

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências Naturais e Exatas
Programa de Pós-Graduação em Química**

**Obtenção e estudo da reatividade de ciano-acrilatos de etila
e compostos relacionados com ênfase na síntese de *N*- e *O*-
heterociclos**

Mário André Marangoni

Tese de doutorado

Santa Maria, RS, Brasil

2017

Obtenção e estudo da reatividade de ciano-acrilatos de etila e compostos relacionados com ênfase na síntese de *N*- e *O*-heterociclos

por

Mário André Marangoni

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Maria (PPGQ - UFSM), na área de concentração em química orgânica, como requisito final para obtenção do grau de Doutor em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Nilo Zanatta

Santa Maria, RS, Brasil

2017

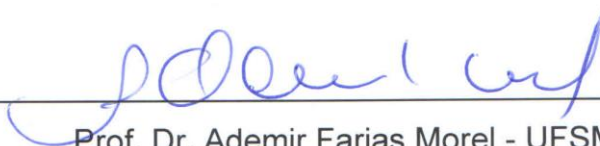
Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências Naturais e Exatas
Programa de Pós-Graduação em Química

A comissão examinadora, abaixo assinada, aprova a tese intitulada **Obtenção e estudo da reatividade de ciano-acrilatos de etila e compostos relacionados com ênfase na síntese de N- e O-heterociclos**, elaborada e escrita por **Mário André Marangoni**, como requisito final para obtenção do grau de Doutor em Ciências, concentrado na área de Química Orgânica.

Comissão examinadora:



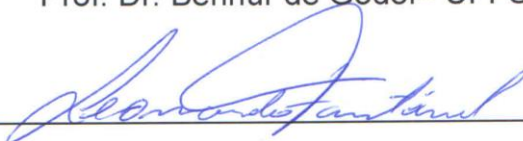
Prof. Dr. Nilo Zanatta - Orientador - UFSM



Prof. Dr. Ademir Farias Morel - UFSM



Prof. Dr. Benhur de Godoi - UFFS



Prof. Dr. Leonardo Fantinel - UNIFRA



Prof. Dr. Marco Aurelio Mostardeiro - UFSM

Santa Maria, 19 de setembro de 2017

Agradecimentos

Certa feita alguém comentou comigo a expressão “é sempre bom agradecer”, infelizmente não lembro bem quando e quem falou mas não deixa de ser verdade, assim seguem os meus agradecimentos.

Antes que eu esqueça, como fiz na dissertação de mestrado, agradeço aos órgãos de fomento, CAPES, CNPq e FAPERGS, pelo financiamento da pesquisa.

Ao Professor Nilo pela orientação, acompanhamento e preocupação no desenvolvimento desta pesquisa. Com certeza me ensinou muito.

Aos Professores Ademir, Benhur, Marco Aurelio e Leonardo meus agradecimentos por dispor de tempo para participar da banca de defesa e avaliar o trabalho escrito.

Aos Professores Carlos E. Bencke e Marcos A. P. Martins pela colaboração no exame de qualificação.

Aos amigos de laboratório; colegas, ex-colegas e aqueles que paravam na “curva de rio”, agradeço pelo convívio e pela amizade, levo-os para a vida.

Aos amigos e funcionários do Lab. RMN, foi uma satisfação poder trabalhar ao lado de vocês no ano final de curso.

Aos amigos que me acompanharam durante o tempo como aluno da UFSM e muito me ajudaram até aqui, e com certeza seguirão ajudando, amigos de infância, colégio, cursinho, técnico, graduação, ... pura gratidão.

A minha namorada Adriana, simplesmente obrigado. “Meu presente do RMN ... Me aguenta”.

A minha família, não há palavras para descrever. Sacrifício e apoio. Obrigado.

Resumo

Obtenção e estudo da reatividade de ciano-acrilatos de etila e compostos relacionados com ênfase na síntese de *N*- e *O*-heterociclos

Este trabalho apresenta os resultados relativos ao estudo da reatividade dos 3-ciano-acrilatos de etila (**3**), obtidos através da metodologia de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) de cetonas α,β -insaturadas (**1**) com o cianometilfosfonato de dietila (**2**).

Foram sintetizadas oito moléculas, sendo sete inéditas, de 6-aryl-4-etoxicarbonil-2*H*-piran-2-onas (**4**) através da reação de autocondensação dos 4-aryl-2-cianometileno-4-metóxi-but-3-enoatos de etila (**3**), sob refluxo de solução aquosa de ácido clorídrico, obtendo os produtos com rendimentos de 15% a 66%.

Uma série inédita de seis 7-alkil-5-cianometil-3,4,7,7a-tetrahidropirano[2,3-*b*]pirrol-6(2*H*)-onas (**6**) foi sintetizada através da reação da 3-ciano-2-(5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il)acrilato de etila (**3**) com aminas primárias (**5**), livre de solventes e catalizadores, com rendimentos de 55% a 75%.

Observou-se que o 2-(4,5-dihidrofuran-3-il)-2-oxoacetato de etila (**1j**) sofre rearranjo espontâneo com a formação do 3-formil-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etila (**7**). Posteriormente, foi estudada as condições ideais para a conversão controlada do composto **1j** para o **7**. O composto inédito **7** foi submetido a reação de olefinação com cianometilfosfonato de dietila a qual forneceu o 3-(2-cianovinil)-4,5-dihidrofuran-2-carboxilato de etila (**8**). O composto **8** foi utilizado como precursor em reações com aminas primária onde foi obtido uma série de cinco carboxamidas (**9**) com rendimentos de 45% a 90%.

A reatividade do composto **7** foi também avaliada em reações com hidrazinas, utilizando álcoois como solvente, fornecendo uma série inédita de 7-alcóxi-2,3-dihidrofurano[2,3-*d*]piridazinas (**13**) com rendimentos de 33% a 70%.

As substâncias sintetizadas neste trabalho foram caracterizadas e identificadas por ressonância magnética nuclear e espectrometria de massas.

Palavras-chave: ciano-acrilato de etila, ciclocondensação, piran-2-ona, pirrol-2-ona, dihidrofurano, isômero, piridazina, *green chemistry*

Abstract

Synthesis and reactivity study of ethyl cyano-acrylates and related compounds with emphasis on the construction of *N*- and *O*-heterocycles

This work reports the results of the reactivity study of the ethyl cyano-acrylates (**3**), obtained from the Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) olefination reaction applied to α,β -unsaturated ketones (**1**) with diethyl (cyanomethyl)phosphonate (**2**).

Eight examples of 6-aryl-4-ethoxycarbonyl-2*H*-pyran-2-ones (**4**) were synthesized by the autocondensation reaction of ethyl 4-aryl-2-(cyanomethylene)-4-methoxy-but-3-enoates (**3**), under reflux of water in the presence of hydrochloric acid, furnishing the products with yields from 15% to 66%.

An unprecedented series of six 7-alkyl-5-cyanomethyl-3,4,7,7a-tetrahydropyrano[2,3-*b*]pyrrol-6(2*H*)-ones (**6**) was synthesized by the reaction of ethyl 3-cyano-2-(3,4-dihydro-2*H*-pyran-5-yl)acrylate (**3**) with primary amines (**5**), without catalysts in a solvent-free condition, giving yields from 55% to 75%.

It was observed that the ethyl 2-(4,5-dihydrofuran-3-yl)-2-oxoacetate (**1j**) undergoes a spontaneous rearrangement with the formation of ethyl 3-formyl-4,5-dihydrofuran-2-carboxylate (**7**). Subsequently, it was studied the ideal conditions for the controlled conversion of compound **1j** to **7**. The unprecedented compound **7** was submitted to the olefination reaction with diethyl (cyanomethyl)phosphonate, which afforded ethyl 3-(2-cyanovinyl)-4,5-dihydrofuran-2-carboxylate (**8**). The reactivity of compound **8** was studied by performing reactions with primary amines, which resulted in a series of five carboxamides (**9**) with yields from 45% to 90%.

The compound **7** was also reacted with hydrazines, using alcohols as solvent. As a result it was obtained a new series of 7-alkoxy-2,3-dihydrofuro[2,3-*d*]pyridazines (**13**) with yields from 33% to 70%.

All synthesized compounds were characterized by nuclear magnetic resonance and mass spectrometry.

Palavras-chave: ethyl cyano-acrylate, cyclocondensation, pyran-2-one, pyrrol-2-one, dihydrofuran, isomer, pyridazine, green chemistry

Sumário

1 Introdução e objetivos	1
2 Revisão bibliográfica	7
2.1 Metodologias para obtenção de piran-2-onas	7
2.2 Métodos de obtenção de pirrolidin-2-onas e pirrol-2-onas	12
3 Apresentação e discussão de resultados	17
3.1 Nomenclatura e numeração adotada dos compostos sintetizados	18
3.2 Obtenção dos precursores enoatos de etila	20
3.2.1 Síntese dos acetais	20
3.2.2 Síntese dos 2-oxo-3-enoatos de etila (1a-h)	20
3.3 Obtenção dos ciano-acrilatos de etila (3a-i)	21
3.3.1 Proposta mecanística da reação de Horner-Wadsworth-Emmons	23
3.3.2 Identificação dos compostos 3a-i	25
3.4 Síntese das 4-etoxicarbonil-2 <i>H</i> -piran-2-onas 6-substituídas (4a-h)	28
3.4.1 Mecanismo proposto para a síntese das piran-2-onas 4a-h	33
3.4.2 Identificação das 4-etoxicarbonil-2 <i>H</i> -piran-2-onas (4a-h)	34
3.5 Reações entre os compostos 3a-i e aminas primárias	39
3.5.1 Mecanismo proposto para a síntese das tetrahidropirano-pirrol-2-onas (6a-f)	45
3.5.2 Caracterização das tetrahidropirano-pirrolonas 6a-f	46
3.6 Obtenção e aplicação do 3-formil-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etila (7)	53
3.6.1 Mecanismo proposto para a obtenção do composto 7	56
3.6.2 Identificação do 1,4-dicarbonílico 7	58
3.6.3 Síntese do 3-(2-cianovinil)-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etila (8)	60
3.6.3.1 Caracterização do cianovinil carboxilato de etila 8	61
3.6.3.2 Estudo da reatividade da cianovinil carboxilato 8	65
3.6.3.2.1 Identificação dos compostos 9a,d-e,g-h	68
3.6.4 Estudo da reatividade do 3-formil-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etila (7) ..	70
3.6.4.1 Proposta mecanística para a obtenção das furano-piridazinas (13)	83
3.6.4.2 Identificação e caracterização das piridazinas	84
4 Considerações finais	88
4.1 Conclusões	88
5 Dados experimentais	90

5.1 Equipamentos utilizados na caracterização química, física e espectroscópica dos compostos sintetizados	90
5.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)	90
5.1.2 Espectrometria de massas	90
5.1.2.1 Baixa Resolução	90
5.1.2.2 Alta resolução	90
5.1.3 Pontos de fusão	91
5.2 Procedimentos experimentais de síntese dos compostos obtidos	91
5.2.1 Procedimento geral para a síntese das cetonas α,β -insaturadas (1a-i)	91
5.2.1.1 A partir de acetais	91
5.2.1.2 A partir de enóis éteres	91
5.2.2 Síntese dos ciano-acrilatos de etila (3a-i).....	92
5.2.3 Procedimento geral para síntese das 4-etoxicarbonil-2 <i>H</i> -piran-2-onas 6-substituídas (4a-h).....	93
5.2.4 Procedimento geral para a síntese das tetrahidro-2 <i>H</i> -pirrolidin-2-onas (6a-f)..	97
5.2.5 Procedimento para síntese do 3-formil-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etila (7).....	101
5.2.6 Síntese da cianovinil carboxilato de etila 8.....	101
5.2.7 Procedimento geral para a síntese das carboxamidas (9a,d-e,g-h)	102
5.2.8 Procedimento geral para a síntese das dihidrofurano-piridazinas (13a-f)	106
6 Referências	109
7 Apêndices.....	113

1 Introdução e objetivos

A química de compostos heterocíclicos abrange uma vasta e complexa área de interesse acadêmico e industrial constituindo uma das maiores divisões da química orgânica clássica. Além de presentes em um número considerável de moléculas necessárias à vida, como as bases nitrogenadas formadoras de DNA e RNA, as aplicações industriais de compostos contendo heterociclos são frequentemente descritas na literatura, conferindo a esta classe de substâncias imagem de grande importância comercial, estando presente na estrutura de fármacos, defensivos agrícolas e, mais recentemente, de materiais avançados, como semicondutores e diodos orgânicos emissores de luz (OLEDs - do inglês *organic light-emitting diode*).¹

Os heterociclos estruturalmente mais simples, de ocorrência natural ou obtidos através de rotas sintéticas bem conhecidas, apresentam anéis formados por cinco ou seis membros e contem até dois heteroátomos em sua estrutura, sendo nitrogênio e oxigênio os elementos químicos mais evidenciados entre eles,² como observado na estrutura de pirróis, piridinas, furanos, piranos e de alguns compostos derivados e análogos, expostos na **Figura 1**.

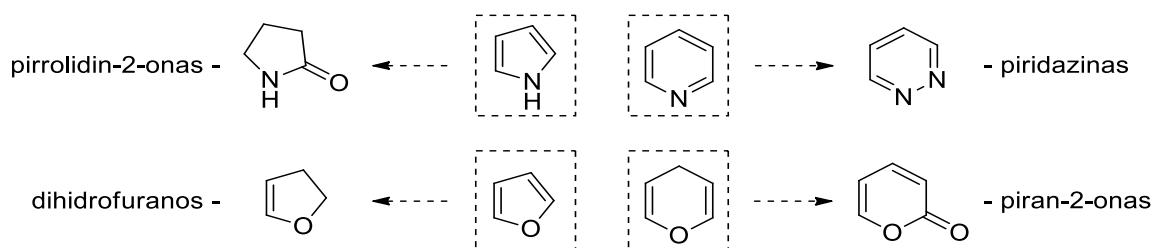


Figura 1 - Estrutura das moléculas heterocíclicas mencionadas.

De modo geral, a relevância atribuída aos compostos heterocíclicos é mérito da grande variedade de substâncias possíveis, grato ao contínuo desenvolvimento de novas metodologias de síntese, as quais têm levado a uma série de estruturas

¹ (a) Kibou, Z.; Cheikh, N.; Villemin, D.; Choukchou-Braham, N.; Mostefa-Kara, B.; Benabdallah, N. *Int. J. Org. Chem.* **2011**, *1*, 242. (b) Katritzky, A. R.; PozArskkii, A. F. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 2^o Ed., Pergamon Press, **2000**, 235-322. (c) Davies, D. T. *Aromatic heterocyclic chemistry*, Oxford University Press, **2001**, 1-3; 10-19. (d) Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777. (e) Jo, Y.; Lee, S.; Lee, Y.; Hwang, Y.; Pyo, M.; Zong, K. *Synth. Met.* **2011**, *161*, 1444. (f) Murata, T.; Murai, M.; Ikeda, Y.; Miki, K.; Ohe, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2296.

² (a) Arriba, A. F.; Gómez-Casajús, L. A.; Cavalcante, F.; Almansa, C.; García-Rafanell, J. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, *318*, 341. (b) Katritzky, A. R.; Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* Pergamon Press: New York **1984**, Vol. 3.

singulares com propriedades físicas, químicas e biológicas distintas dos heterociclos simples dos quais derivam,^{2a} como esperado para piranonas e pirrolonas.

Piran-2-onas, ou α -piranonas, são lactonas de ocorrência natural pertencentes a classe dos oxiciclos com estrutura derivada do pirano, consideradas plataformas multiuso em uma série de áreas, como na farmacologia, por constituírem a estrutura de moléculas bioativas com efeito antimicrobiano e anticarcinogênico (antileucêmico),³ no campo industrial quando utilizadas na produção de outros materiais químicos, como combustíveis,⁴ e sendo exploradas em menor escala na síntese orgânica como dienos ou dienófilos em reações de Diels-Alder.⁵

De maneira bem diferenciada das piran-2-onas comumente encontradas na natureza, cuja formação é constatada através da condensação de unidades de acetila ou como produtos da fermentação de açúcares, pela ação da enzima policetídeo-sintases (PKSs, do inglês *polyketide synthases*) presente em bactérias, fungos, plantas e em algumas espécies de animais,^{4,6} as metodologias sintéticas para a obtenção de compostos contendo o núcleo oxigenado frequentemente envolvem o uso de catalisadores contendo fosfinas ou metais de transição, como paládio, ouro e rutênio, em reações de acoplamento intra- e intermoleculares utilizando como compostos precursores acrilatos e alcinos.⁷

Não distante da importância de compostos contendo piran-2-onas, as lactamas derivadas estruturalmente do pirrol são abundantes em estruturas de ocorrência natural, como na cotinina, alcaloide encontrado no tabaco e metabolito da nicotina.⁸ As pirrol-2-onas e análogos desempenham papel importante no campo da química medicinal, estando presentes na estrutura de fármacos e pró-fármacos com constatada atividade anti-inflamatória, antifúngica e antimicrobiana, com destaque especial para as pirrolonas *N*-benzil substituídas,⁹ e para agentes de encapsulamento de drogas, que auxiliam a admissão do medicamento pelo organismo, constituídos por arranjos poliméricos como os derivados da povidona (PVP).¹⁰

³ Tian, J.; Yu, R.; Li, X.; Gao, H.; Guo, L.; Tangb, J.; Yao, X. *Magn. Reson. Chem.* **2015**, *53*, 866.

⁴ Khan, T. S.; Gupta, S.; Alam, M. I.; Haider, M. A. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 101697.

⁵ (a) Afarinkia, K.; Vinader, V.; Nelson, T. D.; Posner, G. H. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9111. (b) Juranovic, A.; Kranjc, K. *Monatsh Chem.* **2012**, *143*, 771.

⁶ Robinson, J. A. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* **1991**, *332*, 107.

⁷ Lee, J. S. *Mar. Drugs* **2015**, *13*, 1581.

⁸ Sibgatulin, D. A.; Kostyuk, A. N.; Volochnyuk, D. M.; Rusanov, E. B.; Chernega, A. N. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 234.

⁹ Ali, Y.; Alam, M. S.; Hamid, H.; Hussain, A. *Orient. J. Chem.* **2014**, *30*, 1.

¹⁰ Bühler, V. *Polyvinylpyrrolidone Excipients for Pharmaceuticals* Springer-Verlag, Berlin, **2005**, 205.

Classicamente obtidas partindo de furan-2-onas tratadas com amônia ou outros compostos nitrogenados, substâncias derivadas de pirróis *N*- e *C*-substituídas são geralmente sintetizadas visando sua aplicação em áreas como a farmacologia, de acordo com as características físico-químicas requisitadas, entretanto metodologias gerais de síntese são pouco reportadas.^{8,9,11}

A fim de melhor explorar o espaço disponível nos campos onde se inserem a química de heterociclos, existe uma contínua pesquisa para a obtenção de novos compostos que apresentem pró-funcionalidades e possam ser utilizados como precursores para a síntese de moléculas heterocíclicas que venham a ser ativas em uma das áreas de aplicação viáveis.¹²

Neste contexto, penta-2,4-dienonitrilas apresentam características estruturais evidentes para serem utilizadas como intermediários sintéticos na síntese de heterociclos hexagonais nitrogenados como piridinas, demonstrada teoricamente possível em condição livre de oxigênio atmosférico e baixas temperaturas pela reação modelo entre radicais ciano e 1,3-butadienos, evoluindo mecanisticamente por uma 2,4-pentadienonitrila como intermediário (**Figura 2**).¹³

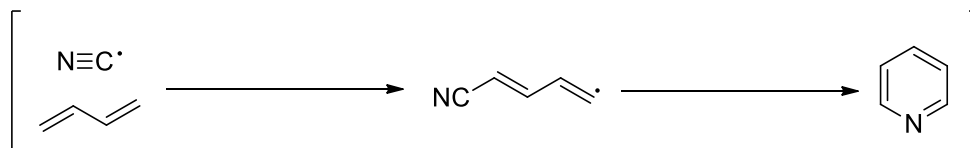


Figura 2 - Síntese teórica de piridina com uma 2,4-pentadienonitrila intermediária.

O uso de penta-2,4-dienonitrilas *C*-substituídas como materiais precursores possibilita a síntese não somente de piridinas mas também de outros compostos heterocíclicos hexagonais, como piridiniminas e piridinonas, e moléculas heterocíclicas com arranjo de átomos diferente de seis membros, como análogos de pirróis, através de metodologias envolvendo ciclizações intramoleculares e/ou ciclocondensações (**Figura 3**), sob influência da natureza eletrônica e estérica dos

¹¹ Arreus, A. L.; Backes, R.; Eichler, J.; Feuerhake, R.; Jakel, C.; Mahn, U.; Pinkos, R.; Vogelsang, R. *Ullmann's - Encyclopedia of Industrial Chemistry* **2011**, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

¹² Asif, M. *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19*, 2984.

¹³ Morales, S. B.; Bennett, C. J.; Le Picard, S. D.; Canosa, A.; Sims, I. R.; Sun, B. J.; Chen, P. H.; Chang, A. H. H.; Kislov, V. V.; Mebel, A. M.; Gu, X.; Zhang, F.; Maksyutenko, P.; Kaiser R. I. *Astrophys. J.* **2011**, *742*, 1.

substituintes presentes nas penta-2,4-dienonitrilas precursoras e demais reagentes empregados.^{1a,14,15,16}

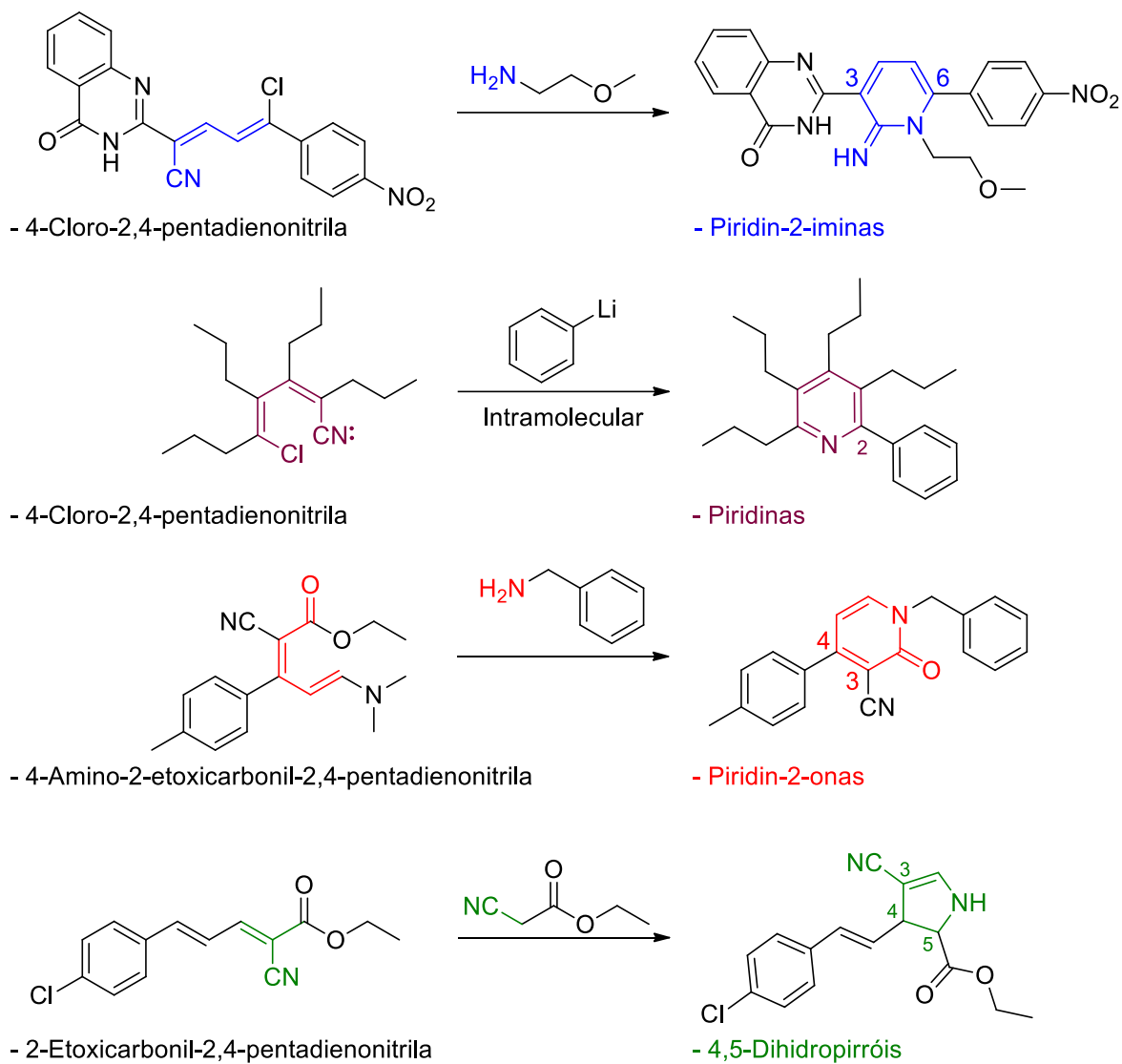


Figura 3 - Heterociclos obtidos em reações partindo de 2,4-pentadienonitrilas de estruturas variadas.

¹⁴ Vintonyak, K. K.; Khilya, O. V.; Shishkin, O. V.; Zubatyuk, R. I.; Volovenko, Y. M. *Zh. Org. Farm. Khimii* **2008**, *6*, 52.

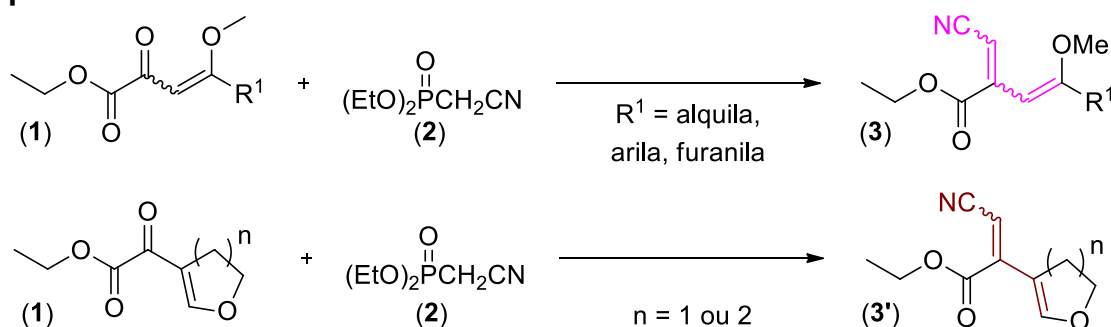
¹⁵ Mu, W.; Chasse, G. A.; Fang, D. *Organometallics* **2009**, *28*, 5848.

¹⁶ Xin, X.; Liu, X.; Zhang, D.; Zhang, R.; Liang, Y.; Han, F.; Dong, D. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5477.

Desta forma, diante das considerações expostas sobre piran-2-onas, lactamas derivadas de pirróis e sobre a possibilidade de explorar a química de compostos contendo o arranjo molecular penta-2,4-dienonitrílico, são apresentados como objetivos primários deste trabalho:

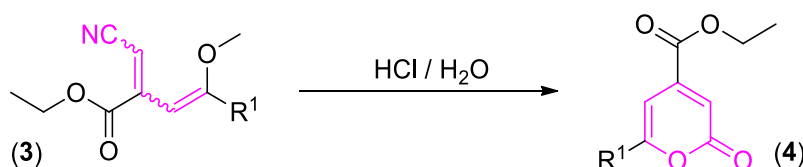
- A obtenção de uma série de 3-ciano-acrilatos de etila (**3**), incluindo os novos 3-ciano-2-(4,5-dihidrofuran-3-il)acrilato de etila e 3-ciano-2-(3,4-dihidro-2*H*-piran-5-il)acrilato de etila (**3'**), através da reação de olefinação de enoatos de etila (**1**) com cianometilfosfonato de dietila (**2**), conforme apresentado no **Esquema 1**, de acordo com a metodologia de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) estudada e relatada por Bencke em sua tese de doutorado.¹⁷

Esquema 1:



- Promover a reação de autocondensação dos 3-ciano-acrilatos de etila (**3**) não derivados de estruturas cíclicas visando a obtenção 4-etoxicarbonil-2*H*-piran-2-onas 6-substituídas **4** (**Esquema 2**).

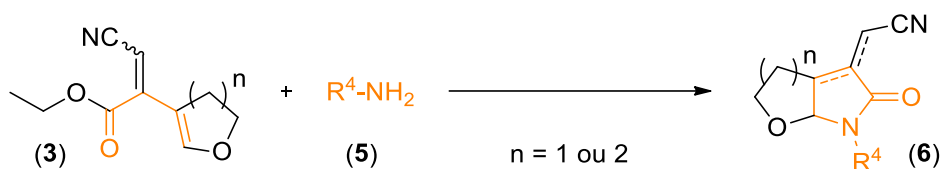
Esquema 2:



¹⁷ Bencke, C. E. *Tese (Doutorado em Química)* – Universidade Federal de Santa Maria – Santa Maria, RS, 2013.

- Realizar a síntese de pirrol-2-onas/pirrolidin-2-onas fundidas com tetrahydrofurano ou tetrahidropirano (6) através da reação de ciclocondensação entre aminas primárias (5) e 3-ciano-acrilatos de etila (3) derivadas de compostos heterocíclicos (Esquema 3).

Esquema 3:



2 Revisão bibliográfica

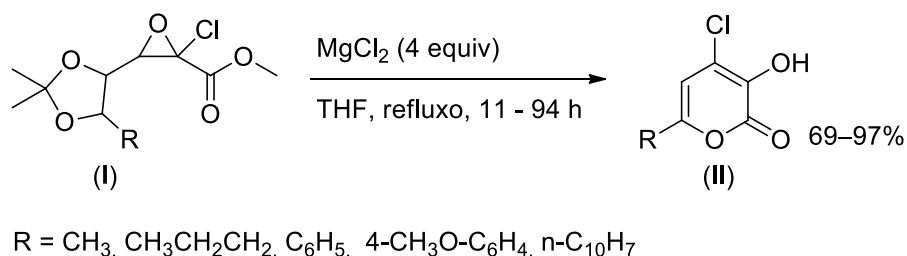
Apesar da síntese de compostos penta-2,4-dienonitrílicos ser estudada e relatada há mais de seis décadas,¹⁸ a aplicação destes compostos como precursores na síntese de lactonas derivadas de piranos e lactamas de pirróis não é encontrada na literatura. Considerando esta observação, nesta seção serão abordadas algumas estratégias de sínteses para a obtenção desses heterociclos procurando explorar diferentes classes de materiais precursores, condições de reação e a necessidade da adição de catalisadores para mediar a transformação.

2.1 Metodologias para obtenção de piran-2-onas

O desenvolvimento de metodologias sintéticas para a formação de piran-2-onas C-substituídas utilizando condições de reação moderadas tem recebido notória atenção na síntese orgânica, principalmente com foco na obtenção de substâncias complexas de ocorrência marinha contendo em sua estrutura o oxíciclo em questão.⁷ Contudo, tais métodos geralmente fazem uso de reações catalisadas por metais de transição ou com uma série de etapas e intermediários envolvidos, ainda assim algumas metodologias mais acessíveis são encontradas na literatura.

Buscando a obtenção de piran-2-onas de maneira acessível, Komiyama e colaboradores reportaram a síntese de cinco exemplos de 4-cloro-3-hidróxi-2H-piran-2-onas 6-substituídas (II), através de um processo *one-pot* de rearranjo-ciclização do epóxido trissubstituído (I) mediado pela presença em excesso de cloreto de magnésio, **Esquema 4**, conduzindo a formação do heterociclo em rendimentos de 69–97%.¹⁹

Esquema 4:

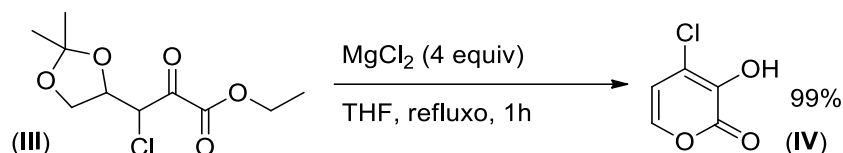


¹⁸ Gudgeon, H.; Hill, R.; Isaacs, E. *J. Chem. Soc.* **1951**, 1926.

¹⁹ Komiyama, T.; Takaguchi, Y.; Gubaidullin, A. T.; Mamedov, V. A.; Litvinov, I. A.; Tsuboi, S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2541.

O mecanismo de reação proposto pelos autores passa por um intermediário α -ceto-éster (**III**) gerado *in situ*, devido ao rompimento da ligação C-O do carbono menos substituído do epóxido e subsequente migração do íon cloreto para o carbono β em relação ao grupamento éster. Caminho sugerido após a obtenção da piranona **IV** pelo tratamento do intermediário citado às mesmas condições de reação (**Esquema 5**), conduzindo a formação do heterociclo em aproximadamente 1 hora de reação com rendimento de 99%, indicando o rearranjo como a etapa determinante da velocidade de reação, visto que utilizando o composto **I** é necessário tempos superiores a 11 horas para completar a transformação.

Esquema 5:

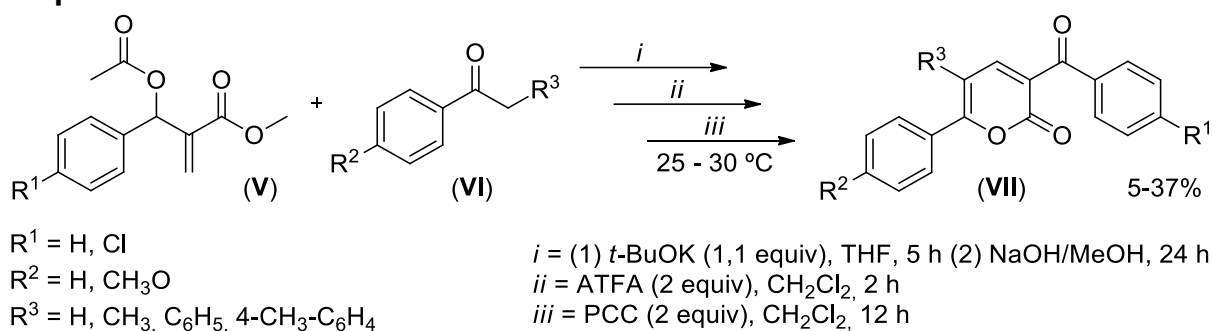


O constante estudo de sistemas heterocíclicos evidencia a possibilidade de aplicação de uma infinidade de substâncias químicas com características potenciais para serem utilizadas como materiais precursores. Entre os mais amplamente utilizados com esta finalidade estão os adutos de Baylis-Hillman,²⁰ como reportado por Kim e colaboradores (**Esquema 6**).²¹ Os autores realizaram a síntese de cinco exemplos de piran-2-onas 3,5,6-substituídas (**VII**) utilizando como precursores adutos de Baylis-Hillman (**V**) e metilcetonas (**VI**) em uma reação sequencial de três etapas, sendo a primeira delas a inserção da cetona ao carbono hidrogenado da ligação C=C do aduto (*i*), seguido de lactonização (*ii*) com a adição de anidrido trifluoracético (ATFA) e oxidação (*iii*) pela ação do clorocromato de piridínio (PCC), apresentando rendimento global entre 5–37%, de acordo com a natureza dos substituintes presentes nos substratos.

²⁰ Singh, V.; Batra, S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4511.

²¹ Kim, S. J.; Lee, H. S.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1069.

Esquema 6:



Somado a variedade de classes de moléculas com potencial de serem utilizadas como *synthons*, a síntese total de compostos mais elaborados, como substâncias naturais encontradas em organismos marinhos e análogos estruturais artificiais, é outro fator que impulsiona o estudo de compostos contendo α -piranonas em seu esqueleto de átomos.

São exemplos de compostos naturais que apresentam a lactona oxigenada em sua estrutura e tiveram estudos publicados a respeito de síntese e/ou bioatividade a *neurymenolide A (VIII)*, encontrada nas algas vermelhas do gênero *Neurymenia fraxinifolia*, que exibe atividade apreciável contra bactérias do grupo *coccus*,²² a (+)-*violapyrone C (IX)*, isolada após a ação de fermentação da bactéria *Streptomyces violascens*, e outras obtidas de espécies vegetais, caso da estiril-piran-2-ona (**X**) extraída da *Polygala sabulosa*, ambas com ação citotóxicas contra células cancerígenas (**Figura 4**).^{23,24}

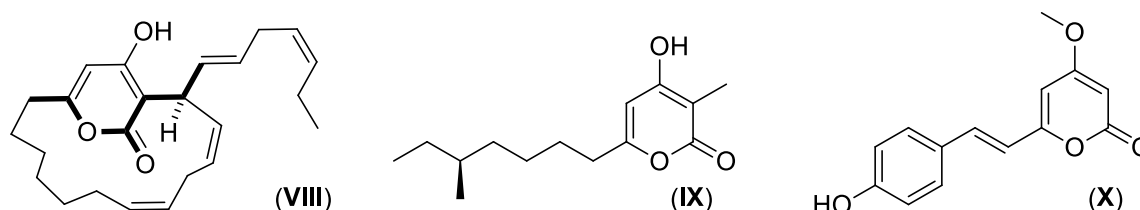


Figura 4 - Estruturas da *neurymenolide A*, (+)-*violapyrone C* e estiril-piran-2-ona.

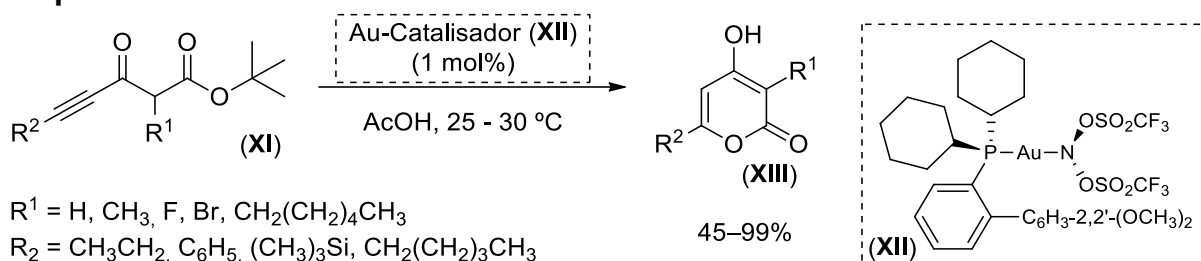
²² Chaladaj, W.; Corbet, M.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6929.

²³ Jong Seok Lee, J. S.; Shin, J.; Shin, H. J.; Lee, H.; Lee, Y.; Lee, H.; Won, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4472.

²⁴ Fang, S.; Chen, L.; Yu, M.; Cheng, B.; Lin, Y.; Morris-NatschkeLee, S. L.; K.; Gu, Q.; Xu, J. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4714.

Seguindo esta linha de raciocínio e com ênfase na síntese total da *neurymenolide A*, através de um caminho reacional passando pelo isolamento de uma piran-2-ona 3,4,6-substituída, Chaladaj e colaboradores reportaram a obtenção de sete exemplos de 4-hidróxi-piran-2-onas (**XIII**) similares a necessária para a síntese do macrociclo natural,²² através da reação de ciclização intramolecular de um composto 1,3-dicarbonílico substituído com um alcino e um grupo *terc*-butóxido (**XI**), mediada por um catalisador contendo uma fosfina de ouro (**XII**), conforme apresentado no **Esquema 7**, obtendo as piran-2-onas em rendimentos de até 99%.

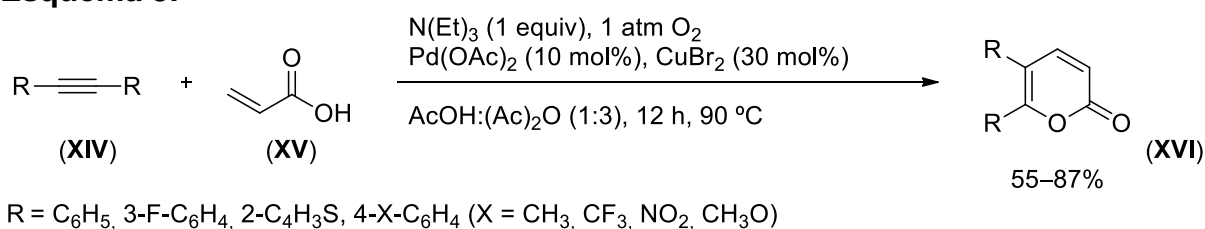
Esquema 7:



Assim como nas fosfinas de ouro utilizadas por Chaladaj e colaboradores,²² outros metais de transição estão presentes na estrutura de substâncias com a capacidade de catalisar reações de formação de piran-2-onas, entre elas compostos de coordenação contendo paládio, cobre, ródio, rutênio e níquel, bem como simples sais destes elementos químicos.⁷

Utilizando acetato de paládio como catalisador principal, Yu e colaboradores reportaram a síntese de piran-2-onas 5,6-aryl substituídas (**XVI**), através da metodologia de reação de ciclização [4+2] entre um alcino dissubstituído (**XIV**) e ácido acrílico (**XV**), utilizando gás oxigênio e brometo de cobre como agentes oxidantes, **Esquema 8**, renovando o ciclo do catalisador de paládio.²⁵

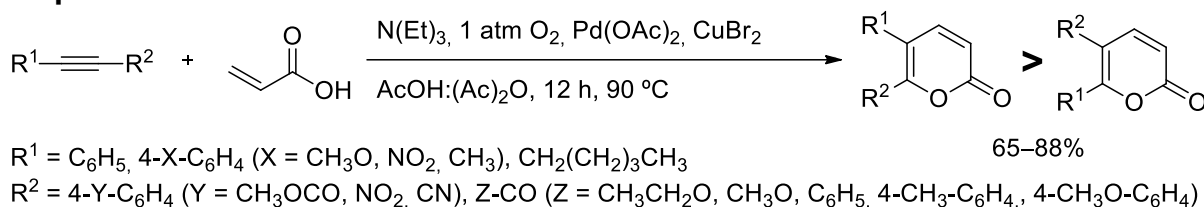
Esquema 8:



²⁵ Yu, Y.; Huang, L.; Wu, W.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2146.

Os autores relatam a obtenção de dezesseis piran-2-onas em rendimentos de 55–88%, com regioseletividade entre 20:1 e 100:1 quando $R^1 \neq R^2$ (**Esquema 9**), consequência da adição da hidroxila do ácido à ligação tripla, sob influência da natureza eletrônica dos substituintes presentes no alcino.

Esquema 9:



Apesar de mais comumente obtidas através de metodologias que fazem uso de compostos mediadores contendo centros metálicos, a obtenção de piran-2-onas é discutida com certa frequência utilizando rotas sintéticas que não dependem de catálise metálica, caso de reações envolvendo organocatálise,²⁶ iodolactonização,²⁷ expansão de anéis,²⁸ entre outros métodos, como a reação em cascata reportada por Tanaka e colaboradores.²⁹ Os autores demonstraram a síntese de uma 3-amino-5,6-difenil-2*H*-piran-2-ona após o isolamento do par de isômeros *E/Z* da 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona (**XVIII**), obtida por meio de uma reação em duas etapas com início na *N*-alquilação do α -iminoester β,γ -insaturado (**XVII**) pela ação de brometo de etilmagnésio, um composto de Grignard,³⁰ seguido de uma reação aldólica análoga entre o “dienóico” gerado *in situ* e benzaldeído, obtendo as lactonas **XVIII'** e **XVIII''** com rendimento de 96% e regioseletividade de 71:29 (*anti:syn*),²⁹ como apresentado no **Esquema 10**.

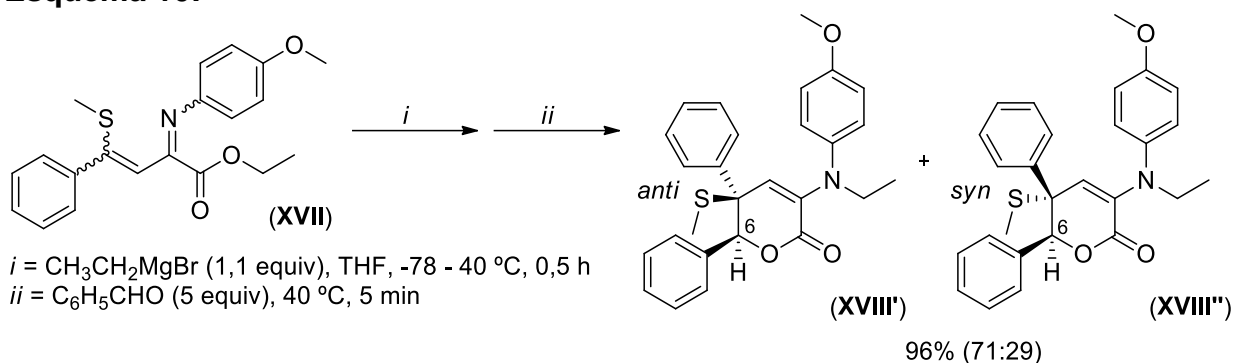
²⁶ Yeh, P.; Daniels, D. S. B.; Cordes, D. B.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 964.

²⁷ Bellina, F.; Biagetti, M.; Carpita, A.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2857.

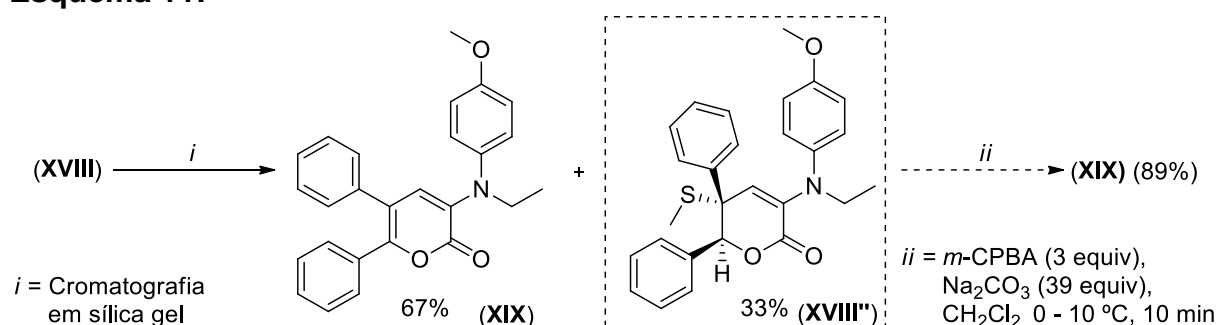
²⁸ Mingo, P.; Zhang, S.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2145.

²⁹ Tanaka, H.; Mizota, I.; Shimizu, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2276.

³⁰ Orchin, M. *J. Chem. Educ.* **1989**, *66*, 586.

Esquema 10:

O processo de separação da mistura de isômeros da lactona **XVIII** por cromatografia em sílica gel conduziu a formação da 3-amino-5,6-difenil-2*H*-piran-2-ona **XIX** pela eliminação do grupamento metiltio em posição *anti* em relação ao hidrogênio ligado ao carbono 6 no isômero **XVIII'**, não ocorrendo no isômero **XVIII''**, mantendo-se inalterada a proporção e estrutura da lactona. O grupamento metiltio em posição *syn* em relação ao hidrogênio 6 é eliminado com tratamento isolado da lactona **XVIII''** com ácido *m*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA) e excesso de 39 equivalentes de carbonato de sódio, levando a obtenção da piran-2-ona **XIX** com rendimento de 89% (**Esquema 11**) e rendimento total acima de 90%.

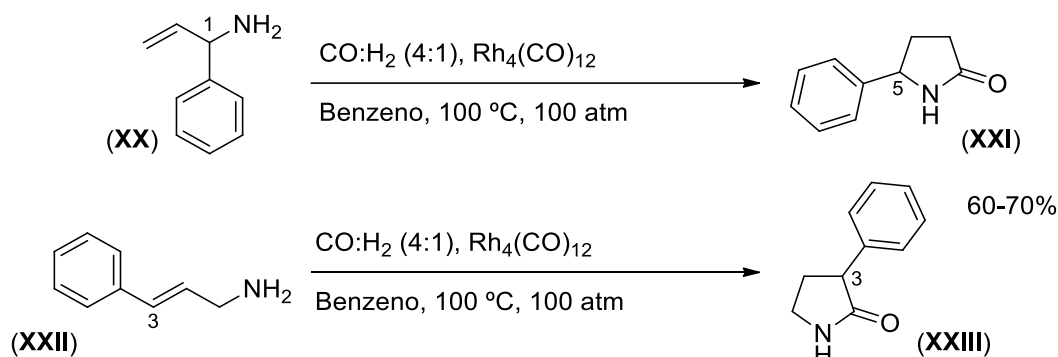
Esquema 11:**2.2 Métodos de obtenção de pirrolidin-2-onas e pirrol-2-onas**

Apesar de utilizadas como intermediários quirais na preparação de compostos bioativos contendo núcleos pirrolidínicos, as metodologias de síntese de pirrolidinonas e pirrolonas são pouco descritas na literatura e, as relatadas, frequentemente, necessitam de etapas longas e/ou fazem uso de materiais de difícil acesso,^{8,9} como o trabalho publicado por Bertozzi e Salvadori que, utilizando um catalisador a base ródio

(dodecacarboniltetraródio) obtiveram dois exemplos de fenil-pirrolidinonas visando o potencial uso como agentes ansiolíticos e antiespasmódicos (**Esquema 12**).³¹

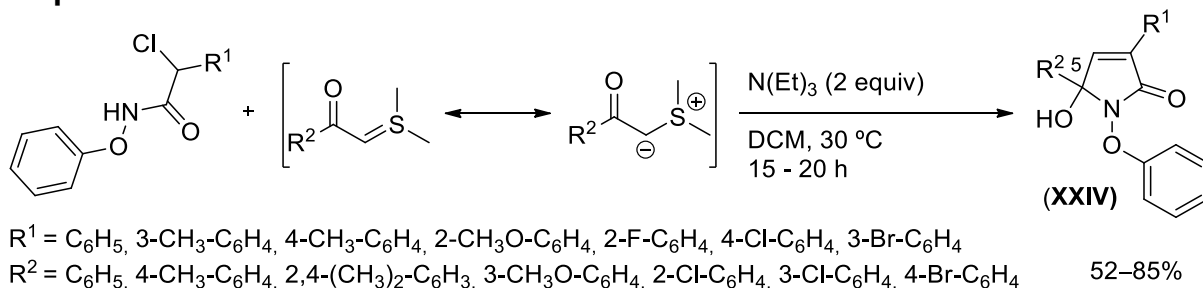
Através da reação de carbonilação-ciclização de 1-fenil-alilamina **XX** e 3-fenil-alilamina **XXII**, os autores demonstraram a síntese 5-fenil-pirrolidin-2-ona **XXI** e 3-fenil-pirrolidin-2-ona **XXIII** utilizando como materiais precursores aminas comerciais, no entanto as condições de reação necessárias para a síntese, que incluem o uso de benzeno como solvente, elevado custo do catalisador e alta pressão do sistema, não permitem caracterizar esta como uma transformação corriqueira.

Esquema 12:



De maneira mais acessível, Li e colaboradores reportaram a cicloadição [3+2] entre ilidas de enxofre e β -cloro-*N*-fenil-oxamatos resultando na formação de *N*-fenóxi-5-hidróxi-2*H*-pirrol-2-onas (**XXIV**), em presença de trietilamina e utilizando cloreto de metileno (DCM) como solvente (**Esquema 13**),³² não necessitando de fornecimento de energia ou alteração de pressão para a realização da síntese.

Esquema 13:

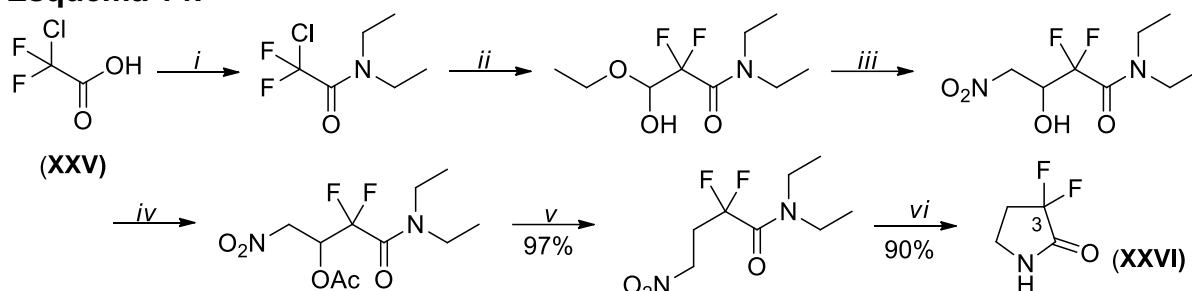


³¹ Bertozzi, S.; Piero Salvadori, P. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 2959.

³² Li, C.; Jiang, K.; Ouyang, Q.; Liu, T.; Chen, Y. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2738.

Necessitando de seis etapas de reação, Wei e colaboradores reportaram a síntese da 3,3-difluor-pirolidin-2-ona **XXVI** partindo do ácido cloro-difluoracético (**XXV**), **Esquema 14**. Objetivando a construção de moléculas fluoradas bioativas contendo o núcleo pirrolidínico fluorado, a 3,3-difluor-pirolidin-2-ona **XXVI** foi obtida com rendimento global de 40%.³³

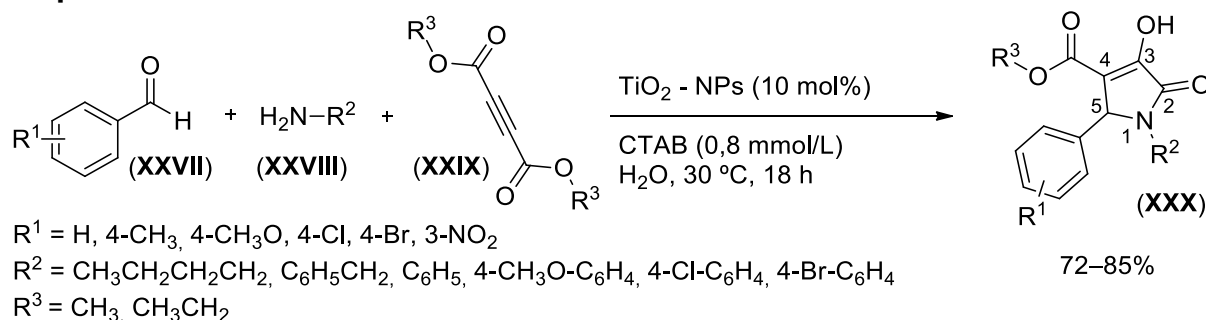
Esquema 14:



i = ClON(CH₂CH₃)₂, N(Et)₃, 25 °C, 2 h *ii* = 4-CH₃-C₆H₄-SO₃CH₂CH₃, Zn, DMF, 90 °C, 6 h, seguido de H₂SO₄, CH₃CH₂OH, 10 min *iii* = CH₃NO₂, K₂CO₃, THF, 25 °C, 2 h *iv* = (CH₃CO)₂O, cat. DMAP *v* = NaBH₄ em CH₃CH₂OH (1 M) *vi* = 5% Pt/C, 4,7 atm, C₆H₅CH₃, 70 °C, 24 h.

Com uma metodologia de reação multicomponente, Sarkar e Mukhopadhyay reportaram a síntese de 2*H*-pirrol-2-onas polissubstituídas **XXX** mediada por óxido de titânio nanoparticulado (**Esquema 15**), utilizando como compostos precursores um aldeído aromático (**XXVII**), aminas primárias alquílicas ou derivadas da anilina (**XXVIII**) e um éster acetilênico simétrico (**XXIX**).³⁴

Esquema 15:



Os autores relataram a ocorrência da reação devido a aproximação entre os substratos nas zonas hidrofóbicas das micelas formadas em solução pelo brometo de

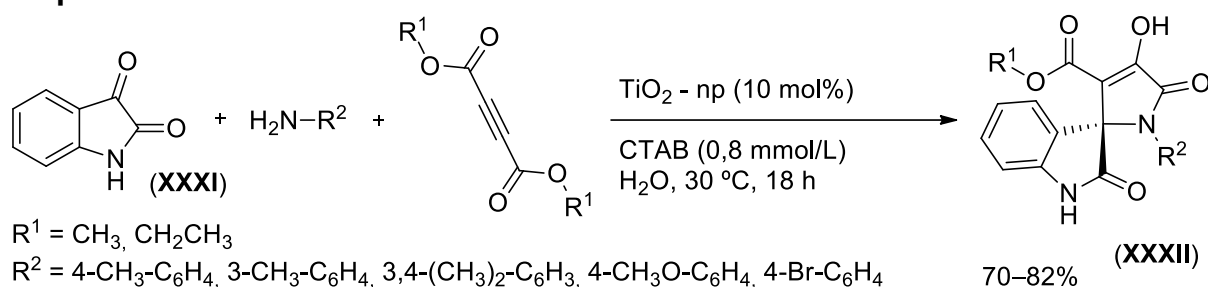
³³ Wei, L.; Makowski, T. M.; Rutherford, J. L. *J. Fluorine Chem.* **2012**, 135, 354.

³⁴ Sarkar, R.; Mukhopadhyay, C. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 3706.

cetrimônio (CTAB), visto que a reação não foi observada na ausência do surfactante como co-mediador.

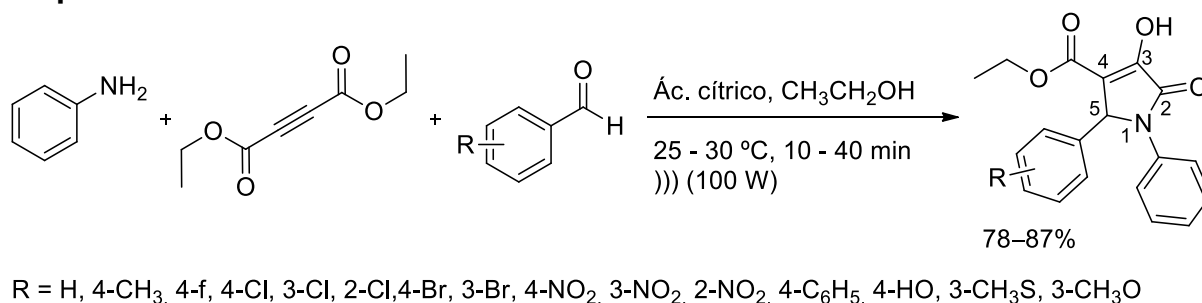
Os autores também demonstraram ser possível a síntese de compostos espiro (**XXXII**), formados pela união de uma pirrol-2-ona e uma pirrolidin-2-ona por um carbono quaternário, obtidos com as mesmas condições de reação necessitando apenas a substituição do aldeído por 1*H*-indol-2,3-diona (**XXXI**), comercializada usualmente como isatina (**Esquema 16**).

Esquema 16:



Empregando os mesmos reagentes precursores do primeiro segmento da pesquisa de Sarkar e Mukhopadhyay, Ahankar e colaboradores reportaram a síntese de pirrol-2-onas com funcionalidades iguais ao do trabalho previamente citado (**Esquema 17**), entretanto obtiveram os produtos desejados em tempo de reação cerca de 95% menor, através de uma reação envolvendo irradiação por ultrassonografia.³⁵

Esquema 17:

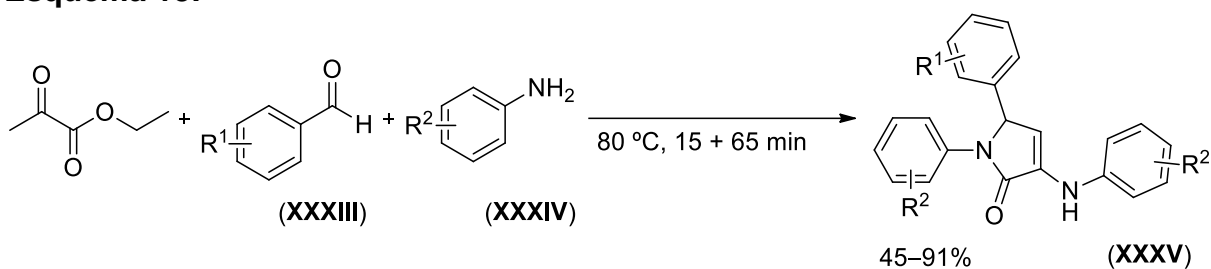


Com os componentes semelhantes aos apresentados nos trabalhos anteriores (**Esquema 18**), Niknam e Mojikhalifeh realizaram a síntese de pirrol-2-onas (**XXXV**)

³⁵ Ahankar, H.; Ramazani, A.; Ślepokura, K.; Lisb, T.; Joo, S. J. *Green Chem.* **2016**, *18*, 3582.

em condições sem a necessidade de aditivos e solventes para mediar a ocorrência da reação, utilizando um aldeído aromático (**XXXIII**) e uma anilina (**XXXIV**) como precursores, diferenciando apenas substituição do éster acetilênico por oxoacetato de etila,³⁶ com tempos de reação próximos aos relatados por Sakar e Mukhopadhyay.³⁵

Esquema 18:



$\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5, 3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4, 4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4, \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2, 3\text{-C}_5\text{H}_3\text{N}$

$\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4, 4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4, 3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4, 3\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4, 3,4\text{-(CH}_3\text{)}_2\text{-C}_6\text{H}_3$

Uma característica entre as três últimas publicações citadas é o fato de utilizarem moléculas precursoras com estruturas moleculares semelhantes, o que pode caracterizar um limite das moléculas que possam vir a ser usadas como *synthons* na síntese desses heterociclos.

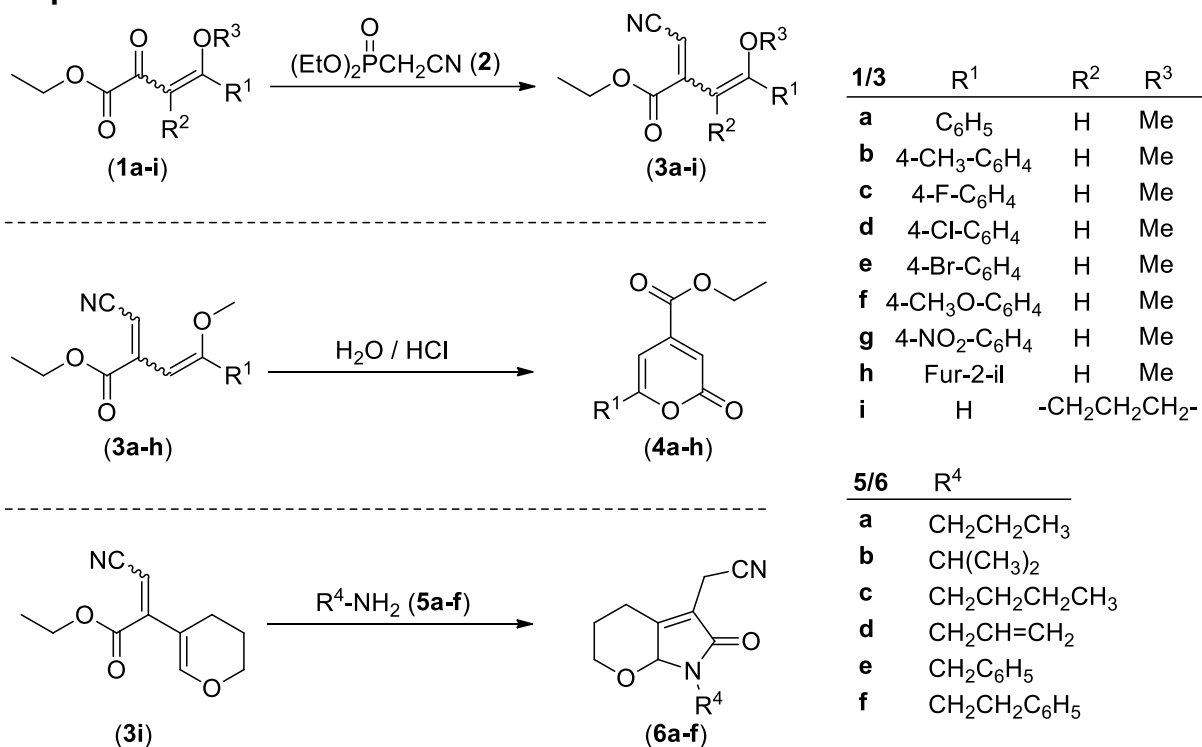
³⁶ Niknam, K.; Mojikhalifeh, S. *Mol. Divers.* **2014**, *18*, 111.

3 Apresentação e discussão de resultados

Nesta seção serão apresentados e discutidos os resultados obtidos envolvendo os 3-ciano-acrilatos de etila **3a-i**, aspectos relevantes sobre as metodologias empregadas, propostas mecanísticas e métodos de identificação e caracterização dos compostos derivados. Somado a isso, serão relatados os critérios adotados para a numeração e nomenclatura dos compostos sintetizados, bem como os procedimentos para a síntese dos precursores utilizados.

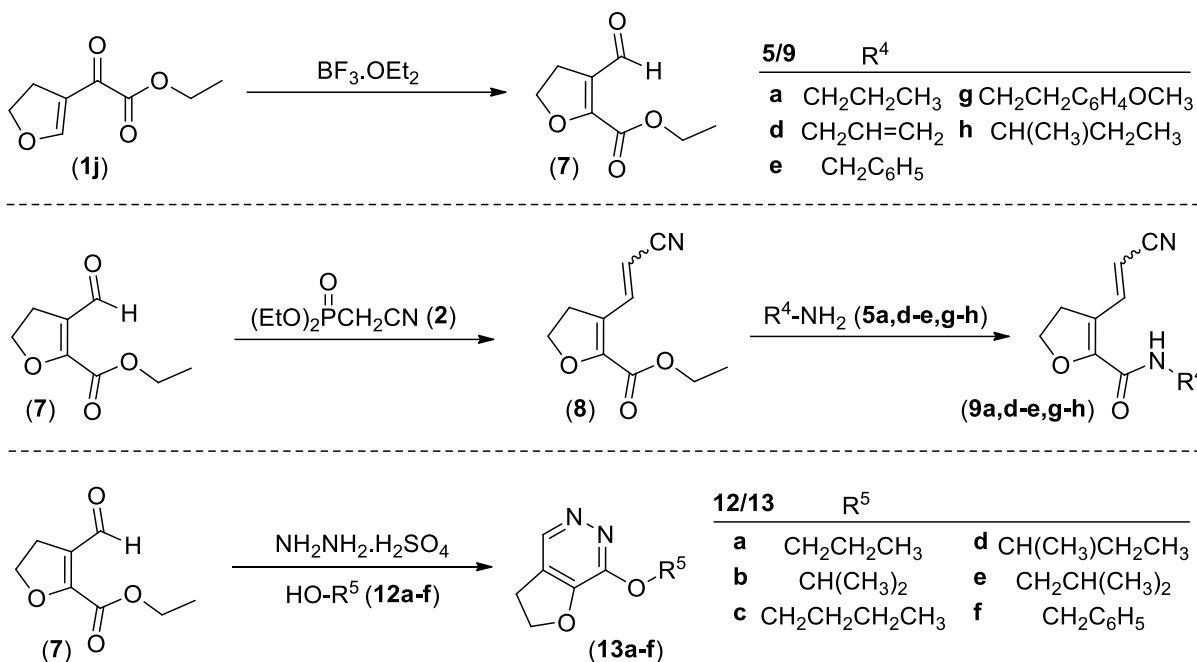
Serão abordados os resultados referentes ao estudo da reatividade dos 3-ciano-acrilatos de etila obtidos a partir dos oxoenoatos de etila **1a-i** em reações de autocondensação e ciclocondensação (**Esquema 19**).

Esquema 19:



Em um segundo momento será apresentada a metodologia de síntese para obtenção controlada do 1,4-dicarbonílico **7**, sendo este o composto precursor para a obtenção da cianovinil carboxilato **8**.

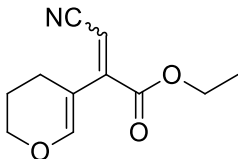
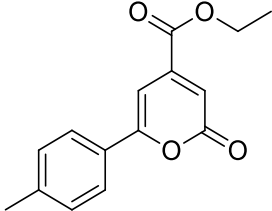
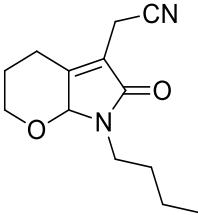
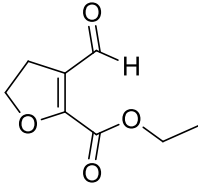
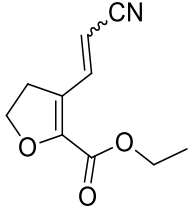
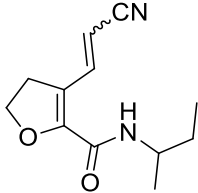
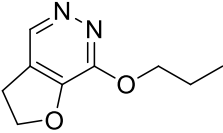
Por último serão apresentados os resultados obtidos quando o cianovinil carboxilato **8** é submetido as mesmas condições reacionais que os ciano-acrilatos de etila **3a-i**, além do estudo da reatividade do composto **7** em metodologias envolvendo compostos mono e dinucleofílicos (**Esquema 20**).

Esquema 20:**3.1 Nomenclatura e numeração adotada dos compostos sintetizados**

A nomenclatura adotada para os compostos sintetizados foi padronizada seguindo orientações retiradas das normas da IUPAC (do inglês, *International Union of Pure and Applied Chemistry*), sendo o nome dos compostos **4a-h**, **6a-f** e **13a-f** atribuídos de acordo com arranjo heterocíclico presente e os demais compostos nomeados em função dos grupamentos acrilato (**3a-h**), carboxilato (**7** e **8**) e carboxamida (**9a,d-e,g-h**).

Na **Tabela 1** está exemplificada a nomenclatura adotada para identificação dos compostos sintetizados. A nomenclatura específica de cada composto pode ser verificada na quinta seção desta tese, onde são apresentados todos os dados experimentais.

Tabela 1 - Nomenclatura adotada para os compostos sintetizados.

Código	Estrutura	Série	Nomenclatura
3i		3a-i	3-Ciano-2-(3,4-dihidro-2 <i>H</i> -piran-5-il)acrilato de etila
4b		4a-h	4-Etoxicarbonil-6-(4-metilfenil)-2 <i>H</i> -piran-2-ona
6c		6a-f	7-Butil-5-cianometil-3,4,7,7a-tetrahidropirano[2,3- <i>b</i>]-2 <i>H</i> -pirrol-6-ona
7		-	3-Formil-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etila
8		-	3-(2-cianovinil)-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etila
9h		9a,d-e,g-h	<i>N</i> -(<i>sec</i> -Butil)-3-(2-cianovinil)-4,5-dihidrofurano-2-carboxamida
13a		13a-f	7-Propóxi-2,3-dihidrofurano[2,3- <i>d</i>]piridazina

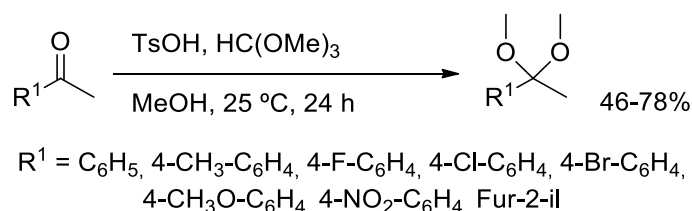
3.2 Obtenção dos precursores enoatos de etila

As cetonas α,β -insaturadas, utilizadas como precursores na síntese dos cianoacrilatos de etila, foram obtidas através de metodologias similares, entretanto partindo de reagentes distintos. Os compostos **1a-h** são derivados de acetais, sintetizados a partir de metilcetonas, enquanto os compostos **1i-j** foram obtidos utilizando como precursores enol-éteres comerciais.

