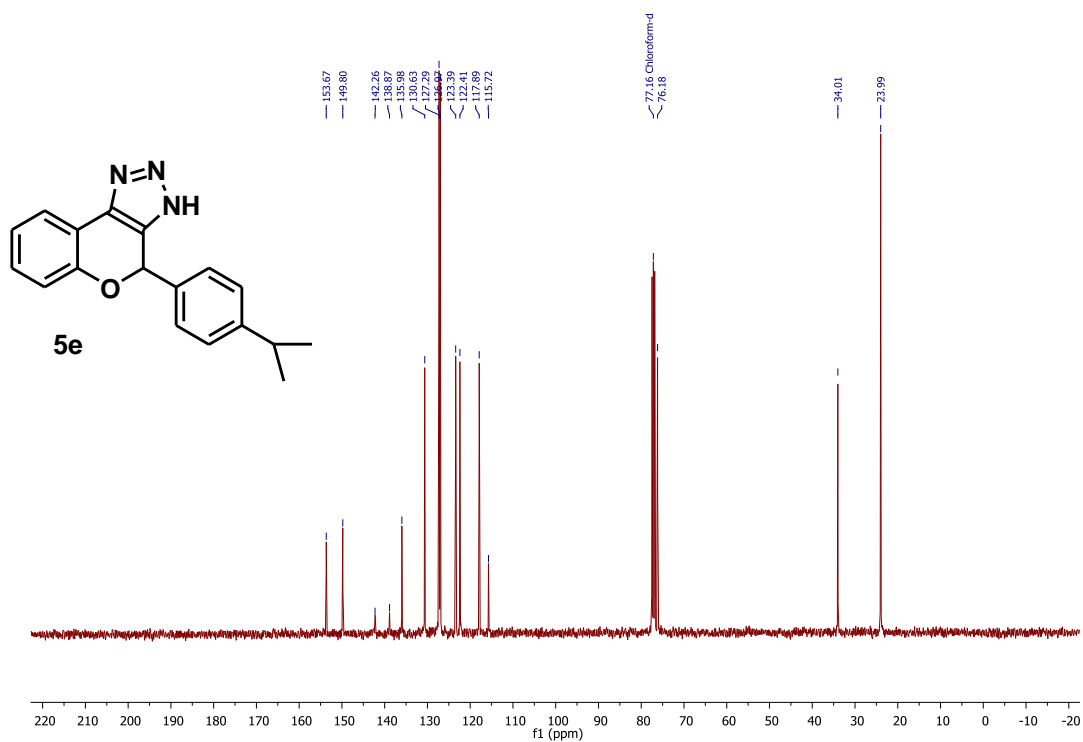
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₁₅H₂₃O₂ de **22h**.



IV (filme) de **22h**.

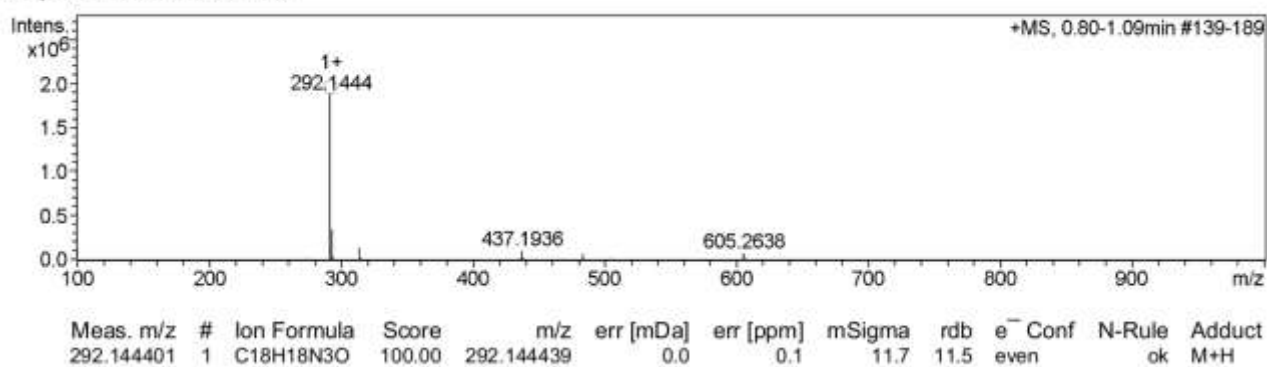


RMN ¹H **5e** (400 MHz, CDCl₃).

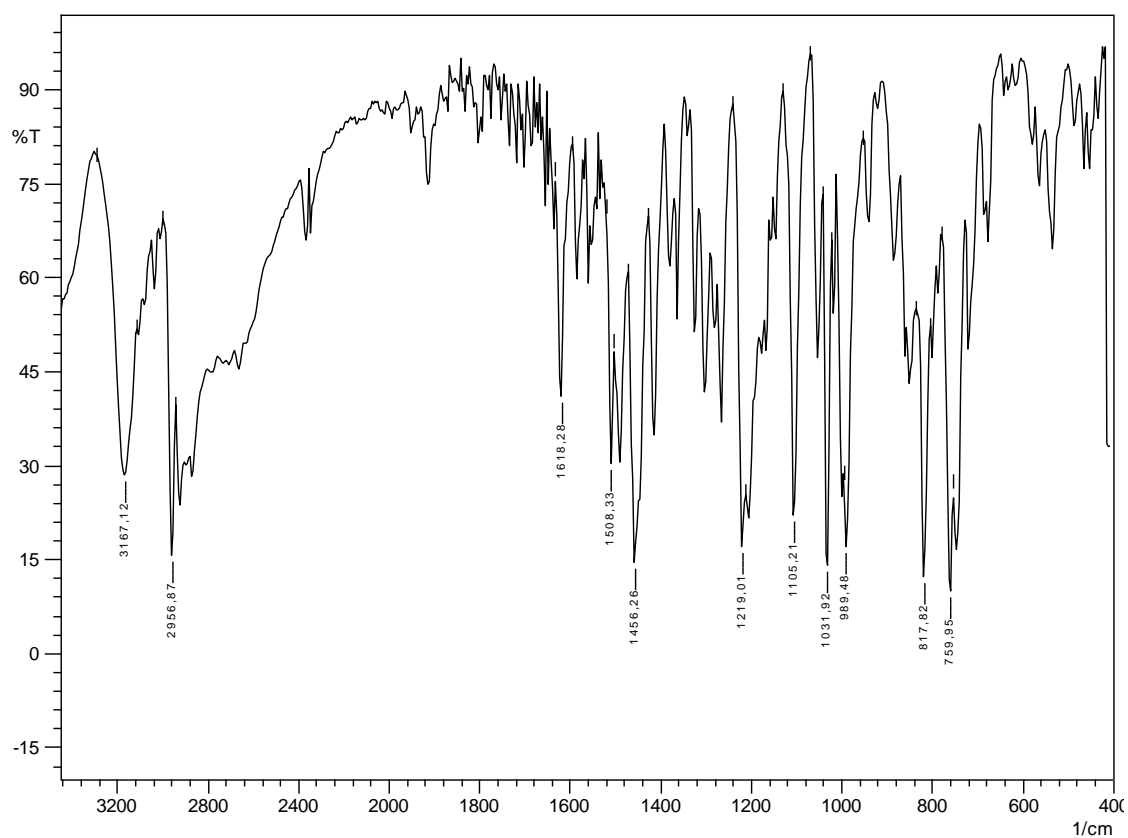


RMN ¹³C **5e** (100 MHz, CDCl₃).

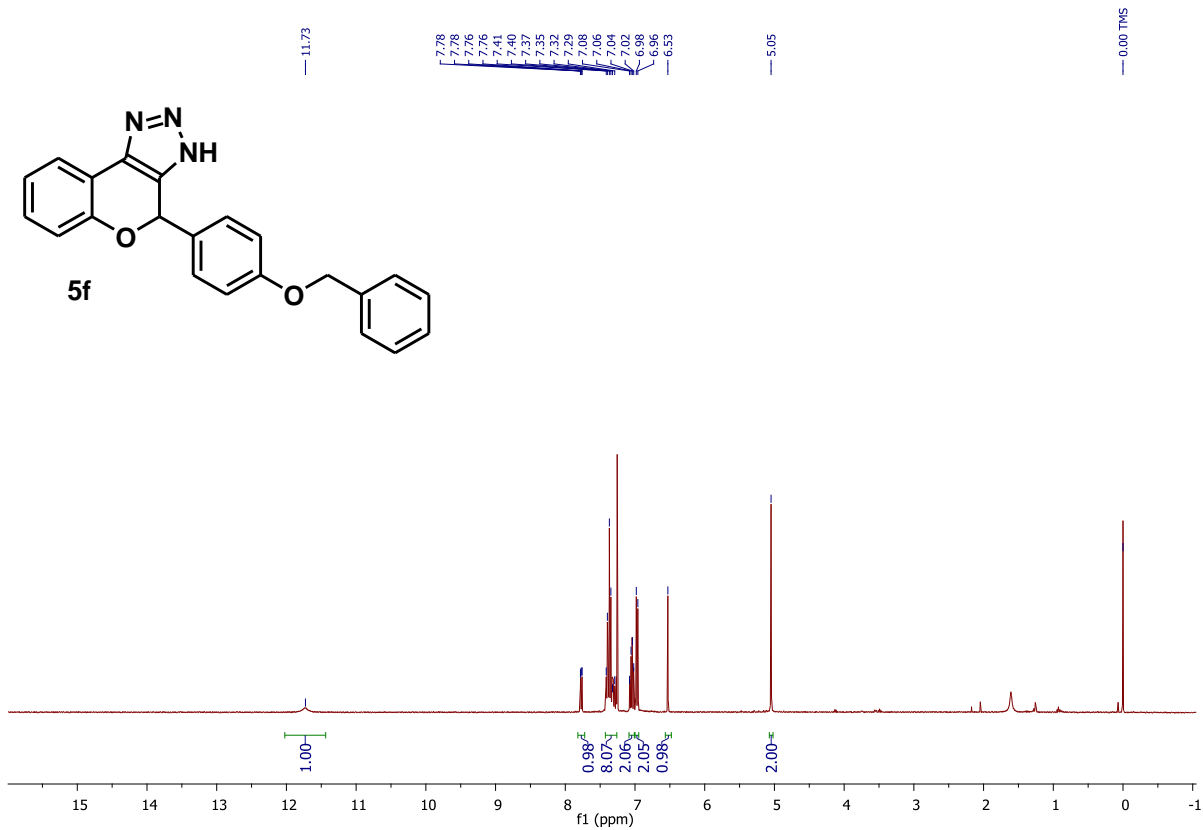
+MS, 0.80-1.09min #139-189



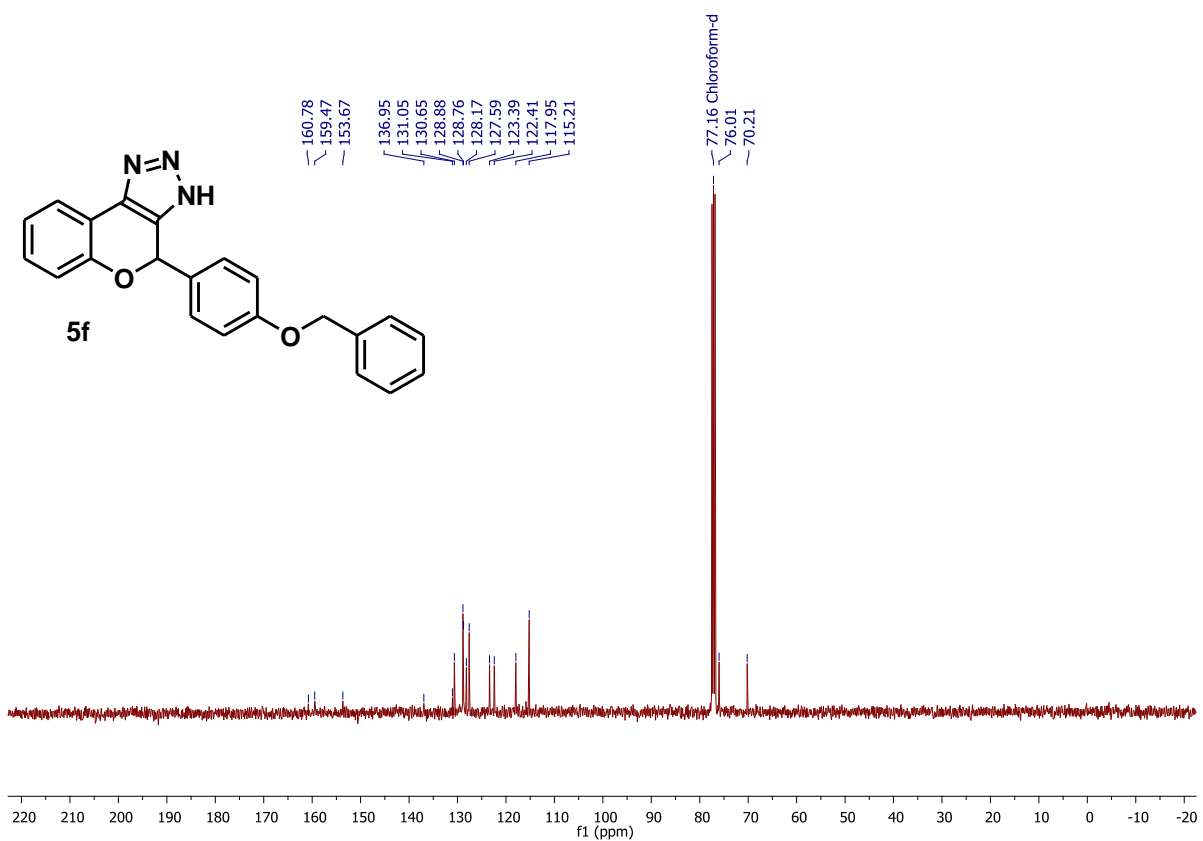
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₁₈H₁₈N₃O de **5e**.



IV (KBr) de **5e**

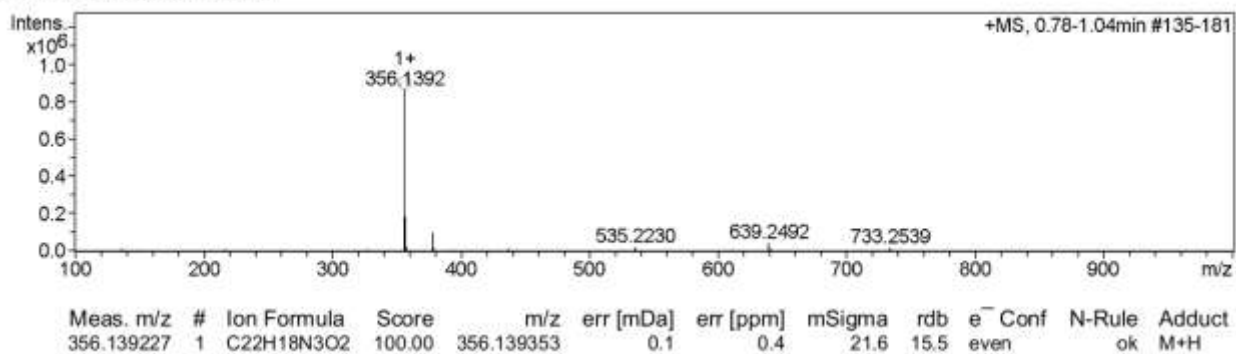


RMN ^1H **5f** (400 MHz, CDCl_3).