3.2.1 Síntese dos acetais

Os acetais, empregados na síntese dos 4-aryl-4-metóxi-2-oxo-but-3-enoatos de etila **1a-h**, foram obtidos através de metodologias já descritas na literatura,^{37,38,39} reagindo metilcetonas com ortoformiato de trimetila na presença de uma pequena quantidade de ácido *p*-tolueno sulfônico (TsOH), aproximadamente 50 mg (**Esquema 21**). O processo de purificação dos acetais foi realizado por meio de destilação à pressão reduzida, quando necessário.

Esquema 21:



3.2.2 Síntese dos 2-oxo-3-enoatos de etila (1a-h)

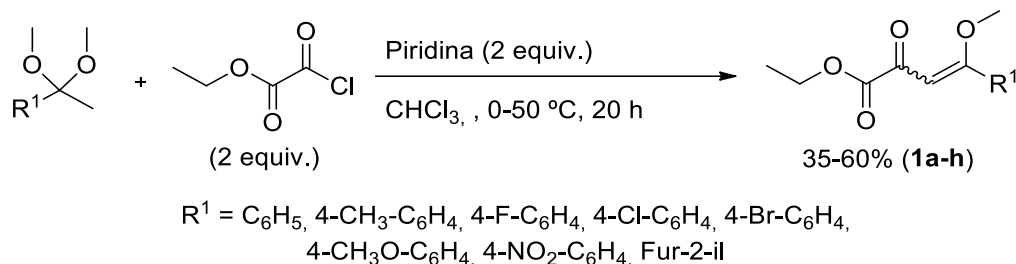
A síntese dos compostos **1a-h** foi realizada através da reação de acilação dos acetais sintetizados com cloreto de etiloxalila em presença de piridina (**Esquema 22**).⁴⁰ Os enoatos de etila **1a-e,g** foram obtidos como sólidos de coloração amarela e os compostos **1f,h** como sólidos viscosos de coloração marrom, sendo os produtos **1a,c-e** isolados após recristalização em hexano, enquanto os produtos **1b,f-h** foram purificados por coluna cromatográfica em sílica gel, 230–400 mesh, utilizando como eluente uma mistura de 10–20% de acetato de etila em hexano.

³⁷ Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Quím. Nova* **1994**, *17*, 24.

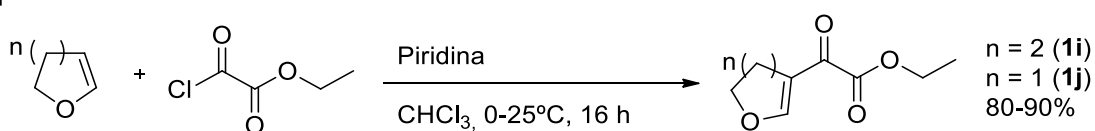
³⁸ Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 2353.

³⁹ Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4935.

⁴⁰ Machado, P.; Rosa, F. A.; Rossatto, M.; Sant'Anna, G. S.; Sauzem, P. D.; Silva, R. M. S.; Rubin, M. A.; Ferreira, J.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *ARKIVOC* **2007**, *xvi*, 281.

Esquema 22:

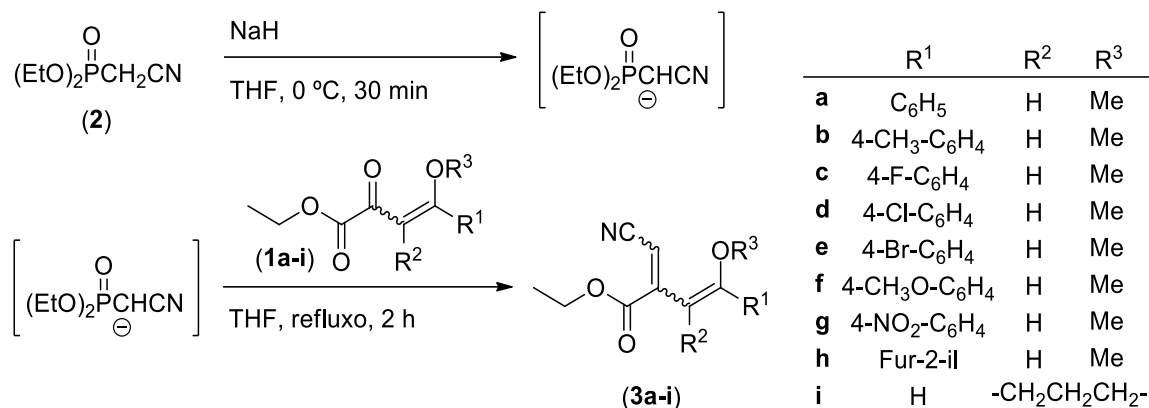
Partindo dos enol-éteres cíclicos 4,5-dihidro-2*H*-furano e 3,4-dihidro-2*H*-pirano, os compostos **1i-j** foram sintetizados da mesma maneira que os demais enoatos citados no **Esquema 22**, diferenciando apenas pelo uso de um equivalente do cloreto de etiloxalila e piridina (**Esquema 23**).⁴⁰ Os enoatos de etila **1i-j** foram obtidos puros na forma de óleos de coloração marrom após dois processos de extração líquido-líquido, sendo o primeiro utilizando clorofórmio e solução 3% de ácido clorídrico e o segundo utilizando solução 1 mol/L de carbonato de sódio, não necessitando mais etapas de preparação.

Esquema 23:**3.3 Obtenção dos ciano-acrilatos de etila (3a-i)**

Os 3-ciano-acrilatos de etila (**3a-i**), utilizados como precursores no decorrer do trabalho, foram obtidos através da reação entre os 2-oxo-3-enoatos de etila **1a-i** e cianometilfosfonato de dietila (**2**), utilizando a metodologia de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE),^{41,42} conforme relatado por Bencke em sua tese de doutorado (**Esquema 24**).¹⁷

⁴¹ Thomas, R.; Boutagy, J. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 87.

⁴² Al Jasema, Y.; El-Esawib, R.; Thiemannb, T. *J. Chem. Res.* **2014**, *38*, 453.

Esquema 24:

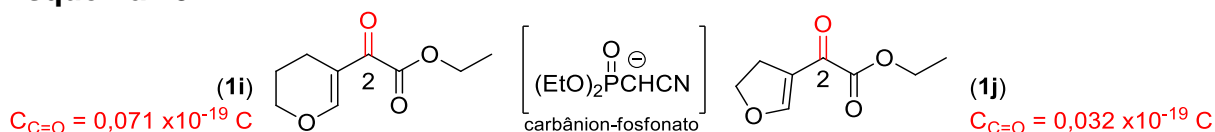
Os compostos **3a-h**, apresentando a cadeia carbônica conjugada acíclica e já reportados por Bencke em sua tese,¹⁷ foram obtidos com aspecto oleoso de coloração variando de verde-amarelo à marrom. O processo de purificação foi realizado através de coluna cromatográfica utilizando sílica gel (230–400 mesh) como fase estacionária e clorofórmio como eluente, levando ao isolamento dos 3-ciano-acrilatos de etila como misturas de isômeros, com rendimentos de 30–66%.

O ciano-acrilato de etila **3i**, onde está presente a estrutura cíclica do pirano na cadeia conjugada da molécula e cuja síntese não foi demonstrada por Bencke, foi obtido de maneira idêntica ao descrito para os demais acrilatos, com aspecto oleoso de coloração verde e rendimento de 60%.

De forma inesperada não foi possível realizar a síntese do ciano-acrilato de etila derivado da enona **1j**, tanto nas condições de reação empregada para as demais enonas, quanto com aumento do tempo de reação e/ou temperatura do sistema. O resultado pode ser explicado pelo fato da reação de HWE ser regida pela diferença de cargas entre os reagentes, podendo então o carbânion-fosfonato gerado *in situ* não apresentar densidade de carga compatível à carbonila alvo da enona **1j**.

Os valores teóricos de carga das carbonilas (C2) dos 2-oxoenoatos de etila **1i-j**, calculados no programa computacional *Gaussian 09* e otimizado em nível de teoria do funcional da densidade (DFT - do inglês, *density functional theory*) B3LYP/cc-pVDZ (**Esquema 25**),⁴³ revelam a enona **1j** com carbonila de carga inferior ao valor encontrado para a carbonila da enona **1i**, possivelmente insuficiente para interagir com o nucleófilo da reação, o carbânion-fosfonato.

Esquema 25



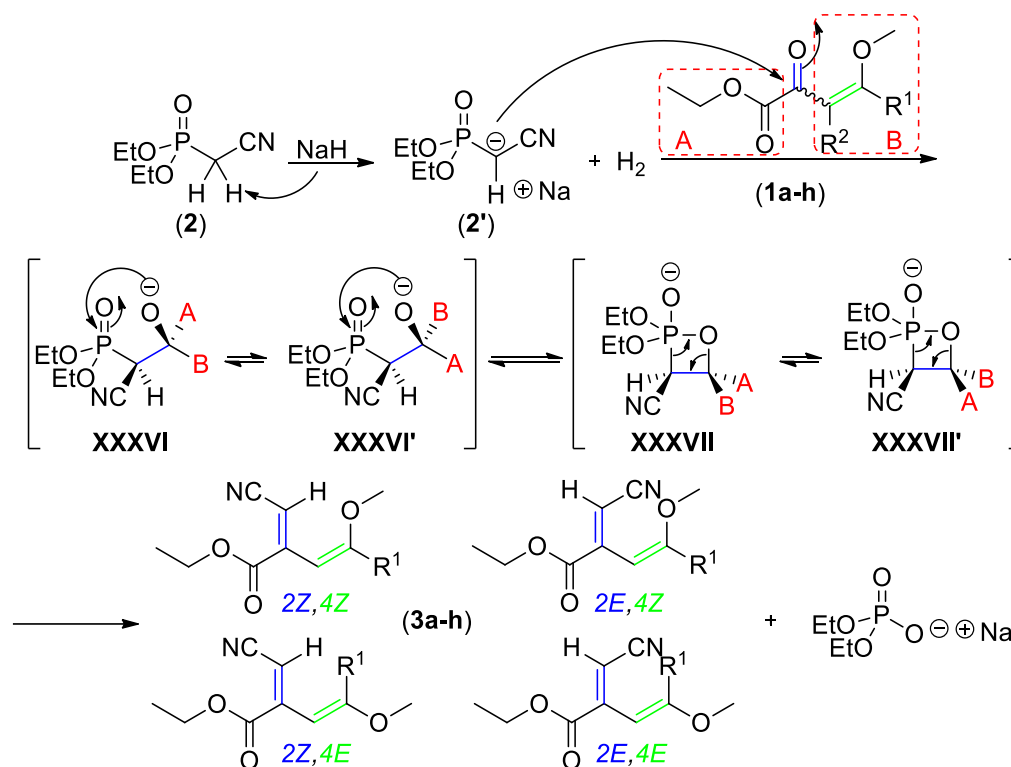
3.3.1 Proposta mecanística da reação de Horner-Wadsworth-Emmons

Apresentado no **Esquema 26**, o mecanismo reacional para a formação dos compostos **3a-h** tem seu início pela desprotonação do cianometilfosfonato de dietila (**2**) pela ação do hidreto de sódio, gerando *in situ* o carbânion **2'**, o qual desempenha papel nucleofílico atacando a carbonila conjugada com a dupla ligação da cetona α,β -insaturada (**1a-h**), levando a formação dos intermediários **XXXVI** e **XXXVI'** em equilíbrio com os intermediários cíclicos **XXXVII** e **XXXVII'**, etapa determinante da estereoquímica da reação. Nos intermediários **XXXVII** e **XXXVII'**, ocorre a cisão do ciclo conduzindo a formação dos 3-ciano-acrilatos de etila **3a-h** e dietilfosfonato de sódio.

O estado de transição cíclico pelo qual a reação de HWE evolui mecanisticamente e a estereoquímica da ligação dupla carbono-carbono dos ésteres **1a-h** promovem a formação de dois a quatro isômeros dos compostos **3a-h**.^{17,41,42}

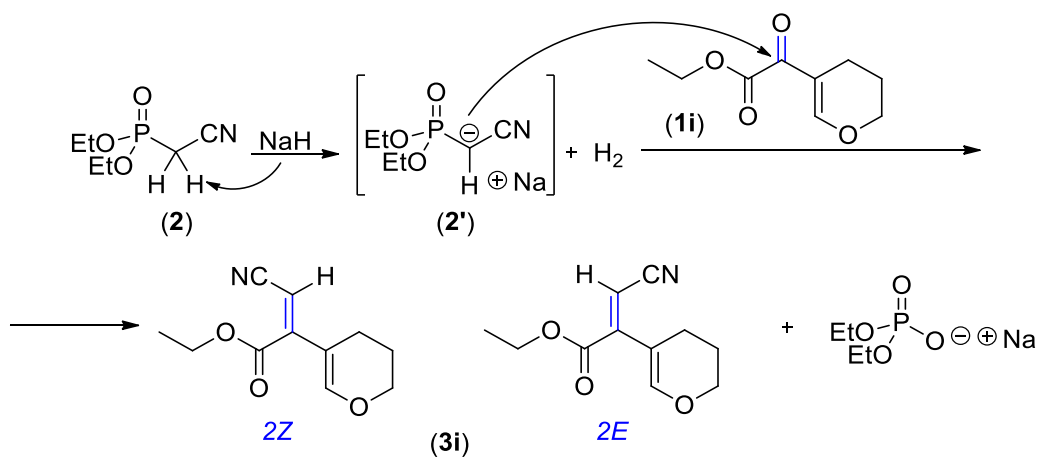
⁴³ Gaussian 09, Revision E.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; EARA, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavacari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009*.

Esquema 26:



A proporção isomérica formada varia de acordo com os substituintes presentes nas enonas **1a-h**, como elucidado e descrito por Bencke,¹⁷ no entanto, o isômero **2E,4E** sempre foi obtido como majoritário. Por apresentar apenas o arranjo espacial *E*, devido ao anel pirano, a enona **1i** pode conduzir apenas a formação de dois estereoisômeros do ciano-acrilato **3i** referente a dupla exocíclica, sendo obtido neste caso o isômero **2Z** como produtor majoritário (**Esquema 27**).

Esquema 27:



3.3.2 Identificação dos compostos 3a-i

A identificação e confirmação da obtenção dos ciano-acrilatos de etila foi realizada por meio da análise dos espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono desacoplado (RMN ^1H e ^{13}C) dos compostos da série, seguindo a caracterização previamente apresentada por Bencke para as moléculas **3a-h**.¹⁷

Nesta seção serão apresentados os espectros de RMN do ciano-acrilato de etila **3i**, que segue o padrão de caracterização da classe de moléculas e apresenta com clareza os sinais que evidenciam o êxito da reação de olefinação.

Na **Figura 5** está exibido o espectro de RMN ^1H do composto **3i**, onde é possível observar dois simpletos em deslocamentos químicos (δ) de 7,02 e 7,01 ppm atribuídos aos hidrogênios olefínicos 5 presentes no anel do pirano, dos isômeros *E* e *Z*, respectivamente. Na mesma ordem, e também como simpletos, observa-se os hidrogênios vizinhos ao grupamento nitrila (2) em 5,76 e 5,12 ppm.

Os hidrogênios pertencentes a etila ligada ao oxigênio aparecem em deslocamentos e multicplidades característicos para o grupamento. Em 4,38 e 4,27 ppm estão os quartetos ($J = 7,1$ Hz) referentes aos hidrogênios 10 *Z/E* e como tripletos em 1,39 e 1,33 ppm, com a mesma constante de acoplamento, aparecem os hidrogênios 11 *Z/E*.

Os hidrogênios 8 *E/Z* são observados na forma de tripletos em 2,48 e 2,13 ppm, ambos com constante de acoplamento de 6,3 Hz, os demais hidrogênios alquílicos do anel do pirano aparecem na forma de multipletos por coincidir os deslocamentos químicos dos isômeros, sendo atribuído os sinais em 4,08 ppm como os hidrogênios 6 e em 1,98 ppm os hidrogênios de número 7.

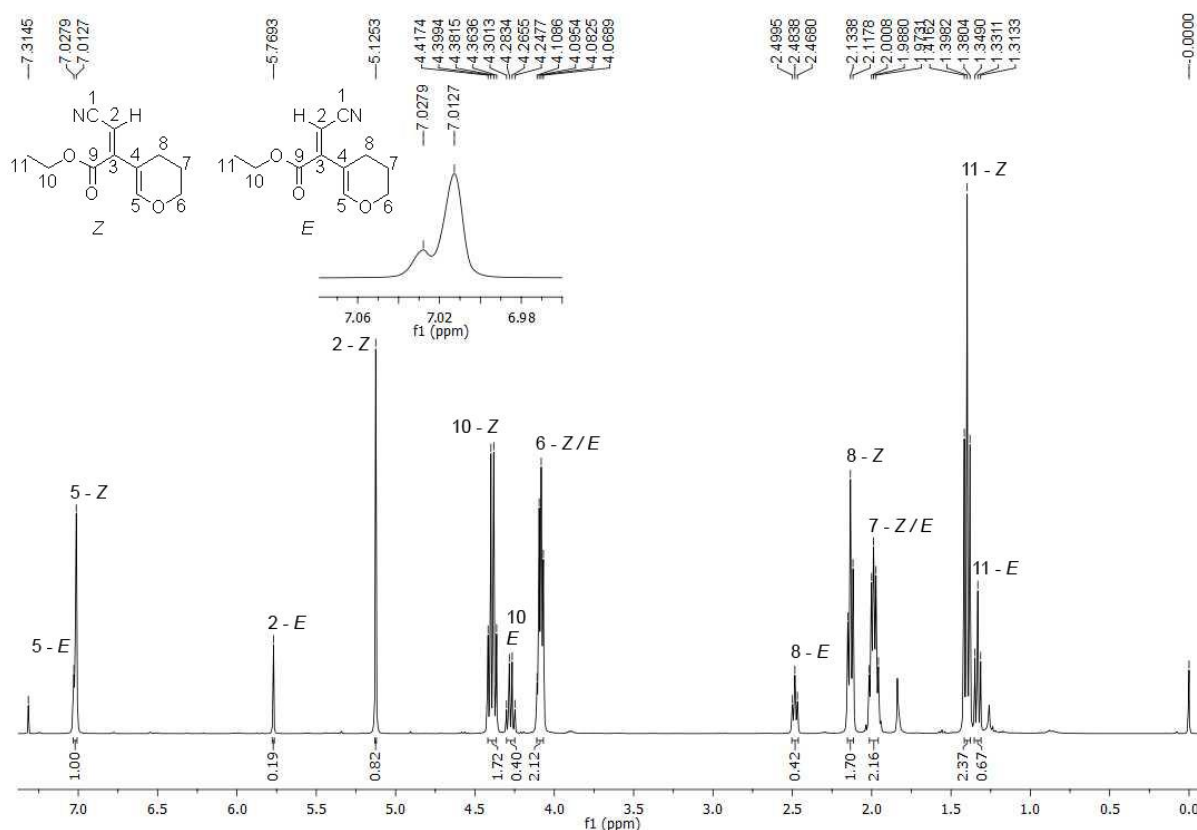


Figura 5 - Espectro de RMN ^1H do composto **3i** registrado a 400 MHz em CDCl_3 .

Possibilitando a plena distinção entre os isômeros *E* e *Z*, o espectro de RMN ^{13}C do composto **3i** completa as informações acerca da estrutura da molécula (**Figura 6**).

Com exceção dos carbonos 1, 6 e 10, o isômero *Z* apresenta picos mais blindados em relação aos carbonos referentes do isômero *E*, sendo observados em 116,9/116,7, 66,5/66,2 e 62,3/62,1 ppm, respectivamente.

Em deslocamento químico característico de grupamentos ésteres aparecem as carbonilas (9) em 165,4 e 165,3 ppm, os carbonos 10, em 62,3 e 62,1 ppm, e os carbonos 11, os sinais mais blindados do composto, aparecem em 13,98 e 13,88 ppm.

Os carbonos 4, 5, 6, 7 e 8, membros do anel do pirano, são respectivamente observados em deslocamentos químicos de 116,9/116,7 ppm, 153,1/152,3 ppm, 66,5/66,2 ppm, 22,1/19,6 ppm e 21,3/20,9 ppm. Os carbonos 2 e 3, da ligação dupla carbono-carbono formada na reação de HWE, aparecem em 97,7/89,3 e 151,0/150,6, respectivamente.

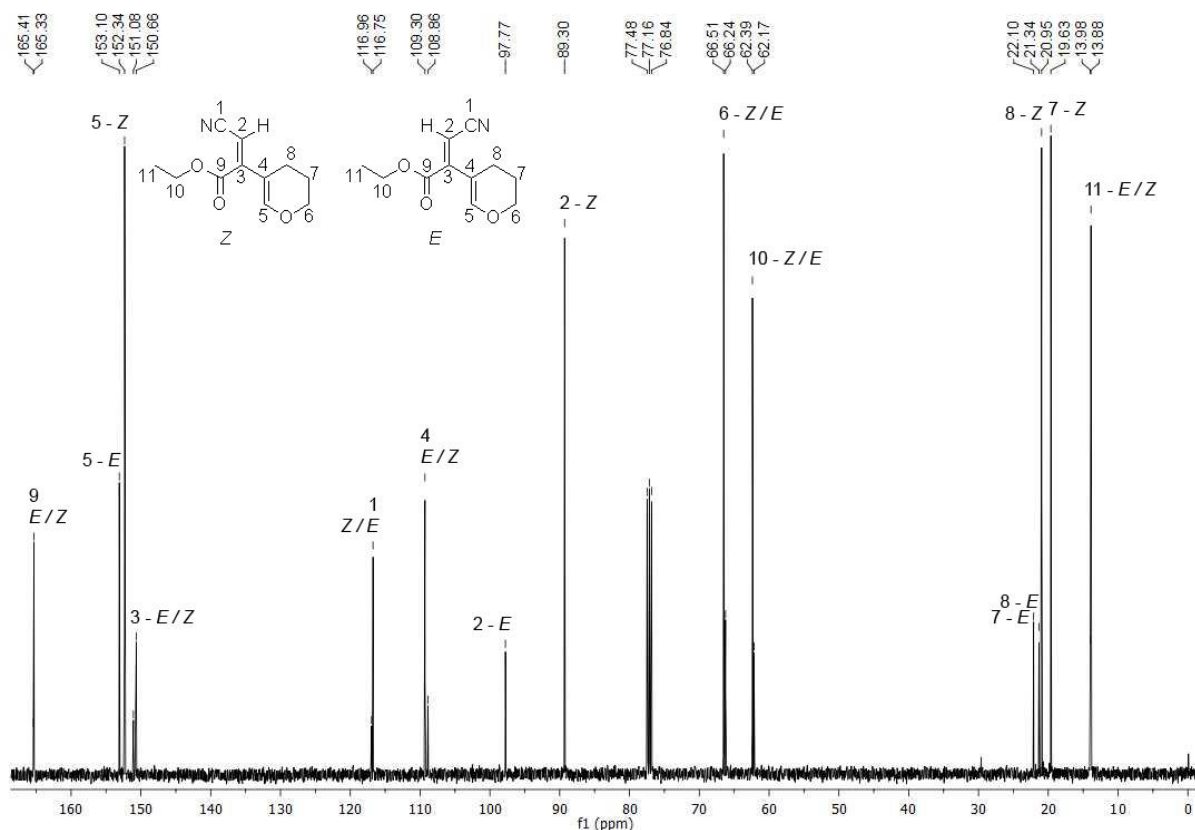


Figura 6 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3i** registrado a 100 MHz em CDCl_3 .

A atribuição correta dos sinais pertencentes aos isômeros *E/Z* do 3-ciano-2-(3,4-dihidro-2*H*-piran-5-il)acrilato de etila foi possível através da análise do espectro bidimensional de ressonância magnética nuclear (RMN 2D) NOESY, do inglês *nuclear overhauser effect spectroscopy*, que permite a visualização de interações entre átomos de hidrogênio próximos espacialmente na estrutura.⁴⁴

No espectro de NOESY do composto **3i** (**Figura 7**) é observada a correlação entre os prótons 2 e 8, atribuída ao isômero *Z* por apresentar estes hidrogênios espacialmente próximos em sua estrutura, de maneira não observada para o isômero *E*, dado que confirma a obtenção do isômero *Z* como produto majoritário da reação, em razão aproximada de 4:1.

⁴⁴ Silverstein, R. M.; Webster, F. X. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, 2000, 6^a ed., LTC-Livros Técnicos e Científicos SA, Rio de Janeiro/RJ.

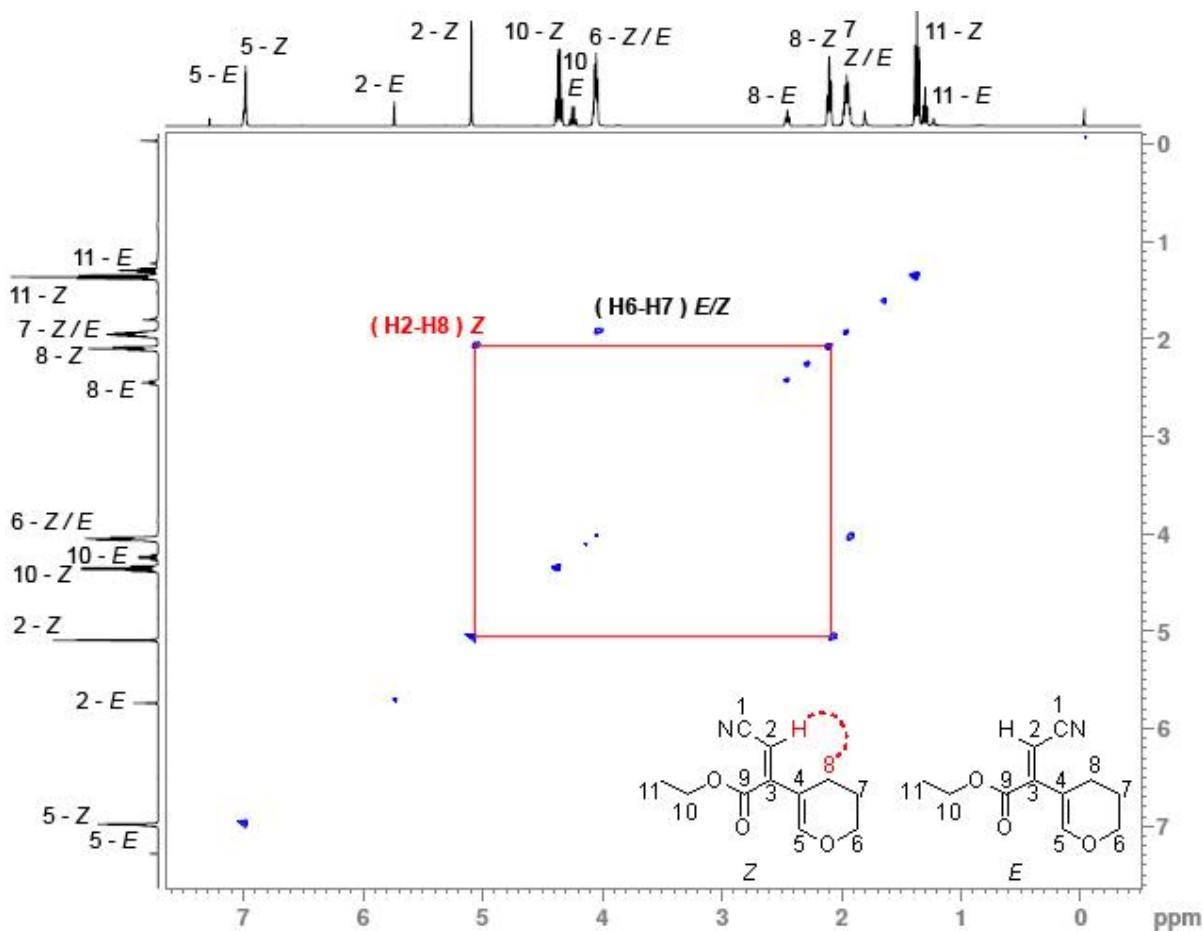


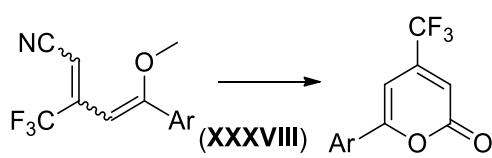
Figura 7 - Espectro de RMN 2D - NOESY do composto **3i** registrado a 400 MHz em CDCl_3 .

3.4 Síntese das 4-etoxicarbonil-2H-piran-2-onas 6-substituídas (4a-h)

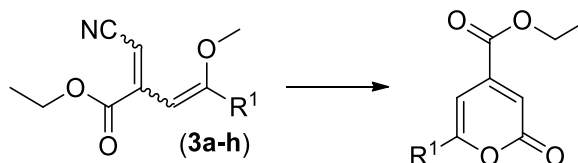
Com o objetivo de obter 4-trifluormetil-piran-2-onas utilizando como precursores compostos penta-2,4-dienonitrílicos, Bencke relatou a reação de autocondensação de 5-metóxi-3-trifluormetil-penta-2,4-dienonitrilas (**XXXVIII**) mediante oxidação do grupamento nitrila à ácido carboxílico (**Esquema 28**).¹⁷

Com base nos resultados relatados pelos autores, foi proposta a utilização dos 3-ciano-acrilatos de etila (**3a-h**) como moléculas precursoras na síntese de piran-2-onas 4-etoxicarbonil substituídas, desenvolvendo a metodologia de oxidação/ciclização descrita no trabalho de Bencke.¹⁷

Esquema 28:



Pesquisa de Bencke:

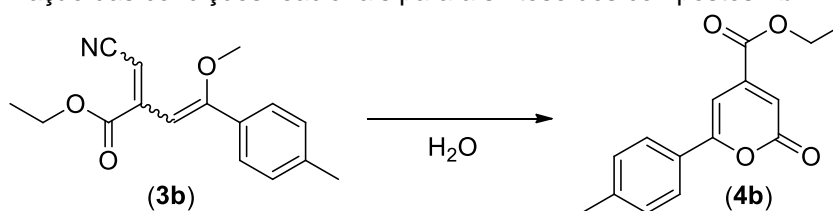


Este trabalho:

Sugerindo a formação das piran-2-onas via autocondensação de um ácido carboxílico gerado *in situ*, os testes para obtenção da metodologia de reação foram baseados em condições clássicas de hidrólise de grupamentos nitrila, os quais normalmente fazem uso de ácidos inorgânicos em solução aquosa, geralmente ácido clorídrico, refluxo de água ou outro solvente prótico e, em alguns casos, com a presença de catalisadores.^{17,45}

Com o conhecimento prévio mencionado, o estudo da metodologia para a síntese dos compostos **4a-h** foi realizada levando em consideração variações no tempo reacional, temperatura, uso ou não de catalisadores e a quantidade de ácido clorídrico empregada, conforme apresentado na **Tabela 2**. A otimização foi realizada através da reação com o ciano-acrilato de etila **3b** devido a facilidade de obtenção e análise dos espectros.

Tabela 2 - Otimização das condições reacionais para a síntese dos compostos **4b**.



Reação	Tempo (h)	Temperatura	HCl (equiv.)	Aditivo	Rendimento
1	2	Refluxo	-	-	-
2	2	Refluxo	6	-	56%
3	2	Refluxo	-	ZnBr ₂	-
4	2	Refluxo	6	ZnBr ₂	56%
5	2	Refluxo	3	-	56%
6	2	Refluxo	1	-	57%
7	1	Refluxo	1	-	-
8	1,5	Refluxo	1	-	58%
9	3	Refluxo	1	-	55%
10	20	Refluxo	1	-	20%
11	1,5	80 °C ^a	1	-	-
12	1,5	30 °C ^a	1	-	-
13 ^b	1,5	Refluxo	1	-	-
14 ^b	6	Refluxo	1	-	60%

a – Temperatura do banho de óleo.

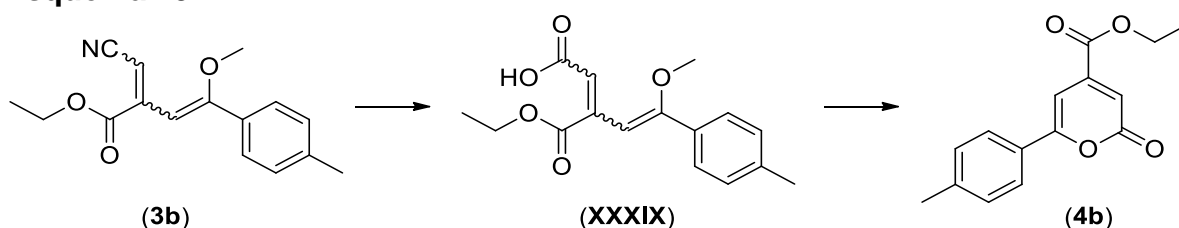
b – Reação realizada utilizando etanol como solvente.

Nos primeiros testes de otimização das condições de reação foi avaliada a presença de catalisadores para mediar a transformação, reações 1–4 da **Tabela 2**, fixando o tempo de duas horas e temperatura de refluxo de acordo com o relato de Bencke.¹⁷ Foram testadas reações sem a presença de aditivos e com a adição de ácido clorídrico e/ou brometo de zinco, desse modo, observou-se a necessidade da adição de ácido clorídrico ao meio reacional, enquanto que o uso de ZnBr₂ não ocasionou aumento no rendimento na formação do produto **4b**, de maneira oposta aos resultados já relatados.¹⁷ Na reação 1, sem catalisadores, e na reação 3, apenas com brometo de zinco, não houve a formação do produto esperado, gerando espectros de RMN ¹H de difícil análise.

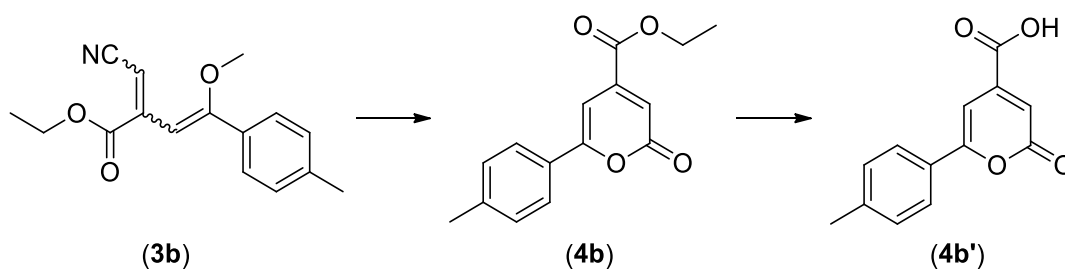
Posteriormente, foi avaliado a quantidade necessária de ácido a ser adicionado ao meio reacional, reações 2, 5 e 6 da **Tabela 2**. Nas três tentativas foram obtidos resultados similares, sendo então a reação com menor quantidade de ácido clorídrico empregado escolhida para dar continuidade a pesquisa.

Na etapa seguinte foi otimizado o tempo de reação, empregando os tempos de 1, 1,5, 2, 3 e 20 horas (reações 6–10). Na reação com tempo de 1 hora não houve conversão total do precursor **3b**, estando ainda presente no espectro de RMN ¹H com sinais de baixa intensidade, bem como o produto **4b** e o ácido carboxílico **XXXIX**, produto da hidrólise do grupamento ciano e, provável, intermediário da reação (**Esquema 29**).

Esquema 29:



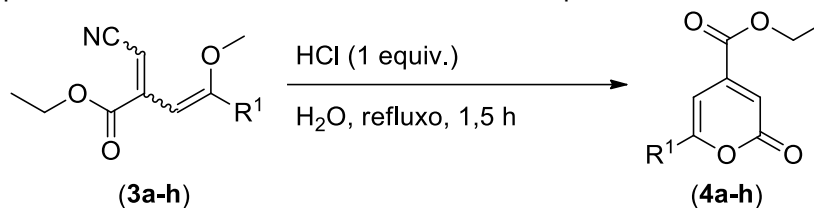
Com tempos de 1,5 e 2 horas foram obtidos rendimentos próximos, em que a diferença entre os valores foi provavelmente ocasionada por perdas no processo de isolamento do produto, bem como na reação com duração de 3 horas. Estendendo o tempo à 20 horas houve um decréscimo acentuado do rendimento, provavelmente devido a reação de hidrólise do éster **4b** ao ácido carboxílico **4b'**, ocorrendo simultaneamente à formação do heterociclo (**Esquema 30**).⁴⁵

Esquema 30:

Para justificar a temperatura necessária de refluxo, a reação foi realizada à temperaturas mais brandas, contudo, sem evidências da formação do produto **4b**. A 30 °C, foi recuperado o ciano-acrilato de etila **3b** e a 80 °C, além do precursor **3b**, foi observada novamente a formação do intermediário **XXXIX**, citado no **Esquema 29**.

O último aspecto avaliado foi a mudança do solvente da reação a fim de evitar a decomposição do éster **4b** em ácido carboxílico. Foi sugerido que utilizando etanol ao invés de água como solvente ocasionaria um decréscimo na conversão do éster formado à ácido carboxílico, contudo, para consumo completo do precursor houve a necessidade da extensão do tempo de reação, superior a 5 horas, não ocorrendo aumento significativo no rendimento final.

Dessa maneira, a melhor condição de reação testada para a síntese das piran-2-onas **4a-h** está apresentada no esquema da **Tabela 3**. O processo de purificação dos compostos foi realizado por extração líquido-líquido, sendo utilizado acetato de etila e solução 1 mol/L de carbonato de sódio, a fim de remover traços ácidos presentes no sistema. Os produtos **4a,f-g**, além do processo de extração, foram purificados por coluna cromatográfica em sílica gel (230–400 mesh), utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila e hexano (10–20%), devido a sinais remanescentes de um subproduto não identificado. Após a purificação, os compostos foram obtidos na forma de sólidos e ceras com rendimentos de 15–66%, como apresentado na **Tabela 3**.

Tabela 3 - Escopo reacional e rendimentos na síntese dos compostos **4a-h**.

Reação	Precursor	Substituinte R ¹	Produto	Rendimento ^a
1	3a	C ₆ H ₅	4a	37%
2	3b	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	4b	57%
3	3c	4-F-C ₆ H ₄	4c	55%
4	3d	4-Cl-C ₆ H ₄	4d	53%
5	3e	4-Br-C ₆ H ₄	4e	66%
6	3f	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4f	51%
7	3g	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	4g	15%
8	3h	Fur-2-il	4h	43%

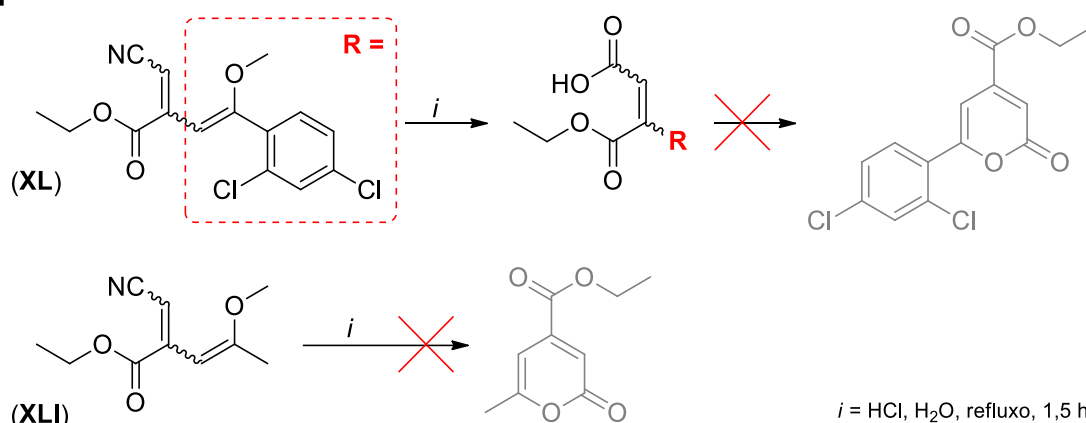
a – Rendimento do produto isolado.

A diferença encontrada entre os rendimentos dos compostos **4a-h** pode ser creditada as estruturas aromáticas presentes nos 3-ciano-acrilatos de etila **3a-h**, exemplificado pelos compostos **3a,g** que apresentam anéis menos ativados,⁴⁶ conduzindo a formação das piran-2-onas **4a,g** em rendimentos inferiores aos demais, demonstrando forte influência sob a reatividade dos acrilatos. Os rendimentos mais baixos se comparados aos relatados por Bencke,¹⁷ podem ser justificados devido a hidrólise do grupamento éster presente na piran-2-ona, levando a formação do ácido carboxílico **4b'** como subproduto, citado no **Esquema 30**.

Utilizando os ciano-acrilatos de etila **XL** e **XLI** (**Esquema 31**) não houve a formação da piran-2-ona esperada, sendo obtidos resultados diferentes nas tentativas. Com o uso do composto diclorofenil substituído foi observada a formação do ácido acíclico juntamente do composto precursor, enquanto que o composto contendo o grupamento metila levou a formação de uma molécula indeterminada, constatados pelas análises dos espectros de RMN ¹H das reações.

⁴⁶ Carey, F. A. *Química Orgânica* AMGH Editora Ltda., 2011, 7^a ed., Vol. 1.

Esquema 31:



3.4.1 Mecanismo proposto para a síntese das piran-2-onas 4a-h

Diante dos resultados dos testes realizados para a obtenção dos compostos **4a-h**, a proposta mecanística desta síntese baseia-se na autocondensação do ácido carboxílico gerado *in situ* a partir dos 3-ciano-acrilatos de etila **3a-h** (Esquema 32).

O mecanismo inicia-se pela hidrólise do grupamento ciano com a protonação do nitrogênio, levando a formação do intermediário **XLII**, o qual sofre ataque nucleofílico de uma molécula de água ao carbono ligado ao nitrogênio, com deslocalização de carga em direção ao azoto, formando o intermediário **XLIII**, que apresenta um grupo imínico em sua estrutura.

No intermediário **XLIII** ocorre prototropismo intramolecular com a migração de um hidrogênio do oxônio para o grupamento imina, gerando o intermediário **XLIV**, no qual ocorre deslocalização de carga do oxigênio em direção ao nitrogênio, formando a estrutura de uma amida protonada **XLV**.

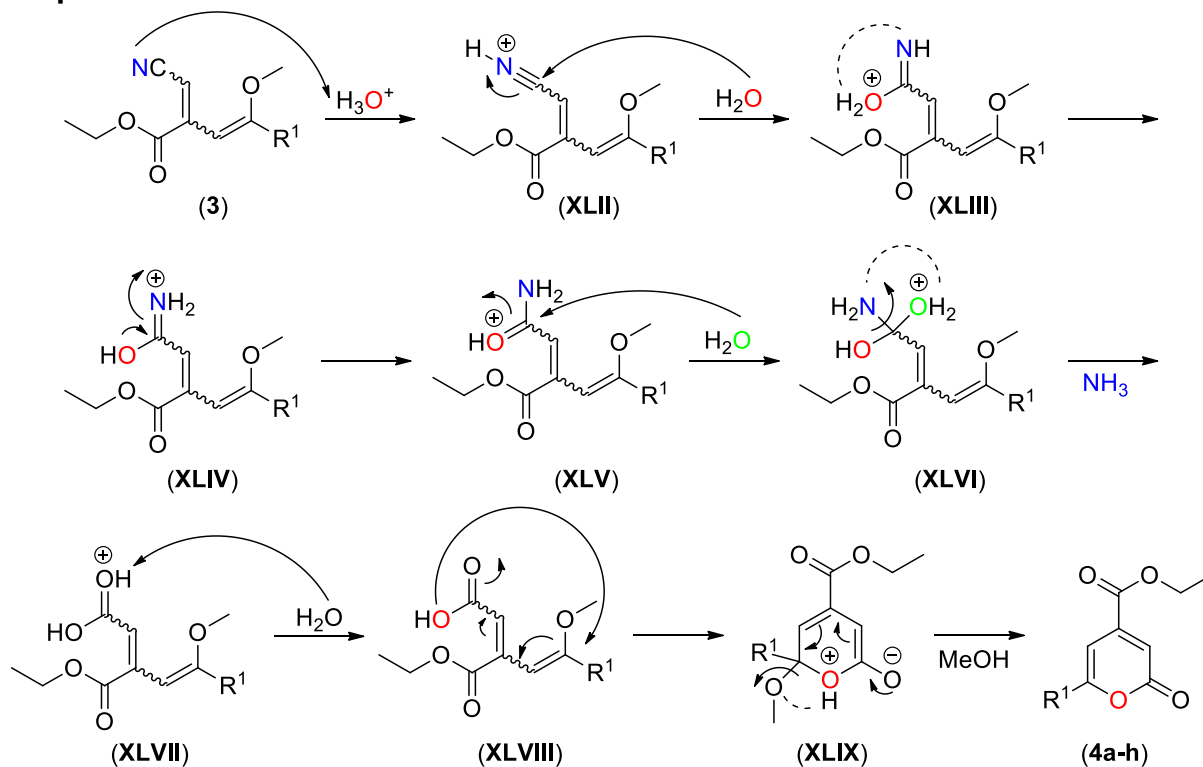
No estado de transição **XLV** ocorre a adição de uma segunda molécula de água à carbonila da amida, resultando no intermediário **XLVI**, onde acontece prototropismo entre o oxigênio oriundo da água e o nitrogênio, formando um grupamento amônio que é eliminado como uma molécula de amônia, gerando um ácido carboxílico protonado **XLVII**.

Em **XLVII**, uma molécula de água do meio captura um próton, levando a formação do intermediário ácido **XLVIII**. Nesta etapa ocorre o ataque intramolecular *6-endo-trig* da hidroxila do ácido ao carbono olefínico ligado à metoxila,⁴⁷ formando o heterociclo de 6 membros no intermediário **XLIX**.

⁴⁷ Fleming, I. *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reaction* Wiley Pub., Reference Edition, 2010.

Após a formação da lactona, em um passo concertado, ocorre a migração de um próton para o grupo metoxila, deslocalização de cargas, reconstituição da carbonila e eliminação de uma molécula de metanol, formando a piran-2-ona (**4**).

Esquema 32:



3.4.2 Identificação das 4-etoxicarbonil-2H-piran-2-onas (**4a-h**)

A obtenção das piran-2-onas foi comprovada através de experimentos de espectroscopia por RMN ^1H e ^{13}C , bem como por espectrometria de massas. Para apresentação e discussão dos resultados foram selecionados espectros do composto **4b**, nos quais serão ressaltadas informações para a identificação dos produtos sintetizados.

No espectro de RMN ^1H do composto **4b** (**Figura 8**), são observados em deslocamentos químicos (δ) de 7,79 e 7,34 ppm os hidrogênios fenílicos 11 e 12, respectivamente, na forma de dupletos com constante de acoplamento (J) de 8,2 Hz. Também como dupletos aparecem os hidrogênios pertencentes ao anel da piranona, o hidrogênio 5 é observado em 7,13 ppm ($J = 0,9$ Hz) e o hidrogênio 3 em 6,71 ppm ($J = 0,9$ Hz).

Em deslocamentos químicos característicos aparecem os hidrogênios que compõem a etoxila do éster, em 4,36 ppm na forma de um quarteto aparecem os hidrogênios 8 e de um triplete em 1,35 ppm os hidrogênios 9, ambos com $J = 7,1$ Hz. Também em deslocamento químico característico, os hidrogênios da metila ligada ao anel aromático apresenta-se como um simpleto em 2,38 ppm.

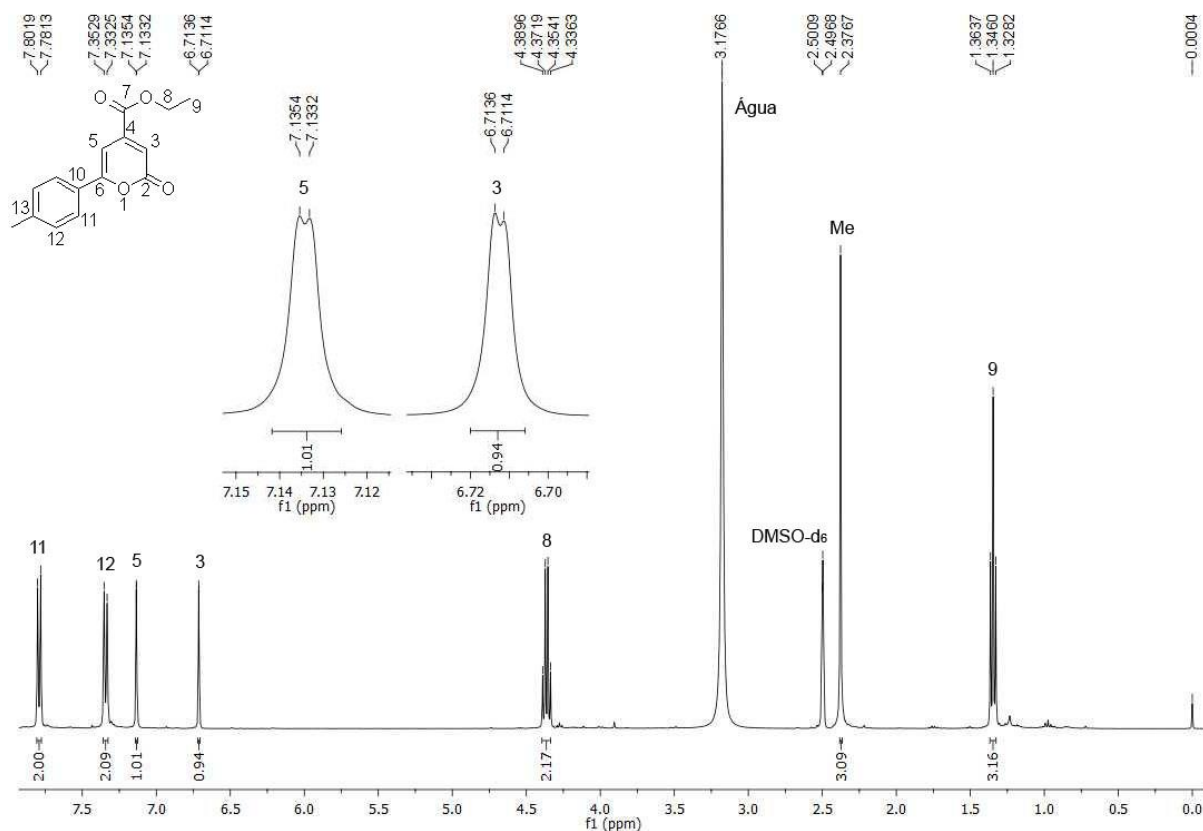


Figura 8 - Espectro de RMN ^1H do composto **4b** registrado a 400 MHz em DMSO-d_6 .

Da mesma forma, pode-se comprovar a síntese do composto **4b** pela análise de espectro de RMN ^{13}C (**Figura 9**), onde observa-se os carbonos fenílicos 10, 11, 12 e 13, respectivamente, em 127,8, 125,5, 129,7 e 141,4 ppm, região característica de carbonos de sistemas aromáticos. Em deslocamentos químicos de 62,2, 13,8 e 20,9 ppm aparecem os carbonos 8 e 9, pertencentes a etoxila, e o carbono da metila ligada ao anel aromático, respectivamente. Em região de campo baixo, observa-se as duas carbonilas do composto **4b**, sendo a carbonila exocíclica (C7) mais desblindada, em 163,1 ppm, e a endocíclica (C2) em 160,7 ppm.

Os carbonos hidrogenados presentes na estrutura cíclica da piranona aparecem no espectro de RMN mais blindados em relação aos não hidrogenados,

com deslocamentos químicos de 114,3 e 98,6 ppm, para os carbonos 3 e 5, nesta ordem. Os carbonos 4 e 6 são observados em 144,7 e 160,5 ppm, respectivamente.

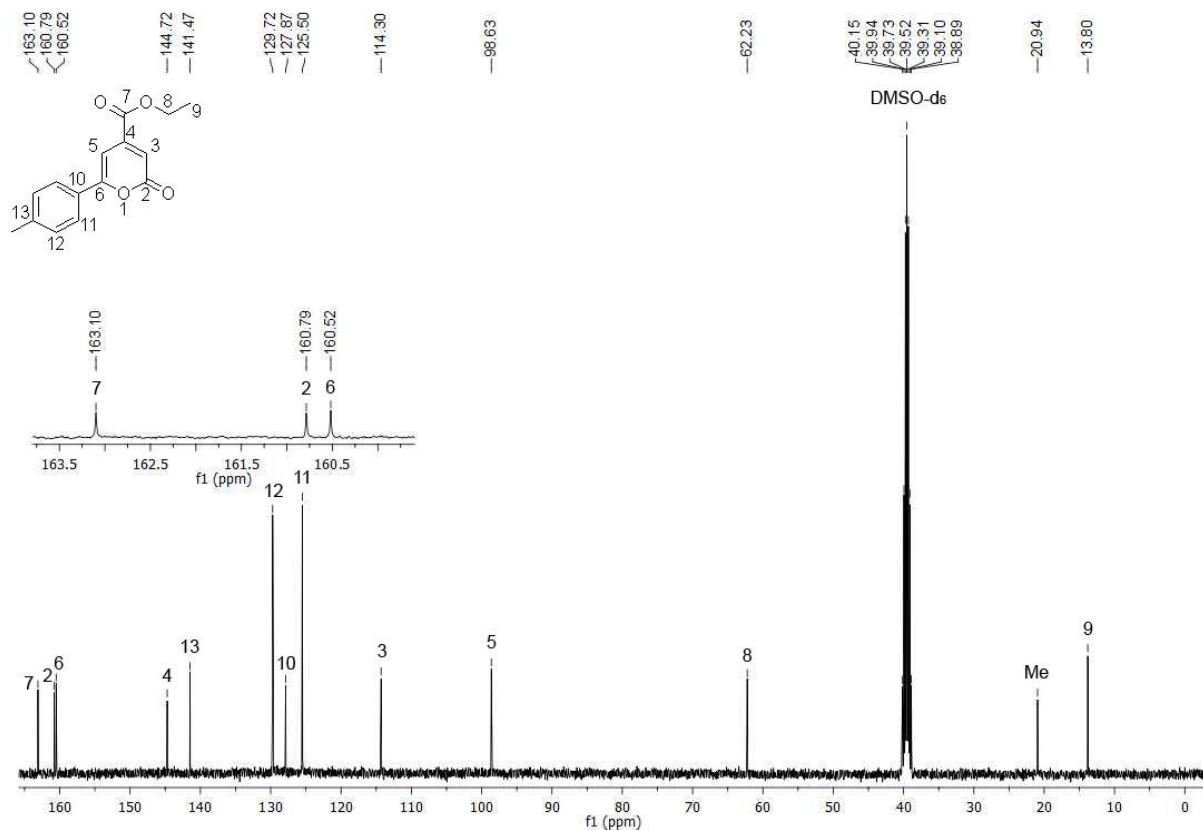


Figura 9 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **4b** registrado a 100 MHz em DMSO- d_6 .

Os deslocamentos químicos dos hidrogênios e carbonos foram confirmados através do espectro RMN bidimensional de correlação heteronuclear HMBC, do inglês *heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy*, do composto **4b** (**Figura 10**), no qual se obtém correlações carbono-hidrogênio a duas e três ligações de distância ($^2J_{\text{CH}}$ e $^3J_{\text{CH}}$).⁴⁴

Os hidrogênios 11 e 12 foram diferenciados pela correlação com o carbono da metila ligada ao anel fenílico, apresentando cruzamento com o duplete de deslocamento 7,34 ppm do espectro de hidrogênio, sendo este atribuído como o hidrogênio 12.

Os carbonos aromáticos foram diferenciados pelas correlações com os hidrogênios da metila ligada ao anel. O carbono hidrogenado em 129,7 ppm foi atribuído como C12 por sua correlação com a metila em 2,37 ppm e o carbono não hidrogenado em 141,4 ppm como C13 por também apresentar cruzamento com os

hidrogênios da metila, não restando dúvidas quanto a atribuição dos carbonos 10 e 11.

A carbonila 7, em 163,1 ppm, foi atribuída e diferenciada dos demais picos em campo baixo devido a correlação com os hidrogênios 8 em 4,36 ppm.

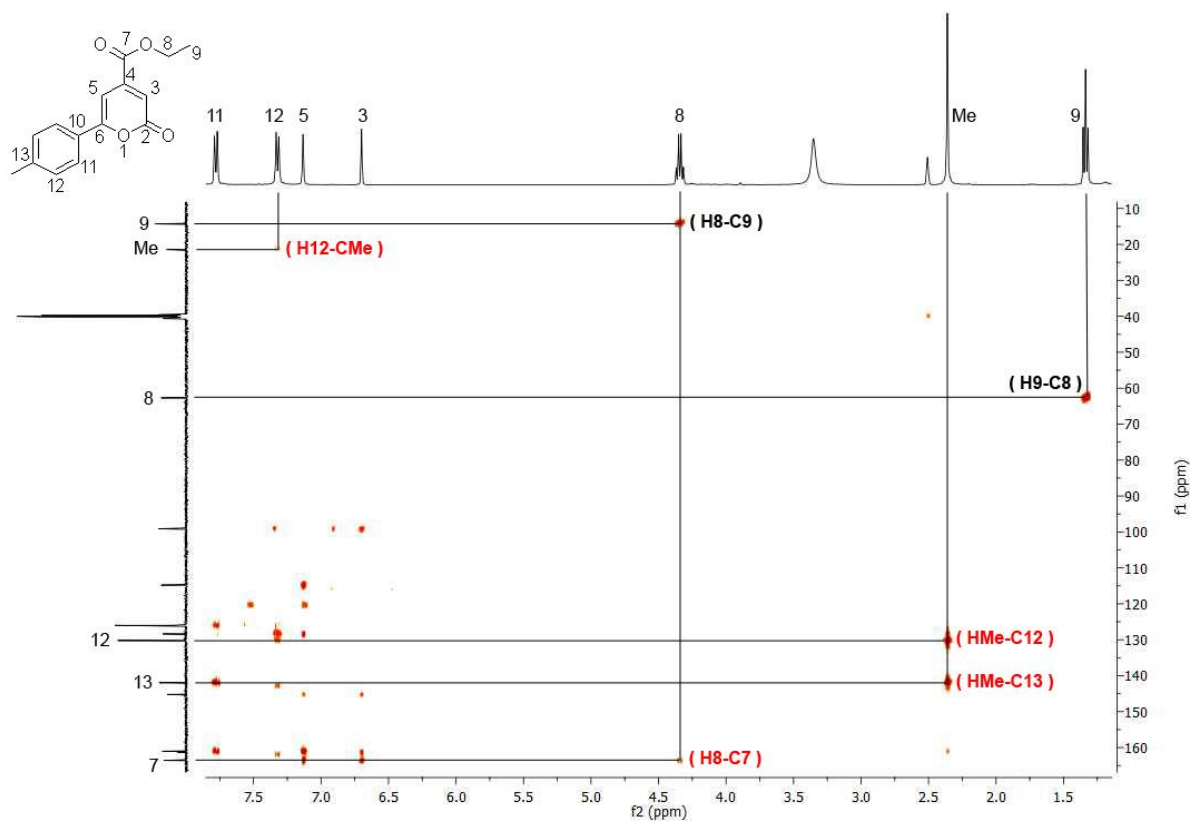


Figura 10 - Espectro de RMN 2D - HMBC do composto **4b** registrado a 400 MHz em DMSO- d_6 .

A expansão dos sinais do espectro de HMBC (**Figura 11**) possibilitou especificar alguns sinais com correlações próximas.

O carbono 4 foi facilmente atribuído pelos cruzamentos existentes com os hidrogênios 5 e 3 e estes tiveram seus deslocamentos diferenciados pelo cruzamento do carbono 10 com o duplete em 7,13 ppm, visto que o hidrogênio 3 não está próximo o suficiente para ser atribuído pelos carbonos aromáticos.

Os picos pertencentes aos carbonos 2 e 6, que apresentam deslocamentos químicos muito próximos, foram diferenciados pela correlação entre a carbonila 2 e o hidrogênio 3 do anel da piranona.

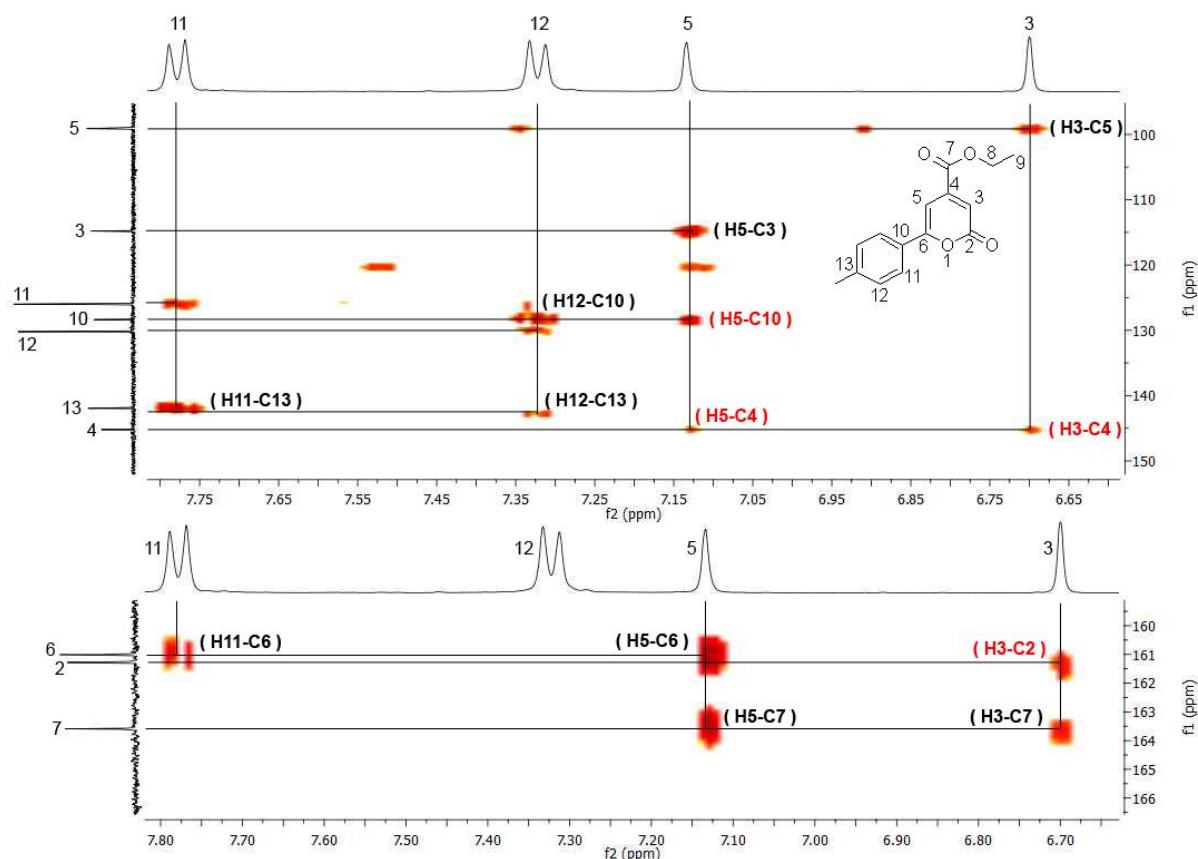


Figura 11 - Expansões do espectro de RMN 2D - HMBC do composto **4b** registrado a 400 MHz em DMSO- d_6 .

A espectrometria de massas acoplada a cromatografia gasosa, registrado no modo ionização por elétron (GC-MS/EI - do inglês, *gas chromatography–mass spectrometry/electron impact*) foi outra ferramenta utilizada para a confirmar a obtenção da série **4a-h**, através da análise do espectro e do cromatograma de massas do composto **4b** (**Figura 12**), no qual é possível observar um padrão de fragmentações que se repetem, em sua maioria, nos espectros dos outros compostos da série **4a-h**, gerando dados confiáveis.

O íon molecular (**M+**) é visualizado com m/z 258,1 (massa/carga), a perda de uma etila (m/z 230,1) aparece como pico base (**PB**) do espectro.

A perda do grupamento etoxila (**A** - m/z 213,0), da estrutura do éster (**B** - m/z 185,0), o rompimento do anel da piranona (**C** - m/z 119,0) e a saída do íon tropílio (**D** - m/z 91,1) completam o padrão de fragmentação visto no demais espectros.

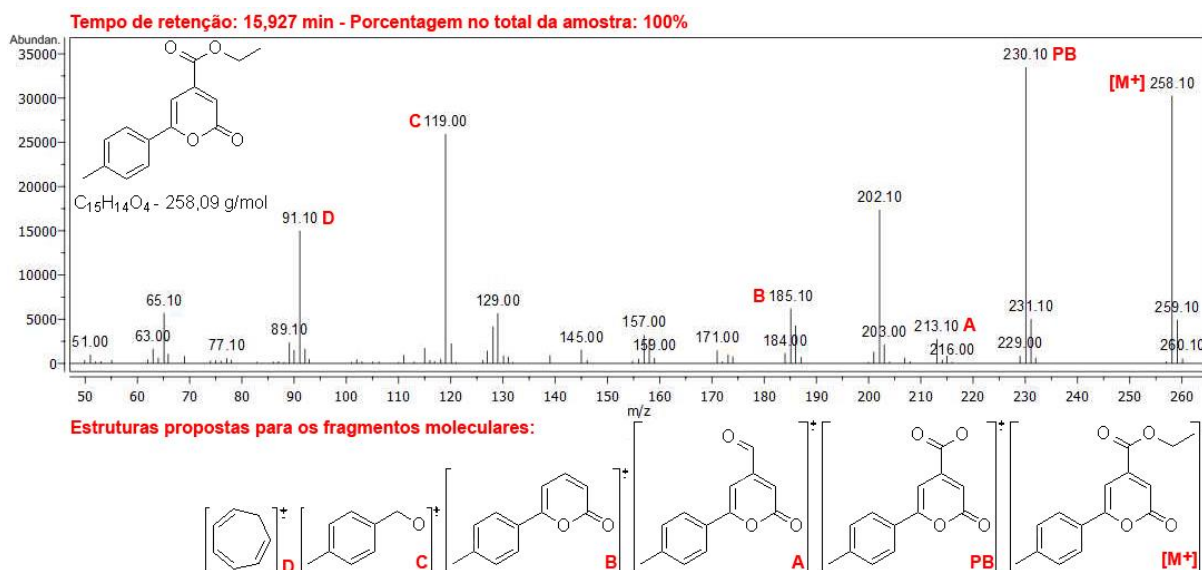


Figura 12 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **4b** e padrão de fragmentação sugerido.

3.5 Reações entre os compostos **3a-i** e aminas primárias

A formação de ligações carbono-nitrogênio é uma etapa importante e bastante comum em síntese orgânica, contudo, nem sempre consiste de um processo simples. A adição de amônia ou aminas, primárias e secundárias, a uma gama de centros eletrofílicos, como ligações duplas e triplas, é constante alvo de estudo devido a sua notória versatilidade no desenvolvimento dessas ligações.⁴⁸

Os 3-ciano-acrilatos de etila (**3a-i**) apresentam ao menos quatro centros eletrofílicos suscetíveis à adição de nucleófilos, diferindo com a alternância dos substituintes em cada molécula. A distribuição teórica de cargas do isômero *2Z,4Z* do composto **3a** (Figura 13), obtida através de cálculos realizados no programa *Gaussian 09*,⁴³ caracteriza a nuvem eletrônica dos ciano-acrilatos **3a-i** e permite idealizar a formação de alguns azociclos pela reação desses compostos com aminas primárias.

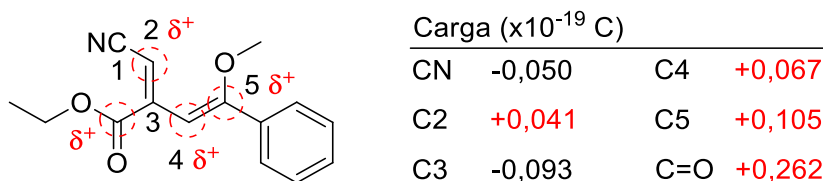


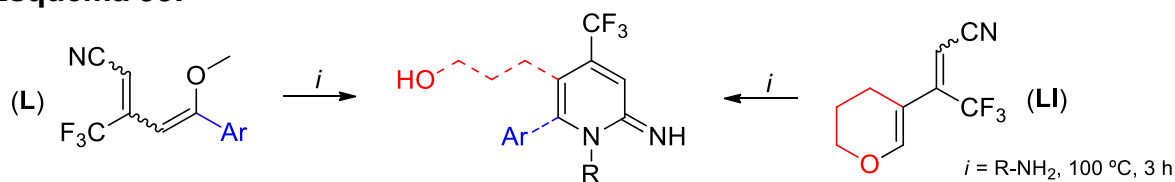
Figura 13 - Distribuição de cargas na estrutura molecular do composto **3a** (*2Z,4Z*).

Algumas das possibilidades sintéticas de compostos contendo ligações π -conjugadas para a formação de ligações carbono-nitrogênio foram exploradas através

⁴⁸ Prior, A. M.; Robinson, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 411.