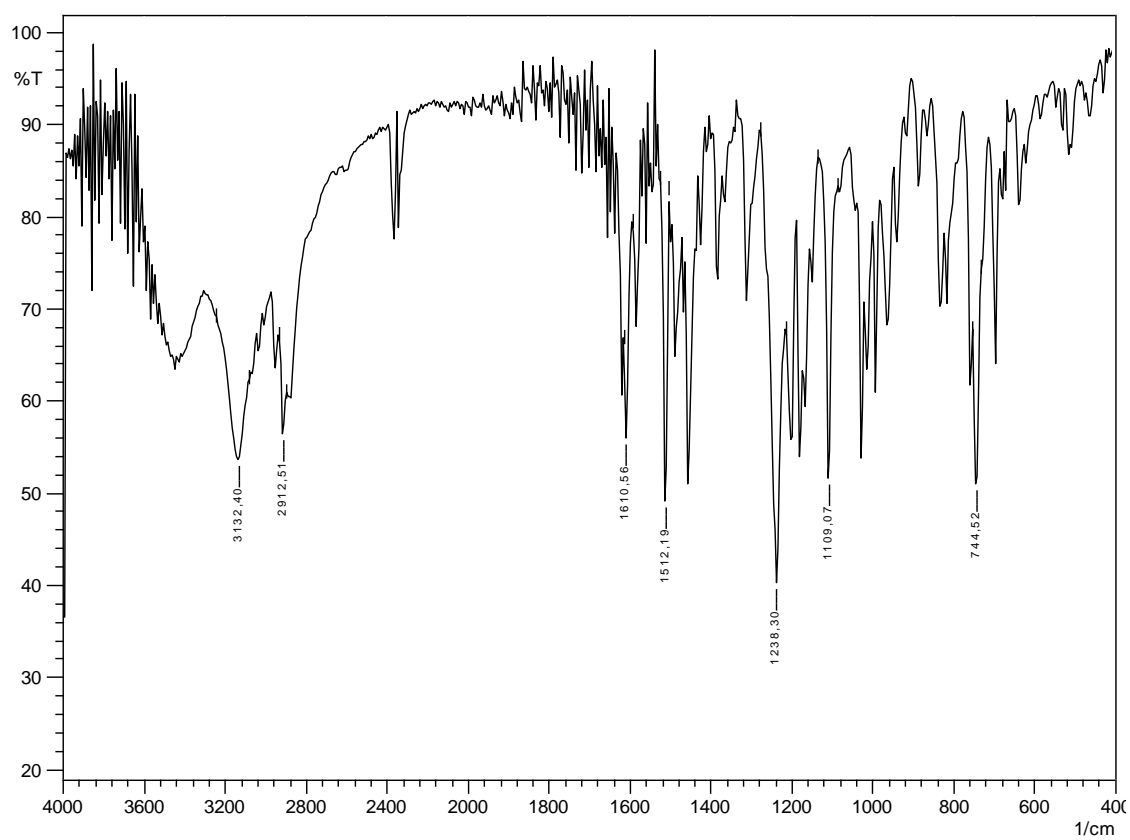


RMN ^{13}C **5f** (100 MHz, CDCl_3).

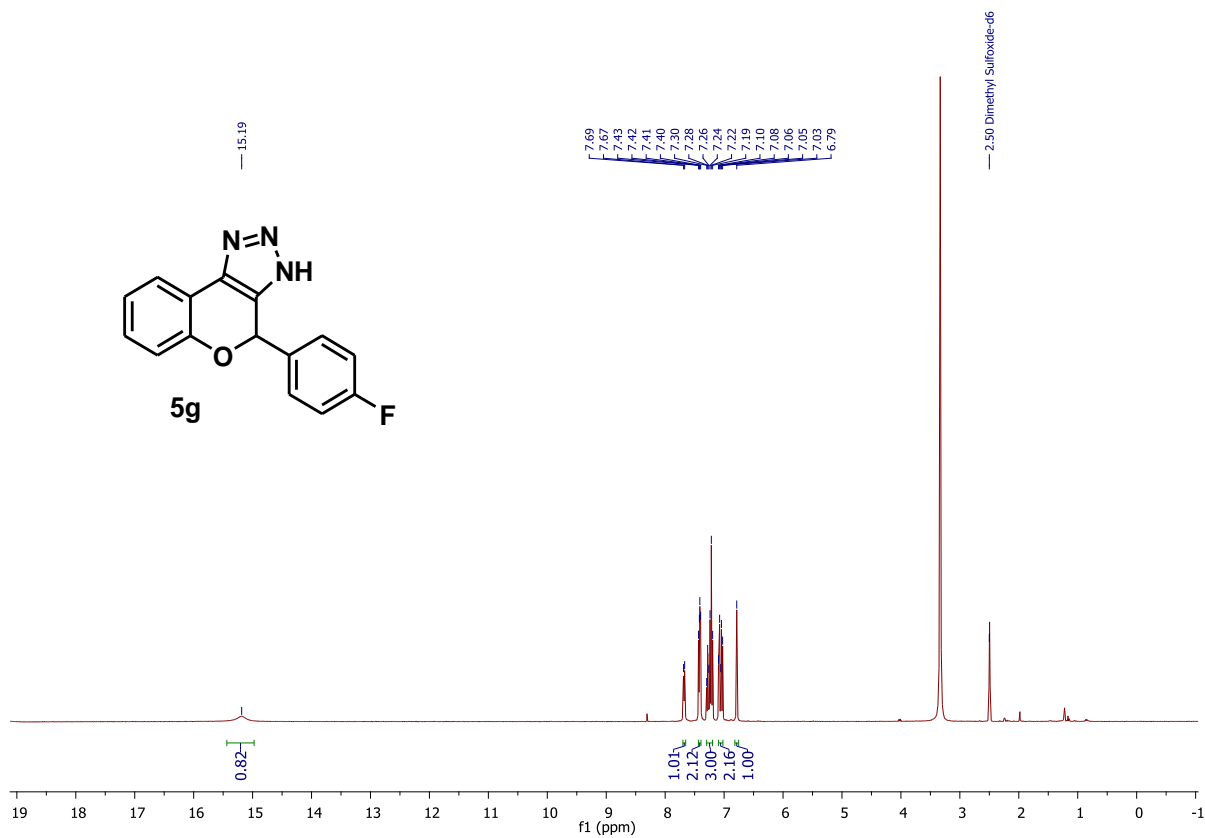
+MS, 0.78-1.04min #135-181



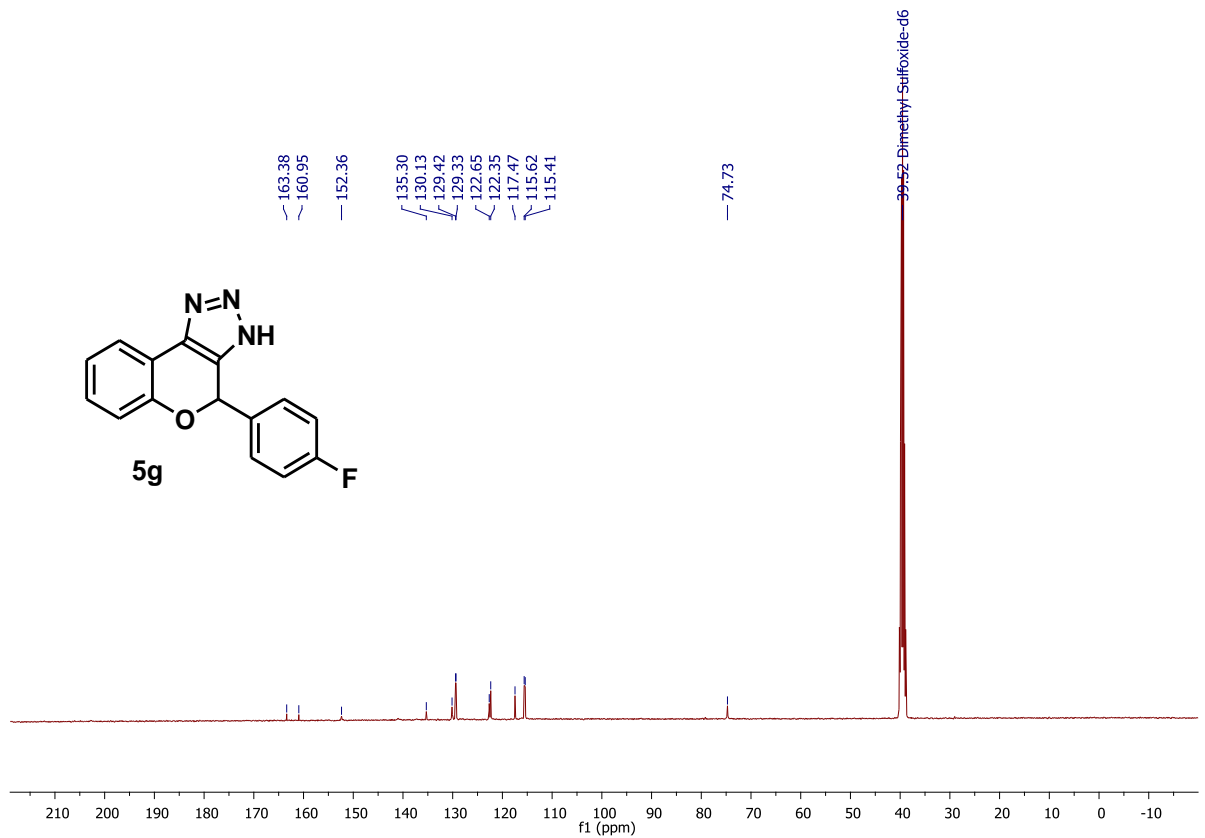
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₂₂H₁₈N₃O₂ de **5f**



IV (KBr) de **5f**

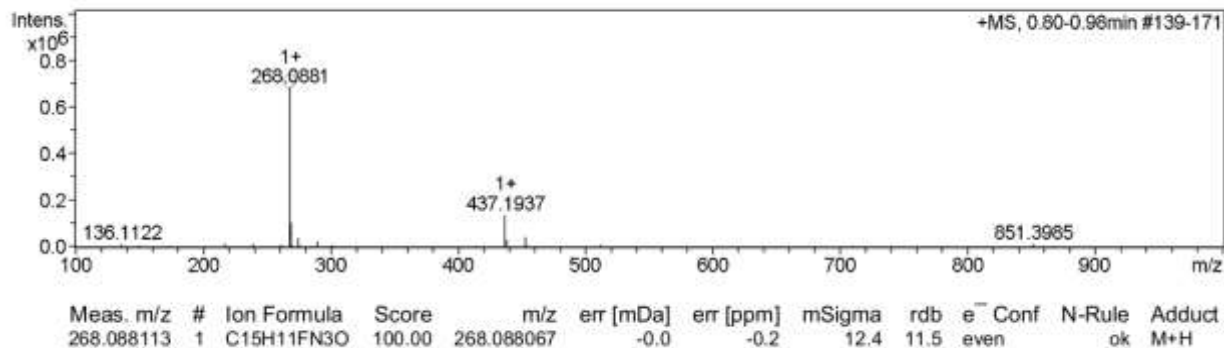


RMN ¹H **5g** (400 MHz, DMSO).

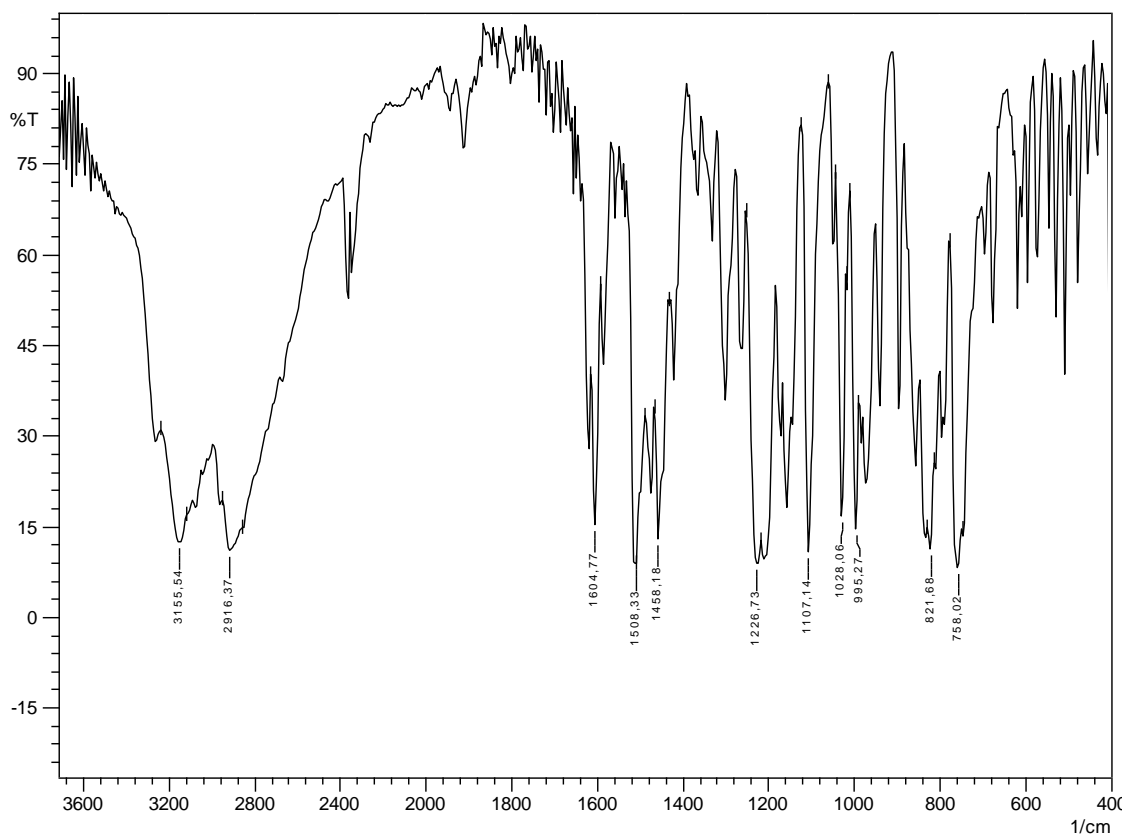


RMN ¹³C **5g** (100 MHz, DMSO).

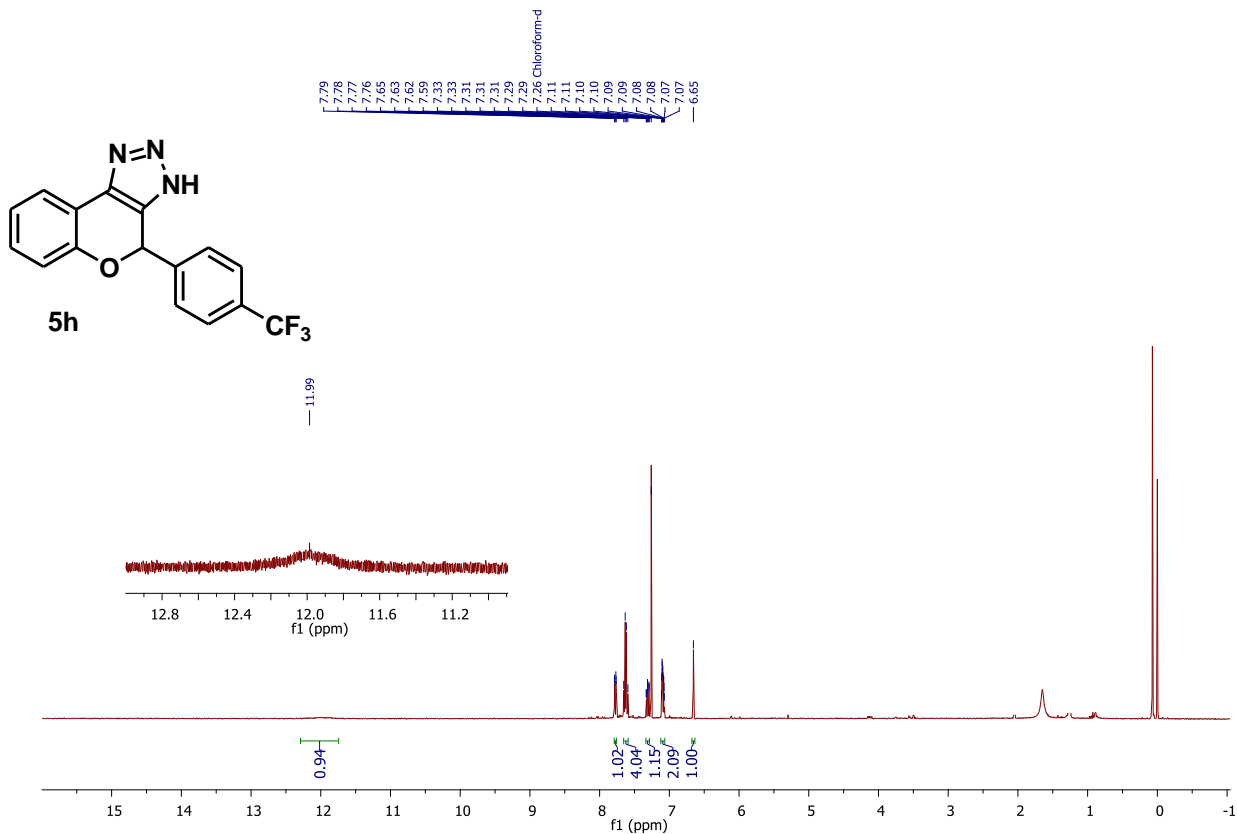
+MS, 0.80-0.98min #139-171



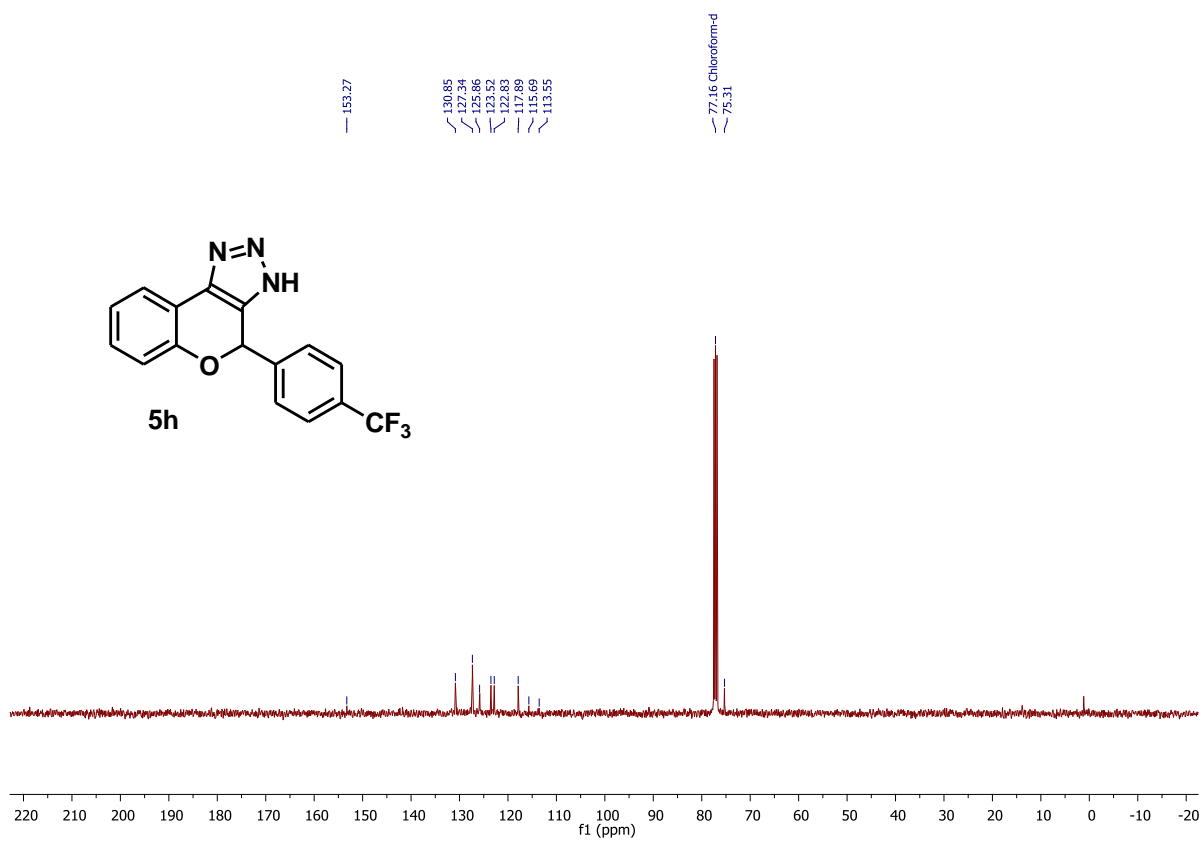
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₁₅H₁₁FN₃O de **5g**.



IV (KBr) de **5g**

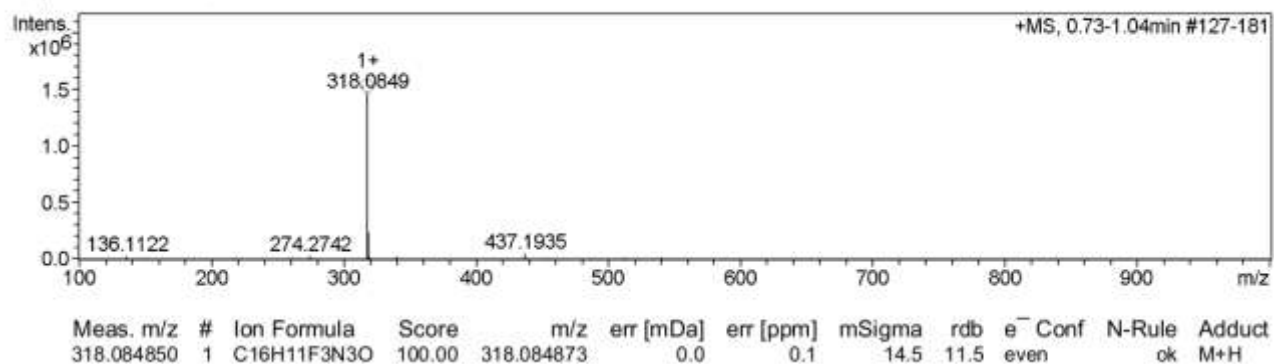


RMN ^1H **5h** (400 MHz, CDCl_3).

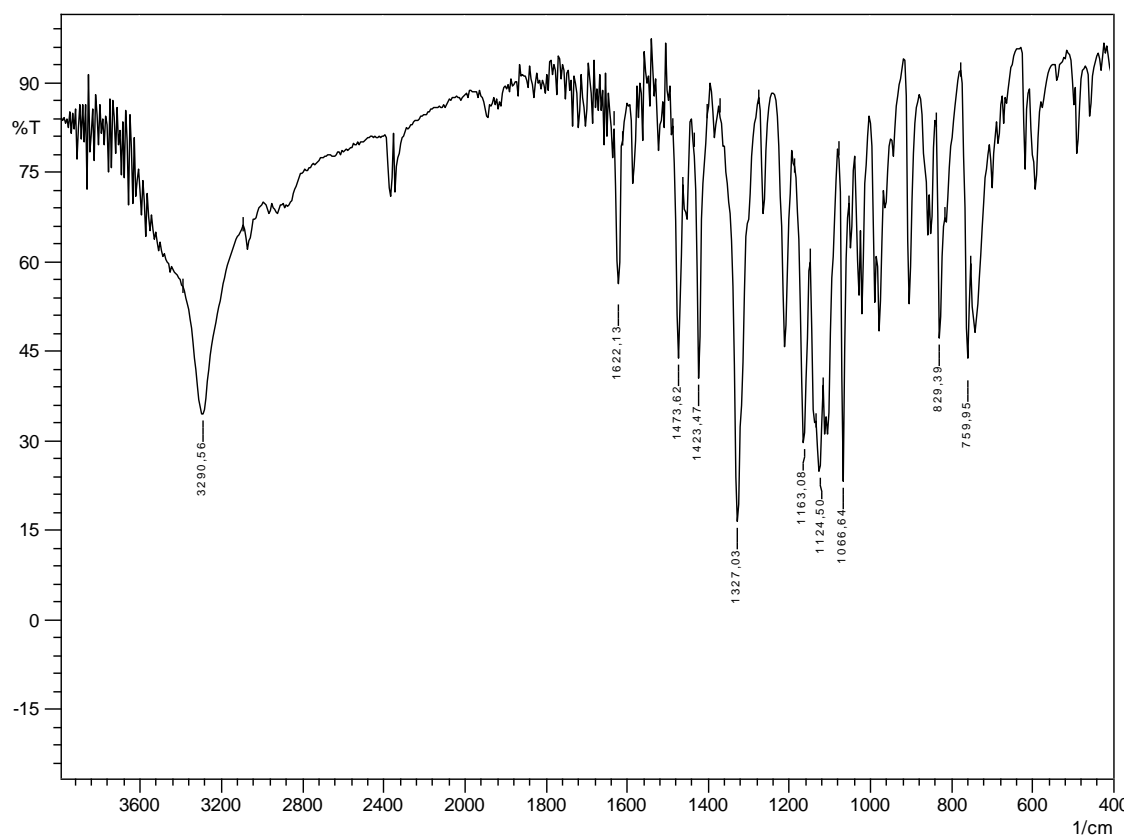


RMN ^{13}C **5h** (100 MHz, CDCl_3).