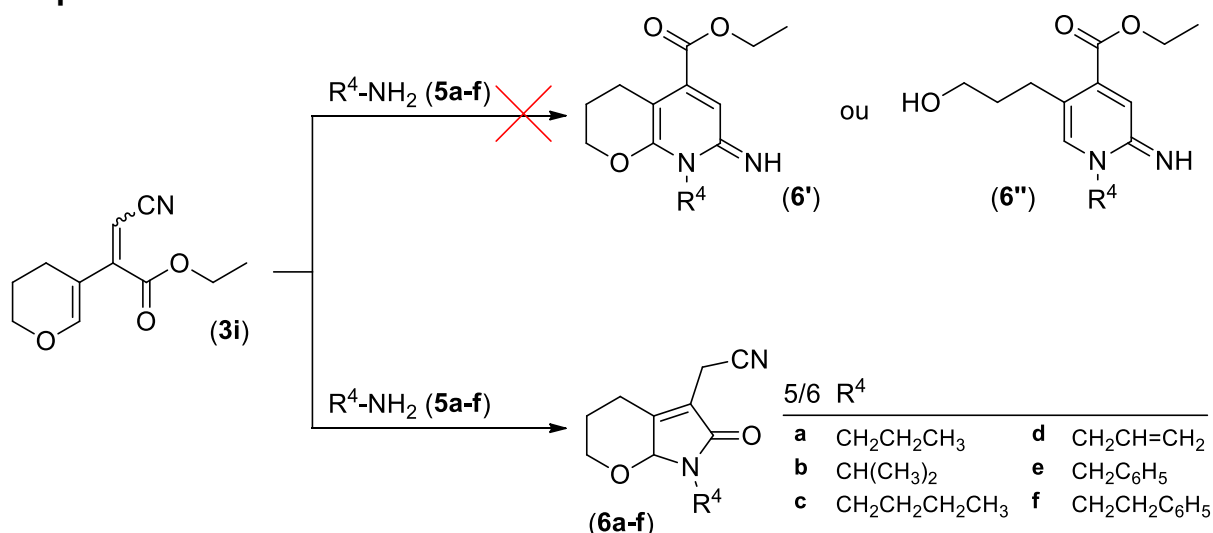
do estudo da reatividade de 5-aryl-5-metóxi-3-trifluormetil-penta-2,4-dienonitrilas (**L**) e 3-(3,4-dihidro-2*H*-piran-5-il)-4,4,4-trifluor-but-2-enonitrila (**LI**) em reações com aminas primárias, obtendo 4-trifluormetil-piridin-2-iminas como produtos utilizando ambos precursores, empregando metodologia de reação sem o uso de solventes ou catalisadores (**Esquema 33**).^{17,49}

Esquema 33:



Entretanto, apesar de estruturalmente similar ao composto **LI**, quando utilizado o 3-ciano-2-(3,4-dihidro-2*H*-piran-5-il)acrilato de etila (**3i**) como reagente precursor não foi observada a formação do composto **6'** (7-imino-3,4,7,8-tetrahidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridina-5-carboxilato de etila) ou o **6''** (5-(3-hidroxipropil)-2-imino-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de etila), possíveis produtos para a reação, sendo constatada a obtenção de 5-cianometil-3,4,7,7a-tetrahidropirano[2,3-*b*]-2*H*-pirrol-6-onas 7-substituídas **6a-f** (**Esquema 34**).

Esquema 34:

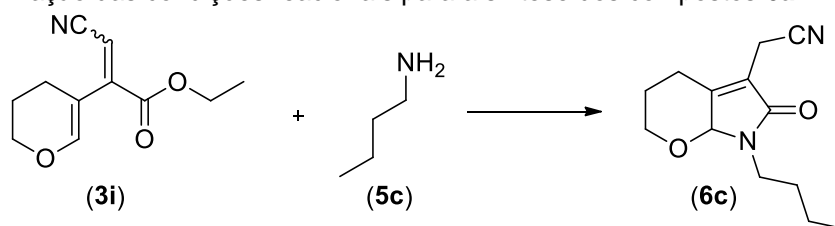


⁴⁹ Marangoni, M. A. *Dissertação (Mestrado em Química)*, Universidade Federal de Santa Maria – Santa Maria, RS, 2013.

Com a aplicação dos demais compostos da série **3a-i** como materiais precursores não foi possível determinar o produto formado via ressonância magnética nuclear de hidrogênio e espectrometria de massas, sendo de difícil análise os espectros obtidos das reações com os ciano-acrilatos (**3a-h**), sugerindo que a reação com a amina possa ter ocorrido em mais de um dos centros eletrofílicos dos compostos.

A otimização das condições reacionais para a síntese da série de tetrahidropirano-pirrolonas (**6**) baseou-se na metodologia livre de solvente relatada no trabalho anterior.⁴⁹ Assim as condições reacionais testadas foram focadas na variação do tempo, temperatura e estequiometria, conforme apresentado na **Tabela 4**. Devido a clareza nos espectros e a disponibilidade comercial da butilamina (**5c**), a mesma foi adotada como reagente fixo nos testes, afim de reduzir as variáveis presentes neste trabalho.

Tabela 4 - Otimização das condições reacionais para a síntese dos compostos **6a-f**.



Reação	Tempo (h)	Temperatura (°C) ^a	Relação ^b	Conversão ^c	Rendimento ^d
1	3	100	1:3	100%	-
2	3	30	1:3	71%	-
3	20 ^e	30	1:3	100%	76%
4	5	40	1:3	100%	-
5	5	50	1:3	93%	-
6	20	30	1:1	73%	-
7	20	30	1:2	85%	-
8	20	30	1:4	100%	75%

a – Temperatura do banho de areia.

b – 3-Ciano-acrilato de etila:amina em mmol.

c – Estimado pelo espectro de RMN ¹H, registrado a 400 MHz em CDCl₃.

d – Calculados após extração.

e – Monitorado por RMN ¹H.

A primeira tentativa de síntese, reação 1 da **Tabela 4**, foi realizada de acordo com a metodologia aplicada no trabalho anterior,⁴⁹ ocorrendo a formação de um óleo vermelho cujo os sinais no espectro de RMN ¹H não se relacionavam ao material de

partida ou, tampouco, à um dos produtos esperados, sugerindo a decomposição em algum composto não identificado.

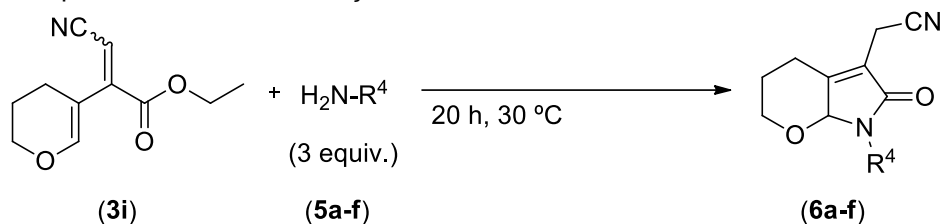
Mantendo o tempo de reação de 3 horas e reduzindo a temperatura do sistema de 100 °C para 30 °C, a fim de prevenir a perda dos compostos envolvidos (reação 2), foi evidenciada a formação do composto **6c**, observado no espectro de RMN ¹H da mistura de reação ainda na presença do ciano-acrilato de etila precursor (**3i**). Estendendo o tempo de reação até 20 horas (reação 3), monitorado por RMN ¹H, houve a conversão completa do material de partida, obtendo o produto **6c** com rendimento de 76%.

Com o intuito de diminuir o tempo necessário para completar a reação foram realizados testes com o banho de areia nas temperaturas de 40 e 50 °C, reações 4 e 5 respectivamente. Entretanto, nenhuma das tentativas forneceu resultados confiáveis, sendo frequentemente observados sinais não caracterizados na região de hidrogênios olefínicos e apenas conversão completa do composto **3i** na tentativa à 40 °C.

A estequiometria da reação foi o último aspecto avaliado, sendo as reações anteriores realizadas em proporção de 3:1 da butilamina em relação ao ciano-acrilato **3i**. Na reação 6, utilizando quantidades equivalentes, e na reação 7, com o excesso de um equivalente de amina, não houve o consumo completo do precursor **3i**, enquanto que o uso de quatro equivalentes de butilamina (reação 8) conduziu à resultado similar ao da reação 3, com dois equivalentes de amina em excesso, sendo esta a proporção mantida para a continuidade do trabalho.

O processo de purificação dos compostos **6a-f** deu-se por extração líquido-líquido, utilizando acetato de etila e solução 3% de ácido clorídrico em água para remoção da amina residual. Todos os produtos foram obtidos na forma de ceras com coloração marrom em rendimentos de 55–76%, como apresentado na **Tabela 5**.

Tabela 5 - Escopo e rendimentos de reação da série **6a-f**.



Reação	R ⁴	Produto	Rendimento (%)
1	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6a	68
2	CH(CH ₃) ₂	6b	55
3	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	6c	76
4	CH ₂ CH=CH ₂	6d	73
5 ^a	CH ₂ C ₆ H ₅	6e	70
6	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	6f	72

a – Tempo de reação de 96 horas.

Havendo sinais remanescentes do precursor em tempos menores, a utilização de benzilamina como nucleófilo necessitou de um tempo mais longo de reação, 96 horas, mostrando reatividades diferentes entre as aminas utilizadas, contudo sem razão aparente. Fato este que não limitou-se a benzilamina mas a uma série de aminas primárias testadas no decorrer do trabalho (**Figura 14**), restringindo o escopo reacional da série (**6a-f**).

Aminas como metilamina (**XLII**) e etilamina (**XLIII**), armazenadas em solução aquosa de 40 e 70%, respectivamente, não reagiram com o composto **3i**, sendo o mesmo recuperado de forma inalterada.

Com o uso de *sec*-butilamina (**XLIV**) houve a conversão de 16% do precursor no produto esperado, não isolado e sem alterações com aumento do tempo de reação. A baixa conversão poderia ser justificada devido ao impedimento estérico da amina **XLIV**, contudo na reação envolvendo isopropilamina (**5b**), que apresenta volume estrutural semelhante, foi obtido o produto com rendimento de 55%.

Com o uso de etilaminas 2-fenil substituídas, como as *p*-metóxi-fenil (**XLV**), *o*-metóxi-fenil (**XLVI**) e *p*-fluor(cloro)-fenil (**XLVII**) houve a formação do produto em conversão inferior a 5%, enquanto que utilizando aminas com estrutura carbônica similar, como a 2-(ciclohexen-1-il)-etilamina (**XLVIII**) e 2-(*N*-morfolil)-etilamina (**XLIX**), recuperou-se o ciano-acrilato precursor.

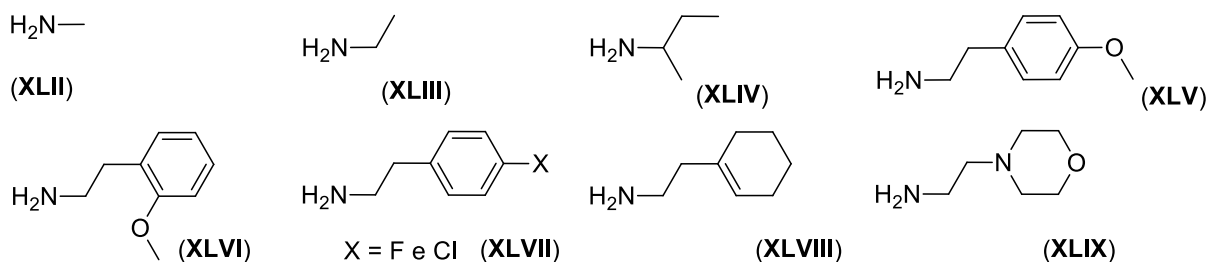
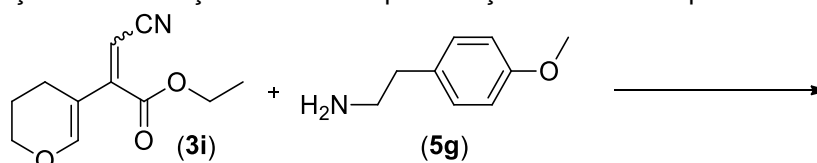


Figura 14 - Aminas empregadas não componentes da série **6a-f**.

Devido aos resultados inesperados e não possíveis de serem justificados por efeitos estéricos ou eletrônicos houve a necessidade da otimização de uma nova condição de reação, a fim de promover a formação das tetrahidropirano-pirrolonas com as aminas citadas na **Figura 14**. Os testes foram realizados utilizando a 4-metóxi-fenetilamina (**5g**), com a variação do solvente empregado, aditivo, temperatura e o tempo de reação, apresentado na **Tabela 6**. Entretanto nenhuma das condições conduziu a resultados satisfatórios ou que esclarecessem os resultados negativos obtidos.

Tabela 6 - Alterações das condições reacionais para reação entre os compostos **3i** e **5g**.



Reação	Solvente	Aditivo ^{a,b}	Tempo (h) ^c	Temp. (°C)	Observações
1	-	-	5–24	30	^d
2	H ₂ O	ZnBr ₂	24	30–Refluxo	^d
3	EtOH	ZnBr ₂	24	30–Refluxo	^d
4	THF	BF ₃	24	30–Refluxo	^d
5	CH ₃ CN	CuI	24	30–Refluxo	^d
6	[BMIM]BF ₄	-	até 24	30	^e

a – Todas as reações com o uso de catalisadores também foram testadas sem a presença dos mesmos.

b – 1 equivalente em relação ao ciano-acrilato **3i**.

c – Acompanhado por cromatografia em camada delgada ou através de extrações em pequenas frações.

d – Não ocorreu reação.

e – Produto obtido em pequena quantidade mas espectro de RMN ¹H apresentava muitas impurezas.

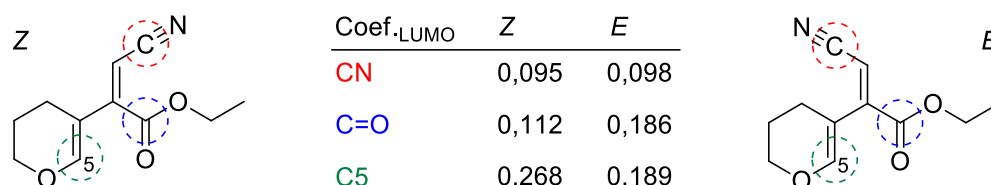
Nos testes utilizando solventes com a presença ou não de aditivos, reações 2–5, independente da temperatura, não foi identificada a formação do produto esperado, sendo o material de partida recuperado quase em quantidade estequiométrica, em alguns dos casos.

O uso do líquido iônico [BMIM]BF₄, reação 6, não acarretou em mudança na síntese do produto, se comparado com a reação 1, apresentando no espectro de RMN ¹H sinais do produto próximos a linha base em meio a muitas impurezas.

3.5.1 Mecanismo proposto para a síntese das tetrahidropirano-pirrol-2-onas (6a-f)

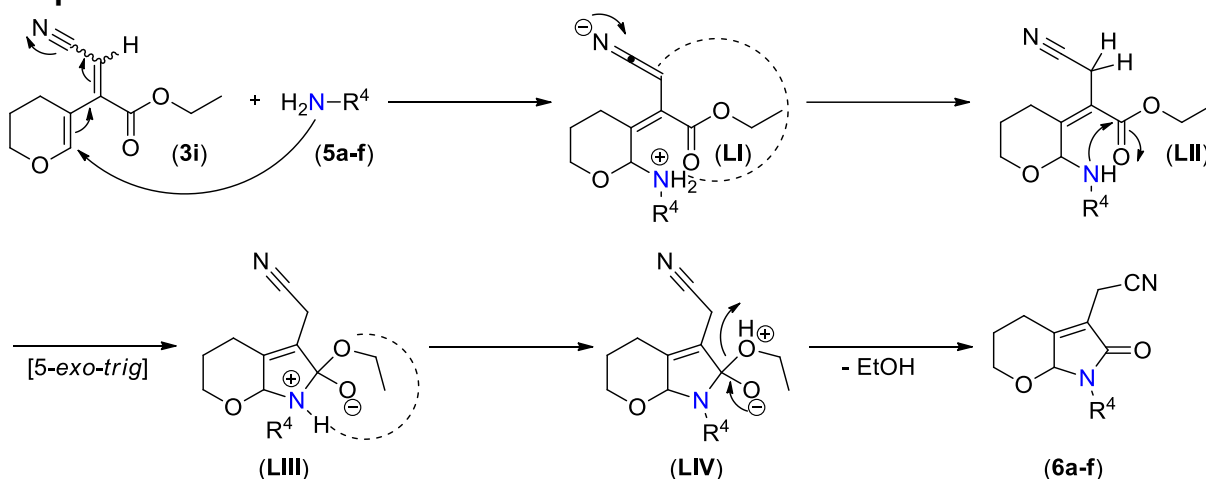
Através das análises dos espectros de RMN ¹H das reações para a otimização das condições reacionais, **Tabela 4**, foi observado o desaparecimento dos sinais característicos do anel do dihidropirano antes dos sinais referentes a etoxila do éster, sugerindo que o primeiro ataque nucleofílico seja ao carbono olefínico 5 do ciano-acrilato **3i**. Possibilidade reafirmada por cálculos teóricos, que atribui ao carbono 5 o coeficiente de LUMO de valor mais elevado da molécula (**Esquema 35**).⁴³

Esquema 35:



Com base nos dados mencionados, o mecanismo sugerido para a reação entre as aminas **5a-f** e o ciano-acrilato **3i** (**Esquema 36**) tem seu início no ataque nucleofílico do nitrogênio da amina ao carbono olefínico ligado ao oxigênio do pirano, deslocando as cargas conjugadas do composto em direção a nitrila, levando a formação da “etenimina” **LI**, na qual ocorre a migração de um hidrogênio do nitrogênio da amina para o carbono hidrogenado da “etenimina”, formando o intermediário **LII**. A migração do próton é sugerida visto que não foi evidenciada a abertura do anel do pirano, supondo que a migração de cargas é somente em direção a nitrila, não retornando em direção do pirano.

No intermediário **LII** ocorre o ataque intramolecular, *5-exo-trig* do nitrogênio provindo da amina à carbonila do éster,⁴⁸ levando ao estado de transição **LIII**, no qual ocorre a migração do segundo hidrogênio da amina para a etoxila, formando intermediário **LIV** e levando a eliminação de uma molécula de etanol, obtendo as pirrol-2-onas **6a-f**.

Esquema 36:**3.5.2 Caracterização das tetrahidropirano-pirrolonas 6a-f**

A obtenção das tetrahidropirano-2*H*-pirrol-2-onas **6a-f** foi confirmada através da análise dos espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C e GC-MS. Foram selecionados os espectros do composto **6c** nos quais serão mostradas informações para a identificação dos produtos sintetizados.

No espectro de RMN ^1H do composto **6c**, **Figura 15**, observa-se em deslocamento químico de 4,85 ppm um simpleto atribuído ao hidrogênio 7a, ligado ao carbono hidrogenado que faz a junção entre os dois anéis, que confirma a posição da dupla ligação endocíclica entre os carbonos 4a e 5.

Na forma de multipletos, com deslocamentos de 4,08–4,04, 3,16–3,11 e 1,95–1,89 ppm, aparecem, respectivamente, os hidrogênios 2, 4 e 3 em posição equatorial do anel do pirano, enquanto que os hidrogênios axiais 2 e 4 são observados na forma de tripletos de dupletos.

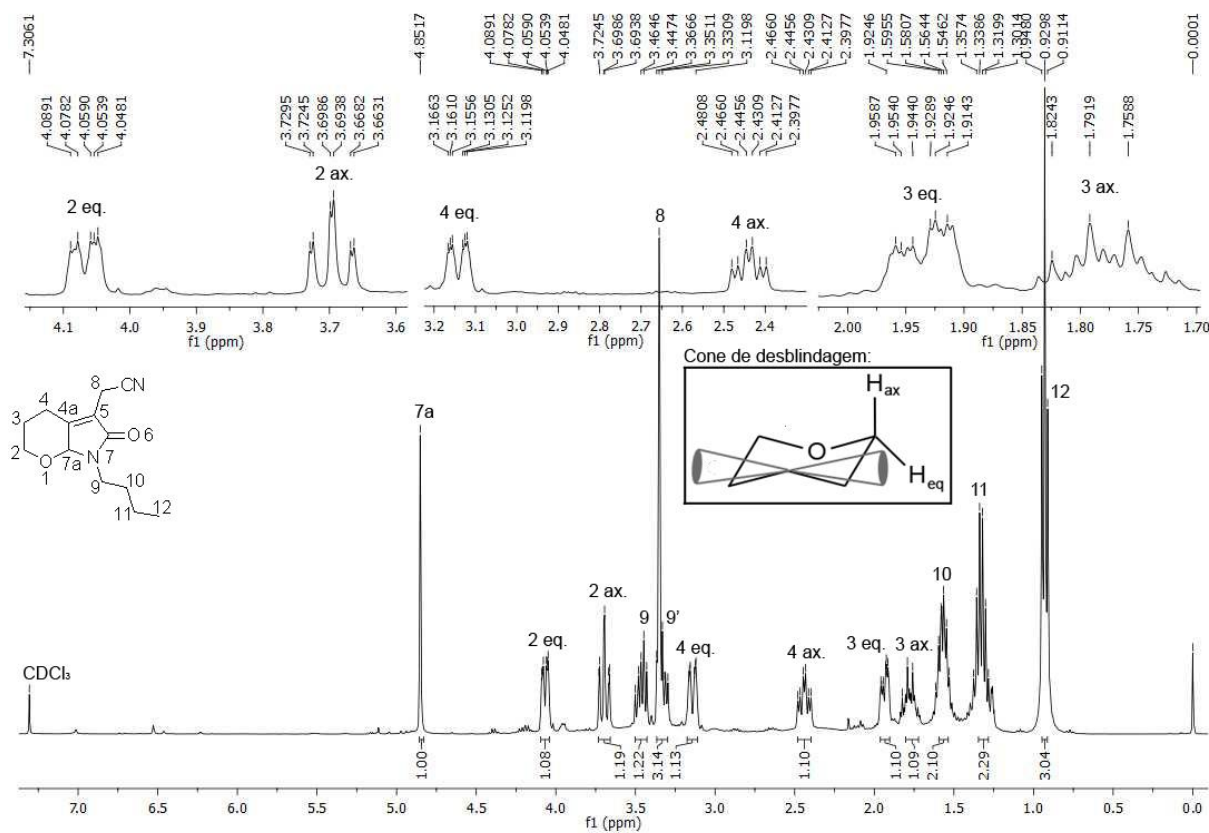
O H2 axial em deslocamento químico de 3,69 ppm ($J_t = 12,3$ Hz, $J_d = 1,9$ Hz) e o H4 axial em 2,44 ppm ($J_t = 14,0$ Hz, $J_d = 5,8$ Hz). O hidrogênio axial 3 aparece como um duplete de tripletos na região 1,77 ppm com $J_d = 12,9$ Hz e $J_t = 4,5$ Hz.

A razão para os hidrogênios equatoriais aparecerem mais desblindados em relação aos axiais, é devido aos elétrons que formam as ligações σ C-C do pirano circularem ao longo da ligação de modo a conduzirem a formação de “cones de desblindagem”,⁴⁴ este efeito desloca os hidrogênios situados espacialmente no interior ou próximos dos cones para regiões de campo baixo no espectro de RMN ^1H (hidrogênios equatoriais), comparado àqueles situados fora dos cones (hidrogênios axiais), anexo à **Figura 15**.

Os hidrogênios da cadeia carbônica ligada ao nitrogênio aparecem em deslocamentos químicos próximos dos da amina de partida. Os hidrogênios 9 desdobram seus sinais em dois multipletos na região de 3,46 e 3,33 ppm (9 e 9') por estarem próximos ao centro quiral da molécula, o hidrogênio 10 aparece na forma de um multiplete em 1,57 ppm. O hidrogênio 11 é observado em deslocamento químico de 1,33 ppm desdobrando seus sinais na forma um sexteto de $J = 7,3$ Hz, e, finalizando a cadeia, o hidrogênio 12 na forma de um triplete com constante de acoplamento de 7,1 Hz e em deslocamento químico de 0,93 ppm, característico de metilas terminais de cadeias alquílicas.

O hidrogênio exocíclico 8, vizinho ao grupamento nitrila, aparece como um simpleto em 3,35 ppm, em meio aos sinais dos hidrogênios 9 e 9'.

Além dos sinais que caracterizam a formação do composto **6c**, a análise do espectro de RMN ^1H evidencia com clareza o consumo por igual do par de diastereoisômeros que compõem o composto **3i**.



O espectro de RMN ^{13}C (Figura 16) apresenta informações valiosas para a identificação do composto **6c**. Em região de campo baixo do espectro aparecem os

carbonos não hidrogenados 6 (carbonila), 4a, 5 e o carbono da nitrila, respectivamente em 168,7, 152,2, 119,8 e 116,3 ppm.

O carbono 7a, localizado entre os átomos de oxigênio e nitrogênio, é observado em deslocamento químico de 86,7 ppm, enquanto que os demais carbonos hidrogenados que compõem a estrutura do pirano, 2, 3 e 4, aparecem em 65,3, 26,7 e 24,0 ppm, respectivamente.

Em 12,0 ppm é observado o carbono 8, sendo este o carbono mais blindado da estrutura do composto **6c**, fato justificado pelo efeito de anisotropia magnética da nitrila, devido ao movimento dos elétrons que compõem a tripla ligação ao redor de seu eixo criando um “cone de blindagem” paralelo a ligação tripla, alterando o deslocamento químico dos núcleos que se encontram “dentro” deste cone para uma região de campo alto do espectro, caso diferente dos hidrogênios do carbono 8 que estão posicionados fora do cone, anexo à **Figura 16**.⁴⁴

Os carbonos da cadeia ligada ao nitrogênio aparecem em deslocamentos químicos similares aos da amina de origem, em 40,4 ppm o carbono 9, o carbono 10 em 30,6 ppm, em 20,1 ppm o carbono 11 e em 13,6 ppm o carbono 12.

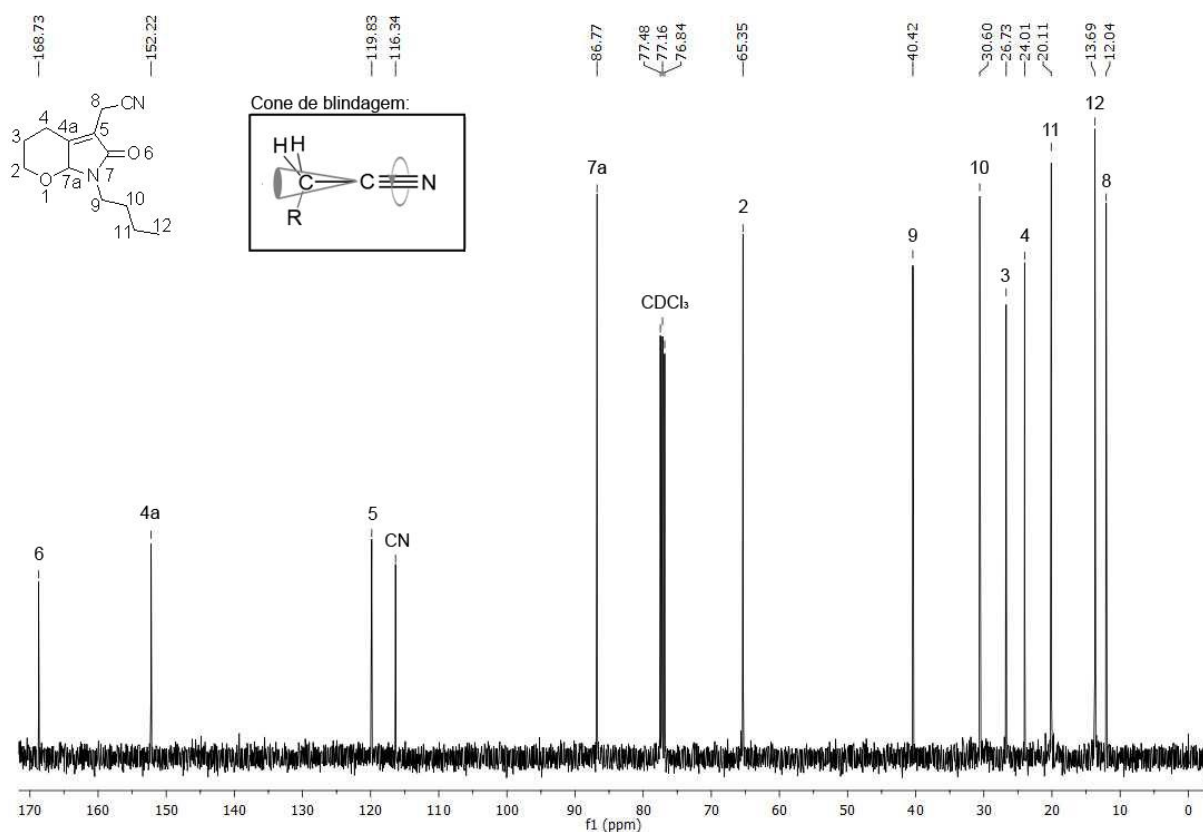


Figura 16 - Espectro de RMN ¹³C do composto **6c** registrado a 400 MHz em CDCl₃.

A análise do espectro de RMN ^{13}C - DEPT 135, do inglês *distortionless enhancement by polarization transfer*, do composto **6c** (**Figura 17**), que apresenta sinais de CH_2 em fase negativa, sinais de CH e CH_3 em fase positiva e omite sinais de carbonos quaternários,⁴⁴ constata que o sinal em 12,0 ppm se tratava de um CH_2 , impossibilitando a dupla exocíclica.

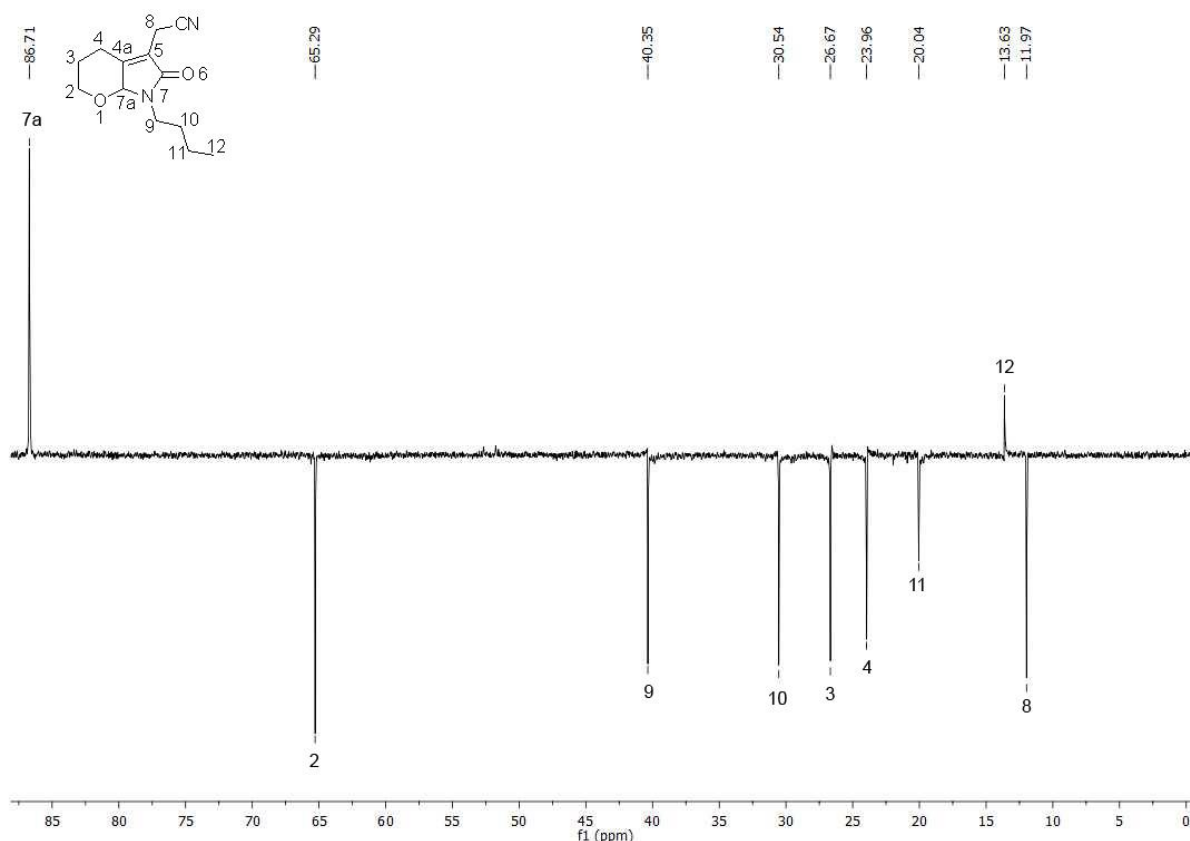


Figura 17 - Espectro de RMN ^{13}C - DEPT 135 do composto **6c** registrado a 100 MHz em CDCl_3 .

Os deslocamentos químicos dos hidrogênios e carbonos do composto **6c** foram investigados e comprovados através dos espectros de RMN 2D de correlação homonuclear COSY, do inglês *correlated spectroscopy*, onde são encontradas informações de acoplamentos hidrogênio-hidrogênio de carbonos “vizinhos” ($^2J_{\text{H-H}}$ e $^3J_{\text{H-H}}$), de correlação heteronuclear HSQC, do inglês *heteronuclear single-quantum correlated spectroscopy*, que apresenta correlações carbono-hidrogênio a uma ligação ($^1J_{\text{C-H}}$) e também pela análise do espectro de HMBC.⁴⁴

Analisando o espectro de duas dimensões COSY (**Figura 18**) pode-se observar os sistemas de *spins* dos hidrogênios da cadeia carbônica pertencente ao pirano (representados com traços azuis) e da cadeia carbônica ligada ao nitrogênio

(representados com traços vermelhos), diferenciando assim o deslocamento dos hidrogênios 9 e 9' dos hidrogênios 2 equatorial e axial.

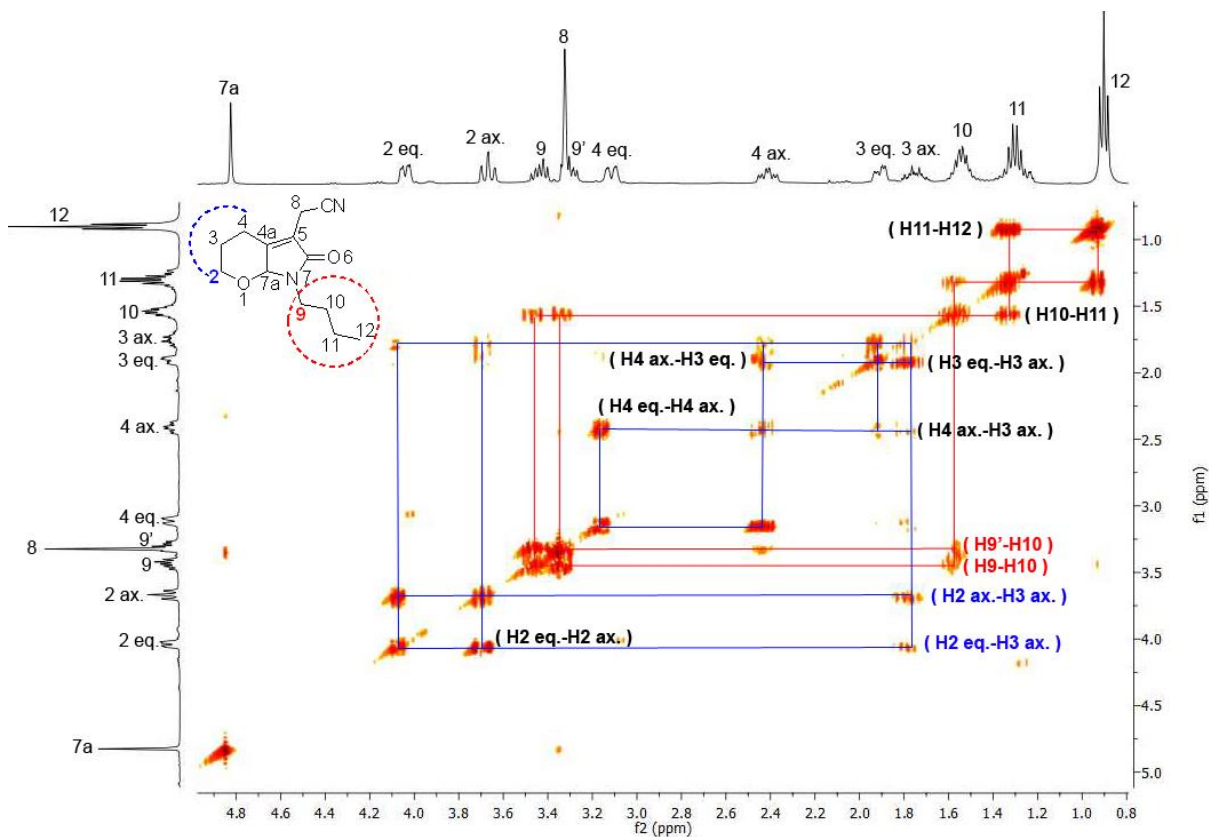


Figura 18 - Espectro de RMN 2D - COSY do composto **6c** registrado a 400 MHz em CDCl_3 .

Com a certeza dos deslocamentos químicos dos hidrogênios do composto **6c**, os carbonos hidrogenados foram atribuídos pela análise do espectro de RMN 2D - HSQC (**Figura 19**). O carbono em 12,0 ppm, identificado como C8, foi a única correlação que causou curiosidade, visto que os hidrogênios 8 estão em uma região intermediária no espectro de RMN ^1H , fato explicado pelo efeito de blindagem da nitrila.

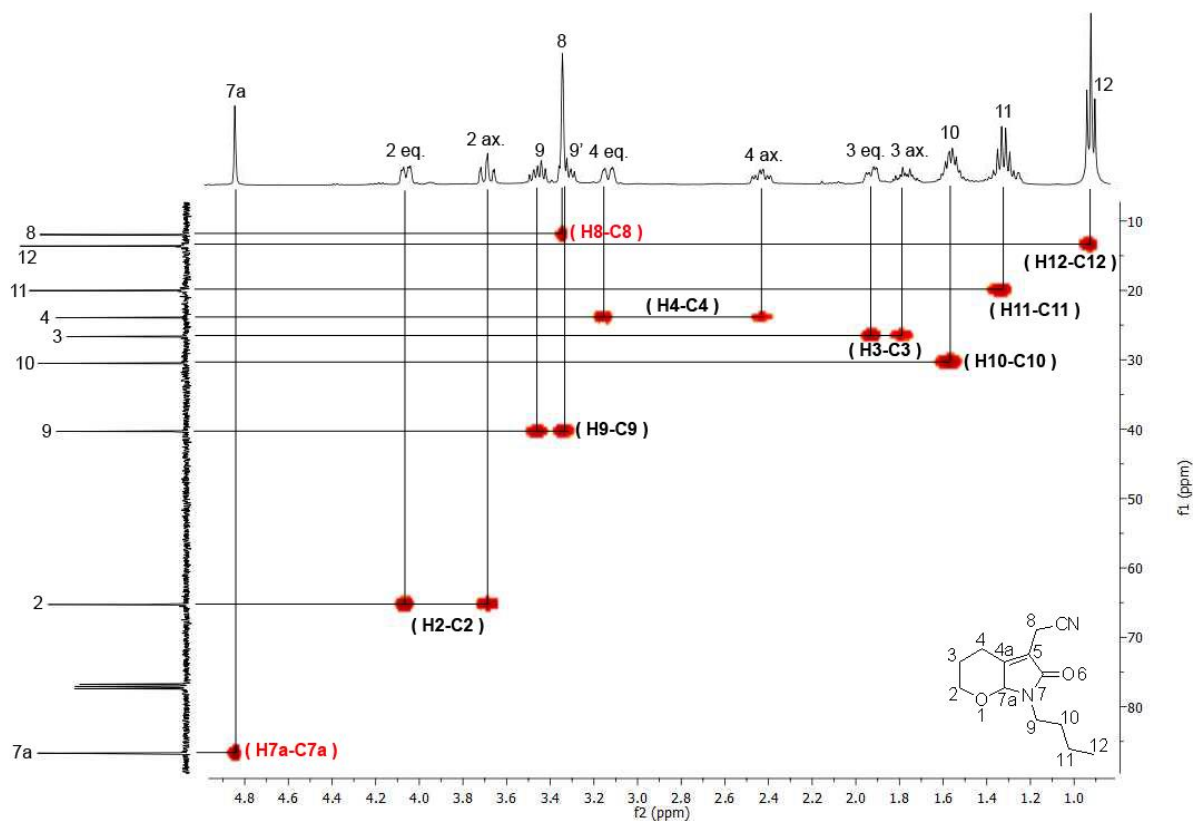


Figura 19 - Espectro de RMN 2D - HSQC do composto **6c** registrado a 400 MHz em CDCl_3 .

Finalizando a atribuição de sinais da estrutura, os deslocamentos químicos dos carbonos quaternários foram confirmados pela análise do espectro de HMBC (**Figura 20**), onde o carbono da nitrila foi diferenciado dos demais pela não existência da correlação com o hidrogênio 7a, e o carbono 5 diferenciado do 4a pelas correlações com os hidrogênios 3, equatorial e axial.

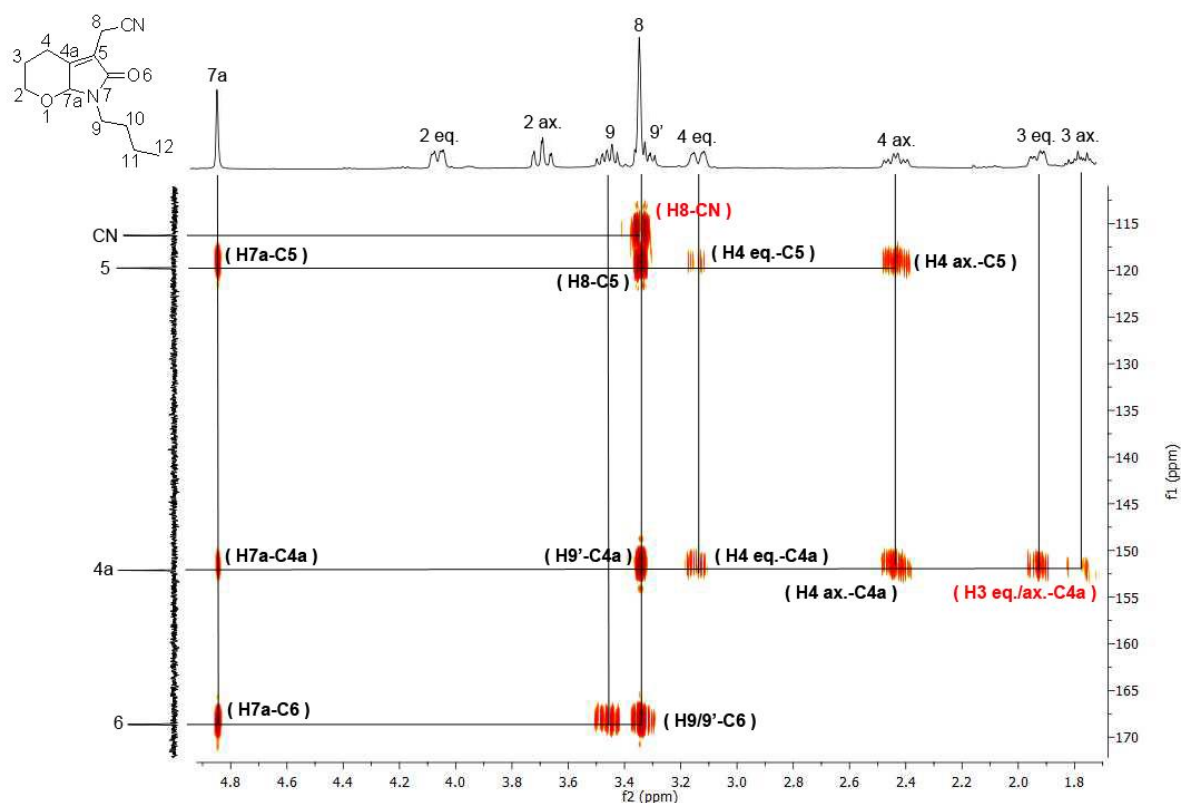


Figura 20 - Espectro de RMN 2D - HMBC do composto **6c** registrado a 400 MHz em CDCl_3 .

Fonte de informações úteis para assegurar a síntese da série **6a-f**, a análise dos dados extraídos do cromatograma e do espectro de massas no modo ionização por elétron do composto **6c** caracteriza o padrão de fragmentações que se repete nos demais compostos da série. Na **Figura 21** é apresentado o espectro de massas do composto **6c** onde é possível observar o íon molecular (M^+), correspondente à massa molecular do composto, o pico base (**PB**) referente a perda de uma propila, da cadeia ligada ao nitrogênio, e também picos de menor intensidade.

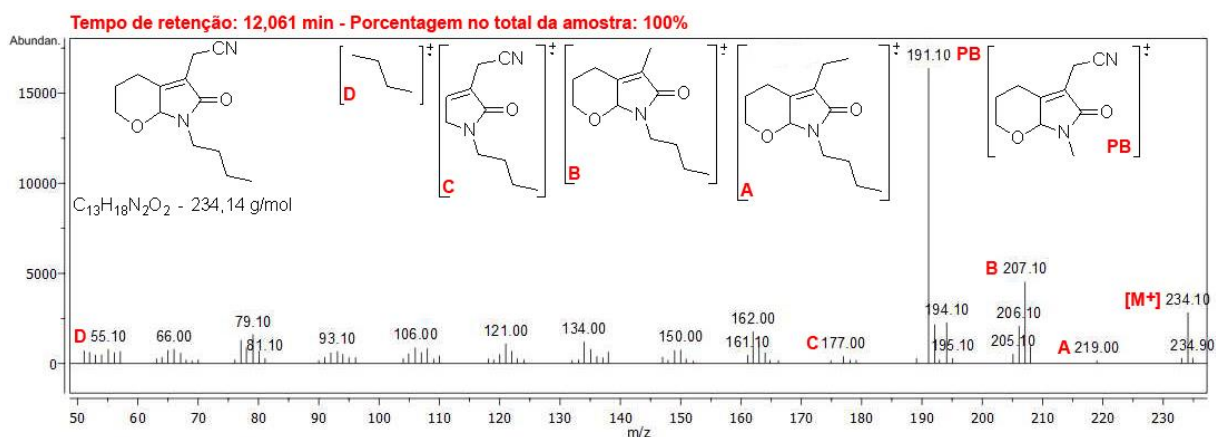


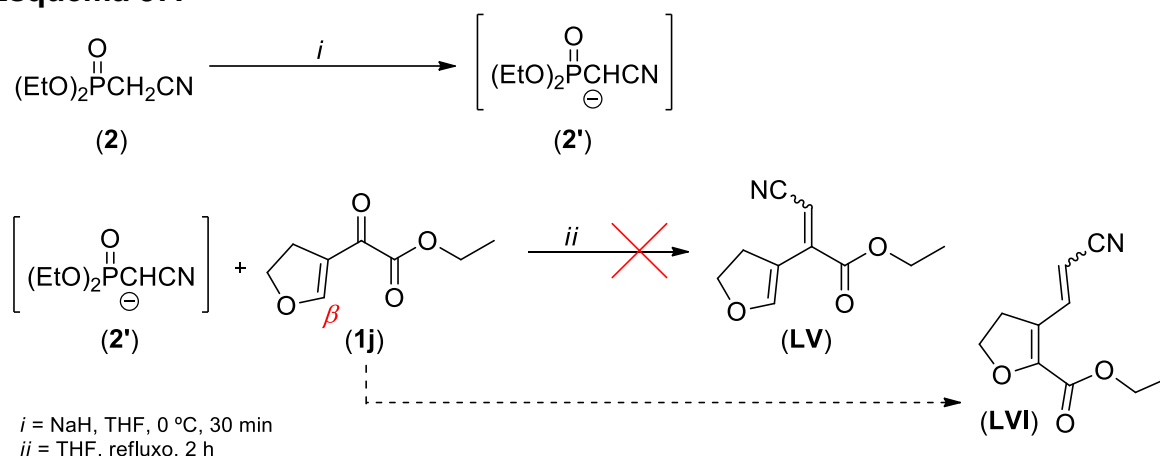
Figura 21 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **6c** e padrão de fragmentação sugerido.

3.6 Obtenção e aplicação do 3-formil-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etila (7)

Durante a etapa de preparação dos 3-ciano-acrilatos de etila **3a-i** não foi comprovada a formação do composto **LV** (Esquema 37), produto esperado partindo do 2-(5,6-dihidro-2H-furan-3-il)-2-oxoacetato de etila (**1j**). Mesmo realizando alterações nas condições de reação, como o aumento do tempo e/ou temperatura do sistema, não foi possível obter o ciano-acrilato visado, contudo, foi constatada a obtenção inesperada do cianovinil carboxilato de etila **LVI**.

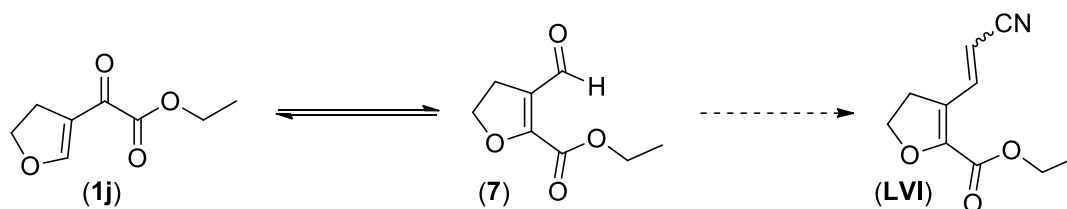
Por não ter sido evidenciada nas reações de olefinação das demais enonas da série **1a-i**, a possibilidade de ocorrer o ataque nucleofílico do carbânion **2'**, gerado *in situ*, ao carbono β da enona **1j**, foi descartada e sugerida a formação de um intermediário a partir da cetona α,β -insaturada, para assim obter o composto **LVI**.

Esquema 37:



Após uma série de experimentos e análises foi confirmada a transformação espontânea do composto **1j** em um isômero de função **7** (Esquema 38), contendo em sua estrutura um grupo aldeído e um éster, este apresentando um arranjo molecular promissor para ser o precursor do cianovinil carboxilato de etila **LVI**.

Esquema 38:

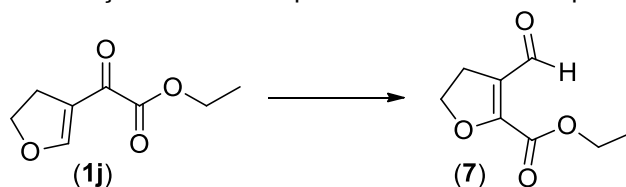


A formação do composto **7** foi observada com a enona **1j** em repouso dentro da geladeira, mantida à temperatura de 3 °C, com conversão entre os dois compostos de até 53%, dependendo do tempo transcorrido entre o isolamento do composto **1j** e o monitoramento via RMN ¹H, sugerindo a possibilidade da formação de um equilíbrio entre os isômeros, havendo a necessidade de controlar o processo e favorecer a obtenção do composto **7**.

Por se tratar de um par de isômeros funcionais e a transformação ocorrer a partir da enona **1j** isolada foi estudada a inserção de um aditivo que não alterasse o número de átomos envolvidos no composto inicial e final. Como pode ser observado na **Tabela 7**, foram avaliados além do composto a ser adicionado ao sistema, o solvente utilizado, temperatura e tempo de reação.

Os dados apresentados foram obtidos utilizando o precursor **1j** recém sintetizado, visto que após a formação espontânea de uma pequena quantidade do composto **7**, a conversão não foi superior a 60%, independente das condições reacionais testadas.

Tabela 7 - Otimização das condições reacionais para a síntese dos composto **7**.



Reação	Tempo (h)	Temperatura	Solvente	Aditivo	Conversão ^a
1	2	Refluxo	MeOH	BF ₃ .OEt ₂ ^b	-
2	2	Refluxo	EtOH	BF ₃ .OEt ₂ ^b	-
3	2	Refluxo	CH ₃ CN	BF ₃ .OEt ₂ ^b	92%
4	2	Refluxo	1,2-DCE	BF ₃ .OEt ₂ ^b	84%
5	2	Refluxo	THF	BF ₃ .OEt ₂ ^b	-
6	1	Refluxo	CH ₃ CN	BF ₃ .OEt ₂ ^b	50%
7	3	Refluxo	CH ₃ CN	BF ₃ .OEt ₂ ^b	83%
8	20	Refluxo	CH ₃ CN	BF ₃ .OEt ₂ ^b	80%
9	2	Refluxo	CH ₃ CN	-	-
10	2	Refluxo	CH ₃ CN	HCl ^c	56%
11	2	Refluxo	CH ₃ CN	TsOH ^d	56%
12	2	-7-3 °C	CH ₃ CN	-	-

a – Calculado pelas integrações do espectro de RMN ¹H, registrado à frequência de 200 MHz em CDCl₃.

b – 5 gotas de solução fumegante de trifluoreto de boro armazenado em éter etílico de concentração especificada.

c – 0,1 mL de solução de HCl concentrado.

d – 1 equivalente.

No primeiro momento foi avaliado o solvente a ser utilizado, reações 1–5 da **Tabela 7**, tendo conhecimento que a transformação espontânea de **1j** em **7** decorre de maneira lenta foi fixado o tempo de 2 horas e a temperatura de refluxo, de maneira aleatória, com a finalidade de acelerar o processo. Com o uso de metanol, etanol e tetrahidrofurano não foi evidenciada a formação do composto **7**, gerando um espectro de RMN ^1H de difícil análise, entretanto utilizando acetonitrila e 1,2-dicloroetano o aldeído **7** foi obtido com taxa de conversão de 92% e 84%, respectivamente.

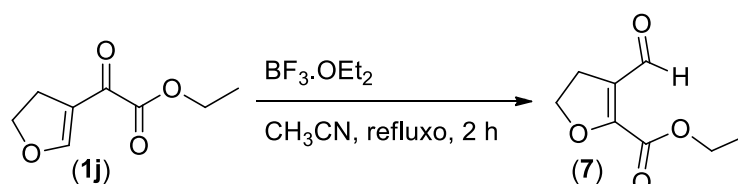
Com base nos resultados obtidos, o tempo que possibilitaria a maior percentagem de conversão foi quantificado, reações 6–8. Em nenhum dos casos foi evidenciado conversão superior a reação com tempo de 2 horas e, tampouco, conversão total.

A última variável estudada foi a natureza do composto a ser adicionado para mediar a transformação, reações 9–11. Inicialmente o ácido de Lewis trifluoreto de boro, em solução de éter etílico, foi utilizado devido a facilidade de remoção do meio e por apresentar conhecida oxofilicidade, através do qual foi obtido os melhores resultados. A reação sem adição de catalisadores não resultou na formação do produto, com a recuperação da cetona α,β -insaturada **1j**, enquanto que a adição de ácido clorídrico ou ácido *p*-tolueno sulfônico (TsOH) conduziram a reação à conversão de 56%.

Com a finalidade de aproximar às condições quando a enona **1j** é mantida em repouso na geladeira, a reação em acetonitrila foi realizada à baixas temperaturas, reação 12, entretanto sem apresentar sinais de conversão entre os compostos.

Dessa maneira, a melhor condição testada, e escolhida para continuidade do trabalho é apresentada no **Esquema 39**.

Esquema 39:



O processo de separação da enona **1j** remanescente do produto **7** foi realizado através de coluna cromatográfica utilizando como fase estacionária óxido de alumínio neutro e como eluentes, hexano e acetato de etila, visto que o uso de sílica gel como fase estacionária não foi eficaz.

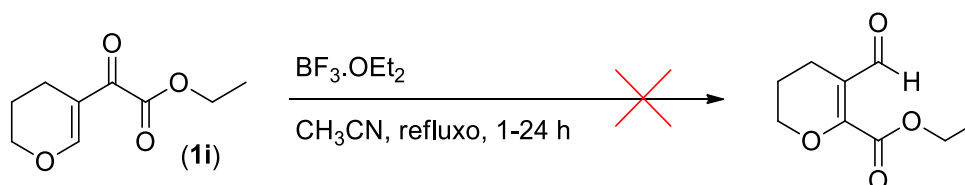
A separação dos compostos por meio de destilação sob pressão reduzida também foi um processo avaliado, à temperatura de 140 °C foi obtido um óleo amarelo intenso cujo os sinais do espectro de RMN ^1H remetiam a mistura dos compostos **1j** e **7**, com maior proporção de **1j**. Em temperaturas mais elevadas, acima de 160 °C, a mistura no balão de destilação aparentemente começa a carbonizar.

Apesar de obter o aldeído isolado por meio da coluna cromatográfica utilizando alumina neutra, este método apresentou algumas particularidades, havendo a necessidade de “ambientação” do óxido de alumínio com a eluição de uma fração de hexano puro antes do aumento da polaridade do sistema, com a alteração do eluente para acetato de etila. O composto **7** foi obtido com aspecto oleoso de coloração amarela com rendimento de 32%.

A redução da polaridade do eluente, adicionando hexano ao acetato de etila, que deveria proporcionar uma separação mais uniforme e gradual, conduziu ao isolamento do composto **7** em rendimentos inferiores, provavelmente devido ao fato dos compostos interagirem com a alumina ficando retidos na fase sólida, não sendo possível a separação após cerca de 40 minutos em contato. A utilização de acetato de etila puro como eluente, sem a primeira etapa de eluição com hexano, não separava com eficiência a mistura de isômeros **1j** e **7**.

A mesma metodologia de síntese foi aplicada com ao 2-(3,4-dihidro-2H-piran-5-il)-2-oxoacetato de etila **1i** (**Esquema 40**), sendo a melhor taxa de conversão enona/aldeído obtida inferior a 30%, independentemente do tempo de reação adotado, além de não ter sido possível obter o aldeído de maneira isolada aplicando os processos de purificação já descritos para o composto **7**.

Esquema 40:

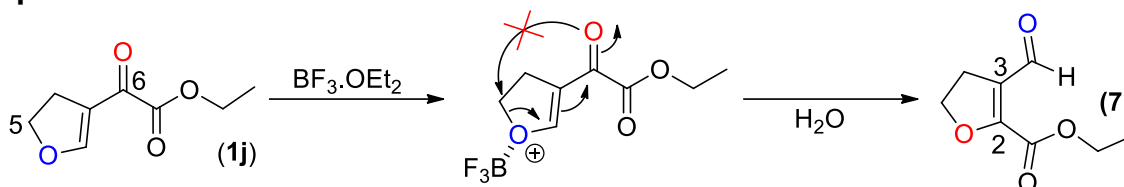


3.6.1 Mecanismo proposto para a obtenção do composto 7

Apesar do fracasso da reação utilizando como precursor a enona **1i** e não ter sido evidenciado nenhum subproduto com a cadeia do furano aberta durante as otimizações da reação para a obtenção do composto **7**, o ataque direto do oxigênio

da carbonila 6 ao carbono 5, que conduziria a formação do produto **7** (**Esquema 41**), foi desacreditado e sugerida a participação de outro reagente, uma molécula de água.

Esquema 41:

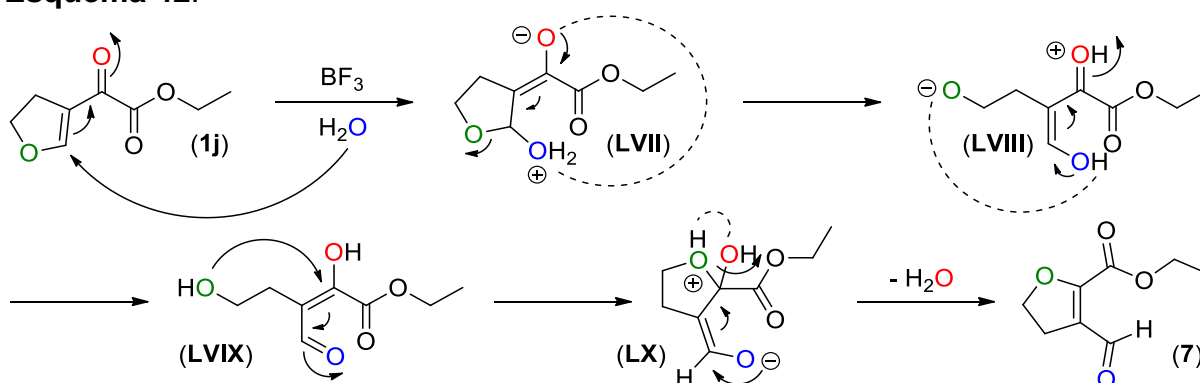


A fim de avaliar a participação de umidade na reação, o composto **1j** foi deixado em contato de uma gota de água à temperatura de 30 °C e agitação constante por cerca de 24 horas, sistema que resultou na conversão de uma parcela da enona **1j** no 1,4-dicarbonílico **7**, sugerindo uma rota mecanística plausível para a transformação (**Esquema 42**).

A reação deve ter seu início com a inserção de uma molécula de água ao carbono olefínico β -carbonílico da enona **1j**, conduzindo a formação do intermediário **LVII**, onde ocorre a migração de um hidrogênio provindo da água para a carbonila conjugada e abertura do anel do furano, que deve ser facilitada pela complexação do oxigênio com o trifluoreto de boro, gerando o intermediário **LVIII**.

No intermediário **LVIII** ocorre um novo prototropismo e formação de um sistema α,β -insaturado em **LIX**, onde ocorre o ataque nucleofílico intramolecular 5-*exo-trig* do oxigênio antes pertencente ao anel do furano ao carbono olefínico β -carbonílico,⁴⁷ formando um dihidrofurano em **LX**. Nesta etapa ocorre a restauração da carbonila do aldeído, formação da ligação dupla interna do anel e eliminação de uma molécula de água, chegando ao composto **7**.

Esquema 42:



3.6.2 Identificação do 1,4-dicarbonílico 7

Assim como nos demais compostos já apresentados, experimentos de RMN 1D e 2D foram utilizados como fonte de informações para elucidação da estrutura do 1,4-dicarbonílico. Majoritariamente diferenciado pelos sinais em região de campo baixo, o espectro de RMN ^1H do composto **7** (**Figura 22**) apresenta sinais com multiplicidades de simples interpretação e similares ao do espectro do 2-(5,6-dihidro-2*H*-furan-3-il)-2-oxoacetato de etila (**1j**).

Em 10,34 ppm é observado o hidrogênio 6 na forma de um simpleto, principal confirmação da formação do 1,4-dicarbonílico. Os hidrogênios da etoxila aparecem com multiplicidade e deslocamentos característicos para a função éster, o hidrogênio 8 desdobra na forma de um quarteto com $J = 7,1$ Hz em 4,40 ppm e hidrogênio 9 como um triploto em 1,39 ppm, com mesma constante de acoplamento.

Os sinais dos prótons que compõem a estrutura do heterociclo são observados na forma de tripletos com constante de acoplamento de 9,9 Hz em 4,60 e 3,02 ppm, respectivamente os hidrogênios 5 e 4.

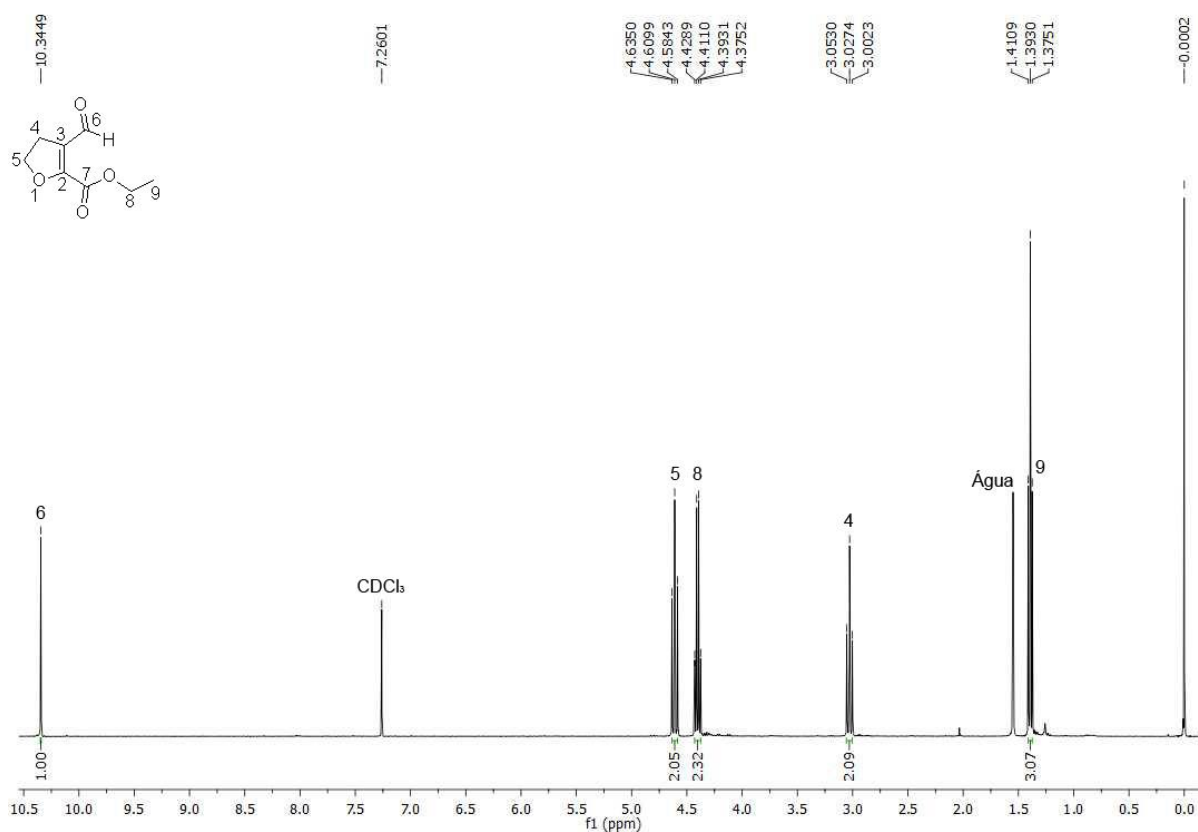


Figura 22 - Espectro de RMN ^1H do composto **7** registrado a 400 MHz em CDCl_3 .

O composto também foi confirmado pela análise do espectro de RMN ^{13}C (**Figura 23**), onde é possível observar os carbonos 6 e 7 em 188,0 e 158,6 ppm, respectivamente, regiões características de carbonilas de aldeídos e ésteres.

Em seguida são observados os carbonos olefínicos 2 e 3 em 156,9 e 124,5 ppm, respectivamente, estando o carbono 2 em campo baixo do espectro quando comparado ao carbono 3, dando indícios que o sistema de conjugação de cargas está em direção ao aldeído, sendo então o carbono 2 mais eletrofílico que o carbono 3, observado em outros compostos α,β insaturados como as cetonas **1a-j**.

Os carbonos alquílicos 5 e 8, ligados aos oxigênios, são visualizados em 71,9 e 62,5 ppm, respectivamente, e os demais carbonos alquílicos aparecem em 28,1 ppm (C4) e 14,0 ppm (C9).

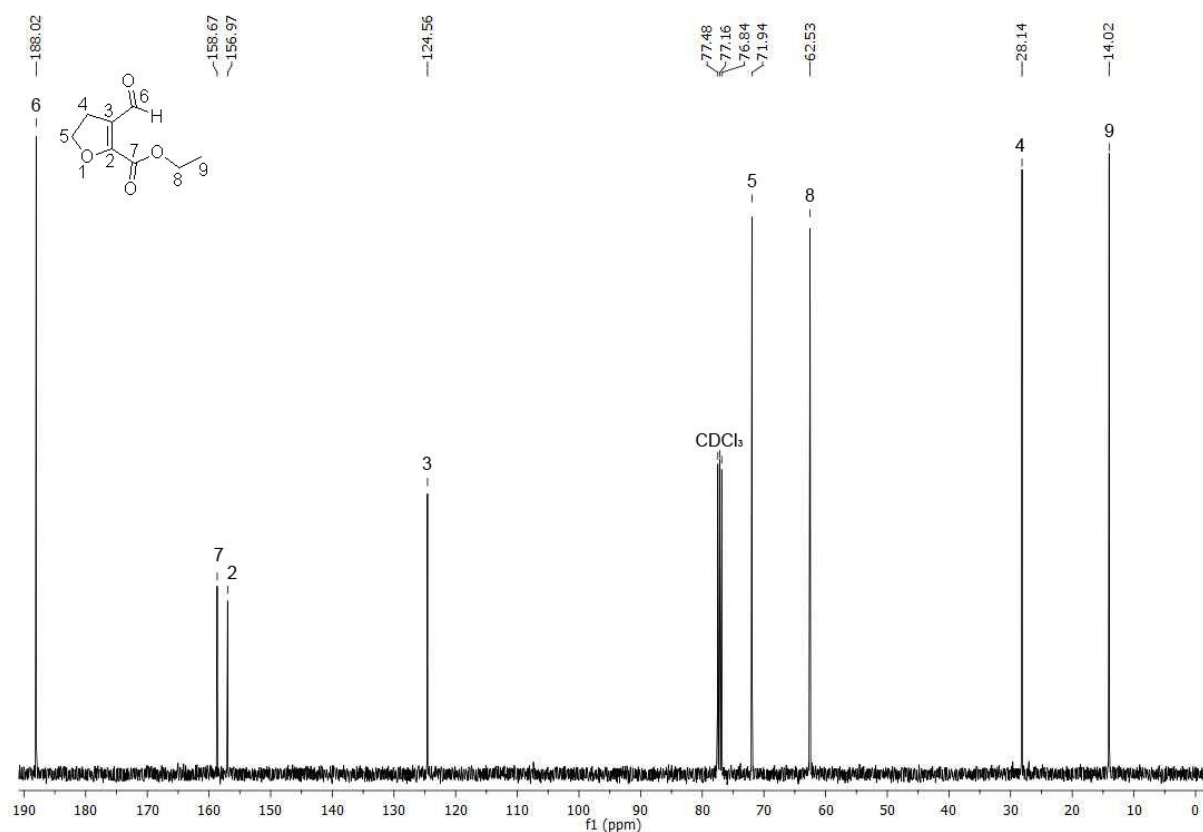


Figura 23 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **7** registrado a 100 MHz em CDCl_3 .

Os deslocamentos químicos dos carbonos e hidrogênios foram verificados através da análise do espectro bidimensional HMBC do composto **7** (**Figura 24**), contribuindo de maneira mais específica para diferenciar os carbonos 2 e 7, posicionados em deslocamentos próximos mas facilmente distinguidos pela correlação existente entre o carbono em 158,6 ppm e o quarteto do hidrogênio 8,

caracterizando este como a carbonila do éster, atribuição reafirmada pela correlação do carbono 2 (156,9 ppm) com o próton do grupamento aldeído.

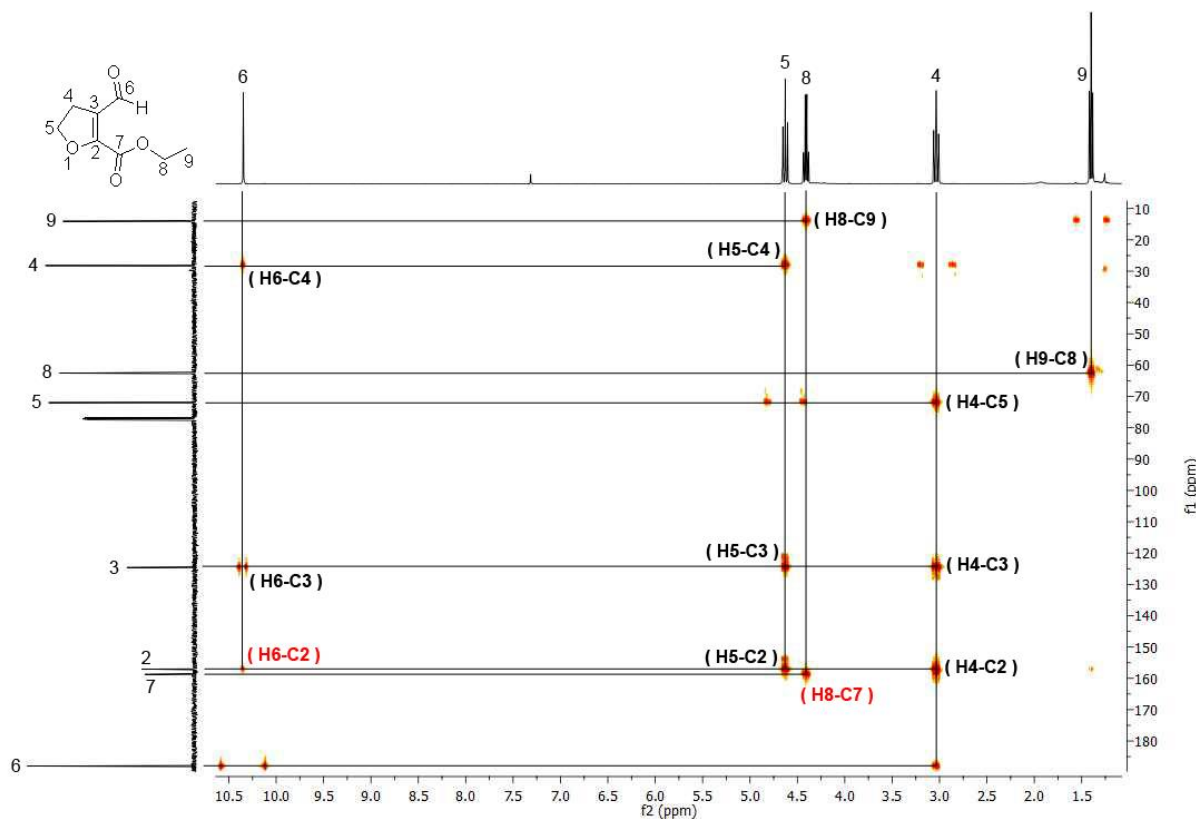
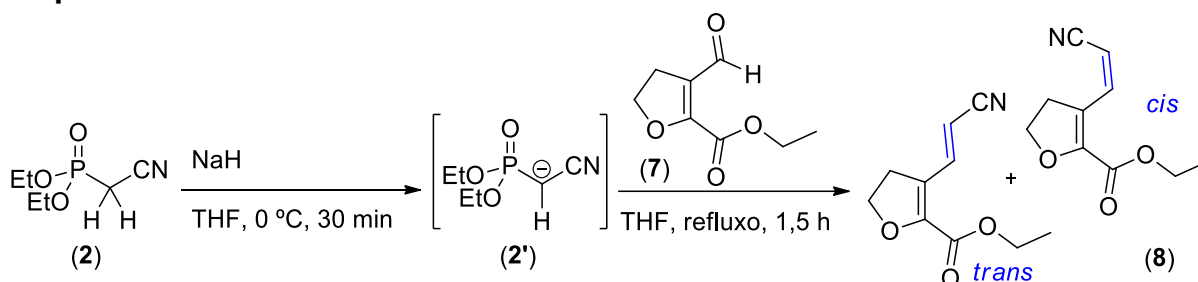


Figura 24 - Espectro de RMN 2D - HMBC do composto **7** registrado a 400 MHz em CDCl_3 .

Os espectros de ressonância magnética nuclear de duas dimensões, HSQC e COSY, e o espectro de massas, registrado no modo ionização por elétron, que contribuem para a caracterização e confirmação do composto **7**, podem ser visualizados na seção de apêndices presente nesta tese.

3.6.3 Síntese do 3-(2-cianovinil)-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etila (**8**)

Após síntese e isolamento do composto **7** foi possível, enfim, estudar a reatividade do 3-formil-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etila quando submetido a metodologia de reação de Horner-Wadsworth-Emmons (**Esquema 43**). Como esperado, o maior caráter eletrofílico da carbonila de aldeídos,⁴⁷ quando comparada a carbonila das cetonas **1a-j**, conduz a formação do 3-(2-cianovinil)-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etila (**8**) em menor tempo, entretanto, a temperatura de refluxo se manteve necessária.

Esquema 43:

O cianovinil carboxilato **8** foi isolado na forma de cera de coloração esverdeada com rendimento de 81% após coluna cromatográfica utilizando sílica gel (230–400 mesh) como fase estacionária e clorofórmio como eluente, o mesmo processo de purificação utilizado para os ciano-acrilatos de etila **3a-i**, e, assim como o composto **3i**, o 3-(2-cianovinil)-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etila (**8**) também apresenta a formação de dois isômeros, o par *cis* e *trans*, em proporção aproximada de 7:3 do isômero *trans* em relação ao *cis*.

3.6.3.1 Caracterização do cianovinil carboxilato de etila 8

A confirmação da estrutura do composto **8** foi realizada através da análise dos espectros de RMN e de massas do composto. O espectro de RMN ^1H , nos apresenta com clareza sinais referentes aos dois isômeros obtidos (**Figura 25**).

Os sinais mais desblindados do espectro são atribuídos aos hidrogênios 3, observados na forma de dupletos ($J_{\text{cis}} = 11,8 \text{ Hz}$ e $J_{\text{trans}} = 16,4 \text{ Hz}$) em deslocamento químico de 7,81 e 8,02 ppm, respectivamente. Seguindo a cadeia carbônica, também na forma de dupletos são observados os hidrogênios 2 em 5,24 e 5,18 ppm, respectivamente, com constantes de acoplamento de 11,8 Hz (*cis*) e 16,2 Hz (*trans*).

Na forma de um multipletto, por coincidir os sinais dos isômeros, são visualizados os hidrogênios 6 na região do espectro de 4,61–4,55 ppm. Os hidrogênios 7 são observados na forma de tripletos em deslocamentos de 3,43 e 2,94 ppm, respectivamente, com $J = 9,8 \text{ Hz}$ para ambos.

Os hidrogênios constituintes do grupamento éster aparecem na forma de multipletos, também por apresentar deslocamentos químicos semelhantes entre os dois isômeros, na região de 4,38–4,30 ppm os hidrogênios 9 e em 1,39–1,34 ppm os hidrogênios 10 fecham a cadeia.

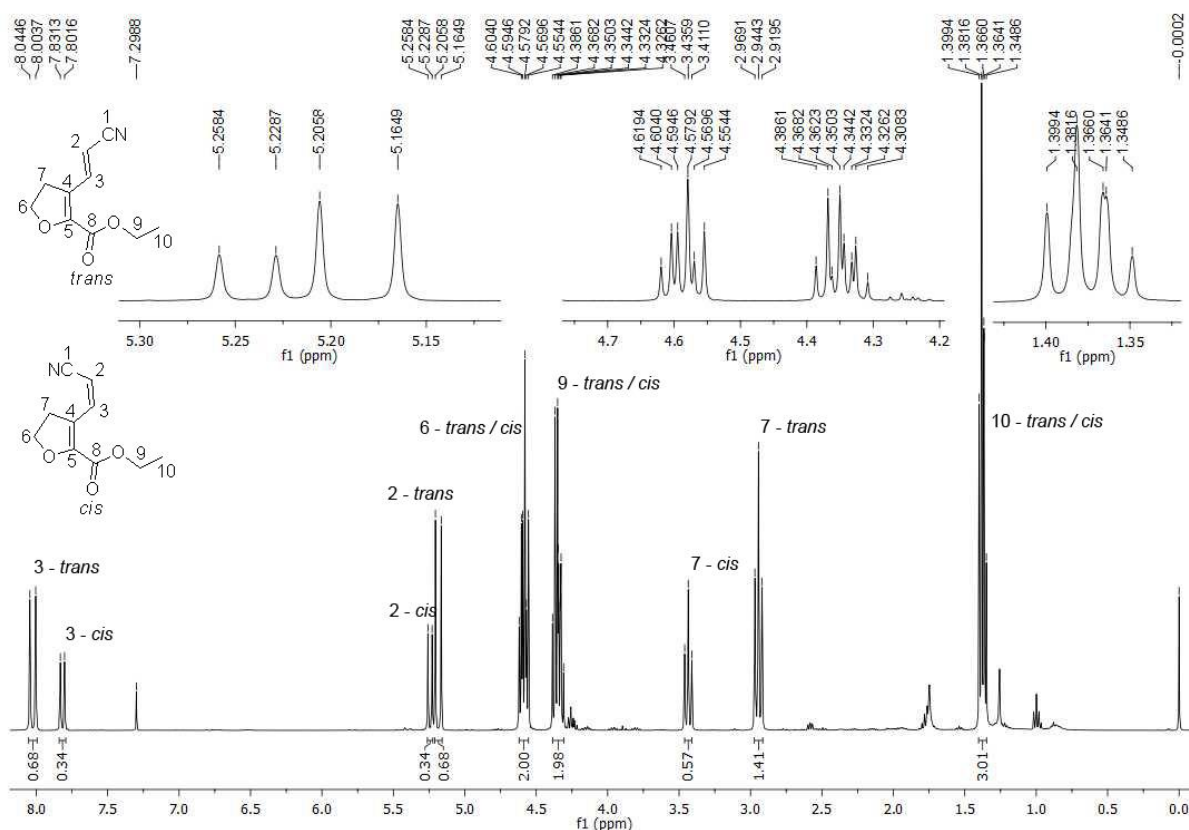


Figura 25 - Espectro de RMN ^1H do composto **8** registrado a 400 MHz em CDCl_3 .

A análise do espectro de RMN ^{13}C acrescenta informações úteis para caracterizar a estrutura do composto **8** (**Figura 26**), deixando mais clara a diferenciação entre os isômeros.

Apesar de apresentar um arranjo de átomos distinto, os deslocamentos dos picos no espectro de carbono desacoplado do composto **8** assemelha-se com o já descrito para a ciano-acrilato **3i**. O carbono **8** *cis/trans* é observado na região característica de carbonilas de ésteres, em 159,6/159,4 ppm. Os carbonos olefínicos exocíclicos **2**, **3** e **1** (nitrila) são observados com o carbono *trans* em região desblindada em relação ao *cis*, com os carbonos **3** em 142,2/140,1 ppm, os carbonos **1** em 118,4/117,8 ppm e os carbonos **2** em 96,6/94,7 ppm.

Os carbonos que compõem o heterociclo são observados com o isômero *trans* mais blindado em relação ao *cis*, os não hidrogenados, **C5** e **C4**, em 149,4/148,2 ppm e 121,8/121,2 ppm, e os hidrogenados, **C6** e **C7**, em 70,8/70,2 ppm e 30,7/30,0 ppm, nessa ordem.

Por fim, os carbonos da estrutura da etoxila são visualizados em deslocamentos químicos de 62,2/61,8 ppm para os carbonos **9** e 14,11/14,13 ppm os carbonos **10**, na ordem *trans/cis*.

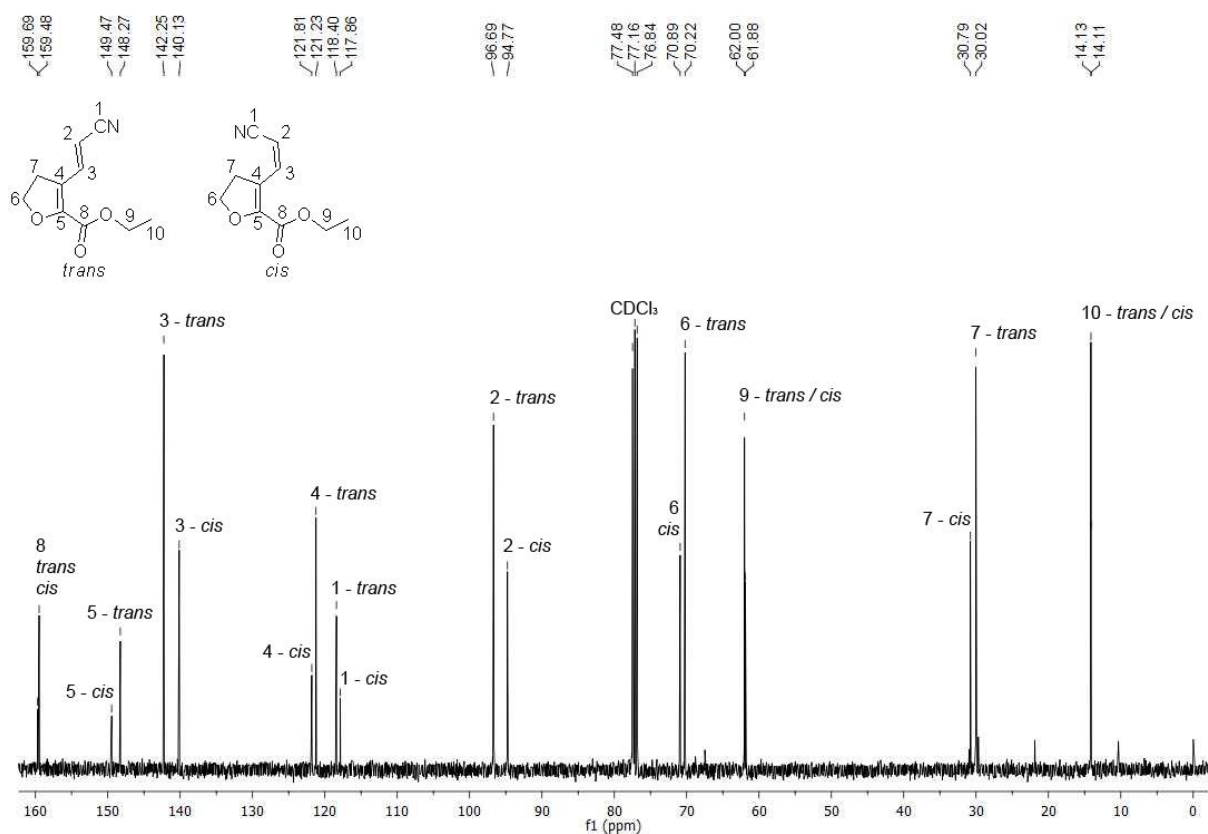


Figura 26 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **8** registrado a 100 MHz em CDCl_3 .

Os deslocamentos químicos de hidrogênios e carbonos dos isômeros do cianovinil carboxilato **8** foram assegurados através da análise do espectro bidimensional HMBC. Entre as correlações apresentadas na **Figura 27** cabe destacar a diferenciação do deslocamento dos hidrogênios 2 e 3 através do acoplamento entre o hidrogênio 3 com o carbono 7, não sendo evidenciado com o hidrogênio 2.

O carbono 4 e o carbono 1 foram atribuídos através da correlação existente entre o hidrogênio 3 e os carbonos em 118–117 ppm presente no espectro de HMBC, sendo estes atribuídos como os picos referentes a nitrila, e reafirmados pelo acoplamento dos carbonos em 121 ppm com os hidrogênios 6, identificando-os como o carbono número 4.

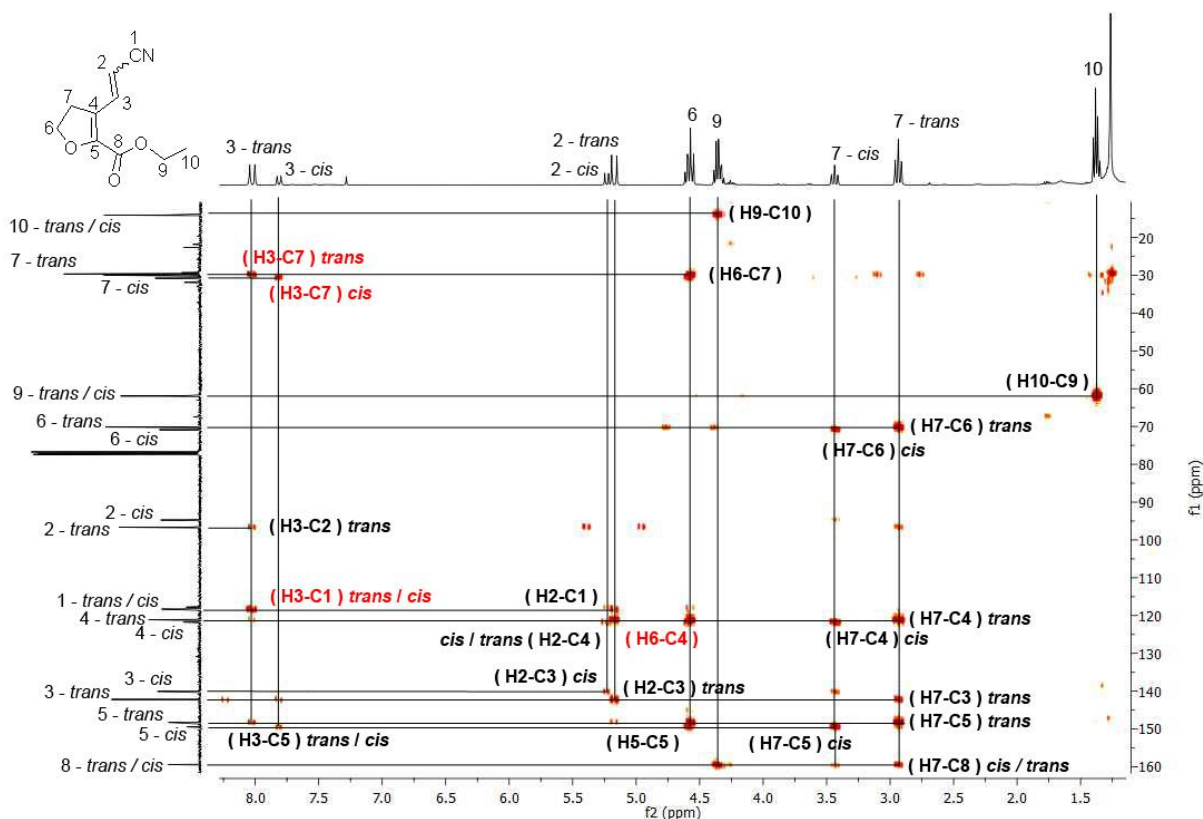


Figura 27 - Espectro de RMN 2D - HMBC do composto **8** registrado a 400 MHz em CDCl_3 .

Os deslocamentos químicos dos hidrogênios também foram confirmados pela análise do espectro de duas dimensões COSY (**Figura 28**), sendo possível observar os três sistemas *spins* isolados presentes na molécula de cada um dos isômeros, com exceção das correlações entre os hidrogênios 9 e 10 que apresentam deslocamentos similares nos dois isômeros do composto e dificultam diferenciação entre os prótons.

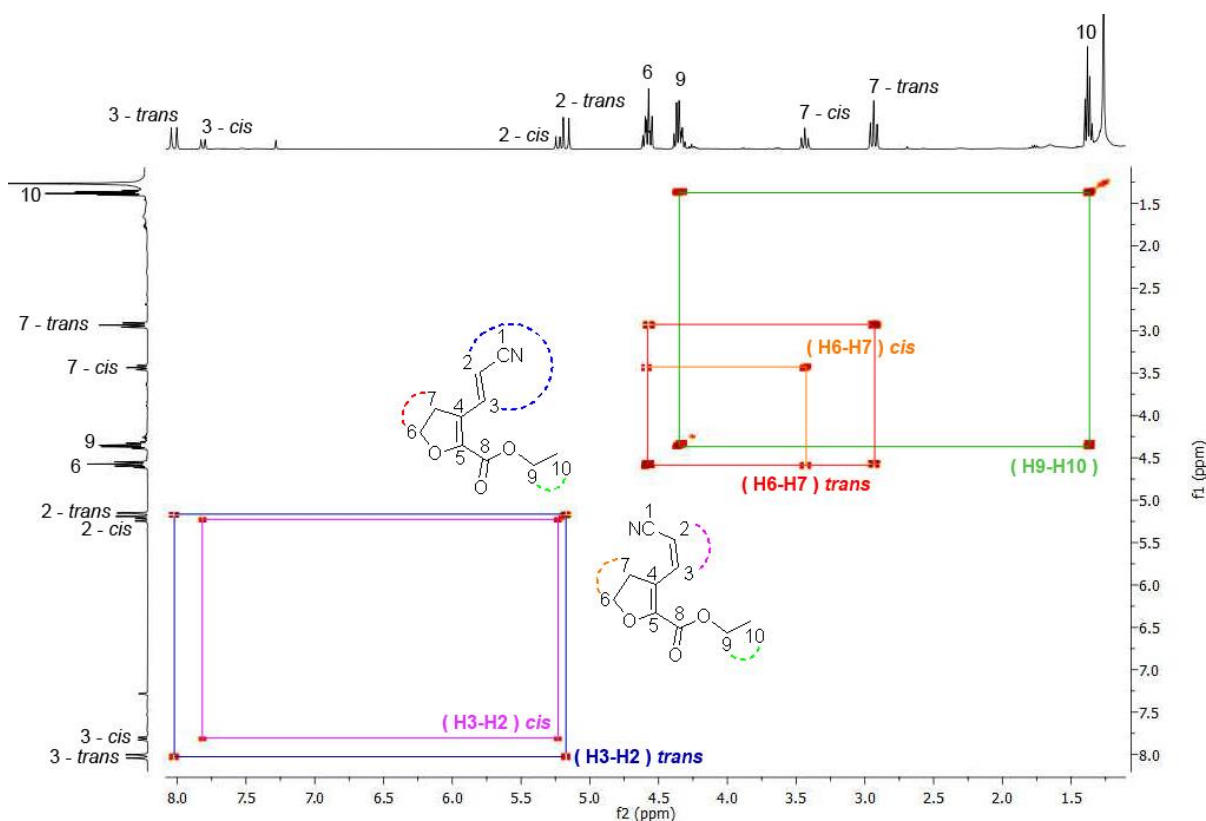


Figura 28 - Espectro de RMN 2D - COSY do composto **8** registrado a 400 MHz em CDCl_3 .

Além dos espectros de RMN 2D - HMBC e COSY foi analisado o espectro de HSQC do composto **8**, que pode ser visualizado na seção de apêndices desta tese, portando informações significativas para a determinação das estruturas e atribuição correta dos dois isômeros, bem como o espectro de massas registrado no modo ionização por elétron, que diferencia os isômeros *cis/trans* em tempos de retenção diferentes.

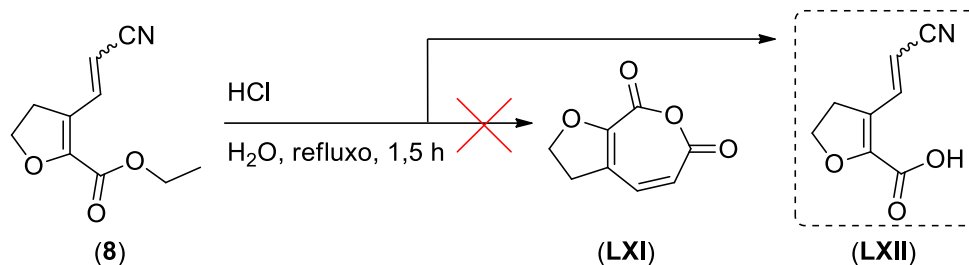
3.6.3.2 Estudo da reatividade da cianovinil carboxilato **8**

A fim de avaliar se o 3-(2-cianovinil)-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etila apresentaria reatividade semelhante aos ciano-acrilatos **3a-i** o composto **8** foi submetido as condições de reação relatadas para a autocondensação dos compostos **3a-h** e testado diante de aminas primárias, como estudado com o composto **3i**.

Quando submetido a condição de autocondensação aplicada aos compostos **3a-h**, o composto **8** reagiu de maneira diferente, não sendo evidenciada a hidrólise da nitrila que possivelmente conduziria a formação da lactona **LXI** (Esquema 44). Através da espectroscopia de RMN ^1H da mistura de reação, foi observada a ocorrência da hidrólise do grupamento éster à ácido carboxílico, formando o composto

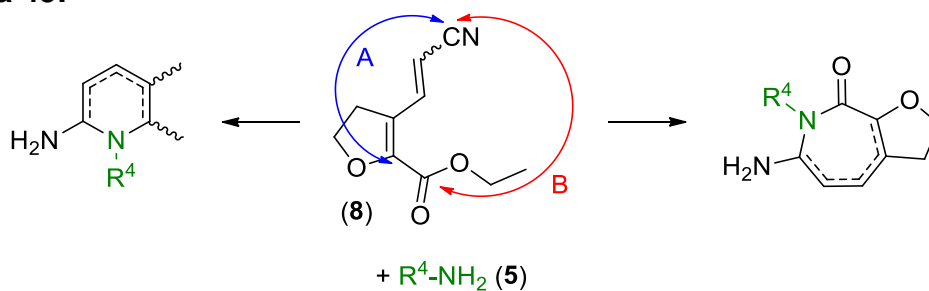
LXII com conversão do precursor pouco expressiva, sem evidências claras de reações paralelas.

Esquema 44:



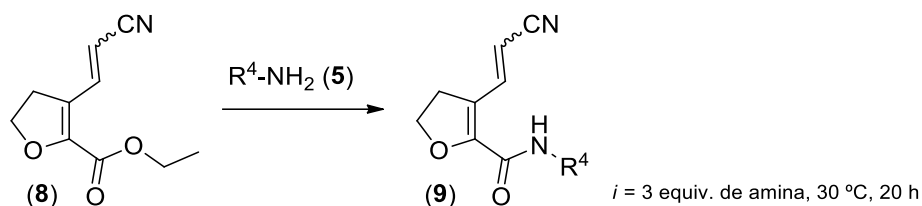
Com o precursor **8** submetido a condição de reação entre as aminas primárias e o ciano-acrilato **3i** é possível esperar a formação de dois azociclos distintos, um deles com um anel de seis membros seguindo o caminho de reação **A** (**Esquema 45**) e outro contendo um anel composto de 7 membros, um ciclo energeticamente menos favorável,⁴⁷ através do caminho de reação **B**.

Esquema 45:



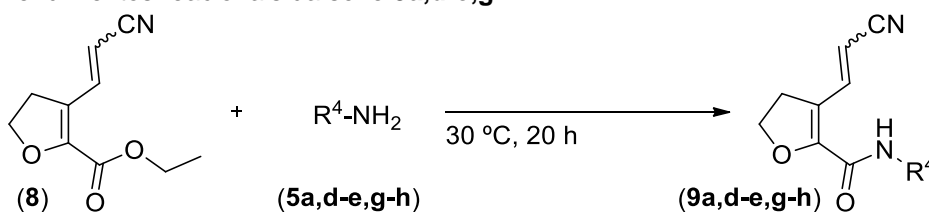
Entretanto, utilizando o mesmo método da reação entre o composto **3i** e as aminas primárias (*l*), não foi evidenciada a formação de nenhuma das moléculas pelos caminhos reacionais propostos, sendo apenas observada a ocorrência da reação de eliminação da etoxila do composto **8** e a inserção de um grupamento alquilamino, resultando como produto a obtenção de uma carboxamida (**9**) de estrutura semelhante ao precursor **8** (**Esquema 46**).

Esquema 46:



As carboxamidas (**9a,d-e,g-h**) foram obtidas através da reação entre o cianovinil carboxilato **8** e algumas aminas selecionadas entre as utilizadas na reação com o ciano-acrilato **3i** (**Tabela 8**), com a finalidade de manter um padrão comparativo. A obtenção das carboxamidas com o mesmo tempo de reação ratifica a semelhante reatividade das aminas utilizadas, não justificando o motivo de apresentarem diferentes resultados quando utilizadas na reação com o ciano-acrilato de etila **3i**.

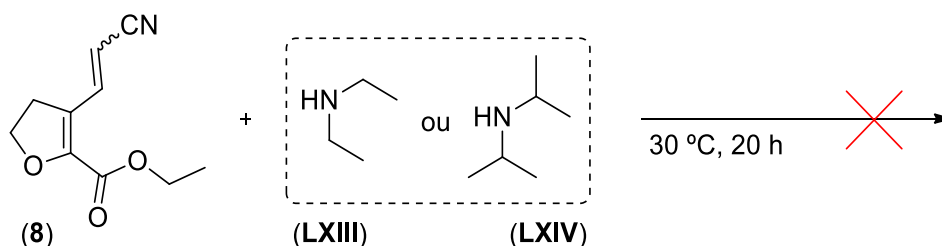
Tabela 8 - Rendimentos reacionais da série **9a,d-e,g-h**.



Reação	R ⁴	Produto	Aspecto	Rendimento (%)
1	CH ₂ CH ₂ CH ₃	9a	Cera amarela	45
2	CH ₂ CH=CH ₂	9d	Cera amarela	55
3	CH ₂ C ₆ H ₅	9e	Cera marrom	76
4	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₄ OCH ₃	9g	Cera marrom	90
5	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	9h	Cera marrom	66

O uso de aminas secundárias, como a dietilamina (**LXIII**) e a diisopropilamina (**LXIV**), **Esquema 47**, não resultou na formação da carboxamida como produto, sendo o cianovinil carboxilato **8** recuperado em quantidade quase estequiométrica, acima de 90%.

Esquema 47:



3.6.3.2.1 Identificação dos compostos 9a,d-e,g-h

Apresentando características estruturais similares as do cianovinil carboxilato precursor, o experimento de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono das carboxamidas **9a,d-e,g-h** resultaram em espectros com deslocamentos químicos próximos aos do composto **8**, apresentando como principal diferença os deslocamentos dos carbonos e hidrogênios ligados próximos ao átomo de nitrogênio do grupamento amida. Os espectros de ^1H e ^{13}C RMN do composto **9h** caracterizam de forma clara a diferença entre os compostos precursores e produtos, além do composto derivar da *sec*-butilamina (**5h**), uma das aminas não reativas na série **6a-f**.

No espectro de RMN ^1H da carboxamida **9h** (**Figura 29**) é possível visualizar o hidrogênio ligado ao nitrogênio em deslocamento de 6,23 ppm na forma de um simpleto alargado. Os hidrogênios que compõem a estrutura alquílica da amida aparecem em deslocamentos químicos característicos para a função.

Os hidrogênios 9, ligado ao carbono mais próximo ao nitrogênio, aparecem em 3,96 ppm na forma de um multiplete, por coincidir os deslocamentos do par de isômeros *cis/trans*. Seguindo a cadeia carbônica, em deslocamentos químicos na região de 1,55–1,48 e 1,18–1,15 ppm aparecem, respectivamente, os hidrogênios 10 e 12 na forma de multipletos, enquanto que os hidrogênios 11 aparecem como um tripleto com constante de acoplamento de 7,52 Hz com deslocamento de 0,92 ppm.

Os deslocamentos químicos dos demais hidrogênios da estrutura apresentam valores próximos aos já discutidos para o cianovinil carboxilato **8** (Página 62), estando sob influências eletrônicas e estéricas semelhantes.

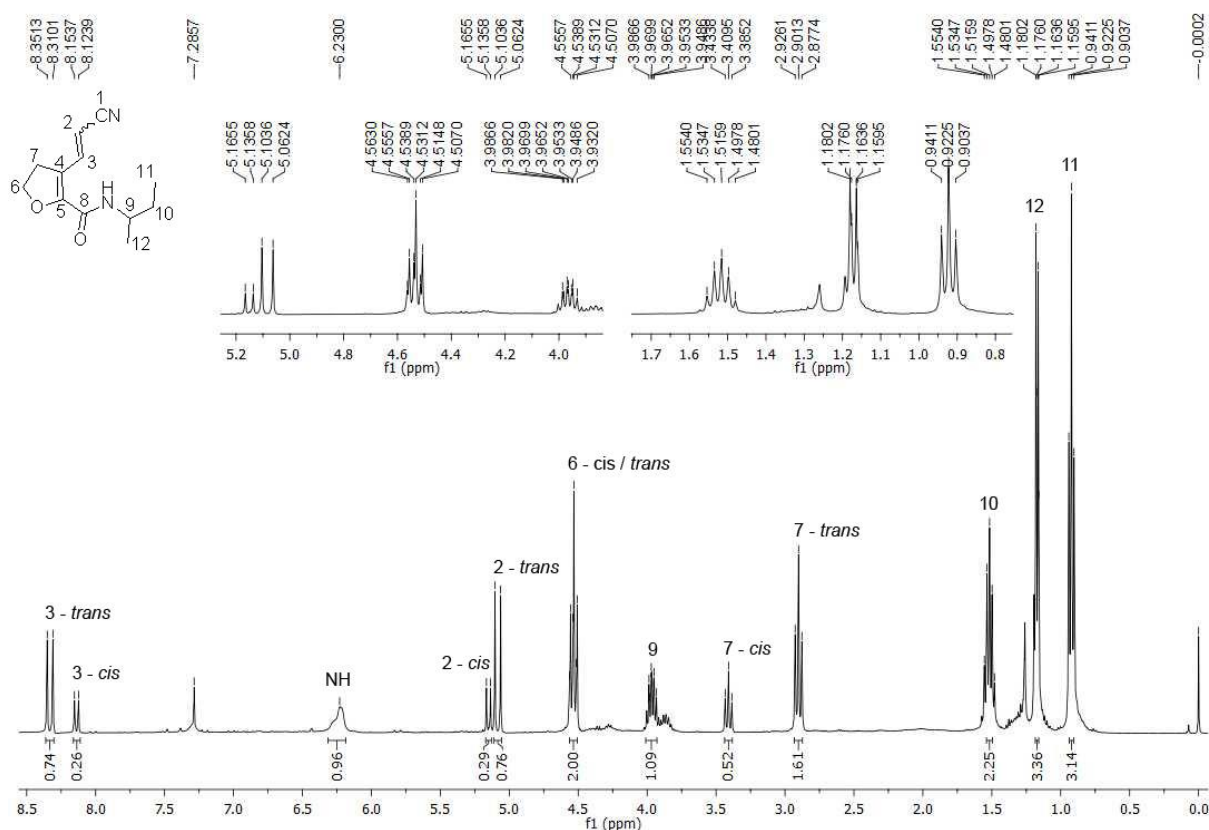


Figura 29 - Espectro de RMN ^1H do composto **9h** registrado a 400 MHz em CDCl_3 .

Da mesma maneira, os deslocamentos químicos dos carbonos no espectro do composto **9h** (**Figura 30**) assemelham-se com os apresentados no espectro de RMN ^{13}C do composto **8** (Página 63), diferenciando apenas pelos deslocamentos dos carbonos 4, 5, 8 e os carbonos da cadeia ligada ao nitrogênio da amida.

As carbonilas 8 blindam 1 ppm em relação as carbonilas do grupamento éster do composto **8**, apresentando deslocamento químico de 158,7 e 158,5 ppm para os isômeros *cis/trans*, respectivamente. Os carbonos 4 blindam 3 ppm em relação aos mesmos carbonos no espectro do composto precursor, sendo observados no espectro da amida próximos dos sinais dos carbonos 1 na região de 118 ppm, entretanto o carbono 5 desblindam em média 2 ppm, estando o isômero *cis* em 150,85 ppm e o *trans* em 149,4 ppm.

Os carbonos alquílicos que compõem a cadeia da amida aparecem em deslocamentos químicos característicos da função, com o carbono 9 em 47,4 (*cis*) e 46,5 ppm, (*trans*), o carbono 10 é visualizado na região 30 ppm, em meio aos sinais do carbono 7 e, finalizando as extremidades da cadeia, os carbonos 12 e 11 aparecem na região de 20,1 e 10,3 ppm, respectivamente.

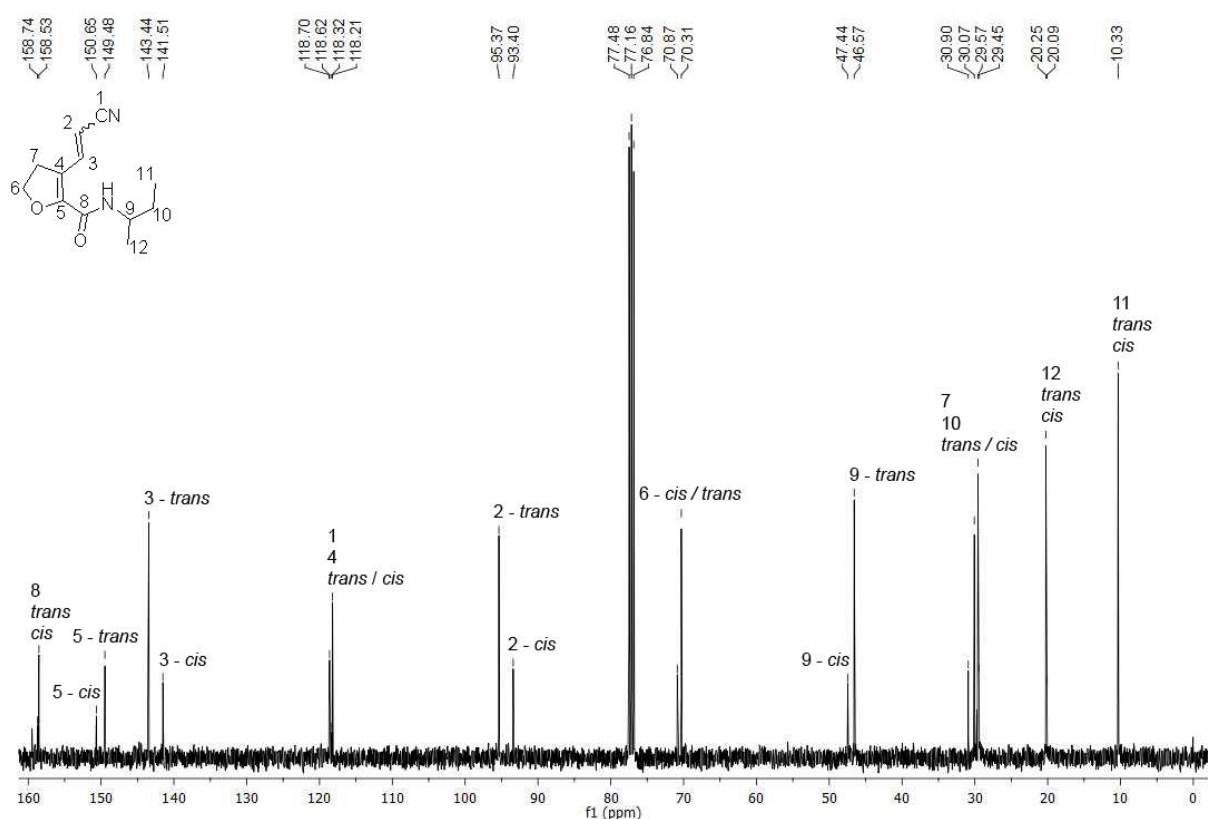
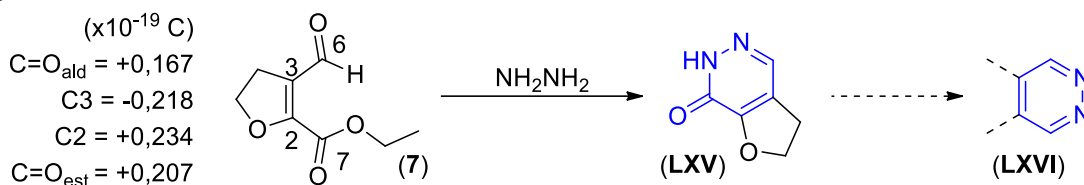


Figura 30 - Espectro de RMN ^1H do composto **9h** registrado a 400 MHz em CDCl_3 .

3.6.4 Estudo da reatividade do 3-formil-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etila (**7**)

Visto que a formação do composto **7** não havia sido evidenciada e, tampouco, elucidada, a aplicação do 1,4-dicarbonílico não poderia limitar-se somente à aplicação como precursor na reação de Horner-Wadsworth-Emmons, sendo-o submetido a algumas condições de reações envolvendo a utilização de hidrazinas como nucleófilos, a fim de realizar um breve estudo de sua reatividade.

A distribuição teórica de cargas (**Esquema 48**) evidencia três centros eletrofílicos bem acentuados situados nos carbonos 2, 6 e 7,⁴³ possibilitando a formação de alguns compostos heterocíclicos através de diferentes metodologias de reação. Entre os possíveis está a formação de dihidrofurano-piridazinonas (**LXV**), sendo o produto esperado da reação do 1,4-dicarbonílico **7** com hidrazinas e intermediário sintético para a obtenção de piridazinas (**LXVI**), composto heterocíclico aromático com número expressivo de relatos.¹²

Esquema 48:

Um dos três possíveis isômeros da classe das diazinas, piridazinas são compostos heterocíclicos aromáticos formados por seis membros, sendo quatro átomos de carbono e dois de nitrogênio em posições adjacentes no anel (1,2-diazinas). Distribuição de átomos que confere as piridazinas diferente reatividade e propriedades físico-químicas quando comparadas às pirimidinas e pirazinas.⁵⁰

Apesar de raramente serem encontradas na natureza, possível reflexo da presença de um grupamento hidrazina na estrutura do heterociclo,⁵¹ um número expressivo de publicações relata a síntese, caracterização e atividade de piridazinas e derivados devido a gama de aplicações biológicas vinculadas a esses compostos, abrangendo desde a área da farmacologia à agroindústria,¹² entre tantas estão as substâncias apresentadas na **Figura 31**, azelastina (**LXVII**), um anti-histamínico de segunda geração,⁵¹ pipofezina (**LXVIII**), utilizada no tratamento da depressão,⁵² e o pesticida credazina (**LXIX**).⁵³

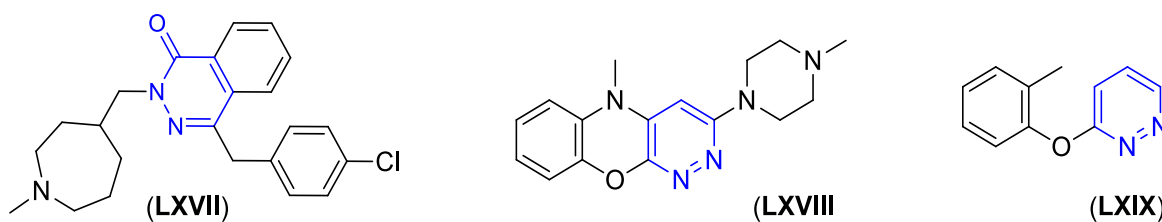


Figura 31 - Substâncias com atividade biológica contendo o núcleo piridazínico.

⁵⁰ Tišler, M.; Stanovnik, B. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1968**, 9, 211.

⁵¹ Horak, F.; Zieglmayer, U. P. *Expert Rev. Clin. Immunol.* **2009**, 5, 659.

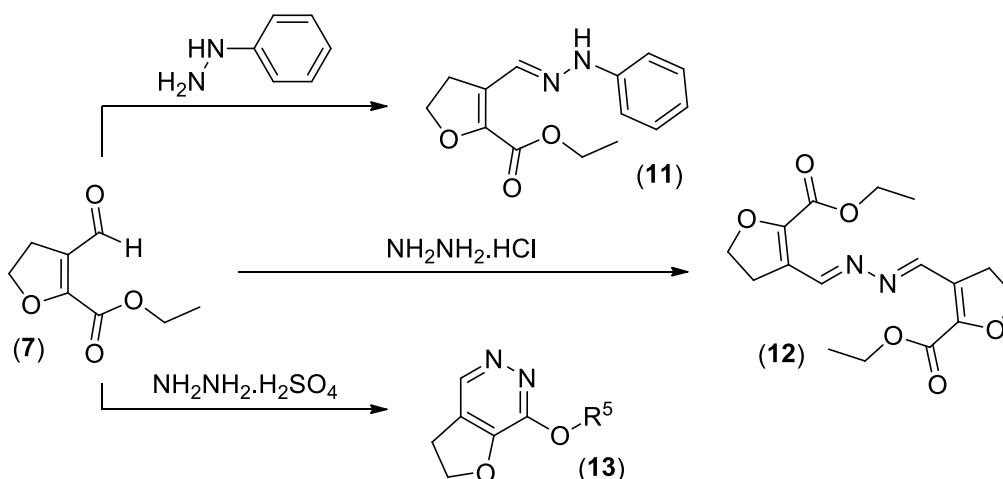
⁵² Aleeva, G. N.; Molodavkin, G. M.; Voronina, T. A. *Bull. Exp. Biol. Med.* **2009**, 148, 65.

⁵³ Liu, B.; Zhu, F.; Huang, Y.; Wang, Y.; Yu, F.; Fan, B.; Yao, J. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, 58, 2673.

O escopo de aplicações biológicas ao qual esses compostos se vinculam desencadeou um aumento recente nas pesquisas para obtenção de novas piridazinas e piridazinonas polissubstituídas ou fundidas a outros ciclos, como benzenos, tiofenos, pirazóis, triazinas, furanos, entre outros, através de metodologias de síntese bem estudadas ou sem precedentes.⁵⁴

Classicamente, e frequentemente, núcleos piridazínicos são sintetizados utilizando como precursores compostos 1,4-dicarbonílicos em reações de ciclocondensação utilizando hidrazinas simples ou substituídas,⁵⁰ contudo, quando o dicarbonílico **7** reage com hidrazinas na forma de sais (cloridrato e sulfato) ou com hidrazinas não estabilizadas por outros compostos (fenilhidrazina) conduz a formação de três compostos distintos, sendo apenas com o uso de sulfato de hidrazina possível a síntese da 1,2-diazina (**Esquema 49**).

Esquema 49:



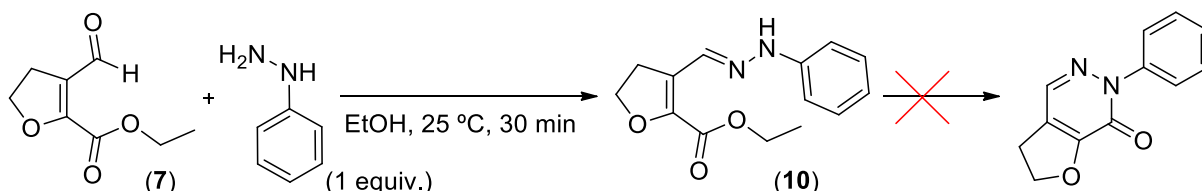
Por considerar as principais condições de reações de ciclização entre aldeídos α,β -insaturados e hidrazinas ideais para a formação da 1,2-diazina,⁵⁵ o primeiro teste da reação entre o composto **7** e fenilhidrazina foi realizado utilizando etanol como solvente a temperatura de 25 °C (**Esquema 50**). A reação conduziu a formação de

⁵⁴ (a) Deeb, A.; El-Mariah, F.; El-Mawgoud, A. *Eur. Chem. Bull.* **2015**, 4(2), 80. (b) Soliman, F. M. A.; Dawoud, N. T. A.; Abdel-Ghaffar, N. F.; El-Guindy, M. I.; Naguib, H. *Amer. Chem. Sci. J.* **2016**, 13, 1. (c) Tiratsuyana, S. G.; Hovhannisyana, A. A.; Karapetyanb, A. V.; Gomktsyanb, T. A.; Yengoyan, A. P. *Russ. J. Plant Physiol.* **2016**, 63(5), 656. (d) Wang, G.; Wan, J.; Hu, Y.; Wu, X.; Prhavic, M.; Dyatkina, N.; Rajwanshi, V. K.; Smith, D. B.; Jekle, A.; Kinkade, A.; Symons, J. A.; Jin, Z.; Deval, J.; Zhang, Q.; Tam, Y.; Chanda, S.; Blatt, L.; Beigelman, L. *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 4611. (e) Giustiniano, M.; Mercalli, V.; Amato, J.; Novellino, E.; Tron, G. C. *Org. Lett.* **2015**, 17, 3964.

⁵⁵ Schmidt, A.; Dreger, A. *Curr. Org. Chem.* **2011**, 15, 1423.

uma derivado de hidrazona sem sinais de ciclização (**10**), sendo o composto isolado após extração líquido-líquido, utilizando clorofórmio e solução 1 mol/L de carbonato de sódio, com aspecto ceroso de coloração marrom com rendimento de 48%, em tempo de reação de 30 minutos, monitorado por cromatografia em camada delgada.

Esquema 50:



A identificação e confirmação da hidrazona como produto da reação foi realizada através da análise dos espectros de espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono, utilizando como referência, e comparação, os espectros do 1,4-dicarbonílico **7** (Página 59).

O espectro de RMN ^1H da hidrazona **10** (**Figura 32**) apresenta o mesmo padrão de sinais do composto precursor com a adição do simpleto alargado em 7,78 ppm, atribuído ao hidrogênio ligado diretamente ao nitrogênio mais próximo à fenila, e dos sinais referentes aos hidrogênios presentes no anel benzênico, sendo estes observados entre 7,26–6,84 ppm como um multipletto, um dupletto ($J = 7,3$ Hz) e um triplete ($J = 7,6$ Hz).

Em deslocamento químico de 8,26 ppm aparece o hidrogênio 6, na forma de um simpleto, cerca de 2 ppm mais blindado em relação ao mesmo hidrogênio no espectro do aldeído precursor.

Os demais hidrogênios da estrutura da hidrazona não sofrem alterações significativas no deslocamento químico após a transformação do grupamento aldeído. Os hidrogênios 5 e 4, presentes na estrutura do furano, são observados na forma de tripletos em 4,48 e 3,18 ppm, com constante de acoplamento de 9,8 e 9,4 Hz, respectivamente. Os hidrogênios 8 e 9 desdobram nas formas de quarteto e triplete respectivamente em 4,33 e 1,37 ppm com $J = 7,1$ Hz, sendo deslocamentos, multiplicidades e constantes de acoplamentos padrões para etilas ligadas ao oxigênio de grupos éster.

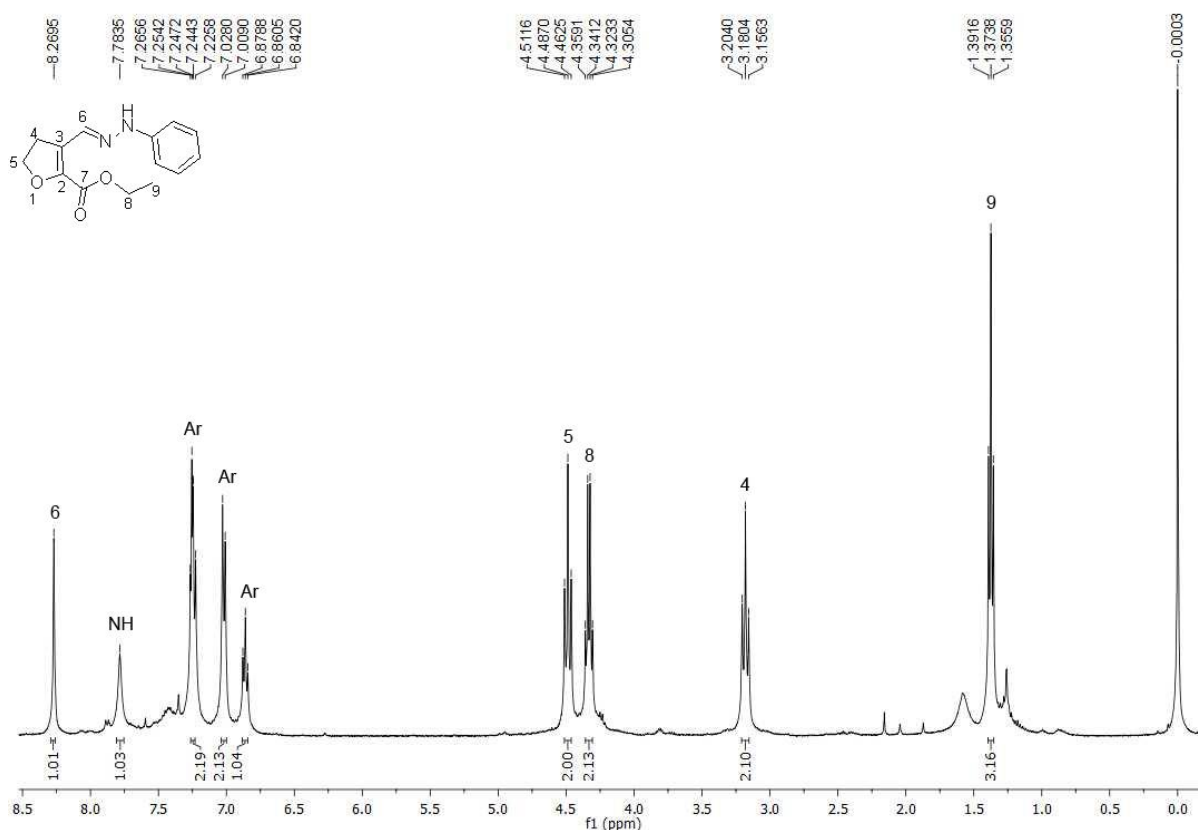


Figura 32 - Espectro de RMN ^1H do composto **10** registrado a 400 MHz em CDCl_3 .

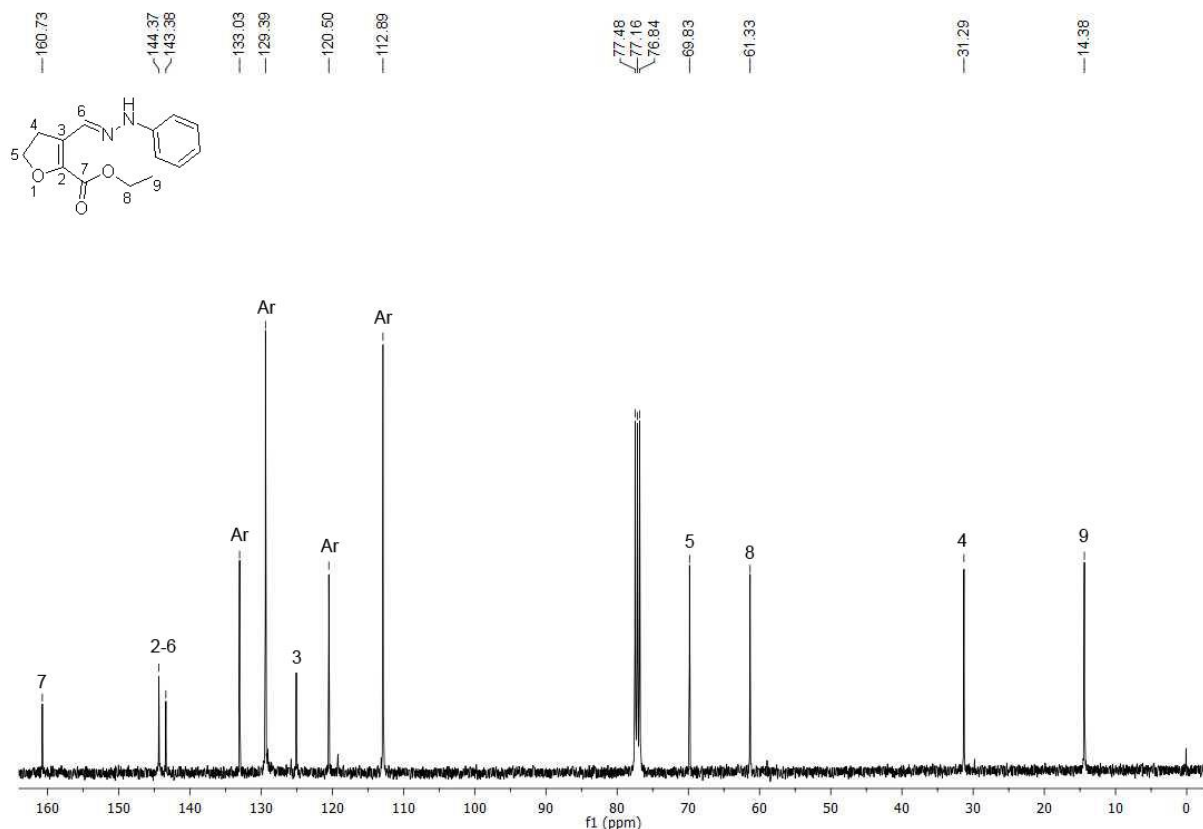
O espectro de carbono desacoplado do composto **10** (**Figura 33**) apresenta evidências mais claras da formação da hidrazona à partir do aldeído **7**, principalmente pelo desaparecimento do sinal referente a carbonila do aldeído.

Os sinais dos carbonos presentes na fenila são observados em deslocamentos químicos característicos para o grupamento, em 133,0 ppm o carbono não hidrogenado ligado ao nitrogênio e em 129,3, 120,5 e 112,8 ppm, os carbonos *meta*, *para* e *orto* ao substituinte, respectivamente.

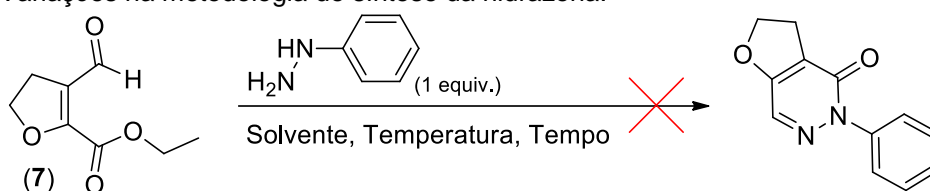
Os sinais dos carbonos 2 e 6 aparecem em deslocamentos próximos, em 144,3 e 143,3 ppm, respectivamente. Em comparação com o espectro do aldeído precursor o carbono 2 aparece cerca de 10 ppm mais blindado, enquanto que o carbono 6, numerado como a carbonila do aldeído no composto **7**, blinda cerca de 40 pmm.

Sem sofrer grandes alterações no deslocamento, os carbonos 7 e 3 são observados na mesma região do espectro do 1,4-dicarbonílico, o sinal mais desblindado do espectro da hidrazona, em 160,7 ppm, é atribuído como a carbonila do grupamento éster, enquanto que o carbono 3 pode ser observado em 125,0 ppm, em meio aos sinais referentes ao anel benzênico.

Os carbonos hidrogenados que fazem parte da estrutura do furano são observados em deslocamentos característicos, os carbonos mais desblindados entre os quatro, C5 e C8, aparecem respectivamente em 69,8 e 61,3 ppm, já os carbonos 4 e 9 são observados em 31,2 e 14,3 ppm, respectivamente.



Algumas alterações na metodologia de reação, apresentadas na **Tabela 9**, foram promovidas a fim de obter-se a furano-piridazinona, como aumento do tempo, da temperatura e a troca do solvente, entretanto, nenhum resultado satisfatório foi obtido através das modificações, não sendo observada ocorrência de ciclização da hidrazona.

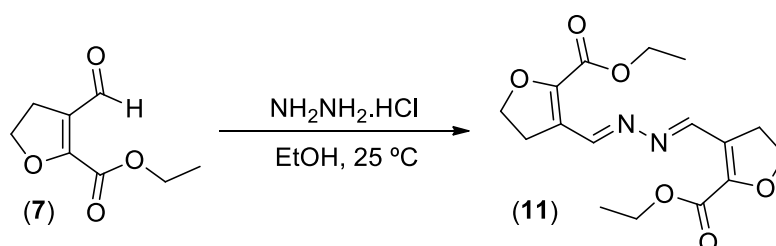
Tabela 9 - Variações na metodologia de síntese da hidrazona.

Reação	Solvente	Tempo (h)	Temperatura (°C)
1	CH ₃ CH ₂ OH	24	25–Refluxo
2	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OH	24	Refluxo
3	CH ₃ CN	24	Refluxo

A utilização de cloridrato de hidrazina como fonte do composto dinucleofílico, nas condições de reação em que foi obtida a hidrazona **10**, também não conduziu a obtenção da furano-piridazinona, sendo observada a formação do composto simétrico **11**, devido a reação da hidrazina com duas moléculas do composto **7**, mesmo com estequiometria reacional de 1:1 (**Esquema 51**).

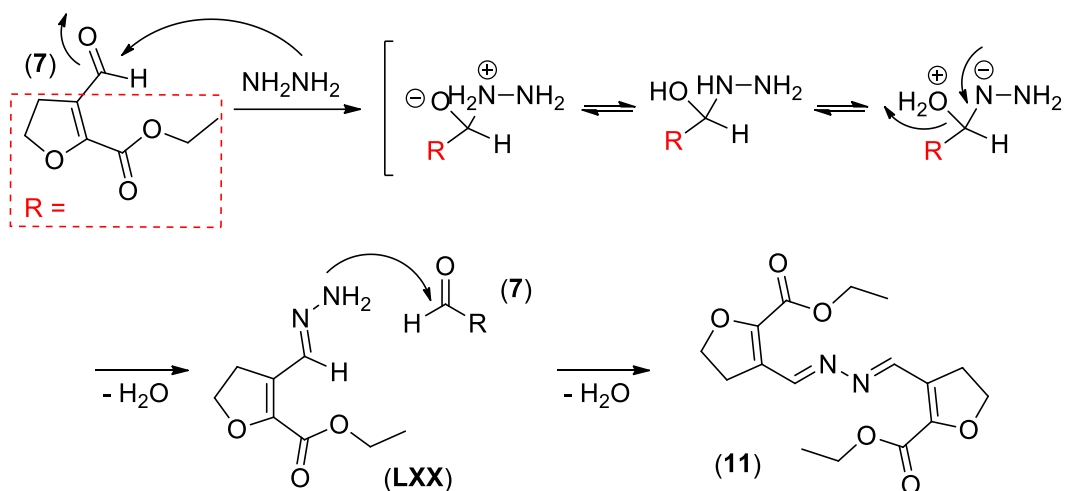
Com tempo de reação efetivo para a transformação de 30 minutos e sem a necessidade de fornecer energia ao sistema ou adicionar outros compostos, como uma base, o dímero foi obtido na forma de cera de coloração avermelhada, após extração utilizando clorofórmio e solução 1 mol/L de carbonato de sódio, com rendimento de 70%.

Esquema 51:



O mecanismo para a síntese do composto **11** (**Esquema 52**) tem início com a inserção de uma molécula de hidrazina à carbonila do grupamento aldeído, levando a eliminação de uma molécula de água e gerando um composto intermediário contendo um grupamento hidrazona (**LXX**). A molécula de aldeído ainda presente no meio de reação sofre um ataque nucleofílico do composto formado *in situ*, levando a eliminação de outra molécula de água e a formação do composto **11**.

Esquema 52:



A identificação da formação do dímero como produto da reação foi realizada através de experimentos de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , bem como com a utilização de espectrometria de massas acoplada a cromatografia gasosa.

Os hidrogênios do espectro de RMN ^1H do composto **11** (Figura 34) apresentam padrão espectral com as mesmas multicplidades, contudo em diferentes deslocamentos químicos quando comparados ao espectro do material precursor **7** (Página 58).

O deslocamento do hidrogênio imínico é a maior evidência de ocorrência da transformação, apresentando seu sinal 1,4 ppm mais blindado em relação ao deslocamento do próton na mesma posição do precursor, observado na forma de um simpleto em 8,94 ppm.

Os hidrogênios alquílicos aparecem com o padrão de sinais apresentado no espectro do composto inicial em deslocamentos químicos próximos. Os hidrogênios 4 e 5, componentes do anel do furano, aparecem na forma de dois tripletos, com constante de acoplamento de 9,9 Hz, em deslocamentos químicos de 4,56 e 3,17 ppm, respectivamente, enquanto os hidrogênios presentes no grupamento éster são observados na forma de um quarteto em 3,35 ppm (H8) e de um triplete em 1,37 ppm (H9), ambos com constante de acoplamento de 7,1 Hz.

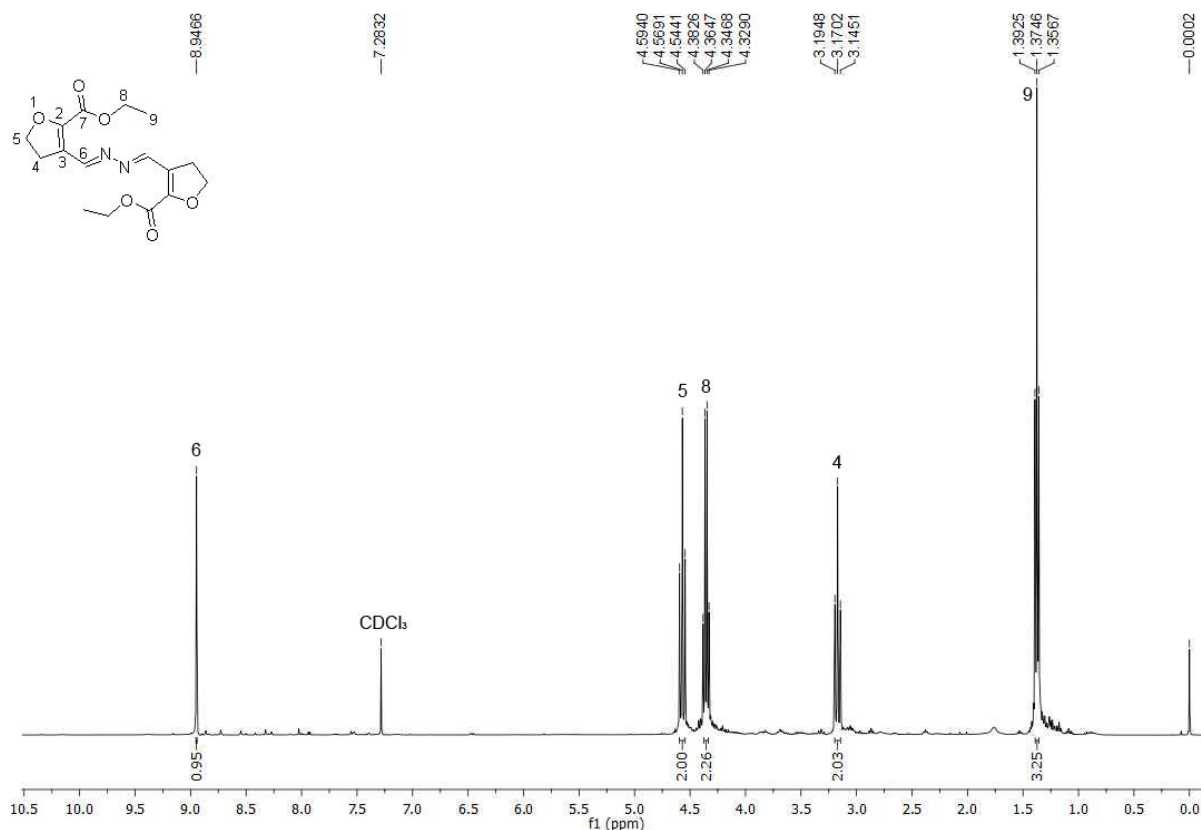


Figura 34 - Espectro de RMN ^1H do composto **11** registrado a 400 MHz em CDCl_3 .

O espectro de RMN ^{13}C do composto **11** (**Figura 35**) apresenta o mesmo padrão de sinais observado no espectro do aldeído precursor (Página 60), tendo como diferença relevante o deslocamento do carbono imínico (C6), observado na região de 188 ppm no espectro do composto **7** e em 156,0 ppm no espectro da hidrazina **11**.

O carbono 7 aparece em deslocamento químico característico de carbonilas de ésteres, em 159,7 ppm, bem como os carbonos alquílicos do grupamento, 61,8 ppm (C8) e 14,2 ppm (C9).

Os carbonos que compõem a estrutura cíclica do furano são observados em deslocamentos químicos similares do material de partida, em região de campo baixo são observados os carbonos olefínicos 2 e 3, em 149,9 e 122,6 ppm respectivamente, e em campo alto os carbonos alquílicos pertencentes ao ciclo, 70,8 ppm (C5) e 30,5 ppm (C4).

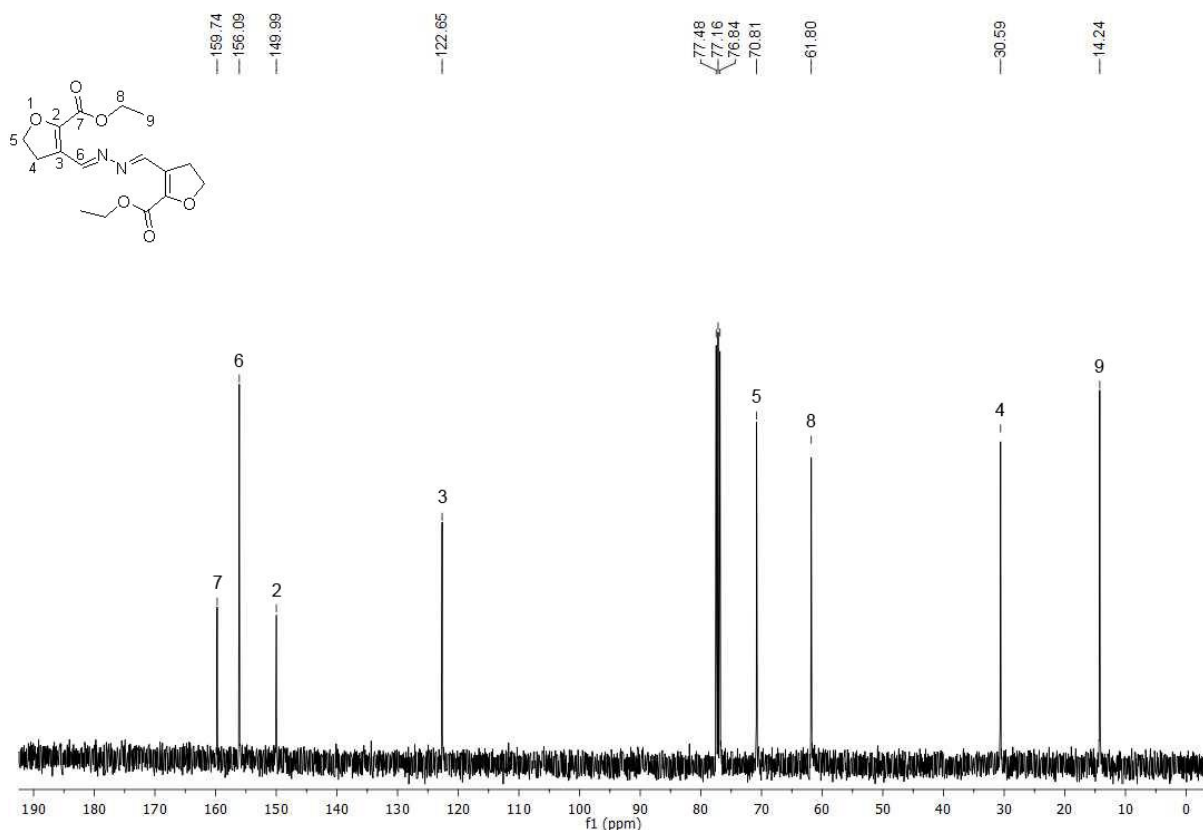


Figura 35 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **11** registrado a 100 MHz em CDCl_3 .

A espectrometria de massas acoplada a cromatografia gasosa forneceu informações determinantes acerca da estrutura do composto, confirmando assim a obtenção do dímero nitrogenado. No espectro de massas do composto **11**, registrado no modo ionização por elétron (**Figura 36**), é possível observar, de maneira bem evidente, o íon molecular (M^+) correspondente à massa molecular do composto e o pico base (**PB**) referente ao rompimento da ligação entre o carbono carbonílico e o anel do furano de apenas um grupamento éster.