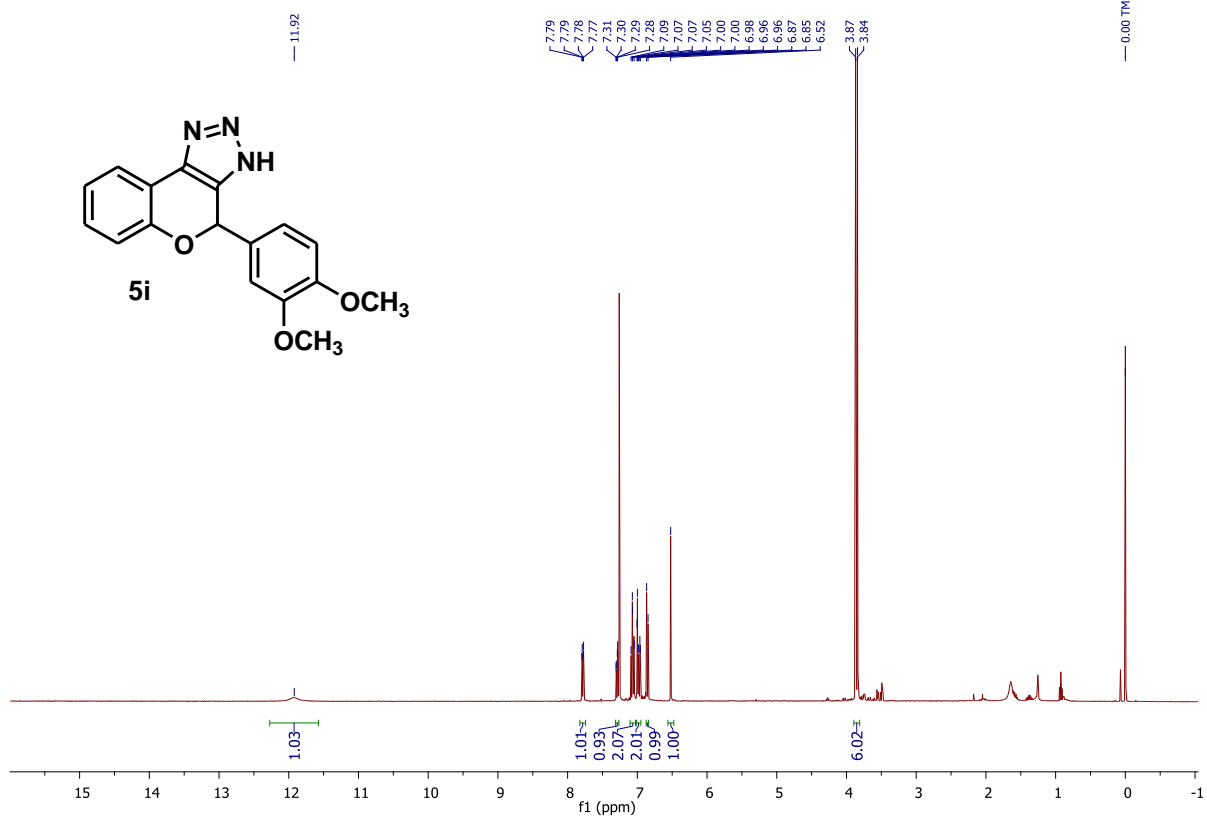
+MS, 0.73-1.04min #127-181



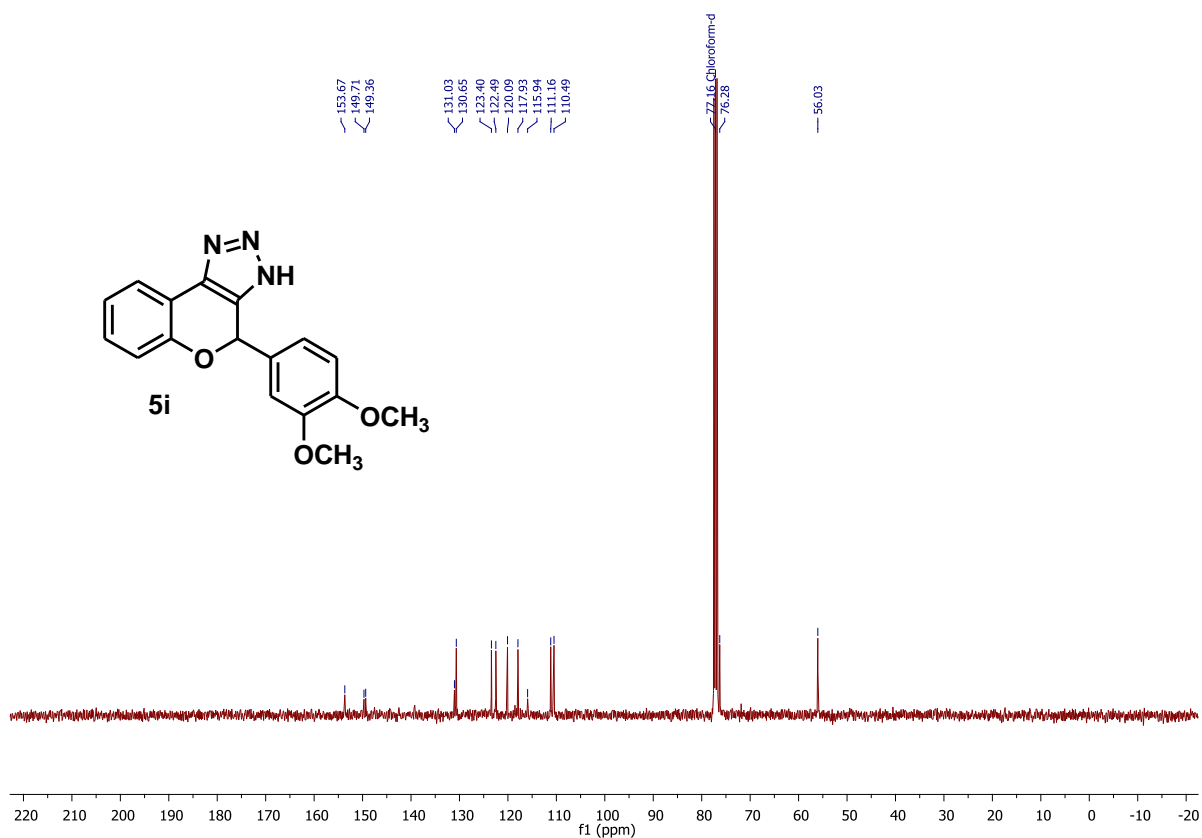
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₁₆H₁₁F₃N₃O de **5h**.



IV (KBr) de **5h**

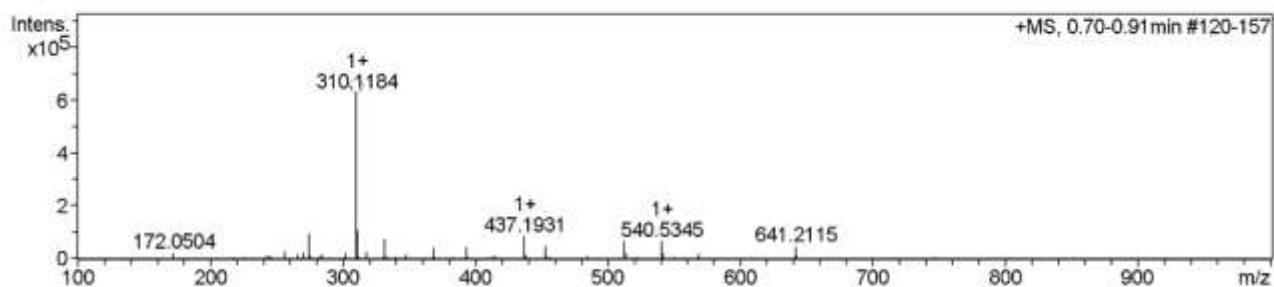


RMN ^1H **5i** (400 MHz, CDCl_3).



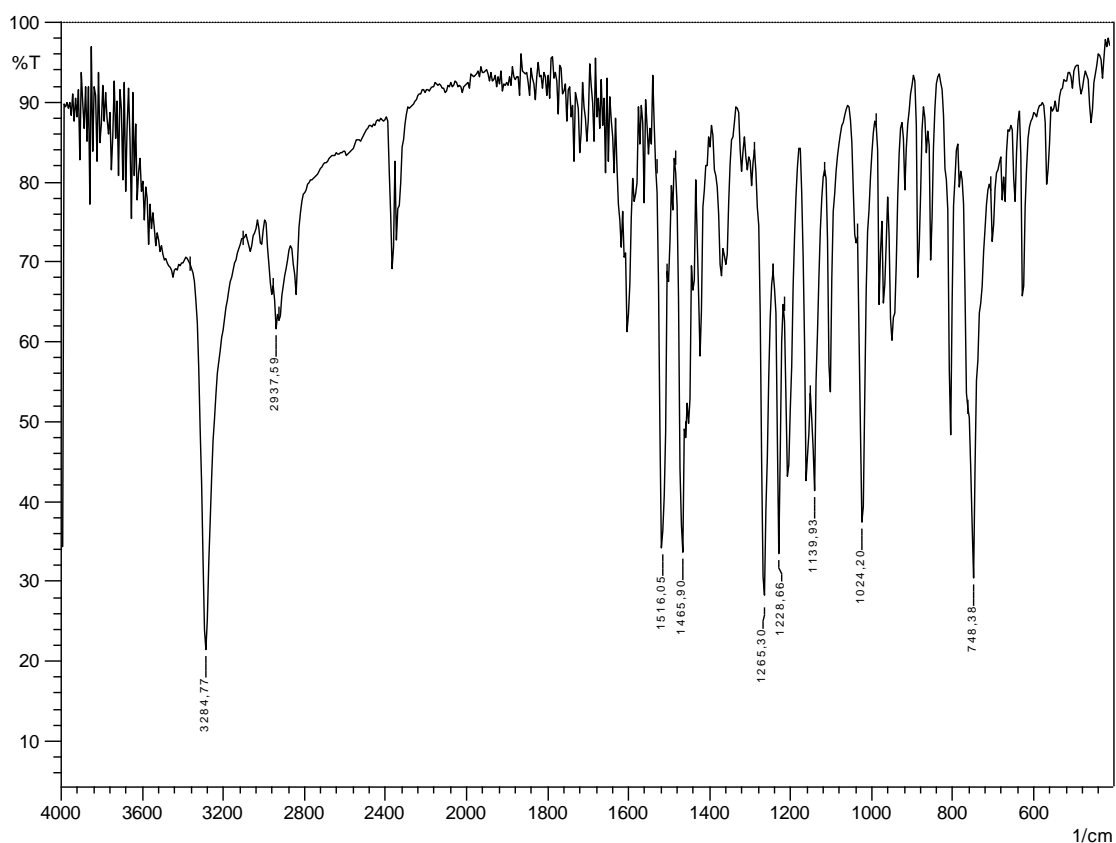
RMN ^{13}C **5i** (100 MHz, CDCl_3).

+MS, 0.70-0.91min #120-157

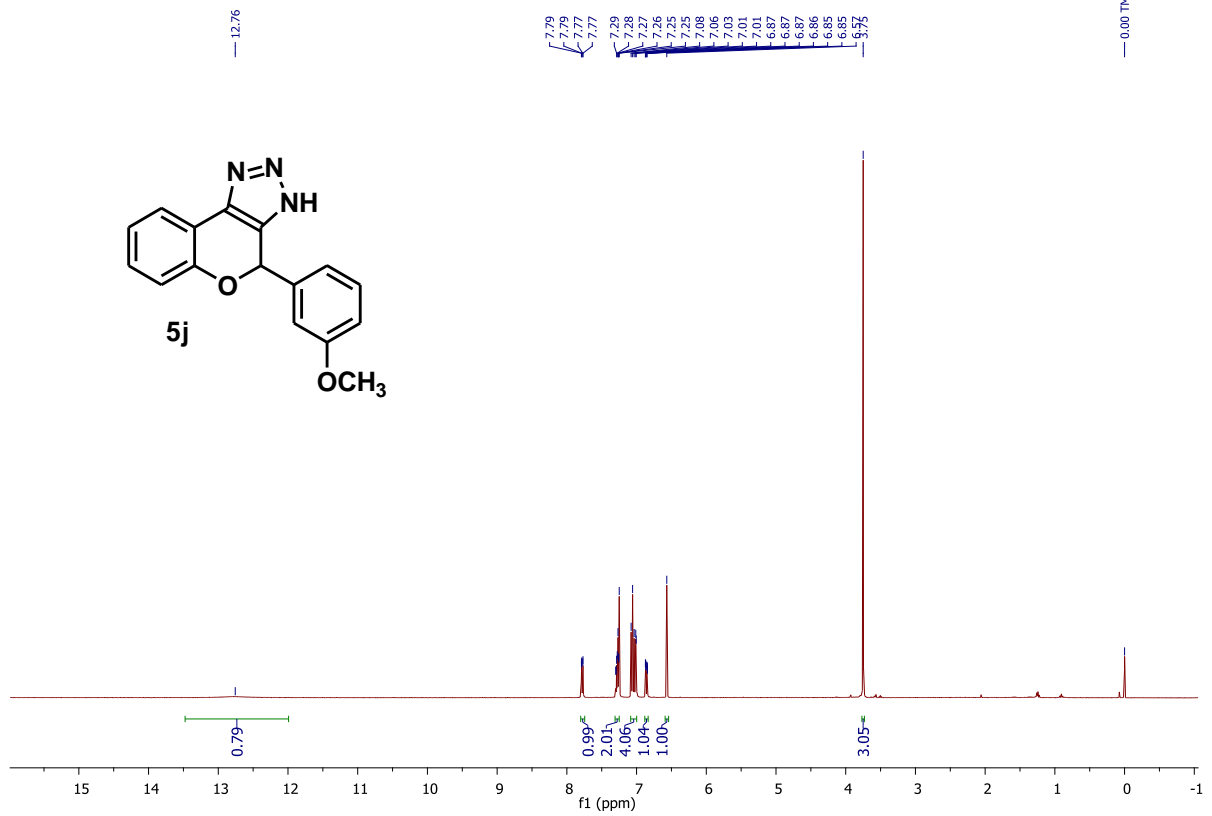


Meas. m/z	#	Ion Formula	Score	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma	rdb	e ⁻ Conf	N-Rule	Adduct
310.118373	1	C ₁₇ H ₁₆ N ₃ O ₃	100.00	310.118618	0.2	0.8	13.9	11.5	even	ok	M+H

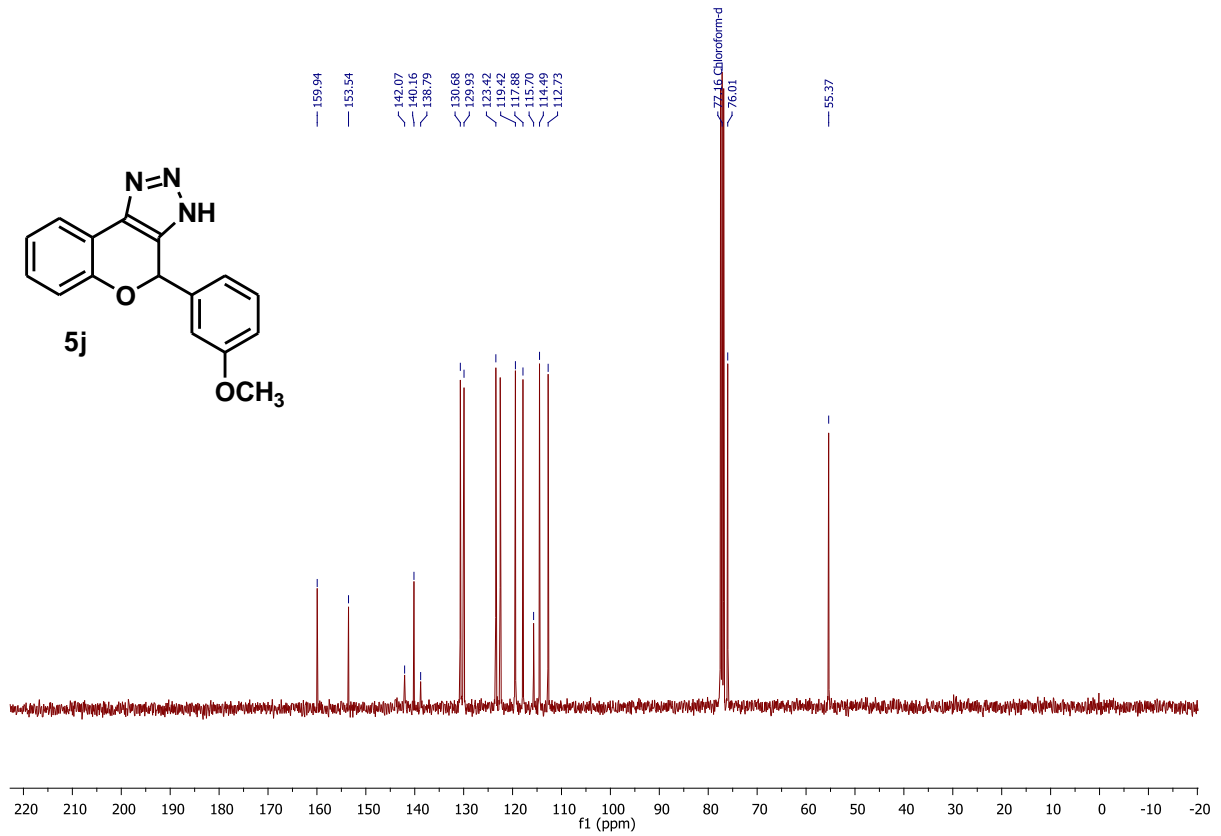
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₁₇H₁₆N₃O₃ de **5i**.



IV (KBr) de **5i**

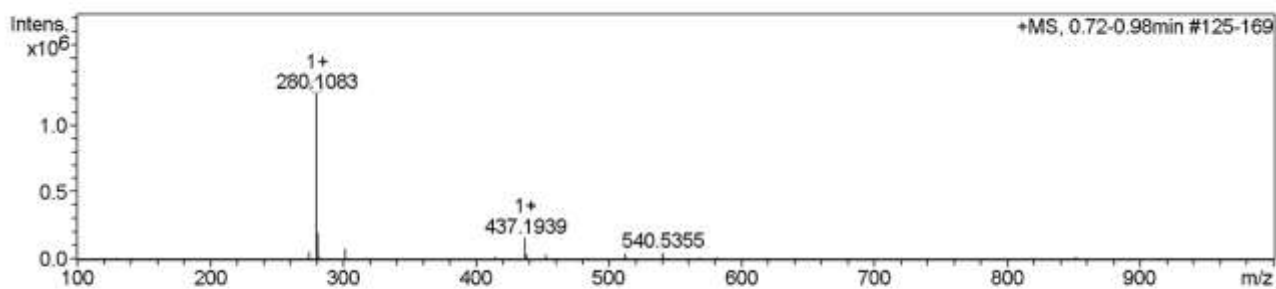


RMN ^1H **5j** (400 MHz, CDCl_3).