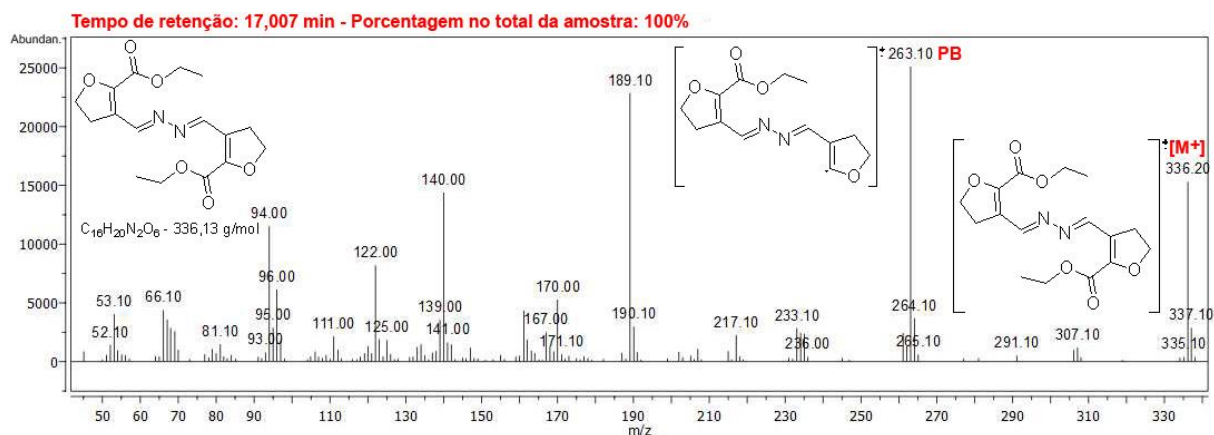
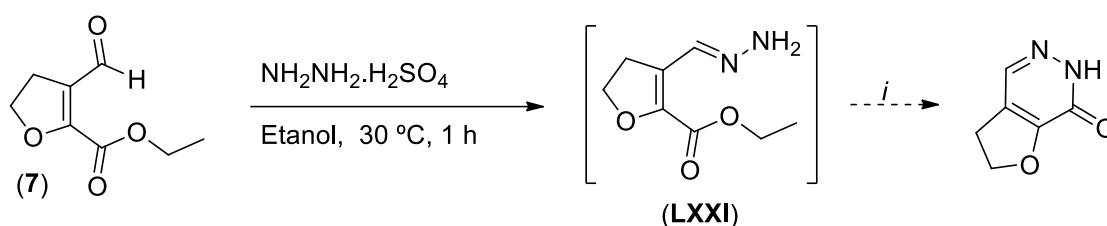


Figura 36 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **11**.

Com tempo de reação relativamente curto e a transformação ocorrendo a temperatura ambiente, a única mudança promovida na metodologia de reação, ainda utilizando cloridrato de hidrazina, foi a realização da reação à baixa temperatura, com o sistema mantido a $-7\text{ }^{\circ}\text{C}$ em banho de gelo, álcool etílico e cloreto de sódio, por uma hora, condição que impediu a ocorrência de reações, sendo o composto 1,4-dicarbonílico recuperado sem perda de massa relevante.

Como recurso final para a obtenção da 1,2-diazina, sulfato de hidrazina foi utilizado como fonte do nucleófilo nitrogenado, conduzindo a resultados diferentes dos encontrados anteriormente (**Esquema 53**). No espectro de RMN ^1H da mistura de reação foi observado, além do consumo total do aldeído, a formação de uma molécula contendo o grupamento hidrazona (**LXXI**), sem evidências de ciclização ou formação do dímero anteriormente obtido. Foram realizadas mudanças nas condições de reação, como o aumento da temperatura e alteração do solvente empregado (*i*), visando obter a piridazinona.

Esquema 53:



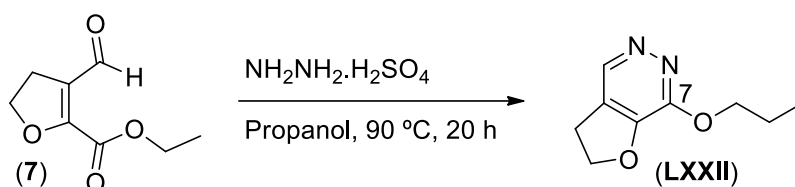
A primeira alteração realizada foi a aumento do tempo de reação a 20 horas, mantendo o álcool etílico como solvente e a temperatura de $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, onde novamente foi constatada, por espectroscopia de RMN ^1H , a formação da hidrazona (**LXXI**) derivada do composto **7**. A presença da hidrazona foi identificada, na amostra bruta, juntamente com outros compostos, os quais não foram identificados.

Com a temperatura do sistema elevada à temperatura de refluxo do etanol foi observada a formação da hidrazona e evidências de ocorrência da ciclização, contudo, o espectro de RMN ^1H apresentava sinais não pertencentes ao precursor ou a furano-piridazinona, sinais referentes a um grupamento etoxila, não esperado para o produto e em deslocamento químico diferente do apresentado no espectro do 1,4-dicarbonílico **7**.

Acreditando que fornecendo maior energia ao sistema favoreceria a formação da furano-piridazinona, o solvente da reação foi alterado para propanol possibilitando a reação com temperaturas superiores e minimizando a eventual interferência de sinais entre os grupos etoxila presentes no sistema.

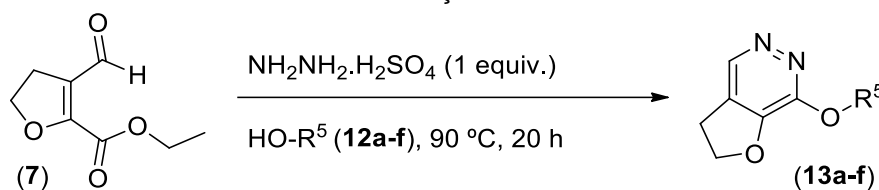
A alteração do solvente simplificou a análise do espectro de RMN ^1H do produto e com o aumento da temperatura à 90 °C, como apresentado no **Esquema 54**, foi identificado como produto da reação a furano-piridazina (**LXXII**) substituída com um grupamento propóxi na posição 7 do biciclo, de maneira inesperada e direta sem sinais da formação de uma furano-piridazinona, possível intermediário para a transformação.

Esquema 54:



Com a certeza da ciclização e inserção de uma molécula de propanol à estrutura do heterociclo, o tempo necessário para a reação foi monitorado por espectroscopia de RMN ^1H e, inicialmente fixado de maneira aleatória, o tempo de 20 horas foi dado como o suficiente para completar a reação, visto que em 5 e 15 horas ainda estavam presentes sinais de um composto contendo um substituinte etoxila, enquanto que em tempos de reação superiores à 24 horas não foi evidenciada diferenças significativas, tanto espectroscópicas como em valores de rendimentos, calculados após isolamento.

De posse das condições necessárias para mediar a reação foi possível estudar o sistema com a utilização de álcoois com diferentes cadeias carbônicas, com a finalidade de realizar a síntese de uma série de dihidrofurano-piridazinas alcóxi-substituídas, como reportado na **Tabela 10**.

Tabela 10 - Álcoois testados e rendimentos de reação da série **13a-f**.

Reação	Álcool	Produto	Aspecto	Rendimento (%)
1	HOCH ₃	-	-	-
2	HOCH ₂ CH ₃	-	-	-
3	HOCH ₂ CH ₂ CH ₃	13a	Cera amarela	60
4	HOCH(CH ₃) ₂	13b	Cera amarela	33
5	HOCH ₂ CH=CH ₂	-	-	-
6	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	13c	Óleo amarelo	70
7	HOCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	13d	Óleo amarelo	53
8	HOC(CH ₃) ₃	-	-	-
9	HOCH ₂ CH(CH ₃) ₂	13e	Cera amarela	56
10	HOCH ₂ C ₆ H ₅	13f	Óleo amarelo	55

Utilizando álcoois de cadeias carbônicas de até dois carbonos não foi possível a identificação da piridazina como único produto da reação, possivelmente em função da temperatura a qual a reação de ciclização necessita, superior aos pontos de ebulição de metanol e etanol, não sendo também obtida utilizando *tert*-butanol como solvente, devido a prováveis efeitos estéricos. Com álcool alílico, que apresenta cadeia carbônica olefínica, não foi possível a identificação dos compostos formados, devido a possíveis reações paralelas envolvendo a dupla ligação do álcool.

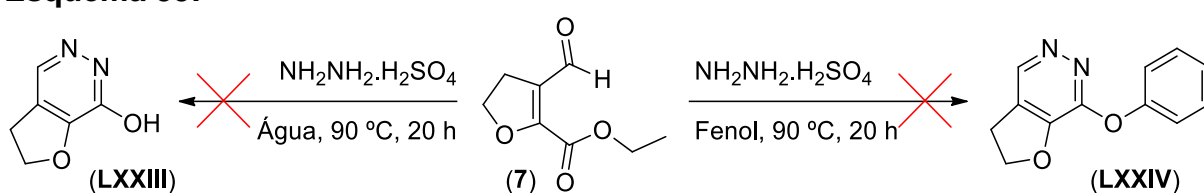
O uso dos demais álcoois listados na **Tabela 10** conduziu a formação de seis diferentes piridazinas (**13a-f**), com rendimentos entre 33–70%, sendo o menor deles com 2-propanol, com acentuado efeito estérico, e o maior utilizando *n*-butanol, um álcool de cadeia linear. Os produtos derivados dos quatro álcoois restantes foram obtidos com rendimentos médios de 56%, mesmo utilizando 2-butanol que apresenta efeito estérico similar ao 2-propanol.

As dihidrofurano-piridazinas foram isoladas na forma de ceras amareladas e óleos de coloração marrom após duas etapas de purificação, sendo a primeira extração líquido-líquido utilizando acetato de etila e solução 1 mol/L de carbonato de sódio para remoção de traços ácidos, seguida de cromatografia em coluna para remoção do álcool residual, utilizando sílica gel (230–400 mesh) como fase

estacionária e como eluentes clorofórmio, até eluição completa do álcool, e acetato de etila.

A mesma condição de reação utilizada para a síntese das furano-piridazinas (**13a-f**) em meio alcoólico foi testada em meio de aquoso e fenólico (**Esquema 55**), visando a síntese da hidróxi-piridazina **LXXIII** e da fenóxi-piridazina **LXXIV**, contudo, não foi possível a identificação do composto formado, apresentando no espectro de RMN ^1H sinais que não remetiam ao padrão espectral dos compostos **13a-f**.

Esquema 55:



A possibilidade de ciclização sem a inserção de uma molécula de álcool à estrutura da piridazina foi avaliada com utilização de acetonitrila ou tetrahydrofurano como solventes, compostos apróticos, contudo, em ambas tentativas nenhum sinal da piridazinona foi observado no espectro de RMN ^1H , apresentando sinais de ruptura do anel do furano e sinais referentes a um grupamento etoxila.

3.6.4.1 Proposta mecanística para a obtenção das furano-piridazinas (13)

Com base nos resultados obtidos, a proposta para o mecanismo de síntese dos compostos da série **13** inicia pela formação da hidrazona **LXXVII** após a adição de uma molécula de hidrazina à carbonila do aldeído e eliminação de uma molécula de água, como demonstrado no intermediário **LXXV** e **LXXVI** no **Esquema 56**.

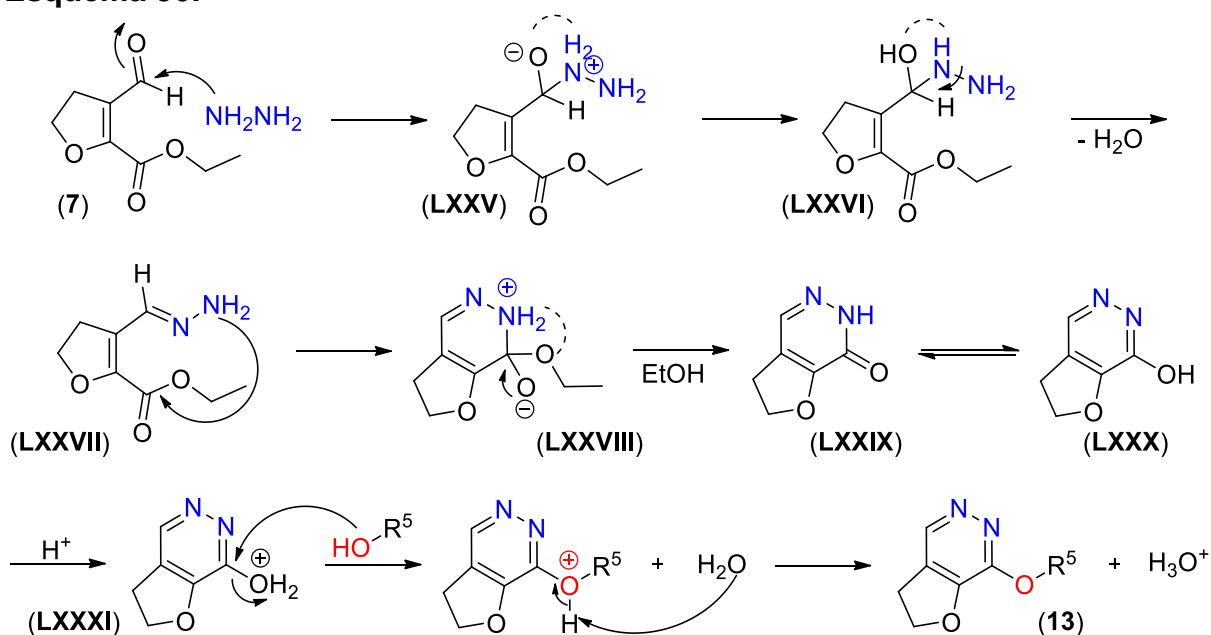
No composto **LXXVII** ocorre um ataque intramolecular *6-exo-trig*,⁴⁷ do NH_2 provindo da hidrazina à carbonila do éster, formando o intermediário **LXXVIII**, onde ocorre a migração de um próton do nitrogênio para oxigênio da etoxila do éster, restauração da carbonila e eliminação de uma molécula de etanol, ocorrendo a formação da furano-piridazinona **LXXIX**.

Em equilíbrio “ceto-enólico” com a piridazinona **LXXIX**, é gerada a hidróxi-piridazina **LXXX**, um heterociclo π -deficiente que na forma protonada (**LXXXI**) permite a inserção nucleofílica de uma molécula de álcool ao carbono ligado ao oxônio,

eliminando assim uma molécula de água e conduzindo a formação das alcóxi-piridazinas (**13a-f**).

Entretanto, com base nos resultados obtidos, não foi possível afirmar a influência do sal estabilizante da hidrazina na formação do heterociclo.

Esquema 56:



3.6.4.2 Identificação e caracterização das piridazinas

Assim como realizado para os demais compostos presentes nesta tese, a obtenção das piridazinas **13a-f** foi confirmada através da espectroscopia de ressonância magnética nuclear uni- e bidimensional, sendo os resultados obtidos apresentados por meio da discussão dos espectros de RMN ^1H , ^{13}C e HMBC do composto **13a**, que caracterizam de forma simples e clara o padrão de sinais presentes nos demais espectros da série.

O espectro de RMN ^1H do composto **13a** (**Figura 37**) apresenta evidências do êxito da reação de ciclização do composto **7**, como a ausência dos sinais dos hidrogênios pertencentes aos grupamentos aldeído e éster, presentes no espectro do composto precursor. Os prótons que compõem a estrutura do anel do furano são observados como tripletos com constante de acoplamento de 6,3 Hz, os hidrogênios ligados ao carbono mais próximo do oxigênio (H2) são observados em deslocamento químico de 3,84 ppm, cerca de 0,2 ppm desblindado em relação aos mesmos

hidrogênio do composto **7**, enquanto que os hidrogênios 3 apresentam deslocamento de 3,01 ppm, semelhante nos dois compostos.

Com multiplicidade e constante de acoplamento (7,4 Hz) características de grupamento contendo o substituinte propila, aparecem os hidrogênios pertencentes a cadeia carbônica derivada do álcool utilizado como solvente da reação. Desdobrando na forma de um tripleto em deslocamento químico de 4,28 ppm aparece o hidrogênio 8, ligado ao carbono mais próximo do oxigênio exocíclico, o hidrogênio 9 aparece na forma de um sexteto em 1,76 ppm e, finalizando a cadeia, em 0,99 ppm é observado o tripleto referente ao hidrogênio 10.

Completando a descrição dos hidrogênios presentes na molécula, em 7,55 ppm é observado um simpleto atribuído ao próton 4, ligado diretamente a piridazina e, portanto, único hidrogênio aromático da estrutura.

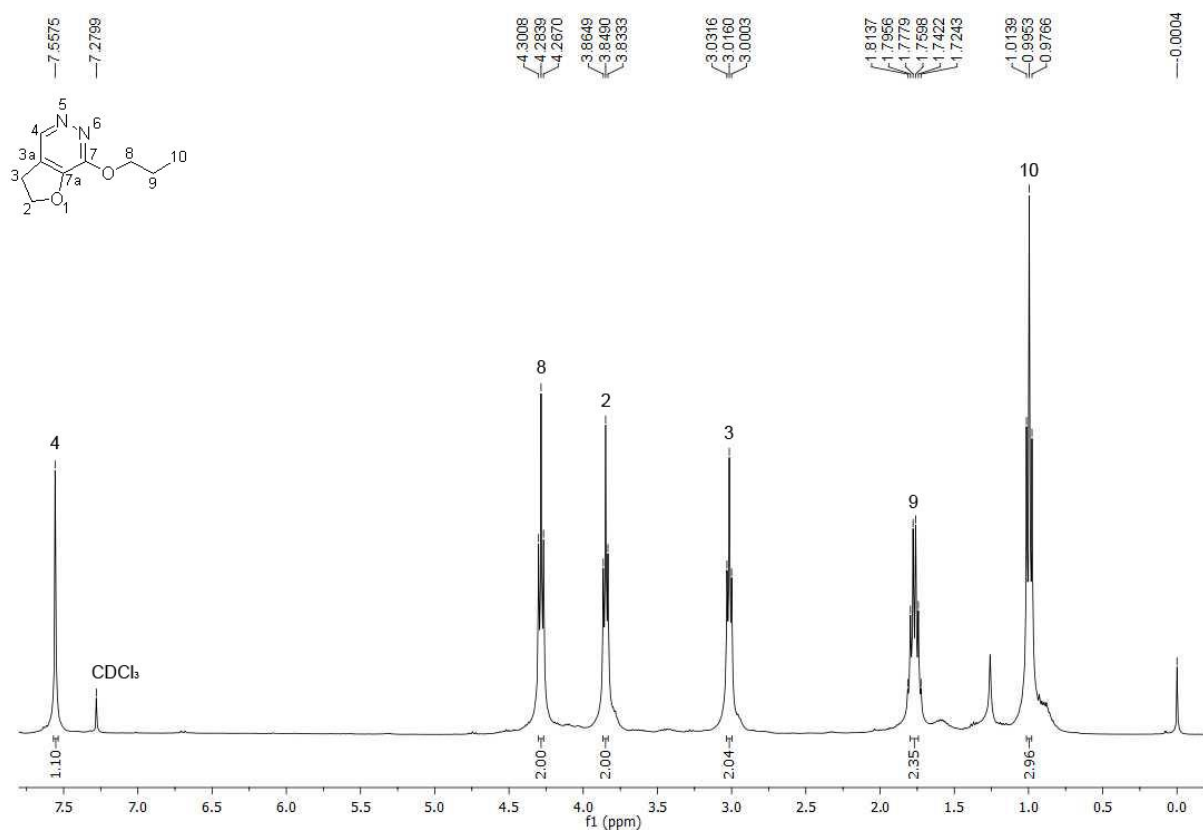


Figura 37 - Espectro de RMN ^1H do composto **13a** registrado a 400 MHz em CDCl_3 .

Com notória diferença entre os sinais dos carbonos da região de campo baixo nos espectros do precursor e do produto, o espectro de RMN ^{13}C do composto **13a** (**Figura 38**) completa a identificação da série de piridazinas obtidas, através de um

padrão de sinais que repete ao longo dos compostos, assim como descrito para a espectroscopia de RMN ^1H .

Com deslocamentos químicos na região de campo baixo, estão os carbonos que constituem a estrutura do núcleo piridazínico, o mais desblindado, em 162,4 ppm, é atribuído como o carbono 7, ligado ao oxigênio do grupo propóxi e ao nitrogênio 6, o mais blindado é atribuído como o carbono 3a, ligado à três outros carbonos. Ligado ao oxigênio do furano, carbono 7a, é observado em 137,3 ppm, enquanto que o carbono 4, ligado ao nitrogênio 5, aparece 3 ppm mais blindado, em 134,0 ppm.

Os demais carbonos alquílicos são observados mais blindados que o tripleto relativo ao clorofórmio deuterado. O carbono endocíclico 2 é observado 4 ppm mais blindado que o carbono exocíclico 8, cada um ligado a um átomo de oxigênio, em 62,8 e 66,6 ppm, enquanto que os carbonos 3, 9 e 10, sob menor efeito eletrônico, aparecem em deslocamento químico de 27,8, 22,1 e 10,5 ppm, nesta ordem.

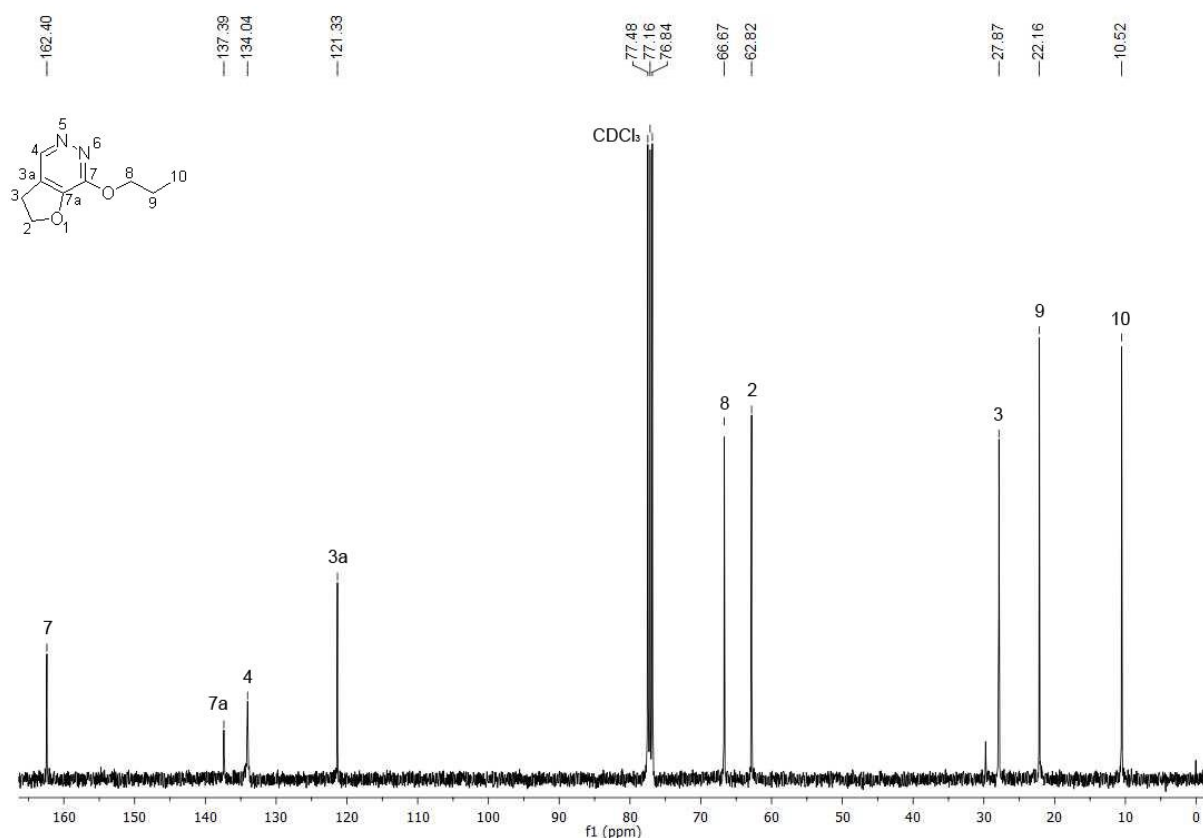


Figura 38 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **13a** registrado a 100 MHz em CDCl_3 .

Os deslocamentos químicos dos carbonos e hidrogênios dos espectros do composto **13a** foram confirmados pela análise do espectro de RMN 2D - HMBC da molécula (**Figura 39**), onde é possível observar, especialmente, a correlação entre o

hidrogênio 8 e o carbono 7, mais desblindado do espectro, que confirma a posição e a inserção da molécula de álcool no composto.

A atribuição correta dos carbonos 3a, 4 e 7a também foi possível pela análise do espectro de HMBC. Os carbonos 3a e 7a foram diferenciados pela correlação com o hidrogênio 2, enquanto que o carbono 4 foi atribuído pela ausência da correlação com o próton ligado a ele.

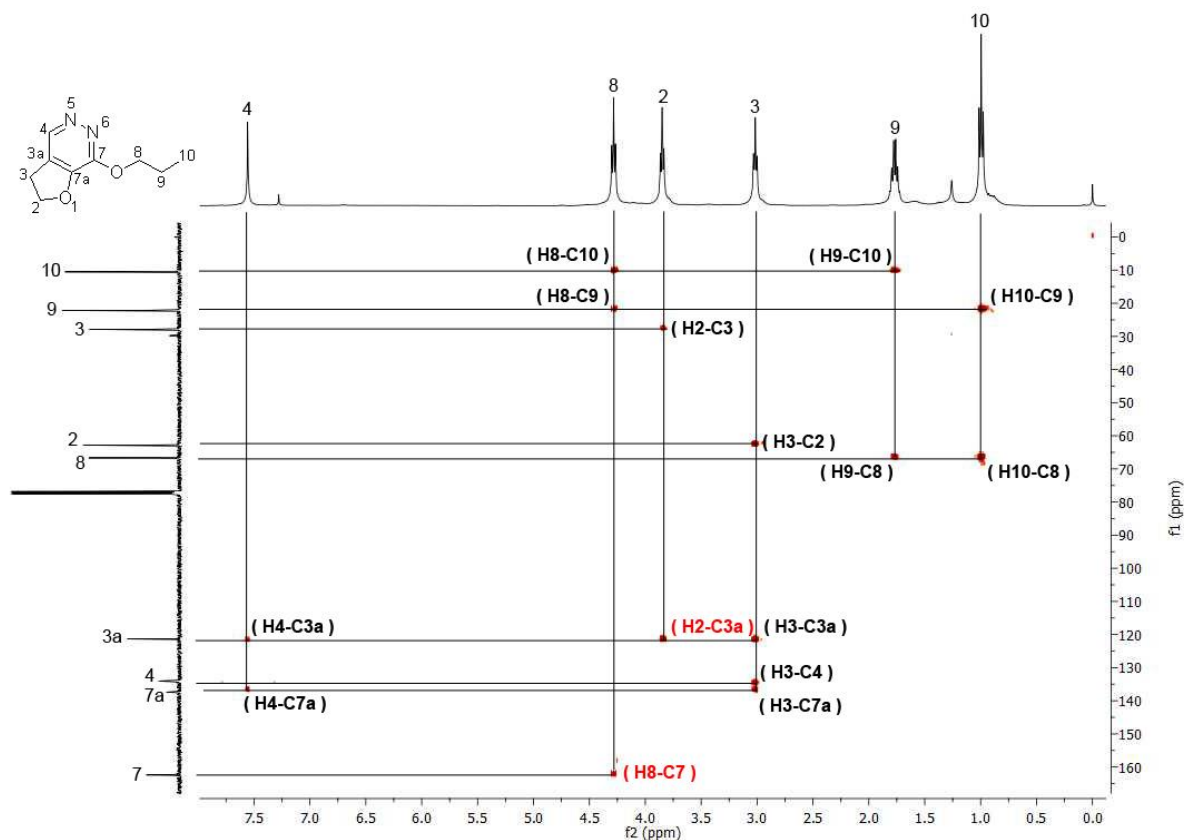


Figura 39 - Espectro de RMN 2D - HMBC do composto **13a** registrado a 400 MHz em CDCl₃.

4 Considerações finais

4.1 Conclusões

Com base nos objetivos propostos para a realização deste trabalho, nas possibilidades que surgiram em decorrência da pesquisa e na análise da discussão dos resultados obtidos, pode-se ter como conclusões:

- Foi possível a síntese de sete exemplos de 4-etoxicarbonil-2*H*-piran-2-onas (**4a-h**), através de autocondensação dos 3-ciano-acrilatos de etila (**3a-h**), utilizando água como solvente e livre da adição de compostos metálicos, com rendimentos entre 15% e 66%, sendo a hidrólise do éster a ácido carboxílico a provável responsável pelos rendimentos abaixo do esperado.
- Através do estudo da reatividade do 3-ciano-2-(3,4-dihidro-2*H*-piran-5-il)acrilato de etila (**3i**) com aminas primárias (**5a-f**) foi possível a obtenção de uma série de seis 5-cianometil-tetrahidropirano-2*H*-pirrol-2-onas *N*-substituídas (**6a-f**), realizada em condições brandas, sem o uso de solventes durante a reação, com rendimentos de 55% a 76%;
- A metodologia de síntese dos ciano-acrilatos de etila **3a-i** não foi efetiva para a síntese do ciano-acrilato derivado do 2-(5,6-dihidro-2*H*-furan-3-il)-2-oxoacetato de etila (**1j**). Entretanto, foi identificada a formação do 3-(2-cianovinil)-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etila **8**, partindo do 3-formil-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etila (**7**), sendo este um isômero de função da enona **1j**, formado espontaneamente e não antes evidenciado;
- O composto 1,4-dicarbonílico (**7**) teve sua síntese estudada, sendo obtido com conversão superior a 80%, contudo isolado apenas com 32% devido a similaridades físico-químicas precursor/produto;
- Com o isolamento do composto **7**, foi realizada a síntese do 3-(2-cianovinil)-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etila (**8**), que apresentou reatividade distinta dos ciano-acrilatos **3a-i**. Não foram encontradas evidências da reação de autocondensação em meio ácido, mas foi obtida uma série de carboxamidas (**9a,d-e,g-h**) reagindo o composto **8** com aminas primárias, inclusive com aminas não reativas nas reações com o ciano-acrilato de etila **3i**.
- As reações do 1,4-dicarbonílico **7** com hidrazinas, visando a síntese de um furano-piridazinona, conduziram a formação de três produtos distintos, sendo a

formação do heterociclo apenas observada utilizando sulfato de hidrazina como fonte do dinucleófilo;

- A síntese da série de 7-alcóxi-2,3-dihidrofurano[2,3-*d*]piridazinas (**13a-f**) foi possível através de reação três componentes, com a inserção inesperada de uma molécula do álcool utilizado como solvente (**12a-f**) a estrutura da 7-hidróxi-2,3-dihidrofurano[2,3-*d*]piridazina formada *in situ*, pela ciclocondensação entre a hidrazina e o composto 1,4-dicarbonílico **7**.

5 Dados experimentais

5.1 Equipamentos utilizados na caracterização química, física e espectroscópica dos compostos sintetizados

5.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

Os espectros de RMN ^1H , ^{13}C e bidimensionais (HMBC, HSQC, COSY e NOESY) foram registrados em espectrômetro Bruker Av. III 400, com deslocamentos químicos (δ) relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno da amostra. Os solventes deuterados, clorofórmio- d_1 (CDCl_3) e dimetilsulfóxido- d_6 (DMSO), foram utilizados de acordo com a solubilidade dos compostos analisados.

Os parâmetros experimentais do espectrômetro utilizado para a aquisição dos espectros dos compostos sintetizados, de modo geral, foram: Espectrômetro Bruker Avance III 400: SF 398,06 MHz para espectros de ^1H e SF 99,51 MHz para espectros de ^{13}C . Janela espectral de 8000 Hz (20 ppm) para os experimentos de ^1H e 24000 Hz (240 ppm) para os espectros de ^{13}C ; com número de varreduras de 16-32 para ^1H e 2000-10000 para ^{13}C .

5.1.2 Espectrometria de massas

5.1.2.1 Baixa Resolução

As análises foram efetuadas em um cromatógrafo gasoso HP 6890, acoplado a um espectrômetro de massas HP 5973 (GC-MS), com injetor automático HP6890, com coluna HP-5Ms (Crosslinked 5% de Siloxane) – temperatura máxima de 325 °C (30 m x 0,3 mm x 0,25 μm), sendo o fluxo de gás hélio de 2 mL/min, pressão de 5,0 psi. Temperatura do injetor 250 °C. Seringa de 10 μL com injeção de 1 μL . Temperatura inicial do forno 70 °C/min e após aquecimento de 12 °C/min até 280 °C. Fragmentação dos compostos utilizando 70 eV.

5.1.2.2 Alta resolução

Realizadas em cromatógrafo a líquido com sistema Acquity UPLC e espectrômetro de massa do tipo quadrupolo e tempo de voo, modelo XEVO G2 Q-TOF (Waters, Milford, MA, USA). As amostras foram diluídas em mistura acetonitrila:H₂O na proporção 1:1, contendo 0,1% (v/v) de ácido fórmico, e analisadas

por infusão direta na probe de eletrospray no modo positivo (ESI+) e negativo (ESI-). O controle e aquisição dos dados foram feitos usando o software MassLynx V 4.1.

5.1.3 Pontos de fusão

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho MqAPF-302 - Aparelho Digital de Ponto de Fusão - Microquímica Equip.

5.2 Procedimentos experimentais de síntese dos compostos obtidos

5.2.1 Procedimento geral para a síntese das cetonas α,β -insaturadas (1a-i)

5.2.1.1 A partir de acetais

Uma mistura do acetal (30 mmol), piridina (60 mmol) e clorofórmio anidro (20 mL) foi adicionada gota-a-gota sobre cloreto de etiloxalila (60 mmol) dissolvido em clorofórmio anidro (50 mL), resfriado a 0 °C e sob agitação constante. Ao término da adição, a reação foi aquecida a temperatura de 50 °C e deixada sob agitação por mais 16 horas. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e extraída com solução 3% de HCl (3 x 75 mL), água destilada (3 x 75 mL) e com solução de Na₂CO₃ 1 mol/L (3 x 75 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada em evaporador rotativo para a retirada do solvente.

Os ésteres **1a,c-e,h** foram purificados por cristalização em hexano, enquanto os ésteres **1b,f-g** foram purificados por coluna cromatográfica, utilizando como fase estacionária sílica gel flash (230–400 mesh) e solução de acetato de etila em hexano (15%) como eluente. Os ésteres **1a-e,g** foram obtidos como sólidos de coloração amarela e os ésteres **1f,h** como sólidos marrons, com rendimentos entre 35 e 60%.

5.2.1.2 A partir de enóis éteres

Uma mistura do enol éter (30 mmol), piridina (30 mmol) e clorofórmio anidro (20 mL) foi adicionada gota-a-gota sobre o cloreto de etiloxalila (30 mmol) dissolvido em clorofórmio anidro (30 mL), resfriado a 0 °C e sob agitação constante. Ao término da adição, o banho de gelo foi retirado e a reação deixada sob agitação à temperatura de 25 °C por mais 24 horas. Após a mistura reacional foi extraída com uma solução 3% de HCl (3 x 75 mL), água destilada (3 x 75 mL) e com solução de Na₂CO₃ 1 mol/L (1 x 75 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada em evaporador rotativo para a retirada do solvente. Após este processo, as enonas

1i-j foram obtidas como óleos marrons, com rendimentos de 76 e 84%, não necessitando mais etapas de purificação.

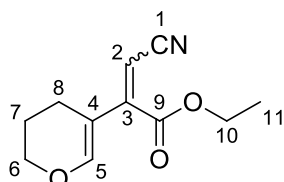
Cabe ressaltar que toda a vidraria utilizada foi seca em estufa e flambada, para evitar a umidade no meio à qual induz a formação de produtos de reações paralelas.⁵⁶

5.2.2 Síntese dos ciano-acrilatos de etila (3a-i)

Em um balão de duas bocas de 100 mL, acoplado com condensador de refluxo, contendo uma mistura de tetrahidrofurano anidro (20 mL) e cianometilfosfonato de dietila (**2**) (2,2 mmol) foi adicionado hidreto de sódio, NaH (2,2 mmol) à temperatura de 0 °C. A reação foi deixada sob agitação durante 30 minutos, mantendo constante a temperatura.

Depois de transcorrido o tempo, adicionou-se a cetona α,β -insaturada (**1a-i**) e o sistema teve sua temperatura elevada a temperatura de refluxo pelo período de 2 horas, mantendo-o sob agitação. Com o fim da reação, o solvente foi removido em evaporador rotativo, a mistura remanescente no balão foi extraída com acetato de etila (50 mL) e solução saturada de NH₄Cl, cloreto de amônio, (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e o solvente retirado em evaporador rotativo. Após a extração o produto foi diretamente submetido a coluna cromatográfica para remoção do cianometilfosfonato de dietila não reagido, utilizando como fase estacionária sílica gel flash (230–400 mesh) e clorofórmio como eluente. Os produtos foram obtidos como misturas de isômeros, com o aspecto oleoso de coloração verde-amarela, com rendimentos de 30% a 70%.

Dados físico-químicos do 3-ciano-acrilato de etila **3i**, com δ expresso em ppm e o J em Hz:



3i - 3-Ciano-2-(3,4-dihidro-2*H*-piran-5-il)acrilato de etila.

C₁₁H₁₃NO₃ (207,09 g/mol). Óleo amarelo-esverdeado. Rendimento: 60%.

⁵⁶ Perrin, D.; Armarengo, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, New York.

RMN ^1H (400 MHz - CDCl_3): δ 7,02 (s, 1H, H5-E), 7,01 (s, 1H, H5-Z), 5,76 (s, 1H, H2-E), 5,12 (s, 1H, H2-Z), 4,38 (qua, $J = 7,1$, 2H, H10-Z), 4,27 (qua, $J = 7,1$, 2H, H10-E), 4,09 (m, 4H, H6), 2,48 (t, $J = 6,3$, 2H, H8-E), 2,13 (t, $J = 6,3$, 2H, H8-Z), 1,98 (m, 4H, H7), 1,39 (t, $J = 7,1$, 3H, H11-Z), 1,33 (t, $J = 7,1$, 3H, H11-E).

RMN ^{13}C (100 MHz - CDCl_3): δ 165,4 (C9-E), 165,3 (C9-Z), 153,1 (C5-E), 152,3 (C5-Z), 151,0 (C3-E), 150,6 (C3-Z), 116,9 (C4-E), 116,7 (C4-Z), 109,3 (C1-Z), 108,8 (C1-E), 97,7 (C2-E), 89,3 (C2-Z), 66,5 (C6-Z), 66,2 (C6-E), 62,3 (C10-Z), 62,1 (C10-E), 22,1 (C7-E), 21,3 (C8-E), 20,9 (C8-Z), 19,6 (C7-Z), 13,9 (C11-E), 13,8 (C11-Z).

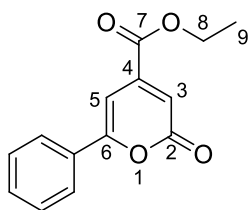
HRMS (ESI) [modo negativo] (Calc./Exp.): 206,0817/206,0831.

5.2.3 Procedimento geral para síntese das 4-etoxicarbonil-2H-piran-2-onas 6-substituídas (4a-h)

Em um balão de 50 mL contendo 0,5 mmol do ciano-acrilato de etila (**3a-h**), foi adicionado 3 mL de água deionizada e ácido clorídrico concentrado (1 equivalente), a mistura foi mantida sob agitação constante a temperatura de refluxo durante 1,5 h.

Transcorrido o período, a mistura foi extraída utilizando acetato de etila (30 mL) e solução 1 mol/L de hidróxido de sódio, NaOH, (3 x 30 mL), a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente removido em evaporador rotativo. As piranonas **4b-e,h** foram isoladas sem necessidade de outras etapas de purificação, enquanto que os produtos **4a,f-g** foram purificados por meio de coluna cromatográfica em sílica gel flash (230–400 mesh), utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila em hexano (10–20%).

Dados físico-químicos da série **4a-h**, com δ expresso em ppm e o J em Hz:



4a - 4-Etoxicarbonil-6-fenil-2H-piran-2-ona.

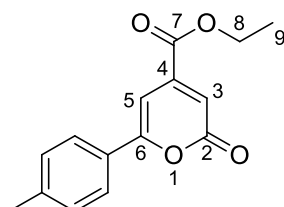
$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (244,07 g/mol). Cera marrom. Rendimento: 37%.

RMN ^1H (400 MHz - CDCl_3): δ 7,87–7,84 (m, 2H, Ar), 7,47–7,45 (m, 3H, Ar), 7,1 (d, $J = 1,3$, 1H, H5), 6,87 (d, $J = 1,3$, 1H, H3), 4,41 (qua, $J = 7,1$, 2H, H8), 1,41 (t, $J = 7,1$, 3H, H9).

RMN ^{13}C (100 MHz - CDCl_3): δ 163,5 (C7), 161,8 (C2), 161,3 (C6), 144,8 (C4) 131,3-125,9 (Ar), 115,7 (C3), 99,4 (C5), 62,6 (C8), 14,2 (C9).

GCMS/EI [m/z (%)]: 244 (M^+ , 100), 216 (98), 188 (61), 171 (38), 105 (87).

HRMS (ESI) [$m\text{H}^+$] (Calc./Exp.): 245,0814/245,0810.



4b - 4-Etoxicarbonil-6-(*p*-metilfenil)-2*H*-piran-2-ona.

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (258,09 g/mol). Sólido amarelo escuro. Ponto de fusão: 87,7–87,9 °C.

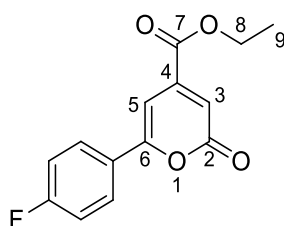
Rendimento: 57%.

RMN ^1H (400 MHz - DMSO-d_6): δ 7,79 (d, $J = 8,2$, 2H, Ar), 7,34 (d, $J = 8,1$, 2H, Ar), 7,13 (d, $J = 0,9$, 1H, H5), 6,71 (d, $J = 0,9$, 1H, H3), 4,36 (qua, $J = 7,1$, 2H, H8), 2,37 (s, 3H, Me), 1,34 (t, $J = 7,1$, 3H, H9).

RMN ^{13}C (100 MHz - DMSO-d_6): δ 163,1 (C7), 160,7 (C6), 160,5 (C2), 144,7 (C4), 141,4–125,5 (Ar), 114,3 (C3), 98,6 (C5), 62,2 (C8), 20,9 (Me), 13,8 (C9).

GCMS/EI [m/z (%)]: 258 (M^+ , 96), 230 (100), 202 (50), 185 (18), 119 (77).

HRMS (ESI) [$m\text{H}^+$] (Calc./Exp.): 259,0970/259,0981.



4c - 4-Etoxicarbonil-6-(*p*-fluorfenil)-2*H*-piran-2-ona.

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{FO}_4$ (262,06 g/mol). Sólido amarelo escuro. Ponto de fusão: 90,3–90,9 °C.

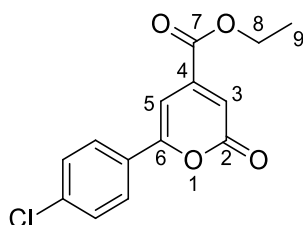
Rendimento: 55%.

RMN ^1H (400 MHz - DMSO-d_6): δ 7,99–7,95 (m, 2H, Ar), 7,38–7,33 (m, 2H, Ar), 7,19 (d, $J = 1,0$, 1H, H5), 6,75 (d, $J = 1,0$, 1H, H3), 4,35 (qua, $J = 7,1$, 2H, H8), 1,35 (t, $J = 7,1$, 3H, H9).

RMN ^{13}C (100 MHz - DMSO-d_6): δ 163,7 (d, $J = 248,2$, Ar), 163,0 (C7), 160,6 (C2), 159,3 (C6), 144,6 (C4), 128,2 (d, $J = 8,9$, Ar), 127,2 (d, $J = 2,9$, Ar), 116,2 (d, $J = 21,9$, Ar), 114,8 (C3), 99,2 (C5), 62,3 (C8), 13,8 (C9).

GCMS/EI [m/z(%): 262 (M⁺, 80), 234 (77), 206 (56), 123 (100), 95 (50).

HRMS (ESI) [mH⁺] (Calc./Exp.): 263,0719/263,0728.



4d - 6-(*p*-Clorofenil)-4-etoxicarbonil-2*H*-piran-2-ona.

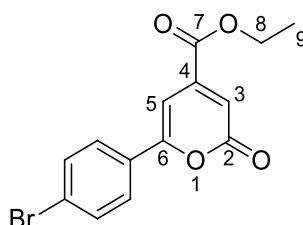
C₁₄H₁₁ClO₄ (278,03 g/mol). Ponto de fusão: 71,2–72 °C. Sólido laranja. Rendimento: 53%.

RMN ¹H (400 MHz - CDCl₃): δ 7,80 (d, *J* = 8,8, 2H, Ar), 7,44 (d, *J* = 8,8, 2H, Ar), 7,07 (d, *J* = 1,2, 1H, H5), 6,89 (d, *J* = 1,2, 1H, H3), 4,41 (qua, *J* = 7,1, 2H, H8), 1,41 (t, *J* = 7,1, 3H, H9).

RMN ¹³C (100 MHz - CDCl₃): δ 163,4 (Ar), 163,0 (C7), 161,5 (C6), 160,2 (C2), 144,7 (C4), 137,7–127,2 (Ar), 116,1 (C3), 99,6 (C5), 62,8 (C8), 14,2 (C9).

GCMS/EI [m/z(%): 278 (M⁺, 82), 250 (94), 222 (60), 139 (100), 111 (59).

HRMS (ESI) [mH⁺] (Calc./Exp.): 279,0424/279,0415.



4e - 6-(*p*-Bromofenil)-4-etoxicarbonil-2*H*-piran-2-ona.

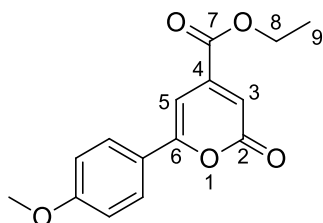
C₁₄H₁₁BrO₄ (321,98 g/mol). Sólido marrom. Ponto de fusão: 79,5–79,8 °C. Rendimento: 66%.

RMN ¹H (400 MHz - DMSO-*d*₆): δ 7,83 (d, *J* = 8,7, 2H, Ar), 7,70 (d, *J* = 8,8, 2H, Ar), 7,20 (d, *J* = 1,2, 1H, H5), 6,76 (d, *J* = 1,2, 1H, H3), 4,36 (qua, *J* = 7,1, 2H, H8), 1,35 (t, *J* = 7,1, 3H, H9).

RMN ¹³C (100 MHz - DMSO-*d*₆): δ 162,7 (C7), 160,1 (C6), 158,9 (C2), 144,4 (C4), 131,8–124,5 (Ar), 115,0 (C3), 99,4 (C5), 61,9 (C8), 13,5 (C9).

GCMS/EI [m/z(%): 324 (M⁺, 90), 294 (100), 267 (59), 182 (78), 154 (40).

HRMS (ESI) [mH⁺] (Calc./Exp.): 322,9919/322,9919.



4f - 4-Etoxicarbonil-6-(*p*-metóxi-fenil)-2*H*-piran-2-ona.

$C_{15}H_{14}O_5$ (274,08 g/mol). Sólido amarelo. Ponto de fusão: 100,7–102,0 °C.

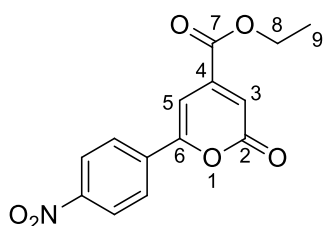
Rendimento: 51%.

RMN 1H (400 MHz - $CDCl_3$): δ 7,81 (d, $J = 9,0$, 2H, Ar), 6,99 (d, $J = 1,3$, 1H, H5), 6,97 (d, $J = 9,0$, 2H, Ar), 6,80 (d, $J = 1,3$, 1H, H3), 4,40 (qua, $J = 7,1$, 2H, H8), 3,86 (s, 3H, OMe), 1,40 (t, $J = 7,1$, 3H, H9).

RMN ^{13}C (100 MHz - $CDCl_3$): δ 163,8 (C7), 162,3 (C2), 162,1 (Ar), 161,6 (C6), 145,1 (C4), 127,7–114,6 (Ar), 114,3 (C3), 98,1 (C5), 62,6 (C8), 55,6 (OMe), 14,2 (C9).

GCMS/EI [m/z (%)]: 274 (M^+ , 100), 246 (88), 218 (39), 145 (22), 135 (74).

HRMS (ESI) [mH^+] (Calc./Exp.): 275,0919/275,0934.



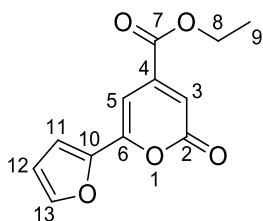
4g - 4-Etoxicarbonil-6-(*p*-nitrofenil)-2*H*-piran-2-ona.

$C_{14}H_{11}NO_6$ (289,06 g/mol). Sólido amarelo escuro. Rendimento: 15%.

RMN 1H (400 MHz - $CDCl_3$): δ 8,33 (d, $J = 9,0$, 2H, Ar), 8,04 (d, $J = 9,0$, 2H, Ar), 7,25 (d, $J = 1,23$, 1H, H5), 7,00 (d, $J = 1,19$, 1H, H3), 4,44 (qua, $J = 7,1$, 2H, H8), 1,42 (t, $J = 7,1$, 3H, H9).

RMN ^{13}C (100 MHz - $CDCl_3$): δ 163,1 (C7), 160,8 (C6), 158,4 (C2), 149,3 (Ar), 144,3 (C4), 136,6–124,4 (Ar), 117,8 (C3), 101,9 (C5), 63,0 (C8), 14,2 (C9).

GCMS/EI [m/z (%)]: 289 (M^+ , 80), 261 (100), 233 (54), 216 (61), 150 (55).



4h - 4-Etoxicarbonil-6-(furan-2-il)-2*H*-piran-2-ona.

C₁₂H₁₀O₅ (234,05 g/mol). Sólido marrom. Ponto de fusão: 107,3–107,8 °C. Rendimento: 43%.

RMN ¹H (400 MHz - DMSO-d₆): δ 7,93 (dd, *J* = 1,7, 0,7, 1H, H13), 7,18 (d, *J* = 3,5, 1H, H11), 6,89 (d, *J* = 1,4, 1H, H5), 6,73 (dd, *J* = 3,6, 1,8, 1H, H12), 6,68 (d, *J* = 1,4, 1H, H3), 4,35 (qua, *J* = 7,1, 2H, H8), 1,33 (t, *J* = 7,1, 3H, H9).

RMN ¹³C (100 MHz - DMSO-d₆): δ 162,3 (C7), 159,3 (C2), 151,8 (C10), 146,0 (C13), 145,0 (C6), 144,0 (C4), 113,6 (C3), 112,3 (C11), 112,2 (C12), 96,9 (C5), 61,8 (C8), 13,2 (C9).

GCMS/EI [*m/z*(%)]: 234 (M⁺; 99), 206 (90), 178 (76), 161 (22), 95 (100).

HRMS (ESI) [*mH*⁺] (Calc./Exp.): 235,0606/235,0608.

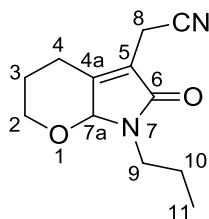
5.2.4 Procedimento geral para a síntese das tetrahydro-2*H*-pirrolidin-2-onas (6a-f)

Em um tubo selado foi adicionado o 3-ciano-2-(3,4-dihidro-2*H*-piran-5-il)acrilato de etila (**3i**) (1 mmol) e a amina primária (**5a-f**) (3 mmol), a mistura foi deixada sob aquecimento em banho de areia a 30 °C, pelo período de 20 horas sob agitação constante.

Após termino do tempo de reação, a mistura foi extraída com acetato de etila (50 mL) e solução 3% de ácido clorídrico (3 x 30 mL), a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente retirado em evaporador rotativo. Os produtos foram obtidos como ceras de coloração marrom, com rendimentos variando entre 41% e 91%.

A reação envolvendo a benzilamina (**5e**) foi necessário um tempo de reação de 96 horas.

Dados físico-químicos da série **6a-f**, com o δ expresso em ppm e o *J* em Hz:



6a - 5-Metilciano-7-propil-3,4,7,7a-tetrahidropirano[2,3-b]-2H-pirrol-6-ona.

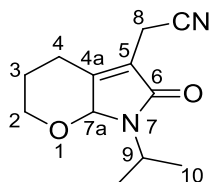
$C_{12}H_{16}N_2O_2$ (220,12 g/mol). Óleo marrom. Rendimento: 68%.

RMN 1H (400 MHz - $CDCl_3$): δ 4,84 (s, 1H, H7a), 4,08–4,04 (m, 1H, H2 eq.), 3,69 (td, $J = 12,3, 2,0$, 1H, H2 ax.), 3,45–3,37 (m, 1H, H9), 3,34 (s, 1H, H8) 3,33–3,27 (m, 1H, H9'), 3,17–3,12 (m, 1H, H4 eq.), 2,44 (td, $J = 12,3, 2,0$, 1H, H4 ax.), 1,95–1,90 (m, 1H, H3 eq.), 1,83–1,77 (m, 1H, H3 ax.), 1,61 (sept, $J = 7,1$, 2H, H10), 0,90 (t, $J = 7,1$, 3H, H11).

RMN ^{13}C (100 MHz - $CDCl_3$): δ 168,8 (C6), 152,2 (C4a), 119,9 (C5), 116,3 (CN), 86,9 (C7a), 65,3 (C2), 42,4 (C9), 26,7 (C3), 24,0 (C4), 21,8 (C10), 12,0 (C11), 11,3 (C8).

GCMS/EI [m/z (%)]: 220 (M^+ , 13), 205 (1), 191 (100), 180 (21), 163 (8).

HRMS (ESI) [mH^+] (Calc./Exp.): 221,1290/221,1284.



6b - 7-Isopropil-5-metilciano-3,4,7,7a-tetrahidropirano[2,3-b]-2H-pirrol-6-ona.

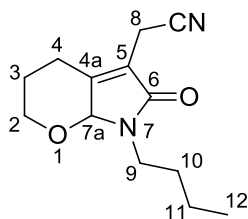
$C_{12}H_{16}N_2O_2$ (220,12 g/mol). Óleo marrom. Rendimento: 55%.

RMN 1H (400 MHz - $CDCl_3$): δ 4,92 (s, 1H, H7a), 4,21 (qui, $J = 7,1$, 1H, H9), 4,07–4,03 (m, 1H, H2 eq.), 3,68 (td, $J = 12,3, 2,0$, 1H, H2 ax.), 3,33 (s, 1H, H8), 3,17–3,12 (m, 1H, H4 eq.), 2,42 (td, $J = 12,3, 2,0$, 1H, H4 ax.), 1,93–1,88 (m, 1H, H3 eq.), 1,82–1,74 (m, 1H, H3 ax.), 1,29–1,26 (m, 6H, H10).

RMN ^{13}C (100 MHz - $CDCl_3$): δ 168,6 (C6), 152,0 (C4a), 119,9 (C5), 116,4 (CN), 85,8 (C7a), 65,3 (C2), 44,2 (C9), 26,6 (C3), 24,1 (C4), 20,1 (C10), 12,0 (C8).

GCMS/EI [m/z (%)]: 220 (M^+ , 6), 205 (100), 177 (9), 162 (18), 138 (10).

HRMS (ESI) [mH^+] (Calc./Exp.): 221,1290/221,1284.



6c - 7-Butil-5-metilciano-3,4,7,7a-tetrahidropirano[2,3-b]-2H-pirrol-6-ona.

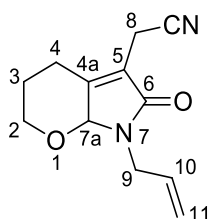
$C_{13}H_{18}N_2O_2$ (234,14 g/mol). Óleo marrom. Rendimento: 76%.

RMN 1H (400 MHz - $CDCl_3$): δ 4,85 (s, 1H, H7a), 4,08–4,04 (m, 1H, H2 eq.), 3,69 (td, $J = 12,3, 2, 1H, H2$ ax.), 3,50–3,42 (m, 1H, H9), 3,35 (s, 1H, H8), 3,36–3,29 (m, 1H, H9'), 3,16–3,11 (m, 1H, H4 eq.), 2,44 (td, $J = 12,3, 2, 1H, H4$ ax.), 1,95–1,91 (m, 1H, H3 eq.), 1,82–1,75 (m, 1H, H3 ax.), 1,61–1,52 (m, 2H, H10), 1,32 (sext, $J = 7,1, 2H, H11$), 0,92 (t, $J = 7,1, 3H, H12$).

RMN ^{13}C (100 MHz - $CDCl_3$): δ 168,7 (C6), 152,2 (C4a), 119,8 (C5), 116,3 (CN), 86,7 (C7a), 65,3 (C2), 40,4 (C9), 30,6 (C10), 26,7 (C3), 24,0 (C4), 20,1 (C11), 13,9 (C12), 12,0 (C8).

GCMS/EI [$m/z(\%)$]: 234 (M^+ , 15), 207 (35), 191 (100), 177 (3), 163 (9).

HRMS (ESI) [mH^+] (Calc./Exp.): 235,1446/235,1452.



6d - 7-Alil-5-metilciano-3,4,7,7a-tetrahidropirano[2,3-b]-2H-pirrol-6-ona.

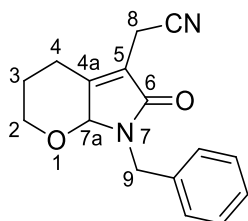
$C_{11}H_{12}N_2O_2$ (204,09 g/mol). Óleo marrom. Rendimento: 73%.

RMN 1H (400 MHz - $CDCl_3$): δ 5,84–5,74 (m, 1H, H10), 5,21–5,16 (m, 2H, H11), 4,85 (s, 1H, 7a), 4,22 (dt, $J = 4,9, 1,5, 1H, H9$), 4,08–4,04 (m, 1H, H2 eq.), 3,81 (ddt, $J = 15,5, 7,1, 1,0, 1H, H9'$), 3,67 (td, $J = 12,3, 2, 1H, 2$ ax.), 3,36–3,34 (m, 1H, H8), 3,18–3,13 (m, 1H, 4 eq.), 2,47–2,39 (m, 1H, 4 ax.), 1,96–1,90 (m, 1H, 3 eq.), 1,84–1,72 (m, 1H, 3 ax.).

RMN ^{13}C (100 MHz - $CDCl_3$): δ 168,5 (C6), 152,8 (C4a), 132,7 (C10), 119,7 (C5), 117,8 (C11), 116,2 (CN), 85,9 (C7a), 65,3 (C2), 42,7 (C9), 26,8 (C3), 24,1 (C4), 12,0 (C8).

GCMS/EI [$m/z(\%)$]: 218 (M^+ , 57), 191 (69), 178 (100), 161 (30), 150 (34).

HRMS (ESI) [mH^+] (Calc./Exp.): 219,1133/219,1141.



6e - 7-Benzil-5-metilciano-3,4,7,7a-tetrahidropirano[2,3-b]-2H-pirrol-6-ona.

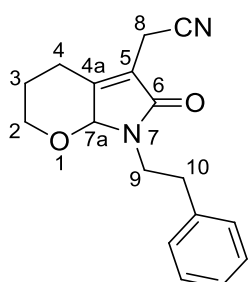
$C_{16}H_{16}N_2O_2$ (268,14 g/mol). Óleo marrom. Rendimento: 70%.

RMN 1H (400 MHz - $CDCl_3$): δ 7,30–7,24 (m, 5H, Ar), 4,93 (d, $J = 14,9$, 1H, H9), 4,68 (s, 1H, H7a), 4,20 (d, $J = 14,9$, 1H, H9'), 4,04–4,01 (m, 1H, H2 eq.), 3,59 (td, $J = 12,3$, 2,0, 1H, H2 ax.), 3,34 (s, 1H, H8), 3,13–3,08 (m, 1H, H4 eq.), 2,34 (td, $J = 12,3$, 2,0, 1H, H4 ax.), 1,90–1,85 (m, 1H, H3 eq.), 1,81–1,74 (m, 1H, H3 ax.).

RMN ^{13}C (100 MHz - $CDCl_3$): δ 168,6 (C6), 152,9 (C4a), 136,8-127,6 (Ar), 119,7 (C5), 116,2 (CN), 85,5 (C7a), 65,3 (C2), 43,7 (C9), 26,8 (C3), 24,0 (C4), 12,1 (C8).

GCMS/EI [m/z (%)]: 268 (M^+ , 38), 224 (20), 177 (4), 163 (13), 91 (100).

HRMS (ESI) [mH^+] (Calc./Exp.): 269,1290/269,1300.



6f - 7-(10-Fenil)etil-5-metilciano-3,4,7,7a-tetrahidropirano[2,3-b]-2H-pirrol-6-ona.

$C_{17}H_{18}N_2O_2$ (282,14 g/mol). Cera marrom. Rendimento: 72%.

RMN 1H (400 MHz - $CDCl_3$): δ 7,27–7,19 (m, 5H, Ar), 4,62 (s, 1H, H7a), 4,04–4,00 (m, 1H, H2 eq.), 3,74–3,69 (m, 1H, H9), 3,61–3,54 (m, 2H, H2 ax./H9'), 3,31 (s, 1H, H8), 3,11–3,07 (m, 1H, H4 eq.), 2,96–3,83 (m, 2H, H10), 2,35 (td, $J = 12,3$, 2,0, 1H, H4 ax.), 1,90–1,85 (m, 1H, H3 eq.), 1,79–1,68 (m, 1H, 3 ax.).

RMN ^{13}C (100 MHz - $CDCl_3$): δ 168,6 (C6), 152,4 (C4a), 138,7-126,5 (Ar), 119,8 (C5), 116,2 (CN), 86,9 (C7a), 65,3 (C2), 41,9 (C9), 34,8 (C10), 26,7 (C3), 23,9 (C4), 12,0 (C8).

GCMS/EI [m/z (%)]: 282 (M^+ , 31), 255 (9), 207 (23), 191 (100), 163 (6).

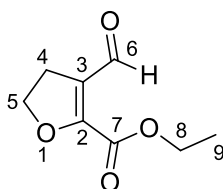
HRMS (ESI) [mH^+] (Calc./Exp.): 283,1446/283,1450.

5.2.5 Procedimento para síntese do 3-formil-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etila (7)

Em um balão de 50 mL foi adicionado a enona **1j** (10 mmol), acetonitrila anidra (20 mL) e 5 gotas de trifluoreto de boro em solução de éter etílico. O sistema foi mantido sob agitação constante a temperatura de refluxo durante 2 horas.

Após o período, o solvente foi removido em evaporador rotativo e a mistura foi extraída utilizando acetato de etila (50 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (3 x 50 mL), a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente removido em evaporador rotativo. O composto **7** foi obtido com rendimento de 32% após coluna cromatográfica utilizando óxido de alumínio neutro como fase estacionária e como eluentes hexano seguido de acetato de etila.

Dados físico-químicos do composto **7**, com δ expresso em ppm e o J em Hz:



7 - 3-Formil-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etila.

$C_8H_{10}O_4$ (170,06 g/mol). Óleo amarelo. Rendimento: 32%.

RMN 1H (400 MHz - $CDCl_3$): δ 10,34 (s, 1H, H6), 4,60 (t, $J = 9,9$, 2H, H5), 4,40 (qua, $J = 7,1$, 1H, H8), 3,02 (t, $J = 9,9$, 2H, H4), 1,39 (t, $J = 7,1$, 3H, H9).

RMN ^{13}C (100 MHz - $CDCl_3$): δ 163,5 (C7), 188,0 (C6), 158,6 (C7), 156,9 (C2) 124,5 (C3), 71,9 (C5), 62,5 (C8), 28,1 (C4), 14,0 (C9).

GCMS/EI [m/z (%)]: 170 (M^+ , 26), 141 (100), 95 (32), 69 (13).

HRMS (ESI) [mNa^+] (Calc./Exp.): 193,0477/193,0466.

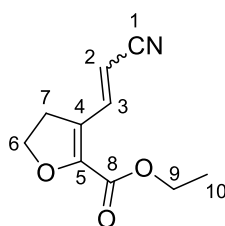
5.2.6 Síntese da cianovinil carboxilato de etila 8

Em um balão de duas bocas de 50 mL contendo uma mistura de tetrahidrofurano anidro (10 mL) e cianometilfosfonato de dietila (**2**) (1,1 mmol) foi adicionado hidreto de sódio, NaH (1,1 mmol), a temperatura de 0 °C. A reação foi deixada sob agitação durante 30 minutos, mantendo constante a temperatura.

Transcorrido o tempo, adicionou-se o 1,4-dicarbonílico **7** (1 mmol) e o sistema teve sua temperatura elevada a temperatura de refluxo pelo período de 1,5 horas, mantendo-o sob agitação. Com o fim da reação, o solvente foi removido em evaporador rotativo, a mistura remanescente no balão foi extraída com acetato de etila

(30 mL) e solução saturada de NH_4Cl , cloreto de amônio, (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e o solvente retirado em evaporador rotativo. Após a extração o produto foi diretamente submetido a coluna cromatográfica para remoção do cianometilfosfonato de dietila (**2**) não reagido, utilizando como fase estacionária sílica gel flash (230–400 mesh) e clorofórmio como eluente. O produto **8** foi obtido como uma mistura de isômeros, com aspecto oleoso de coloração verde-amarela, com rendimento de 81%.

Dados físico-químicos do composto **8**, com δ expresso em ppm e o J em Hz:



8 - 3-(2-cianovinil)-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etila.

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (193,07 g/mol). Óleo esverdeado. Rendimento: 81%.

RMN ^1H (400 MHz - CDCl_3): δ 8,02 (d, $J = 16,2$, 1H, H3-*trans*), 7,81 (d, 1H, $J = 11,8$, H3-*cis*), 5,24 (d, 1H, $J = 11,8$, H2-*cis*), 5,18 (d, 1H, $J = 16,2$, H2-*trans*), 4,61–4,55 (m, 4H, H6), 4,38–4,30 (m, 4H, H9), 3,43 (t, $J = 9,8$, 2H, H7-*cis*), 2,94 (t, $J = 9,8$, 2H, H2-*trans*), 1,39–1,34 (m, 6H, H10).

RMN ^{13}C (100 MHz - CDCl_3): δ 159,6 (C8-*cis*), 159,4 (C8-*trans*), 149,4 (C5-*cis*), 148,2 (C5), 142,2 (C3-*trans*), 140,1 (C3-*cis*), 121,8 (C4-*cis*), 121,2 (C4-*trans*), 118,4 (C1-*trans*), 117,8 (C1-*cis*), 96,6 (C2-*trans*), 94,7 (C2-*cis*), 70,8 (C6-*cis*), 70,2 (C6-*trans*), 62,0 (C9-*trans*), 61,8 (C9-*cis*), 30,7 (C7-*cis*), 30,0 (C7-*trans*), 14,1 (C10-*trans*), 14,1 (C10-*cis*).

GCMS/EI-*cis* [m/z (%)]: 193 (M^+ , 1), 179 (72), 120 (45), 92 (100), 65 (71).

GCMS/EI-*trans* [m/z (%)]: 193 (M^+ , 100), 179 (1), 120 (69), 92 (92), 65 (66).

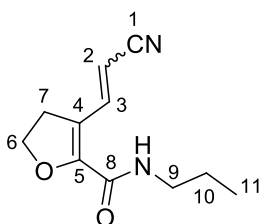
HRMS (ESI) [$m\text{H}^+$] (Calc./Exp.): 194,0817/194,0826.

5.2.7 Procedimento geral para a síntese das carboxamidas (9a,d-e,g-h)

Em um tubo selado foi adicionado o 3-(2-cianovinil)-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etila (**8**) (1 mmol) e a amina primária (**5a,d-e,g-h**) (3 mmol), a mistura foi deixada sob aquecimento em banho de areia a 30 °C, pelo período de 20 horas sob agitação constante.

Após término do tempo de reação, a mistura foi extraída com acetato de etila (50 mL) e solução 3% de ácido clorídrico (3 x 30 mL), a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido em evaporador rotativo. Os produtos foram obtidos como ceras de coloração variando de amarelo a marrom, com rendimentos entre 45% e 90%.

Dados físico-químicos da série **9a,d-e,g-h**, com o δ expresso em ppm e o J em Hz:



9a - 3-(2-Cianovinil)-*N*-Propil-4,5-dihidrofurano-2-carboxamida.

$C_{11}H_{14}N_2O_2$ (206,11 g/mol). Cera marrom. Rendimento: 45%.

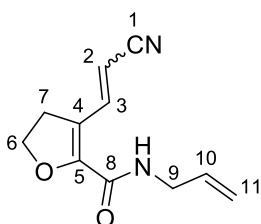
RMN 1H (400 MHz - $CDCl_3$): δ 8,32 (d, $J = 16,2$, 1H, H3-*trans*), 8,13 (d, $J = 11,8$, 1H, H3-*cis*), 6,48 (s, 2H, NH), 5,15 (d, $J = 11,8$, 1H, H2-*cis*), 5,08 (d, $J = 16,2$, 1H, H2-*trans*), 4,56–4,51 (m, 4H, H6), 3,41 (t, $J = 9,9$, 2H, H7-*cis*), 3,31–3,26 (m, 4H, H9), 2,90 (t, $J = 9,9$, 2H, H7-*trans*), 1,62–1,52 (m, 4H, H10), 0,96–0,92 (m, 6H, H11).

RMN ^{13}C (100 MHz - $CDCl_3$): δ 159,3 (C8-*cis*), 159,1 (C8-*trans*), 150,5 (C5-*cis*), 149,4 (C5-*trans*), 143,3 (C3-*trans*), 141,4 (C3-*cis*), 118,6 (C4-*cis*), 118,6 (C4-*trans*), 118,3 (C1-*cis*), 118,2 (C1-*trans*), 95,3 (C2-*trans*), 93,4 (C2-*cis*), 70,9 (C6-*cis*), 70,3 (C6-*trans*), 40,8 (C9), 30,8 (C7-*cis*), 30,0 (C7-*trans*), 22,7 (C10), 11,3 (C11).

GCMS/EI-*cis* [m/z (%)]: 207 (M^+ , 12), 206 (100), 177 (34), 148 (92), 138 (59), 92 (51), 65 (41).

GCMS/EI-*trans* [m/z (%)]: 207 (M^+ , 13), 206 (100), 177 (33), 148 (92), 138 (59), 92 (50), 65 (38).

HRMS (ESI) [mH^+] (Calc./Exp.): 207,1133/2071157.



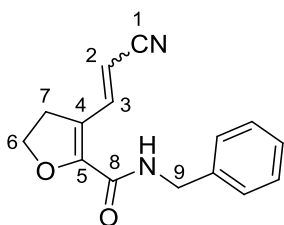
9d - *N*-Alil-3-(2-cianovinil)-4,5-dihidrofurano-2-carboxamida.

$C_{11}H_{12}N_2O_2$ (204,09 g/mol). Cera amarela. Rendimento: 55%.

RMN ^1H (400 MHz - CDCl_3): δ 8,32 (d, $J = 16,2$, 1H, H3-*trans*), 8,12 (d, $J = 11,8$, 1H, H3-*cis*), 7,52 (s, 1H, NH-*cis*), 6,48 (s, 1H, NH-*trans*), 5,88–5,81 (m, 2H, H10), 5,26–5,15 (m, 5H, H2-*cis* / H11), 5,09 (d, $J = 16,2$, 1H, H2-*trans*), 4,57–4,51 (m, 4H, H6), 3,97–3,93 (m, 4H, H9), 3,42 (t, $J = 9,6$, 2H, H7-*cis*), 2,91 (t, $J = 9,6$, 2H, H7-*trans*).

RMN ^{13}C (100 MHz - CDCl_3): δ 159,2 (C8-*cis*), 158,9 (C8-*trans*), 150,3 (C5-*cis*), 149,1 (C5-*trans*), 143,2 (C3-*trans*), 141,3 (C3-*cis*), 133,4 (C10-*trans*), 132,8 (C10-*cis*), 119,1 (C4-*cis*), 118,6 (C4-*trans*), 118,5 (C1-*trans*), 118,3 (C1-*cis*), 117,4 (C11-*trans*), 117,2 (C11-*cis*), 95,8 (C2-*trans*), 93,9 (C2-*cis*), 71,0 (C6-*cis*), 70,4 (C6-*trans*), 42,1 (C9-*cis*), 41,5 (C9-*trans*), 30,1 (C7-*cis*), 29,8 (C7-*trans*).

HRMS (ESI) [mH^+] (Calc./Exp.): 205,0977/205,0977.



9e - *N*-Benzil-3-(2-cianovinil)-4,5-dihidrofurano-2-carboxamida.

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (254,11 g/mol). Cera marrom. Rendimento: 76%.

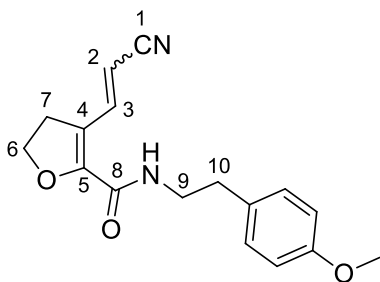
RMN ^1H (400 MHz - CDCl_3): δ 8,34 (d, $J = 16,2$, 1H, H3-*trans*), 8,14 (d, $J = 11,7$, 1H, H3-*cis*), 7,77 (s, 1H, NH-*cis*), 7,36–7,25 (m, 10H, Ar), 6,71 (s, 1H, NH-*trans*), 5,16 (d, $J = 11,7$, 1H, H2-*cis*), 5,08 (d, $J = 16,2$, 1H, H2-*trans*), 4,53–4,47 (m, 4H, H6 / H9), 3,40 (t, $J = 9,6$, 2H, H7-*cis*), 2,89 (t, $J = 9,6$, 2H, H7-*trans*).

RMN ^{13}C (100 MHz - CDCl_3): δ 159,2 (C8-*cis*), 159,0 (C8-*trans*), 149,1 (C5-*cis*), 143,2 (C5-*trans*), 141,3 (C3-*trans*), 137,5 (C3-*cis*), 128,9–127,9 (Ar), 119,2 (C4-*cis*), 118,7 (C4-*trans*), 118,5 (C1-*trans*), 118,2 (C1-*cis*), 95,8 (C2-*trans*), 93,8 (C2-*cis*), 71,0 (C6-*cis*), 70,4 (C6-*trans*), 43,9 (C9-*cis*), 43,2 (C9-*trans*), 30,1 (C7-*cis*), 29,8 (C7-*trans*).

GCMS/EI-*cis* [$\text{m}z(\%)$]: 254 (M^+ , 100), 149 (21), 121 (23), 106 (75), 91 (76), 65 (36).

GCMS/EI-*trans* [$\text{m}z(\%)$]: 254 (M^+ , 100), 149 (19), 121 (20), 106 (65), 91 (66), 65 (33).

HRMS (ESI) [mH^+] (Calc./Exp.): 255,1133/255,1146.



9g - 3-(2-Cianovinil)-*N*-(*p*-metóxi-fenetil)-4,5-dihidrofurano-2-carboxamida.

C₁₇H₁₈N₂O₂ (298,13 g/mol). Cera marrom. Rendimento: 90%.

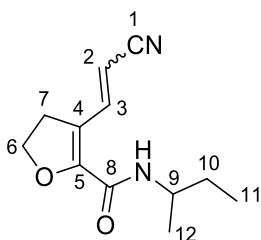
RMN ¹H (400 MHz - CDCl₃): δ 8,30 (d, *J* = 16,4, 1H, H3-*trans*), 8,11 (d, *J* = 11,8, 1H, H3-*cis*), 7,10 (d, *J* = 8,5, 4H, Ar), 6,84 (d, *J* = 8,5, 4H, Ar), 6,49 (s, 2H, NH), 5,14 (d, *J* = 11,8, 1H, H2-*cis*), 5,06 (d, *J* = 16,4, 1H, H2-*trans*), 4,50–4,45 (m, 4H, H6), 3,77 (m, 6H, H_{OMe}), 3,58–3,50 (m, 4H, H9), 3,37 (t, *J* = 9,8, 2H, H7-*cis*), 2,86 (t, *J* = 9,8, 2H, H7-*trans*), 2,80–2,74 (m, 4H, H10).

RMN ¹³C (100 MHz - CDCl₃): δ 159,2 (C8-*cis*), 159,0 (C8-*trans*), 158,4 (Ar), 150,4 (C5-*cis*), 149,3 (C5-*trans*), 143,2 (C3-*trans*), 141,3 (C3-*cis*), 130,4–129,6 (Ar), 118,7 (C4-*cis*), 118,5 (C4-*trans*), 118,3 (C1-*trans*), 118,2 (C1-*cis*), 95,4 (C2-*trans*), 93,4 (C2-*cis*), 70,8 (C6-*cis*), 70,3 (C6-*trans*), 55,3 (COMe), 40,4 (C9-*trans*), 39,4 (C9-*cis*), 34,6 (C10-*trans*), 30,8 (C7-*cis*), 29,9 (C7-*trans*).

GCMS/EI-*cis* [m/z(%): 298 (M⁺, 5), 207 (8), 134 (100), 121 (30), 92 (5), 65 (6).

GCMS/EI-*trans* [m/z(%): 298 (M⁺, 3), 207 (7), 134 (100), 121 (35), 92 (6), 65 (6).

HRMS (ESI) [mH⁺] (Calc./Exp.): 299,1395/299,1403.



9h - *N*-(*sec*-Butil)-3-(2-cianovinil)-4,5-dihidrofurano-2-carboxamida.

C₁₂H₁₆N₂O₂ (220,12 g/mol). Cera marrom. Rendimento: 66%.

RMN ¹H (400 MHz - CDCl₃): δ 8,33 (d, *J* = 16,4, 1H, H3-*trans*), 8,13 (d, *J* = 11,8, 1H, H3-*cis*), 6,23 (s, 2H, NH), 5,15 (d, *J* = 11,8, 1H, H2-*cis*), 5,08 (d, *J* = 16,4, 1H, H2-*trans*), 4,56–4,50 (m, 4H, H6), 4,00–3,82 (m, 2H, H9), 3,40 (t, *J* = 9,7, 2H, H7-*cis*), 2,90 (t, *J* = 9,7, 2H, H7-*trans*), 1,57–1,48 (m, 4H, H10), 1,18–1,15 (m, 6H, H12), 0,92 (t, *J* = 7,4, 6H, H11).

RMN ^{13}C (100 MHz - CDCl_3): δ 158,7 (C8-*cis*), 158,5 (C8), 150,6 (C5-*cis*), 149,4 (C5), 143,4 (C3), 141,5 (C3-*cis*), 118,7 (C4-*cis*), 118,6 (C4-*trans*), 118,3 (C1-*cis*), 118,2 (C1-*trans*), 95,3 (C2-*trans*), 93,4 (C2-*cis*), 70,8 (C6-*cis*), 70,3 (C6-*trans*), 47,4 (C9-*cis*), 46,5 (C9-*trans*), 30,9 (C7-*cis*), 30,0 (C10-*trans*), 29,5 (C7-*trans*), 29,4 (C10-*cis*), 20,2 (C12-*trans*), 20,0 (C12-*cis*), 10,3 (C11).

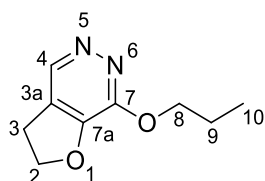
HRMS (ESI) [mH^+] (Calc./Exp.): 221,1290/221,1289.

5.2.8 Procedimento geral para a síntese das dihidrofurano-piridazinas (13a-f)

Em um tubo selado foi adicionado o 3-formil-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etila (**7**) (0,25 mmol), seguido de 1,5 mL do álcool (**12a-f**) e sulfato de hidrazina (0,25 mmol), a mistura foi mantida a temperatura de 90 °C pelo período de 20 horas, sob agitação magnética constante.

Após término do tempo de reação, a mistura foi extraída com acetato de etila (30 mL) e solução 1 mol/L de carbonato de sódio (3 x 30 mL), a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido em evaporador rotativo. O álcool residual foi separado do produto final por meio de coluna cromatográfica em sílica gel (230–400 mesh), utilizando como eluentes clorofórmio, até eluição completa do álcool, e acetato de etila, obtendo os compostos **13a-f** na forma de ceras ou óleos amarelos-marrons, com rendimentos entre 33–70%.

Dados físico-químicos dos compostos **13a-f**, com o δ expresso em ppm e o J em Hz:



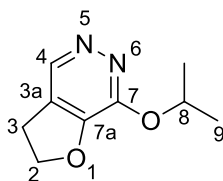
13a - 7-Propóxi-2,3-dihidrofurano[2,3-*d*]piridazina.

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (180,08 g/mol). Cera amarela. Rendimento: 60%.

RMN ^1H (400 MHz - CDCl_3): δ 7,56 (s, 1H, H4), 4,28 (t, $J = 6,7$, 2H, H8), 3,85 (t, $J = 6,3$, 2H, H2), 3,02 (t, $J = 6,2$, 2H, H3), 1,77 (sex, $J = 7,1$, 2H, H9), 0,99 (t, $J = 7,4$, 3H, H10).

RMN ^{13}C (100 MHz - CDCl_3): δ 162,4 (C7), 137,3 (C7a), 134,0 (C4), 121,3 (C3a), 66,6 (C8), 62,8 (C2), 27,8 (C3), 22,1 (C9), 10,5 (C10).

HRMS (ESI) [modo negativo] (Calc./Exp.): 179,0821/179,0823.



13b - 7-Isopropóxi-2,3-dihidrofurano[2,3-*d*]piridazina.

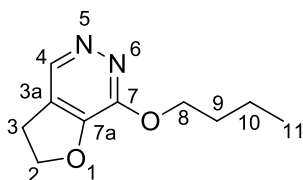
C₉H₁₂N₂O₂ (180,08 g/mol). Cera amarela. Rendimento: 33%.

RMN ¹H (400 MHz - CDCl₃): δ 7,55 (s, 1H, H4), 5,27 (sept, *J* = 6,3, 1H, H8), 3,85 (t, *J* = 6,3, 2H, H2), 3,01 (t, *J* = 6,3, 2H, H3), 1,36 (d, *J* = 6,3, 6H, H9).

RMN ¹³C (100 MHz - CDCl₃): δ 161,7 (C7), 137,3 (C7a), 134,4 (C4), 121,2 (C3a), 68,8 (C8), 62,8 (C2), 27,9 (C3), 22,0 (C9).

GCMS/EI [m/z(%): 180 (M⁺, 1), 168 (46), 125 (100), 107 (44), 81 (12), 53 (14).

HRMS (ESI) [modo negativo] (Calc./Exp.): 179,0821/179,0823.



13c - 7-Butóxi-2,3-dihidrofurano[2,3-*d*]piridazina.

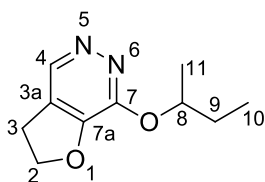
C₁₀H₁₄N₂O₂ (194,1 g/mol). Óleo amarela. Rendimento: 70%.

RMN ¹H (400 MHz - CDCl₃): δ 7,54 (s, 1H, H4), 4,31 (t, *J* = 6,7, 2H, H8), 3,85 (t, *J* = 6,2, 2H, H2), 3,00 (t, *J* = 6,1, 2H, H3), 1,70 (qui, *J* = 7,7, 2H, H9), 1,41 (sex, *J* = 7,5, 2H, H10), 0,93 (t, *J* = 7,4, 3H, H11).

RMN ¹³C (100 MHz - CDCl₃): δ 162,5 (C7), 137,9 (C7a), 133,1 (C4), 121,1 (C3a), 64,7 (C8), 62,5 (C2), 30,7 (C3), 27,7 (C9), 19,1 (C10), 13,6 (C11).

GCMS/EI [m/z(%): 194 (M⁺, 2), 182 (51), 125 (100), 108 (44), 81 (10), 53 (17).

HRMS (ESI) [modo negativo] (Calc./Exp.): 193,0977/193,0970.



13d - 7-sec-Butóxi-2,3-dihidrofurano[2,3-*d*]piridazina.

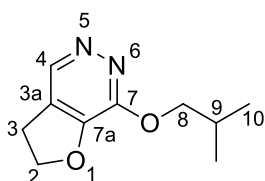
C₁₀H₁₄N₂O₂ (194,1 g/mol). Óleo amarelo. Rendimento: 53%.

RMN ^1H (400 MHz - CDCl_3): δ 7,56 (s, 1H, H4), 5,11 (sex, $J = 6,2$, 1H, H8), 3,85 (t, $J = 6,3$, 2H, H2), 3,01 (t, $J = 6,2$, 2H, H3), 1,73–1,64 (m, 2H, H9), 1,32 (d, $J = 6,3$, 3H, H11), 0,95 (t, $J = 7,4$, 3H, H10).

RMN ^{13}C (100 MHz - CDCl_3): δ 162,0 (C7), 137,5 (C7a), 134,0 (C4), 121,1 (C3a), 73,2 (C8), 62,7 (C2), 28,9 (C9), 27,9 (C3), 19,5 (C11), 9,7 (C10).

GCMS/EI [$m/z(\%)$]: 194 (M^+ , 0,2), 182 (32), 126 (100), 125 (79), 108 (31), 81 (9), 53 (12).

HRMS (ESI) [modo negativo] (Calc./Exp.): 193,0977/193,0970.



13e - 7-Isobutóxi-2,3-dihidrofurano[2,3-*d*]piridazina.

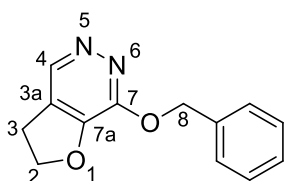
$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (194,1 g/mol). Cera amarela. Rendimento: 56%.

RMN ^1H (400 MHz - CDCl_3): δ 7,58 (s, 1H, H4), 4,12 (d, $J = 6,7$, 2H, H8), 3,86 (t, $J = 6,3$, 2H, H2), 3,03 (t, $J = 6,3$, 2H, H3), 2,06 (n, $J = 6,7$, 1H, H9), 1,00 (d, $J = 6,7$, 6H, H10).

RMN ^{13}C (100 MHz - CDCl_3): δ 162,4 (C7), 137,2 (C7a), 134,3 (C4), 121,1 (C3a), 71,2 (C8), 62,8 (C2), 27,9 (C3-9), 19,3 (C10).

GCMS/EI [$m/z(\%)$]: 194 (M^+ , 1), 182 (54), 125 (100), 108 (47), 81 (9), 57 (25).

HRMS (ESI) [modo negativo] (Calc./Exp.): 193,0977/193,0970.



13f - 7-(8-Fenil-metóxi)-2,3-dihidrofurano[2,3-*d*]piridazina.

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (228,08 g/mol). Óleo amarelo. Rendimento: 55%.

RMN ^1H (400 MHz - CDCl_3): δ 7,40–7,25 (m, 6H, H4-Ar), 5,34 (s, 2H, H8), 3,75 (t, $J = 6,3$, 2H, H2), 2,95 (t, $J = 6,2$, 2H, H3).

RMN ^{13}C (100 MHz - CDCl_3): δ 162,2 (C7), 137,7 (C7a), 135,6 (Ar), 133,1 (C4), 128,7–128,6 (Ar), 121,5 (C3a), 66,7 (C8), 62,7 (C2), 27,7 (C3).

HRMS (ESI) [modo negativo] (Calc./Exp.): 227,0821/227,0811.

6 Referências

1. (a) Kibou, Z.; Cheikh, N.; Villemin, D.; Choukchou-Braham, N.; Mostefa-Kara, B.; Benabdallah, N. *Int. J. Org. Chem.* **2011**, *1*, 242. (b) Katritzky, A. R.; PozArskkii, A. F. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 2^o Ed., Pergamon Press, **2000**, 235-322. (c) Davies, D. T. *Aromatic heterocyclic chemistry*, Oxford University Press, **2001**, 1-3; 10-19. (d) Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777. (e) Jo, Y.; Lee, S.; Lee, Y.; Hwang, Y.; Pyo, M.; Zong, K. *Synth. Met.* **2011**, *161*, 1444. (f) Murata, T.; Murai, M.; Ikeda, Y.; Miki, K.; Ohe, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2296.
2. (a) Arriba, A. F.; Gómez-Casajús, L. A.; Cavalcante, F.; Almansa, C.; García-Rafanell, J. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, *318*, 341. (b) Katritzky, A. R.; Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* Pergamon Press: New York **1984**, Vol. 3.
3. Tian, J.; Yu, R.; Li, X.; Gao, H.; Guo, L.; Tangb, J.; Yao, X. *Magn. Reson. Chem.* **2015**, *53*, 866.
4. Khan, T. S.; Gupta, S.; Alam, M. I.; Haider, M. A. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 101697.
5. (a) Afarinkia, K.; Vinader, V.; Nelson, T. D.; Posner, G. H. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9111. (b) Juranovic, A.; Kranjc, K. *Monatsh Chem.* **2012**, *143*, 771.
6. Robinson, J. A. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* **1991**, *332*, 107.
7. Lee, J. S. *Mar. Drugs* **2015**, *13*, 1581.
8. Sibgatulin, D. A.; Kostyuk, A. N.; Volochnyuk, D. M.; Rusanov, E. B.; Chernega, A. N. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 234.
9. Ali, Y.; Alam, M. S.; Hamid, H.; Hussain, A. *Orient. J. Chem.* **2014**, *30*, 1.
10. Bühler, V. *Polyvinylpyrrolidone Excipients for Pharmaceuticals* Springer-Verlag, Berlin, **2005**, 205.
11. Arreus, A. L.; Backes, R.; Eichler, J.; Feuerhake, R.; Jakel, C.; Mahn, U.; Pinkos, R.; Vogelsang, R. *Ullmann's - Encyclopedia of Industrial Chemistry* **2011**, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.
12. Asif, M. *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19*, 2984.
13. Morales, S. B.; Bennett, C. J.; Le Picard, S. D.; Canosa, A.; Sims, I. R.; Sun, B. J.; Chen, P. H.; Chang, A. H. H.; Kislov, V. V.; Mebel, A. M.; Gu, X.; Zhang, F.; Maksyutenko, P.; Kaiser R. I. *Astrophys. J.* **2011**, *742*, 1.
14. Vintonyak, K. K.; Khilya, O. V.; Shishkin, O. V.; Zubatyuk, R. I.; Volovenko. Y. *M. Zh. Org. Farm. Khimii* **2008**, *6*, 52.
15. Mu, W.; Chasse, G. A.; Fang, D. *Organometallics* **2009**, *28*, 5848.

16. Xin, X.; Liu, X.; Zhang, D.; Zhang, R.; Liang, Y.; Han, F.; Dong, D. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5477.
17. Bencke, C. E. *Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal de Santa Maria – Santa Maria, RS*, **2013**.
18. Gudgeon, H.; Hill, R.; Isaacs, E. *J. Chem. Soc.* **1951**, 1926.
19. Komiyama, T.; Takaguchi, Y.; Gubaidullin, A. T.; Mamedov, V. A.; Litvinovb, I. A.; Tsuboi, S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2541.
20. Singh, V.; Batra, S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4511.
21. Kim, S. J.; Lee, H. S.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1069.
22. Chaladaj, W.; Corbet, M.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6929.
23. Jong Seok Lee, J. S.; Shin, J.; Shin, H. J.; Lee, H.; Lee, Y.; Lee, H.; Won. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4472.
24. Fang, S.; Chen, L.; Yu, M.; Cheng, B.; Lin, Y.; Morris-NatschkeLee, S. L.; K.; Gu, Q.; Xu, J. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4714.
25. Yu, Y.; Huang, L.; Wu, W.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2146.
26. Yeh, P.; Daniels, D. S. B.; Cordes, D. B.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 964.
27. Bellina, F.; Biagetti, M.; Carpita, A.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2857.
28. Mingo, P.; Zhang, S.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2145.
29. Tanaka, H.; Mizota, I.; Shimizu, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2276.
30. Orchin, M. *J. Chem. Educ.* **1989**, *66*, 586.
31. Bertozi, S.; Piero Salvadori, P. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 2959.
32. Li, C.; Jiang, K.; Ouyang, Q.; Liu, T.; Chen, Y. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2738.
33. Wei, L.; Makowski, T. M.; Rutherford, J. L. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *135*, 354.
34. Sarkar, R.; Mukhopadhyay, C. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3706.
35. Ahankar, H.; Ramazani, A.; Ślepokura, K.; Lisb, T.; Joo, S. J. *Green Chem.* **2016**, *18*, 3582.
36. Niknam, K.; Mojikhalifeh, S. *Mol. Divers.* **2014**, *18*, 111.
37. Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Quím. Nova* **1994**, *17*, 24.
38. Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 2353.

39. Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4935.
40. Machado, P.; Rosa, F. A.; Rossatto, M.; Sant'Anna, G. S.; Sauzem, P. D.; Silva, R. M. S.; Rubin, M. A.; Ferreira, J.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *ARKIVOC* **2007**, *xvi*, 281.
41. Thomas, R.; Boutagy, J. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 87.
42. Al Jasema, Y.; El-Esawib, R.; Thiemann, T. *J. Chem. Res.* **2014**, *38*, 453.
43. Gaussian 09, Revision E.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; EARA, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian, Inc., Wallingford CT*, **2009**.
44. Silverstein, R. M.; Webster, F. X. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, **2000**, 6ª ed., LTC-Livros Técnicos e Científicos SA, Rio de Janeiro/RJ.
45. Carey, F. A. *Química Orgânica* AMGH Editora Ltda., **2011**, 7ª ed., Vol. 2.
46. Carey, F. A. *Química Orgânica* AMGH Editora Ltda., **2011**, 7ª ed., Vol. 1.
47. Fleming, I. *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reaction* Wiley Pub., Reference Edition, **2010**.
48. Prior, A. M.; Robinson, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 411.
49. Marangoni, M. A. *Dissertação (Mestrado em Química)*, Universidade Federal de Santa Maria – Santa Maria, RS, **2013**.
50. Tišler, M.; Stanovnik, B. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1968**, *9*, 211.
51. Horak, F.; Zieglmayer, U. P. *Expert Rev. Clin. Immunol.* **2009**, *5*, 659.
52. Aleeva, G. N.; Molodavkin, G. M.; Voronina, T. A. *Bull. Exp. Biol. Med.* **2009**, *148*, 65.

53. Liu, B.; Zhu, F.; Huang, Y.; Wang, Y.; Yu, F.; Fan, B.; Yao, J. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 2673.
54. (a) Deeb, A.; El-Mariah, F.; El-Mawgoud, A. *Eur. Chem. Bull.* **2015**, *4(2)*, 80. (b) Soliman, F. M. A.; Dawoud, N. T. A.; Abdel-Ghaffar, N. F.; El-Guindy, M. I.; Naguib, H. *Amer. Chem. Sci. J.* **2016**, *13*, 1. (c) Tiratsuyana, S. G.; Hovhannisyana, A. A.; Karapetyanb, A. V.; Gomktsyanb, T. A.; Yengoyan, A. P. *Russ. J. Plant Physiol.* **2016**, *63(5)*, 656. (d) Wang, G.; Wan, J.; Hu, Y.; Wu, X.; Prhavo, M.; Dyatkina, N.; Rajwanshi, V. K.; Smith, D. B.; Jekle, A.; Kinkade, A.; Symons, J. A.; Jin, Z.; Deval, J.; Zhang, Q.; Tam, Y.; Chanda, S.; Blatt, L.; Beigelman, L. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 4611. (e) Giustiniano, M.; Mercalli, V.; Amato, J.; Novellino, E.; Tron, G. C. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3964.
55. Schmidt, A.; Dreger, A. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 1423.
56. Perrin, D.; Armarengo, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, New York.

7 Apêndices

Espectros de GC-MS e RMN dos compostos sintetizados não apresentados na discussão da tese.

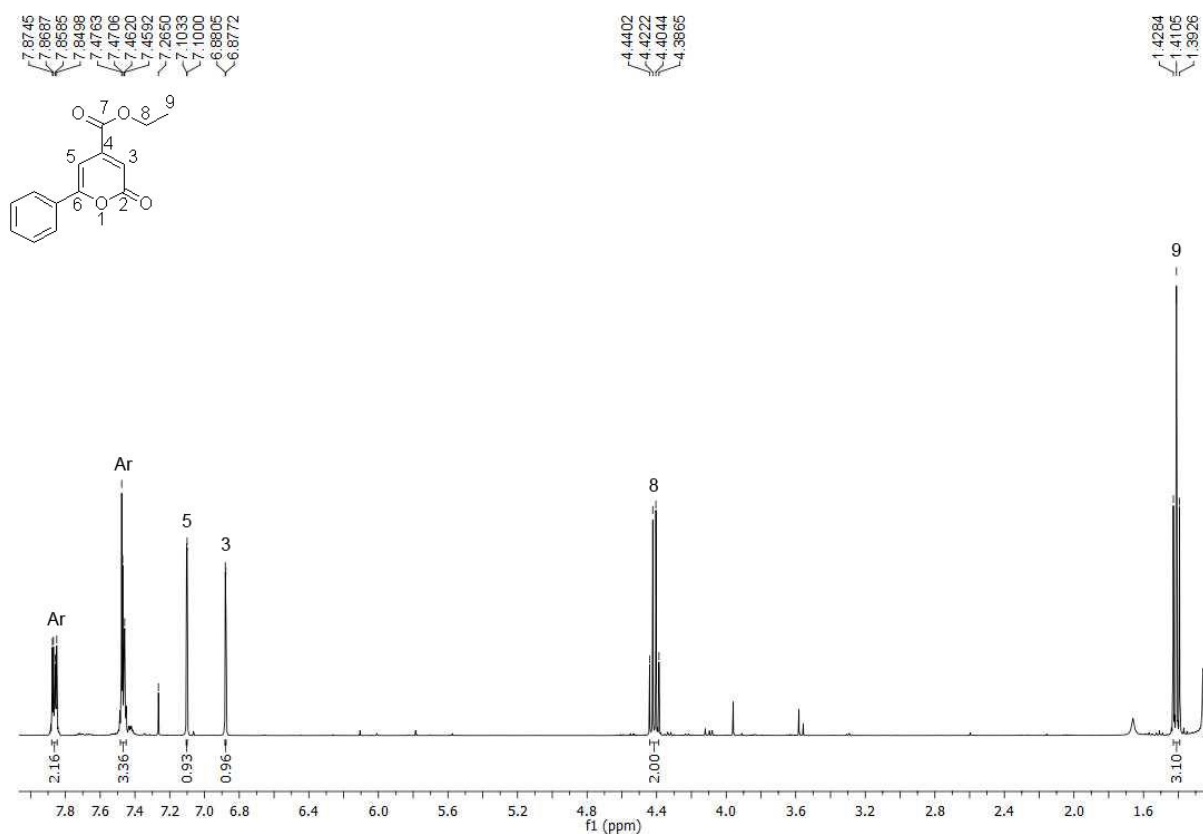


Figura 40 - Espectro de RMN ^1H do composto **4a** registrado a 400 MHz em CDCl_3 .

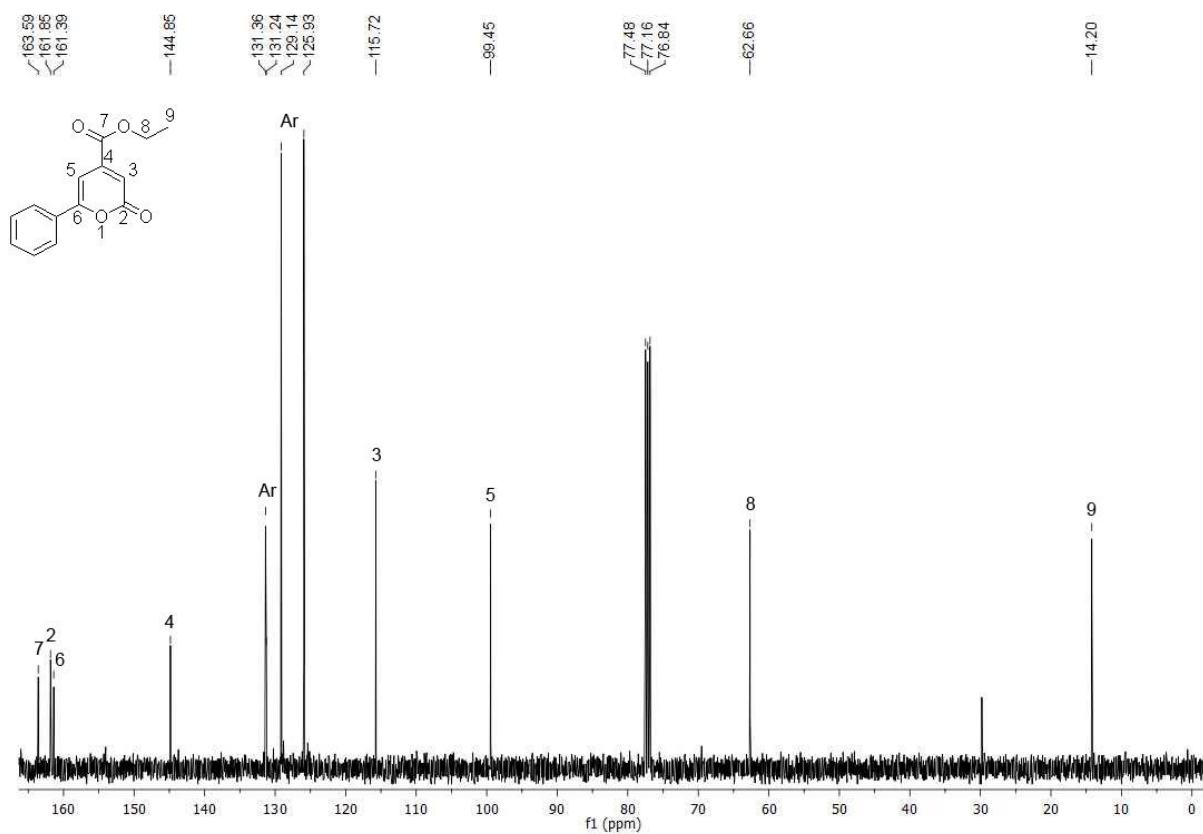


Figura 41 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **4a** registrado a 100 MHz em CDCl_3 .

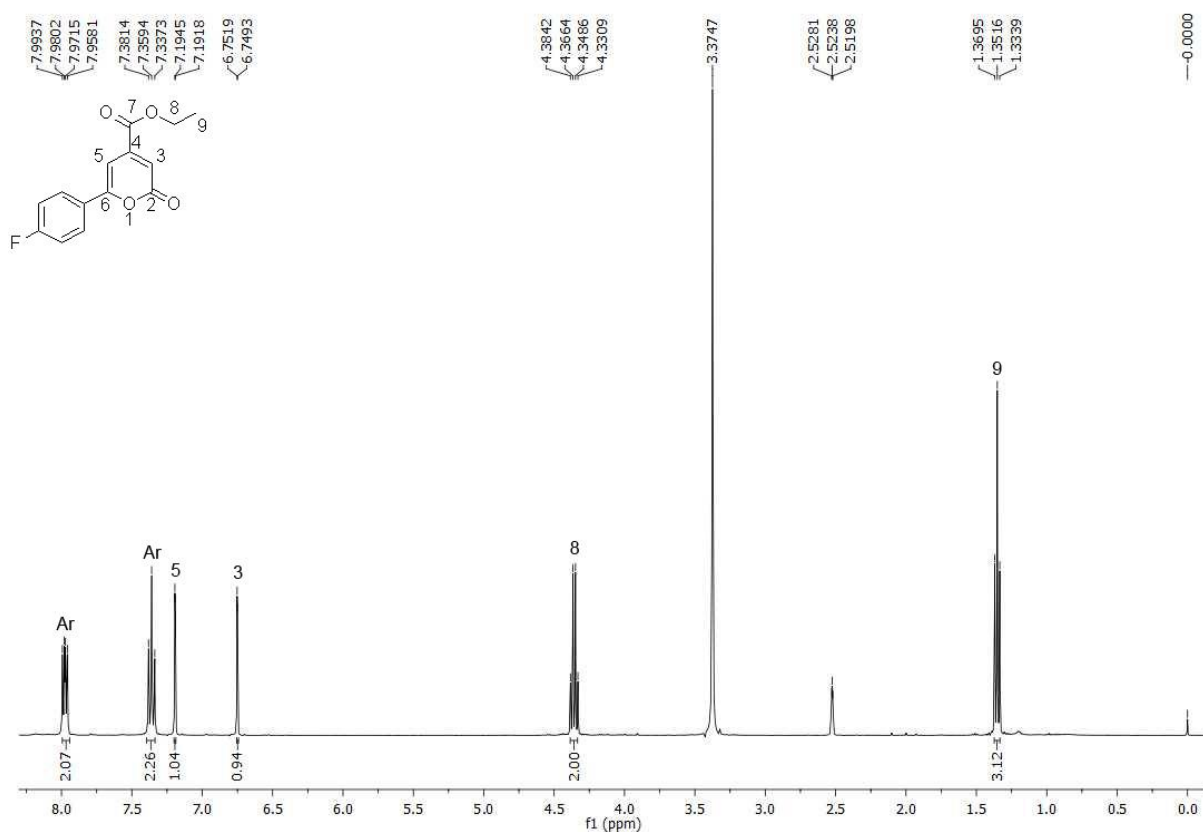


Figura 42 - Espectro de RMN ^1H do composto **4c** registrado a 400 MHz em DMSO.

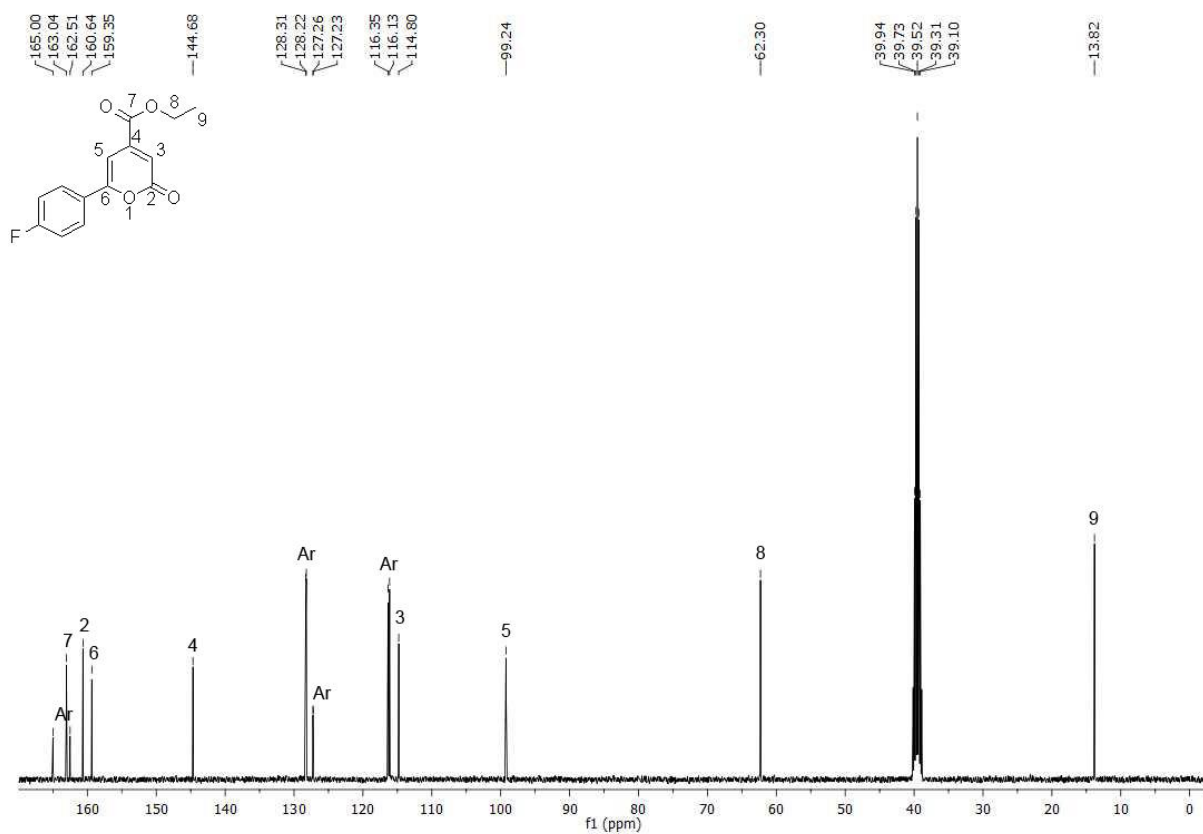


Figura 43 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **4c** registrado a 100 MHz em DMSO.

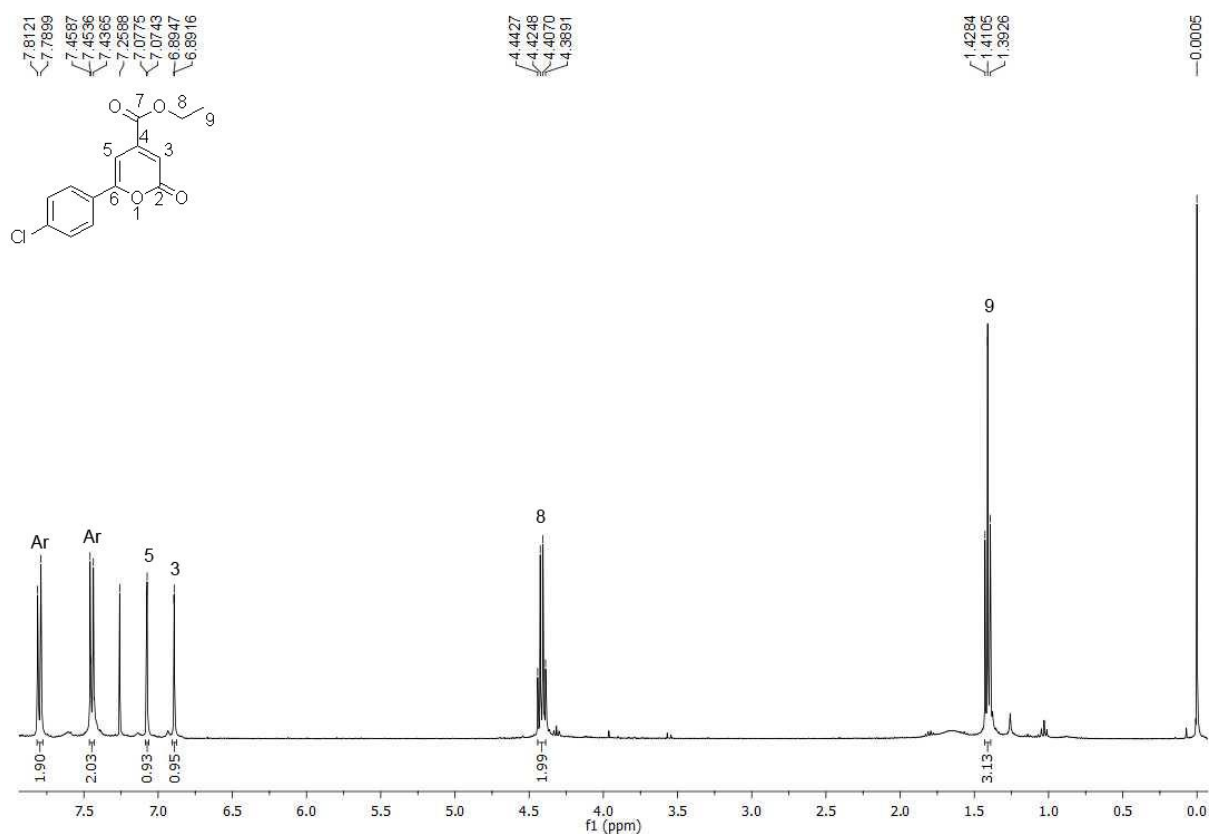


Figura 44 - Espectro de RMN ^1H do composto **4d** registrado a 400 MHz em CDCl_3 .

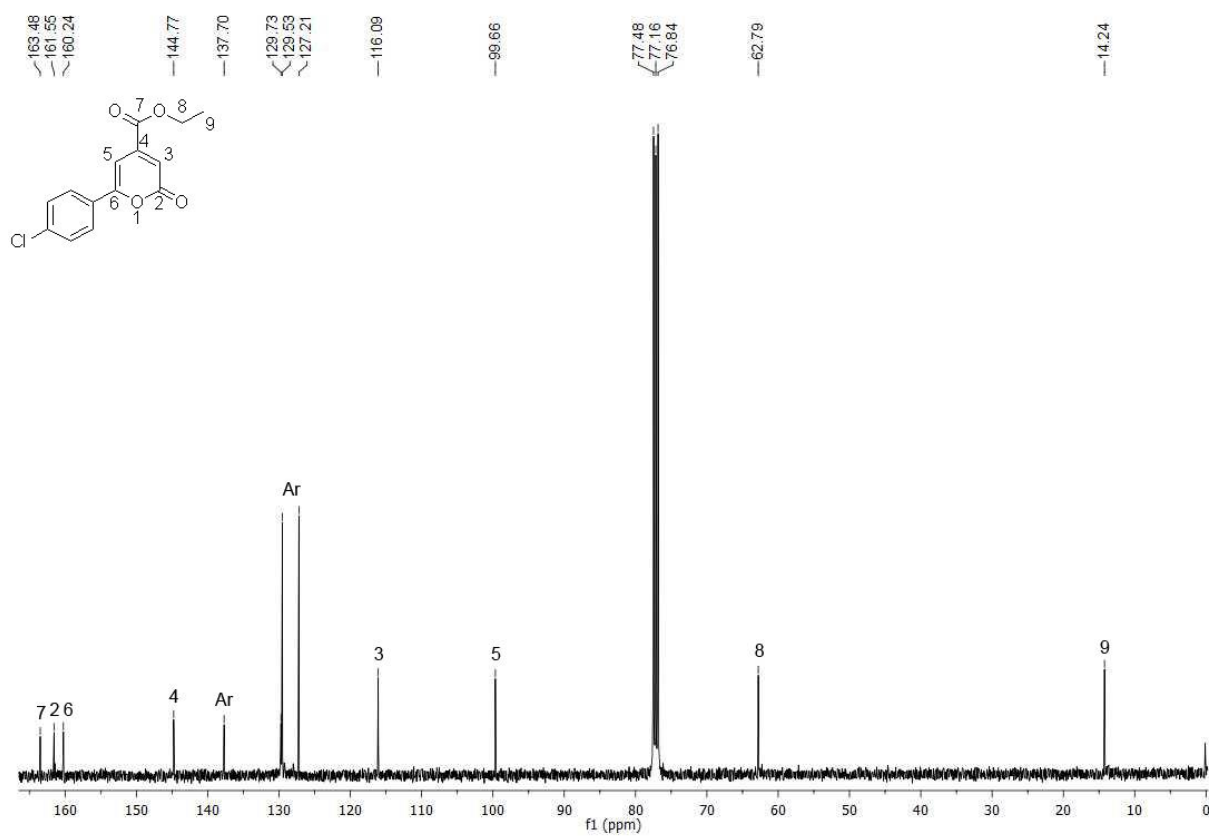


Figura 45 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **4d** registrado a 100 MHz em CDCl_3 .

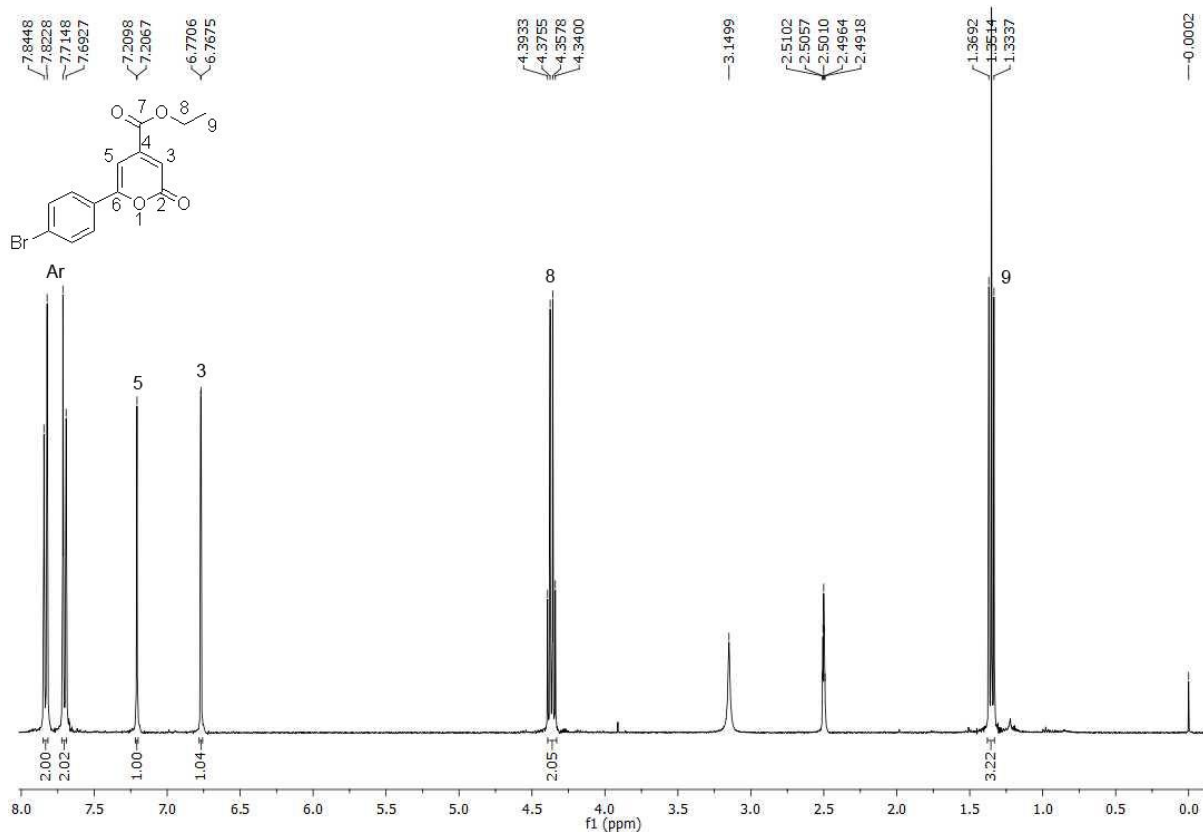


Figura 46 - Espectro de RMN ^1H do composto **4e** registrado a 400 MHz em DMSO.

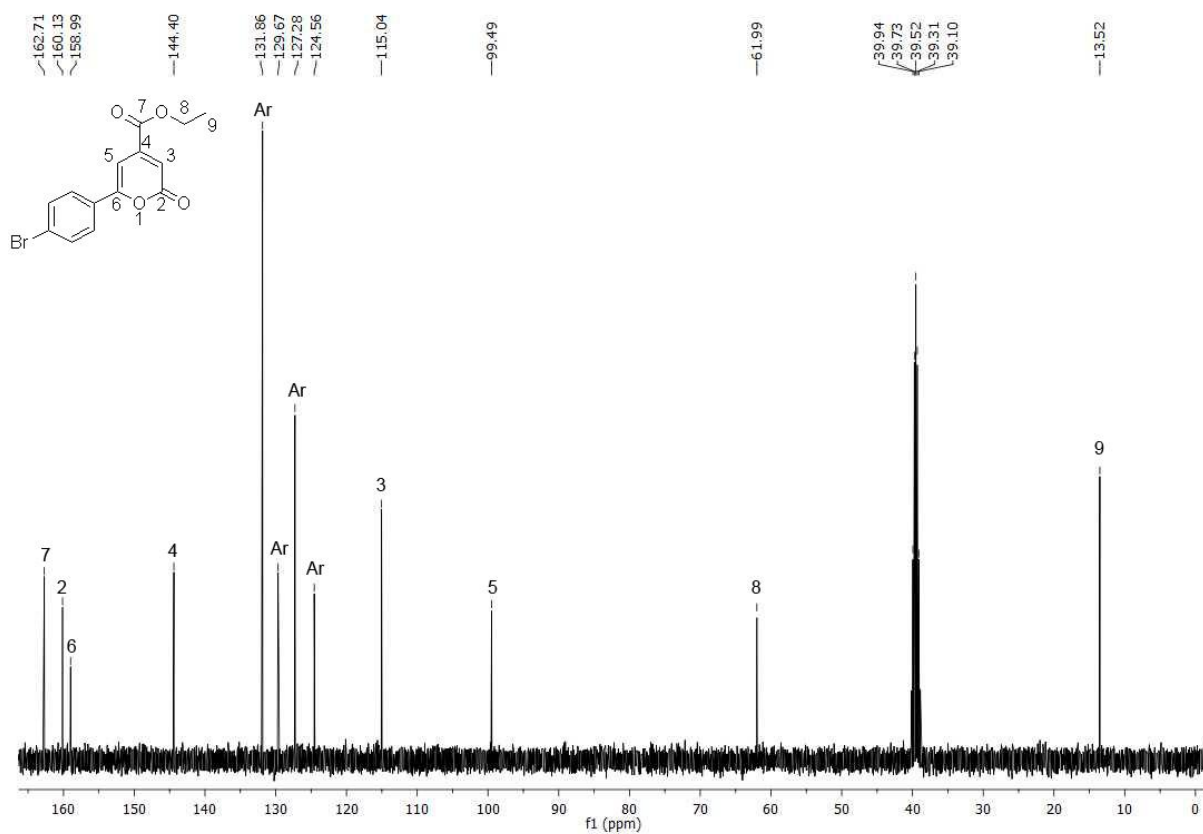


Figura 47 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **4e** registrado a 100 MHz em DMSO.

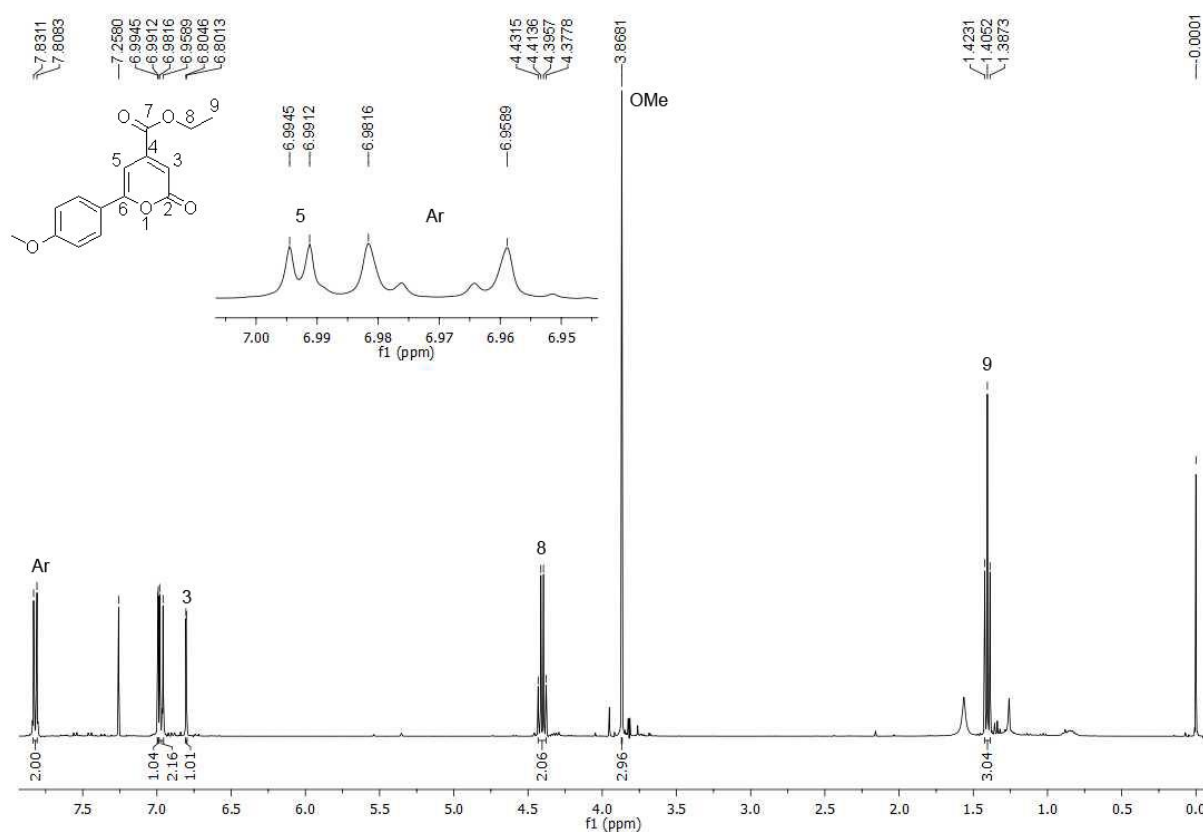


Figura 48 - Espectro de RMN ^1H do composto **4f** registrado a 400 MHz em CDCl_3 .

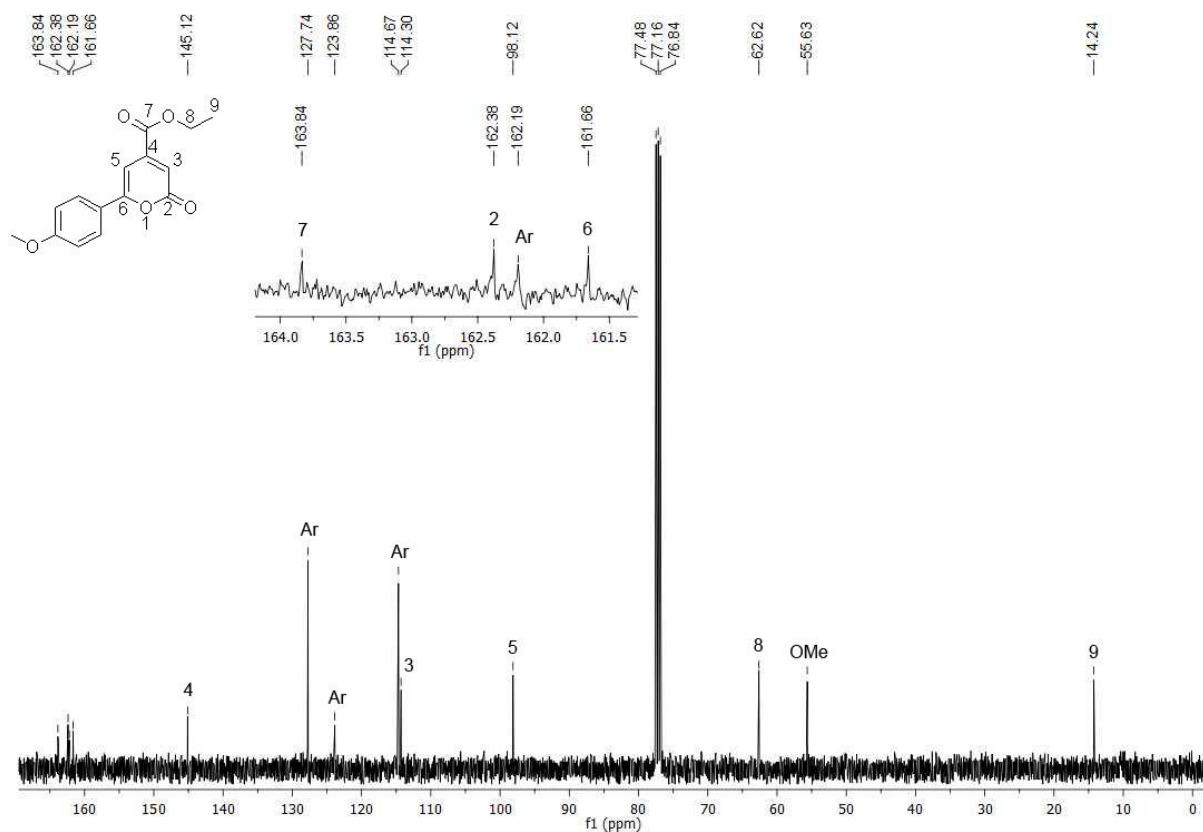


Figura 49 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **4f** registrado a 100 MHz em CDCl_3 .

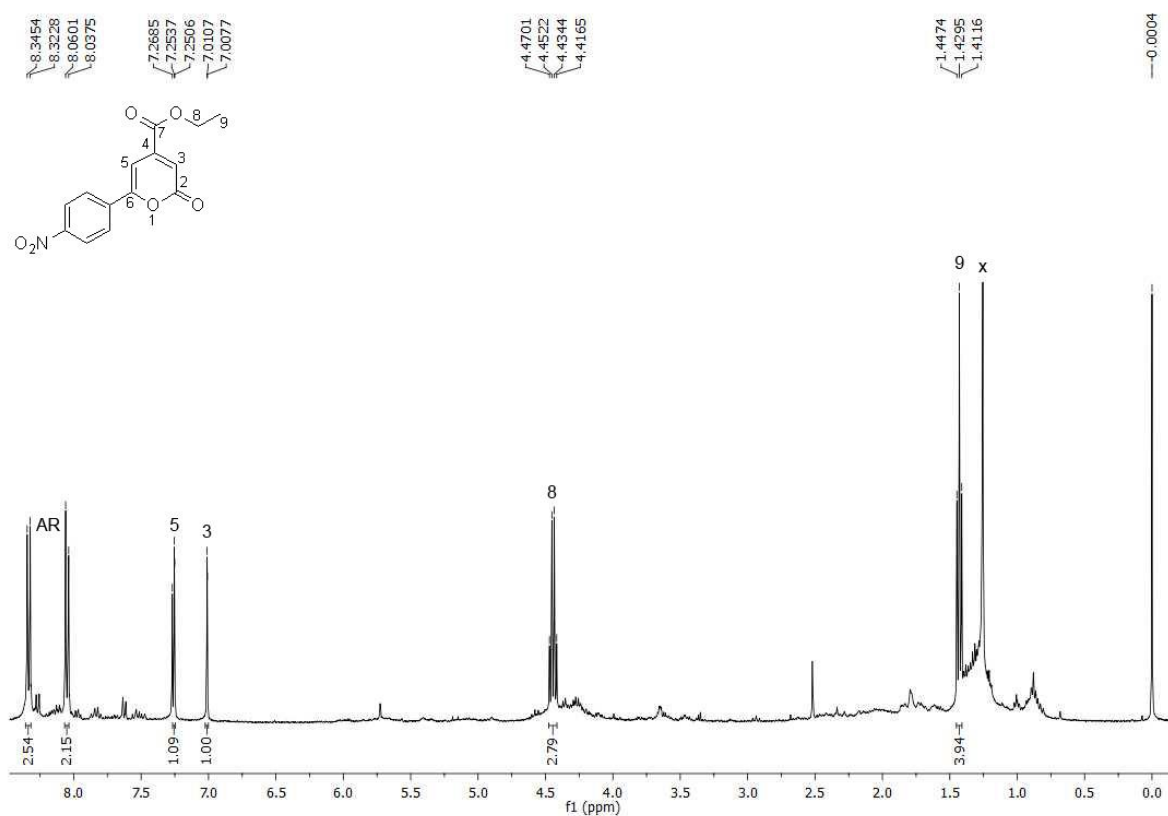


Figura 50 - Espectro de RMN ^1H do composto **4g** registrado a 400 MHz em CDCl_3 .

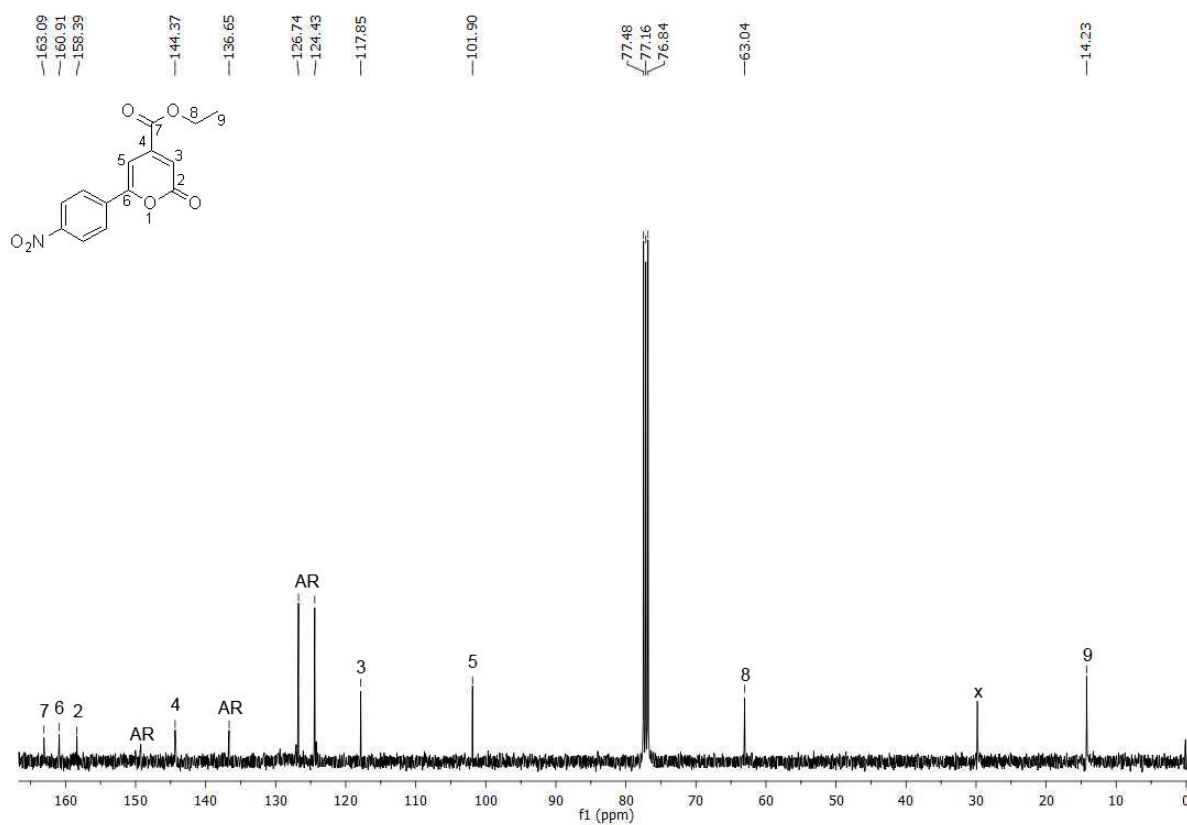


Figura 51 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **4g** registrado a 100 MHz em CDCl_3 .

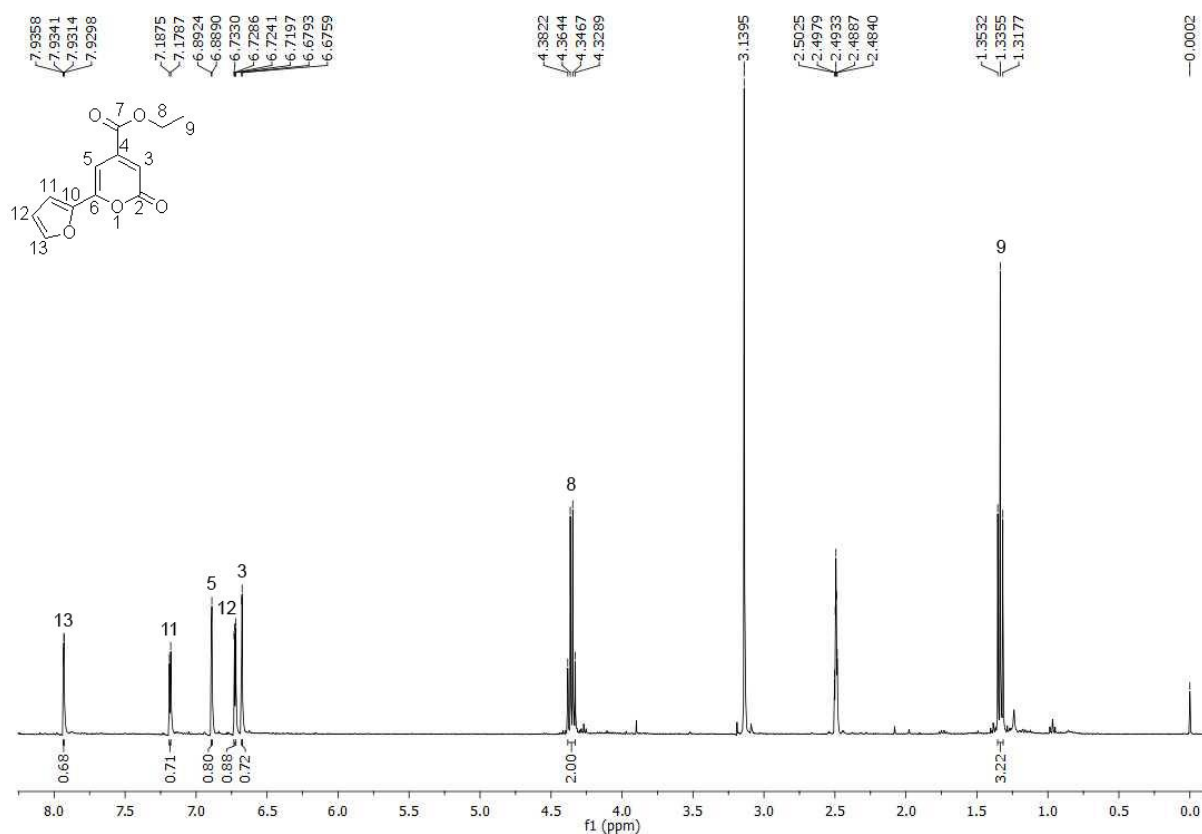


Figura 52 - Espectro de RMN ¹H do composto 4h registrado a 400 MHz em DMSO.

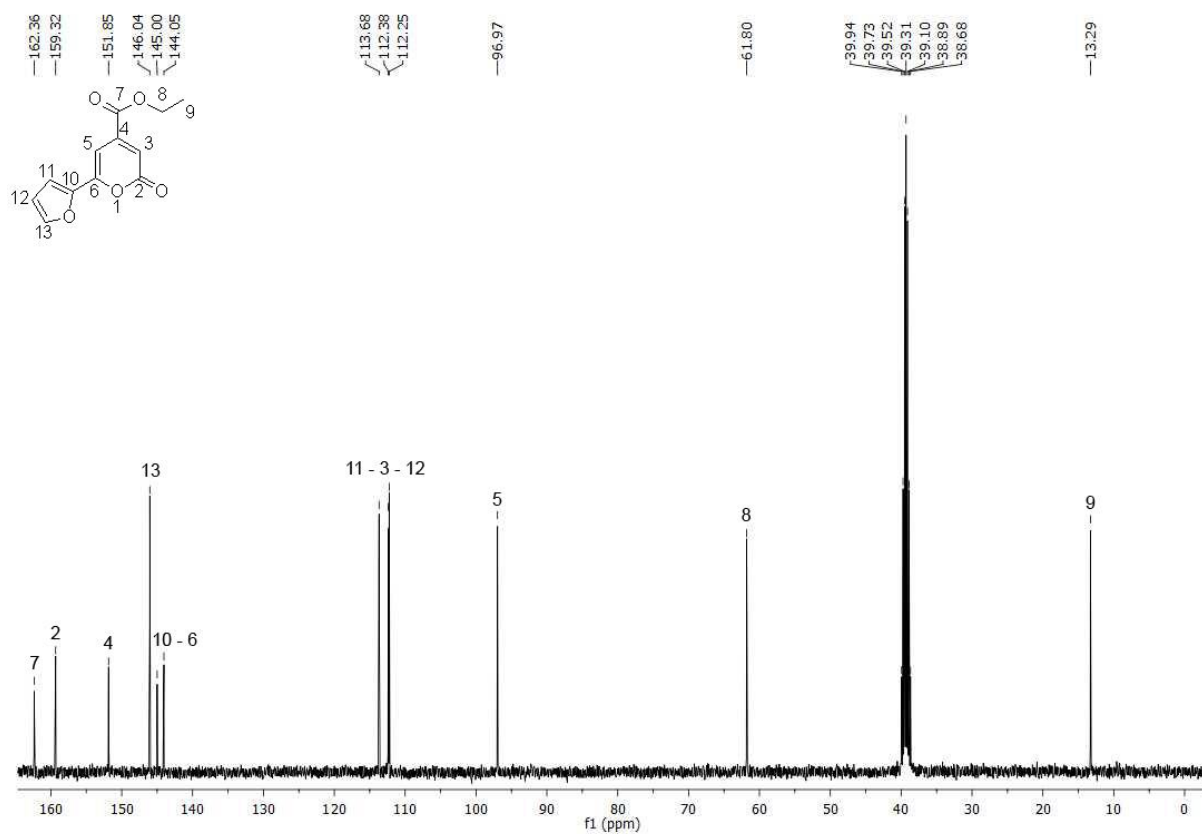


Figura 53 - Espectro de RMN ¹³C do composto 4h registrado a 100 MHz em DMSO.