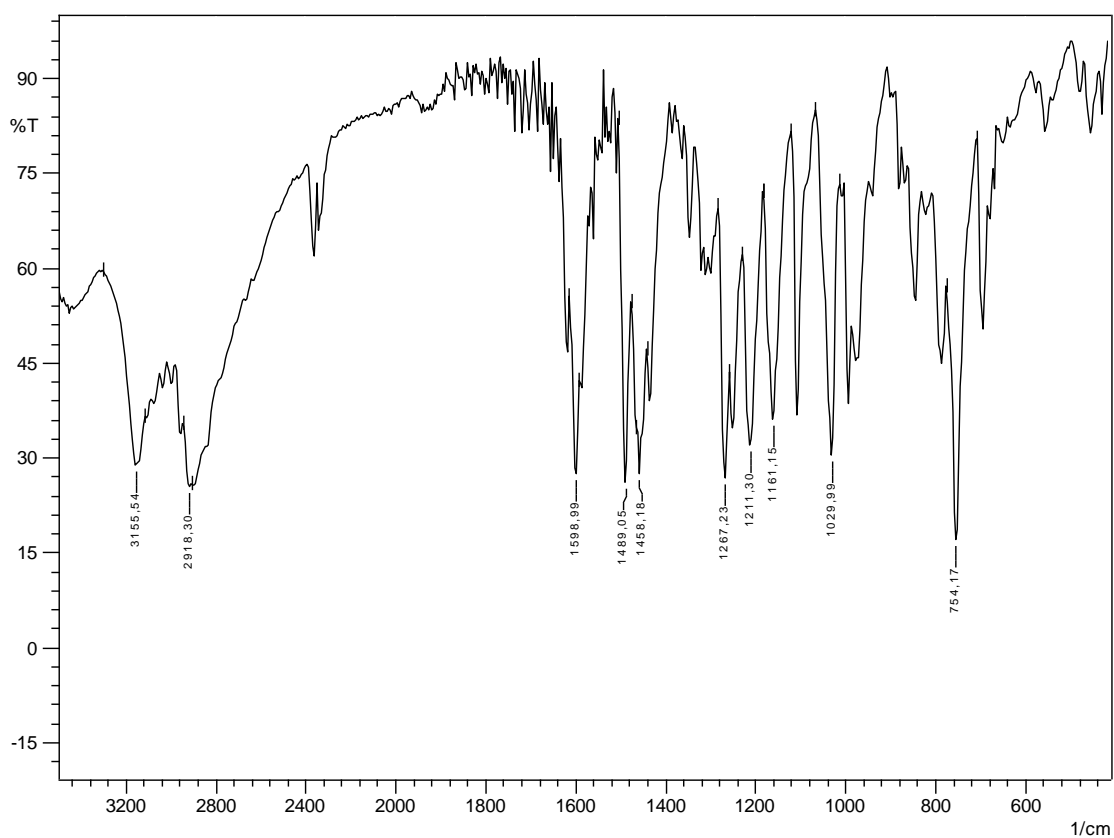
RMN ^{13}C **5j** (100 MHz, CDCl_3).

+MS, 0.72-0.98min #125-169

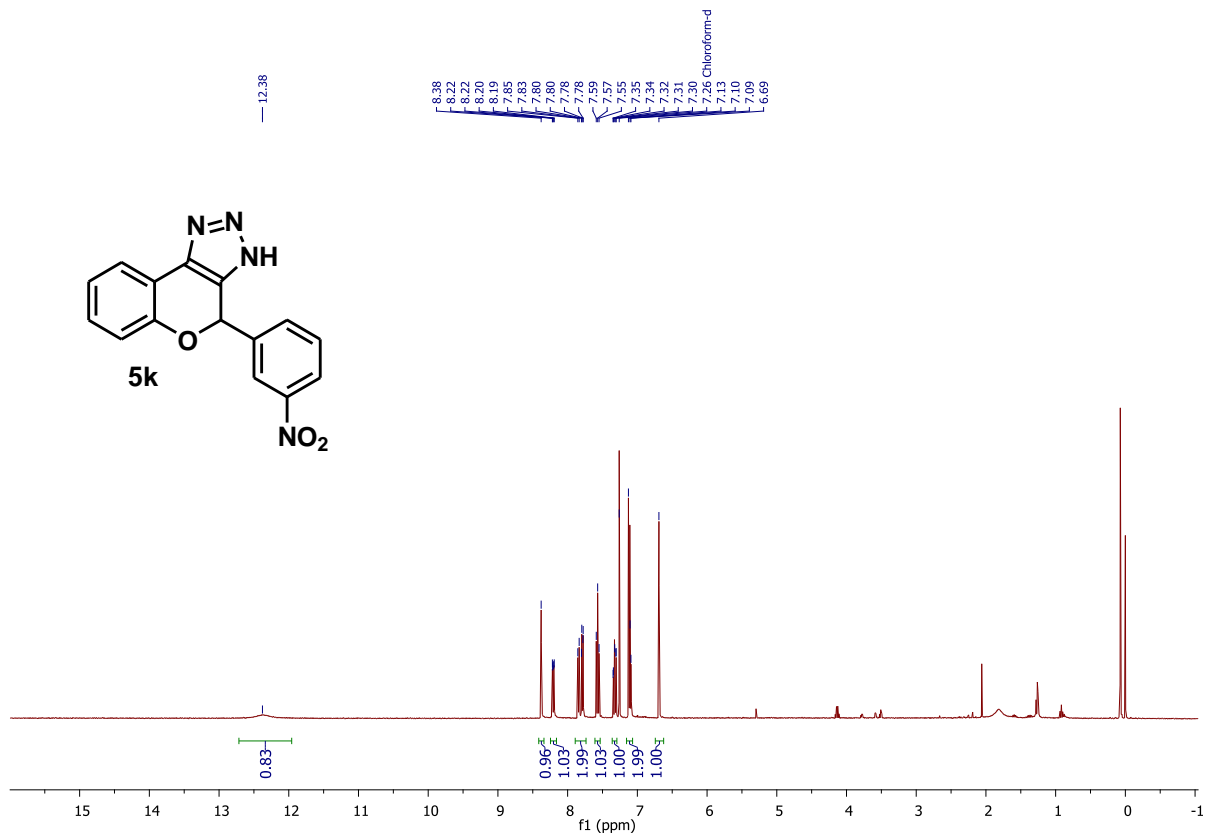


Meas. m/z	#	Ion Formula	Score	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma	rdb	e ⁻	Conf	N-Rule	Adduct
280.108310	1	C ₁₆ H ₁₄ N ₃ O ₂	100.00	280.108053	-0.3	-0.9	14.2	11.5	even		ok	M+H

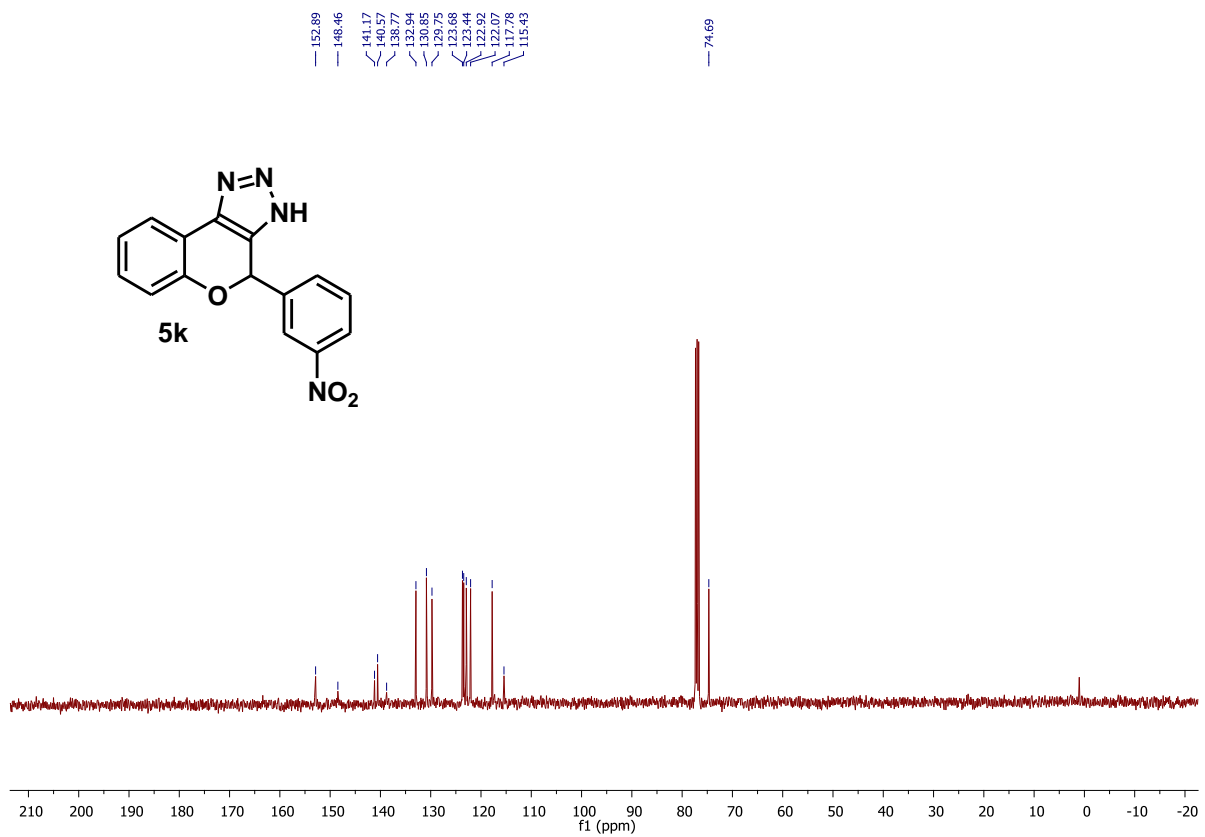
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₁₆H₁₄N₃O₂ de **5j**.



IV (KBr) de **5j**

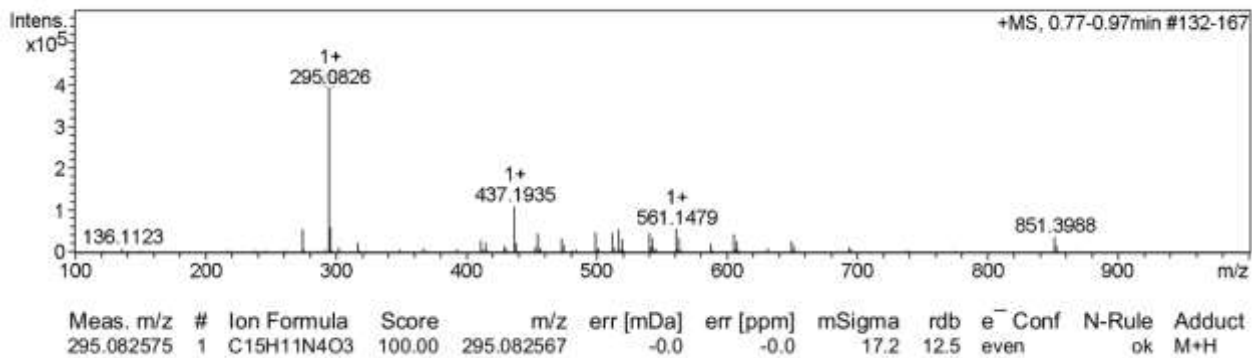


RMN ¹H **5k** (400 MHz, CDCl₃).

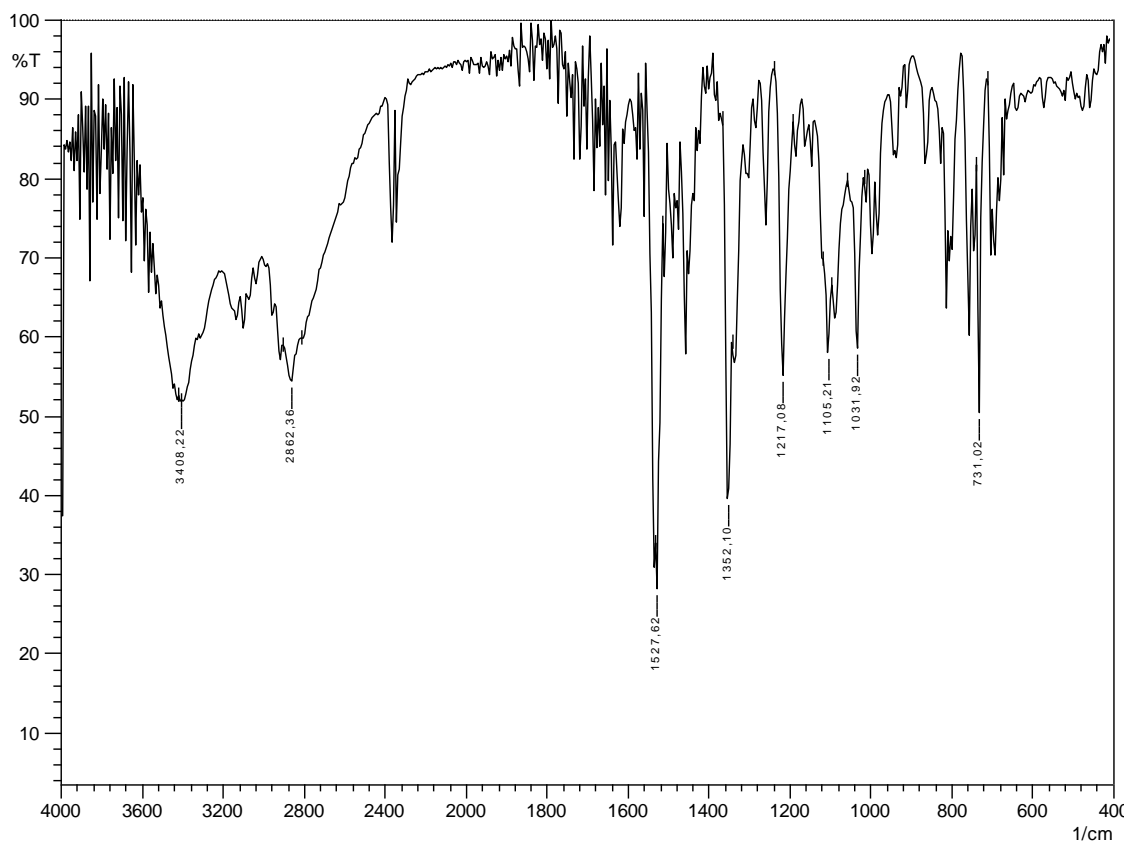


RMN ¹³C **5k** (100 MHz, CDCl₃).

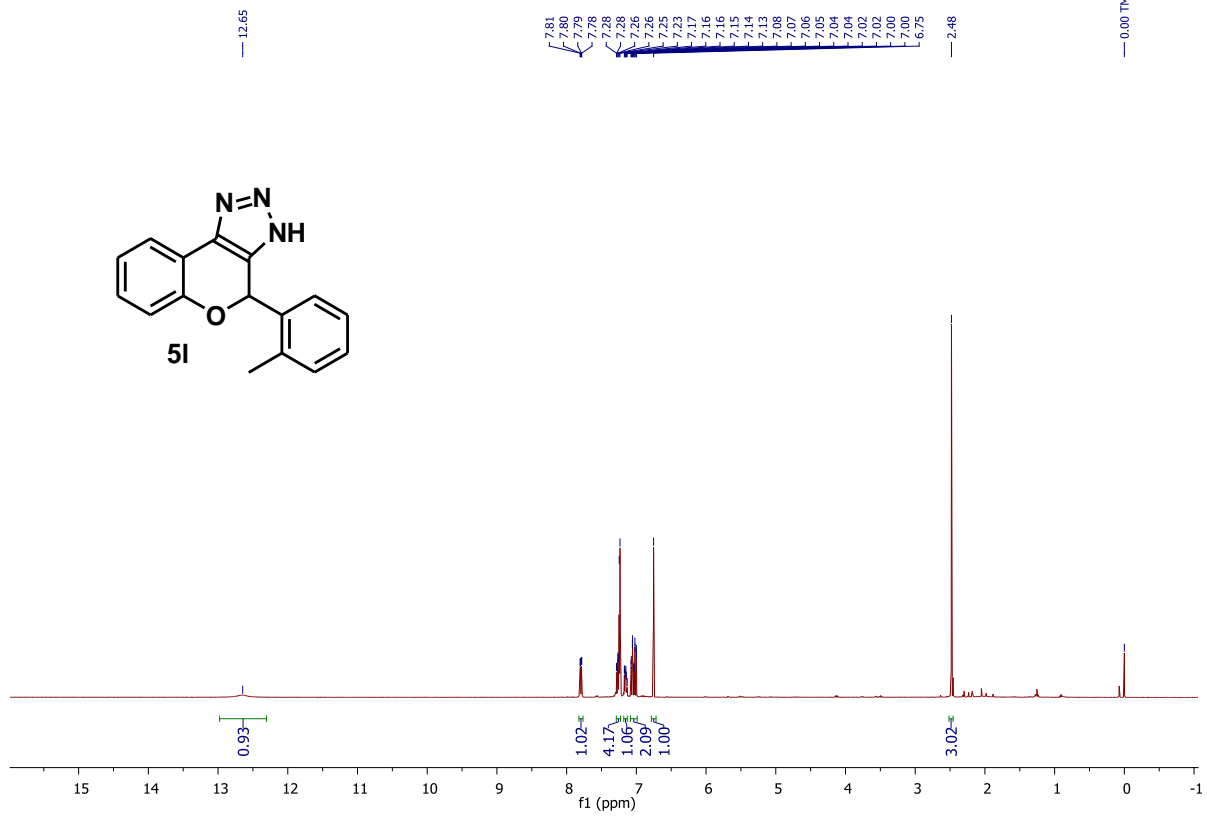
+MS, 0.77-0.97min #132-167



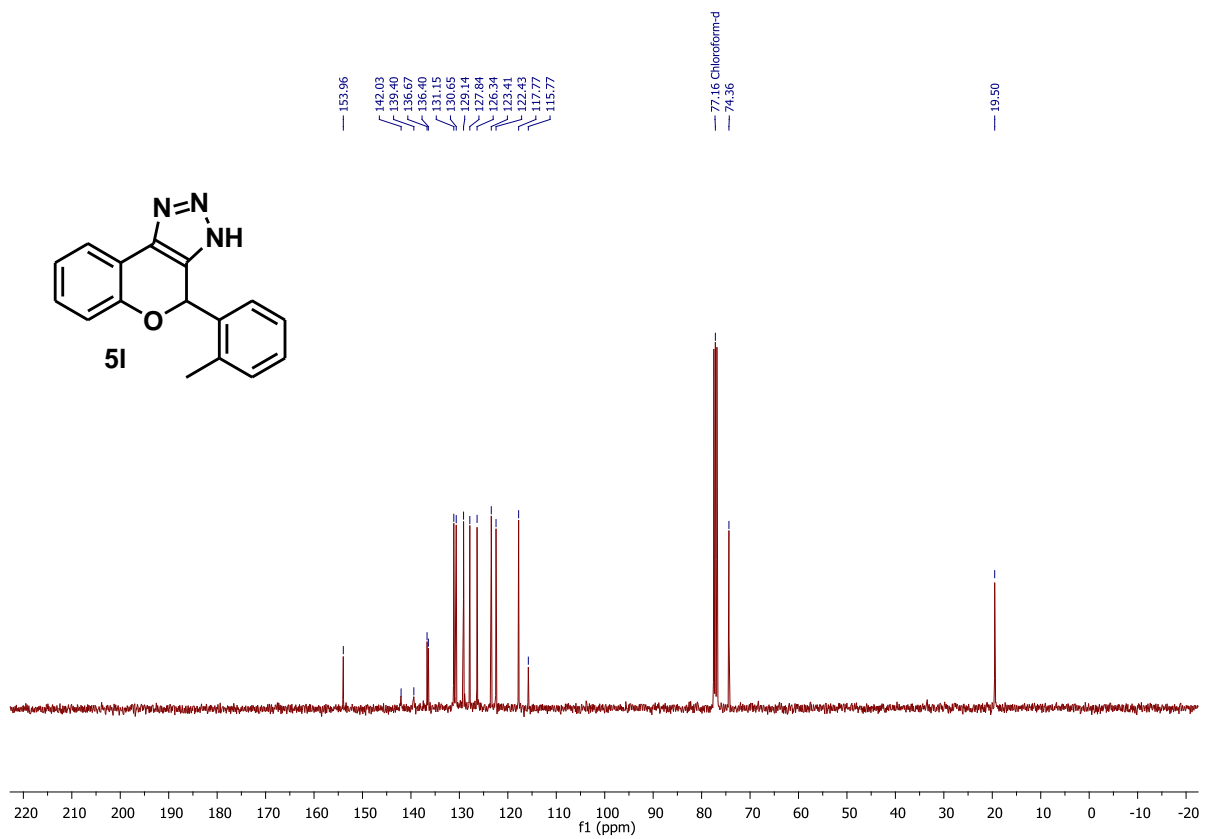
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₁₅H₁₁N₄O₃ de **5k**.



IV (KBr) de **5k**

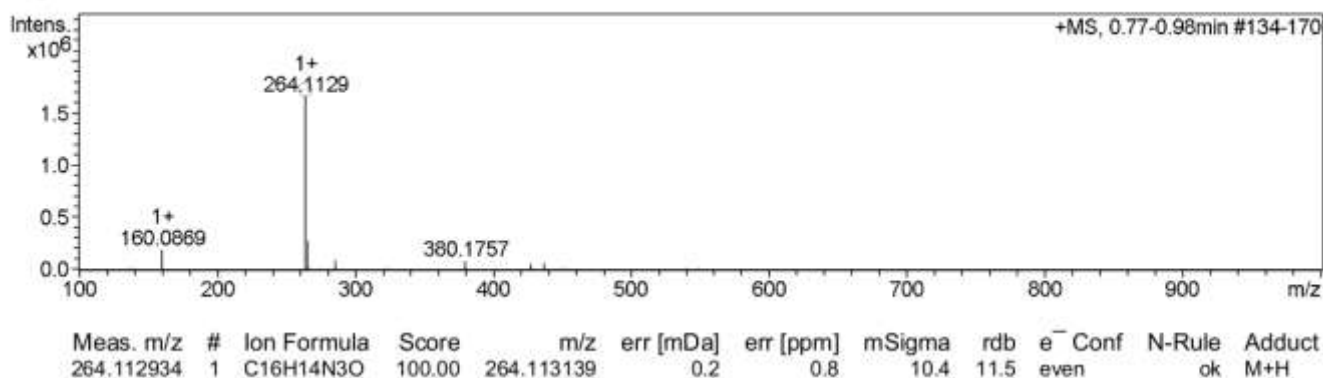


RMN ^1H 5I (400 MHz, CDCl_3).

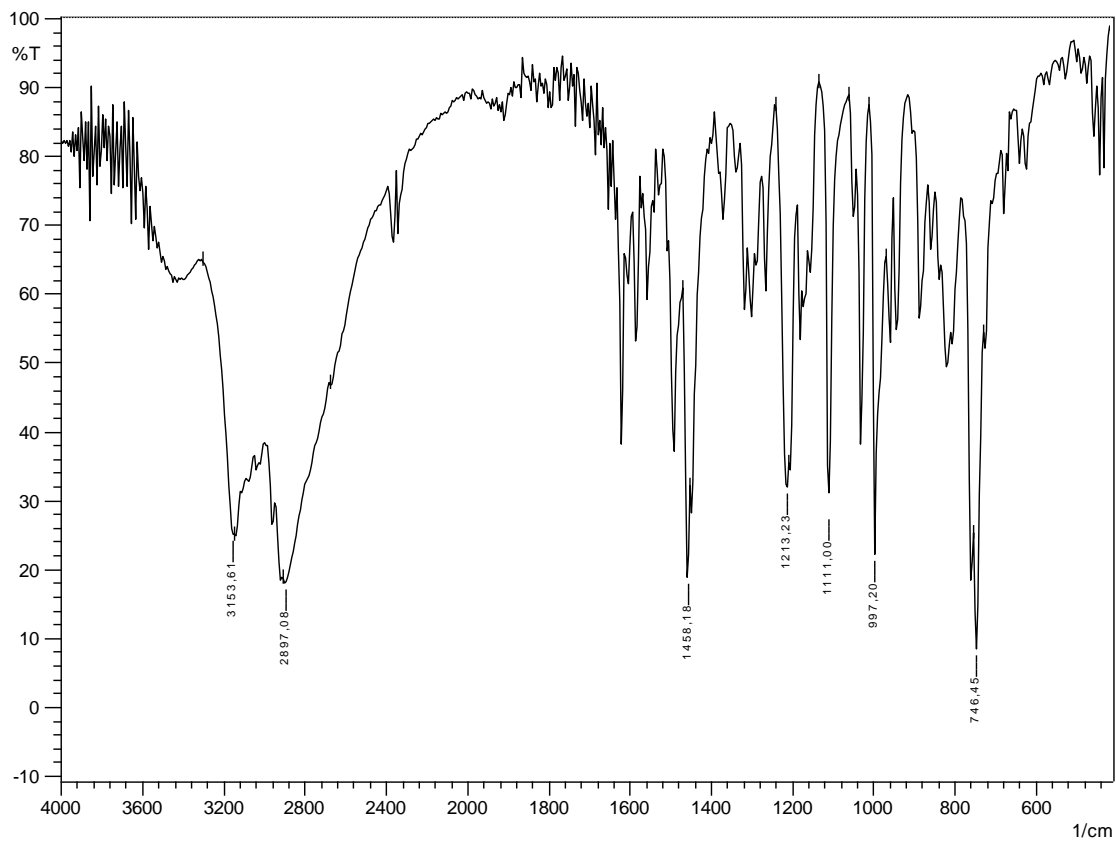


RMN ^{13}C 5I (100 MHz, CDCl_3).