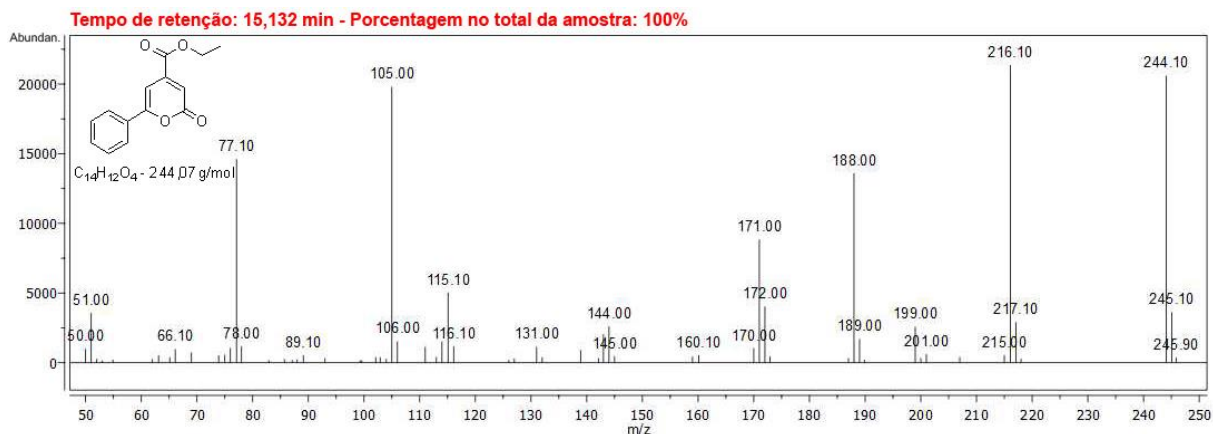


Figura 54 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 4a.

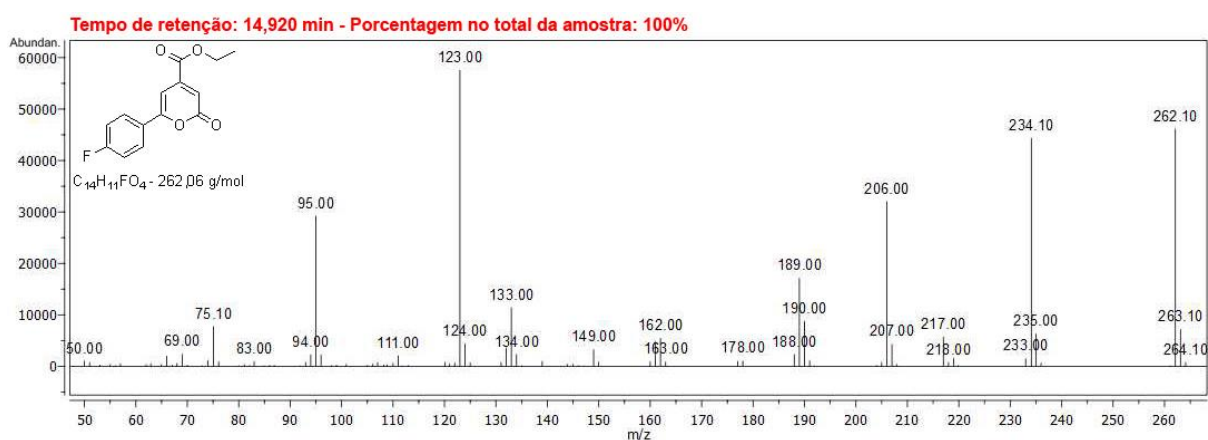


Figura 55 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 4c.

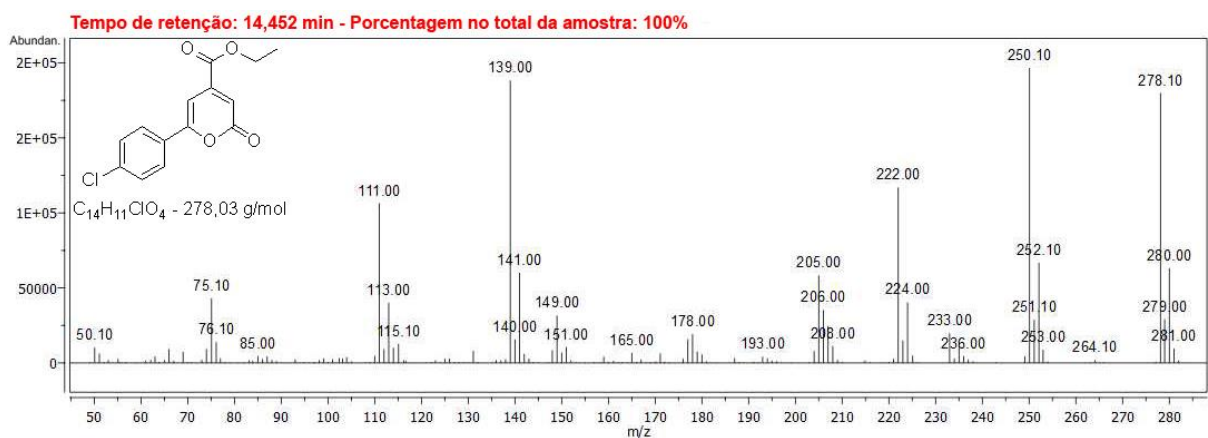


Figura 56 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 4d.

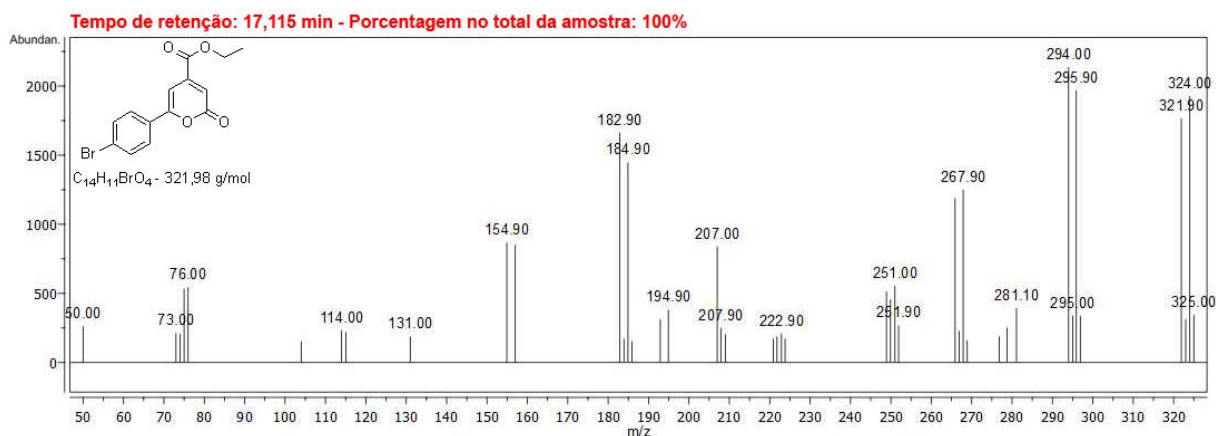


Figura 57 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 4e.

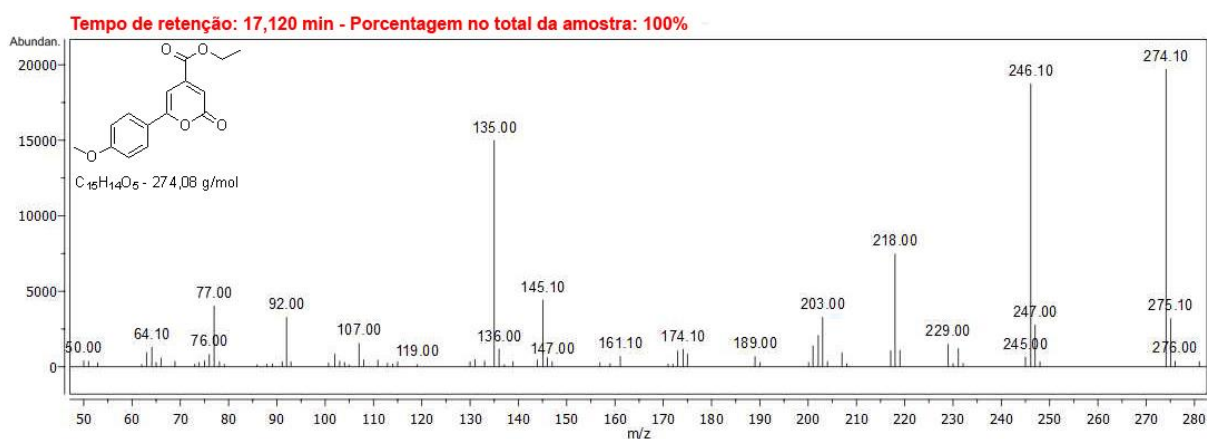


Figura 58 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 4f.

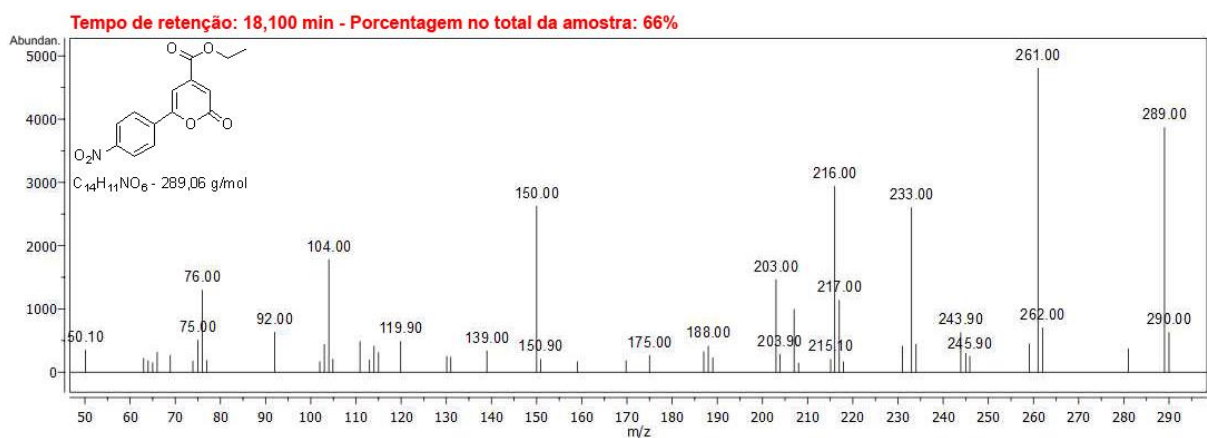


Figura 59 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 4g.

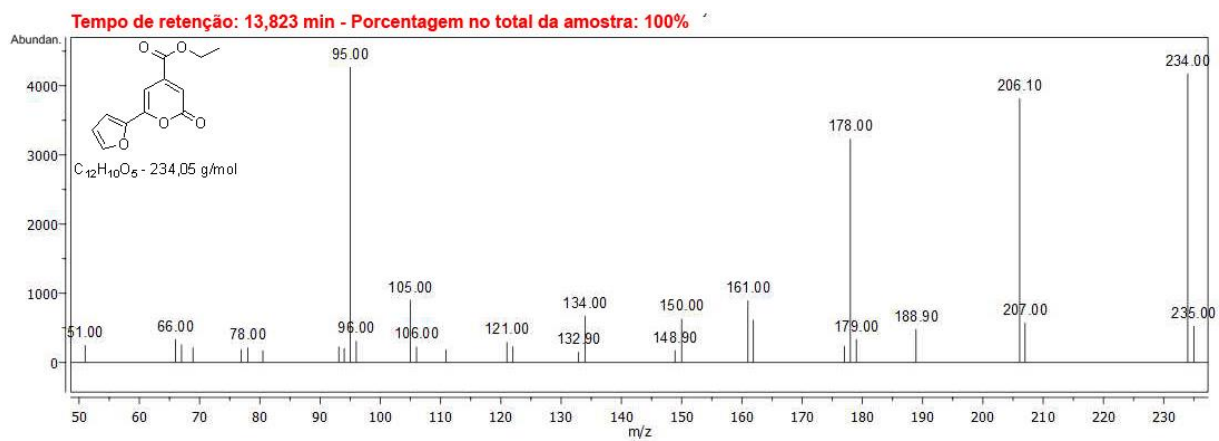


Figura 60 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 4h.

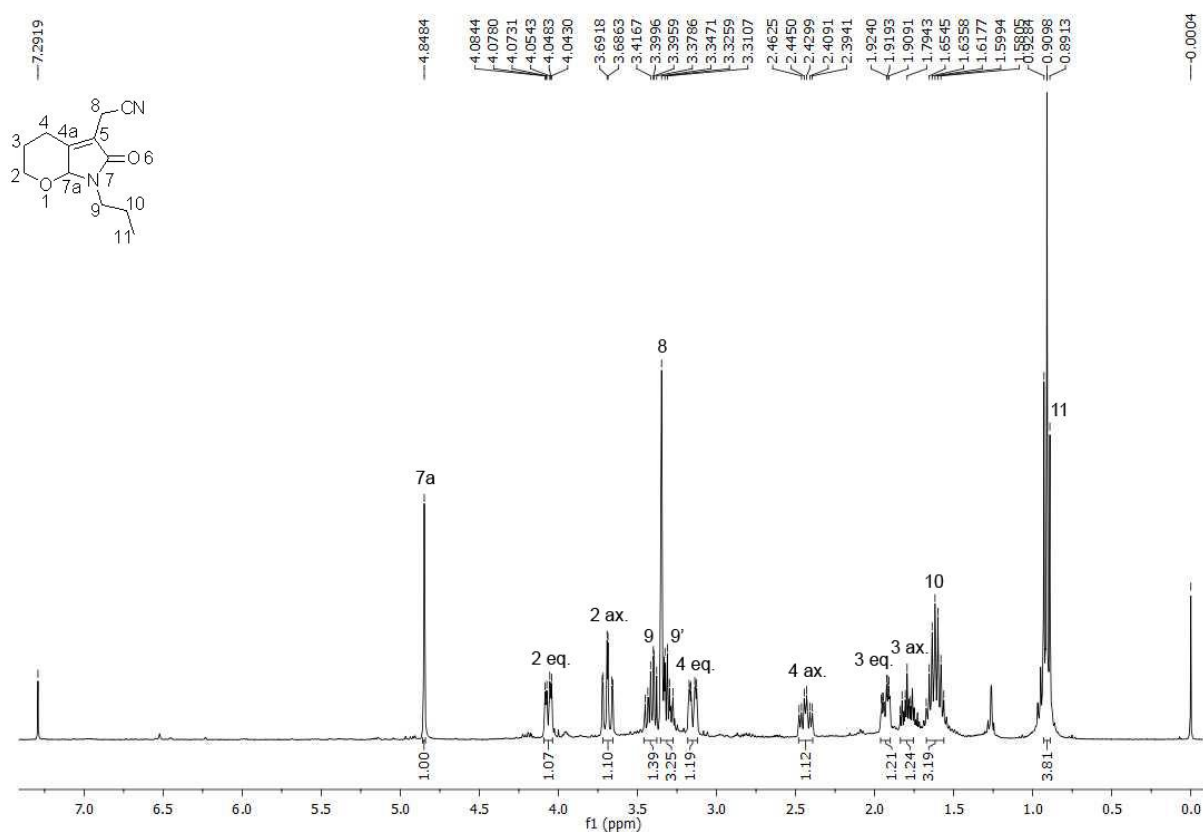


Figura 61 - Espectro de RMN ^1H do composto **6a** registrado a 400 MHz em CDCl_3 .

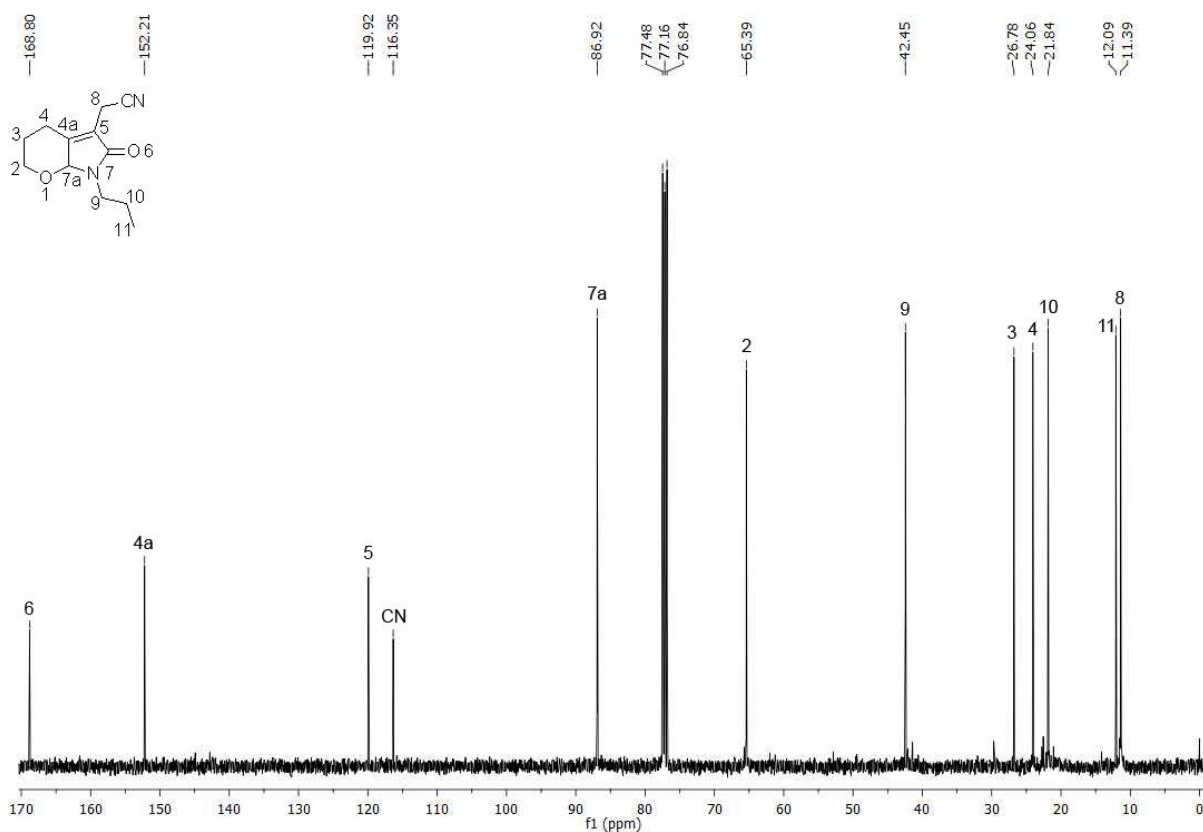


Figura 62 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **6a** registrado a 100 MHz em CDCl_3 .

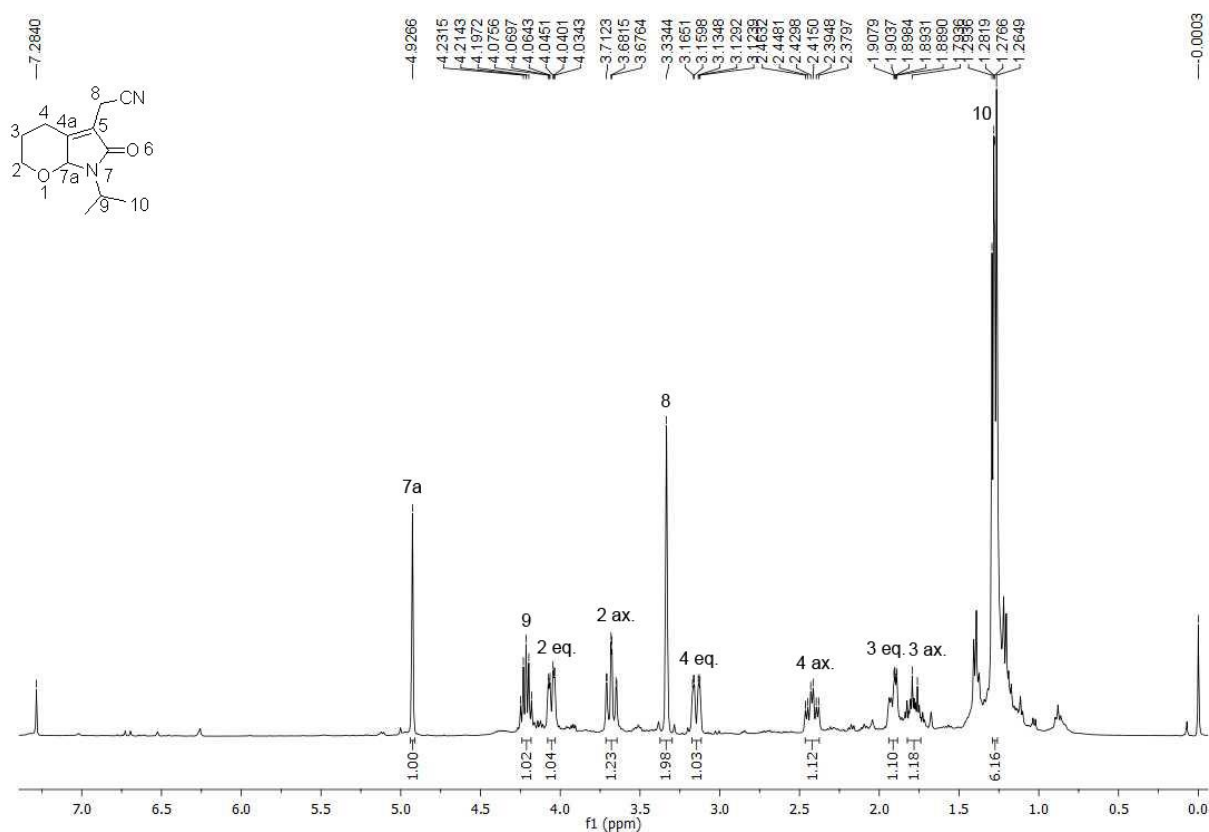


Figura 63 - Espectro de RMN ^1H do composto **6b** registrado a 400 MHz em CDCl_3 .

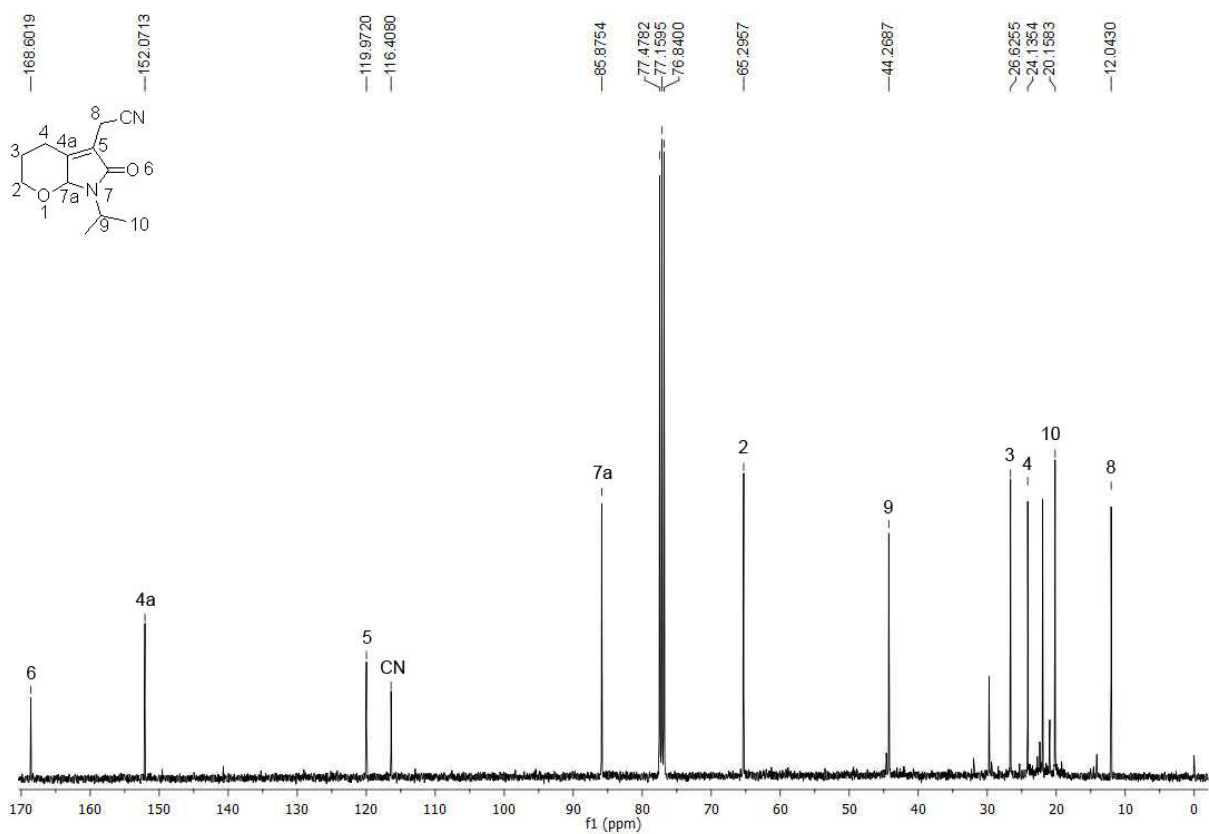


Figura 64 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **6b** registrado a 100 MHz em CDCl_3 .

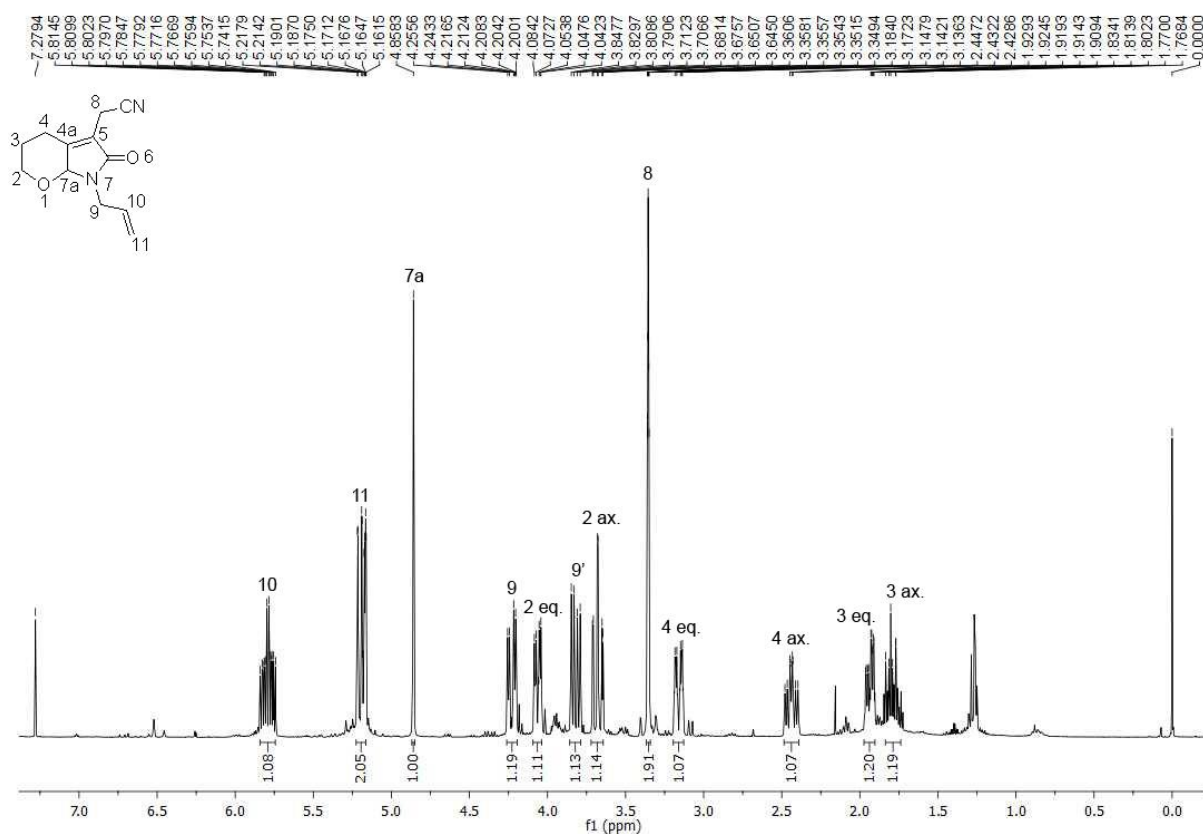


Figura 65 - Espectro de RMN ^1H do composto **6d** registrado a 400 MHz em CDCl_3 .

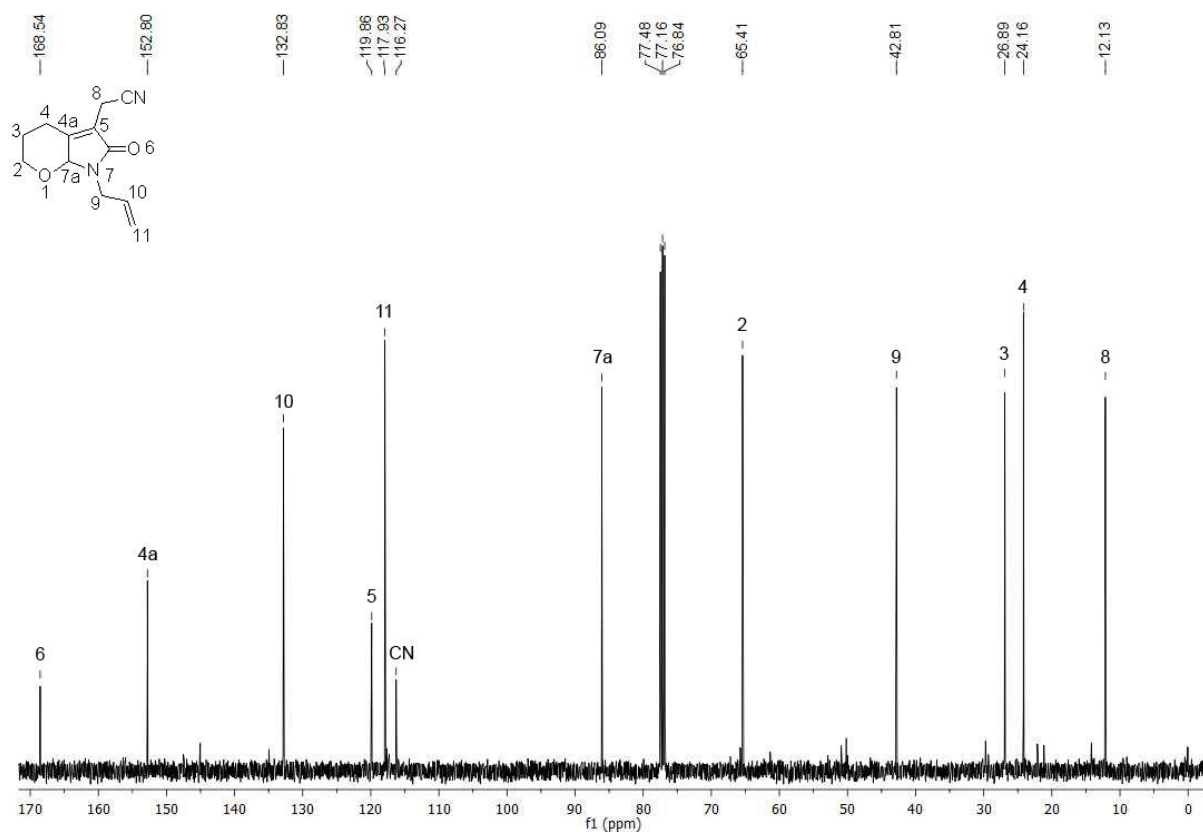
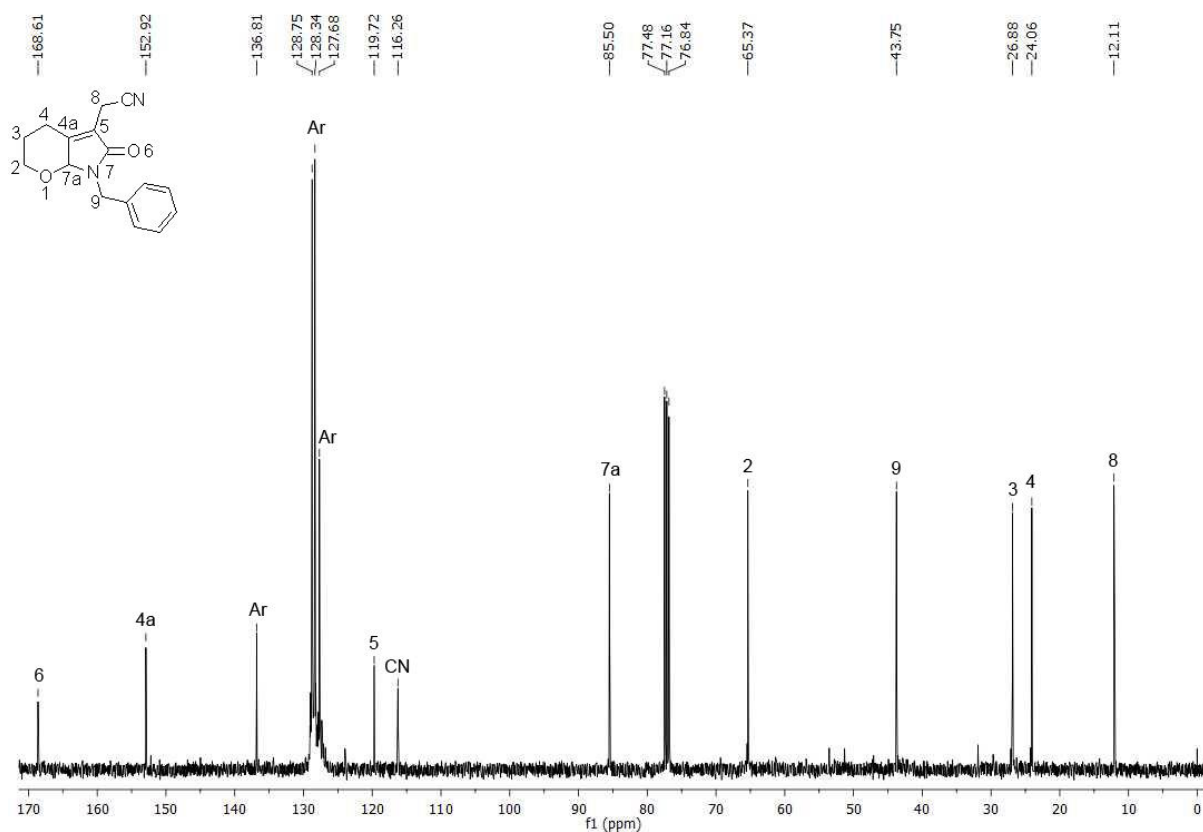
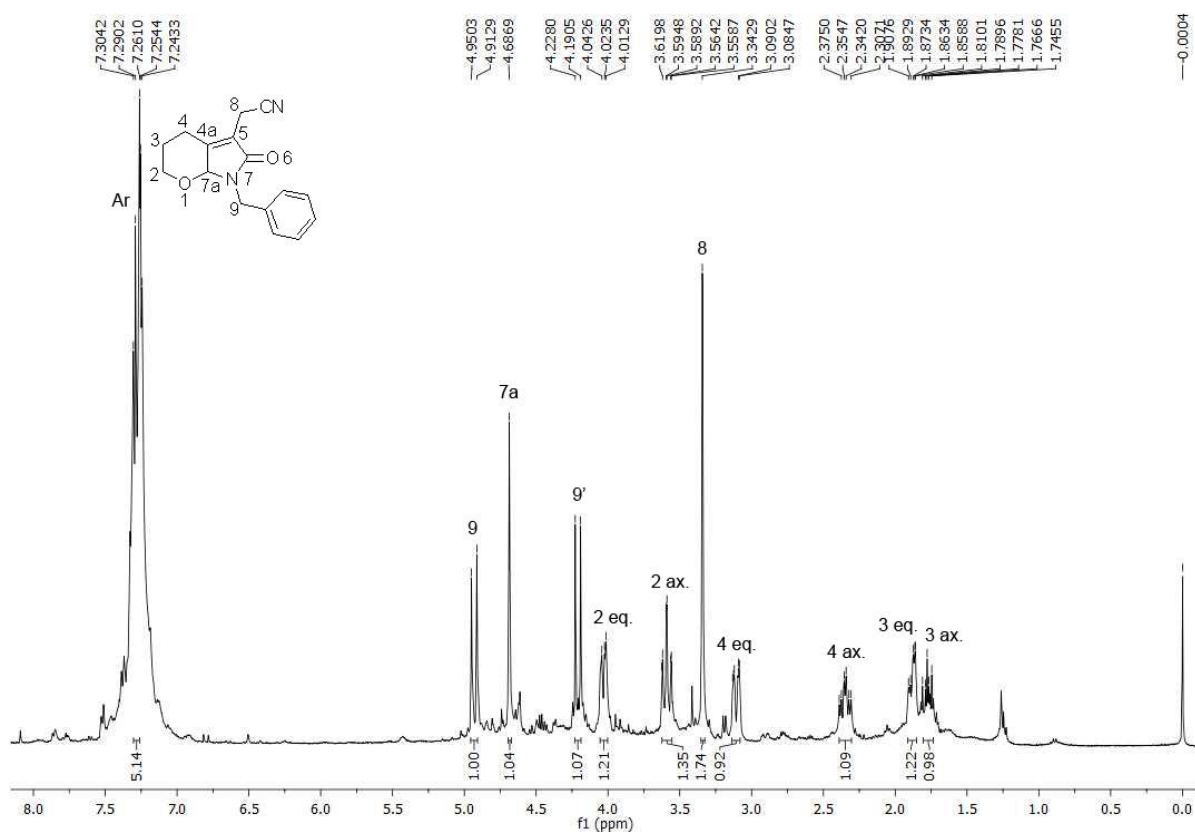


Figura 66 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **6d** registrado a 100 MHz em CDCl_3 .



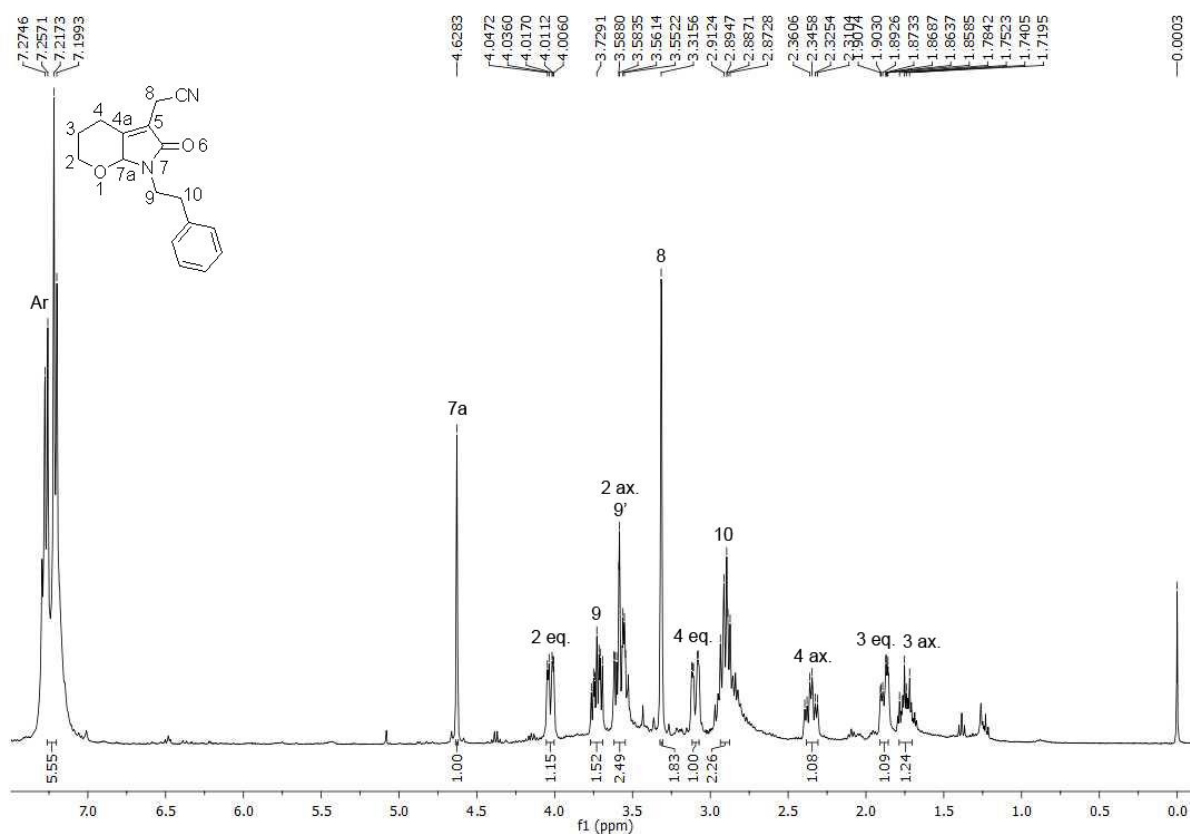


Figura 69 - Espectro de RMN ¹H do composto **6f** registrado a 400 MHz em CDCl₃.

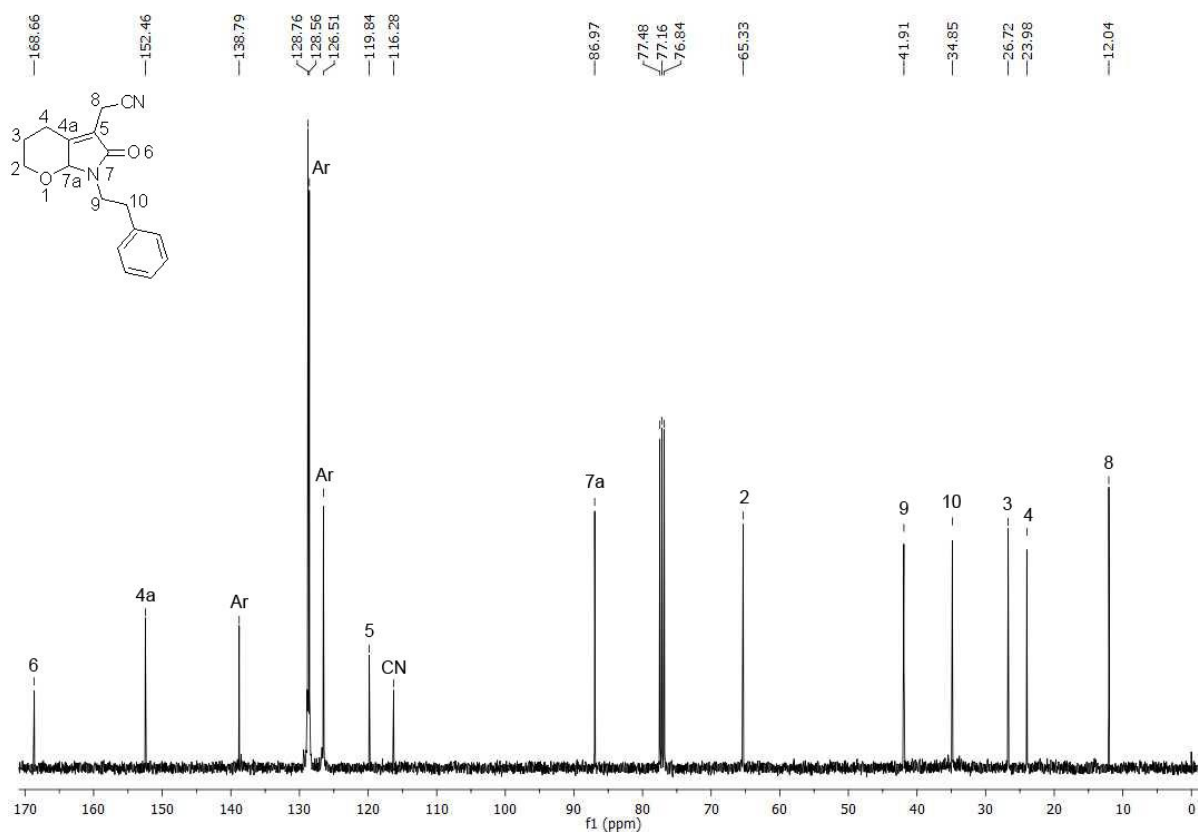


Figura 70 - Espectro de RMN ¹³C do composto **6f** registrado a 100 MHz em CDCl₃.

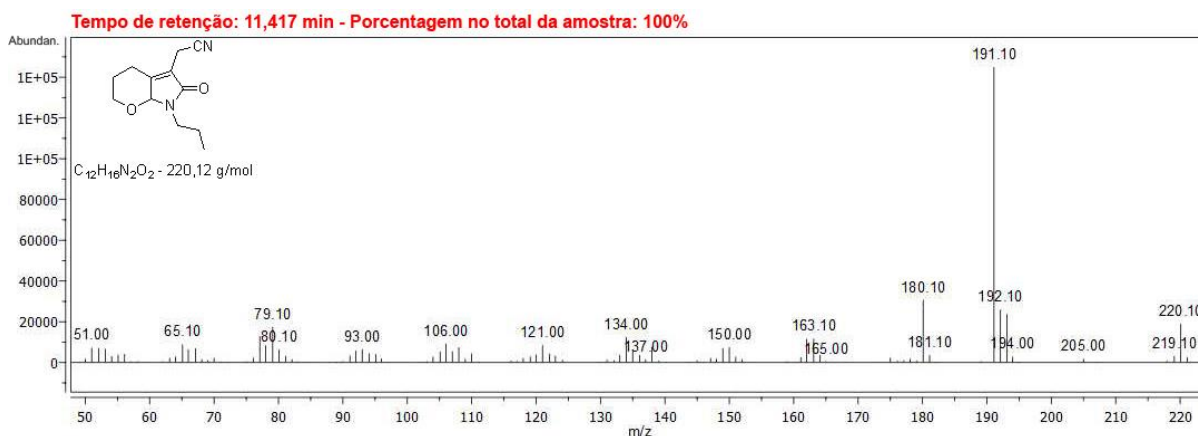


Figura 71 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **6a**.

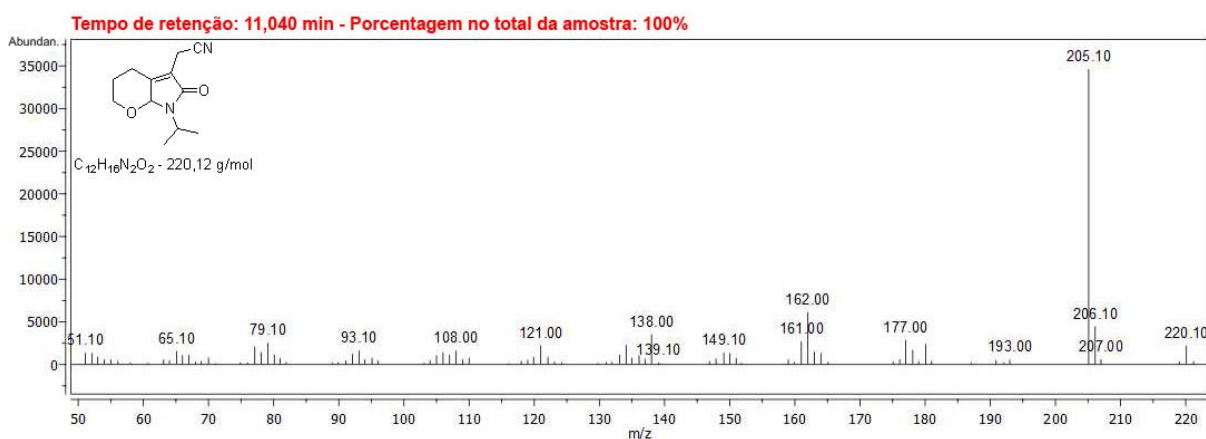


Figura 72 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **6b**.

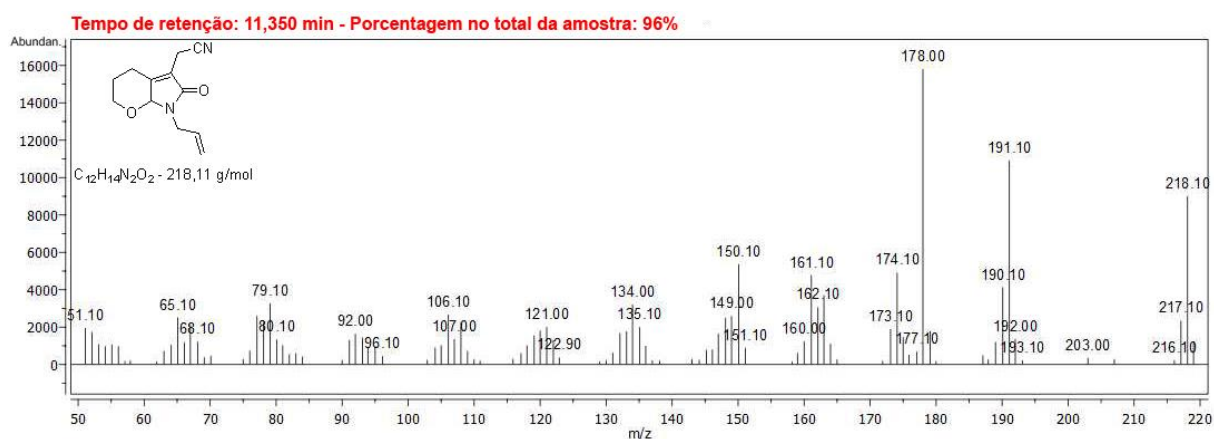
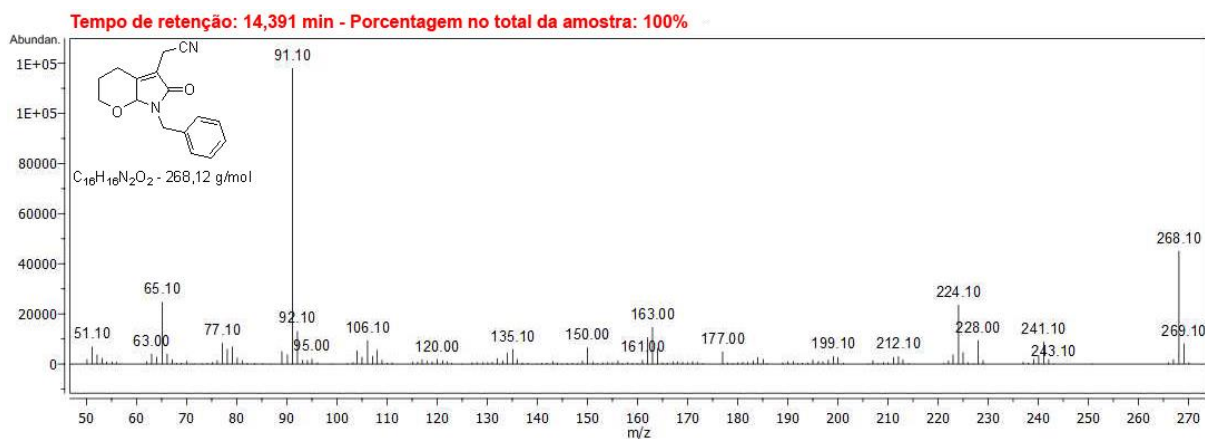
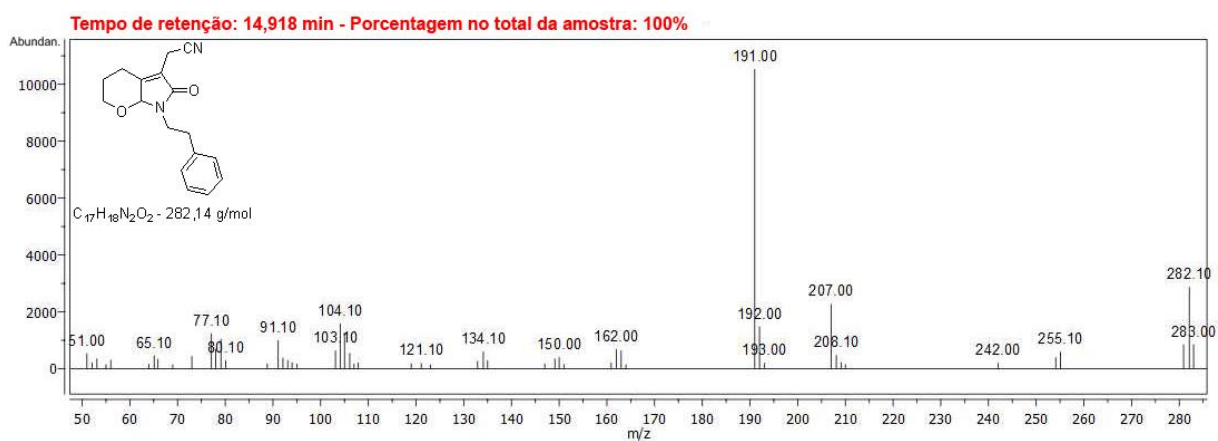


Figura 73 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **6d**.

Figura 74 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **6e**.Figura 75 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **6f**.

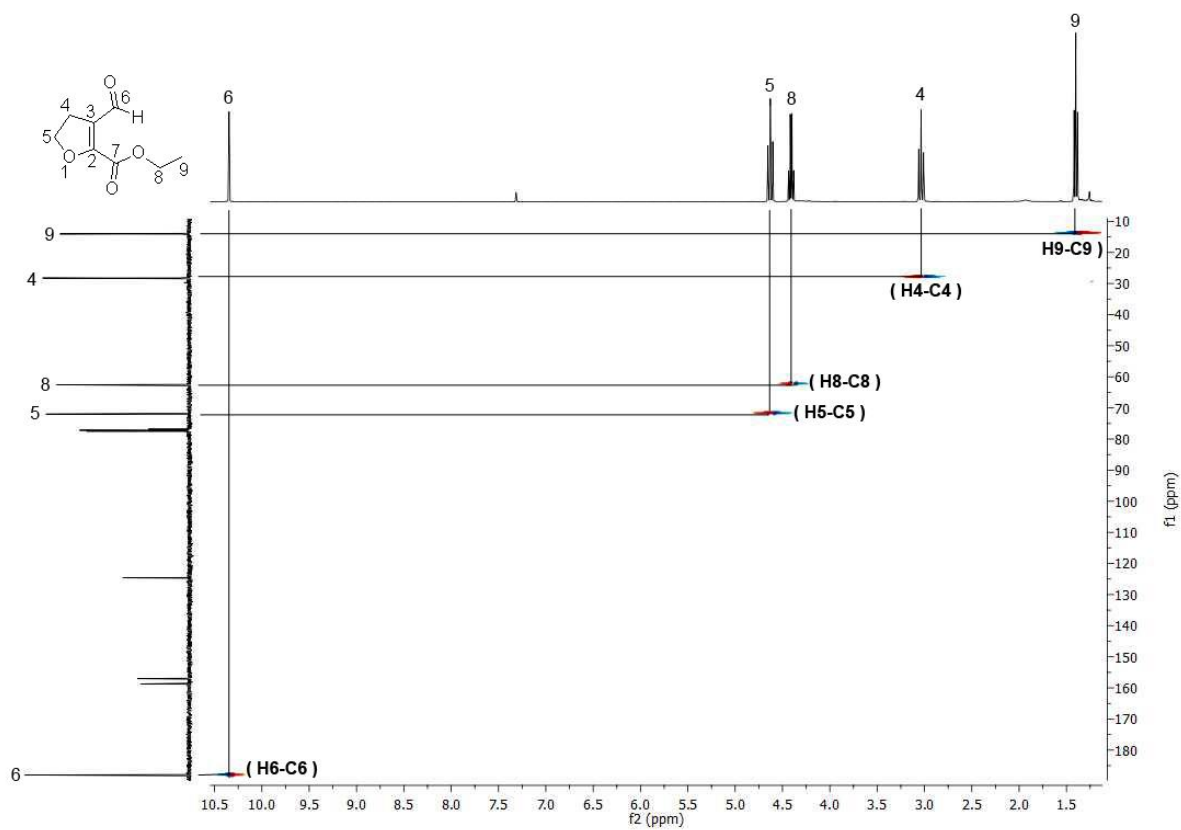


Figura 76 - Espectro de RMN 2D - HSQC do composto 7 registrado a 100 MHz em CDCl_3 .

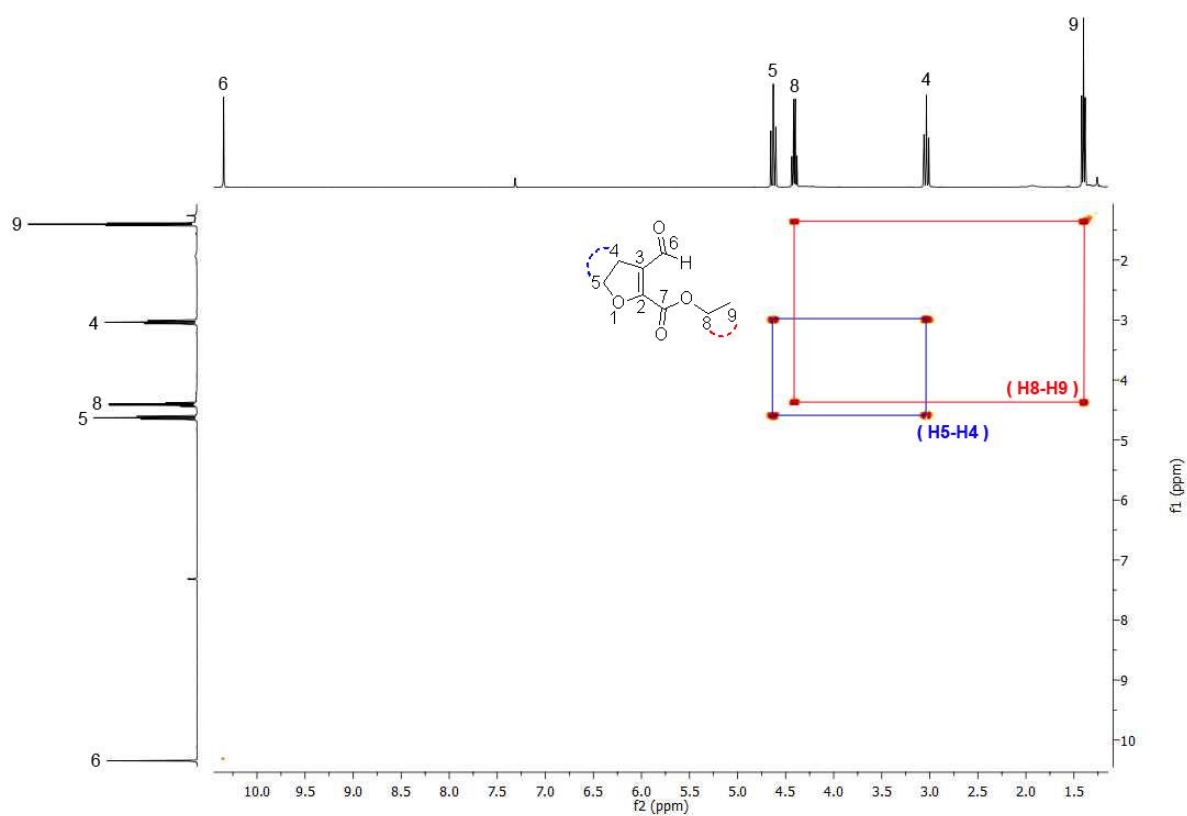


Figura 77 - Espectro de RMN 2D - COSY do composto 7 registrado a 400 MHz em CDCl_3 .

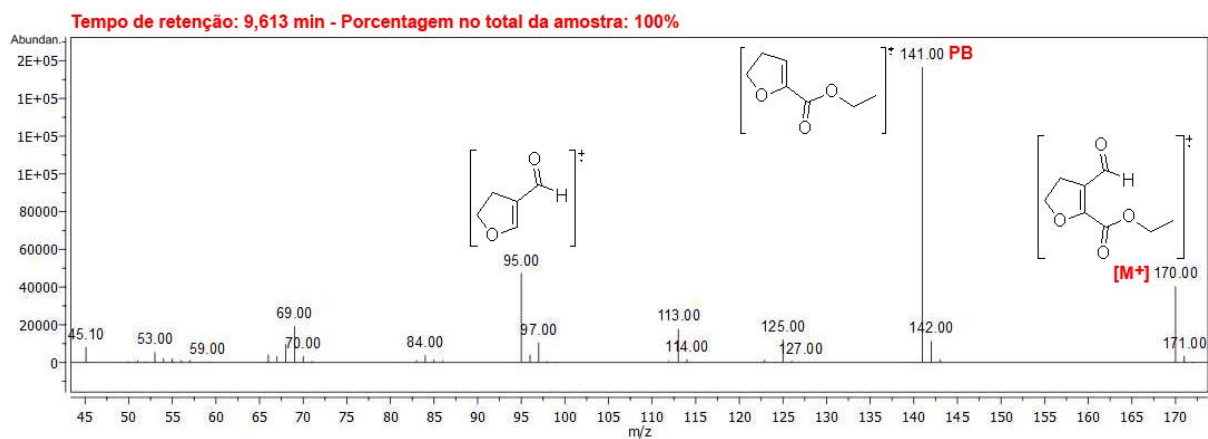


Figura 78 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 7.

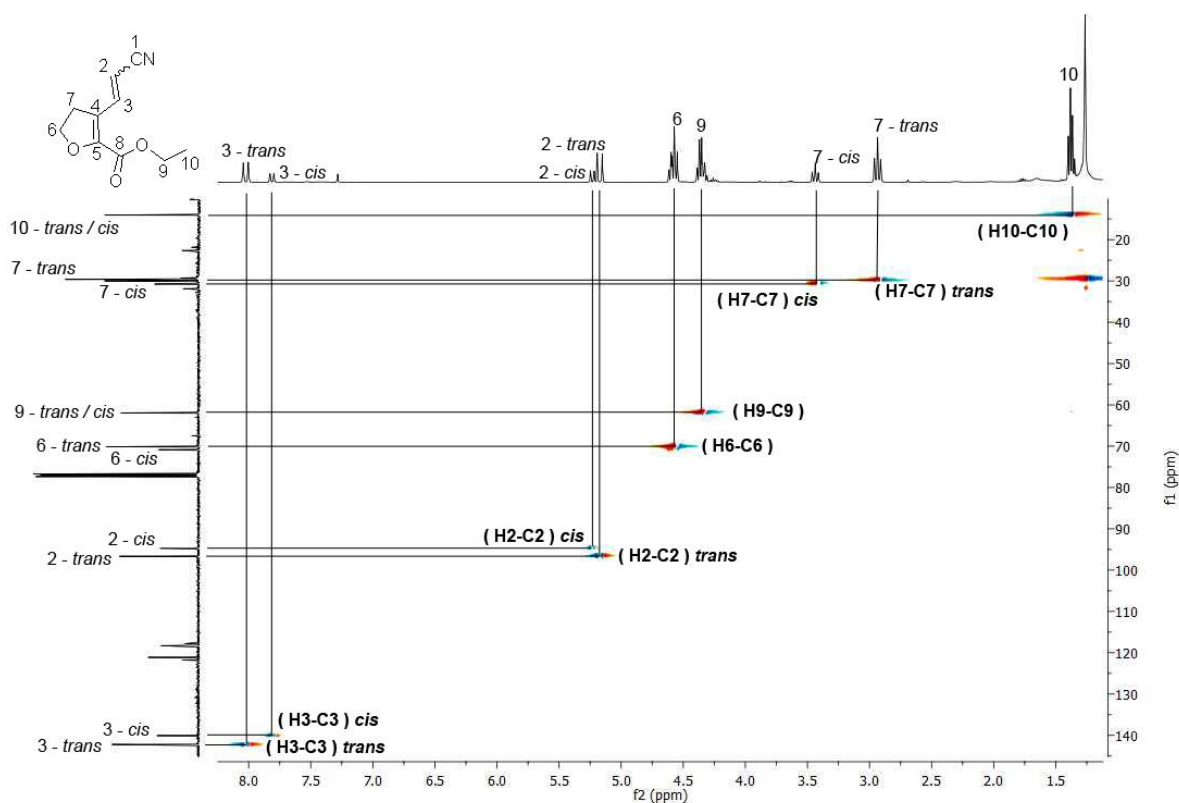


Figura 79 - Espectro de RMN 2D - HSQC do composto **8** registrado a 100 MHz em CDCl_3 .

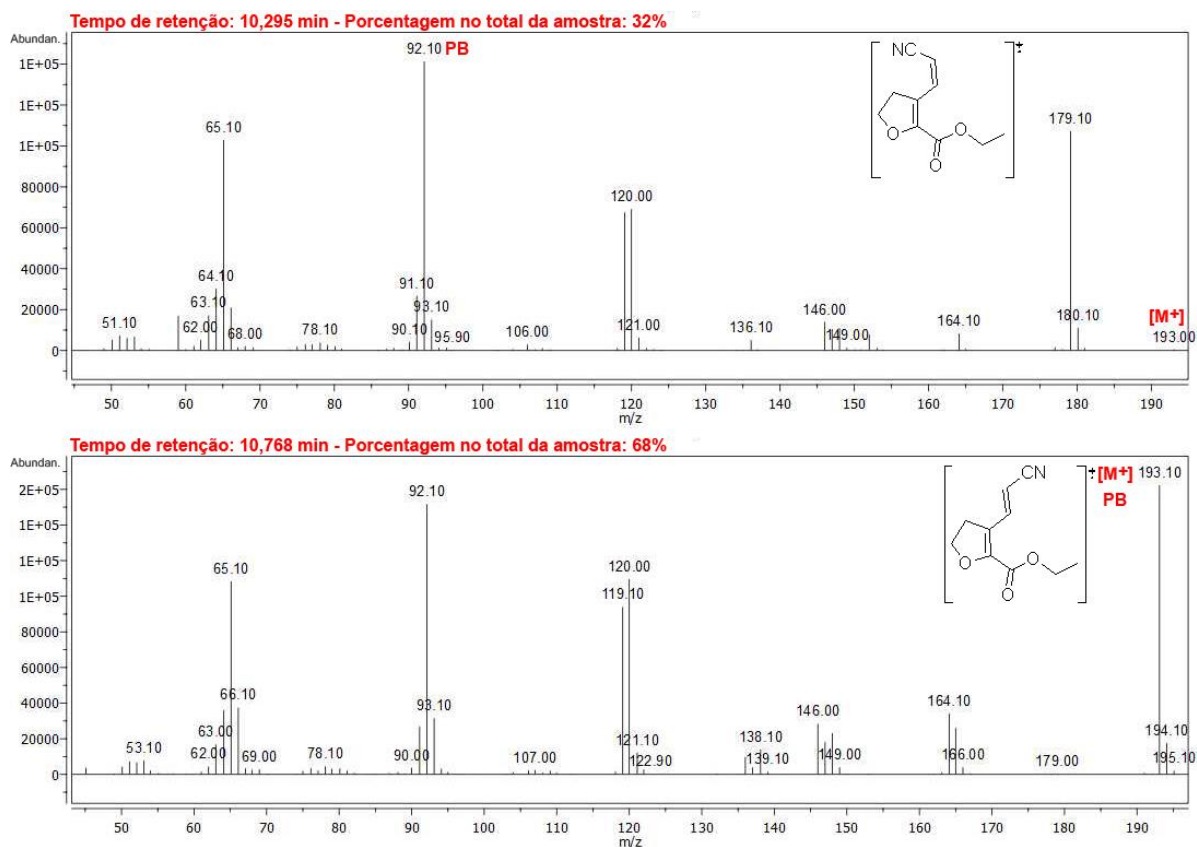


Figura 80 - Espectros de massas (EI, 70 eV) dos isômeros *cis* e *trans* do composto **8**.

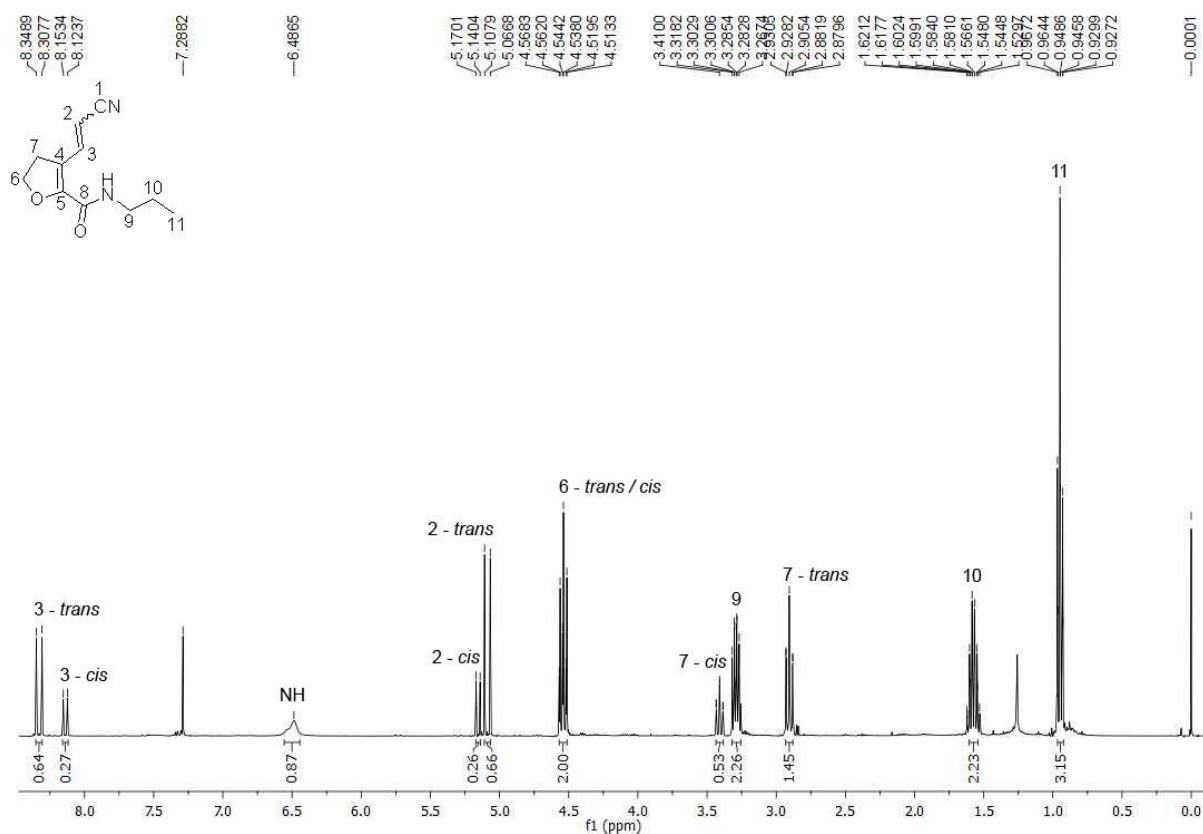


Figura 81 - Espectro de RMN ^1H do composto **9a** registrado a 400 MHz em CDCl_3 .