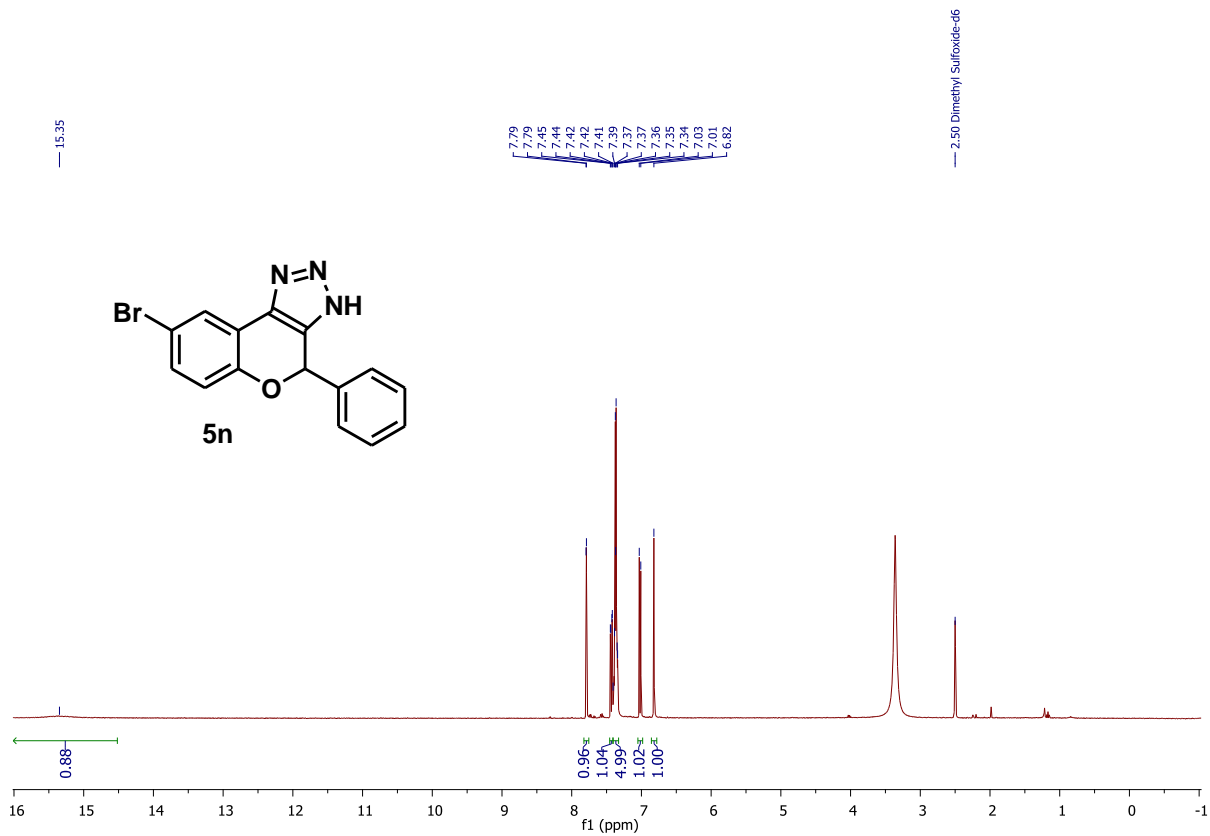
+MS, 0.77-0.98min #134-170



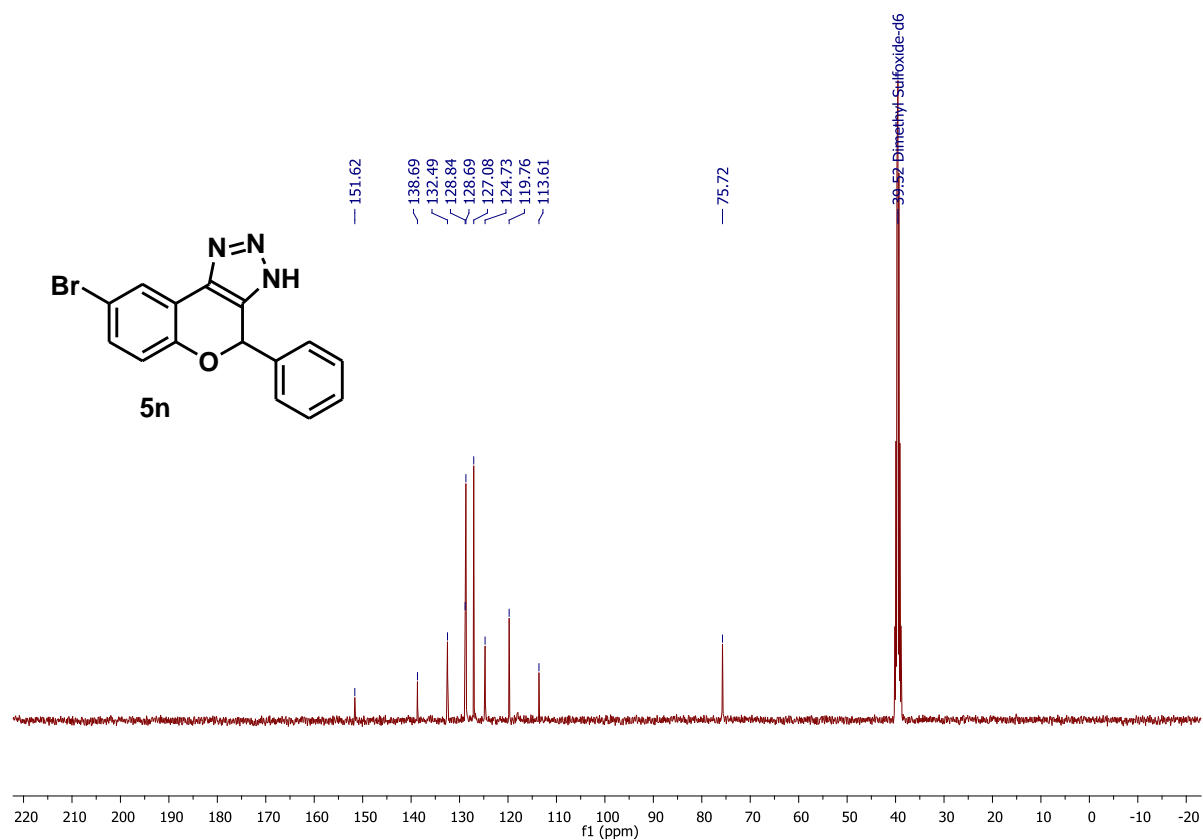
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₁₆H₁₄N₃O de **5I**.



IV (KBr) de **5I**

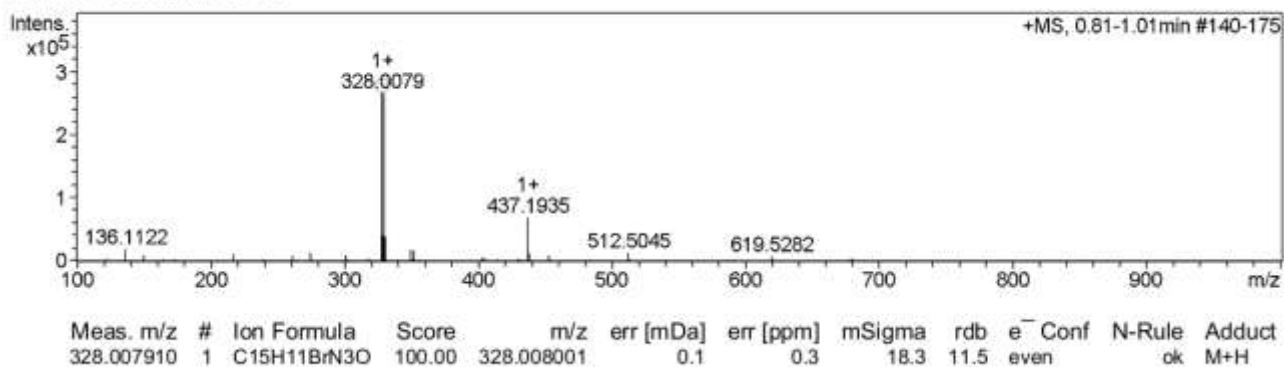


RMN ^1H **5n** (400 MHz, DMSO).

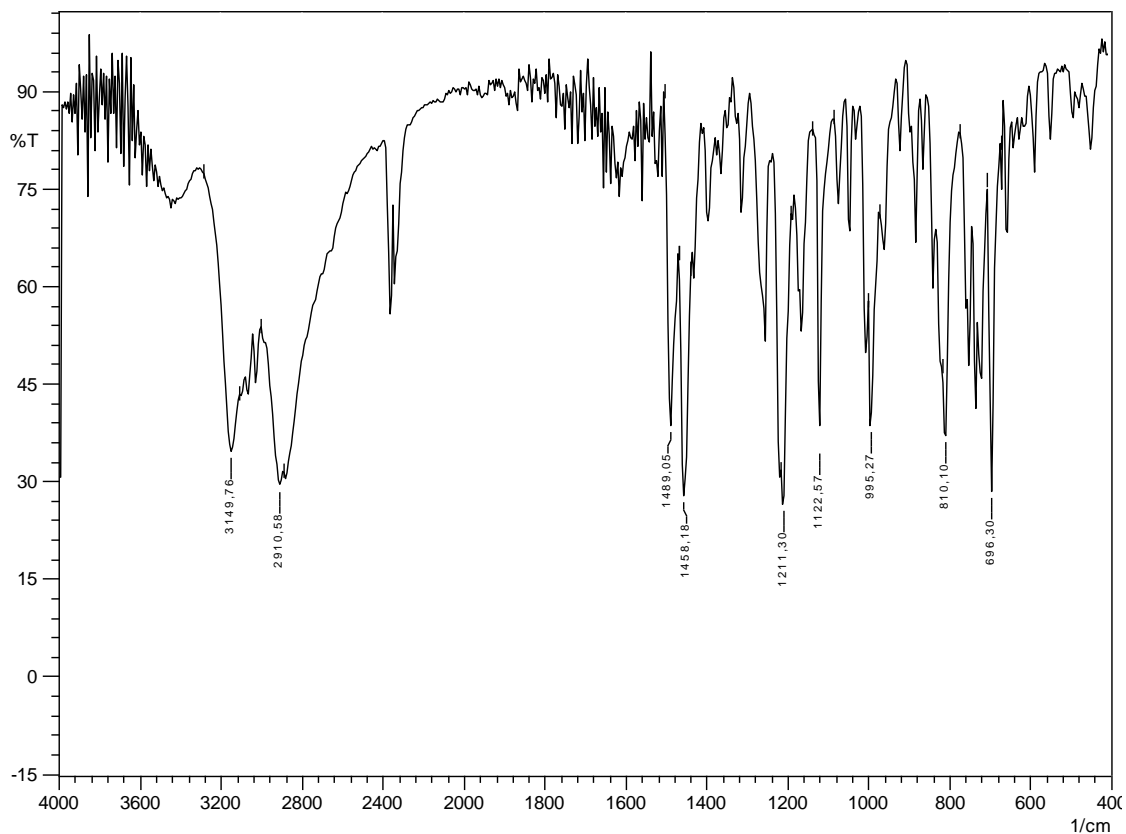


RMN ^{13}C **5n** (100 MHz, DMSO).

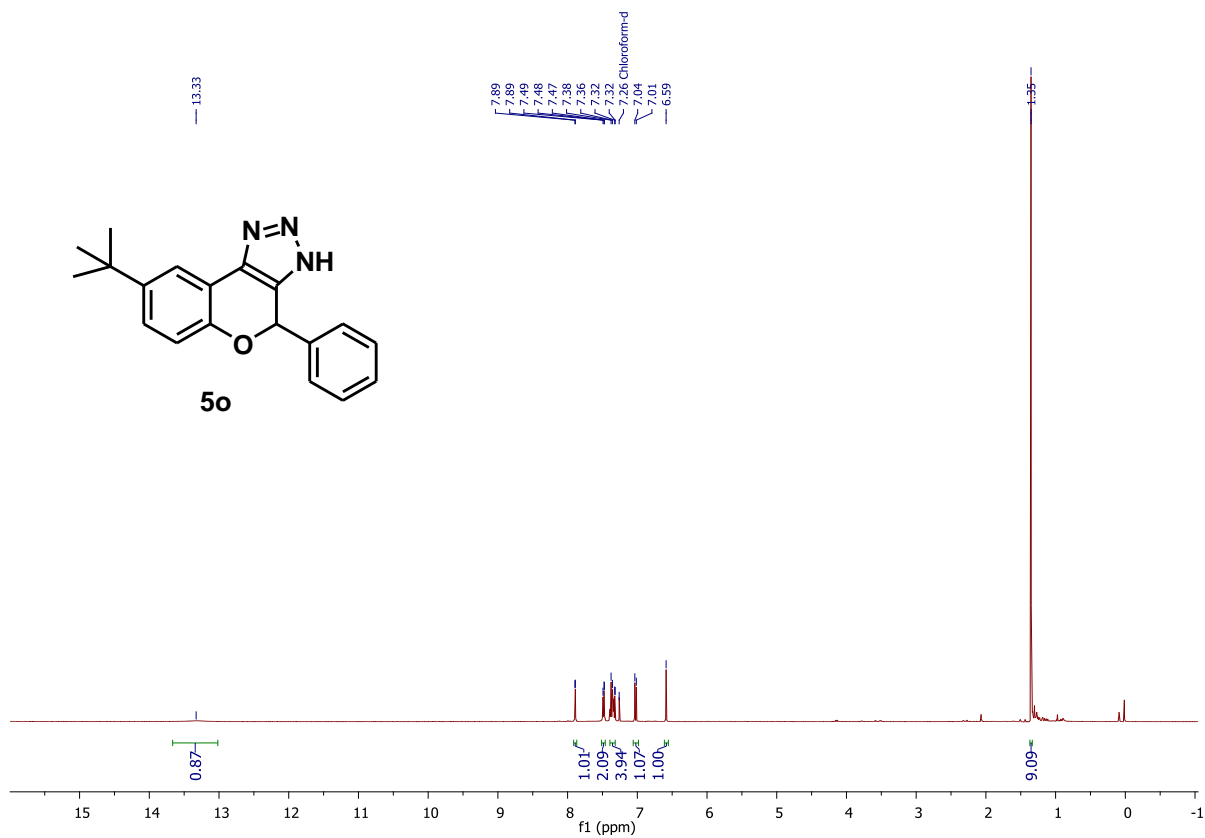
+MS, 0.81-1.01min #140-175



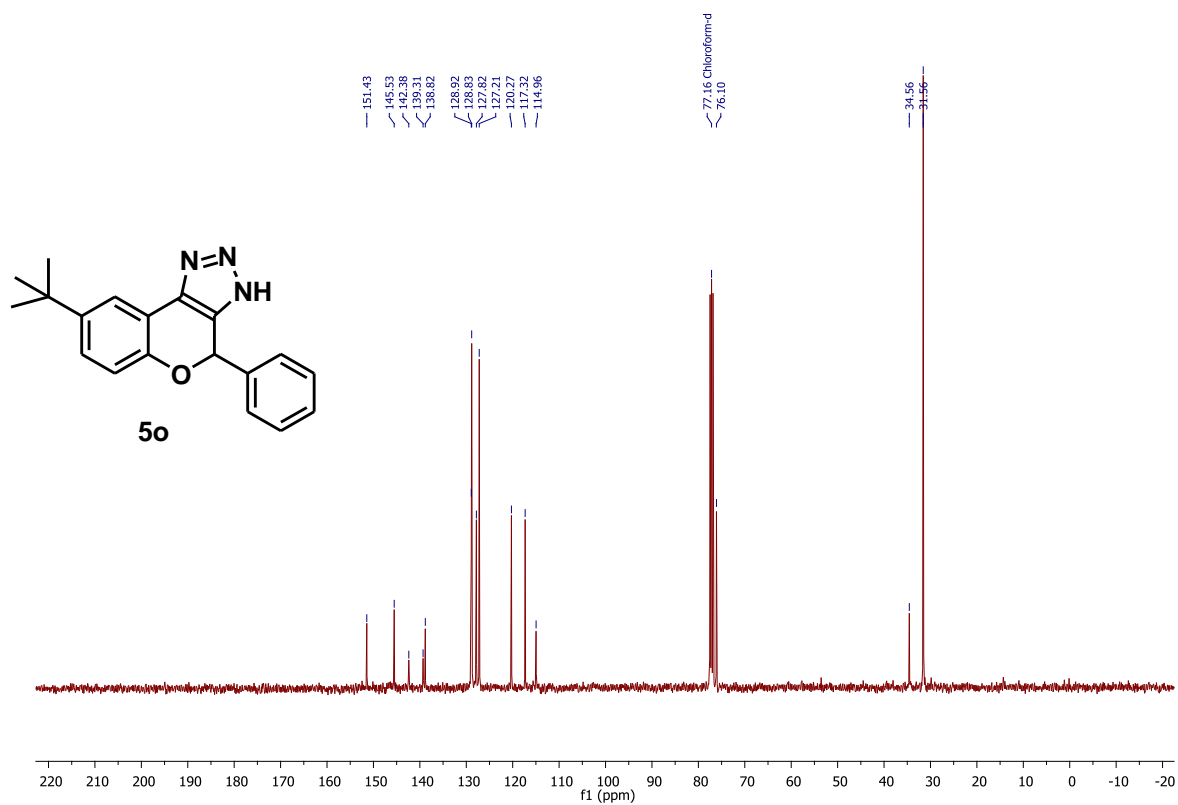
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₁₅H₁₁BrN₃O de **5n**.



IV (KBr) de **5n**

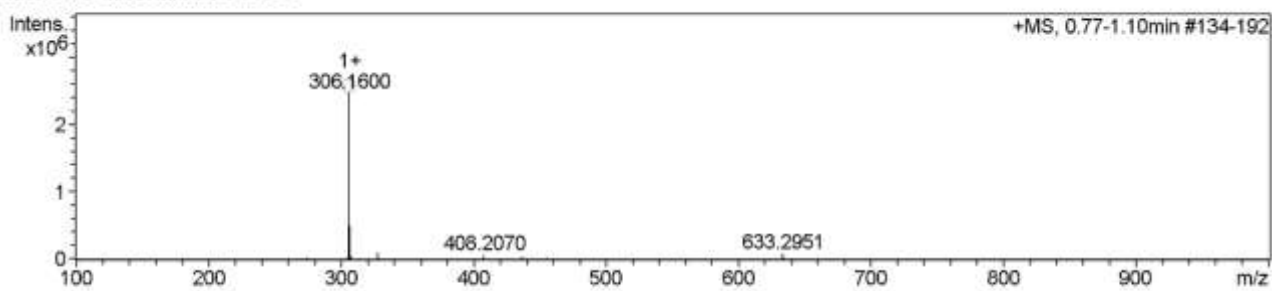


RMN ¹H **5o** (400 MHz, CDCl₃).



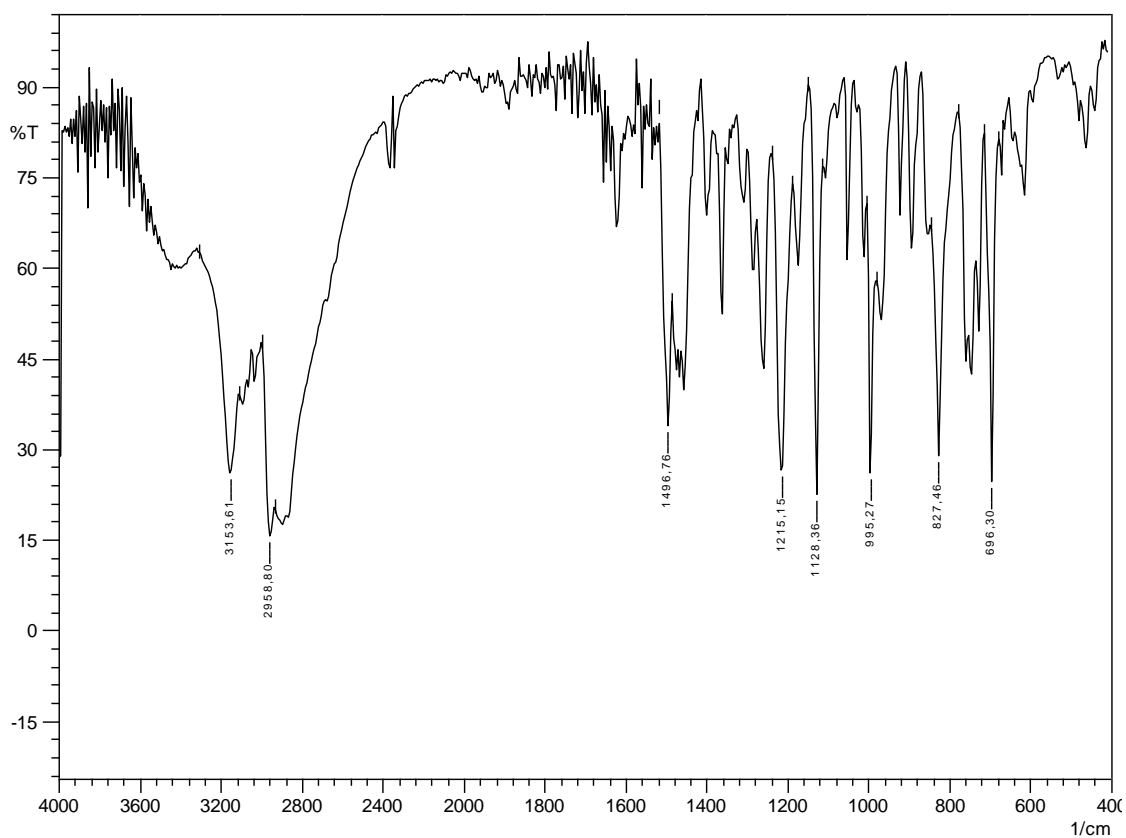
RMN ¹³C **5o** (100 MHz, CDCl₃).

+MS, 0.77-1.10min #134-192

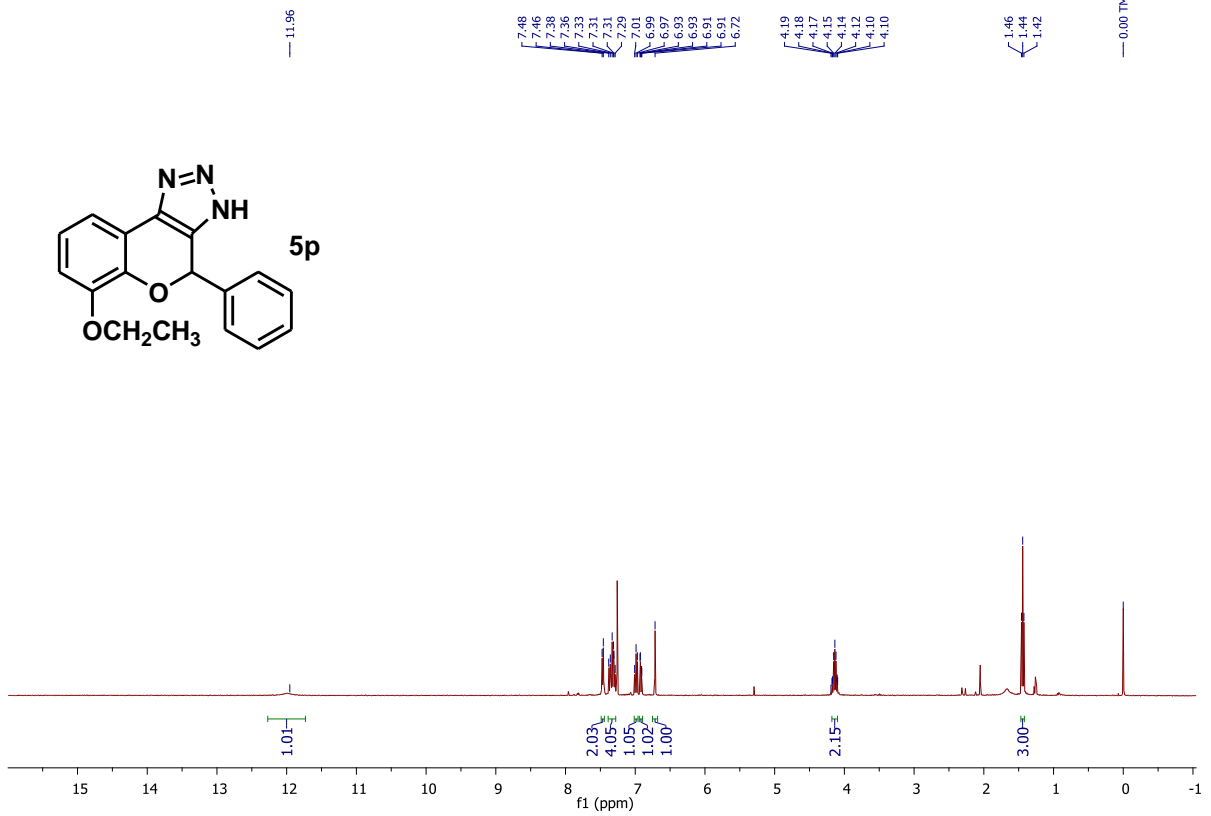


Meas. m/z	#	Ion Formula	Score	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma	rdb	e ⁻	Conf	N-Rule	Adduct
306.159980	1	C ₁₉ H ₂₀ N ₃ O	100.00	306.160089	0.1	0.4	8.3	11.5	even		ok	M+H

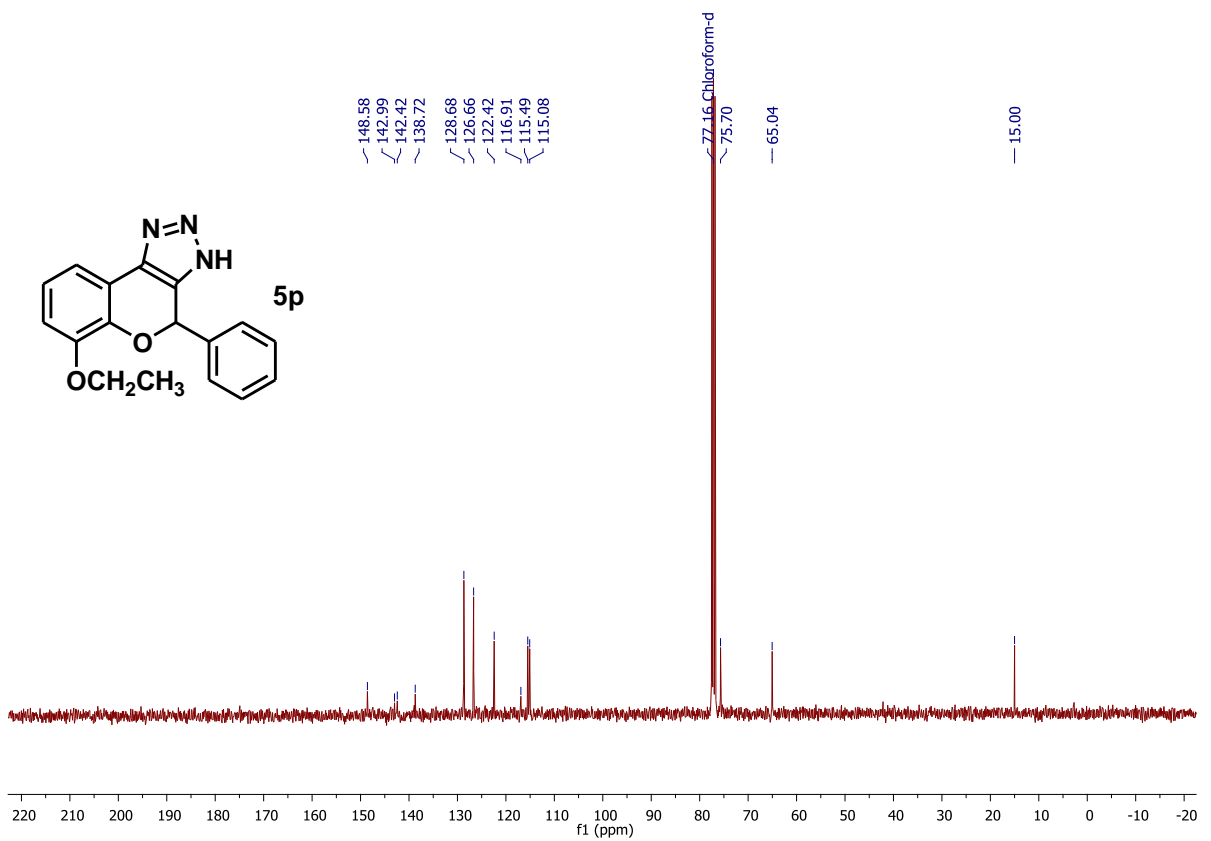
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₁₉H₂₀N₃O de **5o**.



IV (KBr) de **5o**

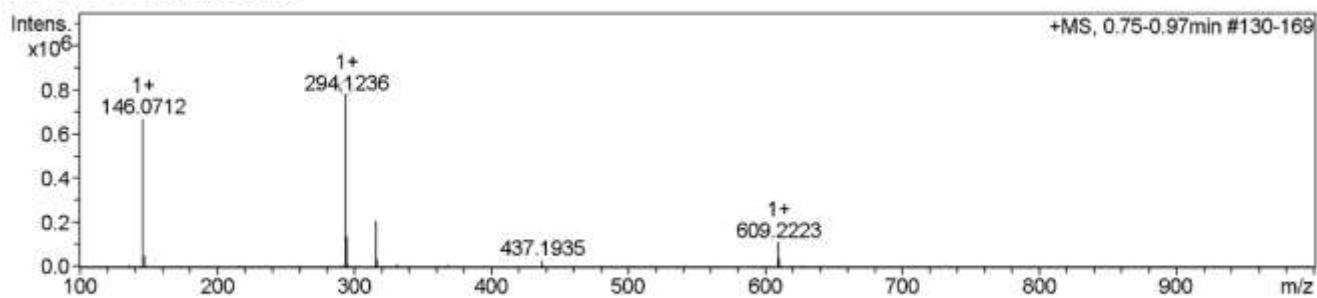


RMN ^1H **5p** (400 MHz, CDCl_3).



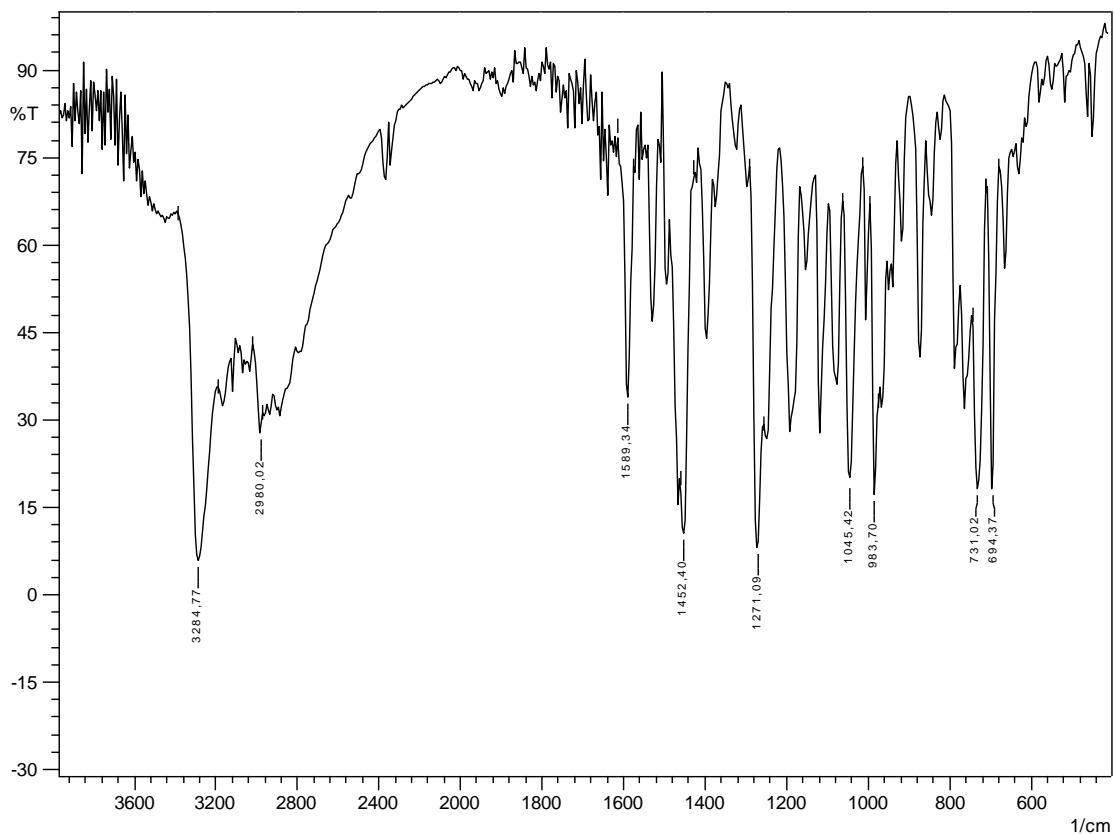
RMN ^{13}C **5p** (100 MHz, CDCl_3).

+MS, 0.75-0.97min #130-169



Meas. m/z	#	Ion Formula	Score	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma	rdb	e ⁻ Conf	N-Rule	Adduct
294.123579	1	C ₁₇ H ₁₆ N ₃ O ₂	100.00	294.123703	0.1	0.4	11.6	11.5	even	ok	M+H

HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ para C₁₇H₁₆N₃O₂ de **5p**.



IV (KBr) de **5p**