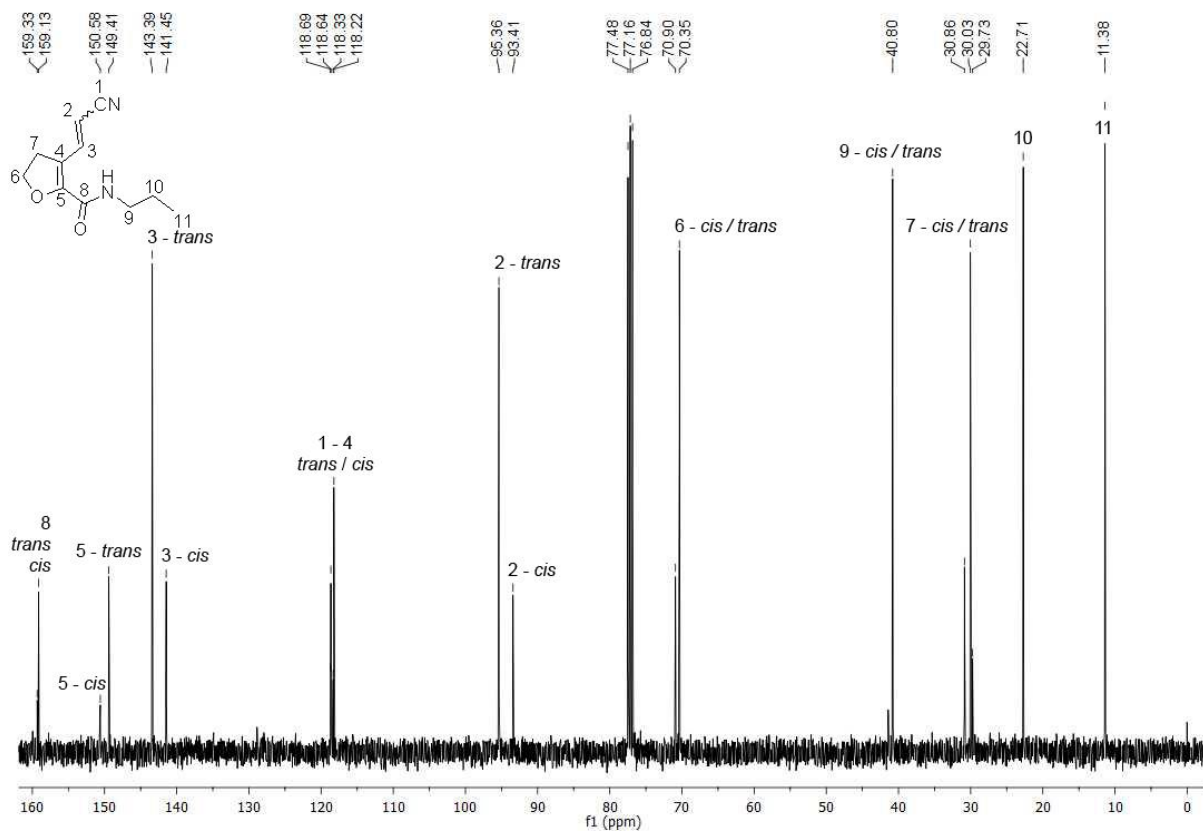


Figura 82 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **9a** registrado a 100 MHz em CDCl_3 .

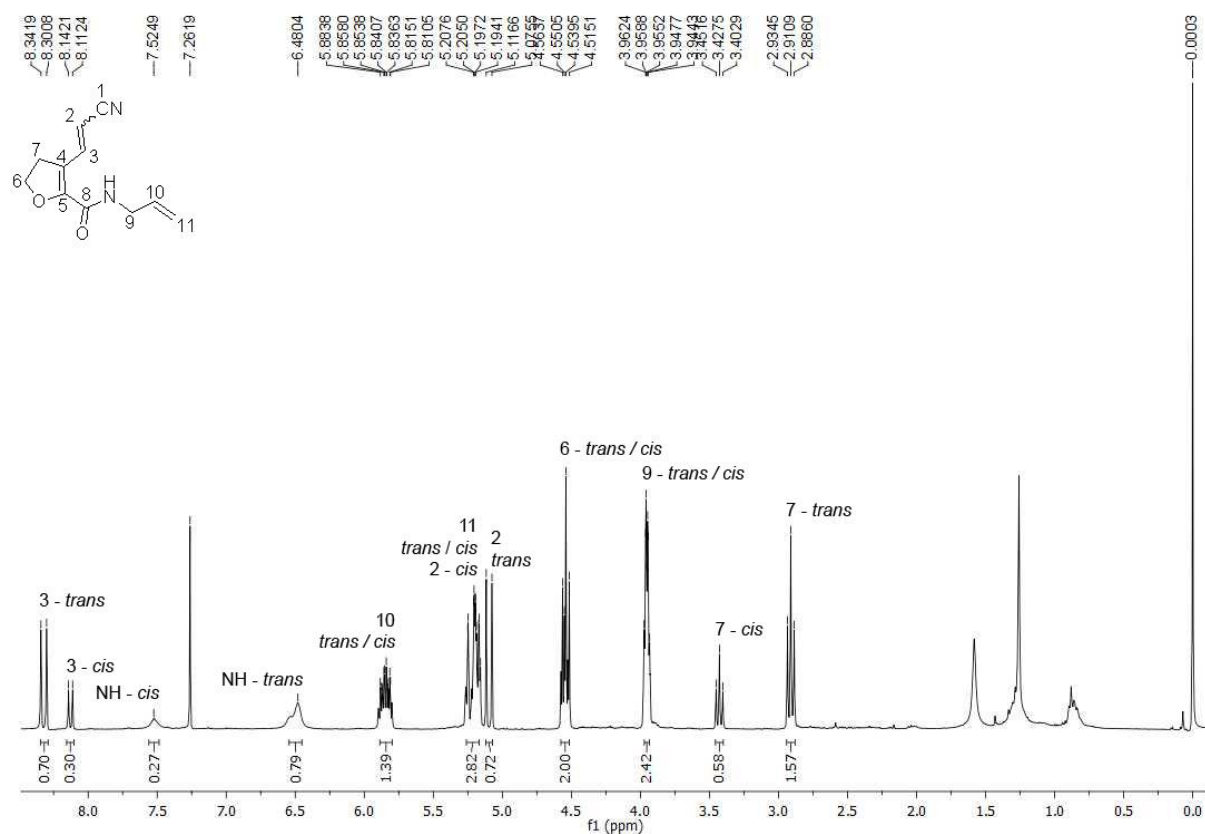


Figura 83 - Espectro de RMN ^1H do composto **9d** registrado a 400 MHz em CDCl_3 .

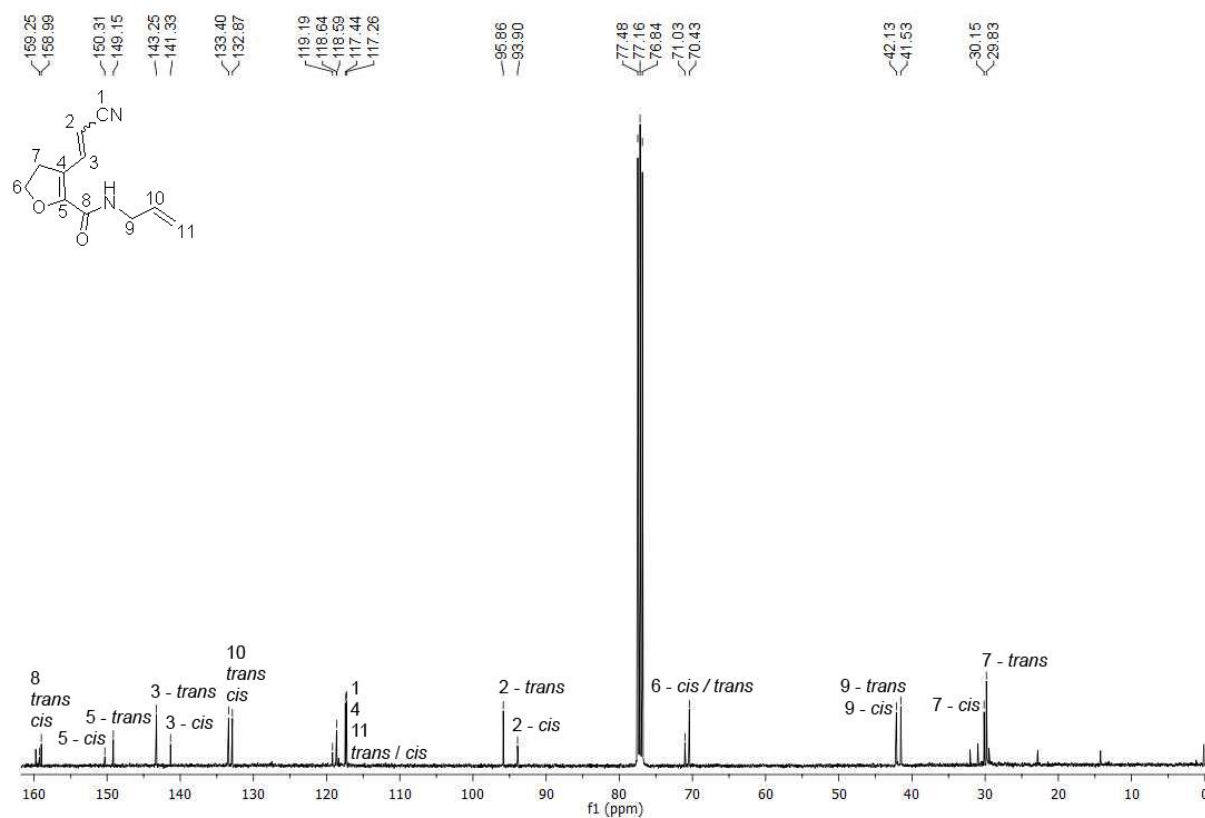


Figura 84 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **9d** registrado a 100 MHz em CDCl_3 .

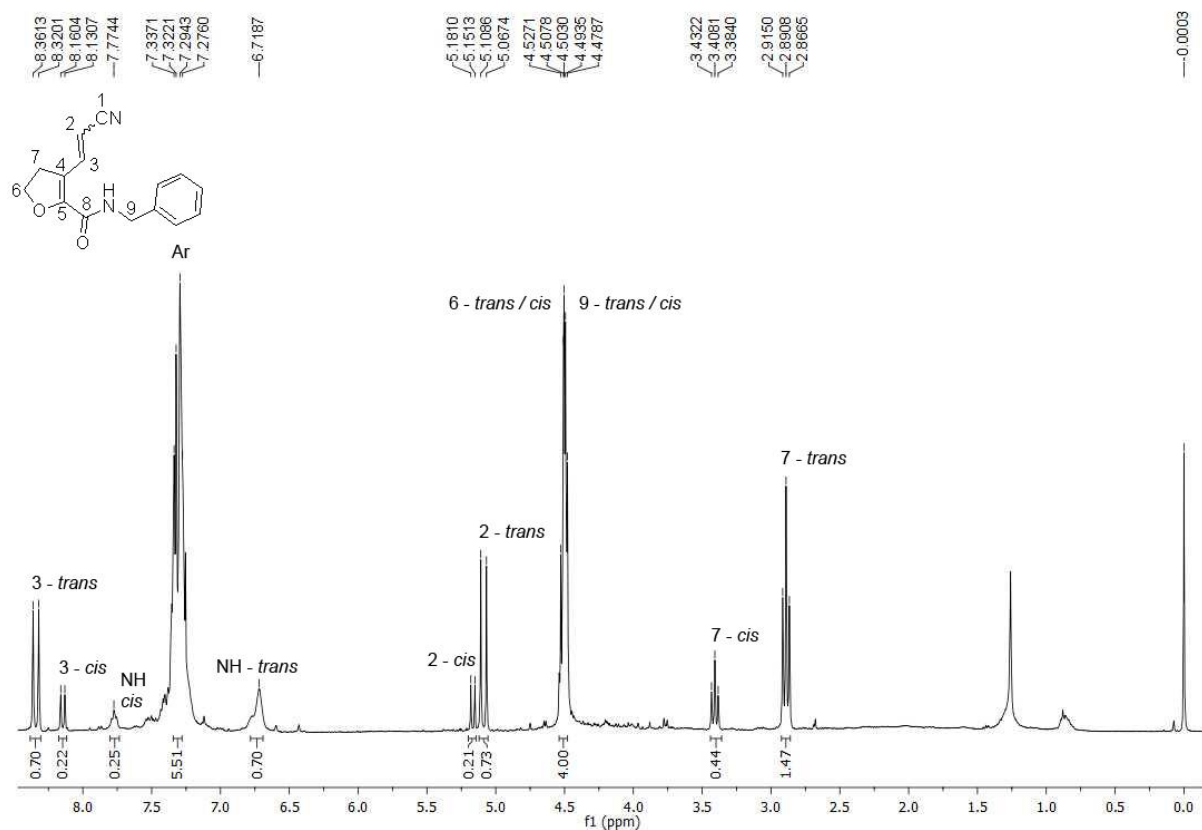


Figura 85 - Espectro de RMN ^1H do composto **9e** registrado a 400 MHz em CDCl_3 .

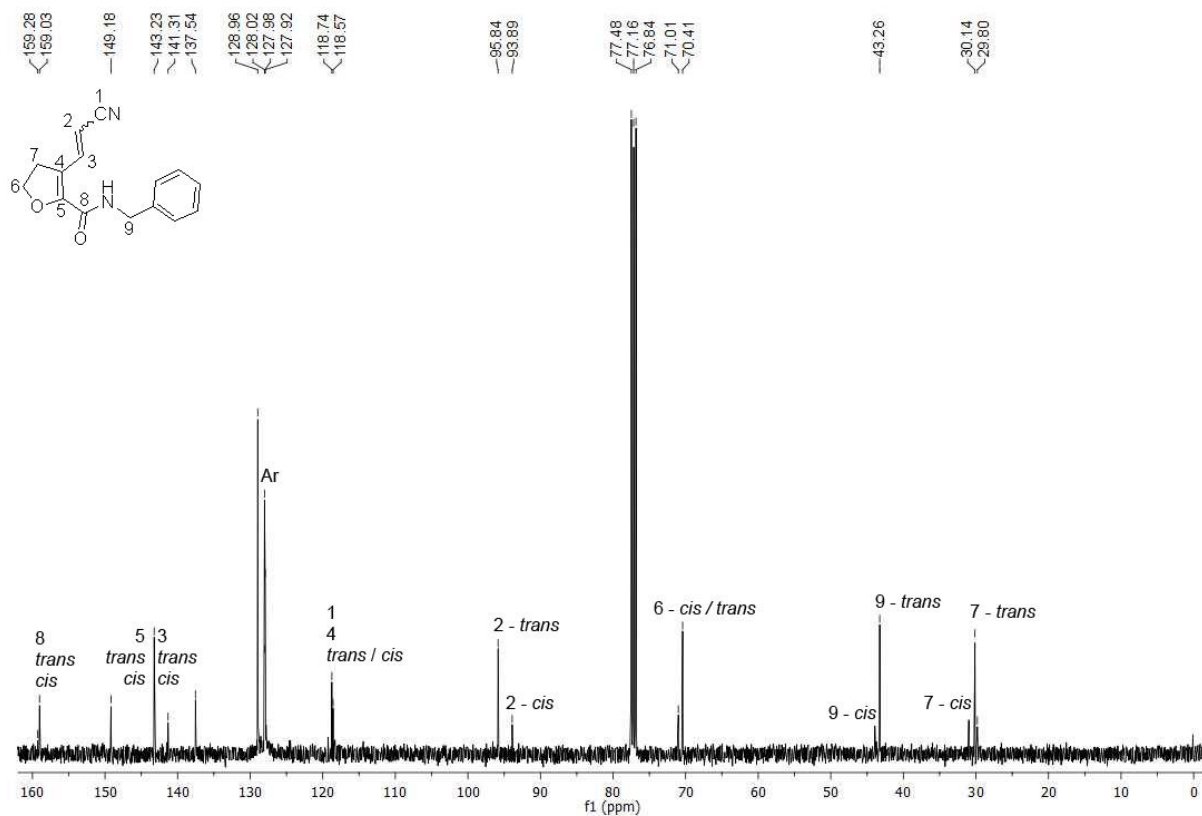


Figura 86 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **9e** registrado a 100 MHz em CDCl_3 .

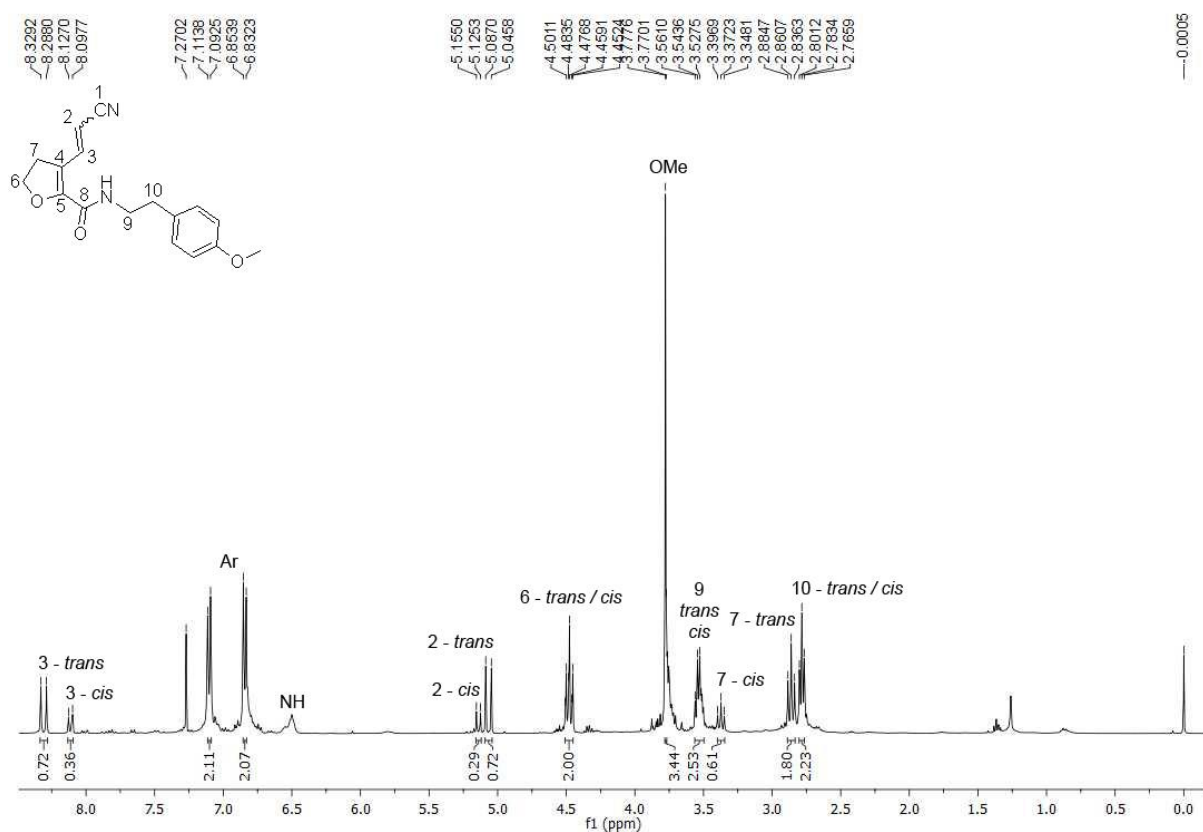


Figura 87 - Espectro de RMN ^1H do composto **9g** registrado a 400 MHz em CDCl_3 .

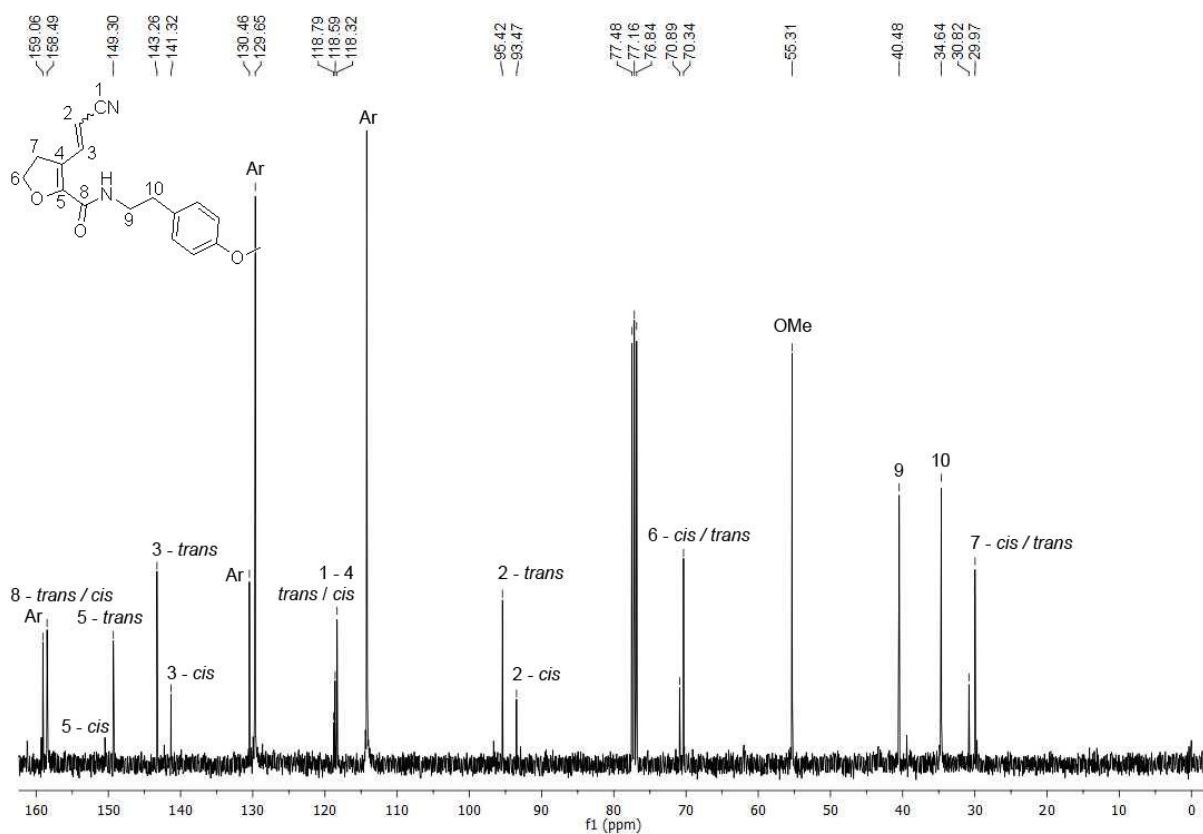


Figura 88 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **9g** registrado a 100 MHz em CDCl_3 .

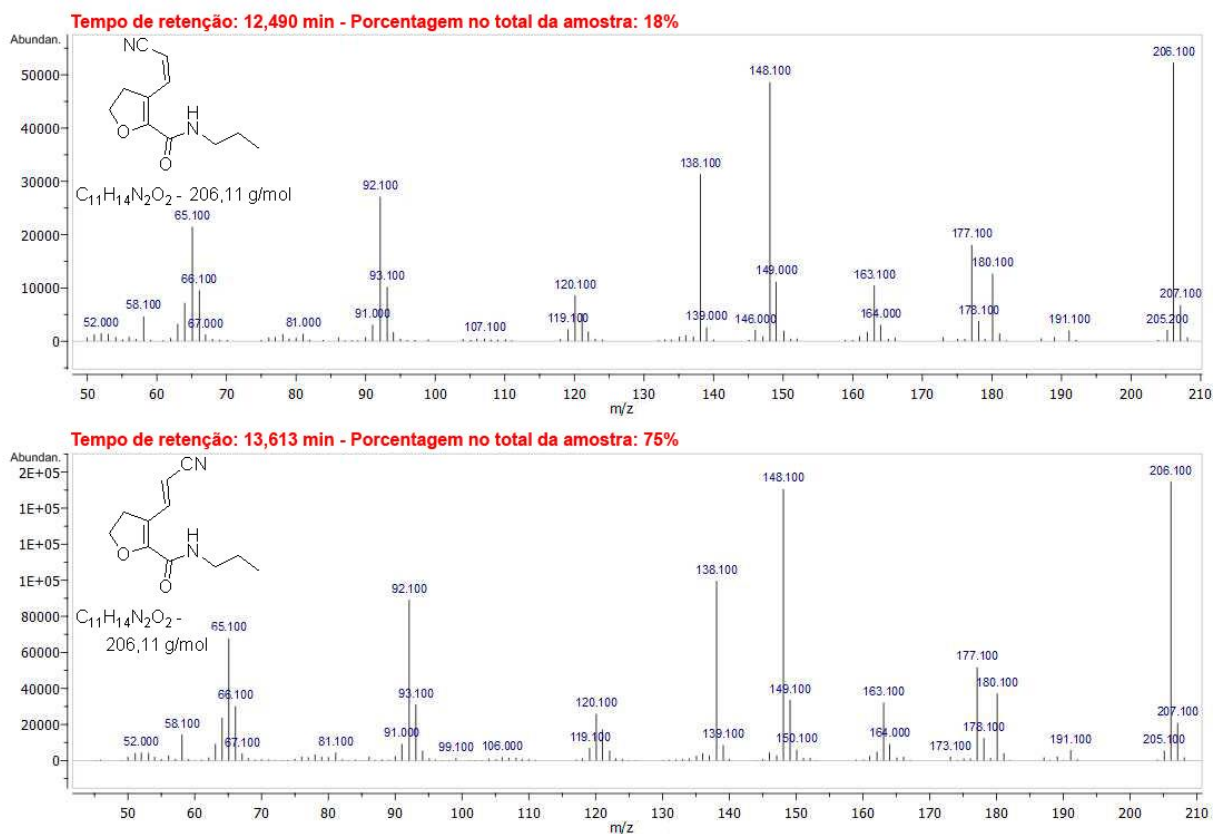


Figura 89 - Espectros de massas (EI, 70 eV) dos isômeros *cis* e *trans* do composto **9a**.

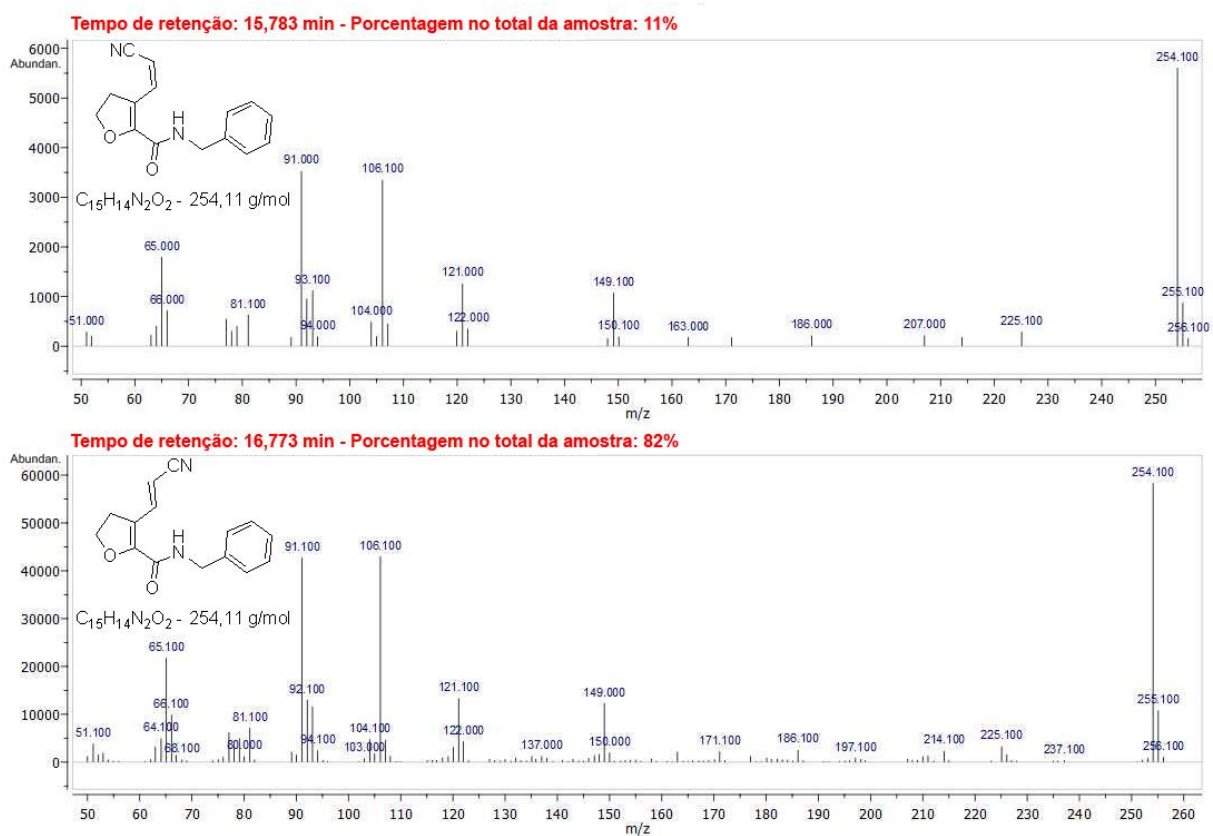


Figura 90 - Espectros de massas (EI, 70 eV) dos isômeros *cis* e *trans* do composto **9e**.

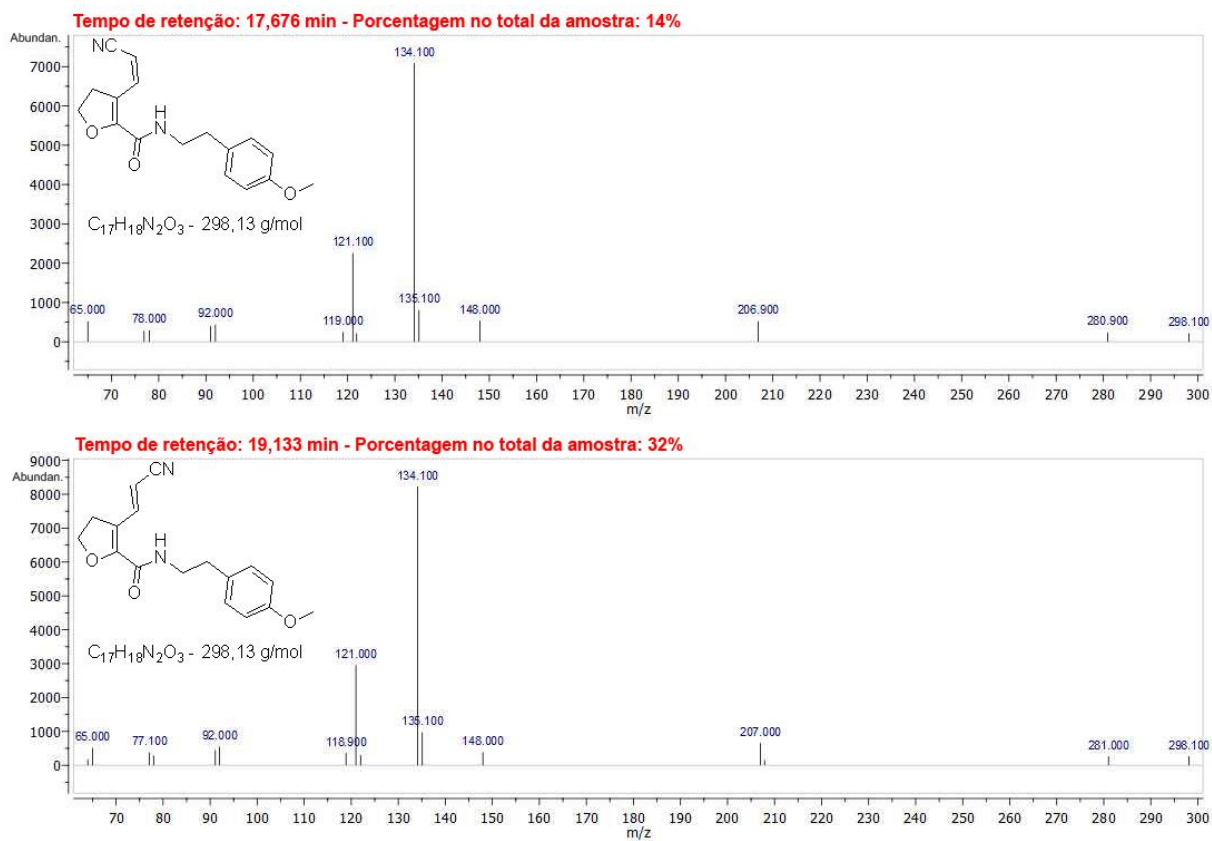


Figura 91 - Espectros de massas (EI, 70 eV) dos isômeros *cis* e *trans* do composto **9g**.

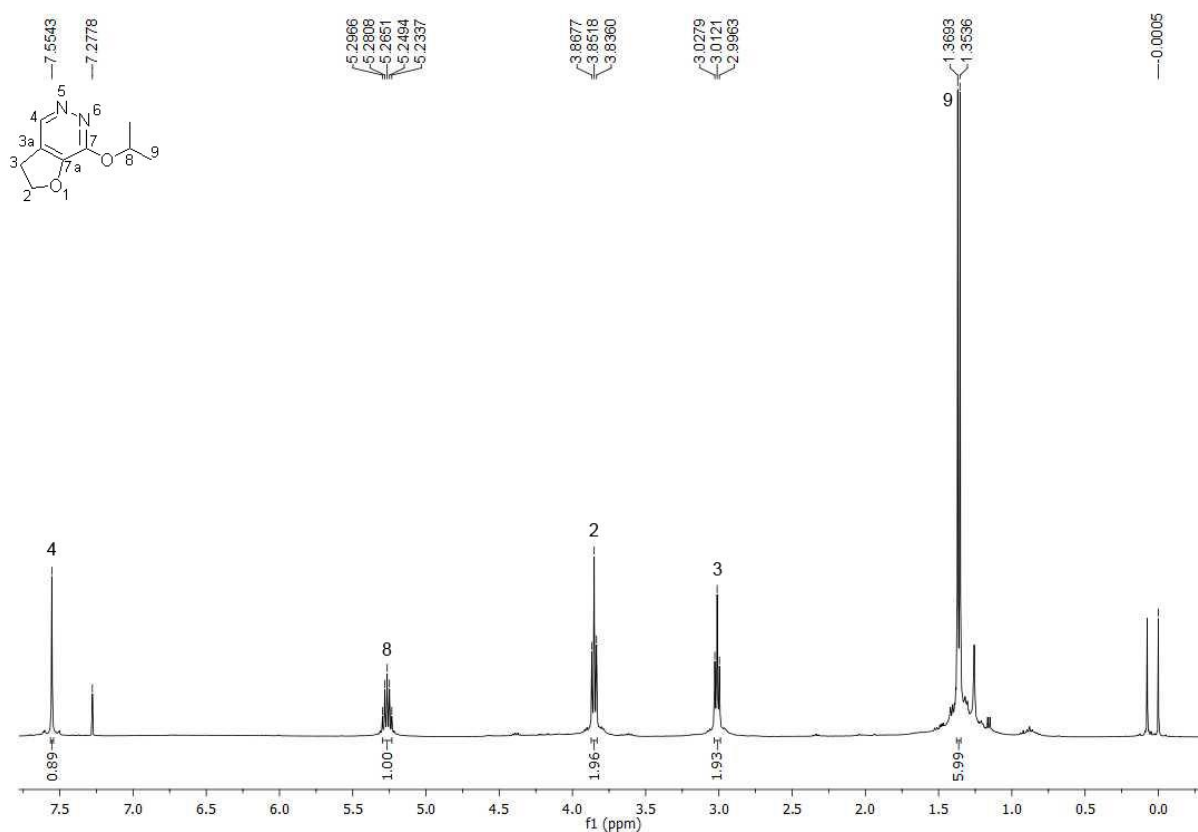


Figura 92 - Espectro de RMN ^1H do composto **13b** registrado a 400 MHz em CDCl_3 .

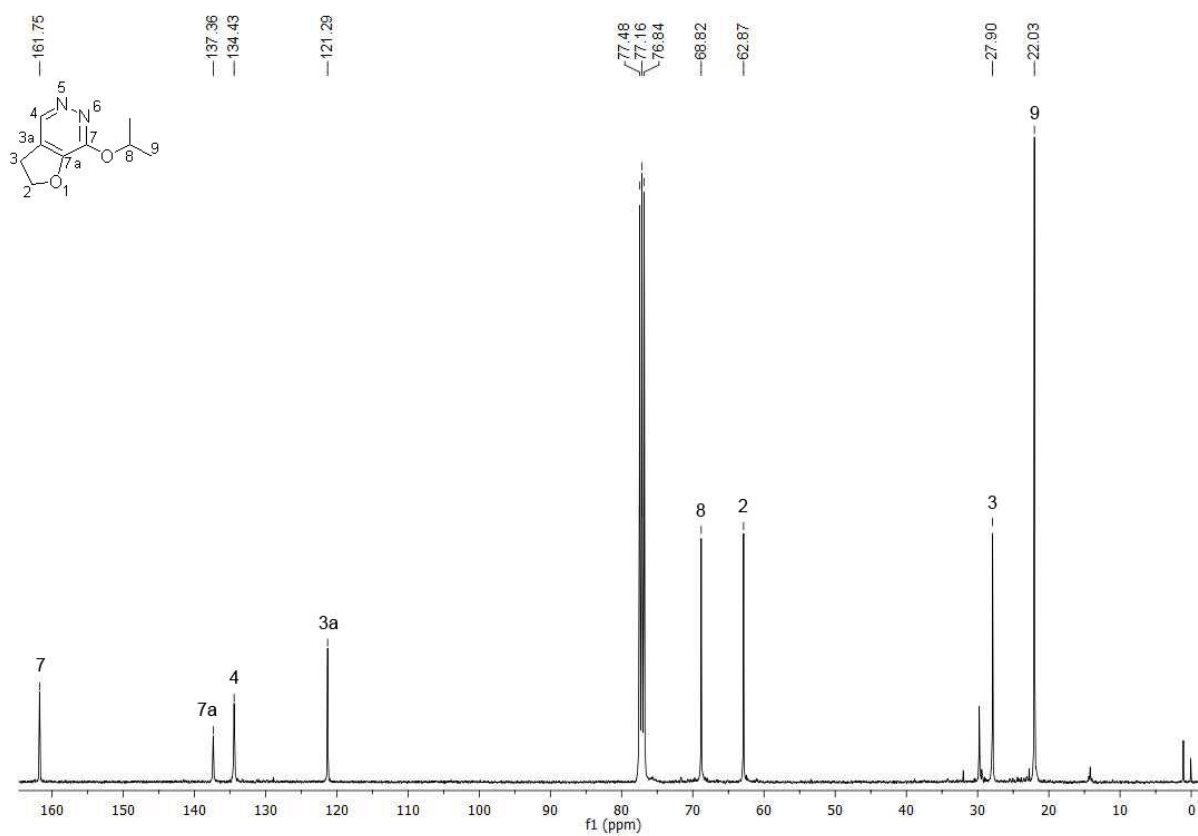


Figura 93 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **13b** registrado a 100 MHz em CDCl_3 .

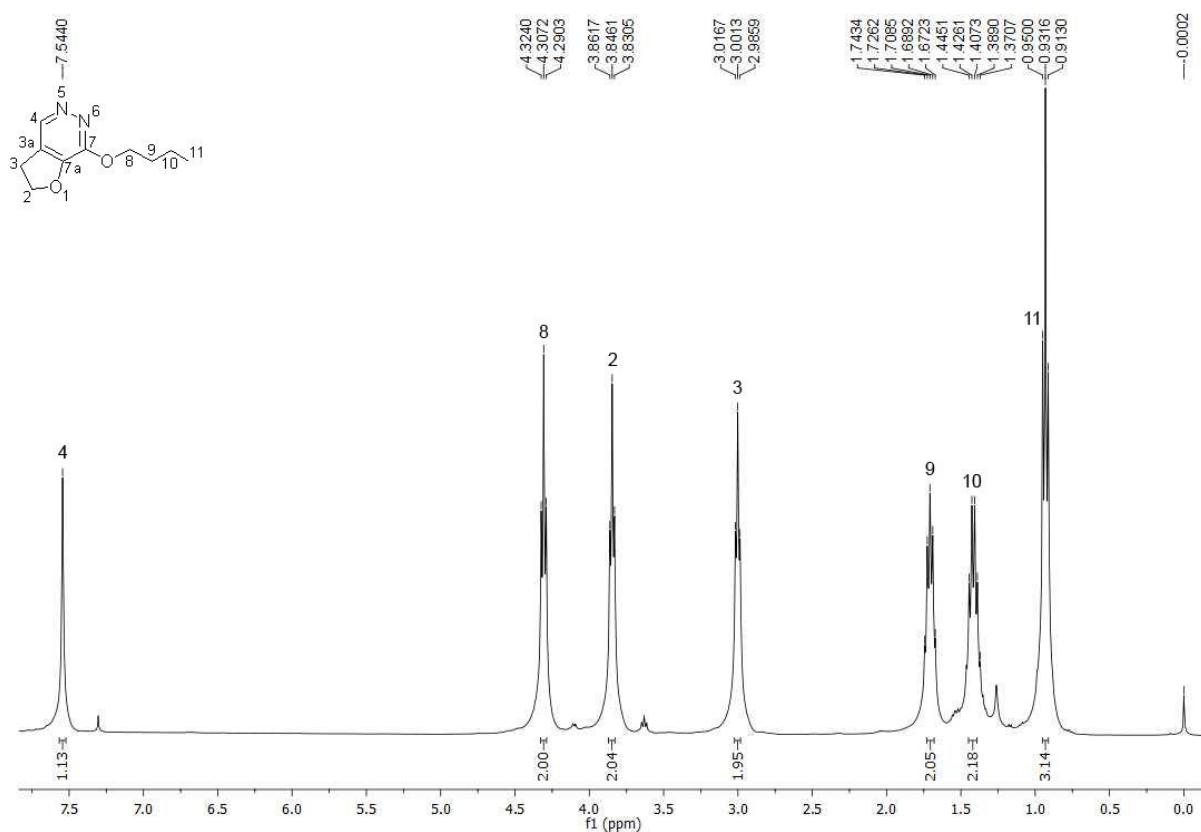


Figura 94 - Espectro de RMN ^1H do composto **13c** registrado a 400 MHz em CDCl_3 .

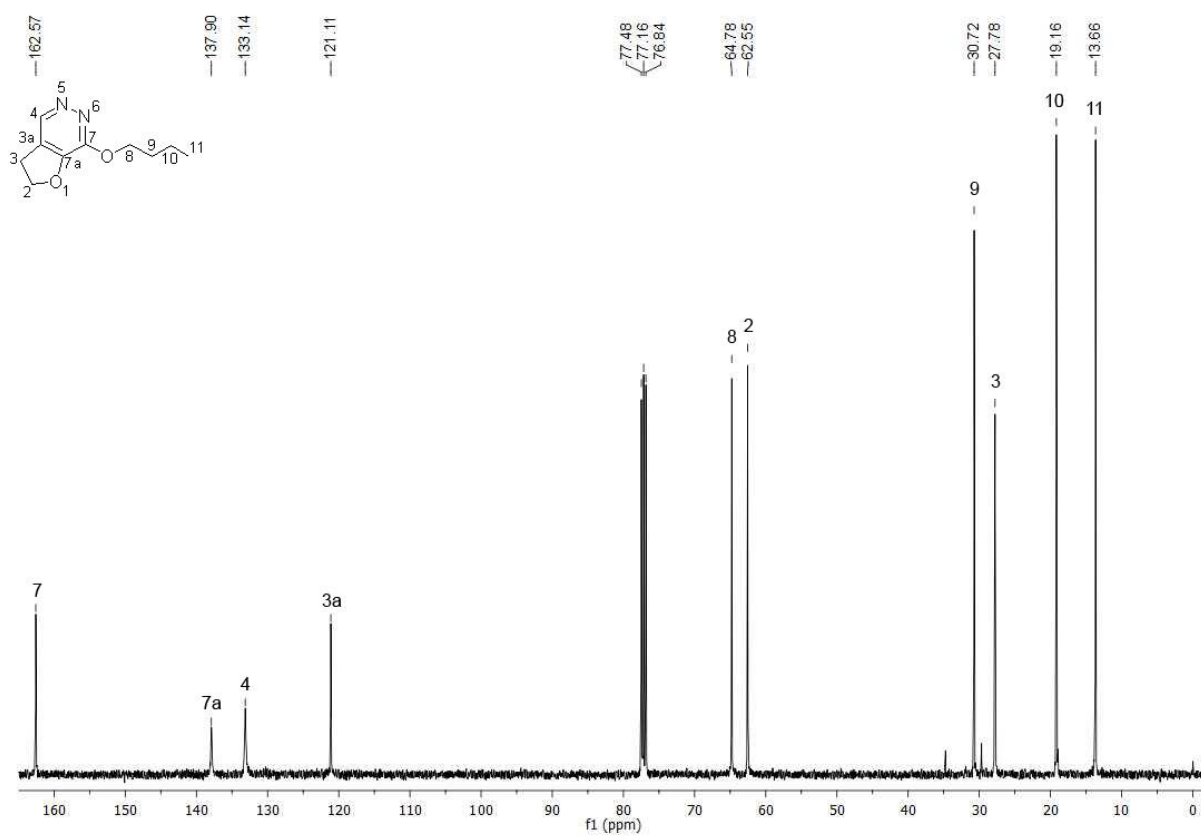


Figura 95 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **13c** registrado a 100 MHz em CDCl_3 .

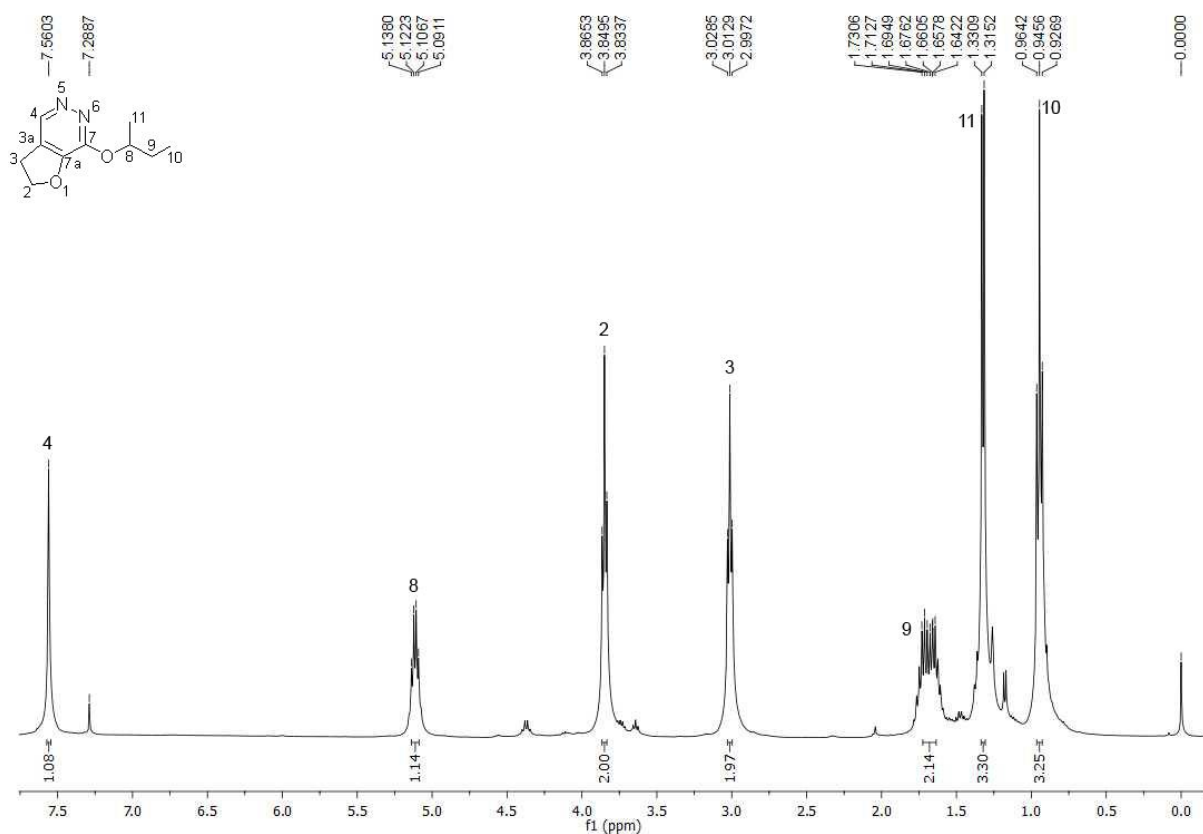


Figura 96 - Espectro de RMN ^1H do composto 13d registrado a 400 MHz em CDCl_3 .

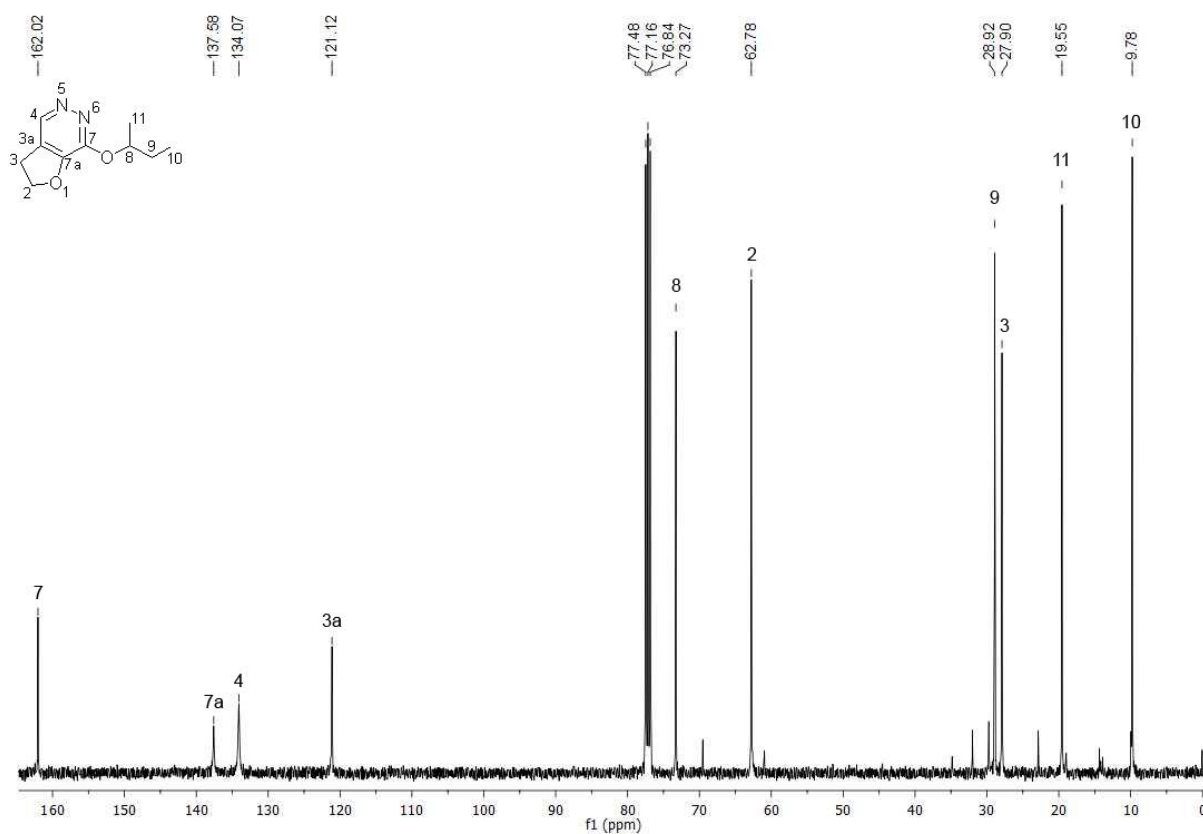


Figura 97 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 13d registrado a 100 MHz em CDCl_3 .

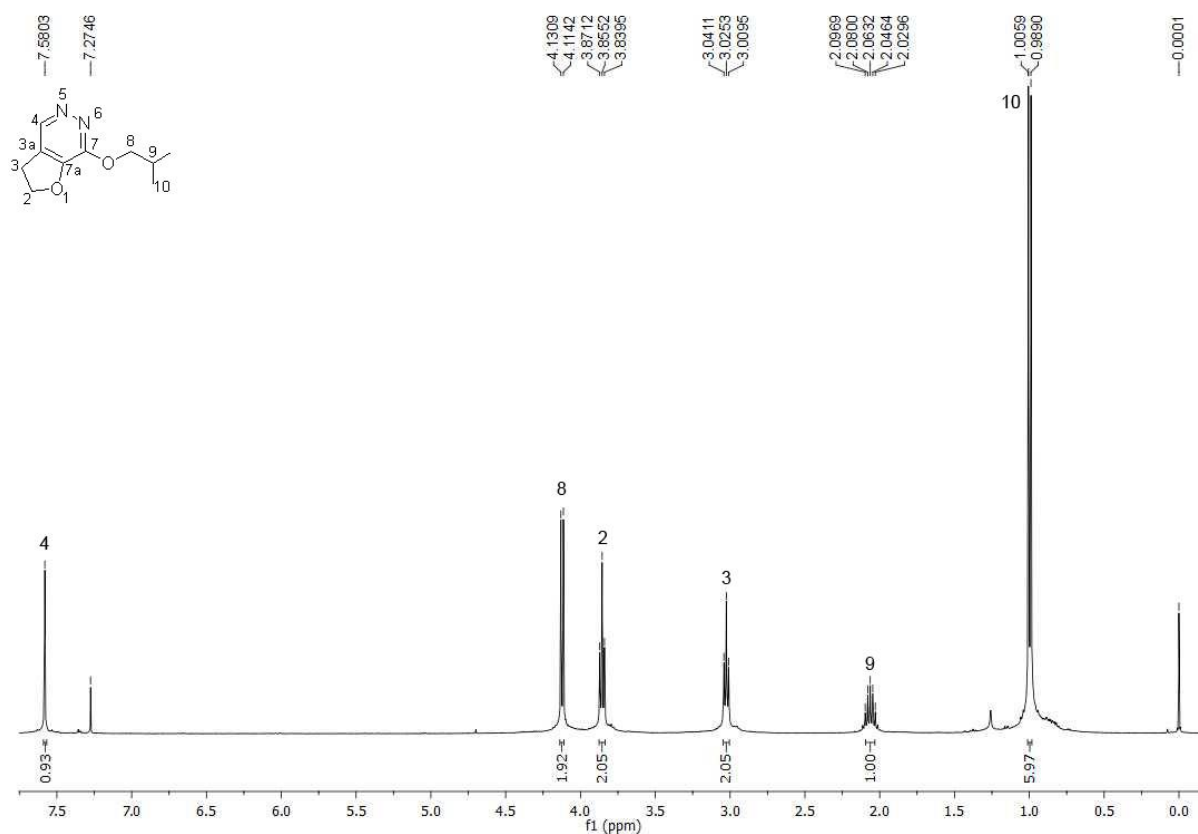


Figura 98 - Espectro de RMN ^1H do composto **13e** registrado a 400 MHz em CDCl_3 .

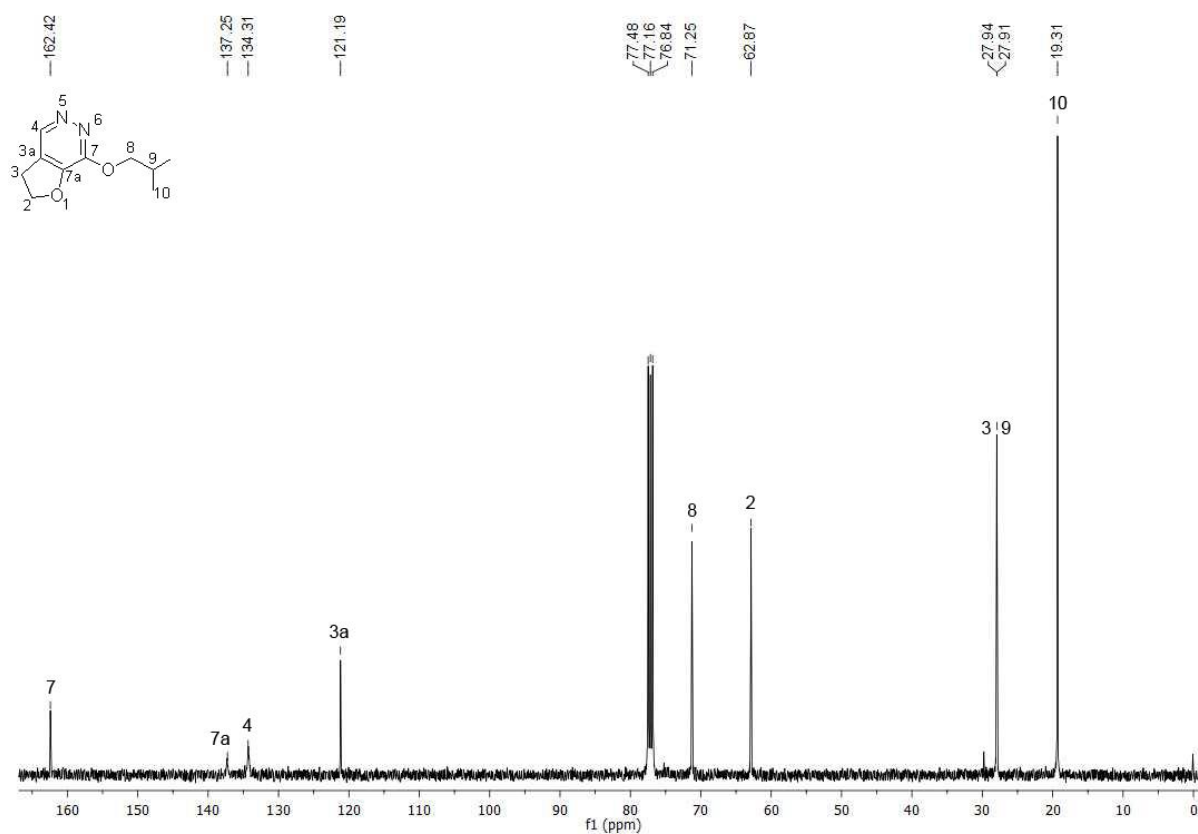


Figura 99 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **13e** registrado a 100 MHz em CDCl_3 .

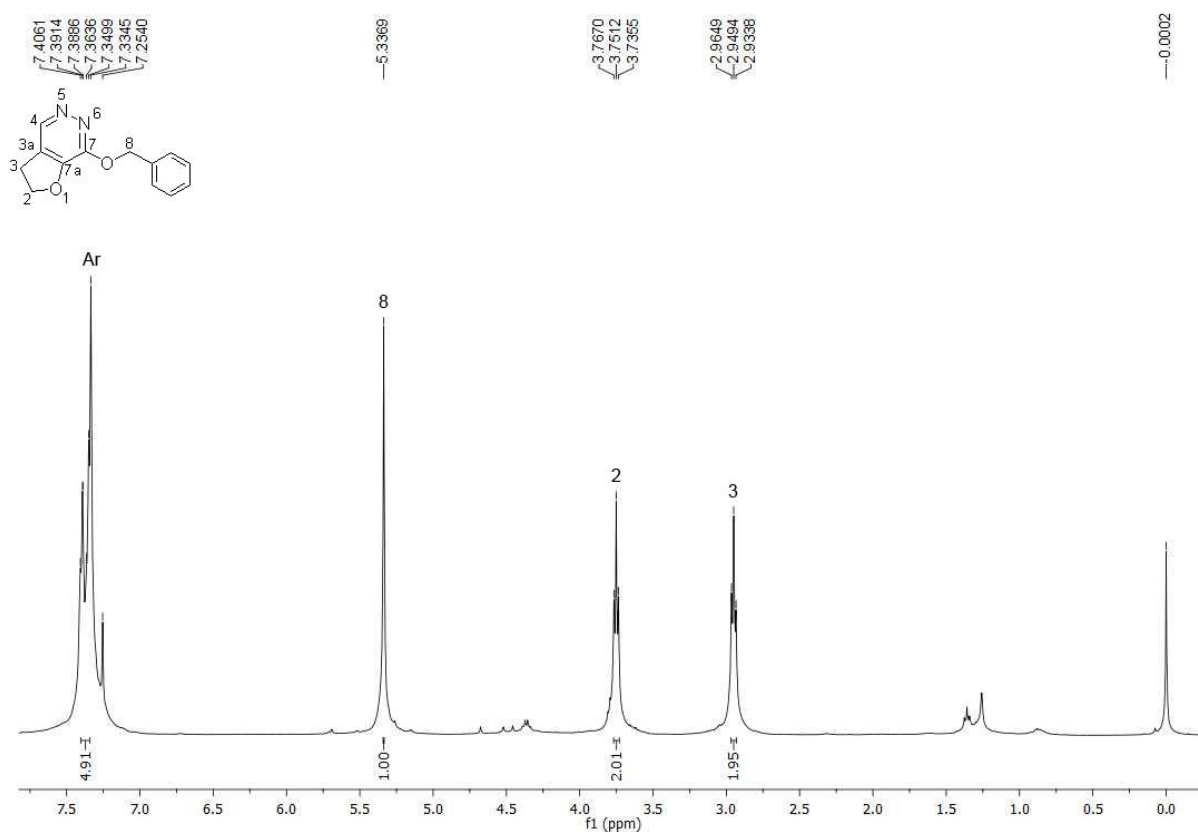


Figura 100 - Espectro de RMN ^1H do composto **13f** registrado a 400 MHz em CDCl_3 .

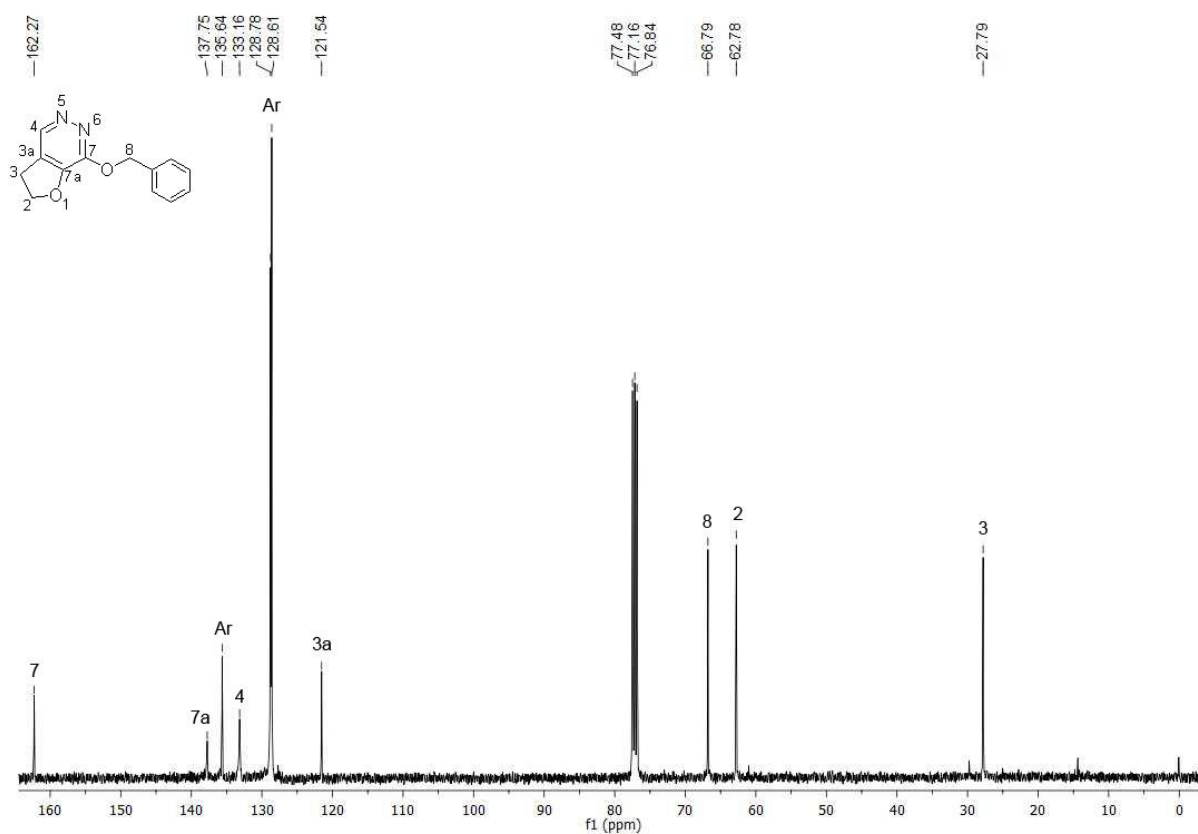


Figura 101 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **13f** registrado a 100 MHz em CDCl_3 .

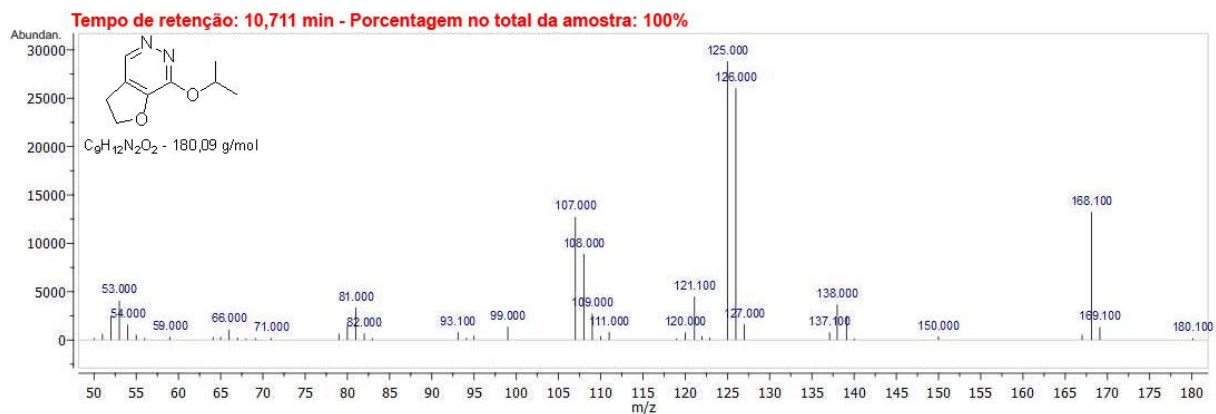


Figura 102 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 13b.

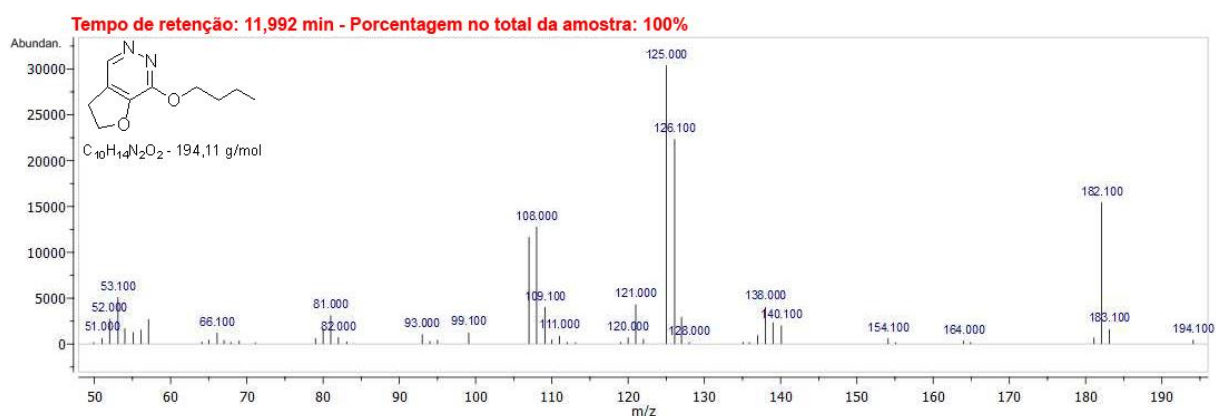


Figura 103 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 13c.

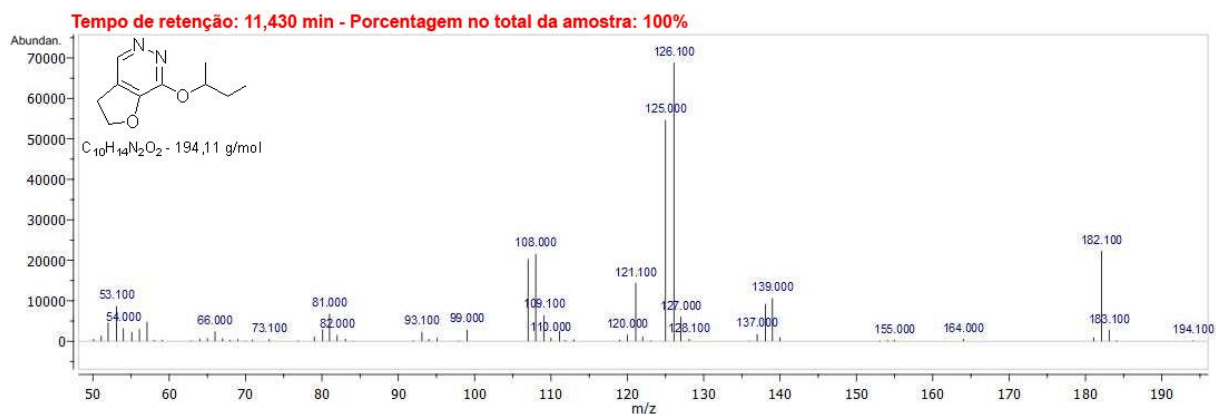


Figura 104 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 13d.

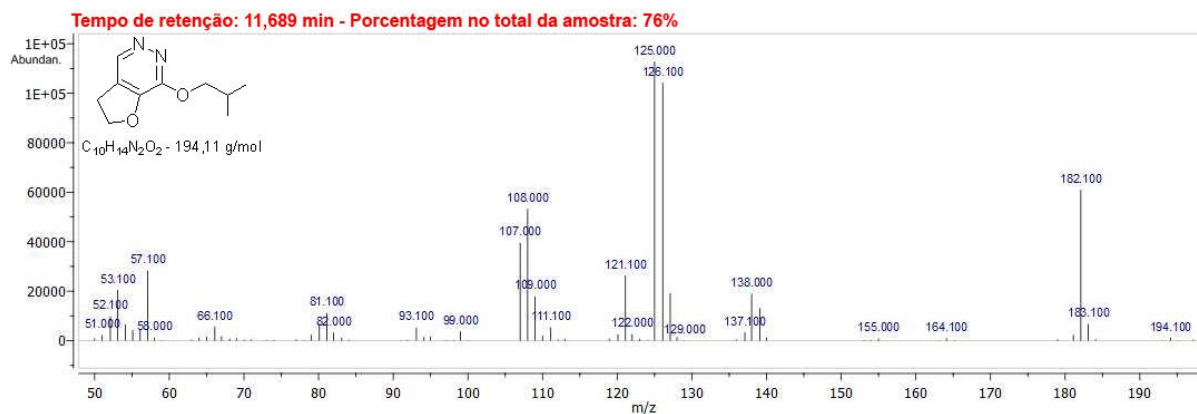


Figura 105 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 13e.